



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108712908 A

(43)申请公布日 2018.10.26

(21)申请号 201780016120.2

罗伯特·P·麦肯锡 M·H·马托

(22)申请日 2017.01.09

(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务
所(普通合伙) 11277

(30)优先权数据

62/276,803 2016.01.08 US

62/317,342 2016.04.01 US

代理人 刘新宇 李茂家

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.09.07

(51)Int.Cl.

A61K 38/00(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

C07K 7/00(2006.01)

C07K 16/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/012754 2017.01.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/120599 EN 2017.07.13

(71)申请人 梅迪托普生物科学有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 C·杜米特鲁

伊丽莎白·M·加迪纳

权利要求书13页 说明书114页

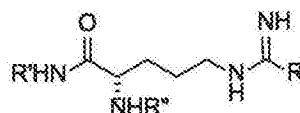
序列表286页 附图13页

(54)发明名称

自交联抗体

(57)摘要

提供的是自交联中间位使能性抗体。还提供的是使用自交联中间位使能性抗体来改变细胞表面抗原的分布的方法,用于所述方法的组合物,和制造、使用、试验、和筛选其的方法,包括治疗和诊断方法以及用途。



修饰的 Arg8

R= 烷基、取代的烷基、芳族或 NHR'''
其中 R''' = 烷基、取代的烷基、芳族

1. 一种重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段,其包含:
包含重链可变 (VH) 区、重链恒定区 (CH) 的重链或其一部分,和包含轻链可变 (VL) 区的轻链,其中各链包含氨基末端;
中间位结合位点;
包含羧基末端、刚性 α 螺旋区段、第一柔性非结构化区段、和氨基末端的接头,其中所述接头的羧基末端与所述重链或所述轻链的氨基末端偶联;和
环肽,其中所述环肽与所述接头的氨基末端偶联,并且其中所述环肽不与所述中间位结合位点结合。
2. 根据权利要求1所述的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段,其中所述接头的羧基末端和所述环肽相隔10-120埃之间、包括约10-100埃和10-80埃的距离。
3. 根据权利要求1-2任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述接头的刚性 α 螺旋区段包含所述接头的羧基末端。
4. 根据权利要求1-3任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述接头的第一柔性非结构化区段包含所述接头的氨基末端。
5. 根据权利要求1-3任一项所述的重组中间位使能性抗体,其中
所述轻链或重链的氨基末端与所述接头的刚性 α 螺旋区段的羧基末端偶联;
所述接头的第一柔性非结构化区段的羧基末端与所述接头的刚性 α 螺旋区段的氨基末端偶联;
和所述环肽与所述接头的第一柔性非结构化区段的氨基末端偶联。
6. 根据权利要求1-5任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述接头另外包含第二柔性非结构化区段。
7. 根据权利要求6任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述接头的第二柔性非结构化区段包含所述接头的羧基末端。
8. 根据权利要求6或7所述的重组中间位使能性抗体,其中
所述轻链或重链的氨基末端与所述接头的第二柔性非结构化区段的羧基末端偶联;
所述接头的刚性 α 螺旋区段的羧基末端与所述接头的第二柔性非结构化区段的氨基末端偶联;
所述接头的第一柔性非结构化区段的羧基末端与所述接头的刚性 α 螺旋区段的氨基末端偶联;和
所述环肽与所述接头的氨基末端偶联。
9. 根据权利要求1-8任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述刚性 α 螺旋区段包含选自由SEQ ID NOS:266-274组成的组的序列。
10. 根据权利要求1-9任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述接头的第一柔性非结构化区段包含SEQ ID NO:265。
11. 根据权利要求6-10任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述接头的第二柔性非结构化区段包含SEQ ID NO:265。
12. 根据权利要求1-11任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述环肽能够与第二中间位使能性抗体的中间位结合位点结合。
13. 根据权利要求1-12任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所

述环肽包含中间位。

14. 根据权利要求13中所述的中间位,所述中间位包含具有下式的肽:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (式V)

其中:

X1为Cys、Gly、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、 β -叠氮丙氨酸、或不存在;

X2为Gln或不存在;

X3为Phe、Tyr、 β , β' -二苯基-Ala、His、Asp、2-溴-L-苯丙氨酸、3-溴-L-苯丙氨酸、4-溴-L-苯丙氨酸、Asn、Gln、经修饰的Phe、水合性的含有羰基的残基、或含有硼酸的残基;

X4为Asp或Asn;

X5为Leu; β , β' -二苯基-Ala;Phe;苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物;水合性的含有羰基的残基;或含有硼酸的残基;

X6为Ser或Cys;

X7为Thr、Ser或Cys;

X8为Arg、经修饰的Arg、或水合性的含有羰基的残基或者含有硼酸的残基;

X9为Arg或Ala;

X10为Leu;Gln;Glu; β , β' -二苯基-Ala;Phe;苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物;水合性的含有羰基的残基;或含有硼酸的残基;

X11为Lys;和

X12为Cys、Gly、7-氨基庚酸、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、炔丙基甘氨酸、天冬氨酸、异天冬氨酸、或不存在。

15. 根据权利要求1中所述的中间位,所述中间位包含选自由SEQ ID NO:1、2、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、186、187、188、189、和207组成的组的氨基酸序列,或源自其的环肽。

16. 根据权利要求1-15任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中:

所述重链可变(VH)区包含选自由SEQ ID NO:260-261组成的组的氨基酸序列;

所述轻链可变(VL)区包含选自由SEQ ID NO:258-259组成的组的氨基酸序列;

所述刚性 α 螺旋区段包含选自由SEQ ID NO:266-274组成的组的氨基酸序列;

所述第一柔性非结构化区段包含SEQ ID NO:265的氨基酸序列;和

所述环肽包含选自由SEQ ID NO:1、2、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、186、187、188、189、或207组成的组的氨基酸序列,或源自其的环肽。

17. 一种重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段,其包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:255、256、277、278、279、280、或282的氨基酸序列。

18. 根据权利要求1-17任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述中间位使能性抗体或抗原结合片段与细胞表面抗原特异性结合。

19. 根据权利要求1-18任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述中间位使能性抗体或抗原结合片段与由细胞或其组织的疾病或病症表达的抗原特异性结合。

20. 根据权利要求19所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述疾病或病症为癌症。

21. 根据权利要求1-20任一项所述的中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述中间位使能性抗体或抗原结合片段与选自以下组成的组的抗体或其抗原结合片段竞争抗原结合、或结合相同的表位:阿巴伏单抗、阿昔单抗、阿达木单抗、阿德木单抗、阿仑单抗、阿妥莫单抗、喷替酸阿妥莫单抗、安那莫单抗、麻安莫单抗、阿西莫单抗、阿利珠单抗、巴利昔单抗、贝妥莫单抗、依妥莫单抗、贝利木单抗、贝纳利珠单抗、贝伐珠单抗、布妥昔单抗、卡那单抗、卡罗单抗、卡罗单抗喷地肽、卡妥索单抗、赛妥珠单抗、替坦司可利妥珠单抗、达克珠单抗、地诺单抗、依库利珠单抗、依决洛单抗、依法利珠单抗、艾瑞西珠单抗、厄马索单抗、法索单抗、芳妥珠单抗、吉妥珠单抗、林妥珠单抗、吉利妥昔单抗、戈利木单抗、异贝莫单抗、伊戈伏单抗、英夫利昔单抗、易普利单抗、拉贝珠单抗、美泊利单抗、莫罗单抗、莫罗单抗-CD3、那他珠单抗、奈昔木单抗、尼妥珠单抗、奥法木单抗、奥玛珠单抗、奥戈伏单抗、帕利珠单抗、帕尼单抗、兰尼单抗、利妥昔单抗、沙妥莫单抗、硫索单抗、异贝莫单抗、替伊莫单抗、托珠单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、优特克单抗、维西珠单抗、伏妥昔单抗、扎芦木单抗、布罗达单抗、安芦珠单抗、巴匹珠单抗、达洛妥珠单抗、地默珠单抗、甘尼妥单抗、伊妥珠单抗、马夫利列单抗、莫妥莫单抗、利妥木单抗、西法木单抗、他尼珠单抗、曲洛青木单抗、曲美木单抗、和乌瑞鲁单抗;或

所述中间位使能性抗体或片段与选自以下组成的组的抗原特异性结合:CA-125、糖蛋白(GP) IIb/IIIa受体、TNF- α 、CD52、TAG-72、癌胚抗原(CEA)、白介素-6受体(IL-6R)、IL-2、白介素-2受体 α -链(CD25)、CD22、B-细胞活化因子、白介素-5受体(CD125)、VEGF、VEGF-A、CD30、IL-1 β 、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、CD3、EpCAM、EGF受体(EGFR)、MUC1、人白介素-2受体、Tac、RANK配体、C5或其他补体蛋白、CD11a、 α -v β -3整联蛋白、HER2、neu、CD15、CD20、干扰素 γ 、CD33、CA-IX、CTLA-4、IL-5、CD3 ϵ 、CAM、 α -4-整联蛋白、IgE、IgE Fc区、RSV抗原、呼吸道合胞体病毒(RSV)的F(或融合)蛋白、NCA-90(粒细胞抗原)、IL-6、GD2、GD3、IL-12、IL-23、IL-17、CTAA16.88、 β -淀粉状蛋白、IGF-1受体(IGF-1R)、 δ -样配体4(DLL4)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子受体的 α 亚基、肝细胞生长因子、IFN- α 、神经生长因子、IL-13、CD326、CD19、PD-L1、CD47、和CD137。

22. 根据权利要求1-21任一项所述的中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述中间位使能性抗体或抗原结合片段与治疗剂或诊断剂偶联。

23. 根据权利要求1-22任一项所述的中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述环肽与治疗剂或诊断剂偶联。

24. 根据权利要求22或23所述的中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述治疗剂选自化学治疗剂、治疗性抗体、毒素、放射性同位素、酶、螯合剂、硼化合物、光活性剂、染料、金属、金属合金、和纳米颗粒组成的组;或

所述诊断剂为选自荧光物质、发光物质、染料、和放射性同位素组成的组的成像剂。

25. 一种第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段与第二中间位使能性抗体或其抗原结合片段的交联方法,其中所述第二中间位使能性抗体为根据权利要求1-24任一项中所述的重组中间位使能性抗体,所述方法包括将所述第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与所述第二中间位使能性抗体的中间位接触,由此导致所述第一和第二

中间位使能性抗体的交联。

26. 一种改变细胞表面抗原的分布的方法,其包括:

将包含细胞表面抗原的细胞与多个根据权利要求1-24任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段接触,其中所述重组中间位使能性抗体或抗原结合片段能够与所述细胞表面抗原结合;和

将所述多个中间位使能性抗体的第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与来自所述多个中间位使能性抗体的第二中间位使能性抗体的中间位接触,导致所述第一和第二中间位使能性抗体的交联,因此交联所述第一和第二中间位使能性抗体改变所述细胞表面抗原的分布。

27. 一种增加细胞表面抗原或细胞表面受体的共定位的方法,其包括:

将包含细胞表面抗原的细胞与多个根据权利要求1-24任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段接触,其中所述重组中间位使能性抗体或抗原结合片段能够与所述细胞表面抗原结合;和

将所述多个中间位使能性抗体的第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与来自所述多个中间位使能性抗体的第二中间位使能性抗体的中间位接触,导致所述第一和第二中间位使能性抗体的交联,因此交联所述第一和第二中间位使能性抗体增加所述细胞表面抗原或受体的共定位。

28. 一种增加中间位使能性抗体的细胞内化的方法,其包括:

将包含细胞表面抗原的细胞与多个根据权利要求1-24任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段接触,其中所述重组中间位使能性抗体或抗原结合片段能够与所述细胞表面抗原结合;和

将所述多个中间位使能性抗体的第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与来自所述多个中间位使能性抗体的第二中间位使能性抗体的中间位接触,导致所述第一和第二中间位使能性抗体的交联,因此交联所述第一和第二中间位使能性抗体增加与所述细胞表面抗原结合的所述第一和第二中间位使能性抗体的细胞内化。

29. 一种增加细胞表面抗原的细胞内化的方法,其包括:

将包含细胞表面抗原的细胞与多个根据权利要求1-24任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段接触,其中所述重组中间位使能性抗体或抗原结合片段能够与所述细胞表面抗原结合;和

将所述多个中间位使能性抗体的第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与来自所述多个中间位使能性抗体的第二中间位使能性抗体的中间位接触,导致所述第一和第二中间位使能性抗体的交联,因此交联所述第一和第二中间位使能性抗体增加第一和第二细胞表面抗原的细胞内化。

30. 一种增加抗体疗法的效力的方法,其包括:

给予有需要的受试者有效量的多个根据权利要求1-24任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述重组中间位使能性抗体或抗原结合片段能够与细胞表面抗原结合;

将包含所述细胞表面抗原的细胞与所述多个重组中间位使能性抗体或抗原结合片段的第一重组中间位使能性抗体或片段接触;

将所述第一中间位使能性抗体或抗原结合片段的中间位结合位点与来自所述多个重组中间位使能性抗体的第二中间位使能性抗体的中间位接触,导致所述第一和第二中间位使能性抗体的交联,因此交联第一和第二抗体增加所述抗体疗法的效力。

31. 一种减少在受试者中实现期望的治疗效果所需要的抗体疗法的剂量的方法,其包括:

给予有需要的受试者有效量的多个根据权利要求1-24任一项所述的重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述重组中间位使能性抗体或抗原结合片段能够与细胞表面抗原结合;

将包含所述细胞表面抗原的细胞与所述多个重组中间位使能性抗体或抗原结合片段的第一重组中间位使能性抗体或片段接触;

将所述第一中间位使能性抗体或抗原结合片段的中间位结合位点与来自所述多个重组中间位使能性抗体的第二中间位使能性抗体的中间位接触,导致第一和第二抗体的交联,因此交联所述第一和第二抗体减少所述在受试者中实现期望的治疗效果所需要的抗体疗法的剂量。

32. 根据权利要求25-31任一项所述的方法,其中所述第一和第二中间位使能性抗体相同或不同。

33. 根据权利要求25-31任一项所述的方法,其中所述第一和第二中间位使能性抗体或抗原结合片段的至少之一与由细胞或其组织的疾病或病症表达的抗原特异性结合。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述疾病或病症为癌症。

35. 根据权利要求26-34任一项所述的方法,其中所述细胞表面抗原为能够进行受体介导的胞吞作用的受体。

36. 根据权利要求26-35任一项所述的方法,其中所述细胞表面抗原包含多个细胞表面抗原。

37. 根据权利要求36所述的方法,其中所述多个细胞表面抗原的第一细胞表面抗原与所述多个细胞表面抗原的第二细胞表面抗原不同,其中所述第一重组中间位使能性抗体与所述第一细胞表面抗原特异性结合,所述第二重组中间位使能性抗体与所述第二细胞表面抗原特异性结合。

38. 根据权利要求37所述的方法,其中第一细胞表面分子包含所述第一细胞表面抗原和所述第二细胞表面抗原。

39. 根据权利要求37所述的方法,其中第一细胞表面分子包含所述第一细胞表面抗原,第二细胞表面分子包含所述第二细胞表面抗原。

40. 根据权利要求25-39任一项所述的方法,其另外包括将所述第二中间位使能性抗体或片段的中间位结合位点与第三中间位使能性抗体或片段的中间位接触,其中所述第三中间位使能性抗体或片段为根据权利要求1-24任一项所述的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段,由此导致所述第二和第三中间位使能性抗体的交联。

41. 一种抑制第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段与第二中间位使能性抗体或其抗原结合片段的交联的方法,其中所述第二中间位使能性抗体为根据权利要求1-24任一项所述的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段,所述方法包括将所述第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与游离中间位接触,由此抑制所述第二中间位使

能性抗体的中间位与所述第一中间位使能性抗体的中间位结合位点接触,导致抑制所述第一和第二中间位使能性抗体的交联。

42. 一种减少第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段与第二中间位使能性抗体或其抗原结合片段的交联的方法,其中所述第二中间位使能性抗体为根据权利要求1-24任一项所述的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段,所述方法包括将所述第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与游离中间位接触,由此降低所述第二中间位使能性抗体的中间位与所述第一中间位使能性抗体的中间位结合位点接触的能力,导致减少所述第一和第二中间位使能性抗体的交联。

43. 一种干扰第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段与第二中间位使能性抗体或其抗原结合片段的交联的方法,其中所述第二中间位使能性抗体为根据权利要求1-24任一项所述的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段,所述方法包括将所述第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与游离中间位接触,由此使所述第二中间位使能性抗体的中间位从所述第一中间位使能性抗体的中间位结合位点移开,导致干扰所述第一和第二中间位使能性抗体的交联。

44. 一种逆转第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段与第二中间位使能性抗体或其抗原结合片段的交联的方法,其中所述第二中间位使能性抗体为根据权利要求1-24任一项所述的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段,所述方法包括将所述第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与游离中间位接触,由此使所述第二中间位使能性抗体的中间位从所述第一中间位使能性抗体的中间位结合位点移开,导致逆转所述第一和第二中间位使能性抗体的交联。

45. 一种治疗方法,其包括将有效量的根据权利要求1-24任一项中所述的重组中间位使能性抗体给予具有疾病或病症的受试者。

46. 根据权利要求45所述的治疗方法,其中所述疾病或病症为癌症。

47. 根据权利要求45或46所述的治疗方法,其另外包括将化学治疗剂给予受试者。

48. 一种根据权利要求1-24任一项所述的重组中间位使能性抗体在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途。

49. 一种根据权利要求1-24任一项所述的抗体药物缀合物和化学治疗剂的组合在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途。

50. 根据权利要求48或49所述的用途,其中所述疾病或病症为癌症。

51. 一种降低中间位使能性自交联抗体对已给予所述抗体的受试者的效果的方法,所述方法包括将游离中间位给予所述受试者。

52. 根据权利要求51所述的方法,其中所述游离中间位包含具有下式的肽:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (式V)

其中:

X1为Cys、Gly、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、 β -叠氮丙氨酸、或不存在;

X2为Gln或不存在;

X3为Phe、Tyr、 β , β' -二苯基-Ala、His、Asp、2-溴-L-苯丙氨酸、3-溴-L-苯丙氨酸、4-溴-L-苯丙氨酸、Asn、Gln、经修饰的Phe、水合性的含有羰基的残基、或含有硼酸的残基;

X4为Asp或Asn;

X5为Leu; β , β' -二苯基-Ala;Phe;苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物;水合性的含有羰基的残基;或含有硼酸的残基;

X6为Ser或Cys;

X7为Thr、Ser或Cys;

X8为Arg、经修饰的Arg、或水合性的含有羰基的残基或者含有硼酸的残基;

X9为Arg或Ala;

X10为Leu;Gln;Glu; β , β' -二苯基-Ala;Phe;苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物;水合性的含有羰基的残基;或含有硼酸的残基;

X11为Lys;和

X12为Cys、Gly、7-氨基庚酸、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、炔丙基甘氨酸、天冬氨酸、异天冬氨酸、或不存在。

53. 根据权利要求51所述的方法,其中所述游离中间位包含选自由SEQ ID NO:1、2、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、186、187、188、189、或207组成的组的氨基酸序列,或源自其的环肽。

54. 根据权利要求51-53任一项所述的方法,其中所述方法包括将游离中间位多次给予所述受试者,任选地2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次。

55. 根据权利要求51-54任一项所述的方法,其中所述游离中间位的半衰期与所述中间位使能性自交联抗体的半衰期相同或大致相同。

56. 根据权利要求51-54任一项所述的方法,其中所述游离中间位的半衰期比所述中间位使能性自交联抗体的半衰期长。

57. 根据权利要求51-54任一项所述的方法,其中所述游离中间位的半衰期比所述中间位使能性自交联抗体的半衰期短。

58. 一种暂时控制中间位使能性自交联抗体的效果的方法,其包括:

将中间位使能性自交联抗体给予有需要的受试者;

将一个或多个游离中间位给予所述受试者,其中所述游离中间位与所述中间位使能性自交联抗体上的中间位结合位点结合,由此降低所述抗体自交联的能力。

59. 根据权利要求58所述的方法,其中将一个或多个游离中间位给予所述受试者的步骤在给予所述中间位使能性自交联抗体后发生。

60. 根据权利要求58或59所述的方法,其中所述方法另外包括多次给予一个或多个游离中间位。

61. 根据权利要求60所述的方法,其中所述多次给予一个或多个游离中间位在数分钟、数小时、数天、数月、或数年的时段期间进行。

62. 根据权利要求58-61任一项所述的方法,其中所述一个或多个游离中间位的半衰期比所述中间位使能性自交联抗体的半衰期短。

63. 根据权利要求62所述的方法,其另外包括停止给予一个或多个游离中间位,由此随着游离中间位的水平降低而恢复所述抗体自交联的能力。

64. 根据权利要求63所述的方法,其另外包括恢复给予一个或多个游离中间位一次或多次,其中所述游离中间位与所述中间位使能性自交联抗体上的中间位结合位点结合,由

此降低所述抗体自交联的能力。

65. 一种核酸分子,其包含编码根据权利要求1-21任一项所述的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的核苷酸序列。

66. 根据权利要求65所述的核酸分子,其另外包含编码游离中间位的核苷酸序列。

67. 根据权利要求66所述的核酸分子,其中所述游离中间位包含具有下式的肽:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (式V)

其中:

X1为Cys、Gly、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、 β -叠氮丙氨酸、或不存在;

X2为Gln或不存在;

X3为Phe、Tyr、 β , β' -二苯基-Ala、His、Asp、2-溴-L-苯丙氨酸、3-溴-L-苯丙氨酸、4-溴-L-苯丙氨酸、Asn、Gln、经修饰的Phe、水合性的含有羰基的残基、或含有硼酸的残基;

X4为Asp或Asn;

X5为Leu; β , β' -二苯基-Ala;Phe;苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物;水合性的含有羰基的残基;或含有硼酸的残基;

X6为Ser或Cys;

X7为Thr、Ser或Cys;

X8为Arg、经修饰的Arg、或水合性的含有羰基的残基或者含有硼酸的残基;

X9为Arg或Ala;

X10为Leu;Gln;Glu; β , β' -二苯基-Ala;Phe;苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物;水合性的含有羰基的残基;或含有硼酸的残基;

X11为Lys;和

X12为Cys、Gly、7-氨基庚酸、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、炔丙基甘氨酸、天冬氨酸、异天冬氨酸、或不存在。

68. 根据权利要求66所述的核酸分子,其中所述游离中间位包含选自由SEQ ID NO:1、2、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、186、187、188、189、或207组成的组的氨基酸序列,或源自其的环肽。

69. 根据权利要求66-68任一项所述的核酸分子,其中由所述核酸分子编码的游离中间位能够与由所述核酸分子编码的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段上的中间位结合位点结合。

70. 根据权利要求65-69任一项所述的核酸分子,其另外包含可操作地连接的至少一个启动子,从而控制所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的表达。

71. 根据权利要求66-69任一项所述的核酸分子,其另外包含可操作地连接的至少一个启动子,从而控制所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段和所述游离中间位的表达。

72. 根据权利要求66-69或71任一项所述的核酸分子,其中编码所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的核苷酸序列和编码所述游离中间位的核苷酸序列由内部核糖体进入位点(IRES)、编码自裂解肽的核苷酸序列、或编码引起核糖体跳跃的肽、任选的T2A肽的核苷酸序列来分隔。

73. 根据权利要求66-69或71任一项所述的核酸分子, 其中编码所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的核苷酸序列与第一启动子可操作地连接, 编码所述游离中间位的核苷酸序列与第二启动子可操作地连接, 其中所述第一和第二启动子可以相同或不同。

74. 根据权利要求70-73任一项所述的核酸分子, 其中一个以上的启动子的至少之一为条件型启动子。

75. 根据权利要求74所述的核酸分子, 其中所述条件型启动子为诱导型启动子。

76. 根据权利要求74所述的核酸分子, 其中所述条件型启动子包含Lac操纵子序列、四环素操纵子序列、半乳糖操纵子序列或强力霉素操纵子序列, 或为其类似物。

77. 根据权利要求74任一项所述的核酸分子, 其中所述条件型启动子为阻抑型启动子。

78. 根据权利要求74所述的核酸分子, 其中所述条件型启动子包含Lac阻抑物或四环素阻抑物, 或为其类似物。

79. 根据权利要求70-78任一项所述的核酸分子, 其中一个以上启动子的至少之一选自由CMV、RSV、PGK、EF1 α 、NSE、SV40、UBC、CAGG、突触蛋白、 β -肌动蛋白、和GFAP组成的组。

80. 一种载体, 其包含根据权利要求65-79任一项所述的核酸分子。

81. 根据权利要求80所述的载体, 其中所述载体为pCEP4载体、病毒载体、逆转录病毒载体、慢病毒载体、或 γ 逆转录病毒载体。

82. 一种细胞, 其包含根据权利要求65-79任一项所述的核酸分子或根据权利要求80-81任一项所述的载体。

83. 一种细胞, 其包含第一核酸或载体和第二核酸或载体, 所述第一核酸或载体包含编码根据权利要求1-21任一项所述的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的核苷酸序列, 所述第二核酸或载体包含编码游离中间位的核苷酸序列。

84. 根据权利要求83所述的细胞, 其中所述游离中间位包含具有下式的肽:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (式V)

其中:

X1为Cys、Gly、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、 β -叠氮丙氨酸、或不存在;

X2为Gln或不存在;

X3为Phe、Tyr、 β 、 β' -二苯基-Ala、His、Asp、2-溴-L-苯丙氨酸、3-溴-L-苯丙氨酸、4-溴-L-苯丙氨酸、Asn、Gln、经修饰的Phe、水合性的含有羰基的残基、或含有硼酸的残基;

X4为Asp或Asn;

X5为Leu; β 、 β' -二苯基-Ala;Phe;苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物;水合性的含有羰基的残基;或含有硼酸的残基;

X6为Ser或Cys;

X7为Thr、Ser或Cys;

X8为Arg、经修饰的Arg、或水合性的含有羰基的残基或者含有硼酸的残基;

X9为Arg或Ala;

X10为Leu;Gln;Glu; β 、 β' -二苯基-Ala;Phe;苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物;水合性的含有羰基的残基;或含有硼酸的残基;

X11为Lys;和

X12为Cys、Gly、7-氨基庚酸、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、炔丙基甘氨酸、天冬氨酸、异天冬

氨酸、或不存在。

85. 根据权利要求83所述的细胞,其中所述游离中间位包含选自由SEQ ID NO:1、2、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、186、187、188、189、或207组成的组的氨基酸序列,或源自其的环肽。

86. 根据权利要求83-85任一项所述的细胞,其中所述第一载体另外包含可操作地连接的第一启动子,从而控制所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的表达,所述第二载体另外包含可操作地连接的第二启动子,从而控制所述游离中间位的表达,其中所述第一启动子和第二启动子可以相同或不同。

87. 根据权利要求83-86任一项所述的细胞,其中所述第一启动子和所述第二启动子的至少之一为条件型启动子。

88. 根据权利要求82-87任一项所述的细胞,其中所述细胞为真核细胞。

89. 根据权利要求82-88任一项所述的细胞,其中所述细胞为哺乳动物细胞。

90. 根据权利要求82-89任一项所述的细胞,其中所述细胞为CHO细胞、HEK-293细胞、或293T细胞。

91. 一种制备中间位使能性自交联抗体或其抗原结合片段的方法,所述方法包括

i) 在适于编码所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的核苷酸序列的表达的条件下培养根据权利要求82-90任一项所述的宿主细胞;和

ii) 分离所述抗体或其抗原结合片段。

92. 一种制备中间位使能性自交联抗体或其抗原结合片段的方法,所述方法包括

i) 在适于编码所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的核苷酸序列和编码所述游离中间位的核苷酸序列两者的表达的条件下培养根据权利要求82-90任一项所述的宿主细胞;和

ii) 分离所述抗体或其抗原结合片段和游离中间位。

93. 根据权利要求91或92所述的方法,其中所述抗原结合片段为Fab、Fab'、Fv、scFv、或F(ab')₂片段。

94. 根据权利要求91-93任一项所述的方法,其另外包括将药物缀合至所述抗体或其抗原结合片段。

95. 一种抗体或其抗原结合片段,其通过根据权利要求91-93任一项所述的方法制造。

96. 一种抗体药物缀合物,其通过根据权利要求94所述的方法制造。

97. 一种组合物,其包含根据权利要求1-24、95或96任一项所述的、或由根据权利要求65-79任一项所述的核酸编码的、或由根据权利要求80-81任一项所述的载体表达的、由根据权利要求82-87任一项所述的细胞表达的、或通过根据权利要求91-94任一项所述的方法制造的多个重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段。

98. 根据权利要求97所述的组合物,其另外包含多个游离中间位。

99. 根据权利要求98所述的组合物,其中所述游离中间位包含由根据权利要求66-79任一项所述的核酸编码的、由根据权利要求80-81任一项所述的载体表达的、由根据权利要求82-87任一项所述的细胞表达的、或通过根据权利要求92-94任一项所述的方法制造的游离中间位。

100. 根据权利要求98所述的组合物,其中所述游离中间位包含具有下式的肽:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (式V)

其中:

X1为Cys、Gly、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、 β -叠氮丙氨酸、或不存在;

X2为Gln或不存在;

X3为Phe、Tyr、 β , β' -二苯基-Ala、His、Asp、2-溴-L-苯丙氨酸、3-溴-L-苯丙氨酸、4-溴-L-苯丙氨酸、Asn、Gln、经修饰的Phe、水合性的含有羰基的残基、或含有硼酸的残基;

X4为Asp或Asn;

X5为Leu; β , β' -二苯基-Ala; Phe; 苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物; 水合性的含有羰基的残基; 或含有硼酸的残基;

X6为Ser或Cys;

X7为Thr、Ser或Cys;

X8为Arg、经修饰的Arg、或水合性的含有羰基的残基或者含有硼酸的残基;

X9为Arg或Ala;

X10为Leu; Gln; Glu; β , β' -二苯基-Ala; Phe; 苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物; 水合性的含有羰基的残基; 或含有硼酸的残基;

X11为Lys; 和

X12为Cys、Gly、7-氨基庚酸、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、炔丙基甘氨酸、天冬氨酸、异天冬氨酸、或不存在。

101. 根据权利要求98所述的组合物,其中所述游离中间位包含选自由SEQ ID NO:1、2、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、186、187、188、189、和207组成的组的氨基酸序列,或源自其的环肽。

102. 根据权利要求98-101任一项所述的组合物,其中所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段与所述游离中间位的比为1:1和1:1,000,000,000,000之间,包括约1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:10、1:15、1:20、1:25、1:50、1:75、1:100、1:150、1:200、1:250、1:300、1:400、1:500、1:750、1:1000、1:2000、1:3,000、1:4,000、1:5,000、1:10,000、1:25,000、1:50,000、1:100,000、1:250,000、1:500,000、1:1,000,000、1:1,000,000,000、和1:1,000,000,000,000。

103. 根据权利要求98-102任一项所述的组合物,其中所述游离中间位,以小于或小于约10 μ M,小于或小于约5 μ M,或小于或小于约2 μ M,小于或小于约1 μ M,小于或小于约500nM、400nM、300nM、200nM、100nM,200皮摩尔以下的解离常数,结合所述多个重组中间位使能性抗体的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点。

104. 根据权利要求98-103任一项所述的组合物,其中所述多个重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段包含第一和第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段;和

其中所述游离中间位具有对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力,所述亲和力比与所述第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的接头的氨基末端偶联的环肽对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力大。

105. 根据权利要求104所述的组合物, 其中所述游离中间位具有对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力, 所述亲和力比与所述第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的接头的氨基末端偶联的环肽对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力大 $2X$ 和 $1,000,000X$ 之间。

106. 根据权利要求98-103任一项所述的组合物, 其中所述多个重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段包含第一和第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段; 和

其中所述游离中间位具有对第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力, 所述亲和力比与所述第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的接头的氨基末端偶联的环肽对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力小。

107. 根据权利要求106所述的组合物, 其中所述游离中间位具有对所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力, 所述亲和力比与所述第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的接头的氨基末端偶联的环肽对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力小 $2X$ 和 $1,000,000X$ 之间。

108. 根据权利要求97-107任一项所述的组合物, 其中所述多个重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段包含第一和第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段; 和

其中与所述第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的接头的氨基末端偶联的环肽, 以小于或小于约 $10\mu M$, 小于或小于约 $5\mu M$, 或小于或小于约 $2\mu M$, 小于或小于约 $1\mu M$, 小于或小于约 $500, 400, 300, 200, 100nM$, 200 皮摩尔以下的解离常数, 结合所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点。

109. 根据权利要求97-108任一项所述的组合物, 其中所述组合物具有 1 和 7.35 之间或 7.45 和 13 之间的 pH 。

110. 根据权利要求109所述的组合物, 其中所述多个重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段包含第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段和第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段;

其中与所述第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的接头的氨基末端偶联的环肽对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力, 在生理 pH 下比在非生理 pH 下高。

111. 根据权利要求98-110任一项所述的组合物, 其中所述游离中间位具有对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力, 所述亲和力在生理 pH 下比在非生理 pH 下低。

112. 根据权利要求110或111所述的组合物, 其中所述生理 pH 为在疾病或病症的细胞或组织处的 pH 。

113. 一种药物组合物, 其包含:

药学上可接受的载体和根据权利要求1-24任一项所述的、由根据权利要求65-79任一项所述的核酸或根据权利要求80-81任一项所述的载体编码的、由根据权利要求82-90任一项所述的细胞表达的、或通过根据权利要求91-94任一项所述的方法制造的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段; 或

根据权利要求97-112任一项所述的组合物。

114. 根据权利要求113所述的药物组合物,其为人单位剂量形式。

自交联抗体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e) 要求2016年1月8日递交的美国临时申请No.62/276,803、和2016年4月1日递交的美国临时申请No.62/317,342的权益。两个申请的全部内容通过引用并入本文。

[0003] 通过引用并入序列表

[0004] 本申请与电子格式的序列表一起提交。所述序列表作为2017年1月9日创建的标题为49JV_227262_WO_SEQ.txt的文件提供,其大小为601千字节。序列表的电子格式中的全部信息通过引用并入。

技术领域

[0005] 单克隆抗体(mAb)用于很多治疗、诊断、和研究应用。治疗和诊断领域包括癌症、抗病毒治疗、自身免疫和炎性疾病、过敏、心血管疾病、骨质疏松、和风湿病。

背景技术

[0006] 蛋白质工程和其他努力已经产生具有改善的效力和靶向(例如,双特异性mAb),改善的定位、组织穿透、和血液清除(例如,单链Fab可变片段(scFv)、双抗体、微抗体(minibody)、和其他片段),以及改变的免疫刺激性、安全性、毒性、和/或药物代谢动力学/药效学特性的mAb,例如含有经修饰的(例如通过突变或糖基化)Fc区的那些。已经重新设计mAb,从而允许小分子的位点特异性缀合来改善递送(例如,ThioMAB),或从而不可逆地与它们的同源表位结合(例如,无限亲和力mAb)。还已开发mAb从而改善生物活性肽和其他生物制剂(例如CovX体)的循环和呈递。与各种试剂的缀合已允许靶向免疫疗法和诊断方法。已开发与抗生物素蛋白融合的异源多聚体scFv和scFv或mAb用于预靶向治疗并且改善肿瘤成像的检测极限。

[0007] 尽管mAb可以是有效的并且比小分子方法具有优点,但是现有的抗体和方法具有各种限制。这些可包括由脱靶(off-target)相互作用引起的不良副作用、和/或由于尤其是抗体-药物缀合物的长循环时间引起的附带损害。另外,尽管一些抗体能够有效地与细胞表面抗原上的表位结合,但它们可能需要由细胞内化从而产生期望或预期的结果。仅与同源抗原结合可能不足以引发治疗反应。增加细胞表面抗原的内化速率可以改善抗体或抗体疗法的效力。鉴于这些缺点,存在对以下的需要:改进的抗体和相关化合物,包括为新抗体和现有抗体二者提供改善的效力、协同作用、特异性、和安全性的那些,以及所述改进的抗体和相关化合物的方法和用途。本文提供的是抗体、化合物以及包括肽和其他分子的组合物,以及满足这类需要的相关方法。

发明内容

[0008] 在一些实施方案中,提供的是一种重组中间位使能性抗体(recombinant meditope enabled antibody)或其抗原结合片段,其包含:包含重链可变(VH)区、重链恒定

区 (CH) 的重链或其一部分, 和包含轻链可变 (VL) 区的轻链, 其中各链包含氨基末端, 中间位结合位点 (meditope binding site), 包含羧基末端、刚性 α 螺旋区段 (segment)、第一柔性非结构化区段、和氨基末端的接头, 其中所述接头的羧基末端与所述重链或所述轻链的氨基末端偶联, 和环肽 (cyclic peptide), 其中所述环肽与所述接头的氨基末端偶联, 并且其中所述环肽不与所述中间位结合位点结合。

[0009] 在一些实施方案中, 所述接头的羧基末端和所述环肽相隔10-120埃 (angstrom) 之间、包括约10-100埃之间和约10-80埃之间的距离。在一些实施方案中, 所述接头的刚性 α 螺旋区段包含接头的羧基末端。在一些实施方案中, 所述接头的第一柔性非结构化区段包含接头的氨基末端。

[0010] 在一些实施方案中, 所述轻链或重链的氨基末端与所述接头的刚性 α 螺旋区段的羧基末端偶联, 所述接头的第一柔性非结构化区段的羧基末端与所述接头的刚性 α 螺旋区段的氨基末端偶联, 所述环肽与所述接头的第一柔性非结构化区段的氨基末端偶联。

[0011] 在一些实施方案中, 所述接头另外包含第二柔性非结构化区段。在一些实施方案中, 所述接头的第二柔性非结构化区段包含所述接头的羧基末端。在一些实施方案中, 所述轻链或重链的氨基末端与所述接头的第二柔性非结构化区段的羧基末端偶联, 所述接头的刚性 α 螺旋区段的羧基末端与所述接头的第二柔性非结构化区段的氨基末端偶联, 所述接头的第一柔性非结构化区段的羧基末端与所述接头的刚性 α 螺旋区段的氨基末端偶联, 所述环肽与所述接头的氨基末端偶联。

[0012] 在一些实施方案中, 所述刚性 α 螺旋区段包含选自由SEQ ID NOS:266-274组成的组的序列。在一些实施方案中, 所述接头的第一柔性非结构化区段包含SEQ ID NO:265。在一些实施方案中, 所述接头的第二柔性非结构化区段包含SEQ ID NO:265。

[0013] 在一些实施方案中, 所述环肽能够与第二中间位使能性抗体的中间位结合位点结合。在一些实施方案中, 所述环肽包含中间位。在一些实施方案中, 所述中间位包含具有下式的肽:

[0014] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (式V)

[0015] 其中:

[0016] X1为Cys、Gly、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、 β -叠氮丙氨酸、或不存在 (null);

[0017] X2为Gln或不存在;

[0018] X3为Phe、Tyr、 β , β' -二苯基-Ala、His、Asp、2-溴-L-苯丙氨酸、3-溴-L-苯丙氨酸、4-溴-L-苯丙氨酸、Asn、Gln、经修饰的Phe、水合性的含有羰基的残基、或含有硼酸的残基;

[0019] X4为Asp或Asn;

[0020] X5为Leu; β , β' -二苯基-Ala; Phe; 苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物; 水合性的含有羰基的残基; 或含有硼酸的残基;

[0021] X6为Ser或Cys;

[0022] X7为Thr、Ser或Cys;

[0023] X8为Arg、经修饰的Arg、或水合性的含有羰基的残基或者含有硼酸的残基;

[0024] X9为Arg或Ala;

[0025] X10为Leu; Gln; Glu; β , β' -二苯基-Ala; Phe; 苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物; 水合性的含有羰基的残基; 或含有硼酸的残基;

[0026] X11为Lys;和

[0027] X12为Cys、Gly、7-氨基庚酸、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、炔丙基甘氨酸、天冬氨酸、异天冬氨酸、或不存在。

[0028] 在一些实施方案中,所述中间位包含选自由SEQ ID NO:1、2、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、186、187、188、189、和207组成的组的氨基酸序列,或源自其的环肽。

[0029] 在所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的一些实施方案中,所述重链可变(VH)区包含选自由SEQ ID NO:260-261组成的组的氨基酸序列,所述轻链可变(VL)区包含选自由SEQ ID NO:258-259组成的组的氨基酸序列,所述刚性 α 螺旋区段包含选自由SEQ ID NO:266-274组成的组的氨基酸序列,所述第一柔性非结构化区段包含SEQ ID NO:265的氨基酸序列,所述环肽包含选自由SEQ ID NO:1、2、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、186、187、188、189、或207组成的组的氨基酸序列,或源自其的环肽。

[0030] 在一些实施方案中,本文提供的是一种重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段,其包括包含SEQ ID NO:255、256、277、278、279、280、或282的氨基酸序列的重链。

[0031] 在一些实施方案中,所述中间位使能性抗体或抗原结合片段与细胞表面抗原特异性结合。在一些实施方案中,所述中间位使能性抗体或抗原结合片段与由细胞或其组织的疾病或病症表达的抗原特异性结合。在一些实施方案中,所述疾病或病症为癌症。

[0032] 在一些实施方案中,所述中间位使能性抗体或抗原结合片段与选自由以下组成的组的抗体或其抗原结合片段竞争抗原结合、或结合相同的表位:阿巴伏单抗(abagovomab)、阿昔单抗(abciximab)、阿达木单抗(adalimumab)、阿德木单抗(adecatumumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿妥莫单抗(altumomab)、喷替酸阿妥莫单抗(altumomab pentetate)、安那莫单抗(anatumomab)、麻安莫单抗(anatumomab mafenatox)、阿西莫单抗(arcitumomab)、阿利珠单抗(atlizumab)、巴利昔单抗(basiliximab)、贝妥莫单抗(bectumomab)、依妥莫单抗(ectumomab)、贝利木单抗(belimumab)、贝纳利珠单抗(benralizumab)、贝伐珠单抗(bevacizumab)、布妥昔单抗(brentuximab)、卡那单抗(canakinumab)、卡罗单抗(capromab)、卡罗单抗喷地肽(capromab pendetide)、卡妥索单抗(catumaxomab)、赛妥珠单抗(certolizumab)、替坦司可利妥珠单抗(clivatuzumab tetraxetan)、达克珠单抗(daclizumab)、地诺单抗(denosumab)、依库利珠单抗(eculizumab)、依决洛单抗(edrecolomab)、依法利珠单抗(efalizumab)、伊瑞西珠单抗(etaracizumab)、厄马索单抗(ertumaxomab)、法索单抗(fanolesomab)、芳妥珠单抗(fontolizumab)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、吉利妥昔单抗(girentuximab)、戈利木单抗(golimumab)、异贝莫单抗(ibritumomab)、伊戈伏单抗(igovomab)、英夫利昔单抗(infliximab)、易普利单抗(ipilimumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)、美泊利单抗(mepolizumab)、莫罗单抗(muromonab)、莫罗单抗-CD3、那他珠单抗(natalizumab)、奈昔木单抗(necitumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥玛珠单抗(omalizumab)、奥戈伏单抗(oregovomab)、帕利珠单抗(palivizumab)、帕尼单抗(panitumumab)、兰尼单抗(ranibizumab)、利妥昔单抗

(rituximab)、沙妥莫单抗(satumomab)、硫索单抗(sulesomab)、异贝莫单抗、替伊莫单抗(ibrutinib tiuxetan)、托珠单抗(tocilizumab)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、优特克单抗(ustekinumab)、维西珠单抗(visilizumab)、伏妥昔单抗(votumumab)、扎芦木单抗(zalutumumab)、布罗达单抗(brodalumab)、安芦珠单抗(anrukinzumab)、巴匹珠单抗(bapineuzumab)、达洛妥珠单抗(dalotuzumab)、地默珠单抗(demcizumab)、甘尼妥单抗(ganitumab)、伊妥珠单抗(inotuzumab)、马夫利列单抗(mavrilimumab)、莫妥莫单抗(moxetumomab pasudotox)、利妥木单抗(rilotumumab)、西法木单抗(sifalimumab)、他尼珠单抗(tanezumab)、曲洛青木单抗(tralokinumab)、曲美木单抗(tremelimumab)、和乌瑞鲁单抗(urelumab);或者所述中间位使能性抗体或片段与选自以下组成的组的抗原特异性结合:CA-125、糖蛋白(GP) IIb/IIIa受体、TNF- α 、CD52、TAG-72、癌胚抗原(CEA)、白介素-6受体(IL-6R)、IL-2、白介素-2受体 α -链(CD25)、CD22、B-细胞活化因子、白介素-5受体(CD125)、VEGF、VEGF-A、CD30、IL-1 β 、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、CD3、EpCAM、EGF受体(EGFR)、MUC1、人白介素-2受体、Tac、RANK配体、C5或其他补体蛋白、CD11a、 α -v β -3整联蛋白、HER2、neu、CD15、CD20、干扰素 γ 、CD33、CA-IX、CTLA-4、IL-5、CD3 ϵ 、CAM、 α -4-整联蛋白、IgE、IgE Fc区、RSV抗原、呼吸道合胞体病毒(RSV)的F(或融合)蛋白、NCA-90(粒细胞抗原)、IL-6、GD2、GD3、IL-12、IL-23、IL-17、CTAA16.88、 β -淀粉状蛋白、IGF-1受体(IGF-1R)、 δ -样配体4(DLL4)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子受体的 α 亚基、肝细胞生长因子、IFN- α 、神经生长因子、IL-13、CD326、CD19、PD-L1、CD47、和CD137。

[0033] 在一些实施方案中,所述中间位使能性抗体或抗原结合片段与治疗剂或诊断剂偶联。

[0034] 在一些实施方案中,所述环肽与治疗剂或诊断剂偶联。在一些实施方案中,所述治疗剂选自由化学治疗剂、治疗性抗体、毒素、放射性同位素、酶、螯合剂、硼化合物、光活性剂(photoactive agent)、染料、金属、金属合金、和纳米颗粒组成的组;或所述诊断剂为选自由荧光物质、发光物质、染料、和放射性同位素组成的组的成像剂(imaging agent)。

[0035] 在一些实施方案中,本文提供的是一种第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段与第二中间位使能性抗体或其抗原结合片段的交联方法,其中所述第二中间位使能性抗体为本文所述的任意重组中间位使能性抗体,所述方法包括将所述第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与所述第二中间位使能性抗体的中间位接触,由此导致所述第一和第二中间位使能性抗体的交联。

[0036] 在一些实施方案中,本文提供的是一种改变细胞表面抗原的分布的方法,其包括:将包含细胞表面抗原的细胞与多个如本文所述的任意重组中间位使能性抗体或抗原结合片段接触,其中所述重组中间位使能性抗体或抗原结合片段可以与所述细胞表面抗原结合,和将所述多个中间位使能性抗体的第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与来自所述多个中间位使能性抗体的第二中间位使能性抗体的中间位接触,导致所述第一和第二中间位使能性抗体的交联,因此交联所述第一和第二中间位使能性抗体改变所述细胞表面抗原的分布。

[0037] 在一些实施方案中,本文提供的是一种增加细胞表面抗原或细胞表面受体的共定位的方法,其包括:将包含细胞表面抗原的细胞与多个本文所提供的任意重组中间位使能性抗体或抗原结合片段接触,其中所述重组中间位使能性抗体或抗原结合片段能够与所述

细胞表面抗原结合,和将所述多个中间位使能性抗体的第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与来自所述多个中间位使能性抗体的第二中间位使能性抗体的中间位接触,导致所述第一和第二中间位使能性抗体的交联,因此交联所述第一和第二中间位使能性抗体增加所述细胞表面抗原或受体的共定位。

[0038] 在一些实施方案中,本文提供的是一种增加中间位使能性抗体的细胞内化的方法,其包括:将包含细胞表面抗原的细胞与多个本文所提供的任意重组中间位使能性抗体或抗原结合片段接触,其中所述重组中间位使能性抗体或抗原结合片段能够与细胞表面抗原结合,和将所述多个中间位使能性抗体的第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与来自所述多个中间位使能性抗体的第二中间位使能性抗体的中间位接触,导致所述第一和第二中间位使能性抗体的交联,因此交联所述第一和第二中间位使能性抗体增加与所述细胞表面抗原结合的第一和第二中间位使能性抗体的细胞内化。

[0039] 在一些实施方案中,本文提供的是一种增加细胞表面抗原的细胞内化的方法,其包括:将包含细胞表面抗原的细胞与多个本文所提供的任意重组中间位使能性抗体或抗原结合片段接触,其中所述重组中间位使能性抗体或抗原结合片段能够与细胞表面抗原结合;和将所述多个中间位使能性抗体的第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与来自所述多个中间位使能性抗体的第二中间位使能性抗体的中间位接触,导致所述第一和第二中间位使能性抗体的交联,因此交联所述第一和第二中间位使能性抗体增加第一和第二细胞表面抗原的细胞内化。

[0040] 在一些实施方案中,本文提供的是一种增加抗体疗法的效力的方法,其包括:给予有需要的受试者有效量的多个本文所提供的任意重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述重组中间位使能性抗体或抗原结合片段能够与细胞表面抗原结合,将包含所述细胞表面抗原的细胞与所述多个重组中间位使能性抗体或抗原结合片段的第一重组中间位使能性抗体或片段接触,将所述第一中间位使能性抗体或抗原结合片段的中间位结合位点与来自所述多个重组中间位使能性抗体的第二中间位使能性抗体的中间位接触,导致所述第一和第二中间位使能性抗体的交联,因此交联第一和第二抗体增加所述抗体疗法的效力。

[0041] 在一些实施方案中,本文提供的是一种减少在受试者中实现期望的治疗效果所需要的抗体疗法的剂量的方法,其包括:给予有需要的受试者有效量的多个本文所述的任意重组中间位使能性抗体或抗原结合片段,其中所述重组中间位使能性抗体或抗原结合片段可以与细胞表面抗原结合,将包含所述细胞表面抗原的细胞与所述多个重组中间位使能性抗体或抗原结合片段的第一重组中间位使能性抗体或片段接触,将所述第一中间位使能性抗体或抗原结合片段的中间位结合位点与来自所述多个重组中间位使能性抗体的第二中间位使能性抗体的中间位接触,导致第一和第二抗体的交联,因此交联所述第一和第二抗体减少所述在受试者中实现期望的治疗效果所需要的抗体疗法的剂量。

[0042] 在一些实施方案中,所述第一和第二中间位使能性抗体相同或不同。在一些实施方案中,所述第一和第二中间位使能性抗体或抗原结合片段的至少之一与由细胞或其组织的疾病或病症表达的抗原特异性结合。在一些实施方案中,所述疾病或病症为癌症。在一些实施方案中,所述细胞表面抗原为能够进行受体介导的胞吞作用的受体。

[0043] 在一些实施方案中,所述细胞表面抗原包含多个细胞表面抗原。在一些实施方案

中,所述多个细胞表面抗原的第一细胞表面抗原与所述多个细胞表面抗原的第二细胞表面抗原不同,所述第一重组中间位使能性抗体与所述第一细胞表面抗原特异性结合,所述第二重组中间位使能性抗体与所述第二细胞表面抗原特异性结合。在一些实施方案中,第一细胞表面分子包含所述第一细胞表面抗原和所述第二细胞表面抗原。在一些实施方案中,第一细胞表面分子包含所述第一细胞表面抗原,所述第二细胞表面分子包含所述第二细胞表面抗原。

[0044] 在一些实施方案中,所述方法包括将所述第二中间位使能性抗体或片段的中间位结合位点与第三中间位使能性抗体或片段的中间位接触,其中所述第三中间位使能性抗体或片段为本文所提供的任意重组中间位使能性抗体或其片段,由此导致所述第二和第三中间位使能性抗体的交联。

[0045] 在一些实施方案中,本文提供的是一种抑制第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段与第二中间位使能性抗体或其抗原结合片段的交联的方法,其中所述第二中间位使能性抗体为所述任意重组中间位使能性抗体或片段之一,所述方法包括将所述第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与游离中间位(free mediotope)接触,由此抑制所述第二中间位使能性抗体的中间位与所述第一中间位使能性抗体的中间位结合位点接触,导致抑制所述第一和第二中间位使能性抗体的交联。

[0046] 在一些实施方案中,本文提供的是一种减少第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段与第二中间位使能性抗体或其抗原结合片段的交联的方法,其中所述第二中间位使能性抗体为本文所述的任意重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段之一,所述方法包括将所述第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与游离中间位接触,由此降低所述第二中间位使能性抗体的中间位与所述第一中间位使能性抗体的中间位结合位点接触的能力,导致减少所述第一和第二中间位使能性抗体的交联。

[0047] 在一些实施方案中,本文提供的是一种干扰第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段与第二中间位使能性抗体或其抗原结合片段的交联的方法,其中所述第二中间位使能性抗体为本文所述的任意重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段之一,所述方法包括将所述第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与游离中间位接触,由此使所述第二中间位使能性抗体的中间位从所述第一中间位使能性抗体的中间位结合位点移开,导致干扰所述第一和第二中间位使能性抗体的交联。

[0048] 在一些实施方案中,本文提供的是一种逆转第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段与第二中间位使能性抗体或其抗原结合片段的交联的方法,其中所述第二中间位使能性抗体为本文所述的任意重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段之一,所述方法包括将所述第一中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点与游离中间位接触,由此使所述第二中间位使能性抗体的中间位从所述第一中间位使能性抗体的中间位结合位点移开,导致逆转所述第一和第二中间位使能性抗体的交联。

[0049] 在一些实施方案中,本文提供的是一种治疗方法,其包括将有效量的本文所述的任意重组中间位使能性抗体或抗原结合片段给予具有疾病或病症的受试者。在一些实施方案中,所述疾病或病症为癌症。在一些实施方案中,所述方法另外包括将化学治疗剂给予受试者。

[0050] 在一些实施方案中,本文提供的是一种本文所述的重组中间位使能性抗体或其抗

原结合片段在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途。在一些实施方案中,本文提供的是一种本文所述的任意抗体药物缀合物和化学治疗剂的组合在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途。在一些实施方案中,所述疾病或病症为癌症。

[0051] 在一些实施方案中,一种降低中间位使能性自交联抗体对已给予所述抗体的受试者的效果的方法,包括将游离中间位给予受试者。在一些实施方案中,所述游离中间位包含具有下式的肽:

[0052] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (式V)

[0053] 其中:

[0054] X1为Cys、Gly、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、 β -叠氮丙氨酸、或不存在;

[0055] X2为Gln或不存在;

[0056] X3为Phe、Tyr、 β , β' -二苯基-Ala、His、Asp、2-溴-L-苯丙氨酸、3-溴-L-苯丙氨酸、4-溴-L-苯丙氨酸、Asn、Gln、经修饰的Phe、水合性的含有羰基的残基、或含有硼酸的残基;

[0057] X4为Asp或Asn;

[0058] X5为Leu; β , β' -二苯基-Ala;Phe;苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物;水合性的含有羰基的残基;或含有硼酸的残基;

[0059] X6为Ser或Cys;

[0060] X7为Thr、Ser或Cys;

[0061] X8为Arg、经修饰的Arg、或水合性的含有羰基的残基或者含有硼酸的残基;

[0062] X9为Arg或Ala;

[0063] X10为Leu;Gln;Glu; β , β' -二苯基-Ala;Phe;苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物;水合性的含有羰基的残基;或含有硼酸的残基;

[0064] X11为Lys;和

[0065] X12为Cys、Gly、7-氨基庚酸、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、炔丙基甘氨酸、天冬氨酸、异天冬氨酸、或不存在。

[0066] 在一些实施方案中,所述游离中间位包含选自由SEQ ID NO:1、2、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、186、187、188、189、或207组成的组的氨基酸序列,或源自其的环肽。

[0067] 在一些实施方案中,所述方法包括将游离中间位多次给予受试者,任选地2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次。

[0068] 在一些实施方案中,所述游离中间位的半衰期与所述中间位使能性自交联抗体的半衰期相同或大致相同。在一些实施方案中,所述游离中间位的半衰期比所述中间位使能性自交联抗体的半衰期长。在一些实施方案中,所述游离中间位的半衰期比所述中间位使能性自交联抗体的半衰期短。

[0069] 在一些实施方案中,本文提供的是一种暂时控制中间位使能性自交联抗体的效果的方法,其包括:将中间位使能性自交联抗体给予有需要的受试者,将一个或多个游离中间位给予受试者,其中所述游离中间位与所述中间位使能性自交联抗体上的中间位结合位点结合,由此降低所述抗体自交联的能力。

[0070] 在一些实施方案中,将一个或多个游离中间位给予所述受试者的步骤在给予所述

中间位使能性自交联抗体后发生。在一些实施方案中,所述方法另外包括多次给予一个或多个游离中间位。在一些实施方案中,所述多次给予一个或多个游离中间位在数分钟、数小时、数天、数月、或数年的时段期间进行。在一些实施方案中,所述一个或多个游离中间位的半衰期比所述中间位使能性自交联抗体的半衰期短。

[0071] 在一些实施方案中,所述方法另外包括停止给予一个或多个游离中间位,由此随着游离中间位的水平降低而恢复所述抗体自交联的能力。在一些实施方案中,所述方法另外包括恢复给予一个或多个游离中间位一次或多次,其中所述游离中间位与所述中间位使能性自交联抗体上的中间位结合位点结合,由此降低所述抗体自交联的能力。

[0072] 在一些实施方案中,本文提供的是一种核酸分子,其包含编码本文所提供的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的核苷酸序列。在一些实施方案中,所述核酸另外包含编码游离中间位的核苷酸序列。在一些实施方案中,所述游离中间位包含具有下式的肽:

[0073] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (式V)

[0074] 其中:

[0075] X1为Cys、Gly、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、 β -叠氮丙氨酸、或不存在;

[0076] X2为Gln或不存在;

[0077] X3为Phe、Tyr、 β , β' -二苯基-Ala、His、Asp、2-溴-L-苯丙氨酸、3-溴-L-苯丙氨酸、4-溴-L-苯丙氨酸、Asn、Gln、经修饰的Phe、水合性的含有羰基的残基、或含有硼酸的残基;

[0078] X4为Asp或Asn;

[0079] X5为Leu; β , β' -二苯基-Ala;Phe;苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物;水合性的含有羰基的残基;或含有硼酸的残基;

[0080] X6为Ser或Cys;

[0081] X7为Thr、Ser或Cys;

[0082] X8为Arg、经修饰的Arg、或水合性的含有羰基的残基或者含有硼酸的残基;

[0083] X9为Arg或Ala;

[0084] X10为Leu;Gln;Glu; β , β' -二苯基-Ala;Phe;苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物;水合性的含有羰基的残基;或含有硼酸的残基;

[0085] X11为Lys;和

[0086] X12为Cys、Gly、7-氨基庚酸、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、炔丙基甘氨酸、天冬氨酸、异天冬氨酸、或不存在。

[0087] 在一些实施方案中,所述游离中间位包含选自由SEQ ID NO:1、2、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、186、187、188、189、或207组成的组的氨基酸序列,或源自其的环肽。在一些实施方案中,由所述核酸分子编码的游离中间位能够与由所述核酸分子编码的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段上的中间位结合位点结合。

[0088] 在一些实施方案中,所述核酸另外包含可操作地连接的至少一个启动子,从而控制所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的表达。在一些实施方案中,所述核酸另外包含可操作地连接的至少一个启动子,从而控制所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段和所述游离中间位的表达。在一些实施方案中,编码所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的核苷酸序列和编码所述游离中间位的核苷酸序列由内部核糖体进入位

点(internal ribosome entry site, IRES)、编码自裂解肽的核苷酸序列、或编码引起核糖体跳跃(skipping)的肽、任选的T2A肽的核苷酸序列来分隔。在一些实施方案中,编码所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的核苷酸序列与第一启动子可操作地连接,编码所述游离中间位的核苷酸序列与第二启动子可操作地连接,其中所述第一和第二启动子可以相同或不同。

[0089] 在一些实施方案中,一个以上的启动子的至少之一为条件型启动子(conditional promoter)。在一些实施方案中,所述条件型启动子为诱导型启动子。在一些实施方案中,所述条件型启动子包含Lac操纵子序列、四环素操纵子序列、半乳糖操纵子序列或强力霉素操纵子序列,或为其类似物。在一些实施方案中,所述条件型启动子为阻抑型启动子(repressible promoter)。在一些实施方案中,所述条件型启动子包含Lac阻抑物或四环素阻抑物,或为其类似物。在一些实施方案中,一个以上的启动子的至少之一选自CMV、RSV、PGK、EF1 α 、NSE、SV40、UBC、CAGG、突触蛋白、 β -肌动蛋白、和GFAP组成的组。

[0090] 在一些实施方案中,本文提供的是一种载体,其包含本文所提供的任意核酸分子。在一些实施方案中,所述载体为pCEP4载体、病毒载体、逆转录病毒载体、慢病毒载体、或 γ 逆转录病毒载体。

[0091] 在一些实施方案中,本文提供的是一种细胞,其包含本文所提供的任意的核酸分子或载体。在一些实施方案中,本文提供的是一种细胞,其包含第一核酸或载体和第二核酸或载体,所述第一核酸或载体包含编码本文所提供的任意重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的核苷酸序列,所述第二核酸或载体包含编码游离中间位的核苷酸序列。

[0092] 在一些实施方案中,所述游离中间位包含具有下式的肽:

[0093] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12 (式V)

[0094] 其中:

[0095] X1为Cys、Gly、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、 β -叠氮丙氨酸、或不存在;

[0096] X2为Gln或不存在;

[0097] X3为Phe、Tyr、 β , β' -二苯基-Ala、His、Asp、2-溴-L-苯丙氨酸、3-溴-L-苯丙氨酸、4-溴-L-苯丙氨酸、Asn、Gln、经修饰的Phe、水合性的含有羰基的残基、或含有硼酸的残基;

[0098] X4为Asp或Asn;

[0099] X5为Leu; β , β' -二苯基-Ala; Phe; 苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物; 水合性的含有羰基的残基; 或含有硼酸的残基;

[0100] X6为Ser或Cys;

[0101] X7为Thr、Ser或Cys;

[0102] X8为Arg、经修饰的Arg、或水合性的含有羰基的残基或者含有硼酸的残基;

[0103] X9为Arg或Ala;

[0104] X10为Leu; Gln; Glu; β , β' -二苯基-Ala; Phe; 苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物; 水合性的含有羰基的残基; 或含有硼酸的残基;

[0105] X11为Lys; 和

[0106] X12为Cys、Gly、7-氨基庚酸、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、炔丙基甘氨酸、天冬氨酸、异天冬氨酸、或不存在。

[0107] 在一些实施方案中,所述游离中间位包含选自SEQ ID NO:1、2、15、16、17、18、

19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、186、187、188、189、或207组成的组的氨基酸序列,或源自其的环肽。

[0108] 在一些实施方案中,所述第一载体另外包含可操作地连接的第一启动子,从而控制所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的表达,所述第二载体另外包含可操作地连接的第二启动子,从而控制所述游离中间位的表达,其中所述第一启动子和第二启动子可以相同或不同。在一些实施方案中,所述第一启动子和所述第二启动子的至少之一为条件型启动子。

[0109] 在一些实施方案中,所述细胞为真核细胞。在一些实施方案中,所述细胞为哺乳动物细胞。在一些实施方案中,所述细胞为CHO细胞、HEK-293细胞、或293T细胞。

[0110] 在一些实施方案中,本文提供的是一种制备中间位使能性自交联抗体或其抗原结合片段的方法,所述方法包括在适于表达编码所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的核苷酸序列的条件下培养宿主细胞;和分离所述抗体或其抗原结合片段。

[0111] 在一些实施方案中,本文提供的是一种制备中间位使能性自交联抗体或其抗原结合片段的方法,所述方法包括在适于表达编码所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的核苷酸序列和编码所述游离中间位的核苷酸序列两者的条件下培养宿主细胞;和分离所述抗体或其抗原结合片段和游离中间位。

[0112] 在一些实施方案中,所述抗原结合片段为Fab、Fab'、Fv、scFv、或F(ab')₂片段。

[0113] 在一些实施方案中,所述方法另外包括将药物缀合至所述抗体或其抗原结合片段。

[0114] 在一些实施方案中,本文提供的是一种抗体或其抗原结合片段,其通过本文所提供的任意方法制造。在一些实施方案中,本文提供的是一种抗体药物缀合物,其通过本文所提供的任意方法制造。

[0115] 在一些实施方案中,本文提供的是一种组合物,其包含本文所提供的、或由本文所提供的任意核酸编码的、或由本文所提供的任意载体表达的、由本文所提供的任意细胞表达的、或通过本文所提供的任意方法制造的多个任意重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段。

[0116] 在一些实施方案中,所述组合物另外包含多个游离中间位。

[0117] 在一些实施方案中,所述游离中间位包含由本文所提供的任意核酸编码的、由本文所提供的任意载体表达的、由本文所提供的任意细胞表达的、或通过本文所提供的任意方法制造的游离中间位。

[0118] 在一些实施方案中,所述游离中间位包含具有下式的肽:

[0119] X₁-X₂-X₃-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁-X₁₂ (式V)

[0120] 其中:

[0121] X₁为Cys、Gly、β-丙氨酸、二氨基丙酸、β-叠氮丙氨酸、或不存在;

[0122] X₂为Gln或不存在;

[0123] X₃为Phe、Tyr、β,β'-二苯基-Ala、His、Asp、2-溴-L-苯丙氨酸、3-溴-L-苯丙氨酸、4-溴-L-苯丙氨酸、Asn、Gln、经修饰的Phe、水合性的含有羰基的残基、或含有硼酸的残基;

[0124] X₄为Asp或Asn;

[0125] X5为Leu; β , β' -二苯基-Ala;Phe;苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物;水合性的含有羰基的残基;或含有硼酸的残基;

[0126] X6为Ser或Cys;

[0127] X7为Thr、Ser或Cys;

[0128] X8为Arg、经修饰的Arg、或水合性的含有羰基的残基或者含有硼酸的残基;

[0129] X9为Arg或Ala;

[0130] X10为Leu;Gln;Glu; β , β' -二苯基-Ala;Phe;苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物;水合性的含有羰基的残基;或含有硼酸的残基;

[0131] X11为Lys;和

[0132] X12为Cys、Gly、7-氨基庚酸、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、炔丙基甘氨酸、天冬氨酸、异天冬氨酸、或不存在。

[0133] 在一些实施方案中,所述游离中间位包含选自由SEQ ID NO:1、2、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、186、187、188、189、和207组成的组的氨基酸序列,或源自其的环肽。

[0134] 在一些实施方案中,所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段与所述游离中间位的比为1:1和1:1,000之间,包括约1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:10、1:15、1:20、1:25、1:50、1:75、1:100、1:150、1:200、1:250、1:300、1:400、1:500、和1:750。

[0135] 在一些实施方案中,所述游离中间位,以小于或小于约10 μ M,小于或小于约5 μ M,或小于或小于约2 μ M,小于或小于约1 μ M,小于或小于约500、400、300、200、100nM,或200皮摩尔(picomolar)以下的解离常数,结合所述多个重组中间位使能性抗体的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点。

[0136] 在一些实施方案中,所述多个重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段包含第一和第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段,所述游离中间位具有对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力,所述亲和力比与所述第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的接头的氨基末端偶联的环肽对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力大。

[0137] 在一些实施方案中,所述游离中间位具有对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力,所述亲和力比与所述第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的接头的氨基末端偶联的环肽对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力大2X和1,000,000X之间。

[0138] 在一些实施方案中,所述多个重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段包含第一和第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段,所述游离中间位具有对第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力,所述亲和力比与所述第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的接头的氨基末端偶联的环肽对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力小。

[0139] 在一些实施方案中,所述游离中间位具有对所述重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力,所述亲和力比与所述第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的接头的氨基末端偶联的环肽对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗

原结合片段的中间位结合位点的亲和力小2X和1,000,000X之间。

[0140] 在一些实施方案中,所述多个重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段包含第一和第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段,并且与所述第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的接头的氨基末端偶联的环肽,以小于或小于约10 μ M,小于或小于约5 μ M,或小于或小于约2 μ M,小于或小于约1 μ M,小于或小于约500、400、300、200、100nM,200皮摩尔以下的解离常数,结合所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点。

[0141] 在一些实施方案中,所述组合物具有1和7.35之间或7.45和13之间的pH。在一些实施方案中,所述多个重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段包含第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段和第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段,其中与所述第二重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的接头的氨基末端偶联的环肽对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力,在生理pH下比在非生理pH下高。

[0142] 在一些实施方案中,所述游离中间位具有对所述第一重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中间位结合位点的亲和力,所述亲和力在生理pH下比在非生理pH下低。在一些实施方案中,所述生理pH为在疾病或病症的细胞或组织处的pH。

[0143] 在一些实施方案中,本文提供的是一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和本文所述的、由本文所述的任意核酸或载体编码的、由本文所提供的任意细胞表达的、通过本文所提供的任意方法制造的任意重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段,或本文所述的任意组合物。在一些实施方案中,所述药物组合物为人单位剂量形式。

附图说明

[0144] 图1示出可用于优化中间位结合参数、并且可根据本文所述的实施方案使用的经修饰的Arg8基团(R=烷基、取代的烷基、芳族或NHR''',其中R'''=烷基、取代的烷基、或芳族)。

[0145] 图2示出根据一些实施方案的中间位的化学结构。圆圈表示可以修饰例如从而改善Fab的中间位亲和力的位置。方框表示环化策略。‘点击(click)’化学和烯烃复分解,即上部和下部最右的方框,分别是环化中间位的其他途径。

[0146] 图3示出用于FACS分析的中间位变体与荧光素的缀合过程。该图说明对于含有内酰胺键的中间位,合成根据一些实施方案的二聚体和三聚体中间位。序列图例:(GQFDLSTRRLKG) SEQ ID NO:173; (GKLRRTSLDFQG) SEQ ID NO:174。

[0147] 图4A示出与西妥昔单抗(cetuximab)的骨架环(framework loop)结合的中间位肽。西妥昔单抗Fab(轻链由VL和CL表示;重链由VH和CH表示)和环状CQFDLSTRRLKC(在阴影区域内描绘并用词语“中间位”标记)(SEQ ID NO:1)的复合物表明中间位与Fab骨架的界面结合,所述界面与西妥昔单抗的CDR环不同。

[0148] 图4B(上部)示出cQFD中间位的杆状图和(下部)cQYN中间位的杆状图。N-和C-末端半胱氨酸是暴露于溶剂的并且显示出高的热因子。

[0149] 图5说明cQFD和cQYN中间位不像先前假设的那样与西妥昔单抗的CDR结合。该图示出两个晶体结构的叠加,一个是西妥昔单抗Fab和其表位EGFR结构域III,另一个示出cQFD

中间位和西妥昔单抗Fab,其中cQFD中间位与西妥昔单抗Fab的中心腔(cavity)结合。抗原EGFR结构域III在与中间位结合位点显著的距离处的互补决定区处结合。

[0150] 图6示出scFv-中间位接头。通过12-20个氨基酸接头(通常为{GGGS} 3-5)将轻链可变结构域与重链可变结构域融合(或反之亦然)来产生scFv。在该实例中,柔性接头序列的部分可以用中间位序列替代。

[0151] 图7A示出表达CD-33的细胞,其用pHrodo™标记的SnAP体变体1、SnAP体变体2、或对照抗体染色用于荧光显微镜法,从而确定受体介导的抗体胞吞作用速率。

[0152] 图7B示出如通过在用pHrodo™标记的SnAP体变体1、SnAP体变体2、或对照抗体染色并使用共焦显微镜成像的各细胞中检测的荧光的量所计算的抗体内化平均量。值越高表示受体介导的抗体胞吞作用速率越大。

[0153] 图8示出用pHrodo™标记的SnAP体变体1、SnAP体变体2、或对照抗体染色的表达CD33的细胞的直方图。值和峰越高表示受体介导的抗体胞吞作用速率越大。

[0154] 图9A-9D示出自交联抗体单体、二聚体、和三聚体的尺寸排阻色谱。图9A示出抗体对照的结果。图9B示出SnAP体变体1的结果。图9C示出SnAP体变体2的结果。图9D示出SnAP体变体3的结果。

[0155] 图10示出如在银染色非变性电泳凝胶中描述的自己交联抗体单体、二聚体、三聚体、和四聚体。对照抗体、SnAP体变体1、和SnAP体变体2在100nM和1nM浓度二者下运行。

[0156] 图11示出如在银染色非变性电泳凝胶中描述的自己交联抗体单体、二聚体、三聚体、和四聚体。对照抗体、SnAP体变体1、SnAP体变体2、和SnAP体变体3在添加有或未添加有1μM cQFD中间位肽(SEQ ID NO:1)的100nM二者下运行。结果示出自交联可以通过中间位肽调节。

[0157] 图12示出在用SnAP体处理的SK-OV-3-Luc卵巢异种移植小鼠模型中的肿瘤生长减少。

[0158] 图13示出对于包含SnAP体的试验试剂,没有观察到不良作用。

具体实施方式

[0159] 本文提供的是包含接头和中间位的自交联重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段。本发明的接头在抗体或其抗原结合片段上的位置处与中间位并与抗体或抗原结合片段连接,所述位置允许中间位-接头促进中间位使能性抗体或其抗原结合片段的相互作用或交联,而不允许中间位与中间位-接头连接的抗体中存在的中间位结合位点结合。自交联抗体或其片段可通过接头和中间位与其他中间位使能性抗体形成复合物。在一个实施方案中,中间位使能性抗体或其抗原结合片段与存在于细胞的表面上的一个或多个表位结合。所述的自交联抗体或其抗原结合片段的形成复合物的能力允许这些抗体或抗原结合片段改变多个抗体或其抗原结合片段结合的细胞表面抗原的分布。通过自交联抗体和靶抗原上的其同源表位的相互作用的复合物形成可以增加或促进细胞表面抗原在细胞上的簇集(clustering)或共定位,这可以增加或促进复合物的内化。反过来,增加的内化可以用于从靶细胞的表面清除或减少细胞表面抗原的浓度,并且增加复合物内化至靶细胞中的速率。增加的内化速率可以增加某些疗法的效力,或减少实现特定治疗效果所需的药物的量。增加或促进细胞表面抗原的簇集的方法可以包括向细胞给予与细胞表面抗原特异性结合的

一个或多个自交联抗体,由此促进细胞表面抗原在靶细胞的表面上的簇集。在某些实施方案中,自交联抗体与一种或多种试剂缀合。

[0160] I. 自交联抗体

[0161] 自交联中间位使能性抗体或其抗原结合片段包含接头、中间位、和中间位使能性抗体或其抗原结合片段。接头包含刚性区段和柔性区段并且适于与中间位结合。

[0162] 设计本文描述的接头,使得与其连接的中间位通常不与同一抗体内包含的中间位结合位点结合,但优选地与其他中间位使能性抗体或其抗原结合片段上的中间位结合位点结合。通常,接头为构建的重复单元例如氨基酸,其在组装时允许接头包含不同的结构特征。例如,在一些实施方案中,接头包含具有有限或减小的运动范围的刚性区段。在一些实施方案中,该刚性可以防止或减少融合至中间位使能性抗体的中间位与在同一抗体或其抗原结合片段上的中间位结合位点结合。

[0163] 在一些实施方案中,接头包含柔性和/或非结构化区段。在一些实施方案中,柔性和/或非结构化区段允许接头弯曲和/或旋转,因此允许中间位与另一抗体的中间位结合位点结合。

[0164] 在一些实施方案中,当接头为肽时,刚性区段通常包含产生具有足够的刚性来限制该区域弯曲和/或旋转的能力的肽的氨基酸序列。在一个实施方案中,刚性区段包含产生具有 α 螺旋结构的肽的氨基酸序列。在另一实施方案中,柔性和/或非结构化区段包含产生具有足够的柔性来允许柔性区域弯曲和/或旋转的肽的氨基酸序列,从而给予中间位足够的柔性来与中间位结合位点结合。

[0165] A. 接头

[0166] 本文提供的是作为本公开的自交联中间位使能性抗体或抗原结合片段的组分的接头。如本文所用的术语“接头”指的是中间位与抗体或其抗原结合片段通过其连接(linked, connected)的结构,所述接头包括中间位使能性抗体或其抗原结合片段。接头可以是适用于将中间位与抗体连接和分离的任何结构。示例性接头可以包括可用于形成肽的一种或多种天然或非天然氨基酸,在一些实施方案中,其具有修饰的肽骨架、小的化学支架、生物素-链霉抗生物素蛋白、有机或无机纳米颗粒、多核苷酸序列、肽-核酸、或有机聚合物。

[0167] 接头可以与中间位使能性抗体或其抗原结合片段的任何部分连接。在一个实施方案中,接头与中间位使能性抗体或其抗原结合片段的重链或轻链的氨基末端连接。在一些实施方案中,具有中间位的接头与自交联抗体或片段的各重链或各轻链连接。在一些实施方案中,具有中间位的接头与自交联抗体的一个或多个或全部的重链和轻链连接。接头可以经由共价键和/或非共价键与抗体连接。

[0168] 1. 接头结构

[0169] 接头可包括提供各种功能或性质的各种序列或其他结构特征。例如,在一些实施方案中降低或抑制接头一端处的中间位结合同一中间位使能性抗体或其抗原结合片段上的中间位结合位点的能力可以是有利的。在一些实施方案中,接头可包含一个或多个区段,所述区段为刚性、结构化、有序的,或在一些实施方案中相对刚性、结构化、或有序的。作为示例性优点,刚性区段可以降低接头弯曲或移动的能力,由此降低接头以允许接头一端处的中间位接触相同或不同的中间位使能性抗体或其抗原结合片段上的中间位结合位点的

方式弯曲、转动、或折叠的能力。

[0170] 在优选实施方案中,接头具有足够的刚性从而防止中间位与中间位使能性抗体或其抗原结合片段的相同侧(例如同侧)或相对侧(例如对侧)上的中间位结合位点结合。该中间位自结合的减少可以增强自交联抗体结合其他中间位使能性抗体的能力,例如通过释放其中间位结合位点来结合与其他中间位使能性抗体或其抗原结合片段连接的中间位。

[0171] 接头的刚性结构化区段可以包含任何肽序列或化合物,所述肽序列或化合物降低接头以允许接头一端处的中间位接触在抗体的相同或其他Fab区域上的中间位结合位点的方式弯曲、转动、或折叠的能力。在一些实施方案中,刚性结构化区段包含肽。在一些实施方案中,接头可以含有一个或多个结构元件,所述结构元件包含刚性 α 螺旋区段、区域、结构域、或肽,可以包括倾向于形成 α 螺旋的氨基酸残基的序列。在一些实施方案中,这些序列可以包括可以在促进 α 螺旋结构中起作用的Met、Ala、Leu、Lys、Gln、Arg、Glu、Ser、和Pro氨基酸。

[0172] 在一些实施方案中,疏水性残基可以增加蛋白质的不同区段或结构域之间的相互作用。疏水性残基包括Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Pro、Phe、Met、和Trp。因此,在一些实施方案中,为了降低接头区段之间和/或接头和中间位或抗体之间的相互作用,接头的刚性区段不包括或包括减少数量的疏水性残基。在一些实施方案中,为了增加包含接头的刚性区段的多种 α 螺旋之间的相互作用,接头的刚性区段包括疏水性残基可以是有利的。包含多种 α 螺旋的刚性区段的实例包括四螺旋束1FHA (SEQ ID NO:272) 和肌红蛋白3RGK (SEQ ID NO:273)。

[0173] 在一些实施方案中,刚性结构化区段包含多个 α 螺旋区段、区域、结构域、或肽,其包括两、三、四、五、六、七、八或更多个 α 螺旋区段。在一些实施方案中,多个 α 螺旋区段经由转角(turn)、环、和/或发夹连接。示例性转角包括一种或多种 α -转角、 β -转角、 γ -转角、 δ -转角、和 π -转角。发夹包括 β 发夹。这类转角、环、和发夹可以允许多个刚性 α 螺旋区段之间的折叠。折叠可以允许 α 螺旋结构域之间的相互作用,这种相互作用可以促进刚性区段的刚性。在一些实施方案中,刚性结构化区段包含 3_{10} -螺旋或 π -螺旋,包括例如,在 α 螺旋的羧基或氨基末端处。

[0174] 在一些实施方案中,增加经由接头与抗体连接的中间位结合另一中间位使能性抗体的中间位结合位点的能力可以是有利的。因此,在一些实施方案中,接头包括增强这种结合的结构特征。例如,在一些实施方案中,接头任选地包括一个或多个区段,所述区段非结构化、柔性、无序,或相对地非结构化、柔性、或无序。作为示例性优点,柔性或无序区段可以增加接头或接头的一部分弯曲或移动的能力,由此增加接头以允许接头一端处的中间位接触和/或保持连接至另一中间位使能性抗体上的中间位结合位点的方式弯曲、转动、或折叠的能力。

[0175] 在一些方面中,可以设计接头的柔性区段以在生理条件下像变性的肽序列那样表现,例如具有肽骨架的大的构象自由度。在一些实例中,例如在生理条件下或在水溶液中,这些区段基本上没有二级结构。在一些实施方案中,柔性区段可以含有一个或多个甘氨酸残基,包括一个或多个连续的甘氨酸残基。甘氨酸残基可以破坏蛋白质结构,包括 α 螺旋。该破坏可以部分由于甘氨酸的最小侧链,其可以允许增加柔性。因此,在一些实施方案中,接头的柔性区段包括1、2、3、4、5、6或更多个甘氨酸残基,包括1、2、3、4、5、6或更多个连续的甘

氨酸残基。在一些实施方案中,柔性区段可以包含一个或多个甘氨酸残基和一个或多个脯氨酸残基。在一些实施方案中,接头的柔性区段包含SEQ ID NO:265的氨基酸序列。

[0176] 在一些方面中,接头具有一种或多种以下性质:非结构化构象、构象柔性、增强的水溶性、高程度的蛋白酶抗性、低免疫原性、与哺乳动物受体的低结合、确定程度的电荷、和增加的流体动力学(或斯托克斯(Stokes))半径。在一些实施方案中,系统地或随机地设计接头从而防止或引起抗体/表位相互作用、抗体/抗体相互作用、或抗体/中间位相互作用的空间位阻。实例修饰包括氨基酸取代、添加、缺失、或修饰。在一些实施方案中,空间位阻可以防止受体簇集、信号传导,或进行受体介导的胞吞作用。在一些实施方案中,防止空间位阻可以引起受体簇集、信号传导,或进行受体介导的胞吞作用。

[0177] 柔性区段可以单独使用或可以与本文所述的一个或多个刚性区段组合。例如,在一些实施方案中,接头是具有一个或多个链(例如,多肽链)的化合物,所述链具有下式:

[0178] $L^{1A}-L^{2A}$ (式I)

[0179] 其中 L^{1A} 为接头的刚性结构化区段, L^{2A} 为接头的柔性非结构化区段。

[0180] 在一些实施方案中接头为具有一个或多个链(例如,多肽链)的化合物,所述链具有下式:

[0181] $L^{2A}-L^{1A}$ (式II)

[0182] 其中 L^{2A} 为接头的柔性非结构化区段, L^{1A} 为接头的刚性结构化区段。

[0183] 在一些实施方案中,接头可以包括超过一种的柔性非结构化区段。例如,在一些实施方案中接头为具有一个或多个链(例如,多肽链)的化合物,所述链具有下式:

[0184] $L^{2B}-L^{1A}-L^{2A}$ (式III)

[0185] 其中 L^{1A} 为接头的刚性结构化区段, L^{2A} 和 L^{2B} 为接头的柔性非结构化区段。

[0186] 在一些实施方案中接头为具有一个或多个链(例如,多肽链)的化合物,所述链具有下式:

[0187] $L^{1A}-L^{2A}-L^{1B}$ (式IV)

[0188] 其中 L^{1A} 和 L^{1B} 为接头的刚性结构化区段, L^{2A} 为接头的柔性非结构化区段。示例性刚性接头区段包括但不限于由SEQ ID NOS:266-274编码的肽序列。

[0189] 2. 接头和区段长度

[0190] 接头的刚性和柔性区段的长度应为足够的长度,所述长度较佳地足够长以允许与接头连接的中间位结合另一抗体上的中间位结合位点。使用足够短以防止或减少中间位与同一中间位使能性抗体或其抗原结合片段上的中间位结合位点结合的接头也可以是有利的。在一些实施方案中接头的长度可以为至少10Å。在一些实施方案中接头的长度为至少10Å,优选小于80Å。

[0191] 一个Fab区域的重链的氨基末端与同一抗体中的对侧fab区域的中间位结合位点之间的距离在一些实施方案中为~80Å。该距离可以根据抗体的序列、结构、和柔性变化。在一些实施方案中,接头的羧基末端和中间位相隔10-80、10-70、15-60、20-50、或25-40Å之间的距离。在一些实施方案中,接头的羧基末端和中间位的一端相隔10-80、10-70、15-60、20-50、或25-40Å之间的距离。在一些实施方案中,接头或接头区段的长度可以通过选择合适的肽序列来变化。

[0192] 在一些实施方案中,接头的长度可以通过包含接头或接头区段的氨基酸的数量来确定。下述的 α 螺旋区段包含一系列转角。螺旋的各转角可以具有约5.4Å的螺距并且包含约3.6个氨基酸残基。因此,接头的长度可以通过添加或移除氨基酸来调整。在一些实施方案中,接头或接头区段的长度可以通过接头的二级或三级结构来确定。如以下将描述的,在一些实施方案中接头或区段包含肽序列,所述肽序列包含多个折叠的 α 螺旋。在一些实施方案中,接头的长度可以通过修饰各肽的二级或三级结构来调整。

[0193] 控制中间位的位置和与其与其他中间位使能性抗体上的中间位结合位点结合的能力还可以在一些实施方案中通过改变接头的长度、或通过改变接头的一端和接头的另一端之间的距离来增强。例如,在一些实施方案中,接头的长度比接头所连接的抗体链的氨基末端与接头所结合的中间位使能性抗体或其抗原结合片段的相同侧上的中间位结合位点之间的距离小。在一些实施方案中,接头的长度比接头所连接的抗体链的氨基末端与接头所结合的中间位使能性抗体或其抗原结合片段的另一侧上的中间位结合位点之间的距离小。

[0194] 控制中间位的位置还可以在一些实施方案中通过改变区段的长度和接头的组成来增强。例如,在一些实施方案中,一个或多个刚性区段的长度比一个或多个柔性区段的长度长。这可以通过延伸中间位来远离具有比柔性区域长的刚性区域的抗体Fab区域来减小中间位将与同一抗体上的中间位结合位点结合的可能性。

[0195] 接头的长度还可以改变簇集的几何结构。例如,使两个受体紧密接近可以是有利的,潜在地导致细胞内信号分子的较高活性。在此,抗体和中间位之间的接头可以为约10Å以上。可选地,将受体保持在一定距离可以是有利的。在此,抗体和中间位之间的刚性接头和/或较长接头可以用于将特定受体“推”开。

[0196] 在一些方面中,设计接头以具有与要靶向的细胞表面的两个受体之间的距离相同或大致相同的长度。在一些实施方案中,受体可以相同或不同。例如,所述两个受体可以包含不同的氨基酸序列和/或不同的表位。在一些情况下,识别单个抗原上的不同表位的两种mAb协同地作用(参见Kamat,V.等人,Cancer Biol Ther 7,726-733 (2008))。在一些实例中,自交联抗体具有能够与任何中间位使能性抗体配对的柔性。在一些方面中,自交联抗体变体(例如,通过改变接头几何结构生成的)进一步增强特异性和协同作用。因此,在一些实例中,设计接头的长度以模拟或近似与细胞表面抗原结合的自交联抗体和与细胞表面抗原结合的另一抗体的中间位结合位点之间的距离。

[0197] 本领域已确立多种方法来辨别二级或三级结构在给定多肽中存在与否。特别地,二级结构可以以分光光度法测量,例如通过在“远-UV”光谱区域(190-250nm)的圆二色光谱法。二级结构元件,例如 α -螺旋和 β -折叠,各自引起CD光谱的特征形状和大小。对于多肽序列还可以通过某些计算机程序或算法预测二级结构,所述计算机程序或算法例如美国专利申请公开No.20030228309A1所述的广泛公知的Chou-Fasman算法(Chou,P.Y.,等人(1974) Biochemistry,13:222-45)和Garnier-Osguthorpe-Robson(“GOR”)算法(Garnier J, Gibrat J F,Robson B.(1996),GOR method for predicting protein secondary structure from amino acid sequence.Methods Enzymol 266:540-553)。对于给定序列,算法可以预测是否存在一些二级结构或根本不存在二级结构,表示为形成例如 α -螺旋或 β -折叠的序列的残基的总数和/或百分比或预测导致无规卷曲形成(缺少二级结构)的序列的残基的百分比。

[0198] 在一个实施方案中,接头具有如由Chou-Fasman算法确定的范围为50%至大于约95%的 α -螺旋百分比。在另一实施方案中,接头具有如由Chou-Fasman算法确定的范围为0%至小于约5%的 β -折叠百分比。在一些实施方案中,接头具有如由Chou-Fasman算法确定的范围为50%至大于约95%的 α -螺旋百分比和范围为0%至小于约5%的 β -折叠百分比。在一些实施方案中,接头具有如由Chou-Fasman算法确定的大于约60%、大于约65%、大于约70%、大于约75%、大于约80%、大于约85%、大于约90%、或大于约95%的 α -螺旋百分比。在一些方面中,设计接头以避免某些蛋白酶切割位点例如由一种(或多种)血清蛋白酶切割的位点的存在和/或避免免疫原性。

[0199] 提供的接头是具有如SEQ ID NO:262、263、和264所示的氨基酸序列的那些或其修饰的变体,其中残基的任意1、2、3或4个用缀合的氨基酸任选地取代,例如替代赖氨酸残基。

[0200] 3. 修饰

[0201] 接头可以包括提供各种功能或性质的各种序列或其他结构特征从而允许接头衍生化。示例性的结构元件包括存在或不存在蛋白酶切割位点、免疫原性序列和残基,位点或标签包括例如与甲酰甘氨酸生成酶(FGE)、赖氨酸、酪氨酸、谷氨酸、天冬氨酸和非天然氨基酸相容的醛标签,可用于例如治疗剂或诊断剂的缀合。

[0202] 在一些方面中,提供的化合物的接头,例如溶酶体区室(lysosomal compartment)中存在的蛋白酶的切割位点,例如,MMP切割位点、ADAM切割位点、和/或组织蛋白酶切割位点。

[0203] 在一些方面中,所述接头不含有相同的三个连续的氨基酸,除非氨基酸为丝氨酸或甘氨酸,或具有小于10、9、8、7、6、5、4、3、或2的子序列分数(subsequence score),或含有至少一种除了甘氨酸和丝氨酸以外的残基。在一些方面中,接头不含有任何血清蛋白酶的切割位点(或不由血清蛋白酶切割)、或一种或多种或任意以下的切割位点:血液凝固途径家族的蛋白质,因子XIIIa、XIIa、XIa、Xa、IXa、和VIIa,凝血酶,血浆激肽释放酶,活化的PC,凝血酶原酶,hK1,PSA/hK3,hK10,hK15,活化的蛋白C(APC),哈格曼(Hageman)因子(凝血因子XII),因子Xa,ADAMTS13,血管性血友病因子(von Willebrand factor)-裂解蛋白酶(VWFCP),蛋白酶微管连接蛋白2,纤溶酶,胰蛋白酶, α -胰凝乳蛋白酶,基质金属蛋白酶-2,基质金属蛋白酶-9,弹性蛋白酶,MASP-1(甘露糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-1),MASP-2,MASP-3,组织蛋白酶K,组织蛋白酶B,链激酶,血浆羧肽酶原B,凝血酶激活的纤溶抑制物(Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor,TAFI),纤溶酶原激活物家族(例如组织纤溶酶原激活物、尿纤溶酶原激活物(urinary plasminogen activator,uPA)),尿激酶,补体转化酶家族蛋白质,因子C1r、C1s,因子D,和C3转化酶,例如C4b2a、C3bBb、和C3bBbC3b。

[0204] 在一些实施方案中,设计接头从而例如通过最小化一种(或多种)T细胞表位的可能性来避免或减少潜在的免疫原性。肽结合给定的MHC II类分子来在抗原呈递细胞(APC)的表面上呈递的能力取决于多种因素,包括肽的一级结构。一方面,本公开的肽或接头具有低程度的免疫原性,这是由于其序列抵抗APC中的抗原加工。另一方面,本公开的肽或接头具有实质上不结合MHC受体、或不以足以引发免疫应答的程度结合MHC受体的序列。本公开提供接头和包含接头的肽,其中接头和肽在一级结构中是实质上非重复的,并且设计以减少与MHC II受体结合。在其他方面中,本公开的肽和接头不形成T细胞受体或抗体结合的表位,导致低程度的免疫原性。一方面,避免免疫原性可以至少部分归因于接头序列的构象柔

性;即,由于氨基酸残基的选择和顺序而缺乏二级结构。例如,倾向于在水溶液中或在生理条件下适应紧密折叠构象的序列比在水溶液中或在生理条件下相对较不倾向于适应紧密折叠构象的序列更可能导致构象表位。使用常规的治疗实践和剂量来给予包含本公开的接头的融合蛋白,通常不会导致抗体中和接头序列的形成。一方面,例如当接头融合从而与中间位连接时,低免疫原性的接头序列降低融合伴侣(fusion partner)的免疫原性。

[0205] 在一个实施方案中,接头可以含有或可以实质上没有由人T细胞识别的表位。先前已公开出于产生少的免疫原性蛋白的目的来消除这类表位;参见例如WO 98/52976、WO 02/079232、和WO 00/3317,其通过引用并入本文。相同的原理例如表位的识别,可以用于将这类表位引入接头。已经描述对人T细胞表位的分析(Stickler,M.,等人(2003) J Immunol Methods, 281:95-108)。特别感兴趣的是可以在产生或不产生T细胞表位或非人序列的情况下寡聚的肽序列。这是通过以下实现的:针对T-细胞表位的存在、和6至15聚体特别是非人的9聚体序列的发生,试验这些序列的直接重复,然后改变接头序列的设计从而包括或消除或破坏表位序列。在一些实施方案中,通过限制预测结合MHC受体的接头的表位的数量,接头序列是实质上非免疫原性的。随着能够与MHC受体结合的表位的数量的减少,存在伴随的T细胞激活以及T细胞辅助功能的潜力的降低、减少的B细胞激活或上调以及减少的抗体生产。低程度的预测的T细胞表位可以通过表位预测算法例如TEPITOPE (Sturniolo,T.,等人(1999) Nat Biotechnol, 17:555-61) 来确定。蛋白质中的给定肽框(peptide frame)的TEPITOPE评分是该肽框与多种最常见的人MHC等位基因结合的 K_d (解离常数,亲和力)的对数,如Sturniolo,T.等人(1999) Nature Biotechnology 17:555中所公开的。评分范围超过至少20个对数,从约10至约-10(对应于 $10e^{10}K_d$ 至 $10e^{-10}K_d$ 的结合约束),并且可以通过避免在MHC上的肽展示期间用作锚定残基的疏水性氨基酸例如M、I、L、V、F来降低。在一些实施方案中,接头序列在约-5、或-6、或-7、或-8、或-9的TEPITOPE阈值评分处,或在-10的TEPITOPE评分处没有预测的T细胞表位。如本文所用的,“-9”的评分是比-5的评分更严格的TEPITOPE阈值。

[0206] 9聚体肽序列的TEPITOPE评分可以通过将Sturniolo[Sturniolo,T.,等人(1999) Nat Biotechnol, 17:555]所述的“口袋电势(pocket potentials)”相加来计算。通过该方法计算的TEPITOPE评分范围为约-10至+10。然而,在P1位缺乏疏水性氨基酸(FKLMVWY) (SEQ ID NO:240)的9聚体肽具有范围为-1009至-989的计算的TEPITOPE评分。该值是生物学上无意义的,且反映疏水性氨基酸作为HLA结合的锚定残基的事实,并且认为在P1中缺乏疏水性残基的肽是HLA的非结合物。

[0207] 在一些实施方案中,预测接头含有或不含有任何MHC II类表位,例如通过表位识别程序或算法所预测的。在一个实施方案中,本公开的接头具有或预测具有0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30个MHC II类表位。在另一实施方案中,本文公开的接头具有或预测具有不大于约2、不大于约3、不大于约4、不大于约5、不大于约6、不大于约7、不大于约8、不大于约9、不大于约10、不大于约11、不大于约12、不大于约13、不大于约14、不大于约15、不大于约16、不大于约17、不大于约18、不大于约19、不大于约20、不大于约21、不大于约22、不大于约23、不大于约24、不大于约25、不大于约26、不大于约27、不大于约28、不大于约29、或不大于约30个MHC II类表位。

[0208] 在一些实施方案中,接头可以含有或不含有如在Singh,H.和Raghava,G.P.S.(2001),ProPred:Prediction of HLA-DR binding sites,Bioinformatics,17(12):1236-37中描述的ProPred工具预测的任何预测的MHC II类表位。ProPred是用于预测抗原蛋白序列中的MHC II类结合区域的图形网络工具。一方面,使用ProPred工具的MHC II类表位的预测利用源自Sturniolo,T.,等人(1999),Nat Biotechnol,17:555的定量矩阵。

[0209] 此外,接头序列中的非重复序列和相应的表位缺乏限制或增强B细胞与接头结合或由接头激活的能力。识别重复序列,并且可以与甚至几个B细胞形成多价接触,作为多个T细胞非依赖性受体的交联的结果,可以刺激B细胞增殖和抗体产生。相反,尽管接头可以在其延伸序列上与许多不同的B细胞接触,但是由于缺乏序列的重复性,各单个B细胞可能仅与单个接头形成一个或少量的接触。在一个实施方案中,本公开的接头通常具有刺激B细胞增殖并因此刺激免疫应答的低得多的倾向。在一个实施方案中,与不融合至接头的相应中间位相比,融合至接头的中间位具有降低的免疫原性。

[0210] 在一个实施方案中,非重复接头通常与抗体形成比具有高程度的重复性的接头弱的接触。抗体是多价分子,例如,IgG具有两个相同的结合位点,IgM含有10个相同的结合位点。因此,针对重复序列的抗体可以与具有高亲合力(avidity)的这类重复序列形成多价接触,这可以影响这类重复序列的效力和/或消除。相反,针对非重复接头的抗体可能仅产生单价相互作用,导致免疫清除的较小可能性,使得包含非重复接头的肽可以在循环中保留增加的时间段。

[0211] 例如使用用于预测MHC I类表位的算法可以评价接头序列从而识别候选MHC I类表位。很多不同的预测程序可用于在给定的多肽中识别潜在的MHC I类表位、即能够在MHC I类分子上展示的表位。多种示例性的算法在WO 2009/051555中描述,其公开内容通过引用并入本文用于所有目的。表位识别程序的实例可以在以下组织和机构的网站上找到:微生物技术研究所(Institute of Microbial Technology)(印度),如Singh,H.和Raghava,G.P.S.Bioinformatics 22;19(8):1009-14(2003)所述的ProPred-I工具。SYFPEITHI,如Hans-Georg Rammensee,等人,Immunogenetics(1999) 50:213-219所述。免疫表位数据库(Immune Epitope Database)。参见例如Kim Y,Sidney J,Pinilla C,Sette A,Peters B.,BMC Bioinformatics 10:394(2009)。普朗克感染生物学研究所(Max-Planck-Institute for Infection Biology)。参见例如J.Hakenberg,A.Nussbaum,H.Schild,H.-G.Rammensee,C.Kuttler,H.-G.Holzhütter,P.-M.Kloetzel,S.H.E.Kaufmann,H.-J.Mollenkopf(2003)MAPPP-MHC-I Antigenic Peptide Processing Prediction.Applied Bioinformatics 2(3):155-158。丹麦技术大学(Technical University of Denmark),NetChop服务器,如Nielsen M,Lundegaard C,Lund O,Kesmir C.Immunogenetics.57(1-2):33-41,2005所述。

[0212] 这些预测网站中使用的算法可以在相同的站点找到。以下是描述合适的预测算法的非详尽的参考文献列表:Parker等人(1994)Scheme for ranking potential HLA-A2binding peptides based on independent binding of individual peptide side-chains,J.Immunol.,152,163-175;Hans-Georg Rammensee等人(1999)SYFPEITHI:database for MHC ligands and peptide motifs,Immunogenetics 50:213-219;Reche等人(2002)Prediction of MHC Class I binding peptides using profile motifs.Hum

Immunol.63(9):701-9;Greenbaum等人(2007) Journal of Molecular Recognition 20(2):75-82。

[0213] 在一个实施方案中,本公开的接头不含有MHC受体的任何表位。在一个实施方案中,本公开的接头不含有任何MHC I类或II类表位。在另一实施方案中,本文公开的接头不含有任何预测的MHC I类表位,例如如由表位识别程序或算法所预测的。在一个实施方案中,本公开的接头具有或预测具有0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、或30个MHC I类表位。在另一实施方案中,本文公开的接头具有或预测具有不大于约2、不大于约3、不大于约4、不大于约5、不大于约6、不大于约7、不大于约8、不大于约9、不大于约10、不大于约11、不大于约12、不大于约13、不大于约14、不大于约15、不大于约16、不大于约17、不大于约18、不大于约19、不大于约20、不大于约21、不大于约22、不大于约23、不大于约24、不大于约25、不大于约26、不大于约27、不大于约28、不大于约29、或不大于约30个MHC I类表位。

[0214] 在一些实施方案中,接头含有反应性官能性(reactive functionality),所述反应性官能性可以用于衍生化,例如中间位例如经由支架或接头与试剂例如诊断(如成像)剂或治疗剂的缀合。在一些实施方案中,接头包含一个或多个缀合位点,包括例如,赖氨酸,酪氨酸,谷氨酸,天冬氨酸,FGE序列,或在缀合支架、接头、或试剂中有用的非天然氨基酸。在一些实施方案中,缀合位点的数量和位置由添加或移除缀合位点来控制,由此控制随后缀合的试剂的量或位置。在一些实施方案中,包含PAS化(PASylation)序列、分选酶序列、或内含肽序列的接头另外包含一个或多个缀合位点。例如,在一些实施方案中,中间位包含一个或多个PAS化序列,包括例如在接头中的。PAS化序列可以以规定或随机的顺序包含脯氨酸、丙氨酸和丝氨酸。PAS化序列可以因此包括包含天然和疏水性氨基酸的肽。SEQ ID NO:231公开示例性三价中间位。包含PAS化的序列在Morath,等人Mol Pharm 2015May 4;12(5):1431-42中描述。PAS化可以促进药物递送和延长血浆半衰期。例如PAS化可以增加蛋白质的流体动力学体积,因此在肾滤过前延长循环和/或增加生物活性。

[0215] 在一些实施方案中,可以在接头上的任何合适的位置中引入硫醇官能性,并且可以使用含有例如成像剂等的诊断剂或治疗剂、其他蛋白质和肽、金属螯合剂、siRNA、纳米颗粒、和细胞毒性剂等的多种外部试剂来选择性修饰。

[0216] 例如,在一些实施方案中,中间位、其修饰的变体、或接头包含序列,其中任何1、2、3或4个残基用缀合的氨基酸任选地取代,例如在赖氨酸处。在一些实施方案中,链是缀合的肽基部分,包括与金属离子结合的金属螯合剂、小分子、化学治疗剂、治疗性抗体或其功能性片段、毒素、放射性同位素、酶、核酸酶、激素、免疫调节剂、寡核苷酸、有机或无机纳米颗粒、RNAi分子、siRNA、螯合剂、硼化合物、光活性剂、染料、荧光或发光物质、酶、增强剂、放射性物质、或螯合剂。

[0217] B. 中间位

[0218] 本文提供的是用于所公布的改变细胞表面抗原分布的方法的中间位,以及含有其的载体、细胞、文库、和其他系统。

[0219] 如本文所用的术语“中间位”指的是与中间位使能性抗体或其抗原结合片段的中心腔例如中间位结合位点结合的一个或多个肽,该抗体或其抗原结合片段,具有根据Kabat编号的其轻链的第40位苏氨酸、第41位天冬酰胺、和第85位天冬氨酸,或者包含含有对应于

本文公开的西妥昔单抗、中间位使能性曲妥珠单抗、或中间位使能性M5A的中间位结合位点内的那些的残基的中间位结合位点。在一些实施方案中,如先前所述,可以将中间位经由接头融合至抗体。在一些实施方案中,中间位为游离中间位。示例性中间位包括但不限于cQFD (SEQ ID NO:1) 和cQYN (SEQ ID NO:2) 肽和其变体(“中间位变体”或“变体中间位”)。其他分子也可与中间位使能性抗体的中间位结合位点结合,且功能性特征与中间位的那些相似。这类分子,定义为“中间位类似物”,可以包括但不限于,小分子、适体、核酸分子、肽抗体(peptibody)和能够作为中间位与相同的中间位结合位点结合的任何其他物质。在一些实施方案中,中间位序列如本文公开的那样环化(例如末端(或近末端)半胱氨酸残基形成二硫键)。

[0220] 提供的中间位是与中间位1或2 (SEQ ID NO:1或2的中间位) 相比具有一个或多个修饰、例如结构修饰的中间位变体(也称为变体中间位),及其生产方法。在一些实施方案中,cQFD和cQYN中间位在中间位变体的设计中用作起点。在一些方面中,设计中间位变体以具有改变的性质,例如与未修饰的中间位cQFD和cQYN相比,例如增加或改变的亲和力、改变的pH依赖性、或在不同生理条件下对包括西妥昔单抗和本文所述的其他抗体等的一种或多种提供的中间位使能性抗体的不同的亲和力。使用各种化学和生物物理学方法设计和生产中间位变体。

[0221] 中间位变体包括但不限于,向中间位例如cQFD和cQYN以及本文所述的其他中间位体并入修饰的变体。合适的修饰包括但不限于,本领域公知的任何肽修饰,例如但不限于,对肽环化的方式和/或位置的修饰、对环肽的一个或多个氨基酸组分的修饰、或从环肽添加或缺失一个或多个氨基酸。在具体实例中,可以用一种或多种下列修饰来改变cQFD:Arg8的修饰、Phe3的修饰、Leu5的修饰、Leu10的修饰、对肽环化的模式的改变、和/或在一个或多个位置处并入水合性羰基官能性、以及一个或多个氨基酸缺失或添加。在cQYN的情况下,合适的修饰可以包括以下的一种或多种:Arg8的修饰、Leu5的修饰、Leu10的修饰、对肽环化的模式的改变、和/或在一个或多个位置处并入水合性羰基官能性、以及一处或多处缺失或添加。中间位内的某些氨基酸位可以缺失或者用不同的天然氨基酸或非天然氨基酸替代,或者中间位可以例如通过使用“点击化学”与片段化学地缀合。本文示出其中SEQ ID NO:1的Arg9已突变为瓜氨酸的中间位与西妥昔单抗结合。另外,为了进行与Fab的额外的接触,氨基和羧基末端可以用在中间位变体的环部分以外(即,除了所述环部分以外)的其他氨基酸延伸。例如,已经将蛋白质L添加至cQFD中间位的C-末端,初步数据显示其以较高的亲和力结合。

[0222] 还提供的是自交联抗体,其包含具有对中间位使能性抗体的中间位结合位点的特异性亲和力的中间位。在一些实施方案中,例如与SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2相比,自交联抗体包含具有对中间位结合位点的低或降低的结合亲和力的中间位或变体。在一些实施方案中,包含具有低或降低的结合亲和力的中间位或变体的自交联抗体可以在某些条件下减少或消除自交联。例如,可以以较高的浓度和/或在不需要其他游离中间位的条件下,使用或存储具有降低的自交联能力的自交联抗体。这类抗体在生产或存储期间不太容易形成大聚集体或从溶液析出,但当抗原的浓度足够高以促进抗体-抗体自交联相互作用时仍促进抗体或抗原内化。

[0223] 在一些实施方案中,例如与SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2相比,自交联抗体包含具

有对中间位结合位点的高或增加的结合亲和力的中间位或其变体。在一些实施方案中,包含具有高或增加的结合亲和力的中间位或变体的自交联抗体可以在某些条件下增加自交联。例如当抗原的浓度在特定细胞表面上低或降低时,对于增加抗体或抗原内化,这可以是有利的。当期望给予较低量或浓度的自交联抗体时,这也可以是有利的。

[0224] 在一些实施方案中,中间位包括在表1和2中列出的那些,以及具有其他氨基酸的这类中间位,例如长度为高达16个氨基酸的那些。例如,在一些方面中,中间位是中间位1、2、或15-55之一,其在第一残基前、即在零位处另外包含丝氨酸。除了某些中间位含有其他序列例如作为尾部或前导序列以外,表1中列出的中间位采用二硫键来连接C和N末端,使得键不在两个末端残基之间。本文中,示例性尾部和前导序列是具有长度为1至50个氨基酸、例如长度为1和40之间、1和30之间、1和25之间、1和20之间、1和15之间、1和10之间、9、8、7、6、5、4、3、或2个氨基酸的那些,例如表示为R5A和R5B的尾部。示例性尾部和前导序列包含任何一个或多个G、S、P、K、和/或D残基。示例性尾部和前导序列包括GGGSK、G、GPGGSDPG、和GPGGSDPG。例如,具有SEQ ID NO:31的中间位包含另外的尾部,意为二硫键不在两个末端残基之间。同样,表中的某些其他中间位(SEQ ID NOS:187-190,207)含有尾部和/或前导序列,得到在除了末端残基以外的残基之间的键。对于表2中的肽,使用内酰胺桥、除了二硫化物以外的键(例如[3+2]环加成),或不使用键(例如,非环状或直链变体)。可以根据本文所述的实施方案使用的其他的中间位包括结合至西妥昔单抗或任何其他治疗性抗体的抗体骨架结合界面(即在Fab轻链和重链之间)的如本文定义的中间位。例如,除了环肽cQFD和cQYN以外,一些实施方案包括cQFD和cQYN的一种或多种变体。

[0225] 表1

[0226]

SEQ ID NO	中间位数量	序列	修饰	键合方法
1	1	C-QFDLSTRRLK-C	原始	二硫化物1-Cys : 12-Cys
2	2	C-QYNLSSRALK-C	原始	二硫化物1-Cys : 12-Cys
15	15	C-qFDLSTRRLK-C	q = D-谷氨酰胺	二硫化物1-Cys : 12-Cys
16	16	C-QYDLSTRRLK-C	Y = 酪氨酸	二硫化物1-Cys : 12-Cys
17	17	C-QXDLSTRRLK-C	X = β - β' -二苯基-Ala	二硫化物1-Cys : 12-Cys
18	18	C-QFDXSTRRLK-C	X = β - β' -二苯基-Ala	二硫化物1-Cys : 12-Cys
19	19	C-QFDFSTRXLK-C	F = 苯丙氨酸, X = 瓜氨酸	二硫化物1-Cys : 12-Cys
20	20	C-QFDFSTRRLK-C	F = 苯丙氨酸	二硫化物1-Cys : 12-Cys

[0227]

21	21	C-QFDESTRRLLK-C	E = 谷氨酸	二硫化物1-Cys : 12-Cys
22	22	C-QFDYSTRRLK-C	Y = 酪氨酸	二硫化物1-Cys : 12-Cys
23	23	C-QFDLSTRRQK-C	Q = 谷氨酰胺	二硫化物1-Cys : 12-Cys
24	24	C-QFDLSTRQLK-C	Q = 谷氨酰胺	二硫化物1-Cys : 12-Cys
25	25	C-QYNLSTARLLK-C	Y = 酪氨酸; N = 天冬酰胺; A = 丙氨酸	二硫化物1-Cys : 12-Cys
26	26	C-QADLSTRRLK-C	A = 丙氨酸	二硫化物1-Cys : 12-Cys
27	27	C-QFDASTRRLK-C	A = 丙氨酸	二硫化物1-Cys : 12-Cys
28	28	C-QFDLSTARLLK-C	A = 丙氨酸	二硫化物1-Cys : 12-Cys
29	29	C-QFDLSTRRAK-C	A = 丙氨酸	二硫化物1-Cys : 12-Cys
30	30	C-QFDLSTRREK-C	E = 谷氨酸	二硫化物1-Cys : 12-Cys
31	31	AcC-QFDLSTRRLR-C GGGSK	AcC-N-乙酰半胱氨酸 R = 精氨酸	二硫化物1-AcCys : 12-Cys
186		C-QFDLSTRRLR-C	R = 精氨酸	二硫化物1-Cys : 12-Cys
187		GC-QFDLSTRRLR-C	R = 精氨酸	二硫化物2-Cys : 13-Cys
188		GPGGSDPGC-QFDLST RRLR-C	R = 精氨酸	二硫化物9-Cys : 20-Cys
189		C-QFDLSTRRLR-CG	R = 精氨酸	二硫化物1-Cys : 12-Cys
190		GPGGSDPGC-QFDLST RRLR-CG	R = 精氨酸	二硫化物9-Cys : 20-Cys
207		GC-QFDLSTRRLR-CG	R = 精氨酸	二硫化物2-Cys : 13-Cys

[0228] 表2

[0229]

SEQ ID NO		序列	修饰	键合方法
32	32	G-QFDLSTRRLK-G	G = 甘氨酸	内酰胺1-Gly : 12-Gly
33	33	G-QHDLSTRRLK-G	H = 组氨酸	内酰胺1-Gly : 12-Gly
34	34	G-QNDLSTRRLK-G	N = 天冬酰胺	内酰胺1-Gly : 12-Gly
35	35	G-QQDLSTRRLK-G	Q = 谷氨酰胺	内酰胺1-Gly : 12-Gly
36	36	G-QXDLSTRRLK-G	X = 2-溴-L-苯丙氨酸	内酰胺1-Gly : 12-Gly
37	37	G-QXDLSTRRLK-G	X = 3-溴-L-苯丙氨酸	内酰胺1-Gly : 12-Gly
38	38	G-QXDLSTRRLK-G	X = 4-溴-L-苯丙氨酸	内酰胺1-Gly : 12-Gly
39	39	G-QFDLSTRXLK-G	X = 瓜氨酸	内酰胺1-Gly : 12-Gly
40	40	G-QFDLSTXXLK-G	X = 瓜氨酸	内酰胺1-Gly : 12-Gly
41	41	G-QFDLSTXRLK-G	X = 瓜氨酸	内酰胺1-Gly : 12-Gly
42	42	Q-FDLSTRRLK-X	X = 7-氨基庚酸	内酰胺1-Gln : 11-X
43	43	X-QFDLSTRRLK-X	X = β -丙氨酸	内酰胺1-X : 12-X
44	44	X-QFDLSTRRLK-X'	X = 二氨基丙酸; X' = 异天冬氨酸	内酰胺1-X : 12-X'
45	45	X-QFDLSTRRLK-X'	X = β -丙氨酸; X' = 异天冬氨酸	内酰胺1-X : 12-X'
46	46	X-QFDLSTRRLK-X'	X = 二氨基丙酸; X' = β -丙氨酸	内酰胺1-X : 12-X'
47	47	F-DLSTRRL-K		内酰胺1-Phe : 9-Lys
48	48	C-QFDLSTRRLK-C		二硫化物1-Cys : 12-Cys; 内酰胺4-Asp至11-Lys
49	49	Q-YDLSTRRLK-X	Y = 酪氨酸, X = 7-氨基庚酸	内酰胺1-Gln : 11-X
50	50	X-QFDLSTRRLK-X'	X = β -叠氮丙氨酸, X' = 炔丙基甘氨酸	[3+2]环加成叠氮化物-1-X:炔-12-X'
51	51	Q-XDLSTRRLK-X'	X = β - β' -二苯基-Ala, X' = 7-氨基庚酸	内酰胺1-Gln : 11-X'
52	52	qFDLSTRRLK-X	q = D-谷氨酰胺, X = 7-氨基庚酸	内酰胺1-Gln : 11-X
53	53	Q-XDXSTRRLK-X'	X = β - β' -二苯基-Ala, X' = 7-氨基庚酸	内酰胺1-Gln : 11-X'
54	54	Q-FDLSTXRLK-X'	X = 正丁基-精氨酸, X' = 7-氨基	内酰胺1-Gln : 11-X'

[0230]

			基庚酸	
55	55	SQFDLSTRRLKS		无键

[0231] 中间位变体通常具有5至16个氨基酸的氨基酸序列长度,例如长度为5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、或16个氨基酸,例如长度为8至13个氨基酸,例如长度为9至12个氨基酸。中间位可以另外缀合至另一分子或与另一分子连接(例如,作为融合蛋白或肽的部分),所述另一分子例如另一肽,包括接头或试剂。因此,在该情况下,含有中间位的化合物可以含有在本段所述的长度之外的其他氨基酸残基,其中中间位部分含有5至16个氨基酸,并且复合物或化合物含有其他氨基酸。实例在本文中描述,例如,上述SEQ ID NO:31。

[0232] 在一些实施方案中,变体中间位为环肽。在其他实施方案中,它们是线性肽或环肽。

[0233] 中间位可以包括肽,或源自这类肽的环肽,例如其中肽具有下式:

[0234] X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12(式V),

[0235] 例如,其中:

[0236] X1=Cys、Gly、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、 β -叠氮丙氨酸、或不存在;

[0237] X2=Gln或不存在；

[0238] X3=Phe、Tyr、 β - β' -二苯基-Ala、His、Asp、2-溴-L-苯丙氨酸、3-溴-L-苯丙氨酸、或4-溴-L-苯丙氨酸、Asn、Gln、经修饰的Phe、水合性的含有羰基的残基；或含有硼酸的残基；

[0239] X4=Asp或Asn；

[0240] X5=Leu； β - β' -二苯基-Ala；Phe；Trp；Tyr；苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物；水合性的含有羰基的残基；或含有硼酸的残基；

[0241] X6=Ser；

[0242] X7=Thr或Ser；

[0243] X8=Arg、Ser、经修饰的Arg、或者水合性的含有羰基或硼酸的残基；

[0244] X9=Arg、Ala；

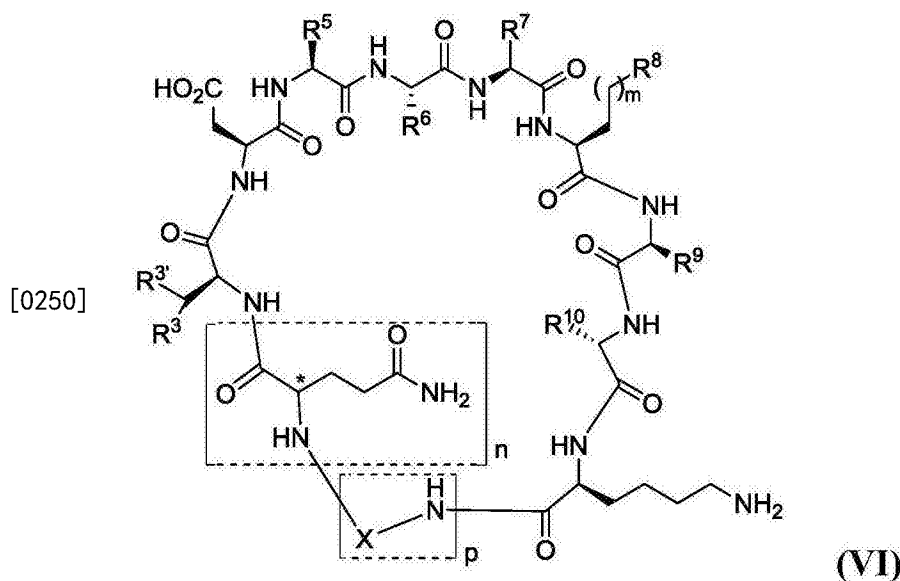
[0245] X10=Leu、Gln、Glu、 β - β' -二苯基-Ala；Phe；Trp；Tyr；苯丙氨酸、色氨酸、或酪氨酸的非天然类似物；水合性的含有羰基的残基；或含有硼酸的残基；

[0246] X11=Lys；和

[0247] X12=Cys、Gly、7-氨基庚酸、 β -丙氨酸、二氨基丙酸、炔丙基甘氨酸、天冬氨酸、异天冬氨酸、或不存在。

[0248] 在一些方面中，经修饰的Arg具有图1所示式的结构。在一些方面中，经修饰的Phe是具有插入苯环的一个或多个卤素的Phe。在一些方面中，式V不是SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2。

[0249] 在一些实施方案中，中间位是具有式(VI)的结构肽或其药学上可接受的盐：



[0251] 其中：

[0252] 以“*”标记的中心是“R”或“S”构型；

[0253] R^3 和 $R^{3'}$ 独立地为H或苯基，其用1、2或3个独立地选自 C_{1-4} 烷基、-OH、氟、氯、溴、和碘的取代基任选地取代；

[0254] R^5 为：

[0255] (A) C_{1-8} 烷基，其用选自以下的一个或多个取代基任选地取代：氧代、缩醛、缩酮、-B

(OH)₂、硼酸酯、磷酸酯、原酸酯、-CO₂C₁₋₄烷基、-CH=CH-CHO、-CH=CH-C(O)C₁₋₄烷基、-CH=CH-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、和-CONH₂；或

[0256] (B) C₁₋₄烷基，其用以下取代：

[0257] a) 一个或两个苯基，其中各苯基用1、2或3个独立地选自-OH、氟、氯、溴、和碘的取代基任选地取代；或

[0258] b) 萘基、咪唑、或吡啶基；

[0259] R⁶为-C₁₋₄亚烷基-OH或-C₁₋₄亚烷基-SH；

[0260] R⁷为-C₁₋₄亚烷基-OH或-C₁₋₄亚烷基-SH；

[0261] m为0、1、2、3、4、或5；

[0262] R⁸为：

[0263] (a) -OH、-NR^aR^b、-N(R^c)C(O)R^e、或-N(R^c)C(=NR^d)R^e；

[0264] 其中：

[0265] R^a为H；

[0266] R^b为H或C₁₋₈烷基，其用选自由以下组成的组的一个或多个取代基任选地取代：氧代、缩醛、缩酮、-B(OH)₂、-SH、硼酸酯、磷酸酯、原酸酯、-CH=CH-CHO、-CH=CH-C(O)C₁₋₄烷基、-CH=CH-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、和-CO₂C₁₋₄烷基；

[0267] R^c为H、C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、支链烷基、或芳基；

[0268] R^d为H或C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₃₋₈环烷基、支链烷基、或芳基，其各自用选自由以下组成的组的一个或多个取代基任选地取代：-N₃、-NH₂、-OH、-SH、卤素、氧代、缩醛、缩酮、-B(OH)₂、硼酸酯、磷酸酯、原酸酯、-CH=CH-CHO、-CH=CH-C(O)C₁₋₄烷基、-CH=CH-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、和-CO₂C₁₋₄烷基；

[0269] R^e为H、-NHR^d、或C₁₋₁₂烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₈炔基、或芳基，其各自用选自由以下组成的组的一个或多个取代基任选地取代：-N₃、-NH₂、-OH、-SH、氧代、C₂₋₄缩醛、C₂₋₄缩酮、-B(OH)₂、硼酸酯、磷酸酯、原酸酯、-CH=CH-CHO、-CH=CH-C(O)C₁₋₄烷基、-CH=CH-CO₂C₁₋₄烷基、和-CO₂C₁₋₄烷基；或

[0270] (b) C₁₋₁₂烷基，其用以下取代：氧代、缩醛、缩酮、-B(OH)₂、硼酸酯、-SH、-OH、磷酸酯、原酸酯、-CH=CH-CHO、-CH=CH-C(O)C₁₋₄烷基、-CH=CH-CO₂C₁₋₄烷基、或-CO₂C₁₋₄烷基；

[0271] R⁹为C₁₋₄烷基或-C₁₋₂亚烷基-R^x；

[0272] 其中R^x为-CO₂H、-CONH₂、-CH₂NHC(O)NH₂、或-CH₂NHC(=NH)NH₂；R¹⁰为：

[0273] (1) C₁₋₈烷基，其用选自由以下组成的组的一个或多个取代基任选地取代：氧代、缩醛、缩酮、-B(OH)₂、硼酸酯、磷酸酯、原酸酯、-CH=CH-CHO、-CH=CH-C(O)C₁₋₄烷基、-CH=CH-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂C₁₋₄烷基、-CO₂H、和-CONH₂；或

[0274] (2) C₁₋₄烷基，其用一个或多个苯基，或一个萘基、咪唑、或吡啶基取代，其中各苯基用独立地选自-OH、氟、氯、溴、和碘的1、2或3个取代基任选地取代；

[0275] n为0或1；

[0276] p为0或1；

[0277] X为C₁₋₈亚烷基或C₂₋₈亚烯基，其各碳用氧代、-C(O)-、-NHC(O)-、-CO₂H、-NH₂、或-NHC(O)R^y任选地取代；

[0278] 其中所述亚烷基的一个碳用-C(O)NH-、5元杂芳环、或-S-S-任选地替代；

[0279] 和

[0280] R^y 为 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CH}(R^z)\text{C}(O)-$ 或 $-\text{CH}(R^z)\text{CO}_2\text{H}$;

[0281] R^z 为 $-\text{H}$ 或 $-C_{1-4}$ 烷基, 其用 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、或 $-\text{NH}_2$ 任选地取代。

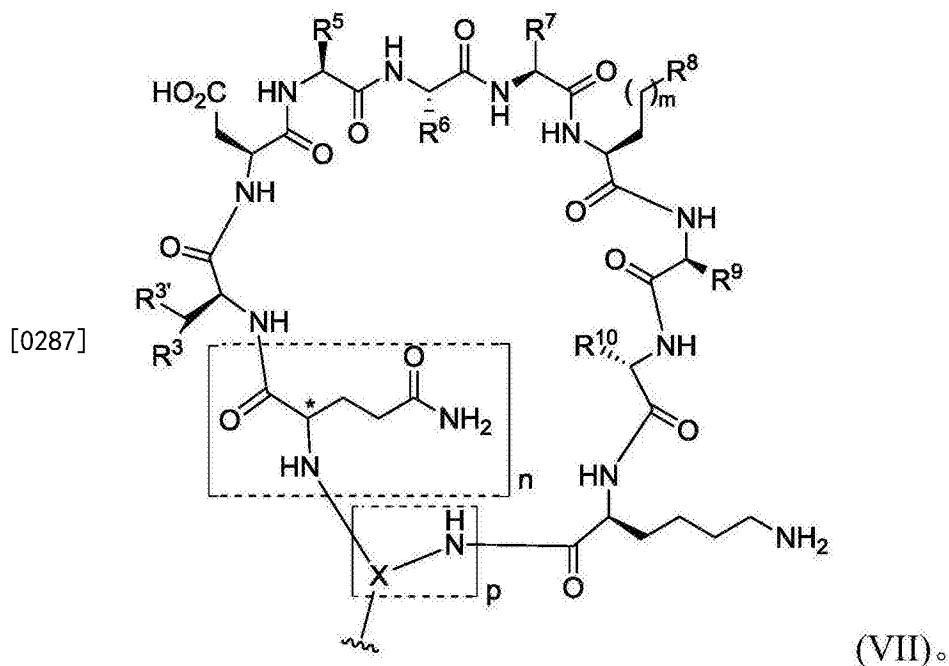
[0282] 在一些情况下, X 为 C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 亚烯基, 其各碳用氧代、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、或 $-\text{NHC}(O)R^y$ 任选地取代; 其中所述亚烷基的一个碳用 $-\text{C}(O)\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(O)-$ 、5 元杂芳环、或 $-\text{S}-\text{S}-$ 任选地替代; 所述亚烯基的一个碳用 $-\text{NHC}(O)-$ 任选地替代; 和 R^y 为 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-\text{CH}(R^z)\text{C}(O)-$ 或 $-\text{CH}(R^z)\text{CO}_2\text{H}$; R^z 为 $-\text{H}$ 或 $-C_{1-4}$ 烷基, 其用 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、或 $-\text{NH}_2$ 任选地取代; 或其药学上可接受的盐。

[0283] 在一些情况下, X 为 C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 亚烯基, 其各自用 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、或 $-\text{NHC}(O)R^y$ 任选地取代; 其中所述亚烷基的一个碳用 $-\text{C}(O)\text{NH}-$ 、5 元杂芳环、或 $-\text{S}-\text{S}-$ 任选地替代; 和 R^y 为 $-C_{1-4}$ 烷基或 $-\text{CH}(R^z)\text{CO}_2\text{H}$; 其中 R^z 为 $-\text{H}$ 或 $-C_{1-4}$ 烷基, 其用 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、或 $-\text{NH}_2$ 任选地取代; 或其药学上可接受的盐。

[0284] 在一些情况下, 这类中间位不是 SEQ ID NO:1 或 2, 或不是源自这类序列的环肽, 和/或不是中间位 1 或 2。

[0285] 在式 (VI) 的中间位的一些实施方案中, m 为 0、1、或 2。在其他实施方案中, R^3 为 H 或苯基, 和 R^3 为苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、或 4-溴苯基。在其他实施方案中, R^5 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、或叔丁基, 其各自用以下任选地取代: 氧代、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、或 $-\text{CONH}_2$ 基、或各自用溴或氯取代基任选地取代的一个或两个苯基。在其他实施方案中, R^8 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(R^e)\text{C}(O)R^e$ 、或 $-\text{N}(R^e)\text{C}(=\text{NR}^d)R^e$ 。在又一些实施方案中, R^e 为 H 或甲基, R^d 为 H 或 C_{1-4} 烷基, 和 R^e 为 C_{1-4} 烷基、或 $-\text{NH}(C_{1-4}\text{烷基})$ 。在其他实施方案中, R^9 为甲基或乙基, 其用 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(O)\text{NH}_2$ 、或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 任选地取代。在另一些实施方案中, R^{10} 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、或叔丁基, 其各自用氧代、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、或 $-\text{CONH}_2$ 基任选地取代。在另一些实施方案中, $-\text{X}-\text{NH}-$ 为 $-\text{Cys}-\text{Cys}-$ 、 $-\text{Gly}-\text{Gly}-$ 、 $-\text{C}(O)(\text{CH}_2)_6-\text{NH}-$ 、 $-\beta\text{-Ala}-\beta\text{-Ala}-$ 、 $-\text{C}(O)\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(O)\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{NHC}(O)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NH}-$ 、 $-\beta\text{-Ala}-\text{C}(O)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NH}-$ 、或 $-\text{C}(O)\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2$ -三嗪基- $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{NH}-$ 。

[0286] 在一些实施方案中, 中间位为具有式 (VII) 的结构肽:



[0288] 用“*”标记的中心是“R”或“S”构型。符号 R^{1A} 与 L^{1A} 的连接点。

[0289] R^3 和 $\text{R}^{3'}$ 各自独立地为H或苯基,其用独立地选自 C_{1-4} 烷基、-OH、氟、氯、溴、和碘的1、2或3个取代基任选地取代。

[0290] R^5 为:(A) C_{1-8} 烷基,其用选自以下的一个或多个取代基任选地取代:氧代、缩醛、缩酮、-B(OH)₂、硼酸酯、磷酸酯、原酸酯、-CO₂ C_{1-4} 烷基、-CH=CH-CHO、-CH=CH-C(O) C_{1-4} 烷基、-CH=CH-CO₂ C_{1-4} 烷基、-CO₂H、和-CONH₂;或(B) C_{1-4} 烷基,其用以下取代:a) 一个或两个苯基,其中各苯基用独立地选自-OH、氟、氯、溴、和碘的1、2或3个取代基任选地取代;或b) 萘基、咪唑、或吡啶基。

[0291] R^6 为- C_{1-4} 亚烷基-OH或- C_{1-4} 亚烷基-SH。 R^7 为- C_{1-4} 亚烷基-OH或- C_{1-4} 亚烷基-SH。符号m为0、1、2、3、4、或5。

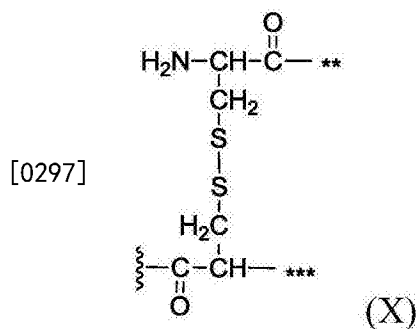
[0292] R^8 为-OH、-NR^aR^b、-N(R^c)C(O)R^e、或-N(R^c)C(=NR^d)R^e。R^a为H。R^b为H或 C_{1-8} 烷基,其用选自以下的一个或多个取代基任选地取代:氧代、缩醛、和缩酮、-B(OH)₂、-SH、硼酸酯、磷酸酯、原酸酯、-CH=CH-CHO、-CH=CH-C(O) C_{1-4} 烷基、-CH=CH-CO₂ C_{1-4} 烷基、-CO₂H、或-CO₂ C_{1-4} 烷基。R^c为H、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、支链烷基、或芳基。R^d为H或 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、支链烷基、或芳基,其各自用选自以下的一个或多个取代基任选地取代:-N₃、-NH₂、-OH、-SH、卤素、氧代、缩醛、缩酮、-B(OH)₂、硼酸酯、磷酸酯、原酸酯、-CH=CH-CHO、-CH=CH-C(O) C_{1-4} 烷基、-CH=CH-CO₂ C_{1-4} 烷基、-CO₂H、和-CO₂ C_{1-4} 烷基。R^e为H;-NHR^d; C_{1-12} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-8} 炔基、或芳基,其各自用选自以下的一个或多个取代基任选地取代:-N₃、-NH₂、-OH、-SH、氧代、 C_{2-4} 缩醛、 C_{2-4} 缩酮、-B(OH)₂、硼酸酯、磷酸酯、原酸酯、-CH=CH-CHO、-CH=CH-C(O) C_{1-4} 烷基、-CH=CH-CO₂ C_{1-4} 烷基、和-CO₂ C_{1-4} 烷基。可选地, R^8 为 C_{1-12} 烷基,其用以下取代:氧代、缩醛、缩酮、-B(OH)₂、硼酸酯、-SH、-OH、磷酸酯、原酸酯、-CH=CH-CHO、-CH=CH-C(O) C_{1-4} 烷基、-CH=CH-CO₂ C_{1-4} 烷基、或-CO₂ C_{1-4} 烷基。

[0293] R^9 为 C_{1-4} 烷基或- C_{1-2} 亚烷基-R^x。R^x为-CO₂H、-CONH₂、-CH₂NHC(O)NH₂、或-CH₂NHC(=NH)NH₂。

[0294] R^{10} 为：(1) C_{1-8} 烷基，其用选自以下的一个或多个取代基任选地取代：氧代、缩醛、缩酮、 $-B(OH)_2$ 、硼酸酯、磷酸酯、原酸酯、 $-CH=CH-CHO$ 、 $-CH=CH-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-CH=CH-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、和 $-CONH_2$ ；或(2) C_{1-4} 烷基，其用一个或两个苯基，或一个萘基、咪唑、或吡啶基取代，其中各苯基用独立地选自 $-OH$ 、氟、氯、溴、和碘的1、2或3个取代基任选地取代；

[0295] 符号n为0或1。符号p为0或1。

[0296] X为(1)接头，其从任意的本文讨论的中间位环化策略产生；(2)取代的亚烷基、取代的亚杂烷基(heteroalkylene)、取代的亚环烷基(cycloalkylene)、取代的亚杂环烷基(heterocycloalkylene)、取代的亚芳基或取代的亚杂芳基(heteroarylene)，或(3) C_{1-8} 亚烷基或 C_{2-8} 亚烯基，其各碳用氧代、 $-C(O)-$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-NHC(O)R^y$ 任选地取代。X， C_{1-8} 亚烷基，其一个碳用 $-C(O)NH-$ 、5元杂芳环、或 $-S-S-$ 任选地替代。 R^y 为 $-C_{1-4}$ 烷基或 $-CH(R^z)C(O)-$ 或 $-CH(R_z)CO_2H$ 。 R^z 为 $-H$ 或 $-C_{1-4}$ 烷基，其用 $-OH$ 、 $-SH$ 、或 $-NH_2$ 任选地取代。式VII包括所有合适的药学上可接受的盐。在(1)中，由于X的化学三价，并且因为X可以任选地包括以上列出的其他取代基(例如 $-NH_2$ 和氧代)，认为X是取代的接头。在一些实施方案中，X为：



[0298] 其中**表示与连接至式VII中的X的谷氨酰胺的连接点，***表示与连接至式VII中的X和赖氨酸的氮的连接点。符号 $\S$ 表示X与分子的其余部分的连接点。

[0299] 在式VII的中间位的一些实施方案中，m为0、1、或2。在其他实施方案中， R^3 为H或苯基， R^3 为苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、或4-溴苯基。在其他实施方案中， R^5 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、或叔丁基，其各自用以下任选地取代：氧代、 $-B(OH)_2$ 、 $-CO_2H$ 、或 $-CONH_2$ 基、或各自用溴或氯取代基任选地取代的一个或两个苯基。在其他实施方案中， R^8 为 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^c)C(O)R^e$ 、或 $-N(R^c)C(=NR^d)R^e$ 。在又一些实施方案中， R^c 为H或甲基， R^d 为H或 C_{1-4} 烷基， R^e 为 C_{1-4} 烷基、或 $-NH(C_{1-4}烷基)$ 。在其他实施方案中， R^9 为甲基或乙基，其用 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2NHC(O)NH_2$ 、或 $-CH_2NHC(=NH)NH_2$ 任选地取代。在另一些实施方案中， R^{10} 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、或叔丁基，其各自用氧代、 $-B(OH)_2$ 、 $-CO_2H$ 、或 $-CONH_2$ 基任选地取代。在另一些实施方案中， $-X-NH-$ 为 $-Cys-Cys-$ (例如通过二硫桥连接)、 $-Gly-Gly-$ 、 $-C(O)(CH_2)_6-NH-$ 、 $-\beta-Ala-\beta-Ala-$ 、 $-C(O)CH(NH_2)CH_2CH=CHCH_2CH(CO_2H)-NH-$ 、 $-C(O)CH(NH_2)CH_2NHC(O)CH_2CH(CO_2H)-NH-$ 、 $-\beta-Ala-C(O)CH_2CH(CO_2H)-NH-$ 、或 $-C(O)CH(NH_2)CH_2-$ 三嗪基 $-CH_2-CH(CO_2H)-NH-$ 。

[0300] 1. 修饰

[0301] 基于结构和热动力学数据，已经将本文所述的中间位1和2内的多个位置识别为例如用不同的天然或非天然氨基酸修饰的靶位点，从而提高整体结合亲和力和/或从而改变

本文所述的其他性质。这类修饰包括但不限于,cQFD或cQYN的修饰从而产生头与尾(head-to-tail)环状内酰胺肽,Arg8的修饰,第3位(例如,cQFD或其变体的Phe3)的修饰,Leu5的修饰,Leu10的修饰,和/或并入水合性羰基官能性(参见图2)。如本文所述,在cQFD的原始中间位中,将Phe3、Leu5、和Arg8各自突变为丙氨酸使所得化合物对中间位使能性抗体结合界面的亲和力降低10-140倍。在一些方面中,变体中间位包括在SEQ ID NO:1或2的中间位或表1或2中列出的其他中间位的第1、3、5、8、10、和12位的一处或多处具有修饰的那些。

[0302] a. 第8位

[0303] 在一些实施方案中,中间位变体在对应于中间位1或2的第8位(Arg8)的位置中含有修饰。在未修饰的中间位(cQFD;SEQ ID NO:1)中,将Arg8延伸,与中间位使能性抗体重链的Q105的重链羰基产生氢键。该残基周围的附近区域为疏水性的但为溶剂暴露的。在一些方面中,中间位在该位置处含有经修饰的残基(例如,经修饰的Arg8)。在一些实例中,修饰的残基保留对中间位使能性抗体H-键合有用的Arg8残基的亚胺(iminium)官能性,并且引入取代的或未取代的疏水性臂(hydrophobic arm)从而填充腔。由于由配体对接(docking)计算支持的熵增,这种修饰导致结合的显著增益(gain)。这种修饰可以通过使用N-烷基胍基(guanidinium group)或烷基-脒官能性来并入。在各情况下,末端N原子的取代的基团可以为烷基或芳基,其中烷基或芳基的各位置可以在包括末端位置在内的基团内的其他官能性任选地取代。在一个实例中,具有如图1所示的结构的经修饰的精氨酸(经修饰的Arg8),取代例如在NH₂上具有丁基(图1中示出为NHR)的SEQ ID NO:1或2的中间位的Arg8。在一些方面中,变体中间位在第8位处含有正丁基精氨酸或丁基脒修饰。

[0304] b. 第3位

[0305] 在一些实施方案中,中间位变体在对应于第3位例如中间位1的Phe3的位置中含有修饰。与cQFD(SEQ ID NO:1)相比,中间位变体Phe3Tyr cQYN(SEQ ID NO:2)的羟基在Arg8侧链的延伸构象中具有变化。本文的数据表明水与Fab结合形成有利的氢键网络。已证明焓驱动的优化在药物设计中的很多小分子方法中是成功的,并且提供的中间位存在工程化增加熵的机会。在一些实施方案中,中间位设计中导致焓和/或熵增益的方法用于生成变体中间位,例如来优化结合。

[0306] 例如,当与中间位使能性抗体结合时,Phe3的疏水性苯环由中间位使能性抗体Fab的侧链残基的相当极性的阵列包围。在一些实施方案中,将一个或多个卤素引入该残基的苯环上,从而允许与极性侧链残基的卤素键合相互作用。卤素键是相对强的非共价键,与氢键相似,但涉及卤素例如溴或氯(或其他卤素)与氧原子的相互作用。在一些方面中,修饰该位置处的残基来并入卤素取代基。在一些方面中,Phe3用2-溴-、3-溴-、或4-溴苯丙氨酸替换,这是为了将溴原子置于适于卤素与中间位使能性抗体键合的位置,例如,分别在中间位使能性抗体的Tyr87(轻链)、Gln38、和/或Tyr91(重链)位置处。这类苯丙氨酸衍生物是商购可得的,并且在一些方面中通过固相肽合成(SPPS)并入环肽中间位变体中。示例性变体中间位包括在对应于中间位1的Phe3的位置中含有2-溴-L-苯丙氨酸、3-溴-L-苯丙氨酸、或4-溴-L-苯丙氨酸的那些。

[0307] 在另一实例中,中间位例如通过用 β,β' -二苯基丙氨酸替换Phe3来在该位置处并入其他苯基。

[0308] c. 第5和10位(例如,中间位1或2的Leu5、Leu10)

[0309] 在一些实施方案中,中间位变体在对应于中间位1或2的第5或10位(Leu5或Leu10)的位置中含有修饰。如本文所示,中间位1的Leu5和Leu10的侧链与中间位使能性Fab疏水性接触。在某些实施方案中,中间位的一种或多种性质例如亲和力通过在这些位点的一处或两处并入不同的天然氨基酸或非天然氨基酸来改变,例如,由此改变可以延长的表面积的量。在一个实施方案中,天然氨基酸(Phe/Tyr/Trp)和非天然类似物(例如, β,β' -二苯基-L-丙氨酸,或并入包括支链烷基、延长的芳族化合物(extended aromatics)如萘基、或其它疏水性基团的侧链的氨基酸)在一个或两个位置处经SPPS来系统性地引入。

[0310] 2. 缀合

[0311] 在某些实施方案中,将中间位缀合至试剂,例如治疗剂、诊断剂、或可检测剂。可以将肽通过任何合适的手段例如通过化学接头来缀合至试剂。在某些实施方案中,化学接头是共价接头。在实施方案中,化学接头包含取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基和/或取代或未取代的亚杂芳基。

[0312] 在某些实施方案中,化学接头包含PEG接头。在某些实施方案中,化学接头包含肽接头(例如,一种或多种天然或非天然氨基酸,例如甘氨酸、赖氨酸、酪氨酸、谷氨酸、天冬氨酸等)。

[0313] 化学接头可以在任何合适的位置例如N末端、C末端和/或侧链外(off a side chain)处键合至中间位。在某些实施方案中,化学接头键合至N末端。在另一实施方案中,化学接头键合至C末端。在又一实施方案中,中间位包含多于一种化学接头,其中所述化学接头键合至N末端和C末端。在一些实施方案中,化学接头包含氨基酸序列-GGGK。

[0314] 在本文公开的某些实施方案中,化学接头可以另外包含本领域公知的商购可得的接头来形成抗体-药物缀合物。因此,在某些实施方案中,化学接头可以另外包含选自以下组成的组的接头:Ala-Ala-Asn-PAB、ALD-BZ-OSu、ALD-二-EG-OPFP、ALD-二-EG-OSu、ALD-单-EG-OPFP、ALD-单-EG-OSu、ALD-四-EG-OPFP、ALD-四-EG-OSu、ALD-三-EG-OPFP、ALD-三-EG-OSu、BCOT-二-EG-OPFP、BCOT-二-EG-OSu、BCOT-四-EG-OPFP、BCOT-四-EG-OSu、BCOT-三-EG-OPFP、BCOT-三-EG-OSu、Boc-NMe-DAB、BrAH、Br-二-EG-OSu、Br-四-EG-OSu、Br-三-EG-OSu、COT-乙酸、COT-二-EG-OPFP、COT-二-EG-OSu、COT-四-EG-OPFP、COT-四-EG-OSu、COT-三-EG-OPFP、COT-三-EG-OSu、DHA、DHH、Fmoc-Ala-Ala-Asn-PAB-PNP、Fmoc-Phe-Lys(Trt)-PAB-PNP、Fmoc-Val-Cit-PAB、Fmoc-Val-Cit-PAB-PNP、HAC、MAH、MAL-二-EG-OPFP、MAL-二-EG-OSu、MAL-HA-OSu、MAL-四-EG-OPFP、MAL-四-EG-OSu、MAL-三-EG-OPFP、MAL-三-EG-OSu、MBA、MC-Val-Cit-PAB-PNP、MDB、MEL-二-EG-OPFP、MEL-二-EG-OSu、MEL-四-EG-OPFP、MEL-四-EG-OSu、MEL-三-EG-OPFP、MEL-三-EG-OSu、MMC、N3BA、N3-二-EG-OPFP、N3-二-EG-OSu、N3-四-EG-OPFP、N3-四-EG-OSu、N3-三-EG-OPFP、N3-三-EG-OSu、PAB、PHA-二-EG-OPFP、PHA-二-EG-OSu、PHA-四-EG-OPFP、PHA-四-EG-OSu、PHA-三-EG-OPFP、PHA-三-EG-OSu、Phe-Lys(Fmoc)-PAB、Phe-Lys(Trt)-PAB、Py-ds-But-OPFP、Py-ds-But-OSu、Py-ds-dmBut-OPFP、Py-ds-dmBut-OSu、Py-ds-Prp-OPFP、Py-ds-Prp-OSu、和Val-Cit-PAB(ALB Materials Inc, Nevada, 美国)。

[0315] 缀合的中间位肽的非限制性实例在下表中示出。

[0316]

名称	描述
DM1-MCC-cQFD (048-004)	Ac-CQFDLSTRRLRCGGGK-OH (SEQ ID NO: 307); C:C=二硫化物-DM1
MMAD-PAB-cv-Glu-cQFD (048-002)	Ac-CQFDLSTRRLRCGGGK-OH (SEQ ID NO: 307); C:C=二硫化物-MMAD
DM1-MCC-cQFD-二-Ph-Ala (048-003)	Ac-CQFDXSTRRLRCGGGK (SEQ ID NO: 308); C:C=二硫化物; X= β,β -二苯基-Ala-DM1
MMAD-PAB-cv-Glu-cQFD-二-Ph-Ala (048-001)	Ac-CQFDXSTRRLRCGGGK (SEQ ID NO: 308); C:C=二硫化物; X= β,β -二苯基-Ala-MMAD
MMAD-PAB-cv-Glu-MB-002-203	MMAD缀合的可光活化的长cQFD光(photo)-Met 10; 1505048089
MMAD-PAB-cv-Glu-MB-002-204	MMAD缀合的可光活化的长cQFD光-Met 9; 1505048087
MMAD-PAB-cv-Glu-MB-002-205	MMAD缀合的可光活化的长cQFD光-Met 8; 1505048088
MMAD-cv-PAB-MB-002-206	MMAD缀合的可光活化的长cQFD叠氮基-Phe 6; 1509048150
MMAD-cv-PAB-MB-002-208	MMAD缀合的可光活化的长cQFD叠氮基-Phe 3;
MMAD-cv-PAB-MB-002-209	MMAD缀合的可光活化的长cQFD叠氮基-Phe 10;

[0317]

MMAD-cv-PAB-MB-002-210	MMAD缀合的可光活化的长cQFD苯甲酰-Phe 3;
MMAD-cv-PAB-MB-002-211	MMAD缀合的可光活化的长cQFD苯甲酰-Phe 10;
Ac-CQFDLSTRRXRCGGGK-MCC-DM1	DM1缀合的可光活化的长cQFD光-Met 10
Ac-CQFDLSTRRXRCGGGK-PEG4-vc-PAB-倍癌霉素SA	倍癌霉素SA缀合的可光活化的长cQFD光-Met 10
Ac-CQFDLSTRRXRCGGGK-Glu-Val-Ala-PAB-PBD	PBD缀合的可光活化的长cQFD光-Met 10
Ac-CQFDLSTRRXRCGGGK-接头- α -鹅膏蕈碱	鹅膏蕈碱缀合的可光活化的长cQFD光-Met 10

[0318] MMAD:单甲基奥瑞斯他汀 (auristatin) D

[0319] 3. 可选的环化策略和二硫桥的替代

[0320] 在某些实施方案中,变体中间位包括二硫桥,如在cQFD和cQYN中那样。二硫桥可以通过两个半胱氨酸残基的侧链的反应形成。在某些实施方案中,在中间位例如中间位1或2

中的二硫桥,用可选键替换或移除。因此,变体中间位是具有可选键或缺乏原始中间位的二硫桥的那些。

[0321] 在一些方面中,在氨基酸链内的一种或多种非天然氨基酸之间形成键。可以与非天然氨基酸形成的键的实例包括包含以下的键:(i) 稳定的脲系或脒系键,其通过包含醛或酮的残基与包含胺基的残基反应,其中胺氮用-NH₂或烷氧基取代(例如,对乙酰苯丙氨酸、间-乙酰苯丙氨酸、或对-(3-氧代丁酰)-L-苯丙氨酸残基与对-(2-氨基-3-羟乙基)-苯丙氨酸残基的反应)来形成,(ii) 硫醇,通过并入苯基硒基丙氨酸(phenylselenidylalanine)而具反应性的,(iii) 含有二苯甲酮的UV交联剂,其通过并入对-苯甲酰-L-苯丙氨酸,(iv) 胺,其通过并入对-异丙基硫代羰基-苯丙氨酸或对-乙基硫代羰基-苯丙氨酸而具反应性的,(v) 杂环键,例如三嗪、噻唑、噻唑烷或噁唑键,其例如通过经由胡伊斯根(Huisgen)环加成的含有叠氮基的残基与含有炔基的残基的反应(例如,对-炔丙氧基苯丙氨酸残基与对-叠氮基苯丙氨酸残基的反应)而形成;(v) 酰胺键,其通过一个残基中的酸基与另一残基中的氨基反应形成;(vi) 酯键,其通过一个残基中的酸基与另一残基例如丝氨酸中的醇反应形成的;(vii) 双键,其通过各自含有末端烯烃的两个残基的反应,例如通过烯烃复分解(例如,两个烯丙基甘氨酸残基或两个N-烯丙基取代的氨基酸的反应)形成,或(viii) 通过本领域公知的任何其他合适的残基对的反应进行。关于综述,参见例如,Davies, J.S., "The Cyclization of Peptides and Dipeptides," J. Peptide Sci. 2003, 9, 471-501。在一个实施方案中,中间位可以将反应性基团引向并入Fab中的非天然氨基酸,例如对-乙酰苯丙氨酸。

[0322] 可以使用中间位的环化的各种方法,例如,以解决体内稳定性并使得化学选择性控制能够用于随后的缀合化学。在一些实施方案中,环化策略是内酰胺环化策略,包括头与尾(头-尾)内酰胺环化(在环肽的末端残基之间)和/或其他残基之间的内酰胺键。内酰胺形成还可受将例如甘氨酸、 β -Ala、和7-氨基庚酸等残基并入非环状中间位环化前体中从而产生不同的内酰胺环大小和连接性模式的影响。还可以使用其他环化策略,例如“点击”化学和烯烃复分解(参见图2,右框)。肽和肽模拟物环化的这类方法在本领域内公知。

[0323] 在一些实施方案中,含有内酰胺键的中间位在体内更稳定,例如,具有与具有其他键的中间位相比在体内更稳定的键。

[0324] 在一些实施方案中,使环肽的末端残基反应从而形成环状中间位,例如,环状中间位变体。在其他实施方案中,其他位置适于环化,包括残基3和11与4和11之间。因此,在一些方面中,中间位含有在除了N-末端和C-末端残基以外的残基之间、例如在12-氨基酸肽的残基3和11和/或4和11之间形成的键。

[0325] 在一些实施方案中,中间位例如变体中间位,含有反应性胺官能性(例如,Lys11),可以用于随后的中间位变体缀合至例如支架或接头或缀合至试剂例如诊断剂如本文所述的成像剂或治疗剂。例如,图3示出用于FACS分析的中间位变体与荧光素的缀合过程;该策略可以应用于其他成像和其他试剂,包括用于体内PET成像的DOTA。

[0326] C. 中间位使能性抗体

[0327] 提供的是能够经由中间位结合位点与一个或多个中间位结合的中间位使能性抗体和其抗原结合片段。在一些情况下,中间位使能性抗体结合至SEQ ID NO:1或2(中间位1或2)的环肽和/或所述环肽的一个或多个变体,例如中间位1、2、16-18、23、29、31、32、36、

39、42、43、45、46、51、52、54、或55(基于具有在SEQ ID NOS:1、2、16-18、23、29、31、32、36、39、42、43、45、46、51、52、54、或55中列出的序列的肽的中间位),或在一些情况下,任意的中间位1、2、或15-55和/或任意的SEQ ID NOS:186-190和207的中间位。提供的中间位使能性抗体是以与西妥昔单抗相似的亲和力结合一个或多个中间位的那些。例如,在某些方面,抗体以小于或小于约10 μ M,小于或小于约5 μ M,或小于或小于约2 μ M,小于或小于约1 μ M,小于或小于约500、400、300、200、100nM,或更小,例如200皮摩尔以下或约200皮摩尔以下的解离常数,与一个(或多个)中间位结合。在一些情况下,解离常数例如任意的本文列出的那些,使用特定技术测量,所述技术例如表面等离子体共振(surface plasmon resonance, SPR)、等温滴定量热法(isothermal titration calorimetry, ITC)、荧光、荧光偏振、NMR、IR、量热滴定;动力学排斥;圆二色光谱法、差示扫描量热法,或其他公知方法。例如,在一些情况下,如通过SPR测量的或如通过ITC测量的或如通过任何这些方法测量的,类似物或中间位显示小于或小于约10 μ M,小于或小于约5 μ M,或小于或小于约2 μ M,小于或小于约1 μ M,小于或小于约500、400、300、200、100nm,或更小的结合常数。

[0328] 在一些实例中,中间位结合位点为单克隆抗体西妥昔单抗的结构特征。因此,在一些情况下,中间位结合位点含有对应于在西妥昔单抗的中间位结合位点内的那些的残基。X-射线结晶学分析已经揭示SEQ ID NO:1的肽,以 $\sim$ 700nM的结合常数与西妥昔单抗Fab片段的中心腔内的中间位结合位点结合,所述中间位结合位点由重链和轻链的各种残基定义(参见图4A和5)。

[0329] 在某些实施方案中,利用中间位和中间位结合位点之间的独特相互作用来产生其他中间位使能性抗体。在一些实施方案中,通过修饰西妥昔单抗或除了西妥昔单抗以外的抗体(有时称为模板抗体)、例如具有与西妥昔单抗的那些不同的一个或多个CDR的抗体来产生中间位使能性抗体,从而赋予与一个或多个所提供的中间位、例如SEQ ID NO:1或2的中间位或其变体结合的能力。

[0330] 模板抗体可以为人或人源化抗体或者小鼠抗体。一方面,修饰包括取代在Fab片段的中心腔内、通常在重链和轻链可变区和/或恒定区的框架区(FR)内的残基,从而使模板抗体为中间位使能性的。例如,当模板抗体是人或人源化抗体时,修饰通常包括在重链和轻链可变区FR内的残基处的取代。在一些实施方案中,这类残基用西妥昔单抗或可比较的氨基酸中存在的相应残基替换。因此,在某些实施方案中,在人或人源化抗体的FR内的残基用相应的鼠残基替换;在某些实施方案中,它们由其他残基例如具有与中间位相似的用于相互作用的官能团或部分的残基替换。通常,发现由对应鼠(或其他)残基替换的残基在中心Fab腔内,因此不暴露于免疫系统。这样,在一种实施方案中,在递送至人受试者的情况下,在人或人源化抗体中引入这些氨基酸取代不增加或实质上不增加修饰的模板抗体的抗原性。另外,抗原性预测算法可以进一步用于指示具有点突变的人序列不应为抗原性的。

[0331] 在一些实施方案中,选择在中间位结合位点中替代的一个或多个残基,从而给予自交联抗体对于特定中间位的特定结合亲和力,所述中间位可以为游离中间位、经由接头与抗体结合的中间位、或两者。例如,自交联抗体的一些实施方案包括显示对于第一中间位的高或增加的亲和力和对于第二中间位的低或降低的亲和力的中间位结合位点。在一些实施方案中,如本文所述,第一中间位为游离中间位,第二中间位经由接头与自交联抗体连接。例如,如本文所述,当游离中间位用于控制或调解抗体自交联时,这类实施方案可以是

有利的。在其他实施方案中,第一中间位经由接头与自交联抗体连接,第二中间位为游离中间位。例如当使用高浓度的游离中间位时和/或当抗原水平或浓度低或降低时,这类实施方案可以是有利的。

[0332] 在一些实施方案中,被替代的一个或多个残基选自根据Kabat编号(参见Kabat E.A.,等人(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*,第五版.NIH Publication No.91-3242,其全部内容通过引用并入本文)的轻链框架残基10、39-43、45、83、85、100和/或104,和/或根据Kabat编号的重链框架残基号40、89和/或105。通常,除非另有指明,抗体的重链或轻链中的氨基酸位置是指Kabat编号。在本公开内还涵盖的是对应于本文所述的西妥昔单抗的残基的其他抗体中的残基,例如西妥昔单抗中间位结合位点内的那些。在一些实施方案中,将对应于轻链残基9、10、39、40、41、42、43、45、83、85、100、和/或104,和/或重链残基40、89、和/或105的模板抗体中的残基,例如用在西妥昔单抗内的那些位置处存在的氨基酸替代。在一些实施方案中,中间位使能性抗体,在其轻链框架区内(或在一个或多个这类FR内,例如,FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4),含有与模板抗体的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类FR内,例如,FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4),含有与模板抗体的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VH区内,含有与模板抗体的VH区的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VL区内,含有与模板抗体的VL区的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中,与模板抗体相比,抗体在重链和/或轻链内的一个或多个例如全部CDR内,含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。在一些方面中,与模板抗体相比,抗体在轻链(例如,FR-L)内含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰,和/或与模板抗体相比,在重链(例如,FR-H)内含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0333] 在一个实施方案中,替代的一个或多个残基为轻链框架残基,包括但不限于根据Kabat编号的10、40、41、83和85。在一个实施方案中,轻链残基40用苏氨酸替代;轻链残基41用天冬酰胺替代,轻链残基83用异亮氨酸或缬氨酸替代,和/或轻链残基85用天冬氨酸替代。在一个实施方案中,轻链残基40用苏氨酸替代;轻链残基41用天冬酰胺替代,轻链残基83用谷氨酸替代,和/或轻链残基85用天冬氨酸替代。在具体的实例中,轻链框架Pro40用Thr (P40T) 或Ser (P40S) 替代,轻链框架Gly41用Asn (G41N) 替代,轻链框架残基Phe83用Ile (F83I) 或Val (F83V) 或谷氨酸 (F83E) 替代且轻链框架残基Thr85用Asp (T85D) 或Asn (T85N) 替代。在一些实施方案中,包括例如西妥昔单抗,轻链框架残基Ile83用谷氨酸 (I83E) 替代。

[0334] 因此,提供的中间位使能性抗体是具有一个或多个经修饰的抗体,所述修饰通常为在对应于西妥昔单抗或其他中间位使能性抗体的中间位结合位点内的位置的残基处的氨基酸取代,所述其他中间位使能性抗体例如本文所述的那些,包括中间位使能性曲妥珠单抗和中间位使能性M5A。抗体是具有含根据Kabat编号的第40位苏氨酸、丝氨酸或天冬氨酸,第41位除甘氨酸以外的残基,和第85位天冬氨酸或天冬酰胺的VL区的那些,例如,具有

含第40位苏氨酸、第41位天冬酰胺、第85位天冬氨酸的VL区的抗体。在一些实施方案中,抗体具有含根据Kabat编号的第40位丝氨酸和第89位异亮氨酸的VH区,和/或含第40位丝氨酸或脯氨酸及第89位异亮氨酸、酪氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、或色氨酸的VH区。在一些实施方案中,VL区具有第10位异亮氨酸或亮氨酸,和/或第83位异亮氨酸或第83位谷氨酸。在一些实施方案中,VL区具有第9位缬氨酸或异亮氨酸,和/或第100位除了谷氨酰胺以外的残基。

[0335] 在一些实例中,VL区具有根据Kabat编号的第9位缬氨酸或异亮氨酸、第10位异亮氨酸或亮氨酸、第39位精氨酸、第40位苏氨酸、第41位天冬酰胺、第42位甘氨酸、第43位丝氨酸、第83位异亮氨酸或谷氨酸、第85位天冬氨酸、和第100位丙氨酸;VH区具有根据Kabat编号的第40位丝氨酸和第89位异亮氨酸。在一些实例中,VL区不含有根据Kabat编号的第40位脯氨酸、第41位甘氨酸、或第85位苏氨酸,和/或VH区不含有根据Kabat编号的第40位天冬酰胺或丙氨酸或第89位缬氨酸。在一些实例中,VL区不含有根据Kabat编号的第10位丝氨酸、第40位脯氨酸、第41位甘氨酸、第83位苯丙氨酸、或第85位苏氨酸,和/或VH区不含有根据Kabat编号的第40位天冬酰胺或丙氨酸或第89位缬氨酸。

[0336] 在一些方面中,抗体具有轻链和/或重链,所述轻链具有根据Kabat编号的P8、V9或I9、I10或L10、Q38、R39、T40、N41、G42、S43、P44、R45、D82、I83、A84、D85、Y86、Y87、G99、A100、G101、T102、K103、L104、E105、R142、S162、V163、T164、E165、Q166、D167、S168、和Y173,所述重链具有根据Kabat编号的Q6、P9、R38、Q39、S40、P41、G42、K43、G44、L45、S84、D86、T87、A88、I89、Y90、Y91、W103、G104、Q105、G106、T107、L108、V109、T110、V111、Y147、E150、P151、V152、T173、F174、P175、A176、V177、Y185、S186、和L187。

[0337] 在一些方面中,抗体具有轻链和/或重链,所述轻链具有根据Kabat编号的P8、V9或I9、I10或L10、Q38、R39、T40、N41、G42、S43、P44、R45、D82、E83、A84、D85、Y86、Y87、G99、A100、G101、T102、K103、L104、E105、R142、S162、V163、T164、E165、Q166、D167、S168、和Y173,所述重链具有根据Kabat编号的Q6、P9、R38、Q39、S40、P41、G42、K43、G44、L45、S84、D86、T87、A88、I89、Y90、Y91、W103、G104、Q105、G106、T107、L108、V109、T110、V111、Y147、E150、P151、V152、T173、F174、P175、A176、V177、Y185、S186、和L187。

[0338] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体通过突变抗体例如人或人源化抗体如曲妥珠单抗的轻链中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或11个残基例如从而类似于西妥昔单抗中的相应位置(基于Kabat编号)来生成。在一些方面中,与人或人源化序列相比,这类抗体含有轻链的基于Kabat编号的第9、10、39、40、41、42、43、45、83、85、和100位突变的残基。一方面,中间位使能性抗体的轻链含有:基于Kabat编号的V9或I9、I10或L10、R39、T40、N41、G42、S43、R45、I83或E83、D85、和A100,例如:V9、I10、R39、T40、N41、G42、S43、R45、I83、D85、和A100。在一些实施方案中,抗体或者是人抗体或人源化的抗体。

[0339] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体通过突变抗体例如人或人源化抗体如曲妥珠单抗的重链中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、或11个残基例如1或2个残基例如从而类似于西妥昔单抗中的相应位置来生成。在一些方面中,与人或人源化序列相比,这类抗体在重链的基于Kabat编号的第40和89位处包含突变的残基。一方面,重链含有基于Kabat编号的S40和I89。在一些实施方案中,抗体或者是人抗体或人源化的抗体。

[0340] 在一些实施方案中,例如与人源化或人序列相比,中间位使能性抗体含有13处突变。一方面,与人源化或人序列相比,中间位使能性抗体含有具有11处突变的轻链和具有两

处突变的重链。在一些方面中,抗体在轻链中含有V9或I9、I10或L10、R39、T40、N41、G42、S43、R45、I83、D85、和A100,在重链中含有S40和I89,基于Kabat编号。在一些方面中,抗体在轻链中含有V9或I9、I10或L10、R39、T40、N41、G42、S43、R45、E83、D85、和A100,在重链中含有S40和I89,基于Kabat编号。在一些方面中,抗体在轻链中含有V9、I10、R39、T40、N41、G42、S43、R45、I83、D85、和A100,在重链中含有S40和I89,基于Kabat编号。在一些方面中,抗体在轻链中含有V9、I10、R39、T40、N41、G42、S43、R45、E83、D85、和A100,在重链中含有S40和I89,基于Kabat编号。在一些实施方案中,抗体和/或其框架区或者是人抗体或人源化的抗体。

[0341] 在其他实施方案中,中间位使能性抗体通过CDR移植生成,通常通过修饰中间位使能性抗体如任意的本文所述的中间位使能性抗体的重链和/或轻链的一个或多个互补决定区(CDR)(例如,CDR 1-3的一个或多个),从而用其他CDR例如现有的或新的抗体的CDR来替代它们。CDR移植是生产人源化单克隆抗体的标准实践,例如,通过将非人物种如小鼠中生成的抗体的CDR移植至人抗体框架。参见美国专利Nos.5,558,864和8,133,982;Kettleborough等人,"Humanization of a mouse monoclonal antibody by CDR-grafting:the importance of framework residues on loop conformation,"*Protein Eng.*,4:773-783(1991)。因此,在某些实施方案中,中间位使能性抗体的抗原特异性通过移植先前存在或新生成的目标抗体的CDR来改变。还提供的中间位使能性抗体是这类CDR移植的中间位使能性抗体。

[0342] 在一些实施方案中,使用本文所述的抗体的一种(例如,西妥昔单抗、中间位使能性曲妥珠单抗、或中间位使能性M5A(抗CEA)抗体)作为模板序列生成中间位使能性抗体,并进行一种或多种公知的抗体工程化方法来改变它,例如,改变其抗原结合特征,产生具有不同特征的中间位使能性抗体。通常用来改变抗原结合和其他性质的公知的抗体工程化方法包括各种体外随机化、亲和力成熟、和选择方法,包括易错PCR、掺入PCR(spiked PCR)、定点诱变、噬菌体展示和其他选择方法。还提供的是用来实施这类方法的构建体、文库、和表达系统,包括GPI连接的表达系统。因此,在某些实施方案中,提供的中间位使能性抗体具有轻链和/或重链可变区,所述轻链和/或重链可变区具有中间位使能性抗体如西妥昔单抗、中间位使能性曲妥珠单抗、或中间位使能性M5A的一个或多个框架区(FR)(或与这类抗体的一个(或多个)FR具有至少为或至少约75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性的一个(或多个)FR)。在一些方面中,这类抗体具有与该中间位使能性抗体的CDR不同的一个或多个CDR。

[0343] 例如,在一些实施方案中,VL区具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列包含SEQ ID NO:71中列出的轻链序列的轻链框架区(FR)1(FR-L1)、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4(或与SEQ ID NO:71的FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4为至少为或至少约75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性的FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4),和在一些方面中,与SEQ ID NO:71中列出的轻链序列的CDR不同的至少一个CDR;和/或VH区具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列具有SEQ ID NO:72中列出的重链序列的重链FR1(FR-H1)、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4(或与SEQ ID NO:72的FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4为至少为或至少约75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性的FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4),和在一些方面中,与SEQ ID NO:72中列出的重链序列的CDR不同的至少一个CDR。

[0344] 在一些实施方案中,VL区具有如下氨基酸序列,所述氨基酸序列包含SEQ ID NO:9

中列出的轻链序列的轻链框架区 (FR) 1 (FR-L1)、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4 (或与SEQ ID NO:9的FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4为至少为或至少约75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性的FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4), 和在一些方面中, 与SEQ ID NO:9中列出的轻链序列的CDR不同的至少一个CDR; 和/或VH区具有如下氨基酸序列, 所述氨基酸序列具有SEQ ID NO:6中列出的重链序列的FR1 (FR-H1)、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4 (或与SEQ ID NO:6的FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4为至少为或至少约75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%同一性的FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4), 和在一些方面中, 与SEQ ID NO:6中列出的重链序列的CDR不同的至少一个CDR。

[0345] 在一些实施方案中, VL区具有如下氨基酸序列, 所述氨基酸序列包含SEQ ID NO:68中列出的轻链序列的轻链框架区 (FR) 1 (FR-L1)、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4 (或与SEQ ID NO:68中列出的FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4为至少为或至少约75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性的FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4), 和在一些方面中, 与SEQ ID NO:68中列出的轻链序列的CDR不同的至少一个CDR; 和/或VH区具有如下氨基酸序列, 所述氨基酸序列具有SEQ ID NO:70中列出的重链序列的重链FR1 (FR-H1)、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4 (或与SEQ ID NO:70的FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4为至少为或至少约75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性的FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4), 和在一些方面中, 与SEQ ID NO:70中列出的重链序列的CDR不同的至少一个CDR。

[0346] 在一些实施方案中, VL区具有如下氨基酸序列, 所述氨基酸序列包含SEQ ID NO:61中列出的轻链序列的轻链框架区 (FR) 1 (FR-L1)、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4 (或与SEQ ID NO:61的FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4为至少为或至少约75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性的FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4), 和在一些方面中, 与SEQ ID NO:61中列出的轻链序列的CDR不同的至少一个CDR; 和/或VH区具有如下氨基酸序列, 所述氨基酸序列具有SEQ ID NO:63中列出的重链序列的重链FR1 (FR-H1)、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4 (或与SEQ ID NO:63的FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4为至少为或至少约75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性的FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4), 和在一些方面中, 与SEQ ID NO:63中列出的重链序列的CDR不同的至少一个CDR。在一些实施方案中, 中间位使能性抗体具有与SEQ ID NO:6、7、9、10、12、14、61、63、68、69、70、71、和/或72中列出的CDR不同的一个或多个CDR。

[0347] 在一些实施方案中, 中间位为除了西妥昔单抗以外的抗体, 不与EGFR特异性结合, 与除了EGFR以外的抗原结合, 和/或不与由西妥昔单抗特异性结合的、EGFR上的表位特异性结合。

[0348] 在一些实例中, 中间位使能性抗体基于选自以下的模板抗体生成: 阿巴伏单抗、阿昔单抗、阿达木单抗、阿德木单抗、阿仑单抗、阿妥莫单抗、喷替酸阿妥莫单抗、安那莫单抗、麻安莫单抗、阿西莫单抗、阿利珠单抗、巴利昔单抗、贝妥莫单抗、依妥莫单抗、贝利木单抗、贝纳利珠单抗、贝伐珠单抗、布妥昔单抗、卡那单抗、卡罗单抗、卡罗单抗喷地肽、卡妥索单抗、赛妥珠单抗、替坦司可利妥珠单抗、达克珠单抗、地诺单抗、依库利珠单抗、依决洛单抗、依法利珠单抗、艾瑞西珠单抗、厄马索单抗、法索单抗、Fbta05、芳妥珠单抗、吉妥珠单抗、林妥珠单抗、吉利妥昔单抗、戈利木单抗、异贝莫单抗、伊戈伏单抗、英夫利昔单抗、易普利单抗、拉贝珠单抗、美泊利单抗、莫罗单抗、莫罗单抗-CD3、那他珠单抗、奈昔木单抗、尼妥珠单

抗、奥法木单抗、奥玛珠单抗、奥戈伏单抗、帕利珠单抗、帕尼单抗、兰尼单抗、利妥昔单抗、沙妥莫单抗、硫索单抗、异贝莫单抗、替伊莫单抗、托珠单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、Trbs07、优特克单抗、维西珠单抗、伏妥昔单抗、扎芦木单抗、布罗达单抗、安芦珠单抗、巴匹珠单抗、达洛妥珠单抗、地默珠单抗、甘尼妥单抗、伊妥珠单抗、马夫利列单抗、莫妥莫单抗、利妥木单抗、西法木单抗、他尼珠单抗、曲洛青木单抗、曲美木单抗、由杂交瘤10B5产生的抗体、B6H12.2、和乌瑞鲁单抗,其片段,具有CDR的抗体和/或其抗原结合区,和/或与这类抗体竞争结合的抗体;和/或具有SEQ ID NOs:78-124、和/或125-170的任一项中列出的序列的抗体,其片段,具有CDR的抗体和/或其抗原结合区的抗体,和/或与这类抗体竞争结合的抗体。表3列出了某些抗体的CAS®登记号。

[0349] 表3

抗体	CAS登记号
阿巴伏单抗	792921-10-9
阿昔单抗	143653-53-6
阿达木单抗	331731-18-1
阿德木单抗	503605-66-1
阿仑单抗	216503-57-0
铟(111In)喷替酸阿妥莫单抗	156586-92-4
阿西莫单抗(arcitumomab)	154361-48-5
arcitumumab	154361-48-5
阿利珠单抗	375823-41-9
巴利昔单抗	152923-56-3
贝妥莫单抗	158318-63-9
贝利木单抗	356547-88-1
贝纳利珠单抗	1044511-01-4
贝伐珠单抗	216974-75-3
布妥昔单抗	914088-09-8
卡那单抗	914613-48-2
卡罗单抗喷地肽	145464-28-4
卡罗单抗	151763-64-3
卡妥索单抗	509077-98-9
赛妥珠单抗	428863-50-7
赛妥珠单抗	428863-50-7
西妥昔单抗	205923-56-4

[0350]

[0351]

替坦司可利妥珠单抗	943976-23-6
达克珠单抗	152923-56-3
地诺单抗	615258-40-7
依库利珠单抗	219685-50-4
依决洛单抗	156586-89-9
依法利珠单抗	214745-43-4
伊瑞西珠单抗	892553-42-3
厄马索单抗	509077-99-0
法索单抗	225239-31-6
FBTA05	Lymphomun/FBTA05
芳妥珠单抗	326859-36-3
吉妥珠单抗	220578-59-6
林妥珠单抗	166089-32-3
吉利妥昔单抗	916138-87-9
戈利木单抗	476181-74-5
异贝莫单抗	174722-31-7
伊戈伏单抗	171656-50-1
英夫利昔单抗	170277-31-3
易普利单抗	477202-00-9
拉贝珠单抗	219649-07-7
美泊利单抗	196078-29-2
莫罗单抗-CD3	140608-64-6
那他珠单抗	189261-10-7
尼妥珠单抗	828933-61-3
奥法木单抗	679818-59-8
奥玛珠单抗	242138-07-4
奥戈伏单抗	213327-37-8
帕利珠单抗	188039-54-5
帕尼单抗	339177-26-3
兰尼单抗	347396-82-1
利妥昔单抗	174722-31-7
沙妥莫单抗	138955-26-7
硫索单抗	167747-19-5
替坦(异贝莫单抗)(tiuxetan(ibritumomab))	174722-31-7
托珠单抗	375823-41-9
托西莫单抗	192391-48-3
曲妥珠单抗	180288-69-1
优特克单抗	815610-63-0
伏妥昔单抗	148189-70-2
扎芦木单抗	667901-13-5
布罗达单抗	1174395-19-7
安芦珠单抗	910649-32-0
巴匹珠单抗	648895-38-9
达洛妥珠单抗	1005389-60-5
地默珠单抗(OMP-21M18)	1292853-12-3

[0352]	甘尼妥单抗	905703-97-1
	伊妥珠单抗	635715-01-4
	马夫利列单抗	1085337-57-0
	莫昔土莫单抗	1020748-57-5
	莫妥莫单抗	1020748-57-5
	利妥木单抗	872514-65-3
	西法木单抗	1143503-67-6
	他尼珠单抗	880266-57-9
	曲洛青木单抗	1044515-88-9
	曲美木单抗	745013-59-6
	乌瑞鲁单抗	934823-49-1
	奈昔木单抗	906805-06-9

[0353] 在其他实例中,模板抗体选自以下:阿巴伏单抗、阿昔单抗、阿达木单抗、阿德木单抗、阿仑单抗、阿妥莫单抗、喷替酸阿妥莫单抗、安那莫单抗、麻安莫单抗、阿西莫单抗、阿利珠单抗、巴利昔单抗、贝妥莫单抗、依妥莫单抗、贝利木单抗、贝纳利珠单抗、贝伐珠单抗、布妥昔单抗、卡那单抗、卡罗单抗、卡罗单抗喷地肽、卡妥索单抗、赛妥珠单抗、替坦司可利妥珠单抗、达克珠单抗、地诺单抗、依库利珠单抗、依决洛单抗、依法利珠单抗、艾瑞西珠单抗、厄马索单抗、法索单抗、Fbta05、芳妥珠单抗、吉妥珠单抗、林妥珠单抗、吉利妥昔单抗、戈利木单抗、异贝莫单抗、伊戈伏单抗、英夫利昔单抗、易普利单抗、拉贝珠单抗、美泊利单抗、莫罗单抗、莫罗单抗-CD3、那他珠单抗、奈昔木单抗、尼妥珠单抗、奥法木单抗、奥玛珠单抗、奥戈伏单抗、帕利珠单抗、帕尼单抗、兰尼单抗、利妥昔单抗、沙妥莫单抗、硫索单抗、异贝莫单抗、替伊莫单抗、托珠单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、Trbs07、优特克单抗、维西珠单抗、伏妥昔单抗、扎芦木单抗、由杂交瘤10B5产生的抗体、和布罗达单抗、或替坦(tiuzetan)。在一些这类实例中,一个或多个CDR为存在于这些模板抗体中的CDR,和/或特异性结合与这类抗体的相同的抗原或表位,和/或与这类抗体竞争与它们的抗原的结合。

[0354] 因此,在一些情况下,中间位使能性抗体(包括其片段)与选自由以下组成的组的抗原特异性结合:CA-125、糖蛋白(GP) IIb/IIIa受体、TNF- α 、CD52、TAG-72、癌胚抗原(CEA)、白介素-6受体(IL-6R)、IL-2、白介素-2受体 α -链(CD25)、CD22、CD23(还称为CD23A、Fc ϵ RII、Fc ϵ RII、FCE2、CLEC4J、C-型凝集素结构域家族4成员J、免疫球蛋白E结合因子、淋巴细胞IgE受体、BLAST-2、或IGEBF)、CD37(还称为四跨膜蛋白(tetraspanin)-26、TSPAN26、tspan-26、或GP52-40)、粘蛋白-1、促乳素受体(还称为PRL-R)、SDC-1(还称为CD138、粘结蛋白聚糖蛋白聚糖1(Syndecan Proteoglycan 1)、粘结蛋白聚糖1、或硫酸乙酰肝素蛋白聚糖成纤维细胞生长因子受体)、B-细胞活化因子、白介素-5受体(CD125)、VEGF、VEGF-A、CD30、IL-1 β 、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、CD3、EpCAM、EGF受体(EGFR)、MUC1、人白介素-2受体、Tac、RANK配体、补体蛋白例如C5、EpCAM、CD11a例如人CD11a、整联蛋白例如 α -v β -3整联蛋白、玻连蛋白受体 α v β 3整联蛋白、HER2、neu、CD3、CD15、CD20(小和/或大环)、干扰素 γ 、CD33、CA-IX、TNF α 、CTLA-4、癌胚抗原、IL-5、CD3 ϵ 、CAM、 α -4-整联蛋白、IgE例如IgE Fc区、RSV抗原例如呼吸道合胞体病毒(RSV)的融合蛋白、TAG-72、NCA-90(粒细胞抗原)、IL-6、GD2、GD3、IL-12、IL-23、IL-17、CTAA16.88、IL13、白介素-1 β 、 β -淀粉状蛋白、IGF-1受体(IGF-1R)、 δ -样配体4(DLL4)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子受体的 α 亚基、肝细胞生长因子、IFN- α 、神经生长因子、IL-13、PD-L1、CD326、CD47、和CD137。在一些实例中,中间位使能性抗原与在目标疾病或

病症如癌症或其他疾病中识别为靶点的另一抗原结合。

[0355] 1. CD19

[0356] 在一个实施方案中,模板抗体为抗CD19抗体,例如,CD19的人或人源化抗体或者小鼠抗体,如MOR208,或具有这类抗体的重链、轻链、VH、或VL的抗体或其功能性片段。在一些实施方案中,中间位使能性抗体与CD19特异性结合。CD19(或分化簇-19)为,例如,通过NCBI登录号No.NP_001171569或UniProt标识符P15391识别。一方面,在发育成B细胞母细胞期间,从最早可识别的B谱系细胞的B细胞表面发现CD19,但在成熟为浆细胞时丢失。在某些方面,CD19是降低抗原受体依赖性刺激的阈值的调节分子。

[0357] 在一些实施方案中,模板抗体包含SEQ ID NO:226和/或SEQ ID NO:227的氨基酸序列(有或没有前导序列),其分别给出MOR208(XmAb®5574)(与CD19例如未成熟、成熟和恶性B细胞的CD19特异性结合的单克隆抗体)的轻链和重链氨基酸序列,和/或包含SEQ ID NO:245和/或246的氨基酸序列(有或没有前导序列),其分别给出MOR208的VL和VH氨基酸序列。

[0358] 在一些方面中,中间位使能性抗体或片段具有在SEQ ID NO:226中列出的轻链序列、或MOR208的轻链或VL的CDR(即,一个或多个CDR,例如,CDR1、CDR2、和/或CDR3),和/或在SEQ ID NO:227中列出的重链、或MOR208的重链或VH的CDR(即,一个或多个CDR,例如,CDR1、CDR2、和/或CDR3)。

[0359] 在一些方面中,与有或没有前导序列的SEQ ID NO:245中列出的氨基酸序列相比,中间位使能性抗体的VL区含有一个或多个、通常是多个修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰,和/或与有或没有前导序列的SEQ ID NO:246中列出的氨基酸序列的VH区的氨基酸序列相比,中间位使能性抗体的VH区含有一处或多处、例如多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0360] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体,在其轻链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如在FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4内),含有与MOR208或SEQ ID NO:226的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4内),含有与MOR208、或SEQ ID NO:227的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VH区内,含有与MOR208或SEQ ID NO:246的VH区的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VL区内,含有与MOR208或SEQ ID NO:245的VL区的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中,与MOR208相比(例如,与SEQ ID NO:226或227的一个(或多个)CDR相比),抗体在重链和/或轻链内一个或多个、例如全部CDR内含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。

[0361] 在一些方面中,中间位使能性抗体不与由MOR208特异性结合的、CD19的表位特异性结合,但特异性结合CD19,或者不含有MOR208的CDR,和/或不与MOR208竞争抗原结合,但

与CD19特异性结合。

[0362] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体或片段具有包含SEQ ID NO:305的氨基酸序列的轻链和/或具有包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,中间位使能性抗体或片段包含cQFD中间位、变体3接头,和/或融合至中间位使能性抗CD19抗体(例如,SEQ ID NO:306)的重链。

[0363] 2.CD22

[0364] 在一些实施方案中,模板抗体为抗CD22抗体,例如,CD22的人或人源化抗体或小鼠抗体,如依帕珠单抗(epratuzumab)、或莫昔土莫单抗(moxetumomab),或具有这类抗体的重链、轻链、V_H、或V_L的抗体或其功能性片段。在一些实施方案中,中间位使能性抗体与CD22特异性结合。CD22(或分化簇-22)为属于凝集素的SIGLEC家族的分子,例如通过NCBI登录号No.NP_001762或UniProt标识符P20273识别。一方面,CD22在成熟B细胞的表面上发现,并且在较少程度上在一些未成熟的B细胞上发现。在某些方面,CD22是一种调节分子,其防止免疫系统的过度活化和自身免疫疾病的发展。在一个实施方案中,CD22的模板抗体与在具有SEQ ID NO:175的氨基酸序列的多肽或蛋白质、或具有由包含SEQ ID NO:176的核酸序列的多核苷酸编码的氨基酸序列的多肽或蛋白质上的一个或多个表位特异性结合。

[0365] 在一些实施方案中,模板抗体包含SEQ ID NO:177和/或SEQ ID NO:178的氨基酸序列(有或没有在各序列中通过序列内的氨基酸位置识别的前导序列),其分别给出依帕珠单抗(与CD22例如成熟或恶性B细胞的CD22特异性结合的人源化单克隆抗体)的轻链和重链氨基酸序列,和/或包含SEQ ID NO:179和/或183的氨基酸序列(有或没有前导序列,其在各序列中通过序列内的氨基酸位置识别),其分别给出依帕珠单抗的V_L和V_H氨基酸序列。

[0366] 依帕珠单抗轻链序列在SEQ ID NO:177中列出,其包含SEQ ID NO:177的氨基酸位置1-20中列出的前导序列。依帕珠单抗重链序列在SEQ ID NO:178中列出,其包含SEQ ID NO:178的氨基酸位置1-19中列出的前导序列。依帕珠单抗轻链可变(V_L)区序列在SEQ ID NO:179中列出,其包含SEQ ID NO:179的氨基酸位置1-20中列出的前导序列。依帕珠单抗重链可变(V_H)区序列在SEQ ID NO:183中列出,其包含SEQ ID NO:183的氨基酸位置1-19中列出的前导序列。

[0367] 在一些方面中,中间位使能性抗体或片段具有SEQ ID NO:177或SEQ ID NO:179中列出的轻链或V_L序列的、或依帕珠单抗的轻链或V_L的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3),和/或SEQ ID NO:178或183中列出的重链或V_H序列的、或依帕珠单抗的重链或V_H的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3)。

[0368] 在一些方面中,与有或没有前导序列的SEQ ID NO:179中列出的氨基酸序列相比,中间位使能性抗体的V_L区含有一个或多个、通常是多个修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰,和/或与有或没有前导序列的SEQ ID NO:183中列出的氨基酸序列相比,中间位使能性抗体的V_H区含有一处或多处、例如多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0369] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体,在其轻链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4内),含有与依帕珠单抗的或SEQ ID NO:177或179的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、

80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性；和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类区域内，例如，在FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4内)，含有与依帕珠单抗的或SEQ ID NO:178或183的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性；和/或在其VH区内，含有与依帕珠单抗的VH区(例如，与SEQ ID NO:183的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性；和/或在其VL区内，含有与依帕珠单抗的VL区(例如，与SEQ ID NO:179的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中，与依帕珠单抗相比(例如，与SEQ ID NO:177或179或者SEQ ID NO:178或183的一个(或多个)CDR相比)，抗体在重链和/或轻链内的一个或多个、例如全部CDR内含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。

[0370] 在一些方面中，中间位使能性抗体不与由依帕珠单抗特异性结合的、CD22的表位特异性结合，但特异性结合CD22，或者不含有依帕珠单抗的CDR，和/或不与依帕珠单抗竞争抗原结合，但与CD22特异性结合。

[0371] 在一些实施方案中，模板抗体包含SEQ ID NO:65和/或SEQ ID NO:67的氨基酸序列(有或没有为SEQ ID NO:67的N-末端甲硫氨酸的前导序列/残基)，其分别给出莫昔土莫单抗(抗CD22小鼠单克隆抗体)的VL和VH氨基酸序列，和/或包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列(有或没有为SEQ ID NO:66的N-末端甲硫氨酸的前导序列)，其给出莫昔土莫单抗的重链氨基酸序列。

[0372] 在一些方面中，中间位使能性抗体或片段具有SEQ ID NO:65中列出的VL序列的、或莫昔土莫单抗的轻链或VL的CDR(即，一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3)，和/或SEQ ID NO:66或67的重链或VH序列的、或莫昔土莫单抗的重链或VH的CDR(即，一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3)。

[0373] 在一些方面中，与有或没有前导序列的SEQ ID NO:65列出的氨基酸序列或莫昔土莫单抗的VL相比，中间位使能性抗体的VL区含有一处或多处、通常为多处修饰(其通常在框架区中)，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰，和/或与有或没有前导序列的SEQ ID NO:67的氨基酸序列或莫昔土莫单抗的VH相比，中间位使能性抗体的VH区含有一处或多处、例如多处修饰(其通常在框架区中)，例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0374] 在一些实施方案中，中间位使能性抗体，在其轻链框架区内(或在一个或多个这类区域内，例如，在FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4内)，含有与莫昔土莫单抗的或SEQ ID NO:65的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性；和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类区域内，例如，在FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4内)，含有与莫昔土莫单抗的或SEQ ID NO:66或67的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性；和/或在其VH区内，含有与莫昔土莫单抗的VH区(例如，与SEQ ID NO:67的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、

86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性；和/或在其VL区内，含有与莫昔土莫单抗的VL区（例如，与SEQ ID NO:65的氨基酸序列）的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中，与莫昔土莫单抗相比（例如，与SEQ ID NO:65或66或67的一个（或多个）CDR相比），抗体在重链和/或轻链内的一个或多个、例如全部CDR内含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。

[0375] 在一些方面中，中间位使能性抗体不与由莫昔土莫单抗特异性结合的、CD22的表位特异性结合，但特异性结合CD22，或者不含有莫昔土莫单抗的CDR，和/或不与莫昔土莫单抗竞争抗原结合，但与CD22特异性结合。

[0376] 3. CD23

[0377] 在一个实施方案中，模板抗体为抗CD23抗体，例如，CD23的人或人源化抗体或小鼠抗体，如鲁昔单抗(lumiliximab)，或具有这类抗体的重链、轻链、VH、或VL的抗体，或其功能性片段。

[0378] 在一些实施方案中，中间位使能性抗体与CD23特异性结合。CD23还称为FcεRII、或FcεRII，是IgE、即参与过敏和对寄生虫的抗性的抗体同种型的“低亲和力”受体，并且在IgE水平的调节中是重要的。CD23为C-型凝集素，例如通过NCBI登录号No.NP_001193948.2或UniProt标识符P06734识别。CD23抗原为在多种造血细胞类型上表达的45-kDa II型跨膜糖蛋白。在一些方面中，CD23在成熟B细胞、活化的巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、滤泡树突细胞、和血小板上表达。CD23是唯一不属于免疫球蛋白基因超家族的FcR。CD23的功能包括调节B细胞的IgE产生和促进生发中心衍生的B细胞的存活。CD23的表达在正常活化的滤泡B细胞和CLL细胞中高度上调。

[0379] 在一个实施方案中，CD23的模板抗体与在具有SEQ ID NO:172的氨基酸序列的多肽或蛋白质、或具有由包含SEQ ID NO:184的核酸序列的多核苷酸编码的氨基酸序列的多肽或蛋白质上的一个或多个表位特异性结合。

[0380] 在一些实施方案中，模板抗体包含SEQ ID NO:185和/或SEQ ID NO:190的氨基酸序列（有或没有可适用的对应于SEQ ID NO:185的氨基酸1-22和SEQ ID NO:190的氨基酸1-19的前导序列/残基），其分别给出鲁昔单抗的VL和VH氨基酸序列。

[0381] 鲁昔单抗（还称为IDEC-152、P5E8、戈利昔单抗(gomiliximab)；BiogenIdec）是含有食蟹猴(cynomolgus macaque)可变区和人恒定区的灵长类动物源化(primatized)抗CD23mAb(IgG1-κ)。它最初开发来抑制活化的人外周血B细胞产生IgE；然而，后来它作为有效的抗CD23mAb获得了赞赏。临床前数据表明，鲁昔单抗主要通过凋亡的内在途径（即，包括诱导抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl-XL和XIAP的下调，激活Bax和释放线粒体细胞色素c）介导其对CLL细胞和CD23表达B细胞的抗肿瘤作用。当在异种移植模型中将鲁昔单抗与利妥昔单抗或氟达拉滨(fludarabine)组合时，在CD23表达B细胞系和原代CLL细胞上也已经证明了协同细胞毒性。在46位重度预治疗的CLL患者的I期临床试验中，鲁昔单抗作为单一药物显示出适度的临床活性。尽管没有观察到客观的完全反应(CR)或部分反应(PR)，但鲁昔单抗确实使52%的患者中减小了淋巴结肿大，在91%的患者中减少了外周血淋巴细胞计数。鲁昔单抗的安全情况表明，大多数不良事件(AE)限于1/2级。鲁昔单抗不是免疫抑制的，且未达到MTD(最大耐受剂量)。

[0382] 在一些方面中,中间位使能性抗体或片段具有SEQ ID NO:185中列出的VL序列的、或鲁昔单抗的轻链或VL的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3),和/或SEQ ID NO:190中列出的VH序列的、或鲁昔单抗的重链或VH的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3)。

[0383] 在一些方面中,与有或没有前导序列的在SEQ ID NO:185中列出的氨基酸序列或鲁昔单抗的VL相比,中间位使能性抗体的VL区含有一处或多处、通常为多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰,和/或与有或没有前导序列的SEQ ID NO:190的氨基酸序列或鲁昔单抗的VH相比,VH区的中间位使能性抗体含有一处或多处、例如多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0384] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体,在其轻链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4内),含有与鲁昔单抗的、或SEQ ID NO:185的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4内),含有与鲁昔单抗的、或SEQ ID NO:190的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VH区内,含有与鲁昔单抗的VH区(例如,与SEQ ID NO:190的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VL区内,含有与鲁昔单抗的VL区(例如,与SEQ ID NO:185的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中,与鲁昔单抗相比(例如,与SEQ ID NO:185或190的一个(或多个)CDR相比),抗体在重链和/或轻链内的一个或多个、例如全部CDR内含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。

[0385] 在一些方面中,中间位使能性抗体不与由鲁昔单抗特异性结合的、CD23的表位特异性结合,但特异性结合CD23,或者不含有鲁昔单抗的CDR,和/或不与鲁昔单抗竞争抗原结合,但与CD23特异性结合。

[0386] 4.CD33

[0387] 在一个实施方案中,模板抗体为抗CD33抗体,例如,CD33的人或人源化抗体或小鼠抗体,如吉妥珠单抗,或具有这类抗体的重链、轻链、VH、或VL的抗体,或其功能性片段。在一些实施方案中,中间位使能性抗体与CD33特异性结合。CD33(或分化簇-33)例如通过UniProt标识符P20138识别。一方面,CD33在骨髓细胞的表面上发现。

[0388] 在一些实施方案中,模板抗体包含SEQ ID NO:224和/或SEQ ID NO:225的氨基酸序列(有或没有前导序列),其分别给出吉妥珠单抗(MyloTag)(与CD33例如未成熟、成熟和恶性B细胞的CD33特异性结合的单克隆抗体)的轻链和重链氨基酸序列,和/或包含SEQ ID NO:243和/或245的氨基酸序列(有或没有前导序列),其分别给出吉妥珠单抗的VL和VH氨基酸序列。

[0389] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体或片段具有包含SEQ ID NO:293的氨基酸序列的轻链和/或具有包含SEQ ID NO:294的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,中间

位使能性抗体或片段包含cQFD中间位、变体1接头,和/或融合至中间位使能性吉妥珠单抗的重链(例如,SEQ ID NO:294)。

[0390] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体或片段具有包含SEQ ID NO:295的氨基酸序列的轻链和/或具有包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,中间位使能性抗体或片段包含cQFD中间位、变体2接头,和/或融合至中间位使能性吉妥珠单抗的重链(例如,SEQ ID NO:296)。

[0391] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体或片段具有包含SEQ ID NO:297的氨基酸序列的轻链和/或具有包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,中间位使能性抗体或片段包含cQFD中间位、变体3接头,和/或融合至中间位使能性吉妥珠单抗的重链(例如,SEQ ID NO:298)。

[0392] 在一些方面中,中间位使能性抗体或片段具有SEQ ID NO:224中列出的轻链序列的、或吉妥珠单抗的轻链或VL的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3),和/或SEQ ID NO:225中列出的重链的、或吉妥珠单抗的重链或VH的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3)。

[0393] 在一些方面中,与有或没有前导序列的SEQ ID NO:243给出的氨基酸序列相比,中间位使能性抗体的VL区含有一处或多处、通常为多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰,和/或与有或没有前导序列的SEQ ID NO:244给出的氨基酸序列的VH区的氨基酸序列相比,中间位使能性抗体的VH区含有一处或多处、例如多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0394] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体,在其轻链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4内),含有与吉妥珠单抗的、或SEQ ID NO:224的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4内),含有与吉妥珠单抗的、或SEQ ID NO:225的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VH区内,含有与吉妥珠单抗或SEQ ID NO:244的VH区的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VL区内,含有与吉妥珠单抗或SEQ ID NO:243的VL区的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中,与吉妥珠单抗相比(例如,与SEQ ID NO:224或225的一个(或多个)CDR相比),抗体在重链和/或轻链内的一个或多个、例如全部CDR内含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。

[0395] 在一些方面中,中间位使能性抗体不与由吉妥珠单抗特异性结合的、CD33的表位特异性结合,但特异性结合CD33,或者不含有吉妥珠单抗的CDR,和/或不与吉妥珠单抗竞争抗原结合,但与CD33特异性结合。

[0396] 在一个实施方案中,本公开提供中间位使能性林妥珠单抗。在一个实施方案中,中间位使能性林妥珠单抗包含SEQ ID NO:289、290、291或292的重链。在一个实施方案中,中

间位使能性林妥珠单抗包含SEQ ID NO:285、286、287或288的轻链。林妥珠单抗的原始氨基酸序列在SEQ ID NO:284(重链)和283(轻链)中提供作为参考。

[0397] 在一个实施方案中,模板抗体为抗CD33抗体例如CD33的人或人源化抗体或小鼠抗体如林妥珠单抗,或具有这类抗体的重链、轻链、VH、或VL的抗体,或其功能性片段。在一些实施方案中,中间位使能性抗体与CD33特异性结合。CD33(或分化簇-33)为例如通过UniProt标识符P20138识别。一方面,CD33在骨髓细胞的表面上发现。

[0398] 在一些实施方案中,模板抗体包含SEQ ID NO:285-288和/或SEQ ID NO:289-292的氨基酸序列(有或没有以加下划线的残基示出的前导序列),其分别给出林妥珠单抗(与CD33例如未成熟、成熟和恶性B细胞的CD33特异性结合的单克隆抗体)的轻链和重链氨基酸序列。

[0399] 在一些方面中,中间位使能性抗体或片段具有SEQ ID NO:284中列出的轻链序列的、或林妥珠单抗的轻链或VL的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3),和/或SEQ ID NO:283的重链的、或林妥珠单抗的重链或VH的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3)。

[0400] 在一些方面中,中间位使能性抗体的VL区含有一处或多处、通常为多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰,和/或中间位使能性抗体的VH区含有一处或多处、例如多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0401] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体,在其轻链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4内),含有与林妥珠单抗的、或SEQ ID NO:285-288的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性,和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4内),含有与林妥珠单抗、或SEQ ID NO:289-292的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VH区内,含有与林妥珠单抗或SEQ ID NO:289-292的VH区的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VL区内,含有与林妥珠单抗或SEQ ID NO:285-288的VL区的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中,与林妥珠单抗相比(例如,与SEQ ID NO:285-288或289-292的一个(或多个)CDR相比),抗体在重链和/或轻链内的一个或多个、例如全部CDR内含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。

[0402] 在一些方面中,中间位使能性抗体不与由林妥珠单抗特异性结合的、CD33的表位特异性结合,但特异性结合CD33,或者不含有林妥珠单抗的CDR,和/或不与林妥珠单抗竞争抗原结合,但与CD33特异性结合。

[0403] 5.CD37

[0404] 在一个实施方案中,模板抗体为抗CD37抗体,例如,CD37的人或人源化抗体或小鼠抗体,如奥特乐土珠单抗(Otlertuzumab),或具有这类抗体的重链、轻链、VH、或VL的抗体,或其功能性片段。

[0405] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体与CD37特异性结合。CD37,还称为GP52-40或TSPAN26,是跨膜4超家族的成员,还称为四跨膜蛋白家族。WO 2011112978公开了CD37结合分子和其免疫缀合物,其公开的全部内容通过引用并入本文用于所有目的。

[0406] 在一个实施方案中,CD37的模板抗体与在具有SEQ ID NO:191的氨基酸序列的多肽或蛋白质、或具有由包含SEQ ID NO:192的核酸序列的多核苷酸编码的氨基酸序列的多肽或蛋白质上的一个或多个表位特异性结合。

[0407] 在一些实施方案中,模板抗体包含SEQ ID NO:193和/或SEQ ID NO:194的氨基酸序列,其各自给出奥特乐土珠单抗的VL和VH氨基酸序列。奥特乐土珠单抗(还称为Betalutin或IMGN529)靶向CD37,所述CD37具有与NHL亚型上的CD20相似的表达谱。

[0408] 在一些方面中,中间位使能性抗体或片段具有SEQ ID NO:193中列出的VL序列的、或奥特乐土珠单抗的轻链或VL的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3),和/或SEQ ID NO:194中列出的VH序列的、或奥特乐土珠单抗的重链或VH的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3)。

[0409] 在一些方面中,与如SEQ ID NO:193所示的氨基酸序列、或奥特乐土珠单抗的VL相比,中间位使能性抗体的VL区含有一处或多处、通常为多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰,和/或与SEQ ID NO:194的氨基酸序列、或奥特乐土珠单抗的VH相比,中间位使能性抗体的VH区含有一处或多处、例如多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0410] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体,在其轻链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4内),含有与奥特乐土珠单抗的、或SEQ ID NO:193的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4内),含有与奥特乐土珠单抗的、SEQ ID NO:194的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VH区内,含有与奥特乐土珠单抗的VH区(例如,与SEQ ID NO:194的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VL区内,含有与奥特乐土珠单抗的VL区(例如,与SEQ ID NO:193的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中,与奥特乐土珠单抗相比(例如,与SEQ ID NO:193或194的一个(或多个)CDR相比),抗体在重链和/或轻链内的一个或多个、例如全部CDR内含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。

[0411] 在一些方面中,中间位使能性抗体不与由奥特乐土珠单抗特异性结合的、CD37的表位特异性结合,但特异性结合CD37,或者不含有奥特乐土珠单抗的CDR,和/或不与奥特乐土珠单抗竞争抗原结合,但与CD37特异性结合。

[0412] 6.粘蛋白-1

[0413] 在一个实施方案中,模板抗体为抗粘蛋白-1抗体,例如,粘蛋白-1的人或人源化抗

体或小鼠抗体,如hPAM4-Cide(还称为替坦司可利妥珠单抗),或具有这类抗体的重链、轻链、VH、或VL的抗体,或其功能性片段。

[0414] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体与粘蛋白1特异性结合。粘蛋白-1还称为粘蛋白1、细胞表面相关(MUC1)、或多形性上皮粘蛋白(PEM),并且是由人中的MUC1基因编码的粘蛋白,例如通过NCBI登录号No.NP_001018021或UniProt标识符P15941识别。在一个实施方案中,粘蛋白-1的模板抗体与在具有SEQ ID NO:195的氨基酸序列的多肽或蛋白质、或具有由包含SEQ ID NO:196的核酸序列的多核苷酸编码的氨基酸序列的多肽或蛋白质上的一个或多个表位特异性结合。

[0415] 在一些实施方案中,模板抗体包含SEQ ID NO:197和/或SEQ ID NO:198的氨基酸序列,其分别示出hPAM4-Cide(还称为替坦司可利妥珠单抗)的VL和VH氨基酸序列。WO 2010042562公开了其他粘蛋白-1抗体,其公开内容通过引用并入本文用于所有目的。

[0416] 在一些方面中,中间位使能性抗体或片段具有SEQ ID NO:197中示出的VL序列的、或hPAM4-Cide的轻链或VL的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3),和/或SEQ ID NO:198中示出的VH序列的、或hPAM4-Cide的重链或VH的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3)。

[0417] 在一些方面中,与有或没有前导序列的SEQ ID NO:197中示出的氨基酸序列、或hPAM4-Cide的VL相比,中间位使能性抗体的VL区含有一处或多处、通常为多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰,和/或与有或没有前导序列的SEQ ID NO:198的氨基酸序列、或hPAM4-Cide的VH相比,中间位使能性抗体的VH区含有一处或多处、例如多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0418] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体,在其轻链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4内),含有与hPAM4-Cide的、或SEQ ID NO:197的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4内),含有与hPAM4-Cide的、或SEQ ID NO:198的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VH区内,含有与hPAM4-Cide的VH区(例如,与SEQ ID NO:198的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VL区内,含有与hPAM4-Cide的VL区(例如,SEQ ID NO:197的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中,与hPAM4-Cide相比(例如,与SEQ ID NO:197或198的一个(或多个)CDR相比),抗体在重链和/或轻链内的一个或多个、例如全部CDR内含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。SEQ ID NO:197示出hPAM4-Cide轻链可变(VL)区序列,SEQ ID NO:198示出hPAM4-Cide重链可变(HL)区序列。

[0419] 在一些方面中,中间位使能性抗体不与由hPAM4-Cide特异性结合的、粘蛋白1的表位特异性结合,但特异性结合粘蛋白1,或者不含有hPAM4-Cide的CDR,和/或不与hPAM4-

Cide竞争抗原结合,但与粘蛋白1特异性结合。

[0420] 7. 促乳素受体

[0421] 在一个实施方案中,模板抗体为抗促乳素受体(PRLR)抗体,例如,促乳素受体的人或人源化抗体或小鼠抗体,如LFA-102或002-H08,或具有这类抗体的重链、轻链、VH、或VL的抗体,或其功能性片段。

[0422] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体与促乳素受体特异性结合。一方面,促乳素受体由染色体5p13-14上的基因编码,并且作为跨膜受体与促乳素分子相互作用。促乳素受体含有结合促乳素的胞外区、跨膜区、和胞质区。

[0423] 在一些实施方案中,模板抗体包含LFA-102的VL和/或VH氨基酸序列的氨基酸序列,所述LFA-102为IgG1 κ 亚型的人源化单克隆抗体,并且以非配体竞争方式与PRLR的推定的二聚化区域结合且抑制PRL诱导的信号传导。

[0424] 在一些方面中,中间位使能性抗体或片段具有LFA-102的VL的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3),和/或LFA-102的VH的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3)。

[0425] 在一些方面中,与LFA-102的VL相比,中间位使能性抗体的VL区含有一处或多处、通常为多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰,和/或与LFA-102的VH相比,中间位使能性抗体的VH区含有一处或多处、例如多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0426] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体,在其轻链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4内),含有与LFA-102的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4内),含有与LFA-102的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VH区内,含有与LFA-102的VH区的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VL区内,含有与LFA-102的VL区的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中,与LFA-102相比,抗体在重链和/或轻链内的一个或多个、例如全部CDR内含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。

[0427] 在一些方面中,中间位使能性抗体不与由LFA-102特异性结合的、促乳素受体的表位特异性结合,但特异性结合促乳素受体,或者不含有LFA-102的CDR,和/或不与LFA-102竞争抗原结合,但与促乳素受体特异性结合。

[0428] 在一些实施方案中,模板抗体包含SEQ ID NO:208和/或SEQ ID NO:209的氨基酸序列,其分别示出002-H08的VL和VH氨基酸序列。申请公开No.US20120315276公开了包括002-H08的促乳素受体抗体,其公开内容通过引用并入本文用于所有目的。

[0429] 在一些方面中,中间位使能性抗体或片段具有SEQ ID NO:208中示出的VL序列的、或002-H08的轻链或VL的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3),和/或SEQ ID

NO:209中所示的VH序列的、或002-H08的重链或VH的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3)。

[0430] 在一些方面中,与如SEQ ID NO:208所示的氨基酸序列、或002-H08的VL相比,中间位使能性抗体的VL区含有一处或多处、通常为多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰,和/或与SEQ ID NO:209的氨基酸序列、002-H08的VH相比,中间位使能性抗体的VH区含有一处或多处、例如多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0431] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体,在其轻链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4内),含有与002-H08的、或SEQ ID NO:208的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4内),含有与002-H08的、或SEQ ID NO:209的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VH区内,含有与002-H08的VH区(例如,与SEQ ID NO:209的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VL区内,含有与002-H08的VL区(例如,与SEQ ID NO:208的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中,与002-H08相比(例如,与SEQ ID NO:208或209的一个(或多个)CDR相比),抗体在重链和/或轻链内的一个或多个、例如全部CDR内含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。

[0432] 在一些方面中,中间位使能性抗体不与由002-H08特异性结合的、促乳素受体的表位特异性结合,但特异性结合促乳素受体,或者不含有002-H08的CDR,和/或不与002-H08竞争抗原结合,但与促乳素受体特异性结合。

[0433] 8. SDC-1

[0434] 在一个实施方案中,模板抗体为抗SDC-1抗体,例如SDC-1(还称为粘结蛋白聚糖1或CD138)的人或人源化抗体或小鼠抗体,如拉-英达西单抗(indatuximab ravtansine),或具有这类抗体的重链、轻链、VH、或VL的抗体,或其功能性片段。

[0435] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体与SDC-1特异性结合。一方面,SDC-1为跨膜(I型)硫酸乙酰肝素蛋白聚糖,并且是粘结蛋白聚糖蛋白聚糖家族的成员。粘结蛋白聚糖介导细胞结合、细胞信号传导、和细胞骨架组织,并且粘结蛋白聚糖受体是HIV-1tat蛋白的内化所需要的。粘结蛋白聚糖-1蛋白作为完整的膜蛋白起作用,并且通过其细胞外基质蛋白受体参与细胞增殖、细胞迁移和细胞基质相互作用。已经在多种不同的肿瘤类型中检测到改变的粘结蛋白聚糖-1表达。尽管该基因可能存在多种转录变体,但至今仅描述了两种的全长性质。这两种代表该基因的主要变体并且编码相同的蛋白质。在一个实施方案中,SDC-1的模板抗体与在具有SEQ ID NO:210的氨基酸序列的多肽或蛋白质上的一个或多个表位特异性结合。

[0436] 在一些实施方案中,模板抗体包含SEQ ID NO:211和/或SEQ ID NO:212的氨基酸

序列,其分别示出拉-英达西单抗的VL和VH氨基酸序列。拉-英达西单抗(还称为BT-062、BT062、或B-B4)为SDC-1抗体。

[0437] 在一些方面中,中间位使能性抗体或片段具有SEQ ID NO:211所示的VL序列的、或拉-英达西单抗的轻链或VL的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3),和/或SEQ ID NO:212的VH序列的、或拉-英达西单抗的重链或VH的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3)。

[0438] 在一些方面中,与SEQ ID NO:211所示的氨基酸序列、或拉-英达西单抗的VL相比,中间位使能性抗体的VL区含有一处或多处、通常为多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰,和/或与有或没有前导序列的SEQ ID NO:212的氨基酸序列、或拉-英达西单抗的VH相比,中间位使能性抗体的VH区含有一处或多处、例如多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0439] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体,在其轻链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4内),含有与拉-英达西单抗的、或SEQ ID NO:211的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4内),含有与拉-英达西单抗、SEQ ID NO:212的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VH区内,含有与拉-英达西单抗的VH区(例如,与SEQ ID NO:212的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VL区内,含有与拉-英达西单抗的VL区(例如,与SEQ ID NO:211的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中,与拉-英达西单抗相比(例如,与SEQ ID NO:211或212的一个(或多个)CDR相比),抗体在重链和/或轻链内的一个或多个、例如全部CDR内含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。

[0440] 在一些方面中,中间位使能性抗体不与由拉-英达西单抗特异性结合的、SDC-1的表位特异性结合,但特异性结合SDC-1,或者不含有拉-英达西单抗的CDR,和/或不与拉-英达西单抗竞争抗原结合,但与SDC-1特异性结合。

[0441] 9. HER-2

[0442] 在一个实施方案中,模板抗体为抗HER-2抗体,例如HER-2(还称为ERBB2)的人或人源化抗体或小鼠抗体,如曲妥珠单抗(Herceptin®),或具有这类抗体的重链、轻链、VH、或VL的抗体,或其功能性片段。

[0443] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体与HER-2特异性结合。在一些方面中,中间位使能性抗体或片段具有SEQ ID NO:303中示出的VL序列的、或曲妥珠单抗的轻链或VL的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3),和/或SEQ ID NO:304中示出的VH序列的、或曲妥珠单抗的重链或VH的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3)。

[0444] 在一些方面中,与曲妥珠单抗的氨基酸序列相比,中间位使能性抗体的VL区含有

一处或多处、通常为多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰,和/或与曲妥珠单抗的氨基酸序列相比,中间位使能性抗体的VH区含有一处或多处、例如多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0445] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体,在其轻链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4内),含有与曲妥珠单抗的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4内),含有与曲妥珠单抗的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VH区内,含有与曲妥珠单抗的VH区的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VL区内,含有与曲妥珠单抗的VL区的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中,与曲妥珠单抗相比,抗体在重链和/或轻链内的一个或多个、例如全部CDR内含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。

[0446] 在一些方面中,中间位使能性抗体不与由曲妥珠单抗特异性结合的、HER-2的表位特异性结合,但特异性结合HER-2,或者不含有曲妥珠单抗的CDR,和/或不与曲妥珠单抗竞争抗原结合,但与HER-2特异性结合。

[0447] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体或片段具有包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列的轻链和/或具有包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,中间位使能性抗体或片段包含cQFD中间位、变体3接头,和/或融合至中间位使能性曲妥珠单抗的重链(例如,SEQ ID NO:304)。

[0448] 10.EGFR

[0449] 在一个实施方案中,模板抗体为抗EGFR抗体,例如EGFR的人或人源化抗体或小鼠抗体,如ABT-806、扎妥昔单抗(zatuximab),或具有这类抗体的重链、轻链、VH、或VL的抗体,或其功能性片段。在一些方面中,抗EGFR模板抗体不是西妥昔单抗,不含有西妥昔单抗的全部或一些CDR,和/或不与西妥昔单抗竞争结合。

[0450] 在一个实施方案中,EGFR的模板抗体与在具有SEQ ID NO:213的氨基酸序列的多肽或蛋白质、或具有由包含SEQ ID NO:214的核酸序列的多核苷酸编码的氨基酸序列的多肽或蛋白质上的一个或多个表位特异性结合。

[0451] 在一些实施方案中,模板抗体包含SEQ ID NO:215和/或SEQ ID NO:216的氨基酸序列,其分别示出为EGFR抗体的ABT-806(还称为mAb806/414)的VL和VH氨基酸序列,和/或包含分别示出ABT-806的轻链和重链序列的SEQ ID NO:217和SEQ ID NO:218的氨基酸序列。

[0452] 在一些方面中,中间位使能性抗体或片段具有SEQ ID NO:215中示出的VL序列的、或ABT-806的轻链或VL的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3),和/或SEQ ID NO:216的VH序列的、或ABT-806的重链或VH的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或

CDR3)。

[0453] 在一些方面中,与SEQ ID NO:215所示的氨基酸序列或ABT-806的VL相比,中间位使能性抗体的VL区含有一处或多处、通常为多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰,和/或与SEQ ID NO:216的氨基酸序列、或ABT-806的VH相比,中间位使能性抗体的VH区含有一处或多处、例如多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0454] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体,在其轻链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4内),含有与ABT-806的、或SEQ ID NO:215的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4内),含有与ABT-806的、SEQ ID NO:216的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VH区内,含有与ABT-806的VH区(例如,与SEQ ID NO:216的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VL区内,含有与ABT-806的VL区(例如,与SEQ ID NO:215的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中,与ABT-806相比(例如,与SEQ ID NO:215或216的一个(或多个)CDR相比),抗体在重链和/或轻链内的一个或多个、例如全部CDR内含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。

[0455] 在一些方面中,中间位使能性抗体不与由ABT-806特异性结合的、EGFR的表位特异性结合,但特异性结合EGFR,或者不含有ABT-806的CDR,和/或不与ABT-806竞争抗原结合,但与EGFR特异性结合。

[0456] 在一些实施方案中,模板抗体包含SEQ ID NO:219和/或SEQ ID NO:220的氨基酸序列,其分别示出扎妥昔单抗的VL和VH氨基酸序列,和/或含有SEQ ID NO:221和/或222的氨基酸序列,其示出扎妥昔单抗、即EGFR抗体的轻链和重链序列。

[0457] 在一些方面中,中间位使能性抗体或片段具有SEQ ID NO:219中示出的VL序列的、或扎妥昔单抗的轻链或VL的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3),和/或SEQ ID NO:220的VH序列的、或扎妥昔单抗的重链或VH的CDR(即,一个或多个CDR例如CDR1、CDR2、和/或CDR3)。

[0458] 在一些方面中,与SEQ ID NO:219所示的氨基酸序列、或扎妥昔单抗的VL相比,中间位使能性抗体的VL区含有一处或多处、通常为多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰,和/或与SEQ ID NO:220的氨基酸序列、或扎妥昔单抗的VH相比,中间位使能性抗体的VH区含有一处或多处、例如多处修饰(其通常在框架区中),例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20处修饰。

[0459] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体,在其轻链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-L1、FR-L2、FR-L3、和/或FR-L4内),含有与扎妥昔单抗的、或SEQ ID NO:

219的轻链框架区(或相应的一个或多个FR-L)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其重链框架区内(或在一个或多个这类区域内,例如,在FR-H1、FR-H2、FR-H3、和/或FR-H4内),含有与扎妥昔单抗的、SEQ ID NO:220的重链框架区(或相应的一个或多个FR-H)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VH区内,含有与扎妥昔单抗的VH区(例如,与SEQ ID NO:220的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性;和/或在其VL区内,含有与扎妥昔单抗的VL区(例如,与SEQ ID NO:220的氨基酸序列)的至少为或至少约75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、或99%的同一性。在一些实施方案中,与扎妥昔单抗相比(例如,与SEQ ID NO:219或220的一个(或多个)CDR相比),抗体在重链和/或轻链内的一个或多个、例如全部CDR内含有全部或至少95、96、97、98、或99%的同一性。

[0460] 在一些方面中,中间位使能性抗体不与由扎妥昔单抗特异性结合的、EGFR的表位特异性结合,但特异性结合EGFR,或者不含有扎妥昔单抗的CDR,和/或不与扎妥昔单抗竞争抗原结合,但与EGFR特异性结合。

[0461] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体或片段具有包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列的轻链和/或具有包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,中间位使能性抗体或片段包含cQFD中间位、变体1接头,和/或融合至西妥昔单抗。

[0462] 在一些实施方案中,中间位使能性抗体或片段具有包含SEQ ID NO:301的氨基酸序列的轻链和/或具有包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列的重链。在一些实施方案中,中间位使能性抗体或片段包含cQFD中间位、变体3接头,和/或融合至如I83E (Kabat编号)取代的西妥昔单抗例如SEQ ID NO:302。

[0463] 中间位使能性抗体通常还包含恒定区,典型地是重链恒定区或轻链恒定区,其通常为人或部分人恒定区。在一些方面中,重链恒定区包括CH1或其一部分。在一些方面中,轻链恒定区包括CL或其一部分。在一些实施方案中,恒定区的部分足以使抗体能够例如以必需的结合亲和力与中间位结合。在一些方面中,恒定区为西妥昔单抗或曲妥珠单抗的恒定区。因此,在一些方面中,重链恒定区为一个或多个人IgG1恒定区;在一些方面中,轻链恒定区为κ恒定链区。在其他实例中,恒定区可以包括其他同种型的那些,包括人(或其他生物体例如小鼠或鸡) IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgEs、IgA1、IgA2、IgD、或IgM,并且可以包括κ或λ恒定区。因此,提供的中间位使能性抗体是通过其他IgG例如人、小鼠、或鸡、或其他免疫球蛋白中的残基的突变生成的那些。换言之,本文提供的中间位使能性方法可以用于任何抗体,其包括IgA、IgE、IgD、和IgM以及来自产生抗体的任何生物体包括但不限于鸡、小鼠、大鼠、牛、兔、灵长类动物、和山羊。

[0464] 例如,人IgG1、IgG2、IgG3、和IgG4的第一恒定区(CH1)的序列在不在西妥昔单抗的中间位结合区内的残基处不同,这证实中间位使能性技术适用于除了西妥昔单抗的IgG1以外的同种型。作为另一实例,IgG1和IgE Fab结构域的序列和结构比对说明了IgE上中间位结合位点附近的残基。

[0465] 提供的用于单克隆抗体内的Fab腔的中间位位点移植的方法可以用来产生用于中

间位结合的独特处理,并且与先前公开的技术一起使用并用于新生成的抗体。在某些实施方案中,中间位结合位点可以在先前存在的和所有未来的单克隆抗体上生成。

[0466] 还提供的是用于修饰中间位使能性抗体的方法,例如改变中间位使能性抗体的各种性质,包括与中间位的相互作用的方面,包括亲和力、亲合力、pH-依赖性,以及其他方面,包括抗体的药物代谢动力学(PK)和药效学(PD)。因此,还提供的是中间位使能性抗体是根据那些方法、例如通过生成药效团结合模型来生成的那些经修饰的抗体,包括具有在以下F节中描述的任何一处或多处修饰的抗体。

[0467] 用作模板抗体从而生成中间位使能性抗体的抗体还是经修饰的抗体和其部分,例如CovX-Body™。因此,提供的中间位使能性抗体是CovX-body,将其修饰成允许它们以例如本文所述的亲和力与提供的一个或多个中间位结合。

[0468] 还提供的是含有与中间位使能性抗体、例如任意本文所述的抗体结合的一个或多个中间位的复合物。

[0469] 还提供的是编码中间位使能性抗体的核酸,例如cDNA和RNA分子,以及含有其的载体和文库,以及它们的使用的方法,包括选择和表达方法,以及使用这类构建体生成转基因动物的方法。

[0470] 下表示出本申请中参考的其他接头和中间位使能性抗体的序列。

[0471]

#	序列	注释
254	QIVLTQSPAIMASAPGKVTITCSASSSISYMHWFQ QRTNGSPRLWIYTTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSL TISRMEAEDYCHQRSTYPLTFGAGTKLELKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	抗CD33轻链
255	CQFDLSTRRLKCGGGAREEAAKAAEEAKKAAEEAAK AAQVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRM HWVKQSPGQGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKDKATL TADKSSSTAYMQLSSLTFEDSAIYYCARGGGVFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	抗CD33 SnAP体变体 1重链
256	CQFDLSTRRLKCGGGAAARAAAAAARAQVQLQQ SGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHWVKQSPG QGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKDKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAIYYCARGGGVFDYWGQGTTLTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	抗CD33 SnAP体变体 2重链

[0472]

257	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHW VKQSPGQGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKDKATLTA DKSSSTAYMQLSSLTFEDSAIYYCARGGGVFDYWGQ GTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	对照抗CD33重链
258	QIVLTQSPAIMASAPGEKVTITCSASSSISYMHWFQ QKPGTSPKLWIYTTSNLAGVPARFSGSGSGTSYSL TISRMEAEDAATYYCHQRSTYPLTFGSGTKLELK	中间位使能性吉妥珠单抗VL
259	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSINTWLAWY QOKPGKAPKLLMYKASSLESQVPSRFISGSGSGTEFT LTISSLQPDDEATYYCQQYNSDSKMFQGQGTKVEVK	中间位使能性吉妥珠单抗VL
260	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHW VKQRPQGQGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKDKATLTA DKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYYCARGGGVFDYWGQ GTTLTVSS	中间位使能性吉妥珠单抗VH
261	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSRSATIW VRQAPGQGLEWMGGIVPMFGPPNYAQKFQGRVTITA DESTNTAYMELSSLRSEDTAFYFCAGGYGIYSPEEY NGGLVTVSS	中间位使能性吉妥珠单抗VH
262	GGGAREEAAKAAEEAKKAAEEAAKAA	合成接头1
263	GGGAAARAAAAAARA	合成接头2
264	GGGSKDEIDSAVK	合成接头3
265	GGG	柔性接头部分1
266	AREEAAKAAEEAKKAAEEAAKAA	刚性接头部分1

[0473]

267	AAARAAAARAAAARA	刚性接头部分2
268	SKDEIDSAVK	刚性接头部分3
269	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT	1GCN胰高血糖素
270	CGGREGVLKKLRAVENELHYNKSLLEEVKDELQKMRQL	亮氨酸拉链 (zipper)1C94:A
271	GGREGVLKKLRAVENELHYNKSLLEEVKDELQKMRQL	亮氨酸拉链1C94:A
272	MTTASTSQVRQNYHQDSEAAINRQINLELYASYVYL SMSYYFDRDDVALKNFAKYFLHQSHEEERHAEKLMK LQNQRGGRIFLQDIQKPCDDWESGLNAMECALHLE KNVNQSLLELHKLATDKNDPHLCDFIETHYLNEQVK AIKELGDHVTNLRKMGAPESGLAEYLFDKHTLGDS NES	四螺旋束1FHA
273	GLSDGEWQLVLNVWGKVEADIPGHGQEVLRIRLFKGH PETLEKFDRFKHLKSEDEMKASEDLKKHGATVLTAL GGILKKKGHHEAEIKPLAQSHATKHKIPVKYLEFIS EAI IQVLQSKHPGDFGADAQGAMNKALELFRKDMAS NYKELGFQG	肌红蛋白3RGK
274	YAEAAKAAEAAKAAEAAKAF	EK肽
275	CQFDLSTRRLKCGGGAREEAAKAAEEAKKAAEEAAK AAQVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRM HWVKQSPGQGLEWIGYINPSTGYTEYNQFKDKATL TADKSSSTAYMQLSSLTFEDSAIYYCARGGGVFDYW GQGTTLTVSS	SnAP体变体1 VH
276	QIVLTQSPAIMASAPGEKVTITCSASSSISYMHWFQ QRTNGSPRLWIYTTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSL TISRMEAEDYCHQRSTYPLTFGAGTKLELKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	中间位使能性吉妥珠 单抗的轻链
277	CQFDLSTRRLKCGGGAREEAAKAAEEAKKAAEEAAK AQVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHW	cQFD中间位，变体1 接头，融合至中间位

[0474]

	VKQSPGQGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFCDKATLTAD KSSSTAYMQLSSLTFEDSAIYYCARGGGVFDYWGQGT TLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	使能性吉妥珠单抗的 重链
278	CQFDLSTRRLKCGGGAAARAAAAAARAQVQLQQ SGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHWVKQSPG QGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFCDKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAIYYCARGGGVFDYWGQGTTLTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	cQFD中间位，变体2 接头，融合至中间位 使能性吉妥珠单抗的 重链
279	CQFDLSTRRLKCGGGSKDEIDSAVKQVQLQQSGAEL AKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHWVKQSPGQGLEW IGYINPSTGYTEYNQKFCDKATLTADKSSSTAYMQL SSLTFEDSAIYYCARGGGVFDYWGQGTTLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT	cQFD中间位，变体3 接头，融合至中间位 使能性吉妥珠单抗的 重链

[0475]

	SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK	
280	CQFDLSTRRLKCGGGAREEAAKAAEEAKKAAEEAAK AAQVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGV HWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPEFSRLSIN KDNSKSQVFEKMNLSQSDTAIYYCARALTYDYEF AYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	cQFD中间位，变体1 接头，融合至I83E西 妥昔单抗的重链
281	DIQMTQSPSILSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWY QORTNKAPRLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFT LTISSLOPEDEADYYCQOHYTPPTFGAGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	中间位使能性曲妥珠 单抗轻链
282	CQFDLSTRRLKCGGGAREEAAKAAEEAKKAAEEAAK AAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQSPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAIYYCSRWGGDGFYA MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR	cQFD中间位，变体1 接头，融合至中间位 使能性曲妥珠单抗的 重链

[0476]

	EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	
283	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESDNYGISF MNWFQQKPGKAPKLLIYAASNQSGGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLPDDFATYYCQQSKEVPWTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	林妥珠单抗轻链
284	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHW VRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITA DESTNTAYMELSSLRSEDTAIVYYCARGRPAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	林妥珠单抗重链
285	DIQMTQSPSILSASVGDRVTITCRASESDNYGISF MNWFQQRTNKAPRLLIYAASNQSGGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLPDDEADYYCQQSKEVPWTFGAGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	中间位使能性林妥珠 单抗轻链
286	DIQMTQSPSILSASVGDRVTITCRASESDNYGISF MNWFQQKTNKAPRLLIYAASNQSGGVPSRFSGSGSG	中间位使能性林妥珠

[0477]

	TDFTLTISLQPDDEADYYCQQSKEVPWTFGAGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	单抗轻链，变体1
287	DIQMTQSPSILSASVGDRVITTCRASESDNYGISF MNWFQQRTNKAPRLLIYAASNQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPDDEFATYYCQQSKEVPWTFGAGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	中间位使能性林妥珠 单抗轻链，变体2
288	DIQMTQSPSILSASVGDRVITTCRASESDNYGISF MNWFQQRTNGSPRLLIYAASNQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPDADIADYYCQQSKEVPWTFGAGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	中间位使能性林妥珠 单抗轻链，变体3
289	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHW VRQSPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITA DESTNTAYMELSSLRSEDTAIYYCARGRPAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	中间位使能性林妥珠 单抗重链

[0478]

290	<u>CQFDLSTRRLKCGGGAREEEAAKAAEEAKKAAEEAAKAA</u> EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTDYNMHW VRQSPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITA DESTNTAYMELSSLRSEDTAIYYCARGRPAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	中间位使能性林妥珠单抗重链，变体1
291	<u>CQFDLSTRRLKCGGGAAARAAAARAAAARA</u> EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTDYNMHW VRQSPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITA DESTNTAYMELSSLRSEDTAIYYCARGRPAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	中间位使能性林妥珠单抗重链，变体2
292	<u>CQFDLSTRRLKCGGGSKDEIDSAVK</u> EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTDYNMHW VRQSPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITA DESTNTAYMELSSLRSEDTAIYYCARGRPAMDYWGQ	中间位使能性林妥珠单抗重链，变体3

[0479]

	GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	
293	QIVLTQSPAISASPGKVTITCSASSSISYMHWFQ QRTNGSPRLWIYTTSNLAGVPPARFSGSGSGTSYSL TISRMEAEDADYYCHQRSTYPLTFGAGTKLELKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	CD33-SnAP 体 MB-005-101的轻链
294	<u>CQFDLSTRRLKC</u> GG GAREEAAKAAEEAKKAAEEAAKAA QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRM HWVKQSPGQGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFKDKATL TADKSSSTAYMQLSSSLTFEDSAIYYCARGGGVFDYW GQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK	CD33-SnAP 体 MB-005-101的重链。 cQFD中间位(斜体和 加下划线)和变体1接 头(加粗)融合至中间 位使能性古妥珠单抗 的重链
295	QIVLTQSPAISASPGKVTITCSASSSISYMHWFQ QRTNGSPRLWIYTTSNLAGVPPARFSGSGSGTSYSL	CD33-SnAP 体

[0480]

	TISRMEAEDADYYCHQRSTYPLTFGAGTKLELKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	MB-005-102的轻链
296	<u>CQFDLSTRRLKC</u> GGGAAARAAAAAARA QVQLQQ SGAELAKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHWVKQSPG QGLEWIGYINPSTGYTEYNQKFQDKATLTADKSSST AYMQLSSLTFEDSAIYYCARGGGVFDYWGQGTTLTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL LVKGFIYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK	CD33-SnAP 体 MB-005-102的重链。 cQFD中间位(斜体和 加下划线)和变体2接 头(加粗)融合至中间 位使能性吉妥珠单抗 的重链
297	QIVLTQSPAISASPGKVTITCSASSSISYMHWFQ QRTNGSPRLWIYTTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSL TISRMEAEDADYYCHQRSTYPLTFGAGTKLELKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	CD33-SnAP 体 MB-005-103的轻链
298	<u>CQFDLSTRRLKC</u> GGGSKDEIDSAVK QVQLQQSGAEL AKPGASVKMSCKASGYTFTSYRMHWVKQSPGQGLEW IGYINPSTGYTEYNQKFQDKATLTADKSSSTAYMQL SSLTFEDSAIYYCARGGGVFDYWGQGTTLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS	CD33-SnAP 体 MB-005-103的重链。 cQFD中间位(斜体和 加下划线)和变体3接 头(加粗)融合至中间 位使能性吉妥珠单抗 的重链

[0481]

	LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYTQKSLSLS PGK	
299	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWY QORTNGSPRLLIKAYASESISGIPSRFSGSGSGTDFT LSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	EGFR-SnAP 体 MB005-104的轻链
300	<u>CQFDLSTRRLK</u> GGGAREEEAAKAAEEAKKAAEEAAKAA QVQLKQSGPGLVQPSSLSITCTVSGFSLTNYGV HWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPTFTRLSIN KDNSKQVFFKMNLSQNDTAIYYCARALTYDYEF AYWGQGTLLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSV HEALHNHYTQKSLSLSPGK	EGFR-SnAP 体 MB005-104的重链。 cQFD中间位(斜体和 加下划线)和变体1接 头(加粗)融合至西妥 昔单抗的重链
301	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWY QORTNGSPRLLIKAYASESISGIPSRFSGSGSGTDFT LSINSVESEDEADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKR	EGFR-SnAP 体 MB005-105的轻链

[0482]

	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLT LSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
302	<u>CQFDLSTRRLKC</u> GGGAREEEAAKAAEEAKKAAEEAAKAA QVQLKQSGPGLVQPSSQLSITCTVSGFSLTNYGV HWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPTSLRSIN KDNSKSQVFEEKMNSLQSDNTAIYYCARALTYDYEF AYWGQGTLLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	EGFR-SnAP 体 MB005-105的重链。 cQFD中间位(斜体和 加下划线)和变体3接 头(加粗)融合至I83E 西妥昔单抗的重链
303	DIQMTQSPSILSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWY QQRNKAAPRLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFT LTISSLQPEDEADYYCQQHYTTPPTFGAGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLT LSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	HER2-SnAP 体 MB005-106的轻链
304	<u>CQFDLSTRRLKC</u> GGGAREEEAAKAAEEAKKAAEEAAKAAEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQSPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTI SADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAIYYCSRWGDDGFYA MDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV	HER2-SnAP 体 MB005-106的重链。 cQFD中间位(斜体和 加下划线)和变体3接 头(加粗)融合至中间 位使能性曲妥珠单抗 的重链

[0483]

	DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFV MHEALHNHYTQKSLSLSPG	
305	EIVLTQSPVTLTASAPGERVTITCSASSGVNYMHWYQ QRTNGSPKRWIYDTSKLGSGVDFSGSGTQDYS TISSMEPEDEADYYCHQGRGYSYTFGGGTKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	CD19-SnAP 体 MB005-107的轻链
306	<u>CQFDLSTRRLKC</u> GGGAREEAAKAAEEAKKAAEEAAKAA QVQLVQPGAEEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWM HWVKQSPGQGLEWIGEIDPSDSTNYNQNFQGKAKL TVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAIYYCARGSNPYYA MDYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CD19-SnAP 体 MB005-107的重链。 cQFD中间位(斜体和加下划线)和变体3接头(加粗)融合至中间位使能性抗CD19抗体的重链

[0484] II. 用于生成自交联抗体的组合物和方法

[0485] A. 核酸、载体、和含有其的细胞

[0486] 还提供的是分离的编码任何本文所述的抗体的核酸。在一些实施方案中,核酸另外包含适用于表达编码任何前述自交联抗体的核酸的载体。在又一具体方面,载体为适用于表达所述核酸的宿主细胞。在又一具体方面,宿主细胞为真核细胞或原核细胞。在又一具体方面,真核细胞为哺乳动物细胞,例如中国仓鼠卵巢(CHO)或HEK-293,和其变体。

[0487] 在一些实施方案中,核酸另外包含编码游离中间位的核苷酸序列。在一些实施方案中,第一核酸包含编码自交联抗体的核苷酸序列,第二核酸包含编码游离中间位的核苷酸序列。游离中间位可以包含任何本文所述的环肽,包括例如任意的SEQ ID NO:1、2、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、186、187、188、189、或207,或源自其的环肽。在一些实施方案中,游离中间位能够结合由核酸编码的自交联抗体上的中间位结合位点。

[0488] 抗体或其抗原结合片段,可以使用本领域公知的方法例如通过包含以下的过程制备:在适于产生这类抗体或片段、和恢复抗体或片段的条件下,培养以适于表达的形式含有编码任何前述自交联抗体或抗原结合片段的核酸的宿主细胞。

[0489] 在一些实施方案中,可以使用重组方法产生自交联抗体。对于抗-抗原的抗体的重组生产,可以将编码抗体的核酸分离并插入可复制载体用于进一步克隆(DNA的扩增)或用于表达。可以将编码抗体的DNA容易地分离并使用常规步骤测序(例如,通过使用能够与编码抗体的重链和轻链的基因特异性结合的寡核苷酸探针)。可用很多载体,包括例如pCEP4载体、病毒载体、逆转录病毒载体、慢病毒载体、或 γ 逆转录病毒载体。载体组分通常包括但不限于以下的一种或多种:信号序列、复制起点、一种或多种标记基因、增强子元件、启动子、和转录终止序列。

[0490] 1. 多顺反子表达载体

[0491] 在一些实施方案中,表达载体为能够共表达自交联抗体和游离中间位两者的双顺反子、三顺反子、或多顺反子载体(polycistronic vector)(也称为multicistronic vector)。在一些实施方案中,编码游离中间位的核苷酸序列和编码自交联抗体的核苷酸序列可操作地连接或由编码自裂解肽的核苷酸序列分隔。在一些实施方案中,它们由编码引起核糖体跳跃的肽的核苷酸序列例如小核糖核酸病毒2A核糖体跳跃肽(picornavirus 2A ribosomal skip peptide)或T2A肽分隔。

[0492] 在一些实施方案中,编码游离中间位的系列核酸和编码自交联抗体的系列核酸可操作地连接或由内部核糖体进入位点(IRES)分隔。在一些实施方案中,IRES序列前的基因与IRES序列后的基因相比以更高的水平表达。在一些实施方案中,可以有利的是将编码游离中间位的核苷酸序列置于IRES序列前,并将编码自交联抗体的核苷酸序列置于IRES序列后。该安排可以允许与自交联抗体相比,游离中间位肽的过量的表达,由此减少或防止抗体在生产、分离期间和/或在贮存期间自交联。

[0493] 2. 信号序列组分

[0494] 在一些实施方案中,自交联抗体可以不仅直接地、而且作为与异源多肽的融合多肽来重组地生产,所述异源多肽可以为在成熟蛋白或多肽的N末端具有特异性切割位点的信号序列或其他多肽。优选的异源信号序列为由宿主细胞识别和处理的(例如,由信号肽酶剪切)的一种异源信号序列。对于不识别和处理天然抗体信号序列的原核宿主细胞,信号序列由选自例如碱性磷酸酶、青霉素酶、lpp、或热稳定肠毒素II前导序列的组的原核信号序列取代。对于酵母分泌,天然信号序列可以由例如以下取代:酵母转化酶前导序列、因子前导序列(包括酵母菌属(*Saccharomyces*)和克鲁维酵母菌属(*Kluyveromyces*) α -因子前导序列)、或酸性磷酸酶前导序列、白色念珠菌(*C.albicans*)葡萄糖淀粉酶前导序列、或W0 90/

13646中记述的信号。在哺乳动物细胞表达中,可用哺乳动物信号序列以及病毒分泌前导序列,例如单纯疱疹gD信号。

[0495] 3. 复制起点

[0496] 表达和克隆载体两者通常都含有使得载体能够在一种或多种选择的宿主细胞中复制的核酸序列。在克隆载体中,该序列可以是使得载体能够独立于宿主染色体DNA复制的序列,并且可以包括复制起点或自主复制序列。对于各种细菌、酵母、和病毒,这类序列是广泛公知的。来自质粒pBR322的复制起点适用于大多数革兰氏阴性菌,2 μ 质粒起点适用于酵母,各种病毒起点(SV40、多瘤、腺病毒、VSV或BPV)用于哺乳动物细胞中的克隆载体。通常,尽管SV40起点因为含有早期启动子而可以使用,但是哺乳动物表达载体不需要复制起点组分。

[0497] 4. 选择组分

[0498] 表达和克隆载体可含有选择基因,也称为选择性标记。典型的选择基因编码以下蛋白质:(a)赋予对抗生素或其他毒素例如氨基青霉素、新霉素、甲氨蝶呤、或四环素的抗性,(b)补偿营养缺陷型缺陷,或(c)提供从复合培养基无法获得的关键营养素,例如,杆菌(Bacilli)的编码D-丙氨酸消旋酶的基因。

[0499] 选择方案的一个实例利用药物来阻止宿主细胞的生长。那些用异源基因成功转化的细胞产生赋予抗药性的蛋白质,因此在选择方案中存活。这类显性选择的实例使用药物新霉素、霉酚酸和潮霉素。

[0500] 哺乳动物细胞的合适的选择性标记的其他实例是使得能够识别足以摄取编码抗体的核酸的那些,例如DHFR、谷氨酰胺合成酶(GS)、胸苷激酶、金属硫蛋白-I和-II,优选灵长类金属硫蛋白基因、腺苷脱氨酶、鸟氨酸脱羧酶等。

[0501] 例如,通过在含有甲氨蝶呤(Mtx)、即DHFR的竞争性拮抗剂的培养基中培养转化体来识别用DHFR基因转化的细胞。在这些条件下,DHFR基因与任何其他共转化的核酸一起扩增。可以使用内源性DHFR活性缺陷的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系(例如,ATCC CRL-9096)。

[0502] 可选地,通过在含有L-甲硫氨酸亚砷亚胺(L-methionine sulfoximine,Msx)、即GS的抑制剂的培养基中培养转化体来识别用GS基因转化的细胞。在这些条件下,GS基因与任何其他共转化的核酸一起扩增。GS选择/扩增系统可以与上述DHFR选择/扩增系统组合使用。

[0503] 可选地,宿主细胞(特别是含有内源DHFR的野生型宿主)用编码目标抗体的DNA序列、野生型DHFR基因转化或共转化,并且另一选择性标记例如氨基糖苷3'-磷酸转移酶(APH)可以通过在含有选择性标记的选择试剂例如氨基糖苷类抗生素如卡那霉素、新霉素或G418的培养基中的细胞生长来选择。参见美国专利No.4,965,199。

[0504] 用于酵母的合适的选择基因是存在于酵母质粒YRp7中的trp1基因(Stinchcomb等人,Nature,282:39(1979))。trp1基因因为缺乏在色氨酸中生长的能力的酵母的突变株例如ATCC No.44076或PEP4-1提供选择标记。Jones,Genetics,85:12(1977)。然后酵母宿主细胞基因组中trp1损伤的存在提供了在不存在色氨酸的情况下通过生长检测转化的有效环境。类似地,Leu2-缺陷型酵母菌株(ATCC 20,622或38,626)由携带Leu2基因的已知质粒补偿。

[0505] 另外,源自1.6 μ m环状质粒pKD1的载体可用于克鲁维酵母菌属酵母的转化。可选地,对于乳酸克鲁维酵母(K.lactis),报道了用于大规模生产重组小牛凝乳酶的表达系统。

Van den Berg, Bio/Technology, 8:135 (1990)。还公开了用于通过克鲁维酵母菌属的工业菌株分泌成熟重组人血清白蛋白的稳定的多拷贝表达载体。Fleer等人, Bio/Technology, 9:968-975 (1991)。

[0506] 5. 启动子组分

[0507] 表达和克隆载体通常含有由宿主生物体识别并与编码抗体的核酸可操作地连接的启动子。在一些实施方案中,载体包含控制自交联抗体的转录的一启动子。在一些实施方案中,载体包含与编码自交联抗体和一个或多个游离中间位两者的核酸的序列可操作地连接的一启动子。在另一实施方案中,载体包含编码与第一启动子可操作地连接的重组中间位使能性抗体或其抗原结合片段的核苷酸序列和编码与第二启动子可操作地连接的游离中间位的核苷酸序列。第一和第二启动子可以相同或不同。

[0508] 在一些实施方案中,以不同的水平表达游离中间位和自交联抗体可以是有利的。例如,以比自交联抗体更高的水平表达游离中间位来防止生产、分离、或贮存期间的自交联可以是有利的。因此,在一些实施方案中,一启动子可以是比另一更强的启动子,可以导致更高的转录起始速率,或具有对RNA聚合酶更高的亲和力。在一些实施方案中,一个或两个启动子为条件型启动子。

[0509] 适用于原核宿主的启动子包括phoA启动子、 β -内酰胺酶和乳糖启动子系统、碱性磷酸酶启动子、色氨酸(trp)启动子系统、和杂合启动子例如tac启动子。然而,其他已知的细菌启动子是合适的。用于细菌系统的启动子可含有与编码抗体的DNA可操作地连接的夏因-达尔加诺(Shine-Dalgarno, S.D.)序列。

[0510] 对于真核生物,启动子序列是已知的。事实上,所有真核基因均具有位于转录起始位点上游约25至30个碱基的富含AT的区域。在很多基因的转录起始上游70至80个碱基处发现的另一序列是CNCAAT区域,其中N可以为任何核苷酸。在大多数真核基因的3'端是AATAAA序列,其可以是将Poly A尾添加至编码序列的3'端的信号。所有这些序列都适合插入真核表达载体中。

[0511] 用于酵母宿主的合适的启动子序列的实例包括3-磷酸甘油酸激酶或其他糖酵解酶的启动子,所述其他糖酵解酶例如烯醇酶、甘油醛-3-磷酸脱氢酶、己糖激酶、丙酮酸脱羧酶、磷酸果糖激酶、葡萄糖-6-磷酸异构酶、3-磷酸甘油酸变位酶、丙酮酸激酶、丙糖磷酸异构酶、磷酸葡萄糖异构酶和葡萄糖激酶。

[0512] 其他酵母启动子是具有受生长条件控制的转录的额外优点的诱导型启动子,为以下的启动子区域:醇脱氢酶2、异细胞色素C、酸性磷酸酶、与氮代谢相关的降解酶、金属硫蛋白、甘油醛-3-磷酸脱氢酶、和负责麦芽糖和半乳糖利用的酶。用于酵母表达的合适的载体和启动子在EP 73,657中进一步描述。酵母增强子也与酵母启动子一起有利地使用。

[0513] 从哺乳动物宿主细胞中载体的抗体转录可以例如受以下启动子控制:所述启动子由例如多瘤病毒、禽痘病毒、腺病毒(例如腺病毒2)、牛乳头瘤病毒、禽肉瘤病毒、巨细胞病毒(CMV)、逆转录病毒、乙型肝炎病毒、猿猴病毒40(SV40)等病毒的基因组获得,或来自异源哺乳动物启动子,例如肌动蛋白启动子或免疫球蛋白启动子,来自热休克启动子,条件是这类启动子与宿主细胞系统兼容。

[0514] SV40病毒的早期和晚期启动子作为也含有SV40病毒复制起点的SV40限制性片段来方便地获得。人巨细胞病毒的立早启动子(immediate early promoter)作为HindIII E

限制性片段方便地获得。用于使用牛乳头瘤病毒作为载体在哺乳动物宿主中表达DNA的系统在美国专利No.4,419,446中公开。该系统的改进在美国专利No.4,601,978中描述。还参见Reyes等人,Nature 297:598-601 (1982) 关于在来自单纯疱疹病毒的胸苷激酶启动子的控制下小鼠细胞中人 β -干扰素cDNA的表达。可选地,劳斯肉瘤病毒长末端重复、PGK、EF1 α 、NSE、UBC、CAGG、突触蛋白、 β -肌动蛋白、或GFAP可以用作启动子。

[0515] 在一些实施方案中,表达受条件型启动子、增强子或反式激活蛋白的控制。在一些实施方案中,自交联抗体的表达受条件型启动子、增强子、或反式激活蛋白的控制,游离中间位的表达受组成型活性启动子(constitutively active promoter)控制。作为示例性优点,这类实施方案可以允许控制产生的自交联抗体的量、表达的时间、以及自交联抗体与游离中间位的比。在一些实施方案中,自交联抗体的表达受组成型活性启动子、增强子、或反式激活蛋白的控制,游离中间位的表达受条件型启动子的控制。作为示例性优点,这类实施方案可以允许仅在需要时表达游离中间位从而在生产、分离、或贮存期间调节抗体自交联。在一些实施方案中,条件型启动子、增强子或反式激活蛋白为诱导型启动子、增强子或反式激活蛋白,阻抑型启动子、增强子或反式激活蛋白,或者组织特异性启动子、增强子或反式激活蛋白。

[0516] 在一些实施方案中,本文所述的任何肽或核酸的表达可以通过用调节因子例如强力霉素、四环素或其类似物处理细胞来外部控制。四环素的类似物包括例如,金霉素、土霉素、去甲基氯-四环素、甲烯土霉素、强力霉素和二甲胺四环素。

[0517] 在一些实施方案中,诱导性转录和/或表达可以使用反式激活蛋白以及反式激活蛋白诱导的启动子来实施。在一些实施方案中,这类反式激活蛋白诱导的启动子包含用于增强或抑制目标转基因或核酸的转录的控制元件。控制元件在不限制的情况下包括操纵子、增强子和启动子。在一些实施方案中,反式激活蛋白诱导型启动子当与反式激活蛋白结合时为转录活性的,所述反式激活蛋白反过来在特定的一组条件下、例如在存在或不存在化学信号的特定组合的情况下例如通过例如选自前述列表中的调节因子来激活。

[0518] 反式激活蛋白诱导的启动子可为本文提及的任何启动子,其已修饰从而并入反式激活蛋白结合序列,例如几个tet-操纵子序列,例如3、4、5、6、7、8、9、或10个tet-操纵子序列。在一些实施方案中,tet-操纵子序列是串联的。

[0519] 在调节因子的存在下诱导表达的转录调节子结构域的具体实例包括但不限于在以下转录调节子中发现的转录调节子结构域:Tet-On转录调节子;以及Tet-On Advanced转录调节子和Tet-On 3G转录调节子;其全部可从Clontech Laboratories,Mountain View,CA获得。在不存在调节因子的情况下诱导表达的转录调节子结构域的具体实例包括但不限于在以下转录调节子中发现的转录调节子结构域:Tet-off转录调节子和Tet-Off Advanced转录调节子,这两者都可从Clontech Laboratories,Mountain View,CA获得。这些系统可以根据本领域广泛公知的、并且对本领域普通技术人员将是熟悉的过程调整和使用。

[0520] 在一些实施方案中,反式激活蛋白诱导的启动子包含与抑制性核酸分子可操作地连接的多种反式激活蛋白结合序列。

[0521] 反式激活蛋白可以由核酸序列提供,所述核酸序列在相同的表达载体中或在不同的表达载体中,包含与编码反式激活蛋白的序列可操作地连接的调节因子依赖性启动子。

术语“不同的表达载体”旨在包括用于核酸的递送的任何运载体(vehicle),例如,病毒、质粒、黏端质粒或转座子。用于所述核酸序列的合适的启动子包括例如,组成型、调节型、组织特异性或遍在启动子,其可以为细胞、病毒或合成来源,例如CMV、RSV、PGK、EF1 α 、NSE、突触蛋白、 β -肌动蛋白、GFAP。

[0522] 根据一些实施方案的示例性反式激活蛋白为rtTA-Oct.2反式激活蛋白,其由rtTA2-M2的DNA结合结构域和Oct-2Q(Q $\rightarrow$ A)激活结构域组成。根据一些实施方案的另一示例性反式激活蛋白为rtTA-Oct.3反式激活蛋白,其由Tet-阻抑蛋白(E.coli)的DNA结合结构域和Oct-2Q(Q $\rightarrow$ A)激活结构域组成。两者都在专利申请WO 2007/004062中描述。

[0523] 6. 增强子元件组分

[0524] 通过高等真核生物对编码本发明的抗体的DNA的转录通常通过将增强子序列插入载体来增加。很多增强子序列目前已知来自哺乳动物基因(珠蛋白、弹性蛋白酶、白蛋白、甲胎蛋白、和胰岛素)。然而,通常将使用来自真核细胞病毒的增强子。实例包括复制起点(bp 100-270)的后侧的SV40增强子、巨细胞病毒早期启动子增强子、复制起点后侧的多瘤增强子、和腺病毒增强子。还参见Yaniv, Nature 297:17-18 (1982) 关于激活真核启动子的增强元件。可以将增强子在编码抗体的序列的5'或3'位置处剪接至载体中,但优选位于自启动子的5'位点处。

[0525] 7. 转录终止组分

[0526] 用于真核宿主细胞(酵母、真菌、昆虫、植物、动物、人、或来自其他多细胞生物体的具核细胞)的表达载体还将含有终止转录和稳定mRNA所需要的序列。这类序列可从真核或病毒DNA或cDNA的通常是5'有时是3'的非翻译区获得。这些区域在编码抗体的mRNA的非翻译部分中含有转录为聚腺苷酸化片段的核苷酸区段。一种有用的转录终止组分为牛生长激素聚腺苷酸化区域。参见W094/11026和本文公开的表达载体。

[0527] 8. 宿主细胞的选择和转化

[0528] 用于克隆或表达本文载体中的DNA的合适的宿主细胞为上述原核生物、酵母、或高等真核生物细胞。用于该目的的合适的原核生物包括真细菌,例如革兰氏阴性或革兰氏阳性生物体,例如,肠杆菌科(Enterobacteriaceae)例如埃希氏菌属(Escherichia)如大肠杆菌(E.coli)、肠杆菌属(Enterobacter)、欧文氏菌属(Erwinia)、克雷伯氏菌属(Klebsiella)、变形杆菌属(Proteus)、沙门氏菌属(Salmonella)如肠道沙门氏菌(Salmonella typhimurium)、沙雷氏菌属(Serratia)如粘质沙雷菌(Serratia marcescans)、和志贺氏菌属(Shigella)、以及杆菌属(Bacilli)例如枯草芽孢杆菌(B.subtilis)和地衣芽孢杆菌(B.licheniformis)(例如,在1989年4月12日公开的DD 266, 710中公开的地衣芽孢杆菌41P)、假单胞菌属(Pseudomonas)例如绿脓杆菌(P.aeruginosa)、和链霉菌属(Streptomyces)。一种优选的大肠杆菌克隆宿主为大肠杆菌294(ATCC 31,446),尽管其他菌株例如大肠杆菌B、大肠杆菌X1776(ATCC 31,537)、和大肠杆菌W3110(ATCC 27,325)是合适的。这些实例是示例性的而不是限制性的。

[0529] 全长抗体、抗体融合蛋白、和抗体片段可以在细菌中产生,特别是当不需要糖基化和Fc效应子功能时,例如当治疗性抗体缀合至本身在肿瘤细胞破坏中显示有效性的细胞毒性剂(例如毒素)时。全长抗体在循环中具有更长的半衰期。大肠杆菌中的生产更快,且更具成本效益。对于抗体片段和多肽在细菌中的表达,参见例如美国专利No.5,648,237(Carter

等人)、美国专利No.5,789,199 (Joly等人)、美国专利No.5,840,523 (Simmons等人),其描述了用于优化表达和分泌的翻译起始区(TIR)和信号序列。还参见Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol.248 (B.K.C.Lo, 编, Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pp.245-254, 其描述抗体片段在大肠杆菌中的表达。表达后, 可以将抗体从大肠杆菌细胞糊(cell paste)中以可溶级分(fraction)分离, 并且可以根据同种型通过例如蛋白A或G柱纯化。最终纯化可以与用于纯化例如在CHO细胞中表达的抗体的过程类似地进行。

[0530] 除原核生物外, 真核微生物例如丝状真菌或酵母是编码抗体的载体的合适的克隆或表达宿主。酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)或普通面包酵母(baker's yeast)是低等真核宿主微生物中最常用的。然而, 多种其他属、种、和菌株通常是可得的并且在本文中有用, 例如粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*); 克鲁维酵母属(*Kluyveromyces*)宿主例如, 乳酸克鲁维酵母、脆壁克鲁维酵母(*K.fragilis*) (ATCC 12,424)、保加利亚克鲁维酵母(*K.bulgaricus*) (ATCC 16,045)、魏氏克鲁维酵母(*K.wickerhamii*) (ATCC24,178)、瓦尔特克鲁维酵母(*K.waltii*) (ATCC 56,500)、果蝇克鲁维酵母(*K.drosophilum*) (ATCC 36,906)、耐热克鲁维酵母(*K.thermotolerans*)、和马克斯克鲁维酵母(*K.marxianus*); 耶氏酵母属(*Yarrowia*) (EP 402,226); 毕赤酵母(*Pichia pastoris*) (EP 183,070); 假丝酵母属(*Candida*); 里氏木霉(*Trichoderma reesia*) (EP 244,234); 粗糙脉孢菌(*Neurospora crassa*); 许旺酵母属(*Schwanniomyces*)例如西方许旺酵母(*Schwanniomyces occidentalis*); 和丝状真菌例如, 脉孢菌属(*Neurospora*)、青霉菌属(*Penicillium*)、弯颈霉属(*Tolypocladium*)、和曲霉菌属(*Aspergillus*)宿主例如构巢曲霉(*A.nidulans*)和黑曲霉(*A.niger*)。关于讨论酵母和丝状真菌用于生产治疗性蛋白质的综述, 参见例如Gerngross, Nat.Biotech.22:1409-1414 (2004)。

[0531] 可以选择某些真菌和酵母菌株, 其中糖基化途径已经“人源化”, 导致产生具有部分或完全人糖基化模式的抗体。参见例如Li等人, Nat.Biotech.24:210-215 (2006) (描述毕赤酵母中糖基化途径的人源化); 和Gerngross等人, 同上。

[0532] 用于表达糖基化抗体的合适宿主细胞也源自多细胞生物体(无脊椎动物和脊椎动物)。无脊椎动物细胞的实例包括植物和昆虫细胞。已经识别了许多杆状病毒株和变体以及来自例如草地夜蛾(*Spodoptera frugiperda*) (毛虫)、埃及斑蚊(*Aedes aegypti*) (蚊子)、白纹伊蚊(*Aedes albopictus*) (蚊子)、黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*) (果蝇)、和家蚕(*Bombyx mori*)等的宿主的相应的许可昆虫宿主细胞。用于转染的多种病毒株是公众可获得的, 例如, 苜蓿银纹夜蛾(*Autographa californica*) NPV的L-1变体和家蚕NPV的Bm-5株, 并且这些病毒可以根据本发明用作本文的病毒, 特别是用于草地夜蛾细胞的转染。

[0533] 棉花、玉米、马铃薯、大豆、矮牵牛、番茄、浮萍(Leninaceae)、苜蓿(*M.truncatula*)和烟草的植物细胞培养物也可用作宿主。参见例如, 美国专利Nos.5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978、和6,417,429 (描述用于在转基因植物中产生抗体的PLANTIBODIES™技术)。

[0534] 脊椎动物细胞可用作宿主, 并且脊椎动物细胞在培养物(组织培养物)中的繁殖已成为常规过程。有用的哺乳动物宿主细胞系的实例为通过SV40转化的猴肾CV1系(COS-7, ATCC CRL 1651); 人胚胎肾细胞系(293细胞或HEK-293细胞, 包括亚克隆用来在悬浮培养中生长的细胞, Graham等人, J.Gen Virol.36:59 (1977), 或其他变种包括FREESTYLE™293-F细

胞 (Invitrogen, Carlsbad, CA) ; 小鼠肾细胞 (BHK, ATCC CCL 10) ; 小鼠支持细胞 (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)) ; 猴肾细胞 (CV1ATCC CCL 70) ; 非洲绿猴肾细胞 (VERO-76, ATCC CRL-1587) ; 人宫颈癌细胞 (HELA, ATCC CCL 2) ; 犬肾细胞 (MDCK, ATCC CCL 34) ; 水牛大鼠肝细胞 (BRL 3A, ATCC CRL 1442) ; 人肺细胞 (W138, ATCC CCL 75) ; 人肝细胞 (Hep G2, HB 8065) ; 小鼠乳腺肿瘤 (MMT 060562, ATCC CCL51) ; TRI细胞 (Mather等人, Annals N.Y.Acad.Sci. 383:44-68 (1982)) ; MRC 5细胞; FS4细胞; 和人肝细胞瘤细胞系 (Hep G2)。

[0535] 其他有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞, 包括DHFR⁻CHO细胞 (Urlaub等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)) ; 和骨髓瘤细胞系如NS0和Sp2/0。对于适用于抗体产生的某些哺乳动物宿主细胞系的综述, 参见例如Yazaki和Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C.Lo, 编, Humana Press, Totowa, N.J., 2003), pp. 255-268。

[0536] 用上述表达或克隆载体转化宿主细胞用于抗体生产, 并在适当修饰的常规营养培养基中培养用于诱导启动子、选择转化体、或扩增编码所需序列的基因。

[0537] 9. 培养宿主细胞

[0538] 用于产生自交联抗体的宿主细胞可以在多种培养基中培养。商购可得的培养基例如Ham's F10 (Sigma)、最低基础培养基 (Minimal Essential Medium, MEM), (Sigma)、RPMI-1640 (Sigma)、和杜尔贝科改良伊格尔培养基 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM), (Sigma) 适用于培养宿主细胞。另外, 以下中描述的任何培养基可以用于宿主细胞的培养基: Ham等人, Meth. Enz. 58:44 (1979), Barnes等人, Anal. Biochem. 102:255 (1980), 美国专利Nos. 4,767,704; 4,657,866; 4,927,762; 4,560,655; 或5,122,469; WO 90/03430; WO 87/00195; 或美国再颁专利30,985。任何这些培养基可以根据需要补充激素和/或其他生长因子 (如胰岛素、转铁蛋白、或表皮生长因子)、盐 (如氯化钠、钙、镁、和磷酸盐)、缓冲液 (如HEPES)、核苷酸 (如腺苷和胸苷)、抗生素 (如GENTAMYCINTM 药物)、微量元素 (定义为通常以微摩尔范围内的终浓度存在的无机化合物)、和葡萄糖或等同的能量来源。任何其他必需的补充剂也可以以本领域技术人员已知的适当浓度包括在内。培养条件例如温度、和pH等, 是先前与选择用于表达的宿主细胞使用的那些, 并且对于本领域普通技术人员是显而易见的。

[0539] B. 抗体的纯化

[0540] 当使用重组技术时, 抗体可以在细胞内、壁膜间隙中产生, 或直接分泌至培养基中。如果抗体在细胞内产生, 作为第一步, 通过离心或超滤除去颗粒碎片, 即宿主细胞或裂解片段。Carter等人, Bio/Technology 10:163-167 (1992) 描述了用于分离分泌至大肠杆菌的壁膜间隙的抗体的过程。简言之, 将细胞糊在乙酸钠 (pH 3.5)、EDTA、和苯基甲基磺酰氟 (PMSF) 的存在下经约30分钟解冻。细胞碎片可以通过离心除去。当抗体分泌至培养基中时, 通常首先使用商购可得的蛋白质浓缩过滤器例如Amicon或Millipore Pellicon超滤单元浓缩来自这些表达系统的上清液。蛋白酶抑制剂例如PMSF可以包括在任何前述步骤中从而抑制蛋白水解, 并且可以包括抗生素从而防止外来污染物的生长。

[0541] 从细胞制备的抗体组合物可以使用例如羟基磷灰石色谱法、疏水相互作用色谱法、凝胶电泳法、透析法、和亲和色谱法来纯化, 其中亲和色谱法是通常优选的纯化步骤之

一。蛋白A作为亲和配体的适合性取决于抗体中存在的任何免疫球蛋白Fc结构域的种类和同种型。蛋白A可用于纯化基于人 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 或 $\gamma 4$ 重链的抗体(Lindmark等人, J. Immunol. Meth. 62:1-13 (1983))。对于所有小鼠同种型和人 $\gamma 3$, 推荐蛋白G(Guss等人, EMBO J. 5:1567-1575 (1986))。亲和配体连接的基质通常是琼脂糖, 但可用其他基质。机械上稳定的基质例如可控孔度玻璃(controlled pore glass)或聚(苯乙烯二乙烯基)苯允许比琼脂糖可以实现的更快的流速和更短的加工时间。当抗体包含CH3结构域时, Bakerbond ABX™树脂(J. T. Baker, Phillipsburg, N. J.) 可用于纯化。用于蛋白质纯化的其他技术, 例如离子交换柱上的分馏、乙醇析出、反相HPLC、二氧化硅上的色谱、肝素上的色谱、阴离子或阳离子交换树脂(例如聚天冬氨酸柱)上的SEPHAROSE™色谱、色谱聚焦、SDS-PAGE、和硫酸铵析出, 根据待回收的抗体, 也是可用的。

[0542] 通常, 用于制备用于研究、试验、和临床的抗体的各种方法学在本领域中是既定的, 与上述方法学一致和/或本领域技术人员认为对于特定目标抗体是合适的。

[0543] C. 包含自交联抗体-试剂缀合物的组合物

[0544] 在某些实施方案中, 自交联抗体以治疗有效量缀合至一种或多种治疗剂或诊断剂例如成像剂、治疗有效剂或化合物, 或两者。提供的是这类复合物, 在一些实施方案中, 其包含多个中间位、一个或多个接头、和一种或多种试剂。

[0545] 本公开考虑将治疗或诊断(例如成像)剂或化合物缀合至中间位或其变体、接头、和/或抗体从而治疗、预防、诊断、或监测疾病或病症。一方面, 自交联抗体与试剂的这种缀合提供了高度通用的平台技术, 其将显著改善基于mAb的治疗学和成像方法从而治疗和检测疾病。

[0546] 可以通过本领域内已知的任何方式缀合试剂。在一些实施方案中, 试剂缀合至赖氨酸、酪氨酸、谷氨酸、天然氨酸、甲酰甘氨酸或醛标签、非天然氨基酸等。甲酰甘氨酸或醛标签可包含可由甲酰甘氨酸生成酶(FGE)识别和靶向从而生成反应性醛基的6-氨基酸(LCTPSR; SEQ ID NO: 247)或13-氨基酸(LCTPSRGSFLTGR, SEQ ID NO: 248)序列。反应性醛基可用于包括将中间位缀合至试剂的子序列反应。参见Carrico等人, Nature Chemical Biology 3, 321-322 (2007)。

[0547] 诊断剂和治疗剂包括在相关领域中已知的任何这类药剂。在多种成像剂中的是荧光物质和发光物质, 包括但不限于通常称为“染料”、“标记”、或“指示剂”的各种有机或无机小分子。实例包括荧光素、罗丹明、吖啶染料、Alexa染料、和花青染料。可以根据本公开的实施方案用作成像剂的酶包括但不限于, 辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、酸性磷酸酶、葡萄糖氧化酶、 β -半乳糖苷酶, β -葡萄糖醛酸糖苷酶(β -glucuronidase)或 β -内酰胺酶。这些酶可以与色素原、荧光化合物或发光化合物组合使用从而生成可检测的信号。

[0548] 根据本公开的实施方案可以用作成像剂的放射性物质包括但不限于, ^{18}F 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{45}Ti 、 ^{47}Sc 、 ^{52}Fe 、 ^{59}Fe 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{77}As 、 ^{86}Y 、 ^{90}Y 、 ^{89}Sr 、 ^{89}Zr 、 ^{94}Tc 、 ^{94}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{99}Mo 、 ^{105}Pd 、 ^{105}Rh 、 ^{111}Ag 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{142}Pr 、 ^{143}Pr 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 $^{154-158}\text{Gd}$ 、 ^{161}Tb 、 ^{166}Dy 、 ^{166}Ho 、 ^{169}Er 、 ^{175}Lu 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{189}Re 、 ^{194}Ir 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{211}At 、 ^{211}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 和 ^{225}Ac 。根据本公开的实施方案可以用作其他成像剂的顺磁性离子包括但不限于, 过渡金属和镧系金属(例如具有21-29、42、43、44、或57-71的原子序数的金属)的离子。这些金属包括Cr、V、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、La、Ce、Pr、Nd、Pm、Sm、Eu、Gd、Tb、Dy、Ho、Er、Tm、Yb和Lu

的离子。

[0549] 当成像剂是放射性金属或顺磁性离子时,试剂可以与另一长尾试剂反应,所述长尾试剂具有长尾部,该尾部具有附接于长尾部的一个或多个整合基团用于结合这些离子。长尾部可以是聚合物,例如聚赖氨酸、多糖、或其他衍生或可衍生的具有侧基的链,其中金属或离子可以添加至该侧基而用于结合。根据本公开可以使用的整合基团的实例包括但不限于,乙二胺四乙酸(EDTA)、二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)、DOTA、NOTA、NETA、TETA、卟啉、聚胺、冠醚、双-缩氨基硫脲、聚脲、和类似的基团。螯合物通常通过基团与PSMA抗体或功能性抗体片段连接,所述基团使得能够在最小的免疫反应性损失和最小的聚集和/或内部交联的情况下形成与分子的键。当与本文所述的抗体和载体一起使用时,相同的螯合物在与非放射性金属例如锰、铁和钆络合时可用于MRI。大环螯合物例如NOTA、DOTA、和TETA分别与各种金属和放射性金属一起使用,所述金属和放射性金属分别包括但不限于镓、钷和铜的放射性核素。可以使用其它环形螯合物例如大环聚醚,其对于稳定地结合核素例如用于RAIT的²²³Ra是有益的。在某些实施方案中,螯合部分可用于将PET成像剂例如Al-¹⁸F复合物连接至靶向分子来用于PET分析。

[0550] 示例性治疗剂包括但不限于,药物、化学治疗剂、治疗性抗体和抗体片段、毒素、放射性同位素、酶(例如,在肿瘤部位将前体药物裂解为细胞毒性剂的酶)、核酸酶、激素、免疫调节剂、反义寡核苷酸、RNAi分子(例如,sRNA或shRNA)、螯合剂、硼化合物、光活性剂和染料。治疗剂还可包括与螯合剂结合的金属、金属合金、金属间或核-壳纳米颗粒,其作为辐射敏化剂从而使靶细胞与健康细胞相比对放射疗法更敏感。另外,治疗剂可以包括用于MRI造影剂的顺磁性纳米颗粒(例如磁铁矿或Fe₃O₄),并且可以与其他类型的疗法(例如,光动力学和高温疗法以及成像(例如荧光成像(Au和CdSe)))一起使用。

[0551] 化学治疗剂本质上通常是细胞毒性或细胞抑制性的,并且可以包括烷化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、有丝分裂抑制剂激素疗法、靶向疗法和免疫疗法。在一些实施方案中,根据本公开的实施方案可以用作治疗剂的化学治疗剂包括但不限于,13-顺-视黄酸、2-氯脱氧腺苷、5-阿扎胞苷、5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、放线菌素-D、阿霉素、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗、阿利维A酸(alitretinoin)、全反式视黄酸、α干扰素、六甲蜜胺(alitretamine)、氨甲蝶呤、氨磷汀、阿那格雷、阿那曲唑(anastrozole)、阿糖胞苷、三氧化二砷、氨吡啶、氨基喜树碱、氨鲁米特、门冬酰胺酶、奥瑞斯他汀、二甲基缬氨酸-缬氨酸-海兔异亮氨酸(dolaisoleuine)-海兔脯氨酸(dolaproine)-苯丙氨酸-对苯二胺(AFP)、单甲基缬氨酸(dovaline)-缬氨酸-海兔异亮氨酸-海兔脯氨酸-苯丙氨酸(MMAF)、单甲基奥瑞斯他汀E(MMAE)、金霉素类(auromycins)、氮杂胞苷、卡介苗(bacillus calmette-guerin,BCG)、苯达莫司汀(bendamustine)、贝伐珠单抗、依那西普(etanercept)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺(bicalutamide)、铋、硼替佐米(bortezomib)、博来霉素、白消安、甲酰四氢叶酸钙、嗜橙菌因子(citrovorum factor)、卡培他滨(capecitabine)、卡奈替尼(canertinib)、卡铂、卡莫司汀、西妥昔单抗、瘤可宁、顺铂、克拉屈滨(cladribine)、可的松、环磷酰胺、阿糖胞苷(cytarabine)、cc1065、阿法达贝泊汀(darbepoetin alfa)、达沙替尼(dasatinib)、红比霉素(daunomycin)、地西他滨(decitabine)、地尼白介素(denileukin diftotox)、地塞米松、特康舒(dexasone)、右雷佐生(dexrazoxane)、放线菌素D、红比霉素(daunorubicin)、氨烯咪胺、多西他赛

(docetaxel)、多拉司他汀类(dolostatins)、阿霉素、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、恩尿嘧啶(eniluracil)、表阿霉素、阿法依伯汀(epoetin alfa)、厄洛替尼(erlotinib)、依维莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、雌莫司汀、溴化乙锭、依托泊苷(etoposide)、非格司亭(filgrastim)、氟羟甲睾酮、氟维司群(fulvestrant)、夫拉平度(flavopiridol)、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟硝丁酰胺、吉非替尼(gefitinib)、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥珠单抗、林妥珠单抗、奥佐米星(ozogamicin)、戈舍瑞林(goserelin)、粒细胞集落刺激因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)、氢化可的松羟基脲、替伊莫单抗、干扰素 α 、白介素-2、白介素-11、异维甲酸、伊沙匹隆(ixabepilone)、伊达比星(idarubicin)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊立替康(irinotecan)、拉帕替尼(lapatinib)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸、亮丙瑞林(leuprolide)、脂质体Ara-C、环己亚硝脲、氮芥(mechlorethamine)、甲地孕酮、美法兰、巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、甲泼尼龙(methylprednisolone)、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌(mitoxantrone)、美登素类(maytensinoids)、奈拉滨(nelarabine)、尼鲁米特、奥曲肽、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕米膦酸盐(pamidronate)、培美曲塞(pemetrexed)、帕尼单抗、PEG干扰素、培门冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、PEG-L-门冬酰胺酶、喷司他丁、普卡霉素、强的松龙、强的松、甲基苄肼、雷洛昔芬(raloxifene)、蓖麻毒素、蓖麻毒素A-链、利妥昔单抗、罗米司亭(romiplostim)、雷替曲塞(ralitrexed)、沙帕他滨(sapacitabine)、沙格司亭(sargramostim)、赛特铂(satraplatin)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、司莫司汀(semustine)、链脲霉素、紫杉酚、他莫昔芬、替加氟、替加氟-尿嘧啶、西罗莫司(temsirolimus)、替莫唑胺(temozolamide)、鬼臼噻吩苷、沙利度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤、塞替派、拓扑替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗、曲妥珠单抗、维生素A酸、三甲曲沙(trimetrexate)、戊柔比星(alrubicin)、长春新碱、长春碱、长春地辛(vindestine)、长春瑞滨(vinorelbine)、伏立诺他(vorinostat)、钇(yttrium)、或唑来膦酸(zoledronic acid)。

[0552] 根据本公开的实施方案可用作治疗剂的治疗性抗体和其功能性片段包括但不限于,阿仑单抗、贝伐珠单抗、西妥昔单抗、依决洛单抗、吉妥珠单抗、林妥珠单抗、替伊莫单抗、帕尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、和曲妥珠单抗以及与本文中列出的具体疾病有关的其它抗体。

[0553] 根据本公开的实施方案可以用作治疗剂的毒素包括但不限于,蓖麻毒素、相思豆毒素、核糖核酸酶(RNA酶)、DNA酶I、葡萄球菌肠毒素-A(Staphylococcal enterotoxin-A)、美洲商陆抗病毒蛋白、白树毒素、白喉毒素、假单胞菌外毒素、和假单胞菌内毒素。

[0554] 根据本公开的实施方案可以用作治疗剂的放射性同位素包括但不限于, ^{32}P 、 ^{89}Sr 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{99}Mo 、 ^{131}I 、 ^{153}Sm 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 和 ^{225}Ac 。

[0555] D. 包含自交联抗体和游离中间位的组合物

[0556] 本文还提供的是包含自交联抗体和游离中间位的组合物。如本文所述,这类组合物在表达、制剂、和贮存期间调节或控制自交联中或者与本文所述的任何方法一起使用可以是有利的。如上所述,游离中间位可以与自交联抗体共表达,或分别添加至组合物。

[0557] 在一些实施方案中,与自交联抗体相比,组合物包含高浓度的游离中间位。例如,在一些实施方案中,自交联抗体与游离中间位的比为1:1和1:1,000之间,包括约1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:10、1:15、1:20、1:25、1:50、1:75、1:100、1:150、1:200、1:250、1:300、1:400、1:500、和1:750。

[0558] 在一些实施方案中,组合物包含对于自交联抗体的中间位结合位点具有比对于与自交联抗体通过接头连接的中间位更高的亲和力的游离中间位。在一些实施方案中,组合物包含对于自交联抗体的中间位结合位点具有比与自交联抗体通过接头连接的中间位更低的亲和力的游离中间位。在一些实施方案中,如上所述,自交联抗体的中间位结合位点包含改变对一个或多个中间位的结合亲和力的一个或多个取代。例如,中间位结合位点可以对游离中间位显示比与自交联抗体融合的中间位更高的亲和力,或反之亦然。

[0559] 还考虑了浓度和亲和力的各种组合。包含低浓度的自交联抗体和高浓度的游离中间位的组合物,其中游离中间位对自交联抗体的中间位结合位点具有高亲和力,所述组合物在一些实施方案中可以是有利的。例如,这类实施方案可以在自交联抗体的生产或贮存期间最小化自交联,或者可以允许具有更高自交联能力的自交联抗体的生产、贮存和使用。在一些实施方案中,组合物包含高浓度的自交联抗体和高浓度的游离中间位,对自交联抗体的中间位结合位点具有高亲和力。作为示例性优点,这类实施方案可以允许自交联抗体的更浓缩的组合物。

[0560] 如前所述,在一些实施方案中,制剂具有其中游离中间位对第一自交联或中间位使能性抗体的中间位结合位点具有增加的亲和力的pH。在一些实施方案中,游离中间位在所选的pH处的增加的亲和力高于第二自交联抗体的中间位对第一自交联或中间位使能性抗体的中间位结合位点的亲和力。在一些实施方案中,亲和力的这种不同在防止或减少抗体的自交联活性中可以是有利的。

[0561] 此外,在一些实施方案中,自交联抗体的中间位在同源抗原的位点处存在的pH下对中间位结合位点表现出比游离中间位更高的亲和力。在一些实施方案中,同源抗原的位点是靶细胞或组织,包括具有包括癌症的疾病或失调的细胞或组织。

[0562] E. 自交联抗体的表征

[0563] 中间位与中间位使能性抗体的结合性质可以通过任意的多种已知方法包括SPR和ITC来表征,例如从而确保与自交联抗体的缀合不影响中间位-Ig相互作用。在一些情况下,考虑到这些方法通常不涉及存在于细胞表面上(例如在肿瘤细胞的表面上)的抗原呈递,这种测量可限制它们协同效应的能力。因此,在一些方面中,FACS分析和/或细胞活性分析用于量化自交联抗体直接对表达由抗体识别的抗原的细胞(例如,在西妥昔单抗的背景下过度表达EGFR的细胞)的影响。通常,将表达(例如过表达)由自交联抗体识别的抗原的细胞系与自交联抗体在抗体与细胞上表达的抗原结合的条件下培养。在一些情况下,使用不同浓度的抗体。进行适当的培养时间和洗涤。与多价或单价中间位偶联的非自交联中间位使能性抗体可以分别用作阳性和阴性对照。可以用可通过流式细胞术或显微术检测的试剂标记抗体和中间位,这是广泛公知的。在一些实例中,例如与非自交联抗体相比,在自交联抗体的存在下的转变(在FACS的情况下)或增加的信号表示协同或累加效应。在另一实例中,为了进一步证实自交联抗体的累加效应,在竞争分析中使用非标记的单价中间位,从而确定其是否可以与经标记的自交联抗体竞争结合其他的抗原结合的自交联抗体。

[0564] 在其他实例中,细胞活性分析用于确定自交联抗体增强细胞杀伤作用的能力。例如,可以将表达目标抗原的细胞与不同浓度的自交联抗体培养。再次与非自交联中间位使能性抗体结合的多价中间位和单价中间位可用作对照。在一些实例中,MTT (3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑溴化物) 用于定量活细胞的数量或百分比。用于测量细胞活性、增殖、和/或死亡的其他方法在本领域内已知并且可以使用。

[0565] 在另一实例中,对于在这类分析中显示活性的自交联抗体,进行蛋白质印迹分析或其他生物化学或信号传导方法,从而研究与特定抗原相关的信号传导的抑制,所述特定抗原例如细胞表面受体(例如,在西妥昔单抗的情况下,追踪作为EGFR信号传导途径的部分的EGFR、AKT、MAP的磷酸化状态)。来自这类研究的数据可以与来自仅用中间位使能性抗体(即,没有中间位)、单价中间位、多价中间位、和/或酪氨酸激酶或其他已知的抑制剂(AG1478等)处理的细胞的数据比较。在一些实例中,观察到作为自交联抗体浓度的函数的细胞死亡的增加,这表明自交联抗体的协同细胞杀伤作用。

[0566] F. 选择生物活性抗体

[0567] 如上所述产生的抗体可以进行一种或多种“生物活性”分析,从而从治疗角度选择具有有益性质的抗体,或选择保留抗体的生物活性的制剂和条件。可以试验抗体与抗原结合的能力,针对所述抗原所述能力提高。在一些实施方案中,抗体的结合可以通过例如饱和结合;ELISA;和/或竞争分析(例如RIA's)来确定。而且,例如为了评价抗体作为治疗剂的有效性,所述抗体可以进行其他生物活性分析。这类分析在本领域内已知,并且取决于靶抗原和抗体的预期用途。

[0568] 为了筛选与目标抗原上的特定表位结合的抗体,可以进行常规交叉阻断分析,例如Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow和David Lane (1988)中所述的。可选地,可以进行表位映射,例如Champe等人, J. Biol. Chem. 270:1388-1394 (1995)中所述的,从而确定抗体是否结合目标表位。

[0569] G. 制剂的制备

[0570] 在制备目标抗体后(例如,用于生产可以如本文公开配制的抗体的技术将在以下详细说明并在本领域内公知),制备包含其的药物制剂。在某些实施方案中,要配制的抗体未进行预先冻干,并且本文的目标制剂是水性制剂。在某些实施方案中,抗体是全长抗体。在一个实施方案中,制剂中的抗体是抗体片段,例如F(ab')₂,在这种情况下,对于全长抗体可能不发生的问题(例如将抗体剪切至Fab)可能需要解决。存在于制剂中的治疗有效量的抗体通过考虑例如所需剂量体积和给予的一种(或多种)模式来确定。约25mg/mL至约150mg/mL、或约30mg/mL至约140mg/mL、或约35mg/mL至约130mg/mL、或约40mg/mL至约120mg/mL、或约50mg/mL至约130mg/mL、或约50mg/mL至约125mg/mL、或约50mg/mL至约120mg/mL、或约50mg/mL至约110mg/mL、或约50mg/mL至约100mg/mL、或约50mg/mL至约90mg/mL、或约50mg/mL至约80mg/mL、或约54mg/mL至约66mg/mL为制剂中的示例性抗体浓度。

[0571] 在一些实施方案中,制剂另外包含游离中间位。游离中间位可以降低或防止自交联抗体在生产、分离、和/或贮存期间自交联。如上所述,这类游离中间位可以与自交联抗体一起表达和分离,或分别生产和添加至组合物和制剂。一些实施方案含有过量的游离中间位肽。在一些实施方案中,游离中间位的量可以与自交联抗体的量化学计量地相关。例如,在一些实施方案中,自交联抗体与游离中间位的比为1:1和1:1,000之间,包括约1:2、1:3、

1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:10、1:15、1:20、1:25、1:50、1:75、1:100、1:150、1:200、1:250、1:300、1:400、1:500、和1:750。在一些实施方案中,游离量的中间位肽通过浓度来确定,包括例如约0.1mg/mL至约150mg/mL。

[0572] 制备包含在pH缓冲溶液中的抗体的水性制剂。本发明的缓冲液具有约5.0至约7.0的范围内的pH。在某些实施方案中,pH在约5.0至约6.5的范围内,pH在约5.0至约6.4的范围内、在约5.0至约6.3的范围内,pH在约5.0至约6.2的范围内,pH在约5.0至约6.1的范围内,pH在约5.5至约6.1的范围内,pH在约5.0至约6.0的范围内,pH在约5.0至约5.9的范围内,pH在约5.0至约5.8的范围内,pH在约5.1至约6.0的范围内,pH在约5.2至约6.0的范围内,pH在约5.3至约6.0的范围内,pH在约5.4至约6.0的范围内,pH在约5.5至约6.0的范围内,pH在约5.6至约6.0的范围内,pH在约5.7至约6.0的范围内,或pH在约5.8至约6.0的范围内。在本发明的某些实施方案中,制剂具有6.0或约6.0的pH。在本发明的某些实施方案中,制剂具有5.9或约5.9的pH。在本发明的某些实施方案中,制剂具有5.8或约5.8的pH。在本发明的某些实施方案中,制剂具有5.7或约5.7的pH。在本发明的某些实施方案中,制剂具有5.6或约5.6的pH。在本发明的某些实施方案中,制剂具有5.5或约5.5的pH。在本发明的某些实施方案中,制剂具有5.4或约5.4的pH。在本发明的某些实施方案中,制剂具有5.3或约5.3的pH。在本发明的某些实施方案中,制剂具有5.2或约5.2的pH。

[0573] 将控制pH在该范围内的缓冲剂的实例包括组氨酸(例如L-组氨酸)或乙酸钠。在某些实施方案中,缓冲液以约15mM至约25mM的浓度含有组氨酸乙酸盐(histidine acetate)或乙酸钠。在本发明的某些实施方案中,缓冲液以约15mM至约25mM、约16mM至约25mM、约17mM至约25mM、约18mM至约25mM、约19mM至约25mM、约20mM至约25mM、约21mM至约25mM、约22mM至约25mM、约15mM、约16mM、约17mM、约18mM、约19mM、约20mM、约21mM、约22mM、约23mM、约24mM、或约25mM的浓度含有组氨酸乙酸盐或乙酸钠。在一个实施方案中,缓冲液为约20mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.0。在一个实施方案中,缓冲液为约20mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.1。在一个实施方案中,缓冲液为约20mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.2。在一个实施方案中,缓冲液为约20mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.3。在一个实施方案中,缓冲液为约20mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.4。在一个实施方案中,缓冲液为约20mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.5。在一个实施方案中,缓冲液为约20mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.6。在一个实施方案中,缓冲液为约20mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.7。在一个实施方案中,缓冲液为约20mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.8。在一个实施方案中,缓冲液为约20mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.9。在一个实施方案中,缓冲液为约20mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 6.0。在一个实施方案中,缓冲液为约20mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 6.1。在一个实施方案中,缓冲液为约20mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 6.2。在一个实施方案中,缓冲液为约20mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 6.3。在一个实施方案中,缓冲液为约25mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.2。在一个实施方案中,缓冲液为约25mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.3。在一个实施方案中,缓冲液为约25mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.4。在一个实施方案中,缓冲液为约25mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.5。在一个实施方案中,缓冲液为约25mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.6。在一个实施方案中,缓冲液为约25mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠,pH 5.7。在一个实施方案中,缓冲液为约25mM的量的

组氨酸乙酸盐或乙酸钠, pH 5.8。在一个实施方案中, 缓冲液为约25mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠, pH 5.9。在一个实施方案中, 缓冲液为约25mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠, pH 6.0。在一个实施方案中, 缓冲液为约25mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠, pH 6.1。在一个实施方案中, 缓冲液为约25mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠, pH 6.2。在一个实施方案中, 缓冲液为约25mM的量的组氨酸乙酸盐或乙酸钠, pH 6.3。

[0574] 制剂可以另外包含约60mM至约240mM的量的蔗糖。在一些实施方案中, 制剂中的蔗糖为约60mM至约230mM、约60mM至约220mM、约60mM至约210mM、约60mM至约200mM、约60mM至约190mM、约60mM至约180mM、约60mM至约170mM、约60mM至约160mM、约60mM至约150mM、约60mM至约140mM、约80mM至约240mM、约90mM至约240mM、约100mM至约240mM、约110mM至约240mM、约120mM至约240mM、约130mM至约240mM、约140mM至约240mM、约150mM至约240mM、约160mM至约240mM、约170mM至约240mM、约180mM至约240mM、约190mM至约240mM、约200mM至约240mM、约80mM至约160mM、约100mM至约140mM、或约110mM至约130mM。在一些实施方案中, 制剂中的蔗糖为约60mM、约70mM、约80mM、约90mM、约100mM、约110mM、约120mM、约130mM、约140mM、约150mM、约160mM、约170mM、约180mM、约190mM、约200mM、约210mM、约220mM、约230mM、或约240mM。

[0575] 在一些实施方案中, 制剂中的抗体浓度为约40mg/ml至约125mg/ml。在一些实施方案中, 制剂中的抗体浓度为约40mg/ml至约120mg/ml、约40mg/ml至约110mg/ml、约40mg/ml至约100mg/ml、约40mg/ml至约90mg/ml、约40mg/ml至约80mg/ml、约40mg/ml至约70mg/ml、约50mg/ml至约120mg/ml、约60mg/ml至约120mg/ml、约70mg/ml至约120mg/ml、约80mg/ml至约120mg/ml、约90mg/ml至约120mg/ml、或约100mg/ml至约120mg/ml。在一些实施方案中, 制剂中的抗体浓度为约60mg/ml。在一些实施方案中, 制剂中的抗体浓度为约65mg/ml。在一些实施方案中, 制剂中的抗体浓度为约70mg/ml。在一些实施方案中, 制剂中的抗体浓度为约75mg/ml。在一些实施方案中, 制剂中的抗体浓度为约80mg/ml。在一些实施方案中, 制剂中的抗体浓度为约85mg/ml。在一些实施方案中, 制剂中的抗体浓度为约90mg/ml。在一些实施方案中, 制剂中的抗体浓度为约95mg/ml。在一些实施方案中, 制剂中的抗体浓度为约100mg/ml。在一些实施方案中, 制剂中的抗体浓度为约110mg/ml。在一些实施方案中, 制剂中的抗体浓度为约125mg/ml。

[0576] 在一些实施方案中, 将表面活性剂添加至抗体制剂。示例性的表面活性剂包括非离子表面活性剂例如聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20、80等)或泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188等)。添加的表面活性剂的量使得其降低所配制的抗体的聚集和/或最小化制剂中颗粒的形成和/或降低吸附。例如, 表面活性剂可以以约0.001%至约0.5% (w/v) 的量存在于制剂中。在一些实施方案中, 表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)为约0.005%至约0.2%、约0.005%至约0.1%、约0.005%至约0.09%、约0.005%至约0.08%、约0.005%至约0.07%、约0.005%至约0.06%、约0.005%至约0.05%、约0.005%至约0.04%、约0.008%至约0.06%、约0.01%至约0.06%、约0.02%至约0.06%、约0.01%至约0.05%、或约0.02%至约0.04%。在某些实施方案中, 表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.005%或约0.005%的量存在于制剂中。在某些实施方案中, 表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.006%或约0.006%的量存在于制剂中。在某些实施方案中, 表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.007%或约0.007%的量存在于制剂中。在某些实施方案中, 表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.008%或约

0.008%的量存在于制剂中。在某些实施方案中,表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.009%或约0.009%的量存在于制剂中。在某些实施方案中,表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.01%或约0.01%的量存在于制剂中。在某些实施方案中,表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.02%或约0.02%的量存在于制剂中。在某些实施方案中,表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.03%或约0.03%的量存在于制剂中。在某些实施方案中,表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.04%或约0.04%的量存在于制剂中。在某些实施方案中,表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.05%或约0.05%的量存在于制剂中。在某些实施方案中,表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.06%或约0.06%的量存在于制剂中。在某些实施方案中,表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.07%或约0.07%的量存在于制剂中。在某些实施方案中,表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.08%或约0.08%的量存在于制剂中。在某些实施方案中,表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.1%或约0.1%的量存在于制剂中。在某些实施方案中,表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.2%或约0.2%的量存在于制剂中。在某些实施方案中,表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.3%或约0.3%的量存在于制剂中。在某些实施方案中,表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.4%或约0.4%的量存在于制剂中。在某些实施方案中,表面活性剂(例如聚山梨醇酯20)以0.5%或约0.5%的量存在于制剂中。

[0577] 在一个实施方案中,该制剂含有上述试剂(例如抗体、缓冲剂、蔗糖、和/或表面活性剂),并且基本上没有一种或多种防腐剂,例如苯甲醇、苯酚、间甲酚、氯丁醇、和苄索氯铵。在另一实施方案中,防腐剂可以包含于制剂中,特别是当制剂是多剂量制剂时。防腐剂的浓度可以在约0.1%至约2%、优选约0.5%至约1%的范围内。一种或多种其他药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂,例如Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol, A.编写(1980)中描述的那些,可以包含于制剂中,条件是它们不会不利地影响制剂的期望的特性。可接受的载体、赋形剂或稳定剂在使用的剂量和浓度下对受体无毒,并且包括其他缓冲剂;助溶剂;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;螯合剂例如EDTA;金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物);可生物降解的聚合物,例如聚酯;和/或形成盐的抗衡离子。本文的示例性的药学上可接受的载体另外包括间质药物分散剂例如可溶性中性-活性透明质酸酶糖蛋白(sHASEGP),例如人可溶性PH-20透明质酸酶糖蛋白,如rHuPH20 (HYLENEX[®], Baxter International, Inc.)。某些示例性sHASEGP和使用方法,包括rHuPH20,在美国专利公开Nos. 2005/0260186和2006/0104968中描述。一方面,sHASEGP与一种或多种其他糖胺聚糖酶例如软骨素酶组合。

[0578] 本文的制剂还可以根据治疗的特定适应症的需要含有多于一种蛋白质,优选具有不会不利地影响其他蛋白质的互补活性的那些。例如,自交联抗体可以与一种或多种其他试剂(例如,化学治疗剂、抗肿瘤剂、或成像剂)组合。

[0579] 在一些实施方案中,评价或测量制剂中抗体的物理稳定性、化学稳定性、或生物活性。本领域内已知的和本文实施例中描述的任何方法可用于评价抗体在制剂中的稳定性和生物活性。例如,抗体在制剂中的稳定性可以通过但不限于以下来测量:尺寸排阻色谱(SEC或SE-HPLC)、成像毛细管等电点聚焦(imaged capillary isoelectric focusing, ICIEF)、肽图分析(peptide mapping)、小体积光阻(small-volume light obscuration, HIAC)分析、和毛细管电泳(CE)技术例如CE-十二烷基硫酸钠(CE-SDS)和CE-聚糖分析。在一些实施方案中,制剂中的抗体在-20℃下稳定至少约6个月、至少约8个月、至少约10个月、至少约12

个月、至少约14个月、至少约16个月、至少约18个月、至少约20个月、至少约21个月、至少约22个月、至少约23个月、至少约24个月、至少约3年、或至少约4年。在一些实施方案中,制剂中的抗体在2℃至8℃(例如5℃)下稳定至少约6个月、至少约8个月、至少约10个月、至少约12个月、至少约14个月、至少约16个月、至少约18个月、至少约20个月、至少约21个月、至少约22个月、至少约23个月、或至少约24个月。在一些实施方案中,贮存后在制剂中,抗体的稳定性(即,抗体单体)通过尺寸排阻色谱测量。在一些实施方案中,贮存后在制剂中,抗体的稳定性(即,抗体单体)通过成像毛细管等电点聚焦测量。在一些实施方案中,在-20℃下贮存至少约6个月、至少约12个月、至少约18个月、或至少约24个月,制剂中的抗体单体的百分比相比于总蛋白质(例如,包括抗体和聚集体)为大于约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%或约95%。在一些实施方案中,在2℃至8℃(例如,5℃)下贮存至少约6个月、至少约12个月、至少约18个月、或至少约24个月,制剂中抗体单体的百分比相比于总蛋白质(例如,包括抗体和聚集体)为大于约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%或约95%。在一些实施方案中,在室温(例如,约15℃至25℃)下搅拌至少约2小时、至少约4小时、至少约6小时、至少约8小时、至少约10小时、至少约12小时、至少约14小时、至少约16小时、至少约18小时、至少约20小时、或至少约24小时后,制剂中抗体单体的百分比相比于总蛋白质(例如,包括抗体和聚集体)为大于约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%或约95%。在一些实施方案中,在-20℃下贮存至少约6个月、至少约12个月、至少约18个月、或至少约24个月,制剂中的总聚集体(例如高分子量物质和低分子量物质)的百分比为小于约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、或约10%中的任意者。在一些实施方案中,在2℃至8℃(例如,5℃)下贮存至少约6个月、至少约12个月、至少约18个月、或至少约24个月,制剂中的总聚集体(例如高分子量物质和低分子量物质)的百分比为小于约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、或约10%中的任意者。在一些实施方案中,在室温下(例如,约15℃至25℃)下搅拌至少约2小时、至少约4小时、至少约6小时、至少约8小时、至少约10小时、至少约12小时、至少约14小时、至少约16小时、至少约18小时、至少约20小时、或至少约24小时后,制剂中的总聚集体(例如高分子量物质和低分子量物质)的百分比为小于约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、或约10%中的任意者。在本文任何实施方案中,稳定的制剂可以贮存在玻璃管瓶(vial)、金属合金容器、或静脉(IV)袋中。在一些实施方案中,金属合金为316L不锈钢或哈氏合金(hastelloy)。

[0580] 要用于体内给予的制剂应为无菌的。这通过在制剂的制备之前或之后通过无菌过滤膜过滤来容易地实现。

[0581] III. 使用方法

[0582] 本文还提供的是自交联抗体的方法和用途。提供的方法是将自交联抗体和其抗原结合片段、任选地包含缀合其上的试剂递送至表达由自交联抗体识别的抗原的细胞和组织

的方法。在一些实施方案中,自交联抗体交联中间位使能性抗体,包括中间位使能性自交联抗体。在一些实施方案中,抗体靶向细胞表面抗原。示例性的抗原包括由细胞或其组织的疾病或病症表达的抗原,或能够进行受体介导的胞吞作用的细胞表面受体。

[0583] A.改变细胞表面抗原的分布的方法

[0584] 提供的是使用包括中间位使能性自交联抗体的自交联抗体靶向细胞表面抗原并产生宿主细胞表面上的那些抗原分布变化的方法。例如,细胞表面抗原例如肿瘤相关抗原、受体例如GPCR、受体酪氨酸激酶、其他信号分子例如CTLA4、和细胞表面蛋白上存在的其他表位的展示,可以通过使用识别那些抗原上的表位的自交联抗体来操纵和/或重组。受体和信号分子的重组可对信号传导途径和细胞反应具有深远影响。

[0585] 在体内,该类型的重组通过细胞-细胞接触发生,其中来自一个细胞的配体结合(engage)另一细胞上的受体,有效地产生多价相互作用。通过该接触点,将受体/配体共定位或彼此接近,产生信号传导“突触”。信号传导突触起始细胞内的翻译后修饰,并且可以例如改变肌动蛋白和微管组织或蛋白质磷酸化,最终导致特定的转录事件。

[0586] 可以以相似的方式使用自交联抗体来改变细胞表面抗原的分布。在一些实施方案中,所述方法增强或增加靶细胞上的细胞表面抗原的共定位、聚集、或簇集。在一些方面,与添加自交联抗体之前或没有添加自交联抗体的情况下、或在没有中间位交联剂的抗体的存在下所观察到的相比,增加为程度、速度、和/或持续时间的增加。具体地,可以给予一个或多个自交联抗体并允许其与缀合的细胞的表面上的靶抗原结合。该作用通过使用两个自交联中间位使能性抗体来说明。该组合允许通过接头与第一中间位使能性抗体的Fab臂融合的一个中间位与第二中间位使能性抗体的Fab臂结合。该结合允许形成连接抗体与其同源抗原结合的复合物。在该情况下,将期望与细胞表面抗原结合的两个自交联中间位使能性抗体的“线性”排列。在一些方面中,中间位能够“锁上(latch-on)”相邻的抗体例如IgG,从而形成“雏菊链”样或网状阵列的与细胞表面抗原结合的自连接(self-linking)抗体。抗体彼此结合,将表面抗原向彼此牵引或交联,有效地改变细胞表面上那些抗原的展示。因此,考虑到肿瘤细胞的高抗原密度,可以将较大的自交联抗体的使用用于例如靶向肿瘤抗原的抗体。

[0587] 在一些实施方案中,自交联抗体或其抗原结合片段的各臂包含与抗体或其片段结合的中间位。如前所述,在一些实施方案中,接头可以与一个或两个重链、一个或两个轻链、或一种或多种重链和轻链的组合连接。因此,在一些实施方案中,自交联抗体上的各中间位可以独立地与一个或多个抗体上的中间位结合位点结合。例如,在一些实施方案中,自交联抗体可以与另一中间位使能性抗体的各臂上的中间位结合位点结合。在一些实施方案中,这改变或增加自交联抗体与其他抗体的结合亲和力。作为另一实例,在一些实施方案中,自交联抗体的各中间位可以与不同的抗体上的中间位结合位点结合。这种结合可以增加相互连接的自交联抗体的数量,这可以进一步改变结合几何结构、表面抗原分布、或抗体-抗原复合物。

[0588] 在不同的实施方案中,自交联抗体可以用来标记特定细胞的免疫反应。在该情况下,与自交联抗体相关的受体的簇集将对T细胞上的FcR呈现“高”浓度的Fc结构域。多个研究已表明Fc结构域可以通过有限数量的点突变来特异性调节,从而引发适当的反应。

[0589] 提供的是递送抗体来增强或增加靶细胞上细胞表面抗原的内化和/或降解的方

法。在一些实施方案中,所述方法通过向细胞给予与一个(或多个)细胞表面抗原特异性结合且包含通过接头与抗体偶联的中间位的一个或多个自交联抗体来进行。在一些实施方案中,抗原的内化和/或降解促进、增强或增加。在一些方面中,与添加自交联抗体之前或没有添加自交联抗体的情况下、或在没有中间位的抗体的存在下所观察到的相比,内化的增加是程度、速度、和/或持续时间的增加。在一些实施方案中,所述方法改变内化或胞内运输。在一些实施方案中,所述方法改变细胞间或胞内信号传导。

[0590] 如在本文提供的某些实施方案中,促进或改变内化速率的可选方法是通过促进或控制细胞结合受体的聚集。在本文的一些实施方案中,使用自交联抗体影响、重演(recapitulated)、或增强或改变共定位、簇集、聚集、内化、和/或胞内运输。本文观察到:与给予包括不含通过接头融合的中间位的抗体的非自交联抗体相比,在给予细胞识别这类受体抗原的自交联抗体后,这种表面受体的簇集和/或内化的差异。在所提供的实施方案中的是自交联抗体,其促进由中间位使能性抗体识别的表面抗原的共定位和簇集,和/或这类抗原的内化/运输/分选,所述抗原包括细胞表面抗原,包括受体。宿主细胞上被迫内化的细胞表面蛋白质对于与其同源配体的相互作用来说将会较少,这会影响宿主细胞对该配体响应的能力。

[0591] 研究已表明,位于细胞膜的颗粒的大小对于内化的一些机制来说是重要的(参见 Biochem J.2004Jan 1;377(Pt 1):159-69;J Nanobiotechnology.2014Feb 3;12:5.doi:10.1186/1477-3155-12-5),这说明连接的配体的大小可以影响一些内化途径。使用自交联抗体将产生与结合至细胞表面抗原的单个抗体相比具有更大颗粒大小的配体的出现。在一些实施方案中,较大的颗粒大小可以增强抗原或细胞表面受体内化。

[0592] 在另一实施方案中,抗体治疗的效力可以通过以下来改变或提高:i)操纵与抗体偶联的中间位对于中间位使能性抗体的中间位结合位点的结合亲和力,ii)选择具有对于靶抗原上的其同源表位的优选结合亲和力的中间位使能性抗体,或iii)操纵两种特性从而优化靶向自交联中间位使能性抗体复合物的寿命以及特异性。具体地,相互作用的寿命与动力学解离速率(kinetic off-rate)相关。在一些实例中,可以设想最长可能寿命将是有利的。在其他情况下,中等寿命($\tau=10\text{ms}$ 至10分钟)将是有利的。在后一情况下,存在在肿瘤组织上过表达的特异性受体(例如,EGFR或Her2),其不仅在肿瘤组织上过表达,也在某些健康组织上表达,尽管是以较低水平(10、100或1000倍)。临床上,与肿瘤结合且不与健康组织结合可为期望的。使用自交联抗体与中等寿命的组合增强选择性。具体地,在正常细胞中发现的低浓度的抗原下,中间位使能性抗体可以与抗原结合。然而,第二中间位使能性抗体与抗原结合的可能性低,防止抗体交联。在具有高浓度的抗原的状态、包括一些疾病状态,相邻的中间位使能性抗体结合抗原的可能性较高,这允许两个或多个自交联抗体连接的抗原之间的桥接(bridging)。

[0593] 如前所述,在一些实施方案中,所述方法提供了细胞表面抗原内化的程度和/或速度增加。当递送抗体从而促进与疾病的进展有关或引起疾病的进展的表面受体或其他表面抗原的下调时,增加的或更快速的内化可以是有利的。例如通过减少细胞表面上的受体或其他表面抗原的量,如通过靶向它们来降解,也可以是有利的。一些这类受体,包括共受体,能够影响或调解细胞信号传导。

[0594] 因此,在一些实施方案中,本文所述的方法可以减少、干扰、或消除有害的细胞信

号传导途径。在一些实施方案中,本文所述的组合物和方法可以将抗原内化增加1.5-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、20-、30-、40-、50-、75-、100-、200-、300-、400-、500-倍以上。在一些实施方案中,本文所述的组合物和方法可以将细胞表面上存在的抗原的量减少1.5-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、20-、30-、40-、50-、75-、100-、200-、300-、400-、500-倍以上。在一些实施方案中,本文所述的组合物和方法可以将抗体内化增加1.5-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、20-、30-、40-、50-、75-、100-、200-、300-、400-、500-倍以上,包括具有低内化速率的抗体的内化。

[0595] 一些情况下,较慢程度或较不快速的内化可以是期望的,例如其中递送抗体从而促进效应子功能例如ADCC和/或补体介导的裂解、和/或从而参与和促进通过细胞表面受体抗原的信号传导的那些。在一些实施方案中,所述方法促进或增强通过细胞表面抗原的信号和/或通过结合的抗体调节的效应子功能的程度。

[0596] 在一些实施方案中,非内化抗原是以下的抗原:其中没有通过接头结合的中间位的单特异性二价抗体的结合导致抗原的不内化,内化程度不大于由代谢更新(turnover)导致的或在不存在对抗原特异性的抗体的情况下的内化程度,或者不大于比由代谢更新导致的或在不存在抗原特异性抗体的情况下的内化程度大2倍的内化程度。在一些实施方案中,与没有通过接头结合的中间位的单特异性二价抗体温育之后的抗原不以比由代谢更新导致的或在不存在抗原特异性抗体的情况下的速率大3-、4-、5-、6-、7-、8-、或9-倍的速率内化。

[0597] 在一些实施方案中,非内化抗原是以下的抗原:其中单独的细胞表面抗原的天然结合伴侣或配体的结合导致抗原的不内化,或内化程度不大于由代谢更新导致的或在不存在结合伴侣或配体的情况下的内化程度,或者不大于比由代谢更新导致的或在不存在配体/结合伴侣的情况下的内化程度大2倍的内化程度。在一些实施方案中,细胞与抗原的天然配体或结合伴侣培养之后抗原不以比由代谢更新或在不存在配体或结合伴侣的情况下的速率大3-、4-、5-、6-、7-、8-、或9-倍的速率内化。在一些实施方案中,抗原在结合没有通过接头或天然配体或结合伴侣结合的中间位的单特异性二价抗体之后以至少10、11、12、13、14、15、或16小时或更多的半衰期内化。

[0598] B. 增加抗体疗法的效力的方法

[0599] 还提供的是将抗体递送至细胞的方法,所述抗体包括包含与其偶联的试剂的抗体。在一些实施方案中,所述方法通过给予细胞一个或多个自交联抗体来进行,所述自交联抗体与一个(或多个)细胞表面抗原特异性结合并包含通过接头与抗体偶联的中间位。

[0600] 在一些实施方案中,所述方法增加通过细胞的抗体内化。例如在ADC或其他用途的情况下,所述其他用途中抗体用于将试剂递送至细胞或者递送抗体从而促进与疾病例如癌症的进展相关或引起疾病例如癌症的进展的表面受体或其他表面抗原的下调,例如通过靶向它们来降解,增加或更快速的内化可以是有利的。

[0601] 在其他实施方案中,提供的方法利用细胞的性质并且改变缀合的生物制剂的内化和分选途径从而有效释放与自交联抗体有关的试剂。如前所述,研究已表明位于细胞膜的颗粒的大小对于内化的一些机制来说是重要的,这表明连接的配体的大小可以影响一些内化途径。使用自交联抗体将产生与结合至细胞表面抗原的单个抗体相比具有更大颗粒大小的配体的出现。

[0602] 还提供的是这类自交联抗体在递送中间位包括游离中间位、包括多价中间位和融合至其他蛋白质或蛋白质结构域的中间位中的方法和用途。例如在治疗和成像方法中,一些中间位可以与试剂偶联。示例性的方法是影响试剂的递送的那些,所述试剂例如治疗剂或成像剂,与包括多价中间位、任选地包括不通过接头融合至抗体的中间位的中间位偶联。

[0603] 识别在靶细胞的表面上丰富的特异性抗原的一些潜在地有用的抗体是“内化不良的”(Matzku等人Int.J.Cancer.1988 2:11-14;Reilly等人Clin.Pharmacokinet.1995 28:126-142)。不良或次优的内化减少了胞内递送和靶器官或组织中的积累(Matzku等人Int.J.Cancer.1988 2:11-14;Reilly等人Clin.Pharmacokinet.1995 28:126-142)。因此,这些“内化不良的”抗体对于胞内靶向不是优选的。因此,存在对增强抗体靶向和通过细胞内化的抗体系统的需要。

[0604] 一些抗体在进入细胞后发挥治疗效果。在一些实施方案中,增加或更快速的内化可以增加抗体的功效或效力。因此,在一些实施方案中,可以使用较低的剂量来实现相同的治疗效果。在一些实施方案中,使用1.5-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、20-、30-、40-、50-、75-、100-、200-、300-、400-、或500-倍少的药物,给予自交联抗体可以实现与单独给予抗体相同的治疗效果。

[0605] 在一些实施方案中,增加的或更快速的内化导致抗体至内体的增加的或更快速的递送。一些抗体包含接头,所述接头包含蛋白水解切割位点。接头可以缀合至试剂,包括成像剂或治疗剂,其然后在内化时通过抗体释放。在一些实施方案中,接头剪切在内体或溶酶体中发生。因此,抗体至内体或溶酶体的增加的或更快速的递送可以增加抗体的功效或效力。

[0606] 在一些实施方案中,中间位、接头、或抗体与例如化学治疗剂、细胞毒素、或放射性标记剂等的治疗剂或诊断剂偶联,例如用于ADC或放射免疫疗法(RIT)。在一些实施方案中,本文所述的方法用于增强试剂的递送或用于抗体介导的向表达由抗体靶向的抗原的细胞或组织的递送的其他方法。在一些实施方案中,所述方法的优点在于,在非内化抗原例如癌胚抗原(CEA)、肿瘤相关糖蛋白(TAG-72)、KSI/4的情况下,它们促进簇集,因此促进抗原、结合至抗原的抗体、和与抗体连接的试剂的内化(参见Schmidt等人,Cancer Immunol Immunother.Dec 2008;57(12):1879-1890;Myer等人Cancer Res 1993;53:3956-3963)。

[0607] 相似地,对于缀合至各种试剂例如成像剂的抗体,簇集或共定位细胞和/或内化表面抗原的能力可以是重要的。例如,药物缀合的生物制剂例如抗体-药物缀合物(ADC)通常设计为目标是在靶组织内、通常在靶组织的细胞或靶细胞例如肿瘤细胞内选择性递送试剂例如活性药物。靶向生物制剂例如抗体通常设计成优选与目标细胞结合;与仅在靶细胞或组织和/或以非常低的量或很少地存在于其他组织上的抗原选择性结合,可为特别期望的。特别是对于直接靶向疾病细胞例如肿瘤细胞的药物缀合的抗体,试剂缀合的抗体在与细胞表面上的靶抗原结合后在靶细胞内内化可为期望的或重要的。参见例如Trail等人,Antibodies 2013,2,113-129;H.L.Perez,等人,Drug Discov Today(2013)。在一些情况下,导致抗原的内化的抗体在放射免疫疗法(RIT)的背景下也是期望的。参见Boudousq V等人,PLoS ONE 8(7):e69613(2013)。通常,缀合的试剂例如药物在靶细胞内释放并为活性的。在一些情况下,例如在对肿瘤环境特异的某些胞外基质组分和/或抗原的靶向中,内化可为不必需的。参见Ackerman等人,Cancer Immunol Immunother.Jul 2008;57(7):1017-

1027。

[0608] 在一些实施方案中,提供的方法利用肿瘤细胞的性质并且改变缀合的生物制剂的内化和分选途径从而有效地释放试剂。在一些实施方案中,所述方法影响抗原和/或中间位使能性抗体的共定位、簇集、聚集、内化、和/或胞内运输或分选,和/或其重演或增强或改变。本文观察到的是与给予细胞后的非自交联抗体相比,自交联抗体的簇集和/或内化的不同。

[0609] 尽管成功开发TDM1、即作为KADCYLA®市售的抗Her2ADC,但只有小部分的缀合的药物(~2%)递送至肿瘤。这种低递送率的确切原因尚不清楚,然而,这可能源于细胞利用的不同的内化途径(例如,笼形蛋白介导的胞吞作用和/或细胞膜穴样凹陷介导的胞吞作用和/或巨胞饮作用(macropinocytosis))以及胞吞的材料一旦在细胞内的途径(再循环内体或次级内体或溶酶体)。通过二硫化物接头缀合至抗体的药物可以由于细胞质的还原环境释放。可选地,一些药物缀合物例如奥瑞斯他汀,可以通过在内体小泡(endosomal vesicle)中活跃的特定蛋白酶释放。使用不同接头的其他研究表明溶酶体是释放药物的有效方式,其独立于缀合化学。但是二硫化物在血清中可减少并且蛋白酶可以在健康组织中为活性的。在一些实施方案中,提供的方法、抗体(包括自交联抗体)、和中间位提供如下改进,例如试剂如毒素的更特异性的和有效的递送从而治疗疾病。

[0610] 在肿瘤免疫疗法中,与肿瘤特异性相反,许多抗原仅与肿瘤相关或在肿瘤细胞/环境上以更高水平表达。例如,尽管Her2和EGFR在例如Her2+乳腺癌和结直肠癌等的肿瘤组织中显著过表达,但它们也在健康组织中表达,这可导致脱靶(on-target, off-tissue)毒性。其他类型的抗原(例如肿瘤特异性抗原和癌胚抗原类(oncofetal antigens),如癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA))仅在肿瘤组织中和/或最低限度地或仅在某些发育阶段表达。识别相同抗原上的独特表位的单克隆抗体(mAb)的组合可以产生协同效应,包括增强各种抗体效应子功能(例如,ADCC、补体依赖性裂解、信号传导抑制)、增强细胞死亡、以及在靶向癌症的抗体的情况下增强肿瘤生长抑制。参见例如Dechant M等人,“Complement-dependent tumor cell lysis triggered by combinations of epidermal growth factor receptor antibodies,”Cancer Res, 2008 Jul 1; 68(13):4998-5003; Scheuer W等人,“Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models,”Cancer Res, 2009 Dec 15; 69(24):9330-6; Cardarelli PM等人,“Binding to CD20 by anti-B antibody or F(ab')₂ is sufficient for induction of apoptosis in B-cell lines,”Cancer Immunol Immunother, 2002 Mar; 51(1):15-24. Epub 2001 Dec 18。

[0611] 在一些方面中,使用自交联抗体而不是双特异性抗体,例如从而与中间位使能性抗体组合实现协同作用。在一些方面中,与使用识别相同抗原上的两个独立的表位的双特异性抗体相比,自交联抗体提供优势。例如,当与生产双特异性抗体相比时,生产自交联抗体可以是更有效的和更具成本效益。在一些方面中,自交联抗体还相对地更容易靶向疾病部位,例如肿瘤。鉴于中间位结合位点的性质(在中间位结合位点内,与抗体CDR分开)、和本文提供的用于中间位使能任何选择的抗体的广泛适用的方法,自交联抗体和中间位使能性抗体还具有容易地适用于大范围的治疗性抗体的优点,而不需要产生具有治疗上可接受特性的双特异性抗体,以及其开发的相关的和显著的成本。

[0612] 在一些实施方案中,化合物和方法用于得到协同性肿瘤抑制(Kamat,V.,等人,Cancer Biol Ther 7,726-733(2008);Koefoed K,等人(2011)MAbs 3(6):584-595;Spangler JB,等人(2010)Proc Natl Acad Sci USA 107(30):13252-13257),如在曲妥珠单抗-帕妥珠单抗(pertuzumab)组合中观察到的(Baselga J,等人(2012).N Engl J Med 366(2):109-119)。在一些实例中,自交联抗体作为第二“mAb”-样分子起作用,但是具有能够与任何相容的中间位使能性抗体配对的灵活性。在一些方面中,这降低了识别和开发第二治疗性mAb的成本。在一些实施方案中,多价中间位变体(例如,通过改变化合价和/或接头几何结构产生)进一步增强特异性和协同效应。

[0613] 类似地,在一些实施方案中,各自与在相同细胞的表面上表达的不同的抗原特异性结合的两个自交联中间位使能性抗体,代替二价抗体使用。在一些实施方案中,方法提供增强的抗原(例如受体)聚集、和/或某种水平的聚集,而不论细胞表面上两种抗原相对于彼此的密度之比或存在。在一些方面中,所述方法增强抗原的细胞表面簇集和/或共定位。在一个实施方案中,两个以上的自交联抗体用于与识别多种不同抗原一起实现这种簇集。因此,在一些实施方案中,与簇集将仅在抗体的各臂结合其各自的抗原时发生的双特异性抗体相比,这种实施方案中的簇集可以甚至在由抗体之一结合的抗原与由另一抗体结合的抗原相比以较高的密度在细胞表面上呈现时实现。另外,在一些实施方案中,使用两种自交联抗体还可以增强在两种细胞表面抗原之间的距离超过双特异性抗体的两个臂之间的距离时的效力。在这类实施方案中,如上所述,可以改变接头长度从而适应细胞表面抗原之间的实际的或预期的距离。

[0614] 在一些实施方案中,自交联抗体提供超过二价抗体的优点和/或二价抗体的改进。在一些实施方案中,自交联抗体为双特异性中间位使能性抗体,与单独使用双特异性抗体相比,例如增强两种抗原例如由双特异性抗体的不同臂结合的细胞表面抗原的聚集,例如增强亲和力、由抗体诱导的信号传导、效应子功能、和/或内化。因此,在一些方面中,例如通过引起与单独的双特异性抗体相比额外程度的簇集,自交联双特异性中间位使能性抗体提供增加水平的效力。

[0615] 提供的抗体和结合化合物(例如中间位)具有实际实用性,并且在一些实施方案中可以克服与可用的基于mAb的技术相关的障碍。在一些实施方案中,提供的化合物和方法解决了非天然试剂例如暴露可为抗原性的新表面而可产生抗原性的问题的,和/或关于在生产这类分子中的稳定性和可扩展性的担心(Nelson AL(2010)Antibody fragments:hope and hype.MAbs 2(1):77-83)。西妥昔单抗在临床中成功地使用,并且是稳定的并大规模生产。在一些实施方案中,内衬(line)中间位结合位点的残基的独特组合在序列上是远隔的(即,不可能为肽T细胞表位)并且位于深腔内(即,不可能为表面暴露的B细胞表位)。因此,在一些实施方案中,含有中间位结合位点的mAb不是免疫原性的。

[0616] 在一些实施方案中,中间位结合位点用作特定的缀合点,用于避免通常影响通过可用方法开发有效ADC的异质性和缀合效力的问题。在一些实施方案中,携带毒素的中间位可以将反应性化学物质引导至Fab腔,有利于特异性和单位化学计量。

[0617] 在一些方面中,例如当考虑多价方法时((Mammen M,Choi S,&Whitesides G(1998)Polyvalent interactions in biological systems:Implications for design and use of multivalent ligands and inhibitor.Angew.Chem.,Int.Ed.Eng 37:

2755)), 中间位 (例如cQFD和cQYN中间位) 的中等亲和力是有利的, 在一些实施方案中, 使用不同的非天然氨基酸、环化策略、和/或筛选方法从而提高亲和力和/或药物代谢动力学/药效学/毒性。如本文所示, 在一些实施方案中, 同样可以定制中间位结合位点从而适应中间位的变化。

[0618] C. 治疗和诊断用途以及药物组合物

[0619] 在一个实施方案中, 使用自交联抗体从而递送治疗剂、诊断剂 (例如成像剂), 或其组合, 用于治疗、诊断 (例如成像) 疾病或病症。自交联抗体-药物缀合物可以用于将治疗导向可以通过治疗性抗体靶向的疾病或病症中的特定种类的细胞或细胞群的方法。这种治疗方法可以包括通过任何合适的给予途径向具有疾病或病症的受试者给予治疗有效量的药物组合物。药物组合物可以包括自交联抗体或其功能性片段。

[0620] 在一些实施方案中, 提供的自交联抗体和其复合物用于治疗、诊断或成像疾病或病症, 包括可使用治疗性抗体治疗或靶向的任何癌症、疾病或其他病症。癌症通过积极地抑制免疫系统来避免免疫监视。设想用于抵消该免疫抑制的一种方法是通过使用由肿瘤细胞独特表达或过表达的抗原的表位的疫苗接种。例如, 阻断信号传导通路、隔离生长因子和/或诱导免疫反应的自交联抗体已在临床上成功实施来治疗癌症和其他疾病。

[0621] 因此, 疾病和病症包括任何癌症, 以及其他疾病和病症, 包括使用治疗性单克隆抗体 (mAb) 靶向的那些, 包括但不限于白血病和淋巴瘤 (其可使用例如阿仑单抗、贝妥莫单抗、吉妥珠单抗、林妥珠单抗、FBTA05、替伊莫单抗 (ibritumomab tiuzetan)、奥法木单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗的自交联形式 (version) 治疗或成像), 乳腺癌 (其可使用例如曲妥珠单抗、阿德木单抗、厄马索单抗的自交联形式治疗或成像), 前列腺癌 (其可使用例如阿德木单抗、卡罗单抗喷地肽、艾瑞西珠单抗的自交联形式治疗或成像), 结直肠癌 (其可使用例如拉贝珠单抗、帕尼单抗、喷替酸阿妥莫单抗 (altumumab pentetate)、伏妥昔单抗的自交联形式治疗或成像), 胃肠癌 (其可使用例如阿西莫单抗 (arcitumumab)、卡妥索单抗的自交联形式治疗或成像), 卵巢癌 (其可使用例如阿巴伏单抗、卡妥索单抗、艾瑞西珠单抗、伊戈伏单抗、奥戈伏单抗的自交联形式治疗或成像), 肺癌 (其可使用例如麻安莫单抗 (anatumumab mafenatox) 的自交联形式治疗或成像), 胰腺癌 (其可使用例如替坦司可利妥珠单抗的自交联形式治疗或成像), 肾癌 (其可使用例如吉利妥昔单抗的自交联形式治疗或成像), 黑色素瘤 (其可使用例如艾瑞西珠单抗、易普利单抗、TRBS07的自交联形式治疗或成像), 胶质瘤 (其可使用例如尼妥珠单抗的自交联形式治疗或成像), 骨转移 (其可使用例如地诺单抗的自交联形式治疗或成像), 头颈癌 (其可使用例如扎芦木单抗的自交联形式治疗或成像), 心血管疾病 (其可使用例如阿昔单抗的自交联形式治疗或成像), 自身免疫失调 (其可使用例如阿达木单抗、英夫利昔单抗的自交联形式治疗或成像), 风湿性关节炎 (其可使用例如阿利珠单抗、戈利木单抗、英夫利昔单抗的自交联形式治疗或成像), 移植排斥 (其可使用例如巴利昔单抗、达克珠单抗、莫罗单抗-CD3的自交联形式治疗或成像), 克罗恩病 (其可使用例如赛妥珠单抗、芳妥珠单抗、那他珠单抗、英夫利昔单抗、维西珠单抗的自交联形式治疗或成像), 血红蛋白尿 (其可使用依库利珠单抗的自交联形式治疗或成像), 牛皮癣 (其可使用例如依法利珠单抗、英夫利昔单抗、优特克单抗的自交联形式治疗或成像), 多发性硬化 (其可使用例如那他珠单抗、优特克单抗的自交联形式治疗或成像), 哮喘 (其可使用例如贝纳利珠单抗、美泊利单抗、奥玛珠单抗的自交联形式治疗或成像), 呼吸道合胞体病毒 (RSV)

(其可使用例如帕利珠单抗的自交联形式治疗或成像), 黄斑变性(其可使用例如兰尼单抗的自交联形式治疗或成像), 阑尾炎(其可使用例如法索单抗的自交联形式治疗或成像)和可以用抗体靶向或治疗的任何其他病症。以上列出的抗体和相关疾病或失调仅为示例, 并不限制平台。

[0622] 在某些实施方案中, 中间位使能性自交联抗体可以由一个或多个游离中间位、中间位变体、多价中间位栓系剂(tethering agent)或多价中间位变体栓系剂结合。这类中间位可以以治疗有效量缀合至一种或多种成像剂、治疗上有效的试剂或化合物或两者。给予由中间位或其变体结合的中间位使能性自交联抗体和治疗上有效的化合物可以治疗、预防、诊断或监测疾病或病症。与中间位使能性mAb偶联的多价中间位的这类高亲和力和缀合提供高度通用的平台技术, 其将显著地提高基于mAb的治疗学和成像方法从而治疗和检测疾病。

[0623] 在一些实施方案中, 提供的方法和化合物用于抗体工程、抗体-药物缀合物(ADC)、抗体定向的酶前药疗法(antibody-directed enzyme prodrug therapies, ADEPT)、免疫系统衔接(immune system engagement)(例如, Fc修饰(Desjarlais JR&Lazar GA (2011) Modulation of antibody effector function. *Exp Cell Res* 317 (9):1278-1285), 趋化因子融合, 双特异性T细胞衔接子(engager)(Wolf E, Hofmeister R, Kufer P, Schlereth B, & Baeuerle PA (2005) BiTEs: bispecific antibody constructs with unique anti-tumor activity. *Drug Discov Today* 10 (18):1237-1244)和疾病成像(例如, 免疫PET和预靶向放射性核素成像(Goldenberg DM, 等人(2012) Pretargeted molecular imaging and radioimmunotherapy. *Theranostics* 2 (5):523-540; Pagel JM, 等人(2006) Comparison of a tetravalent single-chain antibody-streptavidin fusion protein and an antibody-streptavidin chemical conjugate for pre-targeted anti-CD20 radioimmunotherapy of B-cell lymphomas. *Blood* 108 (1):328-336)。

[0624] 在一些方面中, 提供的方法和化合物克服了在可用的这类方法中观察到的问题, 所述方法例如使用基因序列的翻译后化学修饰或操纵的那些, 其可以例如导致对治疗和成像应用有害的不期望的后果。例如, 在使用可用方法将细胞毒素靶向至疾病部位的ADC的情况下, 毒素(通常涉及mAb上的赖氨酸、还原的半胱氨酸、或糖)的化学缀合可产生非均质混合物, 其可不利地影响mAb的特异性和稳定性并且改变所述mAb的生物分布。

[0625] 在其他实施方案中, 提供了成像肿瘤或其他组织的方法。在这类方法中, 用成像剂标记的自交联抗体通过任何合适的给予途径给予, 并且将与结合至靶肿瘤或组织的治疗性抗体结合。成像剂的实例包括但不限于放射性标记(例如, ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 、 ^{166}Ho 、和 ^{153}Sm)、金属或磁性标记(例如, 金、铁、钆)、生物素、螯合剂(例如, 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸("DOTA"))或任何上述试剂。在一个实施方案中, 本文所述的方法使用的成像剂为DOTA。

[0626] 作为另一实例, 将mAb的大小减小至Fab片段(例如, 单链Fab可变结构域(scFv))来促进肿瘤穿透并且增强使用可用方法的成像, 可以降低化合价, 并因此与原始mAb相比, 影响亲和力和组织特异性两者。在其他情况下, 使用可用方法, 作为增强检测的预靶向成像方案的部分, 缀合有的链霉抗生物素蛋白或通过支架拼接(stitched)到一起(例如, "对接和锁定(lock-and-dock)")的多种Fab/scFv的mAb可为免疫原性的, 在血清中不稳定, 并且技

术上生产困难并且昂贵,特别是在临床使用所需的量级上。在一些实施方案中,例如通过提供用于癌症以及其他疾病和病症的可选的mAb平台和改进的mAb系递送系统,提供的化合物和方法在克服这类困难中 useful。

[0627] D. 调节自交联抗体的作用

[0628] 还提供的是改变具有游离中间位的自交联抗体的作用的方法。在一些实施方案中,游离中间位可以与融合至自交联抗体的中间位竞争与中间位结合位点结合。通常,所述方法包括将中间位使能性抗体的中间位结合位点与游离中间位接触。中间位结合位点和游离中间位之间的结合可以占据中间位结合位点,由此抑制、降低、或防止来自自交联抗体的中间位与中间位结合位点接触或结合。在一些实施方案中,游离中间位可以取代或破坏通过接头融合至自交联抗体的中间位。因为中间位和中间位结合位点之间的结合通常是非共价的,这类结合可以是暂时的或可逆的。

[0629] 在一些实施方案中,所述方法逆转或降低自交联抗体的作用。这类作用包括例如逆转或降低自交联抗体改变细胞表面抗原的分布、共定位、或内化的能力。这类作用还包括例如逆转或降低自交联抗体改变或增加抗体内化的速率、抗体效力,或减少实现期望的治疗效果所需要的抗体疗法的剂量的能力。

[0630] 作为示例性优点,这类方法可以允许随时间调节某些治疗。例如,在一些实施方案中,给予具有长半衰期的自交联抗体,但是抗体的作用通过给予具有较短半衰期的游离中间位来调节。在一些实施方案中,游离中间位的较短半衰期允许抗体自交联的暂时抑制,直到游离中间位水平由于降解或清除而降低。当游离中间位水平降低时,肽对于抑制自交联较不有效,自交联可以恢复。根据游离中间位的结构和使用其的条件,这类半衰期可以为数分钟、数小时、数天、数周。

[0631] 这些作用可以用于调节或最小化可以是包括自交联抗体疗法的抗体疗法的副作用的副作用。例如,在一些实施方案中,游离中间位在给予自交联抗体的同时、不久之前、或不久之后给予。在一些实施方案中,所述方法包括使用包含自交联抗体和游离中间位两者的组合物、或包含自交联抗体的第一组合物和包含游离中间位的第二组合物。在一些实施方案中,在抗体与其同源抗原结合之前,游离中间位减少或防止自交联,因此减少或防止聚集。在一些实施方案中,这可以减少血液中发生的自交联的量,可以减少可沉积于毛细血管中的自交联抗体的量。在一些实施方案中,减少自交联和聚集减少了通过肾或肝清除的抗体的量。因此,给予自交联抗体和游离中间位,包括例如比自交联抗体具有更短的半衰期的游离中间位肽,可以暂时减少或延迟自交联。这类减少或延迟可以留出自交联抗体在开始与其他抗体自交联之前与其同源抗原结合的时间,由此减少不旨在作为抗体靶标的血管、组织或器官中的自交联或聚集。

[0632] 在另一示例性方法中,可以将游离中间位给予已经接受自交联抗体的受试者从而逆转、减少、或改变自交联抗体的作用。这种方法可以用于减少由自交联抗体引起的治疗效果或副作用。在一些实施方案中,暂时控制自交联可以是有用的。如前所述,自交联抗体可以用于改变抗原在细胞表面上的分布或增加抗体或抗原内化的速率。在一些实施方案中,通过减少或抑制自交联来控制或减少这些作用可以是有利的。这种方法可以包括给予游离中间位。

[0633] 在一些实施方案中,游离中间位具有长半衰期,由此永久或半永久地改变自交联。

在一些实施方案中,给予具有比自交联抗体的半衰期更短的半衰期的游离中间位。在一些实施方案中,给予具有短半衰期的游离中间位导致自交联的暂时减少或抑制。在一些实施方案中,受试者接受多种游离中间位给予。这类给予可以作为“加强剂量”递送,从而延长或扩展游离中间位的抑制或减少作用。可选地,这些给予可以经较长时间递送,由此允许抗体的自交联能力随时间抑制和恢复。在这类实施方案中,高水平的游离中间位可以抑制自交联。随着游离中间位清除或降解,更少的游离中间位可用来占据自交联抗体的中间位结合位点,从而恢复抗体自交联。随后给予其他游离中间位肽可再次减少或抑制抗体自交联。

[0634] 在一些实施方案中,通过给予较高或较低剂量的游离中间位调节自交联的抑制或减少的程度。在一些实施方案中,给予更大剂量的游离中间位将具有比更小剂量更大的抑制作用。这种剂量可以计算例如作为游离中间位与自交联抗体的比、作为产生治疗效果达期望的时长所需要的量、作为相对或绝对IC50、或作为通过重量或体积计算的量。

[0635] 在一些实施方案中,可以通过给予具有对中间位结合位点的特定亲和力的游离中间位来调节自交联的抑制或减少的程度。例如,在一些实施方案中,具有高亲和力的游离中间位比具有较低亲和力的游离中间位对抑制或减少自交联具有更高、更强、或更长的作用。在一些实施方案中,具有较高亲和力的游离中间位结合中间位结合位点比具有较低亲和力的游离中间位更强或具有更长的解离速率。在一些实施方案中,与实现相同作用所需的具有较低亲和力的游离中间位的量相比,可以用更低量的具有较高亲和力的游离中间位减少或抑制抗体自交联。

[0636] 在一些实施方案中,具有较低亲和力的游离中间位可以用于对自交联具有更适度的或暂时的作用。在一些实施方案中,这类中间位可以用于调节特定抗体疗法的效力。

[0637] 在一些实施方案中,给予游离中间位多次,包括例如任选地2、3、4、5、6、7、8、9、10次或更多次。在一些实施方案中,经数分钟、数小时、数天、数月、或数年的时间段进行给予。在一些实施方案中,给予多个游离中间位,所述多个可以包含相同或不同的游离中间位。例如,在一些实施方案中,第一游离中间位可以包含对中间位结合位点的第一亲和力,第二游离中间位可以包含对中间位结合位点的第二亲和力。第一和第二游离中间位的半衰期或IC50可以不同。给予第一和/或第二游离中间位可以允许改变中间位自交联的其他机制。

[0638] IV. 给予方法

[0639] 根据公知的方法,例如静脉内给予(例如,作为大丸剂或通过经一段时间连续输注),通过肌内、腹膜内、脑脊髓内(intracerebrospinal)、皮下、关节内、滑膜内、鞘内、口服、局部、或吸入途径,将制剂给予需要用抗体治疗的哺乳动物,优选人。在一个实施方案中,通过静脉内给予将制剂给予哺乳动物。为了这种目的,可以例如使用注射器或通过IV管线(line)注射制剂。在一个实施方案中,通过皮下给予将制剂给予哺乳动物。

[0640] 抗体的合适的剂量(“治疗有效量”)将例如取决于要治疗的病症、病症的严重性和进程、给予抗体是否用于预防或治疗目的、先前的治疗、患者的临床病史和对抗体的反应、使用的抗体的种类、和主治医师的判断。将抗体一次或经一系列治疗合适地给予患者,并且可以在从诊断开始的任何时间处给予患者。可以将抗体作为唯一治疗或与在治疗所述病症中有用的其他药物或疗法共同给予。

[0641] 作为一般提议,无论通过一次或多次给予,给予人的治疗有效量的抗体将在约0.01至约50mg/kg患者体重的范围内。在一些实施方案中,使用的抗体例如每天给予约

0.01至约45mg/kg、约0.01至约40mg/kg、约0.01至约35mg/kg、约0.01至约30mg/kg、约0.01至约25mg/kg、约0.01至约20mg/kg、约0.01至约15mg/kg、约0.01至约10mg/kg、约0.01至约5mg/kg、或约0.01至约1mg/kg。在一些实施方案中,抗体以15mg/kg给予。然而,其他剂量方案可以是有益的。在一个实施方案中,将本文所述的自交联抗体以约100mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg、约1300mg或约1400mg的剂量在21天循环的第1天给予人。剂量可以作为单剂量或多剂量(例如2或3剂量)给予,例如输注。与单次治疗相比,以组合治疗给予的抗体的剂量可以减少。该疗法的进展通过常规技术容易地监测。

[0642] 在一些实施方案中,疾病或失调为癌症。在一些实施方案中,癌症为局部晚期或转移的。在一些实施方案中,癌症选自由以下组成的组:实体肿瘤、血液癌症、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、结直肠癌、胃癌、胶质瘤、头癌、白血病、肝癌、肺癌(例如、非小细胞肺癌)、淋巴瘤、骨髓瘤、颈癌、卵巢癌、黑色素瘤、胰腺癌、肾癌、唾液腺癌、胃癌、胸腺上皮癌、甲状腺癌、以及头部和颈部的鳞状细胞癌。

[0643] 在一些实施方案中,疾病或失调为感染。在一些实施方案中,感染为持续性感染。在一些实施方案中,感染为病毒感染、细菌感染、真菌感染、蠕虫感染、或原生动物感染。在一些实施方案中,病毒感染选自由以下组成的组:巨细胞病毒,埃巴病毒,乙型肝炎、丙型肝炎病毒,疱疹病毒,麻疹病毒,流感,人免疫缺陷病毒,人类T淋巴细胞病毒,淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒,呼吸道合胞体病毒,和/或鼻病毒。在一些实施方案中,细菌感染选自由以下组成的组:螺杆菌属(*Helicobacter* spp.)、分枝杆菌属(*Mycobacterium* spp.)、卟啉单胞菌属(*Porphyromonas* spp.)、衣原体菌属(*Chlamydia* spp.)、沙门氏菌属(*Salmonella* spp.)、李斯特菌属(*Listeria* spp.)、链球菌属(*Streptococcus* spp.)、嗜血杆菌属(*Haemophilus* spp.)、奈瑟菌属(*Neisseria* spp.)、克雷伯氏菌属(*Klebsiella* spp.)、疏螺旋体属(*Borrelia* spp.)、拟杆菌属(*Bacterioides* spp.)、和密螺旋体属(*Treponema* spp.)。在一些实施方案中,原生动物感染选自由以下组成的组:利什曼原虫属(*Leishmania* spp.)、恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)、血吸虫属(*Schistosoma* spp.)、弓形虫属(*Toxoplasma* spp.)、锥体虫属(*Trypanosoma* spp.)、和带绦虫属(*Taenia* spp.)。在一些实施方案中,真菌感染选自由以下组成的组:芽生菌病、球孢子菌病、组织胞浆菌病、念珠菌病、隐球菌病、曲霉病、毛菌病和肺孢子虫病。

[0644] 在一些实施方案中,疾病或失调为炎性疾病。在一些实施方案中,所述炎性疾病选自由以下组成的组:急性播散性脑脊髓炎、阿狄森病、阿尔茨海默病、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征(antiphospholipid antibody syndrome)、动脉粥样硬化、自体免疫性溶血性贫血、自体免疫性肝炎、关节炎、贝切特病、贝格尔病、大疱性类天疱疮、乳糜泻、恰加斯病、胆管炎、克罗恩病、皮肤炎、1型糖尿病(Diabetes mellitus type 1)、肾小球肾炎、古德帕斯彻综合征、移植物抗宿主病、格雷夫斯病、格-巴综合征、桥本病、荨麻疹、高IgE综合征、特发性血小板减少性紫癜、红斑狼疮、狼疮肾炎、多发性硬化、重症肌无力、器官移植排斥、帕金森病、天疱疮、恶性贫血、多肌炎、原发性胆汁性肝硬变、牛皮癣、雷诺综合征、风湿性关节炎、硬皮病、斯耶格伦综合征、颞动脉炎、甲状腺炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、脉管炎、和韦格纳肉芽肿病。

[0645] 在一些实施方案中,含有抗体的制剂可以与另一治疗剂共同给予受试者或个体来

治疗疾病或失调。例如,为了治疗癌症,本文所述的自交联抗体制剂可以与另一抗癌治疗(例如,化学疗法或不同的抗体治疗)共同给予。

[0646] V. 制品或试剂盒

[0647] 本文还提供的是制品或试剂盒,其包含容纳本文所述的任何实施方案的水性药物制剂的容器,并且任选地提供其使用说明。合适的容器包括例如,瓶(bottle)、管瓶(vial)、袋和注射器。容器可以从多种材料例如玻璃、塑料(例如聚氯乙烯或聚烯烃)、或金属合金(例如不锈钢或哈氏合金)形成。示例性容器为300cc金属合金容器(例如用于在-20℃下贮存)。另一示例性容器可为10-50cc玻璃管瓶(例如用于在2-8℃在贮存)。例如,容器可为10cc、15cc、20cc、或50cc玻璃管瓶。容器容纳制剂,并且在容器上或与容器相关的标签可以指示使用说明。制品可以另外包括其他从商业和使用者的角度期望的材料,包括其他缓冲液、稀释液、过滤器、针、注射器、和具有使用说明的包装插页。在一些实施方案中,制品另外包括一种或多种其他试剂(例如,化学治疗剂、和抗肿瘤剂)。一种或多种试剂的合适的容器包括例如,瓶、管瓶、袋和注射器。

[0648] 已经参考实施方案和说明性实例描述了本发明,本领域技术人员可以理解所描述和示出的对本发明的修改,其不脱离说明书中公开的本发明的精神和范围。列出实施例以帮助理解本发明,但不旨在并且不应解释为以任何方式限制其范围。所述实例不包括常规方法的详细描述。这类方法是本领域普通技术人员广泛公知的,并在很多出版物中描述。此外,上文和下述实施例中引用的所有参考文献都以全部内容通过引用并入本文,如在本文中完全阐述一样。

[0649] 以下文献以全部内容通过引用并入本文用于所有目的:美国申请序列号61/597,708,2012年2月10日递交;美国申请序列号13/270,207,2011年10月10日递交,现为美国专利No.8,658,774;国际申请号PCT/US2011/055656,2011年10月10日递交;国际申请号PCT/US12/32938,2012年4月10日递交;美国申请序列号13/443,804,2012年4月10日递交,现为美国专利No.8,962,804;美国申请序列号61/749,830,2012年2月10日递交,和美国申请序列号13/764,762,2013年2月11日递交。

[0650] VI. 定义

[0651] 如本文所用的“抗体”,指的是与抗原或表位特异性结合、或免疫反应性的免疫球蛋白,并且包括多克隆和单克隆抗体两者,以及功能性抗体片段,包括但不限于片段抗原结合(Fab)片段、F(ab')₂片段、Fab'片段、Fv片段、重组IgG(rIgG)片段、单链可变片段(scFv)和单结构域抗体(例如,sdAb、sdFv、纳米抗体(nanobody))片段。术语“抗体”包括基因工程或其他修饰形式的免疫球蛋白,例如内体(intrabodies)、肽体、嵌合抗体、完全人抗体、人源化抗体、中间位使能性抗体和异缀合物(heteroconjugate)抗体(例如,双特异性抗体、双抗体、三抗体、四抗体、串联二-scFv、串联三-scFv)。除非另有说明,术语“抗体”应理解为涵盖其功能性抗体片段。

[0652] 术语“互补决定区”和“CDR”在本领域内已知是指抗体可变区内氨基酸的非连续序列,其赋予抗原特异性和结合亲和力。通常,在各重链可变区内存在三个CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3),和在各轻链可变区内存在三个CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。“框架区”和“FR”在本领域内已知是指重链和轻链的可变区的非CDR部分。通常,在各重链可变区内存在四个FR(FR-H1、FR-H2、FR-H3、和FR-H4),在各轻链可变区内存在四个FR(FR-L1、FR-L2、FR-L3、和

FR-L4)。

[0653] 给定的CDR或FR的精确的氨基酸序列边界可以使用包括由以下描述的那些在内的多种广泛公知的方案的任意者来容易地确定:Kabat等人(1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”第5版.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(“Kabat”编号方案)、Al-Lazikani等人,(1997) JMB 273,927-948 (“Chothia”编号方案)、MacCallum等人,J.Mol.Biol.262:732-745(1996),“Antibody-antigen interactions:Contact analysis and binding site topography,” J.Mol.Biol.262,732-745.” (“Contact”编号方案)、Lefranc MP等人,“IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,”Dev Comp Immunol,2003Jan;27(1):55-77 (“IMGT”编号方案)、和Honegger A和Plückthun A,“Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains:an automatic modeling and analysis tool,”J Mol Biol,2001Jun 8;309(3):657-70, (Aho编号方案)。

[0654] 给定的CDR或FR的边界可以根据用于识别的方案变化。例如,Kabat方案基于结构比对,而Chothia方案基于结构信息。Kabat和Chothia方案两者的编号基于最常见的抗体区序列长度,其中插入以插入字母提供,例如“30a”,并且缺失在一些抗体中出现。两种方案将某些插入和缺失(“插入缺失(indels)”)置于不同位置处,导致差异编号。Contact方案基于复杂晶体结构的分析,并且在许多方面与Chothia编号方案相似。

[0655] 以下表4列出分别通过Kabat、Chothia、和Contact方案识别的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3和CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3的位置。对于CDR-H1,残基编号使用Kabat和Chothia编号方案两者列出。注意到因为Kabat编号方案将插入置于H35A和H35B处,当使用Kabat编号惯例编号时的Chothia CDR-H1环的末端根据环的长度在H32和H34之间变化。

[0656] 表4

[0657]

CDR	Kabat	Chothia	Contact
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L30--L36
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L46--L55
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L96
CDR-H1 (Kabat编号 ¹)	H31--H35B	H26--H32..34	H30--H35B
CDR-H1 (Chothia编号 ²)	H31--H35	H26--H32	H30--H35
CDR-H2	H50--H65	H52--H56	H47--H58
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H93--H101

[0658] 1-Kabat等人(1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”第5版.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD

[0659] 2-Al-Lazikani等人,(1997) JMB 273,927-948

[0660] 因此,除非另有说明,给定抗体或其区域例如其可变区的“CDR”或“互补决定区”或单独指定的CDR(例如,CDR-H1、CDR-H2),应理解为涵盖由任何已知方案定义的(或特定的)互补决定区。相似地,除非另有说明,给定抗体或其区域例如其可变区的“FR”或“框架区”或单独指定的FR(例如,FR-H1、FR-H2),应理解为涵盖由任何已知方案定义的(或特定的)框架区。在一些情况下,指定用于识别特定CDR、FR、或者FR或CDR例如由Kabat、Chothia、或Contact方法定义的CDR的方案。在其他情况下,给出CDR或FR的特定氨基酸序列。

[0661] 术语“中间位使能性(meditope-enabled)”抗体和“中间位使能性抗体(meditope enabled antibody)”和“中间位使能性抗体”指的是能够通过中间位结合位点与中间位结合的抗体或其功能性片段。中间位使能性抗体的实例包括但不限于,西妥昔单抗和本文所述的其他抗体。“中间位结合位点”是中间位使能性抗体的含有与结合的中间位相互作用的氨基酸残基的区域,所述残基包括重链和轻链的框架区(FR)残基。参考抗体的Fab片段或Fab部分,中间位结合位点位于Fab片段或部分的中心腔内。

[0662] 参考Fab的三维结构,“中心腔”指的是Fab的内部腔,其由重链和轻链可变区和恒定区的部分内衬。因此中心腔由VH、VL、CH1、和CL区域的残基内衬,并且不包括抗原结合位点。

[0663] 在一些实施方案中,中间位结合位点包括根据Kabat编号的中间位使能性抗体的轻链的残基40、41、83、和85,和/或根据Kabat编号的中间位使能性抗体的重链的残基39、89、105、和108。

[0664] 在一些实施方案中,中间位结合位点位于由根据Kabat编号的抗体的轻链的残基8、9、10、38、39、40、41、42、43、44、45、82、83、84、85、86、87、99、100、101、102、103、104、105、142、162、163、164、165、166、167、168、和173以及重链的残基6、9、38、39、40、41、42、43、44、45、84、86、87、88、89、90、91、103、104、105、106、107、108、111、110、147、150、151、152、173、174、175、176、177、185、186、和187形成的腔内。

[0665] 对于中间位使能性抗体的Fab部分,中间位结合位点包括中心腔内的残基。中间位结合位点通常另外包括恒定区残基。

[0666] 如本文所用的“治疗剂”为在治疗疾病或病症中有用的原子、分子、或化合物。

[0667] “治疗有效量”、“治疗有效浓度”或“治疗有效剂量”为在受试者中产生期望的治疗效果的化合物的量,所述治疗效果例如预防或治疗靶条件、减轻与条件有关的症状、产生期望的生理效果、或允许导致治疗疾病或病症的条件的成像或诊断。精确的治疗有效量是:就在给定受试者内的治疗的效力而言,将产生最有效结果的组合物的量。该量将根据各种因素变化,所述因素包括但不限于,治疗化合物的特性(包括活性、药物代谢动力学、药效学、和生物利用度),和受试者的生理条件(包括年龄、性别、疾病类型和阶段、一般身体状况、对给定剂量的反应性、和药物类型),制剂中的一种或多种药学上可接受的载体的性质,以及给予途径。临床和药理学领域的技术人员将可以通过常规实验确定治疗有效量,即通过监测受试者对化合物的给予的反应和相应地调整剂量。例如,在一些实施方案中,抗体的治疗有效量为约1至约1000mg/m²、或可选地1至约1000mg/m²、1至约1000mg/m²、1至约1000mg/m²、10至约900mg/m²、20至约800mg/m²、30至约700mg/m²、40至约600mg/m²、50至约500mg/m²、100至约400mg/m²、1至约500mg/m²、10至约400mg/m²、50至约300mg/m²、100至约1000mg/m²、150至约900mg/m²、200至约800mg/m²、250至约700mg/m²。关于其他指导,参见Remington:The

Science and Practice of Pharmacy第21版,Univ.of Sciences in Philadelphia (USIP),Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,PA,2005。

[0668] “药学上可接受的载体”指的是涉及将目标化合物从一种组织、器官、或身体部分携带或运输至另一组织、器官、或身体部分的药学上可接受的材料、组合物、或运载体。例如,载体可以为液体或固体填料、稀释液、赋形剂、溶剂、或包封材料,或其一些组合。载体的各组分应为“药学上可接受的”,这是因为其应与制剂的其他成分相容。载体也应适于与任何其可遇到的组织、器官、或身体部位接触,这意味着其不应带有毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或任何超过其治疗效益的任何其他并发症的风险。

[0669] “给予途径”可以指本领域已知的任何给予途径,包括但不限于气溶胶、肠内、鼻、眼、口服、肠胃外、直肠、透皮、或阴道。“透皮”给予可以使用局部乳膏(cream)或软膏(ointment)或通过透皮贴剂的方式实现。“肠胃外”指的是通常与注射相关的给予途径,包括眶下、输注、动脉内、囊内、心内、皮内、肌肉内、腹膜内、肺内、脊柱内、胸骨内、鞘内、子宫内、静脉内、蛛网膜下、囊下、皮下、经粘膜、或经气管。

[0670] 当本文中在多种试剂、治疗剂、或治疗的背景中使用,“组合”或“与……组合”指的是在治疗受试者中的相同的疾病或病症的过程中,以任何顺序给予两种以上试剂、药物、治疗方案、治疗方式或其组合(例如,抗体与中间位组合或中间位)。这包括同时给予(或“共给予”)、在给予第二试剂之前或之后给予第一试剂、以及以间隔至多几天的时间间隔顺序给予。这类组合治疗还可包括试剂、药物、治疗方案或治疗方式的任何一种或多种的多于一次单独给予。此外,两种以上的试剂、药物、治疗方案、治疗方式或其组合的给予可以通过相同或不同的给药途径。

[0671] “治疗性抗体”可以指用于治疗癌症、自身免疫疾病、移植排斥、心血管疾病或其他疾病或病症如本文所述的那些疾病或病症的任何抗体或其功能性片段。可以根据本文所述的实施方案使用的治疗性抗体的实例包括但不限于,小鼠抗体、鼠源化或人源化嵌合抗体或人抗体,包括但不限于,爱必妥(Erbix) (西妥昔单抗)、ReoPro (阿昔单抗)、舒莱(Simulect) (巴利昔单抗)、类克(Remicade) (英夫利昔单抗);Orthoclone OKT3 (莫罗单抗-CD3);美罗华(Rituxan) (利妥昔单抗)、百克沙(Bexxar) (托西莫单抗)、修美乐(Humira) (阿达木单抗)、坎帕斯(Campath) (阿仑单抗)、舒莱(巴利昔单抗)、安维汀(Avastin) (贝伐珠单抗)、Cimzia (聚乙二醇结合赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、赛尼哌(Zenapax) (达克珠单抗)、Soliris (依库利珠单抗)、瑞体肤(Raptiva) (依法利珠单抗)、麦罗塔(MyloTarg) (吉妥珠单抗)、林妥珠单抗、泽娃灵(Zevalin) (替伊莫单抗)、Tysabri (那他珠单抗)、索雷尔(Xolair) (奥玛珠单抗)、西那吉斯(Synagis) (帕利珠单抗)、维必施(Vectibix) (帕尼单抗)、Lucentis (兰尼单抗)、和赫赛汀(Herceptin) (曲妥珠单抗)。

[0672] 病症的“治疗(treating,treatment)”可以指预防病症、减缓病症的发作或发展速率、降低发展病症的风险、预防或延迟与病症相关的症状的发展、减少或结束与病症相关的症状、产生病症的完全或部分消退,或其一些组合。

[0673] 如本文所用,术语“包括(including)”、“含有(containing)”和“包含(comprising)”以其开放的、非限制性意义使用。

[0674] 如本文所用,单数形式“一个/一种(a,an)”和“所述(the)”包括复数指示对象,除非上下文清楚地另有说明。

[0675] 为了提供更简明的描述,本文给出的一些定量表达不用术语“约”限定。应理解,无论是否明确地使用术语“约”,本文给出的各数量均指实际给定值,并且其还意为指基于本领域普通技术将合理地推测的这种给定值的近似值,包括由于这种给定值的实验和/或测量条件而产生的当量和近似值。

[0676] 如本文所用,“烷基”指的是具有1至12个碳原子的饱和、直链或支链烃基。代表性的烷基包括但不限于,甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、和正己基等,以及较长的烷基,例如庚基、和辛基等。术语“C_{x-y}烷基”在x和y是整数情况下的指的是具有x-y个碳原子的烷基。

[0677] 如本文所用,“烯基”指的是其中具有一个或多个双键且具有2至12个碳原子的直链或支链烃基。示例性的烯基包括但不限于,乙基烯基(ethylenyl)、乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、和4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基等。术语“C_{x-y}烯基”在x和y是整数情况下的指的是具有x-y个碳原子的烯基。

[0678] 术语“烷烯基(alkylenyl)”或“亚烷基(alkylene)”指的是二价烷基。术语“亚烯基”或“亚烯基”指的是二价烯基。

[0679] 如本文所用,“炔基”指的是其中具有一个或多个三键并且具有2至10个碳原子的直链或支链烃基。示例性的炔基包括但不限于,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基、和4-丁基-2-己炔基等。

[0680] 除非另有说明,术语“杂烷基”本身或与另一术语组合是指稳定的直链或支链,或其组合,包括至少一个碳原子和选自由O、N、P、Si、和S组成的组的至少一种杂原子,并且其中氮和硫原子可任选地氧化,并且氮杂原子可任选地季铵化。一种(或多种)杂原子O、N、P、S、和Si可以位于杂烷基的任何内部位置或烷基与分子的其余部分连接的位置。实例包括但不限于: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、和 $-\text{CN}$ 。至多两个或三个杂原子可为连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

[0681] 相似地,术语“亚杂烷基”本身或作为另一取代基的一部分,除非另有说明,意为源自杂烷基的二价基团,作为例示但不限于, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。对于亚杂烷基,杂原子也可以占据一个或两个链末端(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、和亚烷基二氨基等)。此外,对于亚烷基和亚杂烷基连接基团,书写连接基团的式子的方向不暗示连接基团的取向。例如,式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 表示 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 和 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2$ 两者。如上所述,如本文所用,杂烷基包括通过杂原子与分子的其余部分连接的那些基团,例如 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、和/或 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 。在叙述“杂烷基”,然后叙述特定杂烷基例如 $-\text{NR}'\text{R}''$ 等时,将理解术语杂烷基和 $-\text{NR}'\text{R}''$ 不是多余的或相互排斥的。相反,叙述特定杂烷基以增加清晰性。因此,术语“杂烷基”不应在本文中解释为排除特定杂烷基,例如 $-\text{NR}'\text{R}''$ 等。

[0682] 除非另有说明,术语“环烷基”和“杂环烷基(heterocycloalkyl)”本身或与其他术语组合,分别意为“烷基”和“杂烷基”的环状形式。此外,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环与分子的其余部分连接的位置。环烷基的实例包括但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、和环庚基等。杂环烷基的实例包括但不限于,1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、和2-哌嗪基等。“亚环烷基”和“亚杂环烷基”单独或作为另一取代基的一部分,分别意为源自环烷基和杂环烷基的二价基团。

[0683] 除非另有说明,术语“芳基”意为多不饱和芳族烃取代基,其可为稠合在一起(即,稠合环芳基)或共价连接的单环或多环(优选1至3个环)。稠合环芳基指的是稠合在一起的多个环,其中稠合环的至少一个为芳环。术语“杂芳基”指的是芳基(或环),其含有至少一个杂原子例如N、O、或S,其中氮原子和硫原子任选地氧化,并且一个(或多个)氮原子任选地季铵化。因此,术语“杂芳基”包括稠合环杂芳基(即,稠合在一起的多个环,其中稠合环的至少一个为杂芳环)。5,6-稠合环亚杂芳基指的是稠合在一起的两个环,其中一个环为5元,另一环为6元,并且其中至少一个环为杂芳环。相似地,6,6-稠合环亚杂芳基指的是稠合在一起的两个环,其中一个环为6元,另一环为6元,并且其中至少一个环为杂芳环。6,5-稠合环亚杂芳基指的是稠合在一起的两个环,其中一个环为6元,另一环为5元,并且其中至少一个环为杂芳环。杂芳基可以通过碳或杂原子与分子的其余部分连接。芳基和杂芳基的非限制性实例包括,苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基、和6-喹啉基。上述芳基和杂芳基环系统的取代基选自下述可接受的取代基。“亚芳基”和“亚杂芳基”单独或作为另一取代基的一部分,分别意为源自芳基和杂芳基的二价基团。杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、苯并二唑基、苯并二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并二噁烷基、噻吩并噻吩基、吡咯并吡啶基、吡啶基、喹啉基、喹啉基、吡啶并吡嗪基、噻唑基、苯并异噻唑基、咪唑并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯基、萘基、联苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、异喹啉基、噻二唑基、噁二唑基、吡咯基、二唑基、三唑基、四唑基、苯并噻二唑基、异噻唑基、吡唑并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基、或喹啉基。上述实例可为取代的或未取代的,并且上述各杂芳基实例的二价基团为亚杂芳基的非限制性实例。

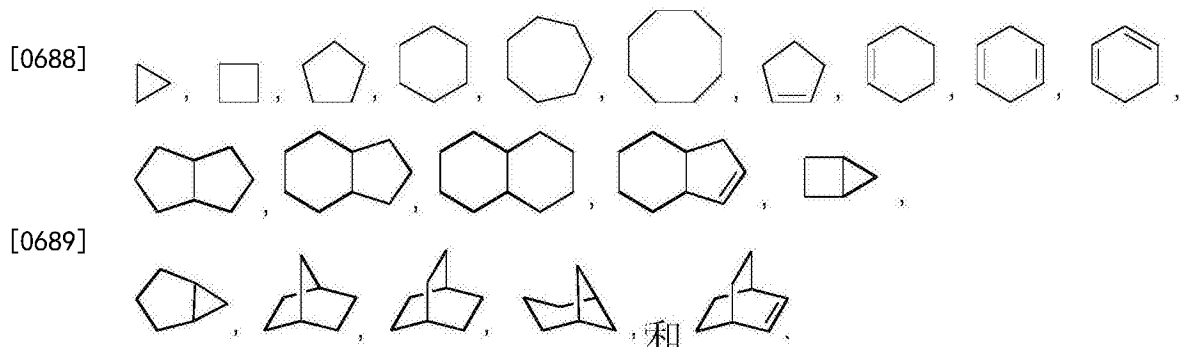
[0684] 术语“硼酸酯”指的是取代基-B(OR)₂,其中各R基团独立地为C₁₋₄烷基,或两个R基团共同形成C₂₋₆亚烷基。

[0685] 术语“缩醛”指的是-CH(OR)₂基团,其中各R基团独立地为C₁₋₄烷基,或者两个R基团一起形成C₂₋₆亚烷基。示例性的缩醛基包括二甲基缩醛或二乙基缩醛、或环状缩醛。术语“缩酮”指的是-C(OR)₂-基团,其中各R基团独立地为C₁₋₄烷基,或者两个R基团一起形成C₂₋₆亚烷基。示例性的缩酮包括二甲基缩酮或二乙基缩酮、或环缩酮。

[0686] 术语“卤代”表示氯代、氟代、溴代、或碘代。在一些实施方案中,卤代为氯代、氟代、

或溴代。如本文所用的术语“卤素”指的是氟、氯、溴、或碘。术语“原酸酯”指的是 $-C(OR)_3$ 基团,其中各R基团独立地为 C_{1-4} 烷基,或两个R基团一起形成 C_{2-6} 亚烷基。术语“氧代”表示 $=O$ 基团并且可以与碳原子或硫原子连接。术语“磷酸酯”指的是 $-P(O)(OR)_2$ 基团,其中各R基团独立地为 C_{1-4} 烷基,或两个R基团一起形成 C_{2-6} 亚烷基。

[0687] 如本文所用,术语“环烷基”指的是具有3至15个环碳原子的饱和或部分饱和的单环、稠合多环、桥连多环、或螺多环碳环。环烷基的非限制性类型是具有3至6个碳原子的饱和或部分饱和的单环碳环。环烷基的说明性实例包括但不限于以下部分:



[0690] 如本文所用,术语“5元杂芳基”指的是具有选自碳、氧、氮、和硫的五个环原子的单环芳族杂环。5元杂芳基的实例包括但不限于,咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、和噻二唑基。5元杂芳基的具体实例包括可以通过1,3-环加成反应例如叠氮化物和炔丙基之间的胡伊斯根反应形成的那些。

[0691] 如本文所用,术语“取代的”指的是带有一个或多个合适的取代基的特定的基团或部分。如本文所用,术语“未取代的”意为特定的基团不带有取代基。如本文所用,术语“任选地取代”意为特定基团未取代或由特定数量的取代基取代。当术语“取代的”用于描述结构系统时,取代意为在系统上任何化合价允许的位置处发生。如本文所用,表述“一个或多个取代基”表示可以在系统上的任何化合价允许的位置处发生的一至最大可能数量的取代。在某个实施方案中,“一个或多个取代基”意为1、2、3、4或5个取代基。在另一实施方案中,一个或多个取代基意为1、2、或3个取代基。

[0692] 如本文所用的“取代基(substituent group, substituent)”意为选自以下部分的基团:

[0693] ● (A) 氧代、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基,和

[0694] ● (B) 烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、和杂芳基,其用选自以下的至少一种取代基取代:

[0695] i. 氧代、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基,和

[0696] ii. 烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、和杂芳基,其用选自以下的至少一种取

代基取代:

[0697] 1. 氧代、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基,和

[0698] 2. 烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基,其用选自以下的至少一种取代基取代:氧代、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、和未取代的杂芳基。

[0699] 本文所用的“大小限制的取代基”意为选自上述针对“取代基”的所有取代基的基团,其中各取代或未取代的烷基为取代或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基,各取代或未取代的杂烷基为取代或未取代的2至20元杂烷基,各取代或未取代的环烷基为取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基,各取代或未取代的杂环烷基为取代或未取代的3至8元杂环烷基,各取代或未取代的芳基是取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基,各取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5至10元杂芳基。本文所用的“低级取代基”意为选自上述针对“取代基”的所有取代基的基团,其中各取代或未取代的烷基为取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基,各取代或未取代的杂烷基为取代或未取代的2至8元杂烷基,各取代或未取代的环烷基为取代或未取代的 C_3 - C_7 环烷基,各取代或未取代的杂环烷基为取代或未取代的3至7元杂环烷基,各取代或未取代的芳基为取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基,各取代或未取代的杂芳基为取代或未取代的5至9元杂芳基。

[0700] 在一些实施方案中,本文所述的化合物中的各取代基用至少一种取代基取代。更具体地,在一些实施方案中,本文化合物中所述的各取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的亚杂烷基、取代的亚环烷基、取代的亚杂环烷基、取代的亚芳基、和/或取代的亚杂芳基用至少一种取代基取代。在其他实施方案中,这些基团的至少一种或全部用至少一种大小限制的取代基取代。在其他实施方案中,这些基团的至少一种或全部用至少一种低级取代基取代。

[0701] 在本文的其他实施方案中,各取代或未取代的烷基可为取代或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基,各取代或未取代的杂烷基为取代或未取代的2至20元杂烷基,各取代或未取代的环烷基为取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基,各取代或未取代的杂环烷基为取代或未取代的3至8元杂环烷基,各取代或未取代的芳基为取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基,和/或各取代或未取代的杂芳基为取代或未取代的5至10元杂芳基。在本文化合物的一些实施方案中,各取代或未取代的亚烷基为取代或未取代的 C_1 - C_{20} 亚烷基,各取代或未取代的亚杂烷基为取代或未取代的2至20元亚杂烷基,各取代或未取代的亚环烷基为取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基,各取代或未取代的亚杂环烷基为取代或未取代的3至8元亚杂环烷基,各取代或未取代的亚芳基为取代或未取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基,和/或各取代或未取代的亚杂芳基为取代或未取代的5至10元亚杂芳基。

[0702] 在一些实施方案中,各取代或未取代的烷基为取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基,各取代或未取代的杂烷基为取代或未取代的2至8元杂烷基,各取代或未取代的环烷基为取代或未取代的 C_3 - C_7 环烷基,各取代或未取代的杂环烷基为取代或未取代的3至7元杂环烷基,各取

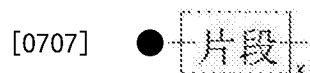
代或未取代的芳基为取代或未取代的C₆-C₁₀芳基,和/或各取代或未取代的杂芳基为取代或未取代的5至9元杂芳基。在一些实施方案中,各取代或未取代的亚烷基为取代或未取代的C₁-C₈亚烷基,各取代或未取代的亚杂烷基为取代或未取代的2至8元亚杂烷基,各取代或未取代的亚环烷基为取代或未取代的C₃-C₇亚环烷基,各取代或未取代的亚杂环烷基为取代或未取代的3至7元亚杂环烷基,各取代或未取代的亚芳基为取代或未取代的C₆-C₁₀亚芳基,和/或各取代或未取代的亚杂芳基为取代或未取代的5至9元亚杂芳基。

[0703] 认为本文表示的具有不饱和化合价的任何原子具有足够数量的氢原子以满足原子的化合价。当任何变量例如烷基、R³、或R⁵出现在本文提供的任何式或描述中的多于一个位置中时,该变量在各出现时的定义独立于其在各其他出现处的定义。如本文所用,数值范围旨在包括连续的整数。例如,表示为“0至4”或“0-4”的范围包括0、1、2、3、和4。当示出多官能部分时,与核的连接点由线或连字符表示。例如,-OH指的是其中氧原子为羟基与分子的其余部分的连接点的部分。

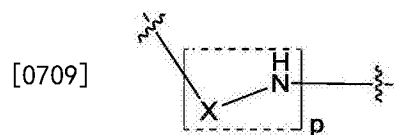
[0704] 本文给出的任何式旨在表示具有结构式以及某些变体或形式所示结构的化合物。例如,本文任何式的化合物可具有不对称或手性中心,因此以不同的立体异构形式存在。认为通式的化合物的所有立体异构体,包括光学异构体、对映异构体、和非对映异构体,以及其混合物,落入所述式的范围。此外,某些结构可以作为几何异构体(即,顺式和反式异构体)、作为互变异构体、或作为阻转异构体存在。在本文中认为所有这类异构形式和其混合物是本发明的一部分。因此,本文给出的任何式旨在表示外消旋体、一种或多种对映体形式、一种或多种非对映体形式、一种或多种互变异构体或阻转异构体形式,和其混合物。

[0705] 可以通过本领域技术人员广泛公知的方法,例如通过色谱法和/或分级结晶法,将非对映异构体混合物基于它们的物理化学差异分离为它们单独的非对映异构体。可以通过以下将对应异构体分开:通过与合适的光学活性化合物(例如,手性助剂例如手性醇或Mosher酸氯,或非对映异构体盐的混合物的形成)将对映异构体混合物转化为非对映异构体混合物,分离非对映异构体并将单个非对映异构体转化(例如,水解或脱盐)为相应的纯对映异构体。对映异构体也可以通过使用手性HPLC柱分离。本发明的化合物的手性中心可以指定为如IUPAC 1974推荐所定义的“R”或“S”,或与肽文献一致的“D”或“L”表示法。

[0706] 如本文所用,带下标绘制的结构部分周围的框,表示在框内出现的结构片段根据下标重复。例如,子结构:



[0708] 其中x为0、1、或2,表示片段不存在于结构中、或为-片段-、或为-片段-片段-。例如,在式VII中,以下子结构:



[0710] 其中p为0或1,意为框内的-X-NH-基团不存在于结构中(p为0),或存在一次(p为1)。

[0711] 本发明化合物可形成药学上可接受的盐,其也在本发明的范围内。“药学上可接受的盐”指的是本文所述化合物的游离酸或碱的盐,其是无毒的、生理学上可耐受的、与其配

制的药物组合物相容、并且还适于制剂和/或向受试者给予。除非另有说明,提及本文的化合物应理解为包括提及所述化合物的药学上可接受的盐。

[0712] 化合物盐包括与无机和/或有机酸形成的酸式盐,以及与无机和/或有机碱形成的碱式盐。另外,当给定化合物含有碱性部分例如但不限于吡啶或咪唑、和酸性部分例如但不限于羧酸时,本领域技术人员将认识到化合物可以作为两性离子存在(“内盐”);这类盐包括在本文所用的术语“盐”中。本发明的化合物的盐可以例如通过以下制备:将化合物与一定量例如等量的合适的酸或碱在例如其中盐析出的介质中或在水性介质中反应,然后冻干。

[0713] 示例性的盐包括但不限于,硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、葡糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐(methanesulfonate, mesylate)、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、和双羟萘酸盐(即,1,1'-亚甲基双(2-羟基-3-萘甲酸))盐。药学上可接受的盐可涉及包含另一分子,例如乙酸根离子、琥珀酸根离子、或其他抗衡离子。抗衡离子可为稳定母体化合物上的电荷的任何有机或无机部分。此外,药学上可接受的盐可在其结构中具有多于一种带电原子。多种带电原子是药学上可接受的盐的部分的实例可具有多种抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可具有一种或多种带电原子和/或一种或多种抗衡离子。

[0714] 示例性的酸加成盐包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、和甲苯磺酸盐(toluenesulfonates)(还称为tosylates))等。

[0715] 示例性的碱性盐包括铵盐,碱金属盐例如钠盐、锂盐、和钾盐,碱土金属盐例如钙盐和镁盐,与有机碱(例如有机胺)的盐如二环己胺、叔丁胺,以及与氨基酸如精氨酸和赖氨酸等的盐。碱性含氮基团可用例如低级烷基卤化物(例如甲基、乙基、和丁基氯、溴和碘)、二烷基硫酸盐(例如二甲基、二乙基、和二丁基硫酸盐)、长链卤化物(例如癸酰、月桂酰、和硬脂酰氯、溴和碘)、芳烷基卤化物(例如苄基和苯乙基溴)等的试剂季铵化。

[0716] 通常认为适于从药学化合物形成药学上有用的盐的酸和碱例如由以下讨论:P.Stahl等人,Camille G.(编)Handbook of Pharmaceutical Salts.Properties, Selection and Use.(2002) Zurich:Wiley-VCH;S.Berge等人,Journal of Pharmaceutical Sciences(1977) 66(1) 1-19;P.Gould,International J.of Pharmaceutics(1986) 33 201-217;Anderson等人,The Practice of Medicinal Chemistry(1996),Academic Press,New York;和The Orange Book(Food&Drug Administration,MD,可从FDA获得)。这些公开内容通过对其的引用并入本文。

[0717] 本文所述的任何化合物还旨在指任何非溶剂化形式,或这种化合物的水合物、溶剂化物、或多晶型物,以及其混合物,即使这类形式并未明确列出。“溶剂化物”意为本发明的化合物与一种或多种溶剂分子的物理缔合。该物理缔合涉及不同程度的离子和共价键合,包括氢键键合。在某些情况下,例如当将一种或多种溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够分离。“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物两者。合适的溶剂化

物包括与药学上可接受的溶剂例如水和乙醇等形成的那些。在一些实施方案中,溶剂为水,溶剂化物为水合物。

[0718] 本文给出的任何化学式也旨在表示化合物的未标记的形式以及同位素标记的形式。除了一个或多个原子由具有所选的原子质量或质量数的原子替代以外,同位素标记的化合物具有由本文给出的式表示的结构。可以掺入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯、和碘的同位素,分别例如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、和¹²⁵I。这类同位素标记的化合物可用于代谢研究(例如用¹⁴C)、反应动力学研究(例如用²H或³H)、包括药物或底物组织分布分析的检测或成像技术[例如正电子发射断层摄影术(PET)或单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)]、或患者的放射性治疗。特别地,¹⁸F或¹¹C标记的化合物可特别适用于PET或SPECT研究。此外,用较重的同位素例如氘(即,²H)取代可以提供源于更大的代谢稳定性的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求。本发明的同位素标记的化合物和其前药通常可以通过将容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来通过实施在方案中或在下述实施例和制备中公开的过程来制备。

[0719] VII. 实施例

[0720] 包括以下实施例仅用于说明目的,并不旨在限制本发明的范围。

[0721] 实施例1 中间位Fc结合

[0722] 将中间位通过聚-甘氨酸-丝氨酸接头融合至Fc结构域的N末端来生成中间位-Fc构建体。该中间位-Fc构建体的基因通过DNA2.0构建(将cQFD中间位通过37-残基接头与人IgG γ 重链3(登录号AAW65947)残基22-241),克隆至pAcGP67A载体(BD Biosciences),并且在Sf9细胞中生产。蛋白质使用蛋白A和尺寸排阻色谱纯化。中间位-Fc包括具有如SEQ ID NO:57(以下示出,其中前导序列(“G”)在第1位,中间位加粗,接头斜体,Fc部分为纯文本)中示出的氨基酸序列的多肽:

[0723]

GCQFDLSTRRLRCGGSRSGGTSGGGSVPGSGSSGSTSGSGKSSEGSQ
ASTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 57).

[0724] 使用该构建体,通过尺寸排阻色谱(SEC)说明,西妥昔单抗Fab、EGFRdIII和中间位形成复合物。将中间位-Fc构建体添加至EGFRdIII和西妥昔单抗Fab的化学计量复合物中,并观察到新的峰,其比Fab-EGFRdIII复合物更早洗脱,这与流体动力学质量的增加一致。该新的峰的SDS-PAGE显示所有三种蛋白质的存在。这些研究进一步证实中间位不显著地干扰抗原识别。

[0725] 实施例2 中间位使能性曲妥珠单抗的生成

[0726] 将中间位结合位点接枝至人mAb框架上从而生成中间位-使能性抗体(中间位使能

性抗体),具体地,中间位使能性抗体曲妥珠单抗。将西妥昔单抗和曲妥珠单抗的序列比对,并且将序列同一性映射至曲妥珠单抗的原子模型上(1N8Z,参见Cho等人,Nature 421,756-760 (2003))。基于该映射以及cQFD-西妥昔单抗和曲妥珠单抗结构的叠加,识别了在西妥昔单抗和曲妥珠单抗之间不同的十三(13)个残基,并且其侧链与中间位进行直接接触或可以间接影响中间位结合。这些残基为:轻链中的Thr40、Asn41、Asp85(参见以上),轻链中的Arg39、和Arg45,其配位非键合的磷酸基团并且在一些实例中稳定轻链中含有Thr40和Asn41的环,Val19和Ile10,其参与在中间位中的Leu10的侧链附近形成浅疏水性表面,和轻链的Gly42、Ser43、Ile83和Ala100,以及重链中的Ser40和Ile89。该中间位使能性抗体的轻链序列在SEQ ID NO:303中示出,并且重链在SEQ ID NO:304中示出(没有中间位肽序列和接头序列)。

[0727] 将曲妥珠单抗序列中的等同位置突变(基于Kabat编号,至轻链中的Thr40、Asn41、Asp85、Arg39、Arg45、Ile9、Leu10、Gly42、Ser43、Ile83和Ala100以及重链中的Ser40和Ile89),并且产生和纯化蛋白质。使用SPR,显示cQFD中间位以与西妥昔单抗相似的亲和力($K_D=1.2\mu\text{M}$)与接枝的曲妥珠单抗Fab结合。还观察到中间位使能性曲妥珠单抗Fab以与从商购来源分离的Fab相似的亲和力与可溶性HER2结合,这证实了突变对抗原结合没有劣化作用。通过尺寸排阻色谱表明,中间位使能性曲妥珠单抗、sHER2、和中间位-Fc共洗脱。

[0728] 为了进一步证实点突变不显著地扰乱Fab的整体结构,将曲妥珠单抗中间位使能性抗体的Fab在具有和没有cQFD中间位的情况下结晶。在蛋白A和蛋白L的存在下得到良好衍射的晶体从而辅助结晶。apo-中间位使能性抗体曲妥珠单抗和含有中间位的复合物的结构分别在1.95和2.0Å下解析。还将与蛋白A和蛋白L结合的亲本(parental)曲妥珠单抗Fab结晶并在2.08Å分辨率下求解。apo-亲本曲妥珠单抗Fab或HER2-结合的亲本曲妥珠单抗Fab(22)叠加至“apo”-中间位使能性抗体曲妥珠单抗上显示在整体结构中的仅微小改变(433和431Ca原子分别为RMSD = 0.22Å和0.56Å)。“apo”-和中间位-配体化的中间位使能性抗体曲妥珠单抗的叠加显示中间位占位使开放构象中的重链环(残基39-44)稳定,这与西妥昔单抗所观察到的相似,并且部分导致稍高的RMSD。更重要的是,通过“apo”-和中间位-配体化的中间位使能性抗体中的序列映射识别的残基(Thr40、Asn41和Asp85)基本上在与它们在西妥昔单抗中的对应物相同的位置中,并且形成了与中间位相似的相互作用。中间位的重要侧链旋转异构体也基本上与它们在cQFD-西妥昔单抗结构中的相同。与西妥昔单抗一样,未观察到CDR环中的显著改变。

[0729] 这些数据表明将中间位结合位点成功地接枝至人Fab框架中而不显著地影响抗原结合。中间位位点的成功接枝进一步验证了通过衍射数据和相互作用的特异性得到的初始西妥昔单抗-中间位模型。数据进一步证实通过亲合力增强中间位结合亲和力的可能性,并且显示二价中间位是特异性的并且在高亲和力下、但仅在同源中间位使能性抗体的存在下,与过表达抗原的细胞结合。

[0730] 实施例3 使用中间位融合抗体交联增加抗体内化

[0731] 评估SnAP体(中间位使能性抗体包括通过接头融合至重链的N末端的中间位)的通过表达靶抗原的细胞内化的能力。

[0732] A. 抗体产生

[0733] 在哺乳动物表达系统中产生三种不同的抗体。各抗体包括中间位使能性吉妥珠单抗轻链,所述中间位使能性吉妥珠单抗轻链包含SEQ ID NO:254的氨基酸序列。SnAP体变体1具有重链,所述重链包含通过接头融合至中间位的中间位使能性吉妥珠单抗IgG1重链序列(SEQ ID NO:255)。SnAP体变体2具有重链,所述重链包含通过接头融合至中间位的中间位使能性吉妥珠单抗IgG1重链序列(SEQ ID NO:256)。对照抗体具有中间位使能性吉妥珠单抗IgG1重链氨基酸序列(SEQ ID NO:257),但没有融合至其N末端的中间位或接头。

[0734] 将编码SEQ ID NOS:254-257的核酸克隆至含有EBV复制起点的CMV系pCEP4表达载体中(Invitrogen)。使用聚乙烯亚胺转染试剂(FuGENE®HD, Promega)将表达载体以1μg无内毒素DNA/10⁶细胞转染至包含埃巴病毒(EBV)的人胚胎肾293细胞系(HEK-293)中。将细胞在补充有25μg/ml潮霉素B(Thermo Fischer Scientific)和0.1% Pluronic®F68(Thermo Fischer Scientific)的FREESTYLE™293表达培养基(Invitrogen, Carlsbad, CA)中培养六至七天。然后使用0.22μm过滤器将细胞培养上清液灭菌并且在4℃下贮存直至纯化。

[0735] 将抗体用蛋白A柱然后通过尺寸排阻色谱(SEC)柱纯化,得到95%纯度和≤1EU/mg的内毒素水平。将抗体在含有20mM组氨酸和5%蔗糖的无菌缓冲液中配制为5mg/ml的终浓度。通过分光光度计(Nanodrop 2000c; Thermo Fisher)测定浓度。完整抗体的产生通过在标准蛋白质凝胶上可视化(visualization)来确认。

[0736] B. 抗体标记

[0737] 根据生产商的说明,用pHrodo™Red SE(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)标记SnAP体变体1、SnAP体变体2、和对照抗体。pHrodo™染料为pH敏感的;其荧光随pH降低而增加。因此,量化pHrodo™-标记的抗体的荧光说明抗体胞吞作用的速率。简言之,在干燥的二甲基亚砜(DMSO)(Invitrogen)中制备pHrodo™从而达到2-5μM的染料的终浓度。将2mg溶解于pH 9的2mL的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中。然后将pHrodo™染料以四个50μl增量缓慢地添加至抗体溶液中,并且各次添加在室温下摇动的情况下温育15分钟。

[0738] C. 荧光显微镜法

[0739] 将表达CD33的HL-60细胞在添加抗体之前在冰上培养。用pHrodo™-标记的SnAP体变体1、SnAP体变体2、或对照抗体染色细胞用于荧光显微镜法从而测定受体介导的抗体胞吞作用速率。经标记的细胞在37℃水浴中培养15分钟。用冰冷的缓冲液(补充有1% BSA的PBS)洗涤细胞,在100μl缓冲液中重悬,并且通过添加100μl的4%多聚甲醛固定。然后将细胞添加至Nunc®Lab-Tek®II腔室玻片系统(chambered slide system)中,其中各玻片8个孔(0.7cm²/孔)用于成像。随后将玻片安装在Fluoromount G(Southern Biotechnology, Birmingham, AL)中。

[0740] 使用对于pHrodo™-标记的抗体的合适的波长设置用共焦显微镜成像细胞,如图7A所示。Z截面允许内化的材料的可视化并且在相同的定义的截面高度处取所有定量测量。在各时间点处可视化和量化多于30个细胞,其中各可视化事件有三个焦场。各成像的细胞的荧光使用ImageJ计算、对各条件取平均、并按对照归一化。SnAP体变体1的总染色比对照大多于2.5倍。SnAP体变体2的总染色比对照大多于2.0倍,如图7B所示。结果表明HL-60细胞以大于非交联对照抗体的速率的两倍内化自交联SnAP体。

[0741] 实施例4 使用中间位融合抗体交联增加抗体内化

[0742] 将表达CD33的HL-60细胞在添加抗体之前在冰上培养。如实施例1所述,用pHrodo™-标记的SnAP体变体1、SnAP体变体2、或对照抗体染色细胞用于流式细胞术分析,从而测定受体介导的抗体胞吞作用速率。经标记的细胞在37℃水浴中培养15分钟。用冰冷的缓冲液(补充有1%BSA的PBS)洗涤细胞,在100μl缓冲液中重悬。

[0743] 使用CytoFLEX流式细胞仪(Becton Dickinson)分析细胞,并且使用FloJo,版本9在直方图中分析。与对照相比,自交联抗体(SnAP体变体1和2)的数据显示具有增加的强度的其他峰,说明与对照相比,HL-60细胞以增加的速率内化自交联抗体(图8)。

[0744] 实施例5 使用中间位-抗体融合增加抗体交联

[0745] 在哺乳动物表达系统中产生四种不同的抗体。各抗体包括中间位使能性吉妥珠单抗轻链,所述中间位使能性吉妥珠单抗轻链包含SEQ ID NO:254的氨基酸序列。如实施例1所述产生SnAP体变体1和2。SnAP体变体3具有重链,所述重链包含通过接头融合至中间位的中间位使能性吉妥珠单抗IgG1重链序列(SEQ ID NO:279)。对照抗体具有中间位使能性吉妥珠单抗IgG1重链氨基酸序列(SEQ ID NO:257),但没有融合至其N末端的中间位或接头。如实施例1所述将序列克隆至表达载体并表达。

[0746] 然后使用来自Sepax technologies的SRT-10C SEC柱通过尺寸排阻色谱纯化并分析抗体。柱含有亲水性和中性纳米厚的膜涂覆的5-10μm二氧化硅颗粒。颗粒还含有100Å孔。首先用组氨酸-蔗糖缓冲液(组氨酸20mM pH6,蔗糖5%)平衡柱。将样品上样并且在相同的缓冲液中以1ml/min洗脱。用设定在280nm下的UV检测器记录色谱图。

[0747] 数据显示吉妥珠单抗对照抗体作为单个单体峰洗脱(图9A),而自交联SnAP体变体1、2、和3可以形成二聚体和多聚体,如较小的早期峰证明(分别为图9B-9D)。

[0748] 实施例6 抗体自交联可为浓度依赖性的

[0749] 来自实施例1的SnAP体变体1、SnAP体变体2、和对照吉妥珠单抗抗体各自在磷酸盐缓冲盐水溶液中制备为1nM和100nM样品。PBS含有137nM的NaCl、2.7mM的KCl、10mM的Na₂HPO₄、和1.8mM的KH₂PO₄。然后将各样品与等体积的由62.5mM Tris-HCl, pH 6.8、25%甘油、和1%溴酚蓝制成的2X样品缓冲液混合。然后将样品上样至含有运行缓冲液(50mM BisTris, 50mM Tricine, pH 6.8)的凝胶电泳室中的聚丙烯酰胺凝胶(3-12%聚丙烯酰胺梯度NativePAGE® Bis-Tris凝胶(Thermo Fisher))中。在恒定150V运行凝胶90-115分钟。然后根据生产商的说明用来自Thermo Scientific的Pierce银染色试剂盒(cat#24612)染色凝胶。

[0750] 结果显示自交联抗体以浓度依赖性的方式形成多聚体,包括二聚体、三聚体、和四聚体(图10)。对照吉妥珠单抗抗体仅形成单体,并且不自交联。

[0751] 实施例7 抗体自交联可以通过游离中间位肽调节

[0752] 将来自实施例1和3的SnAP体变体1、SnAP体变体2、SnAP体变体3、和对照吉妥珠单抗抗体各自在磷酸盐缓冲盐水溶液中一式两份制备为100nM样品。然后将游离中间位(cQFD, SEQ ID NO:1)以1μM的终浓度添加至样品之一并且温育30分钟。然后将各样品与等体积的由62.5mM Tris-HCl, pH 6.8、25%甘油、和1%溴酚蓝制成的2X样品缓冲液混合。然后将样品上样至含有运行缓冲液(50mM BisTris, 50mM Tricine, pH 6.8)的凝胶电泳室中的聚丙烯酰胺凝胶(3-12%聚丙烯酰胺梯度NativePAGE® Bis-Tris凝胶(Thermo Fisher))中。在恒定150V下运行凝胶90-115分钟。然后根据生产商的说明用来自Thermo

Scientific的Pierce银染色试剂盒(cat#24612)染色凝胶。

[0753] 结果显示游离中间位可以干扰自交联抗体的自交联能力。SnAP体变体1、2、和3各自显示在不存在游离中间位下形成二聚体、三聚体、和四聚体的能力(图11)。然而,当添加过量的游离中间位时,存在较少至没有的可检测多聚体。

[0754] 实施例8 SnAP体在裸鼠中的卵巢异种移植模型中的效力

[0755] 进行该研究从而使用生物发光成像和传统肿瘤卡尺测量两者评价ADC构建体针对表达HER2的SK-OV-3-Luc卵巢异种移植皮下模型的效力。4周龄的65只雌性无胸腺裸鼠从Charles River获得。使用标准组织培养技术扩增SK-OV-3-Luc细胞。在植入当天,将在具有30%基质胶的不完全培养基中的 2.5×10^6 个细胞植入各小鼠的右下肋。基于接种后(pi)第10天的总通量(PerkinElmer IVIS Lumina XRMS II)将动物分为7组、每组8只治疗用小鼠。连同肿瘤测量一起将动物每周两次称重。生物发光成像一周进行一次。肿瘤质量使用下式计算:

[0756] 质量(mg) = 肿瘤体积(mm^3) = $d^2 \times D / 2$, 其中d和D分别是以mm计的

[0757] 最短和最长直径。

[0758] 根据下表治疗动物(BIW:一周两次;QW:一周一次,DM1:美登素(Mertansine), MMAD:单甲基奥瑞斯他汀D,ADC:抗体-药物缀合物):

[0759]

组	试剂	剂量 (mg/kg)	小鼠 数量	方案	途径
1: 运载体	盐水	n/a	8	BIW x 8w	ip
2: 仅mAb	曲妥珠单抗(Trast)	9	8	BIW x 6w	ip
3: Trast-DM1	Kadcyla	3	8	BIW x 8w	ip
4: MBI Trast-DM1	MBI HER2 ADC (DM1)	3	8	BIW x 8w	ip
5: MBI Snap mAb	MBI HER2 Snap体(无毒素)	3	8	BIW x 8w	ip
6: MBI Trast-MMAD	MBI HER2 ADC (MMAD)	5	8	BIW x 6w	ip
7: 化学治疗剂	紫杉醇	20	8	BIW x 3w	ip

[0760] MBI Her2Snap体序列作为SEQ ID NOS:303和304提供。MBI Her2抗体的轻链和重链与Snap体相同,但是Her2抗体不包括中间位和接头序列(还参见实施例2中的描述)。结果在图12中示出。在接种后第10天通过生物发光可检测肿瘤。运载体组的肿瘤体积保持增加直至研究结束。当与接种后第66天的运载体组相比时,组2(G2,用9mg/kg的曲妥珠单抗治疗)中的表达HER2的肿瘤显示完全的消退。Kadcyla(缀合至美登醇(maytansinoid)毒素的曲妥珠单抗)在3mg/kg下显示效力。所有ADC和Snap体治疗组显示肿瘤生长减少或抑制。肿瘤对紫杉醇(20mg/kg)响应较早,但整体显示轻微的(2.80%TGI,植入后第52天)抑制。整个研究中多数动物对各治疗不显示不良作用,并且所有组的体重保持增加直至研究结束(图13)。

[0761] 所述研究证明ADC构建体针对表达HER2的卵巢异种移植皮下模型的效力。单个抗体和ADC显示期望的效力。所有MBI ADC和Snap体治疗组显示肿瘤生长减少或抑制。Kadcyla

(传统的ADC缀合)和MBI DM1缀合的ADC也显示可比较的结果,表明SnAP体技术保持抗体的活性。

[0762] 本发明并不旨在限于具体公开的实施方案的范围,提供所述实施方案例如来说明本发明的各方面。从本文的描述和教导,对所述组合物和方法的各种修改将变得明显。可以在不脱离本公开的真正范围和精神的情况下实践这类变化,并且这类变化旨在落入本公开的范围内。

序列表

<110> 梅迪托普生物科学有限公司 (MEDITOPE BIOSCIENCES, INC.)

<120> 自交联抗体

<130> 49JV-227262-W0

<150> 62/276,803

<151> 2016-01-08

<150> 62/317,342

<151> 2016-04-01

<160> 306

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 1

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 2

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 2

Cys Gln Tyr Asn Leu Ser Ser Arg Ala Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 3

<211> 786

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 肽-Fc融合蛋白的合成多核苷酸

<400> 3

tgccagtttg acctgtcaac tcggcgactg aaatgcggtg ggggctccgg ttcaggctcg 60
 ggcggttcat cgggaggagg gggaggggaa cctaagtcac gcgataagac gcacacctgt 120
 cctccatgcc cagccccga gttgcttggg gggccctcag tttcctctt ccctccaaaa 180
 cccaaagaca ccttgatgat ttcccgacg ccggaagtca cgtgtgtggt cgtggatgtg 240
 agccatgagg atcccagggt gaagttcaat tggtagctgg atggagtaga ggtacacaac 300
 gcgaaaacga agcccaggga ggaacagtac aattccacat atcgcggtgg gtccgtgctt 360
 actgtgttgc atcaagactg gctgaatggg aaggagtata agtgcaaagt atcaaacaag 420
 gcgctgcctg ctccaatcga aaagaccatc tcgaaggcga aaggacaacc cagagaaccc 480
 caagtctaca cgcttccgcc ctgcgaggat gagtcacca aaaaccagggt atccctcact 540
 tgtttggtaa aaggattcta cccgtcggac attgcagtcg agtgggagtc gaatgggcag 600
 ccggaanaaa actacaaaaa aacaccgccc gtcttggact ccgatgggtc gttctttctc 660
 tattcgaagc tcaccgtaga caagtcgagg tggcagcagg gcaacgtctt ttcgtgctca 720
 gtgatgcag aggcccttca caatcactat acgcagaaaa gcctgagcct gtcaccgggg 780
 aagtaa 786

<210> 4

<211> 261

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 4

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

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

<210> 5

<211> 1410

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 5

```

atgaaatgct cgtgggtgat ctttttcctt atggcggtag taaccggagt aaactccgag 60
gtccagctcg tcgaatccgg tggcggtctg gtgcagccgg gtgggtcggt gcgactgtcg 120
tgccgagcgt cgggggttta catcaaagac acctatatcc actgggtgag gcaatcgccc 180
ggaaaggggc tcgaatgggt agccagaatc taccctacga atggttatac tcgatatgcg 240
gactccgtga aaggaagatt caccatcagc gcagatacgt ccaaaaacac tgcatacctc 300
cagatgaata gccttcgggc ggaggacacg gcgatctact actgtagccg gtgggggtggg 360
gacgggttct atgcgatgga ctactgggga caggggacgc ttgtaacggt cagctcggcg 420
tcaacaaagg gacctagcgt gtttcccttg gctccctcat cgaaatcaac gtccgggtggg 480
acggcggcgt tggggtgtct tgtcaaggac tatttccccg agcccgtgac agtctcgtgg 540
aactcgggtg cccttacaag cggcgtagat acgtttcccc cegtgtcca atcatccgga 600
ctgtattccc ttcatccgt cgtgactgtg ccgtctctgt cactcggaac gcaaacttac 660
atttgcaatg tcaaccacaa accgtcaaat acaaaggtcg ataagaaggt cgagccaaag 720
tcgtgtgata agaccacac atgccctccc tgtccagcgc cggagctgtt gggagggcct 780
tcagtgttcc tcttcccgcc caaacccaag gacacctga tgattagccg cacaccgag 840
gtgacgtgtg tcgtcgtcga tgtctcacat gaggaccggg aggtaaagtt caactggtac 900
gtggatggag tcgaagtgca caacgcaaaa acaaaacctc gggaagagca gtacaatagc 960
acgtacagag tagtcagcgt gctcaccgtg ctgcaccagg attggctcaa tggaaaggag 1020
tacaagtgtg aagtgtcgaa taaggcgtg cctgccccca tcgaaaagac aatttccaaa 1080

```

gctaaagggc aaccccgcca gccgcaagta tacaccctcc caccctcgcg cgatgaactg 1140
accaagaacc aggtgtcatt gacgtgtctc gtcaagggt tctatccgag cgacattgca 1200
gtagaatggg aaagcaacgg acagccggaa aacaactaca agactacacc gcctgtcctt 1260
gattcggatg gttccttctt tctttactca aaacttacag tcgacaaatc gaggtggcag 1320
cagggaaatg tgttttcgtg cagcgtgatg cagcaggcct tgcataatca ctatacacag 1380
aagtcgttgt cactgtcgcc gggaaagtaa 1410

<210> 6

<211> 184

<212> PRT

<213> 智人

<400> 6

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

<210> 7

<211> 184

<212> PRT

<213> 智人

<400> 7

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

<210> 8

<211> 705

<212> DNA

<213> 智人

<400> 8

atggagacag acacgctttt gctttgggtg ttgttgttgt gggteccccg ttcgacgggg 60
 gatattcaga tgaccagtc accgacett ctctcggcga gcgtggggga tagagtaacg 120
 atcacgtgta gagcgtccca agacgtcaac acagctgtcg cgtggtatca gcagcggaca 180
 aatggatcgc cgaggtcct gatctacage gcatcatttc tctattcggg agtcccctcc 240
 cgattttccg gatcgcgcag cggtaactgac ttcacctca cgatttctc cttcaaccg 300
 gaagatatcg ctgattacta ctgtcagcag cactatacaa cacctccac ttteggagca 360
 gggacaaaag tggagattaa gcgcactgta gcagccccct cggcttttat ctteccctct 420
 agcgacgaac aattgaagtc agggaccgcc tcggtggtat gcctgcttaa caacttttac 480
 ccacgggaag ccaaagtaca gtggaaggtg gataatgcgc tccagagcgg aaactcccaa 540

gagagcgtga cagaacagga ctcgaaggat tcgacgtact cactcagctc aacgctgacc 600
 ctgtcgaaag cggactatga gaaacacaag gtctacgcgt gcgaggtgac ccatcagggc 660
 ctgagctccc ccgtaactaa gtcattcaac cgggggtgaat gctaa 705

<210> 9

<211> 214

<212> PRT

<213> 智人

<400> 9

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

<210> 10

<211> 214

<212> PRT

<213> 智人

<400> 10

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 11

<211> 1440

<212> DNA

<213> 智人

<400> 11

tcactatagg ggaagcttgc cgccaccatg aaatgctcgt ggggtgatctt tttccttatg 60
gcggtagtaa ccggagttaa ctccgaggtc cagctcgtcg aatccggtgg cggttggtg 120
cagccgggtg ggtcgttgcg actgtcgtgc gcagcgtcgg ggtttaacat caaagacacc 180
tatatccact gggtaggca agcgcccgga aaggggctcg aatgggtagc cagaatctac 240

cctacgaatg gttatactcg atatgcggac tccgtgaaag gaagattcac catcagcgca 300
 gatacgtcca aaaacactgc atacctccag atgaatagcc ttcggggcgga ggacacggcg 360
 gtctactact gtagccgggtg ggggtggggac gggttctatg cgatggacta ctggggacag 420
 gggacgcttg taacggtcag ctcggttagc acaaaggac ctagcgtgtt tcccttggct 480
 cccatcatga aatcaacgtc cgggtgggac gcggcattgg ggtgtcttgt caaggactat 540
 ttccccgagc ccgtgacagt ctctgtggaac tcgggtgccc ttacaagcgg cgtacatacg 600
 tttcccgccg tgctccaatc atccggactg tattcccttt catccgtcgt gactgtgccg 660
 tcctcgtcac tcggaacgca aacttacatt tgcaatgtca accacaaacc gtcaaataca 720
 aagggtcgata agaaggtcga gccaaagtcg tgtgataaga cccacacatg cccctccctgt 780
 ccagcgccgg agctgttggg agggccttca gtgttctct tcccgccaa acccaaggac 840
 accctgatga ttagccgcac acccgaggtg acgtgtgtcg tcgtcgatgt ctcacatgag 900
 gacccggagg taaagttcaa ctggtacgtg gatggagtcg aagtgcacaa cgcaaaaaca 960
 aaacctcggg aagagcagta caatagcacg tacagagtag tcagcgtgct caccgtgctg 1020
 caccaggatt ggctcaatgg aaaggagtac aagtgtaaag tgtcgaataa ggcgctgcct 1080
 gccccatcg aaaagacaat ttccaaagct aaagggaac cccgcgagcc gcaagtatac 1140
 accctccac cctcgcgca tgaactgacc aagaaccagg tgtcattgac gtgtctcgtc 1200
 aagggttct atccgagcga cattgcagta gaatgggaaa gcaacggaca gccggaaaac 1260
 aactacaaga ctacaccgcc tgccttgat tcggatggtt ccttctttct ttactcaaaa 1320
 cttacagtcg acaaatcgag gtggcagcag ggaaatgtgt tttcgtgcag cgtgatgcac 1380
 gaggccttgc ataataccta tacacagaag tcgttgcac tgcgcggg aaagtaatga 1440

<210> 12

<211> 477

<212> PRT

<213> 智人

<400> 12

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

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

420	425	430
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
435	440	445
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
450	455	460
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
465	470	475
<210> 13		
<211> 730		
<212> DNA		
<213> 智人		
<400> 13		
atagggggaag cttgccgcca ccatggagac agacacgett ttgctttggg tgttgttggt 60		
gtgggtcccc ggttcgaccg gtgatattca gatgaccag tcaccgtcat ccctttcggc 120		
gagcgtgggg gatagagtaa cgatcacgtg tagagcgtec caagacgtca acacagctgt 180		
cgcgtggtat cagcagaagc caggaaaagc gccgaagctc ctgatctaca gcgcattcatt 240		
tctctattcg ggagtcacct cccgattttc cggatcgcg agcggtactg acttcacct 300		
cacgatttcc tcccttcaac cggaagattt tgctacttac tactgtcagc agcactatac 360		
aacacctccc actttcggac aggggacaaa agtggagatt aagcggaccg tagcagcccc 420		
ctcggctctt atcttcctc ctagcgacga acaattgaag tcagggaccg cctcgggtgt 480		
atgcctgctt aacaactttt acccacggga agccaaagta cagtggaagg tggataatgc 540		
gctccagagc ggaaactccc aagagagcgt gacagaacag gactcgaagg attcgacgta 600		
ctcactcagc tcaacgctga cctgtcgaa ageggactat gagaaacaca aggtctacgc 660		
gtgcgaggtg acccatcagg gcctgagctc ccccgtaact aagtcattca accggggtga 720		
atgctaata 730		
<210> 14		
<211> 240		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 14		
Gly Lys Leu Ala Ala Thr Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val		
1 5 10 15		
Leu Leu Leu Trp Val Pro Gly Ser Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln		
20 25 30		
Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr		
35 40 45		
Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln		
50 55 60		
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu		

65	70	75	80
Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp			
	85	90	95
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr			
	100	105	110
Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr			
	115	120	125
Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe			
	130	135	140
Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys			
145	150	155	160
Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val			
	165	170	175
Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln			
	180	185	190
Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser			
	195	200	205
Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His			
	210	215	220
Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
225	230	235	240

<210> 15

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> misc_特征

<223> 第2位处的残基为D-谷氨酰胺

<400> 15

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1

5

10

<210> 16

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 16

Cys Gln Tyr Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 17

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> 变体

<222> (3) .. (3)

<223> Xaa为 β - β -二苯基-Ala

<400> 17

Cys Gln Xaa Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 18

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> 变体

<222> (5) .. (5)

<223> Xaa为 β - β -二苯基-Ala

<400> 18

Cys Gln Phe Asp Xaa Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 19

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> 变体

<222> (9) .. (9)

<223> Xaa为瓜氨酸

<400> 19

Cys Gln Phe Asp Phe Ser Thr Arg Xaa Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 20

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 20

Cys Gln Phe Asp Phe Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 21

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 21

Cys Gln Phe Asp Glu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 22

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 22

Cys Gln Phe Asp Tyr Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 23

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Gln Lys Cys

1 5 10

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 24

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Gln Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 25

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

1 5 10

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 26

Cys Gln Ala Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 27

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 27

Cys Gln Phe Asp Ala Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 28

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 28

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Ala Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 29

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 29

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Ala Lys Cys

1 5 10

<210> 30

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 30

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Glu Lys Cys

1 5 10

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> 乙酰化

<400> 31

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 32

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 32

Gly Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Gly

1 5 10

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 33

Gly Gln His Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Gly

1 5 10

<210> 34

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 34

Gly Gln Asn Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Gly

1 5 10

<210> 35

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 35

Gly Gln Gln Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Gly

1 5 10

<210> 36

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> 变体

<222> (3) .. (3)

<223> Xaa为2-溴-L-苯丙氨酸

<400> 36

Gly Gln Xaa Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Gly

1 5 10

<210> 37

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> 变体

<222> (3) .. (3)

<223> Xaa为3-溴-L-苯并氨酸

<400> 37

Gly Gln Xaa Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Gly

1 5 10

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> 变体

<222> (3) .. (3)

<223> Xaa为4-溴-L-苯丙氨酸

<400> 38

Gly Gln Xaa Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Gly

1 5 10

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> 变体

<222> (9) .. (9)

<223> Xaa为瓜氨酸

<400> 39

Gly Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Xaa Leu Lys Gly

1 5 10

<210> 40

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> 变体

<222> (8) .. (9)

<223> Xaa为瓜氨酸

<400> 40

Gly Gln Phe Asp Leu Ser Thr Xaa Xaa Leu Lys Gly

1 5 10

<210> 41

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> 变体

<222> (8) .. (8)

<223> Xaa为瓜氨酸

<400> 41

Gly Gln Phe Asp Leu Ser Thr Xaa Arg Leu Lys Gly

1 5 10

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽
<220>
<221> 变体
<222> (11) .. (11)
<223> Xaa为7-氨基庚酸
<400> 42
Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa
1 5 10
<210> 43
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<220>
<221> 变体
<222> (1) .. (12)
<223> Xaa为 β -丙氨酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (12) .. (12)
<223> bAla
<400> 43
Xaa Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa
1 5 10
<210> 44
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多肽
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1) .. (1)
<223> Dpr
<220>
<221> 变体
<222> (12) .. (12)

<223> Xaa为异天冬氨酸

<400> 44

Xaa Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa

1 5 10

<210> 45

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> bAla

<220>

<221> 变体

<222> (12) .. (12)

<223> Xaa为异天冬氨酸

<400> 45

Xaa Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa

1 5 10

<210> 46

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa为Dpr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12) .. (12)

<223> Xaa为bAla

<400> 46

Xaa Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa

1 5 10

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 47

Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys

1 5

<210> 48

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 48

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> 变体

<222> (11) .. (11)

<223> Xaa为7-氨基庚酸

<400> 49

Gln Tyr Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa

1 5 10

<210> 50

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> 变体

<222> (1) .. (1)

<223> Xaa为 β -叠氮丙氨酸

<220>

<221> 变体

<222> (12) .. (12)

<223> Xaa为炔丙基甘氨酸

<400> 50

Xaa Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa

1 5 10

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> 变体

<222> (2) .. (2)

<223> Xaa为 β - β -二苯基-Ala

<220>

<221> 变体

<222> (11) .. (11)

<223> Xaa为7-氨基庚酸

<400> 51

Gln Xaa Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa

1 5 10

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> misc_特征

<223> 残基为D-谷氨酰胺

<220>

<221> 变体

<222> (11) .. (11)

<223> Xaa为7-氨基庚酸

<400> 52

Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa

1 5 10

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> 变体

<222> (2) .. (4)

<223> Xaa为 β - β -二苯基-Ala

<220>

<221> 变体

<222> (11) .. (11)

<223> Xaa为7-氨基庚酸

<400> 53

Gln Xaa Asp Xaa Ser Thr Arg Arg Leu Lys Xaa

1 5 10

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7) .. (7)

<223> Xaa为正丁基精氨酸

<220>

<221> 变体

<222> (11) .. (11)

<223> Xaa为7-氨基庚酸

<400> 54

Gln Phe Asp Leu Ser Thr Xaa Arg Leu Lys Xaa

1 5 10

<210> 55

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 55

Ser Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Ser

1 5 10

<210> 56

<211> 594

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 56

```
catcatcatc atcatcacag cagcggcctg gtgccgcgcg gcagccatat ggctagcatg 60
tcggactcag aagtcaatca agaagctaag ccagaggtca agccagaagt caagcctgag 120
actcacatca atttaaaggt gtccgatgga tcttcagaga tcttcttcaa gatcaaaaag 180
accactcctt taagaaggct gatggaagcg ttcgctaaaa gacagggtaa ggaaatggac 240
tccttaagat tcttgtacga cggatttaga attcaagctg atcagacccc tgaagatttg 300
gacatggagg ataacgatat tattgaggct cacagagaac agattggtgg atcctgccag 360
tttgatctga gcacccgccg tctgaaatgc ggtggcgggtg gatccgaagt taccatcaaa 420
gtcaacctga ttttcgcaga cggcaaaatc cagacggctg aatttaaagg cacgttcgaa 480
gaagctacgg cggaagcata tcgttacgcg gccctgctgg cgaaagtgaa cggcgaatac 540
acggcagacc tggaagacgg cggcaatcac atgaacatca aattcgctgg ctaa 594
```

<210> 57

<211> 275

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 57

Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Ser

1 5 10 15

Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Gly Gly Ser Val Pro Gly Ser Gly Ser

20 25 30

Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Ser Gly Gln

35 40 45

Ala Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

50 55 60

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

65	70	75	80
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
	85	90	95
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
	100	105	110
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr			
	115	120	125
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
	130	135	140
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
145	150	155	160
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
	165	170	175
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
	180	185	190
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
	195	200	205
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
	210	215	220
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
225	230	235	240
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
	245	250	255
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
	260	265	270
Pro Gly Lys			
	275		
<210> 58			
<211> 320			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成多肽			
<220>			
<221> misc_特征			
<223> 四价-中间位 (meditope) -Fc			
<400> 58			
Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Ser			
1	5	10	15

Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser		
20	25	30
Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Ser Gly Gln		
35	40	45
Ala Ser Lys Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
50	55	60
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
65	70	75
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
85	90	95
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
100	105	110
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
115	120	125
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
130	135	140
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
145	150	155
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
165	170	175
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln		
180	185	190
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
195	200	205
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
210	215	220
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
225	230	235
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
245	250	255
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
260	265	270
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Ser Ser		
275	280	285
Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly		
290	295	300
Ser Ser Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly		
305	310	315
320		

<210> 59

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 59

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

Cys Gly

210

<210> 60

<211> 726

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 60

aagcttgccg ccaccatgga gacagacacg cttttgcttt ggggtgttgtt gttgtgggtc 60
 cccggttcga ccggtaccgg tgacatcttg ttgacgcagt ccccggtcat tctgagcgtg 120
 tcccccgagg agcgggtatc gttttcctgc cgagcctgc aagatatcaa cactgcgatt 180
 gcatgggtatc aacagcgcac aaacgggtcg ccgagactgc tcactactc agcctcgttc 240
 ctttatagcg gtgtgccttc gaggttctcg ggatcacggt caggaacgga tttacactc 300
 agcatcaatt ccgtggaatc agaggacatt gcggactact attgtcagca gcactacacc 360
 acaccaccga ccttcggcgc tgggacgaaa gtcgaaatca agcggaccgt agcagcccc 420
 tcggtcttta tcttcctcc tagcgacgaa caattgaagt cagggaccgc ctcggtggta 480
 tgcctgctta acaactttta cccacgggaa gccaaagtac agtggaaggt ggataatgcg 540
 ctccagagcg gaaactccca agagagcgtg acagaacagg actcgaagga ttcgacgtac 600
 tcaactcagc caacgtgac cctgtcgaaa gcggactatg agaaacaca ggtctacgcg 660
 tgcgaggtga cccatcaggg cctgagctcc cccgtaacta agtcattcaa ccgggggtgaa 720
 tgctaa 726

<210> 61

<211> 241

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 61

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

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

<210> 62

<211> 1425

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 62

```

aagcttgccg ccacatgaa atgctcgtgg gtgatctttt tccttatggc ggtagtaacc 60
ggagttaact cccaagtaca gcttaagcag tcgggtccgg ggctggtgca gccatcgag 120
tcgttgtcaa tcacatgcac ggtgtcggga ttcaacatta aagacaccta tatccactgg 180
gtccgacaat cccctggtaa agggctggag tggctcggtc ggatctaccc cacgaacgga 240
tacaccaggt ataacacgcc ctttacatcg agactttcaa ttaacgcgga taatagcaag 300
aatcaggtgt tcttcaagat gaatagcctc cagtcaaatg aactgcaat ctactactgt 360
gcccgcctggg gaggggatgg cttttatgcg atggactatt gggggcaggg aactttggtc 420
acagtaagct ccgctagcac aaagggaact agcgtgtttc ccttggetcc ctcacgaaa 480
tcaacgtccg gtgggacggc ggcattgggg tgtcttgtea aggactatth ccccgagccc 540
gtgacagtct cgtggaaactc ggggtgccctt acaagcggcg tacatacgtt tcccgccgtg 600
ctccaatcat ccggactgta ttccctttca tccgtcgtga ctgtgccgtc ctcgtcactc 660
ggaacgcaaa cttacatttg caatgtcaac cacaaaccgt caaatacaaa ggtcgataag 720
aaggtcgagc caaagtcgtg tgataagacc cacacatgcc ctcctgttcc agcgccggag 780
ctgttgggag ggccttcagt gttcctette ccgcccacac ccaaggacac cctgatgatt 840
agccgcacac ccgaggtgac gtgtgtcgtc gtgatgtct cacaatgagga cccggaggtg 900
aagttcaact ggtacgtgga tggagtcgaa gtgcacaacg caaaaacaaa acctcgggaa 960
gagcagtaca atagcacgta cagagtagtc agcgtgtctc ccgtgctgca ccaggattgg 1020
ctcaatggaa aggagtacaa gtgtaaaagt tcgaataagg cgctgcctgc ccccatcgaa 1080

```

aagacaattt ccaaagctaa agggcaaccc cgcgagccgc aagtatacac cctcccaccc 1140
 tcgcgcgatg aactgaccaa gaaccagggtg tcattgacgt gtctcgtcaa gggcttctat 1200
 ccgagcgaca ttgcagtaga atgggaaagc aacggacagc cggaaaacaa ctacaagact 1260
 acaccgcctg tccttgattc ggatggttcc ttctttcttt actcaaaact tacagtcgac 1320
 aaatcgaggt ggcagcaggg aaatgtgttt tcgtgcagcg tgatgcacga ggccttgcat 1380
 aatcactata cacagaagtc gttgtcactg tcgccgggaa agtaa 1425

<210> 63

<211> 460

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 63

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
210	215	220
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
225	230	235 240
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
245	250	255
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
260	265	270
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
275	280	285
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
290	295	300
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
305	310	315 320
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
325	330	335
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
340	345	350
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
355	360	365
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
370	375	380
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
385	390	395 400
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
405	410	415
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
420	425	430
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
435	440	445
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
450	455	460

<210> 64

<211> 167

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 64

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

<210> 65

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> misc_特征

<223> 莫昔土莫单抗 (moxetumomab) 轻链可变 (VL) 区序列

<400> 65

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

50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp		
85	90	95
Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	
<210> 66		
<211> 476		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成多肽		
<220>		
<221> misc_特征		
<223> 莫昔土莫单抗重链序列		
<400> 66		
Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly		
1	5	10
Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ile		
20	25	30
Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Cys Leu Glu Trp		
35	40	45
Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr		
50	55	60
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu		
65	70	75
Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr		
85	90	95
Cys Ala Arg His Ser Gly Tyr Gly Thr His Trp Gly Val Leu Phe Ala		
100	105	110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Lys Ala Ser Gly		
115	120	125
Gly Pro Glu Gly Gly Ser Leu Ala Ala Leu Thr Ala His Gln Ala Cys		
130	135	140
His Leu Pro Leu Glu Thr Phe Thr Arg His Arg Gln Pro Arg Gly Trp		
145	150	155
Glu Gln Leu Glu Gln Cys Gly Tyr Pro Val Gln Arg Leu Val Ala Leu		
165	170	175

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

<210> 67

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> misc_特征

<223> 莫昔土莫单抗重链可变 (VH) 区序列

<400> 67

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

<210> 68

<211> 238

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 68

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

50	55	60
Asn Gly Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser		
65	70	75
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr		
85	90	95
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys		
100	105	110
Gln Gln Thr Asn Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val		
115	120	125
Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro		
130	135	140
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Ala Ala Ser Val Val Cys Leu Leu		
145	150	155
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn		
165	170	175
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser		
180	185	190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala		
195	200	205
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly		
210	215	220
Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
225	230	235
<210> 69		
<211> 238		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成多肽		
<400> 69		
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro		
1	5	10
Gly Ser Thr Gly Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser		
20	25	30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Gly Glu Ser		
35	40	45
Val Asp Ile Phe Gly Val Gly Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro		
50	55	60
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser		

65	70	75	80
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr			
	85	90	95
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys			
	100	105	110
Gln Gln Thr Asn Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val			
	115	120	125
Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro			
	130	135	140
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Ala Ala Ser Val Val Cys Leu Leu			
145	150	155	160
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn			
	165	170	175
Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser			
	180	185	190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala			
	195	200	205
Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly			
	210	215	220
Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
225	230	235	
<210> 70			
<211> 451			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成多肽			
<400> 70			
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr			
	20	25	30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ala Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Ser Lys Tyr Ala Asp Ser Val			
	50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Pro Phe Gly Tyr Tyr Val Ser Asp Tyr Ala Met Ala Tyr Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala		
130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
145	150	155
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
		400

Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
				405					410					415	
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
			420					425					430		
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
			435				440					445			
Pro	Gly	Lys													
			450												
<210>	71														
<211>	213														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	合成多肽														
<400>	71														
Asp	Ile	Leu	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Val	Ile	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Val	Ser	Phe	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Gly	Thr	Asn
			20					25					30		
Ile	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Thr	Asn	Gly	Ser	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
			35				40					45			
Lys	Tyr	Ala	Ser	Glu	Ser	Ile	Ser	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
			50			55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Ser	Ile	Asn	Ser	Val	Glu	Ser
65				70					75					80	
Glu	Asp	Ile	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asn	Asn	Asn	Trp	Pro	Thr
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
			115				120					125			
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
			130			135				140					
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
145				150						155				160	
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
				165					170				175		
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
			180					185					190		

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Ala
 210

<210> 72

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 72

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30

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

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

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

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Pro Lys Ser
 210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu			
225	230	235	240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
	245	250	255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
	260	265	270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
	275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
	290	295	300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
305	310	315	320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro			
	325	330	335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
	340	345	350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val			
	355	360	365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
	370	375	380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
385	390	395	400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr			
	405	410	415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
	420	425	430
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu			
	435	440	445
Ser Pro Gly Lys			
450			
<210> 73			
<211> 120			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成多肽			
<400> 73			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ile Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15

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

<210> 74

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 74

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

<210> 75

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 75

```

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

```

Thr Val

<210> 76

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 76

```

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

```

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

<210> 77

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 77

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

<210> 78

<211> 443

<212> PRT

<213> 小鼠 (Mus musculus)

<220>

<221> 变体

<222> (4) .. (165)

<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_特征

<222> (176) .. (176)

<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_特征

<222> (180) .. (180)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (183) .. (183)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (216) .. (216)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (227) .. (227)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (238) .. (238)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (247) .. (247)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (249) .. (249)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (251) .. (251)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (262) .. (262)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (302) .. (302)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>

<221> misc_特征
<222> (304) .. (304)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (310) .. (310)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (328) .. (328)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (332) .. (332)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (347) .. (347)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (361) .. (361)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (365) .. (365)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (373) .. (373)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (393) .. (393)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_特征
<222> (406) .. (406)
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_特征

<222> (424) .. (424)

<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_特征

<222> (428) .. (428)

<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_特征

<222> (437) .. (437)

<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

<400> 78

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

Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Xaa Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys			
210	215	220	
Pro Cys Xaa Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Xaa Phe Pro			
225	230	235	240
Pro Lys Pro Lys Asp Val Xaa Thr Xaa Thr Xaa Thr Pro Lys Val Thr			
	245	250	255
Cys Val Val Val Asp Xaa Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser			
	260	265	270
Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg			
	275	280	285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Xaa Pro Xaa			
	290	295	300
Met His Gln Asp Trp Xaa Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn			
305	310	315	320
Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Xaa Glu Lys Thr Xaa Ser Lys Thr Lys			
	325	330	335
Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Xaa Pro Pro Pro Lys Glu			
	340	345	350
Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Xaa Thr Cys Asn Xaa Thr Asp Phe			
	355	360	365
Phe Pro Glu Asp Xaa Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala			
	370	375	380
Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Xaa Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr			
385	390	395	400
Phe Val Tyr Ser Lys Xaa Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly			
	405	410	415
Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Xaa His Glu Gly Xaa His Asn His His			
	420	425	430
Thr Glu Lys Ser Xaa Ser His Ser Pro Gly Lys			
	435	440	
<210> 79			
<211> 450			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成多肽			
<400> 79			
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15

Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr
20				25				30							
Tyr	Val	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Glu	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
35				40				45							
Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Ala	Asn	Gly	Tyr	Thr	Lys	Tyr	Asp	Pro	Lys	Phe
50				55				60							
Gln	Gly	Lys	Ala	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Tyr
65				70				75				80			
Leu	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Val	Arg	Pro	Leu	Tyr	Asp	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
100				105				110							
Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr
115				120				125							
Pro	Leu	Ala	Pro	Val	Cys	Gly	Asp	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu
130				135				140							
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp
145				150				155				160			
Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
165				170				175							
Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Ser
180				185				190							
Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser
195				200				205							
Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
210				215				220							
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
225				230				235				240			
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
245				250				255							
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
260				265				270							
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
275				280				285							
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
290				295				300							
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
305				310				315				320			
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu

	325		330		335
Lys Thr Ile Ser	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr				
	340		345		350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu					
	355		360		365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp					
	370		375		380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val					
385		390		395	400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp					
	405		410		415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His					
	420		425		430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro					
	435		440		445
Gly Lys					
450					
<210> 80					
<211> 450					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成多肽					
<400> 80					
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala					
1	5		10		15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr					
	20		25		30
Tyr Val His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile					
	35		40		45
Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Tyr Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe					
	50		55		60
Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr					
65		70		75	80
Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
	85		90		95
Val Arg Pro Leu Tyr Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly					
	100		105		110
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr					

115	120	125
Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser		
180	185	190
Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser		
195	200	205
Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Pro Lys Ser Cys Asp		
210	215	220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
225	230	235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
260	265	270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
290	295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
305	310	315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
340	345	350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
355	360	365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
370	375	380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
385	390	395
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
405	410	415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
420	425	430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Lys
 450
 <210> 81
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 81
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
245	250	255	
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
260	265	270	
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
275	280	285	
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr			
290	295	300	
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
305	310	315	320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
325	330	335	
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
340	345	350	
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
355	360	365	
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
370	375	380	
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
385	390	395	400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
405	410	415	
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
420	425	430	
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
435	440	445	
Pro Gly Lys			
450			
<210> 82			
<211> 451			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 82			
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln			
1	5	10	15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Phe			
20	25	30	
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	

Gly	Phe	Ile	Arg	Asp	Lys	Ala	Lys	Gly	Tyr	Thr	Thr	Glu	Tyr	Asn	Pro
50						55						60			
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Leu	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln
65					70					75					80
Phe	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
				85					90					95	
Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Gly	His	Thr	Ala	Ala	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Ser	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
		115					120					125			
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
	130					135					140				
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145					150					155					160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
				165					170					175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
		180						185					190		
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
	195						200					205			
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
	210					215					220				
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
225					230					235					240
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
				245					250					255	
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
		260						265					270		
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
	275						280					285			
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
	290					295						300			
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305					310					315					320
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325					330					335	
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
	340							345					350		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser

355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		400
405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
435	440	445
Pro Gly Lys		
450		
<210> 83		
<211> 442		
<212> PRT		
<213> 小鼠		
<400> 83		
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr		15
20	25	30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu		
35	40	45
Gly Phe Ile Gly Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala		
50	55	60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Lys Ser Gln Ser Ile		
65	70	75
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr		
85	90	95
Tyr Cys Thr Arg Asp Arg Gly Leu Arg Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser		
115	120	125
Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val		
130	135	140
Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
145	150	155
Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		160

				165				170				175			
Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro
				180				185				190			
Ser	Ser	Pro	Arg	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro
				195				200				205			
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Pro
				210				215				220			
Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225				230				235				240			
Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro
				245				250				255			
Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val
				260				265				270			
Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr
				275				280				285			
Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala
				290				295				300			
Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys
305				310				315				320			
Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser
				325				330				335			
Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro
				340				345				350			
Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met	Val
				355				360				365			
Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	Thr	Asn	Asn	Gly
				370				375				380			
Lys	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
385				390				395				400			
Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	Glu	Lys	Lys	Asn	Trp
				405				410				415			
Val	Glu	Arg	Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Gly	Leu	His
				420				425				430			
Asn	His	His	Thr	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Arg						
435				440											

<210> 84

<211> 442

<212> PRT

<213> 小鼠

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

Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys			
305	310	315	320
Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser			
	325	330	335
Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro			
	340	345	350
Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val			
	355	360	365
Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly			
	370	375	380
Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp			
385	390	395	400
Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp			
	405	410	415
Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His			
	420	425	430
Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg			
	435	440	
<210> 85			
<211> 453			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 85			
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr			
	20	25	30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe			
	50	55	60
Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala 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 Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val			
	100	105	110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly			
	115	120	125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly		
130	135	140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
145	150	155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		
	165	170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
	180	185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val		
	195	200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys		
	210	215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
225	230	235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
	245	250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
	260	265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
	275	280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
	290	295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
305	310	315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
	325	330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
	340	345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln		
	355	360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
	370	375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
385	390	395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		
	405	410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
	420	425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		

435	440	445
Leu Ser Pro Gly Lys		
450		
<210> 86		
<211> 448		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 86		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
1 5 10 15		
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr		
20 25 30		
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35 40 45		
Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
50 55 60		
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65 70 75 80		
Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85 90 95		
Ala Arg Asp Leu Arg Thr Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
100 105 110		
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro		
115 120 125		
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly		
130 135 140		
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn		
145 150 155 160		
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		
165 170 175		
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser		
180 185 190		
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser		
195 200 205		
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr		
210 215 220		
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser		
225 230 235 240		
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		

	245		250		255
Thr Pro Glu Val	Thr Cys Val Val Val	Asp Val Ser His	Glu Asp Pro		
	260		265		270
Glu Val Lys Phe	Asn Trp Tyr Val	Asp Gly Val Glu Val	His Asn Ala		
	275		280		285
Lys Thr Lys Pro	Arg Glu Glu Gln Tyr	Asn Ser Thr Tyr	Arg Val Val		
	290		295		300
Ser Val Leu Thr	Val Leu His Gln Asp	Trp Leu Asn Gly	Lys Glu Tyr		
305		310		315	320
Lys Cys Lys Val	Ser Asn Lys Ala	Leu Pro Ala Pro	Ile Glu Lys Thr		
	325		330		335
Ile Ser Lys Ala	Lys Gly Gln Pro	Arg Glu Pro Gln	Val Tyr Thr Leu		
	340		345		350
Pro Pro Ser Arg	Glu Glu Met Thr	Lys Asn Gln Val	Ser Leu Thr Cys		
	355		360		365
Leu Val Lys Gly	Phe Tyr Pro Ser	Asp Ile Ala Val	Glu Trp Glu Ser		
370		375		380	
Asn Gly Gln Pro	Glu Asn Asn Tyr	Lys Thr Thr Pro	Pro Val Leu Asp		
385		390		395	400
Ser Asp Gly Ser	Phe Phe Leu Tyr	Ser Lys Leu Thr	Val Asp Lys Ser		
	405		410		415
Arg Trp Gln Gln	Gly Asn Val Phe	Ser Cys Ser Val	Met His Glu Ala		
	420		425		430
Leu His Asn His	Tyr Thr Gln Lys	Ser Leu Ser Leu	Ser Pro Gly Lys		
	435		440		445
<210> 87					
<211> 229					
<212> PRT					
<213> 智人					
<400> 87					
Glu Val Gln Leu	Val Glu Ser Gly	Gly Gly Leu Val	Gln Pro Gly Gly		
1		5		10	15
Ser Leu Arg Leu	Ser Cys Ala Ala	Ser Gly Tyr Val	Phe Thr Asp Tyr		
	20		25		30
Gly Met Asn Trp	Val Arg Gln Ala	Pro Gly Lys Gly	Leu Glu Trp Met		
	35		40		45
Gly Trp Ile Asn	Thr Tyr Ile Gly	Glu Pro Ile Tyr	Ala Asp Ser Val		
	50		55		60
Lys Gly Arg Phe	Thr Phe Ser Leu	Asp Thr Ser Lys	Ser Thr Ala 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 Gly Tyr Arg Ser Tyr	Ala Met Asp Tyr Trp Gly	Gln Gly Thr	
100	105	110	
Leu Val Thr Val Ser Ser	Ala Ser Thr Lys Gly Pro	Ser Val Phe Pro	
115	120	125	
Leu Ala Pro Ser Ser Lys	Ser Thr Ser Gly Gly Thr	Ala Ala Leu Gly	
130	135	140	
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe	Pro Glu Pro Val Thr Val	Ser Trp Asn	
145	150	155	160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly	Val His Thr Phe Pro	Ala Val Leu Gln	
165	170	175	
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu	Ser Ser Val Val Thr Val	Pro Ser Ser	
180	185	190	
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr	Ile Cys Asn Val Asn His	Lys Pro Ser	
195	200	205	
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys	Val Glu Pro Lys Ser Cys	Asp Lys Thr	
210	215	220	
His Thr Cys Ala Ala			
225			
<210> 88			
<211> 449			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 88			
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser	Gly Ala Glu Val Lys Lys	Phe Gly Ala	
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Glu	Ala Ser Gly Tyr Thr Phe	Pro Ser Tyr	
20	25	30	
Val Leu His Trp Val Lys Gln	Ala Pro Gly Gln Gly Leu	Glu Trp Ile	
35	40	45	
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn	Asp Gly Thr Gln Tyr Asn	Lys Lys Phe	
50	55	60	
Lys Gly Lys Ala Thr Leu 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 Gly Phe Gly Gly Ser	Tyr Gly Phe Ala Tyr Trp	Gly Gln Gly	

100	105	110
Thr Leu Val Ile Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
195	200	205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
210	215	220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Ser Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Glu Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys		
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Asn His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys
 <210> 89
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 89
 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 Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Arg Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn 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 Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225	230	235	240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
	245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
	260	265	270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
	275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
	290	295	300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
305	310	315	320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
	325	330	335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
	340	345	350
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val			
	355	360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly			
	370	375	380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp			
385	390	395	400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
	405	410	415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
	420	425	430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	435	440	445
<210> 90			
<211> 448			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 90			
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
	20	25	30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ser Gly Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Lys Asp Pro Gly Thr Thr Val Ile Met Ser Trp Phe Asp Pro Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys		
210	215	220
Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser		
225	230	235
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
260	265	270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val		
290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
305	310	315
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
325	330	335
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
340	345	350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
355	360	365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
370	375	380	
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp			
385	390	395	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser			
	405	410	415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
	420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	435	440	445
<210> 91			
<211> 448			
<212> PRT			
<213> 智人			
<220>			
<221> 变体			
<222> (1) .. (1)			
<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸			
<400> 91			
Xaa 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 Ile Phe Ser Asn Tyr			
	20	25	30
Trp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
	35	40	45
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Thr Glu Asn Phe			
	50	55	60
Lys Asp 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 Tyr Phe Phe Gly Ser Ser Pro Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp			
	100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
	115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr			
	130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
145	150	155	160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys		
210	215	220
Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser		
225	230	235
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro		
260	265	270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
305	310	315
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr		
325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
340	345	350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
385	390	395
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser		
405	410	415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
435	440	445

<210> 92

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 92

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly His			
	20	25	30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Gly Met Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Tyr Asn Gln Lys Phe			
	50	55	60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys 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 Gly Ile Tyr Phe Tyr Gly Thr Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly			
	100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
	115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala			
	130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
145	150	155	160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
	165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
	180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His			
	195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys			
	210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly			
225	230	235	240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
	245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
	260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			

275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
435	440	445
Pro Gly Lys		
450		
<210> 93		
<211> 447		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成多肽		
<400> 93		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ser		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Ser		
20	25	30
Trp Ile Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Arg Ile Asp Pro Ser Asp Gly Glu Val His Tyr Asn Gln Asp Phe		
50	55	60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Asn 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 Phe Leu Pro Trp Phe Ala Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
	100	105	110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu			
	115	120	125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys			
	130	135	140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser			
145	150	155	160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser			
	165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser			
	180	185	190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn			
	195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His			
	210	215	220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val			
225	230	235	240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
	245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
	260	265	270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
	275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
	290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
305	310	315	320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile			
	325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
	340	345	350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
	355	360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
370	375	380	

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 94
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <400> 94
 Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Leu Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Leu Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Asn Ser Asp Gly Gly Ile Thr Tyr Tyr Leu Asp Thr Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Leu Phe Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg His Arg Ser Gly Tyr Phe Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys
 <210> 95
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <400> 95
 Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20	25	30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys		
85	90	95
Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp		
100	105	110
Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu		
115	120	125
Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys		
130	135	140
Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser		
145	150	155
Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
165	170	175
Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp		
180	185	190
Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr		
195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys		
210	215	220
Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser		
245	250	255
Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp		
260	265	270
Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln		
275	280	285
Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser		
290	295	300
Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile		
325	330	335

Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro
340				345				350							
Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met
355				360				365							
Val	Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	Thr	Asn	Asn
370				375				380							
Gly	Lys	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
385				390				395				400			
Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	Glu	Lys	Lys	Asn
405				410				415							
Trp	Val	Glu	Arg	Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Gly	Leu
420				425				430							
His	Asn	His	His	Thr	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Arg					
435				440											

<210> 96
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> 小鼠
 <400> 96

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

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
165	170	175
Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp		
180	185	190
Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr		
195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys		
210	215	220
Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser		
245	250	255
Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp		
260	265	270
Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln		
275	280	285
Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser		
290	295	300
Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile		
325	330	335
Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro		
340	345	350
Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met		
355	360	365
Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn		
370	375	380
Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser		
385	390	395
Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn		
405	410	415
Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu		
420	425	430
His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg		
435	440	

<210> 97

<211> 448

<212> PRT

<213> 智人

<400> 97

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val

290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
305	310	315
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
340	345	350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
385	390	395
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
405	410	415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445

<210> 98

<211> 399

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 98

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

100	105	110
Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
180	185	190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
195	200	205
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
210	215	220
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
225	230	235
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
245	250	255
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
260	265	270
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
275	280	285
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
290	295	300
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
305	310	315
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
325	330	335
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
340	345	350
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
355	360	365
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
370	375	380
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
385	390	395
<210> 99		
<211> 450		

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 99

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Ala	Arg	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Arg	Tyr
			20					25						30	
Thr	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Arg	Gly	Tyr	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55				60					
Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90						95	
Ala	Arg	Tyr	Tyr	Asp	Asp	His	Tyr	Cys	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr
		115						120					125		
Pro	Leu	Ala	Pro	Val	Cys	Gly	Gly	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu
	130					135				140					
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp
145				150					155				160		
Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
			165					170					175		
Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Thr	Ser	Ser
		180						185					190		
Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ile	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser
	195					200					205				
Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
	210					215				220					
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
225				230					235					240	
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
			245					250					255		
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
		260					265						270		
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
	275						280						285		

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg																	
290																	
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys																	
305																	
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu																	
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr																	
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu																	
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp																	
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val																	
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp																	
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His																	
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro																	
Gly Lys																	
450																	
<210> 100																	
<211> 450																	
<212> PRT																	
<213> 小鼠																	
<400> 100																	
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala																	
1																	
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr																	
Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile																	
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe																	
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr																	
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys																	

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		
100	105	110
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr		
115	120	125
Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Gly Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
165	170	175
Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser		
180	185	190
Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser		
195	200	205
Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Pro Lys Ser Cys Asp		
210	215	220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
225	230	235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
260	265	270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
290	295	300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
305	310	315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
340	345	350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
355	360	365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
370	375	380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
385	390	395
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		

	405		410		415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His					
	420		425		430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro					
	435		440		445
Gly Lys					
	450				
<210> 101					
<211> 450					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成多肽					
<400> 101					
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 Phe Asn Ile Lys Asp Thr					
	20		25		30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met					
	35		40		45
Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Tyr Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe					
	50		55		60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr					
65	70		75		80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
	85		90		95
Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Gly Val Tyr Ala Met Asp Tyr					
	100		105		110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly					
	115		120		125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser					
	130		135		140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val					
145	150		155		160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe					
	165		170		175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val					
	180		185		190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val					

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

Gly Lys

450

<210> 102

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 102

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

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn																	
305					310					315						320	
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro																	
					325					330						335	
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln																	
					340					345						350	
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val																	
					355					360						365	
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val																	
					370					375						380	
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro																	
385					390					395						400	
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr																	
					405					410						415	
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val																	
					420					425						430	
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu																	
					435					440						445	
Ser Pro Gly Lys																	
450																	
<210> 103																	
<211> 451																	
<212> PRT																	
<213> 人工序列																	
<220>																	
<223> 合成多肽																	
<400> 103																	
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly																	
1					5					10						15	
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly																	
					20					25						30	
Tyr Ser Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp																	
					35					40						45	
Val Ala Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Val																	
					50					55						60	
Lys Gly Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Phe 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 Gly Ser His Tyr Phe Gly His Trp His Phe Ala Val Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala		
130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
145	150	155
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		

				405				410				415			
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
				420				425				430			
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
				435				440				445			
Pro	Gly	Lys													
				450											
<210>				104											
<211>				120											
<212>				PRT											
<213>				人工序列											
<220>															
<223>				合成多肽											
<400>				104											
Gln	Val	Thr	Leu	Arg	Glu	Ser	Gly	Pro	Ala	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Gln
1				5				10				15			
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ser
				20				25				30			
Gly	Met	Ser	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Ala	Leu	Glu
				35				40				45			
Trp	Leu	Ala	Asp	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Lys	Lys	Asp	Tyr	Asn	Pro	Ser
				50				55				60			
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Val
65				70				75				80			
Val	Leu	Lys	Val	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr
				85				90				95			
Cys	Ala	Arg	Ser	Met	Ile	Thr	Asn	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala
				100				105				110			
Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
				115				120							
<210>				105											
<211>				435											
<212>				PRT											
<213>				人工序列											
<220>															
<223>				合成多肽											
<400>				105											
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
1				5				10				15			

Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Val	Ser	Ser	Gly
20				25				30							
Asp	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
35				40				45							
Trp	Ile	Gly	His	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser
50				55				60							
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Ile	Asp	Thr	Ser	Lys	Thr	Gln	Phe
65				70				75				80			
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr
85				90				95							
Cys	Val	Arg	Asp	Arg	Val	Thr	Gly	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly
100				105				110							
Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
115				120				125							
Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu
130				135				140							
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
145				150				155				160			
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
165				170				175							
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
180				185				190							
Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro
195				200				205							
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	Cys	Pro	Ala
210				215				220							
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
225				230				235				240			
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
245				250				255							
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
260				265				270							
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe
275				280				285							
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
290				295				300							
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
305				310				315				320			
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val

				325						330					335		
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser		
				340						345					350		
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu		
				355						360					365		
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro		
				370						375					380		
Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val		
385																	
				390						395					400		
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met		
				405						410					415		
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser		
				420						425					430		
Pro	Gly	Lys															
				435													
<210>	106																
<211>	231																
<212>	PRT																
<213>	人工序列																
<220>																	
<223>	合成多肽																
<400>	106																
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
1				5					10					15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Asp	Phe	Thr	His	Tyr		
				20					25					30			
Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
				35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Ala	Asp	Phe		
				50					55					60			
Lys	Arg	Arg	Phe	Thr	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65									70					75			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85						90					95		
Ala	Lys	Tyr	Pro	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Thr	Ser	His	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val		
				100						105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly		
				115						120					125		
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly		

130	135	140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
145	150	155
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		
165	170	175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
180	185	190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val		
195	200	205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys		
210	215	220
Ser Cys Asp Lys Thr His Leu		
225	230	
<210> 107		
<211> 451		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成多肽		
<400> 107		
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
20	25	30
Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly		
100	105	110
Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala		
130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		

145	150	155	160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
	165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
	180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His			
	195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys			
	210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly			
225	230	235	240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
	245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
	260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
	275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr			
	290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
305	310	315	320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
	325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
	340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
	355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
	370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
385	390	395	400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
	405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
	420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
	435	440	445
Pro Gly Lys			
450			

<210> 108

<211> 432

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 108

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Asp	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	His
			20					25						30	
Ala	Ile	His	Trp	Ala	Lys	Gln	Lys	Pro	Glu	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Tyr	Ile	Ser	Pro	Gly	Asn	Asp	Asp	Ile	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
			85					90					95		
Lys	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Gly	His	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val
		100						105					110		
Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys
		115					120					125			
Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys
	130						135				140				
Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu
145					150					155				160	
Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu
			165						170					175	
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr
		180						185					190		
Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val
		195					200					205			
Asp	Lys	Arg	Val	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu
	210						215				220				
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu
225					230					235				240	
Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
			245						250				255		
Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu
			260						265				270		

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr																	
275								280								285	
Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser																	
290								295								300	
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro																	
305								310								315	320
Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln																	
																330	335
Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val																	
																340	345
Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val																	
																350	
Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu																	
																355	360
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg																	
385																390	395
Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val																	
																400	
																405	410
Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg																	
																415	
																420	425
<210> 109																	
<211> 432																	
<212> PRT																	
<213> 小鼠																	
<400> 109																	
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Asp Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala																	
1																5	10
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His																	
																15	
																20	25
Ala Ile His Trp Ala Lys Gln Lys Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile																	
																30	
																35	40
Gly Tyr Ile Ser Pro Gly Asn Asp Asp Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe																	
																45	
																50	55
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr																	
65																60	
Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys																	
																65	70
																75	80
																85	90
Lys Arg Ser Tyr Tyr Gly His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val																	
																95	
																100	105
																110	

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys		
115	120	125
Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys		
130	135	140
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu		
145	150	155
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu		
	165	170
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr		
	180	185
Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val		
	195	200
Asp Lys Arg Val Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu		
	210	215
Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu		
225	230	235
Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
	245	250
Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu		
	260	265
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr		
	275	280
Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser		
	290	295
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro		
305	310	315
Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln		
	325	330
Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val		
	340	345
Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val		
	355	360
Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu		
	370	375
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg		
385	390	395
Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val		
	405	410
Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg		

224

210	215	220
Thr His Thr Cys Pro	Pro Cys Pro Ala Pro	Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225	230	235
Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys Pro Lys	Asp Thr Leu Met Ile Ser
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val	Thr Cys Val Val Val	Asp Val Ser His Glu Asp
260	265	270
Pro Glu Val Lys Phe	Asn Trp Tyr Val Asp	Gly Val Glu Val His Asn
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro	Arg Glu Glu Gln Tyr	Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290	295	300
Val Ser Val Leu Thr	Val Leu His Gln Asp	Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305	310	315
Tyr Lys Cys Lys Val	Ser Asn Lys Ala Leu	Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala	Lys Gly Gln Pro Arg	Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg	Asp Glu Leu Thr Lys	Asn Gln Val Ser Leu Thr
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly	Phe Tyr Pro Ser Asp	Ile Ala Val Glu Trp Glu
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro	Glu Asn Asn Tyr Lys	Thr Thr Pro Pro Val Leu
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser	Phe Phe Leu Tyr Ser	Lys Leu Thr Val Asp Lys
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Gln	Gly Asn Val Phe Ser	Cys Ser Val Met His Glu
420	425	430
Ala Leu His Asn His	Tyr Thr Gln Lys Ser	Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435	440	445
<210> 111		
<211> 447		
<212> PRT		
<213> 小鼠		
<400> 111		
Gln Ala Tyr Leu Gln	Gln Ser Gly Ala Glu	Leu Val Arg Pro Gly Ala
1	5	10
Ser Val Lys Met Ser	Cys Lys Ala Ser Gly	Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20	25	30
Asn Met His Trp Val	Lys Gln Thr Pro Arg	Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35	40	45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys		
85	90	95
Ala Arg Val Val Tyr Tyr Ser Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp		
100	105	110
Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
115	120	125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
130	135	140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
145	150	155
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser		
180	185	190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn		
195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His		
210	215	220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
260	265	270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
340	345	350

Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
355							360					365			
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
370							375				380				
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
385						390				395				400	
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
				405					410					415	
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
			420					425					430		
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
	435						440					445			
<210> 112															
<211> 447															
<212> PRT															
<213> 小鼠															
<400> 112															
Gln	Ala	Tyr	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Ala
1			5						10					15	
Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		
Asn	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Thr	Pro	Arg	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
	35						40					45			
Gly	Ala	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asn	Gly	Asp	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Val	Val	Tyr	Tyr	Ser	Asn	Ser	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp
			100					105					110		
Gly	Thr	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
	115						120					125			
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
	130						135				140				
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
145					150					155				160	
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
				165					170					175	

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser		
180	185	190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn		
195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Ala Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His		
210	215	220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
260	265	270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
340	345	350
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
355	360	365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
370	375	380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
385	390	395
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
405	410	415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
420	425	430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445
<210> 113		
<211> 451		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		

<223> 合成多肽

<400> 113

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr
			20					25					30		
Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Arg	Ile	Tyr	Pro	Thr	Asn	Gly	Tyr	Thr	Arg	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
		50				55				60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90				95		
Ser	Arg	Trp	Gly	Gly	Asp	Gly	Phe	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
		115						120				125			
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
		130					135				140				
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
145					150					155				160	
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
				165					170				175		
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
			180					185					190		
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
		195					200					205			
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Pro	Lys	Ser	Cys
		210					215				220				
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
225					230					235				240	
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
				245					250					255	
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
			260					265					270		
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
		275					280					285			
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr

290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		320
	325	330
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		335
	340	345
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		350
	355	360
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		365
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
	405	410
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		415
	420	425
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		430
435	440	445
Pro Gly Lys		
450		
<210> 114		
<211> 451		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成多肽		
<400> 114		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr		15
	20	25
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		30
	35	40
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val		45
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80

			85					90					95					
Ser	Arg	Trp	Gly	Gly	Asp	Gly	Phe	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln			
			100					105					110					
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val			
			115					120					125					
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala			
			130					135					140					
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser			
145				150					155					160				
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val			
			165					170					175					
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro			
			180					185					190					
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys			
			195					200					205					
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Pro	Lys	Ser	Cys			
			210					215					220					
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly			
225				230					235					240				
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met			
			245					250					255					
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His			
			260					265					270					
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val			
			275					280					285					
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr			
			290					295					300					
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly			
305				310					315					320				
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile			
			325					330					335					
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val			
			340					345					350					
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser			
			355					360					365					
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu			
			370					375					380					
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro			
385				390					395					400				

Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
				405					410					415	
Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
			420					425					430		
His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
			435				440					445			
Pro	Gly	Lys													
			450												
<210>	115														
<211>	449														
<212>	PRT														
<213>	智人														
<400>	115														
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	Thr	Tyr
			20					25					30		
Trp	Leu	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Asp	Trp	Ile
			35				40					45			
Gly	Ile	Met	Ser	Pro	Val	Asp	Ser	Asp	Ile	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe
			50				55				60				
Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Met	Ser	Val	Asp	Lys	Ser	Ile	Thr	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Trp	Asn	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Arg	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly
				100				105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
			115				120					125			
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
			130				135					140			
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
145					150					155					160
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
				165					170					175	
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
			180					185					190		
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
			195				200					205			

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
210	215	220	
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
245	250	255	
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp			
260	265	270	
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
275	280	285	
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
290	295	300	
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
325	330	335	
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
340	345	350	
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
355	360	365	
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
370	375	380	
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
385	390	395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys			
405	410	415	
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
420	425	430	
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
435	440	445	
Lys			
<210> 116			
<211> 455			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 116			
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr			

234

Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
340				345				350								
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	
355				360				365								
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
370				375				380								
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
385				390				395				400				
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
405				410				415								
Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
420				425				430								
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	
435				440				445								
Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
450				455												
<210> 117																
<211> 448																
<212> PRT																
<213> 人工序列																
<220>																
<223> 合成多肽																
<400> 117																
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
1				5				10				15				
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ile	Ser	Tyr	
20				25				30								
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
35				40				45								
Ala	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys	
50				55				60								
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	
65				70				75				80				
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
85				90				95								
Arg	Leu	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Phe	Gly	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
100				105				110								
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	
115				120				125								

Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
130						135					140				
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145					150					155					160
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
				165					170						175
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
			180					185					190		
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
	195						200					205			
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
	210					215					220				
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Leu	Gly	Ala	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
				245					250					255	
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
			260					265					270		
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
	275						280					285			
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
	290					295					300				
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305					310					315					320
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
				325					330				335		
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
		340					345						350		
Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
		355					360					365			
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
	370					375					380				
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
385					390					395					400
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
				405					410				415		
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
		420					425					430			
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys

237

	245		250		255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp					
	260		265		270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn					
	275		280		285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val					
	290		295		300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu					
305		310		315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys					
	325		330		335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr					
	340		345		350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr					
	355		360		365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu					
	370		375		380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu					
385		390		395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys					
	405		410		415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu					
	420		425		430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly					
	435		440		445
<210> 119					
<211> 447					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成多肽					
<400> 119					
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu					
1	5		10		15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Gly Gly					
	20		25		30
Tyr Leu Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp					
	35		40		45
Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Asn Tyr Lys Pro Ser Leu					

50	55	60
Lys Asp Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser		
65	70	75
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Tyr Gly Arg Val Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
100	105	110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
115	120	125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
130	135	140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
145	150	155
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser		
180	185	190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn		
195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His		
210	215	220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu		
260	265	270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
290	295	300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
325	330	335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
340	345	350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
355	360	365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 120

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 120

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

<210> 121

<211> 447

<212> PRT

<213> 智人

<400> 121

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 Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu			
20	25	30	
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Gly Phe Asp Pro Glu Glu Asn Glu Ile Val Tyr Ala Gln Arg 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 Ile Val Gly Ser Phe Ser Pro Leu Thr Leu Gly Leu Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala			
130	135	140	
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
165	170	175	
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
180	185	190	
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro			
210	215	220	
Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val			
225	230	235	240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
245	250	255	
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu			
260	265	270	
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
275	280	285	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
290	295	300	
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
305	310	315	320

Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
					325				330					335	
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
					340				345					350	
Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
					355				360					365	
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
					370				375					380	
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser
					385				390					395	400
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
					405				410					415	
Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
					420				425					430	
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	
					435				440					445	
<210> 122															
<211> 451															
<212> PRT															
<213> 智人															
<400> 122															
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
					1				5					10	15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
					20				25					30	
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
					35				40					45	
Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
					50				55					60	
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	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	Asp	Pro	Arg	Gly	Ala	Thr	Leu	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met
					100				105					110	
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
					115				120					125	
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser
					130				135					140	

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
145	150	155	160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
	165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
	180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys			
	195	200	205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu			
	210	215	220
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala			
225	230	235	240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
	245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
	260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
	275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe			
	290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
305	310	315	320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile			
	325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
	340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser			
	355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
	370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
385	390	395	400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
	405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
	420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
	435	440	445
Pro Gly Lys			

450
 <210> 123
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 123
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn His Gly Gly Tyr Val Thr Tyr Asn Pro Ser Leu Glu
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Tyr Gly Pro Gly Asn Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
 100 105 110
 Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

260	265	270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala	
275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
305	310	315
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr		
325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
340	345	350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
385	390	395
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser		
405	410	415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
435	440	445
<210> 124		
<211> 451		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 124		
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln		
1	5	10
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly		
20	25	30
Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
35	40	45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser		
50	55	60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
65	70	75
Ser Leu Lys Val Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		

				85				90				95			
Cys	Ala	Arg	Val	Ser	Ile	Phe	Gly	Val	Gly	Thr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
				100				105				110			
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
				115				120				125			
Val	Leu	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
				130				135				140			
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145				150				155				160			
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
				165				170				175			
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
				180				185				190			
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
195				200				205							
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
210				215				220							
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
225				230				235				240			
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
				245				250				255			
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
				260				265				270			
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
275				280				285							
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
290				295				300							
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
305				310				315				320			
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
				325				330				335			
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
				340				345				350			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
355				360				365							
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
370				375				380							
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
385				390				395				400			

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 125

<211> 214

<212> PRT

<213> 小鼠

<220>

<221> 变体

<222> (21) .. (117)

<223> Xaa为异亮氨酸或亮氨酸

<220>

<221> misc_特征

<222> (125) .. (125)

<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_特征

<222> (136) .. (136)

<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_特征

<222> (144) .. (144)

<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_特征

<222> (150) .. (150)

<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_特征

<222> (160) .. (160)

<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_特征

<222> (179) .. (179)

<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_特征

<222> (181) .. (181)

<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_特征

<222> (205) .. (205)

<223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

<400> 125

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

<210> 126

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 126

```

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

```

<210> 127

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 127

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

<210> 128

<211> 214

<212> PRT

<213> 智人

<400> 128

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

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

<210> 129

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 129

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

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

<210> 130

<211> 213

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 130

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

Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly	Gly
115				120				125							
Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Lys	Asp	Ile	Asn
130				135				140							
Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln	Asn	Gly	Val	Leu	Asn
145				150				155				160			
Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Met	Ser	Ser
				165				170				175			
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg	His	Asn	Ser	Tyr	Thr
				180				185				190			
Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro	Ile	Val	Lys	Ser	Phe
195				200				205							
Asn	Arg	Asn	Glu	Cys											
210															
<210> 131															
<211> 213															
<212> PRT															
<213> 小鼠															
<400> 131															
Gln	Thr	Val	Leu	Ser	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Leu	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly
1				5				10				15			
Glu	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Tyr	Ile
				20				25				30			
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Pro	Lys	Ser	Trp	Ile	Tyr
35				40				45							
Ala	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
50				55				60							
Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu
65				70				75				80			
Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Trp	Ser	Ser	Lys	Pro	Pro	Thr
				85				90				95			
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Ala	Asp	Ala	Ala	Pro
100				105				110							
Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln	Leu	Thr	Ser	Gly	Gly
115				120				125							
Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Lys	Asp	Ile	Asn
130				135				140							
Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln	Asn	Gly	Val	Leu	Asn
145				150				155				160			

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190
 Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Asn Glu Cys
 210
 <210> 132
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 132
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 133
 <211> 394
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 133
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Leu Arg Thr Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser
 180 185 190
 Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 195 200 205
 Ile Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro
 210 215 220
 Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser
 225 230 235 240

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn			
245	250	255	
Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser			
260	265	270	
Ser Leu Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg			
275	280	285	
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln			
290	295	300	
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr			
305	310	315	320
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser			
325	330	335	
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
340	345	350	
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
355	360	365	
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
370	375	380	
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
385	390		
<210> 134			
<211> 214			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 134			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn			
20	25	30	
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile			
35	40	45	
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Tyr 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 Tyr Asn Ile Tyr Pro Leu			
85	90	95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
100	105	110	

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly																			
115																			
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala																			
130																			
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln																			
145																			
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser																			
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr																			
180																			
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser																			
195																			
Phe Asn Arg Gly Glu Cys																			
210																			
<210> 135																			
<211> 213																			
<212> PRT																			
<213> 人工序列																			
<220>																			
<223> 合成多肽																			
<400> 135																			
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly																			
1																			
Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn																			
20																			
Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile																			
35																			
Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly																			
50																			
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser																			
65																			
Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr																			
85																			
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala																			
100																			
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly																			
115																			
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala																			
130																			

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Pro Arg Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 137
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 137
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 35 40 45
 Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 138

<211> 215

<212> PRT

<213> 智人

<400> 138

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Gly Arg

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

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

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 139

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 139

```

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

```

<210> 140

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 140

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

```

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Thr Ile Ser Lys Tyr			
20	25	30	
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
35	40	45	
Tyr Ser Gly Ser Thr 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 His Asn Glu Tyr Pro Leu			
85	90	95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
100	105	110	
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
115	120	125	
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
130	135	140	
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
145	150	155	160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
165	170	175	
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
180	185	190	
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
195	200	205	
Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210			
<210> 141			
<211> 214			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 141			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr Tyr			
20	25	30	
Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
35	40	45	
Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			

Glu Asp Leu Ala Asp Phe Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Trp

	85		90		95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala					
100		105		110	
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly					
115		120		125	
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala					
130		135		140	
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln					
145		150		155	160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser					
	165		170		175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr					
	180		185		190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser					
	195		200		205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys					
210					
<210> 143					
<211> 209					
<212> PRT					
<213> 小鼠					
<400> 143					
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly					
1	5		10		15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met					
	20		25		30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr					
	35		40		45
Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser					
	50		55		60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu					
65		70		75	80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr					
	85		90		95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro					
	100		105		110
Thr Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr					
	115		120		125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys					

130	135	140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu		
145	150	155
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser		
165	170	175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala		
180	185	190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe		
195	200	205
Asn		
<210> 144		
<211> 209		
<212> PRT		
<213> 小鼠		
<400> 144		
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met		
20	25	30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr		
35	40	45
Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu		
65	70	75
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr		
85	90	95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro		
100	105	110
Thr Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr		
115	120	125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys		
130	135	140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu		
145	150	155
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser		
165	170	175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala		
180	185	190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn
 <210> 145
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 145
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 146
 <211> 220
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 146

```

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

```

<210> 147

<211> 213

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 147

```

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

```

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met																			
20								25								30			
Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr																			
35								40								45			
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala His Phe Arg Gly Ser																			
50								55								60			
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Gly Met Glu Ala Glu																			
65								70								75			80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr																			
85																90			95
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Asn Arg Ala Asp Thr Ala Pro																			
100																105			110
Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly																			
115																120			125
Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn																			
130																135			140
Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn																			
145																150			155
Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser																			
165																170			175
Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr																			
180																185			190
Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe																			
195																200			205
Asn Arg Asn Glu Cys																			
210																			
<210> 148																			
<211> 213																			
<212> PRT																			
<213> 人工序列																			
<220>																			
<223> 合成多肽																			
<400> 148																			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly																			
1																5			10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Thr Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr																			
20																25			30
Met Ala Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile																			
35																40			45

His Tyr Thr Ser Ala Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Trp Thr			
	85	90	95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro			
	100	105	110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr			
	115	120	125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys			
	130	135	140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu			
145	150	155	160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser			
	165	170	175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala			
	180	185	190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe			
	195	200	205
Asn Arg Gly Glu Cys			
210			
<210> 149			
<211> 214			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 149			
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr			
	20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
	35	40	45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile			
	85	90	95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 150		
<211> 218		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成多肽		
<400> 150		
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp		
20	25	30
Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro		
35	40	45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser		
50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
65	70	75
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His		
85	90	95
Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		
100	105	110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		
115	120	125

Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
130						135				140					
Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser
145					150					155					160
Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
				165					170					175	
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys
			180					185					190		
His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro
	195						200					205			
Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
210						215									
<210>	151														
<211>	214														
<212>	PRT														
<213>	智人														
<400>	151														
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1			5					10					15		
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
	20						25					30			
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
	35					40						45			
Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50					55					60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65				70					75					80	
Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	His	Phe	Asp	His	Leu	Pro	Leu
			85					90					95		
Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
	100						105					110			
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
	115					120						125			
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
130					135					140					
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
145				150						155					160
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
			165						170					175	

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 152
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 152
 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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His 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 Tyr Ser Thr Val Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 153

<211> 213

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 153

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 154

<211> 210

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 154

```

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

```

Phe Asn

210

<210> 155

<211> 210

<212> PRT

<213> 小鼠

<400> 155

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
1           5           10           15
Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn

```

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

Phe Asn

210

<210> 156

<211> 214

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 合成多肽

<400> 156

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	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	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly

50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr		
85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 157		
<211> 210		
<212> PRT		
<213> 小鼠		
<400> 157		
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met		
20	25	30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr		
35	40	45
Ala Pro Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu		
65	70	75
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Phe Asn Pro Pro Thr		
85	90	95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro		

277

145	150	155	160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser			
	165	170	175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala			
	180	185	190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe			
	195	200	205
Asn Arg			
210			
<210> 159			
<211> 214			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成多肽			
<400> 159			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala			
	20	25	30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
	35	40	45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
	50	55	60
Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro			
	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
	100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
	115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
	130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
145	150	155	160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
	165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			

	180		185		190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser					
195		200		205	
Phe Asn Arg Gly Glu Cys					
210					
<210> 160					
<211> 214					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成多肽					
<400> 160					
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
1	5	10	15		
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala					
20	25	30			
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile					
35	40	45			
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
50	55	60			
Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro					
85	90	95			
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala					
100	105	110			
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly					
115	120	125			
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala					
130	135	140			
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln					
145	150	155	160		
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser					
165	170	175			
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr					
180	185	190			
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser					
195	200	205			
Phe Asn Arg Gly Glu Cys					

210
 <210> 161
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 161
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser 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 Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210
 <210> 162
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 162

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

210

<210> 163

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 163

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

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

<210> 164

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 164

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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser		
20	25	30
Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45
Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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 Trp Gln Gly			
	85	90	95
Thr His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
	100	105	110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu			
	115	120	125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe			
	130	135	140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
145	150	155	160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
	165	170	175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
	180	185	190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
	195	200	205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
	210	215	

<210> 165

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 165

Asp Ile 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 Ile Val His Ser			
	20	25	30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
	35	40	45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Tyr 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 Phe Gln Gly			
	85	90	95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100	105	110	
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu			
115	120	125	
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe			
130	135	140	
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
145	150	155	160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
165	170	175	
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
180	185	190	
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
195	200	205	
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215		
<210> 166			
<211> 111			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成多肽			
<400> 166			
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr			
20	25	30	
Gly Ile Ser Phe Met Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro			
35	40	45	
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Asp			
50	55	60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
65	70	75	80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys			
85	90	95	
Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 167			
<211> 217			

<212> PRT

<213> 智人

<400> 167

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	Gly	Ser	Asn	Ile	Gly	Ala	Pro
			20					25					30		
Tyr	Asp	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu
		35					40					45			
Leu	Ile	Tyr	His	Asn	Asn	Lys	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	Ala	Thr	Val	Glu	Ala	Gly
				85					90				95		
Leu	Ser	Gly	Ser	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly
		100						105					110		
Gln	Pro	Lys	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu
		115						120					125		
Glu	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe
	130					135					140				
Tyr	Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val
145					150					155				160	
Lys	Ala	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys
			165						170				175		
Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser
		180						185					190		
His	Arg	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu
	195					200						205			
Lys	Thr	Val	Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser							
	210					215									

<210> 168

<211> 214

<212> PRT

<213> 智人

<400> 168

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Asn	Ser	Tyr

				20				25				30			
Leu	Asp	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	Tyr	Tyr	Ser	Thr	Pro	Phe
85				90				95							
Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
100				105				110							
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
115				120				125							
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
130				135				140							
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
145				150				155				160			
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
165				170				175							
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
180				185				190							
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
195				200				205							
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
210															
<210> 169															
<211> 216															
<212> PRT															
<213> 智人															
<400> 169															
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10				15			
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
20				25				30							
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
35				40				45							
Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
50				55				60							
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro

65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro			
	85	90	95
Ala Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val			
100	105	110	
Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys			
115	120	125	
Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg			
130	135	140	
Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn			
145	150	155	160
Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser			
	165	170	175
Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys			
180	185	190	
Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr			
195	200	205	
Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215		
<210> 170			
<211> 214			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 170			
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr			
20	25	30	
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
35	40	45	
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Gly Ser Thr Pro Leu			
85	90	95	
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Ala Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
100	105	110	
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			

115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 171		
<211> 221		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 171		
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln		
1	5	10
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr		
20	25	30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu		
35	40	45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr		
50	55	60
Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe		
65	70	75
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala		
85	90	95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly		
100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
115	120	125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		

	165		170		175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser					
	180		185		190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro					
	195		200		205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser					
	210		215		220
<210> 172					
<211> 321					
<212> PRT					
<213> 智人					
<220>					
<221> misc_特征					
<223> CD23蛋白质序列					
<400> 172					
Met Glu Glu Gly Gln Tyr Ser Glu Ile Glu Glu Leu Pro Arg Arg Arg					
1	5		10		15
Cys Cys Arg Arg Gly Thr Gln Ile Val Leu Leu Gly Leu Val Thr Ala					
	20		25		30
Ala Leu Trp Ala Gly Leu Leu Thr Leu Leu Leu Leu Trp His Trp Asp					
	35		40		45
Thr Thr Gln Ser Leu Lys Gln Leu Glu Glu Arg Ala Ala Arg Asn Val					
	50		55		60
Ser Gln Val Ser Lys Asn Leu Glu Ser His His Gly Asp Gln Met Ala					
65	70		75		80
Gln Lys Ser Gln Ser Thr Gln Ile Ser Gln Glu Leu Glu Glu Leu Arg					
	85		90		95
Ala Glu Gln Gln Arg Leu Lys Ser Gln Asp Leu Glu Leu Ser Trp Asn					
	100		105		110
Leu Asn Gly Leu Gln Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu					
	115		120		125
Asn Glu Arg Asn Glu Ala Ser Asp Leu Leu Glu Arg Leu Arg Glu Glu					
	130		135		140
Val Thr Lys Leu Arg Met Glu Leu Gln Val Ser Ser Gly Phe Val Cys					
145	150		155		160
Asn Thr Cys Pro Glu Lys Trp Ile Asn Phe Gln Arg Lys Cys Tyr Tyr					
	165		170		175
Phe Gly Lys Gly Thr Lys Gln Trp Val His Ala Arg Tyr Ala Cys Asp					
	180		185		190

〈213〉 智人

<220>

<221> misc_特征

<223> CD22蛋白质序列

<400> 175

```

Met His Leu Leu Gly Pro Trp Leu Leu Leu Leu Val Leu Glu Tyr Leu
1           5           10           15
Ala Phe Ser Asp Ser Ser Lys Trp Val Phe Glu His Pro Glu Thr Leu
          20           25           30
Tyr Ala Trp Glu Gly Ala Cys Val Trp Ile Pro Cys Thr Tyr Arg Ala
          35           40           45
Leu Asp Gly Asp Leu Glu Ser Phe Ile Leu Phe His Asn Pro Glu Tyr
          50           55           60
Asn Lys Asn Thr Ser Lys Phe Asp Gly Thr Arg Leu Tyr Glu Ser Thr
65           70           75           80
Lys Asp Gly Lys Val Pro Ser Glu Gln Lys Arg Val Gln Phe Leu Gly
          85           90           95
Asp Lys Asn Lys Asn Cys Thr Leu Ser Ile His Pro Val His Leu Asn
          100          105          110
Asp Ser Gly Gln Leu Gly Leu Arg Met Glu Ser Lys Thr Glu Lys Trp
          115          120          125
Met Glu Arg Ile His Leu Asn Val Ser Glu Arg Pro Phe Pro Pro His
          130          135          140
Ile Gln Leu Pro Pro Glu Ile Gln Glu Ser Gln Glu Val Thr Leu Thr
145          150          155          160
Cys Leu Leu Asn Phe Ser Cys Tyr Gly Tyr Pro Ile Gln Leu Gln Trp
          165          170          175
Leu Leu Glu Gly Val Pro Met Arg Gln Ala Ala Val Thr Ser Thr Ser
          180          185          190
Leu Thr Ile Lys Ser Val Phe Thr Arg Ser Glu Leu Lys Phe Ser Pro
          195          200          205
Gln Trp Ser His His Gly Lys Ile Val Thr Cys Gln Leu Gln Asp Ala
          210          215          220
Asp Gly Lys Phe Leu Ser Asn Asp Thr Val Gln Leu Asn Val Lys His
225          230          235          240
Thr Pro Lys Leu Glu Ile Lys Val Thr Pro Ser Asp Ala Ile Val Arg
          245          250          255
Glu Gly Asp Ser Val Thr Met Thr Cys Glu Val Ser Ser Ser Asn Pro
          260          265          270
Glu Tyr Thr Thr Val Ser Trp Leu Lys Asp Gly Thr Ser Leu Lys Lys

```

275	280	285
Gln Asn Thr Phe Thr Leu Asn Leu Arg Glu Val Thr Lys Asp Gln Ser		
290	295	300
Gly Lys Tyr Cys Cys Gln Val Ser Asn Asp Val Gly Pro Gly Arg Ser		
305	310	315
Glu Glu Val Phe Leu Gln Val Gln Tyr Ala Pro Glu Pro Ser Thr Val		
325	330	335
Gln Ile Leu His Ser Pro Ala Val Glu Gly Ser Gln Val Glu Phe Leu		
340	345	350
Cys Met Ser Leu Ala Asn Pro Leu Pro Thr Asn Tyr Thr Trp Tyr His		
355	360	365
Asn Gly Lys Glu Met Gln Gly Arg Thr Glu Glu Lys Val His Ile Pro		
370	375	380
Lys Ile Leu Pro Trp His Ala Gly Thr Tyr Ser Cys Val Ala Glu Asn		
385	390	395
Ile Leu Gly Thr Gly Gln Arg Gly Pro Gly Ala Glu Leu Asp Val Gln		
405	410	415
Tyr Pro Pro Lys Lys Val Thr Thr Val Ile Gln Asn Pro Met Pro Ile		
420	425	430
Arg Glu Gly Asp Thr Val Thr Leu Ser Cys Asn Tyr Asn Ser Ser Asn		
435	440	445
Pro Ser Val Thr Arg Tyr Glu Trp Lys Pro His Gly Ala Trp Glu Glu		
450	455	460
Pro Ser Leu Gly Val Leu Lys Ile Gln Asn Val Gly Trp Asp Asn Thr		
465	470	475
Thr Ile Ala Cys Ala Ala Cys Asn Ser Trp Cys Ser Trp Ala Ser Pro		
485	490	495
Val Ala Leu Asn Val Gln Tyr Ala Pro Arg Asp Val Arg Val Arg Lys		
500	505	510
Ile Lys Pro Leu Ser Glu Ile His Ser Gly Asn Ser Val Ser Leu Gln		
515	520	525
Cys Asp Phe Ser Ser Ser His Pro Lys Glu Val Gln Phe Phe Trp Glu		
530	535	540
Lys Asn Gly Arg Leu Leu Gly Lys Glu Ser Gln Leu Asn Phe Asp Ser		
545	550	555
Ile Ser Pro Glu Asp Ala Gly Ser Tyr Ser Cys Trp Val Asn Asn Ser		
565	570	575
Ile Gly Gln Thr Ala Ser Lys Ala Trp Thr Leu Glu Val Leu Tyr Ala		
580	585	590

Pro Arg Arg Leu Arg Val Ser Met Ser Pro Gly Asp Gln Val Met Glu
595 600 605
Gly Lys Ser Ala Thr Leu Thr Cys Glu Ser Asp Ala Asn Pro Pro Val
610 615 620
Ser His Tyr Thr Trp Phe Asp Trp Asn Asn Gln Ser Leu Pro Tyr His
625 630 635 640
Ser Gln Lys Leu Arg Leu Glu Pro Val Lys Val Gln His Ser Gly Ala
645 650 655
Tyr Trp Cys Gln Gly Thr Asn Ser Val Gly Lys Gly Arg Ser Pro Leu
660 665 670
Ser Thr Leu Thr Val Tyr Tyr Ser Pro Glu Thr Ile Gly Arg Arg Val
675 680 685
Ala Val Gly Leu Gly Ser Cys Leu Ala Ile Leu Ile Leu Ala Ile Cys
690 695 700
Gly Leu Lys Leu Gln Arg Arg Trp Lys Arg Thr Gln Ser Gln Gln Gly
705 710 715 720
Leu Gln Glu Asn Ser Ser Gly Gln Ser Phe Phe Val Arg Asn Lys Lys
725 730 735
Val Arg Arg Ala Pro Leu Ser Glu Gly Pro His Ser Leu Gly Cys Tyr
740 745 750
Asn Pro Met Met Glu Asp Gly Ile Ser Tyr Thr Thr Leu Arg Phe Pro
755 760 765
Glu Met Asn Ile Pro Arg Thr Gly Asp Ala Glu Ser Ser Glu Met Gln
770 775 780
Arg Pro Pro Pro Asp Cys Asp Asp Thr Val Thr Tyr Ser Ala Leu His
785 790 795 800
Lys Arg Gln Val Gly Asp Tyr Glu Asn Val Ile Pro Asp Phe Pro Glu
805 810 815
Asp Glu Gly Ile His Tyr Ser Glu Leu Ile Gln Phe Gly Val Gly Glu
820 825 830
Arg Pro Gln Ala Gln Glu Asn Val Asp Tyr Val Ile Leu Lys His
835 840 845

<210> 176

<211> 3300

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_特征

<223> CD22核苷酸序列

<400> 176

acttctcctt ttgctctcag atgctgccag ggtccctgaa gaggggaagac acgcggaaac 60
 aggcttgacac ccagacacga caccatgcat ctctcggcc cctggctcct gctcctgggtt 120
 ctagaatact tggctttctc tgactcaagt aaatgggttt ttgagcacc tgaaaccctc 180
 tacgcctggg agggggcctg cgtctggatc ccctgcacct acagagccct agatgggtgac 240
 ctggaaaagct tcatcctgtt ccacaatcct gagtataaca agaacacctc gaagtttgat 300
 gggacaagac tctatgaaag cacaaaggat gggaagggtt cttctgagca gaaaagggtg 360
 caattcctgg gagacaagaa taagaactgc aactgagta tccaccgggt gcacctcaat 420
 gacagtgggtc agctggggct gaggatggag tccaagactg agaaatggat ggaacgaata 480
 cacctcaatg tctctgaaaag gccttttcca cctcatactc agtccctcc agaaattcaa 540
 gagtcccagg aagtcaactc gacctgcttg ctgaatttct cctgctatgg gtatccgac 600
 caattgcagt ggctcctaga ggggggttcca atgaggcagg ctgctgtcac ctgcacctc 660
 ttgaccatca agtctgtctt caccgggagc gagtcaagt tctccccaca gtggagtcaac 720
 catgggaaga ttgtgacctg ccagcttcag gatgcagat ggaagtctc ctccaatgac 780
 acggtgcagc tgaacgtgaa gcacaccccg aagttggaga tcaaggtcac tccagtgtat 840
 gccatagtga gggaggggga ctctgtgacc atgacctgcg aggtcagcag cagcaacccg 900
 gagtacacga cggtatcctg gctcaaggat gggacctcgc tgaagaagca gaatacttc 960
 acgctaaacc tgcgcgaagt gaccaaggac cagagtggga agtactgtg tcaggtctcc 1020
 aatgacgtgg gcccgggaag gtcggaagaa gtgttctgc aagtgcagta tgccccggaa 1080
 ccttcacagg ttcagatcct ccactcacg gctgtggagg gaagtcaagt cgagtttctt 1140
 tgcatgtcac tggccaatcc tcttccaaca aattacacgt ggtaccacaa tgggaaagaa 1200
 atgcagggaa ggacagagga gaaagtccac atcccaaaga tcctccctg gcacgtggg 1260
 acttatcct gtgtggcaga aaacattctt ggtactggac agagggggccc gggagctgag 1320
 ctggatgtcc agtatcctc caagaagggt accacagtga ttcaaaacc catgccgatt 1380
 cgagaaggag acacagtgc ctttctctgt aactacaatt ccagtaacc cagtgttacc 1440
 cggtatgaat ggaaacccca tggcgcctgg gaggagccat cgcttgggg gctgaagatc 1500
 caaaacgttg gctgggacaa cacaaccatc gcctgcgcag cttgtaatag ttggtgctcg 1560
 tgggcctccc ctgtcgccct gaatgtccag tatgcccc gagacgtgag ggtccggaaa 1620
 atcaagcccc tttccgagat tcaactctgga aactcggtea gcctccaatg tgacttctca 1680
 agcagccacc ccaaagaagt ccagttcttc tgggagaaaa atggcaggct tctggggaaa 1740
 gaaagccagc tgaattttga ctccatctc ccagaagat ctgggagtta cagctgctgg 1800
 gtgaacaact ccataggaca gacagcgtc aaggcctgga cacttgaagt gctgtatgca 1860
 cccaggaggc tgcgtgtgtc catgagcccc ggggaccaag tgatggagg gaagagtgca 1920
 accctgacct gtgagagcga cgccaacct cccgtctcc actacacctg gtttgactgg 1980
 aataacaaaa gcctccccta ccacagccag aagctgagat tggagccgg gaaggtccag 2040
 cactcgggtg cctactgggt ccaggggacc aacagtgtgg gcaagggccg ttcgctctc 2100
 agcaccctca ccgtctacta tagccccgag accatcgga ggcgagtggc tgtgggactc 2160
 gggctctgcc tcgccatcct catcctggca atctgtgggc tcaagctcca gcgacgttg 2220
 aagaggacac agagccagca ggggcttcag gagaattcca gcggccagag cttctttgtg 2280

```

aggaataaaa aggttagaag ggccccctc tctgaaggcc cccactccct gggatgctac 2340
aatccaatga tggaagatgg cattagctac accaccctgc gctttcccga gatgaacata 2400
ccacgaactg gagatgcaga gtcctcagag atgcagagac ctcccccgga ctgcgatgac 2460
acgggtcactt attcagcatt gcacaagcgc caagtgggcg actatgagaa cgtcattcca 2520
gattttccag aagatgaggg gattcattac tcagagctga tccagtttgg ggtcggggag 2580
cggcctcagg cacaagaaaa tgtggactat gtgacctca aacattgaca ctggatgggc 2640
tgcagcagag gcactggggg cagcgggggc cagggaagtc cccgagtttc ccagacacc 2700
gccacatggc ttcctcctgc gcgcatgtgc gcacacacac acacacacgc acacacacac 2760
acacacactc actgcggaga accttgtgcc tggtcagag ccagtctttt tggtagagggt 2820
aaccctaaac ctccaaaact cctgcccctg ttctcttcca ctctccttgc taccagaaa 2880
tccatctaaa tacctgccct gacatgcaca cctcccctg ccccaccac ggccactggc 2940
catctccacc ccagctgct tgtgtccctc ctgggatctg ctctcatca ttttcttctc 3000
ccttctccat ctctctggcc ctctaccct gatctgacat cccactcac gaatattatg 3060
cccagtttct gcctctgagg gaaagcccag aaaaggacag aaacgaagta gaaaggggcc 3120
cagtcctggc ctggcttctc ctttggaagt gaggcattgc acggggagac gtacgtatca 3180
gcggccccctt gactctgggg actccgggtt tgagatggac aactggtgt ggattaacct 3240
gccagggaga cagagctcac aataaaaatg gtcagatgc cacttcaaag aaaaaaaaaa 3300

```

<210> 177

<211> 239

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> misc_特征

<223> 依帕珠单抗 (epratuzumab) 轻链序列

<400> 177

```

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

```

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

<210> 178
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <220>
 <221> misc_特征
 <223> 依帕珠单抗重链序列
 <400> 178

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

				85					90					95			
Thr	Val	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val		
				100					105					110			
Tyr	Tyr	Cys	Thr	Arg	Glu	Gly	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Gly	Ala	Trp	Phe	Ala		
				115					120					125			
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys		
				130					135					140			
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu		
145						150				155					160		
Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro		
				165					170					175			
Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr		
				180					185					190			
Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val		
				195					200					205			
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn		
				210					215					220			
Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser		
225						230				235				240			
Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly		
				245					250					255			
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met		
				260					265					270			
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln		
				275					280					285			
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val		
				290					295					300			
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr		
305						310				315				320			
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly		
				325					330					335			
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile		
				340					345					350			
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val		
				355					360					365			
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser		
				370					375					380			
Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu		
385						390				395				400			

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 405 410 415
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
 420 425 430
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 435 440 445
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 450 455 460
 Leu Gly Lys
 465
 <210> 179
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <220>
 <221> misc_特征
 <223> 依帕珠单抗轻链可变 (VL) 区序列
 <400> 179
 Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Leu Leu Phe Trp Ile Pro
 1 5 10 15
 Ala Ser Arg Gly Asp Val Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser
 35 40 45
 Leu Ala Asn Ser Tyr Gly Asn Thr Phe Leu Ser Trp Tyr Leu His Lys
 50 55 60
 Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ile Ser Asn Arg Phe
 65 70 75 80
 Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 100 105 110
 Cys Leu Gln Gly Thr His Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 115 120 125
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
 130 135
 <210> 180

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5) .. (5)

<223> Ala (二苯基)

<400> 180

Cys Gln Phe Asp Ala Ser Arg Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 181

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3) .. (3)

<223> Ala (二苯基)

<400> 181

Cys Gln Ala Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 182

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 182

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 183

<211> 140

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> misc_特征

<223> 依帕珠单抗重链可变 (VH) 区序列

<400> 183

```

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

```

<210> 184

<211> 1488

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_特征

<223> CD23基因序列

<400> 184

```

aacggcttca gctagggagc ggggagccca atagagtcag aggccaaata gaacaggaac 60
ttggaacaag cagaatttag cataatgaat cctccaagcc aggagatcga ggagcttccc 120
aggaggcggg gttgcaggcg tgggactcag atcgtgctgc tggggctggg gaccgccgct 180
ctgtgggctg ggctgctgac tctgettctc ctgtggcact gggacaccac acagagtcta 240
aaacagctgg aagagagggc tgcccgggaa gtctctcaag tttccaagaa cttggaaagc 300
caccacgggtg accagatggc gcagaaatcc cagtccacgc agatttcaca ggaactggag 360
gaacttcgag ctgaacagca gagattgaaa tctcaggact tggagctgtc ctggaacctg 420
aacgggcttc aagcagatct gagcagcttc aagtcccagg aattgaacga gaggaacgaa 480

```


gcttcagatt tgctggaaag actccgggag gaggtgacaa agctaaggat ggagttgcag 540
 gtgtccagcg gctttgtgtg caacacgtgc cctgaaaagt ggatcaattt ccaacggaag 600
 tgctactact tcggcaaggg caccaagcag tgggtccacg cccggtatgc ctgtgacgac 660
 atggaagggc agctggtcag catccacagc ccggaggagc aggacttcct gaccaagcat 720
 gccagccaca ccggctcctg gattggcctt cggaacttgg acctgaaggg ggagtttata 780
 tgggtggatg ggagccacgt ggactacagc aactgggctc caggggagcc caccagccgg 840
 agccagggcg aggactgcgt gatgatgcgg ggctccggtc gctggaacga cgccttctgc 900
 gaccgtaagc tgggcgcctg ggtgtgcgac cggtcggcca catgcacgcc gccagccagc 960
 gaaggttccg cggagtccat gggacctgat tcaagaccag accctgacgg ccgcctgccc 1020
 accccctctg cccctctcca ctcttgagca tggatacagc caggcccaga gcaagaccct 1080
 gaagaccccc aaccacggcc taaaagcctc tttgtggctg aaaggtccct gtgacatttt 1140
 ctgccaccca aacggaggca getgacacat ctcccgtcc tctatggccc ctgccttccc 1200
 aggagtacac cccaacagca ccctctccag atgggagtgc cccaacagc accctctcca 1260
 gatgagagta caccccaaca gcacctctc cagatgagag tacaccccaa cagcaccctc 1320
 tccagatgag agtacacccc aacagcacc cctccagatg cagccccatc tctcagcac 1380
 cccaggacct gagtatcccc agctcaggtg gtgagtctc ctgtccagcc tgcataata 1440
 aaatggggca gtgatggcct cccacatttg tccccttctt ggaaaaaa 1488

<210> 185

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>

<221> misc_特征

<223> 鲁昔单抗(lumiliximab)轻链可变(VL)区序列加前导序列

<400> 185

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

Val Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
100 105 110

Val Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
115 120 125

Lys

<210> 186

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 186

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys

1 5 10

<210> 187

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 187

Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys

1 5 10

<210> 188

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 188

Gly Pro Gly Gly Ser Asp Pro Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg
 1 5 10 15

Arg Leu Arg Cys
 20

<210> 189

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 189

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly
 1 5 10

<210> 190

<211> 137

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> 鲁昔单抗重链可变 (VH) 区序列加前导序列

<400> 190

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Pro Leu Leu Lys Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Lys
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Arg Phe
 35 40 45

Thr Phe Asn Asn Tyr Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 50 55 60

Gly Leu Glu Trp Val Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Asp Pro Thr Trp
 65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala
 85 90 95
 Asn Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
 100 105 110
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Leu Thr Thr Gly Ser Asp Ser Trp Gly
 115 120 125
 Gln Gly Val Leu Val Thr Val Ser Ser
 130 135
 <210> 191
 <211> 279
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <221> misc_特征
 <223> CD37蛋白质序列
 <400> 191
 Met Ser Ala Gln Glu Ser Cys Leu Ser Leu Ile Lys Tyr Phe Leu Phe
 1 5 10 15
 Val Phe Asn Leu Phe Phe Phe Val Leu Gly Ser Leu Ile Phe Cys Phe
 20 25 30
 Gly Ile Trp Ile Leu Ile Asp Lys Thr Ser Phe Val Ser Phe Val Gly
 35 40 45
 Leu Ala Phe Val Pro Leu Gln Ile Trp Ser Lys Val Leu Ala Ile Ser
 50 55 60
 Gly Ile Phe Thr Met Gly Ile Ala Leu Leu Gly Cys Val Gly Ala Leu
 65 70 75 80
 Lys Glu Leu Arg Cys Leu Leu Gly Leu Tyr Phe Gly Met Leu Leu Leu
 85 90 95
 Leu Phe Ala Thr Gln Ile Thr Leu Gly Ile Leu Ile Ser Thr Gln Arg
 100 105 110
 Ala Gln Leu Glu Arg Ser Leu Arg Asp Val Val Glu Lys Thr Ile Gln
 115 120 125
 Lys Tyr Gly Thr Asn Pro Glu Glu Thr Ala Ala Glu Glu Ser Trp Asp
 130 135 140
 Tyr Val Gln Phe Gln Leu Arg Cys Cys Gly Trp His Tyr Pro Gln Asp
 145 150 155 160
 Trp Phe Gln Val Leu Ile Leu Arg Gly Asn Gly Ser Glu Ala His Arg
 165 170 175
 Val Pro Cys Ser Cys Tyr Asn Leu Ser Ala Thr Asn Asp Ser Thr Ile

180	185	190
Leu Asp Lys Val Ile Leu Pro Gln Leu Ser Arg Leu Gly His Leu Ala		
195	200	205
Arg Ser Arg His Ser Ala Asp Ile Cys Ala Val Pro Ala Glu Ser His		
210	215	220
Ile Tyr Arg Glu Gly Cys Ala Gln Gly Leu Gln Lys Trp Leu His Asn		
225	230	235
Leu Ile Ser Ile Val Gly Ile Cys Leu Gly Val Gly Leu Leu Glu Leu		
245	250	255
Gly Phe Met Thr Leu Ser Ile Phe Leu Cys Arg Asn Leu Asp His Val		
260	265	270
Tyr Asn Arg Leu Ala Tyr Arg		
275		

<210> 192

<211> 1263

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_特征

<223> CD37基因序列

<400> 192

```

ttcctttctc tctcagctct ccgtctctct ttctctctca gcctctttct ttctccctgt 60
ctccccact gtcagcacct cttctgtgtg gtgagtggac cgcttacccc actaggtgaa 120
gatgtcagcc caggagagct gcctcagcct catcaagtac ttctcttctg ttttcaacct 180
cttcttcttc gtcctcggca gcctgatctt ctgcttcggc atctggatcc tcattgacaa 240
gaccagcttc gtgtcctttg tgggcttggc cttcgtgcct ctgcagatct ggtccaaagt 300
cctggccatc tcaggaatct tcaccatggg catcgccctc ctgggttgtg tgggggccct 360
caaggagctc cgctgcctcc tgggcctgta ttttgggatg ctgctgctcc tgtttgccac 420
acagatcacc ctgggaatcc tcattctcac tcagcgggcc cagctggagc gaagcttgcg 480
ggacgtcgta gagaaaacca tccaaaagta cggcaccaac cccgaggaga ccgcggccga 540
ggagagctgg gactatgtgc agttccagct gcgctgctgc ggctggcact accgcagga 600
ctggttccaa gtcctcatcc tgagaggtaa cgggtcggag gcgcaccgcg tgccctgctc 660
ctgctacaa ttgtcggcga ccaacgaact cacaatccta gataaggtga tcttgcccca 720
gctcagcagg cttggacacc tggcgcggtc cagacacagt gcagacatct gcgctgtccc 780
tgcagagagc cacatctacc gcgagggtg cgcgcagggc ctccagaagt ggctgcacaa 840
caaccttatt tccatagtgg gcatttgcct gggcgtcggc ctactcgagc tcgggttcat 900
gacgtctctg atattcctgt gcagaaacct ggaccacgtc tacaaccggc tcgctcgata 960
ccgttaggcc ccgccctccc caaagtcctc ccccgcccc gtcacgtgcg ctgggcactt 1020
ccctgctgcc tgtaaatatt tgtttaatcc ccagttcgcc tggagccctc cgccttcaca 1080

```

ttcccctggg gaccacgtg gctgcgtgcc cctgctgctg tcacctctcc cacgggacct 1140
ggggctttcg tccacagctt cctgtcccca tctgtcggcc taccaccacc cacaagatta 1200
tttttcaccc aaacctcaaa taaatcccct gcgttttttg taaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1260
aaa 1263

<210> 193

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> 奥特乐土珠单抗 (otlertuzumab) 轻链可变 (VL) 区序列

<400> 193

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Phe Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Ser Asp Asn Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 194

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> 奥特乐土珠单抗重链可变 (VH) 区序列

<400> 194

```

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 Gly Tyr
           20           25           30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
           35           40           45
Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Arg Lys Phe
           50           55           60
Lys Gly Gln 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 Ser Val Gly Pro Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
           100          105          110
Thr Val Ser Ser Gly
           115

```

<210> 195

<211> 255

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> misc_特征

<223> 粘蛋白-1蛋白质序列

<400> 195

```

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

```

atgacaccgg	gcaccagtc	tcctttcttc	ctgctgctgc	tcctcacagt	gcttacagtt	60
gttacaggtt	ctggtcatgc	aagctctacc	ccaggtggag	aaaaggagac	ttcggctacc	120
cagagaagtt	cagtgccag	ctctactgag	aagaatgctt	ttaattcctc	tctggaagat	180
cccagcaccg	actactacca	agagctgcag	agagacattt	ctgaaatggt	tttgagatt	240
tataaacaag	ggggttttct	gggcctctcc	aatattaagt	tcaggccagg	atctgtggtg	300
gtacaattga	ctctggcctt	ccgagaaggt	accatcaatg	tccacgacgt	ggagacacag	360
ttcaatcagt	ataaaacgga	agcagcctct	cgatataacc	tgacgatctc	agacgtcagc	420
gtgagtgatg	tgccatttcc	tttctctgcc	cagtctgggg	ctgggggtgcc	aggctggggc	480
atcgcgctgc	tgggtctggt	ctgtgttctg	gttgcgctgg	ccattgtcta	tctcattgcc	540

ttggctgtct gtcagtgccg ccgaaagaac tacgggcagc tggacatctt tccagcccgg 600
gatacctacc atcctatgag cgagtacccc acctaccaca cccatgggcg ctatgtgccc 660
cctagcagta ccgatcgtag cccctatgag aaggtttctg caggtaatgg tggcagcagc 720
ctctctttaca caaaccagc agtggcagcc acttctgcca acttgtag 768

<210> 197

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> hPAM4-Cide轻链可变 (VL) 区序列

<400> 197

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

<210> 198

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> hPAM4-Cide重链可变 (VH) 区序列

<400> 198

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

<210> 199

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 199

Gly	Gly	Ser	Arg	Ser	Gly	Gly	Thr	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Val	Pro	Gly
1				5				10					15		
Ser	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Thr	Ser	Gly	Ser	Gly	Lys	Ser	Ser	Glu	Gly
			20					25				30			
Ser	Gly	Gln	Ala	Ser											
		35													

<210> 200

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 200

Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Thr Gly Ser Thr Ser Gly

1 5 10 15

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly

20 25 30

Ser Gly Gln Ala Ser Lys Gly

35

<210> 201

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 201

Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly

20 25 30

<210> 202

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 202

Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Thr Gly Ser Thr Ser Gly

1	5	10	15
Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly			
	20	25	30

Ser Gly Gln Ala

35

<210> 203

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 203

Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Gly Gly Ser Val Pro Gly

1	5	10	15

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser

20	25	30

<210> 204

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 204

Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Gly Thr Gly Ser Thr Ser Gly

1	5	10	15

Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser

20	25	30

<210> 205

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 205

```

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

```

<210> 206

<211> 225

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 206

```

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

```

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

Lys

225

<210> 207

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 207

Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly

1

5

10

<210> 208

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 002-H08轻链可变 (VL) 区序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 208

Gln	Ser	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		
Asp	Val	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
			35				40					45			
Ile	Tyr	Asp	Asn	Asn	Lys	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	Gln	Ser	Tyr	Asp	Ser	Ser	Leu
				85					90					95	
Ser	Gly	Ser	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly
			100					105					110		

<210> 209

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> 002-H08重链可变(VH)区序列

<400> 209

Gln	Val	Glu	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
			35				40					45			
Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
			50				55				60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Gln	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 Ser Pro Leu Glu Ser Pro Val Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Met Val Ile Val Ser Ser
 115
 <210> 210
 <211> 310
 <212> PRT
 <213> 智人
 <220>
 <221> misc_特征
 <223> SDC-1蛋白质序列
 <400> 210
 Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser
 1 5 10 15
 Leu Gln Pro Ala Leu Pro Gln Ile Val Ala Thr Asn Leu Pro Pro Glu
 20 25 30
 Asp Gln Asp Gly Ser Gly Asp Asp Ser Asp Asn Phe Ser Gly Ser Gly
 35 40 45
 Ala Gly Ala Leu Gln Asp Ile Thr Leu Ser Gln Gln Thr Pro Ser Thr
 50 55 60
 Trp Lys Asp Thr Gln Leu Leu Thr Ala Ile Pro Thr Ser Pro Glu Pro
 65 70 75 80
 Thr Gly Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly
 85 90 95
 Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro
 100 105 110
 Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg Glu Thr
 115 120 125
 Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Gln Ala Ser Thr Thr Thr Ala Thr Thr
 130 135 140
 Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly
 145 150 155 160
 His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His
 165 170 175
 Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala Ala
 180 185 190
 Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly Glu

195	200	205
Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala		
210	215	220
Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp Gln Gly Ala Thr		
225	230	235
Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val Leu Gly Gly Val		240
245	250	255
Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly		
260	265	270
Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Ser Leu		
275	280	285
Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln Lys Pro Thr Lys		
290	295	300
Gln Glu Glu Phe Tyr Ala		
305	310	
<210> 211		
<211> 108		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成序列		
<220>		
<221> misc_特征		
<223> 合成构建体		
<220>		
<221> misc_特征		
<223> 拉-英达西单抗(indatuximab ravtansine)轻链可变(VL)区序列		
<400> 211		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Ala Ser Gln Gly Ile Asn Asn Tyr		15
20	25	30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Glu Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro		
65	70	75
Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Arg		80

	85		90		95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg					
100			105		
<210> 212					
<211> 123					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成序列					
<220>					
<221> misc_特征					
<223> 合成构建体					
<220>					
<221> misc_特征					
<223> 拉-英达西单抗重链可变 (VH) 区序列					
<400> 212					
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Met Met Pro Gly Ala					
1 5 10 15					
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Tyr					
20 25 30					
Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile					
35 40 45					
Gly Glu Ile Leu Pro Gly Thr Gly Arg Thr Ile Tyr Asn Glu Lys Phe					
50 55 60					
Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Ile Ser Ser Asn Thr Val Gln					
65 70 75 80					
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys					
85 90 95					
Ala Arg Arg Asp Tyr Tyr Gly Asn Phe Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp					
100 105 110					
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala					
115 120					
<210> 213					
<211> 1210					
<212> PRT					
<213> 智人					
<220>					
<221> misc_特征					
<223> EGFR蛋白质序列					

<400> 213

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

Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu			
305	310	315	320
Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val			
325	330	335	
Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn			
340	345	350	
Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp			
355	360	365	
Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr			
370	375	380	
Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu			
385	390	395	400
Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp			
405	410	415	
Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln			
420	425	430	
His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu			
435	440	445	
Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser			
450	455	460	
Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu			
465	470	475	480
Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu			
485	490	495	
Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro			
500	505	510	
Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn			
515	520	525	
Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly			
530	535	540	
Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro			
545	550	555	560
Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro			
565	570	575	
Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val			
580	585	590	
Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp			
595	600	605	
Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys			

610	615	620
Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly		
625	630	635
Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu		640
645	650	655
Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His		
660	665	670
Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu		
675	680	685
Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu		
690	695	700
Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser		
705	710	715
Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu		
725	730	735
Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser		
740	745	750
Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser		
755	760	765
Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser		
770	775	780
Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp		
785	790	795
Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn		
805	810	815
Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg		
820	825	830
Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro		
835	840	845
Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala		
850	855	860
Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp		
865	870	875
Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp		
885	890	895
Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser		
900	905	910
Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu		
915	920	925

Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr		
930	935	940
Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys		
945	950	955 960
Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln		
	965	970 975
Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro		
	980	985 990
Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp		
	995	1000 1005
Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe		
	1010	1015 1020
Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu		
	1025	1030 1035
Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn		
	1040	1045 1050
Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg		
	1055	1060 1065
Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp		
	1070	1075 1080
Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro		
	1085	1090 1095
Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln		
	1100	1105 1110
Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro		
	1115	1120 1125
His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln		
	1130	1135 1140
Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala		
	1145	1150 1155
Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln		
	1160	1165 1170
Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys		
	1175	1180 1185
Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln		
	1190	1195 1200
Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala		
	1205	1210
<210> 214		

<211> 5616

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<221> misc_特征

<223> EGFR基因序列

<400> 214

```

ccccggcgca gcgcggccgc agcagcctcc gccccccgca cgggtgtgagc gcccgcgcgc 60
gccgaggcgg ccggagtccc gagctagccc cggcgggccgc cggcgcccag accggacgac 120
aggccacctc gtcggcgctcc gcccgagtc cgcctcgcgc gccaacgcca caaccaccgc 180
gcacggcccc ctgactccgt ccagtattga tcgggagagc cggagcgagc tcttcgggga 240
gcagcgatgc gaccctccgg gacggccggg gcagcgcctc tggcgctgct ggctgcgctc 300
tgcccgcgca gtcgggctct ggaggaaaag aaagtttgcc aaggcacgag taacaagctc 360
acgcagttgg gcacttttga agatcatttt ctacgcctcc agaggatgtt caataactgt 420
gaggtggtcc ttgggaattt ggaaattacc tatgtgcaga ggaattatga tctttccttc 480
ttaagacca tccaggaggt ggctggttat gtcctcattg ccctcaacac agtggagcga 540
attcctttgg aaaacctgca gatcatcaga ggaaatatgt actacgaaaa ttcctatgcc 600
ttagcagtct tatctaacta tgatgcaaat aaaaccggac tgaaggagct gcccatgaga 660
aatttacagg aaatcctgca tggcgccgtg cggttcagca acaaccctgc cctgtgcaac 720
gtggagagca tccagtggcg ggacatagtc agcagtgact ttctcagcaa catgtcgatg 780
gacttcagca accacctggg cagctgccaa aagtgtgate caagctgtcc caatgggagc 840
tgctgggggtg caggagagga gaactgccag aaactgacca aaatcatctg tgcccagcag 900
tgctccgggc gctgccgtgg caagtcccc agtgactgct gccacaacca gtgtgctgca 960
ggctgcacag gccccggga gagcgactgc ctggtctgcc gcaaattccg agacgaagcc 1020
acgtgcaagg acacctgccc cccactcatg ctctacaacc ccaccacgta ccagatggat 1080
gtgaaccccg agggcaaata cagcttttgt gccacctgcg tgaagaagtg tccccgtaat 1140
tatgtggtga cagatcacgg ctctgtcgct cgagcctgtg gggccgacag ctatgagatg 1200
gaggaagacg gcgctccgca gtgtaagaag tgcgaagggc cttgccgcaa agtgtgtaac 1260
ggaataggta ttggtgaatt taaagactca ctctccataa atgctacgaa tattaaacac 1320
ttcaaaaaact gcacctccat cagtggcgat ctccacatcc tgccggtggc atttaggggt 1380
gactccttca cacatactcc tcctctggat ccacaggaac tggatattct gaaaaccgta 1440
aaggaaatca cagggttttt gctgattcag gcttgacctg aaaacaggac ggacctccat 1500
gcctttgaga acctagaaat catacgcggc aggaccaagc aacatggtca gttttctctt 1560
gcagtcgtca gcctgaacat aacatccttg ggattacgt ccctcaagga gataagtgat 1620
ggagatgtga taatttcagg aaacaaaaat ttgtgctatg caaatacaat aaactggaaa 1680
aaactgtttg ggacctccgg tcagaaaacc aaaattataa gcaacagagg tgaacacagc 1740
tgcaaggcca caggccaggt ctgcatgcc ttgtgctccc ccgagggtg ctggggcccc 1800
gagccaggg actgcgtctc ttgccggaat gtcagccgag gcagggaatg cgtggacaag 1860
tgcaaccttc tggagggtga gccaaggag tttgtggaga actctgagtg catacagtgc 1920

```

caccagagt gcctgcctca ggccatgaac atcacctgca caggacgggg accagacaac 1980
tgtatccagt gtgccacta cattgacggc cccactgcg tcaagacctg cccggcagga 2040
gtcatgggag aaaacaacac cctggctctgg aagtacgcag acgccggcca tgtgtgccac 2100
ctgtgccatc caaactgcac ctacggatgc actgggccag gtcttgaagg ctgtccaacg 2160
aatgggccta agatcccgct catcgccact gggatgggtg gggccctcct cttgctgctg 2220
gtgggtggccc tggggatcgg cctcttcatg cgaaggcgcc acatcgttcg gaagcgcacg 2280
ctgcggaggc tgctgcagga gagggagctt gtggagcctc ttacaccagc tggagaagct 2340
cccaaccaag ctctcttgag gatcttgaag gaaactgaat tcaaaaagat caaagtgctg 2400
ggctccggtg cgttcggcac ggtgtataag ggactctgga tcccagaagg tgagaaagtt 2460
aaaattcccc tcgctatcaa ggaattaaga gaagcaacat ctccgaaagc caacaaggaa 2520
atcctcgatg aagcctacgt gatggccagc gtggacaacc cccacgtgtg ccgctgctg 2580
ggcatctgcc tcacctccac cgtgcagctc atcacgcagc tcatgccctt cggctgcctc 2640
ctggactatg tccgggaaca caaagacaat attggtccc agtacctgct caactggtgt 2700
gtgcagatcg caaaggcat gaactacttg gaggaccgtc gcttgggtgca ccgcgacctg 2760
gcagccagga acgtactggt gaaaacaccg cagcatgtca agatcacaga ttttgggctg 2820
gccaaactgc tgggtgcgga agagaaagaa taccatgcag aaggaggcaa agtgcctatc 2880
aagtggatgg cattggaatc aattttacac agaatttata cccaccagag tgatgtctgg 2940
agctacgggg tgaccgtttg ggagttgatg acctttggat ccaagccata tgacggaatc 3000
cctgccagcg agatctcctc catcctggag aaaggagaac gcctccctca gccaccata 3060
tgtaccatcg atgtctacat gatcatggtc aagtgtctga tgatagacgc agatagtcgc 3120
ccaaagttcc gtgagttgat catcgaatc tccaaaatgg cccgagaccc ccagcgtac 3180
cttgtcattc aggggggatga aagaatgcat ttgccaagtc ctacagactc caacttctac 3240
cgtgccctga tggatgaaga agacatggac gacgtggtgg atgccgacga gtacctcatc 3300
ccacagcagg gcttcttcag cagccctcc acgtcacgga ctccctcct gagctctctg 3360
agtgaacca gcaacaatc caccgtggct tgcatgata gaaatgggct gcaaagctgt 3420
cccatcaagg aagacagctt cttgcagcga tacagctcag accccacagg cgccttgact 3480
gaggacagca tagacgacac cttcctccca gtgcctgaat acataaacca gtccgttccc 3540
aaaaggcccc ctggctctgt gcagaatcct gtctatcaca atcagcctct gaaccccgcg 3600
cccagcagag acccacacta ccaggacccc cacagcactg cagtgggcaa ccccgagtat 3660
ctcaacactg tccagccac ctgtgtcaac agcacattcg acagccctgc ccaactgggc 3720
cagaaaggca gccaccaa atagctggac aacctgact accagcagga cttctttccc 3780
aaggaagcca agccaaatgg catctttaag ggctccacag ctgaaaatgc agaataccta 3840
agggtcgcgc cacaaagcag tgaatttatt ggagcatgac cacggaggat agtatgagcc 3900
ctaaaaatcc agactctttc gatacccagg accaagccac agcaggtcct ccatcccaac 3960
agccatgccc gcattagctc ttagaccac agactggttt tgcaacgttt acaccgacta 4020
gccaggaagt acttcacct cgggcacatt ttgggaagtt gcattccttt gtcttcaaac 4080
tgtgaagcat ttacagaaac gcatccagca agaattattg ccctttgagc agaaatttat 4140
ctttcaaaga ggtatatgtg aaaaaaaaaa aaagtatatg tgaggatttt tattgattgg 4200
ggatcttgga gtttttcatt gtcgctattg atttttactt caatgggctc ttccaacaag 4260

gaagaagcctt gctggtagca cttgctaccc tgagttcatc caggcccaac tgtgagcaag 4320
 gagcacaagc cacaagtcctt ccagaggatg cttgattcca gtggttctgc ttcaaggcctt 4380
 ccactgcaaa acactaaaga tccaagaagg cttcatggc cccagcaggc cggatcggtta 4440
 ctgtatcaag tcatggcagg tacagtagga taagccactc tgtcccttcc tgggcaaaga 4500
 agaaacggag gggatggaat tcttccttag acttactttt gtaaaaatgt cccacaggta 4560
 cttactcccc actgatggac cagtggtttc cagtcatgag cgtagactg acttgtttgt 4620
 cttccattcc attgttttga aactcagtat gctgccccctg tcttgctgtc atgaaatcag 4680
 caagagagga tgacacatca aataataact cggattccag cccacattgg attcatcagc 4740
 atttggacca atagcccaca gctgagaatg tggaatacct aaggatagca ccgcttttgt 4800
 tctcgcaaaa acgtatctcc taatttgagg ctcagatgaa atgcatcagg tcctttgggg 4860
 catagatcag aagactacaa aaatgaagct gctctgaaat ctccttttagc catcacccca 4920
 accccccaaa attagtttgt gttacttatg gaagatagtt ttctcctttt acttcacttc 4980
 aaaagctttt tactcaaaga gtatatgttc cctccaggte agctgcccc aaaccccctc 5040
 cttacgcttt gtcacacaaa aagtgtctct gccttgagtc atctattcaa gcatttacag 5100
 ctctggccac aacagggcat ttacaggtg cgaatgacag tagcattatg agtagtgtgg 5160
 aattcaggta gtaaatatga aactagggtt tgaaattgat aatgctttca caacatttgc 5220
 agatgtttta gaaggaaaaa agttccttcc taaaataatt tctctacaat tggaagattg 5280
 gaagattcag ctagttagga gcccaccttt tttcctaate tgtgtgtgcc ctgtaacctg 5340
 actggttaac agcagtcctt tgtaaacagt gttttaaaact ctcctagtca atatccaccc 5400
 catccaattt atcaaggaag aaatggttca gaaaatattt tcagcctaca gttatgttca 5460
 gtcacacaca catacaaaat gttccttttg cttttaaaagt aatttttgac tcccagatca 5520
 gtcagagccc ctacagcatt gttaagaaag tatttgattt ttgtctcaat gaaaataaaa 5580
 ctatattcat ttccactcta aaaaaaaaaa aaaaaa 5616

<210> 215

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> ABT-806轻链可变(VL)区序列

<400> 215

Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Leu Gly

1

5

10

15

Asp Thr Val Ser Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn

<400> 216326

115

<210> 217

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> ABT-806轻链序列

<400> 217

```

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

```

195	200	205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys		
210		
<210> 218		
<211> 216		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成序列		
<220>		
<221> misc_特征		
<223> 合成构建体		
<220>		
<221> misc_特征		
<223> ABT-806重链序列		
<400> 218		
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln		
1 5 10 15		
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp		
20 25 30		
Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp		
35 40 45		
Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Asn Pro Ser Leu		
50 55 60		
Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe		
65 70 75 80		
Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Ile Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys		
85 90 95		
Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
100 105 110		
Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala		
115 120 125		
Pro Gly Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu		
130 135 140		
Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Ser Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly		
145 150 155 160		
Ser Leu Ser Ser Ser Val His Thr Phe Pro Ala Leu Leu Gln Ser Gly		
165 170 175		
Leu Tyr Thr Met Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro		

180	185	190
Ser Glu Thr Val Thr Cys Ser Val	Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Thr	
195	200	205
Val Asp Lys Lys Leu Glu Pro Ser		
210	215	
<210> 219		
<211> 115		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成序列		
<220>		
<221> misc_特征		
<223> 合成构建体		
<220>		
<221> misc_特征		
<223> 扎妥昔单抗 (zatuximab) 轻链可变 (VL) 区序列		
<400> 219		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Phe Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly		
1	5	10
Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser		
20	25	30
Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn		
85	90	95
Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110
Arg Thr Val		
115		
<210> 220		
<211> 119		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> 扎妥昔单抗重链可变 (VH) 区序列

<400> 220

```

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

```

<210> 221

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> 扎妥昔单抗轻链序列

<400> 221

```

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

```

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

<210> 222

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> 扎妥昔单抗重链序列

<400> 222

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

305	310	315	320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys			
	325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
	340	345	350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
	355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
	370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
385	390	395	400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys			
	405	410	415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
	420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Gly			
	435	440	445

<210> 223

<211> 960

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> 四价中间位-Fc (M4FC)

<400> 223

```

gggtgccagt tcgacctttc cactcgccgc ttgaggtgcg gtggttcccg tagtggaggt 60
acttctggaa caggcagcac ttcgggtctc ggatcaagcg gaagcacatc tggttccgga 120
aagtctagcg agggttccgg acaagcctcc aaggggacac acacgtgtcc tccttgtcca 180
gctcccgagc tgctgggcgg accatctgta tttctgttcc caccaaagcc caaagatacc 240
ctcatgattt cgcgtacccc tgaagtcaca tgcgttgtcg tcgatgtgag tcatgaggac 300
cctgaagtta agttcaattg gtacgtcgac ggagtcgaag tgcataacgc taaaacccaa 360
ccgagagaag aacagtacaa cagcacatac agagtggatg gcgtgctcac cgtacttcac 420
caggactggc tgaatggtaa agagtataag tgtaaagtta gcaacaaggc gttgcctgct 480
ccaatcgaga aaaccatctc caaggcaaag ggccaaccca gggaacccca agtatacacc 540

```

ctgccccgt cgagagatga gttgactaag aaccaagtga gtcttacgtg cttggtgaag 600
 ggcttctacc catccgacat agcagttgag tgggagtc aa atggccagcc cgaaaacaac 660
 tacaagacaa cccctcccggt actggactcc gatggatctt tcttctctta ttcaaagctc 720
 acggctcgaca agtctaggtg gcagcaaggc aatgtgttca gctgctcagt catgcacgag 780
 gccctgcaca accactatac tcagaagtca ctttcgctct ccccgggaaa aggtggttcg 840
 cgtagtggcg gtacgagtag ctcaagcagt ggttcggta gtggatcttc cggttccacc 900
 tcaggctctg gctcatcggt atgtcagttt gatctctcaa ctaggcgttt gcgctgcggc 960

<210> 224

<211> 213

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> MB-004-107吉妥珠单抗 (gemtuzumab) 使能性抗体, 轻链

<400> 224

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

145	150	155	160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser			
	165	170	175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala			
	180	185	190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe			
	195	200	205
Asn Arg Gly Glu Cys			
210			
<210> 225			
<211> 446			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成序列			
<220>			
<221> misc_特征			
<223> 合成构建体			
<220>			
<221> misc_特征			
<223> MB-004-107吉妥珠单抗使能性抗体,重链			
<400> 225			
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
	20	25	30
Arg Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
	35	40	45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe			
	50	55	60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Gly Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu			
	100	105	110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala			
	115	120	125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu			

130	135	140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
145	150	155
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
165	170	175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		
180	185	190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
290	295	300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
305	310	315
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
325	330	335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
340	345	350
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
355	360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
370	375	380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
385	390	395
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
405	410	415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
420	425	430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445

<210> 226

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> MOR-208轻链

<400> 226

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

215

<210> 227

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> MOR-208重链

<400> 227

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

1

5

10

15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20

25

30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35

40

45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ser Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130

135

140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145

150

155

160

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

165

170

175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180

185

190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
225	230	235 240
Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe		
290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu		
325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395 400
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
435	440	445
Pro Gly Lys		
450		
<210> 228		
<211> 693		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> His6-SMT3-二价中间位 (BVM) 序列 (核苷酸)

<400> 228

```
atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tggtgccgcg cggcagccat 60
atgggtggtg gttcgtggtc gcatccgcag ttgaaaaag gcggtggttc ggggtggtggc 120
atgtcagact cagaagtga tcaggaagcg aaaccggaag tgaaaccgga agttaaacccg 180
gaaaccata ttaacctgaa agtcagtgat ggcagctctg aaattttctt taaaattaag 240
aaaaccacgc cgctgcgtcg cctgatggaa gcgtttgcc aacgtcaggg caaagaaatg 300
gatagcctgc gtttcctgta tgacggtatt cgcattccagg cggatcaaac gccggaagac 360
ctggatatgg aagataatga cattatcgaa gtcattcgtg aacaaatcgg tggcggcggt 420
tcagccgctc cgctcctctg tccgagtcgc tctgccccgt gccagtttga cctgtctacc 480
cgctcgtctga gttgtggtgg tgcgagcccg gccgcaagtc cgtccgcacc gagcagcccg 540
gcgccgaaag ccccgagcgc agtccgagt tccgccccgt caccgagcgc gccgggcggc 600
tgccagtttg atctgtcaac ccgtcgcctg tcgtgtggcg gtgcgagccc ggccgcaagc 660
ccgtctgcgc cgtcatcgcc ggcaccgaaa taa 693
```

<210> 229

<211> 230

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> His6-SMT3-二价中间位 (BVM) 序列 (氨基酸)

<400> 229

```
Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro
1           5           10           15
Arg Gly Ser His Met Gly Gly Gly Ser Trp Ser His Pro Gln Phe Glu
                20                25                30
Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Met Ser Asp Ser Glu Val Asn Gln
                35                40                45
```


Glu Ala Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Val Lys Pro Glu Thr His Ile
 50 55 60
 Asn Leu Lys Val Ser Asp Gly Ser Ser Glu Ile Phe Phe Lys Ile Lys
 65 70 75 80
 Lys Thr Thr Pro Leu Arg Arg Leu Met Glu Ala Phe Ala Lys Arg Gln
 85 90 95
 Gly Lys Glu Met Asp Ser Leu Arg Phe Leu Tyr Asp Gly Ile Arg Ile
 100 105 110
 Gln Ala Asp Gln Thr Pro Glu Asp Leu Asp Met Glu Asp Asn Asp Ile
 115 120 125
 Ile Glu Ala His Arg Glu Gln Ile Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ala Pro
 130 135 140
 Ser Ser Ala Pro Ser Pro Ser Ala Pro Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr
 145 150 155 160
 Arg Arg Leu Ser Cys Gly Gly Ala Ser Pro Ala Ala Ser Pro Ser Ala
 165 170 175
 Pro Ser Ser Pro Ala Pro Lys Ala Pro Ser Ala Ala Pro Ser Ser Ala
 180 185 190
 Pro Ser Pro Ser Ala Pro Gly Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg
 195 200 205
 Arg Leu Ser Cys Gly Gly Ala Ser Pro Ala Ala Ser Pro Ser Ala Pro
 210 215 220
 Ser Ser Pro Ala Pro Lys
 225 230

<210> 230

<211> 840

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> His6-SMT-三价中间位 (TVM) 序列 (核苷酸)

<400> 230

atgggcagca gccatcatca tcatcatcac agcagcggcc tgggtgccgcg cggcagccat 60
 atgggtgggtg gttcgtggtc gcatccgcag tttgaaaaag gcggtggttc gggtggtggc 120

atgtcagact cagaagtga ttaggaagcg aaaccggaag tgaaaccgga agttaaaccg 180
 gaaacccata ttaacctgaa agtcagtgat ggcagctctg aaattttctt taaaattaag 240
 aaaaccacgc cgctgcgtcg cctgatggaa gcgtttgcc aacgtcaggg caaagaaatg 300
 gatagcctgc gtttcctgta tgacggtatt cgcattccagg cggatcaaac gccggaagac 360
 ctggatatgg aagataatga cattatcgaa gctcatcgtg aacaaatcgg tggcggcggt 420
 tcagccgctc cgtcctctgc tccgagtccg tctgccccgt gccagtttga cctgtctacc 480
 cgctcgtctga gttgtgggtg tgcgagcccc gccgcaagtc cgtccgcacc gagcagcccc 540
 gcgcccgaag ccccgagcgc agtcccgagt tccgccccgt caccgagcgc gccgggcggc 600
 tgccagtttg atctgtcaac ccgtcgctg tctgtgtggcg gtgcgagccc ggccgcaagc 660
 ccgtctgcgc cgtcatcgcc ggcaccgaaa gcccgtccg cagctccgag cagcgcaccg 720
 agtccgtccg ctccgggcgg ttgccaattc gacctgteta cgcgtcgcct gagttgtggt 780
 ggtagcccgct ctgccccgtc atcgccgtcc agcccgaac tgccggaac cggttgaggc 840

<210> 231

<211> 258

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> His6-SMT-三价中间位 (TVM) 序列 (氨基酸)

<400> 231

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

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

Thr Gly

<210> 232

<211> 474

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> MPL-zHER2核酸

<400> 232

```

tgccagttcg atctgtccac ccgtcgtctg aaatgcggcg gcggcggctc ggaagtcacg 60
attaaagtca acctgatttt tgcggatggg aaaattcaga ccgccgaatt taaaggcacc 120
ttcgaagaag caacggctga agcgtatcgt tacgcggccc tgctggctaa agtgaacggg 180
gaatatacgg cggatctgga agacggcggt aaccacatga atatcaaatt tgcagggaat 240
tcgggcgggtg gcagcgggtg cagcggttct ggcagtgggtg gctccgggaa ttcaggcggt 300
gataacaaat tcaacaaaga aatgcgcaac gcctattggg aaattgcact gctgccgaat 360
ctgaacaatc agcaaaaacg tgcgttcacg cgctctctgt acgatgaccc gtcccaaagc 420

```

gcaaatctgc tggcggaagc gaaaaaactg aacgacgcac aagccccgaa gtaa 474

<210> 233

<211> 157

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> MPL-zHER2氨基酸

<400> 233

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Glu Val Thr Ile Lys Val Asn Leu Ile Phe Ala Asp Gly Lys Ile

20 25 30

Gln Thr Ala Glu Phe Lys Gly Thr Phe Glu Glu Ala Thr Ala Glu Ala

35 40 45

Tyr Arg Tyr Ala Ala Leu Leu Ala Lys Val Asn Gly Glu Tyr Thr Ala

50 55 60

Asp Leu Glu Asp Gly Gly Asn His Met Asn Ile Lys Phe Ala Gly Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Glu Ile Ala Leu Leu Pro Asn Leu Asn Asn Gln Gln Lys Arg Ala

115 120 125

Phe Ile Arg Ser Leu Tyr Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ala Asn Leu Leu

130 135 140

Ala Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ala Gln Ala Pro Lys

145 150 155

<210> 234

<211> 474

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> zIGF1R - MPL核酸

<400> 234

```
gaggtaaaac atatgaattc cgtcgataac aaattcaaca aagagcggtta cagcgcatatc 60
tatgaaatct ggcagttgcc gaacctgaac gttcgtcaga aagcagcggtt cattggtagc 120
ctgcaagatg atccgagcca aagcgccaat ctgctggctg aggcgaaaaa gctgaatgac 180
gcgcaggccc cgaagaactc gagcggtagc ggtgggtggtg gcgggaattc cggttgccaa 240
tttgacttga gcacgcgtcg cctgaagtgt ggtggcggtg gctctgaggt tactattaag 300
gtgaacctga tttttgcaga cggtaaaatc cagaccgccg agttcaaggg caccttcgaa 360
gaagcgacgg cagaggcgta tcgctacgca gctctgctgg cgaaagtga tggtgagtat 420
accgcggacc tggaagatgg cggcaaccac atgaatatca agtttgcggg ctaa 474
```

<210> 235

<211> 157

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> zIGF1R - MPL氨基酸

<400> 235

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

<400> 236

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
130	135	140	
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
145	150	155	160
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
	165	170	175
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser			
	180	185	190
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
	195	200	205
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
	210	215	220
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
225	230	235	240
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
	245	250	255
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
	260	265	270
Pro Gly Lys			
275			
<210> 237			
<211> 44			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成序列			
<220>			
<221> misc_特征			
<223> 合成构建体			
<220>			
<221> misc_特征			
<223> MB-002-109 二价中间位肽			
<400> 237			
Lys Pro Thr Thr Ile Gln Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu			
1	5	10	15
Lys Cys Val Arg Ile Asn Phe Lys Gly Gly Tyr Ile Ser Cys Gln Phe			
	20	25	30
Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Asp Ile His			
35	40		

<210> 238

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> MB-002-110 二价中间位肽

<400> 238

Lys Pro Thr Thr Ile Gln Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu

1 5 10 15

Lys Cys Arg Ile Asn Phe Lys Gly Gly Tyr Ile Ser Cys Gln Phe Asp

20 25 30

Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Asp Ile His

35 40

<210> 239

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> MB-002-111 二价中间位肽

<400> 239

Thr Ile Gln Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Val

1 5 10 15

Arg Ile Asn Lys Gly Ser Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu

20 25 30

Lys Cys Asp Ile His

35

<210> 240

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 240

Phe Lys Leu Met Val Trp Tyr

1 5

<210> 241

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> 83E中间位使能性抗体曲妥珠单抗(trastuzumab)轻链

<400> 241

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ile Leu Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

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

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

210

<210> 242

 $\langle 211 \rangle$ 120

<212> PRT

〈213〉 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

〈223〉 合成序列

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 misc 特征

〈223〉 合成构建体

 $\langle 220 \rangle$

〈221〉 misc 特征

〈223〉 83E中间位使能性抗体曲妥珠单抗VL序列

<400> 242

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

	100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro			
	115	120	
<210> 243			
<211> 109			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成序列			
<220>			
<221> misc_特征			
<223> 合成构建体			
<220>			
<221> misc_特征			
<223> MB-004-107吉妥珠单抗使能性抗体VL			
<400> 243			
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met			
	20	25	30
His Trp Phe Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Trp Ile Tyr			
	35	40	45
Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser			
	50	55	60
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu			
65	70	75	80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr			
	85	90	95
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val			
	100	105	
<210> 244			
<211> 116			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 合成序列			
<220>			
<221> misc_特征			
<223> 合成构建体			

<220>

<221> misc_特征

<223> MB-004-107吉妥珠单抗使能性抗体VH

<400> 244

```

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

```

<210> 245

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> MOR-208 VL

<400> 245

```

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

```

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

<210> 246

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> MOR-208 VH

<400> 246

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

<210> 247

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> 醛标签

<400> 247

Leu Cys Thr Pro Ser Arg

1 5

<210> 248

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> 醛标签

<400> 248

Leu Cys Thr Pro Ser Arg Gly Ser Leu Phe Thr Gly Arg

1 5 10

<210> 249

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<220>

<221> misc_特征

<223> 分选酶序列

<220>

<221> 变体

<222> (3) .. (3)

<223> Xaa为任何氨基酸

<400> 249

Leu Pro Xaa Thr Gly

1 5

<210> 250

<211> 274

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 250

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Ser Arg

1 5 10 15

Ser Gly Gly Thr Ser Gly Gly Gly Ser Val Pro Gly Ser Gly Ser Ser

20 25 30

Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Ser Gly Gln Ala

35 40 45

Ser Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

50 55 60

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

65 70 75 80

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

85 90 95

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

100 105 110

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

115 120 125

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

130 135 140

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

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

Gly Lys

<210> 251

<211> 318

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 251

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

100	105	110
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
115	120	125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
130	135	140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
145	150	155
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
165	170	175
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
180	185	190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
195	200	205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
210	215	220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
225	230	235
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
245	250	255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
260	265	270
Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Arg Ser Gly Gly Thr Ser Ser Ser Ser		
275	280	285
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser		
290	295	300
Ser Gly Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys		
305	310	315
<210> 252		
<211> 201		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成序列		
<220>		
<221> misc_特征		
<223> 合成构建体		
<400> 252		
Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Ser Arg		
1	5	10
		15

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

<210> 253

<211> 159

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> misc_特征

<223> 合成构建体

<400> 253

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Arg Cys Gly Gly Ser Arg
 1 5 10 15
 Ser Gly Gly Thr Ser Gly Thr Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Ser Ser
 20 25 30
 Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Ser Gly Gln Ala

	35					40					45					
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	
	50					55					60					
Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	
65					70					75					80	
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	
				85					90					95		
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	
		100					105					110				
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	
	115					120					125					
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	
	130					135					140					
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys		
145					150					155						
<210> 254																
<211> 213																
<212> PRT																
<213> 人工序列																
<220>																
<223> 抗CD33轻链																
<400> 254																
Gln	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ile	Met	Ser	Ala	Ser	Pro	Gly	
1				5					10					15		
Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Ile	Ser	Tyr	Met	
		20					25					30				
His	Trp	Phe	Gln	Gln	Arg	Thr	Asn	Gly	Ser	Pro	Arg	Leu	Trp	Ile	Tyr	
	35					40					45					
Thr	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
	50					55					60					
Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Met	Glu	Ala	Glu	
65					70					75					80	
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Arg	Ser	Thr	Tyr	Pro	Leu	Thr	
				85					90					95		
Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	
	100					105					110					
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	
	115					120					125					
Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	

130	135	140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu		
145	150	155
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser		
165	170	175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala		
180	185	190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe		
195	200	205
Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 255		
<211> 484		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 抗CD33 SnAP体变体1重链		
<400> 255		
Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala		
1	5	10
Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala Glu		
20	25	30
Glu Ala Ala Lys Ala Ala Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu		
35	40	45
Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly		
50	55	60
Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly		
65	70	75
Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr		
85	90	95
Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys		
100	105	110
Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp		
115	120	125
Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp		
130	135	140
Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
145	150	155
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		

	165		170		175
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr					
	180		185		190
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro					
	195		200		205
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr					
	210		215		220
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn					
225		230		235	240
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser					
	245		250		255
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu					
	260		265		270
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu					
	275		280		285
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser					
	290		295		300
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu					
305		310		315	320
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr					
	325		330		335
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn					
	340		345		350
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro					
	355		360		365
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln					
	370		375		380
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val					
385		390		395	400
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val					
	405		410		415
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro					
	420		425		430
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr					
	435		440		445
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val					
	450		455		460
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu					
465		470		475	480

Ser Pro Gly Lys

<210> 256

<211> 476

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗CD33 SnAP体变体2重链

<400> 256

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala

1 5 10 15

Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Arg Ala Gln Val

20 25 30

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val

35 40 45

Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met

50 55 60

His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr

65 70 75 80

Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp

85 90 95

Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

100 105 110

Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg

115 120 125

Gly Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val

130 135 140

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser

145 150 155 160

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

165 170 175

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

180 185 190

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu

195 200 205

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

210 215 220

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

225 230 235 240

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

	245		250		255
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe					
	260		265		270
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val					
	275		280		285
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe					
	290		295		300
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro					
305		310		315	320
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr					
	325		330		335
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val					
	340		345		350
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala					
	355		360		365
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg					
	370		375		380
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly					
385		390		395	400
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro					
	405		410		415
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser					
	420		425		430
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln					
	435		440		445
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His					
	450		455		460
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
465		470		475	
<210> 257					
<211> 446					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 对照抗CD33重链					
<400> 257					
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala					
1		5		10	15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr					

20	25	30
Arg Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Gly Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu		
100	105	110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
115	120	125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
130	135	140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
145	150	155
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
165	170	175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		
180	185	190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
290	295	300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
305	310	315
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
325	330	335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 258

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 中间位使能性吉妥珠单抗VL

<400> 258

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

<210> 259

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 中间位使能性吉妥珠单抗VL

<400> 259

```

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

```

<210> 260

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 中间位使能性吉妥珠单抗VH

<400> 260

```

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

```

115

<210> 261

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 中间位使能性吉妥珠单抗VH

<400> 261

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

115

<210> 262

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成接头1

<400> 262

Gly	Gly	Gly	Ala	Arg	Glu	Glu	Ala	Ala	Lys	Ala	Ala	Glu	Glu	Ala	Lys
1				5					10					15	
Lys	Ala	Ala	Glu	Glu	Ala	Ala	Lys	Ala	Ala						
			20					25							

<210> 263

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成接头2

<400> 263

Gly Gly Gly Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala

1 5 10 15

Arg Ala

<210> 264

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成接头3

<400> 264

Gly Gly Gly Ser Lys Asp Glu Ile Asp Ser Ala Val Lys

1 5 10

<210> 265

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 柔性接头部分1

<400> 265

Gly Gly Gly

1

<210> 266

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 刚性接头部分1

<400> 266

Ala Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala

1 5 10 15

Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala

20

<210> 267

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 刚性接头部分2

<400> 267

Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala Arg Ala
1 5 10 15

<210> 268

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 刚性接头部分3

<400> 268

Ser Lys Asp Glu Ile Asp Ser Ala Val Lys
1 5 10

<210> 269

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 1GCN胰高血糖素

<400> 269

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 270

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 亮氨酸拉链 (zipper) 1C94:A

<400> 270

Cys Gly Gly Arg Glu Gly Val Leu Lys Lys Leu Arg Ala Val Glu Asn
1 5 10 15
Glu Leu His Tyr Asn Lys Ser Leu Leu Glu Glu Val Lys Asp Glu Leu
20 25 30
Gln Lys Met Arg Gln Leu
35

<210> 271

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 亮氨酸拉链1C94:A

<400> 271

Gly Gly Arg Glu Gly Val Leu Lys Lys Leu Arg Ala Val Glu Asn Glu

1 5 10 15

Leu His Tyr Asn Lys Ser Leu Leu Glu Glu Val Lys Asp Glu Leu Gln

20 25 30

Lys Met Arg Gln Leu

35

<210> 272

<211> 183

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 四螺旋束1FHA

<400> 272

Met Thr Thr Ala Ser Thr Ser Gln Val Arg Gln Asn Tyr His Gln Asp

1 5 10 15

Ser Glu Ala Ala Ile Asn Arg Gln Ile Asn Leu Glu Leu Tyr Ala Ser

20 25 30

Tyr Val Tyr Leu Ser Met Ser Tyr Tyr Phe Asp Arg Asp Asp Val Ala

35 40 45

Leu Lys Asn Phe Ala Lys Tyr Phe Leu His Gln Ser His Glu Glu Arg

50 55 60

Glu His Ala Glu Lys Leu Met Lys Leu Gln Asn Gln Arg Gly Gly Arg

65 70 75 80

Ile Phe Leu Gln Asp Ile Gln Lys Pro Asp Cys Asp Asp Trp Glu Ser

85 90 95

Gly Leu Asn Ala Met Glu Cys Ala Leu His Leu Glu Lys Asn Val Asn

100 105 110

Gln Ser Leu Leu Glu Leu His Lys Leu Ala Thr Asp Lys Asn Asp Pro

115 120 125

His Leu Cys Asp Phe Ile Glu Thr His Tyr Leu Asn Glu Gln Val Lys

130 135 140

Ala Ile Lys Glu Leu Gly Asp His Val Thr Asn Leu Arg Lys Met Gly

145 150 155 160

Ala Pro Glu Ser Gly Leu Ala Glu Tyr Leu Phe Asp Lys His Thr Leu
 165 170 175

Gly Asp Ser Asp Asn Glu Ser
 180

<210> 273

<211> 153

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 肌红蛋白3RGK

<400> 273

Gly Leu Ser Asp Gly Glu Trp Gln Leu Val Leu Asn Val Trp Gly Lys
 1 5 10 15

Val Glu Ala Asp Ile Pro Gly His Gly Gln Glu Val Leu Ile Arg Leu
 20 25 30

Phe Lys Gly His Pro Glu Thr Leu Glu Lys Phe Asp Arg Phe Lys His
 35 40 45

Leu Lys Ser Glu Asp Glu Met Lys Ala Ser Glu Asp Leu Lys Lys His
 50 55 60

Gly Ala Thr Val Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ile Leu Lys Lys Lys Gly
 65 70 75 80

His His Glu Ala Glu Ile Lys Pro Leu Ala Gln Ser His Ala Thr Lys
 85 90 95

His Lys Ile Pro Val Lys Tyr Leu Glu Phe Ile Ser Glu Ala Ile Ile
 100 105 110

Gln Val Leu Gln Ser Lys His Pro Gly Asp Phe Gly Ala Asp Ala Gln
 115 120 125

Gly Ala Met Asn Lys Ala Leu Glu Leu Phe Arg Lys Asp Met Ala Ser
 130 135 140

Asn Tyr Lys Glu Leu Gly Phe Gln Gly
 145 150

<210> 274

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> EK肽

<400> 274

Tyr Ala Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Ala

1	5	10	15
Ala	Lys	Ala	Phe
	20		
<210>	275		
<211>	154		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	SnAP体变体1 VH		
<400>	275		
Cys	Gln	Phe	Asp
Leu	Ser	Thr	Arg
Arg	Arg	Leu	Lys
Cys	Gly	Gly	Gly
Ala			
1	5	10	15
Arg	Glu	Glu	Ala
Ala	Lys	Ala	Ala
Glu	Glu	Ala	Lys
Lys	Lys	Ala	Ala
Glu			
	20	25	30
Glu	Ala	Ala	Lys
Ala	Ala	Gln	Val
Gln	Val	Gln	Leu
Gln	Gln	Ser	Gly
Ala	Glu		
	35	40	45
Leu	Ala	Lys	Pro
Gly	Ala	Ser	Val
Lys	Met	Ser	Cys
Lys	Ala	Ser	Gly
	50	55	60
Tyr	Thr	Phe	Thr
Ser	Tyr	Arg	Met
His	Trp	Val	Lys
Gln	Ser	Pro	Gly
	65	70	75
Gln	Gly	Leu	Glu
Trp	Ile	Gly	Tyr
Ile	Asn	Pro	Ser
Thr	Gly	Tyr	Thr
	85	90	95
Glu	Tyr	Asn	Gln
Lys	Phe	Lys	Asp
Lys	Ala	Thr	Leu
Thr	Ala	Asp	Lys
	100	105	110
Ser	Ser	Ser	Thr
Ala	Tyr	Met	Gln
Leu	Ser	Ser	Leu
Thr	Phe	Glu	Asp
	115	120	125
Ser	Ala	Ile	Tyr
Tyr	Cys	Ala	Arg
Gly	Gly	Gly	Val
Phe	Asp	Tyr	Trp
	130	135	140
Gly	Gln	Gly	Thr
Thr	Leu	Thr	Val
Ser	Ser		
	145	150	
<210>	276		
<211>	213		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	中间位使能性吉妥珠单抗的轻链		
<400>	276		
Gln	Ile	Val	Leu
Thr	Gln	Ser	Pro
Ala	Ile	Met	Ser
Ala	Ser	Pro	Gly
	1	5	10
			15

Glu	Lys	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Ile	Ser	Tyr	Met
20				25				30							
His	Trp	Phe	Gln	Gln	Arg	Thr	Asn	Gly	Ser	Pro	Arg	Leu	Trp	Ile	Tyr
35				40				45							
Thr	Thr	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
50				55				60							
Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Met	Glu	Ala	Glu
65				70				75				80			
Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Arg	Ser	Thr	Tyr	Pro	Leu	Thr
85				90				95							
Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro
100				105				110							
Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr
115				120				125							
Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys
130				135				140							
Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu
145				150				155				160			
Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
165				170				175							
Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala
180				185				190							
Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe
195				200				205							
Asn	Arg	Gly	Glu	Cys											
210															
<210> 277															
<211> 484															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> cQFD中间位,变体1接头,融合至中间位使能性吉妥珠单抗的重链															
<400> 277															
Cys	Gln	Phe	Asp	Leu	Ser	Thr	Arg	Arg	Leu	Lys	Cys	Gly	Gly	Gly	Ala
1				5				10				15			
Arg	Glu	Glu	Ala	Ala	Lys	Ala	Ala	Glu	Glu	Ala	Lys	Lys	Ala	Ala	Glu
20				25				30							
Glu	Ala	Ala	Lys	Ala	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu
35				40				45							

Leu	Ala	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly
50						55					60				
Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Arg	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	Pro	Gly
65					70					75				80	
Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Thr	Gly	Tyr	Thr
				85					90				95		
Glu	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys
			100					105					110		
Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Phe	Glu	Asp
			115				120						125		
Ser	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Gly	Gly	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
130						135					140				
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
145					150					155				160	
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
				165					170				175		
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
			180					185					190		
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
			195				200						205		
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
210						215					220				
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
225					230					235				240	
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
				245					250				255		
Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
			260					265					270		
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
			275				280					285			
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
290					295						300				
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
305				310					315					320	
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
				325					330				335		
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
			340					345				350			
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro

355	360	365
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
370	375	380
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
385	390	395
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		400
405	410	415
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
420	425	430
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
435	440	445
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
450	455	460
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
465	470	475
		480
Ser Pro Gly Lys		
<210> 278		
<211> 476		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> cQFD中间位,变体2接头,融合至中间位使能性吉妥珠单抗的重链		
<400> 278		
Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala		
1	5	10
Ala Ala Arg Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Arg Ala Gln Val		
20	25	30
Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val		
35	40	45
Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met		
50	55	60
His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr		
65	70	75
Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp		
85	90	95
Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln		
100	105	110
Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg		
115	120	125

Gly Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val			
130	135	140	
Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser			
145	150	155	160
Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys			
	165	170	175
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu			
	180	185	190
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu			
	195	200	205
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr			
	210	215	220
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val			
225	230	235	240
Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro			
	245	250	255
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe			
	260	265	270
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val			
	275	280	285
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe			
	290	295	300
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro			
305	310	315	320
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr			
	325	330	335
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val			
	340	345	350
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala			
	355	360	365
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg			
	370	375	380
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly			
385	390	395	400
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro			
	405	410	415
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser			
	420	425	430
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln			

435	440	445
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
450	455	460
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
465	470	475
<210> 279		
<211> 471		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> cQFD中间位,变体3接头,融合至中间位使能性吉妥珠单抗的重链		
<400> 279		
Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ser		
1 5 10 15		
Lys Asp Glu Ile Asp Ser Ala Val Lys Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser		
20 25 30		
Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys		
35 40 45		
Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met His Trp Val Lys Gln		
50 55 60		
Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr		
65 70 75 80		
Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr		
85 90 95		
Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr		
100 105 110		
Phe Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Gly Val Phe		
115 120 125		
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
130 135 140		
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		
145 150 155 160		
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
165 170 175		
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
180 185 190		
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
195 200 205		
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		

210	215	220
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
225	230	235
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		240
	245	250
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		255
	260	265
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		270
	275	280
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		285
290	295	300
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
305	310	315
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		320
	325	330
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		335
	340	345
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		350
	355	360
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		365
370	375	380
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
385	390	395
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		400
	405	410
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		415
	420	425
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		430
	435	440
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		445
450	455	460
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
465	470	
<210> 280		
<211> 487		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> cQFD中间位,变体1接头,融合至I83E西妥昔单抗(cetuximab)的重链		

<400> 280

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

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
305	310	315	320
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
	325	330	335
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
	340	345	350
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
	355	360	365
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
	370	375	380
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys			
385	390	395	400
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
	405	410	415
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
	420	425	430
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
	435	440	445
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser			
	450	455	460
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
465	470	475	480
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	485		

<210> 281

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 中间位使能性曲妥珠单抗轻链

<400> 281

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 282

<211> 487

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> cQFD中间位,变体1接头,融合至中间位使能性曲妥珠单抗的重链

<400> 282

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

Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr		
100	105	110
Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp		
115	120	125
Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala		
130	135	140
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser		
145	150	155
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr		
165	170	175
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro		
180	185	190
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val		
195	200	205
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser		
210	215	220
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile		
225	230	235
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val		
245	250	255
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
260	265	270
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
275	280	285
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
290	295	300
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
305	310	315
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
325	330	335
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
340	345	350
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
355	360	365
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
370	375	380
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr		
385	390	395
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		

405	410	415
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
420	425	430
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
435	440	445
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe		
450	455	460
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
465	470	475
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		480
485		

<210> 283

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 林妥珠单抗(lintuzumab)轻链

<400> 283

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

	165		170		175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys					
	180		185		190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro					
	195		200		205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys					
	210		215		
<210> 284					
<211> 446					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 林妥珠单抗重链					
<400> 284					
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 Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr					
	20		25		30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile					
	35		40		45
Gly Tyr Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe					
	50		55		60
Lys Ser Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn 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 Arg Pro Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val					
	100		105		110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala					
	115		120		125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu					
	130		135		140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly					
145	150		155		160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser					
	165		170		175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu					
	180		185		190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr					

195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
240		
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
290	295	300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
305	310	315
320		
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
325	330	335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
340	345	350
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
355	360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
370	375	380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
385	390	395
400		
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
405	410	415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
420	425	430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445
<210> 285		
<211> 218		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 中间位使能性林妥珠单抗轻链		
<400> 285		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly		

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

<210> 286

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 中间位使能性林妥珠单抗轻链,变体1

<400> 286

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

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

<210> 287

<211> 218

<212> PRT

〈213〉 人工序列

<220>

〈223〉 中间位使能性林妥珠单抗轻链,变体2

<400> 287

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

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

<210> 288

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 中间位使能性林妥珠单抗轻链,变体3

<400> 288

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

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

<210> 289

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 中间位使能性林妥珠单抗重链

<400> 289

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

130	135	140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
145	150	155
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
165	170	175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		
180	185	190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
290	295	300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
305	310	315
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
325	330	335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
340	345	350
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
355	360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
370	375	380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
385	390	395
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
405	410	415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
420	425	430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
435	440	445

<210> 290

<211> 484

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 中间位使能性林妥珠单抗重链,变体1

<400> 290

Cys	Gln	Phe	Asp	Leu	Ser	Thr	Arg	Arg	Leu	Lys	Cys	Gly	Gly	Gly	Ala
1				5					10					15	
Arg	Glu	Glu	Ala	Ala	Lys	Ala	Ala	Glu	Glu	Ala	Lys	Lys	Ala	Ala	Glu
			20					25					30		
Glu	Ala	Ala	Lys	Ala	Ala	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu
			35				40					45			
Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly
			50			55					60				
Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Asn	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly
65					70				75					80	
Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Asn	Gly	Gly	Thr
				85				90					95		
Gly	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Ser	Lys	Ala	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu
			100					105					110		
Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp
			115					120					125		
Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Arg	Pro	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp
			130				135					140			
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
145					150					155				160	
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
				165					170				175		
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
			180					185					190		
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
			195				200						205		
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
			210				215						220		
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
225					230					235				240	
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
				245					250					255	

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 260 265 270
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 275 280 285
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 290 295 300
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 305 310 315 320
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 325 330 335
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 340 345 350
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 355 360 365
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 370 375 380
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 385 390 395 400
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 405 410 415
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 420 425 430
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 435 440 445
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 450 455 460
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Pro Gly Lys
 <210> 291
 <211> 476
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 中间位使能性林妥珠单抗重链,变体2
 <400> 291
 Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala
 1 5 10 15
 Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala Arg Ala Glu Val

20	25	30
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala	Glu Val Lys Lys Pro Gly	Ser Ser Val
35	40	45
Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser	Gly Tyr Thr Phe Thr Asp	Tyr Asn Met
50	55	60
His Trp Val Arg Gln Ser Pro	Gly Gln Gly Leu Glu Trp	Ile Gly Tyr
65	70	75
Ile Tyr Pro Tyr Asn Gly Gly	Thr Gly Tyr Asn Gln Lys	Phe Lys Ser
85	90	95
Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp	Glu Ser Thr Asn Thr Ala	Tyr Met Glu
100	105	110
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu	Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr	Cys Ala Arg
115	120	125
Gly Arg Pro Ala Met Asp Tyr	Trp Gly Gln Gly Thr Leu	Val Thr Val
130	135	140
Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly	Pro Ser Val Phe Pro Leu	Ala Pro Ser
145	150	155
Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly	Thr Ala Ala Leu Gly Cys	Leu Val Lys
165	170	175
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val	Thr Val Ser Trp Asn Ser	Gly Ala Leu
180	185	190
Thr Ser Gly Val His Thr Phe	Pro Ala Val Leu Gln Ser	Ser Gly Leu
195	200	205
Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val	Thr Val Pro Ser Ser Ser	Leu Gly Thr
210	215	220
Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val	Asn His Lys Pro Ser Asn	Thr Lys Val
225	230	235
Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys	Ser Cys Asp Lys Thr His	Thr Cys Pro
245	250	255
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	Leu Gly Gly Pro Ser Val	Phe Leu Phe
260	265	270
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	Leu Met Ile Ser Arg Thr	Pro Glu Val
275	280	285
Thr Cys Val Val Val Asp Val	Ser His Glu Asp Pro Glu	Val Lys Phe
290	295	300
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	Glu Val His Asn Ala Lys	Thr Lys Pro
305	310	315
Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	Thr Tyr Arg Val Val Ser	Val Leu Thr
325	330	335

Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg
Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys				
<210> 292															
<211> 471															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 中间位使能性林妥珠单抗重链,变体3															
<400> 292															
Cys	Gln	Phe	Asp	Leu	Ser	Thr	Arg	Arg	Leu	Lys	Cys	Gly	Gly	Gly	Ser
1															
Lys	Asp	Glu	Ile	Asp	Ser	Ala	Val	Lys	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser
Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys
Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Asn	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln
Ser	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Asn
Gly	Gly	Thr	Gly	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Ser	Lys	Ala	Thr	Ile	Thr
Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg

Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Arg Pro Ala Met		
115	120	125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr		
130	135	140
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		
145	150	155
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
	165	170
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
	180	185
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
	195	200
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
	210	215
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
225	230	235
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
	245	250
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
	260	265
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
	275	280
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
	290	295
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr		
305	310	315
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
	325	330
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
	340	345
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
	355	360
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
	370	375
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
385	390	395
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
	405	410
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		

420	425	430
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
435	440	445
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
450	455	460
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
465	470	
<210> 293		
<211> 213		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> CD33-SnAP体MB-005-101的轻链		
<400> 293		
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly		
1 5 10 15		
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met		
20 25 30		
His Trp Phe Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Trp Ile Tyr		
35 40 45		
Thr Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser		
50 55 60		
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu		
65 70 75 80		
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Tyr Pro Leu Thr		
85 90 95		
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro		
100 105 110		
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr		
115 120 125		
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys		
130 135 140		
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu		
145 150 155 160		
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser		
165 170 175		
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala		
180 185 190		
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe		

195	200	205
Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 294		
<211> 484		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> CD33-SnAP体MB-005-101的重链。cQFD中间位(斜体和加下划线)和变体1接头(加粗)融合至中间位使能性吉妥珠单抗的重链		
<400> 294		
Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys Gly Gly Gly Ala		
1 5 10 15		
Arg Glu Glu Ala Ala Lys Ala Ala Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ala Glu		
20 25 30		
Glu Ala Ala Lys Ala Ala Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu		
35 40 45		
Leu Ala Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly		
50 55 60		
Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Arg Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly		
65 70 75 80		
Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr		
85 90 95		
Glu Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys		
100 105 110		
Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Phe Glu Asp		
115 120 125		
Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Gly Val Phe Asp Tyr Trp		
130 135 140		
Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
145 150 155 160		
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
165 170 175		
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
180 185 190		
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
195 200 205		
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
210 215 220		

398

<400> 295

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

<210> 296

<211> 476

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD33-SnAP体MB-005-102的重链。cQFD中间位(斜体和加下划线)和变体2接头(加粗)融合至中间位使能性吉妥珠单抗的重链

<400> 296

Cys	Gln	Phe	Asp	Leu	Ser	Thr	Arg	Arg	Leu	Lys	Cys	Gly	Gly	Gly	Ala
1				5					10					15	

Ala	Ala	Arg	Ala	Ala	Ala	Ala	Arg	Ala	Ala	Ala	Ala	Arg	Ala	Gln	Val
20				25				30							
Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Ala	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val
35				40				45							
Lys	Met	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Arg	Met
50				55				60							
His	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr
65				70				75				80			
Ile	Asn	Pro	Ser	Thr	Gly	Tyr	Thr	Glu	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	Lys	Asp
85				90				95							
Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln
100				105				110							
Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Phe	Glu	Asp	Ser	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
115				120				125							
Gly	Gly	Gly	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val
130				135				140							
Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser
145				150				155				160			
Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys
165				170				175							
Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu
180				185				190							
Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu
195				200				205							
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr
210				215				220							
Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val
225				230				235				240			
Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro
245				250				255							
Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
260				265				270							
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
275				280				285							
Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe
290				295				300							
Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
305				310				315				320			
Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr

325	330	335
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
340	345	350
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
355	360	365
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg		
370	375	380
Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly		
385	390	395
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro		
405	410	415
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		
420	425	430
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln		
435	440	445
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
450	455	460
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
465	470	475

<210> 297

<211> 213

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD33-SnAP体MB-005-103的轻链

<400> 297

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

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

210

<210> 298

<211> 471

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> CD33-SnAP体MB-005-103的重链。cQFD中间位(斜体和加下划线)和变体3接头(加粗)融合至中间位使能性吉妥珠单抗的重链

<400> 298

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

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr			
130	135	140	
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser			
145	150	155	160
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu			
	165	170	175
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His			
	180	185	190
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser			
	195	200	205
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			
	210	215	220
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu			
225	230	235	240
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
	245	250	255
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
	260	265	270
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
	275	280	285
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
	290	295	300
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr			
305	310	315	320
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
	325	330	335
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
	340	345	350
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
	355	360	365
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys			
	370	375	380
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
385	390	395	400
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
	405	410	415
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
	420	425	430
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser			

435	440	445
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
450	455	460
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
465	470	
<210> 299		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> EGFR-SnAP体MB005-104的轻链		
<400> 299		
Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn		
20	25	30
Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile		
35	40	45
Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser		
65	70	75
Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr		
85	90	95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		

210

<210> 300

<211> 487

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> EGFR-SnAP体MB005-104的重链。cQFD中间位(斜体和加下划线)和变体1接头(加粗)融合至中间位使能性西妥昔单抗的重链

<400> 300

Cys	Gln	Phe	Asp	Leu	Ser	Thr	Arg	Arg	Leu	Lys	Cys	Gly	Gly	Gly	Ala
1				5					10					15	
Arg	Glu	Glu	Ala	Ala	Lys	Ala	Ala	Glu	Glu	Ala	Lys	Lys	Ala	Ala	Glu
			20					25					30		
Glu	Ala	Ala	Lys	Ala	Ala	Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly
			35				40					45			
Leu	Val	Gln	Pro	Ser	Gln	Ser	Leu	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly
			50				55				60				
Phe	Ser	Leu	Thr	Asn	Tyr	Gly	Val	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Pro	Gly
65				70				75					80		
Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	Gly	Val	Ile	Trp	Ser	Gly	Gly	Asn	Thr	Asp
			85					90					95		
Tyr	Asn	Thr	Pro	Phe	Thr	Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Asn	Lys	Asp	Asn	Ser
			100					105					110		
Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Phe	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Ser	Asn	Asp	Thr
			115				120						125		
Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Leu	Thr	Tyr	Tyr	Asp	Tyr	Glu	Phe
			130				135					140			
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Ser	Thr
145				150				155						160	
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
			165					170						175	
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
			180					185					190		
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
			195				200						205		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
			210				215						220		
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
225				230						235					240

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
245 250 255
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
260 265 270
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
275 280 285
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
290 295 300
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
305 310 315 320
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
325 330 335
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
340 345 350
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
355 360 365
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
370 375 380
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
385 390 395 400
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
405 410 415
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
420 425 430
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
435 440 445
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
450 455 460
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
465 470 475 480
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 301

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> EGFR-SnAP体MB005-105的轻链

<400> 301

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

<210> 302

<211> 487

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> EGFR-SnAP体MB005-105的重链。cQFD中间位(斜体和加下划线)和变体3接头(加粗)融合至I83E西妥昔单抗的重链

<400> 302

Cys	Gln	Phe	Asp	Leu	Ser	Thr	Arg	Arg	Leu	Lys	Cys	Gly	Gly	Gly	Ala
1				5					10					15	
Arg	Glu	Glu	Ala	Ala	Lys	Ala	Ala	Glu	Glu	Ala	Lys	Lys	Ala	Ala	Glu

20	25	30
Glu Ala Ala Lys Ala Ala Gln Val	Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly	
35	40	45
Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser	Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly	
50	55	60
Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His	Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly	
65	70	75
Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile	Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp	
85	90	95
Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu	Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser	
100	105	110
Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn	Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr	
115	120	125
Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu	Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe	
130	135	140
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr	
145	150	155
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser	
165	170	175
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu	
180	185	190
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly	Ala Leu Thr Ser Gly Val His	
195	200	205
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser	
210	215	220
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys	
225	230	235
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr	Lys Val Asp Lys Arg Val Glu	
245	250	255
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro	
260	265	270
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys	
275	280	285
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro	Glu Val Thr Cys Val Val Val	
290	295	300
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp	
305	310	315
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr	
325	330	335

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
340	345	350
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
355	360	365
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
370	375	380
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys		
385	390	395
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
405	410	415
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
420	425	430
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
435	440	445
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
450	455	460
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
465	470	475
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
485		

<210> 303

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HER2-SnAP体MB005-106的轻链

<400> 303

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 304

<211> 487

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HER2-SnAP体MB005-106的重链。cQFD中间位(斜体和加下划线)和变体3接头(加粗)融合至中间位使能性曲妥珠单抗的重链

<400> 304

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

115	120	125
Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala		
130	135	140
Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser		
145	150	155
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr		
165	170	175
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro		
180	185	190
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val		
195	200	205
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser		
210	215	220
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile		
225	230	235
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val		
245	250	255
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
260	265	270
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
275	280	285
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
290	295	300
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
305	310	315
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
325	330	335
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
340	345	350
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
355	360	365
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
370	375	380
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr		
385	390	395
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
405	410	415
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
420	425	430

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 435 440 445
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 450 455 460
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 465 470 475 480
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 485

<210> 305

<211> 211

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

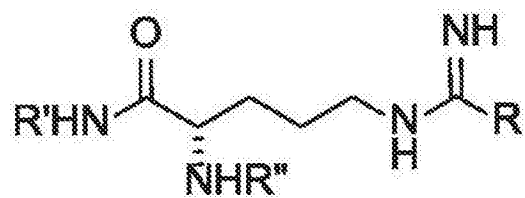
<223> CD19-SnAP体MB005-107的轻链

<400> 305

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

413

210	215	220
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile		
225	230	235
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val		240
	245	250
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		255
	260	265
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		270
	275	280
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		285
290	295	300
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
305	310	315
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		320
	325	330
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		335
	340	345
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		350
355	360	365
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
370	375	380
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr		
385	390	395
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		400
	405	410
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		415
	420	425
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		430
	435	440
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe		445
450	455	460
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
465	470	475
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		480
	485	



经修饰的 Arg8

R= 烷基、取代的烷基、芳族或 NHR' '''
其中 R' ''' = 烷基、取代的烷基、芳族

图1

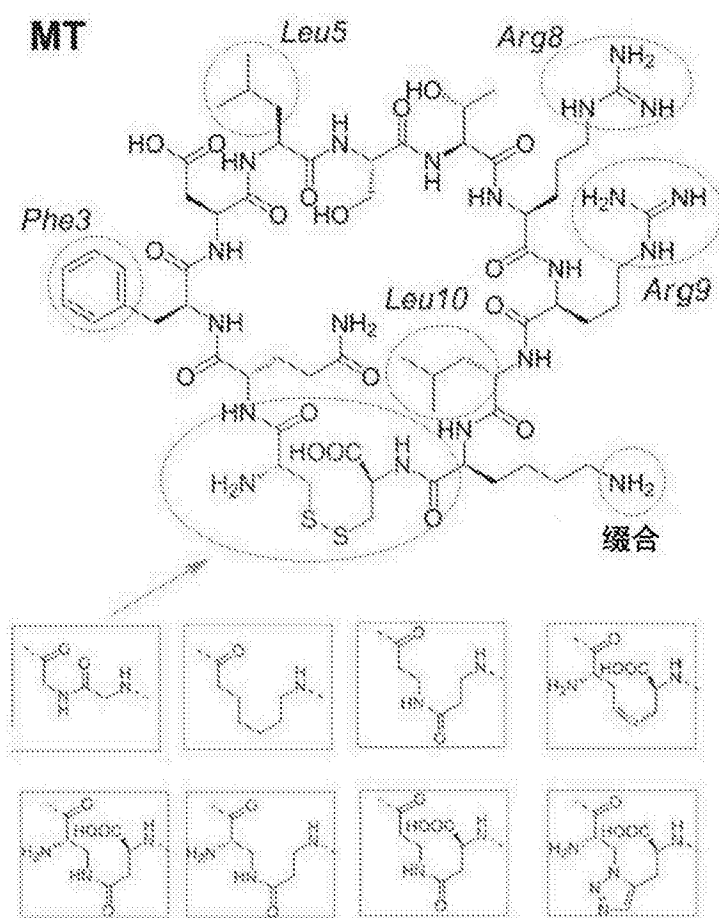


图2

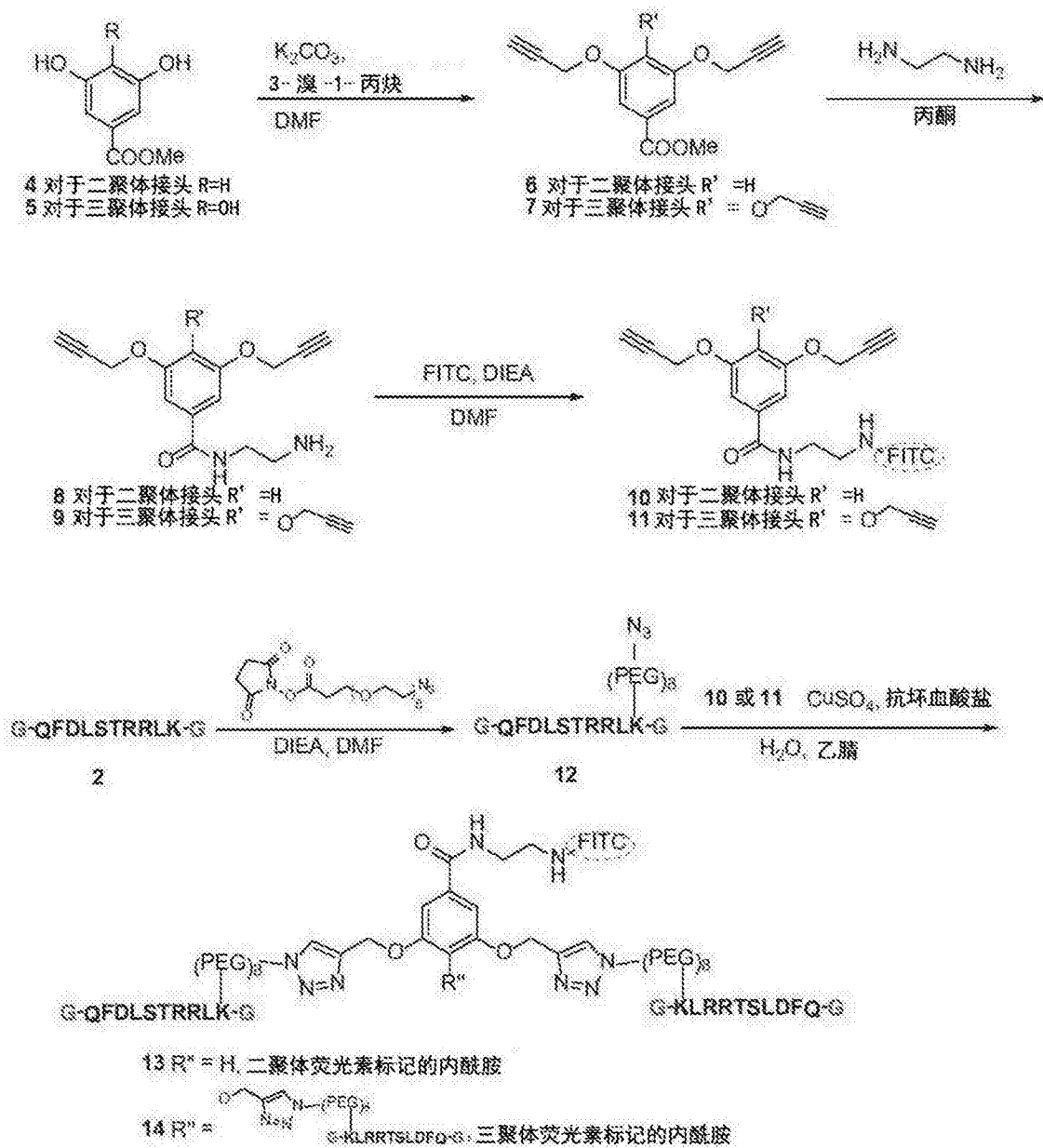


图 3

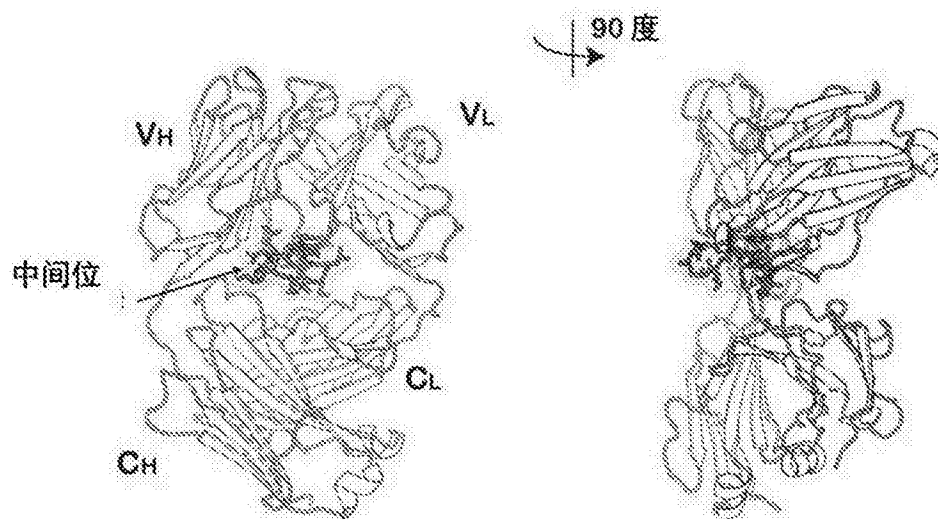


图4A

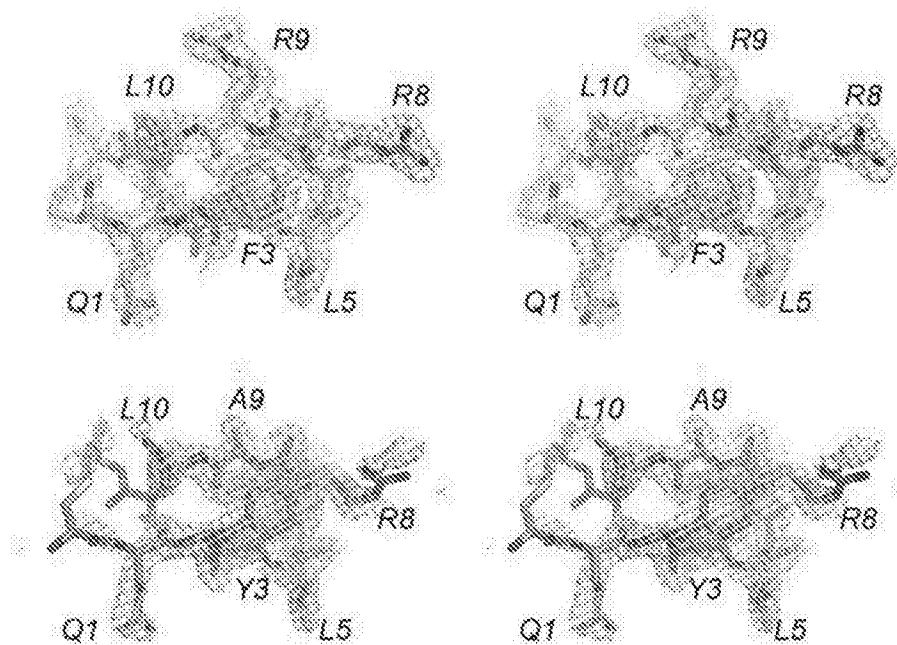


图4B

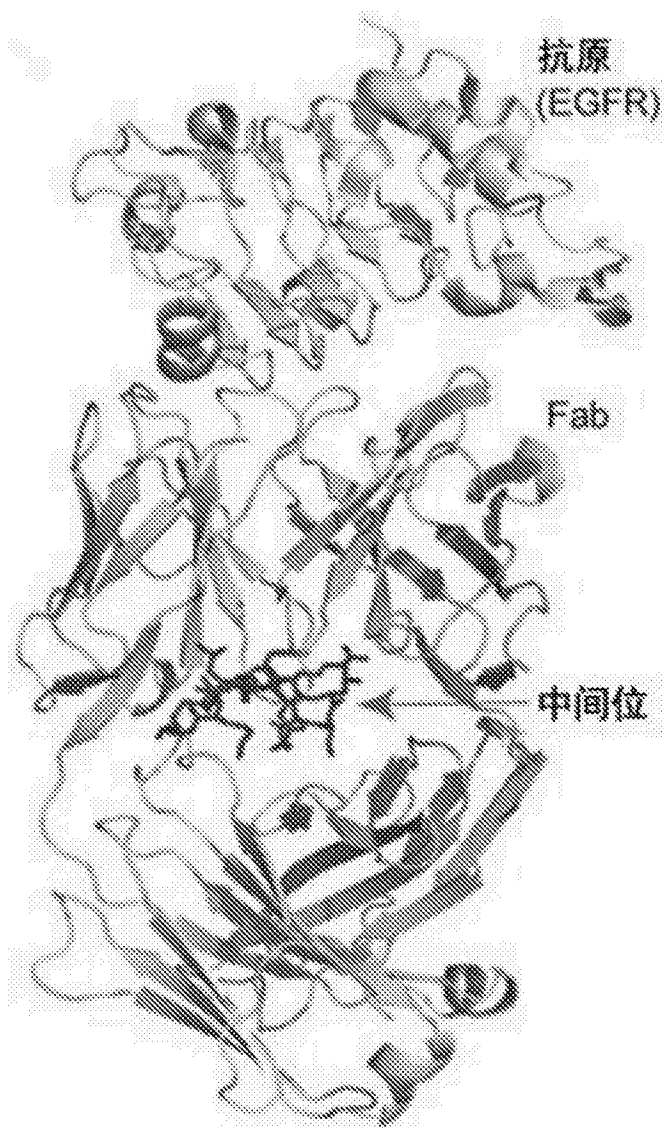


图5

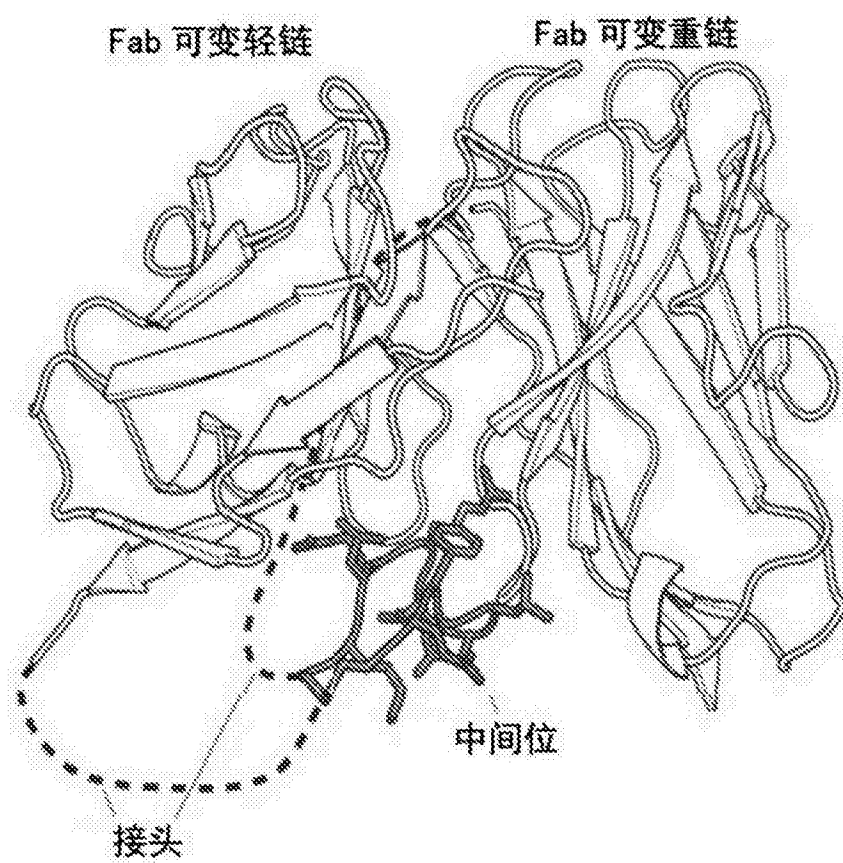


图6

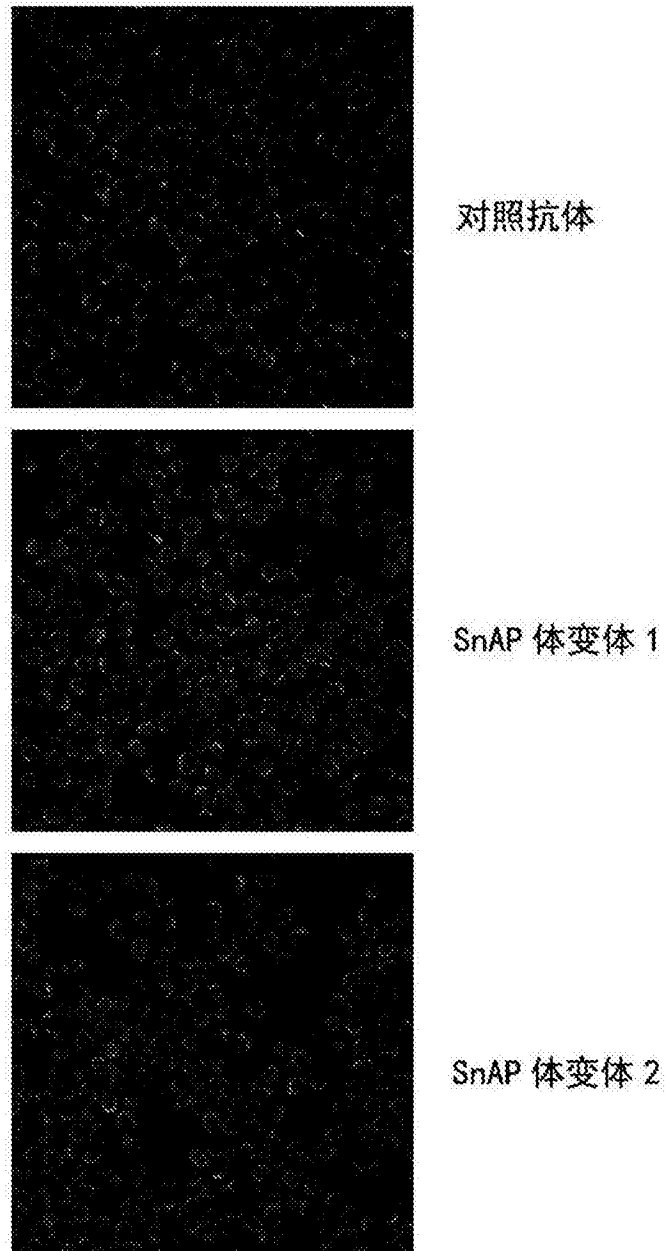


图7A

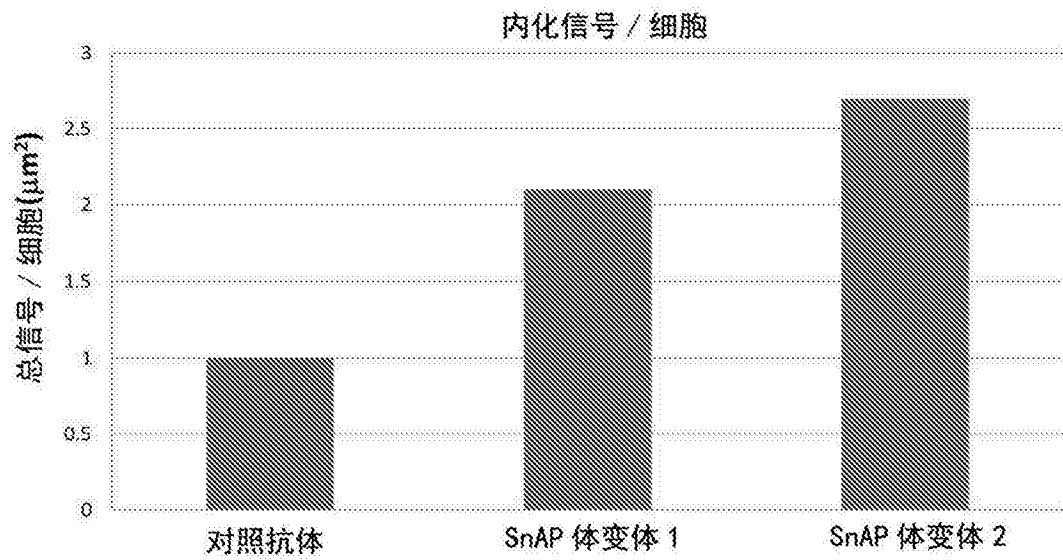


图7B

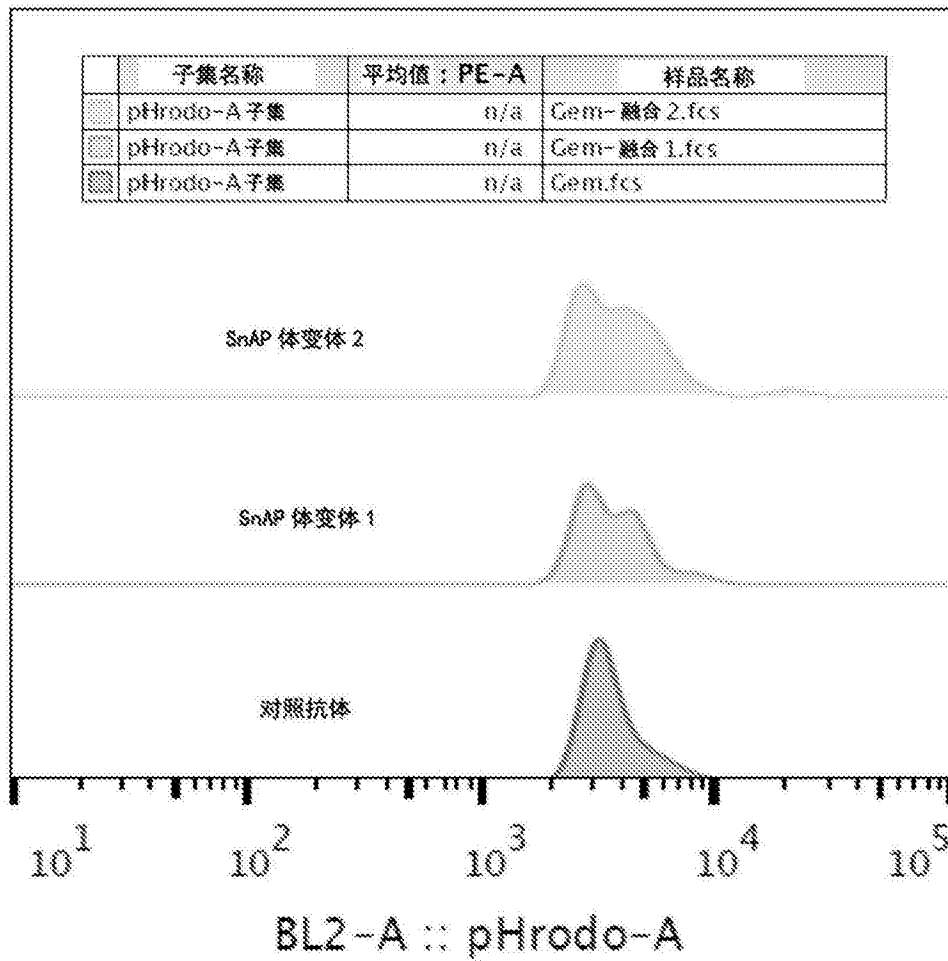


图8

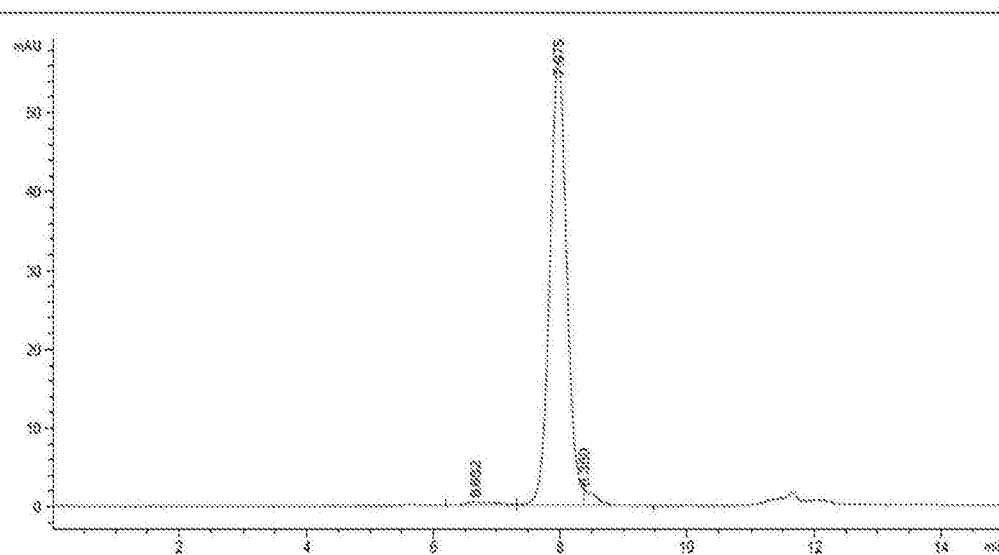


图9A

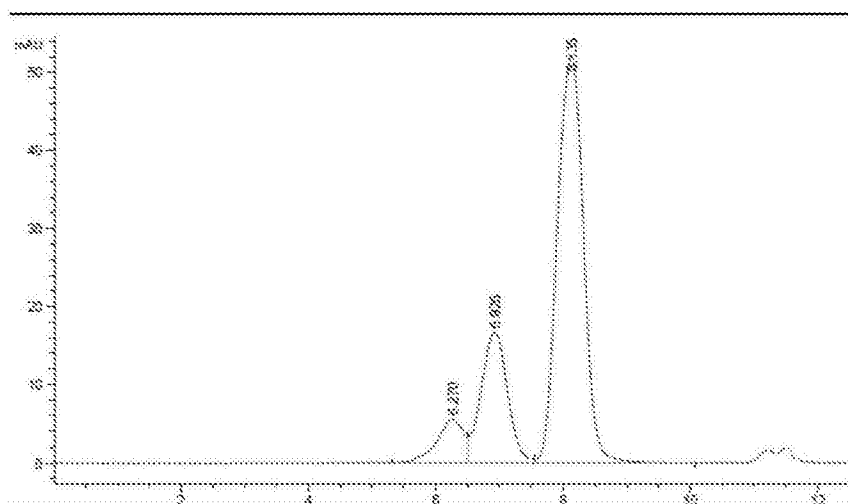


图9B

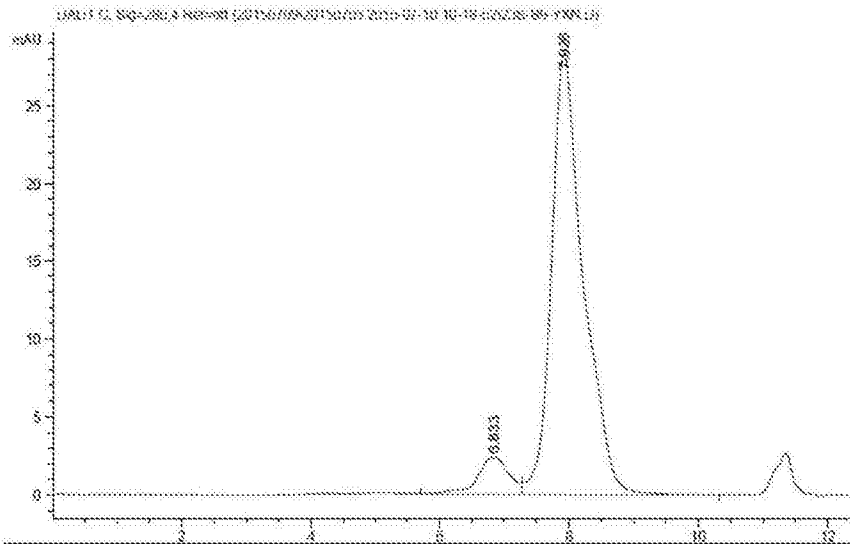


图9C

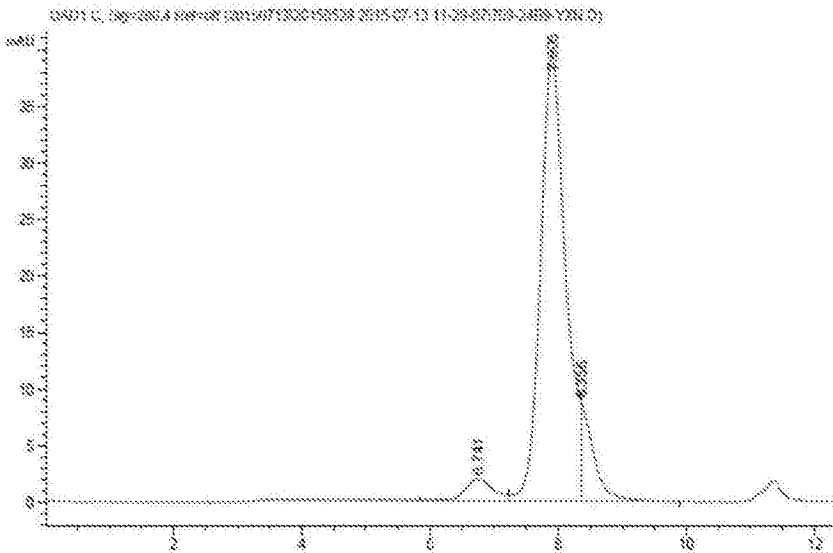


图9D

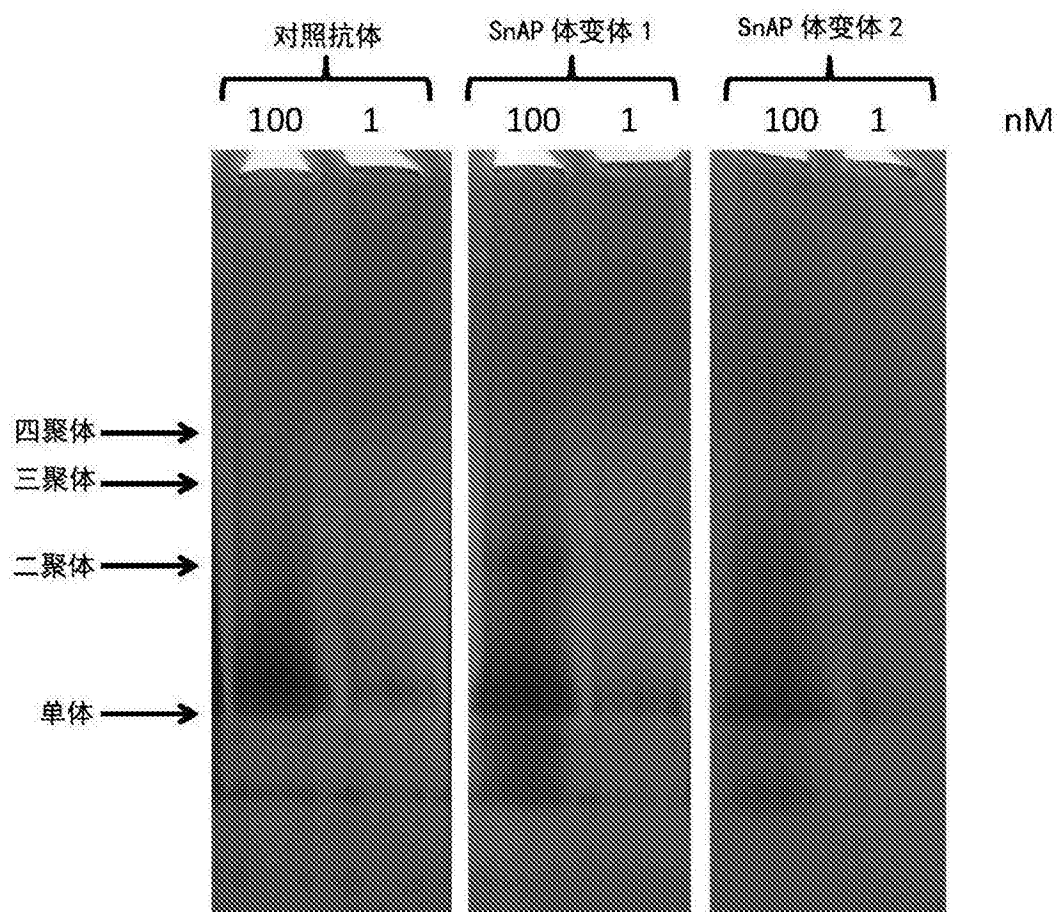


图10

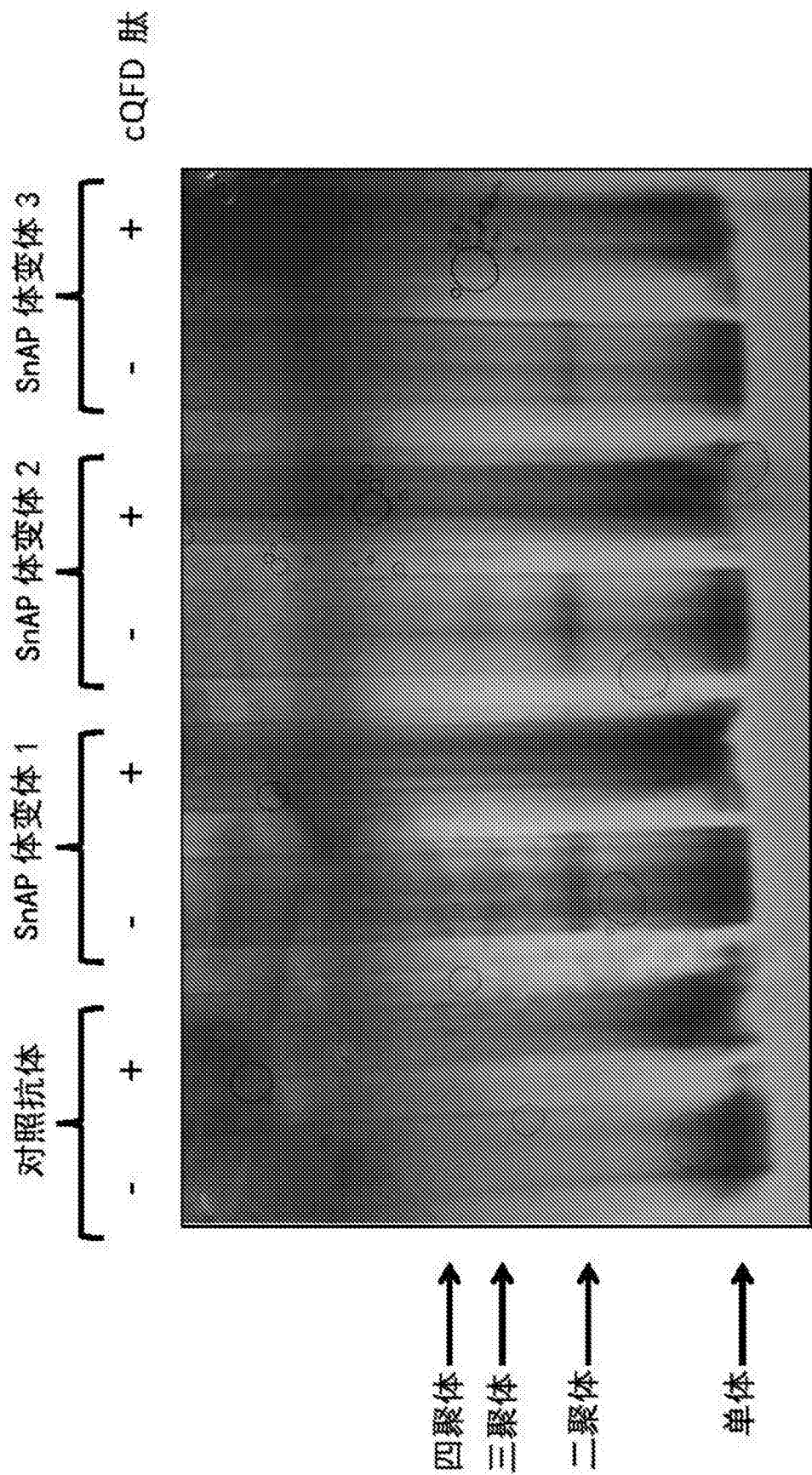


图11

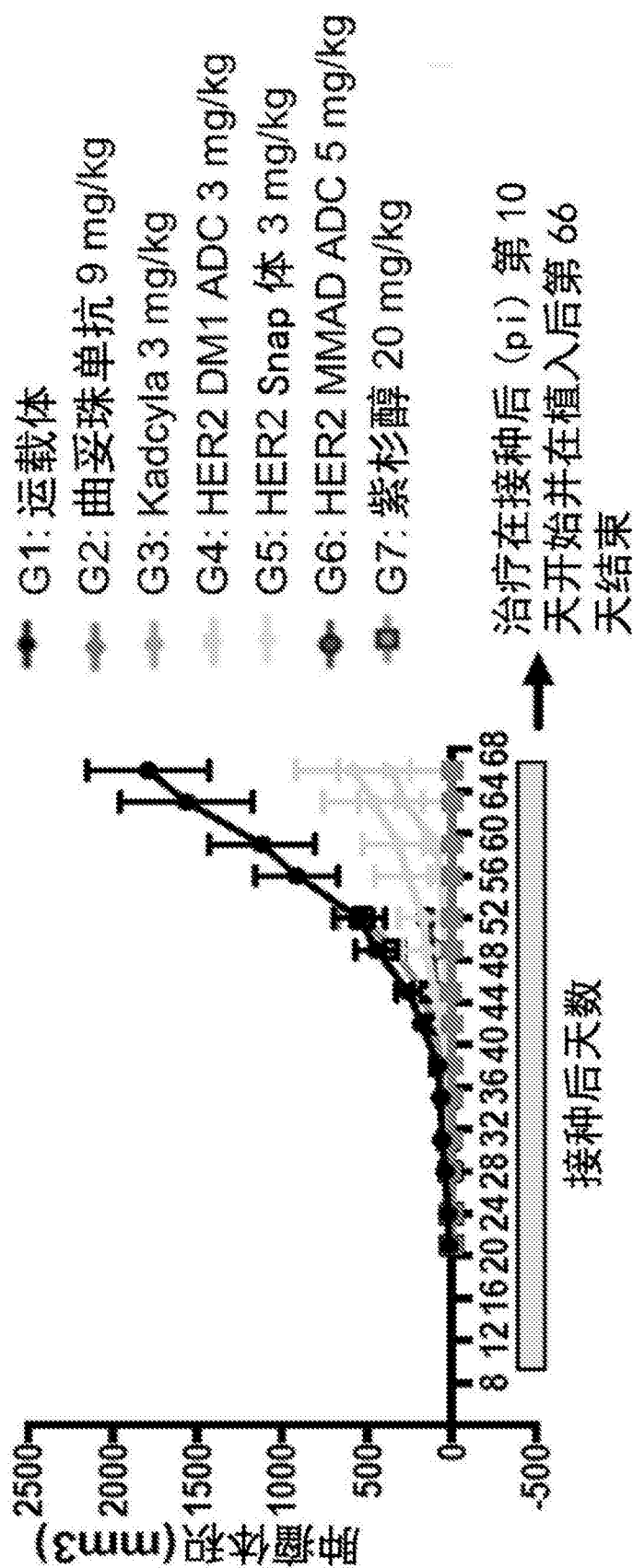


图12

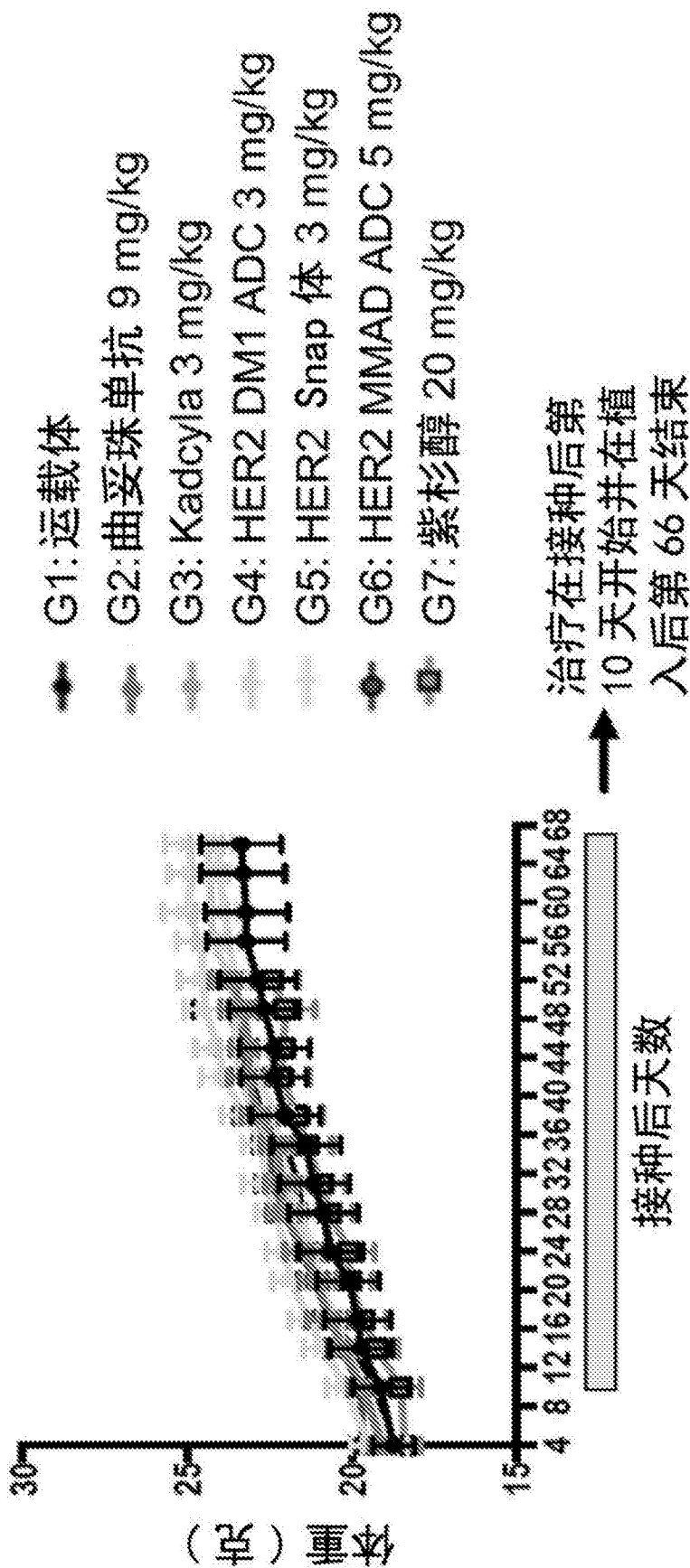


图13