(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 111629754 B
(45)授权公告日 2023.10.20

(21)申请号 201980009335.0
(22)申请日 2019.01.24
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111629754 A
(43)申请公布日 2020.09.04
(66)本国优先权数据
PCT/CN2018/074055 2018.01.24 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.07.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2019/072929 2019.01.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/144895 EN 2019.08.01
(73)专利权人 南京传奇生物科技有限公司
地址 211100 江苏省南京市江宁区龙眠大道568号南京生命科技小镇6号楼
(72)发明人 赵涛 张辉辉 杨帅 张赟 周传初 武术
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 崔锡强
(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
(56)对比文件
CN 107530421 A,2018.01.02
CN 104271757 A,2015.01.07
CN 101133083 A,2008.02.27
CN 106084052 A,2016.11.09
Xi Wen Zhao等.Is targeting of CD47-SIRPα enough for treating hematopoietic malignancy?.BLOOD.2012,第119卷(第18期),4333-4334.
审查员 王慧
权利要求书4页 说明书69页
序列表142页 附图17页

(54)发明名称

不引起显著红血细胞凝集的抗CD47抗体

(57)摘要

提供了包括单克隆抗体、人抗体、灵长类动物抗体、啮齿动物抗体、哺乳动物抗体、嵌合抗体、人源化抗体和CDR移植抗体的抗体以及这些抗体的抗原结合片段和抗原结合衍生物。这些抗体结合到CD47蛋白,特别是人CD47,调控,例如抑制、阻断、拮抗、中和或以其他方式干扰CD47的表达、活性和/或信号传导,包括抑制CD47与SIRPα的相互作用;不引起人红血细胞的显著血细胞凝集水平。这些抗体可能不增强RBC的吞噬作用。

CN 111629754 B

1.一种包含至少一个抗体-抗原结合位点的抗CD47抗体,其中所述抗体包含:

(a-1)重链可变结构域(V_H),所述重链可变结构域包含

i.重链CDR1,所述重链CDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:65所示;

ii.重链CDR2,所述重链CDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:161所示;和

iii.重链CDR3,所述重链CDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:257所示,以及

(b-1)轻链可变结构域(V_L),所述轻链可变结构域包含

i.轻链CDR1,所述轻链CDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:79所示;

ii.轻链CDR2,所述轻链CDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:175所示;和

iii.轻链CDR3,所述轻链CDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:271所示;或者

(a-2)重链可变结构域(V_H),所述重链可变结构域包含

i.重链CDR1,所述重链CDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:57所示;

ii.重链CDR2,所述重链CDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:153所示;和

iii.重链CDR3,所述重链CDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:249所示,以及

(b-2)轻链可变结构域(V_L),所述轻链可变结构域包含

i.轻链CDR1,所述轻链CDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:58所示;

ii.轻链CDR2,所述轻链CDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:154所示;和

iii.轻链CDR3,所述轻链CDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:250所示。

2.根据权利要求1所述的抗体,其中所述抗体包含下列两项中的任一项:

(1)V_H包含氨基酸序列分别如SEQ ID NO:57、153和249所示的所述重链CDR1、CDR2和CDR3序列,并且V_L包含氨基酸序列分别如SEQ ID NO:58、154和250所示的所述轻链CDR1、CDR2和CDR3;

(2)V_H包含氨基酸序列分别如SEQ ID NO:65、161和257所示的所述重链CDR1、CDR2和CDR3序列,并且V_L包含氨基酸序列分别如SEQ ID NO:79、175和271所示的所述轻链CDR1、CDR2和CDR3。

3.根据权利要求1所述的抗体,其中所述抗体降低或不引起人红血细胞的血细胞凝集。

4.根据权利要求3所述的抗体,其中在所述抗体存在下的所述血细胞凝集水平与在CD47抗体B6H12存在下的所述血细胞凝集水平相比降低了5%至99%。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体,其中所述抗体在抗体量介于0.3μg/ml至200μg/ml之间时不引起显著血细胞凝集水平。

6.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体,其中所述抗体在抗体浓度介于100μg/ml与200μg/ml之间时不引起显著血细胞凝集水平。

7.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体,其中所述抗体抑制、阻断、拮抗、中和或以其他方式干扰CD47的表达、活性和/或信号传导。

8.根据权利要求7所述的抗体,其中在所述抗体存在下CD47的表达或活性与不存在所述抗体时CD47表达或活性的水平相比降低了50%至100%。

9.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体,其中所述抗体不促进CD47阳性细胞系的聚集。

10.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体,其中所述抗体是IgG同种型。

11.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体,其中所述抗体阻断人CD47与人信号调节蛋

白α(SIRPα)之间的相互作用。

12.根据权利要求11所述的抗体,其中与不存在所述抗体时CD47与SIRPα之间的相互作用水平相比,所述抗体阻断CD47与SIRPα之间的所述相互作用的40%至99%。

13.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体,其中所述抗体具有强效的抗肿瘤活性。

14.根据权利要求13所述的抗体,其中所述强效的抗肿瘤活性是由在所述抗体存在下巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的能力与抗CD47抗体B6H12存在下巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的能力相比增加了5%至99%来衡量的。

15.根据权利要求1所述的抗体,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:357、361-373的可变重链以及选自SEQ ID NO:358、374-379的可变轻链。

16.根据权利要求1所述的抗体,其中所述抗体包含与SEQ ID NO:357、361-373中的一者示出的序列有90%至99%的同一性的可变重链,以及与SEQ ID NO:358、374-379中的一者示出的序列有90%至99%的同一性的可变轻链。

17.根据权利要求15或16所述的抗体,其中所述抗体包含在氨基酸Asn297处修饰的恒定区。

18.根据权利要求17所述的抗体,其中所述抗体包含具有N297A的氨基酸修饰的恒定区。

19.根据权利要求15或16所述的抗体,其中所述抗体包含在氨基酸Leu235或Leu234处修饰的恒定区。

20.根据权利要求19所述的抗体,其中所述恒定区具有Leu235Glu(L235E)或Leu235Ala(L235A)的氨基酸修饰,和/或Leu234Ala(L234A)的氨基酸修饰。

21.根据权利要求15或16所述的抗体,其中所述抗体包含在氨基酸Arg435处修饰的人IgG_3恒定区。

22.根据权利要求21所述的抗体,其中所述人IgG_3恒定区具有Arg435His(R435H)的氨基酸修饰。

23.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含人IgG_4恒定区,所述人IgG_4恒定区在铰链区内修饰以防止或减少链交换。

24.根据权利要求23所述的抗体,其中所述抗体包含具有Ser228Pro(S228P)的氨基酸修饰的人IgG_4恒定区。

25.根据权利要求23或权利要求24所述的抗体,其中所述人IgG_4恒定区还在氨基酸235处修饰。

26.根据权利要求25所述的抗体,其中所述人IgG_4恒定区具有Leu235Glu(S228P/L235E)的氨基酸修饰。

27.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含经修饰以增强FcRn结合的人IgG恒定区,其中所述人IgG恒定区具有下列的一种或多种氨基酸修饰:Met252Tyr、Ser254Thr、Thr256Glu、Met428Leu或Asn434Ser(M252Y、S254T、T256E M428L或N434S)。

28.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含经修饰以改变抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)的人IgG恒定区。

29.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含经修饰以诱导异源二聚化的人IgG恒定区,其中所述抗体具有T366W或T366S的氨基酸修饰和/或L368A或Y407V、

S354C或Y349C的氨基酸修饰。

30.根据权利要求1-4中任一项所述的抗体，其中所述抗体选自人抗体、嵌合抗体、人源化抗体、灵长类化抗体、双特异性抗体、缀合抗体、小模块免疫药物、单链抗体、CDR移植抗体或其抗原结合片段。

31.根据权利要求30所述抗体，其中所述抗体是具有重链和轻链的人源化抗体或人抗体，所述重链与SEQ ID NO:397、399、400、401、403的序列有90％至99％的同一性，所述轻链与SEQ ID NO:398、402的序列有90％至99％的同一性。

32.根据权利要求30所述的抗体，其中所述抗体是具有重链和轻链的人源化抗体或人抗体，所述重链的氨基酸序列如SEQ ID NO:397、399、400、401、403所示，和所述轻链的氨基酸序列如SEQ ID NO:398、402所示。

33.分离的核酸，其编码如权利要求1-32中任一项所述的抗体。

34.根据权利要求33所述的分离的核酸，其中所述核酸包含SEQ ID NO:413-421任一项所示的序列或与SEQ ID NO:413-421任一项所示的序列有90％至99％的同一性的序列。

35.一种载体，其包含编码如权利要求33或34所述的分离的核酸。

36.一种包含如权利要求33-34中任一项所述的核酸或如权利要求35所述的载体的细胞。

37.一种药物组合物，其包含如权利要求1-32中任一项的抗体以及药学上可接受的赋形剂。

38.根据权利要求37所述的药物组合物，其中所述药物组合物与一种或多种附加的剂组合使用。

39.根据权利要求38所述的药物组合物，其中所述附加的剂是治疗剂。

40.根据权利要求39所述的药物组合物，其中所述治疗剂是抗癌剂。

41.抗体或药物组合物在制备治疗患有癌症或其他肿瘤疾患的人患者中的癌症或其他肿瘤疾患、延迟所述癌症或其他肿瘤疾患的进展、预防所述癌症或其他肿瘤疾患复发或者减轻所述癌症或其他肿瘤疾患的症状的药剂中的应用，其中所述抗体包含至少一个抗体-抗原结合位点，所述抗体结合人CD47，抑制、阻断、拮抗、中和或以其他方式干扰CD47的表达、活性和/或信号传导，并且不引起细胞的显著凝集；其中所述药物组合物包含所述抗体和药物赋形剂；其中所述抗体是根据权利要求1-32中任一项的抗体，其中所述药物组合物是如权利要求38-40项任一项的药物组合物，其中所述癌症或其他肿瘤疾患是$CD47^+$肿瘤。

42.根据权利要求41所述的应用，其中所述癌症或其他肿瘤疾患选自由下列组成的组：乳腺癌、卵巢癌、头颈癌、膀胱癌、结肠直肠癌、胰腺癌、肺癌、平滑肌瘤、神经胶质瘤和胶质母细胞瘤。

43.根据权利要求41所述的应用，其中所述癌症或其他肿瘤疾患选自由下列组成的组：乳腺肿瘤、卵巢肿瘤、胰腺肿瘤、前列腺肿瘤、结肠直肠肿瘤、肺肿瘤、头颈肿瘤、膀胱肿瘤、食道肿瘤、肝肿瘤和肾肿瘤。

44.根据权利要求41所述的应用，其中所述癌症或其他肿瘤疾患选自由下列组成的组：黑素肿瘤和血液癌症。

45.根据权利要求42-44任一项所述的应用，其中所述血液癌症选自由下列组成的组：非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴

细胞性白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病(CML)和多发性骨髓瘤(MM)、骨髓增生性病症(MPDS)和骨髓增生异常综合征、霍奇金氏淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤、巨细胞性骨髓瘤、重链骨髓瘤,以及轻链骨髓瘤。

不引起显著红血细胞凝集的抗CD47抗体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年1月24日提交的国际专利申请号PCT/CN2018/074055的优先权权益,该专利申请的内容以引用方式整体并入本文。

[0003] 序列表的并入

[0004] 本申请包含序列表,该序列表已经以ASCII格式采用电子方式提交,并据此以引用方式整体并入。2018年1月23日创建的所述ASCII拷贝被命名为5200-002P1_SL.txt,其大小为223,367字节。

技术领域

[0005] 本公开涉及免疫生物学和疾病(包括癌症)领域。

背景技术

[0006] CD47(分化簇47),也称为整联蛋白相关蛋白(IAP),是具有氨基末端免疫球蛋白结构域和羧基末端多重跨膜区的50kDa膜蛋白。该膜蛋白与多种配体相互作用,这些配体包括但不限于单调节蛋白α(SIRPα)、SIRPγ、整联蛋白和血小板反应蛋白-1(TSP-1)。SIRPα主要在骨髓细胞上表达,这些骨髓细胞包括巨噬细胞、骨髓树突细胞(DC)、粒细胞、肥大细胞以及这些细胞的前体,包括造血干细胞。CD47/SIRPα相互作用传递“不要吃我”信号,从而阻止自体吞噬作用。

[0007] 对患者肿瘤和匹配的邻近正常(非肿瘤)组织的分析揭示了CD47蛋白在癌细胞上过表达,这有效地帮助癌细胞阻抑吞噬细胞的先天免疫监视和消除作用。已经证实,阻断CD47-SIRPα与抗CD47抗体的相互作用有效地在体外诱导肿瘤细胞的吞噬作用,并且有效地在体内抑制各种血液肿瘤和实体肿瘤的生长。因此,CD47是癌症疗法的经验证靶标,需要其适当的拮抗剂来制备人治疗剂。

发明内容

[0008] 本公开提供了识别并结合到CD47蛋白(特别是人CD47)的抗体,包括单克隆抗体、人抗体、灵长类动物抗体、啮齿动物抗体、哺乳动物抗体、嵌合抗体、人源化抗体和CDR移植抗体及其抗原结合片段和抗原结合衍生物。所公开的抗体可以调控,例如,抑制、阻断、拮抗、中和或以其他方式干扰CD47的表达、活性和/或信号传导,并且这些抗体不引起人红血细胞的显著血细胞凝集水平。所公开的抗体、它们的片段和衍生物可以调控,例如,抑制、阻断、拮抗、中和或以其他方式干扰CD47与SIRPα(信号调节蛋白α)之间的相互作用。所公开的抗体、它们的片段或衍生物可以统称为“本公开的抗CD47抗体”或“所公开的抗CD47抗体”、“所公开的抗体”,等等。

[0009] 所公开的抗体可以是分离的抗体,它包含至少一个抗体-抗原结合位点;该抗体结合人CD47;抑制、阻断、拮抗、中和或以其他方式干扰CD47的表达、活性和/或信号传导;并且不引起细胞的显著凝集。

[0010] 在某些方面，提供了编码所公开的抗CD47抗体的核酸构建体与核酸分子，包括载体。

[0011] 在某些方面，提供了包含所公开的抗CD47抗体的药物组合物和试剂盒。

[0012] 在某些方面，公开了使用所公开的抗CD47抗体、药物组合物和试剂盒来治疗癌症或其他肿瘤疾患、延迟癌症或其他肿瘤疾患的进展、预防癌症或其他肿瘤疾患复发或者减轻癌症或其他肿瘤疾患的症状的方法；诸如，治疗血液恶性肿瘤和/或血液肿瘤，例如血液恶性肿瘤和/或血液肿瘤。在某些实施方案中，所公开的CD47抗体可用于治疗$CD47^+$肿瘤。作为非限制性实例，本文所述的抗CD47抗体用于治疗非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma，NHL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、乳腺癌、卵巢癌、头颈癌、膀胱癌、黑素瘤、结肠直肠癌、胰腺癌、肺癌、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤。实体肿瘤包括例如乳腺肿瘤、卵巢肿瘤、肺肿瘤、胰腺肿瘤、前列腺肿瘤、黑素肿瘤、结肠直肠肿瘤、肺肿瘤、头颈肿瘤、膀胱肿瘤、食道肿瘤、肝肿瘤和肾肿瘤。

[0013] 在不限制本公开的前提下，出于说明的目的，下面描述了本公开的多个实施方案。

[0014] 项目1.一种包含至少一个抗体-抗原结合位点的抗CD47抗体，所述抗体结合人CD47，抑制、阻断、拮抗、中和或以其他方式干扰CD47的表达、活性和/或信号传导，并且不引起细胞的显著凝集，其中所述抗体是人抗体、嵌合抗体、人源化抗体、灵长类化抗体、双特异性抗体、缀合抗体、小模块免疫药物(Small Modular ImmunoPharmaceutical)、单链抗体、骆驼抗体、CDR移植抗体或其抗原结合片段或抗原结合功能变体。

[0015] 项目2.项目1的抗体，其中所述抗体不引起人红血细胞的血细胞凝集。

[0016] 项目3.前述项目中任一项的抗体，其中所述抗CD47抗体阻断人CD47与人信号调节蛋白α(SIRPα)之间的相互作用。

[0017] 项目4.项目3的抗体，其中与不存在抗CD47抗体时CD47与SIRPα之间的相互作用水平相比，该抗体阻断CD47与SIRPα之间的相互作用的至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少95％或至少99％。

[0018] 项目5.前述项目中任一项的抗体，其中小于显著凝集水平是在抗CD47抗体B6H12存在下的细胞凝集水平。

[0019] 项目6.前述项目中任一项的抗体，其中在所述抗体存在下的细胞凝集水平与在抗CD47抗体B6H12存在下的细胞凝集水平相比降低了至少5％、至少10％、至少20％、至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少99％。

[0020] 项目7.前述项目中任一项的抗体，其中所述抗体在抗体量介于约0.3μg/ml至约200μg/ml之间时不引起细胞的显著细胞凝集水平。

[0021] 项目8.项目1-6中任一项的抗体，其中所述抗体在抗体浓度介于约100μg/ml与约200μg/ml之间时不引起细胞的显著凝集水平。

[0022] 项目9.前述项目中任一项的抗体，其中所述抗体具有强效的抗肿瘤活性。

[0023] 项目10.项目9的抗体，其中所述强效的抗肿瘤活性是由在所述抗体存在下巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的能力与抗CD47抗体B6H12存在下巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的能力相比增加了至少5％、至少10％、至少20％、至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少

80％、至少90％或至少99％来衡量的。

[0024] 项目11.前述项目中任一项的抗体，其中所述抗体不促进CD47阳性细胞系的聚集。

[0025] 项目12.前述项目中任一项的抗体，其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:349、351、353、355、357、359、361-373、380-383、388-392的可变重链以及选自SEQ ID NO:350、352、354、356、358、360、374-379、384-387和393-396的可变轻链。

[0026] 项目13.前述项目中任一项的抗体，其中所述抗体包含与SEQ ID NO:349、351、353、355、357、359、361-373、380-383、388-392中的一者示出的序列有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更大的同一性的可变重链，以及与SEQ ID NO:350、352、354、356、358、360、374-379、384-387和393-396中的一者示出的序列有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更大的同一性的可变轻链。

[0027] 项目14.项目1-2中任一项或项目5-13中任一项的抗体，其中在所述抗体存在下CD47的表达或活性与不存在所述抗体时CD47表达或活性的水平相比降低了至少50％、55％、60％、75％、80％、85％或90％。

[0028] 项目15.项目14的抗体，其中在所述抗体存在下CD47的表达或活性与不存在所述抗体时CD47表达或活性的水平相比降低了至少95％、96％、97％、98％、99％或100％。

[0029] 项目16.前述项目中任一项的抗体，其中所述抗体是IgG同种型。

[0030] 项目17.前述权利要求中任一项的抗体，其中所述抗体包含在氨基酸Asn297处修饰的恒定区。

[0031] 项目18.项目17的抗体，其中所述抗体包含具有N297A的氨基酸修饰的恒定区。

[0032] 项目19.前述项目中任一项的抗体，其中所述抗体包含在氨基酸Leu235或Leu234处修饰的恒定区。

[0033] 项目20.项目19的抗体，其中所述恒定区具有Leu235Glu(L235E)或Leu235Ala(L235A)的氨基酸修饰，和/或Leu234Ala(L234A)的氨基酸修饰。

[0034] 项目21.前述项目中任一项的抗体，其中所述抗体包含在氨基酸氨基酸Arg435处修饰的人IgG_3恒定区。

[0035] 项目22.项目21的抗体，其中所述人IgG_3恒定区具有Arg435His(R435H)的氨基酸修饰。

[0036] 项目23.前述项目中任一项的抗体，其中所述抗体包含人IgG_4恒定区，所述人IgG_4恒定区在铰链区内修饰以防止或减少链交换。

[0037] 项目24.项目23的抗体，其中所述抗体包含具有Ser228Pro(S228P)的氨基酸修饰的人IgG_4恒定区。

[0038] 项目25.项目23或项目24的抗体，其中所述人IgG_4恒定区还在氨基酸235处修饰。

[0039] 项目26.项目25的抗体，其中所述人IgG_4恒定区具有Leu235Glu(L235E)的氨基酸修饰。

[0040] 项目27.前述项目中任一项的抗体，其中所述抗体包含经修饰以增强FcRn结合的人IgG恒定区，其中所述人IgG恒定区具有下列的一种或多种氨基酸修饰:Met252Tyr、Ser254Thr、Thr256Glu、Met428Leu或Asn434Ser(M252Y、S254T、T256E M428L或N434S)。

[0041] 项目28.前述项目中任一项的抗体，其中所述抗体包含经修饰以改变抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)的人IgG恒定区。

[0042] 项目29.前述项目中任一项的抗体,其中所述抗体包含经修饰以诱导异源二聚化的人IgG恒定区,其中所述抗体具有T366W或T366S的氨基酸修饰和/或L368A或Y407V、S354C或Y349C的氨基酸修饰。

[0043] 项目30.前述项目中任一项的抗体,其中所述抗体是具有可变重链区(V_H)和/或可变轻(V_L)链区的人源化抗体或人抗体,所述可变重链区和/或可变轻链区选自由下列组成的组:SEQ ID NO:366、367、368、369、373、377、378、379、381、382、383、385、386、387、399、400、401、402或403。

[0044] 项目31.前述项目中任一项的抗体,其中所述抗体是具有可变重链区(V_H)和/或可变轻(V_L)链区的人源化抗体或人抗体,所述可变重链区和/或可变轻链区与选自由SEQ ID NO:366-373、375、377-379、381-383、385、389-392、394-396、399-403组成的组中的一者示出的序列有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大的同一性

[0045] 项目32.前述项目中任一项的抗体,其中所述抗体是人源化抗体。

[0046] 项目33.前述权利要求中任一项的抗体,其中所述抗体是人抗体。

[0047] 项目34.一种载体,其包含编码项目1-33中任一项的抗体的核酸。

[0048] 项目35.一种载体,其包含:

[0049] 编码抗体的重链区(V_H)和/或抗体的可变轻(V_L)链区的核酸,所述重链区和/或可变轻链区与选自由SEQ ID NO:337-348、413-421组成的组的序列有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大(包括100%)的同一性。

[0050] 项目36.一种包含项目34或项目35的载体的原核细胞、酵母细胞、植物细胞或哺乳动物细胞系,其中所述细胞表达项目1-33中任一项的抗体。

[0051] 项目37.一种药物组合物,所述药物组合物包含项目1-33中任一项的抗体以及药学上可接受的赋形剂。

[0052] 项目38.一种治疗患有癌症或其他肿瘤疾患的人患者中的癌症或其他肿瘤疾患、延迟所述癌症或其他肿瘤疾患的进展、预防所述癌症或其他肿瘤疾患复发或者减轻所述癌症或其他肿瘤疾患的症状的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的包含至少一个抗体-抗原结合位点的抗体,所述抗体结合人CD47,抑制、阻断、拮抗、中和或以其他方式干扰CD47的表达、活性和/或信号传导,并且不引起细胞的显著凝集,或者向所述患者施用治疗有效量的包含所述抗体和药物赋形剂的药物组合物。

[0053] 项目39.项目38的方法,其中所述抗体是根据项目1-33中任一项的抗体。

[0054] 项目40.项目38的方法,其中所述药物组合物是项目37的药物组合物。

[0055] 项目41.项目38-40中任一项的方法,其中所述癌症或其他肿瘤疾患是$CD47^+$肿瘤。

[0056] 项目42.项目38-41中任一项的方法,其中所述癌症或其他肿瘤疾患选自由下列组成的组:非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病(CML)和多发性骨髓瘤(MM)。

[0057] 项目43.项目38-41中任一项的方法,其中所述癌症或其他肿瘤疾患选自由下列组成的组:乳腺癌、卵巢癌、头颈癌、膀胱癌、黑素瘤、结肠直肠癌、胰腺癌、肺癌、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、乳腺肿瘤、卵巢肿瘤、肺肿瘤、胰腺肿瘤、前列腺肿瘤、黑素肿瘤、结肠直肠肿瘤、肺肿瘤、头颈肿瘤、膀胱肿瘤、食道肿瘤、肝肿瘤和肾肿瘤。

[0058] 项目44.项目38-41中任一项的方法,其中所述癌症或其他肿瘤疾患是血液癌症。

[0059] 项目45.项目44的方法,其中所述血液癌症是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

[0060] 项目46.项目44的方法,其中所述血液癌症是选自由下列组成的组的白血病:急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病(CML)、骨髓增生性病症/肿瘤(MPDS)和骨髓增生异常综合征。

[0061] 项目47.项目44的方法,其中所述血液癌症是选自由下列组成的组的淋巴瘤:霍奇金氏淋巴瘤、惰性和侵袭性非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)和滤泡性淋巴瘤(小细胞和大细胞)。

[0062] 项目48.项目44的方法,其中所述血液癌症是选自由下列组成的组的骨髓瘤:多发性骨髓瘤(MM)、巨细胞性骨髓瘤、重链骨髓瘤,以及轻链骨髓瘤或本斯-琼斯氏骨髓瘤(Bence-Jones myeloma)。

[0063] 项目49.项目38-48中任一项的方法,其还包括向所述患者施用一种或多种附加的剂。

[0064] 项目50.项目49的方法,其中所述附加的剂是治疗剂。

[0065] 项目51.项目50的方法,其中所述治疗剂是抗癌剂。

[0066] 项目52.前述项目中任一项的抗体,其中所述抗体包含:

[0067] (a)重链可变结构域(V_H),所述重链可变结构域包含

[0068] i.重链CDR1,所述重链CDR1包含选自由SEQ ID NO:49、51、53、55、57、59、62-65、86-87组成的组的氨基酸序列;

[0069] ii.重链CDR2,所述重链CDR2包含选自由SEQ ID NO:145、147、149、151、153、155、158-161、182-183组成的组的氨基酸序列;和

[0070] iii.重链CDR3,所述重链CDR3包含选自由SEQ ID NO:241、243、245、247、249、251、254-257、278-279组成的组的氨基酸序列,以及

[0071] (b)轻链可变结构域(V_L),所述轻链可变结构域分别包含

[0072] i.轻链CDR1,所述轻链CDR1包含选自由SEQ ID NO:50、52、54、56、58、60、76-79组成的组的氨基酸序列;

[0073] ii.轻链CDR2,所述轻链CDR2包含选自由SEQ ID NO:146、148、150、152、154、156、172-175组成的组的氨基酸序列;以及

[0074] iii.轻链CDR3,所述轻链CDR3包含选自由SEQ ID NO:242、244、246、248、250、252、268-271组成的组的氨基酸序列。

[0075] 项目53.项目52的抗体,其中所述抗体包含下列中的任一项:

[0076] (1)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:49、145和241的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:50、146和242的轻链CDR1、CDR2和CDR3;

[0077] (2)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:51、147和243的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:52、148和244的轻链CDR1、CDR2和CDR3;

[0078] (3)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:53、149和245的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:54、150和246的轻链CDR1、CDR2和CDR3;

[0079] (4)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:55、151和247的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:56、152和248的轻链CDR1、CDR2和CDR3;

[0080] (5)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:57、153和249的重链CDR1、CDR2和CDR3

序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:58、154和250的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0081] (6)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:59、155和251的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:60、156和252的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0082] (7)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:62、158和254的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:76、172和268的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0083] (8)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:63、159和255的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、173和269的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0084] (9)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:64、160和256的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、174和270的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0085] (10)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:65、161和257的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:79、175和271的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0086] (11)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:65、161和257的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:76、172和268的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0087] (12)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、182和278的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:56、152和248的轻链CDR1、CDR2和CDR3；并且

[0088] (13)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、183和279的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:56、152和248的轻链CDR1、CDR2和CDR3。

[0089] 根据本发明的这些方面和其他方面提供了许多其他方面。根据以下具体实施方式与所附权利要求，本发明的其他特征和其他方面将变得更加明显。

附图说明

[0090] 图1A是通过ELISA描绘CD47蛋白结合到经纯化鼠抗体中的一些的一系列图。图1B是显示抗体结合Raji细胞上的CD47的一系列图(图1B)。2D3用作阳性对照。

[0091] 图2是显示经纯化鼠抗体实现的RBC血细胞凝集的图(图2A和图2B)。商业化的B6H12抗体和2D3分别用作阳性对照和阴性对照。

[0092] 图3是描绘如通过流式细胞术所评估的鼠抗体结合CHO-K1/huCD47细胞系上的CD47的一系列图。CHO-K1/huCD47是过表达人CD47蛋白的工程化细胞系。

[0093] 图4是描绘如通过流式细胞术所评估的鼠CD47抗体结合CHO-K1/cyno CD47细胞系上的CD47的一系列图(图4A和图4B)。CHO-K1/cyno CD47是过表达食蟹猴(cyno)CD47的工程化细胞系。

[0094] 图5是描绘如通过表面等离子体共振(SPR)所评估的CD47-his蛋白结合到经纯化鼠CD47抗体的一系列图。

[0095] 图6是使用CHO-K1/huCD47细胞系，通过流式细胞术描绘鼠CD47抗体阻断SIRPα的能力的一系列图。B6H12用作阳性对照。

[0096] 图7是描绘鼠CD47抗体促进人单核细胞衍生的巨噬细胞(MDM)对人肿瘤细胞系

CCRF-CEM的吞噬作用的能力的一系列图(图7A和图7B)。在实验中使用CCRF-CEM细胞作为CD47靶细胞系。B6H12用作阳性对照。

[0097] 图8是描绘如通过流式细胞术所评估的鼠CD47抗体结合红血细胞上的CD47的一系列图。B6H12用作阳性对照。

[0098] 图9是描绘鼠CD47抗体促进人单核细胞衍生的巨噬细胞(MDM)对人红血细胞(RBC)的吞噬作用的能力的一系列图。所有鼠抗体均显示出明显的RBC吞噬活性。B6H12用作阳性对照。

[0099] 图10是显示嵌合抗体没有RBC血细胞凝集作用的图。

[0100] 图11是描绘嵌合CD47抗体促进人单核细胞衍生的巨噬细胞(MDM)对人肿瘤细胞系CCRF-CEM的吞噬作用的能力的一系列图。

[0101] 图12是显示人源化108VH4.M4_VL1.M1的IgG_1、IgG_2和IgG_4PE同种型没有RBC血细胞凝集作用的图。

[0102] 图13是描绘如通过SPR所评估的CD47-his蛋白结合到人源化108VH4.M4_VL1.M1的IgG_1、IgG_2和IgG_4PE同种型的一系列图。鼠抗CD47抗体108C10A6用作阳性对照。

[0103] 图14是描绘如通过流式细胞术所评估的人源化108VH4.M4_VL1.M1的IgG_1、IgG_2和IgG_4PE同种型结合CHO-K1/huCD47细胞系上的CD47的一系列图。

[0104] 图15是描绘如通过流式细胞术所评估的人源化108VH4.M4_VL1.M1的IgG_1、IgG_2和IgG_4PE同种型结合到RBC的一系列图。

[0105] 图16是描绘如通过流式细胞术所评估的人源化108VH4.M4_VL1.M1的IgG_1、IgG_2和IgG_4PE同种型结合到CHO-K1/cynoCD47的一系列图。

[0106] 图17是使用CHO-K1/huCD47细胞系,通过流式细胞术描绘人源化108VH4.M4_VL1.M1的IgG_1、IgG_2和IgG_4PE同种型阻断SIRPα的能力的一系列图。

[0107] 图18是描绘人源化108VH4.M4_VL1.M1的IgG_1、IgG_2和IgG_4PE同种型促进人MDM对人肿瘤细胞系CCRF-CEM的吞噬作用的能力的一系列图。

[0108] 图19是描绘人源化108VH4.M4_VL1.M1的IgG_1、IgG_2和IgG_4PE同种型促进人MDM对人肿瘤细胞系Raji的吞噬作用的能力的一系列图。

[0109] 图20是描绘人源化108VH4.M4_VL1.M1的IgG_1、IgG_2和IgG_4PE同种型促进人MDM对RBC的吞噬作用的能力的一系列图。

[0110] 图21是显示人源化108VH4.M4_VL1.M1的IgG_1、IgG_2和IgG_4PE同种型连同鼠B6H12抗体在Raji肿瘤模型中的体内抗肿瘤功效的图。在该模型中,用10mg/kg抗体剂量每周三次对小鼠进行治疗。

[0111] 图22是显示人源化108VH4.M4_VL1.M1的IgG_1、IgG_2和IgG_4PE同种型在小鼠模型中的药代动力学的图。药代动力学参数列于表2中。

[0112] 图23是显示人源化108VH4.M4_VL1.M1的IgG_4PE同种型在SHP-77肿瘤模型中的体内抗肿瘤功效的图。在该模型中,用10mg/kg抗体剂量每周三次对小鼠进行治疗。

具体实施方式

[0113] 如本文所用,术语CD47、整联蛋白相关蛋白(IAP)、卵巢癌抗原OA3、Rh相关抗原和MER6是同义词,因而可以互换使用。

[0114] 术语红血细胞(RBC)和红细胞是同义词,因而在本文中可互换使用。

[0115] 术语凝集是指细胞聚集,而术语血细胞凝集则是指特定细胞亚群(即红血细胞)聚集。因此,血细胞凝集是凝集的一种类型。

[0116] 抗体是指多肽(例如,四聚体多肽或单链多肽),具有免疫球蛋白的结构特征和功能特征,特别是抗原结合特征。典型地,人抗体包含两条相同的轻链和两条相同的重链。每条链都包含可变区。

[0117] 如本文所用,术语"抗体"或"抗体分子"是指多肽或多肽组合,它包含来自免疫球蛋白重链可变区的足够序列和/或来自免疫球蛋白轻链可变区的足够序列,以便特异性结合到抗原。该术语包括全长抗体及其片段,例如,Fab片段、F(ab')片段或$F(ab')_2$片段。典型地,抗体分子包含重链CDR1序列、CDR2序列和CDR3序列,以及轻链CDR1序列、CDR2序列和CDR3序列。抗体分子包括人抗体、人源化抗体、CDR移植抗体及其抗原结合片段。

[0118] CDR移植抗体是通过重组DNA技术制备的抗体,使得蛋白质或多肽包含抗体的CDR并仍然结合到抗原。CDR移植抗体在结构和氨基酸序列上与CDR所源自的抗体不同。

[0119] 在某些实施方案中,抗体分子包括这样的蛋白质:该蛋白质包含至少一个免疫球蛋白可变区区段,例如,提供免疫球蛋白可变结构域的氨基酸序列或免疫球蛋白可变结构域序列。术语"抗体"包括例如多克隆抗体、单克隆抗体、嵌合化或嵌合抗体、人源化抗体、灵长类化抗体、去免疫化抗体和完全人抗体。抗体可以在多种物种中制备或来源于多种物种,例如哺乳动物,诸如人、非人灵长类动物(例如,猩猩、狒狒或黑猩猩)、马、牛、猪、绵羊、山羊、狗、猫、兔、豚鼠、沙鼠、仓鼠、大鼠和小鼠。抗体可以是纯化的或重组的抗体。抗体还可以是含有至少一个免疫球蛋白结构域的工程化蛋白或抗体样蛋白(例如,融合蛋白)。工程化蛋白或抗体样蛋白也可以是双特异性抗体或三特异性抗体,或者二聚体、三聚体或多聚体抗体,或者双抗体、DVD-Ig、CODV-Ig、Affibody®或Nanobody®。

[0120] 如本文所用,术语抗体或抗体分子包括完整的单克隆抗体、多克隆抗体、单结构域抗体(例如,鲨鱼单结构域抗体(例如,IgNAR或其片段))、由至少两种完整的抗体形成的多特异性抗体(例如,双特异性抗体),以及抗体片段,只要它们表现出所需的生物活性即可。因此,术语"抗体"包括功能变体。

[0121] 抗体或抗体分子可以来源于哺乳动物,例如啮齿动物(例如小鼠或大鼠)、马、猪或山羊。在某些实施方案中,抗体或抗体分子是使用重组细胞产生的。在某些实施方案中,抗体或抗体分子是携带人恒定区结构域和/或可变区结构域的嵌合抗体,例如,来自小鼠、大鼠、马、猪或其他物种的嵌合抗体。

[0122] 合适的抗体(包括功能变体)包括但不限于单克隆抗体、单特异性抗体、多克隆抗体、多特异性抗体、人抗体、灵长类化抗体、嵌合抗体、双特异性抗体、人源化抗体、缀合抗体(例如,缀合或融合到其他蛋白质、放射性标记或细胞毒素的抗体)、小模块免疫药物("SMIP")、单链抗体、骆驼抗体,以及抗体片段。

[0123] 在某些实施方案中,抗体分子是人源化抗体。人源化抗体是指包含人框架区和来自非人(例如,小鼠或大鼠)免疫球蛋白的一个或多个CDR的免疫球蛋白。提供CDR的免疫球蛋白通常被称为"供体",提供框架的人免疫球蛋白通常被称为"受体",但在多个实施方案中,并未暗示来源或过程限制。典型地,人源化抗体包含人源化轻链免疫球蛋白和人源化重链免疫球蛋白。

[0124] 抗体分子可以包含重(H)链可变区(本文中缩写为V_H)和轻(L)链可变区(本文中缩写为V_L)。抗体可以包含两个重(H)链可变区和两个轻(L)链可变区,或者它们的抗体结合片段。免疫球蛋白的轻链可以是κ或λ类型。抗体分子可以是糖基化的。

[0125] 抗体分子的V_H或V_L链还可以包括重链或轻链恒定区的全部或一部分,从而分别形成免疫球蛋白的重链或轻链。抗体分子可以是两条免疫球蛋白重链和两条免疫球蛋白轻链的典型四聚体,其中两条重链任选地由至少一个二硫键连接,并且每对重链和轻链由二硫键连接。抗体分子还可以包含重(或轻)链免疫球蛋白可变区区段中的一者或两者。如本文所用,术语"重(或轻)链免疫球蛋白可变区区段"是指可以结合其抗原的完整重(或轻)链免疫球蛋白可变区或其片段。重链或轻链区段结合抗原的能力用分别与轻链或重链配对的区段测量。在某些实施方案中,小于全长可变区的重链或轻链区段在与适当的链配对时,结合亲和力可以为全长链分别与轻链或重链配对时观察到的亲和力的至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。

[0126] 可变重链区(V_H)和可变轻链区(V_L)可以进一步细分为高变区(称为"互补决定区"(CDR))和散布在其间的较保守区域(称为"框架区"(FR))。人抗体具有三个V_H CDR和三个V_L CDR,它们由框架区FR1至FR4隔开。已经精确定义了FR和CDR的程度(Kabat,E.A.等人,(1991)SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST,第五版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH Publication,第91期,第3242页;以及Chothia,C.等人,(1987)J.MOL.BIOL.196:901-917)。每个V_H和V_L典型地由三个CDR和四个FR构成,按以下顺序从氨基末端到羧基末端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。

[0127] 抗体分子可以具有重链恒定区,该重链恒定区选自例如IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgM、IgA1、IgA_2、IgD和IgE的重链恒定区;特别地,选自例如IgG_1、IgG_2、IgG_3和IgG_4的(例如人)重链恒定区。抗体分子可以具有选自例如κ或λ(例如人)轻链恒定区的轻链恒定区。

[0128] 抗体的恒定区可以改变,例如突变,以修饰抗体的性质(例如,以增大或减小下列中的一项或多项:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基的数量、效应细胞功能和/或补体功能)。在某些实施方案中,抗体具有效应子功能并且可以固定补体。在其他实施方案中,抗体不募集效应细胞或固定补体。在其他实施方案中,抗体结合Fc受体的能力下降,或没有结合Fc受体的能力。例如,抗体是不支持与Fc受体结合的同种型或亚型、片段或其他突变体,例如,它具有诱变或缺失的Fc受体结合区。

[0129] 在某些实施方案中,本文所述的抗CD47抗体分子包含IgG_4恒定区。在一些另外的实施方案中,IgG_4恒定区是野生型恒定区。在其他实施方案中,IgG_4恒定区包含突变,例如,S228P和L235E中的一种或两种,例如,根据EU编号(Kabat,E.A.等人,出处同上)。在一些实施方案中,本文所述的抗CD47抗体分子包含IgG_1恒定区。

[0130] 本文所公开的组合物和方法涵盖了具有指定序列、或与其基本上相同或相似的序列(例如,与指定序列有至少85%、90%、95%或更大的同一性的序列)的多肽与核酸。

[0131] 在氨基酸序列的语境中,如本文所用的术语"基本上相同"是指第一氨基酸序列含有的足够或最小数量的氨基酸残基i)与第二氨基酸序列中的比对氨基酸残基相同,或ii)是第二氨基酸序列中的比对氨基酸残基的保守性置换,使得该第一氨基酸序列和该第二氨基酸序列可以具有共同的结构域和/或共同的功能活性。例如,含有共同结构域,且与参考序列(例如,本文所提供的序列)具有至少约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97％、98％或99％的同一性的氨基酸序列。

[0132] 在核苷酸序列的语境中，如本文所用的术语“基本上相同”是指第一核酸序列含有的足够或最小数量的核苷酸与第二核酸序列中的比对核苷酸相同，使得该第一核苷酸序列和第二核苷酸序列编码具有共同的功能活性的多肽、或者编码共同的结构多肽结构域或共同的功能多肽活性。例如，与参考序列(例如，本文所提供的序列)具有至少约85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％的同一性的核苷酸序列。

[0133] 术语“功能变体”是指这样的多肽：与天然存在的序列具有基本上相同的氨基酸序列、或由基本上相同的核苷酸序列编码，并具有天然存在的序列的一种或多种活性。

[0134] 两个序列之间的同一性百分比是这两个序列共有的相同位置的数量的函数，考虑了空位的数量和每个空位的长度，对两个序列进行最佳比对需要引入这两个参数。

[0135] 对序列的比较和确定两个序列之间的同一性百分比可以使用数学算法来完成。在一些实施方案中，使用Needleman和Wunsch((1970)J.MOL.BIOL.48:444-453)算法来确定两个氨基酸序列之间的同一性百分比，该算法已经合并到GCG软件包(可从http://www.gcg.com获得)内的GAP程序中，该算法使用Blosum 62矩阵或PAM250矩阵，空位权重为16、14、12、10、8、6或4，长度权重为1、2、3、4、5或6。在还有一些其他的实施方案中，使用GCG软件包(可从http://www.gcg.com获得)内的GAP程序确定两个核苷酸序列之间的同一性百分比，该程序使用NWSgapdna.CMP矩阵，空位权重为40、50、60、70或80，长度权重为1、2、3、4、5或6。一组特别优选的参数(除非另外指明，否则应当使用的一组参数)是Blosum 62评分矩阵，其空位罚分为12、空位延伸罚分为4、移码空位罚分为5。

[0136] 两个氨基酸序列或核苷酸序列之间的同一性百分比可以使用E.Meyers和W.Miller((1989)CABIOS 4:11-17)的算法确定，该算法已经合并到ALIGN程序(版本2.0)中，该算法使用PAM120残基权重表，空位长度罚分为12，空位罚分为4。

[0137] 应当理解，本文所公开的分子可以具有对其功能没有实质性影响的附加的保守或非必需氨基酸置换。

[0138] 术语“抗体”还包括“抗原结合片段”和“抗体片段”等，例如，全长抗体的保留特异性结合到目标靶抗原的能力的一个或多个片段。涵盖在术语全长抗体的“抗原结合片段”之内的抗原结合片段的实例包括(i)Fab片段，它是由V_L、V_H、C_L和CH1这四种结构域组成的单价片段；(ii)F(ab')或F(ab')$_2$片段，它是包括由铰链区处的二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段；(iii)由V_H结构域和CH1结构域组成的Fd片段；(iv)由抗体单臂的V_L结构域和V_H结构域组成的Fv片段；(v)由抗体单臂的V_L结构域和V_H结构域组成的scFv，这两种结构域经由多肽接头连接在一起以产生单链Fv(scFv)；(vi)dAb片段(Ward等人，(1989)NATURE 341:544-546)，该片段由VH结构域组成；以及(vii)保留功能的分离的互补决定区(CDR)。

[0139] 抗体片段或抗原结合片段包括例如单链抗体、单链Fv片段(scFv)、Fd片段、Fab片段、Fab'片段，或F(ab')$_2$片段。scFv片段是单条多肽链，它包括scFv所源自的抗体的重链可变区和轻链可变区两者。此外，胞内抗体、微型抗体、三体抗体和双抗体也包括在抗体的定义中，而且适合在本文所述的方法中使用。参见例如Todorovska等人，(2001)J Immunol Methods 248(1):47-66;Hudson和Kortt(1999)J Immunol Methods 231(1):177-189;Poljak(1994)Structure 2(12):1121-1123。抗原结合片段还可以包括重链多肽的可变区和轻链多肽的可变区。因此，抗原结合片段可以包含抗体的轻链多肽和重链多肽两者的

CDR。

[0140] 术语“抗体片段”还可以包括例如单结构域抗体，诸如骆驼单结构域抗体。参见例如Muyldermans等人，(2001)Trends Biochem Sci 26:230-235;PCT申请公布号WO 94/04678和WO 94/25591;以及美国专利号6,005,079。术语“抗体片段”还包括这样的单结构域抗体:含有两个V_H结构域，这两个结构域具有修饰，以使单结构域抗体得以形成。

[0141] 术语“免疫球蛋白”包括可以在生物化学上区分的各种广泛类别的多肽。重链分类为γ、μ、α、δ或ε，其中有一些亚类(例如，γ1至γ4)。正是该链的这种性质将抗体的“类别”分别确定为IgG、IgM、IgA、IgD或IgE。免疫球蛋白的亚类(同种型)，诸如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1等，已被充分表征，并且已知它们赋予了专门的功能。鉴于本公开，技术人员容易辨别这些类别和同种型中的每一种的经修饰型式，因而，这些经修饰型式属于本公开的范围。所有免疫球蛋白类别都属于本公开的范围。轻链分类为κ或λ。每个重链类别都可以与κ或λ轻链结合。

[0142] 免疫球蛋白可变区区段可以与参考序列或共有序列不同。如本文所用，所谓“不同”，意味着参考序列或共有序列中的残基被不同的残基替换，或者所述序列中缺失或插入了残基。

[0143] 免疫球蛋白的重链和轻链可以由二硫键连接。重链恒定区典型地包含三个恒定结构域:CH1、CH2和CH3。轻链恒定区典型地包含CL结构域。重链和轻链两者的可变区都含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区典型地介导抗体与宿主组织或因子的结合，所述宿主组织或因子包括免疫系统的各种细胞(例如，效应细胞)和经典补体系统的第一组分(Clq)。

[0144] “免疫球蛋白结构域”是指来自免疫球蛋白分子的可变结构域或恒定结构域的结构域。免疫球蛋白结构域典型地包含由约7个β股形成的两个β折叠，以及保守的二硫键(参见例如A.F.Williams和A.N.Barclay(1988)ANN.REV.IMMUNOL.6:381-405)。

[0145] 如本文所用，“免疫球蛋白可变结构域序列”是指可以形成免疫球蛋白可变结构域的结构的氨基酸序列。例如，序列可以包括天然存在的可变结构域的氨基酸序列的全部或一部分。例如，序列可以省略一个、两个或更多个N-或C-末端氨基酸、内部氨基酸，可以包括一个或多个插入或附加的末端氨基酸，或者可以包括其他改变。在一个实施方案中，包含免疫球蛋白可变结构域序列的多肽可以与另一种免疫球蛋白可变结构域序列缔合，以形成靶结合结构(或“抗原结合位点”)，例如，与靶抗原相互作用的结构。

[0146] 用于改变抗体恒定区的方法是本领域已知的。功能改变(例如，对效应子配体的亲和力改变)的抗体(诸如细胞上的FcR或补体的C1组分)可以通过用不同的残基替换抗体恒定部分中的至少一个氨基酸残基来产生(例如，EP 388,151 A1、美国专利号5,624,821和美国专利号5,648,260)。可以描述类似类型的改变，这些改变如果应用于鼠或其他物种，则免疫球蛋白将减少或消除这些功能。

[0147] 在一些实施方案中，所公开的抗体是融合蛋白。可以重组构建融合蛋白，使得融合蛋白由编码该融合蛋白的核酸表达。融合蛋白可以包含一个或多个CD47结合区段以及与一个或多个CD47结合区段异源的一个或多个区段。异源序列可以是任何合适的序列，诸如抗原标签(例如，FLAG、多组氨酸、血凝素("HA")、谷胱甘肽-S-转移酶("GST")或麦芽糖结合蛋白("MBP"))。异源序列也可以是可用作诊断标记物或可检测标记物的蛋白质，例如荧光素

酶、绿色荧光蛋白("GFP")或氯霉素乙酰转移酶("CAT")。在一些实施方案中,异源序列可以是靶向部分,该靶向部分将CD47结合区段靶向目标细胞、组织或微环境。构建此类融合蛋白的方法(诸如通过重组DNA技术)是本领域熟知的。

[0148] 如本文所用,名词前的词语"一个"或"多个"表示一个或多个该特定名词。除非上下文另外要求,否则单数术语应当包括复数,复数术语应当包括单数。

[0149] 如本文所用,术语"受试者"和"患者"可互换使用。患者或受试者可以是人患者或人受试者。

[0150] 对于术语"例如"和"诸如",及其语法等同词,除非另外明确指出,否则应当理解遵循短语"不限于此"的含义。如本文所用,术语"约"用来说明由于实验误差而引起的变化。除非另外明确指出,否则本文报道的所有测量值均应当理解为受术语"约"修饰,无论该术语是否明确使用,都是如此。

[0151] 除非另外限定,否则本文使用的所有技术术语和科学术语都具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。本文描述了在本发明中使用的方法和材料;另外,也可以使用本领域已知的合适的方法和材料。材料、方法和实例仅为说明性的,并不旨在作为限制性的。

[0152] 本文提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其他参考文献均全文以引用方式并入。如发生冲突,以本说明书及其所包括的定义为准。

[0153] 通常,结合本文所述的细胞和组织培养、分子生物学、以及蛋白质和寡核苷酸或多核苷酸化学与杂交所利用的命名法以及这些技术是本领域熟知和常用的那些。使用标准技术进行DNA重组、寡核苷酸合成,以及组织培养与转化(例如,电穿孔、脂质转染)。酶促反应和纯化技术根据制造商的说明书进行,或者如本领域通常实现的或如本文所述那样进行。本文所述的技术和程序通常根据本领域熟知的常规方法进行,并且如在本说明书通篇引用和讨论的各种一般参考文献和更具体的参考文献中所述的那样进行。参见例如Sambrook等人,(1989)MOLECULAR CLONING:A LABORATORY MANUAL(第二版,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.)。结合本文所述的分析化学、合成有机化学以及医疗和药物化学的实验室程序和技术所利用的命名法是本领域熟知和常用的那些。使用标准技术进行化学合成、化学分析,药物制备、配制和递送,以及对患者的治疗。

[0154] CD47

[0155] CD47,也称为整联蛋白相关蛋白(IAP)、卵巢癌抗原OA3、Rh相关抗原和MER6,是属于免疫球蛋白超家族的多次跨膜受体。CD47的表达和/或活性一直与许多疾病和病症(例如癌症)有牵连。CD47与巨噬细胞上的SIRPα(信号调节蛋白α)相互作用,从而抑制吞噬作用。这是一种新发现的肿瘤免疫避免机制,在治疗上靶向CD47在许多癌症中具有广泛的应用。

[0156] CD47的表达与许多不同恶性肿瘤的较差临床结果相关联,这些恶性肿瘤包括急性淋巴细胞性白血病(ALL)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、急性髓性白血病(AML)、神经胶质瘤、卵巢癌、胶质母细胞瘤等。此外,CD47已经被鉴定为白血病和实体肿瘤两者中的癌症干细胞标记物(Jaiswal等人,2009Cell,138(2):271-85;Chan等人,2010 Curr Opin Urol,20(5):393-7;Majeti R等人,2011Oncogene,30(9):1009-19)。

[0157] CD47阻断抗体已经在多种小鼠肿瘤模型中显示出抗肿瘤活性。此外,已经证实这些抗体与肿瘤模型中的其他治疗性抗体(包括Herceptin®和Rituxan®)协同作用。

[0158] 阻断CD47与SIRPα的相互作用可以增强巨噬细胞对CD47表达细胞的吞噬作用(在Chao等人,2012 Curr Opin Immunol,24(2):225-32中综述)。缺乏CD47的小鼠对放射疗法有显著抗性,表明靶向CD47与放射疗法组合的作用(Maxhimer等人,2009 Sci Transl Med,1(3):3ra7)。

[0159] 然而,据报道,现有技术的现有CD47抗体会引起人RBC的血细胞凝集和贫血。血细胞凝集是同型相互作用的实例,在用二价CD47结合实体处理时,使得引起两种CD47表达细胞聚集或聚集。例如,据报道,作为完整IgG或$F(ab')_2$的CD47抗体MABL引起红细胞的显著血细胞凝集,仅当MABL被改变为scFv或二价scFv时,这种效应才得以减轻。(参见例如Uno S、Kinoshita Y、Azuma Y等人,Oncol Rep 2007;17:1189-94;Kikuchi Y、Uno S、Yoshimura Y等人,Biochem Biophys Res Commun 2004;315:912-8)。其他已知的CD47抗体(包括CC2C6、B6H12和BRC126)也引起RBC的显著血细胞凝集。

[0160] 因此,RBC聚集和贫血代表了用现有的完整IgG抗体和/或SIRPα-Fc融合蛋白在治疗上靶向CD47的主要限制。

[0161] 本公开的抗CD47抗体

[0162] 本公开提供了抗CD47抗体,包括单克隆抗体、人抗体、嵌合抗体、人源化抗体、灵长类化抗体、双特异性抗体、缀合抗体、小模块免疫药物、单链抗体、骆驼抗体、CDR移植抗体、抗CD47抗体的功能变体(诸如,融合蛋白)及其片段和衍生物。这些抗体识别并结合到CD47蛋白,特别是人CD47。这些抗体可以调控,例如抑制、阻断、拮抗、中和或以其他方式干扰CD47的表达、活性和/或信号传导;并且这些抗体不引起显著细胞凝集水平(也称为细胞凝集),包括红血细胞的血细胞凝集水平。这些抗体可以调控,例如,抑制、阻断、拮抗、中和或以其他方式干扰CD47与SIRPα(信号调节蛋白α)(例如,人CD47与人SIRPα)之间的相互作用。这些抗体,包括其片段、功能变体和衍生物,可以统称为“本公开的抗CD47抗体”、“所公开的抗CD47抗体”、“所公开的抗体”、“本公开的CD47抗体”,等等。

[0163] 在一些实施方案中,所公开的抗体包括全长IgG抗体。在一些实施方案中,所公开的抗体包括二价或多价实体。

[0164] 所公开的抗CD47抗体比引起人红血细胞的血细胞凝集的现有技术的现有抗CD47抗体(参见例如Kikuchi Y、Uno S、Yoshimura Y等人,Biochem Biophys Res Commun 2004;315:912-8)有显著改进。现有技术的现有抗CD47抗体包括例如B6H12、CC2C6和BRC126(例如,美国专利号9,045,541,Uno S、Kinoshita Y、Azuma Y等人(2007)ONCOL.REP.17:1189-94;Kikuchi Y、Uno S、Yoshimura Y等人(2004)BIOCHEM.BIOPHYS.RES.COMMUN.315:912-8)。现有技术的现有抗CD47抗体是阻断SIRPα但引起RBC的显著血细胞凝集的抗体。所公开的全长IgG抗CD47抗体不使细胞以显著水平凝集。

[0165] 抗CD47抗体B6H12可商购获得。该抗体由例如ABSCAM(abscam.com/cd47)和Biolegend(Biolegend.com)销售。

[0166] 在一些实施方案中,细胞的显著凝集水平是指在现有技术的现有抗CD47抗体存在下的凝集水平。在其他实施方案中,当在所公开的抗CD47抗体存在下的凝集水平与在现有技术的现有抗CD47抗体诸如B6H12、CC2C6和BRC126(例如,美国专利号9,045,541,Uno S、Kinoshita Y、Azuma Y等人(2007)ONCOL.REP.17:1189-94;Kikuchi Y、Uno S、Yoshimura Y等人(2004)BIOCHEM.BIOPHYS.RES.COMMUN.315:912-8)存在下的凝集水平相比降低了至少

5％、至少10％、至少20％、至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少99％时，所公开的抗CD47抗体不引起显著凝集水平。在另外的实施方案中，所公开的抗CD47抗体在抗体浓度介于大于约0μg/ml与约100μg/ml之间或大于约0μg/ml与约200μg/ml之间(诸如，抗体浓度为0.3μg/ml、0.8μg/ml、2.4μg/ml、7μg/ml、22μg/ml、67μg/ml和200μg/ml)时不引起显著细胞凝集水平。

[0167] 在一些实施方案中，所公开的抗体不引起显著红血细胞凝集和贫血。

[0168] 血细胞凝集是同型相互作用的实例，其中，在用二价CD47结合实体处理时，引起两种CD47表达细胞聚集或聚集。所公开的抗CD47抗体以不促进CD47阳性细胞系(诸如Raji细胞和CCRF-CEM细胞)聚集的方式结合CD47。缺乏显著血细胞凝集增大了治疗性靶向CD47的功效。

[0169] 在某些实施方案中，所公开的抗体不(显著)增强巨噬细胞对RBC的吞噬作用。

[0170] 所公开的抗CD47抗体表现出许多所需的特征，诸如结合人CD47和食蟹猴(cyno)CD47、强效阻断CD47与SIRPα之间的相互作用，而不引起显著血细胞凝集水平，以及强效的体外和体内抗肿瘤活性。

[0171] 与现有技术的现有抗CD47抗体相比，所公开的抗体在减少肿瘤模型中的肿瘤方面也显著更强效。在某些实施方案中，在所公开的抗CD47抗体存在下巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的能力与在现有技术的现有抗CD47抗体诸如B6H12、CC2C6和BRC126(例如，美国专利号9,045,541，Uno S、Kinoshita Y、Azuma Y等人，(2007)ONCOL.REP.17:1189-94；Kikuchi Y、Uno S、Yoshimura Y等人，(2004)BIOCHEM.BIOPHYS.RES.COMMUN.315:912-8)存在下巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的能力相比增大了至少5％、至少10％、至少20％、至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％或至少99％。在一些实施方案中，所公开的抗体是强效的抗肿瘤剂。在一些实施方案中，所公开的抗体减小肿瘤。在一些实施方案中，所公开的抗体增大巨噬细胞吞噬肿瘤细胞的能力。

[0172] 在某些实施方案中，与不存在本文所述的抗CD47抗体时CD47与SIRPα之间的相互作用水平相比，所公开的抗CD47抗体阻断CD47与SIRPα之间的相互作用的至少40％、至少45％、至少50％、至少55％、至少60％、至少65％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少95％或至少99％。

[0173] 可以在不进行过度实验的情况下量化凝集水平，例如，RBC的血细胞凝集水平。例如，本领域的技术人员将认识到，血细胞凝集水平是通过在所公开的抗CD47抗体存在下执行血细胞凝集测定之后测量RBC点的面积来确定的，如下面的实施例中所述。在某些实施方案中，将在本文所公开的抗CD47抗体存在下的RBC点的面积与不存在抗CD47抗体的情况下(即，在存在零血细胞凝集的情况下)的RBC点的面积进行比较。以这种方式，相对于基线对照量化了血细胞凝集。较大的RBC点面积对应于较高的血细胞凝集水平。较大的RBC红点面积可能看起来模糊。作为替代，也可以利用RBC点的测光密度术来量化血细胞凝集。该比较还可以在所公开的抗体与现有技术抗体(诸如B6H12)之间进行。

[0174] 在某些实施方案中，小于显著血细胞凝集是在本文所公开的抗CD47抗体存在下人RBC的血细胞凝集，它与不存在该抗CD47抗体时的血细胞凝集大致相同。在其他实施方案中，小于显著血细胞凝集是在本文所公开的抗CD47抗体存在下人RBC的血细胞凝集，它为不存在该抗CD47抗体时的血细胞凝集的约5％、10％、15％、20％或25％。

[0175] 在某些实施方案中，提供了抗CD47抗体，该抗CD47抗体包含：重链可变结构域(V_H)，该重链可变结构域具有重链CDR1，所述重链CDR1包含SEQ ID NO:49、51、53、55、57、59、62-65、86-87中任一者的氨基酸序列或其包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；重链CDR2，所述重链CDR2包含SEQ ID NO:145、147、149、151、153、155、158-161、182-183中任一者的氨基酸序列或其包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；和重链CDR3，所述重链CDR3包含SEQ ID NO:241、243、245、247、249、251、254-257、278-279中任一者的氨基酸序列或其包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；以及轻链可变结构域(V_L)，该轻链可变结构域具有轻链CDR1，所述轻链CDR1包含SEQ ID NO:50、52、54、56、58、60中任一者的氨基酸序列或其包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；轻链CDR2，所述轻链CDR2包含SEQ ID NO:146、148、150、152、154、156、172-175中任一者的氨基酸序列或其包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；和轻链CDR3，所述轻链CDR3包含SEQ ID NO:242、244、246、248、250、252、268-271中任一者的氨基酸序列或其包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体。在某些实施方案中，提供了抗CD47抗体，该抗体包含：重链可变结构域(V_H)，该重链可变结构域具有重链CDR1，所述重链CDR1包含SEQ ID NO:49、51、53、55、57、59、62-65、86-87中任一者的氨基酸序列；重链CDR2，该重链CDR2包含SEQ ID NO:145、147、149、151、153、155、158-161、182-183中任一者的氨基酸序列；和重链CDR3，该重链CDR3包含SEQ ID NO:241、243、245、247、249、251、254-257、278-279中任一者的氨基酸序列；以及轻链可变结构域(V_L)，该轻链可变结构域具有轻链CDR1，所述轻链CDR1包含SEQ ID NO:50、52、54、56、58、60、76-79中任一者的氨基酸序列；轻链CDR2，所述轻链CDR2包含SEQ ID NO:146、148、150、152、154、156、172-175中任一者的氨基酸序列；和轻链CDR3，该轻链CDR3包含SEQ ID NO:242、244、246、248、250、252、268-271中任一者的氨基酸序列。

[0176] 在某些实施方案中，根据上述分离的抗CD47抗体中的任一种，所述抗体具有下列中的任一种：

[0177] (1)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:49、145和241的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:50、146和242的轻链CDR1、CDR2和CDR3；或其在CDR区中包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；

[0178] (2)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:51、147和243的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:52、148和244的轻链CDR1、CDR2和CDR3；或其在CDR区中包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；

[0179] (3)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:53、149和245的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:54、150和246的轻链CDR1、CDR2和CDR3；或其在CDR区中包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；

[0180] (4)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:55、151和247的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:56、152和248的轻链CDR1、CDR2和CDR3；或其在CDR区中包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；

[0181] (5)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:57、153和249的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:58、154和250的轻链CDR1、CDR2和CDR3；或其在CDR区中包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；

[0182] (6)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:59、155和251的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:60、156和252的轻链CDR1、CDR2和CDR3；或其在CDR区中包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；

[0183] (7)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:62、158和254的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:76、172和268的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0184] (8)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:63、159和255的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、173和269的轻链CDR1、CDR2和CDR3；或其在CDR区中包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；

[0185] (9)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:64、160和256的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、174和270的轻链CDR1、CDR2和CDR3；或其在CDR区中包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；

[0186] (10)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:65、161和257的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:79、175和271的轻链CDR1、CDR2和CDR3；或其在CDR区中包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；

[0187] (11)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:65、161和257的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:76、172和268的轻链CDR1、CDR2和CDR3；或其在CDR区中包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；

[0188] (12)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、182和278的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:56、152和248的轻链CDR1、CDR2和CDR3；或其在CDR区中包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体；并且

[0189] (13)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、183和279的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:56、152和248的轻链CDR1、CDR2和CDR3；或其在CDR区中包含至多约3个(诸如约1、2或3个)氨基酸置换的变体。

[0190] 在某些实施方案中，根据上述分离的抗CD47抗体中的任一种，所述抗体具有下列中的任一种：

[0191] (1)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:49、145和241的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:50、146和242的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0192] (2)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:51、147和243的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:52、148和244的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0193] (3)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:53、149和245的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:54、150和246的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0194] (4)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:55、151和247的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:56、152和248的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0195] (5)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:57、153和249的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:58、154和250的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0196] (6)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:59、155和251的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:60、156和252的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0197] (7)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:62、158和254的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:76、172和268的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0198] (8)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:63、159和255的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:77、173和269的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0199] (9)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:64、160和256的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:78、174和270的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0200] (10)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:65、161和257的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:79、175和271的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0201] (11)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:65、161和257的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:76、172和268的轻链CDR1、CDR2和CDR3；

[0202] (12)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:86、182和278的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:56、152和248的轻链CDR1、CDR2和CDR3；并且

[0203] (13)V_H包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:87、183和279的重链CDR1、CDR2和CDR3序列，并且V_L包含分别具有氨基酸序列SEQ ID NO:56、152和248的轻链CDR1、CDR2和CDR3。

[0204] 在某些实施方案中，本公开提供了包含选自SEQ ID NO:349、351、353、355、357、359、361-373、380-383、388-392的可变重链以及选自SEQ ID NO:350、352、354、356、358、360、374-379、384-387和393-396的可变轻链的抗CD47抗体。在某些实施方案中，抗CD47抗体包含与SEQ ID NO:349、351、353、355、357、359、361-373、380-383、388-392中的至少一者示出的序列有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更大的同一性的可变重链，以及与SEQ ID NO:350、352、354、356、358、360、374-379、384-387和393-396中的至少一者示出的序列有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更大的同一性的可变轻链。

[0205] 本文所提供的抗CD47抗体表现出抑制活性，例如，通过抑制CD47的表达(例如，抑制CD47的细胞表面表达)、活性和/或信号传导，或者通过干扰CD47与SIRPα之间的相互作用。本文所提供的抗体在结合到CD47(例如，人CD47)、或以其他方式与CD47(例如，人CD47)相互作用时，完全或部分地降低或以其他方式调控CD47的表达或活性。在抗体与人CD47多肽和/或肽之间相互作用时，CD47的生物学功能得到完全、显著或部分的减小或调控。

[0206] 当在抗体存在下CD47表达或活性的水平与不存在相互作用(例如，与本文所述的抗体结合)的情况下的CD47表达或活性的水平相比降低至少95％，例如96％、97％、98％、99％或100％时，认为抗体完全抑制了CD47的表达或活性。

[0207] 当在CD47抗体存在下CD47表达或活性的水平与不存在同本文所述的抗CD47抗体结合的情况下的CD47表达或活性的水平相比降低至少50％，例如55％、60％、75％、80％、85％或90％时，认为抗CD47抗体显著抑制了CD47的表达或活性。当在抗体存在下CD47表达或活性的水平与不存在相互作用(例如，与本文所述的抗体结合)的情况下的CD47表达或活性的水平相比降低的百分比小于95％，例如，降低了10％、20％、25％、30％、40％、50％、60％、75％、80％、85％或90％时，认为抗体部分抑制了CD47的表达或活性。

[0208] 足以治疗或预防受试者中的癌症的抗体量为例如足以减少CD47信号传导的量。例

如,足以治疗或预防受试者中的癌症的抗体量为足以减小巨噬细胞中由CD47/SIRPα信号传导轴中的CD47/SIRPα相互作用所产生的吞噬作用抑制信号,即,所公开的抗体促进巨噬细胞介导的CD47表达细胞的吞噬作用的量。

[0209] 如本文所用,与巨噬细胞中由CD47/SIRPα信号传导轴中的CD47/SIRPα相互作用所产生的吞噬作用抑制信号相关的术语"减小"是指在所公开的抗CD47抗体存在下CD47信号传导减弱。当在所公开的抗CD47抗体存在下CD47信号传导的水平与CD47信号传导的对照水平(即,不存在该抗体时CD47信号传导的水平)相比降低的百分比大于或等于5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或100%时,CD47介导的信号传导减弱。使用多种标准技术中的任一种测量CD47信号传导的水平,诸如,作为非限制性实例,测量下游基因激活,和/或响应于CD47激活的荧光素酶报告基因测定。本领域的技术人员将会知道,CD47信号传导的水平可以使用多种测定法来测量,包括例如可商购获得的试剂盒。

[0210] 在一些实施方案中,所公开的抗CD47抗体或其免疫活性片段是IgG同种型。在一些实施方案中,抗体的恒定区具有人IgG_1同种型,具有氨基酸序列:

[0211] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:408)

[0212] 在一些实施方案中,人IgG_1恒定区在氨基酸Asn297(加框,Kabat编号)处修饰,以防止抗体的糖基化,例如Asn297Ala(N297A)。在一些实施方案中,抗体的恒定区在氨基酸Leu235(Kabat编号)处修饰,以改变Fc受体相互作用,例如Leu235Glu(L235E)或Leu235Ala(L235A)。在一些实施方案中,抗体的恒定区在氨基酸Leu234(Kabat编号)处修饰,以改变Fc受体相互作用,例如Leu234Ala(L234A)。在一些实施方案中,抗体的恒定区在氨基酸234和235处都被改变,例如Leu234Ala和Leu235Ala(L234A/L235A)(Kabat等人1991年出版的Sequences of Proteins of Immunological Interest的EU索引)。

[0213] 在一些实施方案中,抗体的恒定区具有人IgG_2同种型,具有氨基酸序列:

[0214] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:409)

[0215] 在一些实施方案中,人IgG_3恒定区在氨基酸Asn297(加框,Kabat编号)处修饰,以防止抗体的糖基化,例如Asn297Ala(N297A)。在一些实施方案中,人IgG_3恒定区在氨基酸435处修饰,以延长半衰期,例如Arg435His(R435H)(Kabat等人1991年出版的Sequences of Proteins of Immunological Interest的EU索引)。

[0216] 在一些实施方案中,抗体的恒定区具有人IgG_4同种型,具有氨基酸序列:

[0217] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:410)

[0218] 在一些实施方案中，人IgG_4恒定区在铰链区内修饰，以防止或减少链交换，例如，Ser228Pro(S228P)。在其他实施方案中，人IgG_4恒定区在氨基酸235处修饰，以改变Fc受体相互作用，例如，Leu235Glu(L235E)。在一些实施方案中，人IgG_4恒定区在铰链内和氨基酸235处修饰，例如Ser228Pro和Leu235Glu(S228P/L235E)，具有氨基酸序列：

[0219] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:411)

[0220] 在一些实施方案中，修饰人IgG恒定区以增强FcRn结合。增强与FcRn结合的Fc突变的实例为Met252Tyr、Ser254Thr、Thr256Glu(分别是M252Y、S254T、T256E)(Kabat编号，Dall'Acqua等人，2006/.Biol Chem，第281卷第33期，23514-23524)、或Met428Leu和Asn434Ser(M428L、N434S)(Zalevsky等人，2010Nature Biotech，第28卷第2期，157-159)(Kabat等人1991年出版的Sequences of Proteins of Immunological Interest的EU索引)。在一些实施方案中，修饰人IgG恒定区以改变抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)，例如，下列文献中所述的氨基酸修饰：Natsume等人，2008 Cancer Res,68(10):3863-72;Idusogie等人，2001 J Immunol,166(4):2571-5;Moore等人，2010 mAbs,2(2):181-189;Lazar等人，2006 PNAS,103(11):4005-4010;Shields等人，2001 JBC, 276(9):6591-6604;Stavenhagen等人，2007 Cancer Res,67(18):8882-8890;Stavenhagen等人，2008 Advan.Enzyme Regul.,48:152-164;Alegre等人，1992 J Immunol,148:3461-3468;在Kaneko和Niwa，2011Biodrugs,25(1):1-11中综述。

[0221] 在一些实施方案中，修饰人IgG恒定区以诱导异源二聚化。例如，在CH3结构域内的Thr366处具有氨基酸修饰的情况下，当用较庞大的氨基酸(例如Try(T366W))替换时，可以优先与具有氨基酸修饰的第二CH3结构域配对，以分别减小位置Thr366、Leu368和Tyr407处的庞大氨基酸，例如Ser、Ala和Val(T366S/L368A/Y407V)。通过引入二硫键可以进一步稳定经由CH3修饰实现的异源二聚化，例如通过在相反的CH3结构域上将Ser354改变为Cys(S354C)并将Y349改变为Cys(Y349C)(在Carter,2001 Journal of Immunological Methods,248:7-15中综述)。

[0222] 在一些实施方案中，所公开的抗CD47抗体包含选自由SEQ ID NO:349、351、353、355、357、359、361-373、380-383、388-392组成的组的可变重链区(V_H)链区。所公开的抗CD47抗体任选地包含选自由SEQ ID NO:350、352、354、356、358、360、374-379、384-387和393-396的序列组成的组的可变轻链区(V_L)可变轻(V_L)链区。在一些实施方案中，所公开的抗CD47抗体包含选自由SEQ ID NO:349、351、353、355、357、359、361-373、380-383、388-392的序列组成的组的V_H链区，以及选自由SEQ ID NO:350、352、354、356、358、360、374-379、384-387和393-396的序列组成的组的V_L链区。所公开的抗体还包括这样的抗体：它们具有与SEQ ID NO:349、351、353、355、357、359、361-373、380-383、388-392中的至少一者示出的

序列有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更大的同一性的可变重链，以及与SEQ ID NO:350、352、354、356、358、360、374-379、384-387和393-396中的至少一者示出的序列有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或更大的同一性的可变轻链。

[0223] 在其他实施方案中，所公开的抗CD47抗体包含与V_L区配对的V_H区，V_H区以SEQ ID NO:349、351、353、355、357、359、361-373、380-383、388-392中的任一者提供，且V_L区以SEQ ID NO:350、352、354、356、358、360、374-379、384-387和393-396中的任一者提供。

[0224] 在其他实施方案中，所公开的抗CD47抗体包含与V_L区配对的V_H区，V_H区以SEQ ID NO:349、351、353、355、357、359、361-373、380-383、388-392中的任一者提供，且V_L区以SEQ ID NO:350、352、354、356、358、360、374-379、384-387以及393-396中的任一者提供。

[0225] 在某些实施方案中，所公开的抗CD47抗体以头对侧的取向结合到CD47，该取向将重链定位在CD47表达细胞的膜附近，而轻链封闭CD47上的SIRPα结合位点。在其他实施方案中，所公开的抗CD47抗体以头对侧的取向结合到CD47，该取向将轻链定位在CD47表达细胞的膜附近，而重链封闭CD47上的SIRPα结合位点。

[0226] 还提供了分离的抗体或其免疫学活性片段，所述抗体或片段与本文所述的CD47抗体竞争，以防止CD47与SIRPα相互作用。

[0227] 本文所述的单克隆抗体能够结合CD47、抑制SIRPα与CD47结合、减弱CD47-SIRPα介导的信号传导、促进肿瘤细胞的吞噬作用，并且抑制肿瘤生长和/或迁移。例如，使用本文在实施例中描述的细胞测定法来测定抑制作用。

[0228] 本文所述的示例性抗体包括鼠CD47抗体，98E2E12、107F11F10和108C10A6的嵌合形式，以及108C10A6的人源化变体。

[0229] 本公开的示例性单克隆抗体包括例如具有可变重链区(V_H)和/或可变轻(V_L)链区的鼠抗体，如下面的序列所示。

[0230] SEQ ID NO:349-55F2C4-VH

[0231] QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKASGYSFTNYWMHWMKQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLNQQFKDKATLAVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCARLGRYYFDYWGQGTTLTVSS

[0232] SEQ ID NO:350-55F2C4-VL

[0233] NIVMTQSPKSMYVSVGERVTLICRASEIVGTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSRSATDFSLTISNVQAEDLADYLCGQSYDSPYTFGGGTKLEIK

[0234] SEQ ID NO:351-98E2E7/98E2E12-VH

[0235] QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKASGYSFTNHWMHWMKQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLNQQFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVFYCARLGRYYFDYWGQGTTLTVSS

[0236] SEQ ID NO:352-98E2E7/98E2E12-VL

[0237] NIVMTQSPKSMSVSVGERVTLSCRASDIVGTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSRSATDFSLTISNVQAEDLADYLCGQSYDSPYTFGGGTKLEIK

[0238] SEQ ID NO:353-98G5F6/98G5F11-VH

[0239] QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKASGYSFTNYWMHWMKQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLNQQFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCARLGRYYFDFWGQGTTLTVSS

[0240] SEQ ID NO:354-98G5F6/98G5F11-VL

[0241] NIVMTQSPKSMSVSVGERVTLSCRASEIVGTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRFTGVPDRFTGSRSATDFSLTISNVQAEDLADYLCGQSYDSPYTFGGGTKLEIK

[0242] SEQ ID NO:355-107F11B11/107F11C4/107F11F10-VH

[0243] EVQLQQSGAEFVKPGASVKLSCTASGFNIEDTYMHWVKQRPEQGLEWIGMIDPANGKTKYGPRFQDKATVTADTSSNTANLQLSSLTSEDTAVYYCADGIGYYVGAMDYWGQGTSVTVSS

[0244] SEQ ID NO:356-107F11B11/107F11C4/107F11F10-VL

[0245] DIQMNQSPSSLSASLGDTITITCHASQNINVWLSWYQQKPGNIPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYCQQGHSYPYTFGGGTKLEIK

[0246] SEQ ID NO:357-108C10A6/108C10F5-VH

[0247] QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTSGYSFTHHWIHWMKQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLSQKFKDKATLTVDASSSTAYMQLNSPTSEDSALYFCARLGRYYFDYWGQGTTLTVSS

[0248] SEQ ID NO:358-108C10A6/108C10F5-VL

[0249] NIVMTQSPRSMSMSVGERVTLSCKASENVGTYISWYQQKPDQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISTVQAEDLADYHCGESYGHLYTFGGGTKLEIK

[0250] SEQ ID NO:359-112E5D9/112E5F2/112E5H7-VH

[0251] QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKASGYSFTNNWMHWMKQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLNQQFRDKATLTVDKTSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCARLGRYYFDYWGLGTTLTVSS

[0252] SEQ ID NO:360-112E5D9/112E5F2/112E5H7-VL

[0253] NIVMTQSPKSMSVSVGERVTMNCRASEIVGTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGAFNRYTGVPDRFTGSRSGTDFSLNISNVQAEDLADYLCGQSYDSPYTFGGGTKLEIK

[0254] 示例性的所公开抗CD47单克隆抗体包括例如具有可变重链区(V_H)和/或可变轻(V_L)链区的嵌合抗体,如下面的序列所示。

[0255] SEQ ID NO:397-108C10A6_VH-huIgG1CH

[0256] QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTSGYSFTHHWIHWMKQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLSQKFKDKATLTVDASSSTAYMQLNSPTSEDSALYFCARLGRYYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0257] SEQ ID NO:398-108C10A6_VL-hIgKCL

[0258] NIVMTQSPRSMSMSVGERVTLSCKASENVGTYISWYQQKPDQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISTVQAEDLADYHCGESYGHLYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0259] SEQ ID NO:404-98E2E12_VH-huIgG1CH

[0260] QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKASGYSFTNHWMHWMKQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLNQQFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVFYCARLGRYYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI

AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0261] SEQ ID NO:405-98E2E12_VL-hIgKCL

[0262] NIVMTQSPKSMSVSVGERVTLSCRASDIVGTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSRSAT DFSLTISNVQAEDLADYLCGQSYDSPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0263] SEQ ID NO:406-107F11F10-VH-huIgG1CH

[0264] EVQLQQSGAEFVKPGASVKLSCTASGFNIEDTYMHWVKQRPEQGLEWIGMIDPANGKTKYGPRFQDKAT VTADTSSNTANLQLSSLTSEDTAVYYCADGIGYYVGAMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0265] SEQ ID NO:407-107F11F10-VL-hIgKCL

[0266] DIQMNQSPSSLSASLGDTITITCHASQNINVWLSWYQQKPGNIPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGT GFTLTISSLQPEDIATYYCQQGHSYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0267] 示例性的所公开抗CD47抗体包括例如具有可变重链区(V_H)和/或可变轻(V_L)链区的人源化抗体,如下面的序列所示。

[0268] SEQ ID NO:366-108VH1

[0269] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWVRQAPGQGLEWMGMIDPSDSETRLSQKFKDRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGTTVTVSS

[0270] SEQ ID NO:367-108VH2

[0271] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWMRQAPGQGLEWIGMIDPSDSETRLSQKFKDRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLGRYYFDYWGQGTTVTVSS

[0272] SEQ ID NO:368-108VH3

[0273] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWMRQAPGQGLEWIGMIDPSDSETRLSQKFKDRAT LTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLGRYYFDYWGQGTTVTVSS

[0274] SEQ ID NO:369-108Vha

[0275] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGYSFTHHWIHWMKQAPGQGLEWIGMIDPSDSETRLSQKFKDKAT LTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLGRYYFDYWGQGTTVTVSS

[0276] SEQ ID NO:373-108VH4.M4

[0277] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWVRQAPGQGLEWMGMIDASDSETRLSQKFKDRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGTTVTVSS

[0278] SEQ ID NO:377-108VL1.M1

[0279] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENVGTYISWYQQKPGQAPRLLIYGASNRYTGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYYCGESYGHLYTFGGGTKVEIK

[0280] SEQ ID NO:378-108VL2.M1

[0281] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENVGTYISWYQQKPGQAPRLLIYGASNRYTGVPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYHCGESYGHLYTFGGGTKVEIK

[0282] SEQ ID NO:379-108VL3.M1

[0283] EIVLTQSPATLSLSPGERVTLSCRASENVGTYISWYQQKPGQAPRLLIYGASNRYTGVPARFSGSGSGT DFTLTISSVEPEDFAVYHCGESYGHLYTFGGGTKLEIK

[0284] SEQ ID NO:399-108VH4.M4-huIgG1

[0285] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWVRQAPGQGLEWMGMIDASDSETRLSQKFKDRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0286] SEQ ID NO:400-108VH4.M4-hIgG2

[0287] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWVRQAPGQGLEWMGMIDASDSETRLSQKFKDRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVEC PPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS VLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0288] SEQ ID NO:401-108VH4.M4-hIgG4PE

[0289] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWVRQAPGQGLEWMGMIDASDSETRLSQKFKDRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0290] SEQ ID NO:403-108VH4.M4-hIgG4P

[0291] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWVRQAPGQGLEWMGMIDASDSETRLSQKFKDRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0292] SEQ ID NO:402-108VL1.M1-hIgKCL

[0293] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENVGTYISWYQQKPGQAPRLLIYGASNRYTGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYYCGESYGHLYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0294] SEQ ID NO:381-107VH1

[0295] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIEDTYMHWVRQAPGQGLEWMGMIDPANGKTKYGPRFQDRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGIGYYVGAMDYWGQGTTVTVSS

[0296] SEQ ID NO:382-107VH2

[0297] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIEDTYMHWVRQAPGQGLEWIGMIDPANGKTKYGPRFQDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCADGIGYYVGAMDYWGQGTTVTVSS

[0298] SEQ ID NO:383-107VH3

[0299] EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIEDTYMHWVRQAPGQGLEWIGMIDPANGKTKYGPRFQDRATVTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCADGIGYYVGAMDYWGQGTTVTVSS

[0300] SEQ ID NO:385-107VL1

[0301] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHSYPYTFGGGTKVEIK

[0302] SEQ ID NO:386-107VL1-M1

[0303] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHSYPYTFGGGTKVEIK

[0304] SEQ ID NO:387-107VL2.M1

[0305] DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQKPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGHSYPYTFGGGTKLEIK

[0306] 可以使用本领域已知的任何合适的程序来制备针对CD47,或针对其衍生物、片段、类似物同源物或直系同源物的单克隆抗体。(参见例如Antibodies:A Laboratory Manual,Harlow E和Lane D,1988,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY)。完全人抗体是其中轻链和重链两者的整个序列(包括CDR)来自人基因的抗体分子。此类抗体在本文中称为“人抗体”或“完全人抗体”。例如,使用下文提供的实施例中所描述的程序制备人单克隆抗体。也可以通过使用下列技术来制备人单克隆抗体:三体瘤(trioma)技术;人B细胞杂交瘤技术(Kozbor等人,1983Immunol Today 4:72);以及用于产生人单克隆抗体的EBV杂交瘤技术(Cole等人,1985In:MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY,Alan R.Liss,Inc.,第77至96页)。可以利用人单克隆抗体,并且可以通过使用人杂交瘤(Cote等人,1983.Proc Natl Acad Sci USA 80:2026-2030)或通过用埃巴二氏病毒(Epstein Barr Virus)在体外转化人B细胞(Cole等人,1985MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY,Alan R.Liss,Inc.,第77至96页)来产生人单克隆抗体。

[0307] 人CD47的DNA序列是本领域已知的。人CD47的DNA序列作为SEQ ID NO:412提供。

[0308] 抗体可以通过熟知的技术来纯化,诸如使用蛋白A或蛋白G的亲和层析法,该亲和层析法主要提供免疫血清的IgG级分。随后,或作为替代,可以将作为所寻求的免疫球蛋白靶标的特异性抗原或其表位固定在柱上,以通过免疫亲和层析法将该免疫特异性抗体纯化。免疫球蛋白的纯化例如由D.Wilkinson(The Scientist,The Scientist,Inc.(Philadelphia PA)出版,第14卷,第8期(2000年4月17日),第25至28页)讨论。

[0309] 调控、阻断、抑制、减小、拮抗、中和或以其他方式干扰CD47和/或CD47/SIRPα介导的细胞信号传导的单克隆抗体例如通过用膜结合的和/或可溶的CD47(诸如,人CD47,或者其免疫原性片段、衍生物或变体)使动物免疫而生成。

[0310] 作为替代,使用由含有编码CD47的核酸分子的载体转染的细胞免疫动物,使得CD47表达并与转染细胞的表面相关联。作为替代,通过筛选含有抗体或抗原结合结构域序列的文库来获得抗体,以结合到CD47。该文库例如随着蛋白质或肽融合到在组装的噬菌体颗粒的表面上表达的噬菌体外壳蛋白、以及噬菌体颗粒内包含的编码DNA序列,而在噬菌体

中制备(即“噬菌体展示文库”)。然后筛选由骨髓瘤/B细胞融合产生的杂交瘤对CD47的反应性。

[0311] 例如,使用杂交瘤方法来制备单克隆抗体,诸如Kohler和Milstein,Nature,256:495(1975)所述的方法。在杂交瘤方法中,典型地用免疫剂免疫小鼠、仓鼠或其他适当的宿主动物,以引发产生或能够产生将特异性结合到免疫剂的抗体的淋巴细胞。作为替代,可以在体外免疫淋巴细胞。

[0312] 免疫剂典型地将包括蛋白抗原、其片段或其融合蛋白。通常,如果需要人源细胞,则使用外周血淋巴细胞,而如果需要非人哺乳动物来源的细胞,则使用脾细胞或淋巴结细胞。然后使用合适的融合剂诸如聚乙二醇将淋巴细胞与永生化细胞系融合,以形成杂交瘤细胞(Coding,Monoclonal Antibodies:Principles and Practice,Academic Press,(1986),第59至103页)。永生化细胞系通常是转化的哺乳动物细胞,特别是来自啮齿动物、牛和人的骨髓瘤细胞。通常采用大鼠或小鼠的骨髓瘤细胞系。杂交瘤细胞可以在合适的培养基中培养,该培养基优选地含有抑制未融合的永生化细胞生长或存活的一种或多种物质。例如,如果亲本细胞缺乏次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶(HGPRT或HPRT),则杂交瘤的培养基典型地将包含次黄嘌呤、氨基喋呤和胸苷(“HAT培养基”),这些物质阻止HGPRT缺陷细胞生长。

[0313] 可以使用这样的永生化细胞系,所述永生化细胞系有效融合、通过选择的抗体产生细胞支持抗体的稳定高水平表达,并且对诸如HAT培养基的培养基敏感。可以使用的其他永生化细胞系是鼠骨髓瘤细胞系,这些细胞系可以例如从Salk Institute Cell Distribution Center,San Diego,California和American Type Culture Collection,Manassas,Virginia获得。还已经描述了人骨髓瘤细胞系和小鼠-人杂合骨髓瘤细胞系用于制备单克隆抗体。(Kozbor,J.Immunol.,133:3001(1984);Brodeur等人,Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications,Marcel Dekker,Inc.,New York,(1987),第51至63页))。

[0314] 然后可以测定培养杂交瘤细胞的培养基中是否存在针对抗原的单克隆抗体。优选地,由杂交瘤细胞产生的单克隆抗体的结合特异性通过免疫沉淀或通过体外结合测定法(诸如放射免疫测定法(RIA)或酶联免疫吸附测定法(ELISA))测定。此类技术和测定法在本领域中是已知的。单克隆抗体的结合亲和力可以例如通过Munson和Pollard Anal.Biochem.,107:220(1980)的斯卡查德分析(Scatchard analysis)来测定。另外,在单克隆抗体的治疗应用中,重要的是鉴定对靶抗原具有高度特异性和高结合亲和力的抗体。

[0315] 在鉴定出所需的杂交瘤细胞之后,克隆可以通过有限稀释程序进行亚克隆,采用标准方法培养。(Coding,Monoclonal Antibodies:Principles and Practice,Academic Press,(1986),第59至103页)。用于此目的的合适培养基包括例如杜氏改良伊格尔培养基(Dulbecco’s Modified Eagle’s Medium)和RPMI-1640培养基。作为替代,杂交瘤细胞可以在哺乳动物中作为腹水生长。

[0316] 亚克隆所分泌的单克隆抗体可以通过常规的免疫球蛋白纯化程序(诸如蛋白A-琼脂糖凝胶、羟基磷灰石层析、凝胶电泳、透析或亲和层析)从培养基或腹水液中分离或纯化。

[0317] 单克隆抗体也可以通过重组DNA方法制备,诸如美国专利号4,816,567中描述的那些。编码所公开的单克隆抗体的DNA可以使用常规程序容易分离和测序(例如,通过使用能

够与编码鼠抗体的重链和轻链的基因特异性结合的寡核苷酸探针)。产生所公开的抗体的杂交瘤细胞充当这种DNA的极佳来源。一旦DNA分离,就可将其置于表达载体中,然后将表达载体转染到宿主细胞诸如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、人胚肾(HEK)293细胞、猿猴COS细胞、PER.C6®、NSO细胞、SP2/0、YB2/0、或者不以其他方式产生免疫球蛋白的骨髓瘤细胞中,以在重组宿主细胞中获得单克隆抗体的合成。还可以修饰DNA,例如,通过用人重链恒定结构域和轻链恒定结构域的编码序列置换同源的鼠序列(参见美国专利号4,816,567;Morrison,Nature 368,812-13(1994)),或者通过将非免疫球蛋白多肽的编码序列的全部或一部分共价连接到免疫球蛋白编码序列。这种非免疫球蛋白多肽可以置换所公开抗体的恒定结构域,或者可以置换所公开抗体的一个抗原结合位点的可变结构域以产生嵌合二价抗体。

[0318] 本文所公开的抗体包括完全人抗体或人源化抗体。这些抗体适合于对人施用,而不引起人对所施用的免疫球蛋白的免疫应答。

[0319] 抗CD47抗体例如使用下文提供的实施例中所描述的程序产生。例如,使用小鼠中的经修饰免疫策略和随后的杂交瘤产生来鉴定所公开的抗CD47抗体。

[0320] 在替代性方法中,例如使用选择仅含有人序列的抗体的噬菌体展示方法来开发抗CD47抗体。这些方法在本领域中(例如在WO92/01047和美国专利号6,521,404中)是熟知的。在该方法中,使用天然或重组来源的cd47或其片段来筛选携带轻链和重链的随机对的噬菌体的组合文库。在另一种方法中,抗CD47抗体可以通过这样一种方法产生:其中该方法的至少一个步骤包括用人CD47蛋白免疫转基因的非人动物。在该方法中,该异种非人动物的内源性重链和/或κ轻链基因座中的一些已被禁用,并且不能出现响应于抗原而生成编码免疫球蛋白的基因所需的重排。此外,至少一个人重链基因座和至少一个人轻链基因座已经稳定地转染到动物中。因此,响应于所施用的抗原,人基因座重排以提供编码对抗原具有免疫特异性的人可变区的基因。因此,在免疫后,xenomouse产生分泌完全人免疫球蛋白的B细胞。

[0321] 本领域熟知用于产生异种非人动物的多种技术。例如,参见美国专利号6,075,181和6,150,584。这种一般策略使用1994年公布的第一XenoMouse™菌株得到证实。参见Green等人,Nature Genetics 7:13-21(1994)。还可参见美国专利号6,162,963、6,150,584、6,114,598、6,075,181和5,939,598,以及日本专利号3 068 180 B2、3 068 506 B2和3 068 507 B2,以及欧洲专利号EP 0 463 151 B 1和国际专利申请号WO 94/02602、WO 96/34096、WO 98/24893、WO 00/76310及相关的家族成员。

[0322] 在替代性方法中,其他人已经利用了“小基因座(minilocus)”方法,其中通过包含来自Ig基因座的片段(单个基因)来模拟外源Ig基因座。因此,一个或多个VH基因、一个或多个DH基因、一个或多个JH基因、mu恒定区和第二恒定区(优选γ恒定区)被形成用于插入动物中的构建体。参见例如美国专利号5,545,806、5,545,807、5,591,669、5,612,205、5,625,825、5,625,126、5,633,425、5,643,763、5,661,016、5,721,367、5,770,429、5,789,215、5,789,650、5,814,318、5,877;397、5,874,299、6,023,010和6,255,458;欧洲专利号0 546 073B1;以及国际专利申请号WO 92/03918、WO 92/22645、WO 92/22647、WO 92/22670、WO 93/12227、WO 94/00569、WO 94/25585、WO 96/14436、WO 97/13852和WO 98/24884及相关的家族成员。

[0323] 还已经证实了从小鼠中生成人抗体，其中通过微细胞融合，已经引入了大片染色体或整个染色体。参见欧洲专利申请号773 288和843961。人抗小鼠抗体(HAMA)应答已经引领该行业制备嵌合人源化抗体或其他人源化抗体。虽然嵌合抗体具有人恒定区和免疫可变区，但预期将观察到某些人抗嵌合抗体(HACA)应答，特别是在抗体慢性利用或多剂量利用的情况下。因此，本公开提供了针对CD47的完全人抗体，以消除或以其他方式减轻对HAMA或HACA应答的担忧和/或影响。

[0324] 产生免疫原性降低的抗体还经由使用适当文库的人源化技术、嵌合化技术和展示技术来实现。应当理解，可以使用本领域熟知的技术将鼠抗体或来自其他物种的抗体人源化或灵长类化。参见例如Winter和Harris Immunol Today 14:43 46(1993)，以及Wright等人，Crit,Reviews in Immunol.12125-168(1992)。可以通过重组DNA技术对目标抗体进行工程改造，以用对应的人序列置换CH1、CH2、CH3、铰链结构域和/或框架结构域(参见WO 92102190和美国专利号5,530,101、5,585,089、5,693,761、5,693,792、5,714,350和5,777,085)。另外，Ig cDNA用于构建嵌合免疫球蛋白基因的用途是本领域已知的(Liu等人，P.N.A.S.84:3439(1987)和J.Immunol.139:3521(1987))。从产生抗体的杂交瘤或其他细胞中分离mRNA并用于产生cDNA。可以使用特异性引物通过聚合酶链式反应扩增目标cDNA(美国专利号4,683,195和4,683,202)。作为替代，制备并筛选文库以分离目标序列。然后将编码抗体可变区的DNA序列融合到人恒定区序列。人恒定区基因的序列可以在Kabat等人，(1991)Sequences of Proteins of immunological Interest,N.I.H.出版物编号91-3242中找到。人C区基因可容易地从已知克隆获得。对同种型的选择将由期望的效应子功能(诸如补体固定，或抗体依赖性细胞毒性中的活性)指导。优选的同种型是IgG_1、IgG_2、IgG_3和IgG_4。可以使用人轻链恒定区中的任一种，κ或λ。然后通过常规方法表达嵌合的人源化抗体。

[0325] 抗体片段，诸如Fv、$F(ab')_2$和Fab可以通过切割完整蛋白质(例如，通过蛋白酶切割或化学切割)来制备。作为替代，设计出截短的基因。例如，编码$F(ab')_2$片段的一部分的嵌合基因将包括编码H链的CHI结构域和铰链区的DNA序列，接着是用于产生截短分子的翻译终止密码子。

[0326] H区、L区和J区的共有序列可以用于设计用作引物的寡核苷酸，以将可用的限制性位点引入到J区中，以便随后将V区区段连接到人C区区段。可以通过定点诱变修饰C区cDNA，以将限制性位点置于人序列中的类似位置处。

[0327] 表达载体包括质粒、逆转录病毒、YAC、EBV衍生的附加体，等等。适宜的载体是编码功能完整的人C_H或C_L免疫球蛋白序列的载体，其中适当的限制性位点被工程改造，使得可以容易地插入和表达任何V_H序列或V_L序列。在此类载体中，剪接通常发生在插入的J区中的剪接供体位点与人C区之前的剪接受体位点之间，以及出现于人C_H外显子内的剪接区处。聚腺苷酸化和转录终止发生在编码区下游的天然染色体位点处。得到的嵌合抗体可以与任何强启动子连接，所述强启动子包括逆转录病毒LTR，例如SV-40早期启动子(Okayama等人，Mol.Cell.Bio.3:280(1983))、劳氏肉瘤病毒(Rous sarcoma virus)LTR(Gorman等人，P.N.A.S.79:6777(1982))和莫洛尼鼠(Moloney murine)白血病病毒LTR(Grosschedl等人，Cell 41:885(1985))。另外，可以使用天然的Ig启动子等。

[0328] 此外，可以使用本领域熟知的技术，通过展示类型技术产生人抗体或来自其他物

种的抗体，所述展示类型技术包括但不限于噬菌体展示技术、逆转录病毒展示技术、核糖体展示技术和其他技术，并且所得的分子可以经受附加的成熟，诸如亲和力成熟，因为此类技术是本领域熟知的。Wright等人，Crit,Reviews in Immunol.12125-168(1992)；Hanes和Pluckthun,PNAS USA 94:4937-4942(1997)(核糖体展示)；Parmley和Smith,Gene 73:305-318(1988)(噬菌体展示)，Scott,TIBS,第17卷，241-245(1992)；Cwirla等人，PNAS USA 87:6378-6382(1990)；Russel等人，Nucl.Acids Research 21:1081-1085(1993)；Hoganboom等人，Immunol.Reviews 130:43-68(1992)；Chiswell和McCafferty,TIBTECH;10:80-8A(1992)；以及美国专利号5,733,743。如果利用展示技术来产生非人的抗体，则可以如上所述将此类抗体人源化。

[0329] 使用这些技术，可以产生针对CD47表达细胞、CD47的可溶形式、它们的表位或肽以及它们的表达文库的抗体(参见例如美国专利号5,703,057)，之后可以如上所述筛选这些抗体的本文所述活性。

[0330] 所公开的抗CD47抗体可以由含有DNA区段(诸如编码上述单链抗体的DNA区段)的载体表达。可以使用任何合适的载体。

[0331] 这些可以包括载体、脂质体、裸DNA、佐剂辅助的DNA、基因枪、导管等。载体包括化学缀合物，诸如WO 93/64701中所述，这些化学缀合物具有靶向部分(例如，细胞表面受体的配体)与核酸结合部分(例如，聚赖氨酸)；病毒载体(例如，DNA或RNA病毒载体)；融合蛋白，诸如PCT/US95/02140(WO 95/22618)中所述，这些融合蛋白是含有靶部分(例如，对靶细胞有特异性的抗体)与核酸结合部分(例如，鱼精蛋白)的融合蛋白；质粒、噬菌体等。这些载体可以是染色体载体、非染色体载体或合成载体。

[0332] 示例性载体包括病毒载体、融合蛋白与化学缀合物。逆转录病毒载体包括莫洛尼鼠白血病病毒。可以使用DNA病毒载体。这些载体包括痘病毒载体，诸如天花病毒载体或禽痘病毒载体、疱疹病毒载体诸如单纯疱疹I病毒(HSV)载体(参见Geller、A.I.等人，J.Neurochem,64:487(1995)；Lim,F.等人，DNA Cloning:Mammalian Systems,D.Glover编辑(Oxford Univ.Press,Oxford England)(1995)；Geller,A.I.等人，Proc Natl.Acad.Sci.:U.S.A.90:7603(1993)；Geller,A.I.等人，Proc Natl.Acad.Sci USA 87:1149(1990)，腺病毒载体(参见LeGal LaSalle等人，Science,259:988(1993)；Davidson等人，Nat.Genet 3:219(1993)；Yang等人，J.Virol.69:2004(1995)以及腺相关病毒载体(参见Kaplitt、M.G.等人，Nat.Genet.8:148(1994)。

[0333] 痘病毒载体将基因引入细胞质中。禽痘病毒载体仅引起核酸的短期表达。腺病毒载体、腺相关病毒载体和单纯疱疹病毒(HSV)载体优选地用于将核酸引入神经细胞中。腺病毒载体引起的表达期(约2个月)比腺相关病毒引起的表达期(约4个月)短，后者进而比HSV载体引起的表达期短。选择的特定载体将取决于靶细胞和正在治疗的疾患。可以通过标准技术例如，感染、转染、转导或转化来引入。基因转移模式的实例包括例如裸DNA、CaP04沉淀、DEAE葡聚糖、电穿孔、原生质体融合、脂质转染、细胞显微注射和病毒载体。

[0334] 载体可以用于靶向基本上任何所需的靶细胞。例如，立体定位注射可以用于将载体(例如，腺病毒、HSV)引导到所需位置。此外，可以使用微泵输注系统(诸如SynchroMed输注系统)通过脑室内(icv)输注来递送颗粒。已经证明基于整体流(称为对流)的方法在将大分子递送到大脑的延伸区域方面是有效的，并且该方法可以用于将载体递送到靶细胞。(参

见Bobo等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91:2076-2080(1994);Morrison等人,Am.J.Physiol.266:292-305(1994))。可以使用的其他方法包括导管、静脉内注射、肠胃外注射、腹膜内注射和皮下注射,以及口服或其他已知的施用途径。

[0335] 这些载体可以用于表达可以按多种方式使用的大量抗体。例如,用于检测样品中CD47的存在。该抗体还可以用于尝试结合并破坏CD47-和/或CD47/SIRPα相互作用以及CD47/SIRPα介导的信号传导。

[0336] 提供了携带载体的原核细胞诸如大肠杆菌(E.coli)和芽孢杆菌属(Bacillus)、酵母细胞诸如酿酒酵母(Sacharomyces cerevisiae)以及植物细胞,所述载体包含编码所公开抗体的核酸。在一些实施方案中,此类细胞表达所公开的抗体。还提供了通常不携带编码所公开抗体的核酸的哺乳动物细胞系。这些哺乳动物细胞系携带包含编码所公开抗体的核酸的载体。在一些实施方案中,此类细胞系表达所公开的抗体。

[0337] 多种技术可以适用于产生对本公开的抗原蛋白有特异性的单链抗体(参见例如美国专利号4,946,778)。此外,多种方法可以适用于构建Fab表达文库(参见例如Huse等人,1989 Science 246:1275-1281),以允许快速有效地鉴定对于蛋白质或其衍生物、片段、类似物或同源物具有所需特异性的单克隆Fab片段。含有蛋白抗原的独特型的抗体片段可以通过本领域已知的技术产生,包括但不限于:(i)通过用胃蛋白酶消化抗体分子而产生的F(ab')$_2$片段;(ii)通过还原F(a')2片段的二硫桥而生成的Fab片段;(iii)通过用木瓜蛋白酶和还原剂处理抗体分子而生成的Fab片段,以及(iv)Fv片段。

[0338] 所公开的抗CD47抗体还包括Fv、Fab、Fab'和F(ab')$_2$CD47片段、单链CD47抗体、单结构域抗体(例如,纳米抗体或VHH)、双特异性CD47抗体以及异源缀合CD47抗体。

[0339] 双特异性抗体是对至少两种不同抗原具有结合特异性的抗体。在本例中,所述结合特异性中的一种是针对CD47的结合特异性。第二结合靶标是任何其他抗原,有利地是细胞表面蛋白或受体或受体亚基。

[0340] 用于制备双特异性抗体的方法是本领域已知的。

[0341] 按照惯例,双特异性抗体的重组产生基于两个免疫球蛋白重链/轻链对的共表达,其中两条重链具有不同的特异性(Milstein和Cuello,Nature,305:537-539(1983))。由于免疫球蛋白的重链和轻链随机分配,这些杂交瘤(quadromas)产生十种不同抗体分子的潜在混合物,其中只有一种具有正确的双特异性结构。对正确分子的纯化通常通过亲和层析步骤来完成。类似的程序在1993年5月13日公布的WO 93/08829中、以及Traunecker等人,EMBO J.,10:3655-3659(1991)中公开。

[0342] 具有所需结合特异性(抗体-抗原结合位点)的抗体可变结构域可以融合到免疫球蛋白恒定结构域序列。融合体优选地具有免疫球蛋白重链恒定结构域,其包含铰链区、CH2区和CH3区的至少一部分。优选地使含有轻链结合所必需位点的第一重链恒定区(CH1)存在于至少一个融合体中。将编码免疫球蛋白重链融合体和编码免疫球蛋白轻链(如果需要)的DNA插入单独的表达载体中,然后共转染到合适的宿主生物体中。关于生成双特异性抗体的进一步细节,参见例如Suresh等人,Methods in Enzymology,121:210(1986)。

[0343] 根据WO 96/27011中所述的另一种方法,可以对一对抗体分子之间的界面进行工程改造,以使从重组细胞培养物中回收的异源二聚体的百分比最大化。优选的界面包含抗体恒定结构域的CH3区的至少一部分。在该方法中,来自第一抗体分子的界面的一个或多个

小氨基酸侧链被较大的侧链(例如,酪氨酸或色氨酸)替换。通过用较小的氨基酸侧链(例如,丙氨酸或苏氨酸)替换大氨基酸侧链,在第二抗体分子的界面上产生大小与一条或多条大侧链相同或相似的补偿"腔体"。这提供了用于使异源二聚体的收率相对于其他不需要的最终产物(诸如同源二聚体)增加的一种机制。

[0344] 双特异性抗体可以制备成全长抗体或抗体片段(例如$F(ab')_2$双特异性抗体)。用于从抗体片段生成双特异性抗体的技术已经在文献中描述过。例如,可以使用化学连接来制备双特异性抗体。Brennan等人,Science 229:81(1985)描述了一种程序,其中以蛋白水解方式切割完整抗体以生成$F(ab')_2$片段。在二硫醇络合剂亚砷酸钠存在下还原这些片段,以稳定邻位二硫醇并防止分子间二硫键形成。然后将生成的Fab'片段转变为硫代硝基苯甲酸酯(TNB)衍生物。然后将Fab'-TNB衍生物中的一种通过用巯基乙胺还原而再转变为Fab'-硫醇,并且与等摩尔量的另一种Fab'-TNB衍生物混合,以形成双特异性抗体。产生的双特异性抗体可以用作对酶进行选择性固定的剂。

[0345] 此外,Fab'片段可以直接从大肠杆菌中回收,然后化学偶联以形成双特异性抗体。Shalaby等人,J.Exp.Med.175:217-225(1992)描述了完全人源化双特异性抗体$F(ab')_2$分子的产生。每个Fab'片段分别从大肠杆菌分泌,并且在体外经受定向化学偶联以形成双特异性抗体。由此形成的双特异性抗体既能够结合到过表达ErbB2受体的细胞和正常人T细胞,还触发人细胞毒性淋巴细胞对人乳腺肿瘤靶标的裂解活性。

[0346] 还已经描述了直接从重组细胞培养物制备和分离双特异性抗体片段的各种技术。例如,已经使用亮氨酸拉链产成了双特异性抗体。Kostelny等人,J.Immunol.148(5):1547-1553(1992)。来自Fos和Jun蛋白的亮氨酸拉链肽通过基因融合与两种不同抗体的Fab'部分连接。抗体同源二聚体在铰链区处还原形成单体,然后再氧化以形成抗体异源二聚体。还可以利用该方法来制备抗体同源二聚体。Hollinger等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993)所描述的"双抗体"技术已经提供了用于制备双特异性抗体片段的替代性机制。这些片段包含通过接头与轻链可变结构域连接的重链可变结构域,该接头太短而不允许同一条链上的两个结构域之间配对。因此,一个片段的V_H结构域和V_L结构域被迫与另一个片段的互补V_L结构域和V_H结构域配对,从而形成两个抗原结合位点。还已经报道了用单链Fv(sFv)二聚体制备双特异性抗体片段的另一种策略。Gruber等人,J.Immunol.152:5368(1994)。

[0347] 考虑具有多于两种效价的抗体。例如,可以制备三特异性抗体。Tutt等人,J.Immunol.147:60(1991)。

[0348] 示例性的双特异性抗体可以结合到两个不同的表位,其中至少一个表位起源于蛋白抗原CD47。作为替代,免疫球蛋白分子的抗-抗原性臂可以与结合到白血细胞上的触发分子的臂组合,所述触发分子诸如T细胞受体分子(例如,CD2、CD3、CD28或B7)、或IgG的Fc受体(FcyR),诸如FcyRI(CD64)、FcyRII(CD32)和FcyRIII(CD 16),以便将细胞防御机制集中于表达特定抗原的细胞。双特异性抗体也可以用于将细胞毒性剂导向表达特定抗原的细胞。这些抗体具有抗原结合臂以及结合细胞毒性剂或放射性核素螯合剂(诸如EOTUBE、DPTA、DOTA或TETA)的臂。另一种目标双特异性抗体结合本文所述的蛋白抗原,并进一步结合组织因子(TF)。

[0349] 异源缀合抗体也在该范围之内。异源缀合抗体由两个共价连接的抗体构成。例如,

已经提出此类抗体将免疫系统细胞靶向不需要的细胞(参见美国专利号4,676,980),并且用于治疗HIV感染(参见WO 91/00360;WO 92/200373;EP 03089)。考虑可以使用合成蛋白质化学中的已知方法(包括涉及交联剂的那些)在体外制备抗体。例如,可以使用二硫化物交换反应或通过形成硫醚键来构建免疫毒素。用于此目的的合适试剂的实例包括亚氨基硫醇盐和4-巯基丁酰亚胺甲酯,以及例如美国专利号4,676,980中所公开的那些。

[0350] 可能期望关于效应子功能修饰所公开的的抗体,以便增强例如抗体在治疗与异常CD47信号传导相关联的疾病和病症中的有效性。例如,可以将一个或多个半胱氨酸残基引入Fc区中,从而允许在该区中形成链间二硫键。由此生成的同型二聚体抗体可以具有改善的内化能力和/或增加的补体介导的细胞杀伤和抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。(参见Caron等人,J.Exp Med.,176:1191-1195(1992);以及Shopes,J.Immunol.,148:2918-2922(1992))。作为替代,可以对具有双Fc区的抗体进行工程改造,该抗体从而可以具有增强的补体裂解能力和ADCC能力。(参见Stevenson等人,Anti-Cancer Drug Design,3:219-230(1989))。

[0351] 还提供了包含与细胞毒性剂诸如毒素(例如,细菌、真菌、植物或动物来源的酶活性毒素,或它们的片段)或放射性同位素(即,放射性缀合物)缀合的本文所公开抗体的免疫缀合物。

[0352] 可以使用的酶活性毒素及其片段包括白喉A链、白喉毒素的非结合的活性片段、外毒素A链(来自铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa))、蓖麻毒蛋白A链、相思豆毒蛋白A链、蒴莲根毒蛋白A链、α-帚曲霉素、油桐(Aleurites fordii)蛋白、香石竹毒蛋白、美洲商陆(Phytolaca americana)蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜(momordica charantia)抑制物、麻疯树毒蛋白、巴豆毒蛋白、肥皂草(sapaonaria officinalis)抑制物、白树毒蛋白、丝林霉素、局限曲菌素、酚霉素、依诺霉素和单端孢菌素。多种放射性核素可用于制备放射性缀合抗体。实例包括212Bi、131I、131In、90Y和186Re。

[0353] 抗体和细胞毒剂的缀合物是使用多种双功能蛋白质偶联剂制备的,所述双功能蛋白质偶联剂诸如N-琥珀酰亚氨胺基-3-(2-吡啶基二巯基)丙酸酯(SPDP)、亚氨基四氢噻吩(IT)、亚氨酸酯的双功能衍生物(诸如盐酸己二酰亚胺酸二甲酯)、活性酯(诸如二琥珀酰亚胺辛二酸酯)、醛(诸如戊二醛)、双叠氮化合物(诸如双(对-叠氮苯甲酰基)己二胺)、双重氮衍生物(诸如双(对-重氮苯甲酰基)乙二胺)、二异氰酸酯(诸如甲苯2,6-二异氰酸酯)和双活性氟化合物(诸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如,可以如Vitetta等人,Science 238:1098(1987)中所述制备蓖麻毒蛋白免疫毒素。碳-14标记的1-异硫氰酸苯甲基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)是用于将放射性核苷酸与抗体缀合的示例性螯合剂。(参见WO94/11026)。

[0354] 多种可能的部分可以与本公开的所得抗体偶联。(参见例如“Conjugate Vaccines”,Contributions to Microbiology and Immunology,J.M.Cruse和R.E.Lewis,Jr编辑,Carger Press,New York,(1989))。

[0355] 偶联可以通过将结合两种分子的任何化学反应来完成,只要抗体与其他部分保留它们各自的活性即可。该键联可以包括许多化学机制,例如共价结合、亲和结合、嵌入、配位结合与络合。然而,优选的结合是共价结合。共价结合可以通过现有侧链的直接缩合或通过掺入外部桥联分子来实现。许多二价或多价连接剂可用于将蛋白分子(诸如所公开的抗体)

偶联到其他分子。例如,代表性的偶联剂可以包括有机化合物,诸如硫酯、碳二亚胺、琥珀酰亚胺酯、二异氰酸酯、戊二醛、重氮苯和六亚甲基二胺。该清单并非旨在穷举本领域已知的各类偶联剂,而是更常用的偶联剂的示例。(参见Killen和Lindstrom,Jour.Immun.133:1335-2549(1984);Jansen等人,Immunological Reviews 62:185-216(1982);以及Vitetta等人,Science 238:1098(1987)。其他接头在文献中有描述。(参见例如Ramakrishnan,S.等人,Cancer Res.44:201-208(1984),该文献描述了MBS(M-马来酰亚胺基苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯)的用途。还可参见美国专利号5,030,719,该专利描述了通过寡肽接头与抗体偶联的卤代乙酰肼衍生物的用途。示例性接头包括:(i)EDC(1-乙基-3-(3-二甲基氨基-丙基)碳二亚胺盐酸盐;(ii)SMPT(4-琥珀酰亚胺基氧基羰基-α-甲基-α-(2-吡啶基-二硫代)-甲苯(Pierce Chem.Co.,目录号(21558G);(iii)SPDP(琥珀酰亚胺基-6[3-(2-吡啶基二硫代)丙酰胺基己酸酯(Pierce Chem.Co.,目录号216510);(iv)磺基-LC-SPDP(磺基琥珀酰亚胺基6[3-(2-吡啶基二硫代)-丙酰胺]己酸酯(Pierce Chem.Co.,目录号2165-G);以及(v)与EDC缀合的磺基-NHS(N-羟基磺基-琥珀酰亚胺:Pierce Chem.Co.,目录号24510)。

[0356] 上述接头含有具有不同属性的组分,从而得到具有不同生理化学性质的缀合物。例如,烷基羧酸盐的磺基-NHS酯比芳族羧酸盐的磺基-NHS酯更稳定。含有NHS-酯的接头比磺基-NHS酯的溶解性差。此外,接头SMPT含有空间位阻的二硫键,并且可以形成稳定性增大的缀合物。二硫键通常不如其他键那样稳定,因为二硫键在体外裂解,导致可用的缀合物较少。特别地,磺基-NHS可以增强碳二亚胺偶联的稳定性。碳二亚胺偶联(诸如EDC)在与磺基-NHS一起使用时,形成比单独的碳二亚胺偶联反应更耐水解的酯。

[0357] 组合物与制剂

[0358] 提供了药物组合物,这些药物组合物包含所公开的抗CD47抗体和药学上可接受的赋形剂(载体)。

[0359] 可以使用任何合适的赋形剂/载体。可以使用所公开抗体或包含所公开抗体的药物组合物的任何合适的施用途径、剂量和给药方案。

[0360] 所公开的抗CD47抗体(在本文中也称为“活性化合物”)及其衍生物、片段、类似物和同源物可以掺入适用于向患者施用的药物组合物中。制备此类组合物所涉及的原理和考虑因素、以及选择组分的指导原则在例如下列文献中提供:Remington's Pharmaceutical Sciences:The Science And Practice Of Pharmacy,第19版(Alfonso R.Gennaro等人编辑),Mack Pub.Co.,Easton,Pa.:1995;Drug Absorption Enhancement:Concepts,Possibilities,Limitations,And Trends,Harwood Academic Publishers,Langhorne,Pa.,1994;以及Peptide And Protein Drug Delivery(Advances In Parenteral Sciences,第4卷),1991,M.Dekker,New York。

[0361] 在使用抗体片段的情况下,可以使用特异性结合到靶蛋白的结合结构域的最小抑制片段。例如,基于抗体的可变区序列,可以设计保留结合靶蛋白序列的能力的肽分子。此类肽可以化学合成并且/或者通过重组DNA技术产生。(参见例如Marasco等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,90:7889-7893(1993))。

[0362] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”旨在包括与药物施用相容的任何及所有的溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。合适的载体/赋形剂描述于Remington's Pharmaceutical Sciences的最新版本中。此类载体或稀释剂的

实例包括但不限于水、盐水、林格氏溶液(ringer's solution)、右旋糖溶液和5％人血清白蛋白。

[0363] 脂质体和非水性媒介物(诸如固定油)也可以用于配制包含所公开的抗CD47抗体的组合物。此类介质和剂用于药物活性物质的用途是本领域熟知的。除非任何常规介质或剂与所公开的抗CD47抗体都不相容,否则考虑常规介质或剂在组合物中的用途。

[0364] 所公开的抗体也可以配制为免疫脂质体。含有所述抗体的脂质体通过本领域已知的方法制备,诸如下列文献中所述的方法:Epstein等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,82:3688(1985);Hwang等人,Proc.Natl Acad.Sci.USA,77:4030(1980);以及美国专利号4,485,045和4,544,545。

[0365] 美国专利号5,013,556中公开了循环时间延长的脂质体。特别有用的脂质体可以通过逆相蒸发法,用包含磷脂酰胆碱、胆固醇和PEG衍生的磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)的脂质组合物产生。通过具有限定孔径的过滤器挤出脂质体,以得到具有所需直径的脂质体。如Martin等人,J.Biol.Chem.,257:286-288(1982)中所述,可以经由二硫化物互换反应将所公开抗体的Fab'片段缀合到脂质体。

[0366] 用于体内施用的制剂必须是无菌的。这通过例如经无菌过滤膜过滤容易实现。

[0367] 将药物组合物配制为与其预期的施用途径相容。包含一种或多种所公开的抗CD47抗体的药物组合物(有或没有附加的剂,以及包含附加剂的药物组合物)的施用途径的实例包括肠胃外途径,例如,静脉内(IV)、皮内、皮下、口服(例如,吸入)、经皮(即,局部)、经粘膜,以及直肠施用。用于肠胃外、皮内或皮下应用的溶液或混悬液可以包含以下组分:无菌稀释剂,诸如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗细菌剂,诸如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,诸如乙二胺四乙酸(EDTA);缓冲剂,诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,以及用于调节渗透压的剂,诸如氯化钠或右旋糖。可以用酸或碱(诸如盐酸或氢氧化钠)调节pH。肠胃外制备物可以封装在安瓿、一次性注射器或者由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。

[0368] 适用于注射用途的药物组合物包括无菌水性溶液(水溶性的)或分散液,以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL(BASF,Parsippany,N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物都必须是无菌的,并且应当是达到易于注射的程度的流体。该组合物在制造条件和储存条件下必须是稳定的,并且必须防止微生物(诸如细菌和真菌)的污染作用。载体/赋形剂可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适混合物的溶剂或分散介质。例如,可以通过使用诸如卵磷脂的包衣、通过在分散的情况下维持所需的粒度,以及通过使用表面活性剂,维持适当的流动性。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等,实现对微生物作用的预防。在许多情况下,在该组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇,诸如甘露醇、山梨糖醇、氯化钠。可以通过在该可注射组合物中包含延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶,引起该组合物的延长吸收。

[0369] 无菌可注射溶液可以通过下述步骤制备:将所公开的抗CD47抗体以所需的量与上面列举的成分中的一种或这些成分的组合(根据需要)一起掺入适当的溶剂中,然后过滤除菌。通常,通过将活性化合物掺入无菌媒介物中来制备分散液,该无菌媒介物含有基础分散

介质和所需的其他来自上面列举的那些成分的成分。就用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末而言，制备方法是真空干燥和冷冻干燥，其产生了活性成分加上来自其先前的无菌过滤溶液的任何附加的所需成分的粉末。

[0370] 口服组合物一般包含惰性稀释剂或可食用载体。它们可以封装在明胶胶囊中或压制成片剂。出于口服治疗施用的目的，可以将所公开的抗CD47抗体与赋形剂合并，然后以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。口服组合物也可以使用流体载体制备，以用作漱口水，其中该流体载体中的化合物经口施用，然后漱口并吐出，或者咽下。可以包含药学上相容的粘结剂和/或佐剂材料，作为该组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可以含有以下成分中的任一种，或类似性质的化合物：粘结剂，诸如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂，诸如淀粉或乳糖，崩解剂，诸如海藻酸、Primogel或玉米淀粉；润滑剂，诸如硬脂酸镁或Sterotes；助流剂，诸如胶体二氧化硅；甜味剂，诸如蔗糖或糖精；或者矫味剂，诸如薄荷、水杨酸甲酯或橙子矫味剂。

[0371] 对于吸入施用，所公开的抗CD47抗体以气溶胶喷雾的形式从含有合适的推进剂，例如气体(诸如二氧化碳)的加压容器或分配器，或喷雾器递送。

[0372] 全身施用也可以通过经粘膜或经皮方式进行。

[0373] 对于经粘膜或经皮施用，在该制剂中使用了适于要渗透的屏障的渗透剂。此类渗透剂通常是本领域已知的，包括例如用于经粘膜施用的去垢剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。经粘膜施用可以通过使用鼻喷雾剂或栓剂来完成。对于经皮施用，将活性化合物配制成本领域公知的软膏剂、药膏、凝胶或霜剂。

[0374] 所公开的抗CD47抗体也可以按栓剂(例如，具有常规的栓剂基质，诸如可可脂和其他甘油酯)或滞留型灌肠剂的形式制备，以便用于直肠递送。

[0375] 在一些实施方案中，所公开的抗CD47抗体利用将保护所公开的抗CD47抗体免于从体内快速消除的载剂制备，所述载剂例如缓释/控释制剂，包括植入物和微胶囊化递送系统。可以使用可生物降解、生物相容的聚合物，诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。制备此类制剂的方法对于本领域技术人员来说将是显而易见的。

[0376] 例如，活性成分可以包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊(例如，分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中、胶体药物递送系统(例如，脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)中或粗乳液中。

[0377] 可以制备缓释制备物。缓释制备物的合适实例包括含有抗体的固体疏水聚合物的半透性基质，这些基质是成形制品的形式，例如，膜或微胶囊。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如，聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美国专利号3,773,919)、L-谷氨酸和γ-乙基-L-谷氨酸盐的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物诸如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林构成的可注射微球)，以及聚-D-(-)-3-羟基丁酸。虽然诸如乙烯-乙酸乙烯酯和乳酸-乙醇酸的聚合物使分子的释放能够超过100天，但某些水凝胶释放蛋白质的时段较短。

[0378] 这些材料也可以从Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals,Inc.商购获得。也可以将脂质体混悬液(包括靶向受感染细胞的脂质体，该脂质体具有针对病毒抗原的单克隆抗体)用作药学上可接受的载体。这些物质可以根据本领域技术人员已知的，例如，如美国专利号4,522,811中所述的方法制备。

[0379] 口服组合物或肠胃外组合物可以按剂量单位形式配制,以便于施用和保持剂量的一致性。如本文所用的剂量单位形式,是指适合用作待治疗受试者的单一剂量的物理离散单位;每个单位都含有被计算为产生期望治疗效果的预定量的活性化合物,该活性化合物与需要的药物载体缔合。剂量单位形式的规格由下列决定并且直接取决于下列:活性化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果,以及配混这种活性化合物以治疗个体的领域中所固有的局限。这些药物组合物可以连同施用说明一起被包含在容器、包装或分配器中。

[0380] 这些药物组合物可以被包含在试剂盒(诸如诊断试剂盒)中。

[0381] 联合疗法

[0382] 在一些实施方案中,将本文所述的抗CD47抗体与一种或多种附加的剂一起施用给患者。考虑任何合适的剂。

[0383] 合适的附加的剂包括用于预期应用(诸如癌症)的当前药物疗法和/或外科疗法。例如,抗CD47抗体可以与一种或多种附加的化学治疗剂或抗肿瘤剂一起施用。作为替代,附加的化学治疗剂是放射疗法。在一些实施方案中,化学治疗剂是细胞死亡诱导剂。在一些实施方案中,化学治疗剂诱导跨质膜的磷脂不对称性丧失,例如,引起磷脂酰丝氨酸(PS)暴露于细胞表面。在一些实施方案中,化学治疗剂诱导内质网(ER)应激。在一些实施方案中,化学治疗剂是蛋白酶体抑制剂。在一些实施方案中,化学治疗剂诱导ER蛋白向细胞表面易位。在一些实施方案中,化学治疗剂诱导钙网蛋白易位和细胞表面暴露。

[0384] 在一些实施方案中,将抗CD47抗体和附加的剂配制成单一治疗组合物,因而同时施用所公开的抗CD47抗体和附加的剂。作为替代,所公开的抗CD47抗体和附加的剂彼此分开,例如,每种都被配制成单独的治疗组合物,并且所公开的抗CD47抗体和附加的剂同时施用或在治疗方案期间的不同时间施用。例如,抗CD47抗体在施用附加的剂之前或之后施用,或者抗CD47抗体和附加的剂以交替方式施用。所公开的抗CD47抗体和附加的剂可以按单剂量或多剂量施用。

[0385] 该制剂还可以含有对于正在治疗的具体适应症所必需的多于一种活性化合物,优选地为具有彼此不产生不利影响的互补活性的那些活性化合物。作为替代或除此之外,该组合物可以包含增强其功能的剂,诸如细胞毒性剂、细胞因子、化学治疗剂或生长抑制剂。此类分子以有效用于预期目的的量适当地组合存在。

[0386] 在某些实施方案中,活性化合物(包括所公开的抗CD47抗体)在联合疗法中施用,即,与可用于治疗病理状况或病症(诸如各种形式的癌症、自身免疫性病症和炎症性疾病)的其他剂(例如,治疗剂)联合施用。在该语境中,术语“联合”是指基本上并行(同时或相继地)给予剂。如果相继给予,则在开始施用第二种化合物时,这两种化合物中的第一种仍然可以在治疗部位处以有效浓度检测到。

[0387] 例如,联合疗法可以包括一种或多种所公开的抗CD47抗体,所述抗体与一种或多种附加的治疗剂共同配制和/或共同施用,附加的治疗剂例如一种或多种细胞因子抑制剂和生长因子抑制剂、免疫抑制剂、抗炎剂、代谢抑制剂、酶抑制剂和/或细胞毒性剂或细胞生长抑制剂,如下文更详细描述的。此类联合疗法可以有利地利用较低剂量的所施用治疗剂,从而避免与各种单一疗法相关联的可能的毒性或并发症。

[0388] 在其他实施方案中,所公开的抗CD47抗体用作针对自身免疫性病症、炎症性疾病等的疫苗佐剂。用于治疗这些类型的病症的佐剂的组合适合与下列联合使用:来自参与自

身免疫的靶向自身抗原(即,自身抗原)的各种各样的抗原,例如髓鞘碱性蛋白;炎症性自身抗原,例如淀粉样肽蛋白,或移植抗原,例如同种异体抗原。抗原可以包含来源于蛋白质的肽或多肽,以及下列中任一者的片段:糖类、蛋白质、多核苷酸或寡核苷酸、自身抗原、淀粉样肽蛋白、移植抗原、变应原,或其他大分子组分。在一些情况下,抗原性组合物中包括多于一种抗原。

[0389] 本领域已知的基因疗法载体也可以与携带编码所公开的抗CD47抗体的核酸的载体一起使用,并且该抗体可以通过人患者中的合适表达系统表达。

[0390] 使用所公开的抗CD47抗体和组合物的方法

[0391] 本文所述的抗CD47抗体可用于治疗癌症或其他肿瘤疾患、延迟癌症或其他肿瘤疾患的进展、预防癌症或其他肿瘤疾患复发或者减轻癌症或其他肿瘤疾患的症状;诸如,治疗血液恶性肿瘤和/或血液肿瘤。

[0392] 本公开提供了治疗患有癌症或其他肿瘤疾患的人患者中的癌症或其他肿瘤疾患、延迟所述癌症或其他肿瘤疾患的进展、预防所述癌症或其他肿瘤疾患复发、或者减轻所述癌症或其他肿瘤疾患的症状的方法。该方法包括向患者施用治疗有效量的所公开的抗CD47抗体或向患者施用治疗有效量的包含所公开的抗CD47抗体和药物赋形剂和/或载体的药物组合物。该方法还包括向患者施用一种或多种附加的剂。在某些实施方案中,一种或多种附加的剂是治疗剂。在某些另外的实施方案中,一种或多种治疗剂是抗癌剂。

[0393] 在某些实施方案中,本文所述的CD47抗体用于治疗$CD47^+$肿瘤。

[0394] 在一些实施方案中,所公开的抗CD47抗体用于治疗非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、乳腺癌、卵巢癌、头颈癌、膀胱癌、黑素瘤、结肠直肠癌、胰腺癌、肺癌、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤。实体肿瘤包括例如乳腺肿瘤、卵巢肿瘤、肺肿瘤、胰腺肿瘤、前列腺肿瘤、黑素肿瘤、结肠直肠肿瘤、肺肿瘤、头颈肿瘤、膀胱肿瘤、食道肿瘤、肝肿瘤和肾肿瘤。

[0395] 如本文所用,“血液癌症”是指血液的癌症,包括白血病、淋巴瘤和骨髓瘤等。

[0396] “白血病”是指血液的癌症,在血液中过多的白血细胞无法有效地对抗感染,因而将构成血液的其他部分(诸如血小板和红血细胞)挤走。据了解,白血病病例分为急性或慢性病例。作为非限制性实例,白血病的某些形式包括急性淋巴细胞性白血病(ALL);急性髓性白血病(AML);慢性淋巴细胞性白血病(CLL);慢性粒细胞性白血病(CML);骨髓增生性病症/肿瘤(MPDS);和骨髓增生异常综合征。

[0397] “淋巴瘤”可以指霍奇金氏淋巴瘤、惰性和侵袭性非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤(小细胞和大细胞),等等。

[0398] 骨髓瘤可以指多发性骨髓瘤(MM)、巨细胞性骨髓瘤、重链骨髓瘤,以及轻链骨髓瘤或本斯-琼斯氏骨髓瘤。

[0399] 在其他方面,提供了通过向有需要的受试者施用一种或多种所公开的抗CD47抗体来减轻癌症或其他肿瘤疾患的症状的方法。抗体在施用之后不引起红血细胞的显著血细胞凝集水平。抗体的施用量足以减轻受试者中的癌症或其他肿瘤疾患的症状。

[0400] 施用治疗实体将包括合适的赋形剂,以及掺入制剂中以提供改善的转移、递送、耐受性等的其他剂。众多适当的制剂可以在所有药物化学家已知的处方集中找到:

Remington's Pharmaceutical Sciences(第15版,Mack Publishing Company,Easton,PA(1975)),特别是其中由Blaug、Seymour所著的第87章。这些制剂包括例如散剂、糊剂、软膏剂、凝胶剂、蜡、油、脂质、含有小泡的脂质(阳离子或阴离子的)(诸如Lipofectin™)、DNA缀合物、无水吸收糊剂、水包油和油包水乳剂、乳剂碳蜡(各种分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶,以及含有碳蜡的半固体混合物。倘若制剂中的活性成分没有被制剂灭活并且制剂与施用途径在生理上是相容和耐受的,则前述混合物中的任一种在治疗和疗法中都可以是适当的。还可参见Baldrick P.Regul.Toxicol Pharmacol.32(2):210-8(2000);Wang W.Int.J.Pharm.203(1-2):1-60(2000);Charman WN J Pharm Sci.89(8):967-78(2000);Powell等人PDA J Pharm Sci Technol.52:238-311(1998)及其中引用的有关药物化学家熟知的制剂、赋形剂和载体的附加信息。

[0401] 与癌症和其他肿瘤性病症相关联的症状包括例如炎症、发烧、全身不适、发烧、疼痛(通常局限于发炎区域)、食欲不振、体重减轻、水肿、头痛、疲劳、皮疹、贫血、肌肉无力、肌肉疲劳和腹部症状,诸如腹痛、腹泻或便秘。

[0402] 所公开的抗CD47抗体的治疗有效量通常涉及用于实现治疗目的所需的量。如上所述,这可以是抗体与其靶抗原之间的结合相互作用,该相互作用在某些情况下干扰靶标的功能。治疗目标包括例如癌症消退、癌症治愈、一种或多种癌症症状减轻,以及将患者的死亡日延后至少一天。

[0403] 需要施用的所公开抗CD47抗体的量取决于抗体对其特异性抗原的结合亲和力,还将取决于所施用的抗体从施用该抗体的其他受试者的自由体积中消减的速率。作为非限制性实例,所公开的抗CD47抗体的治疗有效剂量的常见范围可以是约0.1mg/kg体重至约100mg/kg体重。在一些实施方案中,将所公开的抗体以0.1mg/kg、0.5mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、50mg/kg、75mg/kg、100mg/kg或更大的剂量施用给受试者。常见的给药频率可以在例如从每天两次到每周一次的范围内。

[0404] 治疗的有效性与用于诊断或治疗疾病(诸如癌症)的任何已知方法相关联地确定。疾病的一种或多种症状减轻表明抗体赋予临床益处,因而具有治疗效果。

[0405] 在某些实施方案中,所公开的抗CD47抗体(包括单克隆抗体)可以用作治疗剂。此类剂可以用于诊断、预测、监测、治疗、缓解和/或预防与受试者中的异常CD47表达、活性和/或信号传导相关联的疾病或病情。通过使用标准方法鉴定受试者,例如,患有(或有患上所述的疾病或病症的风险)与异常的CD47表达、活性和/或信号传导相关联的疾病或病症(例如,癌症或其他肿瘤性病症)的人患者来进行治疗方案。将抗体制备物(优选地对其靶抗原具有高特异性和高亲和力的抗体制备物)施用给受试者,并且通常将由于与靶标结合而起作用。施用抗体可以消除或抑制或干扰靶标(例如CD47)的表达、活性和/或信号传导功能。施用抗体可以消除或抑制或干扰靶标(例如CD47)与其天然结合的内源性配体(例如SIRPα)的结合。例如,抗体结合到靶标并且调控、阻断、抑制、减小、拮抗、中和或以其他方式干扰CD47的表达、活性和/或信号传导。

[0406] 作为非限制性实例,与异常的CD47表达、活性和/或信号传导相关的疾病或病症包括血液癌症和/或实体肿瘤。血液癌症包括例如白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。作为非限制性实例,白血病的某些形式包括急性淋巴细胞性白血病(ALL);急性髓性白血病(AML);慢性淋巴细胞性白血病(CLL);慢性粒细胞性白血病(CML);骨髓增生性病症/肿瘤(MPDS);和骨髓增

生异常综合征。作为非限制性实例，淋巴瘤的某些形式包括霍奇金氏淋巴瘤、惰性和侵袭性非霍奇金氏淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤(小细胞和大细胞)。作为非限制性实例，骨髓瘤的某些形式包括多发性骨髓瘤(MM)、巨细胞性骨髓瘤、重链骨髓瘤，以及轻链骨髓瘤或本斯-琼斯氏骨髓瘤。实体肿瘤包括例如乳腺肿瘤、卵巢肿瘤、肺肿瘤、胰腺肿瘤、前列腺肿瘤、黑素肿瘤、结肠直肠肿瘤、肺肿瘤、头颈肿瘤、膀胱肿瘤、食道肿瘤、肝肿瘤和肾肿瘤。

[0407] 用于筛选具有所需特异性的抗体的方法包括但不限于酶联免疫吸附测定法(ELISA)和本领域内已知的其他免疫介导技术。

[0408] 在其他实施方案中，针对CD47的抗体可以用于本领域内已知的与CD47的定位和/或定量有关的方法中(例如，用于测量适当生理样品内的CD47水平和/或CD47与SIRPα两者的水平、用于诊断方法中、用于对蛋白质成像，等等)。

[0409] 在其他实施方案中，抗CD47抗体可以用于通过标准技术(诸如免疫亲和层析或免疫沉淀)分离CD47多肽。针对CD47蛋白(或其片段)的抗体可以在诊断上用于监测组织中的蛋白水平，作为临床试验程序的一部分，例如，以确定给定治疗方案的功效。

[0410] 通过将抗体与可检测物质偶联(即，物理连接)，可以促进检测。可检测物质的实例包括各种酶、辅基、荧光材料、发光材料、生物发光材料和放射性材料。合适的酶的实例包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶；合适的辅基复合物的实例包括链霉亲和素/生物素和抗生物素蛋白/生物素；合适的荧光材料的实例包括伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪基胺荧光素、丹黄酰氯或藻红蛋白；发光材料的实例包括鲁米诺；生物发光材料的实例包括荧光素酶、荧光素和水母发光蛋白，合适的放射性材料的实例包括125I、131I、35S或3H。

[0411] 在一些实施方案中，抗体含有可检测的标记。抗体可以是例如多克隆抗体或单克隆抗体。使用完整的抗体或其片段(例如，Fab、scFv或$F(ab')_2$)。有关探针或抗体的术语“标记的”旨在涵盖通过将可检测物质与探针或抗体偶联(即，物理连接)而直接标记探针或抗体，以及通过与直接标记的另一种试剂反应而间接标记探针或抗体。间接标记的实例包括使用荧光标记的二抗检测一抗，以及用生物素对DNA探针进行末端标记，使得可以用荧光标记的链霉亲和素检测该DNA探针。

[0412] 术语“生物样品”旨在包括从受试者分离的组织、细胞和生物流体，以及受试者体内存在的组织、细胞和流体。因此，术语“生物样品”之内包括了血液和血液的级分或组分，包括血清、血浆或淋巴液。也就是说，检测方法可以用于在体外以及在体内检测生物样品中的分析物mRNA、蛋白质或基因组DNA。例如，用于检测分析物mRNA的体外技术包括mRNA印迹杂交和原位杂交。用于检测分析物蛋白的体外技术包括酶联免疫吸附测定(ELISA)、蛋白质印迹、免疫沉淀和免疫荧光。用于检测分析物基因组DNA的体外技术包括DNA印迹杂交。用于进行免疫测定的程序在例如下列文献中描述：“ELISA:Theory and Practice:Methods in Molecular Biology”，第42卷，J.R.Crowther(编辑)，Human Press,Totowa,NJ,1995；“Immunoassay”，E.Diamandis和T.Christopoulus,Academic Press,Inc.,San Diego,CA,1996；以及“Practice and Theory of Enzyme Immunoassays”，P.Tijssen,Elsevier Science Publishers,Amsterdam,1985。此外，用于检测分析物蛋白的体内技术包括向受试者中引入标记的抗分析物蛋白抗体。例如，可以用放射性标记物标记抗体，所述放射性标记

物在受试者中的存在及其位置可以通过标准成像技术检测。

[0413] 其他治疗形态的设计与生成

[0414] 基于本文关于CD47产生和表征的抗体的活性，促进了对超出抗体部分的其他治疗形态的设计。此类形态包括但不限于高级抗体治疗剂，诸如双特异性抗体、免疫毒素和放射性标记的治疗剂、生成肽治疗剂、基因疗法(特别是胞内抗体)、反义治疗剂和小分子。

[0415] 可以生成这样的双特异性抗体：它包括(i)缀合在一起的两种抗体，一种对CD47有特异性且另一种对第二种分子有特异性；(ii)一条链对CD47有特异性且第二条链对第二种分子有特异性的单一抗体；或者(iii)对CD47和第二种分子有特异性的单链抗体。此类双特异性抗体是使用众所周知的技术产生的(参见例如Fanger等人，Immunol Methods 4:72-81(1994)；Wright等人，Crit,Reviews in Immunol.12125-168(1992)；Traunecker等人，Int.J.Cancer(Suppl.)7:51-52(1992))。

[0416] 可以利用本领域熟知的技术来修饰抗体，以充当免疫毒素。参见例如Vitetta Immunol Today 14:252(1993)。还可参见美国专利号5,194,594。

[0417] 制备放射性标记的抗体，此类经修饰的抗体也可以利用本领域熟知的技术容易地制备。参见例如Junghans等人，Cancer Chemotherapy and Biotherapy 655-686(第二版，Chafner和Longo编辑，Lippincott Raven(1996))。还可参见美国专利号4,681,581、4,735,210、5,101,827、5,102,990(RE 35,500)、5,648,471和5,697,902。

[0418] 免疫毒素和放射性标记的分子中的每一种都有可能杀死表达CD47的细胞。

[0419] 通过利用与CD47及其抗体(诸如所公开的抗CD47抗体)相关的结构信息，或者筛选肽文库，可以生成针对CD47的治疗性肽。肽治疗剂的设计和筛选在下列文献中加以讨论：Houghten等人，Biotechniques 13:412-421(1992)，Houghten PNAS USA 82:5131-5135(1985)；Pinalla等人，Biotechniques 13:901-905(1992)；Blake和Litzi-Davis BioConjugate Chem.3:510-513(1992)。

[0420] 还可以制备免疫毒素、放射性标记的分子和肽部分。假设CD47分子(或形式，诸如剪接变体或另选形式)在疾病过程中具有功能活性，则也可以通过常规技术设计基因及其反义治疗剂。此类形态可以用于调控CD47的功能。所公开的抗CD47抗体有助于设计和使用与其相关的功能测定法。国际专利申请号WO 94/29444中详细讨论了反义治疗剂的设计与策略。基因疗法的设计和策略是众所周知的。还提供了涉及胞内抗体的基因治疗技术的用途。参见例如Chen等人，Human Gene Therapy 5:595-601(1994)，以及Marasco Gene Therapy 4:11-15(1997)。国际专利申请号WO 97/38137中也讨论了与基因治疗剂有关的一般设计和考虑因素。

[0421] 从CD47分子的结构及其与其他分子(诸如SIRPα和/或所公开的抗CD47抗体)等的相互作用收集的知识可以用于合理地设计附加的治疗形态。就这一点而言，可以利用合理的药物设计技术，诸如X射线晶体学、计算机辅助(或协助)分子建模(CAMM)、定量或定性结构活性关系(QSAR)和类似的技术来聚焦药物发现工作。合理的设计允许预测可以与分子或其特定形式相互作用的蛋白结构或合成结构，这些结构可以用于修饰或调控IL-6Rc的活性。此类结构可以化学合成，或者在生物系统中表达。这种方法已经在Capsey等人，Genetically Engineered Human Therapeutic Drugs(Stockton Press,NY(1988))中综述。此外，可以设计与合成组合文库，并将其用于筛选程序，诸如高通量筛选工作。

[0422] 筛选方法

[0423] 在某些实施方案中，提供了一种方法，包括通过鉴定破坏CD47与SIRPα的相互作用的化合物来鉴定干扰CD47与SIRPα结合的化合物。这些方法(在本文中也称为“筛选测定法”)用于鉴定调控剂，即，调控或以其他方式干扰CD47与SIRPα结合的候选化合物或测试化合物或剂(例如，肽、肽模拟物、小分子或其他药物)，或者调控或以其他方式干扰CD47和/或CD47-SIRPα的信号传导功能的候选化合物或测试化合物或剂。还提供了鉴定可用于治疗与异常的CD47和/或CD47-SIRPα表达、活性和/或信号传导相关联的病症的化合物的方法。筛选方法可以包括本领域已知或使用的那些，或者本文所述的那些。例如，可以将CD47固定在微量滴定板上，然后在SIRPα存在下与候选化合物或测试化合物(例如CD47抗体)一起孵育。随后，可以使用二抗检测结合的SIRPα，并且可以在读板机上检测吸光度。

[0424] 在某些实施方案中，提供了一种方法，包括鉴定促进巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用的化合物。这些方法可以包括本领域已知或使用的那些，或者本文所述的那些。例如，在候选化合物(例如CD47抗体)存在下，将巨噬细胞与标记的肿瘤细胞一起孵育。一段时间之后，可以观察巨噬细胞对肿瘤标记的内化，以鉴定吞噬作用。实施例中提供了关于这些方法(例如，SIRPα阻断测定法和吞噬作用测定法)的附加细节。

[0425] 在某些实施方案中，提供了一些测定法，包括筛选调控CD47的信号传导功能的候选化合物或测试化合物。可以使用本领域已知的组合文库方法中的多种方法中的任一种获得测试化合物，所述组合文库方法包括生物文库；空间可寻址的平行固相或溶液相文库；需要去卷积的合成文库法；“一珠一化合物(one-bead one-compound)”文库法；以及使用亲和层析选择的合成文库法。生物文库方法限于肽文库，而其他四种方法适用于肽、非肽寡聚体或化合物的小分子文库。(参见例如Lam,1997.Anticancer Drug Design 12:145)。

[0426] 如本文所用的“小分子”，是指分子量小于约5kD，最优选地小于约4kD的组合物。小分子可以是例如核酸、肽、多肽、肽模拟物、碳水化合物、脂质或者其他有机或无机分子。化学混合物和/或生物混合物(诸如真菌、细菌或藻类提取物)的文库是本领域已知的，并且可以使用本文所公开的或本领域已知的测定法中的任一种筛选。

[0427] 用于合成分子文库的方法的实例可以在本领域中找到，例如在下列文献中找到：DeWitt等人，1993.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.90:6909；Erb等人，1994.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.91:11422。

[0428] 化合物的文库可以存在于溶液中(参见例如Houghten,1992.Biotechniques 13:412-421)、或珠上(参见Lam,1991.Nature 354:82-84)、芯片上(参见Fodor,1993.Nature 364:555-556)、细菌上(参见美国专利号5,223,409)、孢子上(参见美国专利5,233,409)、质粒上(参见Cull等人，1992.Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:1865-1869)或噬菌体上(参见Scott和Smith,1990.Science 249:386-390，以及美国专利号5,233,409)。

[0429] 在某些实施方案中，提供了一种方法，包括鉴定破坏抗CD47/CD47复合物的化合物。在一些实施方案中，将候选化合物引入抗体-抗原复合物中，并确定候选化合物是否破坏了该抗体-抗原复合物，其中该复合物被破坏表明候选化合物调控CD47的信号传导功能和/或CD47与SIRPα之间的相互作用。在其他实施方案中，提供了可溶性CD47和/或CD47与SIRPα蛋白两者，并将其暴露于至少一种中和性单克隆抗体。检测了抗体-抗原复合物的形成，并将一种或多种候选化合物引入该复合物中。如果引入一种或多种候选化合物之后抗

体-抗原复合物被破坏，则该候选化合物可用于治疗与异常的CD47和/或CD47-SIRPα信号传导相关联的病症。

[0430] 确定测试化合物干扰或破坏抗体-抗原复合物的能力的方法可以是，例如，将测试化合物与放射性同位素或酶促标记偶联，使得可以通过检测复合物中的标记化合物而确定测试化合物与抗原或其生物活性部分的结合。例如，可以用I^{125}、S^{35}、C^{14}或H^{3}直接或间接标记测试化合物，并通过放射性发射直接计数或通过闪烁计数检测放射性同位素。作为替代，可以使用例如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶或荧光素酶对测试化合物进行酶促标记，并通过确定适当底物向产物的转化而检测酶促标记。

[0431] 在一些实施方案中，该测定法包括使抗体-抗原复合物与测试化合物接触，并确定测试化合物与抗原相互作用或以其他方式破坏现有的抗体-抗原复合物的能力。确定测试化合物与抗原相互作用和/或破坏抗体-抗原复合物的能力包括确定测试化合物相较于结合到抗体，优先结合到抗原或其生物活性部分的能力。

[0432] 在其他实施方案中，该测定法包括使抗体-抗原复合物与测试化合物接触，并确定测试化合物调控抗体-抗原复合物的能力。可以例如通过确定在测试化合物存在下抗原结合到抗体或与抗体相互作用的能力来确定测试化合物调控抗体-抗原复合物的能力。

[0433] 在本文所公开的任一种筛选方法中，所述抗体可以是调控或以其他方式干扰CD47活性和/或信号传导的中和性抗体。

[0434] 本文所公开的筛选方法可以作为基于细胞的测定法或无细胞测定法来执行。无细胞测定法适合使用可溶形式或膜结合形式的CD47及其片段。就包括膜结合形式的CD47的无细胞测定法而言，可以使用增溶剂，使得膜结合形式的蛋白维持在溶液中。此类增溶剂的实例包括非离子型去垢剂，诸如正辛基葡萄糖苷、正十二烷基葡萄糖苷、正十二烷基麦芽糖苷、辛酰基-N-甲基葡糖酰胺、癸酰基-N-甲基葡糖酰胺、Triton®X-100、Triton®X-114、Thesit®、异十三烷基聚(乙二醇酯)n、N-十二烷基-N,N-二甲基-3-铵基-1-丙烷磺酸盐、3-(3-胆酰胺丙基)二甲基胺基-1-丙烷磺酸盐(CHAPS)或3-(3-胆酰胺丙基)二甲基胺基-2-羟基-1-丙烷磺酸盐(CHAPSO)。

[0435] 在某些实施方案中，将抗体或抗原固定，以便在引入候选化合物后促进一种或两种复合形式与未复合形式分离，以及适应该测定法的自动化。可以在适用于包含反应物的任意容器内完成存在或不存在候选化合物时对抗体-抗原复合物的观察。此类容器的实例包括微量滴定板、试管和微量离心管。在一些实施方案中，可以提供融合蛋白，该融合蛋白添加了允许所述蛋白中的一种或两种与基质结合的结构域。例如，可以将GST-抗体融合蛋白或GST-抗原融合蛋白吸附到谷胱甘肽琼脂糖珠(Sigma Chemical,St.Louis,MO)或谷胱甘肽衍生的微量滴定板上，随后将其与测试化合物合并，并将该混合物在有利于复合物形成的条件下(例如，在生理的盐和pH条件下)孵育。

[0436] 孵育后，清洗珠或微量滴定板孔，以除去任何未结合的组分，在使用珠的情况下基质被固定，即可直接或间接地确定复合物。作为替代，可以将复合物与基质解离，并且可以使用标准技术确定抗体-抗原复合物形成的水平。

[0437] 用于将蛋白质固定在基质上的其他技术也可以用于筛选测定。例如，抗体(例如，具有选自SEQ ID NO:349、351、353、355、357、359、361-373、380-383、388-392的可变重链以及选自SEQ ID NO:350、352、354、356、358、360、374-379、384-387和393-396的可变轻链的

抗体)或抗原(例如,CD47蛋白)可以利用生物素与链霉亲和素的缀合来加以固定。可以使用本领域内熟知的技术(例如,Pierce Chemicals,Rockford,1L,USA的生物素化试剂盒)由生物素-NHS(N-羟基-琥珀酰亚胺)制备生物素化的抗体分子或抗原分子,并且固定在链霉亲和素包被的96孔板(Pierce Chemicals)的孔内。作为替代,可以将能与目标抗体或抗原反应、却不干扰目标抗体-抗原复合物形成的其他抗体衍生到板的孔中,并通过抗体缀合将未结合的抗体或抗原截留在孔中。除了上文所述用于GST固定的复合物的方法之外,检测此类复合物的方法还包括使用能与抗体或抗原反应的此类其他抗体对复合物进行免疫检测。

[0438] 还提供了由这些筛选测定鉴定的化合物。

[0439] 诊断制剂和预防性制剂

[0440] 所公开的抗CD47抗体可以用在诊断制剂和预防性制剂中。在一些实施方案中,将所公开的抗CD47抗体施用给有患上前述疾病中的一种或多种(诸如但不限于癌症或其他肿瘤疾患)的风险的患者。可以使用基因型标记物、血清学标记物或生物化学标记物确定患者或器官患上前述癌症或其他肿瘤疾患中的一种或多种的倾向性。

[0441] 在其他实施方案中,将所公开的抗CD47抗体施用给经诊断具有与前述疾病中的一种或多种(诸如但不限于癌症或其他肿瘤疾患)相关联的临床适应症的人个体。诊断后,施用所公开的抗CD47抗体,以减轻或逆转与前述疾病中的一种或多种相关联的临床适应症的效果。

[0442] 所公开的抗CD47抗体也可用于检测患者样品中的CD47和/或SIRPα,因而可用作诊断剂。例如,所公开的抗CD47抗体可以用于体外测定法,例如ELISA,以检测患者样品中的CD47水平和/或SIRPα水平。

[0443] 在一些实施方案中,将所公开的抗CD47抗体固定在固体支持物(例如,微量滴定板的一个或多个孔)上。固定的抗体充当捕获抗体,用于捕获试验样品中可能存在的任何CD47和/或SIRPα。在使固定的抗体接触患者样品之前,冲洗固体支持物并使用封闭剂(诸如乳蛋白或白蛋白)处理,以避免分析物的非特异性吸附。

[0444] 随后使用疑似含有抗原的试验样品或使用含有标准量抗原的溶液对这些孔进行处理。这种样品是例如来自受试者的血清样品,该受试者疑似具有被认为可诊断某一病情的循环抗原水平。冲洗掉试验样品或标准品之后,使用可检测地标记的第二抗体处理固体支持物。该标记的第二抗体充当检测抗体。测量可检测标记的水平,通过与标准样品所建立的标准曲线进行比较来确定试验样品中的CD47和/或SIRPα的浓度。

[0445] 基于使用所公开的抗CD47抗体在体外诊断测定中获得的结果,有可能基于CD47和/或SIRPα的表达水平对受试者中的疾病(例如,与缺血、自身免疫性病症或炎症性病症相关联的临床适应症)进行分级。对于给定的疾病,从被诊断为处于疾病发展的各个阶段和/或处于疾病治疗性治疗的各个点的受试者获取血液样品。使用对发展或疗法的每个阶段提供统计上显著的结果的样品群体,指定了可以被认为是每个阶段的特征的抗原浓度范围。

[0446] 对出版物和专利文献的引用并不旨在承认任何出版物和专利文献是相关的现有技术,也不构成对这些出版物和专利文献的内容或日期的任何承认。

[0447] 现在已经以书面说明的方式描述了本发明,本领域的技术人员将认识到,可以采用多种实施方案实践本发明,并且上文的说明和下文的实施例旨在说明而非限制随后的权利要求。

[0448] 实施例

[0449] 实施例1.生成并选择抗CD47抗体

[0450] 抗CD47抗体是通过用具有Fc标签的重组人CD47(CD47-Fc)的细胞外结构域免疫小鼠而生成的。使用200μl等量预混合的50μg CD47-Fc蛋白和完全弗氏佐剂(Sigma-Aldrich)皮下免疫小鼠。随后,用200μl等量预混合的25μg CD47-Fc蛋白和不完全弗氏佐剂(Sigma-Aldrich),交替地以腹膜内和皮下方式加强这些小鼠,每两周执行三次。融合前4天,用不含佐剂的25μg CD47-Fc以腹膜内方式加强所选择的小鼠。在完成免疫接种计划之后,收获并解离所有小鼠的淋巴结,从而使B细胞分离,随后与小鼠骨髓瘤细胞融合。通过ELISA(图1A)并且通过关于Raji细胞的流式细胞术(图1B)筛选杂交瘤上清液与经纯化的鼠CD47单克隆抗体两者用于与CD47的结合。

[0451] 实施例2.鼠CD47抗体的体外表征

[0452] 抗CD47抗体的血细胞凝集活性

[0453] 为了评估鼠抗体的血细胞凝集能力,将人RBC与剂量范围的抗CD47抗体或对照一起在96孔板中孵育。血细胞凝集的证据表现为存在非沉降的RBC,与未发生血细胞凝集的RBC的斑点状点相比,看起来模糊。如图2A和图2B所示,尽管存在已知会引起血细胞凝集的B6H12抗体,但大多数鼠抗体在任何测试浓度下都没有表现出血细胞凝集活性。

[0454] 简言之,在实验当天从健康供体分离人红血细胞(RBC)。用PBS洗涤细胞数次,并且在测定缓冲液中将RBC稀释到每毫升2亿个细胞。将50μl细胞溶液与2×抗体溶液置于圆底96孔板中,轻轻混合。板在37℃/5%CO_2培养箱中孵育2小时之后,拍摄测定板的照片。

[0455] 与人CD47结合

[0456] 评估了鼠CD47抗体与人CD47结合的能力。如图3所示,鼠CD47抗体与人CD47结合。

[0457] 在过表达人CD47的CHO细胞(GenScript,目录号M00581)上评估了与细胞表达的人CD47的结合。在FACS缓冲液中制备了抗CD47抗体的系列稀释液。将CHO-K1/人CD47细胞转移到96孔U形底平板中,添加抗CD47抗体稀释液。在4℃下孵育30分钟之后,用FACS缓冲液将细胞洗涤两次,添加山羊抗人IgG(H+L)二抗、Alexa Fluor®647(Thermo Fisher,目录号A-21445),或添加PE山羊抗小鼠IgG(最小交叉反应性)抗体(BioLegend,目录号405307),在4℃下孵育30分钟。然后用洗涤缓冲液将细胞洗涤两次。通过FACSCalibur(BD Bioscience,San Jose,CA)和Flowjo软件分析细胞的结合。

[0458] 与食蟹猴CD47结合

[0459] 评估了鼠CD47抗体与食蟹猴(cyno)CD47结合的能力。如图4A和图4B所示,鼠CD47抗体与cyno CD47结合。

[0460] 简言之,在过表达食蟹猴CD47的CHO细胞上评估了与细胞表达的cyno CD47的结合。在FACS缓冲液中制备了抗CD47抗体的系列稀释液。将CHO-K1/食蟹猴CD47细胞转移到96孔U形底平板中,添加CD47抗体稀释液。在4℃下孵育30分钟之后,用FACS缓冲液将细胞洗涤两次。然后添加山羊抗人IgG(H+L)二抗、Alexa Fluor®647(Thermo Fisher,目录号A-21445),或添加PE山羊抗小鼠IgG(最小x反应性)抗体(BioLegend,目录号405307);将反应物在4℃下孵育30分钟(min)。用洗涤缓冲液将细胞洗涤两次,然后通过使用FACSCalibur(BD Bioscience,San Jose,CA)和Flowjo软件分析细胞的结合。

[0461] 抗CD47抗体的SPR亲和力

[0462] 使用BIACORE™ T200仪器(GE Healthcare)进行SPR分析,并使用BIACORE™ T200评估软件测定动力学常数。选择实验参数,以确保在最高抗原浓度下将达到饱和,并且Rmax值将保持在100RU以下。使用EDC激活的胺偶联化学将GE抗人IgG(Fc特异性,约7,000RU)固定在BIACORE™ CM5芯片上。然后使用该表面捕获抗CD47抗体(5μg/mL,捕获时间为60秒)。接下来,使用系列稀释液以系列浓度让人CD47-His蛋白流过所捕获的抗体。在每个循环之间使用50mM HCl除去捕获的抗体和抗原,以确保在每种抗原浓度下新鲜的结合表面。使用1:1结合模型对所得的传感图进行全局拟合,以计算结合速率与解离速率(分别为k_a和k_d),以及亲和力(K_D)。结果示于图5中。

[0463] SIRPα阻断CD47抗体的活性

[0464] SIRPα是CD47的天然配体。使用基于流式细胞术的测定法测量鼠抗体阻断CD47-SIRPα相互作用的能力。将过表达人CD47的CHO-K1/huCD47与鼠CD47抗体或对照抗体(B6H12)一起孵育。如图6所示,鼠抗体强效地阻断了CD47-SIRPα相互作用。

[0465] 简言之,将人CD47转染的CHO细胞(GenScript,目录M00581)与人SIRPα(R&D,目录号4546-SA-050)和抗CD47抗体稀释液一起孵育。在4℃下孵育30分钟之后,用FACS缓冲液将细胞洗涤两次。然后添加人SIRPαPE缀合抗体(R&D,目录号FAB4546P),在4℃下孵育30分钟;用洗涤缓冲液将细胞洗涤两次,然后通过使用FACSCalibur(BD Bioscience,San Jose,CA)和Flowjo软件分析细胞的结合。

[0466] 靶癌细胞系的吞噬作用

[0467] CD47是在肿瘤细胞上上调的细胞表面受体,还被认为通过它与其天然配体SIPRα的相互作用而促进免疫逃避。评估了鼠抗体对靶细胞的吞噬作用的影响。

[0468] 简言之,用抗CD47抗体或同种型对照处理靶细胞(PKH26标记的CCRF/CEM)1小时,然后在37℃/5%CO^2培养箱中与效应细胞(从人外周血分离并在体外用M-CSF分化12-14天的原代人巨噬细胞)以1:5的比率共培养1小时。共培养之后,用胰蛋白酶消化细胞,然后用抗CD11-APC染色,再通过流式细胞术进行分析。

[0469] 吞噬作用百分比(%)作为$CD11^+PKH26^+$事件在总$PKH26^+$细胞中所占的百分比测量,如通过流式细胞术测量的。

[0470] 此外,如在图7A和图7B中所示,这些鼠CD47抗体增大了肿瘤细胞系CCRF-CEM的吞噬作用。

[0471] 红血细胞的吞噬作用

[0472] 为了评估鼠CD47抗体的吞噬作用能力,首先评估了鼠抗CD47抗体结合到RBC上的CD47的能力(图8)。所有鼠CD47抗体都与RBC结合。如图9所示,所有鼠抗体都增加了巨噬细胞的吞噬摄取。

[0473] 简言之,从健康供体分离人红血细胞并用CFSE标记。将标记的RBC与抗CD47抗体或同种型对照一起预孵育1小时,然后在37℃/5%CO2培养箱中与人巨噬细胞(从人外周血分离并在体外用M-CSF分化12-14天)以5:1的靶标-效应子比率共培养1小时。共培养之后,用胰蛋白酶消化细胞,然后用抗CD11-APC染色,并且通过流式细胞术进行分析。

[0474] 吞噬作用%作为$CD11^+CFSE^+$事件在总$CFSE^+$细胞中所占的百分比量化,如通过流式细胞术测量的。

[0475] 实施例3.对抗CD47抗体进行测序

[0476] 鉴定13种鼠抗体(55F2C4、98E2E7、98E2E12、98G5F6、98G5F11、107F11B11、107F11C4、107F11F10、108C10A6、108C10F5、112E5D9、112E5F2、112E5H7)的重(V_H)链可变区和轻(V_L)链可变区的序列。从杂交瘤细胞中分离总RNA并逆转录成cDNA。通过混合的特异性引物扩增重链可变区和轻链可变区。通过IMGT/V-QUEST分析序列。这些序列以SEQ ID NO:349-360公开。

[0477] 实施例4.嵌合抗体生成

[0478] 通过用人重链恒定结构域和轻链恒定结构域的编码序列置换同源的鼠序列以生成嵌合抗体来修饰上述鼠抗体的DNA(参见美国专利号4,816,567;Morrison等人,1984,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851)。将构建体转染到哺乳动物细胞系中,以进行嵌合抗体表达。将条件培养基中的所分泌抗体上样到蛋白A柱上。在几次洗涤和洗脱步骤之后,将经纯化的嵌合抗体缓冲交换到1X PBS缓冲液中。分别通过OD280和SEC-HPLC测定了经纯化嵌合抗体蛋白的浓度和纯度。

[0479] 三种嵌合抗体(108C10A6、98E2E12和107F11F10)的重链序列以SEQ ID NO:397、404和406公开。三种嵌合抗体(108C10A6、98E2E12和107F11F10)的轻链序列以SEQ ID NO:398、405和407公开。

[0480] 如图10和图11所示,这些嵌合CD47抗体增大了肿瘤细胞系CCRF-CEM在没有RBC血细胞凝集情况下的吞噬作用。

[0481] 实施例5.抗体人源化

[0482] 使用CDR移植技术(参见例如美国专利号5,225,539)将108C10A6、107F11B11和98E2E7抗体人源化。简言之,将鼠抗体108C10A6、107F11B11和98E2E7的可变链序列与结构生物信息学研究合作组织(RCSB)蛋白质数据库中可获得的那些可变链序列进行比较。基于最接近的V_H结构和V_K结构生成了108C10A6、107F11B11和98E2E7的同源模型。鉴定并分析了与108C10A6、107F11B11和98E2E7具有最高同一性的人序列。Foote和Winter,J.Mol.Biol.224:487-499(1992);Morea V.等人,Methods 20:267-279(2000);Chothia C.等人,J.Mol.Biol.186:651-663(1985)。鉴定了在其上建立CDR移植的重链和轻链的最适当的人框架。

[0483] 对于重链,由Genbank登录号BAH04539编码的框架被确定为最适合于所有三种抗体。对于轻链,由Genbank登录号AAC41992、AAZ09096和ADU32611编码的框架被确定为分别最适合于108C10A6、107F11B11和98E2E7。进行直接移植,以生成每条链的表达构建体。$108V_H1$、$108V_L1$、$107V_H1$、$107V_L1$、$98V_H1$和$98V_L1$的DNA序列和蛋白序列在序列表(SEQ ID NO:18、27、33、37、41和46)中公开。

[0484] 在人源化抗体的亲和力丧失的情况下,将几个框架残基突变回其鼠对应物,以恢复抗体的结合亲和力。对于108C10A6的V_H,制备了人源化变体$108V_H2$、$108V_H3$、$108V_H4$和$108V_Ha$(SEQ ID NO:9、19、20、22和21)。将$108V_H4$的CDR2的脯氨酸53突变为丙氨酸,以除去潜在的酸不稳定的Asp-Pro热点(即108VH4.M4,SEQ ID NO:25)。对于108C10A6的V_L,制备了人源化变体108VL1.M1、108VL2.M1和108VL3.M1(SEQ ID NO:10、29、30、31)。在这些人源化V_L变体中,V_L-CDR1的赖氨酸24突变为精氨酸。

[0485] 在人源化抗体的亲和力丧失的情况下,将几个框架残基突变回其鼠对应物,以恢复抗体的结合亲和力。对于107F11B11的V_H,制备了人源化变体107VH2和107VH3(SEQ ID

NO:7、34、35)。对于107F11B11的V_L,制备了人源化变体107VL1.M1和107VL2.M1(SEQ ID NO:8、38、39)。在这些人源化V_L变体中,VL-CDR1的组氨酸24突变为精氨酸。

[0486] 在人源化抗体的亲和力丧失的情况下,将几个框架残基突变回其鼠对应物,以恢复抗体的结合亲和力。对于98E2E7的V_H,制备了人源化变体$98V_H2$、$98V_H3$和$98V_Ha$(SEQ ID NO:3、42、43、44)。对于98E2E7的V_L,制备了人源化变体$98V_L2$和$98V_L3$(SEQ ID NO:4、47、48)。

[0487] 将相同抗体的人源化重链和轻链混合并匹配,以制备一系列人源化抗体。这些抗体是使用HEK293细胞瞬时产生的。收集上清液,使用SPR进行亲和力评估。最后,选择人源化抗体108VH4.M4_VL1.M1和108VH1_VL1.M1用于大规模生产和功能性谱分析。

[0488] 构建了四种型式的人源化抗体,即IgG_4P(具有稳定Adair突变(Angal S.等人,Mol.Immuol.30:105-108(1993)),其中丝氨酸228(Kabat编号)转变为脯氨酸)、IgG_4PE(具有添加的L235E突变的IgG_4P,该突变用于进一步降低抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)效应)、IgG_2和IgG_1。人源化抗体的IgG_1、IgG_2、IgG_4P和IgG_4PE同种型的重链序列以SEQ ID NO:399、400、403和401公开。轻链序列以SEQ ID NO:402公开。

[0489] 实施例6.人源化抗CD47抗体的体外表征

[0490] 抗CD47抗体的血细胞凝集活性

[0491] 为了评估人源化抗CD47抗体的血细胞凝集活性,使用人RBC作为靶标,执行了与上述实施例2中所述类似的血细胞凝集测定。如图12所示,所有人源化CD47抗体均未表现出血细胞凝集活性。

[0492] 抗CD47抗体的SPR亲和力

[0493] 为了测量人源化抗CD47抗体的结合亲和力,执行了与上述实施例2中所述类似的SPR测定。如图13和表1中所示,所有人源化CD47抗体都显示了1-2nM的K_D。

[0494] 与人CD47结合

[0495] 为了测量人源化抗CD47抗体的结合亲和力,执行了与上述实施例2中所述类似的流式细胞术测定。如图14和图15所示,所有人源化抗CD47抗体都结合到CHO-K1细胞(图14)和RBC(图15)中过表达的人CD47。

[0496] 与食蟹猴CD47结合

[0497] 为了评估人源化抗CD47抗体与食蟹猴CD47的结合,执行了与上述实施例2中所述那些类似的流式细胞术测定。如图16所示,人源化抗CD47抗体与食蟹猴CD47结合。

[0498] SIRPα阻断抗CD47抗体的活性

[0499] 为了评估人源化抗CD47抗体阻断CD47-SIRPα相互作用的能力,执行了与上述实施例2中所述那些类似的流式细胞术测定。如图17中所示,人源化抗CD47抗体阻断了CD47-SIRPα相互作用。

[0500] 靶癌细胞系的吞噬作用

[0501] 为了评估人源化抗CD47抗体增强靶细胞系的吞噬作用的能力,执行了与实施例2中所述的那些类似的吞噬作用测定。如图18和图19所示,人源化抗CD47抗体增强了CCRF-CEM(图18)和Raji细胞(图19)的吞噬作用。

[0502] 红血细胞的吞噬作用

[0503] 为了评估人源化CD47抗体是否增强RBC的吞噬作用,执行了与实施例2中所述的那些类似的吞噬作用测定。如图20所示,出乎意料地,人源化108VH4.M4_VL1.M1的IgG_2和

IgG_4PE同种型并未增强RBC的吞噬作用。

[0504] 实施例7.人源化抗CD47抗体在小鼠模型中的抗肿瘤活性

[0505] 在淋巴瘤的Raji模型中评估了人源化抗CD47抗体的抗肿瘤活性。将Raji细胞皮下植入NOD/SCID小鼠中，并随机分成5组(每组8只小鼠，第0天)。第1组：媒介物(仅PBS)；第2组：B6H12(阳性对照)；第3组：108VH4.M4_VL1.M1-hIgG1-Ka；第4组：108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2-Ka；第5组：108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE-K a。当肿瘤可触知时(100mm^3)开始用每种抗体或媒介物(仅PBS)治疗，当小鼠的肿瘤体积达到约3000mm^3时将小鼠安乐死。每周测量肿瘤体积3次。腹膜内(i.p.)给予抗体，剂量为10mg/kg，每周3次，持续3周(每只小鼠共给药9次)。

[0506] 如图21所示，人源化抗体的IgG_1、IgG_2和IgG_4PE同种型在淋巴瘤的该动物模型中显示出抗肿瘤活性。

[0507] 数据表明，人源化抗CD47抗体显著更强效，所以已知结合CD47的阳性抗体B6H12阻断了CD47与SIRPα的结合，并阻抑人癌症的小鼠模型中的肿瘤生长。

[0508] 未观察到这些人源化CD47抗体的抗肿瘤活性与它们结合CD47、阻断CD47与SIRPα的相互作用或增强肿瘤细胞的吞噬作用的这些效力相关联。

[0509] 还在小细胞肺癌的SHP-77模型中评估了人源化抗CD47抗体108VH4.M4_VL1.M1-hIgG$_4$PE的抗肿瘤活性。

[0510] 如图23所示，人源化抗体的IgG_4PE同种型在小细胞肺癌的该动物模型中显示出抗肿瘤活性。

[0511] 实施例8.小鼠中人源化CD47抗体的药代动力学研究

[0512] 药代动力学研究

[0513] 用7至8周龄(平均体重20g)的SPF级雌性C57BL/6小鼠执行小鼠PK研究。经由侧尾静脉，通过静脉内团注，以3mg/Kg(体积10ml/kg)向小鼠施用人源化抗CD47抗体。在静脉内注射之后，在每组(n＝3)中，以多个时间间隔(注射后15min、1小时(h)、2h、4h、10h，12h、24h，以及2天、3天、5天、7天、10天、14天、21天、28天和35天)经由眶后窦采集血样。立即通过毛细血管采集全血，并在每个时间点收集到含有肝素的微量离心管中。抽取血浆，储存在-80℃下直到测定。

[0514] 测量血浆中的抗CD47抗体

[0515] 通过酶联免疫吸附测定法(ELISA)测量了血浆中的抗CD47抗体。用在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的捕获抗体、山羊抗人IgG Fc片段特异性抗体(Jackson ImmunoResearch)涂布微量滴定板(Costar,Corning)。检测系统由过氧化物酶缀合的山羊抗人IgG $F(ab')_2$片段特异性抗体(Jackson ImmunoResearch)与作为底物的四甲基联苯胺组成。允许在室温下进行显色，然后用1M HCl终止。使用MK3酶标仪(ThermoFisher)测定所有孔在450nm处的吸光度。生成标准曲线，通过从该标准曲线内插来量化样品。通过向血浆中添加已知量的抗CD47抗体来制备血浆标准品。这些标准品用于计算通过血浆中的测定回收的抗CD47抗体的比例。执行通过ELISA测量的抗CD47抗体浓度相对于添加的抗体浓度的线性回归，并将计算的斜率用作级分回收率。然后校正样品中抗CD47抗体的血浆浓度以进行回收。

[0516] 药代动力学分析

[0517] 使用标准曲线将吸光度单位转换为每毫升的每种抗体的微克数(μg/ml)。通过使

用WinNonlin软件(WinNonlin第5.2版,Pharsight Co.)相对于抽血时间将非隔室模型与血浆浓度(μg/ml)拟合,而获得药代动力学参数。这些包括以下参数:t1/2,终末半衰期;CL,清除率;Cmax,最大浓度;Vss,稳态分布容积;MRT,平均停留时间;AUC,曲线下面积。测试抗体的药代动力学显示在图22中。

[0518] 表1.人源化抗体的SPR

[0519]

配体	分析物	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	Rmax (RU)	Chi² (RU²)	U值
108C10A6	人 CD47-His	4.3E+05	3.2E-04	7.4E-10	29.97	0.052	2
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG1		3.1E+05	4.3E-04	1.4E-09	34.89	0.032	1
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2		2.9E+05	4.4E-04	1.5E-09	38.21	0.062	1
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE		3.1E+05	4.6E-04	1.5E-09	31.16	0.032	1

[0520] 表2.

[0521]

参数	$t_{1/2}$_终末 (h)	Cl_pred (ml/h/kg)	Cmax (μg/ml)	Vss_pred (ml/kg)	AUC_last (h·μg/ml)	AUC_inf (h·μg/ml)
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG1	306±43	0.23±0.02	55±8	118±9	10,615±702	13,041±1,036
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2	335±103	0.20±0.03	55±14	108±15	11,934±1,249	14,979±1,776
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE	381±81	0.17±0.00	72±15	97±15	13,808±934	17,919±374

[0522] 核酸与氨基酸序列

[0523]

	SEQ ID NO:	FR1	SEQ ID NO:	CDR1	SEQ ID NO:	FR2	SEQ ID NO:	CDR2	SEQ ID NO:	FR3	SEQ ID NO:	CDR3	SEQ ID NO:	FR4
55F2C4-VH	1	QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKAS	49	GYSFTNYWMH	97	WMKQRPGQGLEWIG	145	MIDPSDSETRLNQQFKD	193	KATLAVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCAR	241	LGRYYFDY	289	WGQGTTLTVSS
55F2C4–VL	2	NIVMTQSPKSMYVSVGERVTLIC	50	RASEIVGTYVS	98	WYQQKPEQSPKLLIY	146	GASNRYT	194	GVPDRFTGSRSATDFSLTISNVQAEDLADYLC	242	GQSYDSPYT	290	FGGGTKLEIK
98E2E7/98E2E12–VH	3	QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKAS	51	GYSFTNHWMH	99	WMKQRPGQGLEWIG	147	MIDPSDSETRLNQQFKD	195	KATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVFYCAR	243	LGRYYFDY	291	WGQGTTLTVSS
98E2E7/98E2E12–VL	4	NIVMTQSPKSMSVSVGERVTLSC	52	RASDIVGTYVS	100	WYQQKPEQSPKLLIY	148	GASNRYT	196	GVPDRFTGSRSATDFSLTISNVQAEDLADYLC	244	GQSYDSPYT	292	FGGGTKLEIK
98G5F6/98G5F11–VH	5	QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKAS	53	GYSFTNYWMH	101	WMKQRPGQGLEWIG	149	MIDPSDSETRLNQQFKD	197	KATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCAR	245	LGRYYFDF	293	WGQGTTLTVSS
98G5F6/98G5F11–VL	6	NIVMTQSPKSMSVSVGERVTLSC	54	RASEIVGTYVS	102	WYQQKPEQSPKLLIY	150	GASNRFT	198	GVPDRFTGSRSATDFSLTISNVQAEDLADYLC	246	GQSYDSPYT	294	FGGGTKLEIK

[0524]

107F11B1/107F11C4/107F11F10-VH	7	EVQLQQSGAEFVKPGASVKLSCTAS	55	GFNIEDTYMH	103	WVKQRPEQGLEWIG	151	MIDPANGKTKYGPRFQD	199	KATVTADTSSNTANLQLSSLTSEDTAVYYCAD	247	GIGYYVGAMDY	295	WGQGTSVTVSS
107F11B1/107F11C4/107F11F10-VL	8	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC	56	HASQNINVWLS	104	WYQQKPGNIPKLLIY	152	KASNLHT	200	GVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYC	248	QQGHSYPYT	296	FGGGTKLEIK
108C10A6/108C10F5–VH	9	QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTS	57	GYSFTHHWIH	105	WMKQRPGQGLEWIG	153	MIDPSDSETRLSQKFKD	201	KATLTVDASSSTAYMQLNSPTSEDSALYFCAR	249	LGRYYFDY	297	WGQGTTLTVSS
108C10A6/108C10F5–VL	10	NIVMTQSPRSMSMSVGERVTLSC	58	KASENVGTYISS	106	WYQQKPDQSPKLLIY	154	GASNRYT	202	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISTVQAEDLADYHC	250	GESYGHLYT	298	FGGGTKLEIK
112E5D9/112E5F2/112E5H7–VH	11	QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKAS	59	GYSFTNNWMH	107	WMKQRPGQGLEWIG	155	MIDPSDSETRLNQQFRD	203	KATLTVDKTSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCAR	251	LGRYYFDY	299	WGLGTTLTVSS
112E5D9/112E5F2/112E5H7–VL	12	NIVMTQSPKSMSVSVGERVTMNC	60	RASEIVGTYVSS	108	WYQQKPEQSPKLLIY	156	GAFNRYT	204	GVPDRFTGSRSGTDFSLNISNVQAEDLADYLC	252	GQSYDSPYT	300	FGGGTKLEIK

[0525]

108VH	13	QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTS	61	GYSFTHWIH	109	WMKQRPGQGLEWIG	157	MIDPSDSETRLSQKFKD	205	KATLTVDASSSTAYMQLNSPTSEDSALYFCAR	253	LGRYYFDY	301	WGQGTTLTVSS
108VH.M1	14	QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTS	62	GYSFTHWIH	110	WMKQRPGQGLEWIG	158	IIDPSDSETRLSQKFKD	206	KATLTVDASSSTAYMQLNSPTSEDSALYFCAR	254	LGRYYFDY	302	WGQGTTLTVSS
108VH.M2	15	QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTS	63	GYSFTHWIH	111	WMKQRPGQGLEWIG	159	MIEPSDSETRLSQKFKD	207	KATLTVDASSSTAYMQLNSPTSEDSALYFCAR	255	LGRYYFDY	303	WGQGTTLTVSS
108VH.M3	16	QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTS	64	GYSFTHWIH	112	WMKQRPGQGLEWIG	160	MISPSDSETRLSQKFKD	208	KATLTVDASSSTAYMQLNSPTSEDSALYFCAR	256	LGRYYFDY	304	WGQGTTLTVSS
108VH.M4	17	QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTS	65	GYSFTHWIH	113	WMKQRPGQGLEWIG	161	MIDASDSETRLSQKFKD	209	KATLTVDASSSTAYMQLNSPTSEDSALYFCAR	257	LGRYYFDY	305	WGQGTTLTVSS
108VH1	18	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	66	GYSFTHWIH	114	WVRQAPGQGLEWMG	162	MIDPSDSETRLSQKFKD	210	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	258	LGRYYFDY	306	WGQGTTVTVSS

[0526]

108VH2	19	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	67	GYSFTHWIH	115	WMRQAPGQGLEWIG	163	MIDPSDSETRLSQKFKD	211	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR	259	LGRYYFDY	307	WGQGTTVTVSS
108VH3	20	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	68	GYSFTHWIH	116	WMRQAPGQGLEWIG	164	MIDPSDSETRLSQKFKD	212	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR	260	LGRYYFDY	308	WGQGTTVTVSS
108Vha	21	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTS	69	GYSFTHWIH	117	WMKQAPGQGLEWIG	165	MIDPSDSETRLSQKFKD	213	KATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR	261	LGRYYFDY	309	WGQGTTVTVSS
108VH4	22	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	70	GYSFTHWIH	118	WVRQAPGQGLEWMG	166	MIDPSDSETRLSQKFKD	214	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	262	LGRYYFDY	310	WGQGTTVTVSS
108VH4.M2	23	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	71	GYSFTHWIH	119	WVRQAPGQGLEWMG	167	MIEPSDSETRLSQKFKD	215	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	263	LGRYYFDY	311	WGQGTTVTVSS
108VH4.M3	24	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	72	GYSFTHWIH	120	WVRQAPGQGLEWMG	168	MISPSDSETRLSQKFKD	216	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	264	LGRYYFDY	312	WGQGTTVTVSS
108VH4.M4	25	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	73	GYSFTHWIH	121	WVRQAPGQGLEWMG	169	MIDASDSETRLSQKFKD	217	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	265	LGRYYFDY	313	WGQGTTVTVSS

[0527]

108VL	26	NIVMTQSPRSMSMSVGERVTLSC	74	KASENVGTYIS	122	WYQQKPDQSPKLLIY	170	GASNRYT	218	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISTVQAEDLADYHC	266	GESYGHLYT	314	FGGGTKLEIK
108VL1	27	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	75	KASENVGTYIS	123	WYQQKPGQAPRLLIY	171	GASNRYT	219	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC	267	GESYGHLYT	315	FGGGTKVEIK
108VL.M1	28	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	76	RASENVGTYIS	124	WYQQKPGQAPRLLIY	172	GASNRYT	220	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC	268	GESYGHLYT	316	FGGGTKVEIK
108VL1.M1	29	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	77	RASENVGTYIS	125	WYQQKPGQAPRLLIY	173	GASNRYT	221	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC	269	GESYGHLYT	317	FGGGTKVEIK
108VL2.M1	30	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	78	RASENVGTYIS	126	WYQQKPGQAPRLLIY	174	GASNRYT	222	GVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYHC	270	GESYGHLYT	318	FGGGTKVEIK
108VL3.M1	31	EIVLTQSPATLSLSPGERVTLSC	79	RASENVGTYIS	127	WYQQKPGQAPRLLIY	175	GASNRYT	223	GVPARFSGSGSGTDFTLTISSVEPEDFAVYHC	271	GESYGHLYT	319	FGGGTKLEIK
107VH	32	EVQLQQSGAEFVKPGASVKLSCTAS	80	GFNIEDTYMH	128	WVKQRPEQGLEWIG	176	MIDPANGKTKYGPRFQD	224	KATVTADTSSNTANLQLSSLTSEDTAVYYCAD	272	GIGYYVGAMDY	320	WGQGTSVTVSS

[0528]

107VH1	33	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	81	GFNIEDTYMH	129	WVRQAPGQGLEWMG	177	MIDPANGKTKYGPRFQD	225	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	273	GIGYYVGAMDY	321	WGQGTTVTVSS
107VH2	34	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	82	GFNIEDTYMH	130	WVRQAPGQGLEWIG	178	MIDPANGKTKYGPRFQD	226	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAD	274	GIGYYVGAMDY	322	WGQGTTVTVSS
107VH3	35	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	83	GFNIEDTYMH	131	WVRQAPGQGLEWIG	179	MIDPANGKTKYGPRFQD	227	RATVTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAD	275	GIGYYVGAMDY	323	WGQGTTVTVSS
107VL	36	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC	84	HASQNINVWLS	132	WYQQKPGNIPKLLIY	180	KASNLHT	228	GVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYC	276	QQGHSYPYT	324	FGGGTKLEIK
107VL1	37	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	85	HASQNINVWLS	133	WYQQKPGKAPKLLIY	181	KASNLHT	229	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	277	QQGHSYPYT	325	FGGGTKVEIK
107VL1-M1	38	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	86	RASQNINVWLS	134	WYQQKPGKAPKLLIY	182	KASNLHT	230	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	278	QQGHSYPYT	326	FGGGTKVEIK
107VL2.M1	39	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITC	87	RASQNINVWLS	135	WYQQKPGKAPKLLIY	183	KASNLHT	231	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	279	QQGHSYPYT	327	FGGGTKLEIK

[0529]

98VH	40	QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKAS	88	GYSFTNHWMH	136	WMKQRPGQGLEWIG	184	MIDPSDSETRLNQQFKD	232	KATLTVDKSSSTAYMQLSSPTSEDSAVFYCAR	280	LGRYYFDY	328	WGQGTTLTVSS
98VH1	41	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	89	GYSFTNHWMH	137	WVRQAPGQGLEWMG	185	MIDPSDSETRLNQQFKD	233	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	281	LGRYYFDY	329	WGQGTTVTVSS
98VH2	42	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	90	GYSFTNHWMH	138	WMRQAPGQGLEWIG	186	MIDPSDSETRLNQQFKD	234	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVFYCAR	282	LGRYYFDY	330	WGQGTTVTVSS
98VH3	43	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	91	GYSFTNHWMH	139	WMRQAPGQGLEWIG	187	MIDPSDSETRLNQQFKD	235	RATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVFYCAR	283	LGRYYFDY	331	WGQGTTVTVSS
98VHa	44	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS	92	GYSFTNHWMH	140	WMKQAPGQGLEWIG	188	MIDPSDSETRLNQQFKD	236	KATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR	284	LGRYYFDY	332	WGQGTTVTVSS
98VL	45	NIVMTQSPKSMSVSVGERVTLSC	93	RASDIVGTYVS	141	WYQQKPEQSPKLLIY	189	GASNRYT	237	GVPDRFTGSRSATDFSLTISNVQAEDLADYLC	285	GQSYDSPYT	333	FGGGTKLEIK
98VL1	46	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	94	RASDIVGTYVS	142	WYQQKPGQAPRLLIY	190	GASNRYT	238	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	286	GQSYDSPYT	334	FGGGTKVEIK

[0530]

98VL2	47	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	95	RASDIVGTYVS	143	WYQQKPGQAPRLLIY	191	GASNRYT	239	GVPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYLC	287	GQSYDSPYT	335	FGGGTKVEIK
98VL3	48	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSC	96	RASDIVGTYVS	144	WYQQKPGQAPRLLIY	192	GASNRYT	240	GVPARFSGSGSGTEFTLTISSVQSEDFAVYLC	288	GQSYDSPYT	336	FGGGTKLEIK

[0531] 示例性的所公开抗体(V_H/V_L)的核酸序列

[0532]

SEQ ID NO:337-55F2C4-VH	CAGGTGCAACTGCAGCAGTCTGGGCCTCAGCTGGTTAGGC CTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGTTAC TCATTCACCAACTACTGGATGCACTGGATGAAGCAGAGGC CTGGACAAGGTCTTGAATGGATTGGCATGATTGATCCTTCC GATAGTGAGACTAGGTTAAATCAGCAGTTCAAGGACAAGG CCACATTGGCTGTTGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATG CAACTCAGCAGCCCGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTA CTGTGCAAGATTAGGGCGGTATTATTTTGACTACTGGGGCC AAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
SEQ ID NO:338-55F2C4–VL	AACATTGTAATGACCCAATCTCCCAAATCCATGTACGTGTC AGTCGGGGAGAGGGTCACCTTGATCTGCAGGGCCAGTGAG ATTGTGGGCACTTATGTTTCCTGGTATCAACAGAAACCAGA GCAGTCTCCTAAATTGCTGATATACGGGGCATCCAACCGGT ACACTGGGGTCCCCGATCGCTTCACAGGCAGTAGATCTGCA ACAGATTTCAGTCTGACCATCAGTAATGTGCAGGCTGAAG ACCTTGCAGATTATCTCTGTGGACAGAGTTACGACTCTCCG TACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA
SEQ ID NO:339-98E2E7/98E2E7–VH	CAGGTGCAACTGCAGCAGTCTGGGCCTCAGCTAGTTAGGC CTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGTTAC TCATTCACCAACCACTGGATGCACTGGATGAAGCAGAGGC CTGGACAAGGTCTTGAATGGATTGGCATGATTGATCCTTCC GATAGTGAGACTAGGTTAAATCAGCAGTTCAAGGACAAGG CCACATTGACTGTTGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATG CAACTCAGCAGCCCGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTTTTA CTGTGCAAGATTAGGGCGGTATTATTTTGACTACTGGGGCC AAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
SEQ ID NO:340-98E2E7/98E2E7–VL	AACATTGTAATGACCCAATCTCCCAAATCCATGTCCGTGTC AGTCGGGGAGAGGGTCACCTTGAGCTGCAGGGCCAGTGAC ATTGTGGGCACTTATGTTTCCTGGTATCAACAGAAACCAGA GCAGTCTCCTAAATTGCTGATATATGGGGCATCCAACCGGT ACACTGGGGTCCCCGATCGCTTCACAGGCAGTAGATCTGCA ACAGATTTCAGTCTGACCATCAGTAATGTGCAGGCTGAAG

[0533]

	ACCTTGCAGATTATCTCTGTGGACAGAGTTACGACTCTCCG TACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA
SEQ ID NO:341-98G5F6/98G5F11–VH	CAGGTGCAACTGCAGCAGTCTGGGCCTCAGCTAGTTAGGC CTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGTTAC TCATTCACCAACTACTGGATGCACTGGATGAAGCAGAGGC CTGGACAAGGTCTTGAATGGATTGGCATGATTGATCCTTCC GATAGTGAGACTAGGTTAAATCAGCAGTTCAAGGACAAGG CCACATTGACTGTTGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATG CAACTCAGCAGCCCGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTA TTGTGCAAGATTAGGGAGGTATTATTTTGACTTCTGGGGCC AAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
SEQ ID NO:342-98G5F6/98G5F11–VL	AACATTGTAATGACCCAATCTCCCAAATCCATGTCCGTGTC AGTCGGGGAGAGGGTCACCTTGAGCTGCAGGGCCAGTGAG ATTGTGGGCACTTATGTTTCCTGGTATCAACAGAAACCAGA GCAGTCTCCTAAATTGCTGATATATGGGGCATCCAACCGGT TCACTGGGGTCCCCGATCGCTTCACAGGCAGTAGATCTGCA ACAGATTTCAGTCTGACCATCAGTAATGTGCAGGCTGAAG ACCTTGCAGATTATCTCTGTGGACAGAGTTACGACTCTCCG TACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAG
SEQ ID NO:343-108C10A6/108C10F5–VH	CAGATGCAACTGCAGCAGTCTGGGCCTCAACTGGTTAGGC CTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGACTTCTGGTTAC TCATTCACCCACCACTGGATACACTGGATGAAGCAGAGGC CTGGACAAGGTCTTGAGTGGATTGGCATGATTGATCCCTCC GATAGTGAAACTAGATTAAGTCAGAAGTTCAAGGACAAGG CCACATTGACTGTAGACGCATCCTCCAGCACAGCCTACATG CAACTCAACAGCCCGACATCTGAAGACTCTGCGCTCTATTT CTGTGCAAGATTAGGGCGGTACTACTTTGACTACTGGGGCC AAGGAACCACTCTCACAGTCTCCTCA
SEQ ID NO:344-108C10A6/108C10F5–VL	AACATTGTCATGACCCAGTCTCCCAGATCCATGTCCATGTC AGTTGGAGAGAGGGTCACCTTGAGCTGCAAGGCCAGTGAG AATGTGGGTACTTATATATCCTGGTATCAACAGAAACCAGA CCAGTCTCCTAAACTGCTGATATACGGGGCATCCAACCGGT ACACTGGGGTCCCCGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGG AACAGATTTCACTCTGACCATCAGCACTGTGCAGGCTGAAG ACCTTGCAGATTATCACTGTGGAGAGAGTTATGGTCATCTG TACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA
SEQ ID NO:345-112E5D9/112E5F2/112E5H7–VH	CAGGTGCAACTGCAGCAGTCTGGGCCTCAACTGGTTAGGC CTGGGGCTTCAGTGAAGATTTCCTGCAAGGCTTCTGGTTAC TCTTTCACCAATAACTGGATGCACTGGATGAAACAGAGGC CTGGACAAGGTCTTGAATGGATTGGCATGATTGATCCTTCC GATAGTGAGACCAGGTTAAATCAGCAGTTCAGGGACAAGG CCACATTGACTGTTGACAAAACCTCCAGCACAGCCTACATG CAACTCAGCAGCCCGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTA CTGTGCAAGATTAGGGCGGTATTATTTTGACTACTGGGGCC TAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
SEQ ID NO:346-112E5D9/112E5F2/112E5H7–	AATATTGTAATGACCCAATCTCCCAAATCCATGTCCGTGTC AGTCGGGGAGAGGGTCACAATGAACTGCAGGGCCAGTGAG ATTGTGGGCACTTATGTTTCCTGGTATCAACAAAAACCAGA GCAGTCTCCTAAATTGCTAATATACGGGGCATTCAACCGCT ACACTGGGGTCCCCGATCGCTTCACTGGCAGTAGATCTGGA

[0534]

VL	ACAGATTTCAGTCTGAACATCAGTAATGTGCAGGCTGAAG ACCTTGCAGATTATCTCTGTGGACAGAGTTACGACTCTCCG TACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA
SEQ ID NO:347-107F11B11/107F11C4/107F11F10-VH	GAGGTTCAGCTGCAGCAGTCTGGGGCAGAGTTTGTGAAGC CAGGGGCCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACAGCTTCTGGCTTC AATATTGAAGACACCTATATGCACTGGGTGAAGCAGAGGC CTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGAATGATTGATCCTGC GAATGGTAAAACTAAATATGGCCCGAGGTTCCAGGACAAG GCCACTGTAACAGCAGACACATCCTCCAACACAGCCAACC TGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTAT TACTGTGCTGACGGAATTGGTTACTACGTAGGGGCTATGGA CTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO:348-107F11B11/107F11C4/107F11F10-VL	GACATCCAGATGAACCAGTCTCCATCCAGTCTGTCTGCATC CCTTGGAGACACAATTACCATCACTTGCCATGCCAGTCAGA ACATTAATGTTTGGTTAAGCTGGTACCAGCAGAAACCAGG AAATATTCCTAAACTATTGATCTATAAGGCTTCCAACTTGC ACACAGGCGTCCCATCAAGGTTTAGTGGCAGTGGATCTGG AACAGGTTTCACATTAACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAA GACATTGCCACTTACTACTGTCAACAGGGTCACAGTTATCC GTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[0535] 示例性的所公开抗体(V_H/V_L)的氨基酸序列;CDR标有下划线;人CD47

[0536]

SEQ ID NO: 349- 55F2C4-VH	QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKASGYSFTNYWMHW MKQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLNQQFKDKATLAVD KSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCARLGRYYFDYWGQG TTLTVSS
SEQ ID NO: 350- 55F2C4–VL	NIVMTQSPKSMYVSVGERVTLICRASEIVGTYVSWYQQ KPEQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSRSATDFSLTISN VQAEDLADYLCGQSYDSPYTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 351-98E2E7/98E2E12–VH	QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKASGYSFTNHWMHW MKQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLNQQFKDKATLTVD KSSSTAYMQLSSPTSEDSAVFYCARLGRYYFDYWGQG TTLTVSS
SEQ ID NO: 352-98E2E7/98E2E12–VL	NIVMTQSPKSMSVSVGERVTLSCRASDIVGTYVSWYQQ KPEQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSRSATDFSLTISN VQAEDLADYLCGQSYDSPYTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 353-98G5F6/98G5F11–VH	QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKASGYSFTNYWMHW MKQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLNQQFKDKATLTVD KSSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCARLGRYYFDFWGQG TTLTVSS
SEQ ID NO: 354-98G5F6/98G5F11–VL	NIVMTQSPKSMSVSVGERVTLSCRASEIVGTYVSWYQQ KPEQSPKLLIYGASNRFTGVPDRFTGSRSATDFSLTISNV QAEDLADYLCGQSYDSPYTFGGGTKLEIK

[0537]

SEQ ID NO: 355-107F11B11/107F11C4/107F11F10-VH	EVQLQQSGAEFVKPGASVKLSCTASGFNIEDTYMHWV KQRPEQGLEWIGMIDPANGKTKYGPRFQDKATVTADT SSNTANLQLSSLTSEDTAVYYCADGIGYYVGAMDYWG QGTSVTVSS
SEQ ID NO: 356-107F11B11/107F11C4/107F11F10-VL	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITCHASQNINVWLSWYQQK PGNIPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQ PEDIATYYCQQGHSYPYTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 357-108C10A6/108C10F5–VH	QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTSGYSFTHHWIHWM KQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLSQKFKDKATLTVDAS SSTAYMQLNSPTSEDSALYFCARLGRYYFDYWGQGTT LTVSS
SEQ ID NO: 358-108C10A6/108C10F5–VL	NIVMTQSPRSMSMSVGERVTLSCKASENVGTYISWYQ QKPDQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTIS TVQAEDLADYHCGESYGHLYTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 359-112E5D9/112E5F2/112E5H7–VH	QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKASGYSFTNNWMHW MKQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLNQQFRDKATLTVD KTSSTAYMQLSSPTSEDSAVYYCARLGRYYFDYWGLG TTLTVSS
SEQ ID NO: 360-112E5D9/112E5F2/112E5H7–VL	NIVMTQSPKSMSVSVGERVTMNCRASEIVGTYVSWYQ QKPEQSPKLLIYGAFNRYTGVPDRFTGSRSGTDFSLNIS NVQAEDLADYLCGQSYDSPYTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 361- 108VH	QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTSGYSFTHHWIHWM KQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLSQKFKDKATLTVDAS SSTAYMQLNSPTSEDSALYFCARLGRYYFDYWGQGTT LTVSS
SEQ ID NO: 362- 108VH.M1	QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTSGYSFTHHWIHWM KQRPGQGLEWIGIIDPSDSETRLSQKFKDKATLTVDASS STAYMQLNSPTSEDSALYFCARLGRYYFDYWGQGTTL TVSS
SEQ ID NO: 363- 108VH.M2	QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTSGYSFTHHWIHWM KQRPGQGLEWIGMIEPSDSETRLSQKFKDKATLTVDAS SSTAYMQLNSPTSEDSALYFCARLGRYYFDYWGQGTT LTVSS
SEQ ID NO: 364- 108VH.M3	QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTSGYSFTHHWIHWM KQRPGQGLEWIGMISPSDSETRLSQKFKDKATLTVDAS SSTAYMQLNSPTSEDSALYFCARLGRYYFDYWGQGTT LTVSS
SEQ ID NO: 365- 108VH.M4	QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTSGYSFTHHWIHWM KQRPGQGLEWIGMIDASDSETRLSQKFKDKATLTVDAS SSTAYMQLNSPTSEDSALYFCARLGRYYFDYWGQGTT LTVSS
SEQ ID NO: 366- 108VH1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWV RQAPGQGLEWMGMIDPSDSETRLSQKFKDRVTITADKS

[0538]

	TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 367- 108VH2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWM RQAPGQGLEWIGMIDPSDSETRLSQKFKDRVTITADKST STAYMELSSLRSEDTAVYFCARLGRYYFDYWGQGTTV TVSS
SEQ ID NO: 368- 108VH3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWM RQAPGQGLEWIGMIDPSDSETRLSQKFKDRATLTVDKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLGRYYFDYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 369- 108Vha	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGYSFTHHWIHWM KQAPGQGLEWIGMIDPSDSETRLSQKFKDKATLTVDKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARLGRYYFDYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 370- 108VH4	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWV RQAPGQGLEWMGMIDPSDSETRLSQKFKDRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 371- 108VH4.M2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWV RQAPGQGLEWMGMIEPSDSETRLSQKFKDRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 372- 108VH4.M3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWV RQAPGQGLEWMGMISPSDSETRLSQKFKDRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGTT VTVSS
SEQ ID NO: 373- 108VH4.M4	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWV RQAPGQGLEWMGMIDASDSETRLSQKFKDRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGT TVTVSS
SEQ ID NO: 374- 108VL	NIVMTQSPRSMSMSVGERVTLSCKASENVGTYISWYQ QKPDQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTIS TVQAEDLADYHCGESYGHLYTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 375- 108VL1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASENVGTYISWYQQK PGQAPRLLIYGASNRYTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLE PEDFAVYYCGESYGHLYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 376- 108VL.M1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENVGTYISWYQQK PGQAPRLLIYGASNRYTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLE PEDFAVYYCGESYGHLYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 377- 108VL1.M1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENVGTYISWYQQK PGQAPRLLIYGASNRYTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLE PEDFAVYYCGESYGHLYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 378- 108VL2.M1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENVGTYISWYQQK PGQAPRLLIYGASNRYTGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLE PEDFAVYHCGESYGHLYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 379- 108VL3.M1	EIVLTQSPATLSLSPGERVTLSCRASENVGTYISWYQQK PGQAPRLLIYGASNRYTGVPARFSGSGSGTDFTLTISSV EPEDFAVYHCGESYGHLYTFGGGTKLEIK

[0539]

SEQ ID NO: 380- 107VH	EVQLQQSGAEFVKPGASVKLSCTASGFNIEDTYMHWV KQRPEQGLEWIGMIDPANGKTKYGPRFQDKATVTADT SSNTANLQLSSLTSEDTAVYYCADGIGYYVGAMDYWG QGTSVTVSS
SEQ ID NO: 381- 107VH1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIEDTYMHWV RQAPGQGLEWMGMIDPANGKTKYGPRFQDRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGIGYYVGAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 382- 107VH2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIEDTYMHWV RQAPGQGLEWIGMIDPANGKTKYGPRFQDRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCADGIGYYVGAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 383- 107VH3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFNIEDTYMHWV RQAPGQGLEWIGMIDPANGKTKYGPRFQDRATVTADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCADGIGYYVGAMDYWG QGTTVTVSS
SEQ ID NO: 384- 107VL	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITCHASQNINVWLSWYQQK PGNIPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQ PEDIATYYCQQGHSYPYTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 385- 107VL1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQNINVWLSWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQGHSYPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 386- 107VL1-M1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINVWLSWYQQ KPGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQGHSYPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 387- 107VL2.M1	DIQMTQSPSSLSASVGDRITITCRASQNINVWLSWYQQK PGKAPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQGHSYPYTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 388- 98VH	QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKASGYSFTNHWMHW MKQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLNQQFKDKATLTVD KSSSTAYMQLSSPTSEDSAVFYCARLGRYYFDYWGQG TTLTVSS
SEQ ID NO: 389- 98VH1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTNHWMHW VRQAPGQGLEWMGMIDPSDSETRLNQQFKDRVTITAD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO: 390- 98VH2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTNHWMHW MRQAPGQGLEWIGMIDPSDSETRLNQQFKDRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVFYCARLGRYYFDYWGQGT TVTVSS
SEQ ID NO: 391- 98VH3	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTNHWMHW MRQAPGQGLEWIGMIDPSDSETRLNQQFKDRATLTVD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVFYCARLGRYYFDYWGQG TTVTVSS
SEQ ID NO: 392- 98VHa	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTNHWMHW MKQAPGQGLEWIGMIDPSDSETRLNQQFKDKATLTVD KSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQG TTVTVSS

[0540]

SEQ ID NO: 393- 98VL	NIVMTQSPKSMSVSVGERVTLSCRASDIVGTYVSWYQQ KPEQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSRSATDFSLTISN VQAEDLADYLCGQSYDSPYTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 394- 98VL1	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASDIVGTYVSWYQQ KPGQAPRLLIYGASNRYTGIPARFSGSGSGTEFTLTISSL QSEDFAVYYCGQSYDSPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 395- 98VL2	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASDIVGTYVSWYQQ KPGQAPRLLIYGASNRYTGVPARFSGSGSGTEFTLTISSL QSEDFAVYLCGQSYDSPYTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 396- 98VL3	EIVMTQSPATLSVSPGERVTLSCRASDIVGTYVSWYQQ KPGQAPRLLIYGASNRYTGVPARFSGSGSGTEFTLTISS VQSEDFAVYLCGQSYDSPYTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 397- 108C10A6_VH-huIgG1CH	QMQLQQSGPQLVRPGASVKISCKTSGYSFTHHWIHWM KQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLSQKFKDKATLTVDAS SSTAYMQLNSPTSEDSALYFCARLGRYYFDYWGQGTT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 398- 108C10A6_VL-hIgKCL	NIVMTQSPRSMSMSVGERVTLSCKASENVGTYISWYQ QKPDQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTIS TVQAEDLADYHCGESYGHLYTFGGGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 399- 108VH4.M4-huIgG1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWV RQAPGQGLEWMGMIDASDSETRLSQKFKDRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

	SEQ ID NO: 400-108VH4.M4-hIgG2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWV RQAPGQGLEWMGMIDASDSETRLSQKFKDRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPC PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVL TVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	SEQ ID NO: 401-108VH4.M4-hIgG4PE	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWV RQAPGQGLEWMGMIDASDSETRLSQKFKDRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
[0541]	SEQ ID NO: 402-108VL1.M1-hIgKCL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASENVGTYISWYQQK PGQAPRLLIYGASNRYTGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLE PEDFAVYYCGESYGHLYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	SEQ ID NO: 403-108VH4.M4-hIgG4P	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTHHWIHWV RQAPGQGLEWMGMIDASDSETRLSQKFKDRVTITADK STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLGRYYFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPC PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
	SEQ ID NO: 404-98E2E12_VH-huIgG1CH	QVQLQQSGPQLVRPGASVKISCKASGYSFTNHWMHW MKQRPGQGLEWIGMIDPSDSETRLNQQFKDKATLTVD KSSSTAYMQLSSPTSEDSAVFYCARLGRYYFDYWGQG TTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

[0542]

	DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 405-98E2E12_VL-hIgKCL	NIVMTQSPKSMSVSVGERVTLSCRASDIVGTYVSWYQQ KPEQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSRSATDFSLTISN VQAEDLADYLCGQSYDSPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 406- 107F11F10-VH-huIgG1CH	EVQLQQSGAEFVKPGASVKLSCTASGFNIEDTYMHWV KQRPEQGLEWIGMIDPANGKTKYGPRFQDKATVTADT SSNTANLQLSSLTSEDTAVYYCADGIGYYVGAMDYWG QGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 407- 107F11F10-VL-hIgKCL	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITCHASQNINVWLSWYQQK PGNIPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQ PEDIATYYCQQGHSYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 412-human CD47	MWPLVAALLLGSACCGSAQLLFNKTKSVEFTFCNDTV VIPCFVTNMEAQNTTEVYVKWKFKGRDIYTFDGALNK STVPTDFSSAKIEVSQLLKGDASLKMDKSDAVSHTGNY TCEVTELTREGETIIELKYRVVSWFSPNENILIVIFPIFAIL LFWGQFGIKTLKYRSGGMDEKTIALLVAGLVITVIVIVG AILFVPGEYSLKNATGLGLIVTSTGILILLHYYVFSTAIG LTSFVIAILVIQVIAYILAVVGLSLCIAACIPMHGPLLISG LSILALAQLLGLVYMKFVASNQKTIQPPRKAVEEPLNA FKESKGMMNDE

[0543] 本公开的示例性抗体的核酸序列

[0544] VH 108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2

[0545] 组1：

[0546] >108VH4.M4-hIgG2(SEQ ID NO:413)

[0547] GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCAGGATCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG GCTAGCGGCTACTCTTTCACCCACCATTGGATCCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGACAGGGACTGGAGTGGATGGG CATGATCGACGCTTCCGATAGCGAGACAAGACTGTCTCAGAAGTTTAAGGACCGCGTGACCATCACAGCCGATAAGT CTACCTCCACAGCTTACATGGAGCTGTCTTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTAGGCTGGGC

CGGTACTATTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCACAGTGACAGTGAGCTCTGCCTCCACCAAGGGACCTAGCGTGTT
TCCCCTGGCTCCTTGCAGCCGGTCTACATCCGAGAGCACCGCCGCTCTGGGATGTCTGGTGAAGGATTATTTCCCTG
AGCCAGTGACAGTGTCTTGGAACTCCGGCGCCCTGACAAGCGGAGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTTCC
GGCCTGTATTCTCTGAGCTCTGTGGTGACCGTGCCTTCCAGCAATTTCGGCACCCAGACATACACCTGCAACGTGGA
CCATAAGCCATCCAATACAAAGGTGGATAAGACCGTGGAGAGAAAGTGCTGCGTGGAGTGCCCACCTTGTCCTGCTC
CACCAGTGGCTGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCCAAGGACACACTGATGATCTCCCGCACACCTGAG
GTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGATCCCGAGGTGCAGTTTAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT
GCATAATGCTAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTTCAACTCTACATTTCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGC
ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCTAATAAGGGCCTGCCCGCTCCTATCGAGAAGACA
ATCTCCAAGACCAAGGGCCAGCCAAGAGAGCCCCAGGTGTATACCCTGCCCCCTAGCCGCGAGGAGATGACAAAGAA
CCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCATCTGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGC
CCGAGAACAATTATAAGACCACACCACCCATGCTGGACAGCGATGGCTCTTTCTTTCTGTACAGCAAGCTGACAGTG
GATAAGTCTAGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTTCTTGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAATCATTACACCCA
GAAGAGCCTGTCTCTGTCCCCTGGCAAG

[0548] >VL 108VL1.M1-hIgKCL(SEQ ID NO:414)

[0549] GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCAGCCACACTGTCTCTGTCCCCAGGAGAGAGGGCCACCCTGAGCTGC
CGGGCTTCTGAGAACGTGGGCACATACATCTCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCTAGGCTGCTGATCTA
CGGCGCTAGCAATAGATATACCGGCATCCCTGCTCGCTTCAGCGGATCTGGATCCGGCACAGACTTTACCCTGACAA
TCTCCAGCCTGGAGCCAGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGTGGCGAGTCCTACGGCCACCTGTATACCTTTGGCGGC
GGCACAAAGGTGGAGATCAAGCGAACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA
ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATA
ACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0550] 组2：

[0551] >VH 108VH4.M4-hIgG2(SEQ ID NO:415)

[0552] GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCTGGCAGCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAG
GCCTCCGGCTACTCTTTCACACACCACTGGATCCACTGGGTGCGGCAGGCACCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGG
CATGATCGACGCCAGCGATTCCGAGACCAGGCTGTCCCAGAAGTTTAAGGACCGCGTGACCATCACAGCCGATAAGT
CTACCAGCACAGCCTACATGGAGCTGTCTAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCCGGCTGGGC
AGATACTATTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCACAGTGACAGTGTCCTCTGCCTCCACCAAGGGACCAAGCGTGTT
CCCACTGGCACCATGCTCCCGCTCTACAAGCGAGTCCACCGCCGCCCTGGGATGTCTGGTGAAGGACTATTTCCCTG
AGCCAGTGACAGTGAGCTGGAACTCCGGCGCCCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCTGCCGTGCTGCAGAGCTCC
GGCCTGTACAGCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCTCTAATTTCGGCACCCAGACATATACCTGCAACGTGGA
CCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTGGATAAGACCGTGGAGAGGAAGTGCTGCGTGGAGTGCCCACCTTGTCCAGCAC
CACCAGTGGCAGGCCCTAGCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCAAAGGACACACTGATGATCTCTAGAACACCCGAG
GTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGATCCAGAGGTGCAGTTTAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT
GCACAATGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGC
ACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCCAATAAGGGCCTGCCCGCCCCTATCGAGAAGACA

ATCTCTAAGACCAAGGGCCAGCCTAGGGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCGCGAGGAGATGACAAAGAA
CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAATGGCCAGC
CAGAGAACAATTACAAGACCACACCACCCATGCTGGACTCTGATGGCAGCTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACAGTG
GATAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAG

[0553] >VL 108VL1.M1-hIgKCL(SEQ ID NO:416)

[0554] GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACACTGAGCCTGTCCCCAGGAGAGAGGGCCACCCTGTCTTGC
AGAGCAAGCGAGAACGTGGGCACATACATCTCTTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAGGCACCAAGGCTGCTGATCTA
CGGAGCAAGCAATAGGTATACCGGCATCCCCGCACGCTTCTCTGGAAGCGGATCCGGCACAGACTTTACCCTGACAA
TCAGCTCCCTGGAGCCTGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGCGGCGAGAGCTACGGCCACCTGTATACCTTTGGCGGC
GGCACAAAGGTGGAGATCAAGAGGACCGTGGCAGCACCAAGCGTGTTCATCTTTCCCCCTTCCGACGAGCAGCTGAA
GTCCGGCACCGCCTCTGTGGTGTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGATA
ACGCCCTGCAGTCTGGCAATAGCCAGGAGTCCGTGACCGAGCAGGACTCTAAGGATAGCACATATTCCCTGTCTAGC
ACCCTGACACTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTATGCATGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCCTC
TCCTGTGACAAAGTCTTTTAACAGAGGCGAGTGT

[0555] 组3：

[0556] >VH 108VH4.M4-hIgG2(SEQ ID NO:417)

[0557] GAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCTGGCAGCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAG
GCCTCCGGCTACTCTTTCACACACCACTGGATCCACTGGGTGCGGCAGGCACCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGG
CATGATCGACGCCAGCGATTCCGAGACCAGGCTGTCCCAGAAGTTTAAGGACCGCGTGACCATCACAGCCGATAAGT
CTACCAGCACAGCCTACATGGAGCTGTCTAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCCGGCTGGGC
AGATACTATTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCACAGTGACAGTGTCCTCTGCCTCCACCAAGGGCCCCTCTGTGTT
TCCACTGGCCCCCTGCTCCAGGTCTACAAGCGAGTCCACCGCAGCACTGGGATGTCTGGTGAAGGACTATTTCCCTG
AGCCAGTGACAGTGAGCTGGAACTCCGGCGCCCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCTGCCGTGCTGCAGAGCTCC
GGCCTGTACAGCCTGTCTAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCTCTAATTTCGGCACCCAGACATATACCTGCAACGTGGA
CCACAAGCCTTCCAATACAAAGGTGGATAAGACCGTGGAGCGGAAGTGCTGTGTGGAGTGCCCACCTTGTCCAGCAC
CACCAGTGGCAGGCCCTAGCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCAAAGGACACACTGATGATCTCTAGAACACCCGAG
GTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGGATCCAGAGGTGCAGTTTAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGT
GCACAATGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACCTTCCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGGTGC
ACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCCAATAAGGGCCTGCCCGCCCCTATCGAGAAGACA
ATCTCTAAGACCAAGGGCCAGCCTAGGGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCGCGAGGAGATGACAAAGAA
CCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCTTCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAATGGCCAGC
CAGAGAACAATTACAAGACCACACCACCCATGCTGGACTCTGATGGCAGCTTCTTTCTGTATTCTAAGCTGACAGTG
GATAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCA
GAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAG

[0558] >VL 108VL1.M1-hIgKCL(SEQ ID NO:418)

[0559] GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCAACACTGAGCCTGTCCCCAGGAGAGAGGGCAACCCTGTCTTGC
AGAGCAAGCGAGAACGTGGGCACATACATCTCTTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAGGCACCAAGGCTGCTGATCTA
CGGAGCAAGCAATAGGTATACCGGCATCCCCGCACGCTTCTCTGGAAGCGGATCCGGCACAGACTTTACCCTGACAA

TCAGCTCCCTGGAGCCTGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGCGGCGAGAGCTACGGCCACCTGTATACCTTTGGCGGC
GGCACAAAGGTGGAGATCAAGAGGACCGTGGCAGCACCAAGCGTGTTCATCTTTCCCCCTTCCGACGAGCAGCTGAA
GTCCGGCACCGCCTCTGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTTCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGATA
ACGCCCTGCAGTCTGGCAATAGCCAGGAGTCCGTGACCGAGCAGGACTCTAAGGATAGCACATATTCCCTGTCTAGC
ACCCTGACACTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTATGCATGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCCTC
TCCTGTGACAAAGTCTTTTAACAGAGGCGAGTGT

[0560] 108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE

[0561] 组1：

[0562] >VH 108VH4.M4-hIgG4PE(SEQ ID NO:419)

[0563] GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCAGGATCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG
GCTAGCGGCTACTCTTTCACCCACCATTGGATCCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGACAGGGACTGGAGTGGATGGG
CATGATCGACGCTTCCGATAGCGAGACAAGACTGTCTCAGAAGTTTAAGGACCGCGTGACCATCACAGCCGATAAGT
CTACCTCCACAGCTTACATGGAGCTGTCTTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTAGGCTGGGC
CGGTACTATTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCACAGTGACAGTGAGCTCTGCCAGCACAAAGGGCCCTTCCGTGTT
CCCACTGGCTCCCTGCTCCAGAAGCACATCTGAGTCCACCGCCGCTCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTCCCTG
AGCCAGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGCGCCCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCAGC
GGCCTGTACTCCCTGTCTTCCGTGGTGACAGTGCCCAGCTCTTCCCTGGGCACCAAGACATATACCTGCAACGTGGA
CCATAAGCCTTCCAATACCAAGGTGGATAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGACCACCTTGCCCACCATGTCCAGCTC
CTGAGTTTGAGGGAGGACCATCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACACCT
GAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCTCAGGAGGATCCAGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGA
GGTGCACAATGCTAAGACCAAGCCAAGAGAGGAGCAGTTTAATTCCACATACCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGC
TGCATCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGTCCAATAAGGGCCTGCCCAGCTCTATCGAGAAG
ACAATCAGCAAGGCTAAGGGACAGCCTAGGGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCAGGAGGAGATGACAAA
GAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCAAGCGACATCGCTGTGGAGTGGGAGTCTAATGGCC
AGCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCACCCGTGCTGGACTCTGATGGCTCCTTCTTTCTGTATTCTAGGCTGACA
GTGGATAAGTCCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTGTTTAGCTGCTCTGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCATTATAC
CCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCTCTGGGCAAG

[0564] >VL 108VL1.M1-hIgKCL(SEQ ID NO:414)

[0565] GAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCAGCCACACTGTCTCTGTCCCCAGGAGAGAGGGCCACCCTGAGCTGC
CGGGCTTCTGAGAACGTGGGCACATACATCTCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCTAGGCTGCTGATCTA
CGGCGCTAGCAATAGATATACCGGCATCCCTGCTCGCTTCAGCGGATCTGGATCCGGCACAGACTTTACCCTGACAA
TCTCCAGCCTGGAGCCAGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGTGGCGAGTCCTACGGCCACCTGTATACCTTTGGCGGC
GGCACAAAGGTGGAGATCAAGCGAACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA
ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATA
ACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0566] 组2：

[0567] >VH 108VH4.M4-hIgG4PE(SEQ ID NO:420)

[0568] GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCAGGCAGCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAG
GCCTCCGGCTACTCTTTCACACACCACTGGATCCACTGGGTGCGGCAGGCACCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGG
CATGATCGACGCCAGCGATTCCGAGACCCGGCTGAGCCAGAAGTTTAAGGACAGAGTGACCATCACAGCCGATAAGT
CTACCAGCACAGCCTACATGGAGCTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCCGGCTGGGC
AGATACTATTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCACAGTGACAGTGTCCTCTGCCTCCACCAAGGGACCAAGCGTGTT
CCCACTGGCACCATGCTCCCGCTCTACAAGCGAGTCCACCGCCGCCCTGGGATGTCTGGTGAAGGACTATTTCCCTG
AGCCAGTGACCGTGAGCTGGAACTCCGGCGCCCTGACAAGCGGAGTGCACACCTTTCCTGCCGTGCTGCAGAGCTCC
GGCCTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCTCTAGCCTGGGCACCAAGACATATACCTGCAACGTGGA
CCACAAGCCTAGCAATACCAAGGTGGATAAGCGGGTGGAGTCCAAGTACGGACCACCTTGCCCACCATGTCCAGCAC
CTGAGTTCGAGGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACACTGATGATCTCCAGAACACCT
GAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCTCAGGAGGATCCAGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGA
GGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTTTAATAGCACATACCGCGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC
TGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAATAAGGGCCTGCCATCCTCTATCGAGAAG
ACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCAGGAGGAGATGACAAA
GAACCAGGTGAGCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCATCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAATGGCC
AGCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCACCCGTGCTGGACTCTGATGGCAGCTTCTTTCTGTATTCTAGGCTGACA
GTGGATAAGAGCCGCTGGCAGGAGGGCAACGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACAC
CCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG

[0569] >VL 108VL1.M1-hIgKCL(SEQ ID NO:416)

[0570] GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACACTGAGCCTGTCCCCAGGAGAGAGGGCCACCCTGTCTTGC
AGAGCAAGCGAGAACGTGGGCACATACATCTCTTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAGGCACCAAGGCTGCTGATCTA
CGGAGCAAGCAATAGGTATACCGGCATCCCCGCACGCTTCTCTGGAAGCGGATCCGGCACAGACTTTACCCTGACAA
TCAGCTCCCTGGAGCCTGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGCGGCGAGAGCTACGGCCACCTGTATACCTTTGGCGGC
GGCACAAAGGTGGAGATCAAGAGGACCGTGGCAGCACCAAGCGTGTTCATCTTTCCCCCTTCCGACGAGCAGCTGAA
GTCCGGCACCGCCTCTGTGGTGTGCCTGCTGAACAATTTCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGATA
ACGCCCTGCAGTCTGGCAATAGCCAGGAGTCCGTGACCGAGCAGGACTCTAAGGATAGCACATATTCCCTGTCTAGC
ACCCTGACACTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTATGCATGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCCTC
TCCTGTGACAAAGTCTTTTAACAGAGGCGAGTGT

[0571] 组3：

[0572] >VH 108VH4.M4-hIgG4PE(SEQ ID NO:421)

[0573] GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCAGGCAGCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAG
GCCTCCGGCTACTCTTTCACACACCACTGGATCCACTGGGTGCGGCAGGCACCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGG
CATGATCGACGCCAGCGATTCCGAGACCCGGCTGAGCCAGAAGTTTAAGGACAGAGTGACCATCACAGCCGATAAGT
CTACCAGCACAGCCTACATGGAGCTGTCTAGCCTGAGGTCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCCGGCTGGGC
AGATACTATTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCACAGTGACAGTGTCCTCTGCCTCCACCAAGGGCCCCTCTGTGTT
TCCACTGGCCCCCTGCTCCAGGTCTACAAGCGAGTCCACCGCAGCACTGGGATGTCTGGTGAAGGACTATTTCCCTG
AGCCAGTGACCGTGAGCTGGAACTCCGGAGCACTGACAAGCGGAGTGCACACCTTTCCTGCCGTGCTGCAGAGCTCC
GGCCTGTACTCCCTGTCTAGCGTGGTGACAGTGCCCTCCTCTAGCCTGGGCACCAAGACATATACCTGCAACGTGGA
CCACAAGCCTAGCAATACCAAGGTGGATAAGCGGGTGGAGTCCAAGTACGGACCACCTTGCCCACCATGTCCAGCAC

CTGAGTTCGAGGGAGGACCAAGCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACACTGATGATCTCCAGAACACCT
GAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCTCAGGAGGATCCAGAGGTGCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGA
GGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTTTAATAGCACATACCGCGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC
TGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTATAAGTGCAAGGTGAGCAATAAGGGCCTGCCATCCTCTATCGAGAAG
ACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCTTCTCAGGAGGAGATGACAAA
GAACCAGGTGAGCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTATCCATCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAATGGCC
AGCCCGAGAACAATTACAAGACCACACCACCCGTGCTGGACTCTGATGGCAGCTTCTTTCTGTATTCTAGGCTGACA
GTGGATAAGAGCCGCTGGCAGGAGGGCAACGTGTTTTCTTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACAC
CCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCTGGGCAAG

[0574] >VL 108VL1.M1-hIgKCL(SEQ ID NO:418)

[0575] GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCAACACTGAGCCTGTCCCCAGGAGAGAGGGCAACCCTGTCTTGC
AGAGCAAGCGAGAACGTGGGCACATACATCTCTTGGTATCAGCAGAAGCCAGGACAGGCACCAAGGCTGCTGATCTA
CGGAGCAAGCAATAGGTATACCGGCATCCCCGCACGCTTCTCTGGAAGCGGATCCGGCACAGACTTTACCCTGACAA
TCAGCTCCCTGGAGCCTGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGCGGCGAGAGCTACGGCCACCTGTATACCTTTGGCGGC
GGCACAAAGGTGGAGATCAAGAGGACCGTGGCAGCACCAAGCGTGTTCATCTTTCCCCCTTCCGACGAGCAGCTGAA
GTCCGGCACCGCCTCTGTGGTGTGTCTGCTGAACAATTTCTACCCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGATA
ACGCCCTGCAGTCTGGCAATAGCCAGGAGTCCGTGACCGAGCAGGACTCTAAGGATAGCACATATTCCCTGTCTAGC
ACCCTGACACTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTATGCATGCGAGGTGACCCACCAGGGACTGTCCTC
TCCTGTGACAAAGTCTTTTAACAGAGGCGAGTGT

[0576] 其他实施方案

[0577] 前面的描述仅公开了本发明的示例性实施方案。

[0578] 应当理解,虽然已经结合本发明的具体实施方式描述了本发明,但前面的描述旨在说明而非限制本发明的范围,本发明的范围是由所附权利要求的范围限定的。其他的方面、优点和修改在所附权利要求的范围内。因此,虽然仅展示和描述了本发明的某些特征,但是本领域的技术人员将想到许多修改和变化。因此,应当理解,所附权利要求书旨在涵盖落在本发明的真实精神范围内的所有此类修改和变化。

[0001] 序列表

[0002] <110> 南京传奇生物科技有限公司(Nanjing Legend Biotech Co., Ltd.)

[0003] <120> 不引起显著红血细胞凝集的抗CD47抗体

[0004] <130> 5200-002P1

[0005] <140>

[0006] <141>

[0007] <160> 421

[0008] <170> PatentIn version 3.5

[0009] <210> 1

[0010] <211> 25

[0011] <212> PRT

[0012] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0013] <220>

[0014] <223> 人工序列的描述:合成

[0015] 肽

[0016] <400> 1

[0017] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[0018] 1 5 10 15

[0019] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser

[0020] 20 25

[0021] <210> 2

[0022] <211> 23

[0023] <212> PRT

[0024] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0025] <220>

[0026] <223> 人工序列的描述:合成

[0027] 肽

[0028] <400> 2

[0029] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Tyr Val Ser Val Gly

[0030] 1 5 10 15

[0031] Glu Arg Val Thr Leu Ile Cys

[0032] 20

[0033] <210> 3

[0034] <211> 25

[0035] <212> PRT

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

[0037] <220>

[0038] <223> 人工序列的描述:合成

[0039] 肽

[0040] <400> 3

[0041] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[0042] 1 5 10 15

[0043] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser

[0044] 20 25

[0045] <210> 4

[0046] <211> 23

[0047] <212> PRT

[0048] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0049] <220>

[0050] <223> 人工序列的描述:合成

[0051] 肽

[0052] <400> 4

[0053] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Val Ser Val Gly

[0054] 1 5 10 15

[0055] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys

[0056] 20

[0057] <210> 5

[0058] <211> 25

[0059] <212> PRT

[0060] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0061] <220>

[0062] <223> 人工序列的描述:合成

[0063] 肽

[0064] <400> 5

[0065] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[0066] 1 5 10 15

[0067] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser

[0068] 20 25

[0069] <210> 6

[0070] <211> 23

[0071] <212> PRT

[0072] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0073] <220>

[0074] <223> 人工序列的描述:合成

[0075] 肽

[0076] <400> 6

[0077] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Val Ser Val Gly

[0078] 1 5 10 15

[0079] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys

[0080] 20

[0081] <210> 7

[0082] <211> 25

[0083] <212> PRT

[0084] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0085] <220>

[0086] <223> 人工序列的描述:合成

[0087] 肽

[0088] <400> 7

[0089] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Phe Val Lys Pro Gly Ala

[0090] 1 5 10 15

[0091] Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser

[0092] 20 25

[0093] <210> 8

[0094] <211> 23

[0095] <212> PRT

[0096] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0097] <220>

[0098] <223> 人工序列的描述:合成

[0099] 肽

[0100] <400> 8

[0101] Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

[0102] 1 5 10 15

[0103] Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys

[0104] 20

[0105] <210> 9

[0106] <211> 25

[0107] <212> PRT

[0108] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0109] <220>

[0110] <223> 人工序列的描述:合成

[0111] 肽

[0112] <400> 9

[0113] Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[0114] 1 5 10 15

[0115] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser

[0116] 20 25

[0117] <210> 10

[0118] <211> 23

[0119] <212> PRT

[0120] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0121] <220>

[0122] <223> 人工序列的描述:合成

[0123] 肽

[0124] <400> 10

[0125] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Arg Ser Met Ser Met Ser Val Gly

[0126] 1 5 10 15

[0127] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys

[0128] 20

[0129] <210> 11

[0130] <211> 25

[0131] <212> PRT

[0132] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0133] <220>

[0134] <223> 人工序列的描述:合成

[0135] 肽

[0136] <400> 11

[0137] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[0138] 1 5 10 15

[0139] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser

[0140] 20 25

[0141] <210> 12

[0142] <211> 23

[0143] <212> PRT

[0144] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0145] <220>

[0146] <223> 人工序列的描述:合成

[0147] 肽

[0148] <400> 12

[0149] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Val Ser Val Gly

[0150] 1 5 10 15

[0151] Glu Arg Val Thr Met Asn Cys

[0152] 20

[0153] <210> 13

[0154] <211> 25

[0155] <212> PRT

[0156] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0157] <220>

[0158] <223> 人工序列的描述:合成

[0159] 肽

[0160] <400> 13

[0161] Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[0162] 1 5 10 15

[0163] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser

[0164] 20 25

[0165] <210> 14

[0166] <211> 25

[0167] <212> PRT

[0168] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0169] <220>

[0170] <223> 人工序列的描述:合成

[0171] 肽

[0172] <400> 14

[0173] Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[0174] 1 5 10 15

[0175] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser

[0176] 20 25

[0177] <210> 15

[0178] <211> 25

[0179] <212> PRT

[0180] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0181] <220>

[0182] <223> 人工序列的描述:合成

[0183] 肽

[0184] <400> 15

[0185] Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[0186] 1 5 10 15

[0187] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser

[0188] 20 25

[0189] <210> 16

[0190] <211> 25

[0191] <212> PRT

[0192] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0193] <220>

[0194] <223> 人工序列的描述:合成

[0195] 肽

[0196] <400> 16

[0197] Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[0198] 1 5 10 15

[0199] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser

[0200] 20 25

[0201] <210> 17

[0202] <211> 25

[0203] <212> PRT

[0204] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0205] <220>

[0206] <223> 人工序列的描述:合成

[0207] 肽

[0208] <400> 17

[0209] Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[0210] 1 5 10 15

[0211] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser

[0212] 20 25

[0213] <210> 18

[0214] <211> 25

[0215] <212> PRT

[0216] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0217] <220>

[0218] <223> 人工序列的描述:合成

[0219] 肽

[0220] <400> 18

[0221] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0222] 1 5 10 15

[0223] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

[0224] 20 25

[0225] <210> 19

[0226] <211> 25

[0227] <212> PRT

[0228] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0229] <220>

[0230] <223> 人工序列的描述:合成

[0231] 肽

[0232] <400> 19

[0233] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0234] 1 5 10 15

[0235] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

[0236] 20 25

[0237] <210> 20

[0238] <211> 25

[0239] <212> PRT

[0240] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0241] <220>

[0242] <223> 人工序列的描述:合成

[0243] 肽

[0244] <400> 20

[0245] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0246] 1 5 10 15

[0247] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

[0248] 20 25

[0249] <210> 21

[0250] <211> 25

[0251] <212> PRT

[0252] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0253] <220>

[0254] <223> 人工序列的描述:合成

[0255] 肽

[0256] <400> 21

[0257] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0258] 1 5 10 15

[0259] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser

[0260] 20 25

[0261] <210> 22

[0262] <211> 25

[0263] <212> PRT

[0264] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0265] <220>

[0266] <223> 人工序列的描述:合成

[0267] 肽

[0268] <400> 22

[0269] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0270] 1 5 10 15

[0271] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

[0272] 20 25

[0273] <210> 23

[0274] <211> 25

[0275] <212> PRT

[0276] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0277] <220>

[0278] <223> 人工序列的描述:合成

[0279] 肽

[0280] <400> 23

[0281] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0282] 1 5 10 15

[0283] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

[0284] 20 25

[0285] <210> 24

[0286] <211> 25

[0287] <212> PRT

[0288] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0289] <220>

[0290] <223> 人工序列的描述:合成

[0291] 肽

[0292] <400> 24

[0293] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0294] 1 5 10 15

[0295] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

[0296] 20 25

[0297] <210> 25

[0298] <211> 25

[0299] <212> PRT

[0300] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0301] <220>

[0302] <223> 人工序列的描述:合成

[0303] 肽

[0304] <400> 25

[0305] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0306] 1 5 10 15

[0307] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

[0308] 20 25

[0309] <210> 26

[0310] <211> 23

[0311] <212> PRT

[0312] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0313] <220>

[0314] <223> 人工序列的描述:合成

[0315] 肽

[0316] <400> 26

[0317] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Arg Ser Met Ser Met Ser Val Gly

[0318] 1 5 10 15

[0319] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys

[0320] 20

[0321] <210> 27

[0322] <211> 23

[0323] <212> PRT

[0324] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0325] <220>

[0326] <223> 人工序列的描述:合成

[0327] 肽

[0328] <400> 27

[0329] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[0330] 1 5 10 15

[0331] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

[0332] 20

[0333] <210> 28

[0334] <211> 23

[0335] <212> PRT

[0336] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0337] <220>

[0338] <223> 人工序列的描述:合成

[0339] 肽

[0340] <400> 28

[0341] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[0342] 1 5 10 15

[0343] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

[0344] 20

[0345] <210> 29

[0346] <211> 23

[0347] <212> PRT

[0348] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0349] <220>

[0350] <223> 人工序列的描述:合成

[0351] 肽

[0352] <400> 29

[0353] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[0354] 1 5 10 15

[0355] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

[0356] 20

[0357] <210> 30

[0358] <211> 23

[0359] <212> PRT

[0360] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0361] <220>

[0362] <223> 人工序列的描述:合成

[0363] 肽

[0364] <400> 30

[0365] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[0366] 1 5 10 15

[0367] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

[0368] 20

[0369] <210> 31

[0370] <211> 23

[0371] <212> PRT

[0372] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0373] <220>

[0374] <223> 人工序列的描述:合成

[0375] 肽

[0376] <400> 31

[0377] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[0378] 1 5 10 15

[0379] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys

[0380] 20

[0381] <210> 32

[0382] <211> 25

[0383] <212> PRT

[0384] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0385] <220>

[0386] <223> 人工序列的描述:合成

[0387] 肽

[0388] <400> 32

[0389] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Phe Val Lys Pro Gly Ala

[0390] 1 5 10 15

[0391] Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser

[0392] 20 25

[0393] <210> 33

[0394] <211> 25

[0395] <212> PRT

[0396] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0397] <220>

[0398] <223> 人工序列的描述:合成

[0399] 肽

[0400] <400> 33

[0401] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0402] 1 5 10 15

[0403] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

[0404] 20 25

[0405] <210> 34

[0406] <211> 25

[0407] <212> PRT

[0408] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0409] <220>

[0410] <223> 人工序列的描述:合成

[0411] 肽

[0412] <400> 34

[0413] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0414] 1 5 10 15

[0415] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

[0416] 20 25

[0417] <210> 35

[0418] <211> 25

[0419] <212> PRT

[0420] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0421] <220>

[0422] <223> 人工序列的描述:合成

[0423] 肽

[0424] <400> 35

[0425] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0426] 1 5 10 15

[0427] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

[0428] 20 25

[0429] <210> 36

[0430] <211> 23

[0431] <212> PRT

[0432] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0433] <220>

[0434] <223> 人工序列的描述:合成

[0435] 肽

[0436] <400> 36

[0437] Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

[0438] 1 5 10 15

[0439] Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys

[0440] 20

[0441] <210> 37

[0442] <211> 23

[0443] <212> PRT

[0444] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0445] <220>

[0446] <223> 人工序列的描述:合成

[0447] 肽

[0448] <400> 37

[0449] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[0450] 1 5 10 15

[0451] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

[0452] 20

[0453] <210> 38

[0454] <211> 23

[0455] <212> PRT

[0456] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0457] <220>

[0458] <223> 人工序列的描述:合成

[0459] 肽

[0460] <400> 38

[0461] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[0462] 1 5 10 15

[0463] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

[0464] 20

[0465] <210> 39

[0466] <211> 23

[0467] <212> PRT

[0468] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0469] <220>

[0470] <223> 人工序列的描述:合成

[0471] 肽

[0472] <400> 39

[0473] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[0474] 1 5 10 15

[0475] Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys

[0476] 20

[0477] <210> 40

[0478] <211> 25

[0479] <212> PRT

[0480] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0481] <220>

[0482] <223> 人工序列的描述:合成

[0483] 肽

[0484] <400> 40

[0485] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[0486] 1 5 10 15

[0487] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser

[0488] 20 25

[0489] <210> 41

[0490] <211> 25

[0491] <212> PRT

[0492] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0493] <220>

[0494] <223> 人工序列的描述:合成

[0495] 肽

[0496] <400> 41

[0497] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0498] 1 5 10 15

[0499] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

[0500] 20 25

[0501] <210> 42

[0502] <211> 25

[0503] <212> PRT

[0504] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0505] <220>

[0506] <223> 人工序列的描述:合成

[0507] 肽

[0508] <400> 42

[0509] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0510] 1 5 10 15

[0511] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

[0512] 20 25

[0513] <210> 43

[0514] <211> 25

[0515] <212> PRT

[0516] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0517] <220>

[0518] <223> 人工序列的描述:合成

[0519] 肽

[0520] <400> 43

[0521] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0522] 1 5 10 15

[0523] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

[0524] 20 25

[0525] <210> 44

[0526] <211> 25

[0527] <212> PRT

[0528] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0529] <220>

[0530] <223> 人工序列的描述:合成

[0531] 肽

[0532] <400> 44

[0533] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0534] 1 5 10 15

[0535] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser

[0536] 20 25

[0537] <210> 45

[0538] <211> 23

[0539] <212> PRT

[0540] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0541] <220>

[0542] <223> 人工序列的描述:合成

[0543] 肽

[0544] <400> 45

[0545] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Val Ser Val Gly

[0546] 1 5 10 15

[0547] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys

[0548] 20

[0549] <210> 46

[0550] <211> 23

[0551] <212> PRT

[0552] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0553] <220>

[0554] <223> 人工序列的描述:合成

[0555] 肽

[0556] <400> 46

[0557] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

[0558] 1 5 10 15

[0559] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

[0560] 20

[0561] <210> 47

[0562] <211> 23

[0563] <212> PRT

[0564] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0565] <220>

[0566] <223> 人工序列的描述:合成

[0567] 肽

[0568] <400> 47

[0569] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

[0570] 1 5 10 15

[0571] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys

[0572] 20

[0573] <210> 48

[0574] <211> 23

[0575] <212> PRT

[0576] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0577] <220>

[0578] <223> 人工序列的描述:合成

[0579] 肽

[0580] <400> 48

[0581] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

[0582] 1 5 10 15

[0583] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys

[0584] 20

[0585] <210> 49

[0586] <211> 10

[0587] <212> PRT

[0588] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0589] <220>
[0590] <223> 人工序列的描述:合成
[0591] 肽
[0592] <400> 49
[0593] Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp Met His
[0594] 1 5 10
[0595] <210> 50
[0596] <211> 11
[0597] <212> PRT
[0598] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0599] <220>
[0600] <223> 人工序列的描述:合成
[0601] 肽
[0602] <400> 50
[0603] Arg Ala Ser Glu Ile Val Gly Thr Tyr Val Ser
[0604] 1 5 10
[0605] <210> 51
[0606] <211> 10
[0607] <212> PRT
[0608] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0609] <220>
[0610] <223> 人工序列的描述:合成
[0611] 肽
[0612] <400> 51
[0613] Gly Tyr Ser Phe Thr Asn His Trp Met His
[0614] 1 5 10
[0615] <210> 52
[0616] <211> 11
[0617] <212> PRT
[0618] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0619] <220>
[0620] <223> 人工序列的描述:合成
[0621] 肽
[0622] <400> 52
[0623] Arg Ala Ser Asp Ile Val Gly Thr Tyr Val Ser
[0624] 1 5 10
[0625] <210> 53
[0626] <211> 10
[0627] <212> PRT
[0628] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0629] <220>

[0630] <223> 人工序列的描述:合成

[0631] 肽

[0632] <400> 53

[0633] Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr Trp Met His

[0634] 1 5 10

[0635] <210> 54

[0636] <211> 11

[0637] <212> PRT

[0638] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0639] <220>

[0640] <223> 人工序列的描述:合成

[0641] 肽

[0642] <400> 54

[0643] Arg Ala Ser Glu Ile Val Gly Thr Tyr Val Ser

[0644] 1 5 10

[0645] <210> 55

[0646] <211> 10

[0647] <212> PRT

[0648] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0649] <220>

[0650] <223> 人工序列的描述:合成

[0651] 肽

[0652] <400> 55

[0653] Gly Phe Asn Ile Glu Asp Thr Tyr Met His

[0654] 1 5 10

[0655] <210> 56

[0656] <211> 11

[0657] <212> PRT

[0658] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0659] <220>

[0660] <223> 人工序列的描述:合成

[0661] 肽

[0662] <400> 56

[0663] His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp Leu Ser

[0664] 1 5 10

[0665] <210> 57

[0666] <211> 10

[0667] <212> PRT

[0668] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0669] <220>

[0670] <223> 人工序列的描述:合成

[0671] 肽

[0672] <400> 57

[0673] Gly Tyr Ser Phe Thr His His Trp Ile His

[0674] 1 5 10

[0675] <210> 58

[0676] <211> 11

[0677] <212> PRT

[0678] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0679] <220>

[0680] <223> 人工序列的描述:合成

[0681] 肽

[0682] <400> 58

[0683] Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr Ile Ser

[0684] 1 5 10

[0685] <210> 59

[0686] <211> 10

[0687] <212> PRT

[0688] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0689] <220>

[0690] <223> 人工序列的描述:合成

[0691] 肽

[0692] <400> 59

[0693] Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Asn Trp Met His

[0694] 1 5 10

[0695] <210> 60

[0696] <211> 11

[0697] <212> PRT

[0698] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0699] <220>

[0700] <223> 人工序列的描述:合成

[0701] 肽

[0702] <400> 60

[0703] Arg Ala Ser Glu Ile Val Gly Thr Tyr Val Ser

[0704] 1 5 10

[0705] <210> 61

[0706] <211> 10

[0707] <212> PRT

[0708] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0709] <220>

[0710] <223> 人工序列的描述:合成

[0711] 肽

[0712] <400> 61

[0713] Gly Tyr Ser Phe Thr His His Trp Ile His

[0714] 1 5 10

[0715] <210> 62

[0716] <211> 10

[0717] <212> PRT

[0718] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0719] <220>

[0720] <223> 人工序列的描述:合成

[0721] 肽

[0722] <400> 62

[0723] Gly Tyr Ser Phe Thr His His Trp Ile His

[0724] 1 5 10

[0725] <210> 63

[0726] <211> 10

[0727] <212> PRT

[0728] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0729] <220>

[0730] <223> 人工序列的描述:合成

[0731] 肽

[0732] <400> 63

[0733] Gly Tyr Ser Phe Thr His His Trp Ile His

[0734] 1 5 10

[0735] <210> 64

[0736] <211> 10

[0737] <212> PRT

[0738] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0739] <220>

[0740] <223> 人工序列的描述:合成

[0741] 肽

[0742] <400> 64

[0743] Gly Tyr Ser Phe Thr His His Trp Ile His

[0744] 1 5 10

[0745] <210> 65

[0746] <211> 10

[0747] <212> PRT

[0748] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0749] <220>

[0750] <223> 人工序列的描述:合成

[0751] 肽

[0752] <400> 65

[0753] Gly Tyr Ser Phe Thr His His Trp Ile His

[0754] 1 5 10

[0755] <210> 66

[0756] <211> 10
[0757] <212> PRT
[0758] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0759] <220>
[0760] <223> 人工序列的描述:合成
[0761] 肽
[0762] <400> 66
[0763] Gly Tyr Ser Phe Thr His His Trp Ile His
[0764] 1 5 10
[0765] <210> 67
[0766] <211> 10
[0767] <212> PRT
[0768] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0769] <220>
[0770] <223> 人工序列的描述:合成
[0771] 肽
[0772] <400> 67
[0773] Gly Tyr Ser Phe Thr His His Trp Ile His
[0774] 1 5 10
[0775] <210> 68
[0776] <211> 10
[0777] <212> PRT
[0778] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0779] <220>
[0780] <223> 人工序列的描述:合成
[0781] 肽
[0782] <400> 68
[0783] Gly Tyr Ser Phe Thr His His Trp Ile His
[0784] 1 5 10
[0785] <210> 69
[0786] <211> 10
[0787] <212> PRT
[0788] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0789] <220>
[0790] <223> 人工序列的描述:合成
[0791] 肽
[0792] <400> 69
[0793] Gly Tyr Ser Phe Thr His His Trp Ile His
[0794] 1 5 10
[0795] <210> 70
[0796] <211> 10
[0797] <212> PRT

[0798] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0799] <220>
[0800] <223> 人工序列的描述:合成
[0801] 肽
[0802] <400> 70
[0803] Gly Tyr Ser Phe Thr His His Trp Ile His
[0804] 1 5 10
[0805] <210> 71
[0806] <211> 10
[0807] <212> PRT
[0808] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0809] <220>
[0810] <223> 人工序列的描述:合成
[0811] 肽
[0812] <400> 71
[0813] Gly Tyr Ser Phe Thr His His Trp Ile His
[0814] 1 5 10
[0815] <210> 72
[0816] <211> 10
[0817] <212> PRT
[0818] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0819] <220>
[0820] <223> 人工序列的描述:合成
[0821] 肽
[0822] <400> 72
[0823] Gly Tyr Ser Phe Thr His His Trp Ile His
[0824] 1 5 10
[0825] <210> 73
[0826] <211> 10
[0827] <212> PRT
[0828] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0829] <220>
[0830] <223> 人工序列的描述:合成
[0831] 肽
[0832] <400> 73
[0833] Gly Tyr Ser Phe Thr His His Trp Ile His
[0834] 1 5 10
[0835] <210> 74
[0836] <211> 11
[0837] <212> PRT
[0838] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0839] <220>

[0840] <223> 人工序列的描述:合成

[0841] 肽

[0842] <400> 74

[0843] Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr Ile Ser

[0844] 1 5 10

[0845] <210> 75

[0846] <211> 11

[0847] <212> PRT

[0848] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0849] <220>

[0850] <223> 人工序列的描述:合成

[0851] 肽

[0852] <400> 75

[0853] Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr Ile Ser

[0854] 1 5 10

[0855] <210> 76

[0856] <211> 11

[0857] <212> PRT

[0858] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0859] <220>

[0860] <223> 人工序列的描述:合成

[0861] 肽

[0862] <400> 76

[0863] Arg Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr Ile Ser

[0864] 1 5 10

[0865] <210> 77

[0866] <211> 11

[0867] <212> PRT

[0868] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0869] <220>

[0870] <223> 人工序列的描述:合成

[0871] 肽

[0872] <400> 77

[0873] Arg Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr Ile Ser

[0874] 1 5 10

[0875] <210> 78

[0876] <211> 11

[0877] <212> PRT

[0878] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0879] <220>

[0880] <223> 人工序列的描述:合成

[0881] 肽

[0882] <400> 78

[0883] Arg Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr Ile Ser

[0884] 1 5 10

[0885] <210> 79

[0886] <211> 11

[0887] <212> PRT

[0888] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0889] <220>

[0890] <223> 人工序列的描述:合成

[0891] 肽

[0892] <400> 79

[0893] Arg Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr Ile Ser

[0894] 1 5 10

[0895] <210> 80

[0896] <211> 10

[0897] <212> PRT

[0898] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0899] <220>

[0900] <223> 人工序列的描述:合成

[0901] 肽

[0902] <400> 80

[0903] Gly Phe Asn Ile Glu Asp Thr Tyr Met His

[0904] 1 5 10

[0905] <210> 81

[0906] <211> 10

[0907] <212> PRT

[0908] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0909] <220>

[0910] <223> 人工序列的描述:合成

[0911] 肽

[0912] <400> 81

[0913] Gly Phe Asn Ile Glu Asp Thr Tyr Met His

[0914] 1 5 10

[0915] <210> 82

[0916] <211> 10

[0917] <212> PRT

[0918] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0919] <220>

[0920] <223> 人工序列的描述:合成

[0921] 肽

[0922] <400> 82

[0923] Gly Phe Asn Ile Glu Asp Thr Tyr Met His

[0924] 1 5 10

[0925] <210> 83

[0926] <211> 10

[0927] <212> PRT

[0928] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0929] <220>

[0930] <223> 人工序列的描述:合成

[0931] 肽

[0932] <400> 83

[0933] Gly Phe Asn Ile Glu Asp Thr Tyr Met His

[0934] 1 5 10

[0935] <210> 84

[0936] <211> 11

[0937] <212> PRT

[0938] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0939] <220>

[0940] <223> 人工序列的描述:合成

[0941] 肽

[0942] <400> 84

[0943] His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp Leu Ser

[0944] 1 5 10

[0945] <210> 85

[0946] <211> 11

[0947] <212> PRT

[0948] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0949] <220>

[0950] <223> 人工序列的描述:合成

[0951] 肽

[0952] <400> 85

[0953] His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp Leu Ser

[0954] 1 5 10

[0955] <210> 86

[0956] <211> 11

[0957] <212> PRT

[0958] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0959] <220>

[0960] <223> 人工序列的描述:合成

[0961] 肽

[0962] <400> 86

[0963] Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp Leu Ser

[0964] 1 5 10

[0965] <210> 87

[0966] <211> 11
[0967] <212> PRT
[0968] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0969] <220>
[0970] <223> 人工序列的描述:合成
[0971] 肽
[0972] <400> 87
[0973] Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp Leu Ser
[0974] 1 5 10
[0975] <210> 88
[0976] <211> 10
[0977] <212> PRT
[0978] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0979] <220>
[0980] <223> 人工序列的描述:合成
[0981] 肽
[0982] <400> 88
[0983] Gly Tyr Ser Phe Thr Asn His Trp Met His
[0984] 1 5 10
[0985] <210> 89
[0986] <211> 10
[0987] <212> PRT
[0988] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0989] <220>
[0990] <223> 人工序列的描述:合成
[0991] 肽
[0992] <400> 89
[0993] Gly Tyr Ser Phe Thr Asn His Trp Met His
[0994] 1 5 10
[0995] <210> 90
[0996] <211> 10
[0997] <212> PRT
[0998] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0999] <220>
[1000] <223> 人工序列的描述:合成
[1001] 肽
[1002] <400> 90
[1003] Gly Tyr Ser Phe Thr Asn His Trp Met His
[1004] 1 5 10
[1005] <210> 91
[1006] <211> 10
[1007] <212> PRT

[1008] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1009] <220>
[1010] <223> 人工序列的描述:合成
[1011] 肽
[1012] <400> 91
[1013] Gly Tyr Ser Phe Thr Asn His Trp Met His
[1014] 1 5 10
[1015] <210> 92
[1016] <211> 10
[1017] <212> PRT
[1018] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1019] <220>
[1020] <223> 人工序列的描述:合成
[1021] 肽
[1022] <400> 92
[1023] Gly Tyr Ser Phe Thr Asn His Trp Met His
[1024] 1 5 10
[1025] <210> 93
[1026] <211> 11
[1027] <212> PRT
[1028] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1029] <220>
[1030] <223> 人工序列的描述:合成
[1031] 肽
[1032] <400> 93
[1033] Arg Ala Ser Asp Ile Val Gly Thr Tyr Val Ser
[1034] 1 5 10
[1035] <210> 94
[1036] <211> 11
[1037] <212> PRT
[1038] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1039] <220>
[1040] <223> 人工序列的描述:合成
[1041] 肽
[1042] <400> 94
[1043] Arg Ala Ser Asp Ile Val Gly Thr Tyr Val Ser
[1044] 1 5 10
[1045] <210> 95
[1046] <211> 11
[1047] <212> PRT
[1048] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1049] <220>

[1050] <223> 人工序列的描述:合成

[1051] 肽

[1052] <400> 95

[1053] Arg Ala Ser Asp Ile Val Gly Thr Tyr Val Ser

[1054] 1 5 10

[1055] <210> 96

[1056] <211> 11

[1057] <212> PRT

[1058] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1059] <220>

[1060] <223> 人工序列的描述:合成

[1061] 肽

[1062] <400> 96

[1063] Arg Ala Ser Asp Ile Val Gly Thr Tyr Val Ser

[1064] 1 5 10

[1065] <210> 97

[1066] <211> 14

[1067] <212> PRT

[1068] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1069] <220>

[1070] <223> 人工序列的描述:合成

[1071] 肽

[1072] <400> 97

[1073] Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[1074] 1 5 10

[1075] <210> 98

[1076] <211> 15

[1077] <212> PRT

[1078] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1079] <220>

[1080] <223> 人工序列的描述:合成

[1081] 肽

[1082] <400> 98

[1083] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

[1084] 1 5 10 15

[1085] <210> 99

[1086] <211> 14

[1087] <212> PRT

[1088] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1089] <220>

[1090] <223> 人工序列的描述:合成

[1091] 肽

[1092] <400> 99
[1093] Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1094] 1 5 10
[1095] <210> 100
[1096] <211> 15
[1097] <212> PRT
[1098] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1099] <220>
[1100] <223> 人工序列的描述:合成
[1101] 肽
[1102] <400> 100
[1103] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[1104] 1 5 10 15
[1105] <210> 101
[1106] <211> 14
[1107] <212> PRT
[1108] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1109] <220>
[1110] <223> 人工序列的描述:合成
[1111] 肽
[1112] <400> 101
[1113] Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1114] 1 5 10
[1115] <210> 102
[1116] <211> 15
[1117] <212> PRT
[1118] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1119] <220>
[1120] <223> 人工序列的描述:合成
[1121] 肽
[1122] <400> 102
[1123] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[1124] 1 5 10 15
[1125] <210> 103
[1126] <211> 14
[1127] <212> PRT
[1128] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1129] <220>
[1130] <223> 人工序列的描述:合成
[1131] 肽
[1132] <400> 103
[1133] Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[1134] 1 5 10

[1135] <210> 104

[1136] <211> 15

[1137] <212> PRT

[1138] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1139] <220>

[1140] <223> 人工序列的描述:合成

[1141] 肽

[1142] <400> 104

[1143] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

[1144] 1 5 10 15

[1145] <210> 105

[1146] <211> 14

[1147] <212> PRT

[1148] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1149] <220>

[1150] <223> 人工序列的描述:合成

[1151] 肽

[1152] <400> 105

[1153] Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[1154] 1 5 10

[1155] <210> 106

[1156] <211> 15

[1157] <212> PRT

[1158] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1159] <220>

[1160] <223> 人工序列的描述:合成

[1161] 肽

[1162] <400> 106

[1163] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

[1164] 1 5 10 15

[1165] <210> 107

[1166] <211> 14

[1167] <212> PRT

[1168] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1169] <220>

[1170] <223> 人工序列的描述:合成

[1171] 肽

[1172] <400> 107

[1173] Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[1174] 1 5 10

[1175] <210> 108

[1176] <211> 15
[1177] <212> PRT
[1178] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1179] <220>
[1180] <223> 人工序列的描述:合成
[1181] 肽
[1182] <400> 108
[1183] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[1184] 1 5 10 15
[1185] <210> 109
[1186] <211> 14
[1187] <212> PRT
[1188] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1189] <220>
[1190] <223> 人工序列的描述:合成
[1191] 肽
[1192] <400> 109
[1193] Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1194] 1 5 10
[1195] <210> 110
[1196] <211> 14
[1197] <212> PRT
[1198] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1199] <220>
[1200] <223> 人工序列的描述:合成
[1201] 肽
[1202] <400> 110
[1203] Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1204] 1 5 10
[1205] <210> 111
[1206] <211> 14
[1207] <212> PRT
[1208] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1209] <220>
[1210] <223> 人工序列的描述:合成
[1211] 肽
[1212] <400> 111
[1213] Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1214] 1 5 10
[1215] <210> 112
[1216] <211> 14
[1217] <212> PRT

[1218] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1219] <220>
[1220] <223> 人工序列的描述:合成
[1221] 肽
[1222] <400> 112
[1223] Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1224] 1 5 10
[1225] <210> 113
[1226] <211> 14
[1227] <212> PRT
[1228] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1229] <220>
[1230] <223> 人工序列的描述:合成
[1231] 肽
[1232] <400> 113
[1233] Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1234] 1 5 10
[1235] <210> 114
[1236] <211> 14
[1237] <212> PRT
[1238] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1239] <220>
[1240] <223> 人工序列的描述:合成
[1241] 肽
[1242] <400> 114
[1243] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
[1244] 1 5 10
[1245] <210> 115
[1246] <211> 14
[1247] <212> PRT
[1248] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1249] <220>
[1250] <223> 人工序列的描述:合成
[1251] 肽
[1252] <400> 115
[1253] Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1254] 1 5 10
[1255] <210> 116
[1256] <211> 14
[1257] <212> PRT
[1258] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1259] <220>

[1260] <223> 人工序列的描述:合成

[1261] 肽

[1262] <400> 116

[1263] Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[1264] 1 5 10

[1265] <210> 117

[1266] <211> 14

[1267] <212> PRT

[1268] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1269] <220>

[1270] <223> 人工序列的描述:合成

[1271] 肽

[1272] <400> 117

[1273] Trp Met Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[1274] 1 5 10

[1275] <210> 118

[1276] <211> 14

[1277] <212> PRT

[1278] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1279] <220>

[1280] <223> 人工序列的描述:合成

[1281] 肽

[1282] <400> 118

[1283] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

[1284] 1 5 10

[1285] <210> 119

[1286] <211> 14

[1287] <212> PRT

[1288] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1289] <220>

[1290] <223> 人工序列的描述:合成

[1291] 肽

[1292] <400> 119

[1293] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

[1294] 1 5 10

[1295] <210> 120

[1296] <211> 14

[1297] <212> PRT

[1298] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1299] <220>

[1300] <223> 人工序列的描述:合成

[1301] 肽

[1302] <400> 120
[1303] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
[1304] 1 5 10
[1305] <210> 121
[1306] <211> 14
[1307] <212> PRT
[1308] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1309] <220>
[1310] <223> 人工序列的描述:合成
[1311] 肽
[1312] <400> 121
[1313] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
[1314] 1 5 10
[1315] <210> 122
[1316] <211> 15
[1317] <212> PRT
[1318] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1319] <220>
[1320] <223> 人工序列的描述:合成
[1321] 肽
[1322] <400> 122
[1323] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[1324] 1 5 10 15
[1325] <210> 123
[1326] <211> 15
[1327] <212> PRT
[1328] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1329] <220>
[1330] <223> 人工序列的描述:合成
[1331] 肽
[1332] <400> 123
[1333] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
[1334] 1 5 10 15
[1335] <210> 124
[1336] <211> 15
[1337] <212> PRT
[1338] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1339] <220>
[1340] <223> 人工序列的描述:合成
[1341] 肽
[1342] <400> 124
[1343] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

[1344] 1 5 10 15

[1345] <210> 125

[1346] <211> 15

[1347] <212> PRT

[1348] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1349] <220>

[1350] <223> 人工序列的描述:合成

[1351] 肽

[1352] <400> 125

[1353] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

[1354] 1 5 10 15

[1355] <210> 126

[1356] <211> 15

[1357] <212> PRT

[1358] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1359] <220>

[1360] <223> 人工序列的描述:合成

[1361] 肽

[1362] <400> 126

[1363] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

[1364] 1 5 10 15

[1365] <210> 127

[1366] <211> 15

[1367] <212> PRT

[1368] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1369] <220>

[1370] <223> 人工序列的描述:合成

[1371] 肽

[1372] <400> 127

[1373] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

[1374] 1 5 10 15

[1375] <210> 128

[1376] <211> 14

[1377] <212> PRT

[1378] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1379] <220>

[1380] <223> 人工序列的描述:合成

[1381] 肽

[1382] <400> 128

[1383] Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[1384] 1 5 10

[1385] <210> 129

[1386] <211> 14
[1387] <212> PRT
[1388] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1389] <220>
[1390] <223> 人工序列的描述:合成
[1391] 肽
[1392] <400> 129
[1393] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
[1394] 1 5 10
[1395] <210> 130
[1396] <211> 14
[1397] <212> PRT
[1398] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1399] <220>
[1400] <223> 人工序列的描述:合成
[1401] 肽
[1402] <400> 130
[1403] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1404] 1 5 10
[1405] <210> 131
[1406] <211> 14
[1407] <212> PRT
[1408] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1409] <220>
[1410] <223> 人工序列的描述:合成
[1411] 肽
[1412] <400> 131
[1413] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1414] 1 5 10
[1415] <210> 132
[1416] <211> 15
[1417] <212> PRT
[1418] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1419] <220>
[1420] <223> 人工序列的描述:合成
[1421] 肽
[1422] <400> 132
[1423] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[1424] 1 5 10 15
[1425] <210> 133
[1426] <211> 15
[1427] <212> PRT

[1428] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1429] <220>
[1430] <223> 人工序列的描述:合成
[1431] 肽
[1432] <400> 133
[1433] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[1434] 1 5 10 15
[1435] <210> 134
[1436] <211> 15
[1437] <212> PRT
[1438] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1439] <220>
[1440] <223> 人工序列的描述:合成
[1441] 肽
[1442] <400> 134
[1443] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[1444] 1 5 10 15
[1445] <210> 135
[1446] <211> 15
[1447] <212> PRT
[1448] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1449] <220>
[1450] <223> 人工序列的描述:合成
[1451] 肽
[1452] <400> 135
[1453] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[1454] 1 5 10 15
[1455] <210> 136
[1456] <211> 14
[1457] <212> PRT
[1458] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1459] <220>
[1460] <223> 人工序列的描述:合成
[1461] 肽
[1462] <400> 136
[1463] Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[1464] 1 5 10
[1465] <210> 137
[1466] <211> 14
[1467] <212> PRT
[1468] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1469] <220>

[1470] <223> 人工序列的描述:合成

[1471] 肽

[1472] <400> 137

[1473] Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly

[1474] 1 5 10

[1475] <210> 138

[1476] <211> 14

[1477] <212> PRT

[1478] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1479] <220>

[1480] <223> 人工序列的描述:合成

[1481] 肽

[1482] <400> 138

[1483] Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[1484] 1 5 10

[1485] <210> 139

[1486] <211> 14

[1487] <212> PRT

[1488] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1489] <220>

[1490] <223> 人工序列的描述:合成

[1491] 肽

[1492] <400> 139

[1493] Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[1494] 1 5 10

[1495] <210> 140

[1496] <211> 14

[1497] <212> PRT

[1498] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1499] <220>

[1500] <223> 人工序列的描述:合成

[1501] 肽

[1502] <400> 140

[1503] Trp Met Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

[1504] 1 5 10

[1505] <210> 141

[1506] <211> 15

[1507] <212> PRT

[1508] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1509] <220>

[1510] <223> 人工序列的描述:合成

[1511] 肽

[1512] <400> 141
[1513] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[1514] 1 5 10 15
[1515] <210> 142
[1516] <211> 15
[1517] <212> PRT
[1518] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1519] <220>
[1520] <223> 人工序列的描述:合成
[1521] 肽
[1522] <400> 142
[1523] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
[1524] 1 5 10 15
[1525] <210> 143
[1526] <211> 15
[1527] <212> PRT
[1528] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1529] <220>
[1530] <223> 人工序列的描述:合成
[1531] 肽
[1532] <400> 143
[1533] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
[1534] 1 5 10 15
[1535] <210> 144
[1536] <211> 15
[1537] <212> PRT
[1538] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1539] <220>
[1540] <223> 人工序列的描述:合成
[1541] 肽
[1542] <400> 144
[1543] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
[1544] 1 5 10 15
[1545] <210> 145
[1546] <211> 17
[1547] <212> PRT
[1548] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1549] <220>
[1550] <223> 人工序列的描述:合成
[1551] 肽
[1552] <400> 145
[1553] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe Lys

[1554] 1 5 10 15
[1555] Asp
[1556] <210> 146
[1557] <211> 7
[1558] <212> PRT
[1559] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1560] <220>
[1561] <223> 人工序列的描述:合成
[1562] 肽
[1563] <400> 146
[1564] Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[1565] 1 5
[1566] <210> 147
[1567] <211> 17
[1568] <212> PRT
[1569] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1570] <220>
[1571] <223> 人工序列的描述:合成
[1572] 肽
[1573] <400> 147
[1574] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe Lys
[1575] 1 5 10 15
[1576] Asp
[1577] <210> 148
[1578] <211> 7
[1579] <212> PRT
[1580] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1581] <220>
[1582] <223> 人工序列的描述:合成
[1583] 肽
[1584] <400> 148
[1585] Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[1586] 1 5
[1587] <210> 149
[1588] <211> 17
[1589] <212> PRT
[1590] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1591] <220>
[1592] <223> 人工序列的描述:合成
[1593] 肽
[1594] <400> 149
[1595] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe Lys

[1596] 1 5 10 15

[1597] Asp

[1598] <210> 150

[1599] <211> 7

[1600] <212> PRT

[1601] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1602] <220>

[1603] <223> 人工序列的描述:合成

[1604] 肽

[1605] <400> 150

[1606] Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr

[1607] 1 5

[1608] <210> 151

[1609] <211> 17

[1610] <212> PRT

[1611] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1612] <220>

[1613] <223> 人工序列的描述:合成

[1614] 肽

[1615] <400> 151

[1616] Met Ile Asp Pro Ala Asn Gly Lys Thr Lys Tyr Gly Pro Arg Phe Gln

[1617] 1 5 10 15

[1618] Asp

[1619] <210> 152

[1620] <211> 7

[1621] <212> PRT

[1622] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1623] <220>

[1624] <223> 人工序列的描述:合成

[1625] 肽

[1626] <400> 152

[1627] Lys Ala Ser Asn Leu His Thr

[1628] 1 5

[1629] <210> 153

[1630] <211> 17

[1631] <212> PRT

[1632] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1633] <220>

[1634] <223> 人工序列的描述:合成

[1635] 肽

[1636] <400> 153

[1637] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe Lys

[1638] 1 5 10 15
[1639] Asp
[1640] <210> 154
[1641] <211> 7
[1642] <212> PRT
[1643] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1644] <220>
[1645] <223> 人工序列的描述:合成
[1646] 肽
[1647] <400> 154
[1648] Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[1649] 1 5
[1650] <210> 155
[1651] <211> 17
[1652] <212> PRT
[1653] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1654] <220>
[1655] <223> 人工序列的描述:合成
[1656] 肽
[1657] <400> 155
[1658] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe Arg
[1659] 1 5 10 15
[1660] Asp
[1661] <210> 156
[1662] <211> 7
[1663] <212> PRT
[1664] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1665] <220>
[1666] <223> 人工序列的描述:合成
[1667] 肽
[1668] <400> 156
[1669] Gly Ala Phe Asn Arg Tyr Thr
[1670] 1 5
[1671] <210> 157
[1672] <211> 17
[1673] <212> PRT
[1674] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1675] <220>
[1676] <223> 人工序列的描述:合成
[1677] 肽
[1678] <400> 157
[1679] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe Lys

[1680] 1 5 10 15
[1681] Asp
[1682] <210> 158
[1683] <211> 17
[1684] <212> PRT
[1685] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1686] <220>
[1687] <223> 人工序列的描述:合成
[1688] 肽
[1689] <400> 158
[1690] Ile Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe Lys
[1691] 1 5 10 15
[1692] Asp
[1693] <210> 159
[1694] <211> 17
[1695] <212> PRT
[1696] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1697] <220>
[1698] <223> 人工序列的描述:合成
[1699] 肽
[1700] <400> 159
[1701] Met Ile Glu Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe Lys
[1702] 1 5 10 15
[1703] Asp
[1704] <210> 160
[1705] <211> 17
[1706] <212> PRT
[1707] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1708] <220>
[1709] <223> 人工序列的描述:合成
[1710] 肽
[1711] <400> 160
[1712] Met Ile Ser Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe Lys
[1713] 1 5 10 15
[1714] Asp
[1715] <210> 161
[1716] <211> 17
[1717] <212> PRT
[1718] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1719] <220>
[1720] <223> 人工序列的描述:合成
[1721] 肽

[1722] <400> 161
[1723] Met Ile Asp Ala Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe Lys
[1724] 1 5 10 15
[1725] Asp
[1726] <210> 162
[1727] <211> 17
[1728] <212> PRT
[1729] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1730] <220>
[1731] <223> 人工序列的描述:合成
[1732] 肽
[1733] <400> 162
[1734] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe Lys
[1735] 1 5 10 15
[1736] Asp
[1737] <210> 163
[1738] <211> 17
[1739] <212> PRT
[1740] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1741] <220>
[1742] <223> 人工序列的描述:合成
[1743] 肽
[1744] <400> 163
[1745] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe Lys
[1746] 1 5 10 15
[1747] Asp
[1748] <210> 164
[1749] <211> 17
[1750] <212> PRT
[1751] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1752] <220>
[1753] <223> 人工序列的描述:合成
[1754] 肽
[1755] <400> 164
[1756] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe Lys
[1757] 1 5 10 15
[1758] Asp
[1759] <210> 165
[1760] <211> 17
[1761] <212> PRT
[1762] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1763] <220>

[1764] <223> 人工序列的描述:合成

[1765] 肽

[1766] <400> 165

[1767] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe Lys

[1768] 1 5 10 15

[1769] Asp

[1770] <210> 166

[1771] <211> 17

[1772] <212> PRT

[1773] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1774] <220>

[1775] <223> 人工序列的描述:合成

[1776] 肽

[1777] <400> 166

[1778] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe Lys

[1779] 1 5 10 15

[1780] Asp

[1781] <210> 167

[1782] <211> 17

[1783] <212> PRT

[1784] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1785] <220>

[1786] <223> 人工序列的描述:合成

[1787] 肽

[1788] <400> 167

[1789] Met Ile Glu Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe Lys

[1790] 1 5 10 15

[1791] Asp

[1792] <210> 168

[1793] <211> 17

[1794] <212> PRT

[1795] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1796] <220>

[1797] <223> 人工序列的描述:合成

[1798] 肽

[1799] <400> 168

[1800] Met Ile Ser Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe Lys

[1801] 1 5 10 15

[1802] Asp

[1803] <210> 169

[1804] <211> 17

[1805] <212> PRT

[1806] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1807] <220>
[1808] <223> 人工序列的描述:合成
[1809] 肽
[1810] <400> 169
[1811] Met Ile Asp Ala Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe Lys
[1812] 1 5 10 15
[1813] Asp
[1814] <210> 170
[1815] <211> 7
[1816] <212> PRT
[1817] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1818] <220>
[1819] <223> 人工序列的描述:合成
[1820] 肽
[1821] <400> 170
[1822] Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[1823] 1 5
[1824] <210> 171
[1825] <211> 7
[1826] <212> PRT
[1827] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1828] <220>
[1829] <223> 人工序列的描述:合成
[1830] 肽
[1831] <400> 171
[1832] Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[1833] 1 5
[1834] <210> 172
[1835] <211> 7
[1836] <212> PRT
[1837] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1838] <220>
[1839] <223> 人工序列的描述:合成
[1840] 肽
[1841] <400> 172
[1842] Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[1843] 1 5
[1844] <210> 173
[1845] <211> 7
[1846] <212> PRT
[1847] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1848] <220>
[1849] <223> 人工序列的描述:合成
[1850] 肽
[1851] <400> 173
[1852] Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[1853] 1 5
[1854] <210> 174
[1855] <211> 7
[1856] <212> PRT
[1857] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1858] <220>
[1859] <223> 人工序列的描述:合成
[1860] 肽
[1861] <400> 174
[1862] Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[1863] 1 5
[1864] <210> 175
[1865] <211> 7
[1866] <212> PRT
[1867] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1868] <220>
[1869] <223> 人工序列的描述:合成
[1870] 肽
[1871] <400> 175
[1872] Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[1873] 1 5
[1874] <210> 176
[1875] <211> 17
[1876] <212> PRT
[1877] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1878] <220>
[1879] <223> 人工序列的描述:合成
[1880] 肽
[1881] <400> 176
[1882] Met Ile Asp Pro Ala Asn Gly Lys Thr Lys Tyr Gly Pro Arg Phe Gln
[1883] 1 5 10 15
[1884] Asp
[1885] <210> 177
[1886] <211> 17
[1887] <212> PRT
[1888] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1889] <220>

[1890] <223> 人工序列的描述:合成

[1891] 肽

[1892] <400> 177

[1893] Met Ile Asp Pro Ala Asn Gly Lys Thr Lys Tyr Gly Pro Arg Phe Gln

[1894] 1 5 10 15

[1895] Asp

[1896] <210> 178

[1897] <211> 17

[1898] <212> PRT

[1899] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1900] <220>

[1901] <223> 人工序列的描述:合成

[1902] 肽

[1903] <400> 178

[1904] Met Ile Asp Pro Ala Asn Gly Lys Thr Lys Tyr Gly Pro Arg Phe Gln

[1905] 1 5 10 15

[1906] Asp

[1907] <210> 179

[1908] <211> 17

[1909] <212> PRT

[1910] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1911] <220>

[1912] <223> 人工序列的描述:合成

[1913] 肽

[1914] <400> 179

[1915] Met Ile Asp Pro Ala Asn Gly Lys Thr Lys Tyr Gly Pro Arg Phe Gln

[1916] 1 5 10 15

[1917] Asp

[1918] <210> 180

[1919] <211> 7

[1920] <212> PRT

[1921] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1922] <220>

[1923] <223> 人工序列的描述:合成

[1924] 肽

[1925] <400> 180

[1926] Lys Ala Ser Asn Leu His Thr

[1927] 1 5

[1928] <210> 181

[1929] <211> 7

[1930] <212> PRT

[1931] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1932] <220>
[1933] <223> 人工序列的描述:合成
[1934] 肽
[1935] <400> 181
[1936] Lys Ala Ser Asn Leu His Thr
[1937] 1 5
[1938] <210> 182
[1939] <211> 7
[1940] <212> PRT
[1941] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1942] <220>
[1943] <223> 人工序列的描述:合成
[1944] 肽
[1945] <400> 182
[1946] Lys Ala Ser Asn Leu His Thr
[1947] 1 5
[1948] <210> 183
[1949] <211> 7
[1950] <212> PRT
[1951] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1952] <220>
[1953] <223> 人工序列的描述:合成
[1954] 肽
[1955] <400> 183
[1956] Lys Ala Ser Asn Leu His Thr
[1957] 1 5
[1958] <210> 184
[1959] <211> 17
[1960] <212> PRT
[1961] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1962] <220>
[1963] <223> 人工序列的描述:合成
[1964] 肽
[1965] <400> 184
[1966] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe Lys
[1967] 1 5 10 15
[1968] Asp
[1969] <210> 185
[1970] <211> 17
[1971] <212> PRT
[1972] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1973] <220>

[1974] <223> 人工序列的描述:合成

[1975] 肽

[1976] <400> 185

[1977] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe Lys

[1978] 1 5 10 15

[1979] Asp

[1980] <210> 186

[1981] <211> 17

[1982] <212> PRT

[1983] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1984] <220>

[1985] <223> 人工序列的描述:合成

[1986] 肽

[1987] <400> 186

[1988] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe Lys

[1989] 1 5 10 15

[1990] Asp

[1991] <210> 187

[1992] <211> 17

[1993] <212> PRT

[1994] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1995] <220>

[1996] <223> 人工序列的描述:合成

[1997] 肽

[1998] <400> 187

[1999] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe Lys

[2000] 1 5 10 15

[2001] Asp

[2002] <210> 188

[2003] <211> 17

[2004] <212> PRT

[2005] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2006] <220>

[2007] <223> 人工序列的描述:合成

[2008] 肽

[2009] <400> 188

[2010] Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe Lys

[2011] 1 5 10 15

[2012] Asp

[2013] <210> 189

[2014] <211> 7

[2015] <212> PRT

[2016] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2017] <220>
[2018] <223> 人工序列的描述:合成
[2019] 肽
[2020] <400> 189
[2021] Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[2022] 1 5
[2023] <210> 190
[2024] <211> 7
[2025] <212> PRT
[2026] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2027] <220>
[2028] <223> 人工序列的描述:合成
[2029] 肽
[2030] <400> 190
[2031] Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[2032] 1 5
[2033] <210> 191
[2034] <211> 7
[2035] <212> PRT
[2036] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2037] <220>
[2038] <223> 人工序列的描述:合成
[2039] 肽
[2040] <400> 191
[2041] Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[2042] 1 5
[2043] <210> 192
[2044] <211> 7
[2045] <212> PRT
[2046] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2047] <220>
[2048] <223> 人工序列的描述:合成
[2049] 肽
[2050] <400> 192
[2051] Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
[2052] 1 5
[2053] <210> 193
[2054] <211> 32
[2055] <212> PRT
[2056] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2057] <220>

[2058] <223> 人工序列的描述:合成

[2059] 多肽

[2060] <400> 193

[2061] Lys Ala Thr Leu Ala Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

[2062] 1 5 10 15

[2063] Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

[2064] 20 25 30

[2065] <210> 194

[2066] <211> 32

[2067] <212> PRT

[2068] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2069] <220>

[2070] <223> 人工序列的描述:合成

[2071] 多肽

[2072] <400> 194

[2073] Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Arg Ser Ala Thr Asp Phe Ser

[2074] 1 5 10 15

[2075] Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Leu Cys

[2076] 20 25 30

[2077] <210> 195

[2078] <211> 32

[2079] <212> PRT

[2080] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2081] <220>

[2082] <223> 人工序列的描述:合成

[2083] 多肽

[2084] <400> 195

[2085] Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

[2086] 1 5 10 15

[2087] Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys Ala Arg

[2088] 20 25 30

[2089] <210> 196

[2090] <211> 32

[2091] <212> PRT

[2092] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2093] <220>

[2094] <223> 人工序列的描述:合成

[2095] 多肽

[2096] <400> 196

[2097] Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Arg Ser Ala Thr Asp Phe Ser

[2098] 1 5 10 15

[2099] Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Leu Cys

[2100] 20 25 30

[2101] <210> 197

[2102] <211> 32

[2103] <212> PRT

[2104] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2105] <220>

[2106] <223> 人工序列的描述:合成

[2107] 多肽

[2108] <400> 197

[2109] Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

[2110] 1 5 10 15

[2111] Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

[2112] 20 25 30

[2113] <210> 198

[2114] <211> 32

[2115] <212> PRT

[2116] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2117] <220>

[2118] <223> 人工序列的描述:合成

[2119] 多肽

[2120] <400> 198

[2121] Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Arg Ser Ala Thr Asp Phe Ser

[2122] 1 5 10 15

[2123] Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Leu Cys

[2124] 20 25 30

[2125] <210> 199

[2126] <211> 32

[2127] <212> PRT

[2128] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2129] <220>

[2130] <223> 人工序列的描述:合成

[2131] 多肽

[2132] <400> 199

[2133] Lys Ala Thr Val Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Asn Leu Gln

[2134] 1 5 10 15

[2135] Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Asp

[2136] 20 25 30

[2137] <210> 200

[2138] <211> 32

[2139] <212> PRT

[2140] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2141] <220>

[2142] <223> 人工序列的描述:合成

[2143] 多肽

[2144] <400> 200

[2145] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr

[2146] 1 5 10 15

[2147] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

[2148] 20 25 30

[2149] <210> 201

[2150] <211> 32

[2151] <212> PRT

[2152] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2153] <220>

[2154] <223> 人工序列的描述:合成

[2155] 多肽

[2156] <400> 201

[2157] Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ala Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

[2158] 1 5 10 15

[2159] Leu Asn Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Arg

[2160] 20 25 30

[2161] <210> 202

[2162] <211> 32

[2163] <212> PRT

[2164] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2165] <220>

[2166] <223> 人工序列的描述:合成

[2167] 多肽

[2168] <400> 202

[2169] Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

[2170] 1 5 10 15

[2171] Leu Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys

[2172] 20 25 30

[2173] <210> 203

[2174] <211> 32

[2175] <212> PRT

[2176] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2177] <220>

[2178] <223> 人工序列的描述:合成

[2179] 多肽

[2180] <400> 203

[2181] Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Thr Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

[2182] 1 5 10 15

[2183] Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

[2184] 20 25 30

[2185] <210> 204

[2186] <211> 32

[2187] <212> PRT

[2188] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2189] <220>

[2190] <223> 人工序列的描述:合成

[2191] 多肽

[2192] <400> 204

[2193] Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Ser

[2194] 1 5 10 15

[2195] Leu Asn Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Leu Cys

[2196] 20 25 30

[2197] <210> 205

[2198] <211> 32

[2199] <212> PRT

[2200] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2201] <220>

[2202] <223> 人工序列的描述:合成

[2203] 多肽

[2204] <400> 205

[2205] Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ala Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

[2206] 1 5 10 15

[2207] Leu Asn Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Arg

[2208] 20 25 30

[2209] <210> 206

[2210] <211> 32

[2211] <212> PRT

[2212] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2213] <220>

[2214] <223> 人工序列的描述:合成

[2215] 多肽

[2216] <400> 206

[2217] Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ala Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

[2218] 1 5 10 15

[2219] Leu Asn Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Arg

[2220] 20 25 30

[2221] <210> 207

[2222] <211> 32

[2223] <212> PRT

[2224] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2225] <220>

[2226] <223> 人工序列的描述:合成

[2227] 多肽

[2228] <400> 207

[2229] Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ala Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

[2230] 1 5 10 15

[2231] Leu Asn Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Arg

[2232] 20 25 30

[2233] <210> 208

[2234] <211> 32

[2235] <212> PRT

[2236] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2237] <220>

[2238] <223> 人工序列的描述:合成

[2239] 多肽

[2240] <400> 208

[2241] Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ala Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

[2242] 1 5 10 15

[2243] Leu Asn Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Arg

[2244] 20 25 30

[2245] <210> 209

[2246] <211> 32

[2247] <212> PRT

[2248] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2249] <220>

[2250] <223> 人工序列的描述:合成

[2251] 多肽

[2252] <400> 209

[2253] Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ala Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

[2254] 1 5 10 15

[2255] Leu Asn Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Arg

[2256] 20 25 30

[2257] <210> 210

[2258] <211> 32

[2259] <212> PRT

[2260] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2261] <220>

[2262] <223> 人工序列的描述:合成

[2263] 多肽

[2264] <400> 210

[2265] Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2266] 1 5 10 15

[2267] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

[2268] 20 25 30

[2269] <210> 211

[2270] <211> 32

[2271] <212> PRT

[2272] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2273] <220>

[2274] <223> 人工序列的描述:合成

[2275] 多肽

[2276] <400> 211

[2277] Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2278] 1 5 10 15

[2279] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

[2280] 20 25 30

[2281] <210> 212

[2282] <211> 32

[2283] <212> PRT

[2284] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2285] <220>

[2286] <223> 人工序列的描述:合成

[2287] 多肽

[2288] <400> 212

[2289] Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2290] 1 5 10 15

[2291] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

[2292] 20 25 30

[2293] <210> 213

[2294] <211> 32

[2295] <212> PRT

[2296] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2297] <220>

[2298] <223> 人工序列的描述:合成

[2299] 多肽

[2300] <400> 213

[2301] Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2302] 1 5 10 15

[2303] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

[2304] 20 25 30

[2305] <210> 214

[2306] <211> 32

[2307] <212> PRT

[2308] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2309] <220>

[2310] <223> 人工序列的描述:合成

[2311] 多肽

[2312] <400> 214

[2313] Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2314] 1 5 10 15

[2315] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

[2316] 20 25 30

[2317] <210> 215

[2318] <211> 32

[2319] <212> PRT

[2320] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2321] <220>

[2322] <223> 人工序列的描述:合成

[2323] 多肽

[2324] <400> 215

[2325] Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2326] 1 5 10 15

[2327] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

[2328] 20 25 30

[2329] <210> 216

[2330] <211> 32

[2331] <212> PRT

[2332] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2333] <220>

[2334] <223> 人工序列的描述:合成

[2335] 多肽

[2336] <400> 216

[2337] Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2338] 1 5 10 15

[2339] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

[2340] 20 25 30

[2341] <210> 217

[2342] <211> 32

[2343] <212> PRT

[2344] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2345] <220>

[2346] <223> 人工序列的描述:合成

[2347] 多肽

[2348] <400> 217

[2349] Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2350] 1 5 10 15

[2351] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

[2352] 20 25 30

[2353] <210> 218

[2354] <211> 32

[2355] <212> PRT

[2356] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2357] <220>

[2358] <223> 人工序列的描述:合成

[2359] 多肽

[2360] <400> 218

[2361] Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

[2362] 1 5 10 15

[2363] Leu Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys

[2364] 20 25 30

[2365] <210> 219

[2366] <211> 32

[2367] <212> PRT

[2368] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2369] <220>

[2370] <223> 人工序列的描述:合成

[2371] 多肽

[2372] <400> 219

[2373] Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

[2374] 1 5 10 15

[2375] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

[2376] 20 25 30

[2377] <210> 220

[2378] <211> 32

[2379] <212> PRT

[2380] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2381] <220>

[2382] <223> 人工序列的描述:合成

[2383] 多肽

[2384] <400> 220

[2385] Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

[2386] 1 5 10 15

[2387] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

[2388] 20 25 30

[2389] <210> 221

[2390] <211> 32

[2391] <212> PRT

[2392] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2393] <220>

[2394] <223> 人工序列的描述:合成

[2395] 多肽

[2396] <400> 221

[2397] Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

[2398] 1 5 10 15

[2399] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

[2400] 20 25 30

[2401] <210> 222

[2402] <211> 32

[2403] <212> PRT

[2404] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2405] <220>

[2406] <223> 人工序列的描述:合成

[2407] 多肽

[2408] <400> 222

[2409] Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

[2410] 1 5 10 15

[2411] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys

[2412] 20 25 30

[2413] <210> 223

[2414] <211> 32

[2415] <212> PRT

[2416] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2417] <220>

[2418] <223> 人工序列的描述:合成

[2419] 多肽

[2420] <400> 223

[2421] Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

[2422] 1 5 10 15

[2423] Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys

[2424] 20 25 30

[2425] <210> 224

[2426] <211> 32

[2427] <212> PRT

[2428] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2429] <220>

[2430] <223> 人工序列的描述:合成

[2431] 多肽

[2432] <400> 224

[2433] Lys Ala Thr Val Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Asn Leu Gln

[2434] 1 5 10 15

[2435] Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Asp

[2436] 20 25 30

[2437] <210> 225

[2438] <211> 32

[2439] <212> PRT

[2440] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2441] <220>

[2442] <223> 人工序列的描述:合成

[2443] 多肽

[2444] <400> 225

[2445] Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2446] 1 5 10 15

[2447] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

[2448] 20 25 30

[2449] <210> 226

[2450] <211> 32

[2451] <212> PRT

[2452] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2453] <220>

[2454] <223> 人工序列的描述:合成

[2455] 多肽

[2456] <400> 226

[2457] Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2458] 1 5 10 15

[2459] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Asp

[2460] 20 25 30

[2461] <210> 227

[2462] <211> 32

[2463] <212> PRT

[2464] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2465] <220>

[2466] <223> 人工序列的描述:合成

[2467] 多肽

[2468] <400> 227

[2469] Arg Ala Thr Val Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2470] 1 5 10 15

[2471] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Asp

[2472] 20 25 30

[2473] <210> 228

[2474] <211> 32

[2475] <212> PRT

[2476] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2477] <220>

[2478] <223> 人工序列的描述:合成

[2479] 多肽

[2480] <400> 228

[2481] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr

[2482] 1 5 10 15

[2483] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys

[2484] 20 25 30

[2485] <210> 229

[2486] <211> 32

[2487] <212> PRT

[2488] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2489] <220>

[2490] <223> 人工序列的描述:合成

[2491] 多肽

[2492] <400> 229

[2493] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

[2494] 1 5 10 15

[2495] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

[2496] 20 25 30

[2497] <210> 230

[2498] <211> 32

[2499] <212> PRT

[2500] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2501] <220>

[2502] <223> 人工序列的描述:合成

[2503] 多肽

[2504] <400> 230

[2505] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

[2506] 1 5 10 15

[2507] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

[2508] 20 25 30

[2509] <210> 231

[2510] <211> 32

[2511] <212> PRT

[2512] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2513] <220>

[2514] <223> 人工序列的描述:合成

[2515] 多肽

[2516] <400> 231

[2517] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

[2518] 1 5 10 15

[2519] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

[2520] 20 25 30

[2521] <210> 232

[2522] <211> 32

[2523] <212> PRT

[2524] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2525] <220>

[2526] <223> 人工序列的描述:合成

[2527] 多肽

[2528] <400> 232

[2529] Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln

[2530] 1 5 10 15

[2531] Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys Ala Arg

[2532] 20 25 30

[2533] <210> 233

[2534] <211> 32

[2535] <212> PRT

[2536] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2537] <220>

[2538] <223> 人工序列的描述:合成

[2539] 多肽

[2540] <400> 233

[2541] Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2542] 1 5 10 15

[2543] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

[2544] 20 25 30

[2545] <210> 234

[2546] <211> 32

[2547] <212> PRT

[2548] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2549] <220>

[2550] <223> 人工序列的描述:合成

[2551] 多肽

[2552] <400> 234

[2553] Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2554] 1 5 10 15

[2555] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys Ala Arg

[2556] 20 25 30

[2557] <210> 235

[2558] <211> 32

[2559] <212> PRT

[2560] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2561] <220>

[2562] <223> 人工序列的描述:合成

[2563] 多肽

[2564] <400> 235

[2565] Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2566] 1 5 10 15

[2567] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys Ala Arg

[2568] 20 25 30

[2569] <210> 236

[2570] <211> 32

[2571] <212> PRT

[2572] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2573] <220>

[2574] <223> 人工序列的描述:合成

[2575] 多肽

[2576] <400> 236

[2577] Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu

[2578] 1 5 10 15

[2579] Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg

[2580] 20 25 30

[2581] <210> 237

[2582] <211> 32

[2583] <212> PRT

[2584] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2585] <220>

[2586] <223> 人工序列的描述:合成

[2587] 多肽

[2588] <400> 237

[2589] Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Arg Ser Ala Thr Asp Phe Ser

[2590] 1 5 10 15

[2591] Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Leu Cys

[2592] 20 25 30

[2593] <210> 238

[2594] <211> 32

[2595] <212> PRT

[2596] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2597] <220>

[2598] <223> 人工序列的描述:合成

[2599] 多肽

[2600] <400> 238

[2601] Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

[2602] 1 5 10 15

[2603] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys

[2604] 20 25 30

[2605] <210> 239

[2606] <211> 32

[2607] <212> PRT

[2608] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2609] <220>

[2610] <223> 人工序列的描述:合成

[2611] 多肽

[2612] <400> 239

[2613] Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

[2614] 1 5 10 15

[2615] Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Leu Cys

[2616] 20 25 30

[2617] <210> 240

[2618] <211> 32

[2619] <212> PRT

[2620] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2621] <220>

[2622] <223> 人工序列的描述:合成

[2623] 多肽

[2624] <400> 240

[2625] Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr

[2626] 1 5 10 15

[2627] Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Leu Cys

[2628] 20 25 30

[2629] <210> 241

[2630] <211> 8

[2631] <212> PRT

[2632] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2633] <220>

[2634] <223> 人工序列的描述:合成

[2635] 肽

[2636] <400> 241

[2637] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr

[2638] 1 5

[2639] <210> 242

[2640] <211> 9

[2641] <212> PRT

[2642] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2643] <220>

[2644] <223> 人工序列的描述:合成

[2645] 肽

[2646] <400> 242
[2647] Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr Thr
[2648] 1 5
[2649] <210> 243
[2650] <211> 8
[2651] <212> PRT
[2652] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2653] <220>
[2654] <223> 人工序列的描述:合成
[2655] 肽
[2656] <400> 243
[2657] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[2658] 1 5
[2659] <210> 244
[2660] <211> 9
[2661] <212> PRT
[2662] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2663] <220>
[2664] <223> 人工序列的描述:合成
[2665] 肽
[2666] <400> 244
[2667] Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr Thr
[2668] 1 5
[2669] <210> 245
[2670] <211> 8
[2671] <212> PRT
[2672] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2673] <220>
[2674] <223> 人工序列的描述:合成
[2675] 肽
[2676] <400> 245
[2677] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Phe
[2678] 1 5
[2679] <210> 246
[2680] <211> 9
[2681] <212> PRT
[2682] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2683] <220>
[2684] <223> 人工序列的描述:合成
[2685] 肽
[2686] <400> 246
[2687] Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr Thr

[2688] 1 5
[2689] <210> 247
[2690] <211> 11
[2691] <212> PRT
[2692] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2693] <220>
[2694] <223> 人工序列的描述:合成
[2695] 肽
[2696] <400> 247
[2697] Gly Ile Gly Tyr Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr
[2698] 1 5 10
[2699] <210> 248
[2700] <211> 9
[2701] <212> PRT
[2702] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2703] <220>
[2704] <223> 人工序列的描述:合成
[2705] 肽
[2706] <400> 248
[2707] Gln Gln Gly His Ser Tyr Pro Tyr Thr
[2708] 1 5
[2709] <210> 249
[2710] <211> 8
[2711] <212> PRT
[2712] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2713] <220>
[2714] <223> 人工序列的描述:合成
[2715] 肽
[2716] <400> 249
[2717] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[2718] 1 5
[2719] <210> 250
[2720] <211> 9
[2721] <212> PRT
[2722] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2723] <220>
[2724] <223> 人工序列的描述:合成
[2725] 肽
[2726] <400> 250
[2727] Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr Thr
[2728] 1 5
[2729] <210> 251

[2730] <211> 8
[2731] <212> PRT
[2732] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2733] <220>
[2734] <223> 人工序列的描述:合成
[2735] 肽
[2736] <400> 251
[2737] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[2738] 1 5
[2739] <210> 252
[2740] <211> 9
[2741] <212> PRT
[2742] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2743] <220>
[2744] <223> 人工序列的描述:合成
[2745] 肽
[2746] <400> 252
[2747] Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr Thr
[2748] 1 5
[2749] <210> 253
[2750] <211> 8
[2751] <212> PRT
[2752] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2753] <220>
[2754] <223> 人工序列的描述:合成
[2755] 肽
[2756] <400> 253
[2757] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[2758] 1 5
[2759] <210> 254
[2760] <211> 8
[2761] <212> PRT
[2762] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2763] <220>
[2764] <223> 人工序列的描述:合成
[2765] 肽
[2766] <400> 254
[2767] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[2768] 1 5
[2769] <210> 255
[2770] <211> 8
[2771] <212> PRT

[2772] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2773] <220>
[2774] <223> 人工序列的描述:合成
[2775] 肽
[2776] <400> 255
[2777] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[2778] 1 5
[2779] <210> 256
[2780] <211> 8
[2781] <212> PRT
[2782] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2783] <220>
[2784] <223> 人工序列的描述:合成
[2785] 肽
[2786] <400> 256
[2787] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[2788] 1 5
[2789] <210> 257
[2790] <211> 8
[2791] <212> PRT
[2792] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2793] <220>
[2794] <223> 人工序列的描述:合成
[2795] 肽
[2796] <400> 257
[2797] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[2798] 1 5
[2799] <210> 258
[2800] <211> 8
[2801] <212> PRT
[2802] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2803] <220>
[2804] <223> 人工序列的描述:合成
[2805] 肽
[2806] <400> 258
[2807] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[2808] 1 5
[2809] <210> 259
[2810] <211> 8
[2811] <212> PRT
[2812] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2813] <220>

[2814] <223> 人工序列的描述:合成

[2815] 肽

[2816] <400> 259

[2817] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr

[2818] 1 5

[2819] <210> 260

[2820] <211> 8

[2821] <212> PRT

[2822] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2823] <220>

[2824] <223> 人工序列的描述:合成

[2825] 肽

[2826] <400> 260

[2827] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr

[2828] 1 5

[2829] <210> 261

[2830] <211> 8

[2831] <212> PRT

[2832] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2833] <220>

[2834] <223> 人工序列的描述:合成

[2835] 肽

[2836] <400> 261

[2837] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr

[2838] 1 5

[2839] <210> 262

[2840] <211> 8

[2841] <212> PRT

[2842] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2843] <220>

[2844] <223> 人工序列的描述:合成

[2845] 肽

[2846] <400> 262

[2847] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr

[2848] 1 5

[2849] <210> 263

[2850] <211> 8

[2851] <212> PRT

[2852] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2853] <220>

[2854] <223> 人工序列的描述:合成

[2855] 肽

[2856] <400> 263
[2857] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[2858] 1 5
[2859] <210> 264
[2860] <211> 8
[2861] <212> PRT
[2862] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2863] <220>
[2864] <223> 人工序列的描述:合成
[2865] 肽
[2866] <400> 264
[2867] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[2868] 1 5
[2869] <210> 265
[2870] <211> 8
[2871] <212> PRT
[2872] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2873] <220>
[2874] <223> 人工序列的描述:合成
[2875] 肽
[2876] <400> 265
[2877] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[2878] 1 5
[2879] <210> 266
[2880] <211> 9
[2881] <212> PRT
[2882] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2883] <220>
[2884] <223> 人工序列的描述:合成
[2885] 肽
[2886] <400> 266
[2887] Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr Thr
[2888] 1 5
[2889] <210> 267
[2890] <211> 9
[2891] <212> PRT
[2892] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2893] <220>
[2894] <223> 人工序列的描述:合成
[2895] 肽
[2896] <400> 267
[2897] Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr Thr

[2898] 1 5
[2899] <210> 268
[2900] <211> 9
[2901] <212> PRT
[2902] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2903] <220>
[2904] <223> 人工序列的描述:合成
[2905] 肽
[2906] <400> 268
[2907] Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr Thr
[2908] 1 5
[2909] <210> 269
[2910] <211> 9
[2911] <212> PRT
[2912] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2913] <220>
[2914] <223> 人工序列的描述:合成
[2915] 肽
[2916] <400> 269
[2917] Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr Thr
[2918] 1 5
[2919] <210> 270
[2920] <211> 9
[2921] <212> PRT
[2922] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2923] <220>
[2924] <223> 人工序列的描述:合成
[2925] 肽
[2926] <400> 270
[2927] Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr Thr
[2928] 1 5
[2929] <210> 271
[2930] <211> 9
[2931] <212> PRT
[2932] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2933] <220>
[2934] <223> 人工序列的描述:合成
[2935] 肽
[2936] <400> 271
[2937] Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr Thr
[2938] 1 5
[2939] <210> 272

[2940] <211> 11
[2941] <212> PRT
[2942] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2943] <220>
[2944] <223> 人工序列的描述:合成
[2945] 肽
[2946] <400> 272
[2947] Gly Ile Gly Tyr Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr
[2948] 1 5 10
[2949] <210> 273
[2950] <211> 11
[2951] <212> PRT
[2952] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2953] <220>
[2954] <223> 人工序列的描述:合成
[2955] 肽
[2956] <400> 273
[2957] Gly Ile Gly Tyr Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr
[2958] 1 5 10
[2959] <210> 274
[2960] <211> 11
[2961] <212> PRT
[2962] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2963] <220>
[2964] <223> 人工序列的描述:合成
[2965] 肽
[2966] <400> 274
[2967] Gly Ile Gly Tyr Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr
[2968] 1 5 10
[2969] <210> 275
[2970] <211> 11
[2971] <212> PRT
[2972] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2973] <220>
[2974] <223> 人工序列的描述:合成
[2975] 肽
[2976] <400> 275
[2977] Gly Ile Gly Tyr Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr
[2978] 1 5 10
[2979] <210> 276
[2980] <211> 9
[2981] <212> PRT

[2982] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2983] <220>
[2984] <223> 人工序列的描述:合成
[2985] 肽
[2986] <400> 276
[2987] Gln Gln Gly His Ser Tyr Pro Tyr Thr
[2988] 1 5
[2989] <210> 277
[2990] <211> 9
[2991] <212> PRT
[2992] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2993] <220>
[2994] <223> 人工序列的描述:合成
[2995] 肽
[2996] <400> 277
[2997] Gln Gln Gly His Ser Tyr Pro Tyr Thr
[2998] 1 5
[2999] <210> 278
[3000] <211> 9
[3001] <212> PRT
[3002] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3003] <220>
[3004] <223> 人工序列的描述:合成
[3005] 肽
[3006] <400> 278
[3007] Gln Gln Gly His Ser Tyr Pro Tyr Thr
[3008] 1 5
[3009] <210> 279
[3010] <211> 9
[3011] <212> PRT
[3012] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3013] <220>
[3014] <223> 人工序列的描述:合成
[3015] 肽
[3016] <400> 279
[3017] Gln Gln Gly His Ser Tyr Pro Tyr Thr
[3018] 1 5
[3019] <210> 280
[3020] <211> 8
[3021] <212> PRT
[3022] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3023] <220>

[3024] <223> 人工序列的描述:合成
[3025] 肽
[3026] <400> 280
[3027] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[3028] 1 5
[3029] <210> 281
[3030] <211> 8
[3031] <212> PRT
[3032] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3033] <220>
[3034] <223> 人工序列的描述:合成
[3035] 肽
[3036] <400> 281
[3037] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[3038] 1 5
[3039] <210> 282
[3040] <211> 8
[3041] <212> PRT
[3042] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3043] <220>
[3044] <223> 人工序列的描述:合成
[3045] 肽
[3046] <400> 282
[3047] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[3048] 1 5
[3049] <210> 283
[3050] <211> 8
[3051] <212> PRT
[3052] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3053] <220>
[3054] <223> 人工序列的描述:合成
[3055] 肽
[3056] <400> 283
[3057] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[3058] 1 5
[3059] <210> 284
[3060] <211> 8
[3061] <212> PRT
[3062] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3063] <220>
[3064] <223> 人工序列的描述:合成
[3065] 肽

[3066] <400> 284
[3067] Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[3068] 1 5
[3069] <210> 285
[3070] <211> 9
[3071] <212> PRT
[3072] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3073] <220>
[3074] <223> 人工序列的描述:合成
[3075] 肽
[3076] <400> 285
[3077] Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr Thr
[3078] 1 5
[3079] <210> 286
[3080] <211> 9
[3081] <212> PRT
[3082] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3083] <220>
[3084] <223> 人工序列的描述:合成
[3085] 肽
[3086] <400> 286
[3087] Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr Thr
[3088] 1 5
[3089] <210> 287
[3090] <211> 9
[3091] <212> PRT
[3092] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3093] <220>
[3094] <223> 人工序列的描述:合成
[3095] 肽
[3096] <400> 287
[3097] Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr Thr
[3098] 1 5
[3099] <210> 288
[3100] <211> 9
[3101] <212> PRT
[3102] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3103] <220>
[3104] <223> 人工序列的描述:合成
[3105] 肽
[3106] <400> 288
[3107] Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr Thr

[3108] 1 5

[3109] <210> 289

[3110] <211> 11

[3111] <212> PRT

[3112] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3113] <220>

[3114] <223> 人工序列的描述:合成

[3115] 肽

[3116] <400> 289

[3117] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

[3118] 1 5 10

[3119] <210> 290

[3120] <211> 10

[3121] <212> PRT

[3122] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3123] <220>

[3124] <223> 人工序列的描述:合成

[3125] 肽

[3126] <400> 290

[3127] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[3128] 1 5 10

[3129] <210> 291

[3130] <211> 11

[3131] <212> PRT

[3132] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3133] <220>

[3134] <223> 人工序列的描述:合成

[3135] 肽

[3136] <400> 291

[3137] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

[3138] 1 5 10

[3139] <210> 292

[3140] <211> 10

[3141] <212> PRT

[3142] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3143] <220>

[3144] <223> 人工序列的描述:合成

[3145] 肽

[3146] <400> 292

[3147] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[3148] 1 5 10

[3149] <210> 293

[3150] <211> 11
[3151] <212> PRT
[3152] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3153] <220>
[3154] <223> 人工序列的描述:合成
[3155] 肽
[3156] <400> 293
[3157] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[3158] 1 5 10
[3159] <210> 294
[3160] <211> 10
[3161] <212> PRT
[3162] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3163] <220>
[3164] <223> 人工序列的描述:合成
[3165] 肽
[3166] <400> 294
[3167] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3168] 1 5 10
[3169] <210> 295
[3170] <211> 11
[3171] <212> PRT
[3172] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3173] <220>
[3174] <223> 人工序列的描述:合成
[3175] 肽
[3176] <400> 295
[3177] Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[3178] 1 5 10
[3179] <210> 296
[3180] <211> 10
[3181] <212> PRT
[3182] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3183] <220>
[3184] <223> 人工序列的描述:合成
[3185] 肽
[3186] <400> 296
[3187] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3188] 1 5 10
[3189] <210> 297
[3190] <211> 11
[3191] <212> PRT

[3192] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3193] <220>
[3194] <223> 人工序列的描述:合成
[3195] 肽
[3196] <400> 297
[3197] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[3198] 1 5 10
[3199] <210> 298
[3200] <211> 10
[3201] <212> PRT
[3202] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3203] <220>
[3204] <223> 人工序列的描述:合成
[3205] 肽
[3206] <400> 298
[3207] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3208] 1 5 10
[3209] <210> 299
[3210] <211> 11
[3211] <212> PRT
[3212] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3213] <220>
[3214] <223> 人工序列的描述:合成
[3215] 肽
[3216] <400> 299
[3217] Trp Gly Leu Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[3218] 1 5 10
[3219] <210> 300
[3220] <211> 10
[3221] <212> PRT
[3222] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3223] <220>
[3224] <223> 人工序列的描述:合成
[3225] 肽
[3226] <400> 300
[3227] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3228] 1 5 10
[3229] <210> 301
[3230] <211> 11
[3231] <212> PRT
[3232] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3233] <220>

[3234] <223> 人工序列的描述:合成

[3235] 肽

[3236] <400> 301

[3237] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

[3238] 1 5 10

[3239] <210> 302

[3240] <211> 11

[3241] <212> PRT

[3242] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3243] <220>

[3244] <223> 人工序列的描述:合成

[3245] 肽

[3246] <400> 302

[3247] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

[3248] 1 5 10

[3249] <210> 303

[3250] <211> 11

[3251] <212> PRT

[3252] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3253] <220>

[3254] <223> 人工序列的描述:合成

[3255] 肽

[3256] <400> 303

[3257] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

[3258] 1 5 10

[3259] <210> 304

[3260] <211> 11

[3261] <212> PRT

[3262] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3263] <220>

[3264] <223> 人工序列的描述:合成

[3265] 肽

[3266] <400> 304

[3267] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

[3268] 1 5 10

[3269] <210> 305

[3270] <211> 11

[3271] <212> PRT

[3272] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3273] <220>

[3274] <223> 人工序列的描述:合成

[3275] 肽

[3276] <400> 305
[3277] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[3278] 1 5 10
[3279] <210> 306
[3280] <211> 11
[3281] <212> PRT
[3282] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3283] <220>
[3284] <223> 人工序列的描述:合成
[3285] 肽
[3286] <400> 306
[3287] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3288] 1 5 10
[3289] <210> 307
[3290] <211> 11
[3291] <212> PRT
[3292] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3293] <220>
[3294] <223> 人工序列的描述:合成
[3295] 肽
[3296] <400> 307
[3297] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3298] 1 5 10
[3299] <210> 308
[3300] <211> 11
[3301] <212> PRT
[3302] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3303] <220>
[3304] <223> 人工序列的描述:合成
[3305] 肽
[3306] <400> 308
[3307] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3308] 1 5 10
[3309] <210> 309
[3310] <211> 11
[3311] <212> PRT
[3312] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3313] <220>
[3314] <223> 人工序列的描述:合成
[3315] 肽
[3316] <400> 309
[3317] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

[3318] 1 5 10
[3319] <210> 310
[3320] <211> 11
[3321] <212> PRT
[3322] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3323] <220>
[3324] <223> 人工序列的描述:合成
[3325] 肽
[3326] <400> 310
[3327] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3328] 1 5 10
[3329] <210> 311
[3330] <211> 11
[3331] <212> PRT
[3332] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3333] <220>
[3334] <223> 人工序列的描述:合成
[3335] 肽
[3336] <400> 311
[3337] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3338] 1 5 10
[3339] <210> 312
[3340] <211> 11
[3341] <212> PRT
[3342] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3343] <220>
[3344] <223> 人工序列的描述:合成
[3345] 肽
[3346] <400> 312
[3347] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3348] 1 5 10
[3349] <210> 313
[3350] <211> 11
[3351] <212> PRT
[3352] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3353] <220>
[3354] <223> 人工序列的描述:合成
[3355] 肽
[3356] <400> 313
[3357] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3358] 1 5 10
[3359] <210> 314

[3360] <211> 10
[3361] <212> PRT
[3362] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3363] <220>
[3364] <223> 人工序列的描述:合成
[3365] 肽
[3366] <400> 314
[3367] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3368] 1 5 10
[3369] <210> 315
[3370] <211> 10
[3371] <212> PRT
[3372] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3373] <220>
[3374] <223> 人工序列的描述:合成
[3375] 肽
[3376] <400> 315
[3377] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3378] 1 5 10
[3379] <210> 316
[3380] <211> 10
[3381] <212> PRT
[3382] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3383] <220>
[3384] <223> 人工序列的描述:合成
[3385] 肽
[3386] <400> 316
[3387] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3388] 1 5 10
[3389] <210> 317
[3390] <211> 10
[3391] <212> PRT
[3392] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3393] <220>
[3394] <223> 人工序列的描述:合成
[3395] 肽
[3396] <400> 317
[3397] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3398] 1 5 10
[3399] <210> 318
[3400] <211> 10
[3401] <212> PRT

[3402] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3403] <220>
[3404] <223> 人工序列的描述:合成
[3405] 肽
[3406] <400> 318
[3407] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3408] 1 5 10
[3409] <210> 319
[3410] <211> 10
[3411] <212> PRT
[3412] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3413] <220>
[3414] <223> 人工序列的描述:合成
[3415] 肽
[3416] <400> 319
[3417] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3418] 1 5 10
[3419] <210> 320
[3420] <211> 11
[3421] <212> PRT
[3422] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3423] <220>
[3424] <223> 人工序列的描述:合成
[3425] 肽
[3426] <400> 320
[3427] Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[3428] 1 5 10
[3429] <210> 321
[3430] <211> 11
[3431] <212> PRT
[3432] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3433] <220>
[3434] <223> 人工序列的描述:合成
[3435] 肽
[3436] <400> 321
[3437] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3438] 1 5 10
[3439] <210> 322
[3440] <211> 11
[3441] <212> PRT
[3442] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3443] <220>

[3444] <223> 人工序列的描述:合成

[3445] 肽

[3446] <400> 322

[3447] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

[3448] 1 5 10

[3449] <210> 323

[3450] <211> 11

[3451] <212> PRT

[3452] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3453] <220>

[3454] <223> 人工序列的描述:合成

[3455] 肽

[3456] <400> 323

[3457] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

[3458] 1 5 10

[3459] <210> 324

[3460] <211> 10

[3461] <212> PRT

[3462] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3463] <220>

[3464] <223> 人工序列的描述:合成

[3465] 肽

[3466] <400> 324

[3467] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[3468] 1 5 10

[3469] <210> 325

[3470] <211> 10

[3471] <212> PRT

[3472] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3473] <220>

[3474] <223> 人工序列的描述:合成

[3475] 肽

[3476] <400> 325

[3477] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[3478] 1 5 10

[3479] <210> 326

[3480] <211> 10

[3481] <212> PRT

[3482] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3483] <220>

[3484] <223> 人工序列的描述:合成

[3485] 肽

[3486] <400> 326
[3487] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3488] 1 5 10
[3489] <210> 327
[3490] <211> 10
[3491] <212> PRT
[3492] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3493] <220>
[3494] <223> 人工序列的描述:合成
[3495] 肽
[3496] <400> 327
[3497] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3498] 1 5 10
[3499] <210> 328
[3500] <211> 11
[3501] <212> PRT
[3502] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3503] <220>
[3504] <223> 人工序列的描述:合成
[3505] 肽
[3506] <400> 328
[3507] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[3508] 1 5 10
[3509] <210> 329
[3510] <211> 11
[3511] <212> PRT
[3512] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3513] <220>
[3514] <223> 人工序列的描述:合成
[3515] 肽
[3516] <400> 329
[3517] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3518] 1 5 10
[3519] <210> 330
[3520] <211> 11
[3521] <212> PRT
[3522] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3523] <220>
[3524] <223> 人工序列的描述:合成
[3525] 肽
[3526] <400> 330
[3527] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

[3528] 1 5 10
[3529] <210> 331
[3530] <211> 11
[3531] <212> PRT
[3532] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3533] <220>
[3534] <223> 人工序列的描述:合成
[3535] 肽
[3536] <400> 331
[3537] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3538] 1 5 10
[3539] <210> 332
[3540] <211> 11
[3541] <212> PRT
[3542] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3543] <220>
[3544] <223> 人工序列的描述:合成
[3545] 肽
[3546] <400> 332
[3547] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3548] 1 5 10
[3549] <210> 333
[3550] <211> 10
[3551] <212> PRT
[3552] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3553] <220>
[3554] <223> 人工序列的描述:合成
[3555] 肽
[3556] <400> 333
[3557] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3558] 1 5 10
[3559] <210> 334
[3560] <211> 10
[3561] <212> PRT
[3562] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3563] <220>
[3564] <223> 人工序列的描述:合成
[3565] 肽
[3566] <400> 334
[3567] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3568] 1 5 10
[3569] <210> 335

[3570] <211> 10
[3571] <212> PRT
[3572] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3573] <220>
[3574] <223> 人工序列的描述:合成
[3575] 肽
[3576] <400> 335
[3577] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[3578] 1 5 10
[3579] <210> 336
[3580] <211> 10
[3581] <212> PRT
[3582] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3583] <220>
[3584] <223> 人工序列的描述:合成
[3585] 肽
[3586] <400> 336
[3587] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3588] 1 5 10
[3589] <210> 337
[3590] <211> 351
[3591] <212> DNA
[3592] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3593] <220>
[3594] <223> 人工序列的描述:合成
[3595] 多核苷酸
[3596] <400> 337
[3597] caggtgcaac tgcagcagtc tgggcctcag ctggttaggc ctggggcttc agtgaagata 60
[3598] tcctgcaagg cttctggtta ctcattcacc aactactgga tgcactggat gaagcagagg 120
[3599] cctggacaag gtcttgaatg gattggcatg attgatcctt ccgatagtga gactaggtta 180
[3600] aatcagcagt tcaaggacaa ggccacattg gctgttgaca aatcctccag cacagcctac 240
[3601] atgcaactca gcagcccgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagattaggg 300
[3602] cggtattatt ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351
[3603] <210> 338
[3604] <211> 321
[3605] <212> DNA
[3606] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3607] <220>
[3608] <223> 人工序列的描述:合成
[3609] 多核苷酸
[3610] <400> 338
[3611] aacattgtaa tgacccaatc tcccaaatcc atgtacgtgt cagtcgggga gagggtcacc 60

[3612] ttgatctgca gggccagtga gattgtgggc acttatgttt cctggtatca acagaaacca 120
[3613] gagcagtctc ctaaattgct gatatacggg gcatccaacc ggtacactgg ggtccccgat 180
[3614] cgcttcacag gcagtagatc tgcaacagat ttcagtctga ccatcagtaa tgtgcaggct 240
[3615] gaagaccttg cagattatct ctgtggacag agttacgact ctccgtacac gttcggaggg 300
[3616] gggaccaagc tggaaataaa a 321
[3617] <210> 339
[3618] <211> 351
[3619] <212> DNA
[3620] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3621] <220>
[3622] <223> 人工序列的描述:合成
[3623] 多核苷酸
[3624] <400> 339
[3625] caggtgcaac tgcagcagtc tgggcctcag ctagttaggc ctggggcttc agtgaagata 60
[3626] tcctgcaagg cttctggtta ctcattcacc aaccactgga tgcactggat gaagcagagg 120
[3627] cctggacaag gtcttgaatg gattggcatg attgatcctt ccgatagtga gactaggtta 180
[3628] aatcagcagt tcaaggacaa ggccacattg actgttgaca aatcctccag cacagcctac 240
[3629] atgcaactca gcagcccgac atctgaggac tctgcggtct tttactgtgc aagattaggg 300
[3630] cggtattatt ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351
[3631] <210> 340
[3632] <211> 321
[3633] <212> DNA
[3634] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3635] <220>
[3636] <223> 人工序列的描述:合成
[3637] 多核苷酸
[3638] <400> 340
[3639] aacattgtaa tgacccaatc tcccaaatcc atgtccgtgt cagtcgggga gagggtcacc 60
[3640] ttgagctgca gggccagtga cattgtgggc acttatgttt cctggtatca acagaaacca 120
[3641] gagcagtctc ctaaattgct gatatatggg gcatccaacc ggtacactgg ggtccccgat 180
[3642] cgcttcacag gcagtagatc tgcaacagat ttcagtctga ccatcagtaa tgtgcaggct 240
[3643] gaagaccttg cagattatct ctgtggacag agttacgact ctccgtacac gttcggaggg 300
[3644] gggaccaagc tggaaataaa a 321
[3645] <210> 341
[3646] <211> 351
[3647] <212> DNA
[3648] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3649] <220>
[3650] <223> 人工序列的描述:合成
[3651] 多核苷酸
[3652] <400> 341
[3653] caggtgcaac tgcagcagtc tgggcctcag ctagttaggc ctggggcttc agtgaagata 60

[3654] tcctgcaagg cttctggtta ctcattcacc aactactgga tgcactggat gaagcagagg 120
[3655] cctggacaag gtcttgaatg gattggcatg attgatcctt ccgatagtga gactaggtta 180
[3656] aatcagcagt tcaaggacaa ggccacattg actgttgaca aatcctccag cacagcctac 240
[3657] atgcaactca gcagcccgac atctgaggac tctgcggtct attattgtgc aagattaggg 300
[3658] aggtattatt ttgacttctg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351
[3659] <210> 342
[3660] <211> 321
[3661] <212> DNA
[3662] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3663] <220>
[3664] <223> 人工序列的描述:合成
[3665] 多核苷酸
[3666] <400> 342
[3667] aacattgtaa tgacccaatc tcccaaatcc atgtccgtgt cagtcgggga gagggtcacc 60
[3668] ttgagctgca gggccagtga gattgtgggc acttatgttt cctggtatca acagaaacca 120
[3669] gagcagtctc ctaaattgct gatatatggg gcatccaacc ggttcactgg ggtccccgat 180
[3670] cgcttcacag gcagtagatc tgcaacagat ttcagtctga ccatcagtaa tgtgcaggct 240
[3671] gaagaccttg cagattatct ctgtggacag agttacgact ctccgtacac gttcggaggg 300
[3672] gggaccaagc tggaaataaa g 321
[3673] <210> 343
[3674] <211> 351
[3675] <212> DNA
[3676] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3677] <220>
[3678] <223> 人工序列的描述:合成
[3679] 多核苷酸
[3680] <400> 343
[3681] cagatgcaac tgcagcagtc tgggcctcaa ctggttaggc ctggggcttc agtgaagata 60
[3682] tcctgcaaga cttctggtta ctcattcacc caccactgga tacactggat gaagcagagg 120
[3683] cctggacaag gtcttgagtg gattggcatg attgatccct ccgatagtga aactagatta 180
[3684] agtcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgtagacg catcctccag cacagcctac 240
[3685] atgcaactca acagcccgac atctgaagac tctgcgctct atttctgtgc aagattaggg 300
[3686] cggtactact ttgactactg gggccaagga accactctca cagtctcctc a 351
[3687] <210> 344
[3688] <211> 321
[3689] <212> DNA
[3690] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3691] <220>
[3692] <223> 人工序列的描述:合成
[3693] 多核苷酸
[3694] <400> 344
[3695] aacattgtca tgacccagtc tcccagatcc atgtccatgt cagttggaga gagggtcacc 60

[3696] ttgagctgca aggccagtga gaatgtgggt acttatatat cctggtatca acagaaacca 120
[3697] gaccagtctc ctaaactgct gatatacggg gcatccaacc ggtacactgg ggtccccgat 180
[3698] cgcttcacag gcagtggatc tggaacagat ttcactctga ccatcagcac tgtgcaggct 240
[3699] gaagaccttg cagattatca ctgtggagag agttatggtc atctgtacac gttcggaggg 300
[3700] gggaccaagc tggaaataaa a 321
[3701] <210> 345
[3702] <211> 351
[3703] <212> DNA
[3704] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3705] <220>
[3706] <223> 人工序列的描述:合成
[3707] 多核苷酸
[3708] <400> 345
[3709] caggtgcaac tgcagcagtc tgggcctcaa ctggttaggc ctggggcttc agtgaagatt 60
[3710] tcctgcaagg cttctggtta ctctttcacc aataactgga tgcactggat gaaacagagg 120
[3711] cctggacaag gtcttgaatg gattggcatg attgatcctt ccgatagtga gaccaggtta 180
[3712] aatcagcagt tcagggacaa ggccacattg actgttgaca aaacctccag cacagcctac 240
[3713] atgcaactca gcagcccgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagattaggg 300
[3714] cggtattatt ttgactactg gggcctaggc accactctca cagtctcctc a 351
[3715] <210> 346
[3716] <211> 321
[3717] <212> DNA
[3718] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3719] <220>
[3720] <223> 人工序列的描述:合成
[3721] 多核苷酸
[3722] <400> 346
[3723] aatattgtaa tgacccaatc tcccaaatcc atgtccgtgt cagtcgggga gagggtcaca 60
[3724] atgaactgca gggccagtga gattgtgggc acttatgttt cctggtatca acaaaaacca 120
[3725] gagcagtctc ctaaattgct aatatacggg gcattcaacc gctacactgg ggtccccgat 180
[3726] cgcttcactg gcagtagatc tggaacagat ttcagtctga acatcagtaa tgtgcaggct 240
[3727] gaagaccttg cagattatct ctgtggacag agttacgact ctccgtacac gttcggaggg 300
[3728] gggaccaagc tggaaataaa a 321
[3729] <210> 347
[3730] <211> 360
[3731] <212> DNA
[3732] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3733] <220>
[3734] <223> 人工序列的描述:合成
[3735] 多核苷酸
[3736] <400> 347
[3737] gaggttcagc tgcagcagtc tggggcagag tttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60

[3738] tcctgcacag cttctggctt caatattgaa gacacctata tgcactgggt gaagcagagg 120
[3739] cctgaacagg gcctggagtg gattggaatg attgatcctg cgaatggtaa aactaaatat 180
[3740] ggcccgaggt tccaggacaa ggccactgta acagcagaca catcctccaa cacagccaac 240
[3741] ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtgc tgacggaatt 300
[3742] ggttactacg taggggctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360
[3743] <210> 348
[3744] <211> 321
[3745] <212> DNA
[3746] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3747] <220>
[3748] <223> 人工序列的描述:合成
[3749] 多核苷酸
[3750] <400> 348
[3751] gacatccaga tgaaccagtc tccatccagt ctgtctgcat cccttggaga cacaattacc 60
[3752] atcacttgcc atgccagtca gaacattaat gtttggttaa gctggtacca gcagaaacca 120
[3753] ggaaatattc ctaaactatt gatctataag gcttccaact tgcacacagg cgtcccatca 180
[3754] aggtttagtg gcagtggatc tggaacaggt ttcacattaa ccatcagcag cctgcagcct 240
[3755] gaagacattg ccacttacta ctgtcaacag ggtcacagtt atccgtacac gttcggaggg 300
[3756] gggaccaagc tggaaataaa a 321
[3757] <210> 349
[3758] <211> 117
[3759] <212> PRT
[3760] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3761] <220>
[3762] <223> 人工序列的描述:合成
[3763] 多肽
[3764] <400> 349
[3765] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala
[3766] 1 5 10 15
[3767] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
[3768] 20 25 30
[3769] Trp Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[3770] 35 40 45
[3771] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe
[3772] 50 55 60
[3773] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Ala Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[3774] 65 70 75 80
[3775] Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[3776] 85 90 95
[3777] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[3778] 100 105 110
[3779] Leu Thr Val Ser Ser

[3780] 115

[3781] <210> 350

[3782] <211> 107

[3783] <212> PRT

[3784] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3785] <220>

[3786] <223> 人工序列的描述:合成

[3787] 多肽

[3788] <400> 350

[3789] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Tyr Val Ser Val Gly

[3790] 1 5 10 15

[3791] Glu Arg Val Thr Leu Ile Cys Arg Ala Ser Glu Ile Val Gly Thr Tyr

[3792] 20 25 30

[3793] Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

[3794] 35 40 45

[3795] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

[3796] 50 55 60

[3797] Ser Arg Ser Ala Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ala

[3798] 65 70 75 80

[3799] Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Leu Cys Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr

[3800] 85 90 95

[3801] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[3802] 100 105

[3803] <210> 351

[3804] <211> 117

[3805] <212> PRT

[3806] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3807] <220>

[3808] <223> 人工序列的描述:合成

[3809] 多肽

[3810] <400> 351

[3811] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[3812] 1 5 10 15

[3813] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn His

[3814] 20 25 30

[3815] Trp Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[3816] 35 40 45

[3817] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe

[3818] 50 55 60

[3819] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

[3820] 65 70 75 80

[3821] Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys

[3822] 85 90 95
[3823] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[3824] 100 105 110
[3825] Leu Thr Val Ser Ser
[3826] 115
[3827] <210> 352
[3828] <211> 107
[3829] <212> PRT
[3830] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3831] <220>
[3832] <223> 人工序列的描述:合成
[3833] 多肽
[3834] <400> 352
[3835] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Val Ser Val Gly
[3836] 1 5 10 15
[3837] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Asp Ile Val Gly Thr Tyr
[3838] 20 25 30
[3839] Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[3840] 35 40 45
[3841] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[3842] 50 55 60
[3843] Ser Arg Ser Ala Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ala
[3844] 65 70 75 80
[3845] Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Leu Cys Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr
[3846] 85 90 95
[3847] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3848] 100 105
[3849] <210> 353
[3850] <211> 117
[3851] <212> PRT
[3852] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3853] <220>
[3854] <223> 人工序列的描述:合成
[3855] 多肽
[3856] <400> 353
[3857] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala
[3858] 1 5 10 15
[3859] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
[3860] 20 25 30
[3861] Trp Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[3862] 35 40 45
[3863] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe

[3864] 50 55 60

[3865] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

[3866] 65 70 75 80

[3867] Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

[3868] 85 90 95

[3869] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr

[3870] 100 105 110

[3871] Leu Thr Val Ser Ser

[3872] 115

[3873] <210> 354

[3874] <211> 107

[3875] <212> PRT

[3876] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3877] <220>

[3878] <223> 人工序列的描述:合成

[3879] 多肽

[3880] <400> 354

[3881] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Val Ser Val Gly

[3882] 1 5 10 15

[3883] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ile Val Gly Thr Tyr

[3884] 20 25 30

[3885] Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

[3886] 35 40 45

[3887] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

[3888] 50 55 60

[3889] Ser Arg Ser Ala Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ala

[3890] 65 70 75 80

[3891] Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Leu Cys Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr

[3892] 85 90 95

[3893] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[3894] 100 105

[3895] <210> 355

[3896] <211> 120

[3897] <212> PRT

[3898] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3899] <220>

[3900] <223> 人工序列的描述:合成

[3901] 多肽

[3902] <400> 355

[3903] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Phe Val Lys Pro Gly Ala

[3904] 1 5 10 15

[3905] Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Thr

[3906] 20 25 30
[3907] Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[3908] 35 40 45
[3909] Gly Met Ile Asp Pro Ala Asn Gly Lys Thr Lys Tyr Gly Pro Arg Phe
[3910] 50 55 60
[3911] Gln Asp Lys Ala Thr Val Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Asn
[3912] 65 70 75 80
[3913] Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3914] 85 90 95
[3915] Ala Asp Gly Ile Gly Tyr Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[3916] 100 105 110
[3917] Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[3918] 115 120
[3919] <210> 356
[3920] <211> 107
[3921] <212> PRT
[3922] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3923] <220>
[3924] <223> 人工序列的描述:合成
[3925] 多肽
[3926] <400> 356
[3927] Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
[3928] 1 5 10 15
[3929] Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
[3930] 20 25 30
[3931] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
[3932] 35 40 45
[3933] Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3934] 50 55 60
[3935] Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3936] 65 70 75 80
[3937] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Ser Tyr Pro Tyr
[3938] 85 90 95
[3939] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[3940] 100 105
[3941] <210> 357
[3942] <211> 117
[3943] <212> PRT
[3944] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3945] <220>
[3946] <223> 人工序列的描述:合成
[3947] 多肽

[3948] <400> 357

[3949] Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[3950] 1 5 10 15

[3951] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His

[3952] 20 25 30

[3953] Trp Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[3954] 35 40 45

[3955] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe

[3956] 50 55 60

[3957] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ala Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

[3958] 65 70 75 80

[3959] Met Gln Leu Asn Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys

[3960] 85 90 95

[3961] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

[3962] 100 105 110

[3963] Leu Thr Val Ser Ser

[3964] 115

[3965] <210> 358

[3966] <211> 107

[3967] <212> PRT

[3968] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[3969] <220>

[3970] <223> 人工序列的描述:合成

[3971] 多肽

[3972] <400> 358

[3973] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Arg Ser Met Ser Met Ser Val Gly

[3974] 1 5 10 15

[3975] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr

[3976] 20 25 30

[3977] Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

[3978] 35 40 45

[3979] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

[3980] 50 55 60

[3981] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala

[3982] 65 70 75 80

[3983] Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr

[3984] 85 90 95

[3985] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[3986] 100 105

[3987] <210> 359

[3988] <211> 117

[3989] <212> PRT

[3990] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3991] <220>
[3992] <223> 人工序列的描述:合成
[3993] 多肽
[3994] <400> 359
[3995] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala
[3996] 1 5 10 15
[3997] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Asn
[3998] 20 25 30
[3999] Trp Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4000] 35 40 45
[4001] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe
[4002] 50 55 60
[4003] Arg Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Thr Ser Ser Thr Ala Tyr
[4004] 65 70 75 80
[4005] Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[4006] 85 90 95
[4007] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Leu Gly Thr Thr
[4008] 100 105 110
[4009] Leu Thr Val Ser Ser
[4010] 115
[4011] <210> 360
[4012] <211> 107
[4013] <212> PRT
[4014] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4015] <220>
[4016] <223> 人工序列的描述:合成
[4017] 多肽
[4018] <400> 360
[4019] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Val Ser Val Gly
[4020] 1 5 10 15
[4021] Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ile Val Gly Thr Tyr
[4022] 20 25 30
[4023] Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[4024] 35 40 45
[4025] Tyr Gly Ala Phe Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[4026] 50 55 60
[4027] Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile Ser Asn Val Gln Ala
[4028] 65 70 75 80
[4029] Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Leu Cys Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr
[4030] 85 90 95
[4031] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[4032] 100 105

[4033] <210> 361

[4034] <211> 117

[4035] <212> PRT

[4036] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4037] <220>

[4038] <223> 人工序列的描述:合成

[4039] 多肽

[4040] <400> 361

[4041] Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[4042] 1 5 10 15

[4043] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His

[4044] 20 25 30

[4045] Trp Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[4046] 35 40 45

[4047] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe

[4048] 50 55 60

[4049] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ala Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

[4050] 65 70 75 80

[4051] Met Gln Leu Asn Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys

[4052] 85 90 95

[4053] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

[4054] 100 105 110

[4055] Leu Thr Val Ser Ser

[4056] 115

[4057] <210> 362

[4058] <211> 117

[4059] <212> PRT

[4060] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4061] <220>

[4062] <223> 人工序列的描述:合成

[4063] 多肽

[4064] <400> 362

[4065] Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[4066] 1 5 10 15

[4067] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His

[4068] 20 25 30

[4069] Trp Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[4070] 35 40 45

[4071] Gly Ile Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe

[4072] 50 55 60

[4073] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ala Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

[4074] 65 70 75 80
[4075] Met Gln Leu Asn Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys
[4076] 85 90 95
[4077] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4078] 100 105 110
[4079] Leu Thr Val Ser Ser
[4080] 115
[4081] <210> 363
[4082] <211> 117
[4083] <212> PRT
[4084] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4085] <220>
[4086] <223> 人工序列的描述:合成
[4087] 多肽
[4088] <400> 363
[4089] Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala
[4090] 1 5 10 15
[4091] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His
[4092] 20 25 30
[4093] Trp Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4094] 35 40 45
[4095] Gly Met Ile Glu Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe
[4096] 50 55 60
[4097] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ala Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[4098] 65 70 75 80
[4099] Met Gln Leu Asn Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys
[4100] 85 90 95
[4101] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4102] 100 105 110
[4103] Leu Thr Val Ser Ser
[4104] 115
[4105] <210> 364
[4106] <211> 117
[4107] <212> PRT
[4108] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4109] <220>
[4110] <223> 人工序列的描述:合成
[4111] 多肽
[4112] <400> 364
[4113] Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala
[4114] 1 5 10 15
[4115] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His

[4116] 20 25 30
[4117] Trp Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4118] 35 40 45
[4119] Gly Met Ile Ser Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe
[4120] 50 55 60
[4121] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ala Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[4122] 65 70 75 80
[4123] Met Gln Leu Asn Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys
[4124] 85 90 95
[4125] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4126] 100 105 110
[4127] Leu Thr Val Ser Ser
[4128] 115
[4129] <210> 365
[4130] <211> 117
[4131] <212> PRT
[4132] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4133] <220>
[4134] <223> 人工序列的描述:合成
[4135] 多肽
[4136] <400> 365
[4137] Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala
[4138] 1 5 10 15
[4139] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His
[4140] 20 25 30
[4141] Trp Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4142] 35 40 45
[4143] Gly Met Ile Asp Ala Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe
[4144] 50 55 60
[4145] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ala Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[4146] 65 70 75 80
[4147] Met Gln Leu Asn Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys
[4148] 85 90 95
[4149] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4150] 100 105 110
[4151] Leu Thr Val Ser Ser
[4152] 115
[4153] <210> 366
[4154] <211> 117
[4155] <212> PRT
[4156] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4157] <220>

[4158] <223> 人工序列的描述:合成

[4159] 多肽

[4160] <400> 366

[4161] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[4162] 1 5 10 15

[4163] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His

[4164] 20 25 30

[4165] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[4166] 35 40 45

[4167] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe

[4168] 50 55 60

[4169] Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[4170] 65 70 75 80

[4171] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[4172] 85 90 95

[4173] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

[4174] 100 105 110

[4175] Val Thr Val Ser Ser

[4176] 115

[4177] <210> 367

[4178] <211> 117

[4179] <212> PRT

[4180] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4181] <220>

[4182] <223> 人工序列的描述:合成

[4183] 多肽

[4184] <400> 367

[4185] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[4186] 1 5 10 15

[4187] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His

[4188] 20 25 30

[4189] Trp Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[4190] 35 40 45

[4191] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe

[4192] 50 55 60

[4193] Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[4194] 65 70 75 80

[4195] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

[4196] 85 90 95

[4197] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

[4198] 100 105 110

[4199] Val Thr Val Ser Ser

[4200] 115
[4201] <210> 368
[4202] <211> 117
[4203] <212> PRT
[4204] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4205] <220>
[4206] <223> 人工序列的描述:合成
[4207] 多肽
[4208] <400> 368
[4209] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4210] 1 5 10 15
[4211] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His
[4212] 20 25 30
[4213] Trp Ile His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4214] 35 40 45
[4215] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe
[4216] 50 55 60
[4217] Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4218] 65 70 75 80
[4219] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[4220] 85 90 95
[4221] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4222] 100 105 110
[4223] Val Thr Val Ser Ser
[4224] 115
[4225] <210> 369
[4226] <211> 117
[4227] <212> PRT
[4228] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4229] <220>
[4230] <223> 人工序列的描述:合成
[4231] 多肽
[4232] <400> 369
[4233] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4234] 1 5 10 15
[4235] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His
[4236] 20 25 30
[4237] Trp Ile His Trp Met Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4238] 35 40 45
[4239] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe
[4240] 50 55 60
[4241] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[4242] 65 70 75 80
[4243] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
[4244] 85 90 95
[4245] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4246] 100 105 110
[4247] Val Thr Val Ser Ser
[4248] 115
[4249] <210> 370
[4250] <211> 117
[4251] <212> PRT
[4252] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4253] <220>
[4254] <223> 人工序列的描述:合成
[4255] 多肽
[4256] <400> 370
[4257] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4258] 1 5 10 15
[4259] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His
[4260] 20 25 30
[4261] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4262] 35 40 45
[4263] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe
[4264] 50 55 60
[4265] Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4266] 65 70 75 80
[4267] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4268] 85 90 95
[4269] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4270] 100 105 110
[4271] Val Thr Val Ser Ser
[4272] 115
[4273] <210> 371
[4274] <211> 117
[4275] <212> PRT
[4276] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4277] <220>
[4278] <223> 人工序列的描述:合成
[4279] 多肽
[4280] <400> 371
[4281] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4282] 1 5 10 15
[4283] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His

[4284] 20 25 30
[4285] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4286] 35 40 45
[4287] Gly Met Ile Glu Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe
[4288] 50 55 60
[4289] Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4290] 65 70 75 80
[4291] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4292] 85 90 95
[4293] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4294] 100 105 110
[4295] Val Thr Val Ser Ser
[4296] 115
[4297] <210> 372
[4298] <211> 117
[4299] <212> PRT
[4300] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4301] <220>
[4302] <223> 人工序列的描述:合成
[4303] 多肽
[4304] <400> 372
[4305] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4306] 1 5 10 15
[4307] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His
[4308] 20 25 30
[4309] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4310] 35 40 45
[4311] Gly Met Ile Ser Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe
[4312] 50 55 60
[4313] Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4314] 65 70 75 80
[4315] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4316] 85 90 95
[4317] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4318] 100 105 110
[4319] Val Thr Val Ser Ser
[4320] 115
[4321] <210> 373
[4322] <211> 117
[4323] <212> PRT
[4324] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4325] <220>

[4326] <223> 人工序列的描述:合成

[4327] 多肽

[4328] <400> 373

[4329] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[4330] 1 5 10 15

[4331] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His

[4332] 20 25 30

[4333] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[4334] 35 40 45

[4335] Gly Met Ile Asp Ala Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe

[4336] 50 55 60

[4337] Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[4338] 65 70 75 80

[4339] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[4340] 85 90 95

[4341] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

[4342] 100 105 110

[4343] Val Thr Val Ser Ser

[4344] 115

[4345] <210> 374

[4346] <211> 107

[4347] <212> PRT

[4348] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4349] <220>

[4350] <223> 人工序列的描述:合成

[4351] 多肽

[4352] <400> 374

[4353] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Arg Ser Met Ser Met Ser Val Gly

[4354] 1 5 10 15

[4355] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr

[4356] 20 25 30

[4357] Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

[4358] 35 40 45

[4359] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

[4360] 50 55 60

[4361] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala

[4362] 65 70 75 80

[4363] Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr

[4364] 85 90 95

[4365] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[4366] 100 105

[4367] <210> 375

[4368] <211> 107
[4369] <212> PRT
[4370] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4371] <220>
[4372] <223> 人工序列的描述:合成
[4373] 多肽
[4374] <400> 375
[4375] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4376] 1 5 10 15
[4377] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
[4378] 20 25 30
[4379] Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[4380] 35 40 45
[4381] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[4382] 50 55 60
[4383] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[4384] 65 70 75 80
[4385] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr
[4386] 85 90 95
[4387] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4388] 100 105
[4389] <210> 376
[4390] <211> 107
[4391] <212> PRT
[4392] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4393] <220>
[4394] <223> 人工序列的描述:合成
[4395] 多肽
[4396] <400> 376
[4397] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4398] 1 5 10 15
[4399] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
[4400] 20 25 30
[4401] Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[4402] 35 40 45
[4403] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[4404] 50 55 60
[4405] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[4406] 65 70 75 80
[4407] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr
[4408] 85 90 95
[4409] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[4410] 100 105

[4411] <210> 377

[4412] <211> 107

[4413] <212> PRT

[4414] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4415] <220>

[4416] <223> 人工序列的描述:合成

[4417] 多肽

[4418] <400> 377

[4419] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[4420] 1 5 10 15

[4421] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr

[4422] 20 25 30

[4423] Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

[4424] 35 40 45

[4425] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

[4426] 50 55 60

[4427] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

[4428] 65 70 75 80

[4429] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr

[4430] 85 90 95

[4431] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[4432] 100 105

[4433] <210> 378

[4434] <211> 107

[4435] <212> PRT

[4436] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4437] <220>

[4438] <223> 人工序列的描述:合成

[4439] 多肽

[4440] <400> 378

[4441] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[4442] 1 5 10 15

[4443] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr

[4444] 20 25 30

[4445] Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

[4446] 35 40 45

[4447] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly

[4448] 50 55 60

[4449] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

[4450] 65 70 75 80

[4451] Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr

[4452] 85 90 95
[4453] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4454] 100 105
[4455] <210> 379
[4456] <211> 107
[4457] <212> PRT
[4458] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4459] <220>
[4460] <223> 人工序列的描述:合成
[4461] 多肽
[4462] <400> 379
[4463] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[4464] 1 5 10 15
[4465] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
[4466] 20 25 30
[4467] Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[4468] 35 40 45
[4469] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[4470] 50 55 60
[4471] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Pro
[4472] 65 70 75 80
[4473] Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr
[4474] 85 90 95
[4475] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4476] 100 105
[4477] <210> 380
[4478] <211> 120
[4479] <212> PRT
[4480] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4481] <220>
[4482] <223> 人工序列的描述:合成
[4483] 多肽
[4484] <400> 380
[4485] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Phe Val Lys Pro Gly Ala
[4486] 1 5 10 15
[4487] Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Thr
[4488] 20 25 30
[4489] Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4490] 35 40 45
[4491] Gly Met Ile Asp Pro Ala Asn Gly Lys Thr Lys Tyr Gly Pro Arg Phe
[4492] 50 55 60
[4493] Gln Asp Lys Ala Thr Val Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Asn

[4494] 65 70 75 80
[4495] Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4496] 85 90 95
[4497] Ala Asp Gly Ile Gly Tyr Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4498] 100 105 110
[4499] Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[4500] 115 120
[4501] <210> 381
[4502] <211> 120
[4503] <212> PRT
[4504] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4505] <220>
[4506] <223> 人工序列的描述:合成
[4507] 多肽
[4508] <400> 381
[4509] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4510] 1 5 10 15
[4511] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Thr
[4512] 20 25 30
[4513] Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4514] 35 40 45
[4515] Gly Met Ile Asp Pro Ala Asn Gly Lys Thr Lys Tyr Gly Pro Arg Phe
[4516] 50 55 60
[4517] Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4518] 65 70 75 80
[4519] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4520] 85 90 95
[4521] Ala Arg Gly Ile Gly Tyr Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4522] 100 105 110
[4523] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4524] 115 120
[4525] <210> 382
[4526] <211> 120
[4527] <212> PRT
[4528] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4529] <220>
[4530] <223> 人工序列的描述:合成
[4531] 多肽
[4532] <400> 382
[4533] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4534] 1 5 10 15
[4535] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Thr

[4536] 20 25 30
[4537] Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4538] 35 40 45
[4539] Gly Met Ile Asp Pro Ala Asn Gly Lys Thr Lys Tyr Gly Pro Arg Phe
[4540] 50 55 60
[4541] Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4542] 65 70 75 80
[4543] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4544] 85 90 95
[4545] Ala Asp Gly Ile Gly Tyr Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4546] 100 105 110
[4547] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4548] 115 120
[4549] <210> 383
[4550] <211> 120
[4551] <212> PRT
[4552] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4553] <220>
[4554] <223> 人工序列的描述:合成
[4555] 多肽
[4556] <400> 383
[4557] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4558] 1 5 10 15
[4559] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Thr
[4560] 20 25 30
[4561] Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4562] 35 40 45
[4563] Gly Met Ile Asp Pro Ala Asn Gly Lys Thr Lys Tyr Gly Pro Arg Phe
[4564] 50 55 60
[4565] Gln Asp Arg Ala Thr Val Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4566] 65 70 75 80
[4567] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4568] 85 90 95
[4569] Ala Asp Gly Ile Gly Tyr Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[4570] 100 105 110
[4571] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4572] 115 120
[4573] <210> 384
[4574] <211> 107
[4575] <212> PRT
[4576] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4577] <220>

[4578] <223> 人工序列的描述:合成

[4579] 多肽

[4580] <400> 384

[4581] Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

[4582] 1 5 10 15

[4583] Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp

[4584] 20 25 30

[4585] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile

[4586] 35 40 45

[4587] Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[4588] 50 55 60

[4589] Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[4590] 65 70 75 80

[4591] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Ser Tyr Pro Tyr

[4592] 85 90 95

[4593] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[4594] 100 105

[4595] <210> 385

[4596] <211> 107

[4597] <212> PRT

[4598] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4599] <220>

[4600] <223> 人工序列的描述:合成

[4601] 多肽

[4602] <400> 385

[4603] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[4604] 1 5 10 15

[4605] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp

[4606] 20 25 30

[4607] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[4608] 35 40 45

[4609] Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

[4610] 50 55 60

[4611] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[4612] 65 70 75 80

[4613] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Ser Tyr Pro Tyr

[4614] 85 90 95

[4615] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[4616] 100 105

[4617] <210> 386

[4618] <211> 107

[4619] <212> PRT

[4620] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4621] <220>
[4622] <223> 人工序列的描述:合成
[4623] 多肽
[4624] <400> 386
[4625] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4626] 1 5 10 15
[4627] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
[4628] 20 25 30
[4629] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4630] 35 40 45
[4631] Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4632] 50 55 60
[4633] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4634] 65 70 75 80
[4635] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Ser Tyr Pro Tyr
[4636] 85 90 95
[4637] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4638] 100 105
[4639] <210> 387
[4640] <211> 107
[4641] <212> PRT
[4642] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4643] <220>
[4644] <223> 人工序列的描述:合成
[4645] 多肽
[4646] <400> 387
[4647] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4648] 1 5 10 15
[4649] Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
[4650] 20 25 30
[4651] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4652] 35 40 45
[4653] Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4654] 50 55 60
[4655] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4656] 65 70 75 80
[4657] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Ser Tyr Pro Tyr
[4658] 85 90 95
[4659] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4660] 100 105
[4661] <210> 388

[4662] <211> 117
[4663] <212> PRT
[4664] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4665] <220>
[4666] <223> 人工序列的描述:合成
[4667] 多肽
[4668] <400> 388
[4669] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala
[4670] 1 5 10 15
[4671] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn His
[4672] 20 25 30
[4673] Trp Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4674] 35 40 45
[4675] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe
[4676] 50 55 60
[4677] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[4678] 65 70 75 80
[4679] Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys
[4680] 85 90 95
[4681] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4682] 100 105 110
[4683] Leu Thr Val Ser Ser
[4684] 115
[4685] <210> 389
[4686] <211> 117
[4687] <212> PRT
[4688] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4689] <220>
[4690] <223> 人工序列的描述:合成
[4691] 多肽
[4692] <400> 389
[4693] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4694] 1 5 10 15
[4695] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn His
[4696] 20 25 30
[4697] Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4698] 35 40 45
[4699] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe
[4700] 50 55 60
[4701] Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4702] 65 70 75 80
[4703] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[4704] 85 90 95
[4705] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4706] 100 105 110
[4707] Val Thr Val Ser Ser
[4708] 115
[4709] <210> 390
[4710] <211> 117
[4711] <212> PRT
[4712] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4713] <220>
[4714] <223> 人工序列的描述:合成
[4715] 多肽
[4716] <400> 390
[4717] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4718] 1 5 10 15
[4719] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn His
[4720] 20 25 30
[4721] Trp Met His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4722] 35 40 45
[4723] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe
[4724] 50 55 60
[4725] Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4726] 65 70 75 80
[4727] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
[4728] 85 90 95
[4729] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4730] 100 105 110
[4731] Val Thr Val Ser Ser
[4732] 115
[4733] <210> 391
[4734] <211> 117
[4735] <212> PRT
[4736] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4737] <220>
[4738] <223> 人工序列的描述:合成
[4739] 多肽
[4740] <400> 391
[4741] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4742] 1 5 10 15
[4743] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn His
[4744] 20 25 30
[4745] Trp Met His Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[4746] 35 40 45
[4747] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe
[4748] 50 55 60
[4749] Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4750] 65 70 75 80
[4751] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
[4752] 85 90 95
[4753] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4754] 100 105 110
[4755] Val Thr Val Ser Ser
[4756] 115
[4757] <210> 392
[4758] <211> 117
[4759] <212> PRT
[4760] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4761] <220>
[4762] <223> 人工序列的描述:合成
[4763] 多肽
[4764] <400> 392
[4765] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4766] 1 5 10 15
[4767] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn His
[4768] 20 25 30
[4769] Trp Met His Trp Met Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[4770] 35 40 45
[4771] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe
[4772] 50 55 60
[4773] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4774] 65 70 75 80
[4775] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4776] 85 90 95
[4777] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4778] 100 105 110
[4779] Val Thr Val Ser Ser
[4780] 115
[4781] <210> 393
[4782] <211> 107
[4783] <212> PRT
[4784] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4785] <220>
[4786] <223> 人工序列的描述:合成
[4787] 多肽

[4788] <400> 393
[4789] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Val Ser Val Gly
[4790] 1 5 10 15
[4791] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Asp Ile Val Gly Thr Tyr
[4792] 20 25 30
[4793] Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[4794] 35 40 45
[4795] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[4796] 50 55 60
[4797] Ser Arg Ser Ala Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ala
[4798] 65 70 75 80
[4799] Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Leu Cys Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr
[4800] 85 90 95
[4801] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[4802] 100 105
[4803] <210> 394
[4804] <211> 107
[4805] <212> PRT
[4806] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4807] <220>
[4808] <223> 人工序列的描述:合成
[4809] 多肽
[4810] <400> 394
[4811] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[4812] 1 5 10 15
[4813] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Asp Ile Val Gly Thr Tyr
[4814] 20 25 30
[4815] Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[4816] 35 40 45
[4817] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[4818] 50 55 60
[4819] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[4820] 65 70 75 80
[4821] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr
[4822] 85 90 95
[4823] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4824] 100 105
[4825] <210> 395
[4826] <211> 107
[4827] <212> PRT
[4828] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4829] <220>

[4830] <223> 人工序列的描述:合成

[4831] 多肽

[4832] <400> 395

[4833] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

[4834] 1 5 10 15

[4835] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Asp Ile Val Gly Thr Tyr

[4836] 20 25 30

[4837] Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

[4838] 35 40 45

[4839] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly

[4840] 50 55 60

[4841] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

[4842] 65 70 75 80

[4843] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Leu Cys Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr

[4844] 85 90 95

[4845] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[4846] 100 105

[4847] <210> 396

[4848] <211> 107

[4849] <212> PRT

[4850] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4851] <220>

[4852] <223> 人工序列的描述:合成

[4853] 多肽

[4854] <400> 396

[4855] Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

[4856] 1 5 10 15

[4857] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Asp Ile Val Gly Thr Tyr

[4858] 20 25 30

[4859] Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

[4860] 35 40 45

[4861] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly

[4862] 50 55 60

[4863] Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser

[4864] 65 70 75 80

[4865] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Leu Cys Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr

[4866] 85 90 95

[4867] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[4868] 100 105

[4869] <210> 397

[4870] <211> 447

[4871] <212> PRT

[4872] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[4873] <220>

[4874] <223> 人工序列的描述:合成

[4875] 多肽

[4876] <400> 397

[4877] Gln Met Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala

[4878] 1 5 10 15

[4879] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His

[4880] 20 25 30

[4881] Trp Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[4882] 35 40 45

[4883] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe

[4884] 50 55 60

[4885] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Ala Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

[4886] 65 70 75 80

[4887] Met Gln Leu Asn Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys

[4888] 85 90 95

[4889] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

[4890] 100 105 110

[4891] Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

[4892] 115 120 125

[4893] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

[4894] 130 135 140

[4895] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

[4896] 145 150 155 160

[4897] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

[4898] 165 170 175

[4899] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

[4900] 180 185 190

[4901] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

[4902] 195 200 205

[4903] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

[4904] 210 215 220

[4905] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

[4906] 225 230 235 240

[4907] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

[4908] 245 250 255

[4909] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

[4910] 260 265 270

[4911] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

[4912] 275 280 285

[4913] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

[4914] 290 295 300
[4915] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[4916] 305 310 315 320
[4917] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[4918] 325 330 335
[4919] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[4920] 340 345 350
[4921] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[4922] 355 360 365
[4923] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[4924] 370 375 380
[4925] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[4926] 385 390 395 400
[4927] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[4928] 405 410 415
[4929] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[4930] 420 425 430
[4931] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[4932] 435 440 445
[4933] <210> 398
[4934] <211> 214
[4935] <212> PRT
[4936] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4937] <220>
[4938] <223> 人工序列的描述:合成
[4939] 多肽
[4940] <400> 398
[4941] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Arg Ser Met Ser Met Ser Val Gly
[4942] 1 5 10 15
[4943] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr
[4944] 20 25 30
[4945] Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[4946] 35 40 45
[4947] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[4948] 50 55 60
[4949] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
[4950] 65 70 75 80
[4951] Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr
[4952] 85 90 95
[4953] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[4954] 100 105 110
[4955] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[4956] 115 120 125
[4957] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[4958] 130 135 140
[4959] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[4960] 145 150 155 160
[4961] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[4962] 165 170 175
[4963] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[4964] 180 185 190
[4965] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[4966] 195 200 205
[4967] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4968] 210
[4969] <210> 399
[4970] <211> 447
[4971] <212> PRT
[4972] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4973] <220>
[4974] <223> 人工序列的描述:合成
[4975] 多肽
[4976] <400> 399
[4977] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4978] 1 5 10 15
[4979] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His
[4980] 20 25 30
[4981] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4982] 35 40 45
[4983] Gly Met Ile Asp Ala Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe
[4984] 50 55 60
[4985] Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4986] 65 70 75 80
[4987] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4988] 85 90 95
[4989] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[4990] 100 105 110
[4991] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[4992] 115 120 125
[4993] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[4994] 130 135 140
[4995] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[4996] 145 150 155 160
[4997] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

[4998] 165 170 175
[4999] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[5000] 180 185 190
[5001] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[5002] 195 200 205
[5003] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[5004] 210 215 220
[5005] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[5006] 225 230 235 240
[5007] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[5008] 245 250 255
[5009] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[5010] 260 265 270
[5011] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[5012] 275 280 285
[5013] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[5014] 290 295 300
[5015] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[5016] 305 310 315 320
[5017] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[5018] 325 330 335
[5019] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[5020] 340 345 350
[5021] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[5022] 355 360 365
[5023] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[5024] 370 375 380
[5025] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[5026] 385 390 395 400
[5027] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[5028] 405 410 415
[5029] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[5030] 420 425 430
[5031] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5032] 435 440 445
[5033] <210> 400
[5034] <211> 443
[5035] <212> PRT
[5036] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5037] <220>
[5038] <223> 人工序列的描述:合成
[5039] 多肽

[5040] <400> 400

[5041] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[5042] 1 5 10 15
[5043] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His
[5044] 20 25 30
[5045] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[5046] 35 40 45
[5047] Gly Met Ile Asp Ala Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe
[5048] 50 55 60
[5049] Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5050] 65 70 75 80
[5051] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5052] 85 90 95
[5053] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[5054] 100 105 110
[5055] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[5056] 115 120 125
[5057] Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[5058] 130 135 140
[5059] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[5060] 145 150 155 160
[5061] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[5062] 165 170 175
[5063] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn
[5064] 180 185 190
[5065] Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
[5066] 195 200 205
[5067] Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
[5068] 210 215 220
[5069] Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[5070] 225 230 235 240
[5071] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[5072] 245 250 255
[5073] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
[5074] 260 265 270
[5075] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[5076] 275 280 285
[5077] Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[5078] 290 295 300
[5079] Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[5080] 305 310 315 320
[5081] Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

[5082] 325 330 335
[5083] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
[5084] 340 345 350
[5085] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[5086] 355 360 365
[5087] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[5088] 370 375 380
[5089] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[5090] 385 390 395 400
[5091] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[5092] 405 410 415
[5093] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[5094] 420 425 430
[5095] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5096] 435 440
[5097] <210> 401
[5098] <211> 444
[5099] <212> PRT
[5100] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5101] <220>
[5102] <223> 人工序列的描述:合成
[5103] 多肽
[5104] <400> 401
[5105] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[5106] 1 5 10 15
[5107] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His
[5108] 20 25 30
[5109] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[5110] 35 40 45
[5111] Gly Met Ile Asp Ala Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe
[5112] 50 55 60
[5113] Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5114] 65 70 75 80
[5115] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5116] 85 90 95
[5117] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[5118] 100 105 110
[5119] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[5120] 115 120 125
[5121] Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[5122] 130 135 140
[5123] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

[5124] 145 150 155 160
[5125] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[5126] 165 170 175
[5127] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[5128] 180 185 190
[5129] Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
[5130] 195 200 205
[5131] Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
[5132] 210 215 220
[5133] Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
[5134] 225 230 235 240
[5135] Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
[5136] 245 250 255
[5137] Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
[5138] 260 265 270
[5139] Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
[5140] 275 280 285
[5141] Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
[5142] 290 295 300
[5143] Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
[5144] 305 310 315 320
[5145] Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
[5146] 325 330 335
[5147] Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
[5148] 340 345 350
[5149] Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
[5150] 355 360 365
[5151] Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[5152] 370 375 380
[5153] Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[5154] 385 390 395 400
[5155] Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
[5156] 405 410 415
[5157] Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
[5158] 420 425 430
[5159] Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[5160] 435 440
[5161] <210> 402
[5162] <211> 214
[5163] <212> PRT
[5164] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5165] <220>

[5166] <223> 人工序列的描述:合成

[5167] 多肽

[5168] <400> 402

[5169] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[5170] 1 5 10 15

[5171] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Val Gly Thr Tyr

[5172] 20 25 30

[5173] Ile Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

[5174] 35 40 45

[5175] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

[5176] 50 55 60

[5177] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

[5178] 65 70 75 80

[5179] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Glu Ser Tyr Gly His Leu Tyr

[5180] 85 90 95

[5181] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[5182] 100 105 110

[5183] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[5184] 115 120 125

[5185] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[5186] 130 135 140

[5187] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

[5188] 145 150 155 160

[5189] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[5190] 165 170 175

[5191] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

[5192] 180 185 190

[5193] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[5194] 195 200 205

[5195] Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[5196] 210

[5197] <210> 403

[5198] <211> 444

[5199] <212> PRT

[5200] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5201] <220>

[5202] <223> 人工序列的描述:合成

[5203] 多肽

[5204] <400> 403

[5205] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[5206] 1 5 10 15

[5207] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr His His

[5208] 20 25 30

[5209] Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[5210] 35 40 45

[5211] Gly Met Ile Asp Ala Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Ser Gln Lys Phe

[5212] 50 55 60

[5213] Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[5214] 65 70 75 80

[5215] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[5216] 85 90 95

[5217] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

[5218] 100 105 110

[5219] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

[5220] 115 120 125

[5221] Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys

[5222] 130 135 140

[5223] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

[5224] 145 150 155 160

[5225] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

[5226] 165 170 175

[5227] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

[5228] 180 185 190

[5229] Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

[5230] 195 200 205

[5231] Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

[5232] 210 215 220

[5233] Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

[5234] 225 230 235 240

[5235] Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

[5236] 245 250 255

[5237] Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

[5238] 260 265 270

[5239] Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

[5240] 275 280 285

[5241] Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

[5242] 290 295 300

[5243] Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

[5244] 305 310 315 320

[5245] Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

[5246] 325 330 335

[5247] Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

[5248] 340 345 350

[5249] Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

[5250] 355 360 365
[5251] Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[5252] 370 375 380
[5253] Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[5254] 385 390 395 400
[5255] Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
[5256] 405 410 415
[5257] Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
[5258] 420 425 430
[5259] Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[5260] 435 440
[5261] <210> 404
[5262] <211> 447
[5263] <212> PRT
[5264] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5265] <220>
[5266] <223> 人工序列的描述:合成
[5267] 多肽
[5268] <400> 404
[5269] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala
[5270] 1 5 10 15
[5271] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn His
[5272] 20 25 30
[5273] Trp Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5274] 35 40 45
[5275] Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Gln Phe
[5276] 50 55 60
[5277] Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[5278] 65 70 75 80
[5279] Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys
[5280] 85 90 95
[5281] Ala Arg Leu Gly Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
[5282] 100 105 110
[5283] Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[5284] 115 120 125
[5285] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[5286] 130 135 140
[5287] Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[5288] 145 150 155 160
[5289] Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[5290] 165 170 175
[5291] Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

[5292] 180 185 190
[5293] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[5294] 195 200 205
[5295] Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[5296] 210 215 220
[5297] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
[5298] 225 230 235 240
[5299] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[5300] 245 250 255
[5301] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[5302] 260 265 270
[5303] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[5304] 275 280 285
[5305] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[5306] 290 295 300
[5307] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[5308] 305 310 315 320
[5309] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[5310] 325 330 335
[5311] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[5312] 340 345 350
[5313] Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[5314] 355 360 365
[5315] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[5316] 370 375 380
[5317] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[5318] 385 390 395 400
[5319] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[5320] 405 410 415
[5321] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[5322] 420 425 430
[5323] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5324] 435 440 445
[5325] <210> 405
[5326] <211> 214
[5327] <212> PRT
[5328] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5329] <220>
[5330] <223> 人工序列的描述:合成
[5331] 多肽
[5332] <400> 405
[5333] Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Val Ser Val Gly

[5334] 1 5 10 15
[5335] Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Asp Ile Val Gly Thr Tyr
[5336] 20 25 30
[5337] Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[5338] 35 40 45
[5339] Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[5340] 50 55 60
[5341] Ser Arg Ser Ala Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ala
[5342] 65 70 75 80
[5343] Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Leu Cys Gly Gln Ser Tyr Asp Ser Pro Tyr
[5344] 85 90 95
[5345] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[5346] 100 105 110
[5347] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5348] 115 120 125
[5349] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5350] 130 135 140
[5351] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[5352] 145 150 155 160
[5353] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5354] 165 170 175
[5355] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5356] 180 185 190
[5357] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[5358] 195 200 205
[5359] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[5360] 210
[5361] <210> 406
[5362] <211> 450
[5363] <212> PRT
[5364] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5365] <220>
[5366] <223> 人工序列的描述:合成
[5367] 多肽
[5368] <400> 406
[5369] Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Phe Val Lys Pro Gly Ala
[5370] 1 5 10 15
[5371] Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Thr
[5372] 20 25 30
[5373] Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[5374] 35 40 45
[5375] Gly Met Ile Asp Pro Ala Asn Gly Lys Thr Lys Tyr Gly Pro Arg Phe

[5376] 50 55 60

[5377] Gln Asp Lys Ala Thr Val Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Asn

[5378] 65 70 75 80

[5379] Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[5380] 85 90 95

[5381] Ala Asp Gly Ile Gly Tyr Tyr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

[5382] 100 105 110

[5383] Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

[5384] 115 120 125

[5385] Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

[5386] 130 135 140

[5387] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

[5388] 145 150 155 160

[5389] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[5390] 165 170 175

[5391] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

[5392] 180 185 190

[5393] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

[5394] 195 200 205

[5395] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

[5396] 210 215 220

[5397] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

[5398] 225 230 235 240

[5399] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

[5400] 245 250 255

[5401] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

[5402] 260 265 270

[5403] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

[5404] 275 280 285

[5405] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

[5406] 290 295 300

[5407] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

[5408] 305 310 315 320

[5409] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

[5410] 325 330 335

[5411] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

[5412] 340 345 350

[5413] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

[5414] 355 360 365

[5415] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

[5416] 370 375 380

[5417] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

[5418] 385 390 395 400
[5419] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[5420] 405 410 415
[5421] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[5422] 420 425 430
[5423] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[5424] 435 440 445
[5425] Gly Lys
[5426] 450
[5427] <210> 407
[5428] <211> 214
[5429] <212> PRT
[5430] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5431] <220>
[5432] <223> 人工序列的描述:合成
[5433] 多肽
[5434] <400> 407
[5435] Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
[5436] 1 5 10 15
[5437] Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
[5438] 20 25 30
[5439] Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
[5440] 35 40 45
[5441] Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[5442] 50 55 60
[5443] Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[5444] 65 70 75 80
[5445] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Ser Tyr Pro Tyr
[5446] 85 90 95
[5447] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[5448] 100 105 110
[5449] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5450] 115 120 125
[5451] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5452] 130 135 140
[5453] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[5454] 145 150 155 160
[5455] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5456] 165 170 175
[5457] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5458] 180 185 190
[5459] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[5460] 195 200 205
[5461] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[5462] 210
[5463] <210> 408
[5464] <211> 330
[5465] <212> PRT
[5466] <213> 智人(Homo sapiens)
[5467] <400> 408
[5468] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[5469] 1 5 10 15
[5470] Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[5471] 20 25 30
[5472] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[5473] 35 40 45
[5474] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[5475] 50 55 60
[5476] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[5477] 65 70 75 80
[5478] Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[5479] 85 90 95
[5480] Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[5481] 100 105 110
[5482] Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[5483] 115 120 125
[5484] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[5485] 130 135 140
[5486] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[5487] 145 150 155 160
[5488] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[5489] 165 170 175
[5490] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[5491] 180 185 190
[5492] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[5493] 195 200 205
[5494] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[5495] 210 215 220
[5496] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[5497] 225 230 235 240
[5498] Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[5499] 245 250 255
[5500] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[5501] 260 265 270

[5502] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[5503] 275 280 285
[5504] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[5505] 290 295 300
[5506] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[5507] 305 310 315 320
[5508] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5509] 325 330
[5510] <210> 409
[5511] <211> 326
[5512] <212> PRT
[5513] <213> 智人(Homo sapiens)
[5514] <400> 409
[5515] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[5516] 1 5 10 15
[5517] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[5518] 20 25 30
[5519] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[5520] 35 40 45
[5521] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[5522] 50 55 60
[5523] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[5524] 65 70 75 80
[5525] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[5526] 85 90 95
[5527] Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[5528] 100 105 110
[5529] Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[5530] 115 120 125
[5531] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[5532] 130 135 140
[5533] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[5534] 145 150 155 160
[5535] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
[5536] 165 170 175
[5537] Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
[5538] 180 185 190
[5539] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
[5540] 195 200 205
[5541] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[5542] 210 215 220
[5543] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

[5544] 225 230 235 240
[5545] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[5546] 245 250 255
[5547] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[5548] 260 265 270
[5549] Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[5550] 275 280 285
[5551] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[5552] 290 295 300
[5553] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[5554] 305 310 315 320
[5555] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5556] 325
[5557] <210> 410
[5558] <211> 327
[5559] <212> PRT
[5560] <213> 智人(Homo sapiens)
[5561] <400> 410
[5562] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[5563] 1 5 10 15
[5564] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[5565] 20 25 30
[5566] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[5567] 35 40 45
[5568] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[5569] 50 55 60
[5570] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
[5571] 65 70 75 80
[5572] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[5573] 85 90 95
[5574] Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
[5575] 100 105 110
[5576] Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[5577] 115 120 125
[5578] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[5579] 130 135 140
[5580] Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[5581] 145 150 155 160
[5582] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[5583] 165 170 175
[5584] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[5585] 180 185 190

[5586] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[5587] 195 200 205
[5588] Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[5589] 210 215 220
[5590] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
[5591] 225 230 235 240
[5592] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[5593] 245 250 255
[5594] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[5595] 260 265 270
[5596] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[5597] 275 280 285
[5598] Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
[5599] 290 295 300
[5600] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[5601] 305 310 315 320
[5602] Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[5603] 325
[5604] <210> 411
[5605] <211> 327
[5606] <212> PRT
[5607] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5608] <220>
[5609] <223> 人工序列的描述:合成
[5610] 多肽
[5611] <400> 411
[5612] Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[5613] 1 5 10 15
[5614] Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[5615] 20 25 30
[5616] Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[5617] 35 40 45
[5618] Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[5619] 50 55 60
[5620] Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
[5621] 65 70 75 80
[5622] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[5623] 85 90 95
[5624] Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[5625] 100 105 110
[5626] Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[5627] 115 120 125

[5628] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[5629] 130 135 140
[5630] Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[5631] 145 150 155 160
[5632] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
[5633] 165 170 175
[5634] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[5635] 180 185 190
[5636] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
[5637] 195 200 205
[5638] Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[5639] 210 215 220
[5640] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
[5641] 225 230 235 240
[5642] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[5643] 245 250 255
[5644] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[5645] 260 265 270
[5646] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[5647] 275 280 285
[5648] Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
[5649] 290 295 300
[5650] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[5651] 305 310 315 320
[5652] Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[5653] 325
[5654] <210> 412
[5655] <211> 323
[5656] <212> PRT
[5657] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5658] <220>
[5659] <223> 人工序列的描述:合成
[5660] 多肽
[5661] <400> 412
[5662] Met Trp Pro Leu Val Ala Ala Leu Leu Leu Gly Ser Ala Cys Cys Gly
[5663] 1 5 10 15
[5664] Ser Ala Gln Leu Leu Phe Asn Lys Thr Lys Ser Val Glu Phe Thr Phe
[5665] 20 25 30
[5666] Cys Asn Asp Thr Val Val Ile Pro Cys Phe Val Thr Asn Met Glu Ala
[5667] 35 40 45
[5668] Gln Asn Thr Thr Glu Val Tyr Val Lys Trp Lys Phe Lys Gly Arg Asp
[5669] 50 55 60

[5670] Ile Tyr Thr Phe Asp Gly Ala Leu Asn Lys Ser Thr Val Pro Thr Asp
[5671] 65 70 75 80
[5672] Phe Ser Ser Ala Lys Ile Glu Val Ser Gln Leu Leu Lys Gly Asp Ala
[5673] 85 90 95
[5674] Ser Leu Lys Met Asp Lys Ser Asp Ala Val Ser His Thr Gly Asn Tyr
[5675] 100 105 110
[5676] Thr Cys Glu Val Thr Glu Leu Thr Arg Glu Gly Glu Thr Ile Ile Glu
[5677] 115 120 125
[5678] Leu Lys Tyr Arg Val Val Ser Trp Phe Ser Pro Asn Glu Asn Ile Leu
[5679] 130 135 140
[5680] Ile Val Ile Phe Pro Ile Phe Ala Ile Leu Leu Phe Trp Gly Gln Phe
[5681] 145 150 155 160
[5682] Gly Ile Lys Thr Leu Lys Tyr Arg Ser Gly Gly Met Asp Glu Lys Thr
[5683] 165 170 175
[5684] Ile Ala Leu Leu Val Ala Gly Leu Val Ile Thr Val Ile Val Ile Val
[5685] 180 185 190
[5686] Gly Ala Ile Leu Phe Val Pro Gly Glu Tyr Ser Leu Lys Asn Ala Thr
[5687] 195 200 205
[5688] Gly Leu Gly Leu Ile Val Thr Ser Thr Gly Ile Leu Ile Leu Leu His
[5689] 210 215 220
[5690] Tyr Tyr Val Phe Ser Thr Ala Ile Gly Leu Thr Ser Phe Val Ile Ala
[5691] 225 230 235 240
[5692] Ile Leu Val Ile Gln Val Ile Ala Tyr Ile Leu Ala Val Val Gly Leu
[5693] 245 250 255
[5694] Ser Leu Cys Ile Ala Ala Cys Ile Pro Met His Gly Pro Leu Leu Ile
[5695] 260 265 270
[5696] Ser Gly Leu Ser Ile Leu Ala Leu Ala Gln Leu Leu Gly Leu Val Tyr
[5697] 275 280 285
[5698] Met Lys Phe Val Ala Ser Asn Gln Lys Thr Ile Gln Pro Pro Arg Lys
[5699] 290 295 300
[5700] Ala Val Glu Glu Pro Leu Asn Ala Phe Lys Glu Ser Lys Gly Met Met
[5701] 305 310 315 320
[5702] Asn Asp Glu
[5703] <210> 413
[5704] <211> 1329
[5705] <212> DNA
[5706] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5707] <220>
[5708] <223> 人工序列的描述:合成
[5709] 多核苷酸
[5710] <400> 413
[5711] gaggtgcagc tggtgcagtc cggagctgag gtgaagaagc caggatccag cgtgaaggtg 60

[5712] agctgcaagg ctagcggcta ctctttcacc caccattgga tccactgggt gaggcaggct 120
[5713] cctggacagg gactggagtg gatgggcatg atcgacgctt ccgatagcga gacaagactg 180
[5714] tctcagaagt ttaaggaccg cgtgaccatc acagccgata agtctacctc cacagcttac 240
[5715] atggagctgt cttccctgag atccgaggac accgccgtgt actattgtgc taggctgggc 300
[5716] cggtactatt tcgattattg gggccagggc accacagtga cagtgagctc tgcctccacc 360
[5717] aagggaccta gcgtgtttcc cctggctcct tgcagccggt ctacatccga gagcaccgcc 420
[5718] gctctgggat gtctggtgaa ggattatttc cctgagccag tgacagtgtc ttggaactcc 480
[5719] ggcgccctga caagcggagt gcacaccttt ccagctgtgc tgcagtcttc cggcctgtat 540
[5720] tctctgagct ctgtggtgac cgtgccttcc agcaatttcg gcacccagac atacacctgc 600
[5721] aacgtggacc ataagccatc caatacaaag gtggataaga ccgtggagag aaagtgctgc 660
[5722] gtggagtgcc caccttgtcc tgctccacca gtggctggac caagcgtgtt cctgtttcct 720
[5723] ccaaagccca aggacacact gatgatctcc cgcacacctg aggtgacctg cgtggtggtg 780
[5724] gacgtgagcc acgaggatcc cgaggtgcag tttaactggt acgtggatgg cgtggaggtg 840
[5725] cataatgcta agaccaagcc tagggaggag cagttcaact ctacatttcg ggtggtgtcc 900
[5726] gtgctgaccg tggtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtgtct 960
[5727] aataagggcc tgcccgctcc tatcgagaag acaatctcca agaccaaggg ccagccaaga 1020
[5728] gagccccagg tgtataccct gccccctagc cgcgaggaga tgacaaagaa ccaggtgtct 1080
[5729] ctgacctgtc tggtgaaggg cttctaccca tctgacatcg ccgtggagtg ggagtccaat 1140
[5730] ggccagcccg agaacaatta taagaccaca ccacccatgc tggacagcga tggctctttc 1200
[5731] tttctgtaca gcaagctgac agtggataag tctaggtggc agcagggcaa cgtgttttct 1260
[5732] tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaat cattacaccc agaagagcct gtctctgtcc 1320
[5733] cctggcaag 1329
[5734] <210> 414
[5735] <211> 642
[5736] <212> DNA
[5737] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5738] <220>
[5739] <223> 人工序列的描述:合成
[5740] 多核苷酸
[5741] <400> 414
[5742] gagatcgtgc tgacccagtc tccagccaca ctgtctctgt ccccaggaga gagggccacc 60
[5743] ctgagctgcc gggcttctga gaacgtgggc acatacatct cctggtatca gcagaagcca 120
[5744] ggacaggctc ctaggctgct gatctacggc gctagcaata gatataccgg catccctgct 180
[5745] cgcttcagcg gatctggatc cggcacagac tttaccctga caatctccag cctggagcca 240
[5746] gaggatttcg ccgtgtacta ttgtggcgag tcctacggcc acctgtatac ctttggcggc 300
[5747] ggcacaaagg tggagatcaa gcgaacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
[5748] tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
[5749] cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
[5750] gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
[5751] ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
[5752] ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
[5753] <210> 415

[5754] <211> 1329
[5755] <212> DNA
[5756] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5757] <220>
[5758] <223> 人工序列的描述:合成
[5759] 多核苷酸
[5760] <400> 415
[5761] gaggtgcagc tggtgcagag cggagcagag gtgaagaagc ctggcagctc cgtgaaggtg 60
[5762] tcctgcaagg cctccggcta ctctttcaca caccactgga tccactgggt gcggcaggca 120
[5763] ccaggacagg gactggagtg gatgggcatg atcgacgcca gcgattccga gaccaggctg 180
[5764] tcccagaagt ttaaggaccg cgtgaccatc acagccgata agtctaccag cacagcctac 240
[5765] atggagctgt ctagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgtgc ccggctgggc 300
[5766] agatactatt tcgattattg gggccagggc accacagtga cagtgtcctc tgcctccacc 360
[5767] aagggaccaa gcgtgttccc actggcacca tgctcccgct ctacaagcga gtccaccgcc 420
[5768] gccctgggat gtctggtgaa ggactatttc cctgagccag tgacagtgag ctggaactcc 480
[5769] ggcgccctga catctggcgt gcacaccttt cctgccgtgc tgcagagctc cggcctgtac 540
[5770] agcctgtcta gcgtggtgac cgtgccctcc tctaatttcg gcacccagac atatacctgc 600
[5771] aacgtggacc acaagccttc caatacaaag gtggataaga ccgtggagag gaagtgctgc 660
[5772] gtggagtgcc caccttgtcc agcaccacca gtggcaggcc ctagcgtgtt cctgtttcct 720
[5773] ccaaagccaa aggacacact gatgatctct agaacacccg aggtgacctg cgtggtggtg 780
[5774] gacgtgagcc acgaggatcc agaggtgcag tttaactggt acgtggatgg cgtggaggtg 840
[5775] cacaatgcca agaccaagcc ccgggaggag cagttcaaca gcaccttccg ggtggtgtcc 900
[5776] gtgctgaccg tggtgcacca ggattggctg aacggcaagg agtataagtg caaggtgtcc 960
[5777] aataagggcc tgcccgcccc tatcgagaag acaatctcta agaccaaggg ccagcctagg 1020
[5778] gagccacagg tgtacaccct gccccctagc cgcgaggaga tgacaaagaa ccaggtgtcc 1080
[5779] ctgacctgtc tggtgaaggg cttctatcct tccgacatcg ccgtggagtg ggagtctaat 1140
[5780] ggccagccag agaacaatta caagaccaca ccacccatgc tggactctga tggcagcttc 1200
[5781] tttctgtatt ctaagctgac agtggataag agcagatggc agcagggcaa cgtgttttct 1260
[5782] tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaat cactacaccc agaagtccct gtctctgagc 1320
[5783] cccggcaag 1329
[5784] <210> 416
[5785] <211> 642
[5786] <212> DNA
[5787] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5788] <220>
[5789] <223> 人工序列的描述:合成
[5790] 多核苷酸
[5791] <400> 416
[5792] gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccaca ctgagcctgt ccccaggaga gagggccacc 60
[5793] ctgtcttgca gagcaagcga gaacgtgggc acatacatct cttggtatca gcagaagcca 120
[5794] ggacaggcac caaggctgct gatctacgga gcaagcaata ggtataccgg catccccgca 180
[5795] cgcttctctg gaagcggatc cggcacagac tttaccctga caatcagctc cctggagcct 240

[5796] gaggatttcg ccgtgtacta ttgcggcgag agctacggcc acctgtatac ctttggcggc 300
[5797] ggcacaaagg tggagatcaa gaggaccgtg gcagcaccaa gcgtgttcat ctttcccccc 360
[5798] tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tctgtggtgt gcctgctgaa caatttctac 420
[5799] cccagagagg ccaaggtgca gtggaaggtg gataacgccc tgcagtctgg caatagccag 480
[5800] gagtccgtga ccgagcagga ctctaaggat agcacatatt ccctgtctag caccctgaca 540
[5801] ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtatgcat gcgaggtgac ccaccaggga 600
[5802] ctgtcctctc ctgtgacaaa gtcttttaac agaggcgagt gt 642
[5803] <210> 417
[5804] <211> 1329
[5805] <212> DNA
[5806] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5807] <220>
[5808] <223> 人工序列的描述:合成
[5809] 多核苷酸
[5810] <400> 417
[5811] gaggtgcagc tggtgcagag cggagcagag gtgaagaagc ctggcagctc cgtgaaggtg 60
[5812] tcctgcaagg cctccggcta ctctttcaca caccactgga tccactgggt gcggcaggca 120
[5813] ccaggacagg gactggagtg gatgggcatg atcgacgcca gcgattccga gaccaggctg 180
[5814] tcccagaagt ttaaggaccg cgtgaccatc acagccgata agtctaccag cacagcctac 240
[5815] atggagctgt ctagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgtgc ccggctgggc 300
[5816] agatactatt tcgattattg gggccagggc accacagtga cagtgtcctc tgcctccacc 360
[5817] aagggcccct ctgtgtttcc actggccccc tgctccaggt ctacaagcga gtccaccgca 420
[5818] gcactgggat gtctggtgaa ggactatttc cctgagccag tgacagtgag ctggaactcc 480
[5819] ggcgccctga catctggcgt gcacaccttt cctgccgtgc tgcagagctc cggcctgtac 540
[5820] agcctgtcta gcgtggtgac cgtgccctcc tctaatttcg gcacccagac atatacctgc 600
[5821] aacgtggacc acaagccttc caatacaaag gtggataaga ccgtggagcg gaagtgctgt 660
[5822] gtggagtgcc caccttgtcc agcaccacca gtggcaggcc ctagcgtgtt cctgtttcct 720
[5823] ccaaagccaa aggacacact gatgatctct agaacacccg aggtgacctg tgtggtggtg 780
[5824] gacgtgagcc acgaggatcc agaggtgcag tttaactggt acgtggatgg cgtggaggtg 840
[5825] cacaatgcca agaccaagcc ccgggaggag cagttcaaca gcaccttccg ggtggtgtcc 900
[5826] gtgctgaccg tggtgcacca ggattggctg aacggcaagg agtataagtg caaggtgtcc 960
[5827] aataagggcc tgcccgcccc tatcgagaag acaatctcta agaccaaggg ccagcctagg 1020
[5828] gagccacagg tgtacaccct gccccctagc cgcgaggaga tgacaaagaa ccaggtgtcc 1080
[5829] ctgacctgtc tggtgaaggg cttctatcct tccgacatcg ccgtggagtg ggagtctaat 1140
[5830] ggccagccag agaacaatta caagaccaca ccacccatgc tggactctga tggcagcttc 1200
[5831] tttctgtatt ctaagctgac agtggataag agcagatggc agcagggcaa cgtgttttct 1260
[5832] tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaat cactacaccc agaagtccct gtctctgagc 1320
[5833] cccggcaag 1329
[5834] <210> 418
[5835] <211> 642
[5836] <212> DNA
[5837] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5838] <220>

[5839] <223> 人工序列的描述:合成

[5840] 多核苷酸

[5841] <400> 418

[5842] gagatcgtgc tgacccagtc ccctgcaaca ctgagcctgt ccccaggaga gagggcaacc 60

[5843] ctgtcttgca gagcaagcga gaacgtgggc acatacatct cttggtatca gcagaagcca 120

[5844] ggacaggcac caaggctgct gatctacgga gcaagcaata ggtataccgg catccccgca 180

[5845] cgcttctctg gaagcggatc cggcacagac tttaccctga caatcagctc cctggagcct 240

[5846] gaggatttcg ccgtgtacta ttgcggcgag agctacggcc acctgtatac ctttggcggc 300

[5847] ggcacaaagg tggagatcaa gaggaccgtg gcagcaccaa gcgtgttcat ctttcccct 360

[5848] tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tctgtggtgt gtctgctgaa caatttctac 420

[5849] cccagagagg ccaaggtgca gtggaaggtg gataacgccc tgcagtctgg caatagccag 480

[5850] gagtccgtga ccgagcagga ctctaaggat agcacatatt ccctgtctag caccctgaca 540

[5851] ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtatgcat gcgaggtgac ccaccaggga 600

[5852] ctgtcctctc ctgtgacaaa gtcttttaac agaggcgagt gt 642

[5853] <210> 419

[5854] <211> 1332

[5855] <212> DNA

[5856] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[5857] <220>

[5858] <223> 人工序列的描述:合成

[5859] 多核苷酸

[5860] <400> 419

[5861] gaggtgcagc tggtgcagtc cggagctgag gtgaagaagc caggatccag cgtgaaggtg 60

[5862] agctgcaagg ctagcggcta ctctttcacc caccattgga tccactgggt gaggcaggct 120

[5863] cctggacagg gactggagtg gatgggcatg atcgacgctt ccgatagcga gacaagactg 180

[5864] tctcagaagt ttaaggaccg cgtgaccatc acagccgata agtctacctc cacagcttac 240

[5865] atggagctgt cttccctgag atccgaggac accgccgtgt actattgtgc taggctgggc 300

[5866] cggtactatt tcgattattg gggccagggc accacagtga cagtgagctc tgccagcaca 360

[5867] aagggccctt ccgtgttccc actggctccc tgctccagaa gcacatctga gtccaccgcc 420

[5868] gctctgggct gtctggtgaa ggactacttc cctgagccag tgaccgtgtc ctggaacagc 480

[5869] ggcgccctga catctggcgt gcacaccttt ccagctgtgc tgcagtccag cggcctgtac 540

[5870] tccctgtctt ccgtggtgac agtgcccagc tcttccctgg gcaccaagac atatacctgc 600

[5871] aacgtggacc ataagccttc caataccaag gtggataaga gggtggagag caagtacgga 660

[5872] ccaccttgcc caccatgtcc agctcctgag tttgagggag gaccatccgt gttcctgttt 720

[5873] cctccaaagc ctaaggacac cctgatgatc agccggacac ctgaggtgac ctgcgtggtg 780

[5874] gtggacgtgt ctcaggagga tccagaggtg cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

[5875] gtgcacaatg ctaagaccaa gccaagagag gagcagttta attccacata ccgcgtggtg 900

[5876] agcgtgctga ccgtgctgca tcaggattgg ctgaacggca aggagtataa gtgcaaggtg 960

[5877] tccaataagg gcctgcccag ctctatcgag aagacaatca gcaaggctaa gggacagcct 1020

[5878] agggagccac aggtgtacac cctgcccccc tctcaggagg agatgacaaa gaaccaggtg 1080

[5879] tccctgacct gtctggtgaa gggcttctat ccaagcgaca tcgctgtgga gtgggagtct 1140

[5880] aatggccagc ccgagaacaa ttacaagacc acaccacccg tgctggactc tgatggctcc 1200
[5881] ttctttctgt attctaggct gacagtggat aagtcccggt ggcaggaggg caacgtgttt 1260
[5882] agctgctctg tgatgcacga ggccctgcac aatcattata cccagaagtc cctgagcctg 1320
[5883] tctctgggca ag 1332
[5884] <210> 420
[5885] <211> 1332
[5886] <212> DNA
[5887] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5888] <220>
[5889] <223> 人工序列的描述:合成
[5890] 多核苷酸
[5891] <400> 420
[5892] gaggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgag gtgaagaagc caggcagctc cgtgaaggtg 60
[5893] tcctgcaagg cctccggcta ctctttcaca caccactgga tccactgggt gcggcaggca 120
[5894] ccaggacagg gactggagtg gatgggcatg atcgacgcca gcgattccga gacccggctg 180
[5895] agccagaagt ttaaggacag agtgaccatc acagccgata agtctaccag cacagcctac 240
[5896] atggagctgt ctagcctgag gtccgaggac accgccgtgt actattgtgc ccggctgggc 300
[5897] agatactatt tcgattattg gggccagggc accacagtga cagtgtcctc tgcctccacc 360
[5898] aagggaccaa gcgtgttccc actggcacca tgctcccgct ctacaagcga gtccaccgcc 420
[5899] gccctgggat gtctggtgaa ggactatttc cctgagccag tgaccgtgag ctggaactcc 480
[5900] ggcgccctga caagcggagt gcacaccttt cctgccgtgc tgcagagctc cggcctgtac 540
[5901] tccctgtcta gcgtggtgac agtgccctcc tctagcctgg gcaccaagac atatacctgc 600
[5902] aacgtggacc acaagcctag caataccaag gtggataagc gggtggagtc caagtacgga 660
[5903] ccaccttgcc caccatgtcc agcacctgag ttcgagggag gaccaagcgt gttcctgttt 720
[5904] cctccaaagc ctaaggacac actgatgatc tccagaacac ctgaggtgac ctgcgtggtg 780
[5905] gtggacgtgt ctcaggagga tccagaggtg cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
[5906] gtgcacaatg ccaagaccaa gcctagggag gagcagttta atagcacata ccgcgtggtg 900
[5907] tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg ctgaacggca aggagtataa gtgcaaggtg 960
[5908] agcaataagg gcctgccatc ctctatcgag aagacaatct ccaaggccaa gggccagcct 1020
[5909] agagagccac aggtgtacac cctgcccccc tctcaggagg agatgacaaa gaaccaggtg 1080
[5910] agcctgacct gtctggtgaa gggcttctat ccatccgaca tcgccgtgga gtgggagtct 1140
[5911] aatggccagc ccgagaacaa ttacaagacc acaccacccg tgctggactc tgatggcagc 1200
[5912] ttctttctgt attctaggct gacagtggat aagagccgct ggcaggaggg caacgtgttt 1260
[5913] tcttgcagcg tgatgcacga ggccctgcac aatcactaca cccagaagtc cctgtctctg 1320
[5914] agcctgggca ag 1332
[5915] <210> 421
[5916] <211> 1332
[5917] <212> DNA
[5918] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5919] <220>
[5920] <223> 人工序列的描述:合成
[5921] 多核苷酸

[5922] <400> 421

[5923] gaggtgcagc tggtgcagtc tggcgccgag gtgaagaagc caggcagctc cgtgaaggtg 60

[5924] tcctgcaagg cctccggcta ctctttcaca caccactgga tccactgggt gcggcaggca 120

[5925] ccaggacagg gactggagtg gatgggcatg atcgacgcca gcgattccga gacccggctg 180

[5926] agccagaagt ttaaggacag agtgaccatc acagccgata agtctaccag cacagcctac 240

[5927] atggagctgt ctagcctgag gtccgaggac accgccgtgt actattgtgc ccggctgggc 300

[5928] agatactatt tcgattattg gggccagggc accacagtga cagtgtcctc tgcctccacc 360

[5929] aagggcccct ctgtgtttcc actggccccc tgctccaggt ctacaagcga gtccaccgca 420

[5930] gcactgggat gtctggtgaa ggactatttc cctgagccag tgaccgtgag ctggaactcc 480

[5931] ggagcactga caagcggagt gcacaccttt cctgccgtgc tgcagagctc cggcctgtac 540

[5932] tccctgtcta gcgtggtgac agtgccctcc tctagcctgg gcaccaagac atatacctgc 600

[5933] aacgtggacc acaagcctag caataccaag gtggataagc gggtggagtc caagtacgga 660

[5934] ccaccttgcc caccatgtcc agcacctgag ttcgagggag gaccaagcgt gttcctgttt 720

[5935] cctccaaagc ctaaggacac actgatgatc tccagaacac ctgaggtgac ctgtgtggtg 780

[5936] gtggacgtgt ctcaggagga tccagaggtg cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

[5937] gtgcacaatg ccaagaccaa gcctagggag gagcagttta atagcacata ccgcgtggtg 900

[5938] tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg ctgaacggca aggagtataa gtgcaaggtg 960

[5939] agcaataagg gcctgccatc ctctatcgag aagacaatct ccaaggccaa gggccagcct 1020

[5940] agagagccac aggtgtacac cctgcccccc tctcaggagg agatgacaaa gaaccaggtg 1080

[5941] agcctgacct gtctggtgaa gggcttctat ccatccgaca tcgccgtgga gtgggagtct 1140

[5942] aatggccagc ccgagaacaa ttacaagacc acaccacccg tgctggactc tgatggcagc 1200

[5943] ttctttctgt attctaggct gacagtggat aagagccgct ggcaggaggg caacgtgttt 1260

[5944] tcttgcagcg tgatgcacga ggccctgcac aatcactaca cccagaagtc cctgtctctg 1320

[5945] agcctgggca ag 1332

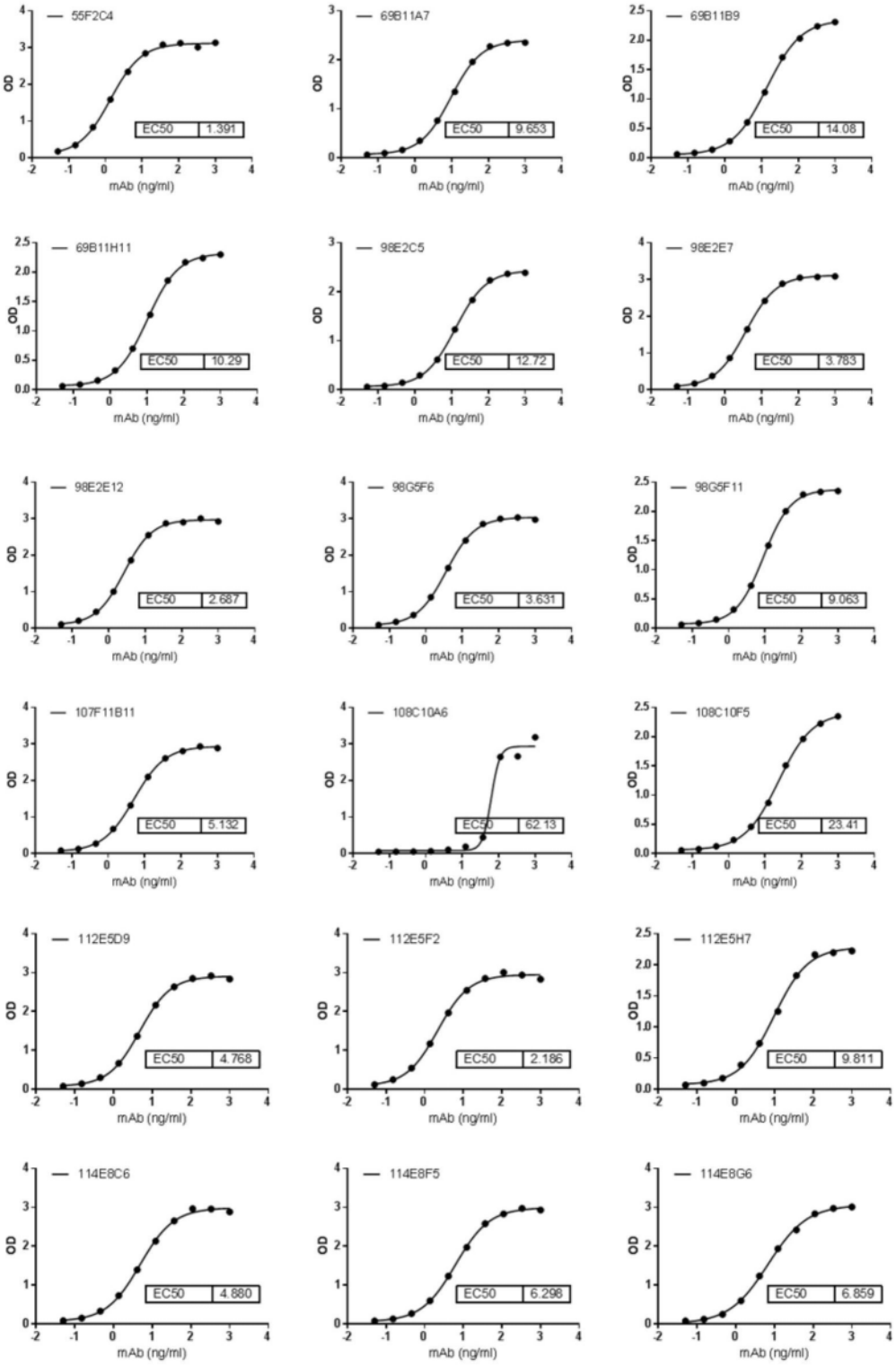

55F2C4
EC50 1.391
69B11A7
EC50 9.653
69B11B9
EC50 14.08
69B11H11
EC50 10.29
98E2C5
EC50 12.72
98E2E7
EC50 3.783
98E2E12
EC50 2.687
98G5F6
EC50 3.631
98G5F11
EC50 9.063
107F11B11
EC50 5.132
108C10A6
EC50 62.13
108C10F5
EC50 23.41
112E5D9
EC50 4.768
112E5F2
EC50 2.186
112E5H7
EC50 9.811
114E8C6
EC50 4.880
114E8F5
EC50 6.298
114E8G6
EC50 6.859
OD
mAb (ng/ml)

图1A

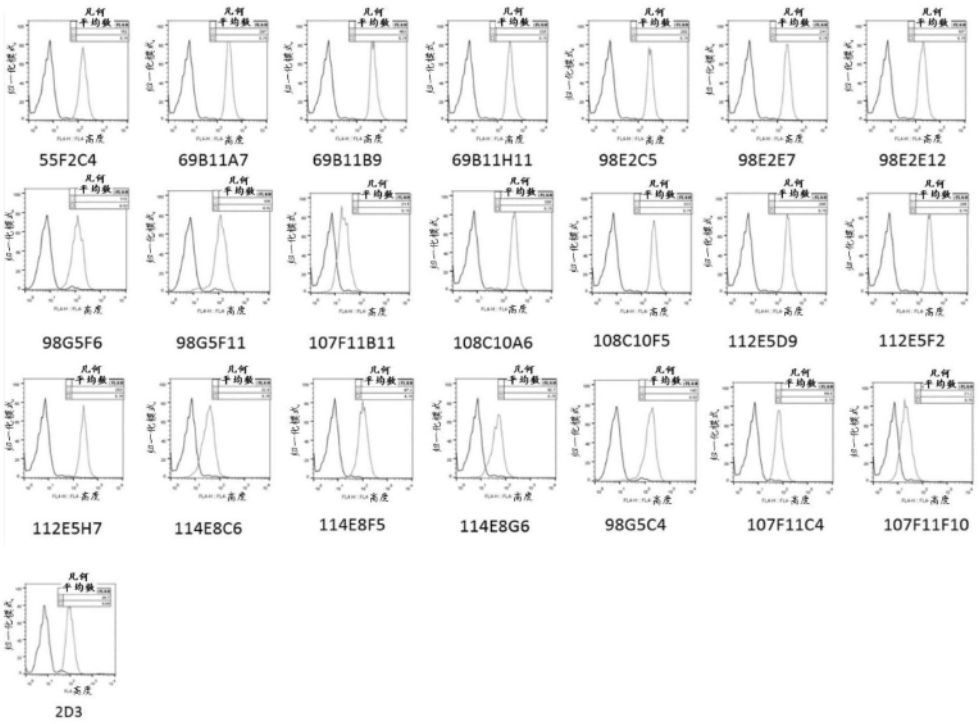

55F2C4
69B11A7
69B11B9
69B11H11
98E2C5
98E2E7
98E2E12
98G5F6
98G5F11
107F11B11
108C10A6
108C10F5
112E5D9
112E5F2
112E5H7
114E8C6
114E8F5
114E8G6
98G5C4
107F11C4
107F11F10
2D3

图1B

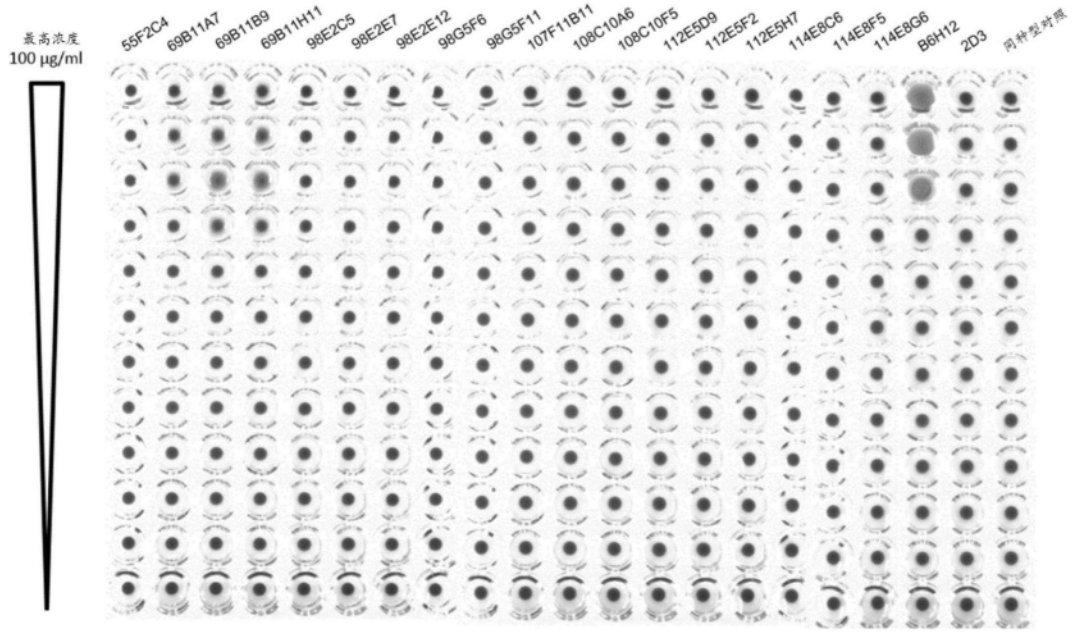

最高浓度
100 μg/ml
55F2C4
69B11A7
69B11B9
69B11H11
98E2C5
98E2E7
98E2E12
98G5F6
98G5F11
107F11B11
108C10A6
108C10F5
112E5D9
112E5F2
112E5H7
114E8C6
114E8F5
114E8G6
B6H12
2D3
阿特珠单抗

图2A

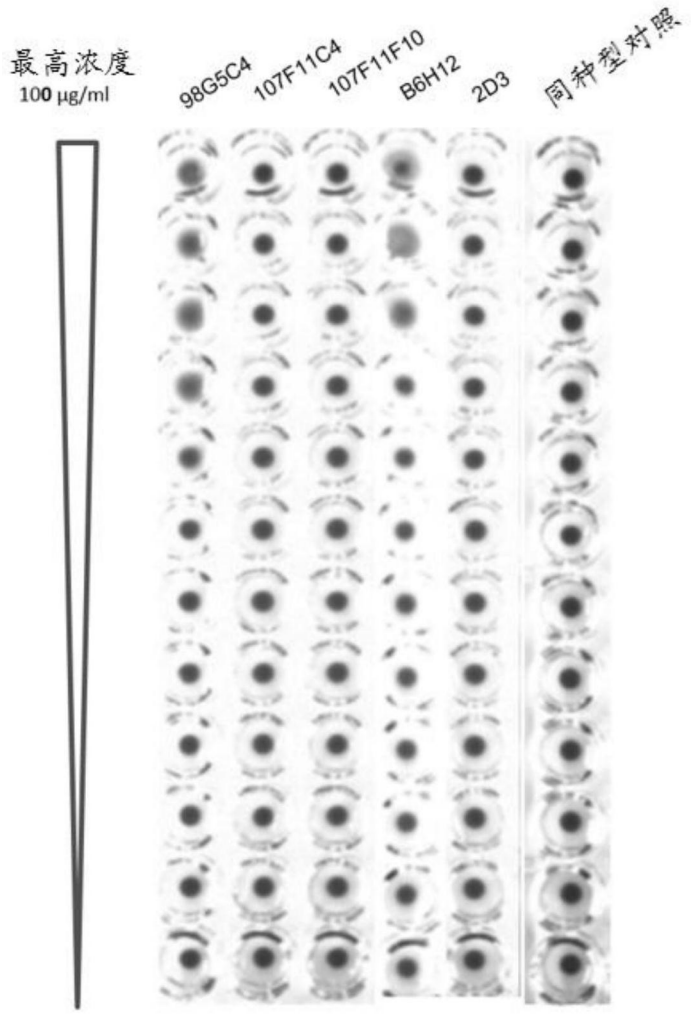


图2B

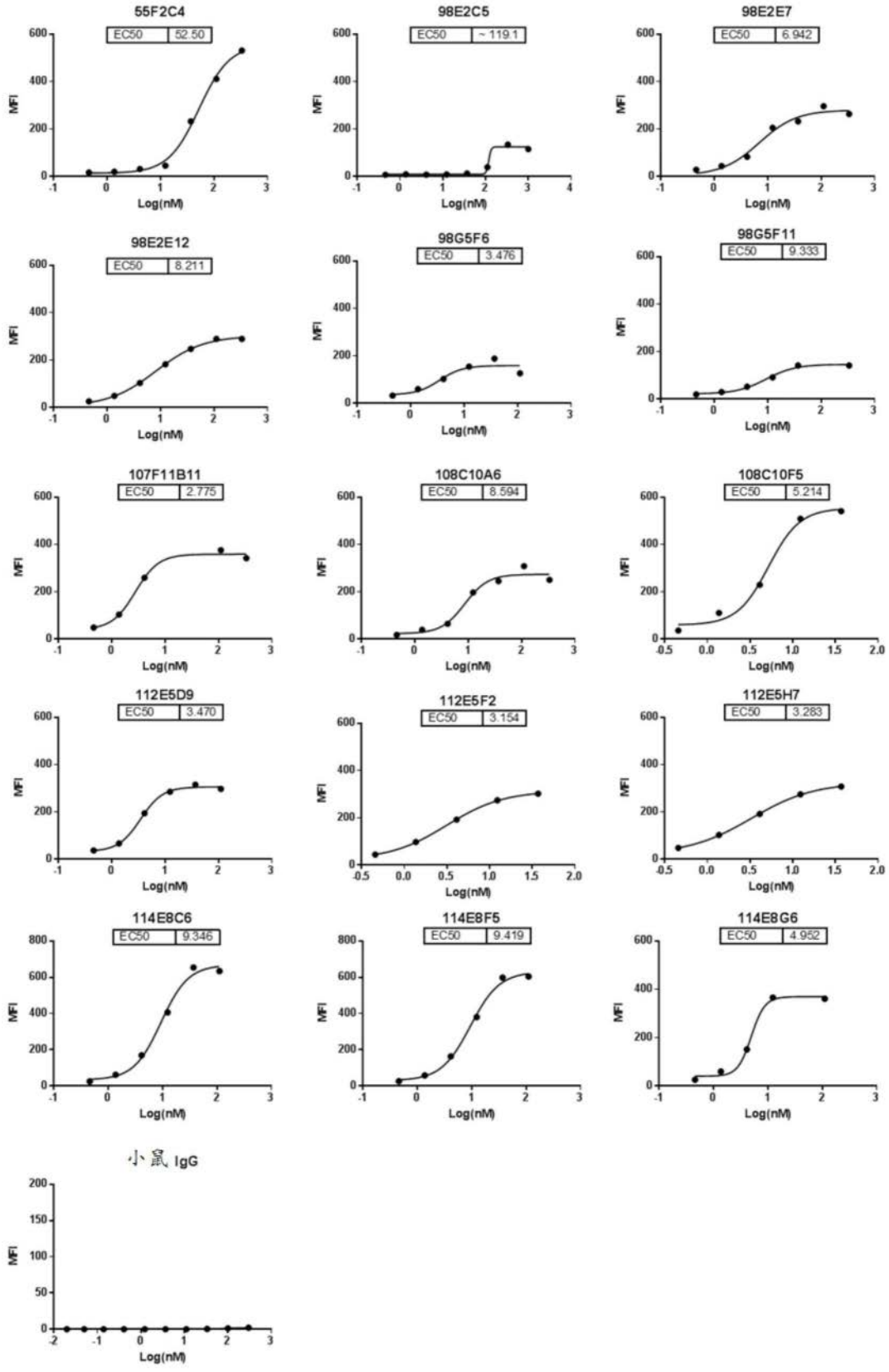

55F2C4
EC50 52.50
98E2C5
EC50 ~ 119.1
98E2E7
EC50 6.942
98E2E12
EC50 8.211
98G5F6
EC50 3.476
98G5F11
EC50 9.333
107F11B11
EC50 2.775
108C10A6
EC50 8.594
108C10F5
EC50 5.214
112E5D9
EC50 3.470
112E5F2
EC50 3.154
112E5H7
EC50 3.283
114E8C6
EC50 9.346
114E8F5
EC50 9.419
114E8G6
EC50 4.952
小鼠 IgG
MFI
Log(nM)

图3

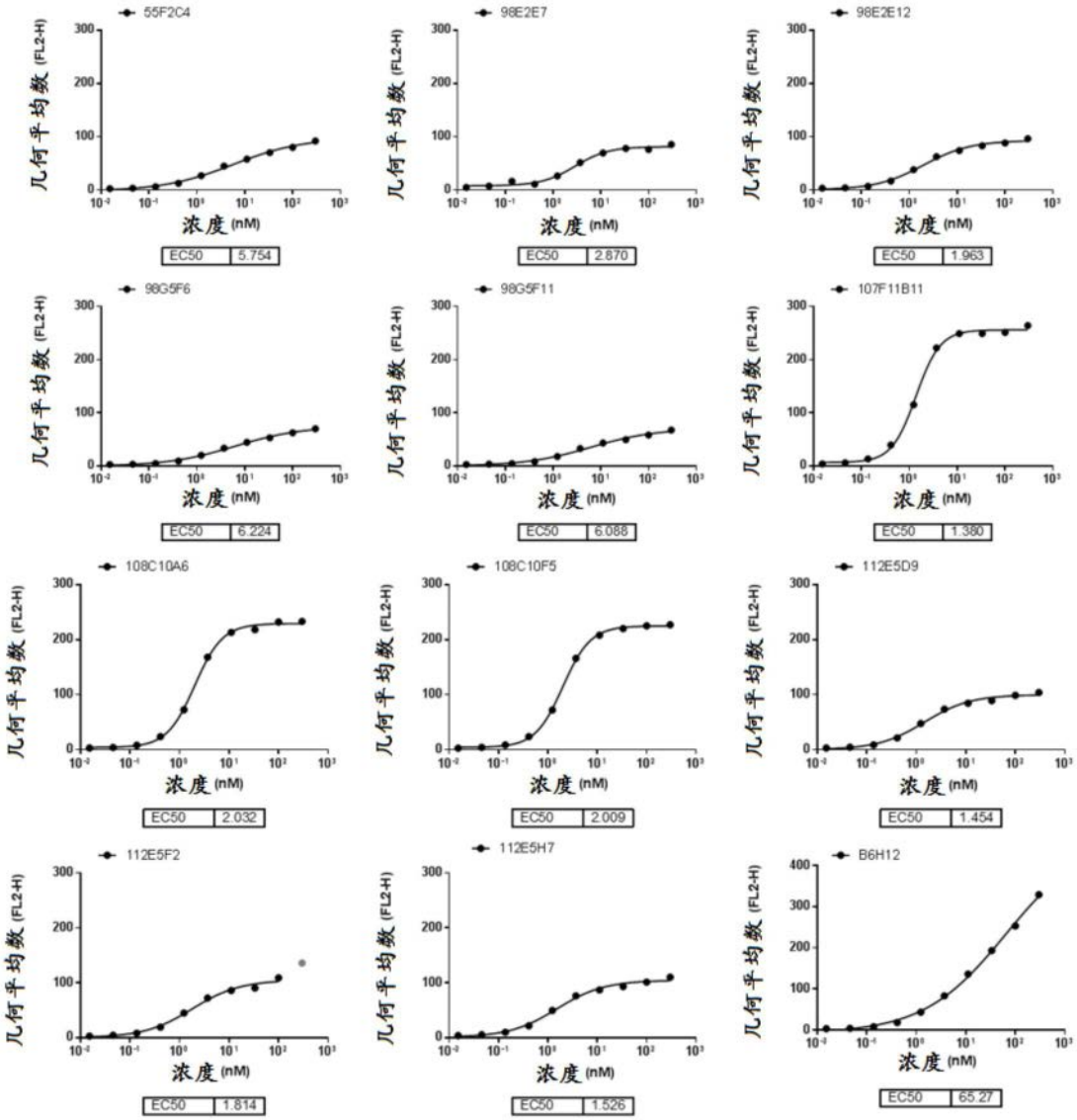

55F2C4
几何平均数 (FL2-H)
浓度 (nM)
EC50 5.754
98E2E7
EC50 2.870
98E2E12
EC50 1.963
98G5F6
EC50 6.224
98G5F11
EC50 6.088
107F11B11
EC50 1.380
108C10A6
EC50 2.032
108C10F5
EC50 2.009
112E5D9
EC50 1.454
112E5F2
EC50 1.814
112E5H7
EC50 1.526
B6H12
EC50 65.27

图4A

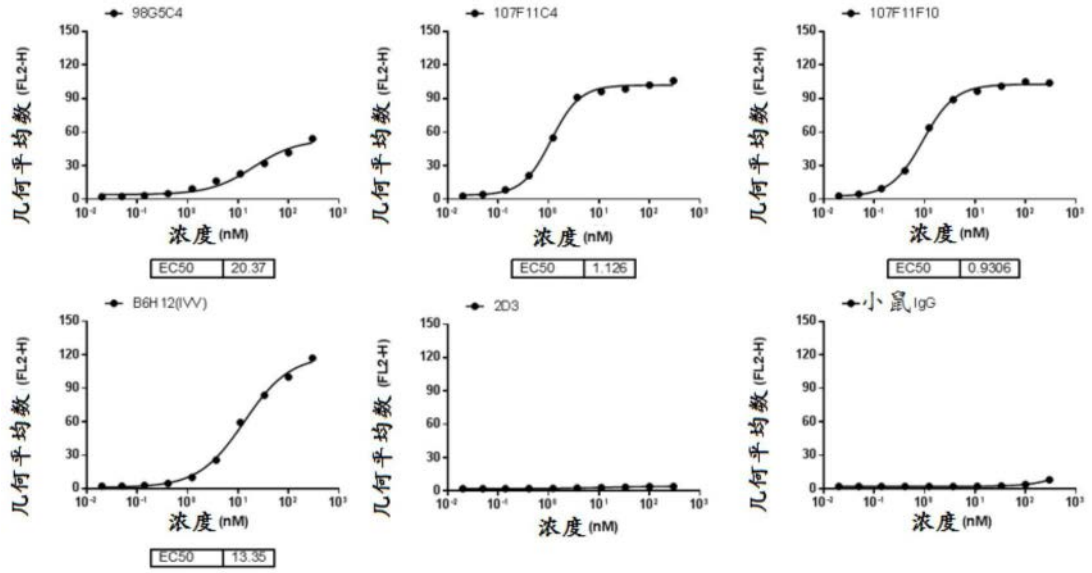

98G5C4
107F11C4
107F11F10
B6H12(IVV)
2D3
小鼠IgG
几何平均数 (FL2-H)
浓度 (nM)
EC50 20.37
EC50 1.126
EC50 0.9306
EC50 13.35

图4A续

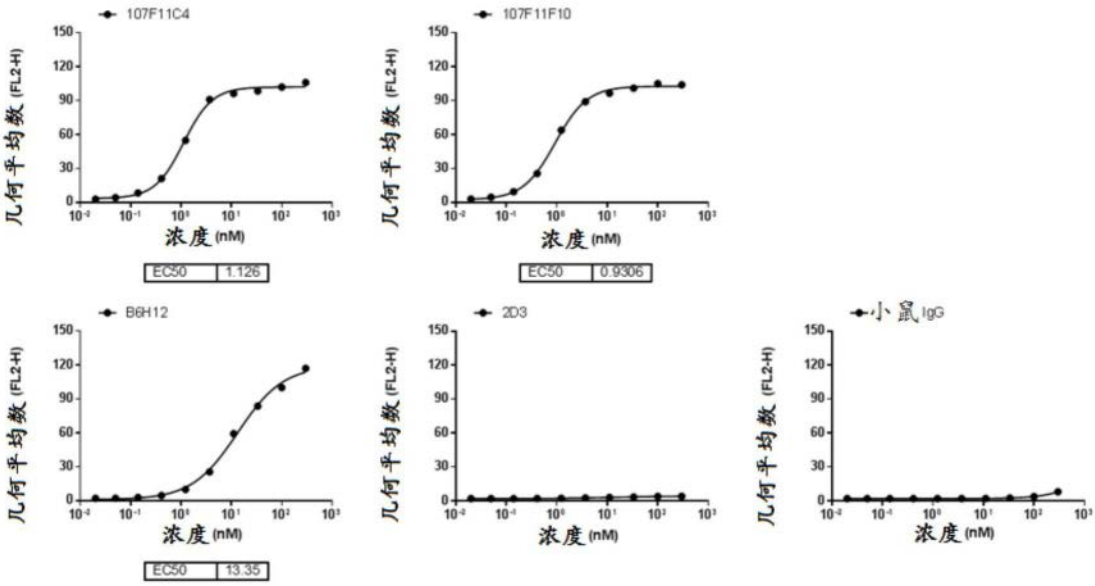

107F11C4
107F11F10
B6H12
2D3
小鼠IgG
几何平均数 (FL2-H)
浓度 (nM)
EC50 1.126
EC50 0.9306
EC50 13.35

图4B

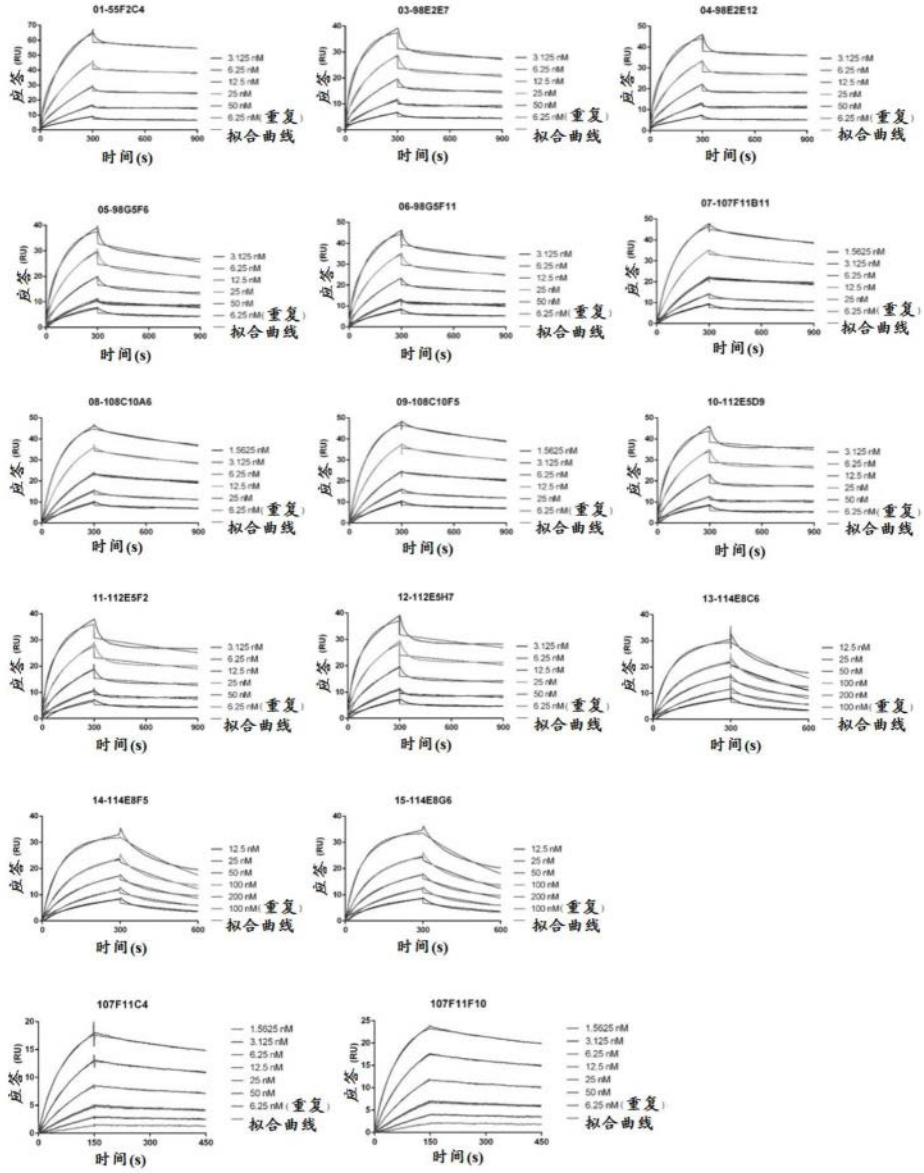

01-55F2C4
03-98E2E7
04-98E2E12
05-98G5F6
06-98G5F11
07-107F11B11
08-108C10A6
09-108C10F5
10-112E5D9
11-112E5F2
12-112E5H7
13-114E8C6
14-114E8F5
15-114E8G6
107F11C4
107F11F10
应答(RU)
时间(s)
拟合曲线
重复

图5

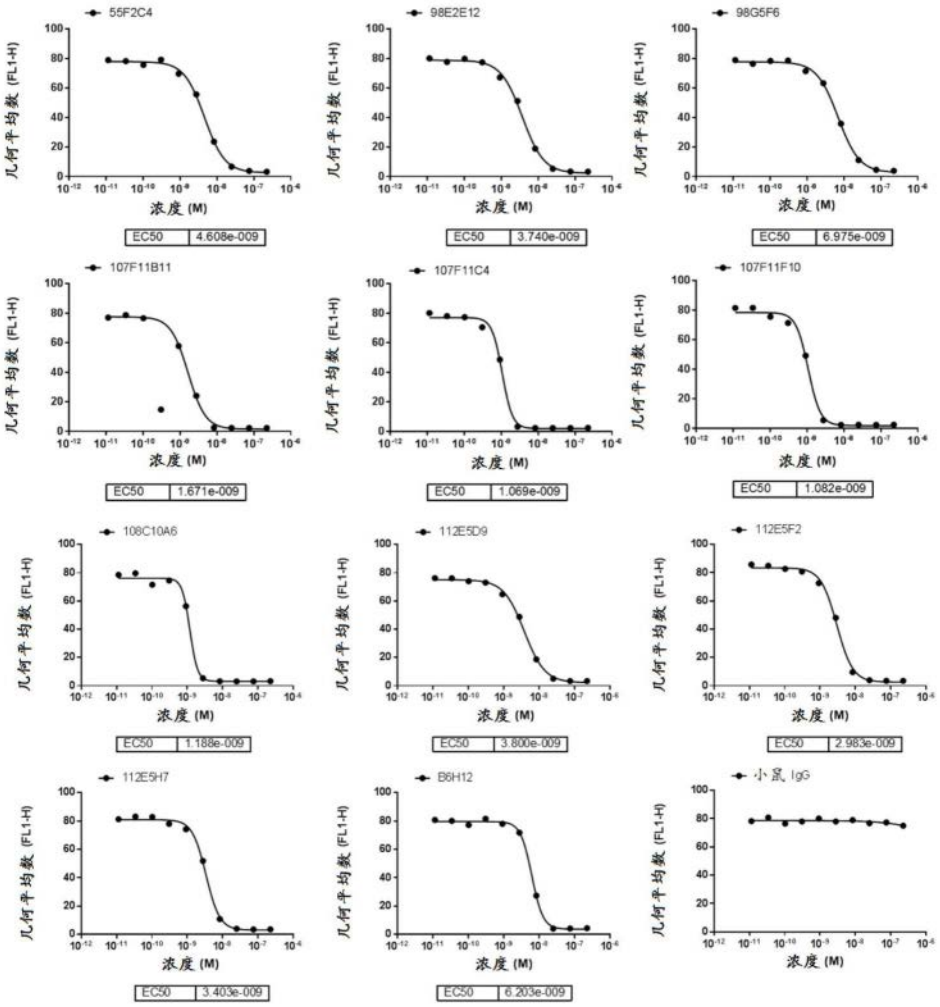

55F2C4
几何平均数 (FL1-H)
浓度 (M)
EC50 4.608e-009
98E2E12
EC50 3.740e-009
98G5F6
EC50 6.975e-009
107F11B11
EC50 1.671e-009
107F11C4
EC50 1.069e-009
107F11F10
EC50 1.082e-009
108C10A6
EC50 1.188e-009
112E5D9
EC50 3.800e-009
112E5F2
EC50 2.983e-009
112E5H7
EC50 3.403e-009
B6H12
EC50 6.203e-009
小鼠 IgG

图6

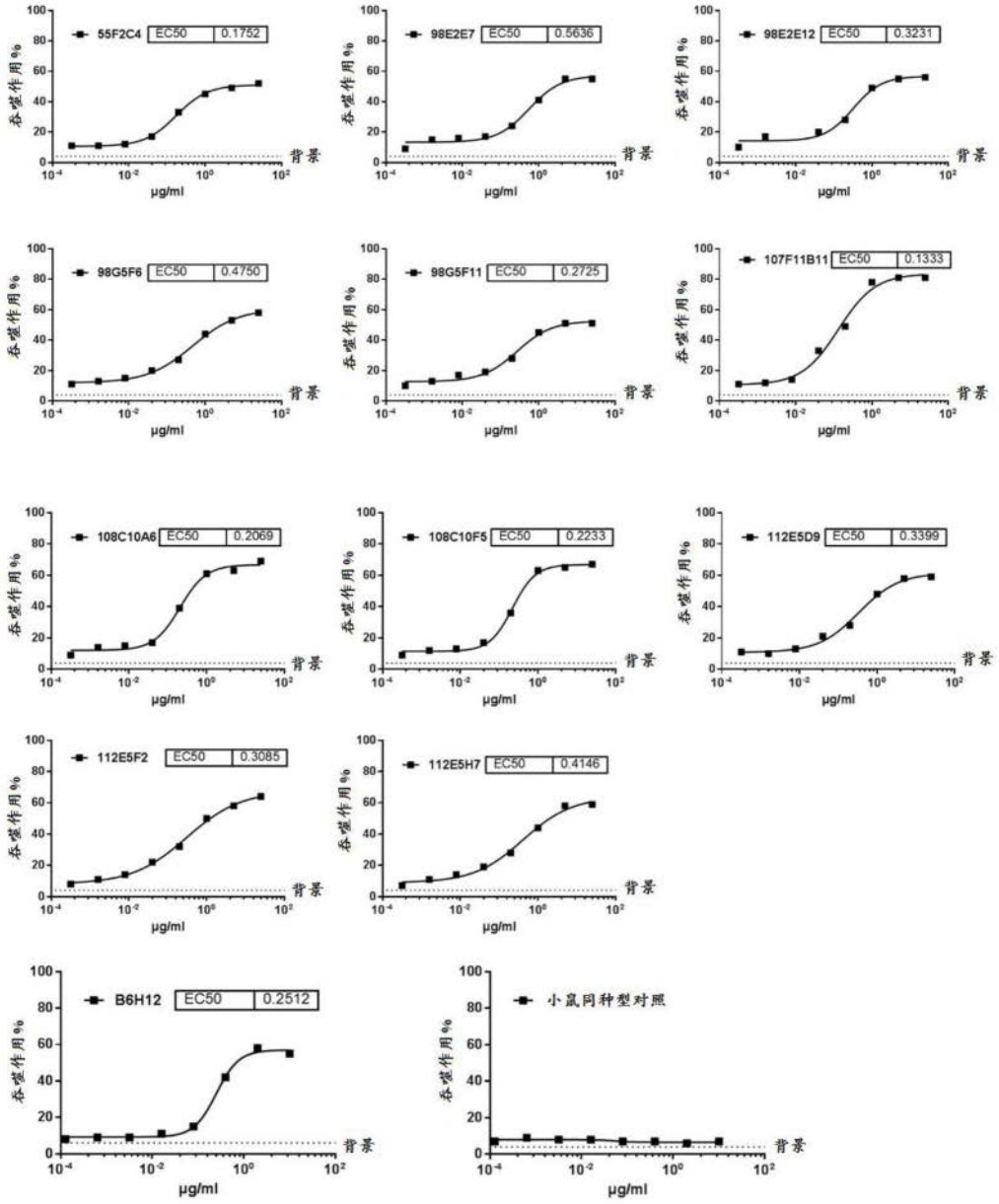

55F2C4 EC50 0.1752
98E2E7 EC50 0.5636
98E2E12 EC50 0.3231
98G5F6 EC50 0.4750
98G5F11 EC50 0.2725
107F11B11 EC50 0.1333
108C10A6 EC50 0.2069
108C10F5 EC50 0.2233
112E5D9 EC50 0.3399
112E5F2 EC50 0.3085
112E5H7 EC50 0.4146
B6H12 EC50 0.2512
小鼠同种型对照
吞噬作用%
μg/ml
背景

图7A

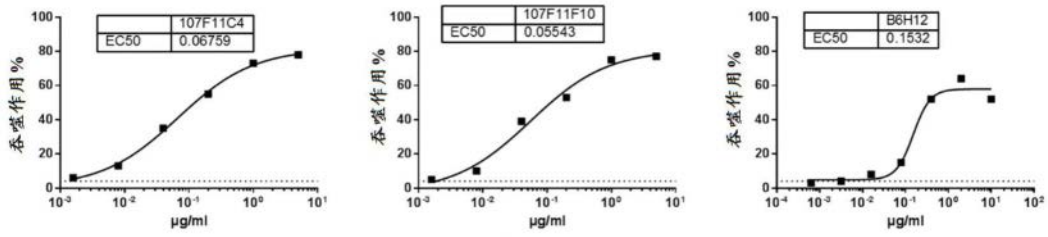

107F11C4 EC50 0.06759
107F11F10 EC50 0.05543
B6H12 EC50 0.1532
吞噬作用%
μg/ml

图7B

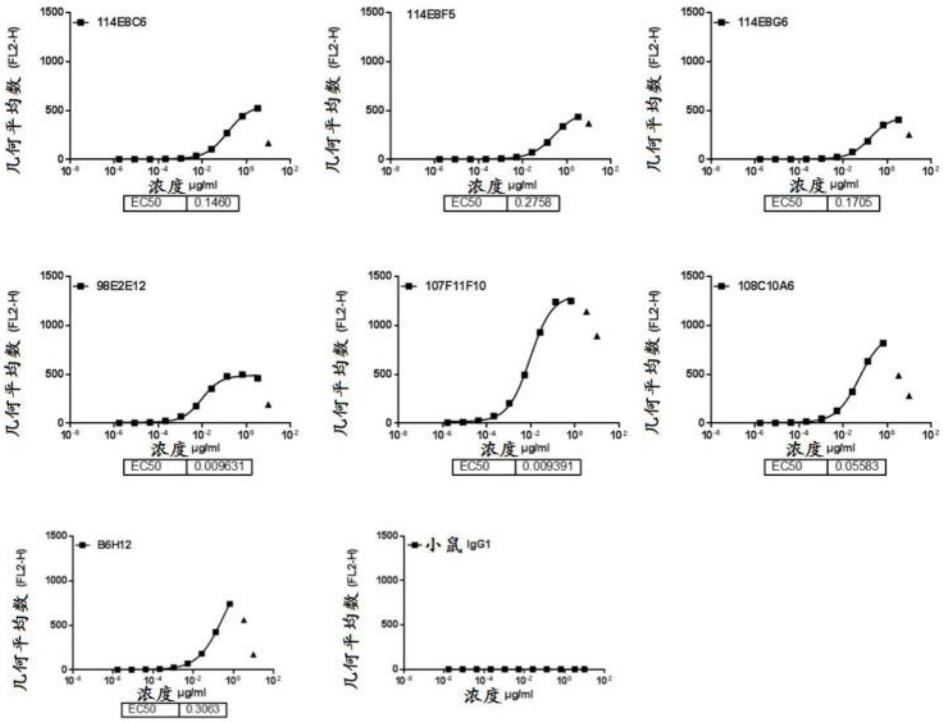

114E8C6
几何平均数 (FL2-H)
浓度 μg/ml
EC50 0.1460
114E8F5
EC50 0.2758
114E8G6
EC50 0.1705
98E2E12
EC50 0.009631
107F11F10
EC50 0.009391
108C10A6
EC50 0.05583
B6H12
EC50 0.3063
小鼠 IgG1

图8

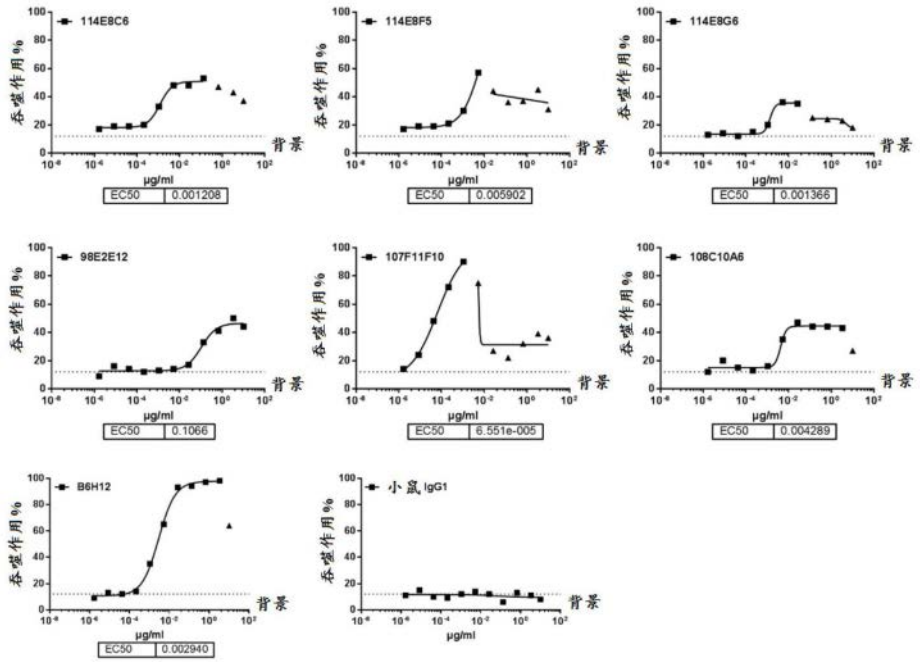

114E8C6
吞噬作用%
μg/ml
背景
EC50 0.001208
114E8F5
EC50 0.005902
114E8G6
EC50 0.001366
98E2E12
EC50 0.1066
107F11F10
EC50 6.551e-005
108C10A6
EC50 0.004289
B6H12
EC50 0.002940
小鼠 IgG1

图9

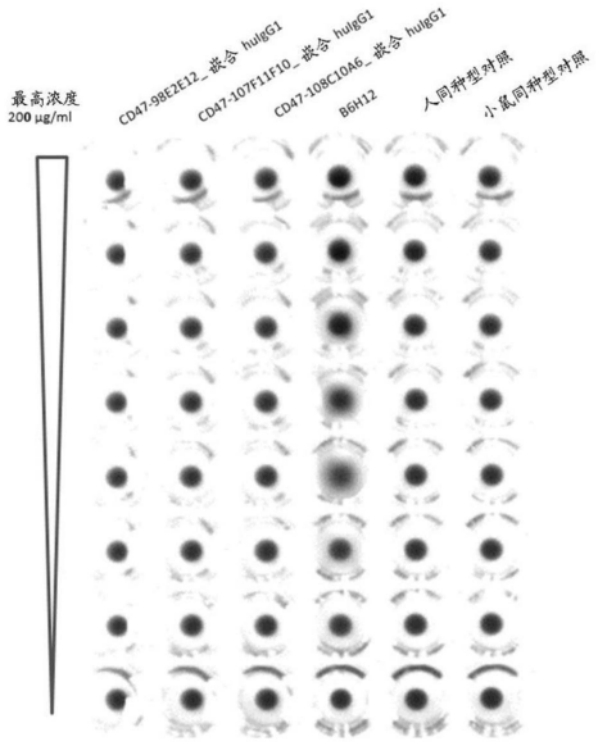

最高浓度
200 μg/ml
CD47-98E2E12_嵌合 hulgG1
CD47-107F11F10_嵌合 hulgG1
CD47-108C10A6_嵌合 hulgG1
B6H12
人同种型对照
小鼠同种型对照

图10

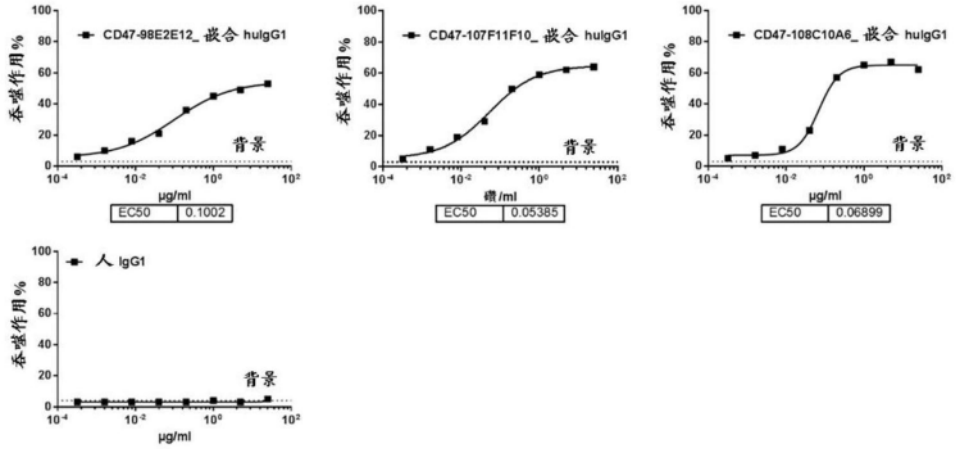

CD47-98E2E12_嵌合 hulgG1
CD47-107F11F10_嵌合 hulgG1
CD47-108C10A6_嵌合 hulgG1
人 IgG1
吞噬作用%
μg/ml
背景
EC50
0.1002
0.05385
0.06899

图11

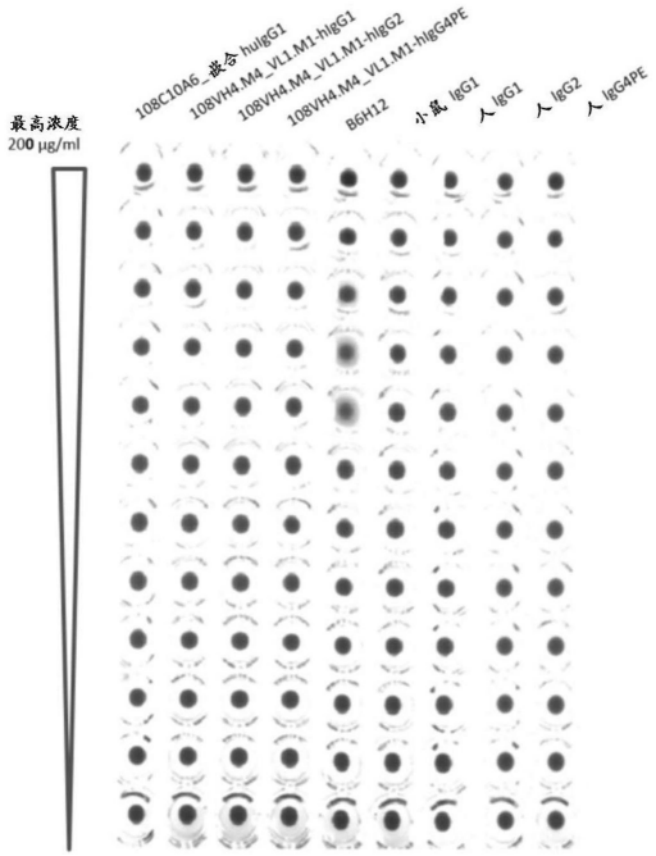

最高浓度
200 μg/ml
108C10A6_嵌合 huIgG1
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG1
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE
B6H12
小鼠 IgG1
人 IgG1
人 IgG2
人 IgG4PE

图12

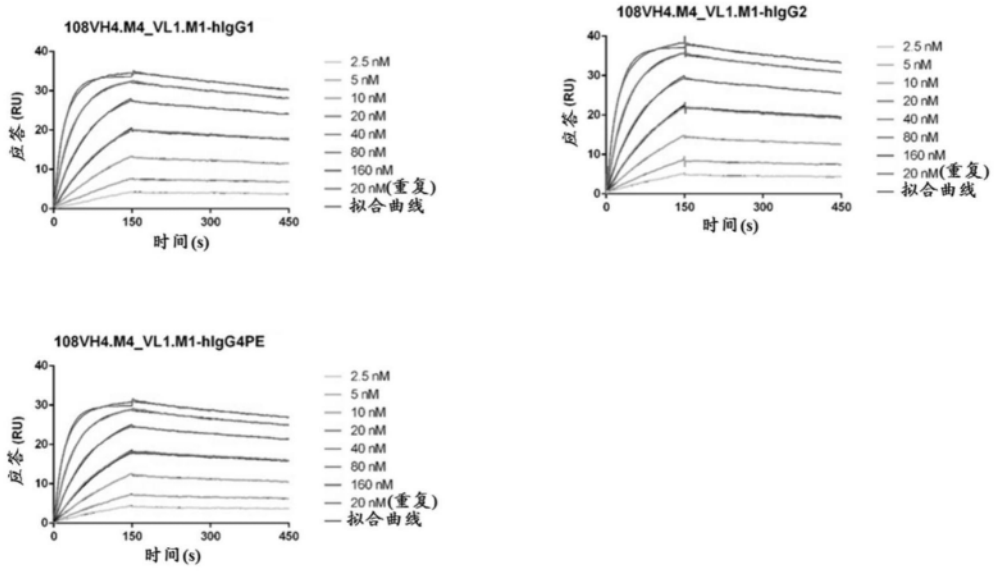

108VH4.M4_VL1.M1-hIgG1
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE
应答 (RU)
时间 (s)
2.5 nM
5 nM
10 nM
20 nM
40 nM
80 nM
160 nM
20 nM(重复)
拟合曲线

图13

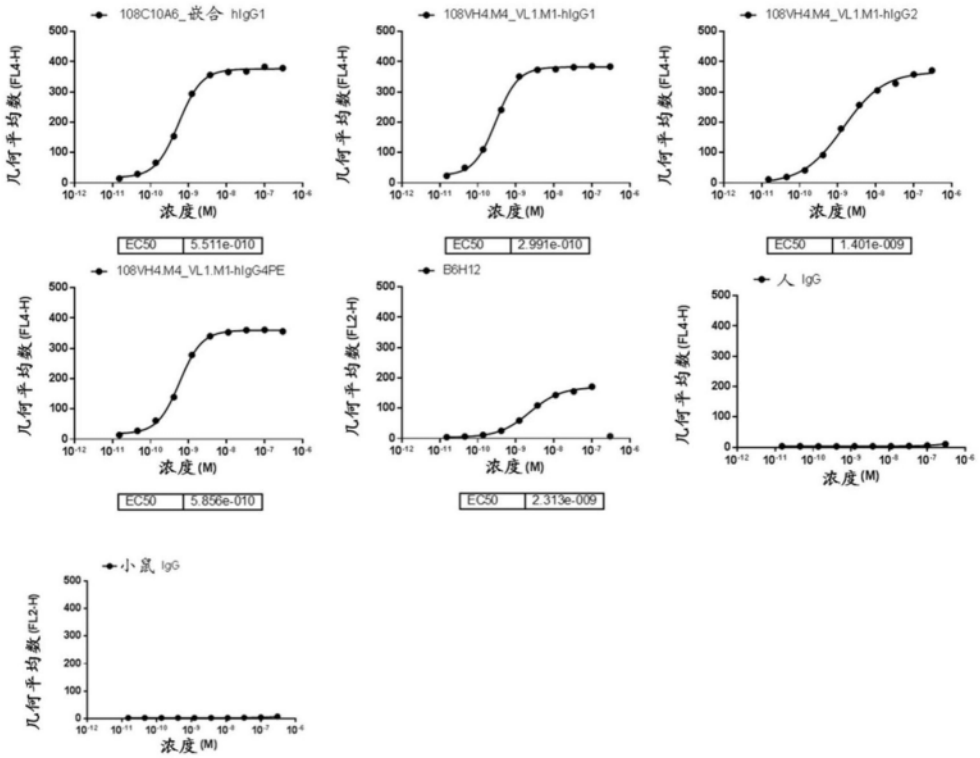

108C10A6_嵌合 hIgG1
几何平均数(FL4-H)
浓度(M)
EC50 5.511e-010
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG1
EC50 2.991e-010
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2
EC50 1.401e-009
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE
EC50 5.856e-010
B6H12
几何平均数(FL2-H)
EC50 2.313e-009
人 IgG
小鼠 IgG

图14

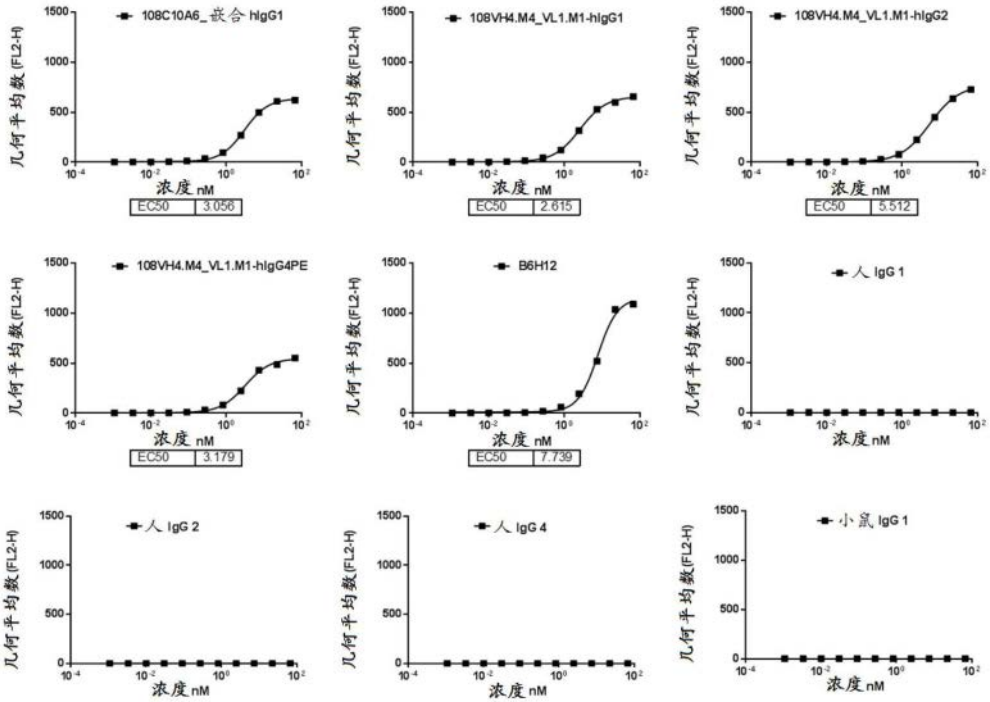

108C10A6_嵌合 hIgG1
几何平均数(FL2-H)
浓度 nM
EC50 3.056
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG1
EC50 2.615
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2
EC50 5.512
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE
EC50 3.179
B6H12
EC50 7.739
人 IgG 1
人 IgG 2
人 IgG 4
小鼠 IgG 1

图15

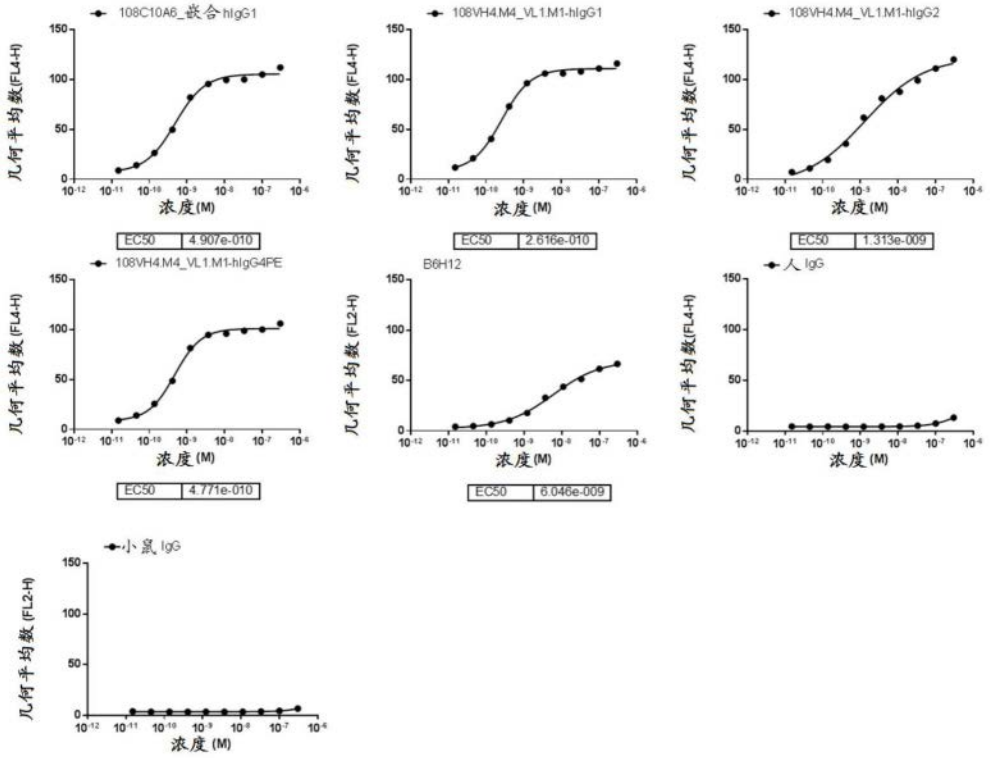

108C10A6_嵌合hIgG1
几何平均数(FL4-H)
浓度(M)
EC50 4.907e-010
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG1
EC50 2.616e-010
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2
EC50 1.313e-009
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE
EC50 4.771e-010
B6H12
几何平均数(FL2-H)
EC50 6.046e-009
人 IgG
小鼠 IgG

图16

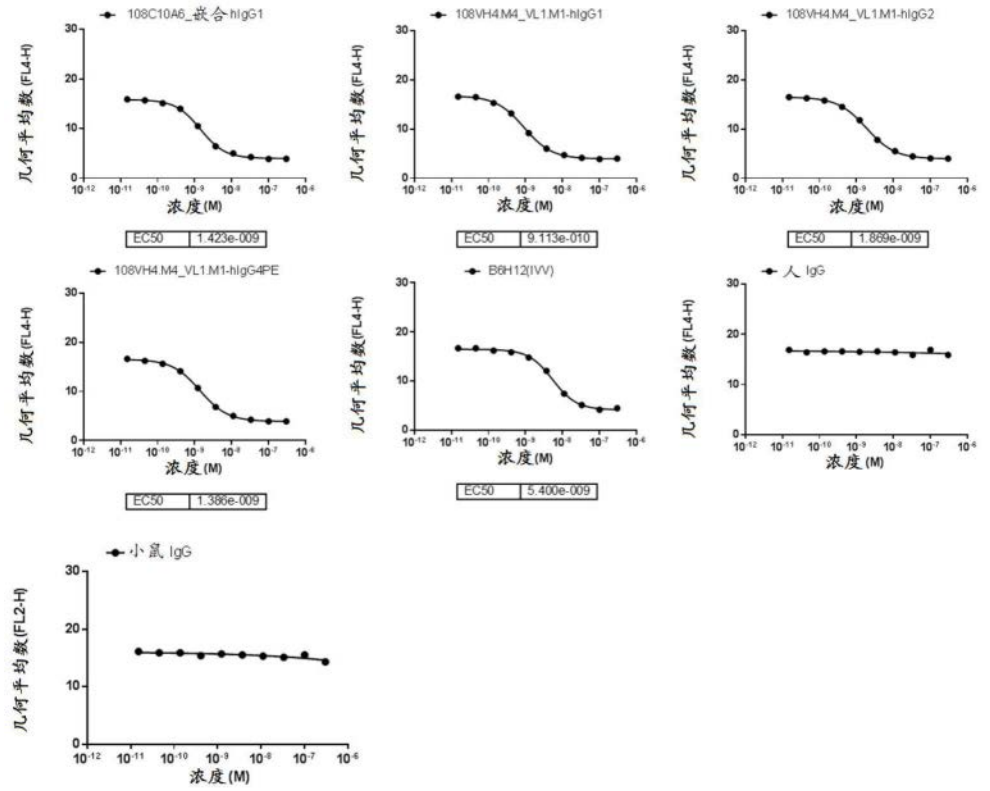

108C10A6_嵌合hIgG1
几何平均数(FL4-H)
浓度(M)
EC50 1.423e-009
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG1
EC50 9.113e-010
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2
EC50 1.869e-009
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE
EC50 1.386e-009
B6H12(IVV)
几何平均数(FL2-H)
EC50 5.400e-009
人 IgG
小鼠 IgG

图17

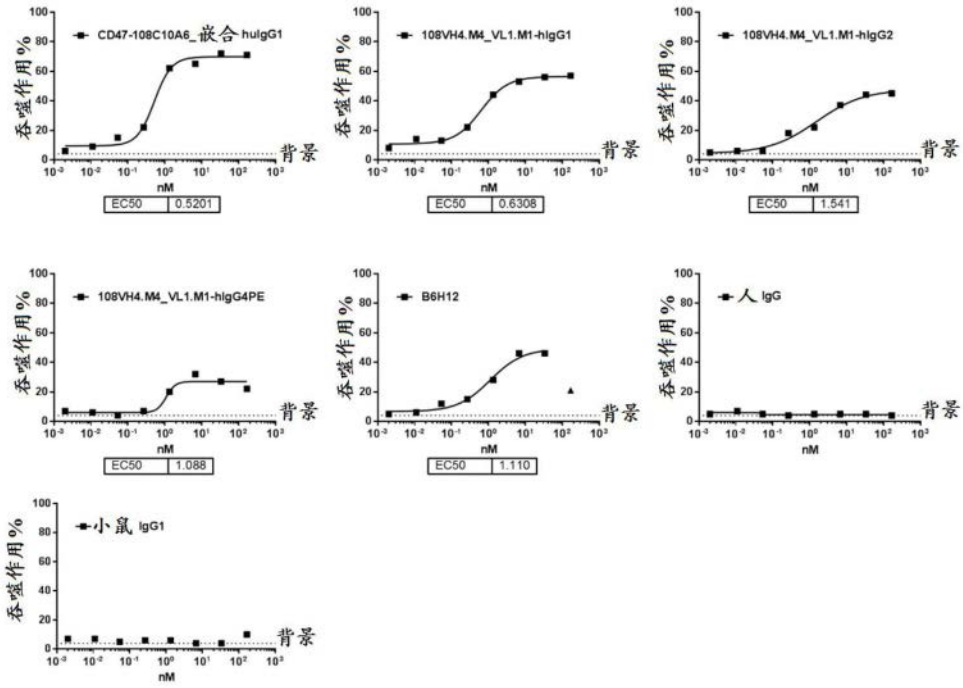

CD47-108C10A6_嵌合 huIgG1
EC50 0.5201
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG1
EC50 0.6308
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2
EC50 1.541
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE
EC50 1.088
B6H12
EC50 1.110
人 IgG
小鼠 IgG1
吞噬作用%
nM
背景

图18

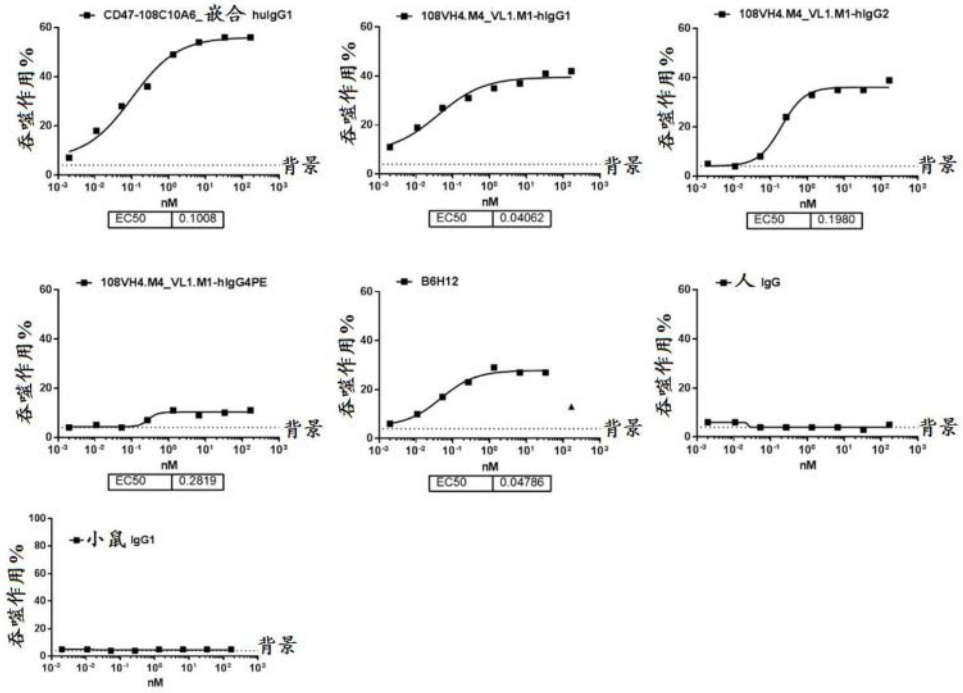

CD47-108C10A6_嵌合 huIgG1
EC50 0.1008
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG1
EC50 0.04062
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2
EC50 0.1980
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE
EC50 0.2819
B6H12
EC50 0.04786
人 IgG
小鼠 IgG1
吞噬作用%
nM
背景

图19

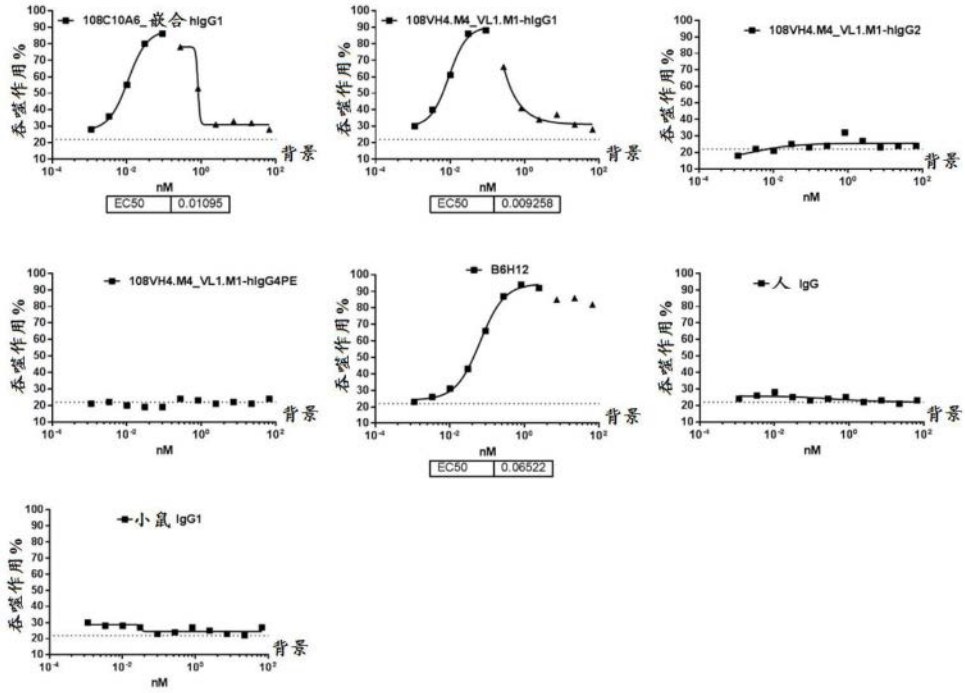

108C10A6_嵌合 hIgG1
EC50 0.01095
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG1
EC50 0.009258
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE
B6H12
EC50 0.06522
人 IgG
小鼠 IgG1
吞噬作用%
背景
nM

图20

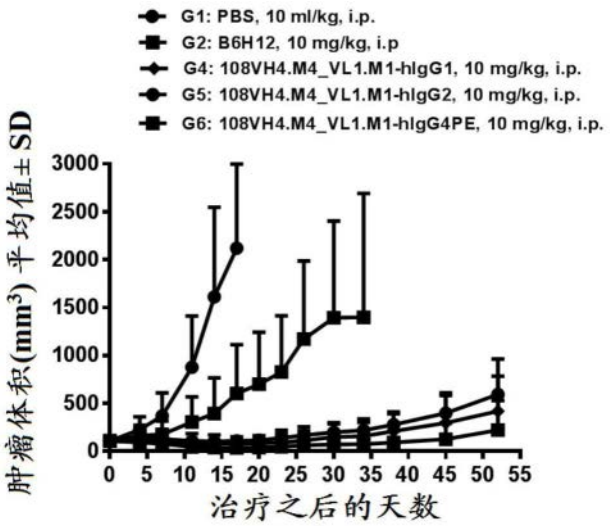

G1: PBS, 10 ml/kg, i.p.
G2: B6H12, 10 mg/kg, i.p
G4: 108VH4.M4_VL1.M1-hIgG1, 10 mg/kg, i.p.
G5: 108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2, 10 mg/kg, i.p.
G6: 108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE, 10 mg/kg, i.p.
肿瘤体积(mm3) 平均值±SD
治疗之后的天数

图21

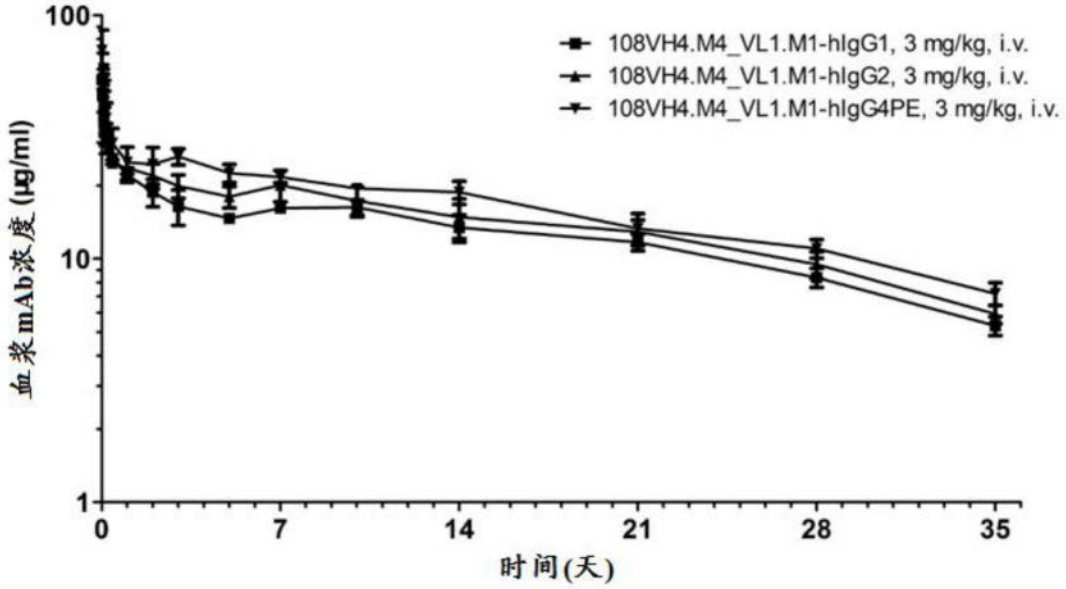

100
10
1
血浆mAb浓度(μg/ml)
0
7
14
21
28
35
时间(天)
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG1, 3 mg/kg, i.v.
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG2, 3 mg/kg, i.v.
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE, 3 mg/kg, i.v.

图22

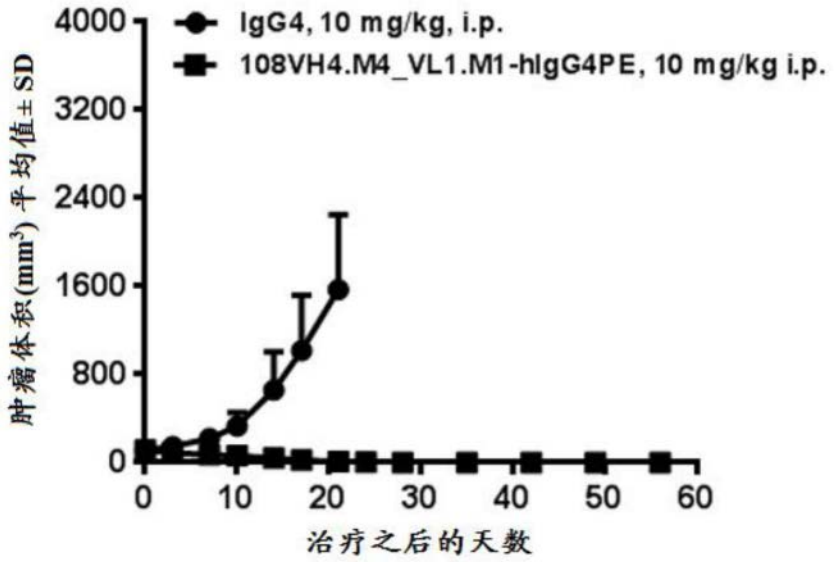

4000
3200
2400
1600
800
0
肿瘤体积(mm³)平均值±SD
0
10
20
30
40
50
60
治疗之后的天数
IgG4, 10 mg/kg, i.p.
108VH4.M4_VL1.M1-hIgG4PE, 10 mg/kg i.p.

图23