(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109310727 B
(45)授权公告日 2022.09.27

(21)申请号 201780010561.1
(22)申请日 2017.01.06
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109310727 A
(43)申请公布日 2019.02.05
(30)优先权数据
62/276,725 2016.01.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/012634 2017.01.06
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/120546 EN 2017.07.13
(73)专利权人 加利福尼亚大学董事会
地址 美国加利福尼亚
(72)发明人 J·W·汤顿 W·A·利姆
C-Y·吴
(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 韩威威
(51)Int.Cl.
A61K 38/00(2006.01)
A61K 38/16(2006.01)
C07K 14/00(2006.01)
C07K 14/435(2006.01)
C07K 14/705(2006.01)
(56)对比文件
WO 2014127261 A1,2014.08.21
CN 105142677 A,2015.12.09
Laszlo Nagy等.Mechanism of the nuclear receptor molecular switch.《TRENDS in Biochemical Sciences》.2004,第29卷(第6期),第317-324页.
审查员 刘远

权利要求书7页 说明书172页 附图120页

(54)发明名称

有条件活性的异二聚体多肽及其使用方法

(57)摘要

本公开提供了有条件活性的异二聚体多肽。所述有条件活性的异二聚体多肽在诱导所述异二聚体多肽二聚化的二聚化剂的存在下是有活性的。本公开的有条件活性的异二聚体多肽可用于多种研究和治疗方法,也提供了所述多种研究和治疗方法。

盐皮质激素受体(智人)

```
  1 metkgyhslp egldmerrwg qvsqaverss lgptertden nymeivnvsc vsgaipnnst
 61 qgsskekqel lpclqqdnnr pgiltsdikt eleskelsat vaesmglymd svrdadysye
121 qqnqqgsmsp akiyqnveql vkfykgnghr pstlscvntp lrsfmsdsgs svnggvmrav
181 vkspimchek spsvcsplnm tssvcspagi nsvssttasf gsfpvhspit qgtpltcspn
241 venrgsrshs pahasnvgsp lssplssmks sissppshcs vkspvsspnn vtlrssvssp
301 aninnsrcsv sspsntnnrs tlsspaastv gsicspvnna fsytasgtsa gsstlrdvvp
361 spdtqekgaq evpfpkteev esalsngvtg qlnlvqyikp epdgafsssc lggnskinsd
421 ssfsvplkqe stkhscsgts fkgnptvnpf pfmdgsyfsf mddkdyysls gilgppvpgf
481 dgnceqsgfp vgikqepddg syypeasips saivgvnsgg qsfhyrigaq gtislsrsar
541 dqsfqhlssf ppvntlvesw kshgdlssrr sdgypvleyi penvssstlr svstgssrps
601 kiclvcgdea sgchygvvtc gsckvffkra veqqhnylca grndciidki rrkncpacrl
661 qkclqagmnl garkskklgk lkgiheeqpq qqqppppppp pqspeegtty iapakepsvn
721 talvpqlsti sraltpspvm vlenlepeiv yagydsskpd taenllstln rlagkqmiqv
781 vkwakvlpgf knlpledqit liqyswmcls sfalswrsyk htnsqflyfa pdlvfneekm
841 hqsamyelcq gmhqislqfv rlqltfeeyt imkvllllst ipkdglksqa afeemrtnyi
901 kelrkmvtkc pnnsgqswqr fyqltkllds mhdlvsdlle fcfytfresh alkvefpaml
961 veiisdqlpk veagnakply fhrk
```

CN 109310727 B

1.一种异二聚体的有条件活性的多肽,其包含:

a)第一嵌合多肽,其包含二聚化对的第一成员和第一异源多肽;和

b)第二嵌合多肽,其包含二聚化对的第二成员和第二异源多肽,

其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD),并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子,或

其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子,并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD;

其中所述异二聚体的有条件活性的多肽不包含核激素受体的DNA结合结构域;并且

其中所述第一嵌合多肽和所述第二嵌合多肽在诱导所述LBD与所述共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。

2.如权利要求1所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中:

a)所述第一异源多肽是受体的N末端部分;并且

b)所述第二异源多肽是所述受体的C末端部分,其中由所述二聚化剂介导的所述第一嵌合多肽和所述第二嵌合多肽的二聚化恢复所述受体的信号传导活性;或者

a)所述第一异源多肽是酶的N末端部分;并且

b)所述第二异源多肽是所述酶的C末端部分,其中所述第一嵌合多肽和所述第二嵌合多肽的二聚化恢复所述酶的酶促活性。

3.如权利要求2所述的异二聚体的有条件活性的多肽,

其中所述受体是呈异二聚体的嵌合抗原受体(CAR),并且:

a)所述第一异源多肽是所述CAR的第一多肽;并且

b)所述第二异源多肽是所述CAR的第二多肽;或者

其中所述受体是T细胞受体(TCR),并且:

a)所述第一异源多肽是TCRα链;并且

b)所述第二异源多肽是TCRβ链。

4.如权利要求2所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中所述酶是RNA引导的核酸内切酶,并且:

a)所述第一异源多肽是所述RNA引导的核酸内切酶的N末端部分;并且

b)所述第二异源多肽是所述RNA引导的核酸内切酶的C末端部分,

其中由诱导所述LBD与所述共调节因子的结合的二聚化剂介导的所述第一嵌合多肽和所述第二嵌合多肽的二聚化恢复所述RNA引导的核酸内切酶的酶促功能。

5.如权利要求4所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中所述酶是2类CRISPR/Cas核酸内切酶。

6.如权利要求4所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中所述酶是II型CRISPR/Cas蛋白、V型CRISPR/Cas蛋白或VI型CRISPR/Cas蛋白。

7.如权利要求1-6中任一项所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中所述二聚化对的LBD是选自以下的核激素受体的LBD:雌激素受体、蜕皮激素受体、PPARγ受体、糖皮质激素受体、雄激素受体、甲状腺激素受体、盐皮质激素受体、孕酮受体、维生素D受体、PPARβ受体、PPARα受体、孕烷X受体、肝X受体、法尼醇X受体、类视黄醇X受体、RAR相关孤儿受体和视黄酸受体。

8.如权利要求1-6中任一项所述的异二聚体的有条件活性的多肽，其中所述核激素受体的共调节因子选自SRC1、GRIP1、AIB1、PGC1a、PGC1b、PRC、TRAP220、ASC2、CBP、P300、CIA、ARA70、TIF1、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、N-CoR、SMRT、RIP140和PRIC285。

9.如权利要求1-6中任一项所述的异二聚体的有条件活性的多肽，其中所述核激素受体的共调节因子选自：

a)SRC1:CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS(SEQ ID NO:1)；

b)SRC1-2:SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:2)；

c)SRC3-1:ESKGHKKLLQLLTCSSDDR(SEQ ID NO:3)；

d)SRC3:PKKENNALLRYLLDRDDPSDV(SEQ ID NO:4)；

e)PGC-1:AEEPSLLKKLLLAPANT(SEQ ID NO:5)；

f)PGC1a:QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:6)；

g)TRAP220-1:SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:7)；

h)NCoR(2051-2075):GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF(SEQ ID NO:8)；

i)NROB1:PRQGSILYSMLTSAKQT(SEQ ID NO:9)；

j)NRIP1:AANNSLLLHLLKSQTIP(SEQ ID NO:10)；

k)TIF2:PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:11)；

l)CoRNR盒:DAFQLRQLILRGLQDD(SEQ ID NO:12)；

m)αβV:SPGSREWFKDMLS(SEQ ID NO:13)；

n)TRAP220-2:GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:14)；

o)EA2:SSKGVLWRMLAEPVSR(SEQ ID NO:15)；

p)TA1:SRTLQLDWGTLYWSR(SEQ ID NO:16)；

q)EAB1:SSNHQSSRLIELLSR(SEQ ID NO:17)；

r)SRC2:LKEKHKILHRLLQDSSSPV(SEQ ID NO:18)；

s)SRC1-3:QAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:19)；

t)SRC1-1:KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL(SEQ ID NO:20)；

u)SRC1-2:SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:21)；

v)SRC1-3:KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR(SEQ ID NO:22)；

w)SRC1-4a:PQAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:23)；

x)SRC1-4b:PQAQQKSLRQQLLTE(SEQ ID NO:24)；

y)GRIP1-1:HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME(SEQ ID NO:25)；

z)GRIP1-2:SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD(SEQ ID NO:26)；

aa)GRIP1-3:PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:27)；

bb)AIB1-1:LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG(SEQ ID NO:28)；

cc)AIB1-2:LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE(SEQ ID NO:29)；

dd)AIB1-3:KKKENNALLRYLLDRDDPSDA(SEQ ID NO:30)；

ee)PGC1a:QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:31)；

ff)PGC1b:PEVDELSLLQKLLLATSYPTS(SEQ ID NO:32)；

gg)PRC:VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE(SEQ ID NO:33)；

hh)TRAP220-1:SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:34)；

ii)TRAP220-2:GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:35)；

jj)ASC2-1:DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH(SEQ ID NO:36)；

kk)ASC2-2:AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV(SEQ ID NO:37)；

ll)CBP-1:DAASKHKQLSELLRGGSGSSI(SEQ ID NO:38)；

mm)CBP-2:KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR(SEQ ID NO:39)；

nn)P300:DAASKHKQLSELLRSGSSPNL(SEQ ID NO:40)；

oo)CIA:GHPPAIQSLINLLADNRYLTA(SEQ ID NO:41)；

pp)ARA70-1:TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH(SEQ ID NO:42)；

qq)ARA70-2:GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW(SEQ ID NO:43)；

rr)TIF1:NANYPRSILTSLLLNSSQSST(SEQ ID NO:44)；

ss)NSD1:IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD(SEQ ID NO:45)；

tt)SMAP:ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT(SEQ ID NO:46)；

uu)Tip60:VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH(SEQ ID NO:47)；

vv)ERAP140:HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP(SEQ ID NO:48)；

ww)Nix1:ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL(SEQ ID NO:49)；

xx)LCoR:AATTQNPVLSKLLMADQDSPL(SEQ ID NO:50)；

yy)CoRNR1(N-CoR):MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV(SEQ ID NO:51)；

zz)CoRNR2(N-CoR):NLGLEDIIRKALMG(SEQ ID NO:52)；

aaa)CoRNR1(SMRT):APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP(SEQ ID NO:53)；

bbb)CoRNR2(SMRT):NMGLEAIIRKALMG(SEQ ID NO:54)；

ccc)RIP140-C:RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA(SEQ ID NO:55)；

ddd)RIP140-1:QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS(SEQ ID NO:56)；

eee)RIP140-2:KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ(SEQ ID NO:57)；

fff)RIP140-3:CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ(SEQ ID NO:58)；

ggg)RIP140-4:KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ(SEQ ID NO:59)；

hhh)RIP140-5:KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP(SEQ ID NO:60)；

iii)RIP140-6:NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV(SEQ ID NO:61)；

jjj)RIP140-7:NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV(SEQ ID NO:62)；

kkk)RIP140-8:FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL(SEQ ID NO:63)；

lll)RIP140-9:RESKSFNVLKQLLLSENCVRD(SEQ ID NO:64)；

mmm)PRIC285-1:ELNADDAILRELLDESQKVMV(SEQ ID NO:65)；

nnn)PRIC285-2:YENLPPAALRKLLRAEPERYR(SEQ ID NO:66)；

ooo)PRIC285-3:MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG(SEQ ID NO:67)；

ppp)PRIC285-4:SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP(SEQ ID NO:68)；和

qqq)PRIC285-5:PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP(SEQ ID NO:69)。

10.如权利要求2所述的异二聚体的有条件活性的多肽，其中所述受体是呈异二聚体的CAR，其中：

a)所述CAR的第一多肽包含：

i)特异性结合对的第一成员；

ii)第一调节结构域;

iii)所述二聚化对的所述第一成员;和

iv)插置于所述特异性结合对的第一成员与所述第一调节结构域之间的跨膜结构域;和

b)所述CAR的第二多肽包含:

i)跨膜结构域;

ii)第二调节结构域;

iii)所述二聚化对的所述第二成员;和

iv)细胞内信号传导结构域;

或者包含:

a)所述CAR的第一多肽包含:

i)特异性结合对的第一成员;

ii)调节结构域;

iii)所述二聚化对的所述第一成员;

iv)插置于所述特异性结合对的第一成员和所述调节结构域之间的跨膜结构域;和

b)所述CAR的第二多肽包含:

i)所述二聚化对的第二成员;和

ii)细胞内信号传导结构域。

11.如权利要求10所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中所述特异性结合对的第一成员是抗体或抗体片段、配体、受体或基于非抗体的识别支架。

12.如权利要求11所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中所述特异性结合对的第一成员结合存在于细胞上、固体表面或脂质双层上的表位。

13.如权利要求10所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中所述第一调节结构域和第二调节结构域选自4-1BB(CD137)、CD28、ICOS、BTLA、OX-40、CD27、CD30、GITR、HVEM、DAP10、DAP12和CD28。

14.如权利要求10所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中所述细胞内信号传导结构域选自ZAP70和CD3-ζ。

15.一种异二聚体的条件阻遏的合成免疫细胞受体(ICR),其包含:

合成刺激性ICR,其包含二聚化对的第一成员;和

合成ICR阻遏因子,其包含与细胞内抑制性结构域连接的所述二聚化对的第二成员,

其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD),并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子,或

其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子,并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD,

其中所述合成刺激性ICR和所述合成ICR阻遏因子在诱导所述LBD与所述共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。

16.如权利要求15所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述合成刺激性ICR包含细胞内共刺激结构域;

其中所述细胞内抑制性结构域是衍生自选自由以下组成的组的蛋白质的抑制性结构

域:PD-1、CTLA4、HPK1、SHP1、SHP2、Sts1和Csk;和/或

其中所述合成刺激性ICR包含选自由以下组成的组的细胞内信号传导结构域:CD3-ζ信号传导结构域、ZAP70信号传导结构域和免疫受体酪氨酸基活化基序(ITAM)。

17.如权利要求16所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述细胞内共刺激结构域选自由以下组成的组:4-1BB(CD137)、CD28、ICOS、OX-40、BTLA、CD27、CD30、GITR和HVEM。

18.如权利要求15-17中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述二聚化对的LBD是选自以下的核激素受体的LBD:雌激素受体、蜕皮激素受体、PPARγ受体、糖皮质激素受体、雄激素受体、甲状腺激素受体、盐皮质激素受体、孕酮受体、维生素D受体、PPARβ受体、PPARα受体、孕烷X受体、肝X受体、法尼醇X受体、类视黄醇X受体、RAR相关孤儿受体和视黄酸受体。

19.如权利要求15-17中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述核激素受体的共调节因子选自SRC1、GRIP1、AIB1、PGC1a、PGC1b、PRC、TRAP220、ASC2、CBP、P300、CIA、ARA70、TIF1、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、N-CoR、SMRT、RIP140和PRIC285。

20.如权利要求15-17中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述核激素受体的共调节因子选自:

a)SRC1:CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS(SEQ ID NO:1);

b)SRC1-2:SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:2);

c)SRC3-1:ESKGHKKLLQLLTCSSDDR(SEQ ID NO:3);

d)SRC3:PKKENNALLRYLLDRDDPSDV(SEQ ID NO:4);

e)PGC-1:AEEPSLLKKLLLAPANT(SEQ ID NO:5);

f)PGC1a:QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:6);

g)TRAP220-1:SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:7);

h)NCoR(2051-2075):GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF(SEQ ID NO:8);

i)NROB1:PRQGSILYSMLTSAKQT(SEQ ID NO:9);

j)NRIP1:AANNSLLLHLLKSQTIP(SEQ ID NO:10);

k)TIF2:PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:11);

l)CoRNR盒:DAFQLRQLILRGLQDD(SEQ ID NO:12);

m)αβV:SPGSREwFKDMLS(SEQ ID NO:13);

n)TRAP220-2:GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:14);

o)EA2:SSKGVLWRMLAEPVSR(SEQ ID NO:15);

p)TA1:SRTLQLDWGTLYWSR(SEQ ID NO:16);

q)EAB1:SSNHQSSRLIELLSR(SEQ ID NO:17);

r)SRC2:LKEKHKILHRLLQDSSSPV(SEQ ID NO:18);

s)SRC1-3:QAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:19);

t)SRC1-1:KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL(SEQ ID NO:20);

u)SRC1-2:SLTARHKILHRLLQEGSPSD1(SEQ ID NO:21);

v)SRC1-3:KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR(SEQ ID NO:22);

w)SRC1-4a:PQAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:23);

x)SRC1-4b:PQAQQKSLRQQLLTE(SEQ ID NO:24);

y)GRIP1-1:HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME(SEQ ID NO:25);

z)GRIP1-2:SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD(SEQ ID NO:26)；

aa)GRIP1-3:PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:27)；

bb)AIB1-1:LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG(SEQ ID NO:28)；

cc)AIB1-2:LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE(SEQ ID NO:29)；

dd)AIB1-3:KKKENNALLRYLLDRDDPSDA(SEQ ID NO:30)；

ee)PGC1a:QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:31)；

ff)PGC1b:PEVDELSLLQKLLLATSYPTS(SEQ ID NO:32)；

gg)PRC:VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE(SEQ ID NO:33)；

hh)TRAP220-1:SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:34)；

ii)TRAP220-2:GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:35)；

jj)ASC2-1:DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH(SEQ ID NO:36)；

kk)ASC2-2:AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV(SEQ ID NO:37)；

ll)CBP-1:DAASKHKQLSELLRGGSGSSI(SEQ ID NO:38)；

mm)CBP-2:KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR(SEQ ID NO:39)；

nn)P300:DAASKHKQLSELLRSGSSPNL(SEQ ID NO:40)；

oo)CIA:GHPPAIQSLINLLADNRYLTA(SEQ ID NO:41)；

pp)ARA70-1:TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH(SEQ ID NO:42)；

qq)ARA70-2:GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW(SEQ ID NO:43)；

rr)TIF1:NANYPRSILTSLLLNSSQSST(SEQ ID NO:44)；

ss)NSD1:IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD(SEQ ID NO:45)；

tt)SMAP:ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT(SEQ ID NO:46)；

uu)Tip60:VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH(SEQ ID NO:47)；

vv)ERAP140:HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP(SEQ ID NO:48)；

ww)Nix1:ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL(SEQ ID NO:49)；

xx)LCoR:AATTQNPVLSKLLMADQDSPL(SEQ ID NO:50)；

yy)CoRNR1(N-CoR):MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV(SEQ ID NO:51)；

zz)CoRNR2(N-CoR):NLGLEDIIRKALMG(SEQ ID NO:52)；

aaa)CoRNR1(SMRT):APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP(SEQ ID NO:53)；

bbb)CoRNR2(SMRT):NMGLEAIIRKALMG(SEQ ID NO:54)；

ccc)RIP140-C:RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA(SEQ ID NO:55)；

ddd)RIP140-1:QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS(SEQ ID NO:56)；

eee)RIP140-2:KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ(SEQ ID NO:57)；

fff)RIP140-3:CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ(SEQ ID NO:58)；

ggg)RIP140-4:KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ(SEQ ID NO:59)；

hhh)RIP140-5:KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP(SEQ ID NO:60)；

iii)RIP140-6:NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV(SEQ ID NO:61)；

jjj)RIP140-7:NLLLERRTVLQLLLGNPTKGRV(SEQ ID NO:62)；

kkk)RIP140-8:FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL(SEQ ID NO:63)；

lll)RIP140-9:RESKSFNVLKQLLLSENCVRD(SEQ ID NO:64)；

mmm)PRIC285-1:ELNADDAILRELLDESQKVMV(SEQ ID NO:65);

nnn)PRIC285-2:YENLPPAALRKLLRAEPERYR(SEQ ID NO:66);

ooo)PRIC285-3:MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG(SEQ ID NO:67);

ppp)PRIC285-4:SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP(SEQ ID NO:68);和

qqq)PRIC285-5:PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP(SEQ ID NO:69)。

21.如权利要求15-17中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述合成刺激性ICR是合成的嵌合抗原受体(CAR)或其部分,或所述合成刺激性ICR是合成的T细胞受体(TCR)或其部分。

22.一种哺乳动物细胞,其经体外或离体遗传修饰以产生如权利要求1-21中任一项所述的异二聚体的有条件活性的多肽或受体,所述哺乳动物细胞不属于动物品种。

23.如权利要求22所述的哺乳动物细胞,其中所述细胞是祖细胞或者衍生自干细胞或祖细胞的细胞、T淋巴细胞或NK细胞。

24.一种核酸、或包含核酸的重组表达载体,其包含编码如权利要求1-21中任一项所述的异二聚体的有条件活性的受体或多肽的核苷酸序列。

25.一种体外调节真核细胞活性的方法,所述方法包括:

a)在所述真核细胞中表达如权利要求1-21中任一项所述的异二聚体的有条件活性的多肽或受体;和

b)在体外使所述细胞与所述配体接触。

26.一种调节T淋巴细胞活性的方法,所述方法包括在体外使所述T淋巴细胞与二聚化剂和特异性结合对的第二成员接触,其中所述T淋巴细胞经遗传修饰以产生如权利要求2、3和7-21中任一项所述的异二聚体的有条件活性的受体,并且其中在所述二聚化剂和所述特异性结合对的第二成员的存在下,所述异二聚体的有条件活性的受体二聚化并调节所述T淋巴细胞的活性,从而产生经调节的T淋巴细胞。

27.如权利要求26所述的方法,其中所述特异性结合对的第二成员是抗原。

28.如权利要求26所述的方法,其中所述T淋巴细胞被活化,从而产生经活化的T淋巴细胞。

29.一种制造如权利要求22或23所述的细胞的方法,所述方法包括用包含编码如权利要求1-21中任一项所述的异二聚体的有条件活性的受体或多肽的核苷酸序列的表达载体遗传修饰哺乳动物细胞,或者用包含编码如权利要求1-21中任一项所述的异二聚体的有条件活性的受体或多肽的核苷酸序列的RNA遗传修饰哺乳动物细胞。

30.包含编码如权利要求10-14中任一项所述的异二聚体的有条件活性的嵌合抗原受体(CAR)的核苷酸序列的遗传修饰的T淋巴细胞在制备用于治疗个体中的癌症的药物中的用途,其中所述异二聚体的有条件活性的CAR的抗原结合结构域对所述个体中的癌细胞上的表位是特异性的,所述治疗包括:

i)将所述遗传修饰的T淋巴细胞引入所述个体;和

ii)向所述个体施用有效量的二聚化剂,其中所述二聚化剂诱导所述异二聚体的有条件活性的受体的二聚化,其中所述二聚化提供所述遗传修饰的T淋巴细胞的活化和所述癌细胞的杀伤,从而治疗所述癌症。

有条件活性的异二聚体多肽及其使用方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2016年1月8日提交的美国临时专利申请号62/276,725的权益,所述申请以引用的方式整体并入本文。

[0003] 关于联邦政府资助研究的声明

[0004] 本发明在由美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)授予的批准号R01 CA196277、P50 GM081879和R01 GM055040下借助政府资助完成。政府对本发明拥有某些权利。

[0005] 以引用的方式并入以文本文件提供的序列表

[0006] 特此提供作为2017年1月6日创建并且大小为2,005KB的文本文件“UCSF-524WO_seqlist_ST25.txt”的序列表。文本文件的内容以引用的方式整体并入本文。

[0007] 引言

[0008] 在基于细胞的过继性免疫疗法中,从患者分离的免疫细胞可以被修饰以表达合成蛋白质,所述合成蛋白质使得所述免疫细胞在随后被转移回患者体内后能够执行新的治疗功能。此类合成蛋白质的实例为嵌合抗原受体(CAR)和工程化T细胞受体(TCR)。目前使用的CAR的实例是细胞外识别结构域(例如抗原结合结构域)、跨膜结构域以及一个或多个细胞内信号传导结构域的融合体。在抗原接合后,CAR的细胞内信号传导部分可以引发免疫细胞中的活化相关应答,诸如释放诱导肿瘤细胞死亡的溶细胞分子等。然而,此类CAR不能受药理控制。此类CAR和经工程化的TCR的安全人体试验和临床使用需要对这些高度工程化的蛋白质和蛋白质复合物的强大刺激活性进行良好控制。在一些情况下,当设计刺激受体的活化是不期望的、变得不可取或不再必要时,为了抑制、阻止或以其他方式调节免疫细胞活化,需要进行控制。

[0009] 概述

[0010] 本公开提供了有条件活性的异二聚体多肽。有条件活性的异二聚体多肽在诱导异二聚体多肽二聚化的二聚化剂的存在下是有活性的。本公开的有条件活性的异二聚体多肽可用于多种研究和治疗方法,也提供所述多种研究和治疗方法。

[0011] 本公开提供了异二聚体的有条件活性的多肽,其包含:a)第一嵌合多肽,其包含二聚化对的第一成员和第一异源多肽;和b)第二嵌合多肽,其包含二聚化对的第二成员和第二异源多肽,其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD),并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子,或其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子,并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD;并且其中所述第一嵌合多肽和所述第二嵌合多肽在诱导所述LBD与所述共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。在一些情况下,a)第一异源多肽是T细胞受体(TCR)α链;并且b)第二异源多肽是TCRβ链。在一些情况下:a)第一异源多肽是嵌合抗原受体(CAR)异二聚体的第一多肽;并且b)第二异源多肽是CAR异二聚体的第二多肽。在一些情况下:a)第一异源多肽是RNA引导的核酸内切酶的N末端部分;并且b)第二异源多肽是所述RNA引导的核酸内切酶的C末端部分,其中由诱导LBD与共调节因子的结合的二聚化剂介导的第一嵌

合多肽和第二嵌合多肽的二聚化恢复所述RNA引导的核酸内切酶的酶促功能。在一些情况下,RNA引导的核酸内切酶是2类CRISPR/Cas核酸内切酶。在一些情况下,2类CRISPR/Cas核酸内切酶是II型CRISPR/Cas蛋白、V型CRISPR/Cas蛋白或VI型CRISPR/Cas蛋白。在一些情况下:a)第一异源多肽是酶的N末端部分;并且b)第二异源多肽是所述酶的C末端部分,其中第一嵌合多肽和第二嵌合多肽的二聚化恢复所述酶的酶促活性。在一些情况下,酶是激酶、蛋白酶、磷酸酶或半胱天冬酶。在一些情况下,第一多肽和第二多肽在通过二聚化剂介导的二聚化后接近时表现出活性,但不单个地表现出活性。在一些情况下:a)第一异源多肽是抗原受体的N末端部分;并且b)第二异源多肽是所述抗原受体的C末端部分,其中第一嵌合多肽和第二嵌合多肽的二聚化恢复所述抗原受体的信号传导活性。在一些情况下:a)第一异源多肽是受体的N末端部分;并且b)第二异源多肽是所述抗原受体的C末端部分,其中由二聚化剂介导的第一嵌合多肽和第二嵌合多肽的二聚化恢复所述受体的信号传导活性。在一些情况下,二聚化对的核激素结合成员的LBD是选自以下的核激素受体的LBD:雌激素受体、蜕皮激素受体、PPARγ受体、糖皮质激素受体、雄激素受体、甲状腺激素受体、盐皮质激素受体、孕酮受体、维生素D受体、PPARβ受体、PPARα受体、孕烷X受体、肝X受体、法尼醇X受体、类视黄醇X受体、RAR相关孤儿受体和视黄酸受体。在一些情况下,核激素受体的共调节因子选自SRC1、GRIP1、AIB1、PGC1a、PGC1b、PRC、TRAP220、ASC2、CBP、P300、CIA、ARA70、TIF1、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、N-CoR、SMRT、RIP140和PRIC285。在一些情况下,核激素受体的共调节因子选自:a)SRC1:CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS(SEQ ID NO:1);b)SRC1-2:SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:2);c)SRC3-1:ESKGHKKLLQLLTCSSDDR(SEQ ID NO:3);d)SRC3:PKKENNALLRYLLDRDDPSDV(SEQ ID NO:4);e)PGC-1:AEEPSLLKKLLLAPANT(SEQ ID NO:5);f)PGC1a:QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:6);g)TRAP220-1:SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:7);h)NCoR(2051-2075):GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF(SEQ ID NO:8);i)NR0B1:PRQGSILYSMLTSAKQT(SEQ ID NO:9);j)NRIP1:AANNSLLLHLLKSQTIP(SEQ ID NO:10);k)TIF2:PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:11);l)CoRNR盒:DAFQLRQLILRGLQDD(SEQ ID NO:12);m)αβV:SPGSREWFKDMLS(SEQ ID NO:13);n)TRAP220-2:GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:14);o)EA2:SSKGVLWRMLAEPVSR(SEQ ID NO:15);p)TA1:SRTLQLDWGTLYWSR(SEQ ID NO:16);q)EAB1:SSNHQSSRLIELLSR(SEQ ID NO:17);r)SRC2:LKEKHKILHRLLQDSSSPV(SEQ ID NO:18);s)SRC1-3:QAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:19);t)SRC1-1:KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL(SEQ ID NO:20);u)SRC1-2:SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:21);v)SRC1-3:KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR(SEQ ID NO:22);w)SRC1-4a:PQAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:23);x)SRC1-4b:PQAQQKSLRQQLLTE(SEQ ID NO:24);y)GRIP1-1:HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME(SEQ ID NO:25);z)GRIP1-2:SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD(SEQ ID NO:26);aa)GRIP1-3:PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:27);bb)AIB1-1:LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG(SEQ ID NO:28);cc)AIB1-2:LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE(SEQ ID NO:29);dd)AIB1-3:KKKENNALLRYLLDRDDPSDA(SEQ ID NO:30);ee)PGC1a:QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:31);ff)PGC1b:PEVDELSLLQKLLLATSYPTS(SEQ ID NO:32);gg)PRC:VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE(SEQ ID NO:33);hh)TRAP220-1:SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:34);ii)TRAP220-2:GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:35);jj)ASC2-1:DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH(SEQ ID

NO:36);kk)ASC2-2:AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV(SEQ ID NO:37);ll)CBP-1:DAASKHKQLSELLRGGSGSSI(SEQ ID NO:38);mm)CBP-2:KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR(SEQ ID NO:39);nn)P300:DAASKHKQLSELLRSGSSPNL(SEQ ID NO:40);oo)CIA:GHPPAIQSLINLLADNRYLTA(SEQ ID NO:41);pp)ARA70-1:TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH(SEQ ID NO:42);qq)ARA70-2:GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW(SEQ ID NO:43);rr)TIF1:NANYPRSILTSLLLNSSQSST(SEQ ID NO:44);ss)NSD1:IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD(SEQ ID NO:45);tt)SMAP:ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT(SEQ ID NO:46);uu)Tip60:VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH(SEQ ID NO:47);vv)ERAP140:HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP(SEQ ID NO:48);ww)Nix1:ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL(SEQ ID NO:49);xx)LCoR:AATTQNPVLSKLLMADQDSPL(SEQ ID NO:50);yy)CoRNR1(N-CoR):MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV(SEQ ID NO:51);zz)CoRNR2(N-CoR):NLGLEDIIRKALMG(SEQ ID NO:52);aaa)CoRNR1(SMRT):APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP(SEQ ID NO:53);bbb)CoRNR2(SMRT):NMGLEAIIRKALMG(SEQ ID NO:54);ccc)RIP140-C:RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA(SEQ ID NO:55);ddd)RIP140-1:QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS(SEQ ID NO:56);eee)RIP140-2:KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ(SEQ ID NO:57);fff)RIP140-3:CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ(SEQ ID NO:58);ggg)RIP140-4:KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ(SEQ ID NO:59);hhh)RIP140-5:KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP(SEQ ID NO:60);iii)RIP140-6:NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV(SEQ ID NO:61);jjj)RIP140-7:NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV(SEQ ID NO:62);kkk)RIP140-8:FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL(SEQ ID NO:63);lll)RIP140-9:RESKSFNVLKQLLLSENCVRD(SEQ ID NO:64);mmm)PRIC285-1:ELNADDAILRELLDESQKVMV(SEQ ID NO:65);nnn)PRIC285-2:YENLPPAALRKLLRAEPERYR(SEQ ID NO:66);ooo)PRIC285-3:MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG(SEQ ID NO:67);ppp)PRIC285-4:SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP(SEQ ID NO:68);以及qqq)PRIC285-5:PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP(SEQ ID NO:69)。

[0012] 本发明提供异二聚体的有条件活性的受体,其包含:a)第一嵌合多肽,其包含:i)特异性结合对的第一成员;ii)第一调节结构域;iii)二聚化对的第一成员;和iv)插置于特异性结合对的第一成员与第一调节结构域之间的跨膜结构域;和b)第二嵌合多肽,其包含:i)跨膜结构域;ii)第二调节结构域;iii)二聚化对的第二成员;和iv)细胞内信号传导结构域;或者包含:a)第一嵌合多肽,其包含:i)特异性结合对的第一成员;ii)调节结构域;iii)二聚化对的第一成员;iv)插置于特异性结合对的第一成员和调节结构域之间的跨膜结构域;和b)第二嵌合多肽,其包含:i)二聚化对的第二成员;和ii)细胞内信号传导结构域,其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD),并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子,或者其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子,并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD,其中所述第一嵌合多肽和所述第二嵌合多肽在诱导所述LBD与所述共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。在一些情况下,第一多肽包含插置于特异性结合对的第一成员与跨膜结构域之间的铰链区。在一些情况下,特异性结合对的第一成员是抗体或抗体片段、配体、受体或基于非抗体的识别支架。在一些情况下,铰链区是免疫球蛋白IgG铰链区或衍生自CD8的铰链。在一些情况下,第一调节结构域和第二调节结构域选自4-1BB(CD137)、CD28、ICOS、BTLA、OX-40、CD27、CD30、GITR、HVEM、DAP10、DAP12和CD28。在一些情况下,细胞内信号传导结构域选自ZAP70和CD3-ζ。在一些情况下,细胞内信号传导结构域包含免疫受体酪氨酸基

活化基序(ITAM)。在一些情况下,二聚化对的核激素结合成员的LBD是选自以下的核激素受体的LBD:雌激素受体、蜕皮激素受体、PPARγ受体、糖皮质激素受体、雄激素受体、甲状腺激素受体、盐皮质激素受体、孕酮受体、维生素D受体、PPARβ受体、PPARα受体、孕烷X受体、肝X受体、法尼醇X受体、类视黄醇X受体、RAR相关孤儿受体和视黄酸受体。在一些情况下,核激素受体的共调节因子选自SRC1、GRIP1、AIB1、PGC1a、PGC1b、PRC、TRAP220、ASC2、CBP、P300、CIA、ARA70、TIF1、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、N-CoR、SMRT、RIP140和PRIC285。在一些情况下,核激素受体的共调节因子是选自以下的多肽:a)SRC1:CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS(SEQ ID NO:1);b)SRC1-2:SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:2);c)SRC3-1:ESKGHKKLLQLLTCSSDDR(SEQ ID NO:3);d)SRC3:PKKENNALLRYLLDRDDPSDV(SEQ ID NO:4);e)PGC-1:AEEPSLLKKLLLAPANT(SEQ ID NO:5);f)PGC1a:QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:6);g)TRAP220-1:SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:7);h)NCoR(2051-2075):GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF(SEQ ID NO:8);i)NR0B1:PRQGSILYSMLTSAKQT(SEQ ID NO:9);j)NRIP1:AANNSLLLHLLKSQTIP(SEQ ID NO:10);k)TIF2:PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:11);l)CoRNR盒:DAFQLRQLILRGLQDD(SEQ ID NO:12);m)αβV:SPGSREWFKDMLS(SEQ ID NO:13);n)TRAP220-2:GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:14);o)EA2:SSKGVLWRMLAEPVSR(SEQ ID NO:15);p)TA1:SRTLQLDWGTLYWSR(SEQ ID NO:16);q)EAB1:SSNHQSSRLIELLSR(SEQ ID NO:17);r)SRC2:LKEKHKILHRLLQDSSSPV(SEQ ID NO:18);s)SRC1-3:QAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:19);t)SRC1-1:KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL(SEQ ID NO:20);u)SRC1-2:SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:21);v)SRC1-3:KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR(SEQ ID NO:22);w)SRC1-4a:PQAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:23);x)SRC1-4b:PQAQQKSLRQQLLTE(SEQ ID NO:24);y)GRIP1-1:HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME(SEQ ID NO:25);z)GRIP1-2:SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD(SEQ ID NO:26);aa)GRIP1-3:PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:27);bb)AIB1-1:LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG(SEQ ID NO:28);cc)AIB1-2:LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE(SEQ ID NO:29);dd)AIB1-3:KKKENNALLRYLLDRDDPSDA(SEQ ID NO:30);ee)PGC1a:QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:31);ff)PGC1b:PEVDELSLLQKLLLATSYPTS(SEQ ID NO:32);gg)PRC:VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE(SEQ ID NO:33);hh)TRAP220-1:SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:34);ii)TRAP220-2:GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:35);jj)ASC2-1:DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH(SEQ ID NO:36);kk)ASC2-2:AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV(SEQ ID NO:37);ll)CBP-1:DAASKHKQLSELLRGGSGSSI(SEQ ID NO:38);mm)CBP-2:KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR(SEQ ID NO:39);nn)P300:DAASKHKQLSELLRSGSSPNL(SEQ ID NO:40);oo)CIA:GHPPAIQSLINLLADNRYLTA(SEQID NO:41);pp)ARA70-1:TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH(SEQ ID NO:42);qq)ARA70-2:GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW(SEQ ID NO:43);rr)TIF1:NANYPRSILTSLLLNSSQSST(SEQ ID NO:44);ss)NSD1:IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD(SEQ ID NO:45);tt)SMAP:ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT(SEQ ID NO:46);uu)Tip60:VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH(SEQ ID NO:47);vv)ERAP140:HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP(SEQ ID NO:48);ww)Nix1:ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL(SEQ ID NO:49);xx)LCoR:AATTQNPVLSKLLMADQDSPL(SEQ ID NO:50);yy)CoRNR1(N-CoR):MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV(SEQ ID NO:51);zz)CoRNR2(N-CoR):NLGLEDIIRKALMG

(SEQ ID NO:52);aaa)CoRNR1(SMRT):APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP(SEQ ID NO:53);bbb)CoRNR2(SMRT):NMGLEAIIRKALMG(SEQ ID NO:54);ccc)RIP140-C:RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA(SEQ ID NO:55);ddd)RIP140-1:QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS(SEQ ID NO:56);eee)RIP140-2:KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ(SEQ ID NO:57);fff)RIP140-3:CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ(SEQ ID NO:58);ggg)RIP140-4:KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ(SEQ ID NO:59);hhh)RIP140-5:KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP(SEQ ID NO:60);iii)RIP140-6:NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV(SEQ ID NO:61);jjj)RIP140-7:NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV(SEQ ID NO:62);kkk)RIP140-8:FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL(SEQ ID NO:63);lll)RIP140-9:RESKSFNVLKQLLLSENCVRD(SEQ ID NO:64);mmm)PRIC285-1:ELNADDAILRELLDESQKVMV(SEQ ID NO:65);nnn)PRIC285-2:YENLPPAALRKLLRAEPERYR(SEQ ID NO:66);ooo)PRIC285-3:MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG(SEQ ID NO:67);ppp)PRIC285-4:SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP(SEQ ID NO:68);以及qqq)PRIC285-5:PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP(SEQ ID NO:69)。在一些情况下:i)第一调节结构域和第二调节结构域衍生自4-1BB;ii)二聚化对的第一成员和第二成员是PPARγ和SRC3;并且ii)信号传导结构域包含ITAM。在一些情况下,特异性结合对的第一成员是单链Fv。在一些情况下,特异性结合对的第一成员结合存在于细胞上、固体表面或脂质双层上的表位。在一些情况下,所述细胞是癌细胞。在一些情况下,细胞内信号传导结构域是细胞内抑制性结构域。在一些情况下,细胞内抑制性结构域衍生自选自由以下组成的组的蛋白质:PD-1、CTLA4、HPK1、SHP1、SHP2、Sts1和Csk。

[0013] 本公开提供了异二聚体的条件阻遏的合成免疫细胞受体(ICR),其包含:合成刺激性ICR,其包含与所述合成刺激性ICR连接的二聚化对的第一成员;和合成ICR阻遏因子,其包含与细胞内抑制性结构域连接的二聚化对的第二成员,其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD),并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子,或其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子,并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD,其中所述合成刺激性ICR和所述合成ICR阻遏因子在诱导所述LBD与所述共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。在一些情况下,合成刺激性ICR包含细胞内共刺激结构域。在一些情况下,细胞内共刺激结构域选自由以下组成的组:4-1BB(CD137)、CD28、ICOS、OX-40、BTLA、CD27、CD30、GITR和HVEM。在一些情况下,二聚化对的第一成员在细胞内与合成刺激性ICR连接,并且二聚化对的第二成员在细胞内与细胞内抑制性结构域连接。在一些情况下,合成ICR阻遏因子还包含跨膜结构域。在一些情况下,二聚化对的第二成员在细胞内与跨膜结构域连接。在一些情况下,二聚化对的第二成员在细胞外并且通过跨膜结构域与细胞内抑制性结构域连接。在一些情况下,刺激性ICR结合可溶性抗原。在一些情况下,刺激性ICR结合细胞表面抗原。在一些情况下,细胞内抑制性结构域是衍生自选自由以下组成的组的蛋白质的抑制性结构域:PD-1、CTLA4、HPK1、SHP1、SHP2、Sts1和Csk。在一些情况下,合成刺激性ICR包含选自由以下组成的组的细胞内信号传导结构域:CD3-ζ信号传导结构域、ZAP70信号传导结构域和免疫受体酪氨酸基活化基序(ITAM)。在一些情况下,二聚化对的核激素结合成员的LBD是选自以下的核激素受体的LBD:雌激素受体、蜕皮激素受体、PPARγ受体、糖皮质激素受体、雄激素受体、甲状腺激素受体、盐皮质激素受体、孕酮受体、维生素D受体、PPARβ受体、PPARα受体、孕烷X受体、肝X受体、法尼醇X受体、类视黄醇X受体、RAR相关孤儿受体和视黄酸受体。在一些情况

下，核激素受体的共调节因子选自SRC1、GRIP1、AIB1、PGC1a、PGC1b、PRC、TRAP220、ASC2、CBP、P300、CIA、ARA70、TIF1、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、N-CoR、SMRT、RIP140和PRIC285。在一些情况下，核激素受体的共调节因子选自：a)SRC1：CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS(SEQ ID NO:1)；b)SRC1-2:SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:2)；c)SRC3-1:ESKGHKKLLQLLTCSSDDR(SEQ ID NO:3)；d)SRC3:PKKENNALLRYLLDRDDPSDV(SEQ ID NO:4)；e)PGC-1:AEEPSLLKKLLLAPANT(SEQ ID NO:5)；f)PGC1a:QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:6)；g)TRAP220-1:SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:7)；h)NCoR(2051-2075):GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF(SEQ ID NO:8)；i)NR0B1:PRQGSILYSMLTSAKQT(SEQ ID NO:9)；j)NRIP1:AANNSLLLHLLKSQTIP(SEQ ID NO:10)；k)TIF2:PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:11)；l)CoRNR盒:DAFQLRQLILRGLQDD(SEQ ID NO:12)；m)αβV:SPGSREWFKDMLS(SEQ ID NO:13)；n)TRAP220-2:GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:14)；o)EA2:SSKGVLWRMLAEPVSR(SEQ ID NO:15)；p)TA1:SRTLQLDWGTLYWSR(SEQ ID NO:16)；q)EAB1:SSNHQSSRLIELLSR(SEQ ID NO:17)；r)SRC2:LKEKHKILHRLLQDSSSPV(SEQ ID NO:18)；s)SRC1-3:QAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:19)；t)SRC1-1:KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL(SEQ ID NO:20)；u)SRC1-2:SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:21)；v)SRC1-3:KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR(SEQ ID NO:22)；w)SRC1-4a:PQAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:23)；x)SRC1-4b:PQAQQKSLRQQLLTE(SEQ ID NO:24)；y)GRIP1-1:HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME(SEQ ID NO:25)；z)GRIP1-2:SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD(SEQ ID NO:26)；aa)GRIP1-3:PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:27)；bb)AIB1-1:LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG(SEQ ID NO:28)；cc)AIB1-2:LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE(SEQ ID NO:29)；dd)AIB1-3:KKKENNALLRYLLDRDDPSDA(SEQ ID NO:30)；ee)PGC1a:QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:31)；ff)PGC1b:PEVDELSLLQKLLLATSYPTS(SEQ ID NO:32)；gg)PRC:VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE(SEQ ID NO:33)；hh)TRAP220-1:SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:34)；ii)TRAP220-2:GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:35)；jj)ASC2-1:DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH(SEQ ID NO:36)；kk)ASC2-2:AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV(SEQ ID NO:37)；ll)CBP-1:DAASKHKQLSELLRGGSGSSI(SEQ ID NO:38)；mm)CBP-2:KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR(SEQ ID NO:39)；nn)P300:DAASKHKQLSELLRSGSSPNL(SEQ ID NO:40)；oo)CIA:GHPPAIQSLINLLADNRYLTA(SEQ ID NO:41)；pp)ARA70-1:TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH(SEQ ID NO:42)；qq)ARA70-2:GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW(SEQ ID NO:43)；rr)TIF1:NANYPRSILTSLLLNSSQSST(SEQ ID NO:44)；ss)NSD1:IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD(SEQ ID NO:45)；tt)SMAP:ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT(SEQ ID NO:46)；uu)Tip60:VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH(SEQ ID NO:47)；vv)ERAP140:HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP(SEQ ID NO:48)；ww)Nix1:ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL(SEQ ID NO:49)；xx)LCoR:AATTQNPVLSKLLMADQDSPL(SEQ ID NO:50)；yy)CoRNR1(N-CoR):MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV(SEQ ID NO:51)；zz)CoRNR2(N-CoR):NLGLEDIIRKALMG(SEQ ID NO:52)；aaa)CoRNR1(SMRT):APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP(SEQ ID NO:53)；bbb)CoRNR2(SMRT):NMGLEAIIRKALMG(SEQ ID NO:54)；ccc)RIP140-C:RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA(SEQ ID NO:55)；ddd)RIP140-1:QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS(SEQ ID NO:56)；eee)RIP140-2:KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ(SEQ ID NO:57)；fff)RIP140-3:

CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ(SEQ ID NO:58);ggg)RIP140-4:KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ(SEQ ID NO:59);hhh)RIP140-5:KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP(SEQ ID NO:60);iii)RIP140-6:NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV(SEQ ID NO:61);jjj)RIP140-7:NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV(SEQ ID NO:62);kkk)RIP140-8:FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL(SEQ ID NO:63);lll)RIP140-9:RESKSFNVLKQLLLSENCVRD(SEQ ID NO:64);mmm)PRIC285-1:ELNADDAILRELLDESQKVMV(SEQ ID NO:65);nnn)PRIC285-2:YENLPPAALRKLLRAEPERYR(SEQ ID NO:66);ooo)PRIC285-3:MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG(SEQ ID NO:67);ppp)PRIC285-4:SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP(SEQ ID NO:68);以及qqq)PRIC285-5:PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP(SEQ ID NO:69)。在一些情况下，合成刺激性ICR是合成的嵌合抗原受体(CAR)或其部分。在一些情况下，合成刺激性ICR是合成的T细胞受体(TCR)或其部分。

[0014] 本公开提供了异二聚体的条件阻遏的合成嵌合抗原受体(CAR)，其包含：a)合成刺激性CAR，其包含：i)细胞外识别结构域；ii)与细胞外识别结构域连接的跨膜结构域；iii)与跨膜结构域连接的二聚化对的第一成员；和iv)细胞内刺激结构域；以及b)合成CAR阻遏因子，其包含：i)二聚化对的第二成员；和ii)与二聚化对的第二成员连接的细胞内抑制性结构域，其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD)，并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子，或其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子，并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD；并且其中所述合成刺激性CAR和所述合成CAR阻遏因子在诱导所述LBD与所述共调节因子结合的配体的存在下进行二聚化。在一些情况下，合成CAR阻遏因子还包含与二聚化对的第二成员、细胞内抑制性结构域或二者连接的跨膜结构域。在一些情况下，二聚化对的核激素结合成员的LBD是选自以下的核激素受体的LBD：雌激素受体、蜕皮激素受体、PPARγ受体、糖皮质激素受体、雄激素受体、甲状腺激素受体、盐皮质激素受体、孕酮受体、维生素D受体、PPARβ受体、PPARα受体、孕烷X受体、肝X受体、法尼醇X受体、类视黄醇X受体、RAR相关孤儿受体和视黄酸受体。在一些情况下，核激素受体的共调节因子选自SRC1、GRIP1、AIB1、PGC1a、PGC1b、PRC、TRAP220、ASC2、CBP、P300、CIA、ARA70、TIF1、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、N-CoR、SMRT、RIP140和PRIC285。在一些情况下，核激素受体的共调节因子选自：a)SRC1:CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS(SEQ ID NO:1);b)SRC1-2:SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:2);c)SRC3-1:ESKGHKKLLQLLTCSSDDR(SEQ ID NO:3);d)SRC3:PKKENNALLRYLLDRDDPSDV(SEQ ID NO:4);e)PGC-1:AEEPSLLKKLLLAPANT(SEQ ID NO:5);f)PGC1a:QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:6);g)TRAP220-1:SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:7);h)NCoR(2051-2075):GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF(SEQ ID NO:8);i)NROB1:PRQGSILYSMLTSAKQT(SEQ ID NO:9);j)NRIP1:AANNSLLLHLLKSQTIP(SEQ ID NO:10);k)TIF2:PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:11);l)CoRNR盒:DAFQLRQLILRGLQDD(SEQ ID NO:12);m)αβV:SPGSREWFKDMLS(SEQ ID NO:13);n)TRAP220-2:GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:14);o)EA2:SSKGVLWRMLAEPVSR(SEQ ID NO:15);p)TA1:SRTLQLDWGTLYWSR(SEQ ID NO:16);q)EAB1:SSNHQSSRLIELLSR(SEQ ID NO:17);r)SRC2:LKEKHKILHRLLQDSSSPV(SEQ ID NO:18);s)SRC1-3:QAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:19);t)SRC1-1:KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL(SEQ ID NO:20);u)SRC1-2:SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:21);v)SRC1-3:KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR(SEQ ID NO:22);w)SRC1-4a:PQAQQKSLLQQLLTE

(SEQ ID NO:23)；x)SRC1-4b:PQAQQKSLRQQLLTE(SEQ ID NO:24)；y)GRIP1-1:HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME(SEQ ID NO:25)；z)GRIP1-2:SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD(SEQ ID NO:26)；aa)GRIP1-3:PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:27)；bb)AIB1-1:LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG(SEQ ID NO:28)；cc)AIB1-2:LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE(SEQ ID NO:29)；dd)AIB1-3:KKKENNALLRYLLDRDDPSDA(SEQ ID NO:30)；ee)PGC1a:QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:31)；ff)PGC1b:PEVDELSLLQKLLLATSYPTS(SEQ ID NO:32)；gg)PRC:VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE(SEQ ID NO:33)；hh)TRAP220-1:SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:34)；ii)TRAP220-2:GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:35)；jj)ASC2-1:DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH(SEQ ID NO:36)；kk)ASC2-2:AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV(SEQ ID NO:37)；ll)CBP-1:DAASKHKQLSELLRGGSGSSI(SEQ ID NO:38)；mm)CBP-2:KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR(SEQ ID NO:39)；nn)P300:DAASKHKQLSELLRSGSSPNL(SEQ ID NO:40)；oo)CIA:GHPPAIQSLINLLADNRYLTA(SEQ ID NO:41)；pp)ARA70-1:TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH(SEQ ID NO:42)；qq)ARA70-2:GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW(SEQ ID NO:43)；rr)TIF1:NANYPRSILTSLLLNSSQSST(SEQ ID NO:44)；ss)NSD1:IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD(SEQ ID NO:45)；tt)SMAP:ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT(SEQ ID NO:46)；uu)Tip60:VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH(SEQ ID NO:47)；vv)ERAP140:HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP(SEQ ID NO:48)；ww)Nix1:ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL(SEQ ID NO:49)；xx)LCoR:AATTQNPVLSKLLMADQDSPL(SEQ ID NO:50)；yy)CoRNR1(N-CoR):MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV(SEQ ID NO:51)；zz)CoRNR2(N-CoR):NLGLEDIIRKALMG(SEQ ID NO:52)；aaa)CoRNR1(SMRT):APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP(SEQ ID NO:53)；bbb)CoRNR2(SMRT):NMGLEAIIRKALMG(SEQ ID NO:54)；ccc)RIP140-C:RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA(SEQ ID NO:55)；ddd)RIP140-1:QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS(SEQ ID NO:56)；eee)RIP140-2:KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ(SEQ ID NO:57)；fff)RIP140-3:CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ(SEQ ID NO:58)；ggg)RIP140-4:KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ(SEQ ID NO:59)；hhh)RIP140-5:KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP(SEQ ID NO:60)；iii)RIP140-6:NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV(SEQ ID NO:61)；jjj)RIP140-7:NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV(SEQ ID NO:62)；kkk)RIP140-8:FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL(SEQ ID NO:63)；lll)RIP140-9:RESKSFNVLKQLLLSENCVRD(SEQ ID NO:64)；mmm)PRIC285-1:ELNADDAILRELLDESQKVMV(SEQ ID NO:65)；nnn)PRIC285-2:YENLPPAALRKLLRAEPERYR(SEQ ID NO:66)；ooo)PRIC285-3:MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG(SEQ ID NO:67)；ppp)PRIC285-4:SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP(SEQ ID NO:68)；以及qqq)PRIC285-5:PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP(SEQ ID NO:69)。

[0015] 本公开提供了异二聚体的条件阻遏的合成T细胞受体(TCR)，其包含：a)合成刺激性TCR，其包含：i)跨膜结构域；ii)与跨膜结构域连接的二聚化对的第一成员；iii)包含至少一个TCRα或β链的经工程化的TCR多肽；其中所述至少一个TCR α或β链与所述跨膜结构域或所述二聚化对的第一成员连接；以及b)合成TCR阻遏因子，其包含：i)二聚化对的第二成员；和ii)与二聚化对的第二成员连接的细胞内抑制性结构域，其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD)，并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子，或其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子，并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD；并且其中所述合成刺激性TCR和所述

合成TCR阻遏因子在诱导所述LBD与所述共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。在一些情况下，合成TCR阻遏因子还包含与二聚化对的第二成员、细胞内抑制性结构域或二者连接的跨膜结构域。在一些情况下，经工程化的TCR多肽还包含TCRγ链。在一些情况下，二聚化对的核激素结合成员的LBD是选自以下的核激素受体的LBD：雌激素受体、蜕皮激素受体、PPARγ受体、糖皮质激素受体、雄激素受体、甲状腺激素受体、盐皮质激素受体、孕酮受体、维生素D受体、PPARβ受体、PPARα受体、孕烷X受体、肝X受体、法尼醇X受体、类视黄醇X受体、RAR相关孤儿受体和视黄酸受体。在一些情况下，核激素受体的共调节因子选自SRC1、GRIP1、AIB1、PGC1a、PGC1b、PRC、TRAP220、ASC2、CBP、P300、CIA、ARA70、TIF1、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、N-CoR、SMRT、RIP140和PRIC285。在一些情况下，核激素受体的共调节因子选自：a)SRC1：CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS(SEQ ID NO:1)；b)SRC1-2：SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:2)；c)SRC3-1：ESKGHKKLLQLLTCSSDDR(SEQ ID NO:3)；d)SRC3：PKKENNALLRYLLDRDDPSDV(SEQ ID NO:4)；e)PGC-1：AEEPSLLKKLLLAPANT(SEQ ID NO:5)；f)PGC1a：QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:6)；g)TRAP220-1：SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:7)；h)NCoR(2051-2075)：GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF(SEQ ID NO:8)；i)NROB1：PRQGSILYSMLTSAKQT(SEQ ID NO:9)；j)NRIP1：AANNSLLLHLLKSQTIP(SEQ ID NO:10)；k)TIF2：PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:11)；l)CoRNR盒：DAFQLRQLILRGLQDD(SEQ ID NO:12)；m)αβV：SPGSREWFKDMLS(SEQ ID NO:13)；n)TRAP220-2：GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:14)；o)EA2：SSKGVLWRMLAEPVSR(SEQ ID NO:15)；p)TA1：SRTLQLDWGTLYWSR(SEQ ID NO:16)；q)EAB1：SSNHQSSRLIELLSR(SEQ ID NO:17)；r)SRC2：LKEKHKILHRLLQDSSSPV(SEQ ID NO:18)；s)SRC1-3：QAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:19)；t)SRC1-1：KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL(SEQ ID NO:20)；u)SRC1-2：SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:21)；v)SRC1-3：KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR(SEQ ID NO:22)；w)SRC1-4a：PQAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:23)；x)SRC1-4b：PQAQQKSLRQQLLTE(SEQ ID NO:24)；y)GRIP1-1：HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME(SEQ ID NO:25)；z)GRIP1-2：SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD(SEQ ID NO:26)；aa)GRIP1-3：PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:27)；bb)AIB1-1：LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG(SEQ ID NO:28)；cc)AIB1-2：LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE(SEQ ID NO:29)；dd)AIB1-3：KKKENNALLRYLLDRDDPSDA(SEQ ID NO:30)；ee)PGC1a：QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:31)；ff)PGC1b：PEVDELSLLQKLLLATSYPTS(SEQ ID NO:32)；gg)PRC：VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE(SEQ ID NO:33)；hh)TRAP220-1：SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:34)；ii)TRAP220-2：GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:35)；jj)ASC2-1：DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH(SEQ ID NO:36)；kk)ASC2-2：AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV(SEQ ID NO:37)；ll)CBP-1：DAASKHKQLSELLRGGSGSSI(SEQ ID NO:38)；mm)CBP-2：KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR(SEQ ID NO:39)；nn)P300：DAASKHKQLSELLRSGSSPNL(SEQ ID NO:40)；oo)CIA：GHPPAIQSLINLLADNRYLTA(SEQ ID NO:41)；pp)ARA70-1：TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH(SEQ ID NO:42)；qq)ARA70-2：GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW(SEQ ID NO:43)；rr)TIF1：NANYPRSILTSLLLNSSQSST(SEQ ID NO:44)；ss)NSD1：IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD(SEQ ID NO:45)；tt)SMAP：ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT(SEQ ID NO:46)；uu)Tip60：VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH(SEQ ID NO:47)；vv)ERAP140：HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP(SEQ ID NO:48)；ww)Nix1：ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL(SEQ ID NO:

49)；xx)LCoR：AATTQNPVLSKLLMADQDSPL(SEQ ID NO:50)；yy)CoRNR1(N-CoR)：MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV(SEQ ID NO:51)；zz)CoRNR2(N-CoR)：NLGLEDIIRKALMG(SEQ ID NO:52)；aaa)CoRNR1(SMRT)：APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP(SEQ ID NO:53)；bbb)CoRNR2(SMRT)：NMGLEAIIRKALMG(SEQ ID NO:54)；ccc)RIP140-C：RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA(SEQ ID NO:55)；ddd)RIP140-1：QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS(SEQ ID NO:56)；eee)RIP140-2：KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ(SEQ ID NO:57)；fff)RIP140-3：CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ(SEQ ID NO:58)；ggg)RIP140-4：KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ(SEQ ID NO:59)；hhh)RIP140-5：KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP(SEQ ID NO:60)；iii)RIP140-6：NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV(SEQ ID NO:61)；jjj)RIP140-7：NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV(SEQ ID NO:62)；kkk)RIP140-8：FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL(SEQ ID NO:63)；lll)RIP140-9：RESKSFNVLKQLLLSENCVRD(SEQ ID NO:64)；mmm)PRIC285-1：ELNADDAILRELLDESQKVMV(SEQ ID NO:65)；nnn)PRIC285-2：YENLPPAALRKLLRAEPERYR(SEQ ID NO:66)；ooo)PRIC285-3：MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG(SEQ ID NO:67)；ppp)PRIC285-4：SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP(SEQ ID NO:68)；以及qqq)PRIC285-5：PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP(SEQ ID NO:69)。

[0016] 本发明提供异二聚体的有条件活性的嵌合抗原受体(CAR)，其包含：a)第一多肽，其包含：i)特异性结合对的第一成员；ii)第一调节结构域；iii)二聚化对的第一成员；和iv)插置于特异性结合对的第一成员与第一调节结构域之间的跨膜结构域；和b)第二多肽，其包含：i)跨膜结构域；ii)第二调节结构域；iii)二聚化对的第二成员；和iv)细胞内信号传导结构域；或者包含：a)第一多肽，其包含：i)特异性结合对的第一成员；ii)调节结构域；iii)二聚化对的第一成员；iv)插置于特异性结合对的第一成员和调节结构域之间的跨膜结构域；和b)第二多肽，其包含：i)二聚化对的第二成员；和ii)细胞内信号传导结构域，其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD)，并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子，或者其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子，并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD，其中所述第一多肽和所述第二多肽在诱导所述LBD与所述共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。在一些情况下，第一多肽包含插置于特异性结合对的第一成员与跨膜结构域之间的铰链区。在一些情况下，特异性结合对的第一成员是抗体或抗体片段、配体或受体。在一些情况下，铰链区是免疫球蛋白IgG铰链区或衍生自CD8的铰链。在一些情况下，第一调节结构域和第二调节结构域选自4-1BB(CD137)、CD28、ICOS、BTLA、OX-40、CD27、CD30、GITR、HVEM、DAP10、DAP12和CD28。在一些情况下，细胞内信号传导结构域选自ZAP70和CD3-ζ。在一些情况下，细胞内信号传导结构域包含免疫受体酪氨酸基活化基序(ITAM)。在一些情况下，二聚化对的核激素结合成员的LBD是选自以下的核激素受体的LBD：雌激素受体、蜕皮激素受体、PPARγ受体、糖皮质激素受体、雄激素受体、甲状腺激素受体、盐皮质激素受体、孕酮受体、维生素D受体、PPARβ受体、PPARα受体、孕烷X受体、肝X受体、法尼醇X受体、类视黄醇X受体、RAR相关孤儿受体和视黄酸受体。在一些情况下，二聚化对的核激素结合成员的LBD是选自以下的核激素受体的LBD：雌激素受体、蜕皮激素受体、PPARγ受体、糖皮质激素受体、雄激素受体、甲状腺激素受体、盐皮质激素受体、孕酮受体、维生素D受体、PPARβ受体、PPARα受体、孕烷X受体、肝X受体、法尼醇X受体、类视黄醇X受体、RAR相关孤儿受体和视黄酸受体。在一些情况下，核激素受体的共调节因子选自SRC1、GRIP1、AIB1、PGC1a、PGC1b、PRC、

TRAP220、ASC2、CBP、P300、CIA、ARA70、TIF1、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、N-CoR、SMRT、RIP140和PRIC285。在一些情况下，核激素受体的共调节因子选自：a)SRC1：CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS(SEQ ID NO:1)；b)SRC1-2:SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:2)；c)SRC3-1:ESKGHKKLLQLLTCSSDDR(SEQ ID NO:3)；d)SRC3:PKKENNALLRYLLDRDDPSDV(SEQ ID NO:4)；e)PGC-1:AEEPSLLKKLLLAPANT(SEQ ID NO:5)；f)PGC1a:QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:6)；g)TRAP220-1:SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:7)；h)NCoR(2051-2075):GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF(SEQ ID NO:8)；i)NR0B1:PRQGSILYSMLTSAKQT(SEQ ID NO:9)；j)NRIP1:AANNSLLLHLLKSQTIP(SEQ ID NO:10)；k)TIF2:PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:11)；l)CoRNR盒:DAFQLRQLILRGLQDD(SEQ ID NO:12)；m)αβV:SPGSREWFKDMLS(SEQ ID NO:13)；n)TRAP220-2:GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:14)；o)EA2:SSKGVLWRMLAEPVSR(SEQ ID NO:15)；p)TA1:SRTLQLDWGTLYWSR(SEQ ID NO:16)；q)EAB1:SSNHQSSRLIELLSR(SEQ ID NO:17)；r)SRC2:LKEKHKILHRLLQDSSSPV(SEQ ID NO:18)；s)SRC1-3:QAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:19)；t)SRC1-1:KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL(SEQ ID NO:20)；u)SRC1-2:SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:21)；v)SRC1-3:KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR(SEQ ID NO:22)；w)SRC1-4a:PQAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:23)；x)SRC1-4b:PQAQQKSLRQQLLTE(SEQ ID NO:24)；y)GRIP1-1:HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME(SEQ ID NO:25)；z)GRIP1-2:SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD(SEQ ID NO:26)；aa)GRIP1-3:PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:27)；bb)AIB1-1:LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG(SEQ ID NO:28)；cc)AIB1-2:LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE(SEQ ID NO:29)；dd)AIB1-3:KKKENNALLRYLLDRDDPSDA(SEQ ID NO:30)；ee)PGC1a:QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:31)；ff)PGC1b:PEVDELSLLQKLLLATSYPTS(SEQ ID NO:32)；gg)PRC:VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE(SEQ ID NO:33)；hh)TRAP220-1:SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:34)；ii)TRAP220-2:GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF(SEQ ID NO:35)；jj)ASC2-1:DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH(SEQ ID NO:36)；kk)ASC2-2:AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV(SEQ ID NO:37)；ll)CBP-1:DAASKHKQLSELLRGGSGSSI(SEQ ID NO:38)；mm)CBP-2:KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR(SEQ ID NO:39)；nn)P300:DAASKHKQLSELLRSGSSPNL(SEQ ID NO:40)；oo)CIA:GHPPAIQSLINLLADNRYLTA(SEQ ID NO:41)；pp)ARA70-1:TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH(SEQ ID NO:42)；qq)ARA70-2:GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW(SEQ ID NO:43)；rr)TIF1:NANYPRSILTSLLLNSSQSST(SEQ ID NO:44)；ss)NSD1:IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD(SEQ ID NO:45)；tt)SMAP:ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT(SEQ ID NO:46)；uu)Tip60:VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH(SEQ ID NO:47)；vv)ERAP140:HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP(SEQ ID NO:48)；ww)Nix1:ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL(SEQ ID NO:49)；xx)LCoR:AATTQNPVLSKLLMADQDSPL(SEQ ID NO:50)；yy)CoRNR1(N-CoR):MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV(SEQ ID NO:51)；zz)CoRNR2(N-CoR):NLGLEDIIRKALMG(SEQ ID NO:52)；aaa)CoRNR1(SMRT):APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP(SEQ ID NO:53)；bbb)CoRNR2(SMRT):NMGLEAIIRKALMG(SEQ ID NO:54)；ccc)RIP140-C:RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA(SEQ ID NO:55)；ddd)RIP140-1:QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS(SEQ ID NO:56)；eee)RIP140-2:KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ(SEQ ID NO:57)；fff)RIP140-3:CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ(SEQ ID NO:58)；ggg)RIP140-4:KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ(SEQ ID

NO:59)；hhh)RIP140-5:KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP(SEQ ID NO:60)；iii)RIP140-6:NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV(SEQ ID NO:61)；jjj)RIP140-7:NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV(SEQ ID NO:62)；kkk)RIP140-8:FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL(SEQ ID NO:63)；lll)RIP140-9:RESKSFNVLKQLLLSENCVRD(SEQ ID NO:64)；mmm)PRIC285-1:ELNADDAILRELLDESQKVMV(SEQ ID NO:65)；nnn)PRIC285-2:YENLPPAALRKLLRAEPERYR(SEQ ID NO:66)；ooo)PRIC285-3:MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG(SEQ ID NO:67)；ppp)PRIC285-4:SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP(SEQ ID NO:68)；以及qqq)PRIC285-5:PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP(SEQ ID NO:69)。在一些情况下，特异性结合对的第一成员是单链Fv。在一些情况下，特异性结合对的第一成员结合存在于细胞上、固体表面或脂质双层上的表位。在一些情况下，所述细胞是癌细胞。

[0017] 本公开提供了经遗传修饰以产生如上文或本文其他地方所述的异二聚体的有条件活性的多肽或受体的哺乳动物细胞。在一些情况下，所述细胞是干细胞、祖细胞或者衍生自干细胞或祖细胞的细胞。在一些情况下，所述细胞是T淋巴细胞或NK细胞。

[0018] 本公开提供了核酸，其包含编码如上文或本文其他地方所述的异二聚体的有条件活性的受体或多肽的核苷酸序列。在一些情况下，所述核苷酸序列可操作地连接至启动子。在一些情况下，所述启动子为诱导型启动子。在一些情况下，所述启动子为细胞型特异性启动子或组织特异性启动子。在一些情况下，所述启动子为T淋巴细胞特异性启动子或NK细胞特异性启动子。在一些情况下，所述核酸是体外转录的RNA。本公开提供了包含核酸的重组表达载体。在一些情况下，所述重组表达载体是病毒载体，例如慢病毒载体、逆转录病毒载体或腺相关病毒载体。

[0019] 本公开提供了调节真核细胞活性的方法，所述方法包括：a)在真核细胞中表达如上文或本文其他地方所述的异二聚体的有条件活性的多肽或受体；和b)使细胞与配体接触。

[0020] 本公开提供了调节T淋巴细胞活性的方法，所述方法包括使T淋巴细胞与二聚化剂和特异性结合对的第二成员接触，其中所述T淋巴细胞经遗传修饰以产生如上文或本文其他地方所述的异二聚体的有条件活性的受体，并且其中在二聚化剂和特异性结合对的第二成员的存在下，异二聚体的有条件活性的受体二聚化并调节T淋巴细胞的活性，从而产生调节的T淋巴细胞。在一些情况下，特异性结合对的第二成员是抗原。在一些情况下，所述接触发生在体内。在一些情况下，T淋巴细胞被活化，从而产生活化的T淋巴细胞。在一些情况下，活化的T淋巴细胞介导靶细胞的杀伤。在一些情况下，活化的T淋巴细胞产生IL-2和/或IFN-γ。在一些情况下，所述靶细胞是癌细胞。

[0021] 本公开提供了制造权利要求66-68中任一项所述的细胞的方法，所述方法包括用表达载体遗传修饰哺乳动物细胞，所述表达载体包含编码如上文或本文其他地方所述的异二聚体的有条件活性的受体或多肽的核苷酸序列，或者用RNA遗传修饰哺乳动物细胞，所述RNA包含编码如上文或本文其他地方所述的异二聚体的有条件活性的受体或多肽的核苷酸序列。在一些情况下，所述遗传修饰是离体进行的。在一些情况下，所述细胞是T淋巴细胞、干细胞、NK细胞、祖细胞、衍生自干细胞的细胞或衍生自祖细胞的细胞。

[0022] 本公开提供了治疗个体中的癌症的方法，所述方法包括：i)用表达载体对从个体获得的T淋巴细胞进行遗传修饰，所述表达载体包含编码如上文或本文其他地方所述的异二聚体的有条件活性的嵌合抗原受体(CAR)的核苷酸序列，其中所述异二聚体的有条件活

性的CAR的抗原结合结构域对个体癌细胞上的表位是特异性的，并且其中所述遗传修饰是离体进行的；ii)将遗传修饰的T淋巴细胞引入个体；和iii)向个体施用有效量的二聚化剂，其中所述二聚化剂诱导异二聚体的有条件活性的受体的二聚化，其中所述二聚化提供遗传修饰的T淋巴细胞的活化和癌细胞的杀伤，从而治疗癌症。在一些情况下，二聚化剂是核激素，其结合核激素受体的LBD和共调节因子。

[0023] 本公开提供了调节宿主细胞活性的方法，所述方法包括使宿主细胞与二聚化剂和特异性结合对的第二成员接触，其中所述T淋巴细胞经遗传修饰以产生如上文或本文其他地方所述的异二聚体的有条件活性的受体，并且其中在二聚化剂和特异性结合对的第二成员的存在下，异二聚体的有条件活性的受体二聚化并调节宿主细胞的至少一种活性。在一些情况下，所述活性是增殖、细胞存活、细胞凋亡、基因表达或免疫活化。在一些情况下，特异性结合对的第二成员是抗原。

附图说明

[0024] 图1A-1F示出了盐皮质激素受体(MR)的氨基酸序列。图1A：全长MR氨基酸序列；图1B-1E：MR的配体结合结构域(LBD)的氨基酸序列；图1F：各种物种的MR的LBD的多重序列比对。(SEQ ID NO:70-84)。

[0025] 图2A-2I示出了雄激素受体(AR)的氨基酸序列。图2A：全长AR氨基酸序列；图2B-2I：AR的LBD的氨基酸序列。(SEQ ID NO:85-93)。

[0026] 图3A-3D示出了孕酮受体(PR)的氨基酸序列。图3A：全长PR氨基酸序列；图3B-3C：PR的LBD的氨基酸序列；图3D：各种物种的PR的LBD的多重序列比对。(SEQ ID NO:94-103)。

[0027] 图4A-4D示出了甲状腺激素受体β(TRβ)的氨基酸序列。图3A：全长PR氨基酸序列；图3B-3C：TRβ的LBD的氨基酸序列；图3D：各种物种的TRβ的LBD的多重序列比对。(SEQ ID NO:104-118)。

[0028] 图5A-5H示出了雌激素受体α(ERα)的氨基酸序列。图5A：全长ERα氨基酸序列；图5B-5G：ERα的LBD的氨基酸序列；图5H：各种物种的ERα的LBD的多重序列比对。(SEQ ID NO:119-133)。

[0029] 图6A-6C示出了雌激素受体β(ERβ)的氨基酸序列。图6A：全长ERβ氨基酸序列；图6B：ERβ的LBD的氨基酸序列；图6C：各种物种的ERβ的LBD的多重序列比对。(SEQ ID NO:134-143)。

[0030] 图7A-7E描述了过氧化物酶体增殖物活化受体-γ(PPAR-γ)的氨基酸序列。图7A：全长PPAR-γ氨基酸序列；图7B-7D：PPAR-γ的LBD的氨基酸序列；图7E：各种物种的PPAR-γ的LBD的多重序列比对。(SEQ ID NO:144-157)。

[0031] 图8A-8C示出了糖皮质激素受体(GR)的氨基酸序列。图8A：全长GR氨基酸序列；图8B：GR的LBD的氨基酸序列；图8C：各种物种的GR的LBD的多重序列比对。(SEQ ID NO:158-166)。

[0032] 图9A-9C示出了维生素D受体(VDR)的氨基酸序列。图9A：全长VDR氨基酸序列；图9B：VDR的LBD的氨基酸序列；图9C：各种物种的VDR的LBD的多重序列比对。(SEQ ID NO:167-172)。

[0033] 图10A-10C示出了甲状腺激素受体α(TRα)的氨基酸序列。图10A：全长TRα氨基酸序

列;图10B:TRα的LBD的氨基酸序列;图10C:各种物种的TRα的LBD的多重序列比对。(SEQ ID NO:173-185)。

[0034] 图11A-11C示出了视黄酸受体β(RARβ)的氨基酸序列。图11A:全长RARβ氨基酸序列;图11B:RARβ的LBD的氨基酸序列;图11C:各种物种的RARβ的LBD的多重序列比对。(SEQ ID NO:186-196)。

[0035] 图12是打开开关的CAR的示意图,其特征在于核激素受体的配体结合结构域(LBD)、共调节肽和小分子作为三元异源二聚化模块。

[0036] 图13是基于PPARγ的打开开关的CAR构建体的示意图。

[0037] 图14示出了在罗格列酮二聚化剂(10微摩尔)的存在或不存在时,在与K562靶细胞(+/-CD19Ag,如图所示)共培养18小时后,打开开关的CAR+Jurkat细胞(用所示的慢病毒构建体转导)的IL-2细胞因子的产量。

[0038] 图15是基于雌激素受体α的打开开关的CAR构建体的示意图。

[0039] 图16A-16B示出了在小分子二聚化剂(4-羟基他莫昔芬或雷帕霉素类似物AP21967)的存在或不存在时,在与表达CD19或不相关抗原(“meso”)的K562靶细胞共培养24小时后,ER CAR+Jurkat细胞的CD69的上调。仅在表达CD19的K562细胞的存在下,ER CAR+Jurkat细胞中的CD69表达才会强烈地被4-羟基他莫昔芬(EC50～100nM)诱导。雷帕霉素CAR和死的雷帕霉素CAR分别作为阳性和阴性对照进行测试。死的雷帕霉素CAR在ITAM结构域中包含突变,使其不能发出信号。在图16B中从后到前呈现的数据系列是CD19抗原+4-羟基他莫昔芬10μM、1μM、100nM、10nM、1nM、0nM、meso抗原+10μM雷帕霉素以及meso抗原+0μM雷帕霉素类似物。

[0040] 图17提供了基于雌激素受体β的打开开关的CAR构建体的示意图。

[0041] 图18A-18B示出了在小分子二聚化剂(4-羟基他莫昔芬或雷帕霉素类似物)的存在或不存在时,在与表达CD19或不相关抗原(“meso”)的K562靶细胞共培养24小时后,测量的表达基于ER-β/CoRNR的打开开关的CAR的原代人T细胞的CD69的上调。CD69表达是以二聚化剂剂量依赖性方式进行诱导的。在图18B中从后到前呈现的数据系列是CD19抗原+4-羟基他莫昔芬10μM、1μM、100nM、10nM、1nM、0nM、meso抗原+10μM雷帕霉素以及meso抗原+0μM雷帕霉素类似物。

[0042] 图19提供了示出LBD、共调节因子和二聚化剂的各种可能组合的表格。

[0043] 图20A-20C示出了Lyn激酶(图20A)的氨基酸序列、Lyn激酶的N末端部分(图20B)和Lyn激酶的C末端部分(图20C)。(SEQ ID NO:197-199)

[0044] 图21提供了Fak激酶的氨基酸序列。(SEQ ID NO:200)

[0045] 图22A-22B示出了FXR的氨基酸序列(图22A)和FXR的LBD(图22B)。(SEQ ID NO:201-202)

[0046] 图23A-23B示出了LXRα的氨基酸序列(图23A)和LXRα的LBD(图23B)。(SEQ ID NO:203-204)

[0047] 图24A-24B示出了RORγ的氨基酸序列(图24A)和RORγ的LBD(图24B)。(SEQ ID NO:205-206)

[0048] 图25A-25B示出了RXRα的氨基酸序列(图25A)和RXRα的LBD(图25B)。(SEQ ID NO:207-208)

[0049] 图26A-26B示出了PXR的氨基酸序列(图26A)和PXR的LBD(图26B)。(SEQ ID NO:209-210)

[0050] 图27提供了表1(SEQ ID NO:211-278)。

[0051] 图28提供了酿脓链球菌(S.pyogenes)Cas9的氨基酸序列(SEQ ID NO:279)。

[0052] 图29-51B提供了各种共调节多肽的氨基酸序列(SEQ ID NO:280-302)。

[0053] 图52示出了表达CD19特异性ER-β/CoRNR打开开关的CAR的原代人CD8+ T细胞的靶细胞杀伤。

[0054] 图53提供了示例性IL-2家族受体的氨基酸序列(SEQ ID NO:303-313)。

[0055] 图54提供了示例性IL-3家族受体的氨基酸序列(SEQ ID NO:314-317)。

[0056] 图55提供了示例性IL-6家族受体的氨基酸序列(SEQ ID NO:318-326)。

[0057] 图56提供了示例性IL-12家族受体的氨基酸序列(SEQ ID NO:327-329)。

[0058] 图57提供了示例性催乳素家族受体的氨基酸序列(SEQ ID NO:330-334)。

[0059] 图58提供了示例性干扰素家族受体的氨基酸序列(SEQ ID NO:335-338)。

[0060] 图59提供了示例性IL-10家族受体的氨基酸序列(SEQ ID NO:339-345)。

[0061] 图60提供了示例性IL-17家族受体的氨基酸序列(SEQ ID NO:346-350)。

[0062] 图61提供了示例性免疫球蛋白样超家族受体的氨基酸序列(SEQ ID NO:351-361)。

[0063] 图62提供了示例性肿瘤坏死因子家族受体的氨基酸序列(SEQ ID NO:362-392)。

[0064] 图63提供了示例性趋化因子受体的氨基酸序列(SEQ ID NO:393-409)。

[0065] 图64提供了示例性TGF-β家族受体的氨基酸序列(SEQ ID NO:410-412)。

[0066] 图65提供了示例性受体酪氨酸激酶(RTK)的氨基酸序列(SEQ ID NO:413-469)。

[0067] 定义

[0068] 本文可互换使用的术语“多核苷酸”和“核酸”是指任何长度的核苷酸(核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸)的聚合形式。因此,此术语包括但不限于单链、双链或多链DNA或RNA,基因组DNA,cDNA,DNA-RNA杂合体或包含嘌呤碱基和嘧啶碱基或其他天然的、化学或生物化学修饰的、非天然的或衍生的核苷酸碱基的聚合物。

[0069] “可操作地连接”是指并置,其中所述组分处于容许其以其预期的方式起作用的关系中。例如,如果启动子影响其转录或表达,启动子就是可操作地连接至编码序列。

[0070] “载体”或“表达载体”为复制子,诸如质粒、噬菌体、病毒或粘粒,另一个DNA区段(即“插入物”)可附着至所述复制子以便在细胞中引起所附着的区段的复制。

[0071] 如本文所用,“异源的”意指分别天然(天然存在的)核酸或蛋白质中不存在的核苷酸或多肽序列。

[0072] 术语“抗体”和“免疫球蛋白”包括任何同种型的抗体或免疫球蛋白、保留对抗原的特异性结合的抗体片段(包括但不限于Fab、Fv、scFv和Fd片段)、嵌合抗体、人源化抗体、单链抗体(scAb)、单结构域抗体(dAb)、单结构域重链抗体、单结构域轻链抗体、双特异性抗体、多特异性抗体和包含抗体与非抗体蛋白质的抗原结合(在本文中也称为结合抗原)部分的融合蛋白。抗体可以例如用放射性同位素、产生可检测产物的酶、荧光蛋白等等可检测地标记。抗体还可以缀合至其他部分,例如特异性结合对的成员,例如生物素(生物素-抗生物素蛋白特异性结合对的成员)等等。抗体也可以结合到固体支持物,其包括但不限于聚苯乙

烯板或珠等等。所述术语还涵盖Fab',Fv,F(ab')$_2$,和/或保留对抗原的特异性结合的其他抗体片段,和单克隆抗体。如本文所用,单克隆抗体是由一组相同细胞产生的抗体,所有细胞都由单细胞通过重复的细胞复制产生。即,细胞的克隆只产生单个抗体种类。虽然可以使用杂交瘤生产技术产生单克隆抗体,但也可以使用本领域技术人员已知的其他生产方法(例如,衍生自抗体噬菌体展示文库的抗体)。抗体可以是一价或二价的。抗体可以是Ig单体,其是由四条多肽链组成的"Y形"分子:通过二硫键连接的两条重链和两条轻链。

[0073] 如本文所用,术语"人源化免疫球蛋白"是指包含不同来源的免疫球蛋白部分的免疫球蛋白,其中至少一个部分包含人类来源的氨基酸序列。例如,人源化抗体可以包含衍生自具有必需特异性的非人类(诸如小鼠)来源的免疫球蛋白的部分,以及衍生自人类来源的免疫球蛋白序列(例如嵌合免疫球蛋白),所述部分或序列通过常规技术(例如合成)化学连接在一起或使用基因工程技术制备成连续多肽(例如,可以表达编码嵌合抗体的蛋白质部分的DNA以产生连续多肽链)。人源化免疫球蛋白的另一个实例是含有一个或多个免疫球蛋白链的免疫球蛋白,其包含衍生自非人类来源的抗体的CDR和衍生自人类来源的轻链和/或重链的框架区(例如具有或不具有框架变化的CDR移植抗体)。术语人源化免疫球蛋白也涵盖嵌合或CDR移植单链抗体。参见例如Cabilly等,美国专利号4,816,567;Cabilly等,欧洲专利号0,125,023 B1;Boss等,美国专利号4,816,397;Boss等,欧洲专利号0,120,694 B1;Neuberger,M.S.等,WO 86/01533;Neuberger,M.S.等,欧洲专利号0,194,276 B1;Winter,美国专利号5,225,539;Winter,欧洲专利号0,239,400 B1;Padlan,E.A.等,欧洲专利申请号0,519,596 A1。关于单链抗体还参见Ladner等,美国专利号4,946,778;Huston,美国专利号5,476,786;和Bird,R.E.等,Science,242:423-426(1988))。

[0074] 如本文所用,术语"纳米抗体"(Nb)是指衍生自天然存在的重链抗体的最小抗原结合片段或单一可变结构域(V_{HH}),并且是本领域技术人员已知的。它们衍生自仅重链抗体,参见于骆驼科动物(Hamers-Casterman等,1993;Desmyter等,1996)。在"骆驼科动物"家族中发现了缺乏轻多肽链的免疫球蛋白。"骆驼科动物"包括旧大陆骆驼科动物(双峰骆驼(Camelus bactrianus)和单峰骆驼(Camelus dromedarius))和新大陆骆驼科动物(例如,羊驼(Llama paccos)、大羊驼(Llama glama)、原驼(Llama guanicoe)和小羊驼(Llama vicugna))。单一可变结构域重链抗体在本文中被称为纳米抗体或V_{HH}抗体。

[0075] "抗体片段"包含完整抗体的一部分,例如完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、F(ab')$_2$和Fv片段;双抗体;线性抗体(Zapata等,Protein Eng.8(10):1057-1062(1995));结构域抗体(dAb;Holt等(2003)Trends Biotechnol.21:484);单链抗体分子;和由抗体片段形成的多特异性抗体。木瓜蛋白酶消化抗体产生两个称为"Fab"片段的相同抗原结合片段,各自具有单个抗原结合位点和残余"Fc"片段,名称反映易于结晶的能力。胃蛋白酶处理产生F(ab')$_2$片段,其具有两个抗原组合位点并且仍然能够交联抗原。

[0076] "Fv"是含有完整的抗原识别和抗原结合位点的最小抗体片段。这个区由一个重链可变结构域与一个轻链可变结构域紧密、非共价缔合的二聚体组成。在此构型中,每个可变结构域的三个CDR相互作用以将抗原结合位点限定在V_H-V_L二聚体的表面上。六个CDR共同赋予抗体抗原结合特异性。然而,尽管单一可变结构域(或仅包含对抗原具有特异性的三个CDR的一半Fv)具有识别并结合抗原的能力,但是是以比整个结合位点更低的亲和力。

[0077] Fab片段也含有轻链的恒定域和重链的第一恒定域(CH_1)。Fab'片段因在重链CH_1结构域的羧基末端加入少量残基(包括一个或多个来自抗体铰链区的半胱氨酸)而不同于Fab'片段。Fab'-SH是本文中的Fab'的名称,其中恒定结构域的半胱氨酸残基携带游离的硫醇基。$F(ab')_2$抗体片段最初以之间具有铰链半胱氨酸的Fab'片段对形式产生。抗体片段的其他化学偶联也是已知的。

[0078] 来自任何脊椎动物物种的抗体(免疫球蛋白)的"轻链"可基于其恒定域的氨基酸序列指定为两种明显不同类型(称为κ和λ)中的一者。根据其重链的恒定结构域的氨基酸序列,可以将免疫球蛋白指定为不同的类别。存在五个主要的免疫球蛋白类别:IgA、IgD、IgE、IgG及IgM,并且这些类别中的若干个可进一步分成亚类(同种型),例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA和IgA2。亚类可进一步分为多种类型,例如IgG2a和IgG2b。

[0079] "单链Fv"或"sFv"或"scFv"抗体片段包含抗体的V_H和V_L结构域,其中这些结构域存在于单个多肽链中。在一些实施方案中,Fv多肽还包含在V_H结构域与V_L结构域之间的多肽接头,其使得sFv能够形成抗原结合所需的结构。关于sFv之综述,参见Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,第113卷,Rosenburg和Moore编,Springer-Verlag,New York,第269-315页(1994)。

[0080] 术语"双抗体"是指具有两个抗原结合位点的小抗体片段,所述片段包含在同一多肽链(V_H-V_L)中与轻链可变结构域(V_L)连接的重链可变结构域(V_H)。通过使用太短而不允许在相同链上的两个结构域之间配对的接头,迫使所述结构域与另一条链的互补结构域配对并产生两个抗原结合位点。双抗体更充分描述于例如EP 404,097;WO 93/11161和Hollinger等,(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448中。

[0081] 如本文所用,术语"铰链区"是指为侧接多肽区提供结构柔性和间隔的柔性多肽连接区(在本文中也称为"铰链"或"间隔子"),并且可以由天然多肽或合成多肽组成。衍生自免疫球蛋白(例如IgG1)的"铰链区"通常定义为从人IgG1的Glu216延伸至Pro230(Burton(1985)Molec.Immunol.,22:161-206)。其他IgG同种型的绞链区可通过在相同位置放置第一半胱氨酸残基和最后的半胱氨酸残基形成重链间二硫(S-S)键来与IgG1序列比对。铰链区可以是天然存在的或非天然存在的,其包括但不限于如美国专利号5,677,425中所述的改变铰链区。铰链区可以包括衍生自CH1结构域不同的类别或亚类的抗体的完整铰链区。术语"铰链区"还可以包括衍生自CD8和其他受体的区域,所述其他受体具有在侧接区提供柔性和间隔的类似功能。

[0082] 如本文使用,术语"亲和力"是指两种试剂(例如抗体和抗原)的可逆结合的平衡常数并且以解离常数(K_D)表示。亲和力可以比不相关的氨基酸序列的抗体的亲和力大至少1倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、10倍、至少20倍、至少30倍、至少40倍、至少50倍、至少60倍、至少70倍、至少80倍、至少90倍、至少100倍或至少1,000倍或更多。抗体对靶蛋白的亲和力可以为例如约100纳摩尔(nM)至约0.1nM、约100nM至约1皮摩尔(pM)或约100nM至约1飞摩尔(fM)或更多。如本文所用,术语"亲合力"是指在稀释之后,两种或更多种试剂的复合物对于解离的抗性。关于抗体和/或抗原结合片段的术语"免疫反应性"和"优先结合"在本文中可互换使用。

[0083] 术语"结合"是指归因于例如共价、静电、疏水性和离子和/或氢键相互作用(包括诸如盐桥和水桥的相互作用)的两个分子之间的直接缔合。在一些情况下,本公开的有条件

活性的异二聚体多肽的细胞外结构域中存在的特异性结合对的第一成员特异性地结合特异性结合对的第二成员。“特异性结合”是指以至少约10^{-7}M或更大(例如$5x10^{-7}$M、10^{-8}M、$5x10^{-8}$M和更大)的亲和力进行的结合。“非特异性结合”是指以小于约10^{-7}M的亲和力进行的结合,例如具有10^{-6}M、10^{-5}M、10^{-4}M的亲和力的结合。

[0084] 本文可互换使用的术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”是指具有任何长度的氨基酸的聚合形式,其可以包括遗传编码和非遗传编码的氨基酸、化学或生物化学修饰的或衍生的氨基酸以及具有修饰的肽主链的多肽。所述术语包括:融合蛋白,其包括但不限于具有异源氨基酸序列的融合蛋白,具有异源和同源前导序列、具有或不具有N末端甲硫氨酸残基的融合体;免疫标记蛋白;等等。

[0085] “分离的”多肽是已经鉴定并且与其天然环境的组分分离和/或从其天然环境的组分中回收的多肽。其天然环境的污染物组分是将干扰多肽的诊断或治疗用途的物质,并且可包括酶、激素和其他蛋白质性或非蛋白质性溶质。在一些实施方案中,多肽将:(1)被纯化至如通过劳立法(Lowry method)所测定的蛋白质的大于90重量%、大于95重量%或大于98重量%,例如大于99重量%;(2)被纯化至通过使用旋杯式测序仪足以获得N末端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度;或(3)通过使用考马斯蓝(Coomassie blue)或银染色法在还原或非还原条件下进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)被纯化至均质。分离的多肽包括重组细胞内的原位多肽,因为多肽的天然环境的至少一种组分将不存在。在一些情况下,分离的多肽将通过至少一个纯化步骤来制备。

[0086] 如本文所用,术语“模块”是指与一些功能(特别是生物学功能)相关联的连续多肽序列或其片段。

[0087] 本文可互换使用的术语“结构域”和“基序”是指具有一种或多种特定功能的结构化结构域和多肽的非结构化片段,尽管所述非结构化区段是非结构化的,但保留一种或多种特定功能。例如,结构化结构域可以涵盖但不限于折叠多肽中连续或不连续的多个氨基酸或其部分,其包含有助于多肽的特定功能的三维结构。在其他情况下,结构域可包括多肽的非结构化区段,其含有多个两个或更多个氨基酸或其部分并且维持展开的或无序的多肽的特定功能。此定义中还涵盖可以是无序或非结构化的结构域,但是其在与靶标或结合配偶体缔合时变得结构化或有序。本质上非结构化的结构域和本质上非结构化蛋白的结构域的非限制性实例描述于,例如,Dyson和Wright.Nature Reviews Molecular Cell Biology 6:197-208。

[0088] 本文可互换使用的术语“嵌合抗原受体”和“CAR”是指能够触发或抑制免疫细胞活化的人造多模块分子,其通常但非排他地包含细胞外结构域(例如配体/抗原结合结构域)、跨膜结构域以及一个或多个细胞内信号传导结构域。术语“CAR”不具体限于CAR分子,还包括CAR变体。CAR变体包括分裂CAR,其中CAR的细胞外部分(例如配体结合部分)和细胞内部分(例如细胞内信号传导部分)存在于两个独立分子上。CAR变体还包括打开开关的CAR,其是可条件活化的CAR,例如包含分裂CAR,其中所述分裂CAR的两个部分的条件异源二聚化受药理学控制。CAR变体还包括双特异性CAR,其包括可以放大或抑制初级CAR活性的次级CAR结合结构域。CAR变体还包括抑制性嵌合抗原受体(iCAR),其可以例如用作双特异性CAR系统的组分,其中次级CAR结合结构域的结合导致对初级CAR活化的抑制。CAR分子或其衍生物(即,CAR变体)描述于,例如,PCT申请号US2014/016527;Fedorov等Sci Transl Med(2013);

5(215):215ra172;Glienke等Front Pharmacol(2015)6:21;Kakarla和Gottschalk 52 Cancer J(2014)20(2):151-5;Riddell等Cancer J(2014)20(2):141-4;Pegram等Cancer J(2014)20(2):127-33;Cheadle等Immunol Rev(2014)257(1):91-106;Barrett等Annu Rev Med(2014)65:333-47;Sadelain等Cancer Discov(2013)3(4):388-98;Cartellieri等,J Biomed Biotechnol(2010)956304;它们的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0089] 如本文所用,术语“免疫细胞”通常包括白血细胞(白细胞),其衍生自骨髓中产生的造血干细胞(HSC)。“免疫细胞”包括例如淋巴细胞(T细胞、B细胞、天然杀伤(NK)细胞)和骨髓衍生细胞(嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突细胞)。

[0090] “T细胞”包括表达CD3的所有类型的免疫细胞,其包括辅助T细胞($CD4^+$细胞)、细胞毒性T细胞($CD8^+$细胞)、调节T细胞(Treg)和γ-δT细胞。

[0091] “细胞毒性细胞”包括$CD8^+$ T细胞、天然杀伤(NK)细胞和嗜中性粒细胞,所述细胞能够介导细胞毒性应答。

[0092] 如本文所用,术语“干细胞”通常包括多能干细胞或多潜能干细胞。“干细胞”包括例如胚胎干细胞(ES);间充质干细胞(MSC);诱导多能干细胞(iPS);和定向祖细胞(造血干细胞(HSC);骨髓衍生细胞、神经祖细胞等)。

[0093] 如本文所用,术语“治疗(“treatment”、“treating”、“treat”等等)”是指获得所需的药理学和/或生理学效果。所述效果就完全或部分预防疾病或其症状而言可以是防治性的,并且/或者就部分或完全治愈疾病和/或可归因于所述疾病的副作用而言可以是治疗性的。如本文所用,“治疗”覆盖对哺乳动物(特别是人)的疾病的任何治疗,并且包括:(a)预防疾病发生在可能易患所述疾病但还未诊断患有所述疾病的受试者中;(b)抑制疾病,即阻止其发展;和(c)减轻疾病,即引起疾病消退。

[0094] 本文可互换使用的术语“个体”、“受试者”、“宿主”和“患者”是指哺乳动物,其包括但不限于鼠类(大鼠、小鼠)、非人灵长类、人类、犬科动物、猫科动物、有蹄类动物(例如马科动物、牛科动物、绵羊、猪、山羊)、兔形目动物等。在一些情况下,个体是人类。在一些情况下,个体是非人灵长类。在一些情况下,个体是啮齿动物,例如大鼠或小鼠。在一些情况下,个体是兔形目动物,例如兔子。

[0095] “治疗有效量”或“有效量”是指当向哺乳动物或其他受试者施用以治疗疾病时足以实现所述疾病的此种治疗的试剂的量或两种试剂的组合量。“治疗有效量”将根据试剂,疾病和其严重程度,以及待治疗受试者的年龄、体重等而变化。

[0096] 如本文所用,术语“异聚体的”是指含有多于一种亚基的多肽或蛋白质。此类异聚体多肽在一些情况下可以被称为“异聚体”。异聚体多肽可含有两种或更多种不同的多肽,其中不同的多肽至少被限定为两种不同的多肽,然而,此类不同的多肽可包含或可不包含相似和/或相同氨基酸序列的一个或多个部分。在一些情况下,异聚体的两种或更多种多肽不共享相同的氨基酸序列或不共享相同的结构域。在一些情况下,异聚体可由两种不同的多肽或两种不同类型的多肽组成,并且可被称为异二聚体。在一些情况下,异聚体可由三种不同的多肽或三种不同类型的多肽组成,并且可被称为异三聚体。在一些情况下,异聚体可由两种或更多种不同的多肽或者两种或更多种不同类型的多肽组成,所述不同的多肽包括但不限于,例如,三种或更多种不同的多肽、四种或更多种不同的多肽、五种或更多种不同

的多肽、六种或更多种不同的多肽、七种或更多种不同的多肽、八种或更多种不同的多肽等。

[0097] 如本文所用，术语“合成的”通常是指非天然存在的人工衍生的多肽或编码多肽的核酸。此类合成多肽和/或核酸可由基本亚基(包括例如单个氨基酸、单个核苷酸等)重新组装，或者可例如通过重组方法衍生自预先存在的多肽或多核苷酸(无论是天然的还是人工衍生的)。

[0098] 如本文所用，术语“重组”描述了一种核酸分子，例如基因组、cDNA、病毒、半合成和/或合成来源的多核苷酸，由于所述多核苷酸的起源或操作，其与自然界中与其相关联的多核苷酸序列的全部或部分不相关联。如相对于蛋白质或多肽所使用的术语重组意指通过重组多核苷酸的表达产生的多肽。如相对于宿主细胞或病毒所使用的术语重组术语是意指其中引入了重组多核苷酸的宿主细胞或病毒。本文还相对于材料(例如细胞、核酸、蛋白质或载体)使用重组，是指所述材料已通过引入异源材料(例如细胞、核酸、蛋白质或载体)进行修饰。

[0099] “生物样品”涵盖从个体或个体群体获得的多种样品类型，并且可以用于诊断、监测或筛选测定。所述定义涵盖血液和其他生物来源的液体样品、固体组织样品(诸如活检标本或组织培养物)或由其衍生的细胞及其子代。所述定义还包括在获取后已经以任何方式操作的样品，所述方式诸如通过混合或汇集单个样品、用试剂处理、溶解或富集某些组分(诸如细胞、多核苷酸、多肽等)。术语“生物样品”涵盖临床样品，并且还包括培养中的细胞、细胞上清液、细胞裂解物、血清、血浆、生物流体和组织样品。术语“生物样品”包括尿、唾液、脑脊液、间质液、眼液、滑液、血液成分(诸如血浆和血清)等等。术语“生物样品”还包括实体组织样品、组织培养样品和细胞样品。

[0100] 在进一步描述本发明之前，应理解本发明不仅限于所述的特定实施方案，因而，当然也可有所变化。还应理解，本文所用的术语仅出于描述特定实施方案的目的，并且不意图具有限制性，因为本发明的范围将仅受限于所附权利要求书。

[0101] 在提供值的范围的情况下，应理解本发明内涵盖这一范围的上限与下限之间的各介入值，准确到下限的单元的十分之一(除非上下文另外清楚指示)，以及这一所述范围内的任何其他所述值或介入值。这些较小范围的上限和下限可独立地包括在更小的范围内，并且也涵盖在本发明内，服从所述范围内任何明确排除在外的界限。在所述范围包括所述限值中的一个或两个的情况下，本发明中还包括排除那些所包括的限值中的任一个或两个的范围。

[0102] 除非另外定义，否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域中的普通技术人员通常所理解的相同的含义。虽然在实践或检测本发明时也可以使用与本文所述的方法和材料类似或等同的任何方法和材料，但是现在描述优选的方法和材料。本文中提到的所有出版物均以引用的方式并入本文以公开并描述出版物在引用时所涉及的方法和/或材料。

[0103] 必须指出，如本文和在所附权利要求书中所用的，单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包括复数对象，除非上下文另外清楚指示。因此，例如，提及“一种二聚化剂”包括复数个此类二聚化剂，并且提及“所述抗原结合结构域”包括提及一种或多种抗原结合结构域及其为本领域技术人员所知的等效物等等。还指出，权利要求书可以经拟订

以排除任何任选的要素。因此，此表述意图作为在列举权利要求要素时使用如“单独地”、“仅仅”等的独占性术语或使用“否定”限制的先行基础。

[0104] 应理解，出于清晰目的而在分开的实施方案的上下文中所描述的本发明的某些特征也可在单个实施方案中组合提供。相反，出于简洁目的而在单个实施方案的上下文中所描述的本发明的各种特征也可以分开地或以任何合适的子组合来提供。属于本发明的实施方案的所有组合明确地涵盖在本发明中并且在本文中公开如同每个和每一种组合均单独地和确切地公开一样。另外，各种实施方案及其要素的所有子组合也明确地涵盖在本发明中并且在本文中公开如同每个和每一种此类子组合均单独地和确切地在本文中公开一样。

[0105] 本文中讨论的出版物仅仅提供它们在本申请的提交日期之前的公开内容。本文中的任何内容均不应解释为承认由于先前发明而使本发明无权先于这些公布。此外，所提供的公布日期可不同于可能需要独立确认的实际公布日期。

[0106] 详细描述

[0107] 本公开提供了有条件活性的异二聚体多肽。有条件活性的异二聚体多肽在诱导异二聚体多肽二聚化的二聚化剂的存在下是有活性的。本公开的有条件活性的异二聚体多肽可用于多种研究和治疗方法，也提供所述多种研究和治疗方法。

[0108] 有条件活性的异二聚体多肽

[0109] 本发明提供了异二聚体的有条件活性的多肽，其包含：a)第一嵌合多肽，其包含二聚化对的第一成员和第一异源多肽；和b)第二嵌合多肽，其包含二聚化对的第二成员和第二异源多肽。在一些情况下，二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD)，并且二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子。在其他情况下，二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子，并且二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD。第一嵌合多肽和第二嵌合多肽在诱导LBD与共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。

[0110] 在一些情况下，本公开的有条件活性的异二聚体多肽的功能不利用衍生出LBD的核激素受体的DNA结合功能或转录活化功能。换句话说，本公开的有条件活性的异二聚体多肽的功能可独立于衍生出LBD的核激素受体的任何DNA结合功能。在一些情况下，本公开的有条件活性的异二聚体多肽的活化不会导致可归因于核激素受体的结构域(例如DNA结合结构域)的转录活化功能，所述核激素受体衍生出所述有条件活性的异二聚体多肽的LBD。在一些情况下，本公开的有条件活性的异二聚体多肽不含有核激素受体的DNA结合结构域，其包括例如，衍生出所述有条件活性的异二聚体多肽的LBD的核激素受体的DNA结合结构域。

[0111] 本公开的有条件活性的异二聚体多肽在一些情况下可以是活化的。本公开的有条件活性的异二聚体多肽在一些情况下可以具有阻遏因子活性。例如，在本公开的有条件活性的异二聚体多肽存在于细胞膜中并且所述细胞与诱导LBD与共调节因子结合的二聚化剂接触时，在一些情况下，所述有条件活性的异二聚体多肽活化所述细胞。例如，在本公开的有条件活性的异二聚体多肽存在于细胞膜中并且所述细胞与诱导LBD与共调节因子结合的二聚化剂接触时，在一些情况下，所述有条件活性的异二聚体多肽阻遏所述细胞内或所述细胞的活性。在一些情况下，本公开的有条件活性的异二聚体多肽的活化取决于二聚化剂的存在。在一些情况下，本公开的有条件活性的异二聚体多肽的活化取决于二聚化剂和第

二试剂(例如抗原)的存在。根据有条件活性的异二聚体多肽的性质和/或根据二聚化剂的性质,本公开的有条件活性的异二聚体多肽的活化可以导致细胞活性的活化(其中有条件活性的异二聚体多肽存在于所述细胞中)或细胞活性的阻遏(其中有条件活性的异二聚体多肽存在于所述细胞中)。根据有条件活性的异二聚体多肽的性质和/或根据二聚化剂的性质,本公开的有条件活性的异二聚体多肽的活化可以导致存在于所述有条件活性的异二聚体多肽中的异源多肽的活性的活化,或者可以导致存在于所述有条件活性的异二聚体多肽中的异源多肽的活性的抑制。

[0112] “有条件活性的”意指可归因于相关异二聚体多肽的活性取决于依赖于一种条件,例如像多肽的异二聚体部分的二聚化。例如,本公开的异二聚体多肽的活性可有条件低依赖于二聚化剂的存在。在此类情况下,在二聚化剂的存在下,异二聚体多肽是“可活化的”,即可被活化(例如,通过结合多肽的特异性结合对的第二成员(诸如抗原))。可条件活化的多肽通常在二聚化剂不存在时将不可被活化,即相关多肽在二聚化剂不存在时不可被活化,无论是否满足一些另外的功能条件,例如多肽的特异性结合对的第二成员(例如抗原)存在和/或被结合。

[0113] 可有条件地依赖于例如相关二聚化剂的存在的可归因于相关多肽的活性可发生变化并且通常将包括任何活性,其包括如上所述和下文更详细描述的活化活性和阻遏活性。作为实例,如下文更详细描述的,有条件活性的打开开关的嵌合抗原受体(CAR)在相关二聚化剂的存在下是可以被活化的,使得在二聚化剂和与多肽结合的特异性结合对的相关成员的存在下,由打开开关的CAR产生的信号转导可活化其中驻留了打开开关的CAR的细胞(例如免疫细胞)。在相反的情况下,在相关二聚化剂不存在时,无论与打开开关的CAR结合的特异性结合对的相关成员是否存在,都不会发生导致表达打开开关的CAR的细胞的活化的信号转导。作为另一个实例,如下文更详细描述的,可归因于有条件活性的关闭开关的CAR的阻遏在相关二聚化剂的存在下是可以被活化的,使得在二聚化剂和与多肽结合的特异性结合对的相关成员的存在下,关闭开关的CAR可阻遏其中驻留了关闭开关的CAR的细胞(例如免疫细胞)的活化。在相反的情况下,在相关二聚化剂不存在时,无论与关闭开关的CAR结合的特异性结合对的相关成员是否存在,都不会发生关闭开关的CAR的活化,其导致表达关闭开关的CAR的细胞的活化的阻遏。

[0114] 相互作用的多肽

[0115] 本发明的有条件活性的异二聚体多肽的第一异源多肽和第二异源多肽可以是任何多肽,其在彼此接近时表现出活性,例如,当第一嵌合多肽和第二嵌合多肽通过诱导LBD与共调节因子结合的二聚化剂进行二聚化时。第一异源多肽和第二异源多肽单独(例如当彼此不接近时)不表现出活性。换句话说,第一异源多肽和第二异源多肽的活性以来于两个多肽的组装。例如,在一些情况下,第一异源多肽是受体,而第二异源多肽是共受体。在一些情况下,第一异源多肽是T细胞受体(TCR)α链;而第二异源多肽是TCR β链。在一些情况下,第一异源多肽是嵌合抗原受体(CAR)异二聚体的第一多肽;而第二异源多肽是所述CAR异二聚体的第二多肽。在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是半胱天冬酶。在一些情况下,第一异源多肽是多肽的第一亚基;而第二异源多肽是所述多肽的第二亚基。在一些情况下,第一异源多肽是酶;而第二异源多肽是所述酶的多肽底物。在一些情况下,第一异源多肽是支架多肽(例如,LAT;SLP76;等等);而第二异源多肽是有条件地与所述支架多肽结合

的多肽。在一些情况下,第一异源多肽是信号转导衔接蛋白(例如,MyD88;Grb2;SHC1);而第二异源多肽是有条件地结合所述信号转导衔接蛋白的多肽。在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是二聚化依赖性细胞表面受体(例如细胞因子受体、受体酪氨酸激酶(RTK)等等)或其一部分。在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是相同的二聚化依赖性细胞表面受体(例如相同的细胞因子受体、相同的RTK等等)或二聚化依赖性细胞表面受体的相同部分。

[0116] 在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽具有相同的氨基酸序列。在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽具有不同的氨基酸序列。

[0117] 分裂产物

[0118] 在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是在彼此接近时表现出亲本多肽活性的单个亲本多肽的分裂产物,例如,当第一嵌合多肽和第二嵌合多肽通过诱导LBD与共调节因子结合的二聚化剂进行二聚化时。例如,在一些情况下,第一异源多肽是亲本多肽的N末端部分;而第二异源多肽是所述亲本多肽的C末端部分。亲本多肽的N末端部分和C末端部分在分裂使得它们彼此不接近时,不单独表现出亲本多肽的活性。例如,在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是激酶的分裂产物。作为另一个实例,在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是蛋白酶的分裂产物。作为另一个实例,在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是荧光蛋白的分裂产物;参见例如,Ghosh等(2000)J.Am.Chem.Soc.122:5658。作为另一个实例,在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是泛素的分裂产物;参见例如,Johnsson和Varshavsky(1994)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91:10340。作为另一个实例,在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是内酰胺酶多肽的分裂产物;参见例如,Galarneau等(2002)Nat.Biotechnol.20:619。作为另一个实例,在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是荧光素酶的分裂产物;参见例如,Luker等(2004)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101:12288;Remy和Michnick(2006)Nat.Methods 3:977;以及Paulmurugan和Gambhir(2003)Anal.Chem.75:1584。作为另一个实例,在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是半胱天冬酶的分裂产物。作为另一个实例,在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是磷酸酶的分裂产物。作为另一个实例,在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是核酸内切酶的分裂产物。作为另一个实例,在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是RNA引导的核酸内切酶的分裂产物。作为另一个实例,在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是烟草蚀纹病毒(TEV)蛋白酶的分裂产物;参见例如,Gray等(2010)Cell 142:637。作为另一个实例,在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是酪氨酸磷酸酶的分裂产物;参见例如Camacho-Soto等(2014)J.Am.Chem.Soc.136:17078。作为另一个实例,在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是Cas9多肽的分裂产物;参见例如,Zetche等(2015)Nat.Biotechnol.33:139。

[0119] 如上所述,在一些情况下,第一异源多肽和第二异源多肽是激酶的分裂产物。作为非限制性实例,酪氨酸激酶可以是亲本多肽;并且亲本酪氨酸激酶的分裂产物可以是第一异源多肽和第二异源多肽。例如,酪氨酸激酶可以在图20A所示的氨基酸序列的氨基酸E393与D394之间或不同的酪氨酸激酶中的对应位点之间分裂,使得第一异源多肽是以E393结尾的酪氨酸激酶的N末端部分,并且第二异源多肽是以D394开始的酪氨酸激酶的C末端部分。作为实例,第一异源多肽可以包含图20B所示的氨基酸序列;并且第二异源多肽可以包含图

20C所示的氨基酸序列。作为另一个实施方案，酪氨酸激酶可以在图21所示的氨基酸序列的氨基酸E572与D573之间或不同的酪氨酸激酶中的对应位点之间分裂，使得第一异源多肽是以E572结尾的酪氨酸激酶的N末端部分，并且第二异源多肽是以D573开始的酪氨酸激酶的C末端部分。参见例如，Camacho-Soto等(2014)J.Am.Chem.Soc.136:3995。酪氨酸激酶包括例如，Lyn、Fak、Src和PKA。酪氨酸激酶包括例如，ABL1、ABL1(T315I)、ACVR1、AKT1、ALK、AURKA、AXL、BTK、CAMK2D、CDK1B、CDK2A、CDK4D1、CSK、CSNK1G3、EGFR、EPHA4、EPHB4、ERBB4、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR3(K650E)、FGFR4、FLT3(D835Y)、IGF1R、GSK3B、INSR、IRAK4、JAK1、JAK2、JAK3、KDR、KIT、LCK、LYN、MAP3K8、MAPK1、MAPK10、MAPK14、MAPKAPK2、MAPKAPK5、MET、MKNK1、MKNK2、PAK2、PDGFRa、PDPK1、PIM2、PKN1、PKN2、PLK1、PRKACA、PRKCA、PRKCQ、RET、ROCK2、RPS6KB1、SRC、SYK、TYK2、WNK1、ZAP70、PIKSCD、PIK3CG、MTOR、PIK3C3、PIK3CA、PIK3CB和PIK4CB。合适的酪氨酸激酶包括SYK、LCK、IRK(＝INSR＝胰岛素受体)、IGF-1受体、MK2、ZAP-70、Aurora-2、PRAK、ROCK、CAK、cMET、IRAK1、IRAK2、BLK、BMX、BTK、FRK、FGR、FYN、HCK、ITK、LYN、TEC、TXK、YES、ABL、SRC、EGF-R(＝ErbB-1)、ErbB-2(＝NEU＝HER 2)、ErbB-3、ErbB-4、FAK、FGF1R(＝FGR-1)、FGF2R(＝FGR-2)、IKK-1(＝IKK-α＝CHUK)、IKK-2(＝IKKβ)、MET(＝c-Met)、NIK、PGDF受体α、PDGF受体β、TIE1、TIE2(＝TEK)、VEGFR 1(＝FLT-1)、VEGFR 2(＝KDR)、FLT-3、FLT-4、KIT、CSK、JAK1、JAK2、JAK3、TYK2、RIP、RIP-2、LOK、TAKI、RET、ALK、MLK3、COT、TRKA、PYK2、EPHB4、RON、GSK3、UL13、ORF47、ATM、CDK(包括所有亚型)、PKA、PKB(包括所有PKB亚型)(＝AKT-1、AKT-2、AKT-3)、PKC(包括所有PKC亚型)、REDK、SAPK、PIM、PDK、PIM、ERK和BARK以及这些激酶的所有亚型。

[0120] 如上所述，在一些情况下，第一异源多肽和第二异源多肽是半胱天冬酶的分裂产物。Chelur和Chalfie(2007)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 104:2283。在一些情况下，半胱天冬酶是细胞凋亡半胱天冬酶。

[0121] 如上所述，在一些情况下，第一异源多肽和第二异源多肽是Cas9多肽的分裂产物。Cas9多肽可以包含与图28所示的氨基酸序列具有至少50％、至少60％、至少70％、至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的序列同一性的氨基酸序列。在一些情况下，Cas9是无催化活性的Cas9(“dCas9”)；例如，其中dCas9相对于图28所示的氨基酸序列或另一种Cas9多肽的对应氨基酸包含D10A和H840A取代时。

[0122] 特异性结合对和细胞外识别结构域

[0123] 本公开提供了有条件活性的异二聚体多肽。当在细胞的质膜上表达时，有条件活性的异二聚体多肽在以下物质的存在下具有活性：1)与细胞外结构域相互作用的抗原或其他部分；和2)诱导异二聚体的多肽二聚化的二聚化剂。

[0124] 在一些情况下，本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含：a)第一多肽，其包含：i)特异性结合对的第一成员；ii)第一调节结构域；iii)二聚化对的第一成员；和iv)插置于特异性结合对的第一成员与第一调节结构域之间的跨膜结构域；和b)第二多肽，其包含：i)跨膜结构域；ii)第二调节结构域；iii)二聚化对的第二成员；和iv)细胞内信号传导结构域。在一些情况下，二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD)，并且二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子。在一些情况下，二聚化对的第一成员包含核激素受体的共调节因子，并且二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD。

[0125] 因此，在一些情况下，本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含：a)第一多肽，其

包含:i)特异性结合对的第一成员;ii)第一调节结构域;iii)二聚化对的第一成员,其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的LBD;和iv)插置于特异性结合对的第一成员与第一调节结构域之间的跨膜结构域;和b)第二多肽,其包含:i)跨膜结构域;ii)第二调节结构域;其中所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子;iii)二聚化对的第二成员;和iv)细胞内信号传导结构域。在其他情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含:a)第一多肽,其包含:i)特异性结合对的第一成员;ii)第一调节结构域;iii)二聚化对的第一成员,其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的共调节因子;和iv)插置于特异性结合对的第一成员与第一调节结构域之间的跨膜结构域;和b)第二多肽,其包含:i)跨膜结构域;ii)第二调节结构域;iii)二聚化对的第二成员,其中所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD;和iv)细胞内信号传导结构域。

[0126] 在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含:a)第一多肽,其包含:i)特异性结合对的第一成员;ii)调节结构域;iii)二聚化对的第一成员;iv)插置于特异性结合对的第一成员与调节结构域之间的跨膜结构域;和b)第二多肽,其包含:i)二聚化对的第二成员;和ii)细胞内信号传导结构域。在一些情况下,二聚化对的第一成员包含核激素受体的LBD,并且二聚化对的第二成员是所述核激素受体的共调节因子。在一些情况下,二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子,并且二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD。

[0127] 在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽是有条件活性的打开开关的嵌合抗原受体(CAR)。在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽是有条件活性的关闭开关的CAR。在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽是有条件活性的T细胞受体(TCR)。

[0128] 本公开提供了异二聚体的条件阻遏的合成免疫细胞受体(ICR),其包含:合成刺激性ICR,其包含与所述合成刺激性ICR连接的二聚化对的第一成员;和合成ICR阻遏因子,其包含与细胞内抑制性结构域连接的二聚化对的第二成员,其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的LBD,并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共活化因子,或其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共活化因子,并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD。合成刺激性ICR和合成ICR阻遏因子在诱导LBD与共调节因子结合的配体(二聚化剂)的存在下进行二聚化。

[0129] 本公开提供了异二聚体的条件阻遏的合成嵌合抗原受体(CAR),其包含:a)合成刺激性CAR,其包含:i)细胞外识别结构域;ii)与细胞外识别结构域连接的跨膜结构域;iii)与跨膜结构域连接的二聚化对的第一成员;和iv)细胞内刺激域;和b)合成CAR阻遏因子,其包含:i)二聚化对的第二成员;和ii)与二聚化对的第二成员连接的细胞内抑制性结构域。二聚化对的第一成员包含核激素受体的LBD,并且二聚化对的第二成员包含所示核激素受体的共活化因子;或二聚化对的第一成员是核激素受体的共活化因子,并且二聚化对的第二成员包含核激素受体的LBD。合成刺激性CAR和合成CAR阻遏因子在诱导LBD与共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。

[0130] 本公开提供了异二聚体的条件阻遏的合成T细胞受体(TCR),其包含:a)合成刺激性TCR,其包含:i)跨膜结构域;ii)与跨膜结构域连接的二聚化对的第一成员;iii)包含至少一个TCRα或β链的经工程化的TCR多肽,其中所述至少一个TCRα或β链与所示跨膜结构域

或所示二聚化对的第一成员连接;和b)合成TCR阻遏因子,其包含:i)二聚化对的第二成员;和ii)与二聚化对的第二成员连接的细胞内抑制性结构域。二聚化对的第一成员包含核激素受体的LBD,并且二聚化对的第二成员包含所示核激素受体的共活化因子;或二聚化对的第一成员是核激素受体的共活化因子,并且二聚化对的第二成员包含核激素受体的LBD。合成刺激性TCR和合成TCR阻遏因子在诱导LBD与共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。

[0131] 本公开提供了异二聚体的有条件活性的嵌合抗原受体(CAR),其包含:I)a)第一多肽,其包含:i)特异性结合对的第一成员;ii)第一调节结构域;iii)二聚化对的第一成员;和iv)插置于特异性结合对的第一成员与第一调节结构域之间的跨膜结构域;和b)第二多肽,其包含:i)跨膜结构域;ii)第二调节结构域;iii)二聚化对的第二成员;和iv)细胞内信号传导结构域;或II)a)第一多肽,其包含:i)特异性结合对的第一成员;ii)调节结构域;iii)二聚化对的第一成员;iv)插置于特异性结合对的第一成员与调节结构域之间的跨膜结构域;和b)第二多肽,其包含:i)二聚化对的第二成员;和ii)细胞内信号传导结构域。二聚化对的第一成员包含核激素受体的LBD,并且二聚化对的第二成员包含所示核激素受体的共活化因子;或二聚化对的第一成员是核激素受体的共活化因子,并且二聚化对的第二成员包含核激素受体的LBD。第一多肽和第二多肽在诱导LBD与共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。

[0132] 有条件活性的打开开关的CAR

[0133] 在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽是有条件活性的打开开关的嵌合抗原受体(CAR)。

[0134] 特异性结合对的成员

[0135] 如上所述,本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含第一多肽,所述第一多肽包含特异性结合对的第一成员。特异性结合对的第二成员可以存在于细胞表面上。特异性结合对的第二成员可以固定在在细胞表面(例如靶细胞、非靶细胞等)上等等表达的不溶性支持物上。特异性结合对的第二成员可以是可溶性的。特异性结合对的第二成员可以存在于细胞内环境中(例如细胞外基质)。特异性结合对的第二成员可以存在于人工基质中。特异性结合对的第二成员可以存在于非细胞环境中。

[0136] 合适的特异性结合对的第一成员包括但不限于基于抗体的识别支架;抗体(即基于抗体的识别支架,包括抗原结合抗体片段);基于非抗体的识别支架;抗原(例如内源性抗原;外源性抗原等);受体的配体;受体;基于非抗体的识别支架的靶标;Fc受体(例如FcγRIIIa;FcγRIIIb等);细胞外基质组分;等等。

[0137] 特异性结合对包括例如,抗原-抗体特异性结合对,其中第一成员是与第二成员特异性结合的抗体(或基于抗体的识别支架),所述第二成员是抗原,或其中第一成员是抗原并且第二成员是与抗原特异性结合的抗体(或基于抗体的识别支架);配体-受体特异性结合对,其中第一成员是配体并且第二成员是与配体结合的受体,或其中第一成员是受体并且第二成员是与受体的结合配体;基于非抗体的识别支架-靶标特异性结合对,其中第一成员是基于非抗体的识别支架并且第二成员是与基于非抗体的识别支架的靶标,或其中第一成员是靶标并且第二成员是与靶标结合的基于非抗体的识别支架;粘附分子-细胞外基质结合对;Fc受体-Fc结合对,其中第一成员包含与第二成员结合的免疫球蛋白Fc,所述第二

成员是Fc受体，或其中第一成员是与第二成员结合的Fc受体，所述第二成员包含免疫球蛋白Fc；以及受体-共受体结合对，其中第一成员是与第二成员特异性结合的受体，所述第二成员是共受体，或其中第一成员是与第二成员特异性结合的共受体，所述第二成员是受体。

[0138] 抗原结合结构域

[0139] 适用于本公开的有条件活性的异二聚体多肽中的抗原结合结构域可以是任何抗原结合多肽，本领域已知多种抗原结合多肽。在一些情况下，抗原结合结构域是单链Fv(scFv)。适合使用其他基于抗体的识别结构域(cAb VHH(骆驼抗体可变结构域)和人源化形式、IgNAR VH(鲨鱼抗体可变结构域)和人源化形式、sdAb VH(单结构域抗体可变结构域)和“骆驼化”抗体可变结构域。在一些情况下，也适合使用基于T细胞受体(TCR)的识别结构域，诸如单链TCR(scTv，含有VαVβ的单链双结构域TCR)。

[0140] 适用于本公开的有条件活性的异二聚体多肽中的抗原结合结构域可以具有多种抗原结合特异性。在一些情况下，抗原结合结构域对于由癌细胞表达(合成)的抗原(即，癌细胞相关抗原)中存在的表位具有特异性。癌细胞相关抗原可以是与以下相关联的抗原，例如乳腺癌细胞、B细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤细胞、卵巢癌细胞、前列腺癌细胞、间皮瘤、肺癌细胞(例如，小细胞肺癌细胞)、非霍奇金B细胞淋巴瘤(B-NHL)细胞、卵巢癌细胞、前列腺癌细胞、间皮瘤细胞、肺癌细胞(例如小细胞肺癌细胞)、黑色素瘤细胞、慢性淋巴细胞性白血病细胞、急性淋巴细胞性白血病细胞、成神经细胞瘤细胞、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、成神经管细胞瘤、结直肠癌细胞等。癌细胞相关抗原也可以由非癌性细胞表达。

[0141] 本公开的有条件活性的异二聚体多肽的抗原结合结构域可结合的抗原的非限制性实例包括例如CD19、CD20、CD38、CD30、Her2/neu/ERBB2、CA125、MUC-1、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、CD44表面粘附分子、间皮素、癌胚抗原(CEA)、表皮生长因子受体(EGFR)、EGFRvIII、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)、高分子量黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)、MAGE-A1、IL-13R-a2、GD2等等。

[0142] 在一些情况下，本公开的有条件活性的异二聚体多肽的抗原结合结构域可靶向癌症相关抗原。在一些情况下，本公开的抗原结合结构域可包括对癌症相关抗原具有特异性的抗体或其部分。癌症相关抗原的非限制性实例包括但不限于，例如CD19、CD20、CD38、CD30、Her2/neu、ERBB2、CA125、MUC-1、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、CD44表面粘附分子、间皮素、癌胚抗原(CEA)、表皮生长因子受体(EGFR)、EGFRvIII、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)、高分子量黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)、MAGE-A1、IL-13R-a2、GD2等等。癌症相关抗原也包括，例如4-1BB、5T4、腺癌抗原、甲胎蛋白、BAFF、B淋巴细胞、C242抗原、CA-125、碳酸酐酶9(CA-IX)、C-MET、CCR4、CD152、CD19、CD20、CD200、CD22、CD221、CD23(IgE受体)、CD28、CD30(TNFRSF8)、CD33、CD4、CD40、CD44v6、CD51、CD52、CD56、CD74、CD80、CEA、CNTO888、CTLA-4、DRS、EGFR、EpCAM、CD3、FAP、纤连蛋白额外结构域B、叶酸受体1、GD2、GD3神经节苷脂、糖蛋白75、GPNMB、HER2/neu、HGF、人类分三因子受体激酶、IGF-1受体、IGF-I、IgG1、L1-CAM、IL-13、IL-6、胰岛素样生长因子I型受体、整联蛋白α5β1、整联蛋白αvβ3、MORAb-009、MS4A1、MUC1、粘蛋白CanAg、N-羟乙酰神经氨酸、NPC-1C、PDGF-Rα、PDL192、磷脂酰丝氨酸、前列腺癌细胞、RANKL、RON、ROR1、SCH 900105、SDC1、SLAMF7、TAG-72、腱生蛋白C、TGFβ2、TGF-β、TRAIL-R1、TRAIL-R2、肿瘤抗原CTAA16.88、VEGF-A、VEGFR-1、VEGFR2和波形蛋白。

[0143] 在一些情况下，抗原结合结构域可与包含主要组织相容性复合物(MHC)分子以及

蛋白质的片段(例如肽)的靶标特异性结合。由于MHC分子呈递细胞内表达和细胞外表达的蛋白质的肽片段,针对MHC-肽复合物的特异性结合成员允许靶向细胞内抗原以及细胞外表达的抗原。

[0144] 细胞内表达的靶蛋白(例如细胞质表达的蛋白(即细胞质蛋白)、核表达的蛋白(即核蛋白)等)可被称为细胞内抗原(例如细胞质抗原、核抗原等)。因此,在一些情况下,本公开的抗原结合结构域可对与MHC复合的细胞内抗原片段具有特异性,所述与MHC复合的细胞内抗原片段例如肽-MHC复合物,在一些情况下也被描述为人白细胞抗原(HLA)-肽复合物。

[0145] 靶向肽-MHC复合物的抗原结合结构域可能针对的示例性蛋白质靶标以及每种蛋白质靶标的MHC背景下的示例性肽提供于下表2中。

[0146] 表2:抗肽-MHC靶标

[0147]

靶标	示例性肽	HLA	参考文献
WT1	RMFPNAPYL (SEQ ID NO:470)	HLA-A2	Leukemia. (2015) 29(11):2238-47
KRAS 和 KRAS 突变体(例如, G12V & G12C)	KLVVVGAGGV (SEQ ID NO:471); KLVVVGAVGV (SEQ ID NO:742); KLVVVGACGV (SEQ ID NO:473); KLVVVGADGV (SEQ ID NO:744); VVGAVGVGK (SEQ ID NO:745); VVGACGVGK (SEQ ID NO:476); VVGAGGVGK (SEQ ID NO:477)	HLA-A2; HLA-A3	Proc Natl Acad Sci U S A. (2015) 112(32)
EGFP 和 EGFP 突变体(例如, L858R)	KITDFGLAK (SEQ ID NO:478); KITDFGRAK (SEQ ID NO:479);	HLA-A3	Proc Natl Acad Sci U S A. (2015) 112(32)
PR1	VLQELNVTV (SEQ ID NO:480)	HLA-A2	Cytotherapy. (2016) 18(8):985-94
MAGE-A1	EADPTGHSY (SEQ ID NO:481)	HLA-A1	Blood. (2011) 117(16):4262-4272
P53	LLGRNSFEV (SEQ ID NO:482); STTPPPGTRV (SEQ ID NO:483)	HLA-A2	Gene Ther. (2001) 8(21):1601-8
MART-1	ELAGIGILTV (SEQ ID NO:484)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7
gp100	IMDQVPFSV (SEQ ID NO:485)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7
CMV pp65	NLVPMVATV (SEQ ID NO:486)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7
HIV Vpr	AIIRILQQL (SEQ ID NO:487)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7
HA-1H	VLHDDLLEA (SEQ ID NO:488); VLRDDLLEA (SEQ ID NO:489)	HLA-A2	Biomark Med. (2010) 4(4):496-7
NY-ESO-1	SLLMWITQV (SEQ ID NO:490)	HLA-A2	Gene Ther. (2014) 21(6):575-84
EBNA3C	LLDFVRFMGV (SEQ ID NO:491)	HLA-A2	Proc Natl Acad Sci U S A. (2009) 106(14):5784-8

[0148]

AFP	FMNKFIYEI (SEQ ID NO:492)	HLA-A2	Cancer Gene Ther. (2012) 19(2):84-100
Her2	KIFGSLAFL (SEQ ID NO:493)	HLA-A2	Clin Cancer Res. (2016) pii: clincanres 1203.2016
hCG-β	GVLPALPQV (SEQ ID NO:494)	HLA-A2	J Natl Cancer Inst. (2013) 105(3):202-18
HBV Env183-91	FLLTRILTI (SEQ ID NO:495)	HLA-A2	J Immunol. (2006) 177(6):4187-95

[0149] 在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽的抗原结合结构域是或包括抗体的一部分(例如scFv),所述抗体特异性结合具有表2的细胞内癌抗原肽的肽-MHC。

[0150] 在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽的抗原结合结构域是或包括抗体的一部分(例如scFv),所述抗体特异性结合Dhanik等BMC Bioinformatics(2016)17:286中所述的肽-MHC,所述参考文献的公开内容以引用的方式整体并入本文,所述抗体包括但不限于例如,NLRP4肽(例如HLSPIDCEV(SEQ ID NO:496))-MHC复合物、UMODL1肽(例如LTSMWSPAV(SEQ ID NO:497))-MHC复合物、NLRP4肽(例如HLDHPHPAV(SEQ ID NO:498))-MHC复合物、MAGEC2肽(例如SLSVMSSNV(SEQ ID NO:499))-MHC复合物、NLRP4肽(例如MMAWSDNKI(SEQ ID NO:500))-MHC复合物、COX7B2肽(例如TQIGIEWNL(SEQ ID NO:501))-MHC复合物、NLRP4肽(例如CLFEMQDPA(SEQ ID NO:502))-MHC复合物、UMODL1肽(例如YLSHPSCNV(SEQ ID NO:503))-MHC复合物、COX7B2肽(例如GIEWNLSPV(SEQ ID NO:504))-MHC复合物、MAGEA11肽(例如GLGCSPASI(SEQ ID NO:505))-MHC复合物、RPE65肽(例如RQAFEFPQI(SEQ ID NO:506))-MHC复合物、RPE65肽(例如RQAFEFPQI(SEQ ID NO:507))-MHC复合物、NLRP4肽(例如GMWTDTFEF(SEQ ID NO:508))-MHC复合物、TRIM51肽(例如YLNWQDTAV(SEQ ID NO:509))-MHC复合物、MAGEA11肽(例如VLWGPITQI(SEQ ID NO:510))-MHC复合物、NLRP4肽(例如TLDHTGVVV(SEQ ID NO:511))-MHC复合物、RPE65肽(例如TMGVWLHIA(SEQ ID NO:512))-MHC复合物、RPE65肽(例如TMGVWLHIA(SEQ ID NO:513))-MHC复合物、MAGEC2肽(例如KVWVQGHYL(SEQ ID NO:514))-MHC复合物、UMODL1肽(例如KINCNNFRL(SEQ ID NO:515))-MHC复合物等。

[0151] 配体

[0152] 在一些情况下,适用于本发明的有条件活性的异二聚体多肽的特异性结合对的成员是受体的配体。配体包括但不限于细胞因子(例如IL-13等);生长因子(例如调蛋白;血管内皮生长因子(VEGF)等);整联蛋白结合肽(例如包含序列Arg-Gly-Asp的肽);等等。

[0153] 在本发明的有条件活性的异二聚体多肽中的特异性结合对的成员是配体的情况下,有条件活性的异二聚体多肽可以在二聚化剂和特异性结合对的第二成员二者的存在下被活化,其中所述特异性结合对的第二成员是所述配体的受体。例如,在配体是VEGF的情况下,特异性结合对的第二成员可以是VEGF受体,包括可溶性VEGF受体。作为另一个实例,在配体是调蛋白的情况下,特异性结合对的第二成员可以是Her2。

[0154] 受体

[0155] 如上所述,在一些情况下,包括在本发明的有条件活性的异二聚体多肽中的特异

性结合对的成员是受体，例如配体的受体、共受体等。所述受体可以是受体的配体结合片段。合适的受体包括但不限于生长因子受体(例如VEGF受体)；杀伤细胞凝集素样受体亚家族K，成员1(NKG2D)多肽(MICA、MICB和ULB6的受体)；细胞因子受体(例如IL-13受体；IL-2受体等)；Her2；CD27；天然细胞毒性受体(NCR)(例如NKP30(NCR3/CD337)多肽(HLA-B相关转录物3(BAT3)和B7-H6的受体)；等)；等等。

[0156] 基于抗体的识别支架

[0157] 在一些情况下，特异性结合对的第一成员是抗体。抗体可以是任何基于抗原结合抗体的多肽，本领域已知多种基于抗原结合抗体的多肽。在一些情况下，抗原结合结构域是单链Fv(scFv)。适合使用其他基于抗体的识别结构域(cAb VHH(骆驼抗体可变结构域)和人源化形式、IgNAR VH(鲨鱼抗体可变结构域)和人源化形式、sdAb VH(单结构域抗体可变结构域)和“骆驼化”抗体可变结构域。在一些情况下，也适合使用基于T细胞受体(TCR)的识别结构域，诸如单链TCR(scTv，含有VαVβ的单链双结构域TCR)。

[0158] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽中的特异性结合对的成员是基于抗体的识别支架的情况下，有条件活性的异二聚体多肽可以在特异性结合对的第二成员的存在下被活化，其中所述特异性结合对的第二成员是与基于抗体的识别支架结合的抗原。

[0159] 适合包含在本公开的有条件活性的异二聚体多肽中的抗体可以具有多种抗原结合特异性。

[0160] 在一些情况下，抗原结合结构域对于由癌细胞表达(合成)的抗原(即，癌细胞相关抗原)中存在的表位具有特异性。癌细胞相关抗原可以是与以下相关联的抗原，例如乳腺癌细胞、B细胞淋巴瘤、胰腺癌、霍奇金淋巴瘤细胞、卵巢癌细胞、前列腺癌细胞、间皮瘤、肺癌细胞(例如，小细胞肺癌细胞)、非霍奇金B细胞淋巴瘤(B-NHL)细胞、卵巢癌细胞、前列腺癌细胞、间皮瘤细胞、肺癌细胞(例如小细胞肺癌细胞)、黑色素瘤细胞、慢性淋巴细胞性白血病细胞、急性淋巴细胞性白血病细胞、成神经细胞瘤细胞、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、成神经管细胞瘤、结直肠癌细胞等。癌细胞相关抗原也可以由非癌性细胞表达。

[0161] 在一些情况下，抗原结合结构域对存在于组织特异性抗原(包括例如本文所述的那些抗原)中的表位具有特异性。在一些情况下，抗原结合结构域对存在于疾病相关抗原(包括例如本文所述的那些抗原)中的表位具有特异性。

[0162] 本发明的有条件活性的异二聚体多肽的抗原结合结构域可结合的抗原的非限制性实例包括例如CD19、CD20、CD38、CD30、Her2/neu/ERBB2、CA125、MUC-1、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、CD44表面粘附分子、间皮素、癌胚抗原(CEA)、表皮生长因子受体(EGFR)、EGFRvIII、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)、高分子量黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)、MAGE-A1、IL-13R-a2、GD2等等。

[0163] 本发明的有条件活性的异二聚体多肽的抗原结合结构域可结合的抗原的非限制性实例包括例如钙粘蛋白(CDH1-20)、整联蛋白(α和β同种型)、肝配蛋白、NCAM、连接蛋白、CD44、多配体聚糖、CD47、DGα/β、SV2、原钙粘蛋白、Fas、Dectin-1、CD7、CD40、神经调节蛋白、KIR、BTLA、Tim-2、Lag-3、CD19、CTLA4、CD28、TIGIT和ICOS。

[0164] 在一些情况下，抗体对细胞因子具有特异性。在一些情况下，抗体对细胞因子受体具有特异性。在一些情况下，抗体对生长因子具有特异性。在一些情况下，抗体对生长因子受体具有特异性。在一些情况下，抗体对细胞表面受体具有特异性。

[0165] 在一些情况下，抗体对细胞表面靶标具有特异性，其中细胞表面靶标的非限制性实例包括CD19、CD30、Her2、CD22、ENPP3、EGFR、CD20、CD52、CD11a和α-整联蛋白。

[0166] 在一些情况下，基于抗体的支架结合的抗原(特异性结合对的第二成员)是可溶性的。在一些情况下，抗原是膜结合的，例如，在一些情况下，抗原存在于细胞表面上。在一些情况下，抗原被固定在不溶性支持物上，其中不溶性支持物可以包含多种材料中的任何一种(例如聚乙烯、聚苯乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、聚碳酸酯、硝化纤维素等)；并且其中不溶性支持物可以采取各种形式，例如板、组织培养皿、柱等等。在一些情况下，抗原存在于细胞外基质(ECM)中(例如，抗原是ECM组分)。在一些情况下，抗原存在于人造基质中。在一些情况下，抗原存在于细胞外环境中。

[0167] 基于非抗体的识别支架

[0168] 在一些情况下，特异性结合对的第一成员是基于非抗体的识别支架。在本公开的有条件活性的异二聚体多肽中的特异性结合对的成员是基于非抗体的识别支架的情况下，有条件活性的异二聚体多肽可以在特异性结合对的第二成员的存在下被活化，其中所述特异性结合对的第二成员是与基于非抗体的识别支架结合的靶标。

[0169] 基于非抗体的识别支架包括例如亲和体；工程化Kunitz结构域；单体(adnectin)；抗运载蛋白(anticalin)；设计的锚蛋白重复结构域(DARPin)；富含半胱氨酸的多肽(例如富含半胱氨酸的打结素肽)的结合位点；亲合多聚体(avimer)；afflin；等等。参见例如，Gebauer和Skerra(2009)Curr.Opin.Chem.Biol.13:245。

[0170] 基于非抗体的支架(在本文中也称为“抗体模拟分子”)可通过从具有人工多样化结合位点的结合分子文库中选择或分离靶结合变体来鉴定。可以使用完全随机的方法(例如易错聚合酶链式反应(PCR)、外显子改组或者定向进化)或者借助于本领域公认的设计策略来产生多样化的文库。例如，当结合位点与其同源靶分子相互作用时，通常涉及的氨基酸位置可以通过在编码结合位点的核酸内的对应位置插入简并密码子、三核苷酸、随机肽或完整环来随机化(参见例如美国公布号20040132028)。氨基酸位置的定位可以通过研究与靶分子在蛋白质实体中的结合位点的晶体结构来鉴定。随机化的候选位置包括环、平坦表面、螺旋和结合位点的结合腔。在某些实施方案中，可能通过与免疫球蛋白折叠的同源性来鉴定结合位点内可能是多样化的候选者的氨基酸。例如，可以将纤连蛋白的CDR样环内的残基随机化以产生纤连蛋白结合分子的文库(参见例如，Koide等，J.Mol.Biol.，284:1141-1151(1998))。可随机化的结合位点的其他部分包括平坦表面。随机化之后，然后可以对多样化文库进行选择或筛选过程以获得具有所需结合特征的结合分子。例如，选择可以通过本领域公认的方法(诸如噬菌体展示、酵母展示或核糖体展示)来实现。

[0171] 例如，在一些情况下，基于非抗体的支架包含来自纤连蛋白结合分子的结合位点。纤连蛋白结合分子(例如，包含纤连蛋白I型、II型或III型结构域的分子)展示出与免疫球蛋白相反不依赖于链内二硫键的CDR样环。FnIII环包含可能经受随机突变以及靶向结合、选择和进一步突变的迭代循环的定向进化方案以开发有用的治疗工具的区域。可以开发基于纤连蛋白的“可寻址”治疗性结合分子(“FATBIM”)以特异性结合靶抗原或表位。用于制造纤连蛋白结合多肽的方法描述于例如，WO 01/64942和美国专利号6,673,901、6,703,199、7,078,490和7,119,171。

[0172] 作为另一个实例，在一些情况下，基于非抗体的支架包含来自亲和体的结合位点。

亲和体衍生自葡萄球菌蛋白A(SPA)的免疫球蛋白结合结构域(参见例如,Nord等,Nat.Biotechnol.,15:772-777(1997))。亲和体是具有结合特异性靶标的独特结合位点的抗体模拟物。亲和体可以是小的(例如,由具有58个氨基酸的三个α螺旋组成并且具有约6kDa的摩尔质量),具有惰性形式(非Fc功能),并且已经在人类中作为靶向部分成功地测试。可以通过诱变衍生自SPA的结构域(例如结构域B)的SPA相关蛋白(例如蛋白质Z)并选择对靶抗原或表位具有结合亲和力的突变SPA相关多肽来合成亲和体结合位点。用于制造亲和体结合位点的其他方法描述于美国专利号6,740,734和6,602,977以及WO 00/63243。

[0173] 作为另一个实例,在一些情况下,基于非抗体的支架包含来自抗运载蛋白的结合位点。抗运载蛋白是衍生自人脂质运载蛋白的抗体功能模拟物。脂质运载蛋白是结合并运输小疏水性分子(诸如类固醇、后胆色素、类视黄醇和脂质)的天然存在的结合蛋白家族。抗运载蛋白的主要结构类似于野生型脂质运载蛋白。这种蛋白质架构的中心元件是八个反向平行链的β-桶状结构,其在开放端支持四个环。这些环形成脂质运载蛋白的天然结合位点,并且可以通过广泛的氨基酸替换进行体外重构,从而产生新的结合特异性。抗运载蛋白对它们的配体具有高亲和力和特异性以及快速结合动力学,使得它们的功能特性与抗体的功能特性相似。抗运载蛋白描述于,例如美国专利号7,723,476。

[0174] 作为另一个实例,在一些情况下,基于非抗体的支架包含来自富含半胱氨酸的多肽的结合位点。在一些情况下,富含半胱氨酸的结构域不会形成α-螺旋、β-折叠或β-桶状结构。在一些情况下,二硫键促进结构域折叠成三维结构。在一些情况下,富半胱氨酸的结构域具有至少两个二硫键,例如至少三个二硫键。示例性富含半胱氨酸的多肽是A结构域蛋白。A结构域(有时称为"补体型重复")含有约30-50或30-65个氨基酸。在一些情况下,所述结构域包含约35-45个氨基酸,并且在一些情况下包含约40个氨基酸。在30-50个氨基酸内,存在大约6个半胱氨酸残基。在六个半胱氨酸中,通常在以下半胱氨酸之间发现二硫键:C1与C3、C2与C5、C4与C6。A结构域构成配体结合部分。结构域的半胱氨酸残基被二硫键连接形成紧密的、稳定的、功能独立的部分。这些重复的簇组成配体结合结构域,并且差异聚簇可以赋予相对于配体结合的特异性。含有能A结构域的示例性蛋白质包括例如,补体组分(例如C6、C7、C8、C9和因子I)、丝氨酸蛋白酶(例如肠肽酶、蛋白裂解酶和心脏酶(corin))、跨膜蛋白质(例如ST7、LRP3、LRP5和LRP6)和内吞受体(例如分拣蛋白相关受体、LDL-受体、VLDLR、LRP1、LRP2和ApoER2)。用于制造具有所需结合特异性的A结构域蛋白的方法公开于例如,WO 02/088171和WO 04/044011。

[0175] 作为另一个实例,在一些情况下,基于非抗体的支架包含来自重复蛋白的结合位点。重复蛋白是含有小(例如约20至约40个氨基酸残基)结构单元或重复的连续拷贝的蛋白质,所述结构单元或重复堆叠在一起形成连续结构域。通过调整蛋白质中重复的数量,可以修饰重复蛋白以适应特定的靶结合位点。示例性重复蛋白包括设计的锚蛋白重复蛋白(即DARPin)(参见例如,Binz等,Nat.Biotechnol.,22:575-582(2004))或富含亮氨酸的重复蛋白(即LRRP)(参见例如,Pancer等,Nature,430:174-180(2004))。作为另一个实例,在一些情况下,基于非抗体的支架包含DARPin。

[0176] 如本文所用,术语"DARPin"是指通常对靶蛋白结合表现出高度特异性和高亲和力的遗传工程化抗体模拟蛋白。DARPin首先衍生自天然锚蛋白。在一些情况下,DARPin包含锚蛋白的三个、四个或五个重复基序。在一些情况下,锚蛋白重复单元由30-34个氨基酸残基

组成并且起介导蛋白质-蛋白质相互作用的功能。在一些情况下,每个锚蛋白重复表现出螺旋-转角-螺旋构象,并且此类串联重复序列串被组装成近似线性的阵列以形成由相对柔性的环连接的螺旋-转角-螺旋束。在一些情况下,锚蛋白重复蛋白的全局结构通过重复内和重复间的疏水性和氢键相互作用来稳定。锚蛋白重复的重复和延长性质为锚蛋白重复蛋白在蛋白稳定性、折叠和解折叠以及结合特异性方面的独特特征提供了分子基础。DARPin结构域的分子质量对于四个重复或五个重复的DARPin可以分别是约14或18kDa。DARPin描述于,例如美国专利号7,417,130。在一些情况下,锚蛋白重复单元的三级结构共享以下特征:由β-发夹和接下来的两个反向平行的α-螺旋构成并且以将重复单元与下一个连接的环结束。由锚蛋白重复单元构建的结构域可以通过将重复单元堆叠成延伸和弯曲结构来形成。来自七鳃鳗和其他无颚纲鱼形动物的适应性免疫系统的一部分的LRRP结合位点以及类似抗体,在于它们是在淋巴细胞成熟期间通过重组一系列富含亮氨酸的重复基因而形成的。用于制造DARpin或LRRP结合位点的方法描述于WO 02/20565和WO 06/083275。

[0177] 作为另一个实例,在一些情况下,基于非抗体的支架包含衍生自以下的结合位点:Src同源性结构域(例如SH2或SH3结构域)、PDZ结构域、β-内酰胺酶、高亲和力蛋白酶抑制剂或小二硫键结合蛋白支架(诸如蝎毒素)。本领域已公开了用于制备由这些分子衍生的结合位点的方法,参见例如,Panni等,J.Biol.Chem.,277:21666-21674(2002),Schneider等,Nat.Biotechnol.,17:170-175(1999);Legendre等,Protein Sci.,11:1506-1518(2002);Stoop等,Nat.Biotechnol.,21:1063-1068(2003);以及Vita等,PNAS,92:6404-6408(1995)。其他结合位点可衍生自选自由以下组成的组的结合结构域:EGF样结构域、Kringle结构域、PAN结构域、Gla结构域、SRCR结构域、Kunitz/牛胰蛋白酶抑制剂结构域、Kazal型丝氨酸蛋白酶抑制剂结构域、三叶式(P型)结构域、血管性血友病因子C型结构域、过敏毒素样结构域、CUB结构域、甲状腺球蛋白I型重复、LDL受体A类结构域、Sushi结构域、链接结构域、血小板反应蛋白I型结构域、免疫球蛋白样结构域、C型凝集素结构域、MAM结构域、血管性血友病因子A型结构域、生长调节素B结构域、WAP型四个二硫键核心结构域、F5/8C型结构域、血液结合素结构域、层粘连蛋白型EGF样结构域、C2结构域、衍生自四连接素的单体或三聚体形式的结合结构域,和本领域普通技术人员已知的其他此类结构域以及其衍生物和/或变体。示例性的基于非抗体的支架以及制造所述支架的方法也可见于Stemmer等,"Protein scaffolds and uses thereof",美国专利公布号20060234299(2006年10月19)以及Hey,等,Artificial,Non-Antibody Binding Proteins for Pharmaceutical and Industrial Applications,TRENDS in Biotechnology,第23卷,第10号,表2和第514-522页(2005年10月)。

[0178] 作为另一个实例,在一些情况下,基于非抗体的支架包含Kunitz结构域。如本文所用,术语"Kunitz结构域"是指抑制某些蛋白酶(例如丝氨酸蛋白酶)的保守蛋白结构域。Kunitz结构域相对较小,通常长约50至60个氨基酸并具有约6kDa的分子量。Kunitz结构域通常携带碱性电荷,并且其特征在于二个、四个、六个或八个或更多个形成二硫键的布置,所述二硫键有助于折叠肽的紧密和稳定性质。例如,许多Kunitz结构域具有形成三个二硫键的六个保守的半胱氨酸残基。Kunitz结构域的富含二硫键的α/β折叠可以包括两个、三个(通常)或四个或更多个二硫键。

[0179] Kunitz结构域具有梨形结构,其由例如三个二硫键稳定并且含有反应性位点区

域,所述反应性位点区域的特征在于刚性构象中的主要决定性P1残基。这些抑制剂通过将P1残基插入到活性位点裂口中来竞争性地阻止靶蛋白(例如丝氨酸蛋白酶)接近其生理相关的大分子底物。蛋白酶抑制环中的P1残基提供了主要的特异性决定因素,并且规定了特定Kunitz蛋白对靶向的蛋白酶具有的许多抑制活性。一般来讲,反应性位点(P)的N末端侧在能量上比P'C末端侧更重要。在大多数情况下,赖氨酸或精氨酸占据P1位置以抑制在蛋白质底物中那些残基相邻处裂解的蛋白酶。其他残基,特别是在抑制环区域中,有助于结合的强度。通常,靶蛋白中约10-12个氨基酸残基和蛋白酶中的20-25个残基在形成稳定的蛋白酶抑制剂蛋白质实体的过程中直接接触并提供约600至900A的掩埋区域。通过修饰P位点中的残基和周围残基,可以将Kunitz结构域设计成靶向选择的蛋白质。Kunitz结构域描述于,例如美国专利号6,057,287。

[0180] 作为另一个实例,在一些情况下,基于非抗体的支架是亲和素(affilin)。亲和素是针对蛋白质和小分子化合物的特异性亲和性而设计的小抗体模拟蛋白。可以从两个文库中快速选择新的亲和素,每个文库都基于不同的人类衍生的支架蛋白。亲和素不显示出与免疫球蛋白的任何结构同源性。存在两种常用的亲和素支架,其中之一是γ结晶,即人类结构眼睛晶状体蛋白,而另一种是"泛素"超家族蛋白。两种人类支架都非常小,表现出高温稳定性并且几乎抵抗pH变化和变性剂。这种高稳定性主要归因于蛋白质的扩大的β折叠结构。γ晶体衍生的蛋白质的实例描述于WO200104144,并且"泛素样"蛋白质的实例描述于WO2004106368。

[0181] 作为另一个实例,在一些情况下,基于非抗体的支架是亲合多聚体。亲合多聚体通过体外外显子改组和噬菌体展示从人类细胞外受体结构域的大家族发展而来,从而产生具有结合和抑制特性的多结构域蛋白。连接多个独立结合结构域已显示出产生亲合力,并且导致与常规单表位结合蛋白相比改进的亲和力和特异性。在某些实施方案中,亲合多聚体由通过间隔子肽连结的两个或更多个各自30至35个氨基酸的肽序列组成。各个序列衍生自各种膜受体的A结构域并且具有通过二硫键和钙稳定的刚性结构。每个A结构域可以结合靶蛋白的某一表位。结合相同蛋白的不同表位的结构域的组合会增加与此蛋白的亲和力,即称为亲合力(由此得名)的作用。已经获得了针对多种靶标的具有次纳摩尔亲和力的亲合多聚体。或者,结构域可针对不同靶蛋白上的表位。另外的关于亲合多聚体的信息可见于美国专利申请公布号2006/0286603、2006/0234299、2006/0223114、2006/0177831、2006/0008844、2005/0221384、2005/0164301、2005/0089932、2005/0053973、2005/0048512、2004/0175756。

[0182] 基于非抗体的支架的合适靶标包括基于抗体的支架可结合的任何上述抗原。

[0183] 在一些情况下,基于非抗体的支架结合的靶标(特异性结合对的第二成员)是可溶性的。在一些情况下,靶标是膜结合的,例如,在一些情况下,靶标存在于细胞表面上。在一些情况下,靶标被固定在不溶性支持物上,其中不溶性支持物可以包含多种材料中的任何一种(例如聚乙烯、聚苯乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、聚碳酸酯、硝化纤维素等);并且其中不溶性支持物可以采取各种形式,例如板、组织培养皿、柱等等。在一些情况下,靶标存在于细胞外基质(ECM)中(例如,抗原是ECM组分)。在一些情况下,靶标存在于人造基质中。在一些情况下,靶标存在于细胞外环境中。

[0184] 细胞粘附分子

[0185] 在一些情况下,特异性结合对的第一成员是细胞粘附分子(CAM),即结合细胞外基质(ECM)的组分或结合细胞表面分子的多肽。例如,在一些情况下,特异性结合对的第一成员是CAM的细胞外区域。在一些情况下,CAM是非钙依赖性粘附分子;例如,在一些情况下,CAM是免疫球蛋白超家族CAM。在一些情况下,CAM是钙依赖性粘附分子;例如CAM是整联蛋白、钙粘蛋白或选择蛋白。在一些情况下,特异性结合对的第一成员是整联蛋白。在一些情况下,特异性结合对的第一成员是钙粘蛋白,例如E-钙粘蛋白、P-钙粘蛋白、N-钙粘蛋白、R-钙粘蛋白、M-钙粘蛋白等。在一些情况下,特异性结合对的第一成员是选择蛋白,例如E-选择蛋白、L-选择蛋白或P-选择蛋白。CAM的结合片段可以用作特异性结合对的第一成员。

[0186] 在特异性结合对的第一成员是CAM的情况下,特异性结合对的第二成员是ECM的组分或结合CAM的细胞表面分子。例如,在特异性结合对的第一成员是整联蛋白的情况下,特异性结合对的第二成员是胶原蛋白的组分、纤维蛋白原、纤连蛋白或玻连蛋白。作为另一个实例,在特异性结合对的第一成员是钙粘蛋白的情况下,特异性结合对的第二成员是钙粘蛋白结合的细胞表面抗原。作为另一个实例,在特异性结合对的第一成员是选择蛋白的情况下,特异性结合对的第二成员是岩藻糖化的碳水化合物。

[0187] 配体

[0188] 在一些情况下,特异性结合对的第一成员是受体的配体。配体包括多肽、核酸、糖蛋白、小分子、碳水化合物、脂质、糖脂、脂蛋白、脂多糖等。在一些情况下,配体是可溶性的。

[0189] 配体包括但不限于细胞因子(例如IL-13等);生长因子(例如调蛋白;血管内皮生长因子(VEGF)等);肽激素;整联蛋白结合肽(例如包含序列Arg-Gly-Asp的肽);N-聚糖;等等。

[0190] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽中的特异性结合对的成员是配体情况下,有条件活性的异二聚体多肽可以在特异性结合对的第二成员的存在下被活化,其中所述特异性结合对的第二成员是配体的受体。例如,在配体是VEGF的情况下,特异性结合对的第二成员可以是VEGF受体,包括可溶性VEGF受体。或者,特异性结合对的第一成员可以是VEGF受体;并且特异性结合对的第一成员可以是VEGF。作为另一个实例,在配体是调蛋白的情况下,特异性结合对的第二成员可以是Her2。

[0191] 在特异性结合对的第一成员是配体的情况下,特异性结合对的第二成员是结合配体的分子,例如,特异性结合对的第二成员是特异性结合配体的抗体、配体的受体等。

[0192] 在特异性结合对的第一成员是配体时,在一些情况下,特异性结合对的第二成员(结合配体的分子)是可溶性的。在一些情况下,特异性结合对的第二成员是膜结合的,例如在一些情况下,特异性结合对的第二成员存在于细胞表面上。在一些情况下,特异性结合对的第二成员被固定在不溶性支持物上,其中不溶性支持物可以包含多种材料中的任何一种(例如聚乙烯、聚苯乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、聚碳酸酯、硝化纤维素等);并且其中不溶性支持物可以采取各种形式,例如板、组织培养皿、柱等等。在一些情况下,特异性结合对的第二成员存在于非细胞环境中。

[0193] 抗原

[0194] 在一些情况下,特异性结合对的第一成员是与抗体特异性结合的抗原。抗原可以是任何抗原,例如天然存在的(内源性)抗原;合成的(例如,以不再与天然存在的抗原相同的方式进行修饰的;从其天然状态进行修饰的;等等)抗原等。

[0195] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽中的特异性结合对的成员是抗原情况下，有条件活性的异二聚体多肽可以在特异性结合对的第二成员的存在下被活化，其中所述特异性结合对的第二成员是与抗原结合的抗体(基于抗体的识别支架)。

[0196] 在一些情况下，抗原是疾病相关抗原，例如癌症相关抗原、自身免疫疾病相关抗原、病原体相关抗原、炎症相关抗原等等。

[0197] 例如，在特异性结合对的第二成员是对癌症相关抗原具有特异性的抗体的情况下，抗原可以是癌症相关抗原，其中癌症相关抗原包括例如，CD19、CD20、CD38、CD30、Her2/neu/ERBB2、CA125、MUC-1、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、CD44表面粘附分子、间皮素、癌胚抗原(CEA)、表皮生长因子受体(EGFR)、EGFRvIII、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)、高分子量黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)、MAGE-A1、IL-13R-a2、GD2等等。癌症相关抗原也包括，例如4-1BB、5T4、腺癌抗原、甲胎蛋白、BAFF、B淋巴细胞、C242抗原、CA-125、碳酸酐酶9(CA-IX)、C-MET、CCR4、CD152、CD19、CD20、CD200、CD22、CD221、CD23(IgE受体)、CD28、CD30(TNFRSF8)、CD33、CD4、CD40、CD44v6、CD51、CD52、CD56、CD74、CD80、CEA、CNTO888、CTLA-4、DRS、EGFR、EpCAM、CD3、FAP、纤连蛋白额外结构域B、叶酸受体1、GD2、GD3神经节苷脂、糖蛋白75、GPNMB、HER2/neu、HGF、人类分三因子受体激酶、IGF-1受体、IGF-I、IgG1、L1-CAM、IL-13、IL-6、胰岛素样生长因子I型受体、整联蛋白α5β1、整联蛋白αvβ3、MORAb-009、MS4A1、MUC1、粘蛋白CanAg、N-羟乙酰神经氨酸、NPC-1C、PDGF-Rα、PDL192、磷脂酰丝氨酸、前列腺癌细胞、RANKL、RON、ROR1、SCH 900105、SDC1、SLAMF7、TAG-72、腱生蛋白C、TGFβ2、TGF-β、TRAIL-R1、TRAIL-R2、肿瘤抗原CTAA16.88、VEGF-A、VEGFR-1、VEGFR2和波形蛋白。

[0198] 抗原可以与炎性疾病相关联。与炎性疾病相关联的抗原的非限制性实例包括，例如AOC3(VAP-1)、CAM-3001、CCL11(嗜酸性粒细胞趋化因子-1)、CD125、CD147(基础免疫球蛋白)、CD154(CD40L)、CD2、CD20、CD23(IgE受体)、CD25(IL-2受体的α链)、CD3、CD4、CD5、IFN-α、IFN-γ、IgE、IgE Fc区、IL-1、IL-12、IL-23、IL-13、IL-17、IL-17A、IL-22、IL-4、IL-5、IL-5、IL-6、IL-6受体、整联蛋白α4、整联蛋白α4β7、LFA-1(CD11a)、肌肉生长抑制素、OX-40、硬化蛋白、SOST、TGFβ1、TNF-α和VEGF-A。

[0199] 在特异性结合对的第一成员是抗原的情况下，特异性结合对的第二成员可以是基于抗体的支架(例如抗体)或基于非抗体的支架。在一些情况下，特异性结合对的第二成员存在于细胞表面上。在一些情况下，特异性结合对的第二成员被固定在不溶性支持物上。在一些情况下，特异性结合对的第二成员是可溶性的。在一些情况下，特异性结合对的第二成员存在于细胞外环境(例如细胞外基质)中。在一些情况下，特异性结合对的第二成员存在于人工基质中。在一些情况下，特异性结合对的第二成员存在于非细胞环境中。

[0200] 基于非抗体的识别支架的靶标

[0201] 在一些情况下，特异性结合对的第一成员是基于非抗体的支架的靶标。靶标包括例如多肽、核酸、糖蛋白、小分子、碳水化合物、脂质、糖脂、脂蛋白、脂多糖等。

[0202] 在特异性结合对的第一成员是基于非抗体的支架的靶标的情况下，特异性结合对的第二成员是基于非抗体的支架。

[0203] 受体

[0204] 在一些情况下，特异性结合对的第一成员是受体。在一些情况下，受体是生长因子受体。在一些情况下，受体是细胞因子受体。在一些情况下，受体是与细胞上的共受体结合

的细胞表面受体。在一些情况下,受体是神经递质受体。在一些情况下,受体结合细胞外基质组分。在一些情况下,受体是免疫球蛋白受体。

[0205] 合适的受体包括但不限于生长因子受体(例如VEGF受体);杀伤细胞凝集素样受体亚家族K成员1(NKG2D)多肽(MICA、MICB和ULB6的受体);细胞因子受体(例如IL-13受体;IL-2受体等);表皮生长因子(EGF)受体;Her2;CD27;天然细胞毒性受体(NCR)(例如NKP30(NCR3/CD337)多肽(HLA-B相关转录物3(BAT3)和B7-H6的受体);等);T细胞抗原受体;二氢叶酸受体;嵌合细胞因子受体;Fc受体;细胞外基质受体(例如整联蛋白);细胞粘附受体(例如钙粘蛋白);包括阳性共受体(例如CD28)和阴性(免疫抑制性)共受体(例如PD1)的免疫调节受体;细胞因子受体;和免疫调节分子的受体(例如TGFβ)等。在一些情况下,受体相对于野生型受体被截短。

[0206] 在特异性结合对的第一成员是受体的情况下,特异性结合对的第二成员是受体的靶标,其中所述靶标可以是受体或共受体的配体。在一些情况下,特异性结合对的第二成员存在于细胞表面上。在一些情况下,特异性结合对的第二成员被固定在不溶性支持物上。在一些情况下,特异性结合对的第二成员是可溶性的。在一些情况下,特异性结合对的第二成员存在于细胞外环境(例如细胞外基质)中。在一些情况下,特异性结合对的第二成员存在于人工基质中。在一些情况下,特异性结合对的第二成员存在于非细胞环境中。

[0207] 铰链区

[0208] 在一些情况下,本发明的有条件活性的异二聚体多肽的第一多肽包含铰链区(在本文中也称为“间隔子”),其中所述铰链区插置于抗原结合结构域与跨膜结构域之间。在一些情况下,铰链区是免疫球蛋白重链铰链区。在一些情况下,铰链区是衍生自受体的铰链区多肽(例如CD8衍生的铰链区)。

[0209] 铰链区的长度可以为约4个氨基酸至约50个氨基酸,例如约4个aa至约10个aa、约10个aa至约15个aa、约15个aa至约20个aa、约20个aa至约25个aa、约25个aa至约30个aa、约30个aa至约40个aa或约40个aa至约50个aa。

[0210] 合适的间隔子可以容易地选择并且可以具有许多合适长度中的任一个,诸如1个氨基酸(例如Gly)至20个氨基酸、2个氨基酸至15个氨基酸、3个氨基酸至12个氨基酸,包括4个氨基酸至10个氨基酸、5个氨基酸至9个氨基酸、6个氨基酸至8个氨基酸或7个氨基酸至8个氨基酸,并且可以是1个、2个、3个、4个、5个、6个、或7个氨基酸。

[0211] 示例性间隔子包括甘氨酸聚合物$(G)_n$、甘氨酸-丝氨酸聚合物(包括例如$(GS)_n$、$(GSGGS)_n$(SEQ ID NO:516)和$(GGGS)_n$(SEQ ID NO:517),其中n是至少为1的整数)、甘氨酸-丙氨酸聚合物、丙氨酸-丝氨酸聚合物和本领域已知的其他柔性接头。可以使用甘氨酸和甘氨酸-丝氨酸聚合物;Gly和Ser是相对非结构化的,并且因此可以作为组分之间的中性链。可以使用甘氨酸聚合物;甘氨酸甚至显著地比丙氨酸接近更多的phi-psi间隔,并且比具有较长侧链的残基的限制少得多(参见Scheraga,Rev.Computational Chem.11173-142(1992))。示例性间隔子可以包含氨基酸序列,其包括但不限于GGSG(SEQ ID NO:518)、GGSGG(SEQ ID NO:519)、GSGSG(SEQ ID NO:520)、GSGGG(SEQ ID NO:521)、GGGSG(SEQ ID NO:522)、GSSSG(SEQ ID NO:523)等等。

[0212] 在一些情况下,本发明的有条件活性的异二聚体多肽的第一多肽中的铰链区包括至少一个半胱氨酸。例如,在一些情况下,铰链区可以包括序列Cys-Pro-Pro-Cys。如果存在

的话,第一有条件活性的异二聚体多肽的铰链区中的半胱氨酸可以用于与第二有条件活性的异二聚体多肽中的铰链区形成二硫键。

[0213] 免疫球蛋白铰链区氨基酸序列是本领域已知的;参见例如,Tan等(1990)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87:162;以及Huck等(1986)Nucl.Acids Res.14:1779。作为非限制性实例,免疫球蛋白铰链区可以包括以下氨基酸序列之一:DKTHT(SEQ ID NO:524);CPPC(SEQ ID NO:525);CPEPKSCDTPPPCPR(SEQ ID NO:526)(参见例如,Glaser等(2005)J.Biol.Chem.280:41494);ELKTPLGDTTHT(SEQ ID NO:527);KSCDKTHTCP(SEQ ID NO:528);KCCVDCP(SEQ ID NO:529);KYGPPCP(SEQ ID NO:530);EPKSCDKTHTCPPCP(SEQ ID NO:531)(人IgG1铰链);ERKCCVECPPCP(SEQ ID NO:532)(人IgG2铰链);ELKTPLGDTTHTCPRCP(SEQ ID NO:533)(人IgG3铰链);SPNMVPHAHHAQ(SEQ ID NO:534)(人IgG4铰链);等等。

[0214] 铰链区可以包含人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4铰链区的氨基酸序列。与野生型(天然存在的)铰链区相比,铰链区可以包括一个或多个氨基酸取代和/或插入和/或缺失。例如,人IgG1铰链的His_{229}可以被Tyr取代,使得铰链区包含序列EPKSCDKTYTCPPCP(SEQ ID NO:535);参见例如,Yan等(2012)J.Biol.Chem.287:5891。

[0215] 铰链区可以包含衍生自人CD8的氨基酸序列;例如铰链区可以包含氨基酸序列:TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD(SEQ ID NO:536)或其变体。

[0216] 跨膜结构域

[0217] 本公开的CAR的第一多肽和第二多肽包括用于插入真核细胞膜内的跨膜结构域。第一多肽的跨膜结构域插置于抗原结合结构域和共刺激结构域之间。在第一多肽包括铰链区的情况下,跨膜结构域插置于铰链区和共刺激结构域之间,使得第一多肽按从氨基末端(N末端)至羧基末端(C末端)的顺序包含抗原结合结构域;铰链区;跨膜结构域;第一共刺激结构域;和二聚体结合对的第一成员。

[0218] 第二多肽的跨膜结构域位于或接近多肽的N末端,使得第二多肽按从N末端至C末端的顺序包含:跨膜结构域;第二共刺激结构域;二聚体结合对的第二成员;和细胞内信号传导结构域。

[0219] 用于将多肽插入真核(例如哺乳动物)细胞的细胞膜内的任何跨膜(TM)结构域都适合使用。作为一个非限制性实例,可以使用TM序列IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC(SEQ ID NO:537)。合适的TM序列的另外的非限制性实例包括:a)CD8β衍生的:LGLLVAGVLVLLVSLGVAIHLCC(SEQ ID NO:538);b)CD4衍生的:ALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRC(SEQ ID NO:539);c)CD3ζ衍生的:LCYLLDGILFIYGVILTALFLRV(SEQ ID NO:540);d)CD28衍生的:WVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV(SEQ ID NO:541);e)CD134(OX40)衍生的:VAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLL(SEQ ID NO:542);以及f)CD7衍生的:ALPAALAVISFLLGLGLGVACVLA(SEQ ID NO:543)。

[0220] 接头

[0221] 在一些情况下,本发明的CAR的第一多肽包括任何两个邻近结构域之间的接头。例如,接头可以设置于第一多肽的跨膜结构域与第一共刺激结构域之间。作为另一个实例,接头可以设置于第一多肽的第一共刺激结构域与二聚体结合对的第一成员之间。作为另一个实例,接头可以设置于第二多肽的跨膜结构域与第二共刺激结构域之间。作为另一个实例,接头可以设置于第二多肽的第二共刺激结构域与二聚体结合对的第二成员之间。作为另一

个实例,接头可以设置于第二多肽的二聚体结合对的第二成员与细胞内信号传导结构域之间。

[0222] 接头肽可具有多种氨基酸序列中的任一种。蛋白质可以通过间隔肽连接,通常具有柔性性质,但不排除其他化学连接。接头可以是具有约6与约40个氨基酸之间的长度或约6与约25个氨基酸之间的长度的肽。这些接头可以通过使用合成的编码接头的寡核苷酸偶联蛋白质来产生。可以使用具有一定程度柔性的肽接头。连接肽实际上可具有任何氨基酸序列,应记住合适的接头将具有通常导致柔性肽的序列。使用小氨基酸(诸如甘氨酸和丙氨酸)可用于产生柔性肽。对于本领域技术人员来说,产生此类序列是常规的。

[0223] 合适的接头可以容易地选择并且可以具有不同长度中的任一个,诸如1个氨基酸(例如Gly)至20个氨基酸、2个氨基酸至15个氨基酸、3个氨基酸至12个氨基酸,包括4个氨基酸至10个氨基酸、5个氨基酸至9个氨基酸、6个氨基酸至8个氨基酸或7个氨基酸至8个氨基酸,并且可以是1个、2个、3个、4个、5个、6个、或7个氨基酸。

[0224] 示例性柔性接头包括甘氨酸聚合物$(G)_n$、甘氨酸-丝氨酸聚合物(包括例如$(GS)_n$、$GSGGS_n$(SEQ ID NO:516)和$GGGS_n$(SEQ ID NO:517),其中n是至少为1的整数)、甘氨酸-丙氨酸聚合物、丙氨酸-丝氨酸聚合物和本领域已知的其他柔性接头。感兴趣的是甘氨酸和甘氨酸-丝氨酸聚合物;因为这些氨基酸都是相对非结构化的,并且因此可作为组分之间的中性链。特别感兴趣的是甘氨酸聚合物;因为甘氨酸甚至显著地比丙氨酸接近更多的phi-psi间隔,并且比具有较长侧链的残基的限制少得多(参见Scheraga,Rev.Computational Chem.11173-142(1992))。示例性柔性接头包括但不限于GGSG(SEQ ID NO:518)、GGSGG(SEQ ID NO:519)、GSGSG(SEQ ID NO:520)、GSGGG(SEQ ID NO:521)、GGGSG(SEQ ID NO:522)、GSSSG(SEQ ID NO:523)等等。普通技术人员将认识到,与上述任何元件缀合的肽的设计可以包括全部或部分柔性的接头,使得接头可以包括柔性接头以及赋予较少柔性结构的一个或多个部分。

[0225] 调节结构域

[0226] 适用于本公开的CAR的调节结构域包括共刺激结构域。本公开的本发明的有条件活性的异二聚体多肽中可存在或不存在调节结构域。因此,本公开的特定有条件活性的异二聚体多肽(或本公开的多链有条件活性的异二聚体多肽的一个或多个多肽链)可包括0至6个或更多个调节结构域中的任何地方。例如,在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽的多肽链可共同包括0个、1个、2个、3个、4个、5个、6个或更多个调节结构域。在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽的多肽链可各自包括0个、1个、2个、3个、4个、5个、6个或更多个调节结构域。特定的调节结构域可存在于有条件活性的异二聚体多肽的一条多肽链中,但不存在于另一条多肽链中。在一些情况下,特定的调节结构域可存在于双链有条件活性的异二聚体多肽的两个链中。此外,调节结构域在多肽上或内的位置可大不相同,因为特定调节结构域可位于多肽的末端(例如N末端或C末端)或基本上多肽内的任何适当位置,例如邻近跨膜结构域、邻近细胞内信号传导结构域、邻近一个或多个其他调节结构域等。

[0227] 在一些情况下,本发明的CAR的第一多肽上的调节结构域与CAR的第二多肽上的调节结构域具有基本上相同的氨基酸序列。例如,在一些情况下,CAR的第一多肽上的调节结构域包含与CAR的第二多肽上的调节结构域的氨基酸序列具有至少约90%、至少约95%、至

少约98％、至少约99％或100％同一性的氨基酸序列。本发明的CAR的第一多肽的调节结构域可以具有与本发明的CAR的第二多肽的调节结构域基本上相同的长度;例如,第一调节结构域和第二调节结构域的长度可以彼此相差少于10个氨基酸或少于5个氨基酸。在一些情况下,第一调节结构域和第二调节结构域具有相同的长度。

[0228] 适合包含在本发明的CAR的第一多肽和第二多肽中的调节结构域的长度可以为约30个氨基酸至约70个氨基酸(aa),例如,调节结构域的长度可以为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。在其他情况下,调节结构域的长度可以为约70aa至约100aa、约100aa至约200aa或者大于200aa。

[0229] 适用于本公开的CAR的共刺激结构域通常是衍生自受体的多肽。在一些实施方案中,共刺激结构域同二聚化。本发明的共刺激结构域可以是跨膜蛋白的细胞内部分(即,共刺激结构域可以衍生自跨膜蛋白)。合适的共刺激多肽的非限制性实例包括但不限于4-1BB(CD137)、CD28、ICOS、OX-40、BTLA、CD27、CD30、GITR和HVEM。

[0230] 在一些情况下,本发明的CAR的第一多肽上的共刺激结构域与CAR的第二多肽上的共刺激结构域具有基本上相同的氨基酸序列。例如,在一些情况下,CAR的第一多肽上的共刺激结构域包含与CAR的第二多肽上的共刺激结构域的氨基酸序列具有至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％同一性的氨基酸序列。本发明的CAR的第一多肽的共刺激结构域可以具有与本发明的CAR的第二多肽的共刺激结构域基本上相同的长度;例如,第一共刺激结构域和第二共刺激结构域的长度可以彼此相差少于10个氨基酸或少于5个氨基酸。在一些情况下,第一共刺激结构域和第二共刺激结构域具有相同的长度。

[0231] 适合包含在本发明的CAR的第一多肽和第二多肽中的共刺激结构域的长度可以为约30个氨基酸至约70个氨基酸(aa),例如,共刺激结构域的长度可以为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。在其他情况下,共刺激结构域的长度可以为约70aa至约100aa、约100aa至约200aa或者大于200aa。

[0232] 在一些情况下,共刺激结构域衍生自跨膜蛋白4-1BB(也称为TNFRSF9;CD137;4-1BB;CDw137;ILA等)的细胞内部分。例如,合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL(SEQ ID NO:544)。在这些实施方案的一些中,第一多肽和第二多肽中的共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0233] 在一些情况下,共刺激结构域衍生自跨膜蛋白CD28(也称为Tp44)的细胞内部分。例如,合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:FWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS(SEQ ID NO:545)。在这些实施方案的一些中,第一多肽和第二多肽中的共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0234] 在一些情况下，共刺激结构域衍生自跨膜蛋白ICOS(也称为AILIM、CD278和CVID1)的细胞内部分。例如，合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTL(SEQ ID NO:546)。在这些实施方案的一些中，第一多肽和第二多肽中的共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0235] 在一些情况下，共刺激结构域衍生自跨膜蛋白OX-40(也称为TNFRSF4、RP5-902P8.3、ACT35、CD134、OX40、TXGP1L)的细胞内部分。例如，合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：RRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI(SEQ ID NO:547)。在这些实施方案的一些中，第一多肽和第二多肽中的共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0236] 在一些情况下，共刺激结构域衍生自跨膜蛋白BTLA(也称为BTLA1和CD272)的细胞内部分。例如，合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：CCLRRHQGKQNELSDTAGREINLVDAHLKSEQTEASTRQNSQVLLSETGIYDNDPDLCFRMQEGSEVYSNPCLEENKPGIVYASLNHSVIGPNSRLARNVKEAPTEYASICVRS(SEQ ID NO:548)。

[0237] 在一些情况下，共刺激结构域衍生自跨膜蛋白CD27(也称为S152、T14、TNFRSF7和Tp55)的细胞内部分。例如，合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：HQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP(SEQ ID NO:549)。在这些实施方案的一些中，第一多肽和第二多肽中的共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0238] 在一些情况下，共刺激结构域衍生自跨膜蛋白CD30(也称为TNFRSF8、D1S166E和Ki-1)的细胞内部分。例如，合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列的约100个氨基酸至约110个氨基酸(aa)、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约130aa、约130aa至约140aa、约140aa至约150aa、约150aa至约160aa或约160aa至约185aa的连续区段具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：RRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK(SEQ ID NO:550)。

[0239] 在一些情况下，共刺激结构域衍生自跨膜蛋白GITR(也称为TNFRSF18、RP5-902P8.2、AITR、CD357和GITR-D)的细胞内部分。例如，合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：HIWQLRSQCMWPRETQLLLEVPPSTEDARSCQFP

EEERGERSAEEKGRLGDLWV(SEQ ID NO:551)。在这些实施方案的一些中,第一多肽和第二多肽中的共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0240] 在一些情况下,共刺激结构域衍生自跨膜蛋白HVEM(也称为TNFRSF14、RP3-395M20.6、ATAR、CD270、HVEA、HVEM、LIGHTR和TR2)细胞内部分。例如,合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:CVKRRKPRGDVVKVIVSVQRKRQEAEGEATVIEALQAPPDVTTVAVEETIPSFTGRSPNH(SEQ ID NO:552)。在这些实施方案的一些中,第一多肽和第二多肽中的共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0241] 二聚化对

[0242] 如上所述,本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含两个多肽链,其中之一包含二聚化对的第一成员,并且其中第二个包含二聚化对的第二成员。二聚化对的成员之一将包含核激素受体的配体结合结构域(LBD),并且二聚化对的另一成员将包含相同核激素受体的共调节肽。在二聚化剂(dimerization agent)(例如,核激素或核激素的功能性衍生物或类似物;在本文中也称为“二聚化剂”(“dimerizer”))的存在下,二聚化对的第一成员和第二成员将彼此结合,并且将会实现本公开的有条件活性的异二聚体多肽的两个多肽链的二聚化。二聚化对的第一成员或二聚化对的第二成员也可以被称为“二聚化结构域”。

[0243] 配体结合结构域(LBD)

[0244] 核激素受体的配体结合结构域可以来自多种核激素受体中的任一种,其包括但不限于ERα、ERβ、PR、AR、GR、MR、RARα、RARβ、RARγ、TRα、TRβ、VDR、EcR、RXRα、RXRβ、RXRγ、PPARα、PPARβ、PPARγ、LXRα、LXRβ、FXR、PXR、SXR、CAR、SF-1、LRH-1、DAX-1、SHP、TLX、PNR、NGF1-Bα、NGF1-Bβ、NGF1-Bγ、RORα、RORβ、RORγ、ERRα、ERRβ、ERRγ、GCNF、TR2/4、HNF-4、COUP-TFα、COUP-TFβ和COUP-TFγ。

[0245] 核激素受体的缩写如下。ER:雌激素受体;PR:孕酮受体;AR:雄激素受体;GR:糖皮质激素受体;MR:盐皮质激素受体;RAR:视黄酸受体;TRα、β:甲状腺受体;VDR:维生素D3受体;EcR:蜕皮激素受体;RXR:视黄酸X受体;PPAR:过氧化物酶体增殖物活化受体;LXR:肝X受体;FXR:法尼醇X受体;PXR/SXR:孕烷X受体/类固醇和异生物受体;CAR:组成型雄烷受体;SF-1:类固醇生成因子1;DAX-1:在X染色体上的剂量敏感的性反转-肾上腺发育不全先天性临界区域,基因1;LRH-1:肝受体同源物1;SHP:小异二聚体配偶体;TLX:无尾基因;PNR:光感受器特异性核受体;NGF1-B:神经生长因子;ROR:RAR相关的孤儿受体;ERR:雌激素相关受体;GCNF:生殖细胞核因子;TR2/4:睾丸受体;HNF-4:肝细胞核因子;COUP-TF:鸡卵清蛋白上游启动子,转录因子。

[0246] 在一些情况下,本公开的异二聚体多肽的多肽链包含核激素受体的单个LBD。在一些情况下,本公开的异二聚体多肽的多肽链包含核激素受体的多个(两个或更多个)LBD。在一些情况下,本公开的异二聚体多肽的多肽链包含核激素受体的两个LBD。在一些情况下,本公开的异二聚体多肽的多肽链包含核激素受体的三个LBD。在本公开的异二聚体多肽的多肽链包含核激素受体的多个(两个或更多个)LBD时,在一些情况下,多个LBD包含相同的

氨基酸序列。在一些情况下,两个或更多个LBD直接串联或通过接头分开串联。

[0247] 盐皮质激素受体

[0248] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是盐皮质激素受体(MR)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图1A所示的氨基酸序列的MR的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0249] 作为一个非限制性实例,MR的LBD可以包含与图1F所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至250个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至250个氨基酸;例如,长度为248个氨基酸)。

[0250] 作为一个非限制性实例,MR的LBD可以包含与图1B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约250个氨基酸至299个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸或275个氨基酸至299个氨基酸)。

[0251] 作为一个非限制性实例,MR的LBD可以包含与图1C所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至250个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至250个氨基酸;例如,长度为248个氨基酸)。

[0252] 作为另一个非限制性实例,MR的LBD可以包含与图1D所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有S810L取代(其中氨基酸编号基于图1A所示的氨基酸序列);并且长度为约250个氨基酸至299个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸或275个氨基酸至299个氨基酸)。

[0253] 作为一个非限制性实例,MR的LBD可以包含与图1C所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有S810L取代(其中氨基酸编号基于图1A所示的氨基酸序列);并且长度为约200个氨基酸至250个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至250个氨基酸;例如,长度为248个氨基酸)。

[0254] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是MR的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:2)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是MR的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:2)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0255] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是

MR的LBD时，二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:6)的共调节肽，其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如，共调节肽的长度为21个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下，在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是MR的LBD时，二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:6)的共调节肽，其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如，共调节肽的长度为21个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0256] 在一些情况下，在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是MR的LBD时，二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:7)的共调节肽，其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如，共调节肽的长度为21个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下，在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是MR的LBD时，二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:7)的共调节肽，其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如，共调节肽的长度为21个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0257] 雄激素受体

[0258] 在一些情况下，适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是雄激素受体(AR)的LBD。例如，在一些情况下，LBD包含与具有图2A所示的氨基酸序列的AR的LBD具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0259] 作为一个非限制性实例，AR的LBD可以包含与图2B所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约250个氨基酸至301个氨基酸(例如，长度为250个氨基酸至275个氨基酸或275个氨基酸至301个氨基酸)。

[0260] 作为一个非限制性实例，AR的LBD可以包含与图2C所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约190个氨基酸至230个氨基酸(例如，长度为190个氨基酸至210个氨基酸或210个氨基酸至230个氨基酸)。

[0261] 作为一个非限制性实例，AR的LBD可以包含与图2B所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并具有T877A取代(其中氨基酸编号基于图2A所示的氨基酸序列)；并且长度为约250个氨基酸至301个氨基酸(例如，长度为250个氨基酸至275个氨基酸或275个氨基酸至301个氨基酸)。

[0262] 作为一个非限制性实例，AR的LBD可以包含与图2C所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％

的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有T877A取代(其中氨基酸编号基于图2A所示的氨基酸序列);并且长度为约190个氨基酸至230个氨基酸(例如,长度为190个氨基酸至210个氨基酸或210个氨基酸至230个氨基酸)。

[0263] 作为一个非限制性实例,AR的LBD可以包含与图2B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有F876L取代(其中氨基酸编号基于图2A所示的氨基酸序列);并且长度为约250个氨基酸至301个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸或275个氨基酸至301个氨基酸)。

[0264] 作为一个非限制性实例,AR的LBD可以包含与图2C所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有F876L取代(其中氨基酸编号基于图2A所示的氨基酸序列);并且长度为约190个氨基酸至230个氨基酸(例如,长度为190个氨基酸至210个氨基酸或210个氨基酸至230个氨基酸)。

[0265] 作为一个非限制性实例,AR的LBD可以包含与图2B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有T877A和F876L取代(其中氨基酸编号基于图2A所示的氨基酸序列);并且长度为约250个氨基酸至301个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸或275个氨基酸至301个氨基酸)。

[0266] 作为一个非限制性实例,AR的LBD可以包含与图2C所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有T877A和F876L取代(其中氨基酸编号基于图2A所示的氨基酸序列);并且长度为约190个氨基酸至230个氨基酸(例如,长度为190个氨基酸至210个氨基酸或210个氨基酸至230个氨基酸)。

[0267] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是AR的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列ESKGHKKLLQLLTCSSDDR(SEQ ID NO:3)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约19个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为19个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是AR的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列ESKGHKKLLQLLTCSSDDR(SEQ ID NO:3)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约19个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为19个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0268] 孕酮受体

[0269] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是孕酮受体(PR)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图3A所示的氨基酸序列的PR的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0270] 作为一个非限制性实例,PR的LBD可以包含与图3D所示的氨基酸序列具有至少约

75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至250个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至250个氨基酸;例如,长度为248个氨基酸)。

[0271] 作为一个非限制性实例,PR的LBD可以包含与图3B所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至256个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至256个氨基酸;例如,长度为256个氨基酸)。

[0272] 作为一个非限制性实例,PR的LBD可以包含与图3C所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至250个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至250个氨基酸;例如,长度为248个氨基酸)。

[0273] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是PR的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF(SEQ ID NO:8)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约25个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是PR的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF(SEQ ID NO:8)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约25个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0274] 甲状腺激素受体β

[0275] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是甲状腺激素受体β(TRβ)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图4A所示的氨基酸序列的TRβ的LBD具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0276] 作为一个非限制性实例,TRβ的LBD可以包含与图4D所示的氨基酸序列之一具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至250个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至230个氨基酸、230个氨基酸至240个氨基酸或240个氨基酸至250个氨基酸)。

[0277] 作为一个非限制性实例,TRβ的LBD可以包含与图4B所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至260个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至260个氨基酸;例如,长度为260个氨基酸)。

[0278] 作为一个非限制性实例,TRβ的LBD可以包含与图4B所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至246个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至246个氨基酸;例如,长度为246个氨基酸)。

[0279] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是TRβ的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA3/SRC3多肽。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是TRβ的LBD时,二聚化对的第二成员是共调节肽,其包含氨基酸序列CSSDDRGHSSLTNSPLDSSCKESSVSVTSPSGVSSSTSGGVSSTSNMHGSLLQEKHRILHKLLQNGNSPAEVAKITAEATGKDTSSITSCGDGNVVKQEQLSPKKKENNALLRYLLDRDDPSDALSKELQPQVEGVDNKMSQCTSSTIPSSSQEKDPKIKTETSEEGSGDLDNLDAILGDLTSSDFYNNSISSNGSHLGTKQQ(SEQ ID NO:553)。在其他情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是TRβ的LBD时,二聚化对的第一成员是NCOA3/SRC3多肽。在一些情况下,共调节肽包含氨基酸序列:MHGSLLQEKHRILHKLLQNGNSPAEVAKITAEATGKDTSSITSCGDGNVVKQEQLSPKKKENNALLRYLLDRDDPSDA(SEQ ID NO:554)。

[0280] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是TRβ的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA2/SRC2多肽。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是TRβ的LBD时,二聚化对的第二成员是共调节肽,其包含氨基酸序列STAPGSEVTIKQEPVSPKKKENALLRYLLDKDDTKDIGLPEITPKLERLDSKTDPASNTKLIAMKTEKEEMSFEPGDQPGSELDNLEEILDDLQNSQLPQLFPDTRPGAPAGSVDKQAIINDLMQLTAENSPVTPVGAQKTALRISQSTFNNPRPGQLGRLLPNQNLPLDITLQSPTGAGPFPPIRNSSPYSVIPQPGMMGNQGMIGNQGNLGNSSTGMIGNSASRPTMPSGEWAPQSSAVRVTCAATTSAMNRPVQGGMIRNPAASIPMRPSSQPGQRQTLQSQVMNIGPSELEMNMGGP(SEQ ID NO:555)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是TRβ的LBD时,二聚化对的第一成员是NCOA2/SRC2多肽。

[0281] 雌激素受体α

[0282] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是雌激素受体α(ERα)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图5A所示的氨基酸序列的ERα的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0283] 作为一个非限制性实例,ERα的LBD可以包含与图5H所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至240个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至230个氨基酸、230个氨基酸至235个氨基酸或235个氨基酸至240个氨基酸)。

[0284] 作为一个非限制性实例,ERα的LBD可以包含与图5B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约180个氨基酸至229个氨基酸(例如,长度为180个氨基酸至200个氨基酸或200个氨基酸至229个氨基酸;例如,长度为229个氨基酸)。

[0285] 作为一个非限制性实例,ERα的LBD可以包含与图5C所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约250个氨基酸至314个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸、275个氨基酸至300个氨基酸或300个氨基酸至314个氨基酸;例如,长度为314个氨基酸)。

[0286] 作为一个非限制性实例,ERα的LBD可以包含与图5D所示的氨基酸序列具有至少约

75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约190个氨基酸至238个氨基酸(例如,长度为190个氨基酸至220个氨基酸或220个氨基酸至238个氨基酸;例如,长度为238个氨基酸)。

[0287] 作为一个非限制性实例,ERα的LBD可以包含与图5E所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有D351Y取代(其中氨基酸编号基于图5A所示的氨基酸序列);并且长度为约180个氨基酸至229个氨基酸(例如,长度为180个氨基酸至200个氨基酸或200个氨基酸至229个氨基酸;例如,长度为229个氨基酸)。

[0288] 作为一个非限制性实例,ERα的LBD可以包含与图5F所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有D351Y取代(其中氨基酸编号基于图5A所示的氨基酸序列);并且长度为约250个氨基酸至314个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸、275个氨基酸至300个氨基酸或300个氨基酸至314个氨基酸;例如,长度为314个氨基酸)。

[0289] 作为一个非限制性实例,ERα的LBD可以包含与图5G所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有D351Y取代(其中氨基酸编号基于图5A所示的氨基酸序列);并且长度为约190个氨基酸至238个氨基酸(例如,长度为190个氨基酸至220个氨基酸或220个氨基酸至238个氨基酸;例如,长度为238个氨基酸)。

[0290] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是ERα的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列DAFQLRQLILRGLQDD(SEQ ID NO:12)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约16个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为16个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是ERα的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列DAFQLRQLILRGLQDD(SEQ ID NO:12)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约16个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为16个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0291] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是ERα的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列SPGSREWFKDMLS(SEQ ID NO:13)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约13个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为13个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是ERα的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列SPGSREWFKDMLS(SEQ ID NO:13)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约13个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为13个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基

酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0292] 雌激素受体β(ERβ)

[0293] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是雌激素受体α(ERβ)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图6A所示的氨基酸序列的ERβ的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0294] 作为一个非限制性实例,ERβ的LBD可以包含与图6C所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至243个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至230个氨基酸、230个氨基酸至235个氨基酸或235个氨基酸至243个氨基酸)。

[0295] 作为一个非限制性实例,ERβ的LBD可以包含与图6B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至243个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至230个氨基酸、230个氨基酸至235个氨基酸或235个氨基酸至243个氨基酸)。

[0296] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是ERβ的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列PRQGSILYSMLTSAKQT(SEQ ID NO:9)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约17个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为17个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是ERβ的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列PRQGSILYSMLTSAKQT(SEQ ID NO:9)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约17个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为17个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0297] 过氧化物酶体增殖物活化受体-γ

[0298] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是过氧化物酶体增殖物活化受体-γ(PPAR-γ)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图7A所示的氨基酸序列的PPAR-γ的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0299] 作为一个非限制性实例,PPAR-γ的LBD可以包含与图7E所示的氨基酸序列之一具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至269个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至250个氨基酸或250个氨基酸至269个氨基酸)。

[0300] 作为一个非限制性实例,PPAR-γ的LBD可以包含与图7B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约150个氨基酸至202个氨基酸(例如,长度为150个氨基酸至160个氨基酸、160个氨基酸至170个氨基酸、170个氨基酸至190个氨基酸或190个氨基酸至202个氨基酸)。

[0301] 作为一个非限制性实例,PPAR-γ的LBD可以包含与图7C所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至269个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至250个氨基酸或250个氨基酸至269个氨基酸)。

[0302] 作为一个非限制性实例,PPAR-γ的LBD可以包含与图7D所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至269个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至250个氨基酸或250个氨基酸至271个氨基酸)。

[0303] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是PPAR-γ的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS(SEQ ID NO:1)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约25个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为25个氨基酸至28个氨基酸、28个氨基酸至29个氨基酸、29个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是PPAR-γ的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS(SEQ ID NO:1)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约17个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为约25个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为25个氨基酸至28个氨基酸、28个氨基酸至29个氨基酸、29个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0304] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是PPAR-γ的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列PKKENNALLRYLLDRDDPSDV(SEQ ID NO:4)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至23个氨基酸、23个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是PPAR-γ的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列PKKENNALLRYLLDRDDPSDV(SEQ ID NO:4)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约17个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至23个氨基酸、23个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0305] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是PPAR-γ的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:11)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至23个氨基酸、23个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是PPAR-γ的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:11)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至23个氨基酸、23个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0306] 糖皮质激素受体

[0307] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是糖皮质激素受体(GR)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图8A所示的氨基酸序列的GR的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0308] 作为一个非限制性实例,GR的LBD可以包含与图8C所示的氨基酸序列之一具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至247个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至230个氨基酸、230个氨基酸至240个氨基酸或240个氨基酸至247个氨基酸)。

[0309] 作为一个非限制性实例,GR的LBD可以包含与图8B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至247个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至247个氨基酸;例如,长度为247个氨基酸)。

[0310] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是GR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA1/SRC1多肽。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是GR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA1/SRC1多肽,其包含氨基酸序列NYGTNPGTPPASTSPFSQLAANPEASLANRNSMVSRGMTGNIGGQFGTGINPQMQQNVFQYPGAGMVPQGEANFAPSLSPGSSMVPMPIPPPQSSLLQQTPPASGYQSPDMKAWQQGAIGNNNVFSQAVQNQPTPAQPGVYNNMSITVSMAGGNTNVQNMNPMMAQMQMSSLQMPGMNTVCPEQINDPALRHTGLYCNQLSSTDLLKTEADGTQQVQQVQVFADVQCTVNLVGGDPYLNQPGPLGTQKPTSGPQTPQAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:556)或其片段。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是GR的LBD时,二聚化对的第一成员是NCOA1/SRC1多肽。

[0311] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是GR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA2/SRC2多肽。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是GR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA2/SRC2多肽,其包含氨基酸序列KRHHHEVLRQGLAFSQIYRFSLSDGTLVAAQTKSKLIRSQTTNEP

QLVISLHMLHREQNVCVMNPDLTGQTMGKPLNPISSNSPAHQALCSGNPGQDMTLSSNINFPINGPKEQMGMPMGR
FGGSGGMNHVSGMQATTPQGSNYALKMNSPSQSSPGMNPGQPTSMLSPRHRMSPGVAGSPRIPPSQFSPAGSLHSP
VGVCSSTGNSHSYTNSSLNALQALSEGHGVSLGSSLASPDLKMGNLQNSPVNMNPPPLSKMGSLDSKDCFGLYGEP
SEGTTGQAESSCHPGEQKETNDPNLPPAVSSERADGQSRLHDSKGQTKLLQLLTTKSDQMEPSPLASSLSDTNKDS
TGSLPGSGSTHGTSLKEKHKILHRLLQDSSSPVDLAKLTAEATGKDLSQESSSTAPGSEVTIKQEPVSPKKKENAL
LRYLLDKDDTKDIGLPEITPKLERLDSKTDPASNTKLIAMKTEKEEMSFEPGDQPGSELDNLEEILDDLQNSQLPQ
LFPDTRPGAPAGSVDKQAIINDLMQLTAENSPVTPVGAQKTALRISQSTFNNPRPGQLGRLLPNQNLPLDITLQSP
TGAGPFPPIRNSSPYSVIPQPGMMGNQGMIGNQGNLGNSSTGMIGNSASRPTMPSGEWAPQSSAVRVTCAATTSAM
NRPVQGGMIRNPAASIPMRPSSQPGQRQTLQSQVMNIGPSELEMNMGGP(SEQ ID NO:557)或其片段。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是GR的LBD时,二聚化对的第一成员是NCOA2/SRC2多肽。

[0312] 维生素D受体

[0313] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是维生素D受体(VDR)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图9A所示的氨基酸序列的VDR的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0314] 作为一个非限制性实例,VDR的LBD可以包含与图9C所示的氨基酸序列之一具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约250个氨基酸至310个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸、275个氨基酸至300个氨基酸或300个氨基酸至310个氨基酸)。

[0315] 作为一个非限制性实例,VDR的LBD可以包含与图9B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约250个氨基酸至303个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸、275个氨基酸至300个氨基酸或300个氨基酸至303个氨基酸)。

[0316] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是VDR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA1/SRC1多肽。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是VDR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA1/SRC1多肽,其包含氨基酸序列NYGTNPGTPPASTSPFSQLAANPEASLANRNSMVSRGMTGNIGGQ
FGTGINPQMQQNVFQYPGAGMVPQGEANFAPSLSPGSSMVPMPIPPPQSSLLQQTPPASGYQSPDMKAWQQGAIGN
NNVFSQAVQNQPTPAQPGVYNNMSITVSMAGGNTNVQNMNPMMAQMQMSSLQMPGMNTVCPEQINDPALRHTGLYC
NQLSSTDLLKTEADGTQQVQQVQVFADVQCTVNLVGGDPYLNQPGPLGTQKPTSGPQTPQAQQKSLLQQLLTE(SEQ
ID NO:558)或其片段。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是VDR的LBD时,二聚化对的第一成员是NCOA1/SRC1多肽。

[0317] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是VDR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA2/SRC2多肽。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是VDR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA2/SRC2多肽,其包含氨基酸序列KRHHHEVLRQGLAFSQIYRFSLSDGTLVAAQTKSKLIRSQTTNEP

QLVISLHMLHREQNVCVMNPDLTGQTMGKPLNPISSNSPAHQALCSGNPGQDMTLSSNINFPINGPKEQMGMPMGR
FGGSGGMNHVSGMQATTPQGSNYALKMNSPSQSSPGMNPGQPTSMLSPRHRMSPGVAGSPRIPPSQFSPAGSLHSP
VGVCSSTGNSHSYTNSSLNALQALSEGHGVSLGSSLASPDLKMGNLQNSPVNMNPPPLSKMGSLDSKDCFGLYGEP
SEGTTGQAESSCHPGEQKETNDPNLPPAVSSERADGQSRLHDSKGQTKLLQLLTTKSDQMEPSPLASSLSDTNKDS
TGSLPGSGSTHGTSLKEKHKILHRLLQDSSSPVDLAKLTAEATGKDLSQESSSTAPGSEVTIKQEPVSPKKKENAL
LRYLLDKDDTKDIGLPEITPKLERLDSKTDPASNTKLIAMKTEKEEMSFEPGDQPGSELDNLEEILDDLQNSQLPQ
LFPDTRPGAPAGSVDKQAIINDLMQLTAENSPVTPVGAQKTALRISQSTFNNPRPGQLGRLLPNQNLPLDITLQSP
TGAGPFPPIRNSSPYSVIPQPGMMGNQGMIGNQGNLGNSSTGMIGNSASRPTMPSGEWAPQSSAVRVTCAATTSAM
NRPVQGGMIRNPAASIPMRPSSQPGQRQTLQSQVMNIGPSELEMNMGGP(SEQ ID NO:559)或其片段。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是VDR的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列LLRYLLDK(SEQ ID NO:560)的NCOA2/SRC2多肽,其中所述共调节肽的长度为约8个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为约8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至23个氨基酸、23个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是VDR的LBD时,二聚化对的第一成员是NCOA2/SRC2多肽。

[0318] 甲状腺激素受体α

[0319] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是甲状腺激素受体α(TRα)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图10A所示的氨基酸序列的TRα的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0320] 作为一个非限制性实例,TRα的LBD可以包含与图10C所示的氨基酸序列之一具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约190个氨基酸至约245个氨基酸(例如,长度为190个氨基酸至210个氨基酸、210个氨基酸至230个氨基酸或230个氨基酸至245个氨基酸)。

[0321] 作为一个非限制性实例,TRα的LBD可以包含与图10B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约190个氨基酸至约243个氨基酸(例如,长度为190个氨基酸至210个氨基酸、210个氨基酸至230个氨基酸或230个氨基酸至243个氨基酸)。

[0322] 合适的TRα的共调节肽是SRC1多肽或其片段(例如,衍生自SRC1多肽的长度为8个氨基酸至50个氨基酸的肽)。

[0323] 视黄酸受体β

[0324] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是视黄酸受体β(RARβ)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图11A所示的氨基酸序列的RARβ的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0325] 作为一个非限制性实例,RARβ的LBD可以包含与图11C所示的氨基酸序列之一具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约180个氨基酸至约235个氨基酸(例如,长度为180个氨基酸至200个氨基酸、200个氨基酸至220个氨基酸或220个氨基酸至235个氨基酸)。

[0326] 作为一个非限制性实例,RARβ的LBD可以包含与图11B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约180个氨基酸至约231个氨基酸(例如,长度为180个氨基酸至200个氨基酸、200个氨基酸至220个氨基酸或220个氨基酸至231个氨基酸)。

[0327] 合适的RARβ的共调节肽是SRC1多肽或其片段(例如,衍生自SRC1多肽的长度为8个氨基酸至50个氨基酸的肽)。

[0328] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是RARβ的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA1/SRC1多肽。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是RARβ的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA1/SRC1多肽,其包含氨基酸序列NYGTNPGTPPASTSPFSQLAANPEASLANRNSMVSRGMTGNIGGQFGTGINPQMQQNVFQYPGAGMVPQGEANFAPSLSPGSSMVPMPIPPPQSSLLQQTPPASGYQSPDMKAWQQGAIGNNNVFSQAVQNQPTPAQPGVYNNMSITVSMAGGNTNVQNMNPMMAQMQMSSLQMPGMNTVCPEQINDPALRHTGLYCNQLSSTDLLKTEADGTQQVQQVQVFADVQCTVNLVGGDPYLNQPGPLGTQKPTSGPQTPQAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:561)或其片段。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是RARβ的LBD时,二聚化对的第一成员是NCOA1/SRC1多肽。

[0329] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是RARβ的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA2/SRC2多肽。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是RARβ的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA2/SRC2多肽,其包含氨基酸序列KRHHHEVLRQGLAFSQIYRFSLSDGTLVAAQTKSKLIRSQTTNEPQLVISLHMLHREQNVCVMNPDLTGQTMGKPLNPISSNSPAHQALCSGNPGQDMTLSSNINFPINGPKEQMGMPMGRFGGSGGMNHVSGMQATTPQGSNYALKMNSPSQSSPGMNPGQPTSMLSPRHRMSPGVAGSPRIPPSQFSPAGSLHSPVGVCSSTGNSHSYTNSSLNALQALSEGHGVSLGSSLASPDLKMGNLQNSPVNMNPPPLSKMGSLDSKDCFGLYGEPSEGTTGQAESSCHPGEQKETNDPNLPPAVSSERADGQSRLHDSKGQTKLLQLLTTKSDQMEPSPLASSLSDTNKDSTGSLPGSGSTHGTSLKEKHKILHRLLQDSSSPVDLAKLTAEATGKDLSQESSSTAPGSEVTIKQEPVSPKKKENALLRYLLDKDDTKDIGLPEITPKLERLDSKTDPASNTKLIAMKTEKEEMSFEPGDQPGSELDNLEEILDDLQNSQLPQLFPDTRPGAPAGSVDKQAIINDLMQLTAENSPVTPVGAQKTALRISQSTFNNPRPGQLGRLLPNQNLPLDITLQSPTGAGPFPPIRNSSPYSVIPQPGMMGNQGMIGNQGNLGNSSTGMIGNSASRPTMPSGEWAPQSSAVRVTCAATTSAMNRPVQGGMIRNPAASIPMRPSSQPGQRQTLQSQVMNIGPSELEMNMGGP(SEQ ID NO:562)或其片段。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是RARβ的LBD时,二聚化对的第一成员是NCOA2/SRC2多肽。

[0330] 法尼醇X受体

[0331] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是法尼醇X受体(FXR)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图22A所示的氨

基酸序列的FXR的LBD具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0332] 作为一个非限制性实例，FXR的LBD可以包含与图22B所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约100个氨基酸至约136个氨基酸(例如，长度为100个氨基酸至110个氨基酸、110个氨基酸至120个氨基酸或120个氨基酸至136个氨基酸)。

[0333] 合适的FXR的共调节肽是SRC1多肽或其片段(例如，衍生自SRC1多肽的长度为8个氨基酸至50个氨基酸的肽)。

[0334] LXRα

[0335] 在一些情况下，适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是肝X受体α(LRXα)的LBD。例如，在一些情况下，LBD包含与具有图23A所示的氨基酸序列的LRXα的LBD具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0336] 作为一个非限制性实例，LRXα的LBD可以包含与图23B所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约200个氨基酸至约266个氨基酸(例如，长度为200个氨基酸至220个氨基酸、220个氨基酸至240个氨基酸或240个氨基酸至266个氨基酸)。

[0337] 合适的LRXα的共调节肽是SRC1多肽或其片段(例如，衍生自SRC1多肽的长度为8个氨基酸至50个氨基酸的肽)。

[0338] RORγ

[0339] 在一些情况下，适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是类视黄醇相关的孤儿受体γ(RORγ)的LBD。例如，在一些情况下，LBD包含与具有图24A所示的氨基酸序列的RORγ的LBD具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0340] 作为一个非限制性实例，RORγ的LBD可以包含与图24B所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约200个氨基酸至约261个氨基酸(例如，长度为200个氨基酸至220个氨基酸、220个氨基酸至240个氨基酸或240个氨基酸至261个氨基酸)。

[0341] 合适的RORγ的共调节因子是NCORNR肽(CDPASNLGLEDIIRKALMGSFDDK，SEQ ID NO:563)。

[0342] 合适的RORγ的共调节肽是SRC1多肽或其片段(例如，衍生自SRC1多肽的长度为8个氨基酸至50个氨基酸的肽)。

[0343] RXRα

[0344] 在一些情况下，适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是类维生素X受体α(RXRα)的LBD。例如，在一些情况下，LBD包含与具有图25A所示的氨基酸序列的RXRα的LBD具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约

95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0345] 作为一个非限制性实例，RORγ的LBD可以包含与图25B所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约190个氨基酸至约238个氨基酸(例如，长度为190个氨基酸至200个氨基酸、200个氨基酸至210个氨基酸或210个氨基酸至238个氨基酸)。

[0346] 合适的RXRα的共调节肽是SRC1多肽或其片段(例如，衍生自SRC1多肽的长度为8个氨基酸至50个氨基酸的肽)。

[0347] PXR

[0348] 在一些情况下，适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是孕烷X受体(PXR)的LBD。例如，在一些情况下，LBD包含与具有图26A所示的氨基酸序列的PXR的LBD具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一些情况下，LBD包含与具有图26A所示的氨基酸序列的氨基酸143-428具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一些情况下，LBD包含与具有图26A所示的氨基酸序列的氨基酸205-434具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0349] 作为一个非限制性实例，PXR的LBD可以包含与图26B所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约250个氨基酸至约302个氨基酸(例如，长度为250个氨基酸至275个氨基酸、275个氨基酸至290个氨基酸或290个氨基酸至302个氨基酸)。

[0350] 合适的PXR的共调节肽是SRC1多肽或其片段(例如，衍生自SRC1多肽的长度为8个氨基酸至50个氨基酸的肽)。

[0351] 共调节多肽

[0352] 合适的共调节多肽包括全长的天然存在的核激素共调节多肽。合适的共调节多肽包括天然存在的核激素共调节多肽的片段。合适的共调节多肽包括合成的或重组的核激素共调节多肽。

[0353] 合适的共调节多肽的长度可以为8个氨基酸至2000个氨基酸。合适的共调节多肽的长度可以为8个氨基酸至50个氨基酸，例如8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸。合适的共调节多肽的长度可以为50个氨基酸至100个氨基酸，例如50个氨基酸至60个氨基酸、60个氨基酸至70个氨基酸、70个氨基酸至80个氨基酸、80个氨基酸至90个氨基酸或90个氨基酸至100个氨基酸。合适的共调节多肽的长度可以为100个氨基酸至200个氨基酸、200个氨基酸至300个氨基酸、300个氨基酸至400个氨基酸、400个氨基酸至500个氨基酸、500个氨基酸至600个氨基酸、600个氨基酸至700个氨基酸、700个氨基酸至800个氨基酸、800个氨基酸至900个氨基酸或900个氨基酸至1000个氨基酸。合适的共调节

多肽的长度可以为1000个氨基酸至2000个氨基酸。

[0354] 合适的共调节多肽包括但不限于SRC1、GRIP1、AIB1、PGC1a、PGC1b、PRC、TRAP220、ASC2、CBP、P300、CIA、ARA70、TIF1、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、N-CoR、SMRT、RIP140和PRIC285。

[0355] 国家生物技术信息中心(NCBI)对此类共调节因子的登录号包括以下:SRC1(NP_003734)、GRIP1(NP_006531)、AIB1(NP_006525)、PGC1a(NP_037393)、PGC1b(NP_573570)、PRC(NP_055877)、TRAP220(NP_004765)、ASC2(NP_054790)、CBP(NP_004371)、P300(NP_001420)、CIA(NP_066018)、ARA70(NP_005428)、TIF1(NP_003843)、NSD1(NP_071900)、SMAP(NP_006687)、Tip60(NP_006379)、ERAP140(NP_861447)、Nix1(NP_113662)、LCoR(NP_115816)、N-CoR(NP_006302)、SMRT(NP_006303)、RIP140(NP_003480)和PRIC285(NP_208384)。

[0356] 图29-51B提供了合适的共调节多肽的实例。

[0357] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图29所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0358] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图30所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0359] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图31所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0360] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图32所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0361] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45

个氨基酸至50个氨基酸;并且与图33所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0362] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图34所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0363] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图35所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0364] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图36A-36B所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0365] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图37A-37B所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0366] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图36A-36B所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0367] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图39所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0368] 在一些情况下，合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸；并且与图40所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。

[0369] 在一些情况下，合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸；并且与图41所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。

[0370] 在一些情况下，合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸；并且与图42A-42B所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。

[0371] 在一些情况下，合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸；并且与图43所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。

[0372] 在一些情况下，合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸；并且与图44所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。

[0373] 在一些情况下，合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸；并且与图45所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。

[0374] 在一些情况下，合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45

个氨基酸至50个氨基酸;并且与图46所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0375] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图47所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0376] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图48A-48B所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0377] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图49A-49B所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0378] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图50所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0379] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图51A-51B所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0380] 合适的共调节肽包括但不限于类固醇受体共活化因子(SRC)-1、SRC-2、SRC-3、TRAP220-1、TRAP220-2、NR0B1、NRIP1、CoRNR盒、αβV、TIF1、TIF2、EA2、TA1、EAB1、SRC1-1、SRC1-2、SRC1-3、SRC1-4a、SRC1-4b、GRIP1-1、GRIP1-2、GRIP1-3、AIB1-1、AIB1-2、AIB1-3、PGC1a、PGC1b、PRC、ASC2-1、ASC2-2、CBP-1、CBP-2、P300、CIA、ARA70-1、ARA70-2、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、CoRNR1(N-CoR)、CoRNR2、SMRT、RIP140-C、RIP140-1、RIP140-2、RIP140-3、RIP140-4、RIP140-5、RIP140-6、RIP140-7、RIP140-8、RIP140-9、PRIC285-1、

PRIC285-2、PRIC285-3、PRIC285-4和PRIC285-5。

[0381] 在一些情况下，合适的共调节肽包含LXXLL基序，其中X是任何氨基酸；其中共调节肽的长度为8个氨基酸至50个氨基酸，例如8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至约12个氨基酸、12个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸。

[0382] 合适的共调节肽的非限制性实例如下：

SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1);

SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2);

SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3);

SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4);

PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5);

PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6);

TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7);

NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8);

NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9);

NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10);

TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11);

CoRNR 盒 : DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12);

abV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13);

TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14);

[0383]

EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15);

TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16);

EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17);

SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18);

SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19);

SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20);

SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21);

SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22);

SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23);

SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24);

GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25);

GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26);

GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27);

AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28);

AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29);

AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30);

PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31);

PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32);

PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33);

TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34);

TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35);

ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36);

ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37);

CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38);

CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39);

P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40);

CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41);

ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42);

ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43);

TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44);

NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45);

[0384] SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46);

Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47);

ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48);

Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49);

LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50);

CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51);

CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52);

CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53);

CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54);

RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55);

RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56);

RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57);

RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58);

RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59);

RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60);

RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61);

RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62);

RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63);

[0385] RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64);
PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65);
PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66);
PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67);
PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68);和
PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)。

[0386] 实施例1、实施例2和实施例3中提供了另外的实例。

[0387] 在一些情况下,给定的LBD可以与两种或更多种不同的共调节多肽配对。例如,如图19所示,PPARγ可以与SRC1、SRC2、SRC3或TRAP220配对。作为另一个实例,ERα可以与CoRNR、αβV或TA1配对。作为另一个实例,ERβ可以与CoRNR、αβV或TA1配对。作为另一个实例,AR可以与SRC1、SRC2、SRC3或TRAP220配对。作为另一个实例,PR可以与SRC1、SRC2、SRC3、TRAP220、NR0B1、PGC1B、NRIP1、EA2或EAB1配对。作为另一个实例,TRβ可以与SRC1、SRC2、SRC3或TRAP220配对。

[0388] 在一些情况下,本公开的异二聚体多肽包含含有多个(两个或更多个)共调节肽的多肽链。在本公开的异二聚体多肽包含含有多个(两个或更多个)共调节肽的多肽链的情况下,多个共调节肽可以直接串联或通过接头分开串联。在一些情况下,存在于多肽链中的两个或更多个共调节肽在氨基酸序列上彼此相同。在一些情况下,在本公开的异二聚体多肽包含含有多个(两个或更多个)共调节肽的多肽链时,所述多肽链包含两个共调节肽。在一些情况下,在本公开的异二聚体多肽包含含有多个(两个或更多个)共调节肽的多肽链时,所述多肽链包含三个共调节肽。在此类情况下,第二多肽链可以包含核激素受体的多个(两个或更多个)LBD。例如,当第二多肽链包含核激素受体的两个LBD时,两个LBD可以在氨基酸序列上彼此相同。

[0389] 细胞内信号传导结构域

[0390] 适用于本公开的有条件活性的异二聚体多肽的细胞内信号传导结构域包括任何所需的信号传导结构域,其响应于有条件活性的异二聚体多肽的活化(即通过抗原和二聚化剂的活化)提供明显的且可检测的信号(例如细胞产生一种或多种细胞因子的增加;靶基因转录的改变;蛋白质活性的改变;细胞行为的改变,例如细胞死亡;细胞增殖;细胞分化;细胞存活;调节细胞信号传导应答等)。在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽的细胞内信号传导结构域在被活化时提供信号转导功能,并且因此在一些情况下可被称为信号转导结构域。在一些实施方案中,细胞内信号传导结构域包括如下所述的至少一个(例如一个、两个、三个、四个、五个、六个等)ITAM基序。在一些实施方案中,细胞内信号传导结构域包括DAP10/CD28型信号传导链。在一些实施方案中,细胞内信号传导结构域不共价附着于有条件活性的异二聚体多肽结合的膜,而是扩散到细胞质中。

[0391] ITAM

[0392] 适用于本公开的有条件活性的异二聚体多肽的细胞内信号传导结构域包括含有细胞内信号传导多肽的免疫受体酪氨酸基活化基序(ITAM)。ITAM基序为YX_1X_2L/I,其中X_1和X_2独立地为任何氨基酸(SEQ ID NO:564)。在一些情况下,本发明的CAR的细胞内信号传导结构域包含1个、2个、3个、4个或5个ITAM基序。在一些情况下,ITAM基序在细胞内信号传导

结构域中重复两次，其中ITAM基序的第一例和第二例彼此间隔6至8个氨基酸，例如(YX_1X_2L/I)(X_3)$_n$(YX_1X_2L/I)，其中n是6至8的整数，并且6-8个X_3中的每一个可以是任何氨基酸(SEQ ID NO:565)。在一些情况下，本发明的CAR的细胞内信号传导结构域包含3个ITAM基序。

[0393] 合适的细胞内信号传导结构域可以含有ITAM基序的部分，其衍生自含有ITAM基序的多肽。例如，合适的细胞内信号传导结构域可以是来自任何含有ITAM基序的蛋白质的含有ITAM基序的结构域。因此，合适的细胞内信号传导结构域不需要含有其衍生出的完整蛋白质的完整序列。合适的含有ITAM基序的多肽的实例包括但不限于：DAP12；FCER1G(Fcε受体Iγ链)；CD3D(CD3δ)；CD3E(CD3ε)；CD3G(CD3γ)；CD3Z(CD3ζ)；和CD79A(抗原受体复合物相关蛋白的α链)。

[0394] 在一些情况下，细胞内信号传导结构域衍生自DAP12(也称为TYROBP；TYRO蛋白酪氨酸激酶结合蛋白；KARAP；PLOSL；DNAX活化蛋白12；KAR相关蛋白；TYRO蛋白酪氨酸激酶结合蛋白；杀伤细胞活化受体相关蛋白；杀伤细胞活化受体相关蛋白等)。例如，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含与以下氨基酸序列(4个同种型)中的任一个具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSGLRPVQAQAQS DCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAAE AATRKQRITETESP**YQEL**QGQRSDV**YSDL**NTQRPYYK (SEQ ID NO:566); MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSGLRPVQAQAQSDCSCSTV SPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAAEATRKQRI TETESP**YQEL**QGQRSDV**YSDL**NTQRPYYK (SEQ ID NO:567); M GGLEPCSRLLLLPLLLAVSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIA LAVYFLGRLVPRGRGAAEAATRKQRITETESP**YQEL**QGQRSDV**Y SDL**NTQRPYYK (SEQ ID NO:568);或MGGLEPCSRLLLLPLLLA VSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGA AEATRKQRITETESP**YQEL**QGQRSDV**YSDL**NTQRPYYK (SEQ ID NO:569)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0395] 同样，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含全长DAP12氨基酸序列的含有ITAM基序的部分。因此，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：ESP**YQEL**QGQRSDV**YSDL**NTQ (SEQ ID NO:570)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0396] 在一些情况下，细胞内信号传导结构域衍生自FCER1G(也称为FCRG；Fcε受体Iγ链；Fc受体γ链；fc-εRI-γ；fcRγ；fceRIγ；高亲和力免疫球蛋白ε受体亚基γ；免疫球蛋白E受体高亲和力γ链等)。例如，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或

100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：

MIPAVVLLLLLLVEQAAALGEPQLCYILDAILFLYGIVLTLLY

CRLKIQVRKAAITSYEKSDGV**YTGL**STRNQET**YETL**KHEKPPQ (S

EQ ID NO:571)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0397] 同样，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含全长FCER1G氨基酸序列的含有ITAM基序的部分。因此，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：DGV**YTGL**STRNQET**YETL**KHE (SEQ ID NO:572)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0398] 在一些情况下，细胞内信号传导结构域衍生自T细胞表面糖蛋白CD3δ链(也称为CD3D;CD3-DELTA;T3D;CD3抗原δ亚基;CD3δ;CD3d抗原;δ多肽(TiT3复合物);OKT3;δ链;T细胞受体T3δ链;T细胞表面糖蛋白CD3δ链;等)。例如，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含与以下氨基酸序列(2个同种型)中任一者的约100个氨基酸至约110个氨基酸(aa)、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约130aa、约130aa至约140aa、约140aa至约150aa或约150aa至约170aa的连续区段具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：MEHS

TFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTL

LSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSC

VELDPATVAGIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQA 或

LLRNDQV**YQPL**RDRDDAQ**YSHL**GGNWARNK (SEQ ID NO:573)

MEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVE

GTVGTLLSDITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYR

TADTQALLRNDQV**YQPL**RDRDDAQ**YSHL**GGNWARNK (SEQ ID

NO:574)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0399] 同样，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含全长CD3δ氨基酸序列的含有ITAM基序的部分。因此，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：DQV**YQPL**RDRDDAQ**YSHL**G

GN (SEQ ID NO:575)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0400] 在一些情况下，细胞内信号传导结构域衍生自T细胞表面糖蛋白CD3ε链(也称为CD3e、T细胞表面抗原T3/Leu-4ε链、T细胞表面糖蛋白CD3ε链、AI504783、CD3、CD3ε、T3e等)。例如，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含与以下氨基酸序列的约100个氨基酸至约110个氨基酸(aa)、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约130aa、约130aa至约140aa、约140aa至约150aa或约150aa至约205aa的连续区段具有至少约75%、至少约

80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPD**YEPI**RKGQRDL**YSGL**NQRRI (SEQ ID NO:576)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0401] 同样，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含全长CD3ε氨基酸序列的含有ITAM基序的部分。因此，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：NPD**YEPI**RKGQRDL**YSGL**NQ R (SEQ ID NO:577)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0402] 在一些情况下，细胞内信号传导结构域衍生自T细胞表面糖蛋白CD3γ链(也称为CD3G、T细胞受体T3γ链、CD3γ、T3G、γ多肽(TiT3复合物)等)。例如，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含与以下氨基酸序列的约100个氨基酸至约110个氨基酸(aa)、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约130aa、约130aa至约140aa、约140aa至约150aa或约150aa至约180aa的连续区段具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：MEQGKGLAVLILAIILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLTCDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCKGSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVYFIAGQDGVRQSRASDKQTLLPNDQL**YQPL**KDREDDQ**YS** **HL**QGNQLRRN (SEQ ID NO:578)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0403] 同样，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含全长CD3γ氨基酸序列的含有ITAM基序的部分。因此，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：DQL**YQPL**KDREDDQ**YSHL**Q GN (SEQ ID NO:579)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0404] 在一些情况下，细胞内信号传导结构域衍生自T细胞表面糖蛋白CD3ζ链(也称为CD3Z、T细胞受体T3ζ链、CD247、CD3ζ、CD3H、CD3Q、T3Z、TCRZ等)。例如，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含与以下氨基酸序列(2个同种型)中任一者的约100个氨基酸至约110个氨基酸(aa)、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约130aa、约130aa至约140aa、约140aa至约150aa或约150aa至约160aa的连续区段具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸

序列：MKWKALFTAAILQA

QLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRSADA

PAYQQGQNQL**YNEL**NLGRREE**YDVL**DKRRGRDPEMGGKPRRKN

PQEGL**YNEL**QKDKMAEA**YSEI**GMKGERRRGKGHDGL**YQGL**STA

TKDT**YDAL**HMQALPPR (SEQ ID NO:580)或MKWKALFTAAILQ

AQLPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRSAD

APAYQQGQNQL**YNEL**NLGRREE**YDVL**DKRRGRDPEMGGKPQRR

KNPQEGL**YNEL**QKDKMAEA**YSEI**GMKGERRRGKGHDGL**YQGL**

STATKDT**YDAL**HMQALPPR(SEQ ID NO:581)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0405] 同样，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含全长CD3ζ氨基酸序列的含有ITAM基序的部分。因此，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含与以下氨基酸序列中的任一个具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：RVKFSRSADAPA

YQQGQNQL**YNEL**NLGRREE**YDVL**DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQ

EGL**YNEL**QKDKMAEA**YSEI**GMKGERRRGKGHDGL**YQGL**STATK

DT**YDAL**HMQALPPR (SEQ ID NO:582); NQL**YNEL**NLGRREE**Y**

DVLDKR (SEQ ID NO:583); EGL**YNEL**QKDKMAEA**YSEI**GMK

(SEQ ID NO:534)；或DGL**YQGL**STATKDT**YDAL**HMQ (SEQ ID NO:585)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0406] 在一些情况下，细胞内信号传导结构域衍生自CD79A(也称为B细胞抗原受体复合物相关蛋白α链；CD79a抗原(免疫球蛋白相关α)；MB-1膜糖蛋白；igα；膜结合的免疫球蛋白相关蛋白；表面IgM相关蛋白等)。例如，合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含与以下氨基酸序列(2个同种型)中任一者的约100个氨基酸至约110个氨基酸(aa)、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约130aa、约130aa至约150aa、约150aa至约200aa或约200aa至约220aa的连续区段具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：

MPGGPGVLQALPATIFLLFLLSAVYLGPGCQALWMHKVPAS

LMVSLGEDAHFQCPHNSSNNANVTWWRVLHGNYTWPPEFLGPG

EDPNGTLIIQNVNKSHGGIYVCRVQEGNESYQQSCGTYLRVRQPP

PRPFLDMGEGTKNRIITAEGIILLFCAVVPGTLLLFRKRWQNEKLG

LDAGDEYEDENL**YEGL**NLDDCSM**YEDI**SRGLQGTYQDVGSLNIG

DVQLEKP (SEQ ID NO:586);或

[0407] MPGGPGVLQALPATIFLLFLLSAVYLGPGCQALWMHKVPASLMVSLGEDAHFQCPHNSSNNANVTWWR VLHGNYTWPPEFLGPGEDPNEPPPRPFLDMGEGTKNRIITAEGIILLFCAVVPGTLLLFRKRWQNEKLGLDAGDEY EDENLYEGLNLDDCSMYEDISRGLQGTYQDVGSLNIGDVQLEKP(SEQ ID NO:587),其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0408] 同样,合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含全长CD79A氨基酸序列的含有ITAM基序的部分。因此,合适的细胞内信号传导结构域多肽可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:ENL**YEGL**NLDDCSM**YEDI**SRG (SEQ ID NO:588),其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0409] DAP10/CD28

[0410] 适用于本公开的有条件活性的异二聚体多肽的细胞内信号传导结构域包括DAP10/CD28型信号传导链。

[0411] DAP10信号传导链的实例的氨基酸序列是:

RPRRSPAQDGKV**YINM**PGRG (SEQ ID NO:589)。在一些实施方案中,合适的细胞内信号传导结构域包含与氨基酸序列

RPRRSPAQDGKV**YINM**PGRG (SEQ ID NO:590)的全长具有至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或至少约99%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0412] CD28信号传导链的实例的氨基酸序列是

FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSD**YMNM**TP

RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO:591)。在一些实施方案中,合适的细胞内信号传导结构域包含与氨基酸序列

FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSD**YMNM**TP

RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO:592)的全长具有至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或至少约99%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0413] ZAP70

[0414] 适用于本公开的有条件活性的异二聚体多肽的细胞内信号传导结构域包括ZAP70多肽,例如包含与以下氨基酸序列的约300个氨基酸至约400个氨基酸、约400个氨基酸至约500个氨基酸或约500个氨基酸至619个氨基酸的连续区段具有至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列的多肽:

[0415] MPDPAAHLPFFYGSISRAEAEEHLKLAGMADGLFLLRQCLRSLGGYVLSLVHDVRFHHFPIERQLNGT YAIAGGKAHCGPAELCEFYSRDPDGLPCNLRKPCNRPSGLEPQPGVFDCLRDAMVRDYVRQTWKLEGEALEQAIIS QAPQVEKLIATTAHERMPWYHSSLTREEAERKLYSGAQTDGKFLLRPRKEQGTYALSLIYGKTVYHYLISQDKAGK YCIPEGTKFDTLWQLVEYLKLKADGLIYCLKEACPNSSASNASGAAAPTLPAHPSTLTHPQRRIDTLNSDGYTPEP ARITSPDKPRPMPMDTSVYESPYSDPEELKDKKLFLKRDNLLIADIELGCGNFGSVRQGVYRMRKKQIDVAIKVLK QGTEKADTEEMMREAQIMHQLDNPYIVRLIGVCQAEALMLVMEMAGGGPLHKFLVGKREEIPVSNVAELLHQVSMG

MKYLEEKNFVHRDLAARNVLLVNRHYAKISDFGLSKALGADDSYYTARSAGKWPLKWYAPECINFRKFSSRSDVWS YGVTMWEALSYGQKPYKKMKGPEVMAFIEQGKRMECPPECPPELYALMSDCWIYKWEDRPDFLTVEQRMRACYYSL ASKVEGPPGSTQKAEAACA(SEQ ID NO:593)。

[0416] 另外的序列

[0417] 本发明的有条件活性的异二聚体多肽的第一多肽和/或第二多肽还可以包括一个或多个另外的多肽结构域,其中此类结构域包括但不限于信号序列;表位标签;亲和结构域;以及产生可检测信号的多肽。

[0418] 信号序列

[0419] 适用于本发明的CAR(例如本发明的CAR的第一多肽)中的信号序列包括任何真核信号序列,其包括天然存在的信号序列、合成的(例如人造的)信号序列等。

[0420] 表位标签

[0421] 合适的表位标签包括但不限于血凝素(HA;例如YPYDVPDYA(SEQ ID NO:594);FLAG(例如DYKDDDDK(SEQ ID NO:595);c-myc(例如EQKLISEEDL;SEQ ID NO:596)等等。

[0422] 亲和结构域

[0423] 亲和结构域包括可以与结合配偶体相互作用的肽序列,例如像固定在固体支持物上可用于鉴定或纯化的肽序列。当与表达的蛋白质融合时,编码多个连续单一氨基酸(诸如组氨酸)的DNA序列可用于通过与树脂柱(诸如镍琼脂糖凝胶)的高亲和力结合一步纯化重组蛋白。示例性亲和结构域包括His5(HHHHH)(SEQ ID NO:597)、HisX6(HHHHHH)(SEQ ID NO:598)、C-myc(EQKLISEEDL)(SEQ ID NO:599)、Flag(DYKDDDDK)(SEQ ID NO:600)、StrepTag(WSHPQFEK)(SEQ ID NO:601)、血凝素(例如HA标签(YPYDVPDYA)(SEQ ID NO:602))、GST、硫氧还蛋白、纤维素结合结构域、RYIRS(SEQ ID NO:603)、Phe-His-His-Thr(SEQ ID NO:064)、几丁质结合结构域、S肽、T7肽、SH2结构域、C末端RNA标签、WEAAAREACCRECCARA(SEQ ID NO:605)、金属结合结构域(例如锌结合结构域或钙结合结构域,例如来自钙结合蛋白(例如钙调蛋白、肌钙蛋白C、钙调磷酸酶B、肌球蛋白轻链、恢复蛋白、S调节蛋白、视锥蛋白(visinin)、VILIP,神经钙蛋白、海马钙结合蛋白、聚集蛋白、钙牵蛋白、钙蛋白酶大亚基、S100蛋白、小清蛋白、钙结合蛋白D9K、钙结合蛋白D28K和钙网膜蛋白)的那些钙结合结构域)、内含肽、生物素、链霉亲和素、MyoD、Id、亮氨酸拉链序列和麦芽糖结合蛋白。

[0424] 产生可检测信号的多肽

[0425] 合适的产生可检测信号的蛋白质包括例如荧光蛋白;催化反应产生可检测信号作为产物的酶;等等。

[0426] 合适的荧光蛋白包括但不必限于绿色荧光蛋白(GFP)或其变体、GFP的蓝色荧光变体(BFP)、GFP的青色荧光变体(CFP)、GFP的黄色荧光变体(YFP)、增强型GFP(EGFP)、增强型CFP(ECFP)、增强型YFP(EYFP)、GFPS65T、Emerald、Topaz(TYFP)、Venus、Citrine、mCitrine、GFPuv、去稳定化EGFP(dEGFP)、去稳定化ECFP(dECFP)、去稳定化EYFP(dEYFP)、mCFPm、Cerulean、T-Sapphire、CyPet、YPet、mKO、HcRed、t-HcRed、DsRed、DsRed2、DsRed-单体、J-Red、二聚体2、t-二聚体2(12)、mRFP1、杯形珊瑚素(pocilloporin)、Renilla GFP、Monster GFP、paGFP、Kaede蛋白和点燃蛋白(kindling protein)、藻胆蛋白和藻胆蛋白缀合物(包括B-藻红蛋白、R-藻红蛋白和别藻蓝蛋白)。荧光蛋白的其他实例包括mHoneydew、mBanana、

mOrange、dTomato、tdTomato、mTangerine、mStrawberry、mCherry、mGrape1、mRaspberry、mGrape2、mPlum(Shaner等(2005)Nat.Methods 2:905-909)等等。适合使用如例如Matz等(1999)Nature Biotechnol.17:969-973中所述的来自珊瑚虫纲物种的各种荧光蛋白和有色蛋白中的任一种。

[0427] 合适的酶包括但不限于辣根过氧化物酶(HRP)、碱性磷酸酶(AP)、β-半乳糖苷酶(GAL)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、β-N-乙酰氨基葡糖苷酶、β-葡糖醛酸糖苷酶、转化酶、黄嘌呤氧化酶、萤火虫荧光素酶、葡萄糖氧化酶(GO)等等。

[0428] 示例性有条件活性的异二聚体多肽

[0429] 在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含:a)第一嵌合多肽,其包含:i)特异性结合对的第一成员;ii)第一调节结构域;iii)二聚化对的第一成员;和iv)插置于特异性结合对的第一成员与第一调节结构域之间的跨膜结构域;和b)第二嵌合多肽,其包含:i)跨膜结构域;ii)第二调节结构域;iii)二聚化对的第二成员;和iv)细胞内信号传导结构域,其中i)第一调节结构域和第二调节结构域衍生自4-1BB;ii)二聚化对的第一成员和第二成员分别是SRC3和PPARγLBD;并且iii)信号传导结构域包含ITAM。在一些情况下,二聚化对的第一成员包含SRC3共调节肽的一个拷贝。在一些情况下,SRC3共调节肽的长度为20个氨基酸至25个氨基酸。在一些情况下,SRC3共调节肽的长度为75个氨基酸至80个氨基酸。在一些情况下,第一嵌合多肽包含单个SRC3共调节肽。在一些情况下,第一嵌合多肽包含SRC3共调节肽的2个拷贝。在一些情况下,第一嵌合多肽包含SRC3共调节肽的3个拷贝。在一些情况下,SRC3共调节肽的每个拷贝的长度为20个氨基酸至25个氨基酸。

[0430] 例如,在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含第一多肽链,其包含:i)单链Fv;ii)跨膜多肽;和iii)包含氨基酸序列的多肽:

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE

EEGGCELSRGSGSGSTSPKKENNALLRYLLDRDDPSDAGS* (SEQ ID NO:606),其中4-1BB序列以斜体和粗体文本显示,并且共调节肽加下划线(单下划线)。在一些情况下,第二多肽链包含以下氨基酸序列:

[0431] IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL**KRGRKKLLYIFKQPFM**
RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSES
ADLRALAKHLYDSYIKSFPLTKAKARAILTGKTTDKSPFVIYDMN
SLMMGEDKIKFKHITPLQEQSKEVAIRIFQGCQFRSVEAVQEITEY
AKSIPGFVNLDLNDQVTLLKYGVHEIIYTMLASLMNKDGVLISEG
QGFMTREFLKSLRKPFGDFMEPKFEFAVKFNALELDDSDLAIFIAV
IILSGDRPGLLNVKPIEDIQDNLLQALELQLKLNHPESSQLFAKLLQ
KMTDLRQIVTEHVQLLQVIKKTETDMSLHPLLQEIYKDLYGSGSG
SGSSL***RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR***
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:607),

其中PPARγLBD加下划线(单下划线);CD8αTM结构域加双下划线;4-1BB以粗体文本显示;并且CD3ζ以粗体和斜体显示。

[0432] 在一些情况下,特异性结合对的第一成员是对CD19具有特异性的scFv,并且第一多肽链包含抗CD19scFv与第一调节结构域之间的跨膜结构域,其中所述第一调节结构域是4-1BB。例如,在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含第一多肽链,其包含以下氨基酸序列:

[0433] DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDG
TVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQ
QGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGL
VAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSET
TYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYY
GGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC
RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL*K*
*RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL*SRGSGS
GSTSPKKENNALLRYLLDRDDPSDAGS* (SEQ ID NO:608),其中抗CD19序列以粗体显示,CD8α跨膜(TM)结构域加双下划线,4-1BB序列以斜体和粗体文本显示,并且共调节肽加下划线(单下划线)。在一些情况下,第二多肽链包含以下氨基酸序列:

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL**KRGRKKLLYIFKQPFM**
RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSES
ADLRALAKHLYDSYIKSFPLTKAKARAILTGKTTDKSPFVIYDMN
SLMMGEDKIKFKHITPLQEQSKEVAIRIFQGCQFRSVEAVQEITEY
AKSIPGFVNLDLNDQVTLLKYGVHEIIYTMLASLMNKDGVLISEG
[0434] QGFMTREFLKSLRKPFGDFMEPKFEFAVKFNALELDDSDLAIFIAV
IILSGDRPGLLNVKPIEDIQDNLLQALELQLKLNHPESSQLFAKLLQ
KMTDLRQIVTEHVQLLQVIKKTETDMSLHPLLQEIYKDLYGSGSG
SGSSL***RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR***
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:609),

其中PPARγLBD加下划线(单下划线);CD8αTM结构域加双下划线;4-1BB以粗体文本显示;并且CD3ζ以粗体和斜体显示。

[0435] 作为另一个实例,在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含第一多肽链,其包含以下氨基酸序列:

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGT
VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC
QQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQES
GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLG
VIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIY
YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTI
ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV
LLLSLVITLYCSL***KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP***
EEEEGGCELSRGSGSGSTSMHGSLLQEKHRILHKLLQNGNSPAEV
AKITAEATGKDTSSITSCGDGNVVKQEQLSPKKKENNALLRYLLD
RDDPSDAGS* (SEQ ID NO:610),其中抗CD19序列以粗体显示,CD8α跨膜(TM)结构域加双下划线,4-1BB序列以斜体和粗体文本显示,并且共调节肽加下划线(单下划线)。在一些情况下,第二多肽链包含以下氨基酸序列:

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL**KRGRKKLLYIFKQPFM**
RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSES
ADLRALAKHLYDSYIKSFPLTKAKARAILTGKTTDKSPFVIYDMN
SLMMGEDKIKFKHITPLQEQSKEVAIRIFQGCQFRSVEAVQEITEY
AKSIPGFVNLDLNDQVTLLKYGVHEIIYTMLASLMNKDGVLISEG
[0436] QGFMTREFLKSLRKPFGDFMEPKFEFAVKFNALELDDSDLAIFIAV
IILSGDRPGLLNVKPIEDIQDNLLQALELQLKLNHPESSQLFAKLLQ
KMTDLRQIVTEHVQLLQVIKKTETDMSLHPLLQEIYKDLYGSGSG
SGSSL***RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR***
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:611),

其中PPARγLBD加下划线(单下划线);CD8αTM结构域加双下划线;4-1BB以粗体文本显示;并且CD3ζ以粗体和斜体显示。

[0437] 作为另一个实例,在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含第一多肽链,其包含以下氨基酸序列:

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGT
VKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC
QQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQES
GPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLG
VIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIY
YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTI
ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV
LLLSLVITLYCSL***KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFP***
EEEEGGCELSRGSGSGSTSPKKENNALLRYLLDRDDPSDAGGGS
GGGSPKKENNALLRYLLDRDDPSDAGGGSGGGSKKENNALLRYL
LDRDDPSDAGS* (SEQ ID NO:612),其中抗CD19序列以粗体显示,CD8α跨膜(TM)结构域加双下划线,4-1BB序列以斜体和粗体文本显示,并且共调节肽加下划线(单下划线)。在一些情况下,第二多肽链包含以下氨基酸序列:

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL**KRGRKKLLYIFKQPFM**
RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSES
ADLRALAKHLYDSYIKSFPLTKAKARAILTGKTTDKSPFVIYDMN
SLMMGEDKIKFKHITPLQEQSKEVAIRIFQGCQFRSVEAVQEITEY
AKSIPGFVNLDLNDQVTLLKYGVHEIIYTMLASLMNKDGVLISEG
[0438] QGFMTREFLKSLRKPFGDFMEPKFEFAVKFNALELDDSDLAIFIAV
IILSGDRPGLLNVKPIEDIQDNLLQALELQLKLNHPESSQLFAKLLQ
KMTDLRQIVTEHVQLLQVIKKTETDMSLHPLLQEIYKDLYGSGSG
SGSSL***RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR***
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR
GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO:613),

其中PPARγLBD加下划线(单下划线);CD8αTM结构域加双下划线;4-1BB以粗体文本显示;并且CD3ζ以粗体和斜体显示。

[0439] 作为另一个实例,在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含:a)第一嵌合多肽,其包含:i)特异性结合对的第一成员;ii)第一调节结构域;iii)二聚化对的第一成员;和iv)插置于特异性结合对的第一成员与第一调节结构域之间的跨膜结构域;和b)第二嵌合多肽,其包含:i)跨膜结构域;ii)第二调节结构域;iii)二聚化对的第二成员;和iv)细胞内信号传导结构域,其中i)第一调节结构域和第二调节结构域衍生自4-1BB;ii)二聚化对的第一成员和第二成员分别是CoRNR和ERαLBD;并且iii)信号传导结构域包含ITAM。在一些情况下,二聚化对的第一成员包含CoRNR共调节肽的一个拷贝。在一些情况下,CoRNR共调节肽的长度为60个氨基酸至70个氨基酸。在一些情况下,第一嵌合多肽包含单个CoRNR共调节肽。在一些情况下,第一嵌合多肽包含CoRNR共调节肽的2个拷贝。在一些情况下,第一嵌合多肽包含CoRNR共调节肽的3个拷贝。在一些情况下,CoRNR共调节肽的每个拷贝的长度为15个氨基酸至20个氨基酸。

[0440] 例如,在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含第一多肽链,其包含:i)单链Fv;ii)跨膜多肽;和iii)包含氨基酸序列的多肽:

KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE
EEGGCELSRGSGSGSTSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQ
LRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDDG (SEQ ID
NO:614),其中4-1BB氨基酸序列以粗体和斜体显示,并且3x CoR NR共调节肽加下划线。

在一些情况下,第二多肽链包含以下氨基酸序列:

IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL***KRGRKKLLYIFKQPF***

MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSDR
RGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSK
KNSLALSLTADQMVSALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLT
NLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLECAWLEILMIGL
VWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRF
RMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDK
ITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLY
SMKCKNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAPTS (SEQ ID NO:615)，其中TM多肽加双下划线，4-1BB氨基酸序列以粗体和斜体显示，并且ER LBD加下划线(单下划线)。

[0441] 在一些情况下，特异性结合对的第一成员是对CD19具有特异性的scFv，并且第一多肽链包含抗CD19scFv与第一调节结构域之间的跨膜结构域，其中所述第一调节结构域是4-1BB。例如，在一些情况下，本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含第一多肽链，其包含以下氨基酸序列：

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDG
TVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQ
QGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGL
VAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSET

[0442] TYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYY
GGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC
RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL*K*
*RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL*SRGSGS
GSTSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDDG
GGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDDGS (SEQ ID NO:616)，其中抗CD19scFv以粗体显示，TM区加双下划线，4-1BB多肽以粗体和斜体显示，并且3x CoRNR共调节肽加下划线(单下划线)。在一些情况下，第二多肽链包含以下氨基酸序列：

MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSL
PIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL*KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ*
*TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL*GSGSGSGSGSGSGSTSDRRGGRML
KHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLAL
SLTADQMVSALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRE
LVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLECAWLEILMIGLVWRSM
EHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNL
QGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKITDTLIH
LMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCK
NVVPLYDLLLEMLDAHRLHAPTS (SEQ ID NO:617)，其中TM多肽加双下划线，4-1BB氨基酸序列以粗体和斜体显示，并且ER LBD加下划线(单下划线)。

[0443] 二聚化剂

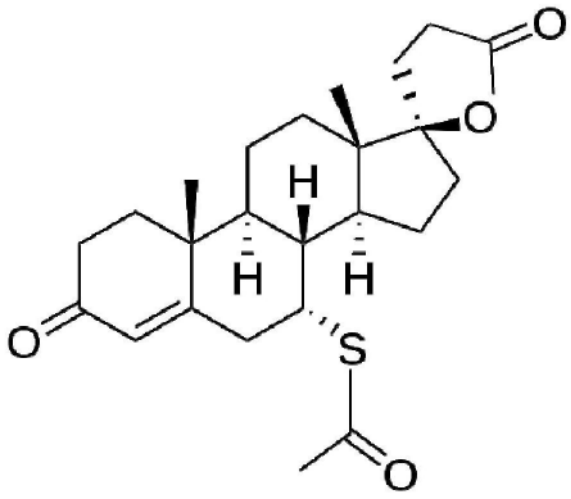
[0444] 合适的二聚化剂(dimerization agent)(也称为二聚化剂(dimerizing agent)；二聚化剂(dimerizer))结合本公开的有条件活性的异二聚体多肽的第一多肽中的核激素受体的LBD，并结合所述有条件活性的异二聚体多肽的第二多肽中的共调节肽。二聚化剂与LBD和共调节肽的结合起到使本公开的有条件活性的异二聚体多肽的第一多肽和第二多肽二聚化的功能。

[0445] 合适的二聚化剂是本领域已知的；可以使用任何已知的二聚化剂。

[0446] 二聚化剂的实例包括皮质酮(11β,21-二羟基-4-孕烯-3,20-二酮)；脱氧皮质酮(21-羟基-4-孕烯-3,20-二酮)；皮质醇(11β,17,21-三羟基-4-孕烯-3,20-二酮)；11-脱氧皮质醇(17,21-二羟基-4-孕烯-3,20-二酮)；可的松(17,21-二羟基-4-孕烯-3,11,20-三酮)；18-羟基皮质酮(11β,18,21-三羟基-4-孕烯-3,20-二酮)；1.α-羟基皮质酮(1α,11β,21-三羟基-4-孕烯-3,20-二酮)；11β,21-二羟基-3,20-二氧代-4-孕烯-18-醛的醛固酮18,11-半缩醛，雄烯二酮(4-雄烯-3,17-二酮)；4-羟基雄烯二酮；11β-羟基雄烯二酮(11β-4-雄烯-3,17-二酮)；雄烷二醇(3-β,17-β-雄烷二醇)；雄酮(3α-羟基-5α-雄烷-17-酮)；表雄酮(3β-羟基-5α-雄烷-17-酮)；肾上腺酮(4-雄烯-3,11,17-三酮)；脱氢表雄酮(3β-羟基-5-雄烯-17-酮)；脱氢表雄酮硫酸盐(3β-硫氧基-5-雄烯-17-酮)；睾酮(17β-羟基-4-雄烯-3-酮)；表睾酮(17α-羟基-4-雄烯-3-酮)；5α-二氢睾酮(17β-羟基-5α-雄烷-3-酮5β-二氢睾酮)；5β-二羟基睾酮(17β-羟基-5β-雄烷-3-酮)；11β-羟基睾酮(11β,17β-二羟基-4-雄烯-3-酮)；11-酮基睾酮(17β-羟基-4-雄烯-3,17-二酮)，雌酮(3-羟基-1,3,5(10)-雌三烯-17-酮)；雌二醇(1,3,5(10)-雌三烯-3,17β-二醇)；雌三醇1,3,5(10)-雌三烯-3,16α,17β-三醇；孕烯醇酮(3β-羟基-5-孕烯-20-酮)；17-羟孕烯醇酮(3β,17-二羟基-5-孕烯-20-酮)；孕酮(4-孕烯-3,20-二酮)；17-羟基孕酮(17-羟基-4-孕烯-3,20-二酮)；孕酮(孕-4-烯-3,20-二酮)；T3和T4。

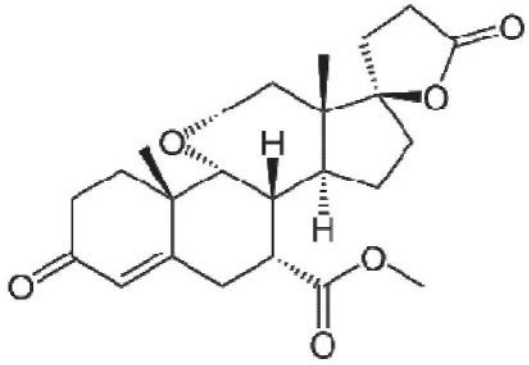
[0447] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含盐皮质激素受体(MR)的LBD和对应的共调节肽的情况下，合适的二聚化剂包括但不限于螺内酯和依普利酮。

[0448] 螺内酯是具有以下结构的化合物：

[0449] 

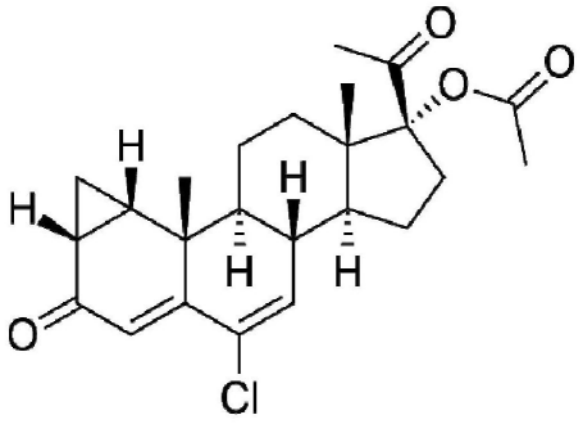
[0450] 螺内酯可以以每天10至35mg范围内(例如每天25mg)的剂量来施用。

[0451] 依普利酮是具有以下结构的化合物：

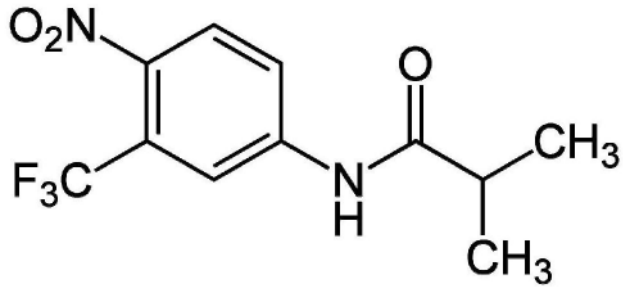
[0452] 

[0453] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含雄激素受体(AR)的LBD和对应的共调节肽的情况下，合适的二聚化剂包括但不限于醋酸环丙孕酮、羟基氟他胺、恩杂鲁胺、ARN-509、3,3'-二吲哚基甲烷(DIM)、贝氯特来、比卡鲁胺、N-丁基苯-磺酰胺(NBBS)、度他雄胺、依立雄胺、非那雄胺、氟他胺、伊唑雄胺(izonsteride)、酮康唑、N-丁基苯-磺酰胺、尼鲁米特、甲地孕酮、类固醇抗雄激素和妥罗雄脲。

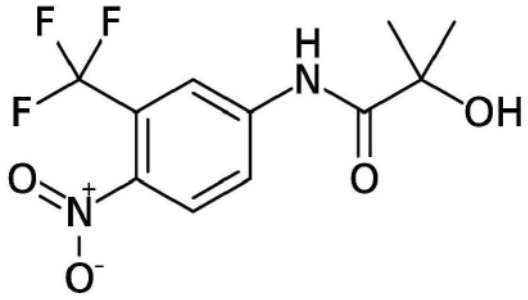
[0454] 醋酸环丙孕酮是具有下式的化合物：

[0455] 

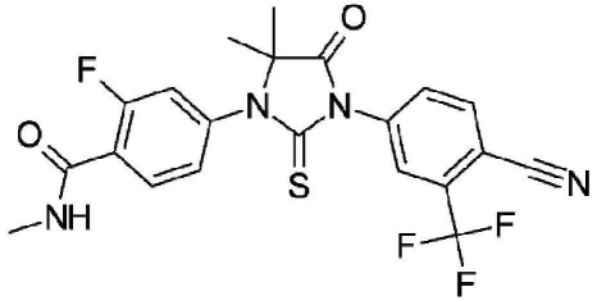
[0456] 氟他胺是具有下式的化合物：

[0457] 

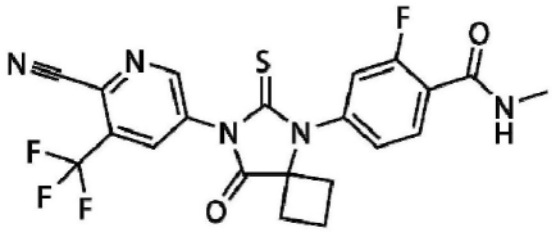
[0458] 羟基氟他胺是具有下式的化合物：

[0459] 

[0460] 恩杂鲁胺是具有下式的化合物：

[0461] 

[0462] ARN-509是具有下式的化合物：

[0463] 

[0464] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含孕酮受体(PR)的LBD和对应的共调节肽的情况下，合适的二聚化剂包括但不限于，米非司酮(RU-486；11β-[4N,N-二甲基氨基苯基]-17β-羟基-17-(1-丙炔基)-雌-4,9-二烯-3-酮)；利洛司酮(11β-(4N,N-二甲基氨基苯基)-17β-羟基-17-((Z)-3-羟基丙烯基)雌-4,9-二烯-3-酮)；奥那司酮(11β-(4N,N-二甲基氨基苯基)-17α-羟基-17-(3-羟基丙基)-13α-雌-4,9-二烯-3-酮)；阿索司尼(苯甲醛,4-[(11β,17β)-17-甲氧基-17-(甲氧基甲基)-3-氧代雌-4,9-二烯-11-基]-1-(E)-肟；J867)；J912(4-[17β-羟基-17α-(甲氧基甲基)-3-氧代雌-4,9-二烯-11β-基]苯甲醛(1E)-肟)；以及CDB-2914(17α-乙酰氧基-11β-(4-N,N-二甲基氨基苯基)-19-去甲孕-4,9-二烯-3,20-二酮)。其他合适的二聚化剂包括例如，JNJ-1250132,(6α,11β,17β)-11-(4-二甲基氨基苯基)-6-甲基-4',5'-二氢螺[雌-4,9-二烯-17,2'(3'H)-呋喃]-3-酮(ORG-31710)；(11β,17α)-11-(4-乙酰基苯基)-17,23-环氧基-19,24-二甲酚-4,9,20-三烯-3-酮(ORG-33628)；(7

β,11β,17β)-11-(4-二甲基氨基苯基-7-甲基]-4',5'-二氢螺[雌-4,9-二烯-17,2'(3'H)-呋喃]-3-酮(ORG-31806);ZK-112993;ORG-31376;ORG-33245;ORG-31167;ORG-31343;RU-2992;RU-1479;RU-25056;RU-49295;RU-46556;RU-26819;LG1127;LG120753;LG120830;LG1447;LG121046;CGP-19984A;RTI-3021-012;RTI-3021-022;RTI-3021-020;RWJ-25333;ZK-136796;ZK-114043;ZK-230211;ZK-136798;ZK-98229;ZK-98734;ZK-137316;4-[17β-甲氧基-17α-(甲氧基甲基)-3-氧代雌-4,9-二烯-11β-基]苯甲醛-1-(E)-肟;4-[17β-甲氧基-17α-(甲氧基甲基)-3-氧代雌-4,9-二烯-11β-基]苯甲醛-1-(E)-[O-(乙基氨基)羰基]肟;4-[17β-甲氧基-17α-(甲氧基甲基)-3-氧代雌-4,9-二烯-11β-基]苯甲醛-1-(E)-[O-(乙基硫基)羰基]肟;(Z)-6'-(4-氰基苯基)-9,11α-二氢-17β羟基-17α-[4-(1-氧代-3-甲基丁氧基)-1-丁烯基]4'H-萘并[3',2',1';10,9,11]雌-4-烯3-酮;11β-(4-乙酰基苯基)-17β-羟基-17α-(1,1,2,2,2-五氟乙基)雌-4,9-二烯-3-酮;11β-(4-乙酰基苯基)-19,24-二去甲-17,23-环氧基-17α-胆-4,9,20-三烯-3-酮;(Z)-11β,19-[4-(3-吡啶基)-邻亚苯基]-17β-羟基-17α-[3-羟基-1-丙烯基]-4-雄烯-3-酮;11β-[4-(1-甲基乙烯基)苯基]-17α-羟基-17β-β-羟基丙基)-13α-雌-4,9-二烯-3-酮;4',5'-二氢-11β-[4-(二甲基氨基)苯基]-6β-甲基螺[雌-4,9-二烯-17β,2'(3'H)-呋喃]-3-酮和屈螺酮。

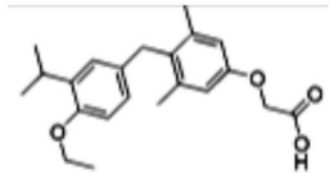
[0465] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含甲状腺受体-β(TRβ)的LBD和对应的共调节肽的情况下,合适的二聚化剂包括但不限于,T_3(3,5,3'-三碘代-L-甲状腺原氨酸);KB-141(3,5-二氯-4-(4-羟基-3-异丙基苯氧基)苯基乙酸);索布替姆(也称为GC-1)(3,5-二甲基-4-(4'-羟基-3'-异丙基苄基)-苯氧基乙酸);GC-24(3,5-二甲基-4-(4'-羟基-3'-苄基)苄基苯氧基乙酸);4-OH-PCB106(4-OH-2',3,3',4',5'-五氯联苯);伊罗替罗(eprotirome);MB07811((2R,4S)-4-(3-氯苯基)-2-[3,5-二甲基-4-(4'-羟基-3'-异丙基苄基)苯氧基)甲基]-2-氧化-[1,3,2]-二氧磷杂环戊烷);QH2;以及(3,5-二甲基-4-(4'-羟基-3'-异丙基苄基)苯氧基)甲基膦酸(MB07344)。

[0466] 伊罗替罗具有以下结构:

[0467] 

。

[0468] QH2具有以下结构:

[0469] 

。

[0470] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含雌激素受体α(ERα)的LBD和对应的共调节肽的情况下,合适的二聚化剂包括但不限于他莫昔芬、4-OH-他莫昔芬、雷洛昔芬、拉索昔芬、巴多昔芬、氟维司群、克罗米芬、芙婷宝(femarelle)、奥美昔芬、托瑞米芬、奥培米芬和乙炔雌二醇。

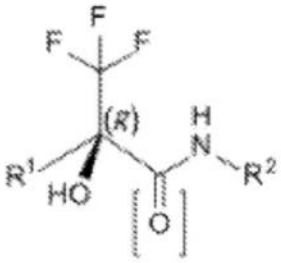
[0471] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含雌激素受体β(ERβ)的LBD和对应的共

调节肽的情况下，合适的二聚化剂包括但不限于雌二醇(E2；或17β雌二醇)和乙炔雌二醇。

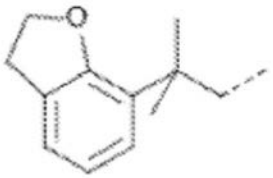
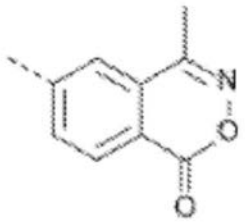
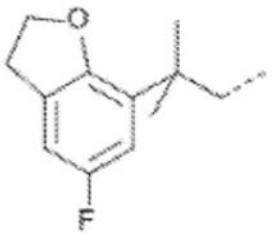
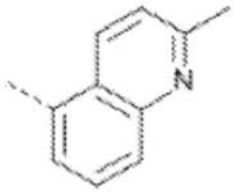
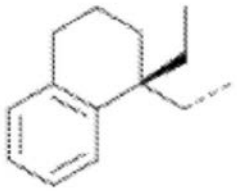
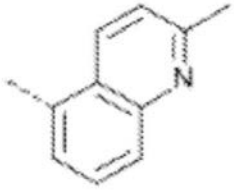
[0472] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含PPARγ的LBD和对应的共调节肽的情况下，合适的二聚化剂包括但不限于噻唑烷二酮(例如罗格列酮、吡格列酮、洛贝格列酮、曲格列酮)、法格列扎、阿格列扎和非诺贝酸。

[0473] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含GR的LBD和对应的共调节肽的情况下，合适的二聚化剂可以是选择性GR激动剂(SEGRA)或选择性GR调节剂(SEGRM)。在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含GR的LBD和对应的共调节肽的情况下，合适的二聚化剂包括但不限于苯并吡喃喹啉A 276575、Mapracorat、ZK216348、55D1E1、地塞米松、泼尼松龙、泼尼松、甲基泼尼松龙、丙酸氟替卡松、倍氯米松-17-单丙酸酯、倍他米松、利美索龙、帕拉米松和氢化可的松。

[0474] 非限制性实例如下所示。



[0475]

名称	R^1	R^2	
ZK 216348			酰胺
Mapracorat			胺
55D1E1			胺

[0476] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含VDR的LBD和对应的共调节肽的情况下，合适的二聚化剂可以是1,25-二羟基维生素D3(钙三醇)、帕立骨化醇、度骨化醇、25-羟基维生素D3(骨化二醇)、胆骨化醇、麦角钙化醇、他卡西醇、22-二氢麦角钙化醇、(6Z)-他卡

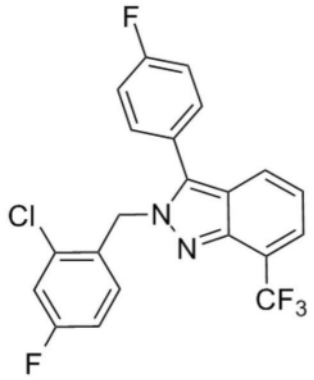
西醇、2-亚甲基-19-去甲-20(S)-1α-羟基-双高孕钙化醇、19-去甲-26,27-二亚甲基-20(S)-2-亚甲基-1α,25-二羟基维生素D3、2-亚甲基-1α,25-二羟基-(17E)-17(20)-脱氢-19-去甲维生素D3、2-亚甲基-19-去甲-(24R)-1α,25-二羟基维生素D2、2-亚甲基-(20R,25S)-19,26-二去甲-1α,25-二羟基维生素D3、2-亚甲基-19-去甲-1α-羟基-孕钙化醇、1α-羟基-2-亚甲基-19-去甲-高孕钙化醇、(20R)-1α-羟基-2-亚甲基-19-去甲-双高孕钙化醇、2-亚甲基-19-去甲-(20S)-1α-羟基-三高孕钙化醇、2-亚甲基-23,23-二氟-1α-羟基-19-去甲-双高孕钙化醇、1,2-亚甲基-(20S)-23,23-二氟代-1α-羟基-19-去甲-双高孕钙化醇、(2-(3'-羟基丙基-1',2'-亚甲基)-19,23,24-三去甲-(20S)-1α-羟基维生素D3、2-亚甲基-18,19-二去甲-(20S)-1α,25-二羟基维生素D3等等。

[0477] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含RARβ的LBD和对应的共调节肽的情况下,合适的二聚化剂可以是视黄酸、全反式视黄酸、9-顺式-视黄酸、他米巴罗汀、13-顺式-视黄酸、(2E,4E,6Z,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-1-环己烯基)壬-2,4,6,8-四烯酸、9-(4-甲氧基-2,3,6-三甲基-苯基)-3,7-二甲基-壬-2,4,6,8-四烯酸、6-[3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基]-2-萘甲酸、4-[1-(3,5,5,8,8-五甲基-四氢化萘-2-基)乙烯基]苯甲酸、视黄基苯甲酸、乙基6-[2-(4,4-二甲基苯并噻喃-6-基)乙炔基]吡啶-3-羧酸酯、叔丁酸视黄酯、视黄酰频哪醇和视黄酰胆固醇。

[0478] 当本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含FXR的LBD和对应的共调节肽的情况下,合适的二聚化剂包括但不限于奥贝胆酸、LY2562175(6-(4-((5-环丙基-3-(2,6-二氯苯基)异噁唑-4-基)甲氧基)哌啶-1-基)-1-甲基-1H-吲哚-3-羧酸)和GW4064(3-[2-[2-氯-4-[[3-(2,6-二氯苯基)-5-(1-甲基乙基)-4-异噁唑基]甲氧基]苯基]乙烯基]苯甲酸)。

[0479] 当本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含LXRα的LBD和对应的共调节肽的情况下,合适的二聚化剂包括但不限于,T0901317(N-(2,2,2-三氟代乙基)-N-[4-[2,2,2-三氟代-1-羟基-1-(三氟代甲基)乙基]苯基]苯磺酰胺)、GW3965(3-[3-[[[2-氯-3-(三氟代甲基)苯基]甲基](2,2-二苯基乙基)氨基]丙氧基]苯乙酸盐酸盐)和LXR-623。

[0480] LXR-632具有以下结构:

[0481] 

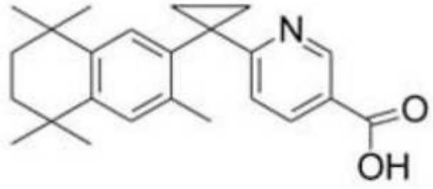
。

[0482] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含RORγ的LBD和对应的共调节肽的情况下,合适的二聚化剂包括但不限于GNE-3500(27,1-{4-[3-氟代-4-((3S,6R)-3-甲基-1,1-二氧代-6-苯基-[1,2]噻嗪-2-基甲基)-苯基]-哌嗪-1-基}-乙酮)。

[0483] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含RORγ的LBD和对应的共调节肽的情况下,合适的二聚化剂包括但不限于7β,27-二氢胆固醇和7α,27-二氢胆固醇。

[0484] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含RXRα的LBD和对应的共调节肽的情况下，合适的二聚化剂包括但不限于9-顺式视黄酸、LGD100268、CD3254(3-[4-羟基-3-(5,6,7,8-四氢-3,5,5,8,8-五甲基-2-萘基)苯基]-2-丙烯酸)和CD2915(Sorensen等(1997)Skin Pharmacol.10:144)。

[0485] LGD100268具有以下结构：

[0486] 

[0487] 在本公开的有条件活性的异二聚体多肽包含PXR的LBD和对应的共调节肽的情况下，合适的二聚化剂可以是利福平、克霉唑和洛伐他汀。

[0488] 有条件活性的关闭开关的CAR

[0489] 在一些情况下，本公开的有条件活性的异二聚体多肽是有条件活性的关闭开关的CAR。本公开的有条件活性的关闭开关的CAR也被称为异聚体条件阻遏的合成免疫细胞受体(ICR)。本公开的有条件活性的关闭开关的CAR包括：合成刺激性ICR，其包含与合成刺激性ICR连接的二聚化对的第一成员；和合成ICR阻遏因子，其包含与细胞内抑制性结构域连接的二聚化对的第二成员。本公开的异聚体条件阻遏的合成ICR通常将包括合成刺激性ICR和合成ICR阻遏因子，其被配置使得在引入二聚化剂时，合成ICR阻遏因子与合成刺激性ICR二聚化以阻遏由于合成刺激性ICR造成的活化。异二聚体的有条件活性的关闭开关的CAR多肽的实例包括但不限于，例如PCT国际申请号PCT/US2016/062612中描述的那些多肽，所述申请的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0490] 异聚体条件阻遏的合成ICR的构型将根据需要阻遏合成刺激性ICR的特定环境而变化。在一些情况下，异聚体条件阻遏的合成ICR的刺激部分可称为异聚体条件阻遏的合成ICR的部分1。在一些情况下，异聚体条件阻遏的合成ICR的阻遏部分可称为异聚体条件阻遏的合成ICR的部分2。因此，异聚体条件阻遏的合成ICR共同地指包括各种模块的多模块蛋白或蛋白复合物，所述模块包括刺激部分(例如合成刺激性ICR，部分1等)和阻遏因子部分(例如合成ICR阻遏因子，部分2等)，无论所述各种模块是否存在于相同蛋白质内的某一点并且无论所述各种模块是否由相同或不同的核酸构建体来表达。

[0491] 本领域技术人员从本公开将容易地认识到，第一部分和第二部分(例如刺激性部分和抑制性部分)将各自包括二聚化对的第一部分和第二部分，并且二聚化对的此类部分可在异聚体条件阻遏的合成ICR的第一部分与第二部分之间互换。本领域技术人员还将从本公开容易地认识到，在许多情况下，可按顺序和/或取向重新排列异聚体条件阻遏的合成ICR的各个结构域，同时保持如本文所述的可活化和可阻遏的功能。因此，本文所述的异聚体条件阻遏的合成ICR的特定构型的描述还包括，其中所述异聚体条件阻遏的合成ICR的模块重新排列而不消除所述异聚体条件阻遏的合成ICR的主要功能。此类重排还可包括包含或排除特定的任选模块(包括例如接头、报告基因等)，其不会导致异聚体条件阻遏的合成ICR的主要功能的消除，因为它们包含在异聚体条件阻遏的合成ICR中或从异聚体条件阻遏的合成ICR排除。

[0492] 合成刺激性ICR

[0493] 如本文所述，为了简单起见，异聚体条件阻遏的合成ICR包括合成刺激性ICR，其在本文中也称为“刺激性ICR”或“刺激性部分”。此类刺激性ICR将根据构建体针对的免疫细胞刺激的特定情况而变化，并且通常将起到介导表达刺激性ICR的免疫细胞的活化的功能。因此，刺激性ICR包括细胞外结构域，其在接收到指定信号时发挥功能以将信号转导至细胞内来活化表达刺激性ICR的免疫细胞。

[0494] 在一些情况下，刺激性ICR的细胞外组分因此可包括在下文中更详细地描述的细胞外识别结构域，其含有特异性结合对的一个成员。特异性结合对包括但不限于抗原-抗体结合对；配体-受体结合对；等等。因此，适用于本公开的细胞外识别结构域的特异性结合对的成员包括抗原；抗体；配体；和结合配体的受体。用于刺激性ICR的合适的细胞外识别结构域包括但不限于例如特异性结合对的成员(例如特异性结合对的含有抗原结合结构域的成员)，其包括例如上文关于上文的有条件活性的异二聚体的打开开关的CAR所述的那些成员。

[0495] 刺激性ICR还包括一个或多个细胞内刺激结构域，其在一个或多个细胞外结构域活化时介导细胞内信号传导，导致表达刺激性ICR的免疫细胞的活化。用作信号传导结构域的结构域将根据免疫细胞活化的特定情况(包括例如待活化的细胞的特定类型和所需的活化程度)而变化。下文更详细描述的刺激性结构域的示例性非限制性实例包括但不限于衍生自免疫刺激性分子(包括例如共刺激分子、免疫受体等等)的结构域和其基序。用于刺激性ICR的合适的细胞内刺激结构域包括但不限于例如调节结构域及其部分，其包括例如上文关于上文的有条件活性的异二聚体的打开开关的CAR所述的那些结构域及其部分。

[0496] 在一些情况下，刺激性ICR可以是或可衍生自设计用于治疗性免疫系统调节的工程化或合成免疫调节构建体，其包括但不限于例如嵌合抗原受体(CAR)和衍生物、工程化T细胞受体(TCR)和衍生物等等。可用作合成ICR的基础的工程化CAR、TCR及其衍生物包括那些可活化的CAR、TCR及其衍生物，其例如在结合配偶体与CAR、TCR或其衍生物结合时活化并且在活化时向细胞内转导信号以活化表达CAR、TCR或其衍生物的免疫细胞。在一些情况下，刺激性ICR可以是可条件活化的，使得在配偶体与刺激性ICR结合时活化需要另外的事件以转导活化信号，包括例如刺激性ICR的组分的二聚化。

[0497] 如下文更详细描述的，刺激性ICR还包括二聚化对的结构域(例如，第一成员或第二成员)。有用的二聚化对将根据所需的二聚化剂和所需的二聚化对的成员在刺激性ICR内的相对位置而变化。通常，刺激性ICR内二聚化对的第一成员的存在在二聚化剂引入时介导与ICR阻遏因子中存在的二聚化对的第二成员的二聚化，使得在二聚化时ICR阻遏因子阻遏由于刺激性ICR造成的任何免疫细胞活化。

[0498] 在一些情况下，刺激性ICR还可包括另外的结构域。此类另外的结构域可以是功能性的，例如它们直接有助于刺激性ICR的免疫细胞活化功能，或者可以是非功能性的，例如它们不直接有助于刺激性ICR的活化功能。非功能性的另外的结构域可包括具有不直接影响刺激性ICR活化免疫细胞功能(包括但不限于例如结构功能、接头功能等)的能力的各种目的的结构域。

[0499] 嵌合抗原受体(CAR)

[0500] 在一些情况下，异聚体条件阻遏的合成ICR可以部分或全部包括CAR或可以基本上是修饰的CAR，使得CAR通过修饰是可条件阻遏的。在此类情况下，含有异聚体条件阻遏的合

成ICR的CAR可称为异二聚体的条件阻遏的合成CAR，或者为了简单起见，称为可阻遏CAR。具有免疫细胞活化功能的任何CAR都可用于本文所述的异聚体条件阻遏的合成ICR，其包括但不限于例如本文所述的那些CAR变体。

[0501] 在一些情况下，CAR可通过将二聚化结构域(例如二聚化对的成员)引入或插入CAR中进行修饰以用作异二聚体的条件阻遏的合成ICR的组分，并且在此类情况下，修饰之后，所述CAR可称为含有二聚化结构域的CAR或可二聚化的CAR。

[0502] 可例如通过将二聚化结构域的编码序列在任何方便的位置处引入CAR的编码序列将二聚化结构域插入到CAR氨基酸序列中，只要所述插入不会负面影响CAR的主要功能结构域(包括例如细胞外识别结构域、免疫活化结构域等)并且/或者负面影响二聚化结构域的二聚化功能。

[0503] 在一些情况下，可将二聚体插入CAR的细胞外部分中。在一些情况下，可将二聚体插入CAR的细胞内部分中。在一些情况下，可插入二聚体，使得在插入之后，二聚体与CAR的细胞外识别结构域连接。在一些情况下，可插入二聚体，使得在插入之后，二聚体与CAR的跨膜结构域连接。在一些情况下，可插入二聚体，使得在插入之后，二聚体与CAR的跨膜结构域的细胞外侧连接。在一些情况下，可插入二聚体，使得在插入之后，二聚体与CAR的跨膜结构域的细胞内侧连接。在一些情况下，可插入二聚体，使得在插入之后，二聚体与CAR的免疫刺激性结构域连接。在一些情况下，可插入二聚体，使得在插入之后，二聚体与CAR的共刺激结构域连接。在一些情况下，可插入二聚体，使得在插入之后，二聚体位于CAR的N末端。在一些情况下，可插入二聚体，使得在插入之后，二聚体位于CAR的C末端。

[0504] 在其中异聚体条件阻遏的合成ICR部分或全部包括修饰的CAR或者异聚体条件阻遏的合成ICR基本上是修饰的CAR的情况下，CAR可含有细胞外识别结构域、刺激性结构域和跨膜结构域。此种CAR可任选地包括接头区和/或铰链区。CAR作为异聚体条件阻遏的合成ICR的一部分可涵盖在单个多肽内或可跨两个或更多个多肽“分裂”。

[0505] 细胞外识别结构域

[0506] 可阻遏CAR包括特异性结合对的成员。特异性结合对包括但不限于抗原-抗体结合对；配体-受体结合对；等等。因此，适用于本公开的可阻遏CAR的特异性结合对的成员包括抗原；抗体；配体；和结合配体的受体。

[0507] 抗原结合结构域

[0508] 适用于本公开的可阻遏CAR中的抗原结合结构域可以是任何抗原结合多肽，本领域已知多种抗原结合多肽。在一些情况下，抗原结合结构域是单链Fv(scFv)。适合使用其他基于抗体的识别结构域(cAb VHH(骆驼抗体可变结构域)和人源化形式、IgNAR VH(鲨鱼抗体可变结构域)和人源化形式、sdAb VH(单结构域抗体可变结构域)和“骆驼化”抗体可变结构域。在一些情况下，也适合使用基于T细胞受体(TCR)的识别结构域，诸如单链TCR(scTv，含有VαVβ的单链双结构域TCR)。当作为可阻遏的经工程化的TCR而不是可阻遏CAR的组分存在时，此类TCR识别结构域如下文更详细描述的。

[0509] 适用于本公开的可阻遏CAR中的抗原结合结构域可以具有多种抗原结合特异性。在一些情况下，抗原结合结构域对于由癌细胞表达(合成)的抗原(即，癌细胞相关抗原)中存在的表位具有特异性。癌细胞相关抗原可以是与以下相关联的抗原，例如乳腺癌细胞、B细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤细胞、卵巢癌细胞、前列腺癌细胞、间皮瘤、肺癌细胞(例如，小细

胞肺癌细胞)、非霍奇金B细胞淋巴瘤(B-NHL)细胞、卵巢癌细胞、前列腺癌细胞、间皮瘤细胞、肺癌细胞(例如小细胞肺癌细胞)、黑色素瘤细胞、慢性淋巴细胞性白血病细胞、急性淋巴细胞性白血病细胞、成神经细胞瘤细胞、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、成神经管细胞瘤、结直肠癌细胞等。癌细胞相关抗原也可以由非癌性细胞表达。

[0510] 本发明的可阻遏CAR的抗原结合结构域可结合的抗原的非限制性实例包括例如CD19、CD20、CD38、CD30、Her2/neu/ERBB2、CA125、MUC-1、前列腺特异性膜抗原(PSMA)、CD44表面粘附分子、间皮素、癌胚抗原(CEA)、表皮生长因子受体(EGFR)、EGFRvIII、血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)、高分子量黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)、MAGE-A1、IL-13R-a2、GD2等等。本发明的可阻遏CAR的抗原结合结构域可以结合的抗原的另外的实例包括但不限于上文关于有条件活性的打开开关的CAR所述的那些抗原。

[0511] 配体

[0512] 在一些情况下,适用于本发明的可阻遏CAR的特异性结合对的成员是受体的配体。配体包括但不限于细胞因子(例如IL-13等);生长因子(例如调蛋白;血管内皮生长因子(VEGF)等);整联蛋白结合肽(例如包含序列Arg-Gly-Asp的肽);等等。

[0513] 在本发明的可阻遏CAR中的特异性结合对的成员是配体的情况下,可阻遏CAR可以在二聚化剂和特异性结合对的第二成员二者的存在下被活化,其中所述特异性结合对的第二成员是所述配体的受体。例如,在配体是VEGF的情况下,特异性结合对的第二成员可以是VEGF受体,包括可溶性VEGF受体。作为另一个实例,在配体是调蛋白的情况下,特异性结合对的第二成员可以是Her2。

[0514] 受体

[0515] 如上所述,在一些情况下,包括在本发明的可阻遏CAR中的特异性结合对的成员是受体,例如配体的受体、共受体等。所述受体可以是受体的配体结合片段。合适的受体包括但不限于生长因子受体(例如VEGF受体);杀伤细胞凝集素样受体亚家族K,成员1(NKG2D)多肽(MICA、MICB和ULB6的受体);细胞因子受体(例如IL-13受体;IL-2受体等);Her2;CD27;天然细胞毒性受体(NCR)(例如NKP30(NCR3/CD337)多肽(HLA-B相关转录物3(BAT3)和B7-H6的受体);等);等等。

[0516] 刺激性结构域

[0517] 适用于本发明的可阻遏ICR的刺激性CAR的刺激性结构域可以是与3个氨基酸的线性基序一样短并且与整个蛋白质一样长的多肽的任何功能单位,其中刺激性结构域的大小仅受限于,所述结构域必须足够大以便保持其功能并且必需足够小以便与可阻遏CAR的其他组分相容。因此,刺激性结构域的大小可以在长约3个氨基酸至约100个氨基酸或更多的范围内,在一些情况下,其长度可以为约30个氨基酸至约70个氨基酸(aa),例如,刺激性结构域的长度可以为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。在其他情况下,刺激性结构域的长度可以为约70aa至约100aa、约100aa至约200aa或者大于200aa。

[0518] 在一些情况下,“共刺激结构域”可用作本公开的可阻遏CAR的刺激性结构域。共刺激通常是指次级非特异性激活机制,通过所述次级非特异性激活机制传播初级特异性刺激。共刺激的实例包括根据通过T细胞受体的抗原特异性信号传导的抗原非特异性T细胞共刺激和根据通过B细胞受体的信号传导的抗原非特异性B细胞共刺激。共刺激(例如T细胞共

刺激)以及涉及的因素已描述于Chen和Flies.Nat Rev Immunol(2013)13(4):227-42中,其公开内容以引用的方式整体并入本文。共刺激结构域通常是衍生自受体的多肽。在一些实施方案中,共刺激结构域同二聚化。本发明的共刺激结构域可以是跨膜蛋白的细胞内部分(即,共刺激结构域可以衍生自跨膜蛋白)。合适的共刺激多肽的非限制性实例包括但不限于4-1BB(CD137)、CD28、ICOS、OX-40、BTLA、CD27、CD30、GITR和HVEM。在一些情况下,例如用于本公开的可阻遏CAR中的共刺激结构域可包括表1中列出的共刺激结构域。在一些情况下,可阻遏CAR的共刺激结构域包含与本文所述的共刺激结构域具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0519] 在一些情况下,刺激性CAR可含有衍生自表1中列出的跨膜蛋白的细胞内部分的细胞内信号传导结构域,例如共刺激结构域。例如,合适的共刺激结构域可以包含与表1中列出的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在这些实施方案的一些中,共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa、或约65aa至约70aa、约70aa至约75aa、约75aa至约80aa、约80aa至约85aa、约85aa至约90aa、约90aa至约95aa、约95aa至约100aa、约100aa至约105aa、约105aa至约110aa、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约125aa、约125aa至约130aa、约130aa至约135aa、约135aa至约140aa、约140aa至约145aa、约145aa至约150aa、约150aa至约155aa、约155aa至约160aa、约160aa至约165aa、约165aa至约170aa、约170aa至约175aa、约175aa至约180aa、约180aa至约185aa或约185aa至约190aa。

[0520] 在一些情况下,可阻遏CAR可含有两个以上的刺激性结构域,存在于相同或不同的多肽上。在一些情况下,在可阻遏CAR含有两个以上刺激性结构域的情况下,所述刺激性结构域可具有基本上相同的氨基酸序列。例如,在一些情况下,第一刺激性结构域包含与第二刺激性结构域的氨基酸序列具有至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%同一性的氨基酸序列。在一些情况下,在可阻遏CAR含有两个以上刺激性结构域的情况下,本发明的可阻遏CAR的刺激性结构可以具有基本上相同的长度;例如,第一刺激性结构域和第二刺激性结构域的长度可以彼此相差少于10个氨基酸或少于5个氨基酸。在一些情况下,在可阻遏CAR含有两个以上刺激性结构域的情况下,第一刺激性结构域和第二刺激性结构域长度相同。在一些情况下,在可阻遏CAR含有两个以上刺激性结构域的情况下,两个刺激性结构域相同。

[0521] 在一些情况下,可阻遏CAR可含有细胞内信号传导结构域(例如共刺激结构域),其衍生自跨膜蛋白4-1BB(也称为TNFRSF9;CD137;4-1BB;CDw137;ILA等)的细胞内部分。例如,合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL(SEQ ID NO:618)。在这些实施方案的一些中,共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0522] 在一些情况下,可阻遏CAR可含有衍生自跨膜蛋白CD28(也称为Tp44)的细胞内部分的细胞内信号传导结构域,例如共刺激结构域。例如,合适的共刺激结构域可以包含与以

下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:FWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS(SEQ ID NO:619)。在这些实施方案的一些中,共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0523] 在一些情况下,可阻遏CAR可含有衍生自跨膜蛋白ICOS(也称为AILIM、CD278和CVID1)的细胞内部分的细胞内信号传导结构域,例如共刺激结构域。例如,合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTL(SEQ ID NO:620)。在这些实施方案的一些中,共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0524] 在一些情况下,可阻遏CAR可含有衍生自跨膜蛋白OX-40(也称为TNFRSF4、RP5-902P8.3、ACT35、CD134、OX40、TXGP1L)的细胞内部分的细胞内信号传导结构域,例如共刺激结构域。例如,合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:RRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI(SEQ ID NO:621)。在这些实施方案的一些中,共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0525] 在一些情况下,可阻遏CAR可含有衍生自跨膜蛋白BTLA(也称为BTLA1和CD272)的细胞内部分的细胞内信号传导结构域,例如共刺激结构域。例如,合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:CCLRRHQGKQNELSDTAGREINLVDAHLKSEQTEASTRQNSQVLLSETGIYDNDPDLCFRMQEGSEVYSNPCLEENKPGIVYASLNHSVIGPNSRLARNVKEAPTEYASICVRS(SEQ ID NO:622)。

[0526] 在一些情况下,可阻遏CAR可含有衍生自跨膜蛋白CD27(也称为S152、T14、TNFRSF7和Tp55)的细胞内部分的细胞内信号传导结构域,例如共刺激结构域。例如,合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:HQRRKYRSNKGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP(SEQ ID NO:623)。在这些实施方案的一些中,共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0527] 在一些情况下,可阻遏CAR可含有衍生自跨膜蛋白CD30(也称为TNFRSF8、D1S166E和Ki-1)的细胞内部分的细胞内信号传导结构域,例如共刺激结构域。例如,合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列的约100个氨基酸至约110个氨基酸(aa)、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约130aa、约130aa至约140aa、约140aa至约150aa、约150aa至约160aa或约160aa至约185aa的连续区段具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:RRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPL

QDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYP EQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK(SEQ ID NO:624)。

[0528] 在一些情况下,可阻遏CAR可含有衍生自跨膜蛋白GITR(也称为TNFRSF18、RP5-902P8.2、AITR、CD357和GITR-D)的细胞内部分的细胞内信号传导结构域,例如共刺激结构域。例如,合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:HIWQLRSQCMWPRETQLLLEVPPSTEDARSCQFPEEERGERSAEEKGRLGDLWV(SEQ ID NO:625)。在这些实施方案的一些中,共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0529] 在一些情况下,可阻遏CAR可含有衍生自跨膜蛋白HVEM(也称为TNFRSF14、RP3-395M20.6、ATAR、CD270、HVEA、HVEM、LIGHTR和TR2)的细胞内部分的细胞内信号传导结构域,例如共刺激结构域。例如,合适的共刺激结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:CVKRRKPRGDVVKVIVSVQRKRQEAEGEATVIEALQAPPDVTTVAVEETIPSFTG RSPNH(SEQ ID NO:626)。在这些实施方案的一些中,共刺激结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0530] 在一些情况下,可阻遏CAR可含有细胞内信号传导结构域,其包括至少一个(例如1个、2个、3个、4个、5个、6等)细胞内信号传导基序。在一些情况下,细胞内信号传导基序可以是免疫受体酪氨酸基活化基序(ITAM)。在一些情况下,细胞内信号传导基序(例如ITAM基序)位于细胞内信号传导结构域内,其衍生自含有一个或多个ITAM基序的信号传导分子。在其他情况下,例如通过氨基酸序列的突变,ITAM衍生于例如合成产生的氨基酸序列内。

[0531] ITAM基序为YX_1X_2L/I,其中X_1和X_2独立地为任何氨基酸(SEQ ID NO:564)。在一些情况下,本发明的可阻遏CAR的细胞内信号传导结构域包含1个、2个、3个、4个或5个ITAM基序。在一些情况下,ITAM基序在细胞内信号传导结构域中重复两次,其中ITAM基序的第一例和第二例彼此间隔6至8个氨基酸,例如$(YX_1X_2L/I)(X_3)_n(YX_1X_2L/I)$,其中n是6至8的整数,并且6-8个$X_3$中的每一个可以是任何氨基酸(SEQ ID NO:565)。在一些情况下,本发明的可阻遏CAR的细胞内信号传导结构域包含3个ITAM基序。

[0532] 合适的细胞内信号传导结构域可以含有ITAM基序的部分,其衍生自含有ITAM基序的多肽。例如,合适的细胞内信号传导结构域可以是来自任何含有ITAM基序的蛋白质的含有ITAM基序的结构域。因此,合适的细胞内信号传导结构域不需要含有其衍生出的完整蛋白质的完整序列。合适的含有ITAM基序的多肽的实例包括但不限于:DAP12;FCER1G(Fcε受体Iγ链);CD3D(CD3δ);CD3E(CD3ε);CD3G(CD3γ);CD3Z(CD3ζ);和CD79A(抗原受体复合物相关蛋白的α链)。

[0533] 在一些情况下,细胞内信号传导结构域衍生自DAP12(也称为TYROBP;TYRO蛋白酪氨酸激酶结合蛋白;KARAP;PLOSL;DNAX活化蛋白12;KAR相关蛋白;TYRO蛋白酪氨酸激酶结合蛋白;杀伤细胞活化受体相关蛋白;杀伤细胞活化受体相关蛋白等)。例如,合适的细胞内信号传导结构域可以包含与以下氨基酸序列(4个同种型)中的任一个具有至少约75%、至

少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSGLRPVQAQAQSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAAEAATRKQRITETESP**YQEL**QGQRSDV**YSDL**NTQRPYYK (SEQ ID NO:627); MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSGLRPVQAQAQSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAAEATRKQRITETESP**YQEL**QGQRSDV**YSDL**NTQRPYYK (SEQ ID NO:628); MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAAEAATRKQRITETESP**YQEL**QGQRSDV**YSDL**NTQRPYYK (SEQ ID NO:629);或MGGLEPCSRLLLLPLLLAVSDCSCSTVSPGVLAGIVMGDLVLTVLIALAVYFLGRLVPRGRGAAEATRKQRITETESP**YQEL**QGQRSDV**YSDL**NTQRPYYK (SEQ ID NO:630)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0534] 同样，合适的细胞内信号传导结构域可以包含全长DAP12氨基酸序列的含有ITAM基序的部分。因此，合适的细胞内信号传导结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：ESP**YQEL**QGQRSDV**YSDL**NTQ (SEQ ID NO:631)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0535] 在一些情况下，细胞内信号传导结构域衍生自FCER1G(也称为FCRG;Fcε受体Iγ链;Fc受体γ链;fc-εRI-γ;fcRγ;fceRIγ;高亲和力免疫球蛋白ε受体亚基γ;免疫球蛋白E受体高亲和力γ链等)。例如，合适的细胞内信号传导结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：

MIPAVVLLLLLLVEQAAALGEPQLCYILDAILFLYGIVLTLLYCRLKIQVRKAAITSYEKSDGV**YTGL**STRNQET**YETL**KHEKPPQ (SEQ ID NO:632)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0536] 同样，合适的细胞内信号传导结构域可以包含全长FCER1G氨基酸序列的含有ITAM基序的部分。因此，合适的细胞内信号传导结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：DGV**YTGL**STRNQET**YETL**KHE (SEQ ID NO:633)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0537] 在一些情况下，细胞内信号传导结构域衍生自T细胞表面糖蛋白CD3δ链(也称为CD3D;CD3-DELTA;T3D;CD3抗原δ亚基;CD3δ;CD3d抗原δ多肽(TiT3复合物);OKT3δ链;T细胞

受体T3δ链;T细胞表面糖蛋白CD3δ链;等)。例如,合适的细胞内信号传导结构域可以包含与以下氨基酸序列(2个同种型)中任一者的约100个氨基酸至约110个氨基酸(aa)、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约130aa、约130aa至约140aa、约140aa至约150aa或约150aa至约170aa的连续区段具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:MEHSTFLSGLVL ATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLD LGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATV AGIIVTDVIATLLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQALLRNDQV**Y QPL**RDRDDAQ**YSHL**GGNWARNK (SEQ ID NO:634).或MEHSTFL SGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTLLSD ITRLDLGKRILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRTADTQALL其中 RNDQV**YQPL**RDRDDAQ**YSHL**GGNWARNK (SEQ ID NO:635),

ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0538] 同样,合适的细胞内信号传导结构域可以包含全长CD3δ氨基酸序列的含有ITAM基序的部分。因此,合适的细胞内信号传导结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:DQV**YQPL**RDRDDAQ**YSHL**GGN (SEQ ID NO:636),其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0539] 在一些情况下,细胞内信号传导结构域衍生自T细胞表面糖蛋白CD3ε链(也称为CD3e、T细胞表面抗原T3/Leu-4ε链、T细胞表面糖蛋白CD3ε链、AI504783、CD3、CD3ε、T3e等)。例如,合适的细胞内信号传导结构域可以包含与以下氨基酸序列的约100个氨基酸至约110个氨基酸(aa)、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约130aa、约130aa至约140aa、约140aa至约150aa或约150aa至约205aa的连续区段具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:

[0540] MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSIS GTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEF SELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSV ATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRG QNKERPPPVPNPD**YEPI**RKGQRDL**YSGL**NQRRI (SEQ ID NO:637),其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0541] 同样,合适的细胞内信号传导结构域可以包含全长CD3ε氨基酸序列的含有ITAM基序的部分。因此,合适的细胞内信号传导结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序

列同一性的氨基酸序列：NPD**YEPI**RKGQRDL**YSGL**NQR (SEQ ID NO:638)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0542] 在一些情况下，细胞内信号传导结构域衍生自T细胞表面糖蛋白CD3γ链(也称为CD3G、T细胞受体T3γ链、CD3γ、T3G、γ多肽(TiT3复合物)等)。例如，合适的细胞内信号传导结构域可以包含与以下氨基酸序列的约100个氨基酸至约110个氨基酸(aa)、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约130aa、约130aa至约140aa、约140aa至约150aa或约150aa至约180aa的连续区段具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：

MEQGKGLAVLILAIILLQGTLAQSIKGNHLVKVYDYQEDGSVLLT
CDAEAKNITWFKDGKMIGFLTEDKKKWNLGSNAKDPRGMYQCK
GSQNKSKPLQVYYRMCQNCIELNAATISGFLFAEIVSIFVLAVGVY
FIAGQDGVRQSRASDKQTLLPNDQL**YQPL**KDREDDQ**YSHL**QGN
QLRRN (SEQ ID NO:639)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0543] 同样，合适的细胞内信号传导结构域可以包含全长CD3γ氨基酸序列的含有ITAM基序的部分。因此，合适的细胞内信号传导结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：DQL**YQPL**KDREDDQ**YSHL**QGN (SEQ ID NO:640)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0544] 在一些情况下，细胞内信号传导结构域衍生自T细胞表面糖蛋白CD3ζ链(也称为CD3Z、T细胞受体T3ζ链、CD247、CD3ζ、CD3H、CD3Q、T3Z、TCRZ等)。例如，合适的细胞内信号传导结构域可以包含与以下氨基酸序列(2个同种型)中任一者的约100个氨基酸至约110个氨基酸(aa)、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约130aa、约130aa至约140aa、约140aa至约150aa或约150aa至约160aa的连续区段具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：

MKWKALFTAAILQAQLPI
TEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRSADAPAY
QQGQNQL**YNEL**NLGRREE**YDVL**DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE
GL**YNEL**QKDKMAEA**YSEI**GMKGERRRGKGHDGL**YQGL**STATK
DT**YDAL**HMQALPPR (SEQ ID NO:641)或 MKWKALFTAAILQAQ
LPITEAQSFGLLDPKLCYLLDGILFIYGVILTALFLRVKFSRSADAP
AYQQGQNQL**YNEL**NLGRREE**YDVL**DKRRGRDPEMGGKPQRRK
NPQEGL**YNEL**QKDKMAEA**YSEI**GMKGERRRGKGHDGL**YQGL**ST
ATKDT**YDAL**HMQALPPR(SEQ ID NO:642)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0545] 同样，合适的细胞内信号传导结构域可以包含全长CD3ζ氨基酸序列的含有ITAM基序的部分。因此，合适的细胞内信号传导结构域可以包含与以下氨基酸序列中的任一个具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：RVKFSRSADAPAYQQGQNQL

YNELNLGRREE**YDVL**DKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGL**YNEL**Q

KDKMAEA**YSEI**GMKGERRRGKGHDGL**YQGL**STATKDT**YDAL**H

MQALPPR (SEQ ID NO:643); NQL**YNEL**NLGRREE**YDVL**DKR

(SEQ ID NO:644); EGL**YNEL**QKDKMAEA**YSEI**GMK (SEQ ID N

O:645); 或 DGL**YQGL**STATKDT**YDAL**HMQ (SEQ ID NO:646)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0546] 在一些情况下，细胞内信号传导结构域衍生自CD79A(也称为B细胞抗原受体复合物相关蛋白α链；CD79a抗原(免疫球蛋白相关α)；MB-1膜糖蛋白；igα；膜结合的免疫球蛋白相关蛋白；表面IgM相关蛋白等)。例如，合适的细胞内信号传导结构域可以包含与以下氨基酸序列(2个同种型)中任一者的约100个氨基酸至约110个氨基酸(aa)、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约130aa、约130aa至约150aa、约150aa至约200aa或约200aa至约220aa的连续区段具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：

MPGGPGVLQALPATIFLLFLLSAVYLGPGC

QALWMHKVPASLMVSLGEDAHFQCPHNSSNNANVTWWRVLHG

NYTWPPEFLGPGEDPNGTLIIQNVNKSHGGIYVCRVQEGNESYQQ

SCGTYLRVRQPPPRPFLDMGEGTKNRIITAEGIILLFCAVVPGTLLL

FRKRWQNEKLGLDAGDEYEDENL**YEGL**NLDDCSM**YEDI**SRGLQ

GTYQDVGSLNIGDVQLEKP (SEQ ID NO:647); 或 MPGGPGVLQ

ALPATIFLLFLLSAVYLGPGCQALWMHKVPASLMVSLGEDAHFQ

CPHNSSNNANVTWWRVLHGNYTWPPEFLGPGEDPNEPPPRPFLD

MGEGTKNRIITAEGIILLFCAVVPGTLLLFRKRWQNEKLGLDAGD

EYEDENLYEGLNLDDCSMYEDISRGLQGTYQDVGSLNIGDVQLE

KP (SEQ ID NO:648)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0547] 同样，合适的细胞内信号传导结构域可以包含全长CD79A氨基酸序列的含有ITAM基序的部分。因此，合适的细胞内信号传导结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列：ENL**YEGL**NLDDCSM**YEDI**SRG (SEQ ID NO:649)，其中ITAM基序以粗体显示并加下划线。

[0548] 在一些情况下，可阻遏CAR可含有衍生自DAP10/CD28型信号传导链的细胞内信号传导结构域。适用于本公开的可阻遏CAR的细胞内信号传导结构域包括DAP10/CD28型信号传导链。

[0549] DAP10信号传导链的实例的氨基酸序列是：

RPRRSPAQDGKV**YINM**PGRG (SEQ ID NO:650)。在一些实施方案中，合适的细胞内信号传导结构域包含与氨基酸序列

RPRRSPAQDGKV**YINM**PGRG (SEQ ID NO:651)的全长具有至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或至少约99％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0550] CD28信号传导链的实例的氨基酸序列是

FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSD**YMNM**TP

RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO:652)。在一些实施方案中，合适的细胞内信号传导结构域包含与氨基酸序列

FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSD**YMNM**TP

RRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO:653)的全长具有至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或至少约99％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0551] 适用于本公开的CAR的细胞内信号传导结构域包括ZAP70多肽，例如包含与以下氨基酸序列的约300个氨基酸至约400个氨基酸、约400个氨基酸至约500个氨基酸或约500个氨基酸至619个氨基酸的连续区段具有至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列的多肽：MPDPAAHLPFFYGSISRAEAEEHLKLAGMADGLFLLRQCLRSLGGYVLSLVHDVRFHHFPIERQLNGTYAIAGGKAHCGPAELCEFYSRDPDGLPCNLRKPCNRPSGLEPQPGVFDCLRDAMVRDYVRQTWKLEGEALEQAIISQAPQVEKLIATTAHERMPWYHSSLTREEAERKLYSGAQTDGKFLLRPRKEQGTYALSLIYGKTVYHYLISQDKAGKYCIPEGTKFDTLWQLVEYLKLKADGLIYCLKEACPNSSASNASGAAAPTLPAHPSTLTHPQRRIDTLNSDGYTPEPARITSPDKPRPMPMDTSVYESPYSDPEELKDKKLFLKRDNLLIADIELGCGNFGSVRQGVYRMRKKQIDVAIKVLKQGTEKADTEEMMREAQIMHQLDNPYIVRLIGVCQAEALMLVMEMAGGGPLHKFLVGKREEIPVSNVAELLHQVSMGMKYLEEKNFVHRDLAARNVLLVNRHYAKISDFGLSKALGADDSYYTARSAGKWPLKWYAPECINFRKFSSRSDVWSYGVTMWEALSYGQKPYKKMKGPEVMAFIEQGKRMECPPECPPELYALMSDCWIYKWEDRPDFLTVEQRMRACYYSLASKVEGPPGSTQKAEAACA(SEQ ID NO:654)。

[0552] 跨膜结构域

[0553] 用于将多肽插入真核(例如哺乳动物)细胞的细胞膜内的任何跨膜(TM)结构域都适合使用。作为一个非限制性实例，可以使用TM序列IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC(SEQ ID NO：655)。合适的TM序列的另外的非限制性实例包括：a)CD8β衍生的：LGLLVAGVLVLLVSLGVAIHLCC(SEQ ID NO:656)；b)CD4衍生的：ALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRC(SEQ ID NO:657)；c)CD3ζ衍生的：LCYLLDGILFIYGVILTALFLRV(SEQ ID NO:658)；d)CD28衍生的：WVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV(SEQ ID NO:659)；e)CD134(OX40)衍生的：VAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLL(SEQ ID NO:660)；以及f)CD7衍生的：ALPAALAVISFLLGLGLGVACVLA(SEQ ID NO:661)。

[0554] 接头

[0555] 在一些情况下，本发明的可阻遏CAR包括任何两个邻近结构域之间的接头。例如，接头可以设置于可阻遏CAR的跨膜结构域与第一细胞内功能结构域(例如共刺激结构域)之间。作为另一个实例，接头可以设置于可阻遏CAR的第一细胞内功能结构域与二聚化结构域的成员之间。作为另一个实例，接头可以设置于二聚化结构域的成员与第二细胞内功能结构域(例如免疫细胞活化结构域)之间。作为另一个实例，接头可以设置于可阻遏CAR的任何结构域与任何另外的结构域之间，所述另外的花岗岩包括例如不涉及CAR的主要免疫活化功能的结构域，其包括但不限于例如报告结构域、标签结构域等。

[0556] 在可阻遏CAR中可以以合适的构型使用接头，只要它们不消除可阻遏CAR的主要活性，其包括例如可阻遏CAR在细胞外结合时被活化的能力、可阻遏CAR的二聚化结构域结合ICR阻遏因子的二聚化结构域的能力。

[0557] 接头肽可具有多种氨基酸序列中的任一种。蛋白质可以通过间隔肽连接，通常具有柔性性质，但不排除其他化学连接。接头可以是具有约6与约40个氨基酸之间的长度或约6与约25个氨基酸之间的长度的肽。这些接头可以通过使用合成的编码接头的寡核苷酸偶联蛋白质来产生。可以使用具有一定程度柔性的肽接头。连接肽实际上可具有任何氨基酸序列，应记住合适的接头将具有通常导致柔性肽的序列。使用小氨基酸(诸如甘氨酸和丙氨酸)可用于产生柔性肽。对于本领域技术人员来说，产生此类序列是常规的。

[0558] 合适的接头可以容易地选择并且可以具有不同长度中的任一个，诸如1个氨基酸(例如Gly)至20个氨基酸、2个氨基酸至15个氨基酸、3个氨基酸至12个氨基酸，包括4个氨基酸至10个氨基酸、5个氨基酸至9个氨基酸、6个氨基酸至8个氨基酸或7个氨基酸至8个氨基酸，并且可以是1个、2个、3个、4个、5个、6个、或7个氨基酸。

[0559] 示例性柔性接头包括甘氨酸聚合物$(G)_n$、甘氨酸-丝氨酸聚合物(包括例如$(GS)_n$、$GSGGS_n$(SEQ ID NO:516)和$GGGS_n$(SEQ ID NO:517)，其中n是至少为1的整数)、甘氨酸-丙氨酸聚合物、丙氨酸-丝氨酸聚合物和本领域已知的其他柔性接头。感兴趣的是甘氨酸和甘氨酸-丝氨酸聚合物；因为这些氨基酸都是相对非结构化的，并且因此可作为组分之间的中性链。特别感兴趣的是甘氨酸聚合物；因为甘氨酸甚至显著地比丙氨酸接近更多的phi-psi间隔，并且比具有较长侧链的残基的限制少得多(参见Scheraga,Rev.Computational Chem.11173-142(1992))。示例性柔性接头包括但不限于GGSG(SEQ ID NO:518)、GGSGG(SEQ ID NO:519)、GSGSG(SEQ ID NO:520)、GSGGG(SEQ ID NO:521)、GGGSG(SEQ ID NO:522)、GSSSG(SEQ ID NO:523)等等。普通技术人员将认识到，与上述任何元件缀合的肽的设计可以包括全部或部分柔性的接头，使得接头可以包括柔性接头以及赋予较少柔性结构的一个或多个部分。

[0560] 铰链区

[0561] 在一些情况下，本发明的可阻遏CAR的第一多肽包含铰链区(在本文中也称为“间隔子”)，其中所述铰链区插置于抗原结合结构域与跨膜结构域之间。在一些情况下，铰链区是免疫球蛋白重链铰链区。在一些情况下，铰链区是衍生自受体的铰链区多肽(例如CD8衍生的铰链区)。

[0562] 铰链区的长度可以为约4个氨基酸至约50个氨基酸，例如约4个氨基酸至约10个氨基酸、约10个氨基酸至约15个氨基酸、约15个氨基酸至约20个氨基酸、约20个氨基酸至约25

个氨基酸、约25个氨基酸至约30个氨基酸、约30个氨基酸至约40个氨基酸或约40个氨基酸至约50个氨基酸。

[0563] 合适的间隔子可以容易地选择并且可以具有许多合适长度中的任一个，诸如1个氨基酸(例如Gly)至20个氨基酸、2个氨基酸至15个氨基酸、3个氨基酸至12个氨基酸，包括4个氨基酸至10个氨基酸、5个氨基酸至9个氨基酸、6个氨基酸至8个氨基酸或7个氨基酸至8个氨基酸，并且可以是1个、2个、3个、4个、5个、6个、或7个氨基酸。

[0564] 示例性间隔子包括甘氨酸聚合物$(G)_n$、甘氨酸-丝氨酸聚合物(包括例如$(GS)_n$、$(GSGGS)_n$(SEQ ID NO:516)和$(GGGS)_n$(SEQ ID NO:517)，其中n是至少为1的整数)、甘氨酸-丙氨酸聚合物、丙氨酸-丝氨酸聚合物和本领域已知的其他柔性接头。可以使用甘氨酸和甘氨酸-丝氨酸聚合物；Gly和Ser是相对非结构化的，并且因此可以作为组分之间的中性链。可以使用甘氨酸聚合物；甘氨酸甚至显著地比丙氨酸接近更多的phi-psi间隔，并且比具有较长侧链的残基的限制少得多(参见Scheraga,Rev.Computational Chem.11173-142(1992))。示例性间隔子可以包含氨基酸序列，其包括但不限于GGSG(SEQ ID NO:518)、GGSGG(SEQ ID NO:519)、GSGSG(SEQ ID NO:520)、GSGGG(SEQ ID NO:521)、GGGSG(SEQ ID NO:522)、GSSSG(SEQ ID NO:523)等等。

[0565] 在一些情况下，例如，当可阻遏CAR的刺激性ICR部分在两种或更多种多肽之间分裂时，所述可阻遏CAR可包括含有至少一个半胱氨酸的铰链区。例如，在一些情况下，铰链区可以包括序列Cys-Pro-Pro-Cys。如果存在的话，第一多肽的铰链区(例如可阻遏CAR的第一部分)中的半胱氨酸可用于与第二多肽中的铰链区(例如可阻遏CAR的第二部分)形成二硫键。

[0566] 免疫球蛋白铰链区氨基酸序列是本领域已知的；参见例如，Tan等(1990)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87:162；以及Huck et al.(1986)Nucl.Acids Res.14:1779。作为非限制性实例，免疫球蛋白铰链区可以包括以下氨基酸序列之一：DKTHT(SEQ ID NO:524)；CPPC(SEQ ID NO:525)；CPEPKSCDTPPPCPR(SEQ ID NO:526)(参见例如，Glaser等(2005)J.Biol.Chem.280:41494)；ELKTPLGDTTHT(SEQ ID NO:527)；KSCDKTHTCP(SEQ ID NO:528)；KCCVDCP(SEQ ID NO:529)；KYGPPCP(SEQ ID NO:530)；EPKSCDKTHTCPPCP(SEQ ID NO:531)(人IgG1铰链)；ERKCCVECPPCP(SEQ ID NO:532)(人IgG2铰链)；ELKTPLGDTTHTCPRCP(SEQ ID NO:533)(人IgG3铰链)；SPNMVPHAHHAQ(SEQ ID NO:534)(人IgG4铰链)；等等。

[0567] 铰链区可以包含人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4铰链区的氨基酸序列。与野生型(天然存在的)铰链区相比，铰链区可以包括一个或多个氨基酸取代和/或插入和/或缺失。例如，人IgG1铰链的His_{229}可以被Tyr取代，使得铰链区包含序列EPKSCDKTYTCPPCP(SEQ ID NO:535)；参见例如，Yan等(2012)J.Biol.Chem.287:5891。

[0568] 铰链区可以包含衍生自人CD8的氨基酸序列；例如铰链区可以包含氨基酸序列：TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACD(SEQ ID NO:536)或其变体。

[0569] 二聚化结构域

[0570] 如上所述，本公开的异二聚体的条件阻遏的合成免疫细胞受体(ICR)包含二聚化对的第一成员和二聚化对的第二成员。二聚化对的成员之一将包含核激素受体的LBD，并且二聚化对的另一成员将包含相同核激素受体的共调节肽。在二聚化剂(例如，核激素或核激素的功能性衍生物或类似物)的存在下，二聚化对的成员将彼此结合，并且将会实现本公开

的条件阻遏的合成ICR的两个多肽链的二聚化。二聚化对的第一成员或二聚化对的第二成员也可以被称为“二聚化结构域”。

[0571] 配体结合结构域(LBD)

[0572] 核激素受体的配体结合结构域可以来自多种核激素受体中的任一种,其包括但不限于ERα、ERβ、PR、AR、GR、MR、RARα、RARβ、RARγ、TRα、TRβ、VDR、EcR、RXRα、RXRβ、RXRγ、PPARα、PPARβ、PPARγ、LXRα、LXRβ、FXR、PXR、SXR、CAR、SF-1、LRH-1、DAX-1、SHP、TLX、PNR、NGF1-Bα、NGF1-Bβ、NGF1-Bγ、RORα、RORβ、RORγ、ERRα、ERRβ、ERRγ、GCNF、TR2/4、HNF-4、COUP-TFα、COUP-TFβ和COUP-TFγ。

[0573] 核激素受体的缩写如下。ER:雌激素受体α;PR:孕酮受体;AR:雄激素受体;GR:糖皮质激素受体;MR:盐皮质激素受体;RAR:视黄酸受体;TRα、β:甲状腺受体;VDR:维生素D3受体;EcR:蜕皮激素受体;RXR:视黄酸X受体;PPAR:过氧化物酶体增殖物活化受体;LXR:肝X受体;FXR:法尼醇X受体;PXR/SXR:孕烷X受体/类固醇和异生物受体;CAR:组成型雄烷受体;SF-1:类固醇生成因子1;DAX-1:在X染色体上的剂量敏感的性反转-肾上腺发育不全先天性临界区域,基因1;LRH-1:肝受体同源物1;SHP:小异二聚体配偶体;TLX:无尾基因;PNR:光感受器特异性核受体;NGF1-B:神经生长因子;ROR:RAR相关的孤儿受体;ERR:雌激素相关受体;GCNF:生殖细胞核因子;TR2/4:睾丸受体;HNF-4:肝细胞核因子;COUP-TF:鸡卵清蛋白上游启动子,转录因子。

[0574] 在一些情况下,本公开的异二聚体多肽的多肽链包含核激素受体的单个LBD。在一些情况下,本公开的异二聚体多肽的多肽链包含核激素受体的多个(两个或更多个)LBD。在一些情况下,本公开的异二聚体多肽的多肽链包含核激素受体的两个LBD。在一些情况下,本公开的异二聚体多肽的多肽链包含核激素受体的三个LBD。在本公开的异二聚体多肽的多肽链包含核激素受体的多个(两个或更多个)LBD时,在一些情况下,多个LBD包含相同的氨基酸序列。在一些情况下,两个或更多个LBD直接串联或通过接头分开串联。

[0575] 盐皮质激素受体

[0576] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是盐皮质激素受体(MR)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图1A所示的氨基酸序列的MR的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0577] 作为一个非限制性实例,MR的LBD可以包含与图1F所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至250个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至250个氨基酸;例如,长度为248个氨基酸)。

[0578] 作为一个非限制性实例,MR的LBD可以包含与图1B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约250个氨基酸至299个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸或275个氨基酸至299个氨基酸)。

[0579] 作为一个非限制性实例,MR的LBD可以包含与图1C所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至250个氨基酸(例如,长度

为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至250个氨基酸;例如,长度为248个氨基酸)。

[0580] 作为另一个非限制性实例,MR的LBD可以包含与图1D所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有S810L取代(其中氨基酸编号基于图1A所示的氨基酸序列);并且长度为约250个氨基酸至299个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸或275个氨基酸至299个氨基酸)。

[0581] 作为一个非限制性实例,MR的LBD可以包含与图1C所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有S810L取代(其中氨基酸编号基于图1A所示的氨基酸序列);并且长度为约200个氨基酸至250个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至250个氨基酸;例如,长度为248个氨基酸)。

[0582] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是MR的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:2)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是MR的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列SLTARHKILHRLLQEGSPSDI(SEQ ID NO:2)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0583] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是MR的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:6)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是MR的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL(SEQ ID NO:6)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0584] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是MR的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:7)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是MR的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列SKVSQNPILTSLLQITGNGGS(SEQ ID NO:7)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨

基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0585] 雄激素受体

[0586] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是雄激素受体(AR)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图2A所示的氨基酸序列的AR的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0587] 作为一个非限制性实例,AR的LBD可以包含与图2B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约250个氨基酸至301个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸或275个氨基酸至301个氨基酸)。

[0588] 作为一个非限制性实例,AR的LBD可以包含与图2C所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约190个氨基酸至230个氨基酸(例如,长度为190个氨基酸至210个氨基酸或210个氨基酸至230个氨基酸)。

[0589] 作为一个非限制性实例,AR的LBD可以包含与图2B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有T877A取代(其中氨基酸编号基于图2A所示的氨基酸序列);并且长度为约250个氨基酸至301个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸或275个氨基酸至301个氨基酸)。

[0590] 作为一个非限制性实例,AR的LBD可以包含与图2C所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有T877A取代(其中氨基酸编号基于图2A所示的氨基酸序列);并且长度为约190个氨基酸至230个氨基酸(例如,长度为190个氨基酸至210个氨基酸或210个氨基酸至230个氨基酸)。

[0591] 作为一个非限制性实例,AR的LBD可以包含与图2B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有F876L取代(其中氨基酸编号基于图2A所示的氨基酸序列);并且长度为约250个氨基酸至301个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸或275个氨基酸至301个氨基酸)。

[0592] 作为一个非限制性实例,AR的LBD可以包含与图2C所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有F876L取代(其中氨基酸编号基于图2A所示的氨基酸序列);并且长度为约190个氨基酸至230个氨基酸(例如,长度为190个氨基酸至210个氨基酸或210个氨基酸至230个氨基酸)。

[0593] 作为一个非限制性实例,AR的LBD可以包含与图2B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有T877A和F876L取代(其中氨基酸编号基于图2A所示的氨基酸序列);并且长度为约250个氨基酸至301个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸

至275个氨基酸或275个氨基酸至301个氨基酸)。

[0594] 作为一个非限制性实例,AR的LBD可以包含与图2C所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并具有T877A和F876L取代(其中氨基酸编号基于图2A所示的氨基酸序列);并且长度为约190个氨基酸至230个氨基酸(例如,长度为190个氨基酸至210个氨基酸或210个氨基酸至230个氨基酸)。

[0595] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是AR的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列ESKGHKKLLQLLTCSSDDR(SEQ ID NO:3)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约19个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为19个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是AR的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列ESKGHKKLLQLLTCSSDDR(SEQ ID NO:3)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约19个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为19个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0596] 孕酮受体

[0597] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是孕酮受体(PR)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图3A所示的氨基酸序列的PR的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0598] 作为一个非限制性实例,PR的LBD可以包含与图3D所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至250个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至250个氨基酸;例如,长度为248个氨基酸)。

[0599] 作为一个非限制性实例,PR的LBD可以包含与图3B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至256个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至256个氨基酸;例如,长度为256个氨基酸)。

[0600] 作为一个非限制性实例,PR的LBD可以包含与图3C所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至250个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至250个氨基酸;例如,长度为248个氨基酸)。

[0601] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是PR的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF(SEQ ID NO:8)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约25个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是PR的LBD时,二聚化对的第一成员是

包含氨基酸序列GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF(SEQ ID NO:8)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约25个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0602] 甲状腺激素受体β

[0603] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是甲状腺激素受体β(TRβ)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图4A所示的氨基酸序列的TRβ的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0604] 作为一个非限制性实例,TRβ的LBD可以包含与图4D所示的氨基酸序列之一具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至250个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至230个氨基酸、230个氨基酸至240个氨基酸或240个氨基酸至250个氨基酸)。

[0605] 作为一个非限制性实例,TRβ的LBD可以包含与图4B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至260个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至260个氨基酸;例如,长度为260个氨基酸)。

[0606] 作为一个非限制性实例,TRβ的LBD可以包含与图4B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至246个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至246个氨基酸;例如,长度为246个氨基酸)。

[0607] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是TRβ的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA3/SRC3多肽。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是TRβ的LBD时,二聚化对的第二成员是共调节肽,其包含氨基酸序列CSSDDRGHSSLTNSPLDSSCKESSVSVTSPSGVSSSTSGGVSSTSNMHGSLLQEKHRILHKLLQNGNSPAEVAKITAEATGKDTSSITSCGDGNVVKQEQLSPKKKENNALLRYLLDRDDPSDALSKELQPQVEGVDNKMSQCTSSTIPSSSQEKDPKIKTETSEEGSGDLDNLDAILGDLTSSDFYNNSISSNGSHLGTKQQ(SEQ ID NO:662)。在其他情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是TRβ的LBD时,二聚化对的第一成员是NCOA3/SRC3多肽。

[0608] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是TRβ的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA2/SRC2多肽。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是TRβ的LBD时,二聚化对的第二成员是共调节肽,其包含氨基酸序列STAPGSEVTIKQEPVSPKKKENALLRYLLDKDDTKDIGLPEITPKLERLDSKTDPASNTKLIAMKTEKEEMSFEPGDQPGSELDNLEEILDDLQNSQLPQLFPDTRPGAPAGSVDKQAIINDLMQLTAENSPVTPVGAQKTALRISQSTFNNPRPGQLGRLLPNQNLPLDITLQSPTGAGPFPPIRNSSPYSVIPQPGMMGNQGMIGNQGNLGNSSTGMIGNSASRPTMPSGEWAPQSSAVRVTCAATTSAMNRPVQGGMIRNPAASIPMRPSSQPGQRQTLQSQVMNIGPSELEMNMGGP(SEQ ID NO:663)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是TRβ的LBD时,二聚化对的第一成员是NCOA2/SRC2多肽。

[0609] 雌激素受体α

[0610] 在一些情况下，适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是雌激素受体α(ERα)的LBD。例如，在一些情况下，LBD包含与具有图5A所示的氨基酸序列的ERα的LBD具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0611] 作为一个非限制性实例，ERα的LBD可以包含与图5H所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约200个氨基酸至240个氨基酸(例如，长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至230个氨基酸、230个氨基酸至235个氨基酸或235个氨基酸至240个氨基酸)。

[0612] 作为一个非限制性实例，ERα的LBD可以包含与图5B所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约180个氨基酸至229个氨基酸(例如，长度为180个氨基酸至200个氨基酸或200个氨基酸至229个氨基酸；例如，长度为229个氨基酸)。

[0613] 作为一个非限制性实例，ERα的LBD可以包含与图5C所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约250个氨基酸至314个氨基酸(例如，长度为250个氨基酸至275个氨基酸、275个氨基酸至300个氨基酸或300个氨基酸至314个氨基酸；例如，长度为314个氨基酸)。

[0614] 作为一个非限制性实例，ERα的LBD可以包含与图5D所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约190个氨基酸至238个氨基酸(例如，长度为190个氨基酸至220个氨基酸或220个氨基酸至238个氨基酸；例如，长度为238个氨基酸)。

[0615] 作为一个非限制性实例，ERα的LBD可以包含与图5E所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并具有D351Y取代(其中氨基酸编号基于图5A所示的氨基酸序列)；并且长度为约180个氨基酸至229个氨基酸(例如，长度为180个氨基酸至200个氨基酸或200个氨基酸至229个氨基酸；例如，长度为229个氨基酸)。

[0616] 作为一个非限制性实例，ERα的LBD可以包含与图5F所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并具有D351Y取代(其中氨基酸编号基于图5A所示的氨基酸序列)；并且长度为约250个氨基酸至314个氨基酸(例如，长度为250个氨基酸至275个氨基酸、275个氨基酸至300个氨基酸或300个氨基酸至314个氨基酸；例如，长度为314个氨基酸)。

[0617] 作为一个非限制性实例，ERα的LBD可以包含与图5G所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并具有D351Y取代(其中氨基酸编号基于图5A所示的氨基酸序列)；并且长度为约190个氨基酸至238个氨基酸(例如，长度为190个氨基酸至220个氨基酸或220个氨基酸至238个氨基酸；例如，长度为238个氨基酸)。

[0618] 在一些情况下，在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是ERα的LBD时，二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列DAFQLRQLILRGLQDD(SEQ ID NO:12)的共调节肽，其中所述共调节肽的长度为约16个氨基酸至约50个氨基酸(例如，共调节肽的长度为16个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下，在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是ERα的LBD时，二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列DAFQLRQLILRGLQDD(SEQ ID NO:12)的共调节肽，其中所述共调节肽的长度为约16个氨基酸至约50个氨基酸(例如，共调节肽的长度为16个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0619] 在一些情况下，在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是ERα的LBD时，二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列SPGSREWFKDMLS(SEQ ID NO:13)的共调节肽，其中所述共调节肽的长度为约13个氨基酸至约50个氨基酸(例如，共调节肽的长度为13个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下，在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是ERα的LBD时，二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列SPGSREWFKDMLS(SEQ ID NO:13)的共调节肽，其中所述共调节肽的长度为约13个氨基酸至约50个氨基酸(例如，共调节肽的长度为13个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0620] 雌激素受体β

[0621] 在一些情况下，适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是雌激素受体α(ERβ)的LBD。例如，在一些情况下，LBD包含与具有图6A所示的氨基酸序列的ERβ的LBD具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0622] 作为一个非限制性实例，ERβ的LBD可以包含与图6C所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约200个氨基酸至243个氨基酸(例如，长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至230个氨基酸、230个氨基酸至235个氨基酸或235个氨基酸至243个氨基酸)。

[0623] 作为一个非限制性实例，ERβ的LBD可以包含与图6B所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约200个氨基酸至243个氨基酸(例如，长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至230个氨基酸、230个氨基酸至235个氨基酸或235个氨基酸至243个氨基酸)。

[0624] 在一些情况下，在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是ERβ的LBD时，二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列PRQGSILYSMLTSAKQT(SEQ ID NO:9)的

共调节肽，其中所述共调节肽的长度为约17个氨基酸至约50个氨基酸(例如，共调节肽的长度为17个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下，在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是ERβ的LBD时，二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列PRQGSILYSMLTSAKQT(SEQ ID NO:9)的共调节肽，其中所述共调节肽的长度为约17个氨基酸至约50个氨基酸(例如，共调节肽的长度为17个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0625] 过氧化物酶体增殖物活化受体-γ

[0626] 在一些情况下，适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是过氧化物酶体增殖物活化受体-γ(PPAR-γ)的LBD。例如，在一些情况下，LBD包含与具有图7A所示的氨基酸序列的PPAR-γ的LBD具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0627] 作为一个非限制性实例，PPAR-γ的LBD可以包含与图7E所示的氨基酸序列之一具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约200个氨基酸至269个氨基酸(例如，长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至250个氨基酸或250个氨基酸至269个氨基酸)。

[0628] 作为一个非限制性实例，PPAR-γ的LBD可以包含与图7B所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约150个氨基酸至202个氨基酸(例如，长度为150个氨基酸至160个氨基酸、160个氨基酸至170个氨基酸、170个氨基酸至190个氨基酸或190个氨基酸至202个氨基酸)。

[0629] 作为一个非限制性实例，PPAR-γ的LBD可以包含与图7C所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约200个氨基酸至269个氨基酸(例如，长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至250个氨基酸或250个氨基酸至269个氨基酸)。

[0630] 作为一个非限制性实例，PPAR-γ的LBD可以包含与图7D所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列；并且长度为约200个氨基酸至269个氨基酸(例如，长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至250个氨基酸或250个氨基酸至271个氨基酸)。

[0631] 在一些情况下，在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是PPAR-γ的LBD时，二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS(SEQ ID NO:1)的共调节肽，其中所述共调节肽的长度为约25个氨基酸至约50个氨基酸(例如，共调节肽的长度为25个氨基酸至28个氨基酸、28个氨基酸至29个氨基酸、29个氨基酸至

30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是PPAR-γ的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS(SEQ ID NO:1)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约17个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为约25个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为25个氨基酸至28个氨基酸、28个氨基酸至29个氨基酸、29个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0632] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是PPAR-γ的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列PKKENNALLRYLLDRDDPSDV(SEQ ID NO:4)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至23个氨基酸、23个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是PPAR-γ的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列PKKENNALLRYLLDRDDPSDV(SEQ ID NO:4)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约17个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至23个氨基酸、23个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0633] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是PPAR-γ的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:11)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至23个氨基酸、23个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是PPAR-γ的LBD时,二聚化对的第一成员是包含氨基酸序列PKKKENALLRYLLDKDDTKDI(SEQ ID NO:11)的共调节肽,其中所述共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为约21个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为21个氨基酸至23个氨基酸、23个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。

[0634] 糖皮质激素受体

[0635] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是糖皮质激素受体(GR)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图8A所示的氨基酸序列的GR的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0636] 作为一个非限制性实例,GR的LBD可以包含与图8C所示的氨基酸序列之一具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或

100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至247个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸、225个氨基酸至230个氨基酸、230个氨基酸至240个氨基酸或240个氨基酸至247个氨基酸)。

[0637] 作为一个非限制性实例,GR的LBD可以包含与图8B所示的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至247个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至225个氨基酸或225个氨基酸至247个氨基酸;例如,长度为247个氨基酸)。

[0638] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是GR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA1/SRC1多肽。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是GR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA1/SRC1多肽,其包含氨基酸序列NYGTNPGTPPASTSPFSQLAANPEASLANRNSMVSRGMTGNIGGQFGTGINPQMQQNVFQYPGAGMVPQGEANFAPSLSPGSSMVPMPIPPPQSSLLQQTPPASGYQSPDMKAWQQGAIGNNNVFSQAVQNQPTPAQPGVYNNMSITVSMAGGNTNVQNMNPMMAQMQMSSLQMPGMNTVCPEQINDPALRHTGLYCNQLSSTDLLKTEADGTQQVQQVQVFADVQCTVNLVGGDPYLNQPGPLGTQKPTSGPQTPQAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:664)或其片段。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是GR的LBD时,二聚化对的第一成员是NCOA1/SRC1多肽。

[0639] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是GR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA2/SRC2多肽。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是GR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA2/SRC2多肽,其包含氨基酸序列KRHHHEVLRQGLAFSQIYRFSLSDGTLVAAQTKSKLIRSQTTNEPQLVISLHMLHREQNVCVMNPDLTGQTMGKPLNPISSNSPAHQALCSGNPGQDMTLSSNINFPINGPKEQMGMPMGRFGGSGGMNHVSGMQATTPQGSNYALKMNSPSQSSPGMNPGQPTSMLSPRHRMSPGVAGSPRIPPSQFSPAGSLHSPVGVCSSTGNSHSYTNSSLNALQALSEGHGVSLGSSLASPDLKMGNLQNSPVNMNPPPLSKMGSLDSKDCFGLYGEPSEGTTGQAESSCHPGEQKETNDPNLPPAVSSERADGQSRLHDSKGQTKLLQLLTTKSDQMEPSPLASSLSDTNKDSTGSLPGSGSTHGTSLKEKHKILHRLLQDSSSPVDLAKLTAEATGKDLSQESSSTAPGSEVTIKQEPVSPKKKENALLRYLLDKDDTKDIGLPEITPKLERLDSKTDPASNTKLIAMKTEKEEMSFEPGDQPGSELDNLEEILDDLQNSQLPQLFPDTRPGAPAGSVDKQAIINDLMQLTAENSPVTPVGAQKTALRISQSTFNNPRPGQLGRLLPNQNLPLDITLQSPTGAGPFPPIRNSSPYSVIPQPGMMGNQGMIGNQGNLGNSSTGMIGNSASRPTMPSGEWAPQSSAVRVTCAATTSAMNRPVQGGMIRNPAASIPMRPSSQPGQRQTLQSQVMNIGPSELEMNMGGP(SEQ ID NO:665)或其片段。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是GR的LBD时,二聚化对的第一成员是NCOA2/SRC2多肽。

[0640] 维生素D受体

[0641] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是维生素D受体(VDR)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图9A所示的氨基酸序列的VDR的LBD具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0642] 作为一个非限制性实例,VDR的LBD可以包含与图9C所示的氨基酸序列之一具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％、至少约99％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约250个氨基酸至310个氨基酸(例

如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸、275个氨基酸至300个氨基酸或300个氨基酸至310个氨基酸)。

[0643] 作为一个非限制性实例,VDR的LBD可以包含与图9B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约250个氨基酸至303个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸、275个氨基酸至300个氨基酸或300个氨基酸至303个氨基酸)。

[0644] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是VDR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA1/SRC1多肽。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是VDR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA1/SRC1多肽,其包含氨基酸序列NYGTNPGTPPASTSPFSQLAANPEASLANRNSMVSRGMTGNIGGQFGTGINPQMQQNVFQYPGAGMVPQGEANFAPSLSPGSSMVPMPIPPPQSSLLQQTPPASGYQSPDMKAWQQGAIGNNNVFSQAVQNQPTPAQPGVYNNMSITVSMAGGNTNVQNMNPMMAQMQMSSLQMPGMNTVCPEQINDPALRHTGLYCNQLSSTDLLKTEADGTQQVQQVQVFADVQCTVNLVGGDPYLNQPGPLGTQKPTSGPQTPQAQQKSLLQQLLTE(SEQ ID NO:666)或其片段。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是VDR的LBD时,二聚化对的第一成员是NCOA1/SRC1多肽。

[0645] 在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是VDR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA2/SRC2多肽。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是VDR的LBD时,二聚化对的第二成员是NCOA2/SRC2多肽,其包含氨基酸序列KRHHHEVLRQGLAFSQIYRFSLSDGTLVAAQTKSKLIRSQTTNEPQLVISLHMLHREQNVCVMNPDLTGQTMGKPLNPISSNSPAHQALCSGNPGQDMTLSSNINFPINGPKEQMGMPMGRFGGSGGMNHVSGMQATTPQGSNYALKMNSPSQSSPGMNPGQPTSMLSPRHRMSPGVAGSPRIPPSQFSPAGSLHSPVGVCSSTGNSHSYTNSSLNALQALSEGHGVSLGSSLASPDLKMGNLQNSPVNMNPPPLSKMGSLDSKDCFGLYGEPSEGTTGQAESSCHPGEQKETNDPNLPPAVSSERADGQSRLHDSKGQTKLLQLLTTKSDQMEPSPLASSLSDTNKDSTGSLPGSGSTHGTSLKEKHKILHRLLQDSSSPVDLAKLTAEATGKDLSQESSSTAPGSEVTIKQEPVSPKKKENALLRYLLDKDDTKDIGLPEITPKLERLDSKTDPASNTKLIAMKTEKEEMSFEPGDQPGSELDNLEEILDDLQNSQLPQLFPDTRPGAPAGSVDKQAIINDLMQLTAENSPVTPVGAQKTALRISQSTFNNPRPGQLGRLLPNQNLPLDITLQSPTGAGPFPPIRNSSPYSVIPQPGMMGNQGMIGNQGNLGNSSTGMIGNSASRPTMPSGEWAPQSSAVRVTCAATTSAMNRPVQGGMIRNPAASIPMRPSSQPGQRQTLQSQVMNIGPSELEMNMGGP(SEQ ID NO:667)或其片段。例如,在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第一成员是VDR的LBD时,二聚化对的第二成员是包含氨基酸序列LLRYLLDK(SEQ ID NO:668)的NCOA2/SRC2多肽,其中所述共调节肽的长度为约8个氨基酸至约50个氨基酸(例如,共调节肽的长度为约8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至23个氨基酸、23个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸)。在一些情况下,在本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的第二成员是VDR的LBD时,二聚化对的第一成员是NCOA2/SRC2多肽。

[0646] 甲状腺激素受体α

[0647] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员

包含的LBD是甲状腺激素受体α(TRα)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图10A所示的氨基酸序列的TRα的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0648] 作为一个非限制性实例,TRα的LBD可以包含与图10C所示的氨基酸序列之一具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约190个氨基酸至约245个氨基酸(例如,长度为190个氨基酸至210个氨基酸、210个氨基酸至230个氨基酸或230个氨基酸至245个氨基酸)。

[0649] 作为一个非限制性实例,TRα的LBD可以包含与图10B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约190个氨基酸至约243个氨基酸(例如,长度为190个氨基酸至210个氨基酸、210个氨基酸至230个氨基酸或230个氨基酸至243个氨基酸)。

[0650] 视黄酸受体β

[0651] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是视黄酸受体β(RARβ)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图11A所示的氨基酸序列的RARβ的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0652] 作为一个非限制性实例,RARβ的LBD可以包含与图11C所示的氨基酸序列之一具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约180个氨基酸至约235个氨基酸(例如,长度为180个氨基酸至200个氨基酸、200个氨基酸至220个氨基酸或220个氨基酸至235个氨基酸)。

[0653] 作为一个非限制性实例,RARβ的LBD可以包含与图11B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约180个氨基酸至约231个氨基酸(例如,长度为180个氨基酸至200个氨基酸、200个氨基酸至220个氨基酸或220个氨基酸至231个氨基酸)。

[0654] 合适的RARβ的共调节肽是SRC1多肽或其片段(例如,衍生自SRC1多肽的长度为8个氨基酸至50个氨基酸的肽)。

[0655] 法尼醇X受体

[0656] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是法尼醇X受体(FXR)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图22A所示的氨基酸序列的FXR的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0657] 作为一个非限制性实例,FXR的LBD可以包含与图22B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约100个氨基酸至约136个氨基酸(例如,长度为100个氨基酸至110个氨基酸、110个氨基酸至120个氨基酸或120个氨基酸至136

个氨基酸)。

[0658] 合适的FXR的共调节肽是SRC1多肽或其片段(例如,衍生自SRC1多肽的长度为8个氨基酸至50个氨基酸的肽)。

[0659] LXRα

[0660] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是肝X受体α(LRXα)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图23A所示的氨基酸序列的LRXα的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0661] 作为一个非限制性实例,LRXα的LBD可以包含与图23B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至约266个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至220个氨基酸、220个氨基酸至240个氨基酸或240个氨基酸至266个氨基酸)。

[0662] 合适的LXRα的共调节肽是SRC1多肽或其片段(例如,衍生自SRC1多肽的长度为8个氨基酸至50个氨基酸的肽)。

[0663] RORγ

[0664] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是类视黄醇相关的孤儿受体γ(RORγ)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图24A所示的氨基酸序列的RORγ的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0665] 作为一个非限制性实例,RORγ的LBD可以包含与图24B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约200个氨基酸至约261个氨基酸(例如,长度为200个氨基酸至220个氨基酸、220个氨基酸至240个氨基酸或240个氨基酸至261个氨基酸)。

[0666] 合适的RORγ的共调节因子是NCORNR肽(CDPASNLGLEDIIRKALMGSFDDK,SEQ ID NO:669)。

[0667] 合适的RORγ的共调节肽是SRC1多肽或其片段(例如,衍生自SRC1多肽的长度为8个氨基酸至50个氨基酸的肽)。

[0668] RXRα

[0669] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是类维生素X受体α(RXRα)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图25A所示的氨基酸序列的RXRα的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0670] 作为一个非限制性实例,RORγ的LBD可以包含与图25B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约190个氨基酸至约238个氨基酸(例如,长度为190个氨基酸至200个氨基酸、200个氨基酸至210个氨基酸或210个氨基酸至238个氨基酸)。

[0671] 合适的RXRα的共调节肽是SRC1多肽或其片段(例如,衍生自SRC1多肽的长度为8个氨基酸至50个氨基酸的肽)。

[0672] PXR

[0673] 在一些情况下,适合作为本公开的有条件活性的异二聚体多肽的二聚化对的成员包含的LBD是孕烷X受体(PXR)的LBD。例如,在一些情况下,LBD包含与具有图26A所示的氨基酸序列的PXR的LBD具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一些情况下,LBD包含与具有图26A所示的氨基酸序列的氨基酸143-428具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在一些情况下,LBD包含与具有图26A所示的氨基酸序列的氨基酸205-434具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0674] 作为一个非限制性实例,PXR的LBD可以包含与图26B所示的氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%、至少约99%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列;并且长度为约250个氨基酸至约302个氨基酸(例如,长度为250个氨基酸至275个氨基酸、275个氨基酸至290个氨基酸或290个氨基酸至302个氨基酸)。

[0675] 合适的PXR的共调节肽是SRC1多肽或其片段(例如,衍生自SRC1多肽的长度为8个氨基酸至50个氨基酸的肽)。

[0676] 共调节肽

[0677] 合适的共调节多肽包括全长的天然存在的核激素共调节多肽。合适的共调节多肽包括天然存在的核激素共调节多肽的片段。合适的共调节多肽包括合成的或重组的核激素共调节多肽。

[0678] 合适的共调节多肽的长度可以为8个氨基酸至2000个氨基酸。合适的共调节多肽的长度可以为8个氨基酸至50个氨基酸,例如8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸。合适的共调节多肽的长度可以为50个氨基酸至100个氨基酸,例如50个氨基酸至60个氨基酸、60个氨基酸至70个氨基酸、70个氨基酸至80个氨基酸、80个氨基酸至90个氨基酸或90个氨基酸至100个氨基酸。合适的共调节多肽的长度可以为100个氨基酸至200个氨基酸、200个氨基酸至300个氨基酸、300个氨基酸至400个氨基酸、400个氨基酸至500个氨基酸、500个氨基酸至600个氨基酸、600个氨基酸至700个氨基酸、700个氨基酸至800个氨基酸、800个氨基酸至900个氨基酸或900个氨基酸至1000个氨基酸。合适的共调节多肽的长度可以为1000个氨基酸至2000个氨基酸。

[0679] 合适的共调节多肽包括但不限于SRC1、GRIP1、AIB1、PGC1a、PGC1b、PRC、TRAP220、ASC2、CBP、P300、CIA、ARA70、TIF1、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、N-CoR、SMRT、RIP140和PRIC285。

[0680] 国家生物技术信息中心(NCBI)对此类共调节因子的登录号包括以下:SRC1(NP_003734)、GRIP1(NP_006531)、AIB1(NP_006525)、PGC1a(NP_037393)、PGC1b(NP_573570)、

PRC(NP_055877)、TRAP220(NP_004765)、ASC2(NP_054790)、CBP(NP_004371)、P300(NP_001420)、CIA(NP_066018)、ARA70(NP_005428)、TIF1(NP_003843)、NSD1(NP_071900)、SMAP(NP_006687)、Tip60(NP_006379)、ERAP140(NP_861447)、Nix1(NP_113662)、LCoR(NP_115816)、N-CoR(NP_006302)、SMRT(NP_006303)、RIP140(NP_003480)和PRIC285(NP_208384)。

[0681] 图29-51B提供了合适的共调节多肽的实例。

[0682] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图29所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0683] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图30所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0684] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图31所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0685] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图32所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0686] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图33所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0687] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45

个氨基酸至50个氨基酸;并且与图34所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0688] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图35所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0689] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图36A-36B所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0690] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图37A-37B所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0691] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图36A-36B所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0692] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图39所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0693] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图40所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0694] 在一些情况下，合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸；并且与图41所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。

[0695] 在一些情况下，合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸；并且与图42A-42B所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。

[0696] 在一些情况下，合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸；并且与图43所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。

[0697] 在一些情况下，合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸；并且与图44所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。

[0698] 在一些情况下，合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸；并且与图45所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。

[0699] 在一些情况下，合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸；并且与图46所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75％、至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少98％、至少99％或100％的氨基酸序列同一性。

[0700] 在一些情况下，合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45

个氨基酸至50个氨基酸;并且与图47所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0701] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图48A-48B所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0702] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图49A-49B所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0703] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图50所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0704] 在一些情况下,合适的共调节多肽的长度为8个氨基酸至10个氨基酸、10个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸;并且与图51A-51B所示的氨基酸序列的8至50个连续氨基酸的区段具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0705] 合适的共调节肽包括但不限于类固醇受体共活化因子(SRC)-1、SRC-2、SRC-3、TRAP220-1、TRAP220-2、NR0B1、NRIP1、CoRNR盒、abV、TIF1、TIF2、EA2、TA1、EAB1、SRC1-1、SRC1-2、SRC1-3、SRC1-4a、SRC1-4b、GRIP1-1、GRIP1-2、GRIP1-3、AIB1-1、AIB1-2、AIB1-3、PGC1a、PGC1b、PRC、ASC2-1、ASC2-2、CBP-1、CBP-2、P300、CIA、ARA70-1、ARA70-2、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、CoRNR1(N-CoR)、CoRNR2、SMRT、RIP140-C、RIP140-1、RIP140-2、RIP140-3、RIP140-4、RIP140-5、RIP140-6、RIP140-7、RIP140-8、RIP140-9、PRIC285-1、PRIC285-2、PRIC285-3、PRIC285-4和PRIC285-5。

[0706] 国家生物技术信息中心(NCBI)对此类共调节因子的登录号包括以下:SRC1(NP_003734)、GRIP1(NP_006531)、AIB1(NP_006525)、PGC1a(NP_037393)、PGC1b(NP_573570)、PRC(NP_055877)、TRAP220(NP_004765)、ASC2(NP_054790)、CBP(NP_004371)、P300(NP_001420)、CIA(NP_066018)、ARA70(NP_005428)、TIF1(NP_003843)、NSD1(NP_071900)、SMAP(NP_006687)、Tip60(NP_006379)、ERAP140(NP_861447)、Nix1(NP_113662)、LCoR(NP_

115816)、N-CoR(NP_006302)、SMRT(NP_006303)、RIP140(NP_003480)和PRIC285(NP_208384)。

[0707] 在一些情况下,合适的共调节肽包含LXXLL基序,其中X是任何氨基酸;其中共调节肽的长度为12个氨基酸至50个氨基酸,例如12个氨基酸至15个氨基酸、15个氨基酸至20个氨基酸、20个氨基酸至25个氨基酸、25个氨基酸至30个氨基酸、30个氨基酸至35个氨基酸、35个氨基酸至40个氨基酸、40个氨基酸至45个氨基酸或45个氨基酸至50个氨基酸。

[0708] 合适的共调节肽的非限制性实例如下:

SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1);

SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2);

SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3);

SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4);

PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5);

PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6);

TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7);

NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8);

NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9);

NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10);

TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11);

CoRNR盒 : DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12);

abV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13);

TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14);

EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15);

[0709]

TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16);

EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17);

SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18);

SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19);

SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20);

SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21);

SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22);

SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23);

SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24);

GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25);

GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26);

GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27);

AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28);

AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29);

AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30);

PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31);

PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32);

PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33);

TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34);

TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35);

ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36);

ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37);

CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38);

CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39);

P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40);

CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41);

ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42);

ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43);

TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44);

NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45);

SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46);

Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47);

[0710] ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48);

Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49);

LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50);

CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51);

CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52);

CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53);

CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54);

RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55);

RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56);

RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57);

RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58);

RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59);

RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60);

RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61);

RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62);

RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63);

RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64);

PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65);

PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66);

PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67);

[0711] PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68);和

PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)。

[0712] 在一些情况下,给定的LBD可以与两种或更多种不同的共调节多肽配对。例如,如

图19所示，PPARγ可以与SRC1、SRC2、SRC3或TRAP220配对。作为另一个实例，ERα可以与CoRNR、αβV或TA1配对。作为另一个实例，ERβ可以与CoRNR、αβV或TA1配对。作为另一个实例，AR可以与SRC1、SRC2、SRC3或TRAP220配对。作为另一个实例，PR可以与SRC1、SRC2、SRC3、TRAP220、NR0B1、PGC1B、NRIP1、EA2或EAB1配对。作为另一个实例，TRβ可以与SRC1、SRC2、SRC3或TRAP220配对。

[0713] 在一些情况下，本公开的异二聚体多肽包含含有多个(两个或更多个)共调节肽的多肽链。在本公开的异二聚体多肽包含含有多个(两个或更多个)共调节肽的多肽链的情况下，多个共调节肽可以直接串联或通过接头分开串联。在一些情况下，存在于多肽链中的两个或更多个共调节肽在氨基酸序列上彼此相同。在一些情况下，在本公开的异二聚体多肽包含含有多个(两个或更多个)共调节肽的多肽链时，所述多肽链包含两个共调节肽。在一些情况下，在本公开的异二聚体多肽包含含有多个(两个或更多个)共调节肽的多肽链时，所述多肽链包含三个共调节肽。在此类情况下，第二多肽链可以包含核激素受体的多个(两个或更多个)LBD。例如，当第二多肽链包含核激素受体的两个LBD时，两个LBD可以在氨基酸序列上彼此相同。

[0714] 合适的二聚化剂如上所述。

[0715] 工程化T细胞受体(TCR)

[0716] 在一些情况下，异聚体条件阻遏的合成ICR可以部分或全部包括工程化T细胞受体(TCR)或可以基本上是修饰的经工程化的TCR，使得经工程化的TCR通过修饰是可条件阻遏的。在此类情况下，含有异聚体条件阻遏的合成ICR的经工程化的TCR可称为异聚体条件阻遏的合成TCR，或者为了简单起见，称为可阻遏TCR。

[0717] 具有免疫细胞活化功能的任何经工程化的TCR可用于如本文所述的异聚体条件阻遏的合成ICR，其包括但不限于例如抗原特异性TCR、单克隆TCR(MTCR)、单链MTCR、高亲和力CDR2突变TCR、结合CD1的MTCR、高亲和力NY-ESO TCR、VYG HLA-A24端粒酶TCR，包括以下中所述的那些TCR：PCT公布号WO 2003/020763、WO 2004/033685、WO 2004/044004、WO 2005/114215、WO 2006/000830、WO 2008/038002、WO 2008/039818、WO 2004/074322、WO 2005/113595、WO 2006/125962；Strommes等Immunol Rev.2014;257(1):145-64；Schmitt等Blood.2013;122(3):348-56；Chapuls等Sci Transl Med.2013;5(174):174ra27；Thaxton等Hum Vaccin Immunother.2014;10(11):3313-21(PMID:25483644)；Gschweng等Immunol Rev.2014;257(1):237-49(PMID:24329801)；Hinrichs等Immunol Rev.2014;257(1):56-71(PMID:24329789)；Zoete等Front Immunol.2013;4:268(PMID:24062738)；Marr等Clin Exp Immunol.2012;167(2):216-25(PMID:22235997)；Zhang等Adv Drug Deliv Rev.2012;64(8):756-62(PMID:22178904)；Chhabra等Scientific World Journal.2011;11:121-9(PMID:21218269)；Boulter等Clin Exp Immunol.2005;142(3):454-60(PMID:16297157)；Sami等Protein Eng Des Sel.2007;20(8):397-403；Boulter等Protein Eng.2003;16(9):707-11；Ashfield等IDrugs.2006;9(8):554-9；Li等Nat Biotechnol.2005;23(3):349-54；Dunn等Protein Sci.2006;15(4):710-21；Liddy等Mol Biotechnol.2010;45(2)；Liddy等Nat Med.2012;18(6):980-7；Oates等Oncoimmunology.2013;2(2):e22891；McCormack等Cancer Immunol Immunother.2013年4月;62(4):773-85；Bossi等Cancer Immunol Immunother.2014;63(5):437-48以及Oates等Mol Immunol.2015年10月;67(2Pt A):67-

74;它们的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0718] 在一些情况下,可用于如本文所述的异聚体条件阻遏的合成ICR的经工程化的TCR可包括,例如与NY-ESO-1结合的TCR或者与NY-ESO-1或由其衍生的肽结合的TCR。例如,在一些情况下,与NY-ESO-1结合的TCR可以是与具有氨基酸序列:SLLMWITQC(SEQ ID NO:670)的肽结合的经工程化的TCR。

[0719] 在一些情况下,可用于如本文所述的异聚体条件阻遏的合成ICR的经工程化的TCR可以是或可衍生自对其配体具有高亲和力的经工程化的TCR,所述高亲和力包括但不限于例如小于或等于100μM的K_D,包括但不限于例如小于或等于10μM的K_D或小于或等于1μM的K_D。在一些情况下,可用于如本文所述的异聚体条件阻遏的合成ICR的经工程化的TCR可以是或可衍生自对肽SLLMWITQC(SEQ ID NO:671)具有高亲和力的经工程化的TCR,所述高亲和力包括但不限于例如对肽SLLMWITQC(SEQ ID NO:672)的小于或等于100μM的K_D,包括但不限于例如小于或等于10μM的K_D或小于或等于1μM的K_D。K_D测量可以通过任何已知的方法进行,包括但不限于例如表面等离振子共振(Biacore)。

[0720] 在一些情况下,可用于如本文所述的异聚体条件阻遏的合成ICR的经工程化的TCR可以是或可衍生自对其配体具有慢解离速率的经工程化的TCR,所述慢解离速率包括但不限于例如$0.1S^{-1}$或更慢的k_{off},包括但不限于例如$1x10^{-2}S^{-1}$或更慢的k_{off}或者$1x10^{-3}S^{-1}$或更慢的k_{off}。在一些情况下,可用于如本文所述的异聚体条件阻遏的合成ICR的经工程化的TCR可以是或可衍生自对肽SLLMWITQC(SEQ ID NO:673)具有慢解离速率的经工程化的TCR,所述慢解离速率包括但不限于例如对肽SLLMWITQC(SEQ ID NO:674)的小于或等于$0.1S^{-1}$或更慢的k_{off},包括但不限于例如$1x10^{-2}S^{-1}$或更慢的k_{off}或者$1x10^{-3}S^{-1}$或更慢的k_{off}。k_{off}测量可以通过任何已知的方法进行,包括但不限于例如表面等离振子共振(Biacore)。

[0721] 在一些情况下,经工程化的TCR可通过将二聚化结构域(例如二聚化对的成员)引入或插入到经工程化的TCR中进行修饰以用作异聚体条件阻遏的合成ICR的组分,并且在此类情况下,修饰之后,所述经工程化的TCR可称为含有二聚化结构域的TCR或可二聚化的TCR。

[0722] 可以将二聚化结构域插入到经工程化的TCR氨基酸序列中,例如通过将二聚化结构域的编码序列在任何方便的位置处引入经工程化的TCR的编码序列中,只要所述插入不负面影响经工程化的TCR的主要功能结构域(包括例如TCRα链结构域、TCRβ链结构域、TCR CD3链结构域、TCRζ链结构域、TCR CD3-ζ链结构域、TCR细胞外结构域、TCR细胞内结构域、TCR可变区结构域、TCR恒定区结构域、TCR IgSF结构域等或其功能结构域)和/或负面影响二聚化结构域的二聚化功能。

[0723] 经工程化的TCR可以包括一个或多个ε、σ或γ链,或者在一些情况下,经工程化的TCR可以不包括一个或多个ε、σ或γ链并且反而可依赖于内源表达的ε、σ或γ链。在一些情况下,经工程化的TCR可以不包括一个或多个CD3-ζ链并且反而可依赖于内源表达的CD3-ζ。

[0724] 在一些情况下,可将二聚化结构域插入到经工程化的TCR的细胞外部分中。在一些情况下,可将二聚化结构域(二聚化对的第一成员或第二成员)插入到经工程化的TCR的细胞内部分中。

[0725] 在一些情况下,可将二聚化结构域插入到或连接到经工程化的TCR的α链。在一些情况下,将二聚化结构域插入或连接,使得二聚化结构域在插入或连接后在细胞内与α链连

接，包括例如其中将二聚化结构域连接到α链跨膜结构域的胞质侧。在一些情况下，将二聚化结构域插入或连接，使得二聚化结构域在插入或连接后在细胞内与α链连接，包括例如其中将二聚化结构域连接到α链跨膜结构域的细胞外侧，其中将二聚化结构域插入到α链跨膜结构域与α链恒定区结构域之间等。

[0726] 在一些情况下，可将二聚化结构域插入到或连接到经工程化的TCR的β链。在一些情况下，将二聚化结构域插入或连接，使得二聚化结构域在插入或连接后在细胞内与β链连接，包括例如其中将二聚化结构域连接到β链跨膜的胞质侧。在一些情况下，将二聚化结构域插入或连接，使得二聚化结构域在插入或连接后在细胞内与β链连接，包括例如其中将二聚化结构域连接到β链跨膜结构域的细胞外侧，其中将二聚化结构域插入在β链跨膜结构域与β链恒定区结构域之间等。

[0727] 在一些情况下，可将二聚化结构域插入到或连接到融合的α-CD3-ζ链，例如其中CD3-ζ链是经工程化的TCR的全长CD3-ζ(例如TCR:ζ融合体)。在一些情况下，将二聚化结构域插入或连接，使得二聚化结构域在插入或连接后在细胞内与融合的α-CD3-ζ链连接，包括例如其中将二聚化结构域插入到CD3-ζ跨膜结构域与融合的α-CD3-ζ链的其他胞内结构域(包括例如一个或多个细胞内ITAM结构域)之间。在一些情况下，将二聚化结构域插入或连接，使得二聚化结构域在插入或连接后在细胞内与融合的α-CD3-ζ链连接，包括例如其中将二聚化结构域连接到CD3-ζ跨膜结构域的细胞外侧，其中将二聚化结构域插入到细胞外α链结构域与融合的CD3-ζ的跨膜结构域之间等。

[0728] 在一些情况下，可将二聚化结构域插入到或连接到融合的β-CD3-ζ链，例如其中CD3-ζ链是经工程化的TCR的全长CD3-ζ(例如TCR:ζ融合体)。在一些情况下，将二聚化结构域插入或连接，使得二聚化结构域在插入或连接后在细胞内与融合的β-CD3-ζ链连接，包括例如其中将二聚化结构域插入到CD3-ζ跨膜结构域与融合的β-CD3-ζ链的其他胞内结构域(包括例如一个或多个细胞内ITAM结构域)之间。在一些情况下，将二聚化结构域插入或连接，使得二聚化结构域在插入或连接后在细胞内与融合的β-CD3-ζ链连接，包括例如其中将二聚化结构域连接到CD3-ζ跨膜结构域的细胞外侧，其中将二聚化结构域插入到细胞外β链结构域与融合的CD3-ζ的跨膜结构域之间等。

[0729] 在一些情况下，可将二聚化结构域插入到或连接到经工程化的TCR的融合的α-CD3-ζ结构域(例如在经工程化的TCRα-ζ+β-ζ融合体中)。在一些情况下，将二聚化结构域插入或连接，使得二聚化结构域在插入或连接后在细胞内与融合的α-CD3-ζ结构域连接，包括例如其中将二聚化结构域插入到CD3-ζ结构域的一个或多个结构域与α链的跨膜结构域之间。在一些情况下，将二聚化结构域插入或连接，使得二聚化结构域在插入或连接后在细胞内与融合的α-CD3-ζ结构域连接，包括例如其中将二聚化结构域连接到α链跨膜结构域的细胞外侧，其中将二聚化结构域插入到α链跨膜结构域与α链恒定区结构域之间等。

[0730] 在一些情况下，可将二聚化结构域插入到或连接到经工程化的TCR的融合的β-CD3-ζ结构域(例如在经工程化的TCRα-ζ+β-ζ融合体中)。在一些情况下，将二聚化结构域插入或连接，使得二聚化结构域在插入或连接后在细胞内与融合的β-CD3-ζ结构域连接，包括例如其中将二聚化结构域插入到CD3-ζ结构域的一个或多个结构域与β链的跨膜结构域之间。在一些情况下，将二聚化结构域插入或连接，使得二聚化结构域在插入或连接后在细胞内与β-CD3-ζ结构域连接，包括例如其中将二聚化结构域连接到β链跨膜结构域的细胞外

侧,其中将二聚化结构域插入到β链跨膜结构域与β链恒定区结构域之间等。

[0731] 在一些情况下,可将二聚化结构域插入到或连接到工程化单链TCR的链(例如,在工程化单链TCR:ζ融合体中,例如其中将TCRα链可变结构域连接到与全长CD3-ζ链融合的TCRβ链)。在一些情况下,将二聚化结构域插入或连接,使得二聚化结构域在插入或连接后在细胞内与工程化单链TCR连接,包括例如其中将二聚化结构域插入到CD3-ζ链的一个或多个结构域与CD3-ζ链的跨膜结构域之间。在一些情况下,将二聚化结构域插入或连接,使得二聚化结构域在插入或连接后在细胞内与工程化单链TCR连接,包括例如其中将二聚化结构域连接到CD3-ζ链跨膜结构域的细胞外侧,其中将二聚化结构域插入到CD3-ζ链跨膜结构域与β链恒定区结构域之间等。

[0732] 在一些情况下,在条件阻遏的经工程化的TCR中可仅存在单个二聚化结构域,例如,其中将单个二聚化结构域连接到或插入到经工程化的TCR的α链,其中将单个二聚化结构域连接到或插入到经工程化的TCR的β链,其中将单个二聚化结构域连接到或插入到经工程化的TCR的CD3-ζ链等。

[0733] 在一些情况下,两个或更多个二聚化结构域可存在于条件阻遏的经工程化的TCR中。例如,在条件阻遏的经工程化的TCR中可存在两个二聚化结构域,例如,其中将第一二聚化结构域连接到或插入到经工程化的TCR的α链,并且将第二二聚化结构域连接到或插入到经工程化的TCR的β链,其中将第一二聚化结构域连接到或插入到经工程化的TCR的第一CD3-ζ链中并且将第二二聚化结构域连接到或插入到经工程化的TCR的第二CD3-ζ链中等。

[0734] 在一些情况下,条件阻遏的TCR的经工程化的TCR可以是经工程化的TCR变体,其包括但不限于例如包含一个或多个变异或突变的TCR链的TCR变体。在一些情况下,条件阻遏的TCR的经工程化的TCR可包括一个或多个未修饰的链,其包括但不限于未修饰的α链、未修饰的β链等。在一些情况下,条件阻遏的TCR的经工程化的TCR可包括一个或多个小鼠源化的链,其包括但不限于例如小鼠源化的α链、小鼠源化的β链等。在一些情况下,条件阻遏的TCR的经工程化的TCR可包括一个或多个半胱氨酸修饰的链,其包括但不限于例如半胱氨酸修饰的α链、半胱氨酸修饰的β链等。在一些情况下,条件阻遏的TCR的经工程化的TCR可包括变异TCR链的组合,其包括但不限于小鼠源化和半胱氨酸修饰的链的组合,包括但不限于例如小鼠源化和半胱氨酸修饰的α链、小鼠源化和半胱氨酸修饰的β链、小鼠源化的α链和半胱氨酸修饰的β链、小鼠源化的β链和半胱氨酸修饰的α链等。

[0735] 在异聚体条件阻遏的合成ICR部分或全部包括修饰的TCR或者异聚体条件阻遏的合成ICR本质上是修饰的TCR的情况下,TCR可含有未修饰的TRC链,其具有细胞外结构域或因此存在于修饰的TCR链中的细胞外结构域、存在于未修饰或修饰的TCR链中的一个或多个细胞内刺激性结构域以及含有此类细胞外结构域或细胞内结构域的链的跨膜结构域。此种TCR可任选地包括接头区和/或铰链区。TCR作为异聚体条件阻遏的合成ICR的一部分可涵盖在单个多肽内(例如,如工程化的单链TCR中)或者各种链及其部分可跨两个或更多个多肽“分裂”。

[0736] TCR链

[0737] 许多天然TCR以异二聚体αβ或γδ的形式存在。然而,重组TCR或经工程化的TCR可包括单个TCRα或TCRβ链,并且可与肽MHC分子结合。在某些实施方案中,可阻遏ICR的经工程化的TCR包括α链可变结构域和TCRβ链可变结构域二者。可用于本公开的可阻遏ICR中的经

工程化的TCR的链可变化并且可包括任何合适的天然的或合成的或重组的或突变的TCR链或其组合。

[0738] 对于本领域技术人员而言将显而易见的是,TCR链序列中的突变(包括例如α链序列和/或TCRβ链序列)可以是一个或多个取代、缺失或插入。这些突变可以使用任何适当的方法进行,所述方法包括但不限于基于聚合酶链式反应(PCR)、基于限制酶的克隆或不依赖于连接的克隆(LIC)程序的那些方法。这些方法在许多标准分子生物学文本中详述,其包括但不限于例如,Sambrook和Russell,(2001)Molecular Cloning—A Laboratory Manual(第3版)CSHL Press和Rashtchian,(1995)Curr Opin Biotechnol 6(1):30-6。

[0739] 如本文所用,术语"可变结构域"应理解为涵盖给定TCR的所有氨基酸,其不包括在由TCRα链的TRAC基因和TCRβ链的TRBC1或TRBC2任一者编码的恒定结构域中,如在例如T cell receptor Factsbook,(2001)LeFranc和LeFranc,Academic Press中所述的。

[0740] 在一些情况下,经工程化的TCR具有至少一个TCRα链结构域,其具有或衍生自与IG4α链氨基酸序列至少70%相同,包括至少75%相同、包括至少80%相同、包括至少与85%相同、包括至少90%相同、包括至少95%相同或100%相同的氨基酸序列:METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAVRPTSGGSYIPTFGRGTSLIVHPPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS(SEQ ID NO:675)。

[0741] 在一些情况下,经工程化的TCR具有至少一个TCRα链结构域,其具有或衍生自与IG4α链A95:LY突变氨基酸序列至少70%相同,包括至少75%相同、包括至少80%相同、包括至少与85%相同、包括至少90%相同、包括至少95%相同或100%相同的氨基酸序列:METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAVRPLYGGSYIPTFGRGTSLIVHPPNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLSVIGFRILLLKVAGFNLLMTLRLWSS(SEQ ID NO:676)。

[0742] 在一些情况下,经工程化的TCR具有至少一个TCRβ链结构域,其具有或衍生自与IG4β链氨基酸序列至少70%相同,包括至少75%相同、包括至少80%相同、包括至少与85%相同、包括至少90%相同、包括至少95%相同或100%相同的氨基酸序列:MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVGNTGELFFGEGSRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF(SEQ ID NO:677)。

[0743] 在一些情况下,经工程化的TCR具有至少一个TCRβ链结构域,其具有或衍生自与IG4β链G51A突变体氨基酸序列至少70%相同,包括至少75%相同、包括至少80%相同、包括至少与85%相同、包括至少90%相同、包括至少95%相同或100%相同的氨基酸序列:MSIGLLCCAALSLLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVAAGITDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVGNTGELFFGEGSRLTVLEDLNKVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQF

YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDF (SEQ ID NO:678)。

[0744] 在一些情况下,结合NY-ESO-1的TCR具有至少一个TCRα链可变结构域,其具有与α链细胞外序列至少70%相同,包括至少75%相同、包括至少80%相同、包括至少与85%相同、包括至少90%相同、包括至少95%相同或100%相同的氨基酸序列:MQEVTQIPAALSVPEGENLVLNCSFTDSAIYNLQWFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRLNASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATYLCAVRPTSGGSYIPTFGRGTSLIVHPYIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS(SEQ ID NO:679)。在一些情况下,α链细胞外序列含有以下氨基酸取代中的一个或多个:T95L和S96Y。

[0745] 在一些情况下,结合NY-ESO-1的TCR具有至少一个TCRβ链可变结构域,其具有与β链细胞外序列至少70%相同,包括至少75%相同、包括至少80%相同、包括至少与85%相同、包括至少90%相同、包括至少95%相同或100%相同的氨基酸序列:MGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVGNTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQDPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD (SEQ ID NO:680)。

[0746] 在一些情况下,经工程化的TCR包括在半胱氨酸之间引入的二硫键。例如,可将半胱氨酸之间的二硫键引入到工程化的两条链的取代氨基酸之间,其包括但不限于例如TCR的α链和β链之间。在一些情况下,经工程化的TCR可以是结合NY-ESO-1的TCR,其包括工程化的结合NY-ESO-1的TCR的两条链的取代氨基酸的半胱氨酸之间的二硫键,其包括但不限于例如在工程化的结合NY-ESO-1的TCR的α链与β链之间的二硫键。例如,在一些情况下,工程化的结合NY-ESO-1的TCR可包括取代SEQ ID NO:679-680的α链T162和β链S169的半胱氨酸之间的二硫键。

[0747] 接头

[0748] 在一些情况下,本发明的条件阻遏的TCR包括任何两个邻近结构域或人工连接的链之间的接头。例如,接头可以设置于条件阻遏的TCR的α链的跨膜结构域的细胞内部分与二聚化结构域之间。在一些情况下,接头可以设置于条件阻遏的TCR的β链的跨膜结构域的细胞内部分与二聚化结构域之间。在一些情况下,接头可以设置于条件阻遏的TCR的α链的跨膜结构域与连接的CD3-ζ链的第一细胞内功能结构域之间。在一些情况下,接头可以设置于条件阻遏的TCR的β链的跨膜结构域与连接的CD3-ζ链的第一细胞内功能结构域之间。作为另一个实例,接头可以设置于条件阻遏的TCR的任何结构域与任何另外的结构域之间,所述另外的花岗岩包括例如不涉及条件阻遏的TCR的主要免疫活化功能的结构域,其包括但不限于例如报告结构域、标签结构域等。

[0749] 在条件阻遏的TCR中可以以合适的构型使用接头,只要它们不消除条件阻遏的TCR的主要活性,其包括例如条件阻遏的TCR活化免疫细胞的能力、条件阻遏的TCR的二聚化结构域结合合成ICR阻遏因子的二聚化结构域的能力等。

[0750] 本发明的条件阻遏的TCR可以使用任何合适的接头,包括两个或更多个接头(例如,其中两个或更多个接头是相同或不同的,并且包括其中多个接头是三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个等,并包括其中所有接头都是不同的,并且其中多

个接头包括用于多于一个位置的一些接头以及仅在一个位置特异性使用的一些接头等的混合)，包括例如本文所述的可接受用于CAR的那些接头。

[0751] 合成ICR阻遏因子

[0752] 如本文所述，为了简单起见，异聚体条件阻遏的合成ICR包括合成ICR阻遏因子，其在本文中也称为“ICR阻遏因子”或“抑制性部分”。此类抑制性ICR将根据构建体针对的免疫细胞阻遏的特定情况而变化，并且通常将起到介导表达刺激性ICR和ICR阻遏因子的活化的或可活化的免疫细胞的阻遏的功能。因此，ICR阻遏因子包括抑制性结构域，其起到阻遏免疫细胞活化的功能，所述免疫细胞活化归因于在存在于ICR阻遏因子中的互补二聚化结构域二聚化时的刺激性ICR以及当二聚化剂存在时的刺激性ICR。

[0753] 因此，ICR阻遏因子包括一个或多个细胞内抑制性结构域，其介导细胞内信号传导，从而抑制表达刺激性ICR的免疫细胞中的免疫细胞活化。用作抑制性结构域的结构域将根据免疫细胞活化和阻遏的特定情况(包括例如待阻遏的活化细胞的特定类型和所需的阻遏程度)而变化。下文更详细描述的抑制性结构域的示例性非限制性实例包括但不限于衍生自免疫受体(包括例如共抑制分子、免疫检查点分子、免疫耐受分子等等)的结构域和其基序。

[0754] 如下文更详细描述的，ICR阻遏因子还包括二聚化对的结构域。有用的二聚化结构域将根据所需的二聚化剂和ICR阻遏因子内二聚化结构域的所需的相对位置而变化。通常，刺激性ICR内二聚化对的第一结构域的存在在二聚化剂引入时介导与ICR阻遏因子中存在的二聚化对的第二结构域的二聚化，使得在二聚化时ICR阻遏因子阻遏由于刺激性ICR造成的免疫细胞活化。

[0755] ICR阻遏因子可任选地包括跨膜结构域。因此，如本文所述的ICR阻遏因子可以是或可以不是膜束缚的。如此，ICR阻遏因子可含有跨膜结构域或其部分，并且因此可以是膜结合的ICR阻遏因子。在其他情况下，ICR阻遏因子可缺乏跨膜结构域，并且因此可以是胞质ICR阻遏因子。本文还描述了可用于本公开的ICR阻遏因子的此类跨膜结构域。

[0756] 在一些情况下，ICR阻遏因子还可包括另外的结构域。此类另外的结构域可以是功能性的，例如它们直接有助于ICR阻遏因子的免疫细胞活化抑制功能，或者可以是非功能性的，例如它们不直接有助于ICR阻遏因子的阻遏功能。非功能性的另外的结构域可包括具有不直接影响ICR阻遏因子阻遏免疫细胞活化(包括但不限于例如结构功能、接头功能等)的能力的各种目的的结构域。

[0757] 细胞内抑制性结构域

[0758] 适用于本发明的可阻遏ICR的合成ICR阻遏因子的共抑制结构域可以是与3个氨基酸的线性基序一样短并且与整个蛋白质一样长的多肽的任何功能单位，其中刺激性结构域的大小仅受限于，所述结构域必须足够大以便保持其功能并且必需足够小以便与可阻遏ICR的其他组分相容。因此，抑制性结构域的大小可以在长约3个氨基酸至约1000个氨基酸或更多的范围内，在一些情况下，其长度可以为约30个氨基酸至约70个氨基酸(aa)，例如，抑制性结构域的长度可以为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。在其他情况下，刺激性结构域的长度可以为约70aa至约100aa、约100aa至约200aa或者大于200aa。

[0759] 在一些情况下，“共抑制结构域”可用作本公开的合成ICR阻遏因子。此类共抑制结

构域通常是衍生自受体的多肽。共抑制通常是指阻止共刺激的原发性抗原特异性活化机制的次级抑制。共抑制(例如T细胞共抑制)以及涉及的因素已描述于Chen和Flies.Nat Rev Immunol(2013)13(4):227-42和Thaventhiran等J Clin Cell Immunol(2012)S12中,它们的公开内容以引用的方式整体并入本文。在一些实施方案中,共抑制结构域同二聚化。本发明的共抑制结构域可以是跨膜蛋白的细胞内部分(即,共抑制结构域可以衍生自跨膜蛋白)。合适的共抑制多肽的非限制性实例包括但不限于CTLA-4和PD-1。在一些情况下,例如用于本公开的合成ICR阻遏因子中的共抑制结构域可包括图27中列出的共抑制结构域,其提供了表1。在一些情况下,合成ICR阻遏因子的共抑制结构域包含与本文所述的共抑制结构域具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。

[0760] 在一些情况下,合成ICR阻遏因子可含有细胞内信号传导结构域(例如共抑制结构域),其衍生自跨膜蛋白PD-1(也称为CD279、程序性细胞死亡1;等)的细胞内部分。例如,合适的共抑制结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:ICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSGMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL(SEQ ID NO:681)。在这些实施方案的一些中,共抑制结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa、约65aa至约70aa、约70aa至约75aa、约75aa至约80aa、约80aa至约85aa、约85aa至约90aa、约90aa至约95aa或约95aa至约100aa。

[0761] 在一些情况下,合成ICR阻遏因子可含有细胞内信号传导结构域(例如共抑制结构域),其衍生自跨膜蛋白CTLA4(也称为CD152、细胞毒性T淋巴细胞蛋白4、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4;等)的细胞内部分。例如,合适的共抑制结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:SLSKMLKKRSPLTTGVYVKMPPTEPECEKQFQPYFIPIN(SEQ ID NO:682)。在这些实施方案的一些中,共抑制结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa或约65aa至约70aa。

[0762] 在一些情况下,合成的ICR阻遏因子可含有细胞内信号传导结构域(例如共抑制结构域),其衍生自跨膜蛋白HPK1(也称为MAP4K1、丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1、造血祖细胞激酶、MAPK/ERK激酶激酶激酶1、MEK激酶激酶1、MEKKK1;等)的细胞内部分。例如,合适的共抑制结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约98%或100%的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:YDLLQRLGGGTYGEVFKARDKVSGDLVALKMVKMEPDDDVSTLQKEILILKTCRHANIVAYHGSYLWLQKLWICMEFCGAGSLQDIYQVTGSLSELQISYVCREVLQGLAYLHSQKKIHRDIKGANILINDAGEVRLADFGISAQIGATLARRLSFIGTPYWMAPEVAAVALKGGYNELCDIWSLGITAIELAELQPPLFDVHPLRVLFLMTKSGYQPPRLKEKGKWSAAFHNFIKVTLTKSPKKRPSATKMLSHQLV(SEQ ID NO:683)。在这些实施方案的一些中,共抑制结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa、约65aa至约70aa、约70aa至约75aa、约75aa至约80aa、约80aa至约85aa、约85aa至约90aa、约90aa至约95aa、约95aa至约100aa、约100aa至约

105aa、约105aa至约110aa、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约125aa、约125aa至约130aa、约130aa至约135aa、约135aa至约140aa、约140aa至约145aa、约145aa至约150aa、约150aa至约155aa、约155aa至约160aa、约160aa至约165aa、约165aa至约170aa、约170aa至约175aa、约175aa至约180aa、约180aa至约185aa、约185aa至约190aa、约190aa至约195aa、约195aa至约200aa、约200aa至约205aa、约205aa至约210aa、约210aa至约215aa、约215aa至约220aa、约220aa至约225aa、约225aa至约230aa、约230aa至约235aa、约235aa至约240aa、约240aa至约245aa、约245aa至约250aa、约250aa至约255aa或约255aa至约258aa。

[0763] 在一些情况下，合成ICR阻遏因子可含有细胞内信号传导结构域(例如共抑制结构域)，其衍生自跨膜蛋白SHP1(也称为PTN6、酪氨酸蛋白磷酸酶非受体6型、造血细胞蛋白酪氨酸磷酸酶、蛋白酪氨酸磷酸酶1C、PTP-1C、SH-PTP1、HCP、PTP1C;等)的细胞内部分。例如，合适的共抑制结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:FWEEFESLQKQEVKNLHQRLEGQRPENKGKNRYKNILPFDHSRVILQGRDSNIPGSDYINANYIKNQLLGPDENAKTYIASQGCLEATVNDFWQMAWQENSRVIVMTTREVEKGRNKCVPYWPEVGMQRAYGPYSVTNCGEHDTTEYKLRTLQVSPLDNGDLIREIWHYQYLSWPDHGVPSEPGGVLSFLDQINQRQESLPHAGPIIVHCSAGIGRTGTIIVIDMLMENISTKGLDCDIDIQKTIQMVRAQRSGMVQTEAQYKFIYVAIAQF(SEQ ID NO:684)。在这些实施方案的一些中，共抑制结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa、或约65aa至约70aa、约70aa至约75aa、约75aa至约80aa、约80aa至约85aa、约85aa至约90aa、约90aa至约95aa、约95aa至约100aa、约100aa至约105aa、约105aa至约110aa、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约125aa、约125aa至约130aa、约130aa至约135aa、约135aa至约140aa、约140aa至约145aa、约145aa至约150aa、约150aa至约155aa、约155aa至约160aa、约160aa至约165aa、约165aa至约170aa、约170aa至约175aa、约175aa至约180aa、约180aa至约185aa、约185aa至约190aa、约190aa至约195aa、约195aa至约200aa、约200aa至约205aa、约205aa至约210aa、约210aa至约215aa、约215aa至约220aa、约220aa至约225aa、约225aa至约230aa、约230aa至约235aa、约235aa至约240aa、约240aa至约245aa、约245aa至约250aa、约250aa至约255aa、约255aa至约260aa、约260aa至约265aa、约265aa至约270aa或约270aa至约272aa。

[0764] 在一些情况下，合成ICR阻遏因子可含有细胞内信号传导结构域(例如共抑制结构域)，其衍生自跨膜蛋白SHP2(也称为PTN11、酪氨酸蛋白磷酸酶非受体11型、蛋白酪氨酸磷酸酶1D、PTP-1D、蛋白酪氨酸磷酸酶2C、PTP-2C、SH-PTP2、SHP-2、SH-PTP3、PTP2C、SHPTP2;等)的细胞内部分。例如，合适的共抑制结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:FWEEFETLQQQECKLLYSRKEGQRQENKNKNRYKNILPFDHTRVVLHDGDPNEPVSDYINANIIMPEFETKCNNSKPKKSYIATQGCLQNTVNDFWRMVFQENSRVIVMTTKEVERGKSKCVKYWPDEYALKEYGVMRVRNVKESAAHDYTLRELKLSKVGQALLQGNTERTVWQYHFRTWPDHGVPSDPGGVLDFLEEVHHKQESIMDAGPVVVHCSAGIGRTGTFIVIDILIDIIREKGVDCDIDVPKTIQMVRSQRSGMVQTEAQYRFIYMA(SEQ ID NO:685)。在这些实施方案的一些中，共抑制结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa、或约65aa至约70aa、约70aa至约75aa、约75aa至约80aa、约80aa至约85aa、约85aa至约

90aa、约90aa至约95aa、约95aa至约100aa、约100aa至约105aa、约105aa至约110aa、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约125aa、约125aa至约130aa、约130aa至约135aa、约135aa至约140aa、约140aa至约145aa、约145aa至约150aa、约150aa至约155aa、约155aa至约160aa、约160aa至约165aa、约165aa至约170aa、约170aa至约175aa、约175aa至约180aa、约180aa至约185aa、约185aa至约190aa、约190aa至约195aa、约195aa至约200aa、约200aa至约205aa、约205aa至约210aa、约210aa至约215aa、约215aa至约220aa、约220aa至约225aa、约225aa至约230aa、约230aa至约235aa、约235aa至约240aa、约240aa至约245aa、约245aa至约250aa、约250aa至约255aa、约255aa至约260aa、约260aa至约265aa、约265aa至约270aa或约270aa至约275aa。

[0765] 在一些情况下，合成ICR阻遏因子可含有细胞内信号传导结构域(例如共抑制结构域)，其衍生自跨膜蛋白Sts1(也称为UBS3B、泛素相关且含有SH3结构域的蛋白B、Cbl相互作用蛋白p70、T细胞受体信号传导的抑制因子1、STS-1、T细胞泛素配体2、TULA-2、酪氨酸蛋白磷酸酶STS1/TULA2、UBASH3B、KIAA1959;等)的细胞内部分。例如，合适的共抑制结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:GPQKRCLFVCRHGERMDVVFGKYWLSQCFDAKGRYIRTNLNMPHSLPQRSGGFRDYEKDAPITVFGCMQARLVGEALLESNTIIDHVYCSPSLRCVQTAHNILKGLQQENHLKIRVEPGLFEWTKWVAGSTLPAWIPPSELAAANLSVDTTYRPHIPISKLVVSESYDTYISRSFQVTKEIISECKSKGNNILIVAHASSLEACTCQLQGLSPQNSKDFVQMVRKIPYLGFCSCEELGETGIWQLTDPPILPLTHGPTGGFNWRETLLQE(SEQ ID NO:686)。在这些实施方案的一些中，共抑制结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa、或约65aa至约70aa、约70aa至约75aa、约75aa至约80aa、约80aa至约85aa、约85aa至约90aa、约90aa至约95aa、约95aa至约100aa、约100aa至约105aa、约105aa至约110aa、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约125aa、约125aa至约130aa、约130aa至约135aa、约135aa至约140aa、约140aa至约145aa、约145aa至约150aa、约150aa至约155aa、约155aa至约160aa、约160aa至约165aa、约165aa至约170aa、约170aa至约175aa、约175aa至约180aa、约180aa至约185aa、约185aa至约190aa、约190aa至约195aa、约195aa至约200aa、约200aa至约205aa、约205aa至约210aa、约210aa至约215aa、约215aa至约220aa、约220aa至约225aa、约225aa至约230aa、约230aa至约235aa、约235aa至约240aa、约240aa至约245aa、约245aa至约250aa、约250aa至约255aa、约255aa至约260aa、约260aa至约265aa或约265aa至约270aa。

[0766] 在一些情况下，合成ICR阻遏因子可含有细胞内信号传导结构域(例如共抑制结构域)，其衍生自跨膜蛋白Csk(也称为酪氨酸蛋白激酶CSK、C-Src激酶、蛋白酪氨酸激酶CYL;等)的细胞内部分。例如，合适的共抑制结构域可以包含与以下氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列:LKLLQTIGKGEFGDVMLGDYRGNKVAVKCIKNDATAQAFLAEASVMTQLRHSNLVQLLGVIVEEKGGLYIVTEYMAKGSLVDYLRSRGRSVLGGDCLLKFSLDVCEAMEYLEGNNFVHRDLAARNVLVSEDNVAKVSDFGLTKEASSTQDTGKLPVKWTAPEALREKKFSTKSDVWSFGILLWEIYSFGRVPYPRIPLKDVVPRVEKGYKMDAPDGCPPAVYEVMKNCWHLDAAMRPSFLQLREQLEHIKTHELH(SEQ ID NO:687)。在这些实施方案的一些中，共抑制结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、

约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa、或约65aa至约70aa、约70aa至约75aa、约75aa至约80aa、约80aa至约85aa、约85aa至约90aa、约90aa至约95aa、约95aa至约100aa、约100aa至约105aa、约105aa至约110aa、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约125aa、约125aa至约130aa、约130aa至约135aa、约135aa至约140aa、约140aa至约145aa、约145aa至约150aa、约150aa至约155aa、约155aa至约160aa、约160aa至约165aa、约165aa至约170aa、约170aa至约175aa、约175aa至约180aa、约180aa至约185aa、约185aa至约190aa、约190aa至约195aa、约195aa至约200aa、约200aa至约205aa、约205aa至约210aa、约210aa至约215aa、约215aa至约220aa、约220aa至约225aa、约225aa至约230aa、约230aa至约235aa、约235aa至约240aa、约240aa至约245aa、约245aa至约250aa或约250aa至约255aa。

[0767] 在一些情况下，合成ICR阻遏因子可含有衍生自表1中列出的跨膜蛋白的细胞内部分的细胞内信号传导结构域，例如共抑制结构域。例如，合适的共抑制结构域可以包含与表1中列出的氨基酸序列具有至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约98％或100％的氨基酸序列同一性的氨基酸序列。在这些实施方案的一些中，共抑制结构域的长度为约30aa至约35aa、约35aa至约40aa、约40aa至约45aa、约45aa至约50aa、约50aa至约55aa、约55aa至约60aa、约60aa至约65aa、或约65aa至约70aa、约70aa至约75aa、约75aa至约80aa、约80aa至约85aa、约85aa至约90aa、约90aa至约95aa、约95aa至约100aa、约100aa至约105aa、约105aa至约110aa、约110aa至约115aa、约115aa至约120aa、约120aa至约125aa、约125aa至约130aa、约130aa至约135aa、约135aa至约140aa、约140aa至约145aa、约145aa至约150aa、约150aa至约155aa、约155aa至约160aa、约160aa至约165aa、约165aa至约170aa、约170aa至约175aa、约175aa至约180aa、约180aa至约185aa或约185aa至约190aa。

[0768] 跨膜结构域

[0769] 用于将多肽插入真核(例如哺乳动物)细胞的细胞膜内的任何跨膜(TM)结构域都适合使用。作为一个非限制性实例，可以使用TM序列IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC(SEQ ID NO:688)。合适的TM序列的另外的非限制性实例包括：a)CD8β衍生的：LGLLVAGVLVLLVSLGVAIHLCC(SEQ ID NO:689)；b)CD4衍生的：ALIVLGGVAGLLLFIGLGIFFCVRC(SEQ ID NO:690)；c)CD3ζ衍生的：LCYLLDGILFIYGVILTALFLRV(SEQ ID NO:691)；d)CD28衍生的：WVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV(SEQ ID NO:692)；e)CD134(OX40)衍生的：VAAILGLGLVLGLLGPLAILLALYLL(SEQ ID NO:693)；以及f)CD7衍生的：ALPAALAVISFLLGLGLGVACVLA(SEQ ID NO:694)。

[0770] 接头

[0771] 在一些情况下，本发明的合成ICR阻遏因子包括任何两个邻近结构域之间的接头。例如，接头可以设置于合成ICR阻遏因子的跨膜结构域(当存在时)与第一细胞内功能结构域(例如共抑制结构域)之间。作为另一个实例，接头可以设置于合成ICR阻遏因子的第一细胞内功能结构域与二聚化结构域的成员之间。作为另一个实例，接头可以设置于合成ICR阻遏因子的跨膜结构域(当存在时)与二聚化结构域的成员之间。作为另一个实例，接头可以设置于二聚化结构域的成员与第二细胞内功能结构域(例如免疫细胞负调节结构域)之间。作为另一个实例，接头可以设置于合成ICR阻遏因子的任何结构域与任何另外的结构域之

间,所述另外的花岗岩包括例如不涉及合成ICR阻遏因子的主要免疫阻遏功能的结构域,其包括但不限于例如报告结构域、标签结构域等。

[0772] 在合成ICR阻遏因子中可以以合适的构型使用接头,只要它们不消除合成ICR阻遏因子的主要活性,其包括例如合成ICR阻遏因子阻遏活化的ICR的能力、合成ICR阻遏因子的二聚化结构域结合可阻遏ICR的二聚化结构域的能力。

[0773] 本发明的合成ICR阻遏因子可以使用任何合适的接头,包括两个或更多个接头(例如,其中两个或更多个接头是相同或不同的,并且包括其中多个接头是三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个、六个或更多个等,并包括其中所有接头都是不同的,并且其中多个接头包括用于多于一个位置的一些接头以及仅在一个位置特异性使用的一些接头等的混合),包括例如本文所述的可接受用于CAR的那些接头。

[0774] 另外的序列

[0775] 本公开的异聚体条件阻遏的合成ICR还可包括一个或多个另外的多肽结构域,其中此类结构域包括但不限于信号序列;表位标签;亲和结构域;以及产生可检测信号的多肽。

[0776] 信号序列

[0777] 适用于本发明的可阻遏的合成ICR(例如刺激性ICR或ICR阻遏因子)中的信号序列包括任何真核信号序列,其包括天然存在的信号序列、合成的(例如人造的)信号序列等。

[0778] 表位标签

[0779] 合适的表位标签包括但不限于血凝素(HA;例如YPYDVPDYA(SEQ ID NO:594);FLAG(例如DYKDDDDK(SEQ ID NO:595);c-myc(例如EQKLISEEDL;SEQ ID NO:596)等等。

[0780] 亲和结构域

[0781] 亲和结构域包括可以与结合配偶体相互作用的肽序列,例如像固定在固体支持物上可用于鉴定或纯化的肽序列。当与表达的蛋白质融合时,编码多个连续单一氨基酸(诸如组氨酸)的DNA序列可用于通过与树脂柱(诸如镍琼脂糖凝胶)的高亲和力结合一步纯化重组蛋白。示例性亲和结构域包括His5(HHHHH)(SEQ ID NO:597)、HisX6(HHHHHH)(SEQ ID NO:598)、C-myc(EQKLISEEDL)(SEQ ID NO:599)、Flag(DYKDDDDK)(SEQ ID NO:600)、StrepTag(WSHPQFEK)(SEQ ID NO:601)、血凝素(例如HA标签(YPYDVPDYA)(SEQ ID NO:602))、GST、硫氧还蛋白、纤维素结合结构域、RYIRS(SEQ ID NO:603)、Phe-His-His-Thr(SEQ ID NO:604)、几丁质结合结构域、S肽、T7肽、SH2结构域、C末端RNA标签、WEAAAREACCRECCARA(SEQ ID NO:605)、金属结合结构域(例如锌结合结构域或钙结合结构域,例如来自钙结合蛋白(例如钙调蛋白、肌钙蛋白C、钙调磷酸酶B、肌球蛋白轻链、恢复蛋白、S调节蛋白、视锥蛋白(visinin)、VILIP,神经钙蛋白、海马钙结合蛋白、聚集蛋白、钙牵蛋白、钙蛋白酶大亚基、S100蛋白、小清蛋白、钙结合蛋白D9K、钙结合蛋白D28K和钙网膜蛋白)的那些钙结合结构域)、内含肽、生物素、链霉亲和素、MyoD、Id、亮氨酸拉链序列和麦芽糖结合蛋白。

[0782] 产生可检测信号的多肽

[0783] 合适的产生可检测信号的蛋白质包括例如荧光蛋白;催化反应产生可检测信号作为产物的酶;等等。

[0784] 合适的荧光蛋白包括但不必限于绿色荧光蛋白(GFP)或其变体、GFP的蓝色荧光变

体(BFP)、GFP的青色荧光变体(CFP)、GFP的黄色荧光变体(YFP)、增强型GFP(EGFP)、增强型CFP(ECFP)、增强型YFP(EYFP)、GFPS65T、Emerald、Topaz(TYFP)、Venus、Citrine、mCitrine、GFPuv,去稳定化EGFP(dEGFP)、去稳定化ECFP(dECFP)、去稳定化EYFP(dEYFP)、mCFPm、Cerulean、T-Sapphire、CyPet、YPet、mKO、HcRed、t-HcRed、DsRed、DsRed2、DsRed-单体、J-Red、二聚体2、t-二聚体2(12)、mRFP1、杯形珊瑚素、Renilla GFP、Monster GFP、paGFP、Kaede蛋白和点燃蛋白(kindling protein)、藻胆蛋白和藻胆蛋白缀合物(包括B-藻红蛋白、R-藻红蛋白和别藻蓝蛋白)。荧光蛋白的其他实例包括mHoneydew、mBanana、mOrange、dTomato、tdTomato、mTangerine、mStrawberry、mCherry、mGrape1、mRaspberry、mGrape2、mPlum(Shaner等(2005)Nat.Methods 2:905-909)等等。适合使用如例如Matz等(1999)Nature Biotechnol.17:969-973中所述的来自珊瑚虫纲物种的各种荧光蛋白和有色蛋白中的任一种。

[0785] 合适的酶包括但不限于辣根过氧化物酶(HRP)、碱性磷酸酶(AP)、β-半乳糖苷酶(GAL)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、β-N-乙酰氨基葡糖苷酶、β-葡糖醛酸糖苷酶、转化酶、黄嘌呤氧化酶、萤火虫荧光素酶、葡萄糖氧化酶(GO)等等。

[0786] 有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体

[0787] 在一些情况下,本公开的有条件活性的异二聚体多肽是有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体。“有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体”意指细胞表面受体的变体,其天然依赖于用于信号传播的二聚化,例如通过配体结合诱导的二聚化,其中所述变体包含修饰(例如天然存在的细胞表面受体或其他亲本细胞表面受体的修饰)使得它包括二聚化对的一个成员并且有条件地依赖于由二聚化剂的存在诱导的二聚化对的二聚化。因此,本公开的有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体通常将包括细胞表面受体多肽,其包含与细胞表面受体多肽配对的二聚化对的第一成员,所述细胞表面受体多肽包含二聚化对的第二成员。例如,在一些实施方案中,修饰在配体的存在下天然形成二聚体的第一二聚化依赖性细胞表面受体以包括核激素受体的LBD,并修饰第二二聚化依赖性细胞表面受体以包括核激素受体的共调节因子,使得第一二聚化依赖性细胞表面受体和第二二聚化依赖性细胞表面受体在诱导LBD与共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。

[0788] 在一些情况下,第一二聚化依赖性细胞表面受体和第二二聚化依赖性细胞表面受体可以是相同的二聚化依赖性细胞表面受体,即第一二聚化依赖性细胞表面受体和第二二聚化依赖性细胞表面受体在二聚化配体的存在下天然形成同二聚体。因此,在一些情况下,第一有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体和第二有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体的不同之处可能仅在于,一个包括核激素受体的LBD,而另一个包括核激素受体的共调节因子。

[0789] 在一些情况下,第一二聚化依赖性细胞表面受体和第二二聚化依赖性细胞表面受体可以是不同的二聚化依赖性细胞表面受体,即第一二聚化依赖性细胞表面受体和第二二聚化依赖性细胞表面受体在二聚化配体的存在下天然形成异二聚体。因此,在一些情况下,第一有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体和第二有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体的不同之处在于,除一个成员中存在的核激素受体的LBD和另一个成员中存在的核激素受体的共调节因子之外的一个或多个结构域。

[0790] “二聚化依赖性细胞表面受体”意指依赖于与第二多肽二聚化以传播细胞内信号

的任何细胞表面受体多肽。在其天然环境中，二聚化依赖性细胞表面受体通常将响应于受体的配体结合进行二聚化。有用的二聚化依赖性细胞表面受体包括那些二聚化以形成同二聚体的受体、那些二聚化以形成异二聚体的受体以及根据上下文的那些二聚化以形成同二聚体或异二聚体的受体。

[0791] 本公开的有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体可以各种方式进行构建。在一些情况下，将核激素受体的LBD或核激素受体的共调节因子附加到或重组插入到未以其他方式修饰的二聚化依赖性细胞表面受体。在一些情况下，二聚化依赖性细胞表面受体的一个或多个结构域被核激素受体或核激素受体的共调节因子替换。在一些情况下，可将核激素受体的LBD或核激素受体的共调节因子附加到或重组插入到修饰的二聚化依赖性细胞表面受体，例如已经修饰去除其天然配体结合活性或使其不能结合其天然受体配体的其他活性(例如通过缺失内源配体结合结构域的全部或一部分、获得配体结合结构域的突变等)的二聚化依赖性细胞表面受体。在一些情况下，二聚化依赖性细胞表面受体的内源配体结合结构域可被核激素受体的LBD或核激素受体的共调节因子替换。

[0792] 例如，在一些实施方案中，细胞因子受体的内源配体结合结构域可被本公开的核激素受体的LBD或核激素受体的共调节因子替换，以产生有条件活性的二聚化依赖性细胞因子受体。在一些实施方案中，细胞因子受体的内源配体结合结构域可被完全或部分去除，并且可将本公开的核激素受体的LBD或核激素受体的共调节因子附加到或插入到修饰的细胞因子受体，以产生有条件活性的二聚化依赖性细胞因子受体。

[0793] 在一些实施方案中，RTK的内源配体结合结构域可被本公开的核激素受体的LBD或核激素受体的共调节因子替换，以产生有条件活性的二聚化依赖性RTK。在一些实施方案中，RTK的内源配体结合结构域可被完全或部分去除，并且可将本公开的核激素受体的LBD或核激素受体的共调节因子附加到或插入到修饰的RTK，以产生有条件活性的二聚化依赖性RTK。

[0794] 细胞因子受体

[0795] 如上所述，有用的二聚化依赖性细胞表面受体的非限制性实例包括细胞因子受体，其包括例如形成同二聚体的细胞因子受体和形成异二聚体的细胞因子受体。有用的细胞因子受体包括但不限于例如IL-2家族受体、IL-3家族受体、IL-6家族受体、IL-12家族受体、催乳素家族受体、干扰素家族受体、IL-10家族受体、IL-17家族受体、免疫球蛋白样超家族受体、肿瘤坏死因子家族受体、趋化因子受体、TGF-β家族受体等等。

[0796] IL-2家族受体的非限制性实例包括白细胞介素13受体α2；白细胞介素-2受体亚基α；白细胞介素-2受体亚基β；白细胞介素-2受体亚基γ；白细胞介素-4受体亚基α；白细胞介素-7受体亚基α；白细胞介素9受体；白细胞介素-13受体亚基α1；白细胞介素-15受体亚基α；白细胞介素21受体；细胞因子受体样因子2等等。此类实例的氨基酸序列提供于图53中。

[0797] IL-3家族受体的非限制性实例包括白细胞介素3受体α亚基；白细胞介素5受体α亚基；GM-CSF受体α亚基；细胞因子受体常见β亚基；等等。此类实例的氨基酸序列提供于图54中。

[0798] IL-6家族受体的非限制性实例包括瘦素受体；IL6R(白细胞介素-6受体α亚基/白细胞介素6受体)；IL6ST(白细胞介素-6受体β亚基/白细胞介素6信号转导子)；白细胞介素-11受体α亚基；白细胞介素27受体α；白细胞介素-31受体α亚基；睫状神经营养因子受体α亚

基;白血病抑制因子受体;制瘤素M特异性受体β亚基;等等。此类实例的氨基酸序列提供于图55中。

[0799] IL-12家族受体的非限制性实例包括白细胞介素-12受体β1亚基;白细胞介素-12受体β2亚基;白细胞介素23受体;等等。此类实例的氨基酸序列提供于图56中。

[0800] 催乳素家族受体的非限制性实例包括促红细胞生成素受体;粒细胞集落刺激因子受体;生长激素受体;催乳素受体;血小板生成素受体;等等。此类实例的氨基酸序列提供于图57中。

[0801] 干扰素家族受体的非限制性实例包括干扰素α/β受体1;干扰素α/β受体2;干扰素γ受体1;干扰素γ受体2;等等。此类实例的氨基酸序列提供于图58中。

[0802] IL-10家族受体的非限制性实例包括白细胞介素-22受体α2;白细胞介素10受体α亚基;白细胞介素10受体β亚基;白细胞介素20受体α亚基;白细胞介素20受体β亚基;白细胞介素22受体α1亚基;干扰素-λ受体亚基1;等等。此类实例的氨基酸序列提供于图59中。

[0803] IL-17家族受体的非限制性实例包括白细胞介素17受体A;白细胞介素17受体B;白细胞介素17受体C;白细胞介素-17受体D;白细胞介素17受体E;等等。此类实例的氨基酸序列提供于图60中。

[0804] 免疫球蛋白样超家族受体的非限制性实例包括I型白细胞介素1受体;II型白细胞介素1受体;白细胞介素-1受体样1;白细胞介素-1受体样2;白细胞介素-18 1;IL-1受体辅助蛋白;IL-18受体辅助蛋白;PDGFRα(血小板衍生生长因子受体α);PDGFRβ(血小板衍生生长因子受体β);KIT原癌基因受体酪氨酸激酶;CSFR(集落刺激因子1受体);等等。此类实例的氨基酸序列提供于图61中。

[0805] 肿瘤坏死因子家族受体的非限制性实例包括TNFR1(肿瘤坏死因子受体1/TNFRSF1A);TNFR2(肿瘤坏死因子受体2/TNFRSF1B);淋巴毒素β受体/TNFRSF3;OX40/TNFRSF4;CD40/TNFRSF5;Fas/TNFRSF6;诱饵受体3/TNFRSF6B;CD27/TNFRSF7;CD30/TNFRSF8;4-1BB/TNFRSF9;DR4(死亡受体4/TNFRSF10A);DR5(死亡受体5/TNFRSF10B);诱饵受体1/TNFRSF10C;诱饵受体2/TNFRSF10D;RANK(NF-κB/TNFRSF11A的受体活化因子);OPG(骨保护素/TNFRSF11B);DR3(死亡受体3/TNFRSF25);TWEAK受体/TNFRSF12A;TACI/TNFRSF13B;BAFF-R(BAFF受体/TNFRSF13C);HVEM(疱疹病毒进入介导子/TNFRSF14);神经生长因子受体/TNFRSF16;BCMA(B细胞成熟抗原/TNFRSF17);GITR(糖皮质激素诱导的TNF受体/TNFRSF18);TAJ(毒性和JNK诱导物/TNFRSF19);RELT/TNFRSF19L;DR6(死亡受体6/TNFRSF21);TNFRSF22;TNFRSF23;外异蛋白A2同种型受体/TNFRS27;无汗性受体1;等等。此类实例的氨基酸序列提供于图62中。

[0806] 趋化因子受体的非限制性实例包括CCR1;CCR2;CCR3;CCR4;CCR5;CCR6;CCR7;CCR8;CCR9;CCR10;CXCR1(IL8Ra);CXCR2(IL8Rb);CXCR3;CXCR4;CXCR5;CXCR6;CX3CR1;等等。此类实例的氨基酸序列提供于图63中。

[0807] TGF-β家族受体的非限制性实例包括转化生长因子βI型受体(TGFBR1(ALK5));转化生长因子βII型受体(TGFBR2(MFS2))和转化生长因子βIII型受体(TGFBR3(β-聚糖))。此类实例的氨基酸序列提供于图64中。

[0808] 受体酪氨酸激酶

[0809] 如上所述,有用的二聚化依赖性细胞表面受体的非限制性实例包括受体酪氨酸激

酶(RTK),其包括例如形成同二聚体的RTK和形成异二聚体的RTK。有用的RTK包括但不限于例如MERTK(RefSeq登录号NP_006334);LMTK3(RefSeq登录号NP_001073903);CSF1R(RefSeq登录号NP_001275634);EGFR(RefSeq登录号NP_005219);EPHA2(RefSeq登录号NP_004422);EPHA1(RefSeq登录号NP_005223);EPHA3(RefSeq登录号NP_005224);EPHA4(RefSeq登录号NP_001291465);EPHA5(RefSeq登录号NP_004430);EPHA7(RefSeq登录号NP_004431);EPHA8(RefSeq登录号NP_065387);EPHB1(RefSeq登录号NP_004432);EPHB2(RefSeq登录号NP_001296122);EPHB3(RefSeq登录号NP_004434);EPHB4(RefSeq登录号NP_004435);EPHB6(RefSeq登录号NP_004436);ERBB2(RefSeq登录号NP_004439);ERBB3(RefSeq登录号NP_001973);ERBB4(RefSeq登录号NP_005226);FGFR1(RefSeq登录号NP_075598);FGFR3(RefSeq登录号NP_000133);FGFR2(RefSeq登录号NP_000132);FGFR4(RefSeq登录号NP_002002);LMTK2(RefSeq登录号NP_055731);FLT1(RefSeq登录号NP_002010);FLT3(RefSeq登录号NP_004110);FLT4(RefSeq登录号NP_891555);ALK(RefSeq登录号NP_004295);EPHA10(RefSeq登录号NP_001092909);EPHA6(RefSeq登录号NP_001265229);IGF1R(RefSeq登录号NP_000866);INSR(RefSeq登录号NP_000199);INSRR(RefSeq登录号NP_055030);KDR(RefSeq登录号NP_002244);KIT(RefSeq登录号NP_000213);LTK(RefSeq登录号NP_002335);MET(RefSeq登录号NP_000236);MST1R(RefSeq登录号NP_002438);MUSK(RefSeq登录号NP_005583);NTRK1(RefSeq登录号NP_002520);NTRK2(RefSeq登录号NP_001018074);NTRK3(RefSeq登录号NP_001012338);ROR1(RefSeq登录号NP_005003);ROR2(RefSeq登录号NP_004551);DDR2(RefSeq登录号NP_001014796);PDGFRA(RefSeq登录号NP_006197);PDGFRB(RefSeq登录号NP_002600);AXL(RefSeq登录号NP_068713);PTK7(RefSeq登录号NP_002812);RET(RefSeq登录号NP_066124);ROS1(RefSeq登录号NP_002935);RYK(RefSeq登录号NP_002949);TEK(RefSeq登录号NP_000450);TIE1(RefSeq登录号NP_005415);TYRO3(RefSeq登录号NP_006284);DDR1(RefSeq登录号NP_001284583);AATK(RefSeq登录号NP_001073864);等等。此类实例的氨基酸序列提供于图65中。

[0810] 二聚化对

[0811] 如上所述,本公开的有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体通常将包括细胞表面受体多肽,其包含可与第二细胞表面受体多肽有条件地二聚化的二聚化对的第一成员,所述第二细胞表面受体多肽包含二聚化对的第二成员。因此,本公开的有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体将包含二聚化对的成员,所述二聚化对的成员包括核激素受体的LBD或共调节肽。两种有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体可用作一种系统,其中一种有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体包含二聚化对的第一成员,其包括核激素受体的LBD,而另一种有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体包含二聚化对的第二个成员,其包含相同核激素受体的共调节肽。在二聚化剂(dimerization agent)(例如,核激素或核激素的功能性衍生物或类似物;在本文中也称为“二聚化剂”(“dimerizer”))的存在下,二聚化对的第一成员和第二成员将彼此结合,并且将会实现两种有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体多肽的二聚化。二聚化对的第一成员或二聚化对的第二成员也可以被称为“二聚化结构域”。

[0812] 核激素受体的配体结合结构域可以来自多种核激素受体中的任何一种,其包括但不限于上述那些核激素受体。合适的共调节多肽包括全长的天然存在的核激素共调节多

肽。合适的共调节多肽包括天然存在的核激素共调节多肽的片段。合适的共调节多肽包括合成的或重组的核激素共调节多肽。合适的共调节多肽的非限制性实例包括上述那些共调节多肽。

[0813] 核酸

[0814] 本公开提供了一种核酸，其包含编码本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的核苷酸序列。单个核酸分子可包括多个序列，其编码本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的两个或更多个部分。在一些情况下，本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的两个或更多个部分可跨多个单独的核酸分子(例如多个核酸载体)进行分离。在一些实施方案中，包含编码本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的核苷酸序列的核酸将是DNA，包括例如重组表达载体。在一些实施方案中，包含编码本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的核苷酸序列的核酸将是RNA，例如体外合成的RNA。

[0815] 在一些情况下，本公开的核酸包含仅编码本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的第一部分(例如第一多肽链)的核苷酸序列。在一些情况下，本公开的核酸包含仅编码本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的第二部分(例如第二多肽链)的核苷酸序列。在一些情况下，本公开的核酸包含编码本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的两条多肽链的核苷酸序列。

[0816] 在一些情况下，本公开的单个核酸可包含编码本公开的两种或更多种有条件活性的多肽的一种或多种核苷酸序列。例如，在一些情况下，本公开的核酸可编码包含二聚化对的第一成员的第一有条件活性的多肽和包含二聚化对的第二成员的第二有条件活性的多肽。在一些实施方案中，本公开的核酸可包含一个或多个序列，其编码包含二聚化对的第一成员的第一有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体和包含二聚化对的第二成员的第二有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体。在一些实施方案中，两种有条件活性的二聚化依赖性细胞表面受体，尽管每种含有二聚化对的一半，但可由分开的核酸上存在的序列进行编码。

[0817] 在一些情况下，本发明的核酸提供了例如在哺乳动物细胞中生产本发明的异二聚体的有条件活性的多肽。在其他情况下，本发明的核酸提供了编码异二聚体的有条件活性的多肽的核酸的扩增。

[0818] 编码本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的核苷酸序列可以可操作地连接到转录控制元件，例如启动子和增强子等。在一些情况下，编码异二聚体的有条件活性的多肽的核酸可操作地连接到组织特异性启动子，用于在特定的目的细胞类型中表达。例如，异二聚体的有条件活性的多肽可以可操作地连接到免疫细胞特异性启动子，用于在一种或多种免疫细胞类型中特异性表达。在其他情况下，异二聚体的有条件活性的多肽可以可操作地连接到通用(即非免疫细胞特异性)启动子，其包括例如遍在启动子(ubiquitous promoter)、组成型启动子、异源启动子、可调节启动子(例如诱导型启动子、可逆启动子等)等。

[0819] 通用启动子

[0820] 适合的启动子和增强子元件是本领域已知的。对于在细菌细胞中表达，合适的启动子包括但不限于lacI、lacZ、T3、T7、gpt、λP和trc。对于在真核细胞中表达，合适的启动子包括但不限于：巨细胞病毒立即早期启动子；单纯疱疹病毒胸苷激酶启动子；早期和晚期

SV40启动子;来自逆转录病毒的长末端重复中存在的启动子;小鼠金属硫蛋白-I启动子;和各种本领域已知的启动子。

[0821] 用于原核宿主细胞的合适启动子包括但不限于噬菌体T7RNA聚合酶启动子;trp启动子;乳糖操纵子启动子;杂合启动子(例如lac/tac杂合启动子、tac/trc杂合启动子、trp/lac启动子、T7/lac启动子);trc启动子;tac启动子等等;araBAD启动子;体内调节的启动子(诸如ssaG启动子或相关启动子(参见例如美国专利公布号20040131637)、pagC启动子(Pulkkinen和Miller,J.Bacteriol.,1991:173(1):86-93;Alpuche-Aranda等,PNAS,1992;89(21):10079-83)、nirB启动子(Harborne等(1992)Mol.Micro.6:2805-2813)等等(参见例如Dunstan等(1999)Infect.Immun.67:5133-5141;McKelvie等(2004)Vaccine 22:3243-3255;以及Chatfield等(1992)Biotechnol.10:888-892));σ70启动子(例如共有σ70启动子(参见例如GenBank登录号AX798980、AX798961和AX798183));固定相启动子(例如dps启动子、spv启动子等等);衍生自致病岛SPI-2的启动子(参见例如WO96/17951);actA启动子(参见例如Shetron-Rama等(2002)Infect.Immun.70:1087-1096);rpsM启动子(参见例如Valdivia和Falkow(1996).Mol.Microbiol.22:367);tet启动子(参见例如Hillen,W.和Wissmann,A.(1989)In Saenger,W.和Heinemann,U.(编),Topics in Molecular and Structural Biology,Protein-Nucleic Acid Interaction.Macmillan,London,UK,第10卷第143-162页);SP6启动子(参见例如Melton等(1984)Nucl.Acids Res.12:7035);等等。用于原核生物(诸如大肠杆菌)的合适的强启动子包括但不限于Trc、Tac、T5、T7和Pλ。用于细菌宿主细胞的操纵子的非限制性实例包括乳糖启动子操纵子(当与乳糖接触时,LacI阻遏蛋白改变构象,从而阻止LacI阻遏蛋白与操纵子结合)、色氨酸启动子操纵子(当与色氨酸复合时,TrpR阻遏蛋白具有结合操纵子的构象;在色氨酸不存在时,TrpR阻遏蛋白具有不结合操纵子的构象)以及tac启动子操纵子(参见例如deBoer等(1983)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.80:21-25)。

[0822] 合适的可逆启动子,包括可逆诱导型启动子,是本领域已知的。此类可逆启动子可分离自并衍生自许多生物体,例如真核生物和原核生物。用于第二生物体(例如第一原核生物和第二真核生物、第一真核生物和第二原核生物等)的衍生自第一生物体的可逆启动子的修饰是本领域熟知的。此类可逆启动子和基于此类可逆启动子但也包含另外的对照蛋白的系统包括但不限于醇调节启动子(例如醇脱氢酶I(alcA)基因启动子、响应于醇反式激活蛋白(AlcR)的启动子等)、四环素调节启动子(例如启动子系统,包括Tet活化因子、TetON、TetOFF等)、类固醇调节启动子(例如,大鼠糖皮质激素受体启动子系统、人类雌激素受体启动子系统、类视黄醇启动子系统、甲状腺启动子系统、蜕皮激素启动子系统、米非司酮启动子系统等)、金属调节启动子(例如金属硫蛋白启动子系统等)、发病机理相关的调节启动子(例如水杨酸调节启动子、乙烯调节启动子、苯并噻二唑调节启动子等)、温度调节启动子(例如热休克诱导型启动子(例如HSP-70、HSP-90、大豆热休克启动子等))、光调节启动子、合成诱导型启动子等等。

[0823] 在一些实施方案中,例如对于在酵母细胞中表达,合适的启动子是组成型启动子,诸如ADH1启动子、PGK1启动子、ENO启动子、PYK1启动子等等;或可调节启动子,诸如GAL1启动子、GAL10启动子、ADH2启动子、PHO5启动子、CUP1启动子、GAL7启动子、MET25启动子、MET3启动子、CYC1启动子、HIS3启动子、ADH1启动子、PGK启动子、GAPDH启动子、ADC1启动子、TRP1

启动子、URA3启动子、LEU2启动子、ENO启动子、TP1启动子和AOX1(例如用于毕赤酵母)。适当的载体和启动子的选择在本领域普通技术人员的水平内。

[0824] 免疫细胞启动子

[0825] 在一些情况下,本公开的核酸包括在一种或多种免疫细胞类型中表达的免疫细胞特异性启动子,所述免疫细胞类型包括但不限于淋巴细胞、造血干细胞和/或其子代(即免疫细胞祖细胞)等。免疫细胞特异性基因的任何方便且适当的启动子都可用于本公开的核酸中。在一些情况下,本公开的核酸的免疫细胞特异性启动子可以是T细胞特异性启动子。在一些情况下,本公开的核酸的免疫细胞特异性启动子可以是轻链和/或重链免疫球蛋白基因启动子,并且可以包括或可以不包括一个或多个相关增强子元件。

[0826] 在一些情况下,本公开的核酸的免疫细胞特异性启动子可以是以下启动子:B29基因启动子、CD14基因启动子、CD43基因启动子、CD45基因启动子、CD68基因启动子、IFN-β基因启动子、WASP基因启动子、T细胞受体β链基因启动子、V9γ(TRGV9)基因启动子、V2δ(TRDV2)基因启动子等等。

[0827] 在一些情况下,本公开的核酸的免疫细胞特异性启动子可以是在免疫细胞中表达的病毒启动子。因此,在一些情况下,用于本公开的核酸中的病毒启动子包括衍生自免疫细胞病毒的病毒启动子,其包括但不限于例如慢病毒启动子(例如HIV、SIV、FIV、EIAV或Visna启动子)(包括例如LTR启动子等),逆转录病毒科启动子(包括例如HTLV-1启动子、HTLV-II启动子等),等等。

[0828] 在一些情况下,启动子是CD8细胞特异性启动子、CD4细胞特异性启动子、嗜中性粒细胞特异性启动子或NK特异性启动子。例如,可以使用CD4基因启动子;参见例如,Salmon等(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:7739;以及Marodon等(2003)Blood101:3416。作为另一个实例,可以使用CD8基因启动子。NK细胞特异性表达可以通过使用Ncr1(p46)启动子来实现;参见例如Eckelhart等(2011)Blood 117:1565。

[0829] 另外的核酸组分、构建体及其用途

[0830] 在一些情况下,含有合适启动子的基因座或构建体或转基因通过诱导系统的诱导进行不可逆地转换。用于诱导不可逆转换的合适的系统是本领域熟知的,例如诱导不可逆转换可利用Cre-lox介导的重组(参见例如Fuhrmann-Benzakein,等,PNAS(2000)28:e99,其公开内容以引用的方式并入本文)。可以使用本领域已知的重组酶、内切核酸酶、连接酶、重组位点等的任何合适的组合来产生不可逆转换的启动子。本文其他地方描述的用于执行位点特异性重组的方法、机制和要求可用于产生不可逆转换的启动子并且是本领域熟知的,参见例如Grindley等(2006)Annual Review of Biochemistry,567-605以及Tropp(2012)Molecular Biology(Jones&Bartlett Publishers,Sudbury,MA),它们的公开内容以引用的方式并入本文。

[0831] 编码不方面的异二聚体的有条件活性的多肽的核苷酸序列可以存在于表达载体和/或克隆载体中。在本发明的异二聚体的有条件活性的多肽在两个或更多个分离的多肽之间分裂的情况下,编码两个或更多个多肽的核苷酸序列可以克隆在相同或不同的载体中。表达载体可以包括可选择标记、复制起点以及提供载体的复制和/或维持的其他特征。合适的表达载体包括例如质粒、病毒载体等等。

[0832] 大量合适的载体和启动子是本领域技术人员已知的;许多可商购获得用于产生本

发明的重组构建体。以下载体以举例的方式提供。细菌的:pBs、phagescript、PsiX174、pBluescript SK、pBs KS、pNH8a、pNH16a、pNH18a、pNH46a(Stratagene,La Jolla,Calif.,USA);pTrc99A、pKK223-3、pKK233-3、pDR540和pRIT5(Pharmacia,Uppsala,Sweden)。真核的:pWLneo、pSV2cat、pOG44、PXR1、pSG(Stratagene)pSVK3、pBPV、pMSG和pSVL(Pharmacia)。

[0833] 表达载体通常具有位于启动子序列附近的方便的限制性位点以提供编码异源蛋白质的核酸序列的插入。可选择标记可有效存在于表达宿主中。合适的表达载体包括但不限于病毒载体(例如基于以下病毒的病毒载体:牛痘病毒;脊髓灰质炎病毒;腺病毒(参见,例如Li等,Invest Opthalmol Vis Sci 35:2543 2549,1994;Borras等,Gene Ther 6:515 524,1999;Li和Davidson,PNAS 92:7700 7704,1995;Sakamoto等,H Gene Ther 5:1088 1097,1999;WO 94/12649、WO 93/03769;WO 93/19191;WO 94/28938;WO 95/11984和WO 95/00655);腺伴随病毒(参见,例如Ali等,Hum Gene Ther 9:81 86,1998;Flannery等,PNAS 94:6916 6921,1997;Bennett等,Invest Opthalmol Vis Sci 38:2857 2863,1997;Jomary等,Gene Ther 4:683 690,1997;Rolling等,Hum Gene Ther 10:641 648,1999;Ali等,Hum Mol Genet 5:591 594,1996;Srivastava的WO 93/09239;Samulski等,J.Vir.(1989)63:3822-3828;Mendelson等,Virol.(1988)166:154-165;以及Flotte等,PNAS(1993)90:10613-10617);SV40;单纯疱疹病毒;人免疫缺陷病毒(参见,例如Miyoshi等,PNAS 94:10319 23,1997;Takahashi等,J Virol 73:7812 7816,1999);逆转录病毒载体(例如,鼠白血病病毒、脾坏死病毒和源自如劳斯肉瘤病毒、哈维肉瘤病毒的逆转录病毒的载体、禽白血病病毒、人免疫缺陷病毒、骨髓增生肉瘤病毒以及乳腺肿瘤病毒);等等。

[0834] 如上所述,在一些实施方案中,包含编码本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的核苷酸序列的核酸在一些实施方案中将是RNA,例如体外合成的RNA。用于体外合成RNA的方法是本领域已知的;可以使用任何已知的方法来合成包含编码本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的第一和/或第二多肽的核苷酸序列的RNA。用于将RNA引入到宿主细胞中的方法是本领域已知的。参见例如Zhao等(2010)Cancer Res.15:9053。将包含编码本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的第一和/或第二多肽的核苷酸序列的RNA引入到宿主细胞中可以在体外或离体或体内进行。例如,宿主细胞(例如NK细胞、细胞毒性T淋巴细胞等)可以在体外或离体用包含编码本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的第一和/或第二多肽的核苷酸序列的RNA进行电穿孔。

[0835] 细胞

[0836] 本公开提供了一种哺乳动物细胞,其经遗传修饰以产生本公开的异二聚体的有条件活性的多肽。

[0837] 合适的哺乳动物细胞包括原代细胞和永生化细胞系。合适的哺乳动物细胞系包括人细胞系、非人灵长类动物细胞系、啮齿动物(例如,小鼠、大鼠)细胞系等等。合适的哺乳动物细胞系包括但不限于HeLa细胞(例如,美国典型培养物保藏所(ATCC)号CCL-2)、CHO细胞(例如,ATCC号CRL9618、CCL61、CRL9096)、293细胞(例如,ATCC号CRL-1573)、Vero细胞、NIH 3T3细胞(例如,ATCC号CRL-1658)、Huh-7细胞、BHK细胞(例如,ATCC号CCL10)、PC12细胞(ATCC号CRL1721)、COS细胞、COS-7细胞(ATCC号CRL1651)、RAT1细胞、小鼠L细胞(ATCC号CCLI.3)、人胚肾(HEK)细胞(ATCC号CRL1573)、HLHepG2细胞、Hut-78、Jurkat、HL-60、NK细胞系(例如,NKL、NK92和YTS)等等。

[0838] 在一些情况下,合适的细胞包括在Themeli等Cell Stem Cell.2015年4月2日;16(4):357-66中所述的那些细胞,所述文献的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0839] 在一些情况下,细胞不是永生化细胞系,而是从个体获得的细胞(例如原代细胞)。例如,在一些情况下,细胞是从个体获得的免疫细胞、免疫细胞祖细胞或免疫干细胞。作为一个实例,细胞是从个体获得的T淋巴细胞或其祖细胞。作为另一个实例,细胞是从个体获得的细胞毒性细胞或其祖细胞。作为另一个实例,细胞是从个体获得的干细胞或祖细胞。

[0840] 实用性

[0841] 本公开的异二聚体的有条件活性的多肽可用于本文提供的多种研究和治疗方法。

[0842] 在一些情况下,在本公开的异二聚体的有条件活性的多肽包含第一异源多肽和第二异源多肽时,所述第一异源多肽和第二异源多肽不单独表现出活性,但在存在于本公开的异二聚体的有条件活性的多肽中时以及在诱导异二聚体的有条件活性的多肽中的LBD与共调节肽结合的二聚化剂的存在下,所述第一异源多肽和第二异源多肽确实表现出活性,本公开提供了活化所述活性的方法。因此,例如,本公开提供了活化多肽(诱导多肽活性)的方法,所述方法包括使本公开内容的异二聚体的有条件活性的多肽与二聚化剂接触,其中所述多肽存在于异二聚体多肽中作为第一异源多肽和第二异源多肽,其中所述第一异源多肽和第二异源多肽不单独表现出活性,但当存在于本公开的异二聚体的有条件活性的多肽中并且在二聚化剂的存在下时确实表现出活性。诱导的活性取决于第一异源多肽和第二异源多肽的性质。例如,在第一异源多肽和第二异源多肽分别为受体和共受体的情况下,所述活性可以是受体与共受体的结合或由受体与共受体受体的结合产生的下游活性。在一些情况下,本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的接触在体外发生,其中本公开的异二聚体的有条件活性的多肽不在细胞中。在一些情况下,本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的接触在体外在细胞中发生,其中本公开的异二聚体的有条件活性的多肽在细胞中。在一些情况下,本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的接触在体内在细胞中发生,其中本公开的异二聚体的有条件活性的多肽在细胞中。

[0843] 用于调节细胞活性的方法

[0844] 本公开提供了用于调节(活化;阻遏)细胞活性的方法。所述方法通常涉及使表达本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的细胞与二聚化剂接触。在一些情况下,所述方法涉及使表达本公开的异二聚体的有条件活性的多肽的细胞与二聚化剂和第二试剂(例如抗原)接触。

[0845] 活化免疫细胞的方法

[0846] 本公开提供活化免疫细胞的方法,其中免疫细胞表达本公开的打开开关的CAR。本公开提供了体外、体内或离体活化免疫细胞的方法。所述方法通常涉及使免疫细胞(体外、体内或离体)与二聚化剂和抗原接触,其中所述免疫细胞经遗传修饰以产生本公开的异二聚体的有条件活性的CAR。在二聚化剂和抗原的存在下,异二聚体的有条件活性的CAR二聚化并活化免疫细胞,从而产生活化的免疫细胞。免疫细胞包括例如细胞毒性T淋巴细胞、NK细胞、$CD4^+$ T细胞、T调节(Treg)细胞等。

[0847] 使遗传修饰的免疫细胞(例如T淋巴细胞、NK细胞)与二聚化剂和特异性结合对的第二成员(例如抗原、配体、受体)接触,可以将免疫细胞产生的细胞因子与在特异性结合对的第二成员和/或二聚化剂不存在时由免疫细胞产生的细胞因子的量相比,增加至少约

10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约75％、至少约2倍、至少约2.5倍、至少约5倍、至少约10倍或超过10倍。其产量可增加的细胞因子包括但不限于IL-2和IFN-γ。

[0848] 使遗传修饰的免疫细胞(例如T淋巴细胞、NK细胞)与二聚化剂和抗原接触，可以将免疫细胞产生的细胞因子与在抗原和/或二聚化剂不存在时由免疫细胞产生的细胞因子的量相比，增加至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约75％、至少约2倍、至少约2.5倍、至少约5倍、至少约10倍或超过10倍。其产量可增加的细胞因子包括但不限于IL-2和IFN-γ。

[0849] 使遗传修饰的细胞毒性细胞(例如细胞毒性T淋巴细胞)与二聚化剂和特异性结合对的第二成员(例如抗原、配体、受体)接触，可以将细胞毒性细胞的细胞毒性活性与在二聚化剂不存在时细胞毒性细胞的细胞毒性活性相比，增加至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约75％、至少约2倍、至少约2.5倍、至少约5倍、至少约10倍或超过10倍。

[0850] 使遗传修饰的细胞毒性细胞(例如细胞毒性T淋巴细胞)与二聚化剂和抗原接触，可以将细胞毒性细胞的细胞毒性活性与在二聚化剂不存在时细胞毒性细胞的细胞毒性活性相比，增加至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约75％、至少约2倍、至少约2.5倍、至少约5倍、至少约10倍或超过10倍。

[0851] 在其他实施方案中，例如根据宿主免疫细胞，使遗传修饰的宿主细胞与二聚化剂和抗原接触可以增加或减少细胞增殖、细胞存活、细胞死亡等等。

[0852] 本公开提供了产生可条件活化的细胞的方法。所述方法通常涉及用表达载体或RNA(例如体外转录的RNA)遗传修饰哺乳动物细胞，所述表达载体包含编码本公开的异二聚体的有条件活性的CAR的核苷酸序列。遗传修饰的细胞在以下的存在下有条件地活化：a)CAR的第一多肽结合的抗原；和b)二聚化剂(dimerizer)(二聚化剂(dimerizing agent))。遗传修饰可以在体内、体外或离体进行。细胞可以是免疫细胞(例如，T淋巴细胞或NK细胞)、干细胞、祖细胞等。

[0853] 在一些情况下，所述遗传修饰是离体进行的。例如，从个体获得T淋巴细胞、干细胞或NK细胞；并且将从个体获得的细胞遗传修饰以表达本公开的CAR。遗传修饰的细胞在以下的存在下有条件地活化：a)CAR的第一多肽结合的抗原；和b)二聚化剂。在一些情况下，遗传修饰的细胞离体进行活化。在其他情况下，将遗传修饰的细胞引入到个体(例如，从其中获得细胞的个体)；并且遗传修饰的细胞例如通过向个体施用二聚化剂在体内进行活化。例如，在抗原存在于个体细胞表面时，不需要施用抗原。遗传修饰的细胞与个体细胞表面上存在的抗原接触；并且在向个体施用二聚化剂后，遗传修饰的细胞被活化。例如，在遗传修饰的细胞是T淋巴细胞的情况下，遗传修饰的细胞可以表现出针对呈递其表面上与CAR结合的抗原的细胞的细胞毒性。

[0854] 阻遏免疫细胞活化的方法

[0855] 本公开提供了阻遏免疫细胞活化的方法，此类方法在体外、体内或离体适用。所述方法通常涉及使免疫细胞(体外、体内或离体)与二聚化剂接触，其中所述免疫细胞经遗传修饰以产生本公开的异聚体的条件阻遏的合成ICR。在二聚化剂的存在下，异聚体的条件阻遏的ICR二聚化并阻遏免疫细胞的活化，从而产生阻遏的免疫细胞。免疫细胞包括例如细胞

毒性T淋巴细胞、NK细胞、CD4+ T细胞、T调节(Treg)细胞等。

[0856] 与在二聚化剂不存在时由活化的免疫细胞表达的细胞表面抗原的量相比，使遗传修饰的免疫细胞(例如T淋巴细胞、NK细胞)与二聚化剂和抗原接触可以将免疫细胞表达的淋巴细胞表面抗原(例如指示免疫细胞活化、T细胞活化的细胞表面抗原)阻遏至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约75％、至少约2倍、至少约2.5倍、至少约5倍、至少约10倍或超过10倍。其产量可被阻遏的淋巴细胞表面抗原包括但不限于例如CD69。

[0857] 与在二聚化剂不存在时由活化的免疫细胞产生的细胞因子的量相比，使遗传修饰的免疫细胞(例如T淋巴细胞、NK细胞)与二聚化剂可以将免疫细胞产生的细胞因子阻遏至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约75％、至少约2倍、至少约2.5倍、至少约5倍、至少约10倍或超过10倍。其产量可被阻遏的细胞因子包括但不限于IL-2和IFN-γ。

[0858] 制剂、剂量和施用途径

[0859] 如上所讨论，本公开的治疗方法涉及向有需要的个体施用有效量的二聚化剂，并且还可涉及施用抗原。

[0860] 在一些情况下，二聚化剂的“有效量”是以下量，即当以一个或多个剂量向有需要的个体施用时，将表达本发明的CAR的T淋巴细胞的细胞毒性活性水平与在二聚化剂不存在时T淋巴细胞的细胞毒性活性相比增加至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约75％、至少约2倍、至少约2.5倍、至少约5倍、至少约10倍或超过10倍的量。

[0861] 在一些情况下，二聚化剂的“有效量”是以下量，即当以一个或多个剂量向有需要的个体施用时，将表达本发明的CAR的NK细胞的细胞毒性活性水平与在二聚化剂不存在时NK细胞的细胞毒性活性相比增加至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约75％、至少约2倍、至少约2.5倍、至少约5倍、至少约10倍或超过10倍的量。

[0862] 在一些情况下，二聚化剂的“有效量”是以下量，即当以一个或多个剂量向有需要的个体施用时，将个体的癌细胞数量和/或个体的肿瘤质量与在二聚化剂不存在时癌细胞数量和/或肿瘤质量相比减少至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约75％或超过75％的量。

[0863] 在一些实施方案中，二聚化剂的有效量是以下量，即当以一个或多个剂量单独施用(例如，在单一疗法中)或与一种或多种另外的治疗剂组合施用(例如，在组合疗法中)时，将肿瘤生长速率、癌细胞数量和肿瘤质量中的一个或多个与不用二聚化剂治疗时的肿瘤生长速率、癌细胞数量和肿瘤质量相比有效减少至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或更多的量。

[0864] 制剂

[0865] 在本发明的方法中，可以使用能够产生所需的治疗效果或诊断效果的任何方便的手段向宿主施用二聚化剂。因此，可以将二聚化剂掺入到多种制剂中用于治疗性施用。更具体地，二聚化剂通过与适当的药学上可接受的载体或稀释剂组合配制成药物组合物，并且

可以配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂，诸如片剂、胶囊、粉剂、颗粒剂、软膏剂、溶液、栓剂、注射剂、吸入剂和气雾剂。

[0866] 在药物剂型中，二聚化剂可以其药学上可接受的盐的形式施用，或者它们也可单独使用或与其他药学活性化合物适当联合以及组合使用。以下方法和赋形剂仅是示例性的并且绝不是限制性的。

[0867] 合适的赋形剂媒介物为，例如水、盐水、右旋糖、甘油、乙醇等等及其组合。此外(如果需要)，所述媒介物可含有少量的辅助物质，诸如润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。对本领域技术人员来说，制备此类剂型的实际方法是已知的，或将是显而易见的。参见，例如Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,Pennsylvania，第17版，1985。在任何情况下，待施用的组合物或制剂将含有一定量的足以在所治疗的受试者中获得所需的状态的二聚化剂。

[0868] 药学上可接受的赋形剂(诸如媒介物、佐剂、载体或稀释剂)对公众而言是易于得到的。此外，药学上可接受的辅助物质(诸如pH调节剂和缓冲剂、张力调节剂、稳定剂、润湿剂等等)对公众而言是易于得到的。

[0869] 对于口服制剂，本发明化合物可以单独使用或与适当的添加剂组合使用以制成片剂、粉剂、颗粒剂或胶囊，例如与常规的添加剂(诸如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或马铃薯淀粉)组合使用；与粘合剂(诸如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶)组合使用；与崩解剂(诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠)组合使用；与润滑剂(诸如滑石粉或硬脂酸镁)组合使用；以及(如果需要)与稀释剂、缓冲剂、润湿剂、防腐剂和调味剂组合使用。

[0870] 二聚化剂可通过以下配制成用于注射的制剂：将它们溶解、混悬或乳化于水性或非水性溶剂(诸如植物油或其他类似油、合成脂族酸甘油酯、高级脂族酸的酯或丙二醇)中；并且(如果需要)与常规添加剂(诸如增溶剂、等张剂、混悬剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂一起。

[0871] 包含二聚化剂的药物组合物通过将具有所需纯度的二聚化剂与任选的生理上可接受的载体、赋形剂、稳定剂、表面活性剂、缓冲剂和/或张力剂混合来制备。可接受的载体、赋形剂和/或稳定剂在所使用的剂量和浓度下对接受者无毒性，并且包括缓冲剂，诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸、谷胱甘肽、半胱氨酸、甲硫氨酸和柠檬酸；防腐剂(诸如乙醇、苯甲醇、苯酚、间甲酚、对氯间甲酚、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯、苯扎氯铵或其组合)；氨基酸，诸如精氨酸、甘氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、组氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、甲硫氨酸、丝氨酸、脯氨酸及其组合；单糖、双糖以及其他碳水化合物；低分子量(少于约10个残基)多肽；蛋白质，诸如明胶或血清白蛋白；螯合剂，诸如EDTA；糖，诸如海藻糖、蔗糖、乳糖、葡萄糖、甘露糖、麦芽糖、半乳糖、果糖、山梨糖、棉子糖、葡糖胺、N-甲基葡糖胺、半乳糖胺和神经氨酸；和/或非离子型表面活性剂，诸如吐温、Brij Pluronics、Triton-X或聚乙二醇(PEG)。

[0872] 药物组合物可呈液体形式、冻干形式或由冻干形式重构的液体形式，其中所述冻干制剂在施用前用无菌溶液重构。用于重构冻干组合物的标准程序是加回一定体积的纯水(通常相当于冻干过程中去除的体积)；然而包含抗菌剂的溶液可用于生产用于肠胃外施用的药物组合物；还参见Chen(1992)Drug Dev Ind Pharm 18,1311-54。

[0873] 如本文所用，术语“单位剂型”是指适合作为用于人和动物受试者的单一剂量的物理离散单元，各单元含有预定量的二聚化剂以及药学上可接受的稀释剂、载体或媒介物，所述预定量以足以产生所需效果的量进行计算。给定二聚化剂的规格可取决于所用特定二聚化剂和待实现的效果以及在宿主中与各二聚化剂相关联的药效动力学。

[0874] 在一些实施方案中，二聚化剂被配制成控制释放制剂。可使用本领域熟知的方法制备持续释放制剂。持续释放制品的合适实例包括含有二聚化剂的固体疏水性聚合物的半透性基质，其中所述基质呈成型制品的形式，例如膜或微胶囊。持续释放基质的实例包括聚酯、L-谷氨酸和L-谷氨酸乙酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、水凝胶、聚交酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。可通过使用适当的添加剂、通过控制水分含量以及通过开发指定的聚合物基质组合物来防止生物活性的可能损耗。

[0875] 剂量

[0876] 主治医师或其他合格的医务人员可以基于各种临床因素来确定合适的剂量。如医学领域中熟知的，用于任何一个患者的剂量取决于许多因素，其包括患者的大小、体表面积、年龄、待施用的具体二聚化剂、患者性别、施用时间和途径、一般健康状况以及目前正在施用的其他药物。二聚化剂可以每剂量1ng/kg体重与20mg/kg体重之间，例如0.1mg/kg体重与10mg/kg体重之间，例如0.5mg/kg体重与5mg/kg体重之间的量来施用；然而，尤其是考虑到上面提及的因素，可以设想低于或高于此示例性范围的剂量。如果方案是连续输注，那么其也可以在每分钟每千克体重1μg至10mg的范围内。

[0877] 技术人员将容易地了解，剂量水平可以随着指定二聚化剂、症状的严重程度和受试者对副作用的敏感性而变化。给定化合物的优选剂量可由本领域的技术人员通过多种方式很容易地确定。

[0878] 施用途径

[0879] 使用任何适用于药物递送的可用方法和途径(包括体内和离体方法以及全身性和局部施用途径)向个体施用二聚化剂。

[0880] 常规的和药学上可接受的施用途径包括瘤内、瘤周、肌肉内、气管内、颅内、皮下、皮内、局部应用、静脉内、动脉内、直肠、鼻腔、口腔以及其他肠内和肠胃外施用途径。施用途径可根据二聚化剂和/或所需的效果进行组合(如果需要)或调整。二聚化剂可以以单一剂量或多剂量施用。在一些实施方案中，二聚化剂通过口服施用。在一些实施方案中，二聚化剂通过吸入途径施用。在一些实施方案中，二聚化剂鼻内施用。在一些实施方案中，二聚化剂局部施用。在一些实施方案中，二聚化剂瘤内施用。在一些实施方案中，二聚化剂瘤周施用。在一些实施方案中，二聚化剂颅内施用。在一些实施方案中，二聚化剂静脉内施用。

[0881] 可以使用任何可用的适用于递送常规药物的常规方法和途径(全身性或局部途径)向宿主施用药剂。一般来讲，本发明涵盖的施用途径包括但不必要限于肠内、肠胃外或吸入途径。

[0882] 除了吸入施用之外，肠胃外施用途径包括但不必要限于局部、透皮、皮下、肌内、眶内、囊内、脊柱内、胸骨内、瘤内、瘤周和静脉内途径，即除了通过消化道的任何施用途径。进行肠胃外施用以实现二聚化剂的全身性或局部递送。当需要全身性递送时，施用通常涉及药物制剂的侵入性或全身性吸收的局部或粘膜施用。

[0883] 二聚化剂也可以通过肠内施用递送给受试者。肠内施用途径包括但不必要限于口

服和直肠(例如使用栓剂)递送。

[0884] 治疗意指至少改善与折磨宿主的病理病状相关联的症状,其中使用广义的改善来指代至少降低与所治疗的病理病状(诸如癌症)相关联的参数(例如,症状)的量值。因此,治疗还包括以下情形,其中所述病理病状或至少与其相关的症状被完全抑制(例如防止发生)或停止(例如终止),使得宿主不再经受所述病理病状或至少表征所述病理病状的症状。

[0885] 在一些实施方案中,二聚化剂通过注射和/或递送施用,例如施用于脑动脉中的部位或直接施用至脑组织。二聚化剂也可以直接施用于靶部位,例如通过直接注射、通过植入药物递送装置(诸如渗透泵或缓慢释放颗粒)、通过生物射弹递送至靶部位等。

[0886] 本公开的非限制性方面的实例

[0887] 上文所述的本发明主题的方面(包括实施方案)可以单独有益或与一个或多个其他方面或实施方案组合地有益。在不限制前述描述的情况下,在下文提供编号1-45的本公开的某些非限制性方面。对本领域技术人员在阅读本公开后将显而易见的是,每个单独编号的方面都可与之前或以下单独编号的方面中的任一个一起使用或组合使用。这旨在为所有此类方面的组合提供支持,并且不限于下文明确提供的方面的组合:

[0888] 1.一种异二聚体的有条件活性的多肽,其包含:a)第一嵌合多肽,其包含二聚化对的第一成员和第一异源多肽;和b)第二嵌合多肽,其包含二聚化对的第二成员和第二异源多肽,其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD),并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子,或其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子,并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD;并且其中所述第一嵌合多肽和所述第二嵌合多肽在诱导所述LBD与所述共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。

[0889] 2.如方面1所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中:a)第一异源多肽是T细胞受体(TCR)α链;并且b)第二异源多肽是TCRβ链。

[0890] 3.如方面1所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中:a)第一异源多肽是嵌合抗原受体(CAR)异二聚体的第一多肽;并且b)第二异源多肽是CAR异二聚体的第二多肽。

[0891] 4.如方面1所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中:a)第一异源多肽是RNA引导的核酸内切酶的N末端部分;并且b)第二异源多肽是所述RNA引导的核酸内切酶的C末端部分,其中由诱导LBD与共调节因子的结合的二聚化剂介导的第一嵌合多肽和第二嵌合多肽的二聚化恢复所述RNA引导的核酸内切酶的酶促功能。

[0892] 5.如方面4所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中所述RNA引导的核酸内切酶是2类CRISPR/Cas核酸内切酶。

[0893] 6.如方面5所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中所述2类CRISPR/Cas核酸内切酶是II型CRISPR/Cas蛋白、V型CRISPR/Cas蛋白或VI型CRISPR/Cas蛋白。

[0894] 7.如方面1所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中:a)第一异源多肽是酶的N末端部分;并且b)第二异源多肽是所述酶的C末端部分,其中第一嵌合多肽和第二嵌合多肽的二聚化恢复所述酶的酶促活性。

[0895] 8.如方面7所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中所述酶是激酶、蛋白酶、磷酸酶或半胱天冬酶。

[0896] 9.如方面1所述的异二聚体的有条件活性的多肽,其中所述第一多肽和第二多肽

在通过二聚化剂介导的二聚化后接近时表现出活性，但不单个地表现出活性。

[0897] 10.如方面1所述的异二聚体的有条件活性的多肽，其中：a)第一异源多肽是抗原受体的N末端部分；并且b)第二异源多肽是所述抗原受体的C末端部分，其中第一嵌合多肽和第二嵌合多肽的二聚化恢复所述抗原受体的信号传导活性。

[0898] 11.如方面1所述的异二聚体的有条件活性的多肽，其中：a)第一异源多肽是受体的N末端部分；并且b)第二异源多肽是所述抗原受体的C末端部分，其中由二聚化剂介导的第一嵌合多肽和第二嵌合多肽的二聚化恢复所述受体的信号传导活性。

[0899] 12.如方面1-11中任一项所述的异二聚体的有条件活性的多肽，其中所述二聚化对的核激素结合成员的LBD是选自以下的核激素受体的LBD：雌激素受体、蜕皮激素受体、PPARγ受体、糖皮质激素受体、雄激素受体、甲状腺激素受体、盐皮质激素受体、孕酮受体、维生素D受体、PPARβ受体、PPARα受体、孕烷X受体、肝X受体、法尼醇X受体、类视黄醇X受体、RAR相关孤儿受体和视黄酸受体。

[0900] 13.如方面1-12中任一项所述的异二聚体的有条件活性的多肽，其中所述核激素受体的共调节因子选自SRC1、GRIP1、AIB1、PGC1a、PGC1b、PRC、TRAP220、ASC2、CBP、P300、CIA、ARA70、TIF1、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、N-CoR、SMRT、RIP140和PRIC285。

[0901] 14.如方面1-12中任一项所述的异二聚体的有条件活性的多肽，其中所述核激素受体的共调节因子选自：

[0902]
a) SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1);

b) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2);

c) SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3);

d) SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4);

e) PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5);

f) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6);

g) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7);

h) NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8);

i) NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9);

j) NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10);

k) TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11);

l) CoRNR 盒 : DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12);

m) αβV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13);

n) TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14);

o) EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15);

p) TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16);

q) EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17);

r) SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18);

s) SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19);

t) SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20);

u) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21);

v) SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22);

w) SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23);;

[0903] x) SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24);

y) GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25);

z) GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26);

aa) GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27);

bb) AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28);

cc) AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29);

dd) AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30);

ee) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31);

ff) PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32);

gg) PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33);

hh) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34);

ii) TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35);

jj) ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36);

kk) ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37);

ll) CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38);

mm) CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39);

nn) P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40);

oo) CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41);

pp) ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42);

qq) ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43);

rr) TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44);

ss) NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45);

tt) SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46);

uu) Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47);

vv) ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48);

ww) Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49);

xx) LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50);

yy) CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51);

zz) CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52);

aaa) CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53);

bbb) CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54);

[0904] ccc) RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55);

ddd) RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56);

eee) RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57);

fff) RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58);

ggg) RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59);

hhh) RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60);

iii) RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61);

jjj) RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62);

kkk) RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63);

lll) RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64);

mmm) PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65);

nnn) PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66);

ooo) PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67);

ppp) PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68); 和

qqq) PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)。

[0905] 15.一种异二聚体的有条件活性的受体,其包含:a)第一嵌合多肽,其包含:i)特异性结合对的第一成员;ii)第一调节结构域;iii)二聚化对的第一成员;和iv)插置于特异性结合对的第一成员与第一调节结构域之间的跨膜结构域;和b)第二嵌合多肽,其包含:i)跨膜结构域;ii)第二调节结构域;iii)二聚化对的第二成员;和iv)细胞内信号传导结构域;或者包含:a)第一嵌合多肽,其包含:i)特异性结合对的第一成员;ii)调节结构域;iii)二聚化对的第一成员;iv)插置于特异性结合对的第一成员和调节结构域之间的跨膜结构域;和b)第二嵌合多肽,其包含:i)二聚化对的第二成员;和ii)细胞内信号传导结构域,其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD),并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子,或者其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子,并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD,其中所述第一

嵌合多肽和所述第二嵌合多肽在诱导所述LBD与所述共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。

[0906] 16.如方面15所述的异二聚体的有条件活性的受体，其中所述第一多肽包含插置于特异性结合对的第一成员与跨膜结构域之间的铰链区。

[0907] 17.如方面15所述的异二聚体的有条件活性的受体，其中所述特异性结合对的第一成员是抗体或抗体片段、配体、受体或基于非抗体的识别支架。

[0908] 18.如方面17所述的异二聚体的有条件活性的受体，其中所述铰链区是免疫球蛋白IgG铰链区或衍生自CD8的铰链。

[0909] 19.如方面15所述的异二聚体的有条件活性的受体，其中所述第一调节结构域和第二调节结构域选自4-1BB(CD137)、CD28、ICOS、BTLA、OX-40、CD27、CD30、GITR、HVEM、DAP10、DAP12和CD28。

[0910] 20.如方面15所述的异二聚体的有条件活性的受体，其中所述细胞内信号传导结构域选自ZAP70和CD3-ζ。

[0911] 21.如方面15所述的异二聚体的有条件活性的受体，其中所述细胞内信号传导结构域包含免疫受体酪氨酸基活化基序(ITAM)。

[0912] 22.如方面15-21中任一项所述的异二聚体的有条件活性的受体，其中所述二聚化对的核激素结合成员的LBD是选自以下的核激素受体的LBD：雌激素受体、蜕皮激素受体、PPARγ受体、糖皮质激素受体、雄激素受体、甲状腺激素受体、盐皮质激素受体、孕酮受体、维生素D受体、PPARβ受体、PPARα受体、孕烷X受体、肝X受体、法尼醇X受体、类视黄醇X受体、RAR相关孤儿受体和视黄酸受体。

[0913] 23.如方面15-22中任一项所述的异二聚体的有条件活性的受体，其中所述核激素受体的共调节因子选自SRC1、GRIP1、AIB1、PGC1a、PGC1b、PRC、TRAP220、ASC2、CBP、P300、CIA、ARA70、TIF1、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、N-CoR、SMRT、RIP140和PRIC285。

[0914] 24.如方面15-22中任一项所述的异二聚体的有条件活性的受体，其中所述核激素受体的共调节因子选自：

a) SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1);

b) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2);

c) SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3);

d) SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4);

e) PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5);

f) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6);

g) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7);

h) NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8);

i) NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9);

j) NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10);

k) TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11);

l) CoRNR 盒 : DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12);

m) αβV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13);

n) TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14);

o) EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15);

[0915] p) TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16);

q) EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17);

r) SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18);

s) SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19);

t) SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20);

u) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21);

v) SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22);

w) SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23);;

x) SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24);

y) GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25);

z) GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26);

aa) GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27);

bb) AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28);

cc) AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29);

dd) AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30);

ee) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31);

ff) PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32);

gg) PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33);

hh) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34);

ii) TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35);

jj) ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36);

kk) ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37);

ll) CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38);

mm) CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39);

nn) P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40);

oo) CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41);

pp) ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42);

qq) ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43);

rr) TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44);

ss) NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45);

tt) SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46);

uu) Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47);

vv) ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48);

[0916] ww) Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49);

xx) LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50);

yy) CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51);

zz) CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52);

aaa) CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53);

bbb) CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54);

ccc) RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55);

ddd) RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56);

eee) RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57);

fff) RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58);

ggg) RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59);

hhh) RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60);

iii) RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61);

jjj) RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62);

kkk) RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63);

lll) RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64);

mmm) PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65);

[0917] nnn) PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66);

ooo) PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67);

ppp) PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68); 和

qqq) PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)。

[0918] 25.如方面18所述的异二聚体的有条件活性的受体,其中:i)第一调节结构域和第二调节结构域衍生自4-1BB;ii)二聚化对的第一成员和第二成员是PPARγ和SRC3;并且ii)信号传导结构域包含ITAM。

[0919] 26.如方面15所述的异二聚体的有条件活性的受体,其中所述特异性结合对的第一成员是单链Fv。

[0920] 27.如方面15所述的异二聚体的有条件活性的受体,其中所述特异性结合对的第一成员结合存在于细胞上、固体表面或脂质双层上的表位。

[0921] 28.如方面27所述的异二聚体的有条件活性的受体,其中所述细胞为癌细胞。

[0922] 29.如方面15所述的异二聚体的有条件活性的受体,其中所述细胞内信号传导结构域是细胞内抑制性结构域。

[0923] 30.如方面29所述的异二聚体的有条件活性的受体,其中所述细胞内抑制性结构域衍生自选自由以下组成的组的蛋白质:PD-1、CTLA4、HPK1、SHP1、SHP2、Sts1和Csk。

[0924] 31.一种异二聚体的条件阻遏的合成免疫细胞受体(ICR),其包含:合成刺激性ICR,其包含与所述合成刺激性ICR连接的二聚化对的第一成员;和合成ICR阻遏因子,其包含与细胞内抑制性结构域连接的二聚化对的第二成员,其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD),并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子,或其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子,并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD,其中所述合成刺激性ICR和所述合成ICR阻遏因子在诱导所述LBD与所述共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。

[0925] 32.如方面31所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述合成刺激性ICR包含细胞内共刺激结构域。

[0926] 33.如方面32所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述细胞内共刺激结构域选自由以下组成的组:4-1BB(CD137)、CD28、ICOS、OX-40、BTLA、CD27、CD30、GITR和HVEM。

[0927] 34.如方面31-33中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述二聚化对的第一成员在细胞内与合成刺激性ICR连接,并且二聚化对的第二成员在细胞内与细胞内抑制性结构域连接。

[0928] 35.如方面31-34中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述合成ICR阻遏因子还包含跨膜结构域。

[0929] 36.如方面35所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述二聚化对的第二成员在细胞内与跨膜结构域连接。

[0930] 37.如方面35所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述二聚化对的第二成员在细胞外并且通过跨膜结构域与细胞内抑制性结构域连接。

[0931] 38.如方面31-37中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述刺激性ICR结合可溶性抗原。

[0932] 39.如方面31-38中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述刺激性ICR结合细胞表面抗原。

[0933] 40.如方面31-39中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述细胞内抑制性结构域是衍生自选自由以下组成的组的蛋白质的抑制性结构域:PD-1、CTLA4、HPK1、SHP1、SHP2、Sts1和Csk。

[0934] 41.如方面31-40中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述合成刺激性ICR包含选自由以下组成的组的细胞内信号传导结构域:CD3-ζ信号传导结构域、ZAP70信号传导结构域和免疫受体酪氨酸基活化基序(ITAM)。

[0935] 42.如方面31-41中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述二聚化对的核激素结合成员的LBD是选自以下的核激素受体的LBD:雌激素受体、蜕皮激素受体、PPARγ受体、糖皮质激素受体、雄激素受体、甲状腺激素受体、盐皮质激素受体、孕酮受体、维生素D受体、PPARβ受体、PPARα受体、孕烷X受体、肝X受体、法尼醇X受体、类视黄醇X受体、RAR相关孤儿受体和视黄酸受体。

[0936] 43.如方面41-42中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述核激素受体的共调节因子选自SRC1、GRIP1、AIB1、PGC1a、PGC1b、PRC、TRAP220、ASC2、CBP、P300、CIA、ARA70、TIF1、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、N-CoR、SMRT、RIP140和PRIC285。

[0937] 44.如方面41-42中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述核激素受体的共调节因子选自:

[0938] a) SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1);

b) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2);

c) SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3);

d) SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4);

e) PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5);

f) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6);

g) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7);

h) NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8);

i) NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9);

j) NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10);

k) TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11);

l) CoRNR 盒 : DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12);

m) αβV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13);

n) TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14);

o) EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15);

p) TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16);

q) EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17);

r) SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18);

[0939] s) SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19);

t) SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20);

u) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21);

v) SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22);

w) SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23);;

x) SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24);

y) GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25);

z) GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26);

aa) GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27);

bb) AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28);

cc) AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29);

dd) AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30);

ee) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31);

ff) PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32);

gg) PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33);

hh) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34);

ii) TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35);

jj) ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36);

kk) ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37);

ll) CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38);

mm) CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39);

nn) P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40);

oo) CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41);

pp) ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42);

qq) ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43);

rr) TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44);

ss) NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45);

tt) SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46);

uu) Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47);

vv) ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48);

ww) Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49);

xx) LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50);

yy) CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51);

zz) CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52);

[0940] aaa) CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53);

bbb) CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54);

ccc) RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55);

ddd) RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56);

eee) RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57);

fff) RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58);

ggg) RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59);

hhh) RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60);

iii) RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61);

jjj) RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62);

kkk) RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63);

lll) RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64);

mmm) PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65);

nnn) PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66);

ooo) PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67);

ppp) PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68); 和

qqq) PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)。

[0941] 45.如方面31-44中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述合成刺激性ICR是合成的嵌合抗原受体(CAR)或其部分。

[0942] 46.如方面31-45中任一项所述的条件阻遏的合成ICR,其中所述合成刺激性ICR是合成的T细胞受体(TCR)或其部分。

[0943] 47.一种异二聚体的条件阻遏的合成嵌合抗原受体(CAR),其包含:a)合成刺激性

CAR,其包含:i)细胞外识别结构域;ii)与细胞外识别结构域连接的跨膜结构域;iii)与跨膜结构域连接的二聚化对的第一成员;和iv)细胞内刺激结构域;以及b)合成CAR阻遏因子,其包含:i)二聚化对的第二成员;和ii)与二聚化对的第二成员连接的细胞内抑制性结构域,其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD),并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子,或其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子,并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD;并且其中所述合成刺激性CAR和所述合成CAR阻遏因子在诱导所述LBD与所述共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。

[0944] 48.如方面47所述的异二聚体的条件阻遏的合成CAR,其中所述合成CAR阻遏因子还包含与二聚化对的第二成员、细胞内抑制性结构域或二者连接的跨膜结构域。

[0945] 49.一种异二聚体的条件阻遏的合成T细胞受体(TCR),其包含:a)合成刺激性TCR,其包含:i)跨膜结构域;ii)与跨膜结构域连接的二聚化对的第一成员;iii)包含至少一个TCRα或β链的经工程化的TCR多肽;其中所述至少一个TCRα或β链与所述跨膜结构域或所述二聚化对的第一成员连接;以及b)合成TCR阻遏因子,其包含:i)二聚化对的第二成员;和ii)与二聚化对的第二成员连接的细胞内抑制性结构域,其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD),并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子,或其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子,并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD;并且其中所述合成刺激性TCR和所述合成TCR阻遏因子在诱导所述LBD与所述共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。

[0946] 50.如方面49所述的异二聚体的条件阻遏的合成TCR,其中所述合成TCR阻遏因子还包含与二聚化对的第二成员、细胞内抑制性结构域或二者连接的跨膜结构域。

[0947] 51.如方面49或50所述的异二聚体的条件阻遏的合成TCR,其中所述经工程化的TCR多肽还包含TCRγ链。

[0948] 52.一种异二聚体的有条件活性的嵌合抗原受体(CAR),其包含:a)第一多肽,其包含:i)特异性结合对的第一成员;ii)第一调节结构域;iii)二聚化对的第一成员;和iv)插置于特异性结合对的第一成员与第一调节结构域之间的跨膜结构域;和b)第二多肽,其包含:i)跨膜结构域;ii)第二调节结构域;iii)二聚化对的第二成员;和iv)细胞内信号传导结构域;或者包含:a)第一多肽,其包含:i)特异性结合对的第一成员;ii)调节结构域;iii)二聚化对的第一成员;iv)插置于特异性结合对的第一成员和调节结构域之间的跨膜结构域;和b)第二多肽,其包含:i)二聚化对的第二成员;和ii)细胞内信号传导结构域,其中所述二聚化对的第一成员包含核激素受体的配体结合结构域(LBD),并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的共调节因子,或者其中所述二聚化对的第一成员是核激素受体的共调节因子,并且所述二聚化对的第二成员包含所述核激素受体的LBD,其中所述第一多肽和所述第二多肽在诱导所述LBD与所述共调节因子结合的二聚化剂的存在下进行二聚化。

[0949] 53.如方面52所述的异二聚体的有条件活性的CAR,其中所述第一多肽包含插置于特异性结合对的第一成员与跨膜结构域之间的铰链区。

[0950] 54.如方面52所述的异二聚体的有条件活性的CAR,其中所述特异性结合对的第一成员是抗体或抗体片段、配体或受体。

[0951] 55.如方面53所述的异二聚体的有条件活性的CAR,其中所述铰链区是免疫球蛋白IgG铰链区或衍生自CD8的铰链。

[0952] 56.如方面52所述的异二聚体的有条件活性的CAR,其中所述第一调节结构域和第二调节结构域选自4-1BB(CD137)、CD28、ICOS、BTLA、OX-40、CD27、CD30、GITR、HVEM、DAP10、DAP12和CD28。

[0953] 57.如方面52所述的异二聚体的有条件活性的CAR,其中所述细胞内信号传导结构域选自ZAP70和CD3-ζ。

[0954] 58.如方面52所述的异二聚体的有条件活性的CAR,其中所述细胞内信号传导结构域包含免疫受体酪氨酸基活化基序(ITAM)。

[0955] 59.如方面52-58中任一项所述的异二聚体的有条件活性的CAR,其中所述二聚化对的核激素结合成员的LBD是选自以下的核激素受体的LBD:雌激素受体、蜕皮激素受体、PPARγ受体、糖皮质激素受体、雄激素受体、甲状腺激素受体、盐皮质激素受体、孕酮受体、维生素D受体、PPARβ受体、PPARα受体、孕烷X受体、肝X受体、法尼醇X受体、类视黄醇X受体、RAR相关孤儿受体和视黄酸受体。

[0956] 60.如方面52-59中任一项所述的异二聚体的有条件活性的CAR,其中所述核激素受体的共调节因子选自SRC1、GRIP1、AIB1、PGC1a、PGC1b、PRC、TRAP220、ASC2、CBP、P300、CIA、ARA70、TIF1、NSD1、SMAP、Tip60、ERAP140、Nix1、LCoR、N-CoR、SMRT、RIP140和PRIC285。

[0957] 61.如方面52-59中任一项所述的异二聚体的有条件活性的CAR,其中所述核激素受体的共调节因子选自:

a) SRC1: CPSSHSSLTERHKILHRLLQEGSPS (SEQ ID NO:1);

b) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:2);

c) SRC3-1: ESKGHKKLLQLLTCSSDDR (SEQ ID NO:3);

d) SRC3: PKKENNALLRYLLDRDDPSDV (SEQ ID NO:4);

e) PGC-1: AEEPSLLKKLLLAPANT (SEQ ID NO:5);

f) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:6);

g) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:7);

h) NCoR (2051–2075): GHSFADPASNLGLEDIIRKALMGSF (SEQ ID NO:8);

i) NR0B1: PRQGSILYSMLTSAKQT (SEQ ID NO:9);

j) NRIP1: AANNSLLLHLLKSQTIP (SEQ ID NO:10);

[0958] k) TIF2: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:11);

l) CoRNR 盒 : DAFQLRQLILRGLQDD (SEQ ID NO:12);

m) αβV: SPGSREWFKDMLS (SEQ ID NO:13);

n) TRAP220-2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:14);

o) EA2: SSKGVLWRMLAEPVSR (SEQ ID NO:15);

p) TA1: SRTLQLDWGTLYWSR (SEQ ID NO:16);

q) EAB1: SSNHQSSRLIELLSR (SEQ ID NO:17);

r) SRC2: LKEKHKILHRLLQDSSSPV (SEQ ID NO:18);

s) SRC1-3: QAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:19);

t) SRC1–1: KYSQTSHKLVQLLTTTAEQQL (SEQ ID NO:20);

u) SRC1–2: SLTARHKILHRLLQEGSPSDI (SEQ ID NO:21);

v) SRC1–3: KESKDHQLLRYLLDKDEKDLR (SEQ ID NO:22);

w) SRC1–4a: PQAQQKSLLQQLLTE (SEQ ID NO:23);;

x) SRC1–4b: PQAQQKSLRQQLLTE (SEQ ID NO:24);

y) GRIP1–1: HDSKGQTKLLQLLTTKSDQME (SEQ ID NO:25);

z) GRIP1–2: SLKEKHKILHRLLQDSSSPVD (SEQ ID NO:26);

aa) GRIP1–3: PKKKENALLRYLLDKDDTKDI (SEQ ID NO:27);

bb) AIB1–1: LESKGHKKLLQLLTCSSDDRG (SEQ ID NO:28);

cc) AIB1–2: LLQEKHRILHKLLQNGNSPAE (SEQ ID NO:29);

dd) AIB1–3: KKKENNALLRYLLDRDDPSDA (SEQ ID NO:30);

ee) PGC1a: QEAEEPSLLKKLLLAPANTQL (SEQ ID NO:31);

ff) PGC1b: PEVDELSLLQKLLLATSYPTS (SEQ ID NO:32);

gg) PRC: VSPREGSSLHKLLTLSRTPPE (SEQ ID NO:33);

hh) TRAP220–1: SKVSQNPILTSLLQITGNGGS (SEQ ID NO:34);

ii) TRAP220–2: GNTKNHPMLMNLLKDNPAQDF (SEQ ID NO:35);

jj) ASC2–1: DVTLTSPLLVNLLQSDISAGH (SEQ ID NO:36);

kk) ASC2–2: AMREAPTSLSQLLDNSGAPNV (SEQ ID NO:37);

ll) CBP-1: DAASKHKQLSELLRGGSGSSI (SEQ ID NO:38);

[0959] mm) CBP-2: KRKLIQQQLVLLLHAHKCQRR (SEQ ID NO:39);

nn) P300: DAASKHKQLSELLRSGSSPNL (SEQ ID NO:40);

oo) CIA: GHPPAIQSLINLLADNRYLTA (SEQ ID NO:41);

pp) ARA70–1: TLQQQAQQLYSLLGQFNCLTH (SEQ ID NO:42);

qq) ARA70–2: GSRETSEKFKLLFQSYNVNDW (SEQ ID NO:43);

rr) TIF1: NANYPRSILTSLLLNSSQSST (SEQ ID NO:44);

ss) NSD1: IPIEPDYKFSTLLMMLKDMHD (SEQ ID NO:45);

tt) SMAP: ATPPPSPLLSELLKKGSLLPT (SEQ ID NO:46);

uu) Tip60: VDGHERAMLKRLLRIDSKCLH (SEQ ID NO:47);

vv) ERAP140: HEDLDKVKLIEYYLTKNKEGP (SEQ ID NO:48);

ww) Nix1: ESPEFCLGLQTLLSLKCCIDL (SEQ ID NO:49);

xx) LCoR: AATTQNPVLSKLLMADQDSPL (SEQ ID NO:50);

yy) CoRNR1 (N-CoR): MGQVPRTHRLITLADHICQIITQDFARNQV (SEQ ID NO:51);

zz) CoRNR2 (N-CoR): NLGLEDIIRKALMG (SEQ ID NO:52);

aaa) CoRNR1 (SMRT): APGVKGHQRVVTLAQHISEVITQDTYRHHPQQLSAPLPAP (SEQ ID NO:53);

bbb) CoRNR2 (SMRT): NMGLEAIIRKALMG (SEQ ID NO:54);

ccc) RIP140-C: RLTKTNPILYYMLQKGGNSVA (SEQ ID NO:55);

[0960] ddd) RIP140-1: QDSIVLTYLEGLLMHQAAGGS (SEQ ID NO:56);

eee) RIP140-2: KGKQDSTLLASLLQSFSSRLQ (SEQ ID NO:57);

fff) RIP140-3: CYGVASSHLKTLLKKSKVKDQ (SEQ ID NO:58);

ggg) RIP140-4: KPSVACSQLALLLSSEAHLQQ (SEQ ID NO:59);

hhh) RIP140-5: KQAANNSLLLHLLKSQTIPKP (SEQ ID NO:60);

iii) RIP140-6: NSHQKVTLLQLLLGHKNEENV (SEQ ID NO:61);

jjj) RIP140-7: NLLERRTVLQLLLGNPTKGRV (SEQ ID NO:62);

kkk) RIP140-8: FSFSKNGLLSRLLRQNQDSYL (SEQ ID NO:63);

lll) RIP140-9: RESKSFNVLKQLLLSENCVRD (SEQ ID NO:64);

mmm) PRIC285-1: ELNADDAILRELLDESQKVMV (SEQ ID NO:65);

nnn) PRIC285-2: YENLPPAALRKLLRAEPERYR (SEQ ID NO:66);

ooo) PRIC285-3: MAFAGDEVLVQLLSGDKAPEG (SEQ ID NO:67);

ppp) PRIC285-4: SCCYLCIRLEGLLAPTASPRP (SEQ ID NO:68);和

qqq) PRIC285-5: PSNKSVDVLAGLLLRRMELKP (SEQ ID NO:69)。

[0961] 63.如方面52-62中任一项所述的异二聚体的有条件活性的CAR,其中所述特异性结合对的第一成员是单链Fv。

[0962] 64.如方面52-63中任一项所述的异二聚体的有条件活性的CAR,其中所述特异性结合对的第一成员结合存在于细胞上、固体表面或脂质双层上的表位。

[0963] 65.如方面64所述的异二聚体的有条件活性的CAR,其中所述细胞为癌细胞。

[0964] 66.一种哺乳动物细胞,其经遗传修饰以产生方面1-65中任一项所述的异二聚体的有条件活性的多肽或受体。

[0965] 67.如方面66所述的细胞,其中所述细胞是干细胞、祖细胞或者衍生自干细胞或祖细胞的细胞。

[0966] 68.如方面66所述的细胞,其中所述细胞是T淋巴细胞或NK细胞。

[0967] 69.一种核酸,其包含编码方面1-65中任一项所述的异二聚体的有条件活性的受体或多肽的核苷酸序列。

[0968] 70.如方面69所述的核酸,其中所述核苷酸序列可操作地连接至启动子。

[0969] 71.如方面69所述的核酸,其中所述启动子为诱导型启动子。

[0970] 72.如方面69所述的核酸,其中所述启动子为细胞型特异性启动子或组织特异性启动子。

[0971] 73.如方面72所述的核酸,其中所述启动子为T淋巴细胞特异性启动子或NK细胞特异性启动子。

[0972] 74.如方面69-73中任一项所述的核酸,其中所述核酸是体外转录的RNA。

[0973] 75.一种重组表达载体,其包含方面69-74中任一项所述的核酸。

[0974] 76.一种调节真核细胞活性的方法,所述方法包括:a)在真核细胞中表达方面1-65中任一项所述的异二聚体的有条件活性的多肽或受体;和b)使细胞与配体接触。

[0975] 77.一种调节T淋巴细胞活性的方法,所述方法包括使T淋巴细胞与二聚化剂和特异性结合对的第二成员接触,其中所述T淋巴细胞经遗传修饰以产生方面15-65中任一项所述的异二聚体的有条件活性的受体,并且其中在二聚化剂和特异性结合对的第二成员的存在下,异二聚体的有条件活性的受体二聚化并调节T淋巴细胞的活性,从而产生调节的T淋巴细胞。

[0976] 78.如方面77所述的方法,其中所述特异性结合对的第二成员是抗原。

[0977] 79.如方面77所述的方法,其中所述接触发生在体内。

[0978] 80.如方面77所述的方法,其中所述T淋巴细胞被活化,从而产生活化的T淋巴细胞。

[0979] 81.如方面80所述的方法,其中所述活化的T淋巴细胞介导靶细胞的杀伤。

[0980] 82.如方面80所述的方法,其中所述活化的T淋巴细胞产生IL-2和/或IFN-γ。

[0981] 83.如方面81所述的方法,其中所述靶细胞是癌细胞。

[0982] 84.一种制造方面66-68中任一项所述的细胞的方法,所述方法包括用表达载体遗传修饰哺乳动物细胞,所述表达载体包含编码方面1-65中任一项所述的异二聚体的有条件活性的受体或多肽的核苷酸序列,或者用RNA遗传修饰哺乳动物细胞,所述RNA包含编码方面1-65中任一项所述的异二聚体的有条件活性的受体或多肽的核苷酸序列。

[0983] 85.如方面84所述的方法,其中所述遗传修饰是离体进行的。

[0984] 86.如方面84所述的方法,其中所述细胞是T淋巴细胞、干细胞、NK细胞、祖细胞、衍生自干细胞的细胞或衍生自祖细胞的细胞。

[0985] 87.一种治疗个体中的癌症的方法,所述方法包括:i)用表达载体对从个体获得的T淋巴细胞进行遗传修饰,所述表达载体包含编码方面49-65中任一项所述的异二聚体的有条件活性的嵌合抗原受体(CAR)的核苷酸序列,其中所述异二聚体的有条件活性的CAR的抗原结合结构域对个体癌细胞上的表位是特异性的,并且其中所述遗传修饰是离体进行的;ii)将遗传修饰的T淋巴细胞引入个体;和iii)向个体施用有效量的二聚化剂,其中所述二聚化剂诱导异二聚体的有条件活性的受体的二聚化,其中所述二聚化提供遗传修饰的T淋巴细胞的活化和癌细胞的杀伤,从而治疗癌症。

[0986] 88.如方面87所述的方法,其中所述二聚化剂是核激素,其结合核激素受体的LBD和共调节因子。

[0987] 89.一种调节宿主细胞活性的方法,所述方法包括使宿主细胞与二聚化剂和特异性结合对的第二成员接触,其中所述T淋巴细胞经遗传修饰以产生方面49-65中任一项所述的异二聚体的有条件活性的受体,并且其中在二聚化剂和特异性结合对的第二成员的存在下,异二聚体的有条件活性的受体二聚化并调节宿主细胞的至少一种活性。

[0988] 90.如方面89所述的方法,其中所述活性是增殖、细胞存活、细胞凋亡、基因表达或免疫活化。

[0989] 91.如方面89所述的方法,其中所述特异性结合对的第二成员是抗原。

实施例

[0990] 提出以下实施例以便向本领域的普通技术人员提供如何制造和使用本发明的完全公开和描述,并且并非旨在限制本发明人看待其发明的范围,也非旨在表示下文的实验

是执行的全部或仅有的实验。已经努力确保相对于所用数字(例如量、温度等)的精确性,但一些实验误差和偏差应加以考虑。除非另外指示,否则份为重量份,分子量为重均分子量,温度以摄氏度计,并且压力在大气压下或接近大气压。可使用标准缩写,例如,bp,碱基对;kb,千碱基;pl,皮升;s或sec,秒;min,分钟;h或hr,小时;aa,氨基酸;kb,千碱基;bp,碱基对;nt,核苷酸;i.m.,肌内的(肌内地);i.p.,腹膜内的(腹膜内地);s.c.,皮下的(皮下地);等。

[0991] 材料和方法

[0992] 以下材料和方法用于实施例1和2中所述的实验。

[0993] 基于PPARγ的打开开关的CAR的构建

[0994] 将编码抗人CD19scFv的序列克隆到表达载体中。从Open Biosystems供应的cDNA克隆人4-1BB共刺激和CD3ζITAM信号传导链。通过IDT DNA定制合成PPARγLBD和SRC3共活化肽编码序列。标准分子克隆技术(聚合酶链式反应(PCR)、限制性消化、连接、基于同源性的DNA重组等)被应用于为每个打开开关的CAR分子产生慢病毒表达质粒。

[0995] 效应子和靶细胞培养条件

[0996] 使用在NFAT活化后表达绿色荧光蛋白的Jurkat细胞系。将细胞系维持在补充有10%FBS、青霉素和链霉素的RPMI-1640培养基中。将来自U.Penn的K562靶细胞(CD19+/-)在补充有10%FBS的IMDM中培养。

[0997] 用慢病毒工程化效应细胞

[0998] 泛嗜性VSV-G假型慢病毒由Lenti-X 293T细胞(Clontech Laboratories#632180)产生,所述Lenti-X 293T细胞使用Lipofectamine LTX(Life Technologies#15338)用pHR'SIN:CSW转基因表达载体、病毒包装质粒pCMVdR8.91和pMD2.G共转染。感染培养基上清液在转染后48小时收集并直接用于转导。

[0999] 将Jurkat细胞在转导前1～2天分裂以确保细胞培养物在转导时处于对数期。将转导的细胞培养至少7天,并在进行实验前按需分选出丰富的CAR表达。打开开关的CAR分子的表达水平通过流式细胞术进行定量。将打开开关的CAR的部分1(以scFv为特征)用荧光团缀合的抗myc抗体染色,所述抗体识别抗CD19scFv上游的myc表位。打开开关的CAR的部分2(以CD3ζITAM为特征)使用位于ITAM下游的mCherry的荧光进行定量。

[1000] 由打开开关的Jurkat细胞进行的IL-2产量的定量

[1001] 将表达打开开关的CAR的Jurkat T细胞与CD19+/-K562靶细胞以1:2效应物:靶比例进行共培养。将罗格列酮(Sigma-Aldrich#R2408)溶解于DMSO中并加入到样品中至终浓度为10μM。不含二聚化剂的样品含有相应的媒介物对照(1:3000稀释的二甲基亚砜(DMSO)或1:1000稀释的乙醇)。孵育18小时之后,收集培养基上清液并用BD OptEIA人IL-2ELISA套组(BD Biosciences#555190)进行分析。

[1002] 基于激素受体的打开开关的CAR的构建

[1003] 克隆编码抗人CD19scFv的序列。从Open Biosystems供应的cDNA克隆人4-1BB共刺激和CD3ζITAM信号传导链。通过IDT DNA定制合成雌激素受体LBD和共活化肽编码序列。共活化肽的序列获得自Heldring等J Biol Chem.2007年4月6日;282(14):10449-55,PMID 17283072。标准分子克隆技术(PCR、限制性消化、连接、基于同源性的DNA重组等)被应用于为每个打开开关的CAR分子产生慢病毒表达质粒。

[1004] 由打开开关的Jurkat细胞进行的CD-69表达的定量

[1005] 使用在NFAT活化后表达绿色荧光蛋白的Jurkat细胞系。将细胞系维持在补充有10％FBS和谷氨酸的RPMI-1640培养基中。将K562靶细胞(CD19+/-)在补充有10％FBS的DMEM中培养。将用具有CAR构建体的慢病毒感染的Jurkat细胞与表达靶抗原(CD19)或不相关抗原(间皮素)的K562靶细胞进行共培养。将4-羟基他莫昔芬(Sigma-Aldrich#H7904)溶解于DMSO中并加入到样品中至终浓度为0-10μM。将雷帕霉素类似物A/C异二聚化剂(Clontech Laboratories#635055)溶解于乙醇中并加入至终浓度为500nM。将细胞培养24小时、针对CD69表达进行染色,并在流式细胞仪上进行分析。

[1006] 用慢病毒工程化效应细胞

[1007] 泛嗜性VSV-G假型慢病毒由Lenti-X 293T细胞(Clontech Laboratories#632180)产生,将所述Lenti-X 293T细胞使用Lipofectamine LTX(Life Technologies#15338)用pHR'SIN:CSW转基因表达载体、病毒包装质粒pCMVdR8.91和pMD2.G共转染。感染培养基上清液在转染后48小时收集并直接用于转导。

[1008] 将Jurkat细胞在转导前1～2天分裂以确保细胞培养物在转导时处于对数期。将转导的细胞培养至少7天,并在进行实验前按需分选出丰富的CAR表达。打开开关的CAR分子的表达水平通过流式细胞术进行定量。将打开开关的CAR的部分1(以scFv为特征)用荧光团缀合的抗myc抗体染色,所述抗体识别抗CD19scFv上游的myc表位。打开开关的CAR的部分2(以CD3ζITAM为特征)使用位于ITAM下游的mCherry的荧光进行定量。

[1009] 实施例1:基于PPARγ的打开开关的CAR构建体

[1010] 产生基于PPARγ的打开开关的CAR构建体。图12呈现了广义的核激素配体结合结构域(LBD)/共活化肽打开开关的CAR的总体结构的示意图。图13呈现了构建体的总体结构的示意图。构建体列于表3中。具有FKBP和FRB*结构域的打开开关的构建体(bCW197、bCW206、bCW207)被用作阳性和阴性对照CAR。

[1011] 表3

[1012]

构建体ID#	编码的CAR分子
bCW492	部分1(抗原结合)与SRC3共调节肽,短型式
bCW493	部分1与SRC3共调节肽,短型式,3串联拷贝
bCW494	部分1与SRC3共调节肽,长型式
bCW495	部分2与PPARγLBD

[1013] 包括在CAR构建体中的PPARγ的配体结合结构域(LBD)的氨基酸序列和所使用的共调节肽的氨基酸序列如下所示。

[1014] 包括在CAR构建体bCW495中的PPARγ的LBD的氨基酸序列如下:

[1015] ESADLRALAKHLYDSYIKSFPLTKAKARAILTGKTTDKSPFVIYDMNSLMMGEDKIKFKHITPLQEQSKEVAIRIFQGCQFRSVEAVQEITEYAKSIPGFVNLDLNDQVTLLKYGVHEIIYTMLASLMNKDGVLISEGQGFMTREFLKSLRKPFGDFMEPKFEFAVKFNALELDDSDLAIFIAVIILSGDRPGLLNVKPIEDIQDNLLQALELQLKLNHPESSQLFAKLLQKMTDLRQIVTEHVQLLQVIKKTETDMSLHPLLQEIYKDLY(SEQ ID NO:695)。

[1016] 构建体bCW492中的人SRC3共调节肽(短型式(P729～A750))的氨基酸序列如下:PKKENNALLRYLLDRDDPSDA(SEQ ID NO:696)。

[1017] 构建体bCW493含有人SRC3共调节肽的较短形式(P729-A750)的三个串联拷贝,并

且在拷贝之间具有接头/间隔子，使得bCW493中具有接头/间隔子的共调节肽的氨基酸序列如下：PKKENNALLRY LLDRDDPSDAGGGSGGGSPKKENNALLRYLLDRDDPSDAGGGSGGGSPKKENNALLRYL LDRDDPSDA(SEQ ID NO:697)，其中所述接头/间隔子加下划线。

[1018] 构建体bCW494含有人SRC3共调节肽的长型式(M673-A750)；bCW494中人SRC3的氨基酸序列为：MHGSLLQEKHRILHKLLQNGNSPAEVAKITAEATGKDTSSITSCGDGNVVKQEQLSPKKKENNAL LRYLLDRDDPSDA(SEQ ID NO:698)。

[1019] PPARγCAR构建体p51(p51bCW 492myc抗CD19打开开关的部分1与1 x SRC3短共调节肽和4-1BB)的含有共调节肽的多肽链的氨基酸序列如下：

[1020] MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLS ASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSG VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTK LEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSG VSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIK DNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQG TSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL*KRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL*SRGSGSGSTSPKKENNALLR YLLDRDDPSDAGS* (SEQ ID NO:699)，其中抗CD19序列呈粗体，CD8α跨膜(TM)结构域加双下划线，4-1BB序列呈斜体和粗体文本，并且共调节肽加下划线(单下划线)。

[1021] PPARγCAR构建体p52(p52bCW 494myc aCD19打开开关的部分1与1 x SRC3长共调节肽和4-1BB)的氨基酸序列如下：

MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDL**DIQMTQTTSSLSAS LGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSG VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGG TKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVT CTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSAL KSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYA MDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACD**IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL***KR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL*SRGSG SGSTSMHGSLLQEKHRILHKLLQNGNSPAEVAKITAEATGKDTSSI TSCGDGNVVKQEQLSPKKKENNALLRYLLDRDDPSDAGS* (SEQ

ID NO:700)，其中抗CD19序列呈粗体，CD8α跨膜(TM)结构域加双下划线，4-1BB序列呈斜体和粗体文本，并且共调节肽加下划线(单下划线)。

[1022] PPARγCAR构建体p55(pHR中的p55 bCW493二聚的myc aCD19 CD8a铰链TM 41BB接头3x短SRC3肽)的氨基酸序列如下：

[1023] MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLS
ASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTK
LEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSG
VSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIK
DNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQG
TSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL
DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL*KRGRKKLLYIFKQPFM*
*RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL*SRGSGSGSTSPKKENNALLR
YLLDRDDPSDAGGGSGGGSPKKENNALLRYLLDRDDPSDAGGGS
GGGSKKENNALLRYLLDRDDPSDAGS* (SEQ ID NO:701)，其中抗CD19序列呈粗体，CD8α跨膜(TM)结构域加双下划线，4-1BB序列呈斜体和粗体文本，并且共调节肽加下划线(单下划线)。

[1024] PPARγCAR构建体P56(pHR中的p56bCW495Kozak dDAP10CD8a TM-41BB-GSx8-PPARg LBD-GSx4-ζ-GSx4-mCherry)的氨基酸序列如下：

[1025] MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCG
SLSLPIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSL**KRGRKKLLYIFKQPF**
MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSE
SADLRALAKHLYDSYIKSFPLTKAKARAILTGKTTDKSPFVIYDM
NSLMMGEDKIKFKHITPLQEQSKEVAIRIFQGCQFRSVEAVQEITE
YAKSIPGFVNLDLNDQVTLLKYGVHEIIYTMLASLMNKDGVLISE
GQGFMTREFLKSLRKPFGDFMEPKFEFAVKFNALELDDSDLAIFIA
VIILSGDRPGLLNVKPIEDIQDNLLQALELQLKLNHPESSQLFAKLL
QKMTDLRQIVTEHVQLLQVIKKTETDMSLHPLLQEIYKDLYGSGS
GSGSSL***RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR***
RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR
RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRSRGSGSGSGSMVS
KGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQT

AKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFP
EGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSD
GPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYD
AEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEG
RHSTGGMDELYKCVTD* (SEQ ID NO:702)。LBD加下划线(单下划线);CD8αTM结构域加双下划线;4-1BB呈粗体文本;并且ζ呈粗体和斜体。

[1026] 结果

[1027] 图14描绘了在罗格列酮二聚化剂(10微摩尔)的存在或不存在时,在与K562靶细胞(+/-CD19Ag,如所示)共培养18小时后,打开开关的CAR+Jurkat细胞(用所示的慢病毒构建体转导)的IL-2细胞因子的产量。

[1028] 实施例2:基于ER-α的打开开关的CAR构建体

[1029] 产生基于ERα的打开开关的CAR构建体。图15呈现了构建体的总体结构的示意图。构建体列于表4中。具有FKBP和FRB*结构域的打开开关的构建体(bCW197、bCW206、bCW207)被用作阳性和阴性对照CAR。

[1030] 表4

[1031]

构建体 ID #	编码的 CAR 分子
bCW501	部分 1 myc aCD19 打开开关的部分 1 与 3 x αβV 肽和 4-1BB
bCW502	部分 1 myc aCD19 打开开关的部分 1 与 3 x CoRNR 肽和 4-1BB
bCW503	打开开关的 CAR 部分 2 与人 ERα LBD
bCW504	打开开关的 CAR 部分 2 与人 ERα LBD w Y537F
bCW505	打开开关的 CAR 部分 2 与人 ERα LBD w Y537F G521R

[1032] 基于ERα的打开开关的CAR的各种组分的氨基酸序列如下。

[1033] a.构建体bCW503中人雌激素受体α的LBD:

[1034] DRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLALSLTADQMVSALLDAEPP ILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLECAWLEILMIGLVWRSMEHPGK LLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHR VLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAPTS (SEQ ID NO:703);

[1035] b.构建体bCW504中突变的人雌激素受体α的LBD:

[1036] DRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLALSLTADQMVSALLDAEPP ILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLECAWLEILMIGLVWRSMEHPGK LLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHR VLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLFDLLLEMLDAHRLHAPTS (SEQ ID NO:704);

[1037] c.构建体bCW505中突变的人雌激素受体α的LBD：

[1038] DRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLALSLTADQMVSALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLECAWLEILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKRMEHLYSMKCKNVVPLFDLLLEMLDAHRLHAPTS(SEQ ID NO:705)；

[1039] d.bCW501中的3xαβV共调节肽：

[1040] SGSGPGSREWFKDMLGGGSGGGSSGSGPGSREWFKDMLGGGSGGGSSGSGPGSREWFKDM(SEQ ID NO:706)；

[1041] e.bCW502中的3 x CoRNR共调节肽：

[1042] DAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDD(SEQ ID NO:707)。

[1043] bCW501构建体(p25bCW501myc aCD19打开开关的部分1与3xαβV肽和4-1BB)的氨基酸序列如下：

[1044] MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELSRGSGSGSTSSGSGPGSREWFKDMLGGGSGGGSSGSGPGSREWFKDMLGGGSGGGSSGSGPGSREWFKDMLGS*(SEQ ID NO:708),其中共调节肽αβV加下划线。

[1045] bCW502构建体(p26bCW502myc aCD19打开开关的部分1与3 x CoRNR肽和4-1BB)的氨基酸序列如下：

[1046] MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRLTIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELSRGSGSGSTSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDDGS*(SEQ ID NO:709),其中3 x CoRNR共调节肽加下划线。

[1047] bCW503构建体(p27bCW503打开开关的CAR部分2与人ERαLBD)的氨基酸序列如下：

[1048] MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLPIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSDRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLALSLTADQMVSALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLECAWLEILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVVPLYDLLLEMLDAHRLHAPTSGSGSGSGSSLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRSRGSGSGSGSMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGE

GRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQD SSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKP VQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYKCVTD*(SEQ ID NO:710),其中ER LBD加下划线。

[1049] bCW504构建体(p28bCW504打开开关的CAR部分2与人ERαLBD w Y537F)的氨基酸序列如下：

[1050] MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCG SLSLPIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSDRRG GRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKN SLALSLTADQMVSALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNL ADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLECAWLEILMIGLV WRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFR MMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKI TDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYS MKCKNVVPLFDLLLEMLDAHRLHAPTSGSGSGSGSSLRVKFSRSA DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS TATKDTYDALHMQALPPRSRGSGSGSGSMVSKGEEDNMAIIKEF MRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLP FAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNF EDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMG WEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKK PVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELY KCVTD* (SEQ ID NO:711),其中ERαLBD加下划线并且Y537F取代呈粗体。

[1051] bCW505构建体(p29bCW505打开开关的CAR部分2与人ERαLBD w Y537F G521R)的氨基酸序列如下：

[1052] MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCG

SLSLPIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFM
RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSDRRG
GRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKN
SLALSLTADQMVSALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNL
ADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLECAWLEILMIGLV
WRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFR
MMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKI
TDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNK**R**MEHLYS
MKCKNVVPL**F**DLLLEMLDAHRLHAPTSGSGSGSGSSLRVKFSRSA
DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR
KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLS
TATKDTYDALHMQALPPRSRGSGSGSGSMVSKGEEDNMAIIKEF
MRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLP
FAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNF
EDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMG
WEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKK
PVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELY
KCVTD* (SEQ ID NO:712),其中ERαLBD加下划线并且Y536F和G521R取代呈粗体。

[1053] bCW506构建体(p30bCW506打开开关的CAR部分2与不含螺旋12的人ERαLBD)的氨基酸序列如下：

[1054] MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLPIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSDRRGGRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKNSLALSLTADQMVSALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNLADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLECAWLEILMIGLVWRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFRMMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLYSMKCKNVAGSGSGSGSSLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRSRGSGSGSGSMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYKCVTD*(SEQ ID NO:713),其中ER LBD(不含螺旋12)加下划线。

[1055] bCW507构建体(p31bCW506打开开关的CAR部分2与不含螺旋12w G521R的人ERαLBD)的氨基酸序列如下：

[1056] MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCG SLSLPIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSDRRG GRMLKHKRQRDDGEGRGEVGSAGDMRAANLWPSPLMIKRSKKN SLALSLTADQMVSALLDAEPPILYSEYDPTRPFSEASMMGLLTNL ADRELVHMINWAKRVPGFVDLTLHDQVHLLECAWLEILMIGLV WRSMEHPGKLLFAPNLLLDRNQGKCVEGMVEIFDMLLATSSRFR MMNLQGEEFVCLKSIILLNSGVYTFLSSTLKSLEEKDHIHRVLDKI TDTLIHLMAKAGLTLQQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKRMEHLYS MKCKNVAGSGSGSGSSLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNL GRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRS RGSGSGSGSMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEG EGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKH PADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIY KVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQ RLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNED YTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYKCVTD* (SEQ ID NO:714)，其中ERαLBD(不含螺旋12)加下划线并且G521R取代呈粗体。

[1057] 被称为“pHR中的p40二聚的myc aCD19 CD8a铰链TM 41BB接头3 x NROB1肽”的构建体的氨基酸序列如下：

[1058] MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQ QKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSG GGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRL TIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELSRGSGSGSTSPRQGSILYSMLTSAKQTGGGSGGGSPRQGSILYSMLTSAKQTGGGSGGGSPR QGSILYSMLTSAKQTGS*(SEQ ID NO:715)，其中3 x NROB1共调节肽加下划线。

[1059] 被称为“pHR中的p41二聚的myc aCD19 CD8a铰链TM 41BB接头3 x NCOA1肽”的构建体的氨基酸序列如下：

[1060] MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQ QKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSG GGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRL TIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR

PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELSRGSGSGSTSLTERHKILHRLLQEGSPSDGGGSGGGSLTERHKILHRLLQEGSPSDGGGSGG GSLTERHKILHRLLQEGSPSDGS(SEQ ID NO:716),其中3 x NCOA1肽加下划线。

[1061] 被称为“pHR中的p42二聚的myc aCD19 CD8a铰链TM 41BB接头3 x NCOA2肽”的构建体的氨基酸序列如下：

[1062] MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQ QKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSG GGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRL TIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELSRGSGSGSTSSSKGQTKLLQLLTTKSDQGGGSGGGSSKGQTKLLQLLTTKSDQGGGSGGGSSK GQTKLLQLLTTKSDQGS*(SEQ ID NO:717),其中3 x NCOA2肽加下划线。

[1063] 被称为“pHR中的p43二聚的myc aCD19 CD8a铰链TM 41BB接头3 x PGC-1肽”的构建体的氨基酸序列如下：

[1064] MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQ QKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSG GGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRL TIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELSRGSGSGSTSAEEPSLLKKLLLAPANTGGGSGGGSAEEPSLLKKLLLAPANTGGGSGGGSAE EPSLLKKLLLAPANTGS*(SEQ ID NO:718),其中3 x PGC-1肽加下划线。

[1065] 被称为“pHR中的p44二聚的myc aCD19 CD8a铰链TM 41BB接头3 x NRIP1肽”的构建体的氨基酸序列如下：

[1066] MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQ QKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSG GGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRL TIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELSRGSGSGSTSAANNSLLLHLLKSQTIPGGGSGGGSAANNSLLLHLLKSQTIPGGGSGGGSAA NNSLLLHLLKSQTIPGS*(SEQ ID NO:719),其中3 x NRIP1肽加下划线。

[1067] 被称为“pHR中的p45 Kozak dDAP10 CD8a TM-41BB-GSx8-ERbLBD-GSx4-ζ-GSx4-mCherry”的氨基酸序列如下：

[1068] MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLPIYIWAPLAGTCGVLLLSLVI TLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSTSVKCGSRRERCGY RLVRRQRSADEQLHCAGKAKRSGGHAPRVRELLLDALSPEQLVLTLLEAEPPHVLISRPSAPFTEASMMMSLTKLA DKELVHMISWAKKIPGFVELSLFDQVRLLESCWMEVLMMGLMWRSIDHPGKLIFAPDLVLDRDEGKCVEGILEIFD MLLATTSRFRELKLQHKEYLCVKAMILLNSSMYPLVTATQDADSSRKLAHLLNAVTDALVWVIAKSGISSQQQSMR LANLLMLLSHVRHASNKGMEHLLNMKCKNVVPVYDLLLEMLNAHVLRGCKSSITGSECSPAEDSKSKEGSQNPQSQ GSGSGSGSSLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK

MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRSRGSGSGSGSMVSKGEEDNMAIIKEFMRFK VHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGF KWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKL KDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYKCVTD*(SEQ ID NO:720),其中ERβLBD加下划线。

[1069] 被称为“pHR中的p179二聚的myc aCD19 CD8a铰链TM 41BB接头3 x SRC-1 NRIV肽”的构建体的氨基酸序列如下：

[1070] MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQ QKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSG GGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRL TIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELSRGSGSGSTSQAQQKSLLQQLLTEGGGSGGGSQAQQKSLLQQLLTEGGGSGGGSQAQQKSLL QQLLTEGS*(SEQ ID NO:721),其中3 x NRIV1肽加下划线

[1071] 结果

[1072] 数据描绘于图16A和图16B中。图16A.在小分子二聚化剂(4-羟基他莫昔芬或雷帕霉素类似物AP21967)的存在或不存在时,在与表达CD19或不相关抗原间皮素(“meso”)的K562靶细胞共培养24小时后,由表达ER CAR+(bCW502和bCW505)的Jurkat细胞进行的CD69上调。仅在表达CD19的K562细胞的存在下,ER CAR+Jurkat细胞中的CD69表达才会强烈地被4-羟基他莫昔芬(EC50～100nM)诱导。雷帕霉素CAR和死的雷帕霉素CAR(ITAM中具有消除信号传导的突变)分别作为阳性和阴性对照进行测试。图16B.来自图16A中所述实验的FACS数据,其示出了ER CAR+Jurkat细胞中的依赖于CD19抗原和4-羟基他莫昔芬处理的方式的CD69的上调。

[1073] 实施例3:二聚化剂控制的原代人T细胞的活化

[1074] 评估了在药物4-羟基他莫昔芬的存在下经诱导的人雌激素受体β的配体结合结构域与衍生自转录共阻遏因子的小肽的异源二聚化对细胞功能的控制。本方法不涉及衍生出多肽组分的人雌激素受体β的DNA结合和/或转录活化或任何DNA结合功能或转录活化功能。

[1075] 在原代人T细胞中表达人雌激素受体β核受体-肽系统,并且发现其能够调节打开开关的CAR活性。构建包括人雌激素受体β配体结合结构域和共阻遏肽(CoRNR)的CD19特异性的打开开关的CAR。图17中提供了T细胞膜内的一般构建体以及在靶细胞表面上表达的相关CD19抗原的示意图。在引入到原代CD8+ T细胞后,观察到稳定的表达,并且转导的细胞在加入药物4-羟基他莫昔芬后显示出增加的T细胞活化。

[1076] 使用编码以下构建体的核酸序列:具有以下序列的“p26 bCW 502 myc aCD19打开开关的部分1与3 x CoRNR肽和4-1BB”：

[1077] MALPVTALLLPLALLLHAARPEQKLISEEDLDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQ QKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSG GGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNSALKSRL TIIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC

SCRFPEEEEGGCELSRGSGSGSTSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDDGGGSGGGSDAFQLRQLILRGLQDDGS*(SEQ ID NO:722),其中3 x CoRNR共调节肽加下划线,并且"pHR中的p45Kozak dDAP10 CD8a TM-41BB-GSx8-ERb LBD-GSx4-ζ-GSx4-mCherry"具有以下序列:

[1078] MIHLGHILFLLLLPVAAAQTTPGERSSLPAFYPGTSGSCSGCGSLSLPIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCSLKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELGSGSGSGSGSGSGSTSVKCGSRRERCGYRLVRRQRSADEQLHCAGKAKRSGGHAPRVRELLLDALSPEQLVLTLLEAEPPHVLISRPSAPFTEASMMMSLTKLADKELVHMISWAKKIPGFVELSLFDQVRLLESCWMEVLMMGLMWRSIDHPGKLIFAPDLVLDRDEGKCVEGILEIFDMLLATTSRFRELKLQHKEYLCVKAMILLNSSMYPLVTATQDADSSRKLAHLLNAVTDALVWVIAKSGISSQQQSMRLANLLMLLSHVRHASNKGMEHLLNMKCKNVVPVYDLLLEMLNAHVLRGCKSSITGSECSPAEDSKSKEGSQNPQSQGSGSGSGSSLRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPRSRGSGSGSGSMVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYKCVTD*(SEQ ID NO:723),其中ERβLBD加下划线。

[1079] 具体地,在小分子二聚化剂(4-羟基他莫昔芬或雷帕霉素类似物"rapa")的存在或不存在时,与表达CD19或不相关抗原间皮素("meso")共培养24小时后,测量构建成包括人雌激素受体β配体结合结构域(ER-β)和共阻遏肽(CoRNR)的表达CD19特异性打开开关的CAR的原代人CD8+ T细胞的CD69的上调。如图18A所示,CD19抗原诱导的表达ER-β/CoRNR打开开关的CAR构建体的原代人CD8+ T细胞的活化取决于提供给培养物的小分子二聚化剂的剂量。图18B提供了来自流式细胞术数据的直方图,其示出了增加的4-羟基他莫昔芬剂量与增加的CD69阳性原代人CD8+ T细胞数量之间的相关性。

[1080] 还评估了表达CD19特异性ER-β/CoRNR打开开关的CAR的原代人CD8+ T细胞的细胞杀伤。具体地,在各种浓度的药物(4-羟基他莫昔芬(4HT)或雷帕霉素类似物)的存在下,测量与表达CD19特异性的ER-β/CoRNR打开开关的CAR(ER-CAR)的原代人CD8+ T细胞共培养22小时后,剩余的表达CD19的K562靶细胞的百分比(图52)。将表达CD19特异性单链第二代CAR("第二代CAR")的细胞和表达CD19特异性雷帕霉素类似物打开开关的CAR的细胞以及施用的雷帕霉素类似物二聚化剂用作阳性对照。阴性对照包括在4HT不存在(仅乙醇媒介物,"ER-CAR+EtOH")时表达ER-CAR T细胞的细胞以及在4HT不存在时仅表达ER-CAR打开开关的构建体的部分2(即没有部分1)的细胞。这些结果证明了表达ER-β/CoRNR可二聚化的打开开关的CAR的原代T细胞的药物(4HT)可诱导的靶细胞杀伤(即诱导型细胞毒性活性)。

[1081] 在表达分裂的打开开关的CAR构建体的原代CD8+ T细胞中也观察到了增加的T细胞活化,其中异二聚化模块由人维生素D受体配体结合结构域的一部分和SRC2-3共活化肽组成。在本系统中,在维生素D类似物卡泊三醇的存在下,T细胞示出增加的活化。

[1082] 虽然本发明已经参考其特定实施方案进行了描述,但是本领域技术人员应理解,可以进行各种改变以及可以进行等价物替换而不脱离本发明的真实精神和范围。此外,为了使特定的场合、材料、物质的组合物、方法、方法步骤适应本发明的目的、精神和范围,可以进行许多修改。所有此类修改旨在处于所附权利要求书的范围内。

盐皮质激素受体(智人)

```
  1 metkgyhslp egldmerrwg qvsqaverss lgptertden nymeivnvsc vsgaipnnst
 61 qgsskekqel lpclqqdnnr pgiltsdikt eleskelsat vaesmglymd svrdadysye
121 qqnqqgsmsp akiyqnveql vkfykgnghr pstlscvntp lrsfmsdsgs svnggvmrav
181 vkspimchek spsvcsplnm tssvcspagi nsvssttasf gsfpvhspit qgtpltcspn
241 venrgsrshs pahasnvgsp lssplssmks sissppshcs vkspvsspnn vtlrssvssp
301 aninnsrcsv sspsntnnrs tlsspaastv gsicspvnna fsytasgtsa gsstlrdvvp
361 spdtqekgaq evpfpkteev esaisngvtg qlnivqyikp epdgafsssc lggnskinsd
421 ssfsvpikqe stkhscsgts fkgnptvnpf pfmdgsyfsf mddkdyysls gilgppvpgf
481 dgncegsgfp vgikqepddg syypeasips saivgvnsgg qsfhyrigaq gtislsrsar
541 dqsfqhlssf ppvntlvesw kshgdlssrr sdgypvleyi penvssstlr svstgssrps
601 kiclvcgdea sgchygvvtc gsckvffkra vegqhnylca grndciidki rrkncpacrl
661 qkclqagmnl garkskklgk lkgiheeqpq qqqpppppppp pqspeegtty iapakepsvn
721 talvpqlsti sraltpspvm vleniepeiv yagydsskpd taenllstln rlagkqmiqv
781 vkwakvlpgf knlpledqit liqyswmcls sfalswrsyk htnsqflyfa pdlvfneekm
841 hqsamyelcq gmhqislqfv rlqltfeeyt imkvllllst ipkdglksqa afeemrtnyi
901 kelrkmvtkc pnnsgqswqr fyqltkllds mhdlvsdlle fcfytfresh alkvefpaml
961 veiisdqlpk vesgnakply fhrk
```

图1A

智人盐皮质激素受体的氨基酸 686-984

```
686                          eeqpq qqqpppppppp pqspeegtty iapakepsvn
721 talvpqlsti sraltpspvm vleniepeiv yagydsskpd taenllstln rlagkqmiqv
781 vkwakvlpgf knlpledqit liqyswmcls sfalswrsyk htnsqflyfa pdlvfneekm
841 hqsamyelcq gmhqislqfv rlqltfeeyt imkvllllst ipkdglksqa afeemrtnyi
901 kelrkmvtkc pnnsgqswqr fyqltkllds mhdlvsdlle fcfytfresh alkvefpaml
961 veiisdqlpk vesgnakply fhrk
```

图1B

智人盐皮质激素受体的氨基酸 737-984

```
737                    spvm vleniepeiv yagydsskpd taenllstln rlagkqmiqv
781 vkwakvlpgf knlpledqit liqyswmcls sfalswrsyk htnsqflyfa pdlvfneekm
841 hqsamyelcq gmhqislqfv rlqltfeeyt imkvllllst ipkdglksqa afeemrtnyi
901 kelrkmvtkc pnnsgqswqr fyqltkllds mhdlvsdlle fcfytfresh alkvefpaml
961 veiisdqlpk vesgnakply fhrk
```

图1C

具有 S810L 取代的智人盐皮质激素受体的氨基酸 686-984

```
686                              eeqpq qqqpppppppp pqspeegtty iapakepsvn
721 talvpqlsti sraltpspvm vleniepeiv yagydsskpd taenllstln rlagkqmiqv
781 vkwakvlpgf knlpledqit liqyswmcll sfalswrsyk htnsqflyfa pdlvfneekm
841 hqsamyelcq gmhqislqfv rlqltfeeyt imkvllllst ipkdglksqa afeemrtnyi
901 kelrkmvtkc pnnsgqswqr fyqltkllds mhdlvsdlle fcfytfresh alkvefpaml
961 veiisdqlpk vesgnakply fhrk
```

图1D

具有 S810L 取代的智人盐皮质激素受体的氨基酸 737-984

```
737                      spvm vleniepeiv yagydsskpd taenllstln rlagkqmiqv
781 vkwakvlpgf knlpledqit liqyswmcll sfalswrsyk htnsqflyfa pdlvfneekm
841 hqsamyelcq gmhqislqfv rlqltfeeyt imkvllllst ipkdglksqa afeemrtnyi
901 kelrkmvtkc pnnsgqswqr fyqltkllds mhdlvsdlle fcfytfresh alkvefpaml
961 veiisdqlpk vesgnakply fhrk
```

图1E

各种物种的盐皮质激素受体的配体结合结构域的多重序列比对

```
                    10        20        30        40        50        60        70        80
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特征 1                                    ## ##  #                    #  #  #
2AA6_A               28 SPVMVLENIEPEIVYAGYDSSKPDTAENLLSTLNRLAGKQMIQVVKWAKVLPGFKNLPLEDQITLIQYSWMSLLSFALSW 107
gi 115529242        734 SPVKILESIEPEIVYAGYDSSKPDTAEYLLSTLNRLAGKQMIQVVKWAKILPGFRNLPLEDQITLIQYSWMCLSSFALSW 813
2AA2_A               28 SPVMVLENIEPEIVYAGYDSSKPDTAENLLSTLNRLAGKQMIQVVKWAKVLPGFKNLPLEDQITLIQYSWMSLSSFALSW 107
2A3I_A                6 SPVMVLENIEPEIVYAGYDSSKPDTAENLLSTLNRLAGKQMIQVVKWAKVLPGFKNLPLEDQITLIQYSWMSLSSFALSW  65
2OAX_A                9 SPVMVLENIEPEIVYAGYDSSKPDTAENLLSTLNRLAGKQMIQVVKWAKVLPGFKNLPLEDQITLIQYSWMCLLSFALSW  88
1Y9R_A                8 SPVMVLENIEPEIVYAGYDSSKPDTAENLLSTLNRLAGKQMIQVVKWAKVLPGFKNLPLEDQITLIQYSWMCLLSFALSW  87
2ABI_A                9 SPVMVLENIEPEIVYAGYDSSKPDTAENLLSTLNRLAGKQMIQVVKWAKVLPGFKNLPLEDQITLIQYSWMCLSSFALSW  88
gi 2500914          365 SAAVILENIEPEIVYAGYDNTQPDTAENLLSSLNQLAGKQMVQVVKWAKVIPGFRNLPLEDQITLIQYSWMCLSSFALSW 444
gi 30315969         112 SICSVLELIEPEVVFAGYDNTQPDTTDHLLSSLNQLAGKQMIRVVKWAKVLPGFRGLPIEDQITLIQYSWMCLSSFSLSW 191
gi 47217367         173 SICSILELIEPEEVYSGYDNTQPDTTDHLLSSLNRLAGKQMVRMVKWAKVLPGFRGLPIEDQITLIQYSWMCLSSFCLSW 252
                              90        100       110       120       130       140       150       160
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特征 1                        #         #         #
2AA6_A              108 RSYKHTNSQFTLYFAPDLVFNEEKMHQSAMYELCQGMHQISLQFVRLQLTFEEYTIMKVLLLLSTIPKDGLKS--------- 179
gi 115529242        814 RSYKHTNSQFTLYFAPDLIFDEERMRQSAMFELCQGMHQISLQFVRLQLSFEEYTIMKVLLLLSTVPKDGLKS--------- 885
2AA2_A              108 RSYKHTNSQFTLYFAPDLVFNEEKMHQSAMYELCQGMHQISLQFVRLQLTFEEYTIMKVLLLLSTIPKDGLKS--------- 179
2A3I_A               86 RSYKHTNSQFTLYFAPDLVFNEEKMHQSAMYELCQGMHQISLQFVRLQLTFEEYTIMKVLLLLSTIPKDGLKS--------- 157
2OAX_A               89 RSYKHTNSQFTLYFAPDLVFNEEKMHQSAMYELCQGMHQISLQFVRLQLTFEEYTIMKVLLLLSTIPKDGLKS--------- 160
1Y9R_A               88 RSYKHTNSQFTLYFAPDLVFNEEKMHQSAMYELCQGMHQISLQFVRLQLTFEEYTIMKVLLLLSTIPKDGLKS--------- 159
2ABI_A               89 RSYKHTNSQFTLYFAPDLVFNEEKMHQSAMYELCQGMHQISLQFVRLQLTFEEYTIMKVLLLLSTIPKDGLKS--------- 160
gi 2500914          445 RSYKHASSQFTLYFAPDLIFNEERMRQSAMYDLCQGMQQISLEFSRLQLTFEEYTLMKVLLLLSTVPKDGLKC--------- 516
gi 30315969         192 RSYKHTNGQMLYFAPDLVFNEDRMQQSAMYDLCLGMRQVSQEFVRLQLTYQEFLSMKVLLLLSTVPKEGLKN--------- 263
gi 47217367         253 RSYKHTNGQMLYFAPDLIFNEERMRQSAMYDLCLGMRQVSQEFLRLQLSYDEFLSMKVLLLLSTGLGRLTLFgfhcskql 332
```

图1F

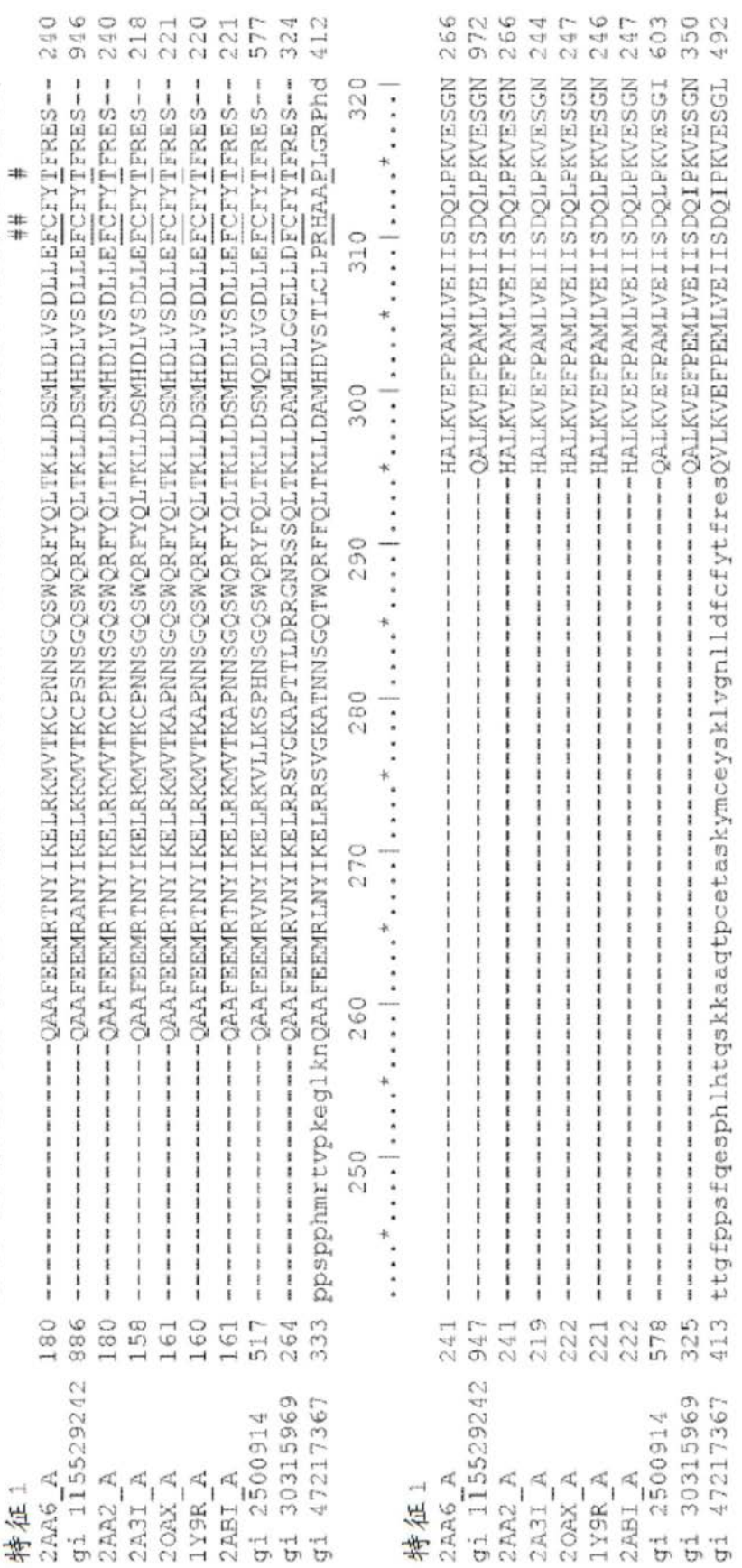


图1F(续)

```
                        ....*....
特征 1
2AA6_A          267 AKPLYFHRK 275
gi 115529242    973 AKPLYFHRK 981
2AA2_A          267 AKPLYFHRK 275
2A3I_A          245 AKPLYFHRK 253
2OAX_A          248 AKPLYFHRK 256
1Y9R_A          247 AKPLYFHRK 255
2ABI_A          248 AKPLYFHRK 256
gi 2500914      604 AKPLYFHRK 612
gi 30315969     351 THTLYFHKK 359
gi 47217367     493 THTIYFHKK 501
```

图1F(续)

雄激素受体(智人)

```
   1 mevqlglgrv yprppsktyr gafqnlfqsv reviqnpgpr hpeaasaapp qaslllqqq
  61 qqqqqqqqqq qqqqqqqqet sprqqqqqqg edgspqahrr gptgylvlde eqqpsqpqsa
 121 lechpergcv pepgaavaas kglpqqlpap pdeddsaaps tlsllqptfp glsscsadlk
 181 dilseastmq llqqqqqeav segsssgrar easgaptssk dnylggtsti sdnakelcka
 241 vsvsmglgve alehlspgeq lrgdcmyapl lgvppavrpt pcaplaeckg sllddsagks
 301 tedtaeyspf kggytkgleg eslgcsgsaa agssgtlelp stlslyksga ldeaaayqsr
 361 dyynfplala gpppppppph phariklenp ldygsawaaa aaqcrygdla slhgagaagp
 421 gsgspsaaas sswhtlftae egqlygpcgg gggggggggg gggggggggg ggeagavapy
 481 gytrppqgla gqesdftapd vwypggmvsr vpypsptcvk semgpwmdsy sgpygdmrle
 541 tardhvlpid yyfppqktcl icgdeasgch ygaltcgsck vffkraaegk qkylcasrnd
 601 ctidkfrrkn cpscrlrkcy eagmtlgark lkklgnlklq eegeasstts pteettqklt
 661 vshiegyecq piflnvleai epgvvcaghd nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
 721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
 781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
 841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqftfdl likshmvsvd fpemmaeiis
 901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

图2A

智人雄激素受体的氨基酸 619-919

```
619                    cy eagmtlgark lkklgnlklq eegeasstts pteettqklt
661 vshiegyecq piflnvleai epgvvcaghd nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqftfdl likshmvsvd fpemmaeiis
901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

图2B

智人雄激素受体的氨基酸 690-919

```
690                                d nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqftfdl likshmvsvd fpemmaeiis
901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

图2C

具有 T877A 取代的智人雄激素受体的氨基酸 619-919

```
619                    cy eagmtlgark lkklgnlklq eegeasstts pteettqklt
661 vshiegyecq piflnvleai epgvvcaghd nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqfafdl likshmvsvd fpemmaeiis
901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

图2D

具有 T877A 取代的智人雄激素受体的氨基酸 690-919

```
690                                d nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqfafdl likshmvsvd fpemmaeiis
901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

图2E

具有 F876L 取代的智人雄激素受体的氨基酸 619-919

```
619                    cy eagmtlgark lkklgnlklq eegeasstts pteettqklt
661 vshiegyecq piflnvleai epgvvcaghd nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqltfdl likshmvsvd fpemmaeiis
901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

图2F

具有 F876L 取代的智人雄激素受体的氨基酸 690-919

```
690                                d nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqltfdl likshmvsvd fpemmaeiis
901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

图2G

具有 F876L/T877A 双取代的智人雄激素受体的氨基酸 619-919

```
619                    cy eagmtlgark lkklgnlklq eegeasstts pteettqklt
661 vshiegyecq piflnvleai epgvvcaghd nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqlafdl likshmvsvd fpemmaeiis
901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

图2H

具有 F876L/T877A 双取代的智人雄激素受体的氨基酸 690-919

```
690                                d nnqpdsfaal lsslnelger qlvhvvkwak
721 alpgfrnlhv ddqmaviqys wmglmvfamg wrsftnvnsr mlyfapdlvf neyrmhksrm
781 ysqcvrmrhl sqefgwlqit pqeflcmkal llfsiipvdg lknqkffdel rmnyikeldr
841 iiackrknpt scsrrfyqlt klldsvqpia relhqlafdl likshmvsvd fpemmaeiis
901 vqvpkilsgk vkpiyfhtq
```

图2I

孕酮受体(智人)

```
  1 mtelkakgpr aphvaggpps pevgspllcr paagpfpgsq tsdtlpevsa ipisldgllf
 61 prpcqgqdps dektqdqqsl sdvegaysra eatrgaggss ssppekdsgl ldsvldtlla
121 psgpgqsqps ppacevtssw clfgpelped ppaapatqrv lsplmsrsgc kvgdssgtaa
181 ahkvlprgls parqlllpas esphwsgapv kpspqaaave veeedgsese esagpllkgk
241 pralggaaag ggaaavppga aaggvalvpk edsrfsaprv alveqdapma pgrsplattv
301 mdfihvpilp lnhallaart rqlledesyd ggagaasafa pprsspcass tpvavgdfpd
361 cayppdaepk ddayplysdf qppalkikee eegaeasars prsylvagan paafpdfplg
421 pppplpprat psrpgeaavt aapasasvss asssgstlec ilykaegapp qqgpfapppc
481 kapgasgcll prdglpstsa saaaagaapa lypalglngl pqlgyqaavl keglpqvypp
541 ylnylrpdse asqspqysfe slpqkiclic gdeasgchyg vltcgsckvf fkramegqhn
601 ylcagrndci vdkirrkncp acrlrkccqa gmvlggrkfk kfnkvrvvra ldavalpqpv
661 gvpnesqals qrfttspgqd iqlipplinl lmsiepdviy aghdntkpdt sssllts1nq
721 lgerqllsvv kwskslpgfr nlhiddqitl iqyswmslmv fglgwrsykh vsgqmlyfap
781 dlilneqrmk essfyslclt mwqipqefvk lqvsqeeflc mkvlllinti pleglrsqtq
841 feemrssyir elikaiglrq kgvvsssqrf yqltkl1dnl hdlvkqlhly clntfiqsra
901 lsvefpemms eviaaqlpki lagmvkpllf hkk
```

图3A

智人孕酮受体的氨基酸 678-933

```
678                    gqd iqlipplinl lmsiepdviy aghdntkpdt sssllts1nq
721 lgerqllsvv kwskslpgfr nlhiddqitl iqyswmslmv fglgwrsykh vsgqmlyfap
781 dlilneqrmk essfyslclt mwqipqefvk lqvsqeeflc mkvlllinti pleglrsqtq
841 feemrssyir elikaiglrq kgvvsssqrf yqltkl1dnl hdlvkqlhly clntfiqsra
901 lsvefpemms eviaaqlpki lagmvkpllf hkk
```

图3B

智人孕酮受体的氨基酸 686-933

```
686                              plinl lmsiepdviy aghdntkpdt sssllts1nq
721 lgerqllsvv kwskslpgfr nlhiddqitl iqyswmslmv fglgwrsykh vsgqmlyfap
781 dlilneqrmk essfyslclt mwqipqefvk lqvsqeeflc mkvlllinti pleglrsqtq
841 feemrssyir elikaiglrq kgvvsssqrf yqltkl1dnl hdlvkqlhly clntfiqsra
901 lsvefpemms eviaaqlpki lagmvkpllf hkk
```

图3C

各种物种的孕酮受体的配体结合结构域的多重序列比对

图3D

```
                    ....*...
特征 1
1SR7_A          252 KPLLFHKK 259
gi 130893       779 KPLLFHKK 786
gi 82216083     696 KPLVFHKK 703
gi 169146179    546 KPLMFHHK 553
1SQN_A          254 KPLLFHKK 261
1E3K_A          251 KPLLFHKK 258
1A28_A          249 KPLLFHKK 256
```

图3D(续)

甲状腺激素受体-β(智人)

```
  1 mtpnsmteng ltawdkpkhc pdrehdwklv gmseaclhrk shserrstlk neqssphliq
 61 ttwtssifhl dhddvndqsv ssaqtfqtee kkckgyipsy ldkdelcvvc gdkatgyhyr
121 citcegckgf frrtiqknlh psysckyegk cvidkvtrnq cqecrfkkci yvgmatdlvl
181 ddskrlakrk lieenrekrr reelqksigh kpeptdeewe liktvteahv atnaqgshwk
241 qkrkflpedi gqapivnape ggkvdleafs hftkiitpai trvvdfakkl pmfcelpced
301 qiillkgccm eimslraavr ydpesetltl ngemavtrgq lkngglgvvs daifdlgmsl
361 ssfnlddtev allgavllms sdrpglacve riekyqdsfl lafehyinyr khhvthfwpk
421 llmkvtdlrm igachasrfl hmkvecptel fpplflevfe d
```

图4A

智人甲状腺激素受体-β的氨基酸 202-461

```
202                         eelqksigh kpeptdeewe liktvteahv atnaqgshwk
241 qkrkflpedi gqapivnape ggkvdleafs hftkiitpai trvvdfakkl pmfcelpced
301 qiillkgccm eimslraavr ydpesetltl ngemavtrgq lkngglgvvs daifdlgmsl
361 ssfnlddtev allgavllms sdrpglacve riekyqdsfl lafehyinyr khhvthfwpk
421 llmkvtdlrm igachasrfl hmkvecptel fpplflevfe d
```

图4B

智人甲状腺激素受体-β的氨基酸 216-461

```
181 ddskrlakrk lieenrekrr reelqksigh kpeptdeewe liktvteahv atnaqgshwk
241 qkrkflpedi gqapivnape ggkvdleafs hftkiitpai trvvdfakkl pmfcelpced
301 qiillkgccm eimslraavr ydpesetltl ngemavtrgq lkngglgvvs daifdlgmsl
361 ssfnlddtev allgavllms sdrpglacve riekyqdsfl lafehyinyr khhvthfwpk
421 llmkvtdlrm igachasrfl hmkvecptel fpplflevfe d
```

图4C

各种物种的甲状腺激素受体-β的配体结合结构域的多重序列比对

```
                                10        20        30        40        50        60        70        80
                     ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特征 1                                                                  #  ## ##  #  #
1NAV_A           17 PEEWDLIHIATEAHRSTnaqgshwkqrrkf----------lpddiggspivsmPDGDKVDLEAFSEFTKIITPAITRVVD 86
1N46_A           13 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrkf----------lpediggapivnaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 82
1BSX_A           15 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrkf----------lpediggapivnaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 84
2PIN_A            8 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrkf----------lpediggapivnaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 77
3D57_A           22 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrkf----------lpediggapivnaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 91
gi 151413583 179 TCPKKVNRYYLNGSPKPgmpvpeaprppvv----------qnqvvreadssgaMDDDMVDQDIFSHLAEVITPAITKVVE 248
gi 13431914  159 AEEWELIHVVTEAHRSTnaqgshwkqkrkf----------lpediggspmasmPDGDKVDLEAFSEFTKIITPAITRVVD 228
gi 6175061   170 SEEWELIRIVTEAHRSTnaqgshwkqrrkf----------lpediggspmasmPDGDKVDLEAFSEFTKIITPAITRVVD 239
gi 82274155  223 SDPSGLIPDPLLDSRATsstfpqlltcpilrpgfsrpadappdkigqspvaptSDGDKVDLEAFSEFTKIITPAITRVVD 302
gi 115732680 186 DHEEALIRAILVAHKQIshmyrres----------ssgeesePDSKKQKLEDEKPLSEIMTPSIVKVVE 244
gi 586092    216 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrkf----------lpediggqapivnaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 285
gi 215273960 141 QEEWEMIRVVTEAHMATnaqgnhwkqkrkflsavg-vkeakpedigsapivnaPEGNKVDIEAFSQFTKIITPAITRVVD 219

                                90        100       110       120       130       140       150       160
                     ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特征 1                                  #  #  #              ###          #  #  #     #
1NAV_A           87 FAKKLPMFsELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESDTLTLSGEMaVKREQLKNGGLGVVSDAIFELGKSLSaFNL 166
1N46_A           83 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESETLTLNGEMaVTRGQLKNGGLGVVSDAIFDLGMSLSsFNL 162
1BSX_A           85 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESETLTLNGEMaVTRGQLKNGGLGVVSDAIFDLGMSLSsFNL 164
2PIN_A           78 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESETLTLNGEMaVTRGQLKNGGLGVVSDAIFRLGMSLSsFNL 157
3D57_A           92 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESETLTLNGEMaVTRGQLKNGGLGVVSDAIFRLGMSLSsFNL 171
gi 151413583 249 FAKQIPGFtKLVPDDQVALLKNCCFEVMCLRAASRFDKQRRTITMFGGLtVTKEQVSQGGLGRLAEFLFEFAEGLSqLHL 328
gi 13431914  229 FAKKLPMFsELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESETLTLSGEMaVKREQLKNGGLGVVSDAIFDLGKSLSaFNL 308
gi 6175061   240 FAKKLPMFsELTCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPDSETLTLSGEMaVKREQLKNGGLGVVSDAIFDLGRSLAaFNL 319
gi 82274155  303 FAKKLPMFsELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAMRYDPESETLTLSGEMaVKREQLKNGGLGVVSDAIFDLGKSLAqFNL 382
gi 115732680 245 FAKRIPGFtGLHHDDQILLLKTCCMEIMCLRVAQKFDPDSQKLILSNGLrVGKSDMDHGVLSELIEFIFDFAVSMSrLQL 324
gi 586092    286 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESETLTLNGEMaVTRGQLKNGGLGVVSDAIFDLGMSLSsFNL 365
gi 215273960 220 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESDTLTLNGEMaVTRGQLKNGGLGVVSDAIFDLGVSLSsFNL 299
```

图4D

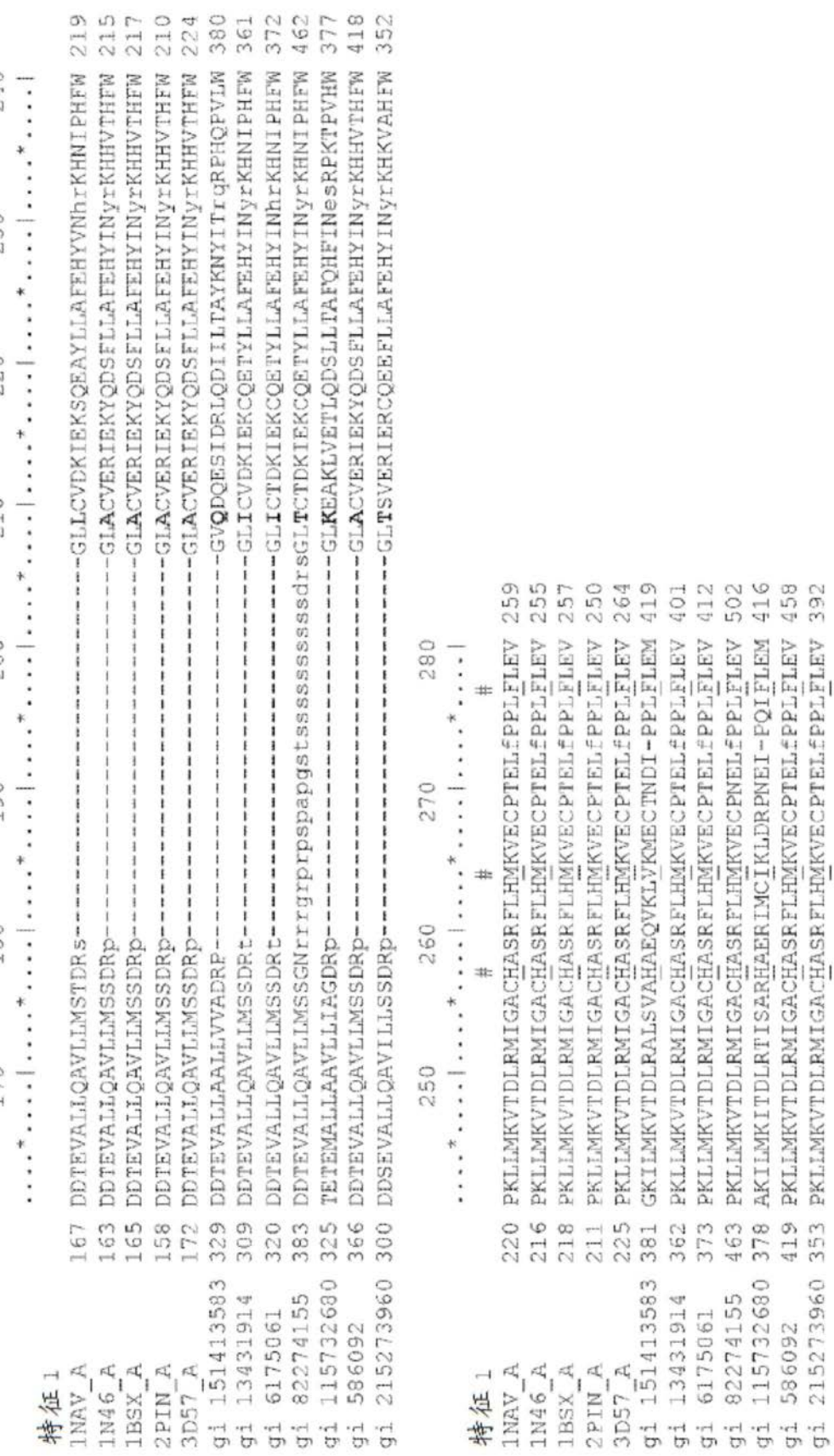


图4D(续)

雌激素受体-α(智人)

```
  1 mtmtlhtkas gmallhqiqg neleplnrpq lkiplerplg evyldsskpa vynypegaay
 61 efnaaaaana qvygqtglpy gpgseaaafg snglggfppl nsvspsplml lhpppqlspf
121 lqphgqqvpy ylenepsgyt vreagppafy rpnsdnrrqg grerlastnd kgsmamesak
181 etrycavcnd yasgyhygvw scegckaffk rsiqghndym cpatnqctid knrrkscqac
241 rlrkcyevgm mkggirkdrr ggrmlkhkrq rddgegrgev gsagdmraan lwpsplmikr
301 skknslalsl tadqmvsall daeppilyse ydptrpfsea smmglltnla drelvhminw
361 akrvpgfvdl tlhdqvhlle cawleilmig lvwrsmehpv kllfapnlll drnqgkcveg
421 mveifdmlla tssrfrmmnl qgeefvclks iillnsgvyt flsstlksle ekdhihrvld
481 kitdtlihlm akagltlqqq hqrlaqllli lshirhmsnk gmehlysmkc knvvplydll
541 lemldahrlh aptsrggasv eetdqshlat agstsshslq kyyitgeaeg fpatv
```

图5A

智人雌激素受体-α的氨基酸305-533

```
305     slalsl tadqmvsall daeppilyse ydptrpfsea smmglltnla drelvhminw
361 akrvpgfvdl tlhdqvhlle cawleilmig lvwrsmehpv kllfapnlll drnqgkcveg
421 mveifdmlla tssrfrmmnl qgeefvclks iillnsgvyt flsstlksle ekdhihrvld
481 kitdtlihlm akagltlqqq hqrlaqllli lshirhmsnk gmehlysmkc knv
```

图5B

智人雌激素受体-α的氨基酸282-595

```
282                                          sagdmraan lwpsplmikr
301 skknslalsl tadqmvsall daeppilyse ydptrpfsea smmglltnla drelvhminw
361 akrvpgfvdl tlhdqvhlle cawleilmig lvwrsmehpv kllfapnlll drnqgkcveg
421 mveifdmlla tssrfrmmnl qgeefvclks iillnsgvyt flsstlksle ekdhihrvld
481 kitdtlihlm akagltlqqq hqrlaqllli lshirhmsnk gmehlysmkc knvvplydll
541 lemldahrlh aptsrggasv eetdqshlat agstsshslq kyyitgeaeg fpatv
```

图5C

智人雌激素受体-α的氨基酸310-547

```
310         1 tadqmvsall daeppilyse ydptrpfsea smmglltnla drelvhminw
361 akrvpgfvdl tlhdqvhlle cawleilmig lvwrsmehpv kllfapnlll drnqgkcveg
421 mveifdmlla tssrfrmmnl qgeefvclks iillnsgvyt flsstlksle ekdhihrvld
481 kitdtlihlm akagltlqqq hqrlaqllli lshirhmsnk gmehlysmkc knvvplydll
541 lemldah
```

图5D

具有D351Y取代的智人雌激素受体-α的氨基酸305-533

```
305     slalsl tadqmvsall daeppilyse ydptrpfsea smmglltnla yrelvhminw
361 akrvpgfvdl tlhdqvhlle cawleilmig lvwrsmehpv kllfapnlll drnqgkcveg
421 mveifdmlla tssrfrmmnl qgeefvclks iillnsgvyt flsstlksle ekdhihrvld
481 kitdtlihlm akagltlqqq hqrlaqllli lshirhmsnk gmehlysmkc knv
```

图5E

具有D351Y取代的智人雌激素受体-α的氨基酸282-595

```
282                                          sagdmraan lwpsplmikr
301 skknslalsl tadqmvsall daeppilyse ydptrpfsea smmglltnla yrelvhminw
361 akrvpgfvdl tlhdqvhlle cawleilmig lvwrsmehpv kllfapnlll drnqgkcveg
421 mveifdmlla tssrfrmmnl qgeefvclks iillnsgvyt flsstlksle ekdhihrvld
481 kitdtlihlm akagltlqqq hqrlaqllli lshirhmsnk gmehlysmkc knvvplydll
541 lemldahrlh aptsrggasv eetdqshlat agstsshslq kyyitgeaeg fpatv
```

图5F

具有D351Y取代的智人雌激素受体-α的氨基酸310-547

```
310         l tadqmvsall daeppilyse ydptrpfsea smmglltnla yrelvhminw
361 akrvpgfvdl tlhdqvhlle cawleilmig lvwrsmehpv kllfapnlll drnqgkcveg
421 mveifdmlla tssrfrmmnl qgeefvclks iillnsgvyt flsstlksle ekdhihrvld
481 kitdtlihlm akagltlqqq hqrlaqllli lshirhmsnk gmehlysmkc knvvplydll
541 lemldah
```

图5G

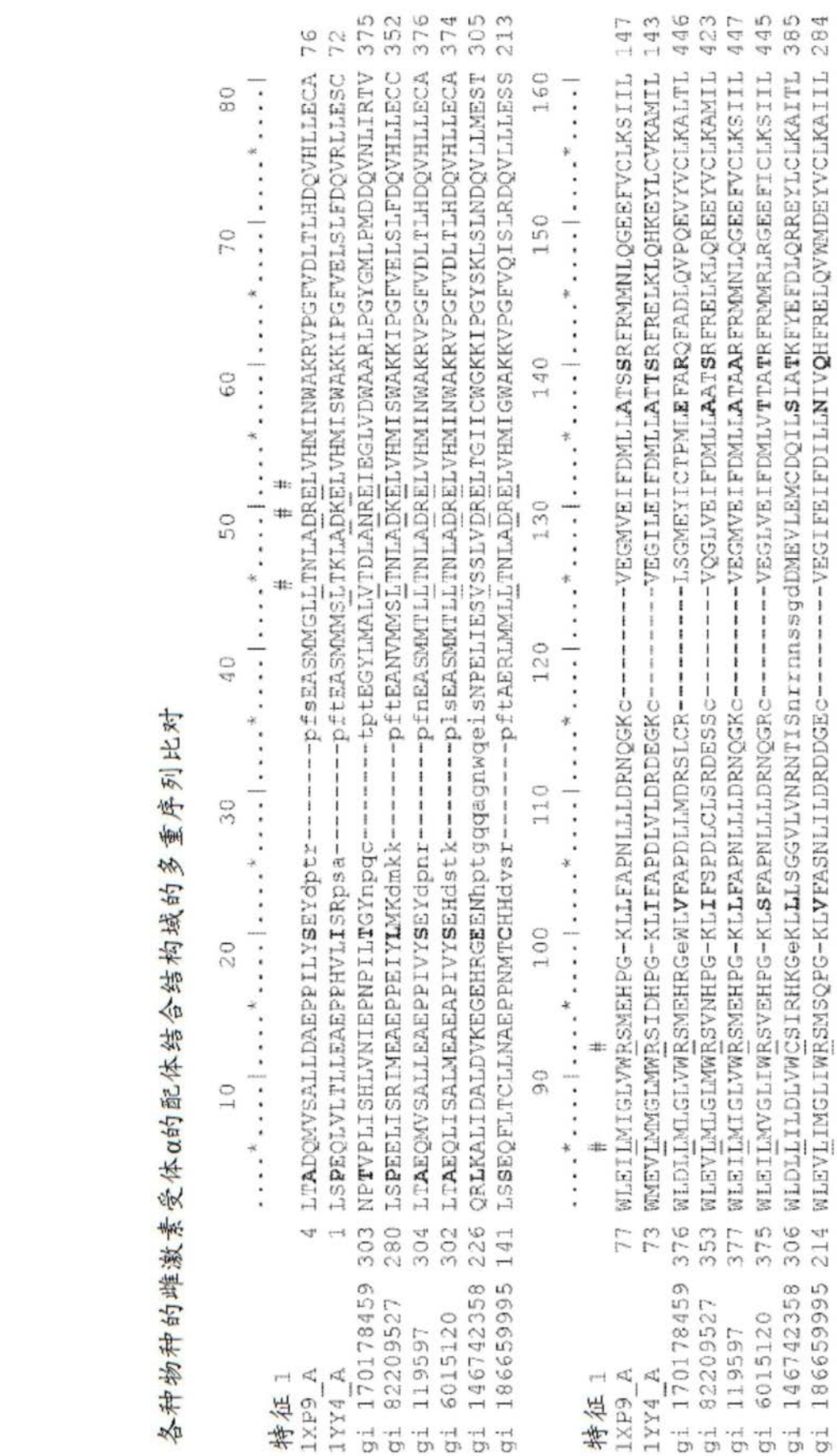


图5H


170 180 190 200 210 220 230 240
特征1
1XP9_A 148 LNSGVYtflsstlksLEEKDHIERVLDKITDTLIHLMAKAgitlgQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLysMKCKNV 227
1YY4_A 144 LNSSMYplvt-atqdADSSRKLAHLLNAVTDALVWVIAKSgissgQQSMRLANLLMLLSEVRHASNKGMEHLlnMKCKNV 222
gi 170178459 447 YTTAVSr--------LQDYRQVQRLQHEINEALAEACSSTf---gFSPGNIARLMMIVSQVRQLSSLGVDHLnrLRGAET 515
gi 82209527 424 LNSNMClgsseggedLQSRSKLLCLLDSVTDALVWAISKTglsfqQRSTRLAHLLMLLSHIRHVSNKGMDHLhcMKMKKM 503
gi 119597 448 LNSGVYtflsstlksLEERDYIHRVLDKITDTLIHLMAKSglslqQQHRRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLyrMKCKNV 527
gi 6015120 446 LNSGVYtflsstlesLEDTDLIHIILDKIDTLVHFMAKSglslqQQQRRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLysMKCKNV 525
gi 146742358 386 VHGSLKg--------LESDTQVRQLQDDLTDALMDVCSERh---aLGSRRPAKMLLLLSHLRQVSARASSHLgaVRNGLK 454
gi 186659995 285 LNASMMvat---sekDGSRAKVQQLVEATTDTLVKCIARRslatpEQFRRLSHLLTILSHIRHISNKGIQHMysMKCKNL 361
250
特征1
1XP9_A 228 VPLYDLLLEMLDAH 241
1YY4_A 223 VPVYDLLLEMLNAH 236
gi 170178459 516 VSVEGLLREIVDEP 529
gi 82209527 504 VPLYDLLLEMLDAH 517
gi 119597 528 VPLYDLLLEMLDAH 541
gi 6015120 526 VPLYDLLLEMLDAH 539
gi 146742358 455 VPLYDILLDILTDQ 468
gi 186659995 362 VPFYDLLLEMLDAH 375

图5H(续)

雌激素受体-β(智人)

```
  1 mdiknspssl nspssyncsq silplehgsi yipssyvdsh heypamtfys pavmnysips
 61 nvtnleggpg rqttspnvlw ptpghlsplv vhrqlshlya epqkspwcea rslehtlpvn
121 retlkrkvsg nrcaspvtgp gskrdahfca vcsdyasgyh ygvwscegck affkrsiqgh
181 ndyicpatnq ctidknrrks cqacrlrkcy evgmvkcgsr rercgyrlvr rqrsadeqlh
241 cagkakrsgg haprvrelll dalspeqlvl tlleaepphv lisrpsapft easmmmsltk
301 ladkelvhmi swakkipgfv elslfdqvrl lescwmevlm mglmwrsidh pgklifapdl
361 vldrdegkcv egileifdml lattsrfrel klqhkeylcv kamillnssm yplvtatqda
421 dssrklahll navtdalvwv iaksgissqq qsmrlanllm llshvrhasn kgmehllnmk
481 cknvvpvydl llemlnahvl rgckssitgs ecspaedsks kegsqnpqsq
```

图6A

智人雌激素受体-β的氨基酸260-502

```
260                   1 dalspeqlvl tlleaepphv lisrpsapft easmmmsltk
301 ladkelvhmi swakkipgfv elslfdqvrl lescwmevlm mglmwrsidh pgklifapdl
361 vldrdegkcv egileifdml lattsrfrel klqhkeylcv kamillnssm yplvtatqda
421 dssrklahll navtdalvwv iaksgissqq qsmrlanllm llshvrhasn kgmehllnmk
481 cknvvpvydl llemlnahvl rg
```

图6B


170 180 190 200 210 220 230 240
特征1
1XP9_A 148 LNSGVYtflsstlksLEEKDHIHRVLDKITDTLIHLMAKAgltlqQQHQRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLysMKCKNV 227
1YY4_A 144 LNSSMYplvt-atqdADSSRKLAHLLNAVTDALVWVIAKSgissqQQSMRLANLLMLLSHVRHASNKGMEHLlnMKCKNV 222
gi 170178459 447 YTTAVSr--------LQDYRQVQRLQHEINEALAEACSSTf---gFSPGNIARLMMIVSQVRQLSSLGVDHLnrLRGAET 515
gi 82209527 424 LNSNMClgsseggedLQSRSKLLCLLDSVTDALVWAISKTglsfqQRSTRLAELLMLLSHIRHVSNKGMDHLhcMKMKKM 503
gi 1195597 448 LNSGVYtflsstlksLEERDYIERVLDKITDTLIHLMAKSglslqQQHRRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLynMKCKNV 527
gi 6015120 446 LNSGVYtflsstlesLEDTDLIHIILDKIIDTLVHFMAKSglslqQQQRRLAQLLLILSHIRHMSNKGMEHLysMKCKNV 525
gi 146742358 386 VHGSLKg--------LESDTQVRQLQDDLTDALMDVCSERh---aLGSRRPAKMLLLSHLRQVSARASSHLgaVRNGLK 454
gi 186659995 285 LNASMMvat---sekDGSRAKVQQLVEATTDTLVKCIARRslatpEQFRRLSHLLTILSHIRHISNKGIQHMysMKCKNL 361
250
特征1
1XP9_A 228 VPLYDLLLEMLDAH 241
1YY4_A 223 VPVYDLLLEMLNAH 236
gi 170178459 516 VSVEGLLREIVDEP 529
gi 82209527 504 VPLYDLLLEMLDAH 517
gi 1195597 528 VPLYDLLLEMLDAH 541
gi 6015120 526 VPLYDLLLEMLDAH 539
gi 146742358 455 VPLYDILLDILTDQ 468
gi 186659995 362 VPFYDLLLEMLDAH 375

图6B(续)

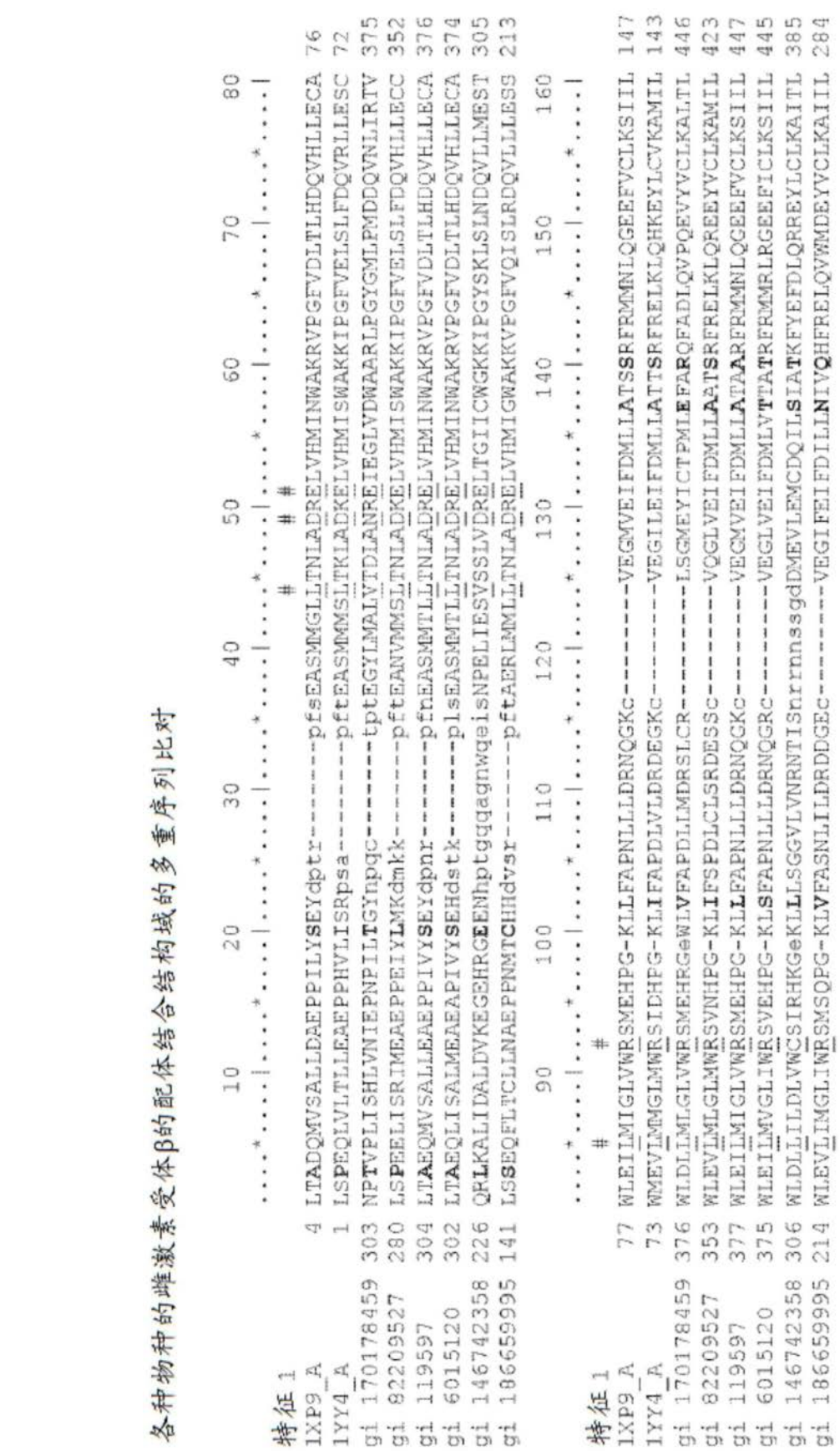


图6C

过氧化物酶体增殖物-活化受体-γ (PPAR-γ) (智人)

```
  1 mvdtempfwp tnfgissvdl svmedhshsf dikpfttvdf ssistphyed ipftrtdpvv
 61 adykydlklq eyqsaikvep asppyysekt qlynkpheep snslmaiecr vcgdkasgfh
121 ygvhacegck gffrrtirlk liydrcdlnc rihkksrnkc qycrfqkcla vgmshnairf
181 grmpqaekek llaeissdid qlnpesadlr alakhlydsy iksfpltkak arailtgktt
241 dkspfviydm nslmmgedki kfkhitplqe qskevairif qgcqfrsvea vqeiteyaks
301 ipgfvnldln dqvtllkygv heiiytmlas lmnkdgvlis egqgfmtref lkslrkpfgd
361 fmepkfefav kfnaleldds dlaifiavii lsgdrpglln vkpiediqdn llqalelqlk
421 lnhpessqlf akllqkmtdl rqivtehvql lqvikktetd mslhpllqei ykdly
```

图7A

智人PPAR-γ的氨基酸 174-475

```
174                                                      shnairf
181 grmpqaekek llaeissdid qlnpesadlr alakhlydsy iksfpltkak arailtgktt
241 dkspfviydm nslmmgedki kfkhitplqe qskevairif qgcqfrsvea vqeiteyaks
301 ipgfvnldln dqvtllkygv heiiytmlas lmnkdgvlis egqgfmtref lkslrkpfgd
361 fmepkfefav kfnaleldds dlaifiavii lsgdrpglln vkpiediqdn llqalelqlk
421 lnhpessqlf akllqkmtdl rqivtehvql lqvikktetd mslhpllqei ykdly
```

图7B

智人PPAR-γ的氨基酸 207-475

```
181 grmpqaekek llaeissdid qlnpesadlr alakhlydsy iksfpltkak arailtgktt
241 dkspfviydm nslmmgedki kfkhitplqe qskevairif qgcqfrsvea vqeiteyaks
301 ipgfvnldln dqvtllkygv heiiytmlas lmnkdgvlis egqgfmtref lkslrkpfgd
361 fmepkfefav kfnaleldds dlaifiavii lsgdrpglln vkpiediqdn llqalelqlk
421 lnhpessqlf akllqkmtdl rqivtehvql lqvikktetd mslhpllqei ykdly
```

图7C

人PPARγ的LBD
智人PPAR-γ的氨基酸 205-475

```
205                            esadlr alakhlydsy iksfpltkak arailtgktt
241 dkspfviydm nslmmgedki kfkhitplqe qskevairif qgcqfrsvea vqeiteyaks
301 ipgfvnldln dqvtllkygv heiiytmlas lmnkdgvlis egqgfmtref lkslrkpfgd
361 fmepkfefav kfnaleldds dlaifiavii lsgdrpglln vkpiediqdn llqalelqlk
421 lnhpessqlf akllqkmtdl rqivtehvql lqvikktetd mslhpllqei ykdly
```

图7D

各种物种的PPAR-γ的配体结合结构域的多重序列比对

图7E

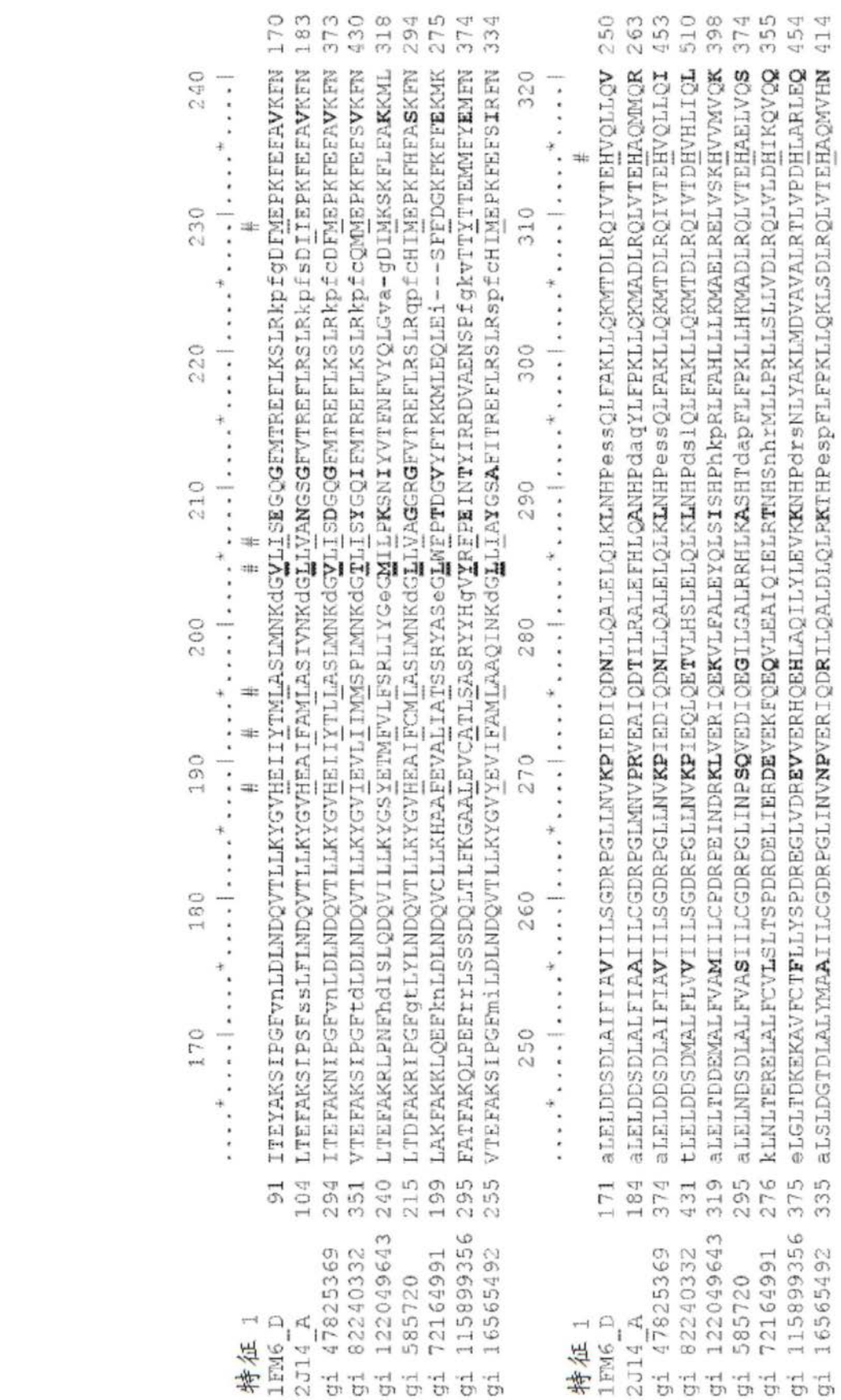


图7E(续)

```
                          330       340
                    ....*....|....*....|....
特征1
1FM6_D        251 IKKtet---dmsLHPLLQEIYKDL 271
2J14_A        264 IKKtet---etsLHPLLQEIYKDM 284
gi 47825369   454 IKKtet---dmsLHPLLQEIYKDL 474
gi 82240332   511 LKKtev---dmcLHPLLQEIMKDL 531
gi 122049643  399 LADak-----dfVPPLLCEIMQDM 417
gi 585720     375 IKRtes---saaLHPLLQEIYRDM 395
gi 72164991   356 LMImddp-sysgPPPLIKEIFGLY 378
gi 115899356  455 IKMrcnghlpaePSPLLNEVYGSI 478
gi 16565492   415 IRKtea---dtaLPPLLQEIFKDM 435
```

图7E(续)

糖皮质激素受体(智人)

```
  1 mdskesltpg reenpssvla qergdvmdfy ktlrggatvk vsasspslav asqsdskqrr
 61 llvdfpkgsv snaqqpdlsk avslsmglym getetkvmgn dlgfpqqgqi slssgetdlk
121 lleesianln rstsvpenpk ssastavsaa ptekefpkth sdvsseqqhl kgqtgtnggn
181 vklyttdqst fdilqdlefs sgspgketne spwrsdllid encllsplag eddsfllegn
241 snedckplil pdtkpkikdn gdlvlsspsn vtlpqvktek edfielctpg vikqeklgtv
301 ycqasfpgan iignkmsais vhgvstsggq myhydmntas lsqqqdqkpi fnvippipvg
361 senwnrcqgs gddnltslgt lnfpgrtvfs ngysspsmrp dvssppssss tattgpppkl
421 clvcsdeasg chygvltcgs ckvffkrave grqhnylcag rndciidkir rkncpacryr
481 kclqagmnle arktkkkikg iqqattgvsq etsenpgnkt ivpatlpqlt ptlvsllevi
541 epevlyagyd ssvpdstwri mttlnmlggr qviaavkwak aipgfrnlhl ddqmtllqys
601 wmflmafalg wrsyrqssan llcfapdlii neqrmtlpcm ydqckhmlyv sselhrlqvs
661 yeeylcmktl lllssvpkdg lksqelfdei rmtyikelgk aivkregnss qnwqrfyqlt
721 klldsmhevv enllnycfqt fldktmsief pemlaeiitn qipkysngni kkllfhqk
```

图8A

智人糖皮质激素受体的氨基酸532-778

```
532                                                        tlvsllevi
541 epevlyagyd ssvpdstwri mttlnmlggr qviaavkwak aipgfrnlhl ddqmtllqys
601 wmflmafalg wrsyrqssan llcfapdlii neqrmtlpcm ydqckhmlyv sselhrlqvs
661 yeeylcmktl lllssvpkdg lksqelfdei rmtyikelgk aivkregnss qnwqrfyqlt
721 klldsmhevv enllnycfqt fldktmsief pemlaeiitn qipkysngni kkllfhqk
```

图8B



图8C

```
                    ....*..
特征 1
1NHZ_A       274 KLLFHQK 280
gi 83721947  766 KLLFHQK 772
gi 1730255   770 KLLFHQK 776
gi 82253198  350 ALLFHQK 356
3CLD_A       253 KLLFHQK 259
1M2Z_A       251 KLLFHQK 257
3BQD_A       249 KLLFHQK 255
```

图8C(续)

维生素D受体(

```
  1 meamaastsl pdpgdfdrnv pricgvcgdr atgfhfnamt cegckgffrr smkrkalftc
 61 pfngdcritk dnrrhcqacr lkrcvdigmm kefiltdeev qrkremilkr keeealkdsl
121 rpklseeqqr iiailldahh ktydptysdf cqfrppvrvn dgggshpsrp nsrhtpsfsg
181 dsssscsdhc itssdmmdss sfsnldlsee dsddpsvtle lsqlsmlphl adlvsysiqk
241 vigfakmipg frdltsedqi vllkssaiev imlrsnesft mddmswtcgn qdykyrvsdv
301 tkaghsleli eplikfqvgl kklnlheeeh vllmaicivs pdrpgvqdaa lieaiqdrls
361 ntlqtyircr hpppgshlly akmiqkladl rslneehskq yrclsfqpec smkltplvle
421 vfgneis
```

图9A

智人维生素D受体的氨基酸124-426

```
12e    lseeqqr iiailldahh ktydptysdf cqfrppvrvn dgggshpsrp nsrhtpsfsg
181 dsssscsdhc itssdmmdss sfsnldlsee dsddpsvtle lsqlsmlphl adlvsysiqk
241 vigfakmipg frdltsedqi vllkssaiev imlrsnesft mddmswtcgn qdykyrvsdv
301 tkaghsleli eplikfqvgl kklnlheeeh vllmaicivs pdrpgvqdaa lieaiqdrls
361 ntlqtyircr hpppgshlly akmiqkladl rslneehskq yrclsfqpec smkltplvle
421 vfgneis
```

图9B

各种物种的维生素D受体的配体结合结构域的多重序列比对

```
                                10        20        30        40        50        60        70        80
                     ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特征 1                            #  #
2HBH_A          5 LSDEQMQIINSLVEAHHKTYDdSYSDFVRFRPPVRegpvtrsasraaslhslsdassdsfinhspes-----vdtklnfsn  79
1SOZ_A         11 LSEEQQRIIAILLDAHHKTYDpTYSDFCQFRPPVRvndgggs-------------------------------------  52
gi 147903351  125 ISDEQQKMIDILLEAHRKTFDtTYSDFNKFRPPVRenvdpfrritrsssvhtqgspsedsdvfts---------spdssehg  197
gi 3915243    147 LSEEQQKVIDTLLEAHHKTFDtTYSDFNKFRPPVRskfssrmathsssvvsqdfssedsndvfgsdafaafpepmepqmf  226

                                90        100       110       120       130       140       150       160
                     ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特征 1                                                 #  #  ##  #                    #  ##  #
2HBH_A          80 llmmyqdsqspdsseedqqsrLSMLPHLADLVSYSIQKVIGFAKMIPGFRDLTAEDQIALLKSSAIEIIMLRSNQSFSLE  159
1SOZ_A          53 ----------------vtlelsqLSMLPHLADLVSYSIQKVIGFAKMIPGFRDLTSEDQIVLLKSSAIEVIMLRSNESFTMD  118
gi 147903351   198 ffsaslfgqfeyssmgqksgeLSMLPHIADLVSYSIQKIIGFAKMIPGFRDLIAEDQIALLKSSVIEVIMLRSNQSFSLD  277
gi 3915243     227 snldlseesdespsmnielphLPMLPHLADLVSYSIQKVIGFAKMIPGFRDLTAEDQIALLKSSAIEVIMLRSNQSFTME  306

                                170       180       190       200       210       220       230       240
                     ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特征 1                             #  #  #  #
2HBH_A          160 DMSWSCGGPDFKYcinDVTKAGHTLELIEPLVKFQVGLKKLKLHEEEHVLLMAICLLSPDRPGVQDHVRIEALQDRLCDV  239
1SOZ_A          119 DMSWTCGNQDYKYrvsDVTKAGHSLELIEPLIKFQVGLKKLNLHEEEHVLLMAICIVSPDRPGVQDAALIEAIQDRLSNT  198
gi 147903351    278 DMSWTCGSEDFKYkvdDVTQAGHNMELLEPLVKFQVGLKKLDLHEEEHVLLMAICILSPDRPGLQDKALVESIQDRLSST  357
gi 3915243      307 DMSWTCGSNDFKYkvsDVTQAGHSMDLLEPLVKFQVGLKKLNLHEEEHVLLMAICILSPDRPGVQDTSLVESIQDRLSDI  386

                                250       260       270       280       290       300
                     ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特征 1                                                 #  #  #
2HBH_A          240 LQAYIRIq--hPGGRLLYAKMIQKLADLRSLNEEHSKQYRSLSFQPEHSMQLTPLVLEVFGSEV  301
1SOZ_A          199 LQTYIRcrhppPGSHLLYAKMIQKLADLRSLNEEHSKQYRCLSFQPECSMKLTPLVLEVFGNEI  262
gi 147903351    358 LQTYILckhppPGSRLLYAKMIQKLADLRSLNEEHSKQYRSISFLPEHSMKLTPLMLEVFSDEI  421
gi 3915243      387 LQTYIRcrhppPGSRLLYAKMIQKLADLRSLNEEHSKQYRCLSFQPEHSMQLTPLVLEVFGNEI  450
```

图9C

甲状腺激素受体α(智人)

```
  1 meqkpskvec gsdpeensar spdgkrkrkn gqcslktsms gyipsyldkd eqcvvcgdka
 61 tgyhyrcitc egckgffrrt iqknlhptys ckydsccvid kitrnqcqlc rfkkciavgm
121 amdlvlddsk rvakrklieq nrerrrkeem irslqqrpep tpeewdlihi ateahrstna
181 qgshwkqrrk flpddigqsp ivsmpdgdkv dleafseftk iitpaitrvv dfakklptfs
241 elpcedqiil lkgccmeims lraavrydpe sdtltlsgem avkreqlkng glgvvsdaif
301 elgkslsafn lddtevallq avllmstdrs gllcvdkiek sqeayllafe hyvnhrkhni
361 phfwpkqlmk vtdlrmigac hasrflhmkv ecptelfppl flevfedqev
```

图10A

智人甲状腺激素受体-α的氨基酸162-404

```
162                                              peewdlihi ateahrstna
181 qgshwkqrrk flpddigqsp ivsmpdgdkv dleafseftk iitpaitrvv dfakklptfs
241 elpcedqiil lkgccmeims lraavrydpe sdtltlsgem avkreqlkng glgvvsdaif
301 elgkslsafn lddtevallq avllmstdrs gllcvdkiek sqeayllafe hyvnhrkhni
361 phfwpkqlmk vtdlrmigac hasrflhmkv ecptelfppl flev
```

图10B

各种物种的甲状腺激素受体-α的配体结合结构域的多重序列比对

```
                    10        20        30        40        50        60        70        80
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特征_1                                                                 #  ##  ##  #  #
1NAV_A              17 PEEWDLIHIATEAHRSTnaqgshwkqrrkf----------lpddigqspivsmPDGDKVDLEAFSEFTKIITPAITRVVD 86
1N46_A              13 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrkf----------lpedigqapivnaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 82
1BSX_A              15 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrkf----------lpedigqapivnaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 84
2PIN_A               8 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrkf----------lpedigqapivnaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 77
3D57_A              22 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrkf----------lpedigqapivnaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 91
gi 151413583 179 TCPKKVNRYYTLNGSPKPgmpvpeaprppvv----------qngvvreadssgaMDDDMVDQDIFSHLAEVITPAIIKVVE 248
gi 13431914  159 AEEWELIHVVTEAHRSTnaqgshwkqkrkf----------lpedigqspmasmPDGDKVDLEAFSEFTKIITPAITRVVD 228
gi 6175061   170 SEEWELIRIVTEAHRSTnaqgshwkqrrkf----------lpedigqspmasmPDGDKVDLEAFSEFTKIITPAITRVVD 239
gi 82274155  223 SDPSGLIPDPLLDSRATsstfpqlltcpilrpgfsrpadappdkigqspvaptSDGDKVDLEAFSEFTKIITPAITRVVD 302
gi 115732680 186 DHEEALIPAILVAHKQTshmyrres----------ssgeesePDSKKQKLEDEKPLSEIMTPSIVKVVE 244
gi 586092    216 DEEWELIKTVTEAHVATnaqgshwkqkrkf----------lpedigqapivnaPEGGKVDLEAFSHFTKIITPAITRVVD 285
gi 215273960 141 QEEWEMIRVVTEAHMATnaqgnhwkqkrkflsavg-vkeakpedigsapivnaPEGNKVDIEAFSQFTKIITPAITRVVD 219

                              90        100       110       120       130       140       150       160
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特征_1                                  #  #  #          ###          #  #  #     #
1NAV_A              87 FAKKLPMFsELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESDTLTLSGEMaVKREQLKNGGLGVVSDAIFELGKSLSaFNL 166
1N46_A              83 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESETLTLNGEMaVTRGQLKNGGLGVVSDAIFDLGMSLSsFNL 162
1BSX_A              85 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESETLTLNGEMaVTRGQLKNGGLGVVSDAIFDLGMSLSsFNL 164
2PIN_A              78 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESETLTLNGEMaVTRGQLKNGGLGVVSDAIFRLGMSLSsFNL 157
3D57_A              92 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESETLTLNGEMaVTRGQLKNGGLGVVSDAIFRLGMSLSsFNL 171
gi 151413583 249 FAKQIFGFtKLVPDDQVALLKNCCFEVMCLRAASRFDKQRRTITMFGGLtVTKEQVSQGGLGRLAEPLFEFAEGLSQLHL 328
gi 13431914  229 FAKKLPMFsELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESETLTLSGEMaVKREQLKNGGLGVVSDAIFDLGKSLSaFNL 308
gi 6175061   240 FAKKLPMFsELTCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPDSETLTLSGEMaVKREQLKNGGLGVVSDAIFDLGRSLAaFNL 319
gi 82274155  303 FAKKLPMFsELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAMRYDPESETLTLSGEMaVKREQLKNGGLGVVSDAIFDLGKSLAqFNL 382
gi 115732680 245 FAKRIPGFtGLHHDDQILLLKTCCMEIMCLRVAQKFDPDSQKLILSNGLrVGKSDMDHGVLSELIEPIFDFAVSMSrLQL 324
gi 586092    286 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESETLTLNGEMaVTRGQLKNGGLGVVSDAIFDLGMSLSsFNL 365
gi 215273960 220 FAKKLPMFcELPCEDQIILLKGCCMEIMSLRAAVRYDPESDTLTLNGEMaVTRGQLKNGGLGVVSDAIFDLGVSLSsFNL 299
```

图10C

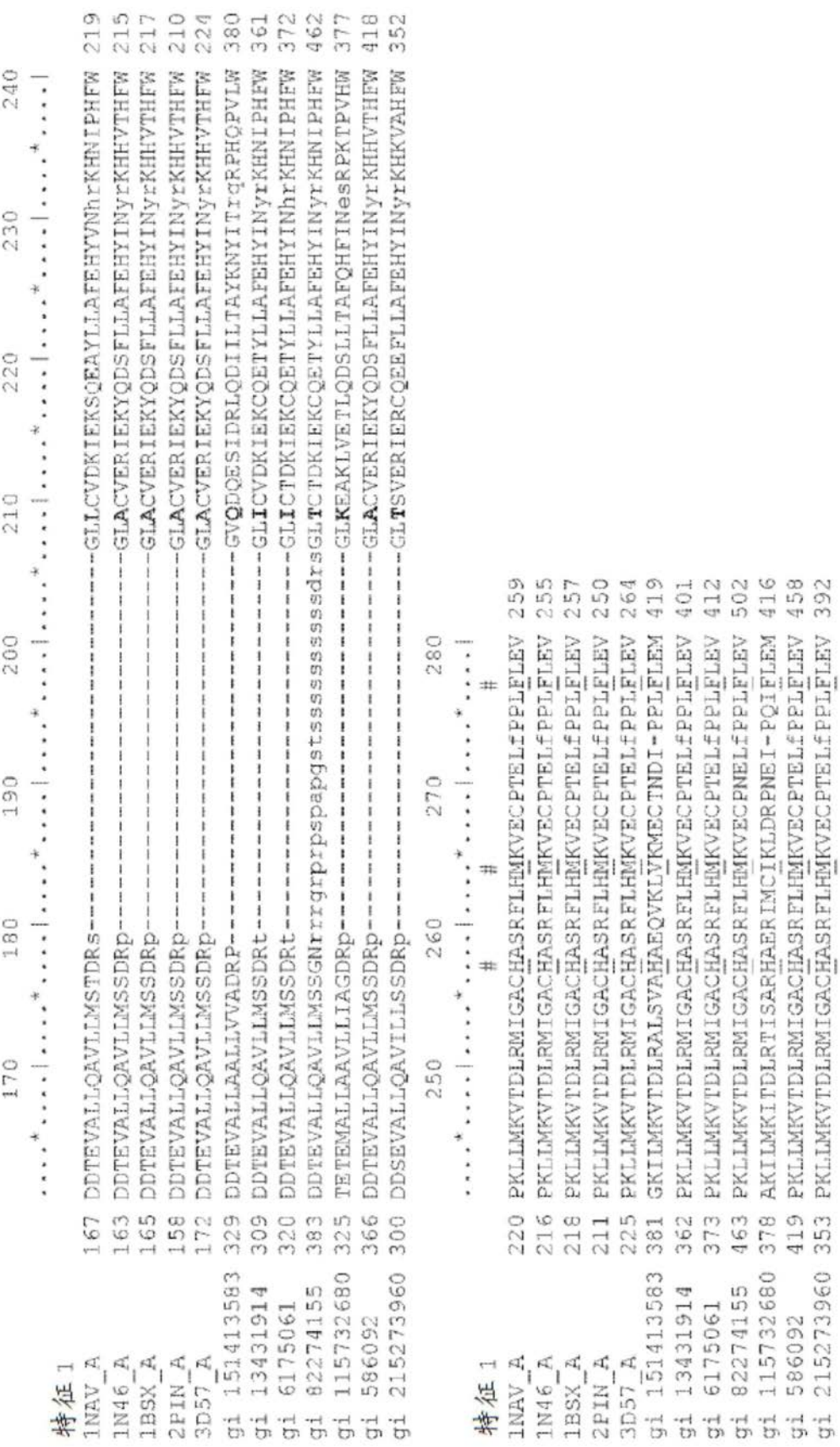

特征 1
1NAV_A
1N46_A
1BSX_A
2PIN_A
3D57_A
gi 151413583
gi 13431914
gi 6175061
gi 82274155
gi 115732680
gi 586092
gi 215273960

图10C(续)

视黄酸受体-β(智人)

```
  1 mfdcmdvlsv spgqildfyt aspsscmlqe kalkacfsgl tqtewqhrht aqsietqsts
 61 seelvpspps plppprvykp cfvcqdkssg yhygvsaceg ckgffrrsiq knmiytchrd
121 kncvinkvtr nrcqycrlqk cfevgmskes vrndrnkkkk etskqectes yemtaelddl
181 tekirkahqe tfpslcqlgk yttnssadhr vrldlglwdk fselatkcii kivefakrlp
241 gftgltiadq itllkaacld ililrictry tpeqdtmtfs dgltlnrtqm hnagfgpltd
301 lvftfanqll plemddtetg llsaiclicg drqdleeptk vdklqeplle alkiyirkrr
361 pskphmfpki lmkitdlrsi sakgaervit lkmeipgsmp pliqemlens eghepltpss
421 sgntaehsps ispssvensg vsqsplvq
```

图11A

智人视黄酸受体-β的氨基酸179-409

```
179                                                              dl
181 tekirkahqe tfpslcqlgk yttnssadhr vrldlglwdk fselatkcii kivefakrlp
241 gftgltiadq itllkaacld ililrictry tpeqdtmtfs dgltlnrtqm hnagfgpltd
301 lvftfanqll plemddtetg llsaiclicg drqdleeptk vdklqeplle alkiyirkrr
361 pskphmfpki lmkitdlrsi sakgaervit lkmeipgsmp pliqemlen
```

图11B

各种物种的视黄酸受体-β的配体结合结构域的多重序列比对

```
                    10        20        30        40        50        60        70        80
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
特征 1                                                      #  ##  #
1XAP_A          32  DLTEKIRKAHQETFPslcqLGKYTTNSsadh---rvrLDLGLWDKFSELATKCIIKIVEFAKRLPGFTgLTIADQITLLK 108
gi 122049638   400  ALVTSVHKFHVETFPlsseLKKYQIPSppivkdtsakTDSNLWEKFAELSTKCIVKIVEFAKGIPGFQdFTIADQITLLK 479
gi 3041719     186  DLTEKIRKAHQETFPslcqLGKYTTNSsadh---rvrLDLGLWDKFSELATKCIIKIVEFAKRLPGFTsLTIADQITLLK 262
gi 28558767    209  ELIQKVSKAHQETFPslcqLGKYTTNSsadq---rvqLDLGLWDKFSELSTKCIIKIVEFAKRLPGFTtLTIADQITLLK 285
gi 118572702   176  ELVNKVSKAHQETFPslcqLGKYTTNSssdh---riqLDLGLWDKFSELSTKCIIKIVEFAKRLPGFTtLTIADQITLLK 252
gi 115681476   134  DILQEVLRAHRDTFPqrplHPIHNAVSagn-----idIDMVMFDYVTDMSSRAIVMVVDFAKKLPGFLsLSTQDQITLLK 208
gi 219413150   179  TIITTVREAHMATLPdmgkLPKYKVKNaaeq---rgpTDIELWQHFSDLCTETIIKIVQFAKKVPGFTtLGTADQITLLK 255
1XDK_B          34  DLTEKIRKAHQETFPslcqLGKYTTNSsadh---rvrLDLGLWDKFSELATKCIIKIVEFAKRLPGFTgLTIADQITLLK 110
1DKF_B           5  ELIEKVRKAHQETFPalcqLGKYTTNNsseq---rvsLDIDLWDKFSELSTKCIIKTVEFAKQLPGFTtLTIADQITLLK  81

                        90        100       110       120       130       140       150       160
                    ....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|....*....|
                        #  ##  #  #      ##                #
特征 1
1XAP_A          109 AACLDILILRICTRYTPEQDTMTFSdGLTLNRTQMHNAGFGPLTDLVFTFANQLlpLEMDDTETGLLSAICLICGDRqdL 188
gi 122049638   480  CACLEVLFLRICSRFSPEHDTMTFSdGLTLTRKQMRVCGFGPITEQVFSFAQSLhpLNADATEIGLLSAICLVSADRvdL 559
gi 3041719     263  AACLDILILRICTRYTPEQDTMTFSdGLTLNRTQMHNAGFGPLTDLVFTFANQLlpLEMDDTETGLLSAICLICGDRqdL 342
gi 28558767    286  SACLDILMLRICTRYTPEQDTMTFSdGLTLNRTQMHNAGFGPLTDLVFSFADQLlpLEMDDTETGLLSAICLICGDRmdL 365
gi 118572702   253  SACLDILMLRICTRYTPEQDTMTFSdGLTLNRTQMHNAGFGPLTDLVFAFAGQLlpLEMDDTETGLLSAICLICGDRmdL 332
gi 115681476   209  ASCLDIMILRICSRFNPQDASVTFTtGLTLTQGQLKAGGFGSLLDVIFTFASSLsrMHIDETEIALLSAICLISEDRtgL 288
gi 219413150   256  AACLDILILRLATRLDKESDTVTFInGMMLSRTQMHNAGFGPLTDGVFTFAEGMqKLLFDETEIGLMCSICLVCGDRqgL 335
1XDK_B         111  AACLDILILRICTRYTPEQDTMTFSdGLTLNRTQMHNAGFGPLTDLVFTFANQLlpLEMDDTETGLLSAICLICGDRqdL 190
1DKF_B          82  AACLDILILRICTRYTPEQDTMTFSdGLTLNRTQMHNAGFGPLTDLVFAFANQLlpLEMDDAETGLLSAICLICGDRqdL 161
```

图11C

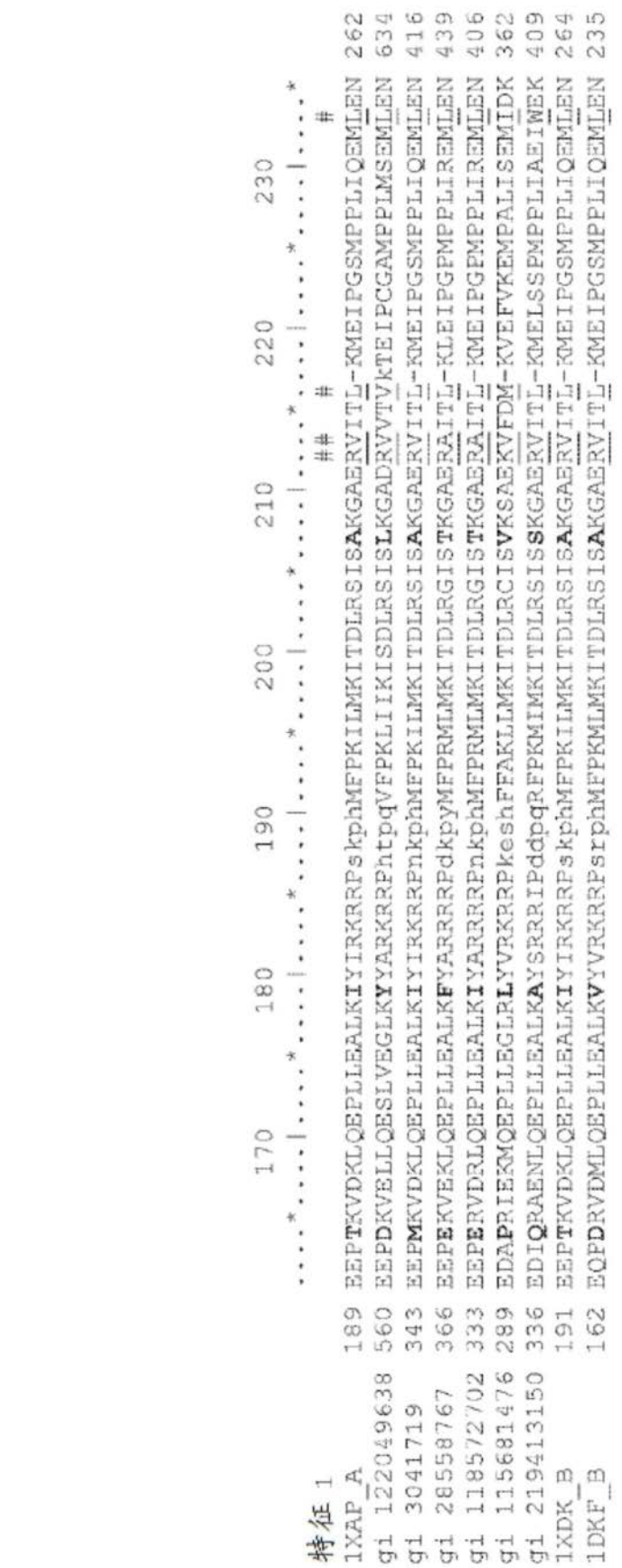

170 180 190 200 210 220 230
特征 1 ## ## #
1XAP_A 189 EEPTKVDKLQEPLLEALKIYIRKRRPskphMFPKILMKITDLRSISAKGAERVITL-KMEIPGSMPPLIQEMLEN 262
gi 122049638 560 EEPDKVELLQESLVEGLKYYARKRRPhtpqVFPKLIIKISDLRSISLKGADRVVTVkTEIPCGAMPPLMSEMLEN 634
gi 30411719 343 EEPMKVDKLQEPLLEALKIYIRKRRPnkphMFPKILMKITDLRSISAKGAERVITL-KMEIPGSMPPLIQEMLEN 416
gi 28558767 366 EEPEKVEKLQEPLLEALKFYARRRRPdkpyMFPRMLMKITDLRGISTKGAERAITL-KLEIPGPMPPLIREMLEN 439
gi 118572702 333 EEPERVDRLQEPLLEALKIYARRRRPnkphMFPRMLMKITDLRGISTKGAERAITL-KMEIPGPMPPLIREMLEN 406
gi 115681476 289 EDAPRIEKMQEPLLEGLRLYVRKRRPkeshFFAKLLMKITDLRCISVKSAEKVFDM-KVEFVKEMPALISEMIDK 362
gi 219413150 336 EDIQRAENLQEPLLEALKAYSRRRIPddpqRFPKMIMKITDLRSISSKGAERVITL-KMELSSPMPPLIAEIWEK 409
1XDK_B 191 EEPTKVDKLQEPLLEALKIYIRKRRPskphMFPKILMKITDLRSISAKGAERVITL-KMEIPGSMPPLIQEMLEN 264
1DKF_B 162 EQPDRVDMLQEPLLEALKVYVRKRRPsrphMFPKMLMKITDLRSISAKGAERVITL-KMEIPGSMPPLIQEMLEN 235

图11C(续)

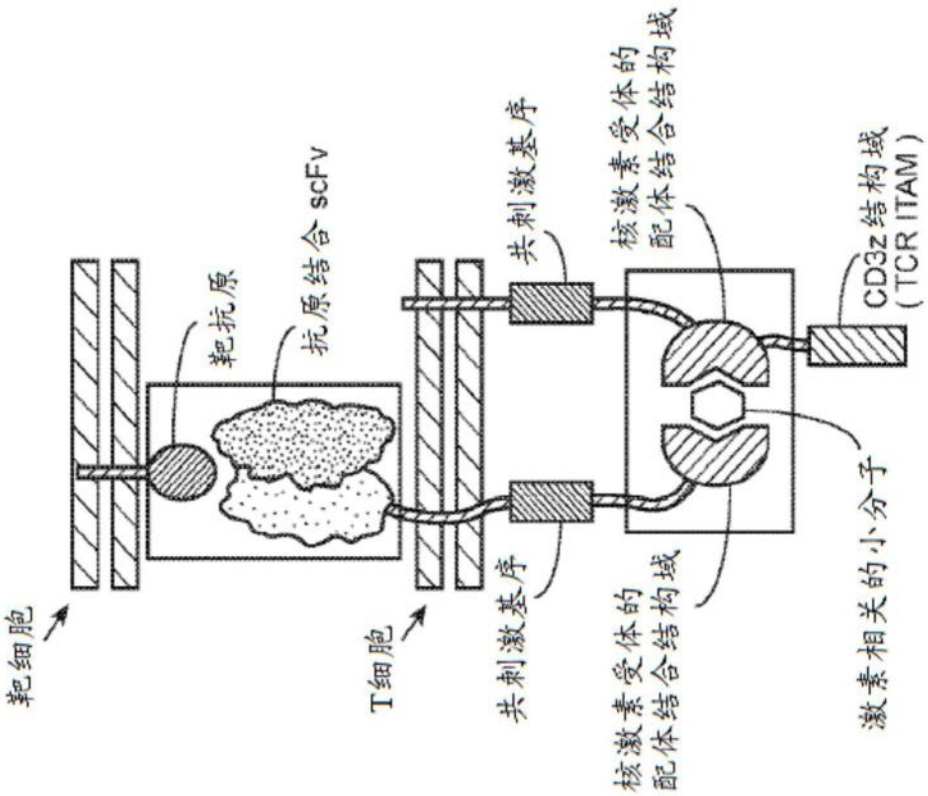

靶细胞
靶抗原
抗原结合 scFv
T细胞
共刺激基序
核激素受体的
配体结合结构域
共刺激基序
核激素受体的
配体结合结构域
激素相关的小分子
CD3z 结构域
(TCR ITAM)

图12

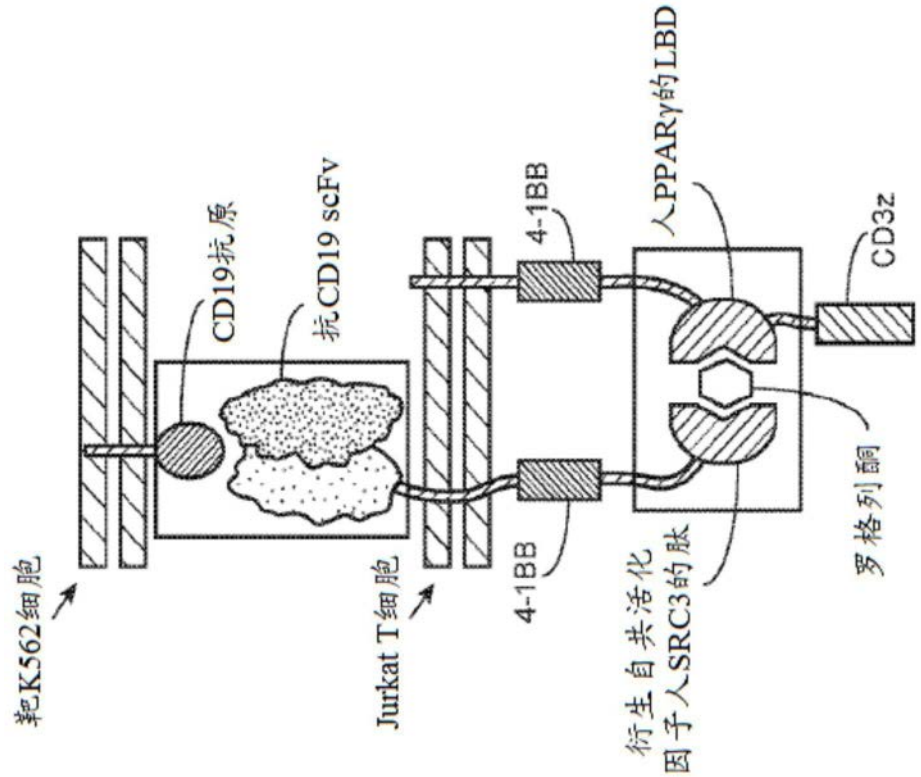

靶K562细胞
CD19抗原
抗CD19 scFv
Jurkat T细胞
4-1BB
4-1BB
人PPARγ的LBD
衍生自共活化
因子人SRC3的肽
CD3z
罗格列酮

图13

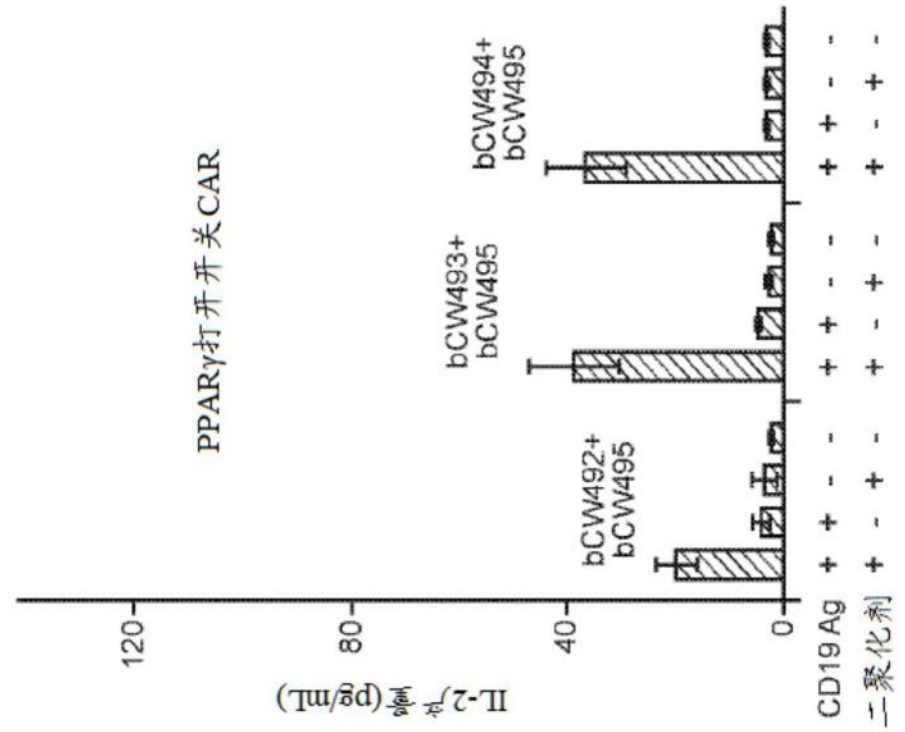

PPARγ打开开关CAR
IL-2产物 (pg/mL)
120
80
40
0
bCW492+ bCW495
bCW493+ bCW495
bCW494+ bCW495
CD19 Ag + + - - + + - - + + - -
二聚化剂 + - + - + - + - + - + -

图14

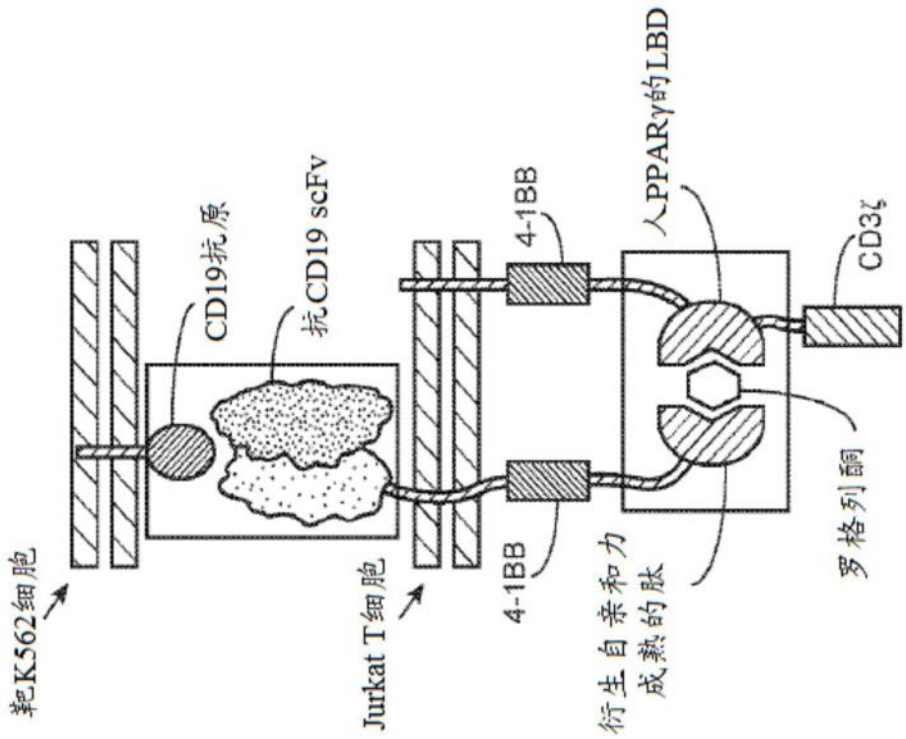

靶K562细胞
CD19抗原
抗CD19 scFv
Jurkat T细胞
4-1BB
4-1BB
人PPARγ的LBD
衍生自亲和力成熟的肽
罗格列酮
CD3ζ

图15

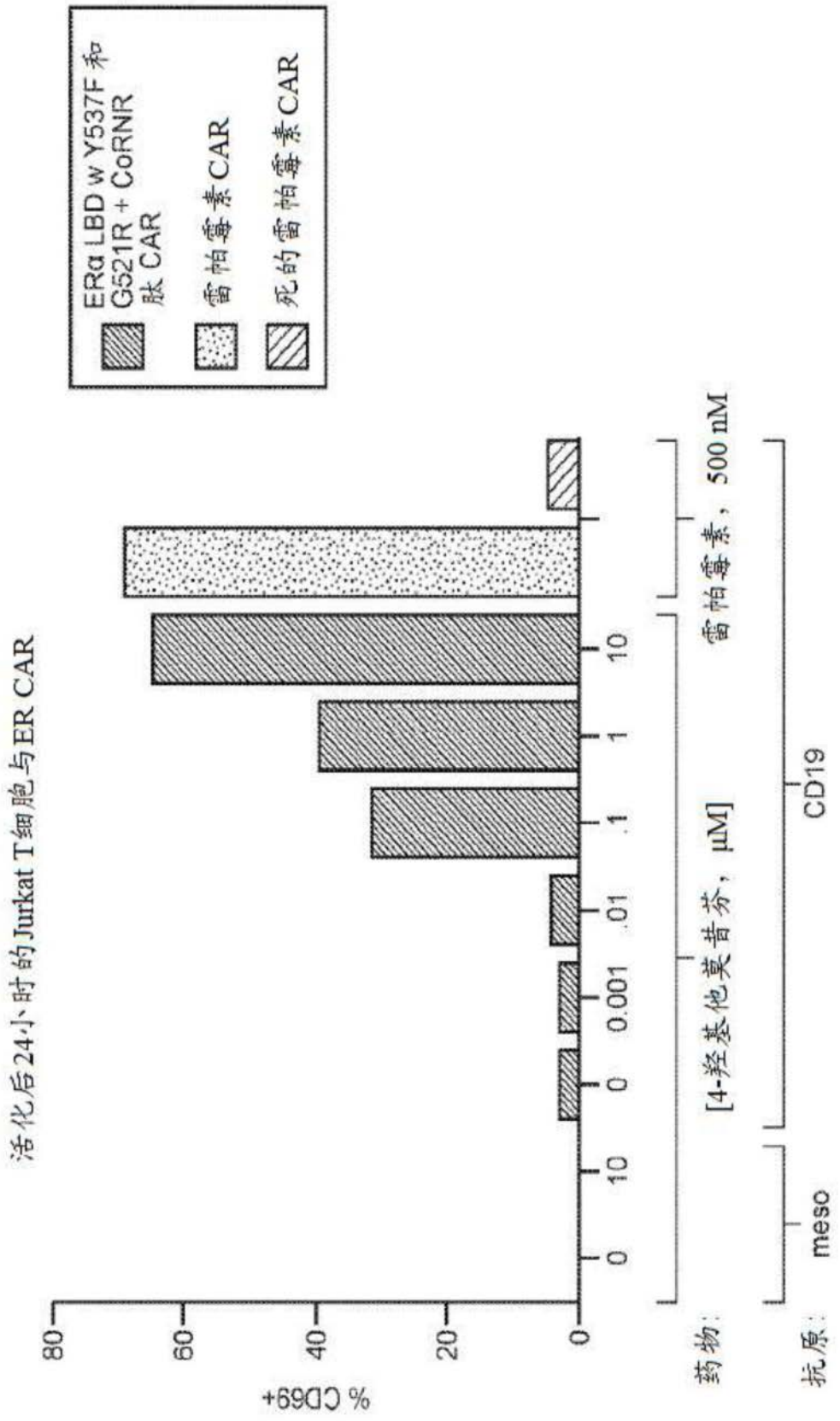

ERα LBD w Y537F 和
G521R + CoRNR
肽 CAR
雷帕霉素CAR
死的雷帕霉素CAR
活化后24小时的Jurkat T细胞与ER CAR
% CD69+
80
60
40
20
0
0
10
0
0.001
.01
.1
1
10
药物:
[4-羟基他莫昔芬，μM]
雷帕霉素，500 nM
抗原:
meso
CD19

图16A

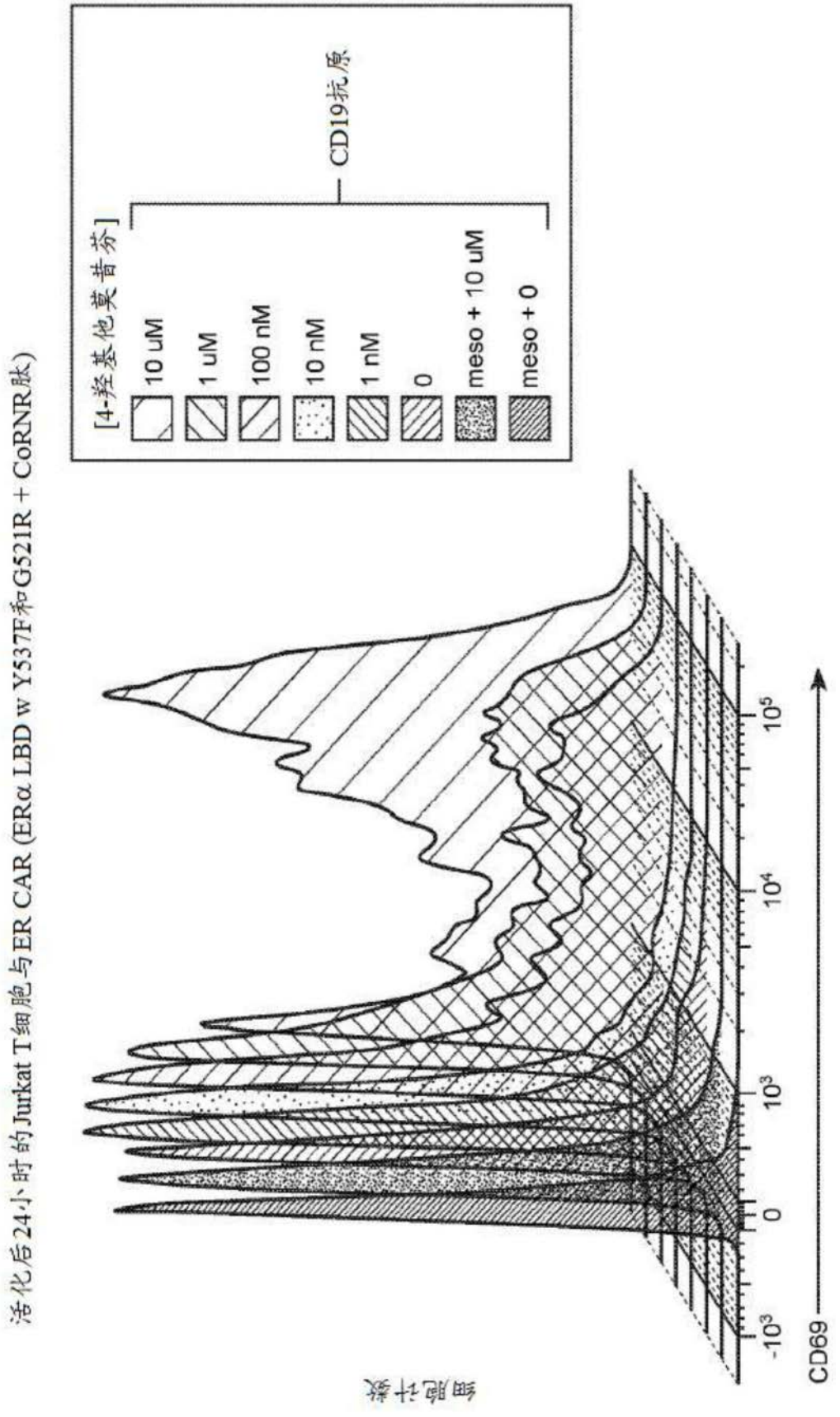

活化后24小时的Jurkat T细胞与ER CAR (ERα LBD w Y537F和G521R + CoRNR肽)
[4-羟基他莫昔芬]
10 uM
1 uM
100 nM
10 nM
1 nM
0
meso + 10 uM
meso + 0
CD19抗原
细胞计数
-10³
0
10³
10⁴
10⁵
CD69

图16B

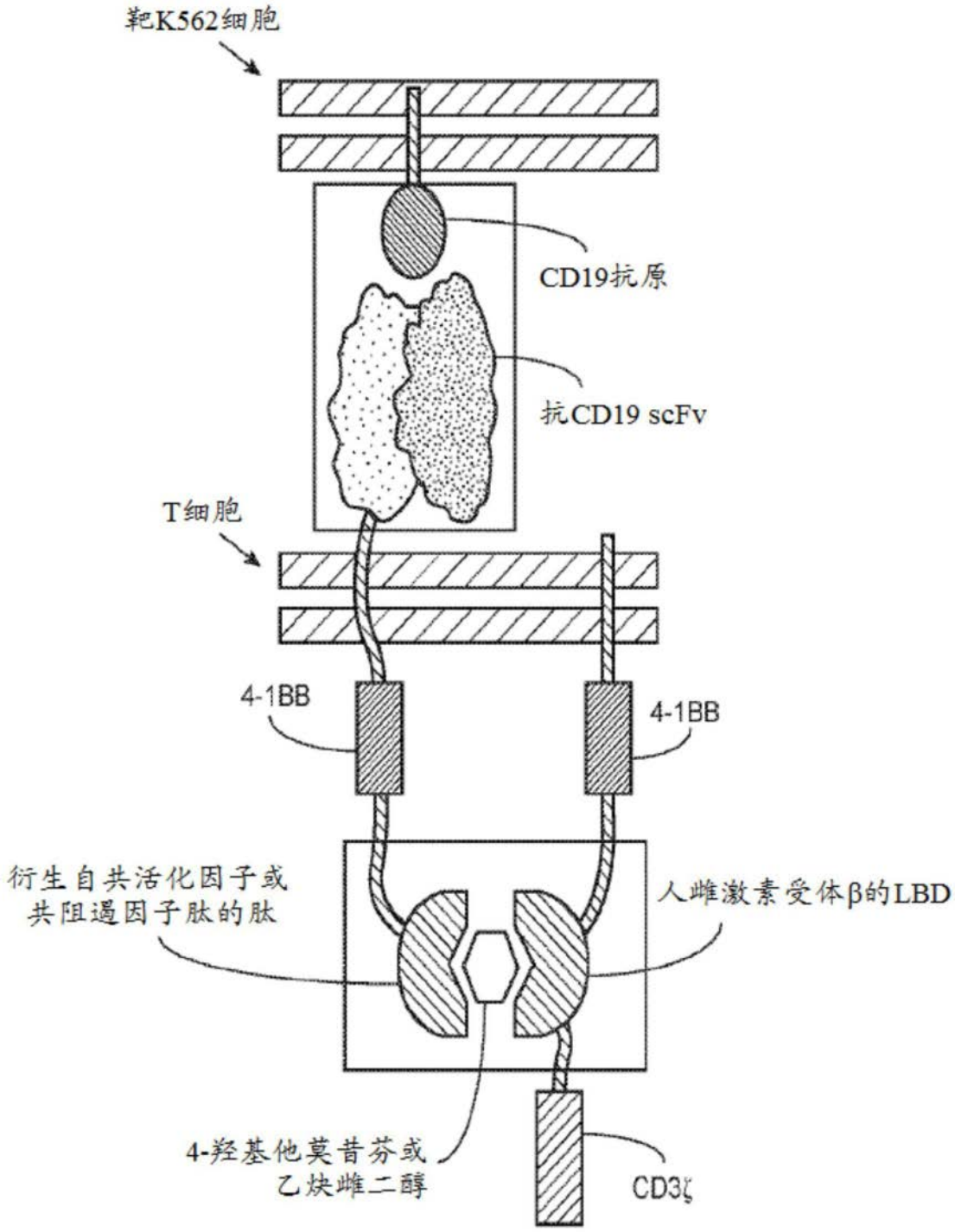

靶K562细胞
CD19抗原
抗CD19 scFv
T细胞
4-1BB
4-1BB
衍生自共活化因子或
共阻遏因子肽的肽
人雌激素受体β的LBD
4-羟基他莫昔芬或
乙炔雌二醇
CD3ζ

图17

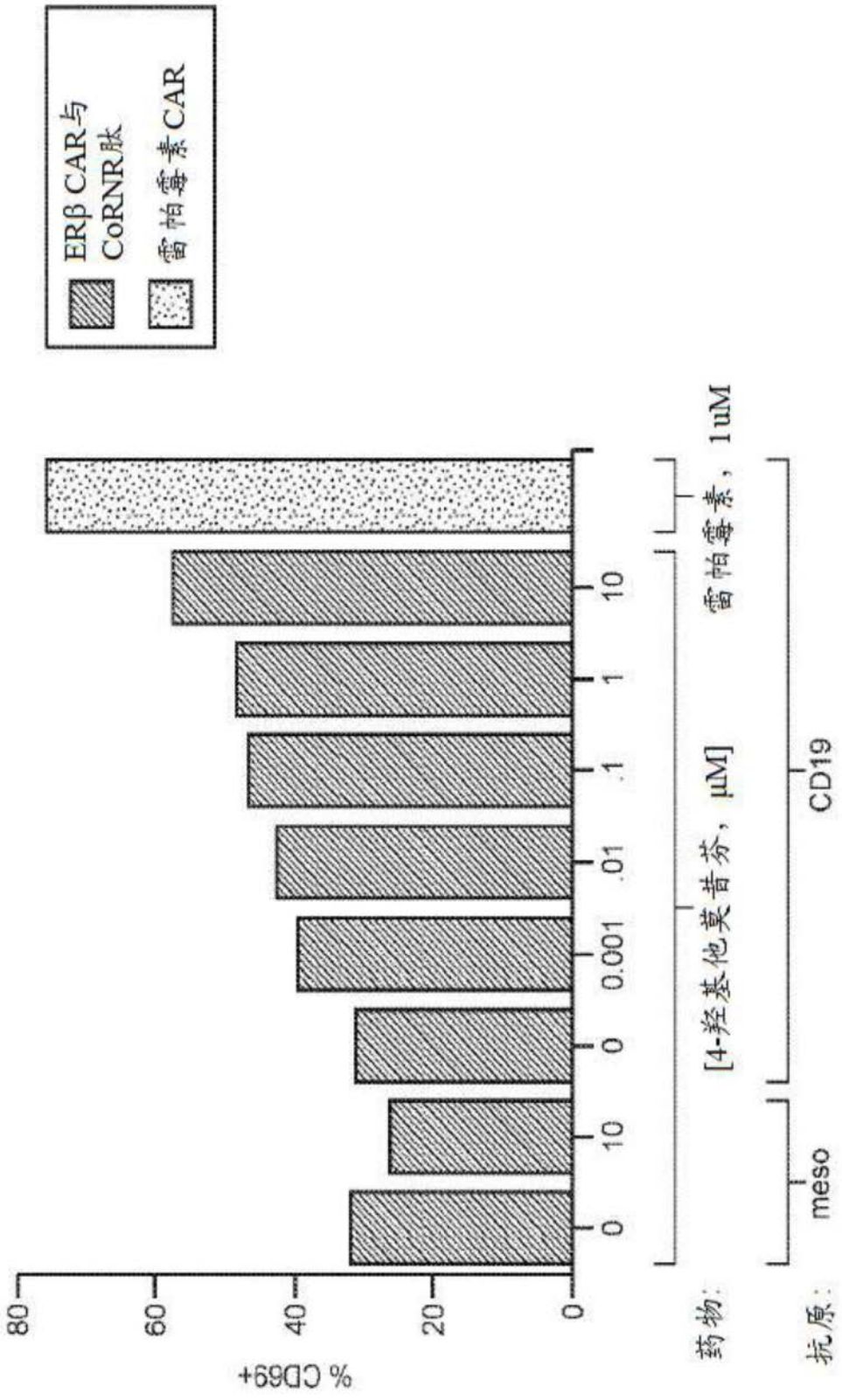

ERβ CAR与CoRNR肽
雷帕霉素CAR
% CD69+
80
60
40
20
0
0
10
0
0.001
.01
.1
1
10
药物:
[4-羟基他莫昔芬，μM]
雷帕霉素，1uM
抗原:
meso
CD19

图18A

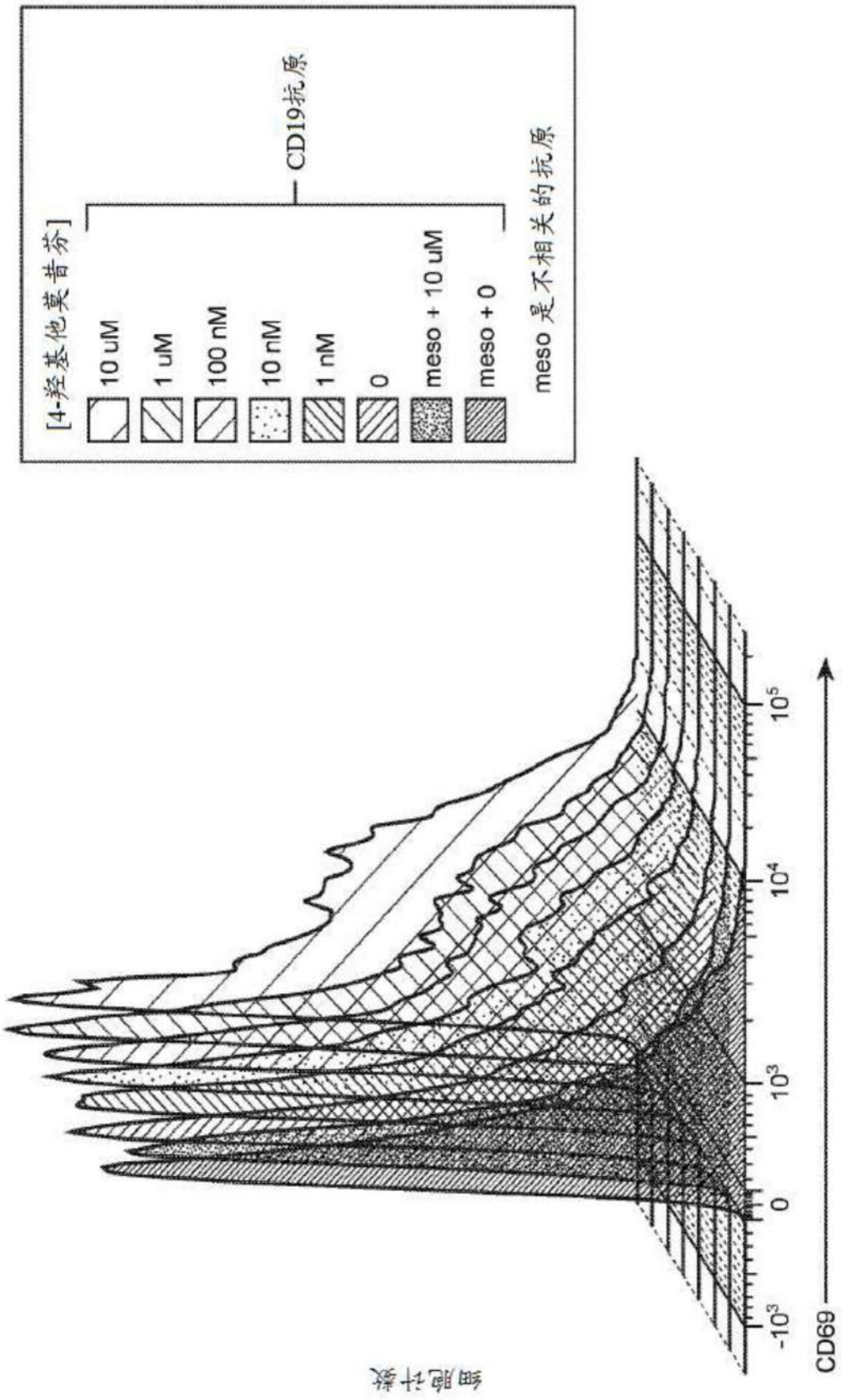

[4-羟基他莫昔芬]
10 uM
1 uM
100 nM
10 nM
1 nM
0
meso + 10 uM
meso + 0
CD19抗原
meso 是不相关的抗原
细胞计数
10^5
10^4
10^3
0
-10^3
CD69

图18B

药物	NHR LBD	共活化因子
罗格列酮、吡格列酮、法格列扎、阿格列扎、非诺贝酸	PPARg	SRC1, SRC2, SRC3, TRAP220
他莫昔芬、雷洛昔芬、巴多昔芬、拉索昔芬	ERa, ERb (WT和许多突变体)	CoRNR, αβV, TA1
依普利酮、螺内酯	MR (WT, S810L)	SRC1, PGC1A, TRAP220
米非司酮、阿索司尼	PR	NCoR
恩杂鲁胺、ARN-509、醋酸环丙孕酮、氟他胺	AR (WT, T877A , F876L)	SRC1, SRC2, SRC3, TRAP220
屈螺酮	PR	SRC1, SRC2, SRC3, TRAP220, NR0B1, PGC1B, NRIP1, EA2, EAB1
索布替姆	TRb	SRC1, SRC2, SRC3, TRAP220
乙炔雌二醇	ERa, ERb	SRC1, SRC2, SRC3, TRAP220, NR0B1, PGC1B, NRIP1, EA2, EAB1

图19

Lyn激酶

```
  1 mgcikskgkd slsddgvdlk tqpvrntert iyvrdptsnk qqrpvpesql lpgqrfqtkd
 61 peeggdivva lypydgihpd dlsfkkgekm kvleehgeww kakslltkke gfipsnyvak
121 lntleteewf fkditrkdae rqllapgnsa gaflireset lkgsfslsvr dfdpvhgdvi
181 khykirsldn ggyyisprit fpcisdmikh yqkqadglcr rlekacispk pqkpwdkdaw
241 eipresiklv krlgaggfge vwmgyynnst kvavktlkpg tmsvqaflee anlmktlqhd
301 klvrlyavvt reepiyiite ymakgslldf lksdeggkvl lpklidfsaq iaegmayier
361 knyihrdlra anvlvseslm ckiadfglar viedneytar egakfpikwt apeainfgcf
421 tiksdvwsfg illyeivtyg kipypgrtna dvmtalsqgy rmprvencpd elydimkmcw
481 kekaeerptf dylqsvlddf ytategqyqq qp
```

图20A

Lyn激酶的N末端部分(Y211-E393)

```
211                                 yqkqadglcr rlekacispk pqkpwdkdaw
241 eipresiklv krlgaggfge vwmgyynnst kvavktlkpg tmsvqaflee anlmktlqhd
301 klvrlyavvt reepiyiite ymakgslldf lksdeggkvl lpklidfsaq iaegmayier
361 knyihrdlra anvlvseslm ckiadfglar vie
```

图20B

Lyn激酶的C末端部分(D394-P512)

```
 394                                        dneytar egakfpikwt apeainfgcf
 421 tiksdvwsfg illyeivtyg kipypgrtna dvmtalsqgy rmprvencpd elydimkmcw
 481 kekaeerptf dylqsvlddf ytategqyqq qp
```

图20C

Fak激酶

```
   1 maaayldpnl nhtpssstkt hlgtgtersp gamervlkvf hyfessnept twasiirhgd
  61 atdvrgiiqk ivdshkvkhv acygfrlshl rseevhwlhv dmgvssvrek yelahppeew
 121 kyelrirylp kgflnqfted kptlnffyqq vksdymleia dqvdqdialk lgcleirrsy
 181 wemrgnalek ksnyevlekd vglkrffpks lldsvkaktl rkliqqtfrq fanlnreesi
 241 lkffeilspv yrfdkecfkc algsswiisv elaigpeegi syltdkgcnp thladfnqvq
 301 tiqysnsedk drkgmlqlki agapepltvt apsltiaenm adlidgycrl vngatqsfii
 361 rpqkegeral psipklanne kqgmrthavs vsetddyaei ideedtytmp strdyeiqre
 421 rielgrcige gqfgdvhqgv ylspenpala vaiktcknct sdsvrekflq ealtmrqfdh
 481 phivkligvi tenpvwiime lctlgelrsf lqvrkysldl aslilyayql stalaylesk
 541 rfvhrdiaar nvlvssndcv klgdfglsry medstyykas kgklpikwma pesinfrrft
 601 sasdvwmfgv cmweilmhgv kpfqgvknnd vigrienger lpmppncppt lyslmtkcwa
 661 ydpsrrprft elkaqlstil eeekvqqeer mrmesrrqat vswdsggsde appkpsrpgy
 721 psprssegfy pspqhmvqtn hyqisgypgs hgipamagsi ypgqaslldq telwnhrpqe
 781 msmwqpsved saaldlrgmg qvlpphlmee rlirqqqeme edqrwlekee rflkpdvrls
 841 rgsidredgs fqgptgnqhi yqpvgkpdpa appkkpprpg apghlsnlss isspaesyne
 901 gvkpwrlqpq eisppptanl drsndkvyen vtglvkavie msskiqpapp eeyvpmvkev
 961 glalrtllat vdetipilpa sthreiemaq kllnsdlgel iskmklaqqy vmtslqqeyk
1021 kqmltaahal avdaknlldv idqarlkmlg qtrph
```

图21

FXR

```
   1 mgskmnlieh shlpttdefs fsenlfgvlt eqvagplgqn levepysqys nvqfpqvqpq
  61 issssyysnl gfypqqpeew yspgiyelrr mpaetlyqge tevaempvtk kprmgasagr
 121 ikgdelcvvc gdrasgyhyn altcegckgf frrsitknav ykcknggncv mdmymrrkcq
 181 ecrlrkckem gmlaecllte iqckskrlrk nvkqhadqtv nedsegrdlr qvtsttkscr
 241 ekteltpdqq tllhfimdsy nkqrmpqeit nkilkeefsa eenfliltem atnhvqvlve
 301 ftkklpgfqt ldhedqiall kgsaveamfl rsaeifnkkl psghsdllee rirnsgisde
 361 yitpmfsfyk sigelkmtqe eyalltaivi lspdrqyikd reaveklqep lldvlqklck
 421 ihqpenpqhf acllgrltel rtfnhhhaem lmswrvndhk ftpllceiwd vq
```

图22A

FXR LBD

```
237                                                                kscr
241 ekteltpdqq tllhfimdsy nkqrmpqeit nkilkeefsa eenfliltem atnhvqvlve
301 ftkklpgfqt ldhedqiall kgsaveamfl rsaeifnkkl psghsdllee rirnsgisde
361 yitpmfsfyk sigelkmtqe eyalltaivi lspdrqyikd reaveklqep lldvlqklck
421 ihqpenpqhf acllgrltel rtfnhhhaem lmswrvndhk ftpllceiwd vq
```

图22B

LXR-α

```
  1 mslwlgapvp dippdsavel wkpgaqdass qaqggsscil reearmphsa ggtagvglea
 61 aeptalltra eppsepteir pqkrkkgpap kmlgnelcsv cgdkasgfhy nvlscegckg
121 ffrrsvikga hyichsgghc pmdtymrrkc qecrlrkcrq agmreecvls eeqirlkklk
181 rqeeeqahat slpprasspp qilpqlspeq lgmieklvaa qqqcnrrsfs drlrvtpwpm
241 apdphsrear qqrfahftel aivsvqeivd fakqlpgflq lsredqiall ktsaievmll
301 etsrrynpgs esitflkdfs ynredfakag lqvefinpif efsramnelq lndaefalli
361 aisifsadrp nvqdqlqver lqhtyvealh ayvsihhphd rlmfprmlmk lvslrtlssv
421 hseqvfalrl qdkklpplls eiwdvhe
```

图23A

LXR-α LBD

```
182  qeeeqahat slpprasspp qilpqlspeq lgmieklvaa qqqcnrrsfs drlrvtpwpm
241 apdphsrear qqrfahftel aivsvqeivd fakqlpgflq lsredqiall ktsaievmll
301 etsrrynpgs esitflkdfs ynredfakag lqvefinpif efsramnelq lndaefalli
361 aisifsadrp nvqdqlqver lqhtyvealh ayvsihhphd rlmfprmlmk lvslrtlssv
421 hseqvfalrl qdkklpplls eiwdvhe
```

图23B

ROR-γ

```
  1 mrtqievipc kicgdkssgi hygvitcegc kgffrrsqrc naaysctrqq ncpidrtsrn
 61 rcqhcrlqkc lalgmsrdav kfgrmskkqr dslhaevqkq lqqrqqqqqe pvvktppaga
121 qgadtltytl qlpdgqlplg sspdlpeasa cppgllkasg sgpsysnnla kaglngasch
181 leyspergka egresfystg sqltpdrcgl rfeehrhpgl gelgqgpdsy gspsfrstpe
241 apyaslteie hlvqsvcksy retcqlrled llrqrsnifs reevtgyqrk smwemwerca
301 hhlteaiqyv vefakrlsgf melcqndqiv llkagamevv lvrmcrayna dnrtvffegk
361 yggmelfral gcselissif dfshslsalh fsedeialyt alvlinahrp glqekrkveq
421 lqynlelafh hhlckthrqs ilaklppkgk lrslcsqhve rlqifqhlhp ivvqaafppl
481 ykelfstete spvglsk
```

图24A

ROR-γ LBD

```
237                                                                stpe
241 apyaslteie hlvqsvcksy retcqlrled llrqrsnifs reevtgyqrk smwemwerca
301 hhlteaiqyv vefakrlsgf melcqndqiv llkagamevv lvrmcrayna dnrtvffegk
361 yggmelfral gcselissif dfshslsalh fsedeialyt alvlinahrp glqekrkveq
421 lqynlelafh hhlckthrqs ilaklppkgk lrslcsqhve rlqifqhlhp ivvqaafppl
481 ykelfstete spvglsk
```

图24B

RXR-α

```
  1 mdtkhflpld fstqvnsslt sptgrgsmaa pslhpslgpg igspgqlhsp istlssping
 61 mqppfsviss pmgphsmsvp ttptlgfstg spqlsspmnp vsssedikpp lglngvlkvp
121 ahpsgnmasf tkhicaicgd rssgkhygvy scegckgffk rtvrkdltyt crdnkdclid
181 krqrnrcqyc ryqkclamgm kreavqeerq rgkdrnenev estssanedm pverileael
241 avepktetyv eanmglnpss pndpvtnicq aadkqlftlv ewakriphfs elpldqdvil
301 lragwnelli asfshrsiav kdgillatgl hvhrnsahsa gvgaifdrvl telvskmrdm
361 qmdktelgcl raivlfnpds kglsnpaeve alrekvyasl eayckhkype qpgrfaklll
421 rlpalrsigl kclehlfffk ligdtpidtf lmemleaphq mt
```

图25A

RXR-α LBD

```
225                                                  sanedm pverileael
241 avepktetyv eanmglnpss pndpvtnicq aadkqlftlv ewakriphfs elpldqdvil
301 lragwnelli asfshrsiav kdgillatgl hvhrnsahsa gvgaifdrvl telvskmrdm
361 qmdktelgcl raivlfnpds kglsnpaeve alrekvyasl eayckhkype qpgrfaklll
421 rlpalrsigl kclehlfffk ligdtpidtf lmemleaphq mt
```

图25B

PXR

```
  1 mevrpkeswn hadfvhcedt esvpgkpsvn adeevggpqi crvcgdkatg yhfnvmtceg
 61 ckgffrramk rnarlrcpfr kgaceitrkt rrqcqacrlr kclesgmkke mimsdeavee
121 rralikrkks ertgtqplgv qglteeqrmm irelmdaqmk tfdttfshfk nfrlpgvlss
181 gcelpeslqa psreeaakws qvrkdlcslk vslqlrgedg svwnykppad sggkeifsll
241 phmadmstym fkgiisfakv isyfrdlpie dqisllkgaa felcqlrfnt vfnaetgtwe
301 cgrlsycled taggfqqlll epmlkfhyml kklqlheeey vlmqaislfs pdrpgvlqhr
361 vvdqlqeqfa itlksyiecn rpqpahrflf lkimamltel rsinaqhtqr llriqdihpf
421 atplmqelfg itgs
```

图26A

PXR LBD

```
130          s ertgtqplgv qglteeqrmm irelmdaqmk tfdttfshfk nfrlpgvlss
181 gcelpeslqa psreeaakws qvrkdlcslk vslqlrgedg svwnykppad sggkeifsll
241 phmadmstym fkgiisfakv isyfrdlpie dqisllkgaa felcqlrfnt vfnaetgtwe
301 cgrlsycled taggfqqlll epmlkfhyml kklqlheeey vlmqaislfs pdrpgvlqhr
361 vvdqlqeqfa itlksyiecn rpqpahrflf lkimamltel rsinaqhtqr llriqdihpf
421 atplmqelfg itgs
```

图26B

受体	蛋白质序列
CD80	RCRERRRNERLRRESVRPV
PD1L	RKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET
TRML2_人 (TLT2)	KKRHMASYSMCSDPSTRDPPGRPEPYVEVYLI
ICOS_人	TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTL
TNF14_人 (HVEM)	MEESVVRPSVFVVDGQTDIPFTRLGRSHRRQSCSV
CTLA4_人	SLSKMLKKRSPLTTGVYVKMPPTEPECEKQFQPYFIPIN
CD7_人	ARTQIKKLCSWRDKNSAACVVYEDMSHSRCNTLSSPNQYQ
TNR9_人 (CD137, 41BB)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
CD28	WVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS
CD27_人	HQRRKYRSNKGESPVEPAEPCHYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP
LAG3_人	RRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL
TNR18_人 (GITR)	HIWQLRSQCMWPRETQLLLEVPPSTEDARSCQFPEEERGERSAEEKGRLGDLWV
CD226_人 (DNAM-1)	NRRRRRERRDLFTESWDTQKAPNNYRSPISTSQPTNQSMDDTREDIYVNYPTFSRRPKTRV
TNR5_人 (CD40)	KKVAKKPTNKAPHPKQEPQEINFPDDLPGSNTAAPVQETLHGCQPVTQEDGKESRISVQERQ
HAVR(TIM-3)	KWYSHSKEKIQNLSLISLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEENVYEVEEPNEYYCYVSSRQQPSQPL GCRFAMP
TIGIT_人	RKKKALRIHSVEGDLRRKSAGQEEWSPSAPSPPGSCVQAEAAPAGLCGEQRGEDCAELHDYFNVLSY RSLGNCSFFTETG
CRTAM_人	KLRKAHVIWKKENEVSEHTLESYRSRSNNEETSSEEKNGQSSHPMRCMNYITKLYSEAKTKRKENVQ HSKLEEKHIQVPESIV
PDCD1_人 (PD-1)	ICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSGM GTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL
LAIR1_人	HRQNQIKQGPPRSKDEEQKPQQRPDLAVDVLERTADKATVNGLPEKDRETDTSALAAGSSQEVTYA QLDHWALTQRTARAVSPQSTKPMAESITYAAVARH
CXAR_人 (CAR)	CCRKKRREEKYEKEVHHDIREDVPPPKSRTSTARSYIGSNHSSLGSMSPSNMEGYSKTQYNQVPSEDF ERTPQSPTLPPAKVAAPNLSRMGAIPVMIPAQSKDGSIV
BTLA_人	CCLRRHQGKQNELSDTAGREINLVDAHLKSEQTEASTRQNSQVLLSETGIYDNDPDLCFRMQEGSEV YSNPCLEENKPGIVYASLNHSVIGPNSRLARNVKEAPTEYASICVRS
CD2	TKRKKQRSRRNDEELETRAHRVATEERGRKPHQIPASTPQNPATSQHPPPPPGHRSQAPSHRPPPP GHRVQHQPQKRPPAPSGTQVHQQKGPPLPRPRVQPKPPHGAAENSLSPSSN
CD244_人 (2B4)	WRRKRKEKQSETSPKEFLTIYEDVKDLKTRRNHEQEQTFPGGGSTIYSMIQSQSSAPTSQEPAYTLYSL IQPSRKSGSRKRNHSPSFNSTIYEVIGKSQPKAQNPARLSRKELENFDVYS

图27

受体	蛋白质序列
TNR8_人 (CD30)	RRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLRSGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSV GAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPA EPELEEELEADHTPHYPEQETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK
TNR25_人 (DR3)	TYRHCWPHKPLVTADEAGMEALTPPPATHLSPLDSAHTLLAPPDSSEKICTVQLVGNSWTPGYPETQ EALCPQVTWSWDQLPSRALGPAAAPTLSPESPAGSPAMMLQ
OX40	ALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI
NKG2D	MGWIRGRRSRHSWEMSEFHNYNLDLKKSDFSTRWQKQRCPVVKSKCRENAS
TIM-1	KKYFFKKEVQQLSVSFSSLQIKALQNAVEKEVQAEDNIYIENSLYATD
CD160	SGFLQEKVWVMLVTSLVALQAL
BAFF-R	SWRRRQRRLRGASSAEAPDGDKDAPEPLDKVIILSPGISDATAPAWPPPGEDPGTTPPGHSVPVPAT ELGSTELVTTKTAGPEQQ
TACI	ACFLKKRGDPCSCQPRSRPRQSPAKSSQDHAMEAGSPVSTSPEPVETCSFCFPECRAPTQESAVTPG TPDPTCAGRWGCHTRTTVLQPCPHIPDSGLGIVCVPAQEGGPGA
CD72	MAEAITYADLRFVKAPLKKSISSRLGQDPGADDDGEITYENVQVPAVLGVPSSLASSVLGDKAAVKSE QPTASWRAVTSPAVGRILPCRTTCLRY
CD22	KLQRRWKRTQSQQGLQENSSGQSFFVRNKKVRRAPLSEGPHSLGCYNPMMEDGISYTTLRFPEMN IPRTGDAESSEMQRPPPDCDDTVTYSALHKRQVGDYENVIPDFPEDEGIHYSELIQFGVGERPQAQE NVDYVILKH
CD96	RKWCQYQKEIMERPPPFKPPPPPIKYTCIQEPNESDLPYHEMETL
NTB-A	LRKRRDSLSLSTQRTQGPAESARNLEYVSVSPTNNTVYASVTHSNRETEIWTPRENDTITIYSTINHSKE SKPTFSRATALDNV
CRACC	WFLKRERQEEYIEEKKRVDICRETPNICPHSGENTEYDTIPHTNRTILKEDPANTVYSTVEIPKKMENP HSLLTMPDTPRLFAYENVI
Siglec-3.7.9	KTHRRKAARTAVGRNDTHPTTGSASPKHQKKSKLHGPTETSSCSGAAPTVEMDEELHYASLNFHGM NPSKDTSTEYSEVRTQ
KLRG1	MTDSVIYSMLELPTATQAQNDYGPQQKSSSSRPSCSCL
NKR-P1A	MDQQAIYAELNLPTDSGPESSSPSSLPRDVCQGSPWHQFALKLSC
ILT2	LRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTDRGLQWRSSPAADAQEENLYAAVKHTQPEDGV EMDTRSPHDEDPQAVTYAEVKHSRPRREMASPPSPLSGEFLDTKDRQAEEDRQMDTEAAASEAPQ DVTYAQLHSLTLRREATEPPPSQEGPSPAVPSIYATLAIH
KIR2DL1	RWCSNKKNAAVMDQESAGNRTANSEDSDEQDPQEVTYTQLNHCVFTQRKITRPSQRPKTPPTDIIV YTELPNAESRSKVVSCP
KIR3DL1	HLWCSNKKNAAVMDQEPAGNRTANSEDSDEQDPEEVTYAQLDHCVFTQRKITRPSQRPKTPPTDT ILYTELPNAKPRSKVVSCP
CD94-NKG2A	MAVFKTTLWR
CD300b	KGSQRVPEEPGEQPIYMNFSEPLTKDMAT
CD300e	VNRPQWAPPGR

图27(续)

受体	蛋白质序列
TREM1	
TREM2	AAWHGQKPGTHPPSELDCGHDPGYQLQTLPGLRDT
ILT7	QHSQRSPPRCSQEANSRKDNAPFRVVEPWEQI
ILT3	QHWRQGKHRTLAQRQADFQRPPGAAEPEPKDGGLQRRSSPAADVQGENFCAAVKNTQPEDGVE MDTRQSPHDEDPQAVTYAKVKHSRPRREMASPPSPLSGEFLDTKDRQAEEDRQMDTEAAASEAP QDVTYAQLHSFTLRQKATEPPPSQEGASPAEPSVYATLAIH
ILT4	LRHRRQGKHWTSTQRKADFQHPAGAVGPEPTDRGLQWRSSPAADAQEENLYAAVKDTQPEDGV EMDTRAAASEAPQDVTYAQLHSLTLRRKATEPPPSQEREPPAEPSIYATLAIH
TLT-1	MAKRKQGNRLGVCGRFLSSRVSGMNPSSVVHHVSDSGPAAELPLDVPHIRLDSPPSFDNTTYTSLPL DSPSGKPSLPAPSSLPPLPPKVLVCSKPVTYATVIFPGGNKGGGTSCGPAQNPPNNQTPSS
CD200R	KVNGCRKYKLNKTESTPVVEEDEMQPYASYTEKNNPLYDTTNKVKASEALQSEVDTDLHTL
CD300a	RMFQKWIKAGDHSELSQNPKQAATQSELHYANLELLMWPLQEKPAPPREVEVEYSTVASPREELHY ASVVFDSNTNRIAAQRPREEEPDSDYSVIRKT
CD300f	WRMMKYQQKAAGMSPEQVLQPLEGDLCYADLTLQLAGTSPQKATTKLSSAQVDQVEVEYVTMAS LPKEDISYASLTLGAEDQEPTYCNMGHLSSHLPGRGPEEPTEYSTISRP
DC-SIGN	MSDSKEPRLQQLGLLEEEQLRGLGFRQTRGYKSLAGC
B7-2	RKSSGGKGGSYSQAACSDSAQGSDVSLTA
变应素-1	LPKYKTRKAMRNNVPRDRGDTAMEVGIYANILEKQAKEESVPEVGSRPCVSTAQDEAKHSQELQYA TPVFQEVAPREQEACDSYKSGYVYSELNF
Pir-B	RRRHRGKFRKDVQKEKDLQLSSGAEEPITRKGELQKRPNPAAATQEESLYASVEDMQTEDGVELNS WTPPEEDPQGETYAQVKPSRLRKAGHVSPSVMSREQLNTEYEQAEEGQGANNQAAESGESQDVT YAQLCSRTLRQGAAASPLSQAGEAPEEPSVYATLAAARPEAVPKDMEQ
NC-14xSAG	SAGSAGSAGSAGSAGSAGSAGSAGSAGSAGSAGSAGSAG
TNR9_2	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
TNR9_3	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
TNR9_4	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
CD5	KKLVKKFRQKKQRQWIGPTGMNQNMSFHRNHTATVRSHAENPTASHVDNEYSQPPRNSHLSAYP ALEGALHRSSMQPDNSSDSDYDLHGAQRL
PECAM-1 (CD31)	KCYFLRKAKAKQMPVEMSRPAVPLLNSNNEKMSDPNMEANSHYGHNDDVRNHAMKPINDNKEP LNSDVQYTEVQVSSAESHKDLGKKDTETVYSEVRKAVPDAVESRYSRTEGSLDGT
CEACAM-1 (CD66a)	HFGKTGRASDQRDLTEHKPSVSNHTQDHSNDPPNKMNEVTYSTLNFEAQQPTQPTSASPSLTATEII YSEVKKQ
Gab2	DVVCTGWLRKSPPEKKLRRYAWKKRWFILRSGRMSGDPDVLEYYKNDHSKKPLRIINLNFCEQVDA GLTFNKKELQDSFVFDIKTSERTFYLVAETEEDMNKWVQSICQICG
DOK1	AVMEGPLFLQSQRFGTKRWRKTWAVLYPASPHGVARLEFFDHKGSSSGGGRGSSRRLDCKVIRLAE CVSVAPVTVETPPEPGATAFRLDTAQRSHLLAADAPSSAAWVQTLCRNAF
DOK2	GAVKQGFLYLQQQQTFGKKWRRFGASLYGGSDCALARLELQEGPEKPRRCEAARKVIRLSDCLRVA EAGGEASSPRDTSAFFLETKERLYLLAAPAAERGDWVQAICLLAF

图27(续)

酿脓链球菌Cas9

```
   1 mdkkysigld igtnsvgwav itddykvpsk kfkvlgntdr hsikknliga llfdsgetae
  61 atrlkrtarr rytrrknric ylqeifsnem akvddsffhr leesflveed kkherhpifg
 121 nivdevayhe kyptiyhlrk klvdstdkad lrliylalah mikfrghfli egdlnpdnsd
 181 vdklfiqlvq tynqlfeenp inasgvdaka ilsarlsksr rlenliaqlp gekknslfgn
 241 lialslgltp nfksnfdlae daklqlskdt ydddldnlla qigdqyadlf laaknlsdai
 301 llsdilrvnt eitkaplsas mikrydehhq dltllkalvr qqlpekykei ffdqskngya
 361 gyidggasqe efykfikpil ekmdgteell vklnredllr kqrtfdngsi phqihlgelh
 421 ailrrqedfy pflkdnreki ekiltfripy yvgplargns rfawmtrkse etitpwnfee
 481 vvdkgasaqs fiermtnfdk nlpnekvlpk hsllyeyftv yneltkvkyv tegmrkpafl
 541 sgeqkkaivd llfktnrkvt vkqlkedyfk kiecfdsvei sgvedrfnas lgtyhdllki
 601 ikdkdfldne enedilediv ltltlfedre mieerlktya hlfddkvmkq lkrrrytgwg
 661 rlsrklingi rdkqsgktil dflksdgfan rnfmqlihdd sltfkediqk aqvsgqgdsl
 721 hehianlags paikkgilqt vkvvdelvkv mgrhkpeniv iemarenqtt qkgqknsrer
 781 mkrieegike lgsqilkehp ventqlqnek lylyylqngr dmyvdqeldi nrlsdydvdh
 841 ivpqsflkdd sidnkvltrs dknrgksdnv pseevvkkmk nywrqllnak litqrkfdnl
 901 tkaergglse ldkagfikrq lvetrqitkh vaqildsrmn tkydendkli revkvitlks
 961 klvsdfrkdf qfykvreinn yhhahdayln avvgtalikk ypklesefvy gdykvydvrk
1021 miakseqeig katakyffys nimnffktei tlangeirkr plietngetg eivwdkgrdf
1081 atvrkvlsmp qvnivkktev qtggfskesi lpkrnsdkli arkkdwdpkk yggfdsptva
1141 ysvlvvakve kgkskklksv kellgitime rssfeknpid fleakgykev kkdliiklpk
1201 yslfelengr krmlasagel qkgnelalps kyvnflylas hyeklkgspe dneqkqlfve
1261 qhkhyldeii eqisefskrv iladanldkv lsaynkhrdk pireqaenii hlftltnlga
1321 paafkyfdtt idrkrytstk evldatlihq sitglyetri dlsqlggd
```

图28

核受体共活化因子1 (NCOA1; SRC1)
智人

```
   1 msglgdsssd panpdshkrk gspcdtlass tekrrreqen kyleelaell sanisdidsl
  61 svkpdkckil kktvdqiqlm krmeqekstt dddvqksdis sssqgvieke slgpllleal
 121 dgfffvvnce grivfvsenv tsylgynqee lmntsvysil hvgdhaefvk nllpkslvng
 181 vpwpqeatrr nshtfncrml ihppdepgte nqeacqryev mqcftvsqpk siqedgedfq
 241 scliciarrl prppaitgve sfmtkqdttg kiisidtssl raagrtgwed lvrkciyaff
 301 qpqgrepsya rqlfqevmtr gtasspsyrf ilndgtmlsa htkcklcypq spdmqpfimg
 361 ihiidrehsg lspqddtnsg msiprvnpsv npsispahgv arsstlppsn snmvstrinr
 421 qqssdlhsss hsnssnsqgs fgcspgsqiv anvalnqgqa ssqssnpsln lnnspmegtg
 481 islaqfmspr rqvtsglatr prmpnnsfpp nistlsspvg mtssacnnnn rsysnipvts
 541 lqgmnegpnn svgfsasspv lrqmssqnsp srlniqpaka eskdnkeias ilnemiqsdn
 601 sssdgkplds gllhnndrls dgdskysqts hklvqllttt aeqqlrhadi dtsckdvlsc
 661 tgtsnsasan ssggscpssh sslterhkil hrllqegsps dittlsvepd kkdsastsvs
 721 vtgqvqqnss ikleldaskk keskdhqllr ylldkdekdl rstpnlsldd vkvkvekkeq
 781 mdpcntnptp mtkptpeeik leaqsqftad ldqfdqllpt lekaaqlpgl cetdrmdgav
 841 tsvtikseil paslqsatar ptsrlnrlpe leleaidnqf gqpgtgdqip wtnntvtain
 901 qsksedqcis sqldellcpp ttvegrndek alleqlvsfl sgkdetelae ldralgidkl
 961 vqgggldvls erfppqqatp plimeerpnl ysqpysspsp tanlpspfqg mvrqkpslgt
1021 mpvqvtpprg afspgmgmqp rqtlnrppaa pnqlrlqlqq rlqgqqqlih qnrqailnqf
1081 aatapvginm rsgmqqqitp qpplnaqmla qrqrelysqq hrqrqliqqq ramlmrqqsf
1141 gnnlppssgl pvqmgnprlp qgapqqfpyp pnygtnpgtp pastspfsql aanpeaslan
1201 rnsmvsrgmt gnigqqfgtg inpqmqqnvf qypgagmvpq geanfapsls pgssmvpmpi
1261 pppqssllqq tppasgyqsp dmkawqqgai gnnnvfsqav qnqptpaqpg vynnmsitvs
1321 maggntnvqn mnpmmaqmqm sslqmpgmnt vcpeqindpa lrhtglycnq lsstdllkte
1381 adgtqqvqqv qvfadvqctv nlvggdpyln qpgplgtqkp tsgpqtpqaq qksllqqllt
1441 e
```

图29

GRIP1 (NCOA2; TIF2; SRC2)

智人

```
   1 msgmgentsd psraetrkrk ecpdqlgpsp krntekrnre qenkyieela elifanfndi
  61 dnfnfkpdkc ailketvkqi rqikeqekaa aanidevqks dvsstgqgvi dkdalgpmml
 121 ealdgfffvv nlegnvvfvs envtqylryn qeelmnksvy silhvgdhte fvknllpksi
 181 vnggswsgep prrnshtfnc rmlvkplpds eeeghdnqea hqkyetmqcf avsqpksike
 241 egedlqscli cvarrvpmke rpvlpssesf ttrqdlqgki tsldtstmra amkpgwedlv
 301 rrciqkfhaq hegesvsyak rhhhevlrqg lafsqiyrfs lsdgtlvaaq tksklirsqt
 361 tnepqlvisl hmlhreqnvc vmnpdltgqt mgkplnpiss nspahqalcs gnpgqdmtls
 421 sninfpingp keqmgmpmgr fggsggmnhv sgmqattpqg snyalkmnsp sqsspgmnpg
 481 qptsmlsprh rmspgvagsp rippsqfspa gslhspvgvc sstgnshsyt nsslnalqal
 541 seghgvsigs slaspdlkmg nlqnspvnmn ppplskmgsl dskdcfglyg epseqttgqa
 601 esschpgeqk etndpnlppa vsseradgqs rlhdskgqtk llqllttksd qmepsplass
 661 lsdtnkdstg slpgsgsthg tslkekhkil hrllqdsssp vdlakltaea tgkdlsqess
 721 stapgsevti kqepvspkkk enallrylld kddtkdiglp eitpklerld sktdpasntk
 781 liamktekee msfepgdqpq seldnleeil ddlqnsqlpq lfpdtrpgap agsvdkqaii
 841 ndlmqltaen spvtpvgaqk talrisqstf nnprpgqlgr llpnqnlpld itlqsptgag
 901 pfppirnssp ysvipqpgmm gnqgmignqg nlgnsstgmi gnsasrptmp sgewapqssa
 961 vrvtcaatts amnrpvqggm irnpaasipm rpssqpgqrq tlqsqvmnig pselemnmgg
1021 pqysqqqapp nqtapwpesi lpidqasfas qnrqpfgssp ddllcphpaa espsdegall
1081 dqlylalrnf dgleeidral gipelvsqsq avdpeqfssq dsnimleqka pvfpqqyasq
1141 aqmaqgsysp mqdpnfhtmg qrpsyatlrm qprpglrptg lvqnqpnqlr lqlqhrlqaq
1201 qnrqplmnqi snvsnvnltl rpgvptqapi naqmlaqrqr eilnqhlrqr qmhqqqqvqq
1261 rtlmmrgqgl nmtpsmvaps qmpatmsnpr ipqanaqqfp fppnygisqq pdpgftgatt
1321 pqsplmsprm ahtqspmmqq sqanpayqap sdingwaqgn mggnsmfsqq spphfgqqan
1381 tsmysnnmni nvsmatntgg mssmnqmtgq ismtsvtsvp tsglssmqpe qvndpalrgg
1441 nlfpnqlpgm dmikqegdtt rkyc
```

图30

AIB1 (NCOA3; SRC3)
智人

```
   1 msglgenldp lasdsrkrkl pcdtpgqglt csgekrrreq eskyieelae lisanlsdid
  61 nfnvkpdkca ilketvrqir qikeqgktis ndddvqkadv sstgqgvidk dslgplllqa
 121 ldgflfvvnr dgnivfvsen vtqylqykqe dlvntsvyni lheedrkdfl knlpkstvng
 181 vswtnetqrq kshtfncrml mktphdiled inaspemrqr yetmqcfals qprammeege
 241 dlqscmicva rrittgertf psnpesfitr hdlsgkvvni dtnslrssmr pgfediirrc
 301 iqrffslndg qswsqkrhyq eaylnghaet pvyrfsladg tivtaqtksk lfrnpvtndr
 361 hgfvsthflq reqngyrpnp npvgqgirpp magcnssvgg msmspnqglq mpssraygla
 421 dpsttgqmsg aryggssnia sltpgpgmqs pssyqnnnyg lnmsspphgs pglapnqqni
 481 misprnrgsp kiashqfspv agvhspmass gntgnhsfss sslsalqais egvgtsllst
 541 lsspgpkldn spnmnitqps kvsnqdsksp lgfycdqnpv essmcqsnsr dhlsdkeske
 601 ssvegaenqr gpleskghkk llqlltcssd drghssltns pldssckess vsvtspsgvs
 661 sstsggvsst snmhgsllqe khrilhkllq ngnspaevak itaeatgkdt ssitscgdgn
 721 vvkqeqlspk kkennallry lldrddpsda lskelqpqve gvdnkmsqct sstipsssqe
 781 kdpkiktets eegsgdldnl dailgdltss dfynnsissn gshlgtkqqv fqgtnslglk
 841 ssqsvqsirp pynravslds pvsvgssppv knisafpmlp kqpmlggnpr mmdsqenygs
 901 smggpnrnvt vtqtpssgdw glpnskagrm epmnsnsmgr pggdyntslp rpalggsipt
 961 lplrsnsipg arpvlqqqqq mlqmrpgeip mgmganpygq aaasnqlgsw pdgmlsmeqv
1021 shgtqnrpll rnslddlvgp psnlegqsde ralldqlhtl lsntdatgle eidralgipe
1081 lvnqgqalep kqdafqgqea avmmdqkagl ygqtypaqgp pmqggfhlqg qspsfnsmmn
1141 qmnqqgnfpl qgmhpranim rprtntpkql rmqlqqrlqg qqflnqsrqa lelkmenpta
1201 ggaavmrpmm qpqqgflnaq mvaqrsrell shhfrqqrva mmmqqqqqqq qqqqqqqqqq
1261 qqqqqqqqqq qqtqafsppp nvtaspsmdg llaqptmpqa ppqqfpyqpn ygmgqqpdpa
1321 fgrvssppna mmssrmgpsq npmmqhpqaa siyqssemkg wpsgnlarns sfsqqqfahq
1381 gnpavysmvh mngssghmgq mnmmnpmpmsg mpmgpdqkyc
```

图31

PGC1a (PPARγ共活化因子1α; PPARGC1-α)
智人

```
   1 mawdmcnqds esvwsdieca alvgedqplc pdlpeldlse ldvndldtds flgglkwcsd
  61 qseiisnqyn nepsnifeki deeneanlla vltetldslp vdedglpsfd altdgdvttd
 121 neaspssmpd gtpppqeaee psllkkllla pantqlsyne csglstqnha nhnhrirtnp
 181 aivktensws nkaksicqqq kpqrrpcsel lkylttnddp phtkptenrn ssrdkctskk
 241 kshtqsqsqh lqakpttlsl pltpespndp kgspfenkti ertlsvelsg tagltppttp
 301 phkanqdnpf raspklkssc ktvvpppskk prysessgtq gnnstkkgpe qselyaqlsk
 361 ssvltgghee rktkrpslrl fgdhdycqsi nskteilini sqelqdsrql enkdvssdwq
 421 gqicsstdsd qcylretlea skqvspcstr kqlqdqeira elnkhfghps qavfddeadk
 481 tgelrdsdfs neqfsklpmf insglamdgl fddsedesdk lsypwdgtqs yslfnvspsc
 541 ssfnspcrds vsppkslfsq rpqrmrsrsr sfsrhrscsr spysrsrsrs pgsrsssrsc
 601 yyyesshyrh rthrnsplyv rsrsrspysr rprydsyeey qherlkreey rreyekrese
 661 rakqrerqrq kaieerrviy vgkirpdttr telrdrfevf geieectvnl rddqdsygfi
 721 tyrytcdafa alengytlrr snetdfelyf cgrkqffksn yadldsnsdd fdpastksky
 781 dsldfdsllk eaqrslrr
```

图32

PGC1b (PPARγ共活化因子1β; PERC)

智人

```
   1 magndcgall deelssffln yladtqgggs geeqlyadfp eldlsqldas dfdsatcfge
  61 lqwcpenset epnqyspdds elfqidsene allaeltktl ddipeddvgl aafpaldggd
 121 alsctsaspa pssappspap ekpsapapev delsllqkll latsyptsss dtqkegtawr
 181 qaglrsksqr pcvkadstqd kkapmmqsqs rsctelhkhl tsaqcclqdr glqppclqsp
 241 rlpakedkep gedcpspqpa pasprdslal gradpgapvs qedmqamvql irymhtyclp
 301 qrklppqtpe plpkacsnps qqvrsrpwsr hhskaswaef silrellaqd vlcdvskpyr
 361 latpvyaslt prsrprppkd sqaspgrpss veevriaasp kstgprpslr plrlevkrev
 421 rrparlqqqe eedeeeeeee eeeekeeeee wgrkrpgrgl pwtklgrkle ssvcpvrrsr
 481 rlnpelgpwl tfadeplvps epqgalpslc lapkaydver elgsptdeds gqdqqllrgp
 541 qipalespce sgcgdmdedp scpqlpprds prclmlalsq sdptfgkksf eqtltvelcg
 601 tagltppttp pykpteedpf kpdikhslgk eialslpspe glslkatpga ahklpkkhpe
 661 rsellshlrh ataqpasqag qkrpfscsfg dhdycqvlrp egvlqrkvlr swepsgvhle
 721 dwpqqgapwa eaqapgreed rscdagappk dstllrdhei rasltkhfgl letaleeedl
 781 asckspeydt vfedsssssg essflpeeee eegeeeeedd eeedsgvspt csdhcpyqsp
 841 pskanrqlcs rsrssgssp chswspatrr nfrcesrgpc sdrtpsirha rkrrekaige
 901 grvvyiqnls sdmssrelkr rfevfgeiee cevltrnrrg ekygfityrc sehaalsltk
 961 gaalrkrnep sfqlsygglr hfcwprytdy dsnseealpa sgkskyeamd fdsllkeaqq
1021 slh
```

图33

PRC (过氧化物酶体增殖物-活化受体γ共活化因子-相关蛋白1)

```
   1 maarrgrrdg vapppsggpg pdpgggargs gwgsrsqapy gtlgavsgge qvllheeagd
  61 sgfvslsrlg pslrdkdlem eelmlqdetl lgtmqsymda slisliedfg slgesrlsle
 121 dqnevsllta lteildnads enlspfdsip dsellvspre gsslhklltl srtpperdli
 181 tpvdplgpst gssrgsgvem slpdpswdfs ppsfletssp klpswrpprs rprwgqsppp
 241 qqrsdgeeee evasfsgqil ageldncvss ipdfpmhlac peeedkataa emavpaagde
 301 sisslselvr amhpyclpnl thlasledel qeqpddltlp egcvvleivg qaatagddle
 361 ipvvvrqvsp gprpvlldds letssalqll mptlesetea avpkvtlcse keglslnsee
 421 kldsacllkp revvepvvpk epqnppanaa pgsqrarkgr kkkskeqpaa cvegyarrlr
 481 sssrgqstvq tevtsqvdnl qkqpqeelqk esgplqgkgk prawarawaa alensspknl
 541 ersagqsspa kegpldlypk ladtiqtnpi pthlslvdsa qaspmpvdsv eadptavgpv
 601 lagpvpvdpg lvdlastsse lveplpaepv linpvladsa avdpavvpis dnlppvdavp
 661 sgpapvdlal vdpvpndltp vdpvlvksrp tdprrgavss alggsapqll vesesldppk
 721 tiipevkevv dslkiesgts atthearprp lslseyrrrr qqrqaeteer spqpptgkwp
 781 slpetptgla dipclvippa pakktalqrs petpleiclv pvgpspasps peppvskpva
 841 sspteqvpsq empllarpsp pvqsvspavp tppsmsaalp fpagglgmpp slpppplqpp
 901 slplsmgpvl pdpfthyapl pswpcyphvs psgypclppp ptvplvsgtp gayavpptcs
 961 vpwapppapv spysstctyg plgwgpgpqh apfwstvppp plppasiqra vpqpkmesrg
1021 tpagppenvl plsmapplsl glpghgapqt eptkvevkpv pasphpkhkv salvqspqmk
1081 alacvsaegv tveepaserl kpetqetrpr ekpplpatka vptprqstvp klpavhparl
1141 rklsflptpr tqgsedvvqa fiseigieas dlsslleqfe kseakkecpp papadslavg
1201 nsggvdipqe krpldrlqap elanvagltp patpphqlwk plaavsllak akspkstaqe
1261 gtlkpegvte akhpaavrlq egvhgpsrvh vgsgdhdycv rsrtppkkmp alvipevgsr
1321 wnvkrhqdit ikpvlslgpa appppciaas repldhrtss eqadpsapcl apssllspea
1381 spcrndmntr tppepsakqr smrcyrkacr saspssqgwq grrgrnsrsv ssgsnrtsea
1441 ssssssssss srsrsrslsp phkrwrrssc sssgrsrrcs ssssssssss sssssssssr
1501 srsrspsprr rsdrrrryss yrshdhyqrq rvlqkeraie errvvfigki pgrmtrselk
1561 qrfsvfgeie ectihfrvqg dnygfvtyry aeeafaaies ghklrqadeq pfdlcfggrr
1621 qfckrsysdl dsnredfdpa pvkskfdsld fdtllkqaqk nlrr
```

图34

TRAP220 (TRIP-2; PPARGBP; PBP)
智人

```
   1 mkaqgetees eklskmssll erlhakfnqn rpwsetiklv rqvmekrvvm ssgghqhlvs
  61 cletlqkalk vtslpamtdr lesiarqngl gshlsasgte cyitsdmfyv evqldpagql
 121 cdvkvahhge npvscpelvq qlreknfdef skhlkglvnl ynlpgdnklk tkmylalqsl
 181 eqdlskmaim ywkatnagpl dkilhgsvgy ltprsgghlm nlkyyvspsd llddktaspi
 241 ilhennvsrs lgmnasvtie gtsavyklpi aplimgshpv dnkwtpsfss itsansvdlp
 301 acfflkfpqp ipvsrafvqk lqnctgiplf etqptyaply elitqfelsk dpdpiplnhn
 361 mrfyaalpgq qhcyflnkda plpdgrslqg tlvskitfqh pgrvplilnl irhqvayntl
 421 igscvkrtil kedspgllqf evcplsesrf svsfqhpvnd slvcvvmdvq dsthvsckly
 481 kglsdalict ddfiakvvqr cmsipvtmra irrkaetiqa dtpalsliae tvedmvkknl
 541 ppasspgygm ttgnnpmsgt ttptntfpgg pittlfnmsm sikdrhesvg hgedfskvsq
 601 npiltsllqi tgnggstigs sptpphhtpp pvssmagntk nhpmlmnllk dnpaqdfstl
 661 ygssplerqn sssgsprmei csgsnktkkk kssrlppekp khqteddfqr elfsmdvdsq
 721 npifdvnmta dtldtphitp apsqcstppt typqpvphpq psiqrmvrls ssdsigpdvt
 781 dilsdiaeea sklpstsddc paiqtplrds sssghsqstl fdsdvfqtnn nenpytdpad
 841 liadaagsps sdsptnhffh dqvdfnpdll nsqsqsgfge eyfdessqsg dnddfkgfas
 901 qalntlgvpm lggdngetkf kgnnqadtvd fsiisvagka lapadlmehh sgsqqgplltt
 961 gdlgkektqk rvkegngtsn stlsgpglds kpgkrsrtps ndgkskdkpp krkkadtegk
1021 spshsssnrp ftpptstggs kspgsaqrsq tppgvatppi pkitiqipkg tvmvgkpssh
1081 sqytssgsvs ssgskshhsh sssssssast sgkmksskse gsssssklsss myssqgssgs
1141 sqsknssqsg gkpgsspitk hglssgssst kmkpqgkpss lmnpslskpn ispshsrppg
1201 gsdklaspmk pvpgtppssk akspissgsg gshmsgtsss sgmksssqlg ssgslsqktp
1261 pssnsctass ssfsssgssm sssqnqhgss kgkspsrnkk psltavidkl khgvvtsgpg
1321 gedpldgqmg vstnssshpm sskhnmsgge fqgkreksdk dkskvstsgs svdsskktse
1381 sknvgstgva kiiiskhdgg spsikakvtl qkpgessgeg lrpqmasskn ygsplisgst
1441 pkhergspsh skspaytpqn ldsesesgss iaeksyqnsp ssddgirplp eystekhkkh
1501 kkekkkvkdk drdrdrdkdr dkkkshsikp eswskspiss dqslsmtsnt ilsadrpsrl
1561 spdfmigeed ddlmdvaliq n
```

图35

ASC2 (NCOA6; RAP250; PRIP; AIB3; NRC)

智人

```
   1 mvlddlpnle diytslcsst medsemdfds gledddtksd siledstifv afkgniddkd
  61 fkwkldailk nvpnllhmes sklkvqkvep wnsvrvtfni preaaerlri laqsnnqqlr
 121 dlgilsvqie gegainlala qnrsqdvrmn gpmgagnsvr meagfpmasg pgiirmnnpa
 181 tvmippggnv sssmmapgpn pelqprtprp asqsdamdpl lsglhiqqqs hpsgslapph
 241 hpmqpvsvnr qmnpanfpql qqqqqqqqqq qqqqqqqqqq qqqqqlqarp pqqhqqqqpq
 301 girpqftapt qvpvppgwnq lpsgalqppp aqgslgtmta nqgwkkaplp gpmqqqlqar
 361 pslatvqtps hppppypfgs qqasqahtnf pqmsnpgqft apqmkslqgg psrvptplqq
 421 phltnkspas spssfqqgsp assptvnqtq qqmgprppqn nplpqgfqqp vsspgrnpmv
 481 qqgnvppnfm vmqqqppnqg pqslhpglgg mpkrlppgfs agqanpnfmq gqvpsttatt
 541 pgnsqapqlq anqnvqhagg qgagppqnqm qvshgppnmm qpslmgihgn mnnqqagtsq
 601 vpqvnlsnmq gqpqqgppsq lmgmhqqivp sqgqmvqqqg tlnpqnpmil sraqlmpqgq
 661 mmvnppsqnl gpspqrmtpp kqmlsqqgpq mmaphnqmmg pqgqvllqqn pmieqimtnq
 721 mqgnkqqfnt qnqsnvmpgp aqimrgptpn mqgnmvqftg qmsgqmlpqq gpvnnspsqv
 781 mgiqgqvlrp pgpsphmaqq hqdpattann dvslsqmmpd vsiqqtnmvp phvqamqgns
 841 asgnhfsghg msfnapfsga pngnqmscgq npgfpvnkdv tltspllvnl lqsdisaghf
 901 gvnnkqnntn ankpkkkkpp rkkknsqqdl ntpdtrpagl eeadqpplpg eqginldnsg
 961 pklpefsnrp pgypsqpveq rplqqmppql mqhvapppqp pqqqpqpqlp qqqqppppsq
1021 pqsqqqqqqq qqmmmmlmmq qdpksvrlpv sqnvhpprgp lnpdsqrmpm qqsgsvpvmv
1081 slqgpasvpp spdkqrmpmp vntplgsnsr kmvyqespqn psssplaema slpeasgsea
1141 psvpggpnnm pshvvlpqnq lmmtgpkpgp splsatqgat pqqppvnslp sshghhfpnv
1201 aaptqtsrpk tpnrasprpy ypqtpnnrpp stepseisls perlnasiag lfppqinipl
1261 pprpnlnrgf dqqglnpttl kaigqapsnl tmnpsnfatp qthkldsvvv nsgkqsnsga
1321 tkraspsnsr rsspgssrkt tpspgrqnsk apkltlasqt naallqnvel prnvlvsptp
1381 lanppvpgsf pnnsglnpqn stvsvaavgg vvednkesln vpqdsdcqns qsrkeqvnie
1441 lkavpaqevk mvvpedqskk dgqpsdpnkl psveenknlv spamreapts lsqlldnsga
1501 pnvtikppgl tdlevtppvv sgedlkkasv iptlqdlsss kepsnslnlp hsnelcsslv
1561 hpelsevssn vapsippvms rpvssssist plppnqitvf vtsnpittsa ntsaalpthl
1621 qsalmstvvt mpnagskvmv segqsaaqsn arpqfitpvf insssiiqvm kgsqpstipa
1681 aplttnsglm ppsvavvgpl hipqnikfss apvppnalss spapniqtgr plvlssratp
```

图36A

```
1741 vqlpsppcts spvvpshppv qqvkelnpde aspqvntsad qntlpssqst tmvsplltns
1801 pgssgnrrsp vssskgkgkv dkigqilltk ackkvtgsle kgeeqygadg etegqgldtt
1861 apglmgteql steldsktpt ppaptllkmt sspvgpgtas agpslpggal ptsvrsivtt
1921 lvpselisav pttksnhggi aseslagglv eekvgshpel lpsiapsqnl vsketsttal
1981 qasvarpele vnaaivsgqs sepkeiveks kipgrrnsrt eeptvasesv enghrkrssr
2041 pasassstkd itsavqskrr ksk
```

图36B

CBP (RSTS; KAT3A)
智人

```
   1 maenlldgpp npkraklssp gfsandstdf gslfdlendl pdelipngge lqllnsgnlv
  61 pdaaskhkql sellrggsgs sinpgignvs asspvqgglg gqaqgqpnsa nmaslsamgk
 121 splsqgdssa pslpkqaast sgptpaasqa lnpqackqvg latsspatsq tgpgicmnan
 181 fnqthpglln snsghslinq asqgqaqvmn gslgaagrgr gagmpyptpa mqgasssvla
 241 etltqvspqm tghaglntaq aggmakmgit gntspfgqpf sqaggqpmga tgvnpqlask
 301 qsmvnslptf ptdikntsvt nvprmsqmqt svgivptqai atgptadpek rkliqqqlvl
 361 llhahkcqrr eqangevrac slphcrtmkn vlnhmthcqa gkacqvahca ssrqiishwk
 421 nctrhdcpvc lplknasdkr nqqtilgspa sgiqntigsv gtgqqnatsl snpnpidpss
 481 mqrayaalgl pymnqpqtql qpqvpgqqpa qpqthqqmrt lnplgnnpmn ipaggittdq
 541 qppnlisesa lptslgatnp lmndgsnsgn igtlstipta appsstgvrk gwhehvtqdl
 601 rshlvhklvq aifptpdpaa lkdrrmenlv ayakkvegdm yesansrdey yhllaekiyk
 661 iqkeleekrr srlhkqgilg nqpalpapga qppvipqaqp vrppngplsl pvnrmqvsqg
 721 mnsfnpmslg nvqlpqapmg praaspmnhs vqmnsmgsvp gmaispsrmp qppnmmgaht
 781 nnmmaqapaq sqflpqnqfp sssgamsvgm gqppaqtgvs qgqvpgaalp nplnmlgpqa
 841 sqlpcppvtq splhptpppa staagmpslq httppgmtpp qpaaptqpst pvsssgqtpt
 901 ptpgsvpsat qtqstptvqa aaqaqvtpqp qtpvqppsva tpqssqqqpt pvhaqppgtp
 961 lsqaaasidn rvptpssvas aetnsqqpgp dvpvlemkte tqaedtepdp geskgeprse
1021 mmeedlqgas qvkeetdiae qksepmevde kkpevkvevk eeeesssngt asqstspsqp
1081 rkkifkpeel rqalmptlea lyrqdpeslp frqpvdpqll gipdyfdivk npmdlstikr
1141 kldtgqyqep wqyvddvwlm fnnawlynrk tsrvykfcsk laevfeqeid pvmqslgycc
1201 grkyefspqt lccygkqlct iprdaayysy qnryhfcekc fteiqgenvt lgddpsqpqt
1261 tiskdqfekk kndtldpepf vdckecgrkm hqicvlhydi iwpsgfvcdn clkktgrprk
1321 enkfsakrlq ttrlqnhled rvnkflrrqn hpeagevfvr vvassdktve vkpgmksrfv
1381 dsgemsesfp yrtkalfafe eidgvdvcff gmhvqeygsd cpppntrrvy isyldsihff
1441 rprclrtavy heiligyley vkklgyvtgh iwacppsegd dyifhchppd qkipkpkrlq
1501 ewykkmldka faeriihdyk difkqatedr ltsakelpyf egdfwpnvle esikeleqee
1561 eerkkeesta asettegsqg dsknakkknn kktnknkssi srankkkpsm pnvsndlsqk
1621 lyatmekhke vffvihlhag pvintlppiv dpdpllscdl mdgrdafltl ardkhwefss
1681 lrrskwstlc mlvelhtqgq drfvytcnec khhvetrwhc tvcedydlci ncyntkshah
1741 kmvkwglgld degssqgepq skspqesrrl siqrciqslv hacqcrnanc slpscqkmkr
```

图37A

```
1801 vvqhtkgckr ktnggcpvck qlialccyha khcqenkcpv pfclnikhkl rqqqiqhrlq
1861 qaqlmrrrma tmntrnvpqq slpsptsapp gtptqqpstp qtpqppaqpq pspvsmspag
1921 fpsvartqpp ttvstgkpts qvpappppaq pppaaveaar qiereaqqqq hlyrvninns
1981 mppgrtgmgt pgsqmapvsl nvprpnqvsg pvmpsmppgq wqqaplpqqq pmpglprpvi
2041 smqaqaavag prmpsvqppr sispsalqdl lrtlkspssp qqqqqvlnil ksnpqlmaaf
2101 ikqrtakyva nqpgmqpqpg lqsqpgmqpq pgmhqqpslq nlnamqagvp rpgvppqqqa
2161 mgglnpqgqa lnimnpghnp nmasmnpqyr emlrrqllqq qqqqqqqqqq qqqqqqgsag
2221 magqmaghgq fqqpqqpggy ppamqqqqrm qqhlplqgss mgqmaaqmgq lgqmgqpglg
2281 adstpniqqa lqqrilqqqq mkqqiqspgq pnpmspqqhm lsgqpqashl pgqqiatsls
2341 nqvrspapvq sprpqsqpph sspspriqpq psphhvspqt gsphpglavt massidqghl
2401 gnpeqsamlp qlntpsrsal sselslvgdt tgdtlekfve gl
```

图37B

P300 (KAT3B; RSTS2)

智人

```
   1 maenvvepgp psakrpklss palsasasdg tdfgslfdle hdlpdelins telgltnggd
  61 inqlqtslgm vqdaaskhkq lsellrsgss pnlnmgvggp gqvmasqaqq sspglglins
 121 mvkspmtqag ltspnmgmgt sgpnqgptqs tgmmnspvnq pamgmntgmn agmnpgmlaa
 181 gnqqgimpnq vmngsigagr grqnmqypnp gmgsagnllt eplqqgspqm ggqtglrgpq
 241 plkmgmmnnp npygspytqn pgqqigasgl glqiqtktvl snnlspfamd kkavpgggmp
 301 nmgqqpapqv qqpglvtpva qgmgsgahta dpekrkliqq qlvlllhahk cqrreqange
 361 vrqcnlphcr tmknvlnhmt hcqsgkscqv ahcassrqii shwknctrhd cpvclplkna
 421 gdkrnqqpil tgapvglgnp sslqvgqqsa pnlstvsqid pssierayaa lglpyqvnqm
 481 ptqpqvqakn qqnqqpgqsp qgmrpmsnms aspmgvnggv gvqtpsllsd smlhsainsq
 541 npmmsenasv pslgpmptaa qpsttgirkq wheditqdlr nhlvhklvqa ifptpdpaal
 601 kdrrmenlva yarkvegdmy esannraeyy hllaekiyki qkeleekrrt rlqkqnmlpn
 661 aagmvpvsmn pgpnmgqpqp gmtsngplpd psmirgsvpn qmmpritpqs glnqfgqmsm
 721 aqppivprqt pplqhhgqla qpgalnppmg ygprmqqpsn qgqflpqtqf psqgmnvtni
 781 plapssqqap vsqaqmssss cpvnspimpp gsqqshihcp qlpqpalhqn spspvpsrtp
 841 tphhtppsig aqqppattip apvptppamp pgpqsqalhp pprqtptppt tqlpqqvqps
 901 lpaapsadqp qqqprsqqst aasvptptap llppqpatpl sqpavsiegq vsnppstsst
 961 evnsqaiaek qpsqevkmea kmevdqpepa dtqpedises kvedckmest eteerstelk
1021 teikeeedqp stsatqsspa pgqskkkifk peelrqalmp tlealyrqdp eslpfrqpvd
1081 pqllgipdyf divkspmdls tikrkldtgq yqepwqyvdd iwlmfnnawl ynrktsrvyk
1141 ycsklsevfe qeidpvmqsl gyccgrklef spqtlccygk qlctiprdat yysyqnryhf
1201 cekcfneiqg esvslgddps qpqttinkeq fskrkndtld pelfvectec grkmhqicvl
1261 hheiiwpagf vcdgclkksa rtrkenkfsa krlpstrlqt flenrvndfl rrqnhpesge
1321 vtvrvvhasd ktvevkpgmk arfvdsgema esfpyrtkal fafeeidgvd lcffgmhvqe
1381 ygsdcpppnq rrvyisylds vhffrpkclr tavyheilig yleyvkklgy ttghiwacpp
1441 segddyifhc hppdqkipkp krlqewykkm ldkavseriv hdykdifkqa tedrltsake
1501 lpyfegdfwp nvleesikel eqeeeerkre entsnestdv tkgdsknakk knnkktsknk
1561 sslsrgnkkk pgmpnvsndl sqklyatmek hkevffvirl iagpaanslp pivdpdplip
1621 cdlmdgrdaf ltlardkhle fsslrraqws tmcmlvelht qsqdrfvytc neckhhvetr
1681 whctvcedyd lcitcyntkn hdhkmeklgl glddesnnqq aaatqspgds rrlsiqrciq
```

图38A

```
1741 slvhacqcrn ancslpscqk mkrvvqhtkg ckrktnggcp ickqlialcc yhakhcqenk
1801 cpvpfclnik qklrqqqlqh rlqqaqmlrr rmasmqrtgv vgqqqglpsp tpatpttptg
1861 qqpttpqtpq ptsqpqptpp nsmppylprt qaagpvsqgk aagqvtpptp pqtaqpplpg
1921 pppaavenam qiqraaetqr qmahvqifqr piqhqmppmt pmapmgmnpp pmtrgpsghl
1981 epgmgptgmq qqppwsqggl pqpqqlqsgm prpammsvaq hgqplnmapq pglgqvgisp
2041 lkpgtvsqqa lqnllrtlrs pssplqqqqv lsilhanpql laafikqraa kyansnpqpi
2101 pgqpgmpqgq pglqpptmpg qqgvhsnpam qnmnpmqagv qraglpqqqp qqqlqppmgq
2161 mspqaqqmnm nhntmpsqfr dilrrqqmmq qqqqqgagpg igpgmanhnq fqqpqgvgyp
2221 pqqqqrmqhh mqqmqqgnmg qigqlpqalg aeagaslqay qqrllqqqmq spvqpnpmsp
2281 qqhmlpnqaq sphlqgqqip nslsnqvrsp qpvpsprpqs qpphsspspr mqpqpsphhv
2341 spqtssphpg lvaaqanpme qghfaspdqn smlsqlasnp gmanlhgasa tdlglstdns
2401 dlnsnlsqst ldih
```

图38B

CIA (NCOA5;
智人

```
  1 mntapsrpsp trrdpygfgd srdsrrdrsp irgsprrepr dgrngrdard srdirdprdl
 61 rdhrhsrdlr dhrdsrsvrd vrdvrdlrdf rdlrdsrdfr dqrdpmydry rdmrdsrdpm
121 yrregsydry lrmddycrrk ddsyfdryrd sfdgrgppgp esqsrakerl kreerrreel
181 yrqyfeeiqr rfdaerpvdc svivvnkqtk dyaesvgrkv rdlgmvvdli flntevslsq
241 aledvsrggs pfaivitqqh qihrsctvni mfgtpqehrn mpqadamvlv arnyerykne
301 crekereeia rqaakmadea ilqererggp eegvrgghpp aiqslinlla dnryltaeet
361 dkiinylrer kerlmrsstd slpgpisrqp lqatsgaslk tqpssqplqs gqvlpsatpt
421 psapptsqqe lqakilslfn sgtvtansss aspsvaagnt pnqnfstaan sqpqqrsqas
481 gnqppsilgq ggsaqnmgpr pgapsqglfg qpssrlapas nmtsqrpvss tginfdnpsv
541 qkaldtliqs gpalshlvsq ttaqmgqpqa pmgsyqrhy
```

图39

ARA70 (NCOA4; PTC3; RFG; ELE1)
智人

```
  1 mntfqdqsgs ssnrepllrc sdarrdlela iggvlraeqq ikdnlrevka qihscisrhl
 61 eclrsrevwl yeqvdliyql keetlqqqaq qlysllgqfn clthqlectq nkdlanqvsv
121 clerlgsltl kpedstvllf eadtitlrqt ittfgslkti qipehlmaha ssanigpfle
181 krgcismpeq ksasgivavp fsewllgskp asgyqapyip stdpqdwltq kqtlensqts
241 sracnffnnv ggnlkglenw llkseksSyq kcnshsttss fsiemekvgd qelpdqdemd
301 lsdwlvtpqe shklrkpeng sretsekfkl lfqsynvndw lvktdsctnc qgnqpkgvei
361 enlgnlkcln dhleakkpls tpsmvtedwl vqnhqdpckv eevcranepc tsfaecvcde
421 ncekealykw llkkegkdkn gmpvepkpep ekhkdslnmw lcprkevieq tkapkamtps
481 riadsfqvik nsplsewlir ppykegspke vpgtedragk qkfkspmnts wcsfntadwv
541 lpgkkmgnls qlssgedkwl lrkkaqevll nsplqeehnf ppdhyglpav cdlfacmqlk
601 vdkekwlyrt plqm
```

图40

TIF1 (RNF82; PTC6; HTIF1)
智人

```
   1 mevavekava aaaaasaaas ggpsaapsge neaesrqgpd serggeaarl nlldtcavch
  61 qniqsrapkl lpclhsfcqr clpapqrylm lpapmlgsae tpppvpapgs pvsgsspfat
 121 qvgvircpvc sqecaerhii dnffvkdtte vpsstveksn qvctscedna eangfcvecv
 181 ewlcktcira hqrvkftkdh tvrqkeevsp eavgvtsqrp vfcpfhkkeq lklycetcdk
 241 ltcrdcqlle hkehryqfie eafqnqkvii dtlitklmek tkyikftgnq iqnriievnq
 301 nqkqveqdik vaiftlmvei nkkgkallhq leslakdhrm klmqqqqeva glskqlehvm
 361 hfskwavssg sstallyskr lityrlrhll rarcdaspvt nntiqfhcdp sfwaqniinl
 421 gslviedkes qpqmpkqnpv veqnsqppsg lssnqlskfp tqislaqlrl qhmcqqqppp
 481 rlinfqnhsp kpngpvlpph pqqlryppnq niprqaikpn plqmaflaqq aikqwqissg
 541 qgtpsttnst sstpssptit saagydgkaf gspmidlssp vggsynlpsl pdidcsstim
 601 ldnivrkdtn idhgqprpps nrtvqspnss vpspglagpv tmtsvhppir spsassvgsr
 661 gssgsssskpa gadsthkvpv vmlepirikq ensgppenyd fpvvivkqes deesrpqnan
 721 yprsiltsll lnssqsstse etvlrsdapd stgdqpglhq dnssngksew ldpsqksplh
 781 vgetrkeddp nedwcavcqn ggellccekc pkvfhlschv ptltnfpsge wictfcrdls
 841 kpeveydcda pshnsekkkt eglvkltpid krkcerlllf lychemslaf qdpvpltvpd
 901 yykiiknpmd lstikkrlqe dysmyskped fvadfrlifq ncaefnepds evanagikle
 961 nyfeellknl ypekrfpkpe frnesednkf sddsdddfvq prkkrlksie erqllk
```

图41

NSD1 (ARA267, SOTOS1, KMT3B)

智人

```
   1 mdqtcelprr ncllpfsnpv nldapedkds pfgngqsnfs eplngctmql stvsgtsqna
  61 ygqdspscyi plrrlqdlas minveylngs adgsesfqdp eksdsraqtp ivctslspgg
 121 ptalamkqep scnnspelqv kvtktikngf lhfenftcvd dadvdsemdp eqpvtedesi
 181 eeifeetqtn atcnyetkse ngvkvamgse qdstpesrhg avkspflpla pqtetqknkq
 241 rnevdgsnek aallpapfsl gdtnitieeq lnsinlsfqd dpdsststlg nmlelpgtss
 301 sstsqelpfc qpkkkstplk yevgdliwak fkrrpwwpcr icsdplinth skmkvsnrrp
 361 yrqyyveafg dpserawvag kaivmfegrh qfeelpvlrr rgkqkekgyr hkvpqkilsk
 421 weasvglaeq ydvpkgsknr kcipgsikld seedmpfedc tndpesehdl llngclksla
 481 fdsehsadek ekpcaksrar kssdnpkrts vkkghiqfea hkderrgkip enlglnfisg
 541 disdtqasne lsriansltg sntapgsflf sscgkntakk efetsngdsi lglpegalis
 601 kcsreknkpq rslvcgskvk lcyigagdee krsdsisict tsddgssdld piehssesdn
 661 svleipdafd rtenmlsmqk nekikysrfa atntrvkakq kplisnshtd hlmgctksae
 721 pgtetsqvnl sdlkastlvh kpqsdftnda lspkfnlsss issenslikg gaanqallhs
 781 kskqpkfrsi kckhkenpvm aeppvineec slkccssdtk gsplasisks gkvdglklln
 841 nmhektrdss dietavvkhv lselkelsyr slgedvsdsg tskpskpllf ssassqnhip
 901 iepdykfstl lmmlkdmhds ktkeqrlmta qnlvsyrspg rgdcstnspv gvskvlvsgg
 961 sthnsekkgd gtqnsanpsp sggdsalsge lsaslpglls dkrdlpasgk srsdcvtrrn
1021 cgrskpsskl rdafsaqmvk ntvnrkalkt erkrklnqlp svtldavlqg drerggslrg
1081 gaedpskedp lqimghltse dgdhfsdvhf dskvkqsdpg kisekglsfe ngkgpeldsv
1141 mnsendelng vnqvvpkkrw qrlnqrrtkp rkrmnrfkek ensecafrvl lpsdpvqegr
1201 defpehrtps asileeplte qnhadcldsa gprlnvcdks sasigdmeke pgipsltpqa
1261 elpepavrse kkrlrkpskw lleyteeydq ifapkkkqkk vqeqvhkvss rceeesllar
1321 grssaqnkqv denslistke eppvlereap flegplaqse lggghaelpq ltlsvpvape
1381 vsprpalese ellvktpgny eskrqrkptk kllesndldp gfmpkkgdlg lskkcyeagh
1441 lengitesca tsyskdfggg ttkifdkprk rkrqrhaaak mqckkvkndd sskeipgseg
1501 elmphrtats pketveegve hdpgmpaskk mqgergggaa lkenvcqnce klgelllcea
1561 qccgafhlec lgltemprgk ficnecrtgi htcfvckqsg edvkrcllpl cgkfyheecv
1621 qkypptvmqn kgfrcslhic itchaanpan vsaskgrlmr cvrcpvayha ndfclaagsk
1681 ilasnsiicp nhftprrgcr nhehvnvswc fvcseggsll ccdscpaafh reclnidipe
```

图42A

```
1741 gnwycndcka gkkphyreiv wvkvgryrww paeichprav psnidkmrhd vgefpvlffg
1801 sndylwthqa rvfpymegdv sskdkmgkgv dqtykkalqe aaarfeelka qkelrqlqed
1861 rkndkkpppy khikvnrpig rvqiftadls eiprcnckat denpcgidse cinrmllyec
1921 hptvcpaggr cqnqcfskrq ypeveifrtl qrgwglrtkt dikkgefvne yvgelideee
1981 crariryaqe hditnfymlt ldkdriidag pkgnyarfmn hccqpncetq kwsvngdtrv
2041 glfalsdika gteltfnynl eclgngktvc kcgapncsgf lgvrpknqpi ateekskkfk
2101 kkqqgkrrtq geitkerede cfscgdagql vsckkpgcpk vyhadclnlt krpagkwecp
2161 whqcdicgke aasfcemcps sfckqhregm lfiskldgrl sctehdpcgp nplepgeire
2221 yvpppvplpp qpsthlaeqs tgmaaqapkm sdkppadtnq mlslskkala gtcqrpllpe
2281 rplertdsrp qpldkvrdla qsgtksqslv ssqrpldrpp avagprpqls dkpspvtsps
2341 sspsvrsqpl erplgtadpr ldksiqaasp rpqslektsv ptglrlpppd rllitsspkp
2401 qtsdrptdkp haslsqrlpp pekvlsavvq tlvakekalr pvdqntqskn raalvmdlid
2461 ltprqkeraa sphqvtpqad ekmpvlesss wpaskglghm pravekgcvs dplqtsgkaa
2521 apsedpwqav ksltqarlls qppakaflye pttqasgras agaeqtpgpl sqspglvkqa
2581 kqmvggqqlp alaaksgqsf rslgkapasl pteekklvtt eqspwalgka ssraglwpiv
2641 agqtlaqscw sagstqtlaq tcwslgrgqd pkpeqntlpa lnqapsshkc aeseqk
```

图42B

SMAP
智人

```
   1 matgtgkhkl lstgptepws ireklclass vmrsgdqnwv svsraikpfa epgrppdwfs
  61 qkhcasqyse llettetpkr krgekgevve tvedvivrkl taerveelkk viketqeryr
 121 rlkrdaeliq aghmdsrlde lcndiatkkk leeeeaevkr katdaayqar qavktpprrl
 181 ptvmvrspid saspggdypl gdltpttmee atsgvtpgtl pstpvtsfpg ipdtlppgsa
 241 pleapmtpvt ddspqkkmlg qkatpppspl lsellkkgsl lptsprlvne semavasghl
 301 nstgvllevg gvlpmihgge iqqtpntvaa spaasgaptl srlleagptq fttplasftt
 361 vaseppvklv pppvesvsqa tivmmpalpa pssapavstt esvapvsqpd ncvpmeavgd
 421 phtvtvsmds seismiinsi keecfrsgva eapvgskaps idgkeeldla ekmdiavsyt
 481 geeldfetvg diiaiiedkv ddhpevldva aveaalsfce enddpqslpg pwehpiqqer
 541 dkpvplpape mtvkqerldf eetenkgihe lvdirepsae ikvepaepep visgaeivag
 601 vvpatsmepp elrsqdldee lgstaageiv eadvaigkgd etpltnvkte aspesmlsps
 661 hgsnpiedpl eaetqhkfem sdslkeesgt ifgsqikdap gedeeedgvs eaasleepke
 721 edqgegylse mdneppvses ddqfsihnat lqshtladsi psspassqfs vcsedqeaiq
 781 aqkiwkkaim lvwraaanhr yanvflqpvt ddiapgyhsi vqrpmdlsti kknienglir
 841 staefqrdim lmfqnavmyn ssdhdvyhma vemqrdvleq iqqflatqli mqtsesgisa
 901 kslrqrdstr kqdasekdsv pmgspaflls lfdqgtrqrr caieadmkmk k
```

图43

Tip60 (HTATIP; ESA1; PLIP; Tat相互作用蛋白; CPLA2)

智人

```
  1 maevgeiieg crlpvlrrnq dnedewplae ilsvkdisgr klfyvhyidf nkrldewvth
 61 erldlkkiqf pkkeaktptk nglpgsrpgs perevpasaq asgktlpipv qitlrfnlpk
121 ereaipggep dqplsssscl qpnhrstkrk vevvspatpv psetapasvf pqngaarrav
181 aaqpgrkrks nclgtdedsq dssdgipsap rmtgslvsdr shddivtrmk niecielgrh
241 rlkpwyfspy pqelttlpvl ylcefclkyg rslkclqrhl tkcdlrhppg neiyrkgtis
301 ffeidgrknk sysqniclla kcfldhktly ydtdpflfyv mteydckgfh ivgyfskeke
361 stedynvaci ltlppyqrrg ygklliefsy elskvegktg tpekplsdlg llsyrsywsq
421 tileilmglk sesgerpqit ineiseitsi kkedvistlq ylnlinyykg qyiltlsedi
481 vdgheramlk rllridskcl hftpkdwskr gkw
```

图44

ERAP140 (NCOA7)

智人

```
  1 mdtkeekker kqsyfarlkk kkqakqnaet asavatrtht gkednntvvl epdkcniave
 61 eeymtdekkk rksnqlkeir rtelkryysi ddnqnkthdk kekkmvvqkp hgtmeytagn
121 qdtlnsialk fnitpnklve lnklfthtiv pgqvlfvpda nspsstlrls ssspgatvsp
181 sssdaeydkl pdadlarkal kpiervlsst seedepgvvk flkmncryft dgkgvvggvm
241 ivtpnnimfd phksdplvie ngceeyglic pmeevvsial yndishmkik dalpsdlpqd
301 lcplyrpgew edlasekdin pfskfksink ekrqqngeki mtsdsrpivp lekstghtpt
361 kpsgssvsek lkkldssret shgsptvtkl skepsdtssa festakenfl gedddfvdle
421 elssqtgggm hkkdtlkecl sldpeerkka esqinnsave mqvqsalafl gtendvelkg
481 aldletcekq dimpevdkqs gspesrvent lnihedldkv klieyyltkn kegpqvsenl
541 qktelsdgks iepggiditl ssslsqagdp itegnkepdk twvkkgeplp vklnsstean
601 vikealdssl estldnscqg aqmdnksevq lwllkriqvp iedilpskee ksktppmflc
661 ikvgkpmrks fathtaamvq qygkrrkqpe ywfavprerv dhlytffvqw spdvygkdak
721 eqgfvvveke elnmidnffs epttksweii tveeakrrks tcsyyededе evlpvlrphs
781 allenmhieq larrlparvq gypwrlayst lehgtslktl yrksasldsp vllvikdmdn
841 qifgayathp fkfsdhyygt getflytfsp hfkvfkwsge nsyfingdis slelgggggr
901 fglwldadly hgrsnscstf nndilskked fivqdlevwa fd
```

图45

Nix1 (NIP3L; BNIP3H; BNIP3a)

智人

```
  1 mlfifplslp wrpscwkesc stgqrqagrs redsvtppps spwptppaga mstkqearrd
 61 egeartrgqe aglrdrahls qqrrlkqatq flhkdsadll pldslkrlgt skdlqprsvi
121 qrrlvegnpn wlqgepprmq dlihgqesrr ktsrteipal lvnckcqdql lrvavdtgtq
181 ynrisagcls rlglekrvlk asagdlapgp ptqveqlelq lgqetvvcsa qvvdaespef
241 clglqtllsl kccidlehgv lrlkapfsel pflplyqepg q
```

图46

LCoR (MLR2)

智人

```
  1 mqrmiqqfaa eytsknsstq dpsqpnstkn qslpkaspvt tsptaattqn pvlskllmad
 61 qdspldltvr ksqsepseqd gvldlstkks pcagstslsh spgcsstqgn grpgrpsqyr
121 pdglrsgdgv pprslqdgtr egfghstslk vplarslqis eellsrnqls taaslgpsgl
181 qnhgqhlils reaswakphy efnlsrmkfr gngalsnisd lpflaensaf pkmalqakqd
241 gkkdvshssp vdlkipqvrg mdlswesrtg dqysysslvm gsqtesalsk klrailpkqs
301 rksmldagpd swgsdaeqst sgqpyptsdq egdpgskqpr kkrgryrqyn seileeaisv
361 vmsgkmsvsk aqsiygiphs tleykvkerl gtlknppkkk mklmrsegpd vsvkieldpq
421 geaaqsanes kne
```

图47

N-CoR (TRAC1; NCOR1)
智人

```
   1 msssgyppnq gafsteqsry pphsvqytfp ntrhqqefav pdyrsshlev sqasqllqqq
  61 qqqqlrrrps llsefhpgsd rpqerrtsye pfhpgpspvd hdsleskrpr leqvsdshfq
 121 rvsaavlplv hplpeglras adakkdpafg gkheapsspi sgqpcgddqn aspsklskee
 181 liqsmdrvdr eiakveqqil klkkkqqqle eeaakppepe kpvspppveq khrsivqiiy
 241 denrkkaeea hkifeglgpk velplynqps dtkvyhenik tnqvmrkkli lffkrrnhar
 301 kqreqkicqr ydqlmeawek kvdriennpr rkakesktre yyekqfpeir kqreqqerfq
 361 rvgqrgagls atiarsehei seiidglseq ennekqmrql svippmmfda eqrrvkfinm
 421 nglmedpmkv ykdrqfmnvw tdhekeifkd kfiqhpknfg liasylerks vpdcvlyyyl
 481 tkknenykal vrrnygkrrg rnqqiarpsq eekveekeed kaektekkee ekkdeeekde
 541 kedskentke kdkidgtaee teereqatpr grktansqgr rkgritrsmt neaaaasaaa
 601 aaateepppp lppppepist epvetsrwte eemevakkgl vehgrnwaai akmvgtksea
 661 qcknfyfnyk rrhnldnllq qhkqktsrkp reerdvsqce svastvsaqe dedieasnee
 721 enpedsevea vkpsedspen atsrgntepa velepttета pstspslavp stkpaedesv
 781 etqvndsisa etaeqmdvdq qehsaeegsv cdpppatkad svdvevrvpe nhaskvegdn
 841 tkerdlдras ekveprdedl vvaqginaqr pepqsdndss atcsadedvd geperqrmfp
 901 mdskpsllnp tgsilvsspl kpnpldlpql qhraavippm vsctpcnipi gtpvsgyaly
 961 qrhikamhes alleeqrqrq eqidlecrss tspcgtsksp nrewevlqpa phqvitnlpe
1021 gvrlpttrpt rpppplipss kttvasekps fimggsisqg tpgtyltshn qasytqetpk
1081 psvgsislgl prqqesaksa tlpyikqeef sprsqnsqpe gllvraqheg vvrgtagaiq
1141 egsitrgtpt skisvesips lrgsitqgtp alpqtgipte alvkgsisrm piedsspekg
1201 reeaaskghv iyegksghil sydniknare gtrsprtahe islkrsyesv egnikqgmsm
1261 respvsaple glicralprg sphsdlkert vlsgsimqgt prattesfed glkypkqikr
1321 esppirafeg aitkgkpydg ittikemgrs iheiprqdil tqesrktpev vqstrpiieg
1381 sisqgtpikf dnnsgqsaik hnvkslitgp sklsrqmppl eivpenikvv ergkyedvka
1441 getvrsrhts vvssgpsvlr stlheapkaq lspgiyddts arrtpvsyqn tmsrgspmmn
1501 rtsdvtissn kstnherkst ltptqresip akspvpgvdp vvshspfdph hrgstagevy
1561 rshlpthldp ampfhraldp aaaaylfqrq lsptpgypsq yqlyamentr qtilndyits
1621 qqmqvnlrpd varglspreq plglpypatr giidltnmpp tilvphpggt stppmdrity
1681 ipgtqitfpp rpynsasmsp ghpthlaaaa saerererer ekerereria aassdlylrp
```

图48A

```
1741 gseqpgrpgs hgyvrspsps vrtqetmlqq rpsvfqgtng tsvitpldpt aqlrimplpa
1801 ggpsisqglp asryntaada laalvdaaas apqmdvsktk eskheaarle enlrsrsaav
1861 seqqqleqkt levekrsvqc lytssafpsg kpqphssvvy seagkdkgpp pksryeeelr
1921 trgkttitaa nfidviitrq iasdkdarer gsqssdssss lsshryetps daievispas
1981 spappqeklq tyqpevvkan qaendptrqy egplhhyrpq qespspqqql ppssqaeqmg
2041 qvprthrlit ladhicqiit qdfarnqvss qtpqqpptst fqnspsalvs tpvrtktsnr
2101 yspesqaqsv hhqrpgsrvs penlvdksrg srpgkspers hvssepyepi sppqvpvvhe
2161 kqdsllllsq rgaepaeqrn darspgsisy lpsfftklen tspmvkskkq eifrklnssg
2221 ggdsdmaaaq pgteifnlpa vttsgsvssr ghsfadpasn lglediirka lmgsfddkve
2281 dhgvvmsqpm gvvpgtants vvtsgetrre egdpsphsgg vckpklisks nsrkskspip
2341 gqgylgterp ssvssvhseg dyhrqtpgwa wedrpsstgs tqfpynpltm rmlsstpptp
2401 iacapsavnq aaphqqnriw erepapllsa qyetlsdsdd
```

图48B

SMRT (NCOR2; SMAP270; TRAC)

智人

```
   1 msgstqpvaq twratepryp phslsypvqi arthtdvgll eyqhhsrdya shlspgsiiq
  61 pqrrrpslls efqpgnersq elhlrpeshs ylpelgksem efieskrprl ellpdpllrp
 121 spllatgqpa gsedltkdrs ltgklepvsp pspphtdpel elvpprlske eliqnmdrvd
 181 reitmveqqi sklkkkqqql eeeaakppep ekpvspppie skhrslvqii ydenrkkaea
 241 ahrileglgp qvelplyngp sdtrqyheni kinqamrkkl ilyfkrrnha rkqweqkfcq
 301 rydqlmeawe kkveriennp rrrakeskvr eyyekqfpei rkqrelqerm qsrvgqrgsg
 361 lsmsaarseh evseiidgls eqenlekqmr qlavippmly dadqqrikfi nmnglmadpm
 421 kvykdrqvmn mwseqeketf rekfmqhpkn fgliasfler ktvaecvlyy yltkknenyk
 481 slvrrsyrrr gksqqqqqqq qqqqqqqqqq pmprssqeek dekekekeae keeekpeven
 541 dkedllkekt ddtsgednde keavaskgrk tansqgrrkg ritrsmanea nseeaitpqq
 601 saelasmeln essrwteeem etakkglleh grnwsaiarm vgsktvsqck nfyfnykkrq
 661 nldeilqqhk lkmekernar rkkkkapaaa seeaafppvv edeemeasgv sgneeemvee
 721 aealhasgne vprgecsgpa tvnnssdtes ipsphteaak dtgqngpkpp atlgadgppp
 781 gpptpppedi papteptpas eatgaptppp appspsappp vvpkeekeee taaappveeg
 841 eeqkppaaee lavdtgkaee pvksecteea eegpakgkda eaaeataega lkaekkeggs
 901 grattakssg apqdsdssat csadevdeae ggdknrllsp rpsiltptgd pranaspqkp
 961 ldlkqlkqra aaippiqvtk vheppredaa ptkpappapp ppqnlqpesd apqqpgsspr
1021 gksrspappa dkeafaaeaq klpgdppcwt sglpfpvppr evikasphap dpsafsyapp
1081 ghplplglhd tarpvlprpp tisnppplis sakhpsvler qigaisqgms vqlhvpyseh
1141 akapvgpvtm glplpmdpkk lapfsgvkqe qlsprgqagp peslgvptaq easvlrgtal
1201 gsvpggsitk gipstrvpsd saityrgsit hqtpadvlyk gtitriiged spsrldrgre
1261 dslpkghviy egkkghvlsy eggmsvtqcs kedgrssspp phetaapkrt ydmmegrvgr
1321 aissasiegl mgraipperh sphhlkeqhh irgsitqgip rsyveaqedy lrreakllkr
1381 egtpppppps rdlteayktq algplklkpa heglvatvke agrsiheipr eelrhtpelp
1441 laprplkegs itqgtplkyd tgasttgskk hdvrsligsp grtfppvhpl dvmadarale
1501 racyeeslks rpgtasssgg siargapviv pelgkprqsp ltyedhgapf aghlprgspv
1561 ttreptprlq egslssskas qdrkltstpr eiaksphstv pehhphpisp yehllrgvsq
1621 vdlyrshipl afdptsiprg ipldaaaayy lprhlapnpt yphlyppyli rgypdtaale
1681 nrqtiindyi tsqqmhhnaa tamaqradml rglspressl alnyaagprg iidlsqvphl
```

图49A

```
1741 pvlvpptpgt patamdrlay lptapqpfss rhsssplspg gpthltkptt tsssererdr
1801 drerdrdrer eksiltsttt vehapiwrpg teqssgssgg gggsssrpas hshahqhspi
1861 sprtqdalqq rpsvlhntgm kgiitaveps tptvlrstst sspvrpaatf ppathcplgg
1921 tldgvyptlm epvllpkeap rvarperpra dtghaflakp parsglepas spskgseprp
1981 lvppvsghat iartpaknla phhaspdppa ppasasdphr ektqskpfsi qelelrslgy
2041 hgssyspegv epvspvssps lthdkglpkh leeldkshle gelrpkqpgp vklggeaahl
2101 phlrplpesq pssspllqta pgvkghqrvv tlaqhisevi tqdytrhhpq qlsaplpapl
2161 ysfpgascpv ldlrrppsdl ylpppdhgap argsphsegg krspepnkts vlgggedgie
2221 pvsppegmte pghsrsavyp llyrdgeqte psrmgskspg ntsqppaffs kltesnsamv
2281 kskkqeinkk lnthnrnepe ynisqpgtei fnmpaitgtg lmtyrsqavq ehastnmgle
2341 aiirkalmgk ydqweesppl sanafnplna saslpaampi taadgrsdht ltspggggka
2401 kvsgrpssrk akspapglas gdrppsvssv hsegdcnrrt pltnrvwedr pssagstpfp
2461 ynplimrlqa gvmasppppg lpagsgplag phhawdeepk pllcsqyetl sdse
```

图49B

RIP140 (NRIP1)
智人

```
   1 mthgeelgsd vhqdsivlty legllmhqaa ggsgtavdkk saghneedqn fnisgsafpt
  61 cqsngpvlnt htyqgsgmlh lkkarllqss edwnaakrkr lsdsimnlnv kkeallagmv
 121 dsvpkgkqds tllasllqsf ssrlqtvals qqirqslkeq gyalshdslk vekdlrcygv
 181 asshlktllk kskvkdqkpd tnlpdvtknl irdrfaesph hvgqsgtkvm seplscaarl
 241 qavasmvekr aspatspkps vacsqlalll sseahlqqys rehalktqna nqaaserlaa
 301 marlqengqk dvgsyqlpkg msshlngqar tsssklmask ssatvfqnpm giipsspkna
 361 gyknslernn ikqaannsll lhllksqtip kpmnghshse rgsifeesst pttideysdn
 421 npsftddssg dessysncvp idlsckhrte ksesdqpvsl dnftqsllnt wdpkvpdvdi
 481 kedqdtskns klnshqkvtl lqlllghkne envekntspq gvhndvskfn tqnyartsvi
 541 espstnrttp vstpplltss kagspinlsq hslvikwnsp pyvcstqsek ltntasnhsm
 601 dltkskdppg ekpaqnegaq nsatfsaskl lqnlaqcgmq ssmsveeqrp skqlltgntd
 661 kpigmidrln spllsnktna veenkafssq ptgpepglsg seienllerr tvlqlllgnp
 721 nkgksekkek tplrdestqe hseralseqi lmvkiksepc ddlqipntnv hlshdaksap
 781 flgmapavqr sapalpvsed fksepvspqd fsfsknglls rllrqnqdsy laddsdrshr
 841 nnemallesk nlcmvpkkrk lyteplenpf kkmknnivda annhsapevl ygsllnqeel
 901 kfsrndlefk ypaghgsase sehrswares ksfnvlkqll lsencvrdls phrsnsvads
 961 kkkghknnvt nskpefsiss lnglmysstq psscmdnrtf sypgvvktpv sptfpehlgc
1021 agsrpesgll ngcsmpsekg pikwvitdae kneyekdspr ltktnpilyy mlqkggnsvt
1081 sretqdkdiw reassaesvs qvtakeellp taetkasffn lrspynshmg nnasrphsan
1141 qevygllgsv ltikkese
```

图50

PRIC285 (PDIP-1)
智人

```
   1 mssspsrsaa diyireyfhs hvsgghpeat plrvmytdrp lsqtdpvtlq yccltddrqa
  61 frpptraela rhrvvvttts qarelrvpvg ffshilidea aqmlecealt playashgtr
 121 lvlagdhmqv tprlfsvara raaehtllhr lflcyqqeth evarqsrlvf henyrctdai
 181 vsfisrhfyv akgnpiharg kvpphprhyp lmfchvagsp drdmsmaswl nlaeiaqvve
 241 kvqeayntwp scwggreqrc icvvshgaqv salrqelrrr dlgqvsvqsf eilpgrqfrv
 301 vvlstvhtcq sllspgalap efftdarvln tvltraqsql vvvgdavalc sfgacgklwe
 361 sfirecverh svcpeglsme qveqgvaqrr rwpprgtqag aagnweaape pvgdlaeeqa
 421 avvtamvkae pgdealspas rditattaqt eaaaapagda vkedvvpgac aagaaaaagv
 481 esteaedaea dfwpwdgeln addailrell desqkvmvtv gedglldtva rpeslqqarl
 541 yenlppaalr kllhaepery rhcsfvpetf erasaipldd assgpiqvrg rldcgmafag
 601 devlvqllsg dkapegrlrg rvlgvlkrkr helafvcrmd twdprimvpi ngsvtkifva
 661 elkdpsqvpi yslrkgrlqr vglerltaea rhsrlfwvqi vlwrqgfyyp lgivrevlpe
 721 astweqglri lgleyslrvp psdqatitkv lqkyhtelgr vagrredcra fltftvdpqg
 781 acnlddalsv rdlgprceva vhitdvasfv prdgvldvea rrqgaafyap grepvpmlpa
 841 slcqdvlsll pgrdrlaisl fltmekasgq lkslrfapsv vqsdrqlsye eaeevirqhp
 901 gagrelparl dsvdacvvaa cyfsrllrrh rlrsdcfyeq pdedgtlgfr aahimvkeym
 961 iqfnrlvaef lvgsectrtv tplrwqpapr sqqlkalcek hgdrvplslh lghhlhgggg
1021 sppdtrlhll aslwkqvqfa artqdyeqmv dlvttddmhp flapagrdlr kalersafgr
1081 carghqqqgg hyslqvdwyt watspirryl dvvlqrqill alghggsays ardidglcqa
1141 fslqhalaqs yqrrarslhl avqlkaqpld klgfvvdvea gsrcfrllfp snretlpdpc
1201 pvpygslqla ehphalagrp glrllwrrrv ysaqgssppl plpgtvpdph tlavetalwk
1261 qllelvelqr wpeaaaliqe kgeasqrrel vqvqrshcgh flevarelgs gdtlqvqlgt
1321 slqhgflvps pqlwtvapgf slclehverp gdcfsgrvyr aprdryrdvd eyacvwepfc
1381 alesatgava endsvtlqhl svsweasrtp ggqlqgafrl eaafleenca dinfsccylc
1441 irleglpapt asprpgpssl gpglnvdpgt ytwvahgqtq dwdqerradr qeaprrvhlf
1501 vhhmgmekvp eevlrpgtlf tvellpkqlp dlrkeeavrg leeasplvts ialgrpvpqp
1561 lcrvipsrfl erqtynipgg rhklnpsqnv avrealekpf tviqgppgtg ktivglhivf
1621 wfhksnqeqv qpggpprgek rlggpcilyc gpsnksvdvl aglllrrmel kplrvyseqa
```

图51A

```
1681 easefpvprv gsrkllrksp regrpnqslr sitlhhrirq apnpysseik afdtrlqrge
1741 lfsredlvwy kkvlwearkf eldrhevilc tcscaasasl kildvrqilv deagmatepe
1801 tliplvqfpq aekvvllgdh kqlrpvvkne rlqnlgldrs lferyhedah mldtqyrmhe
1861 gicafpsvaf yksklktwqg lrrppsvlgh agkescpvif ghvqghersl lvstdegnen
1921 skanleevae vvritkqltl grtvepqdia vltpynaqas eiskalrreg iagvavssit
1981 ksqgsewryv lvstvrtcak sdldqrptks wlkkflgfvv dpnqvnvavt raqeglclig
2041 dhlllrccpl wrslldfcea qqtlvpagqv rvcrrptmps
```

图51B

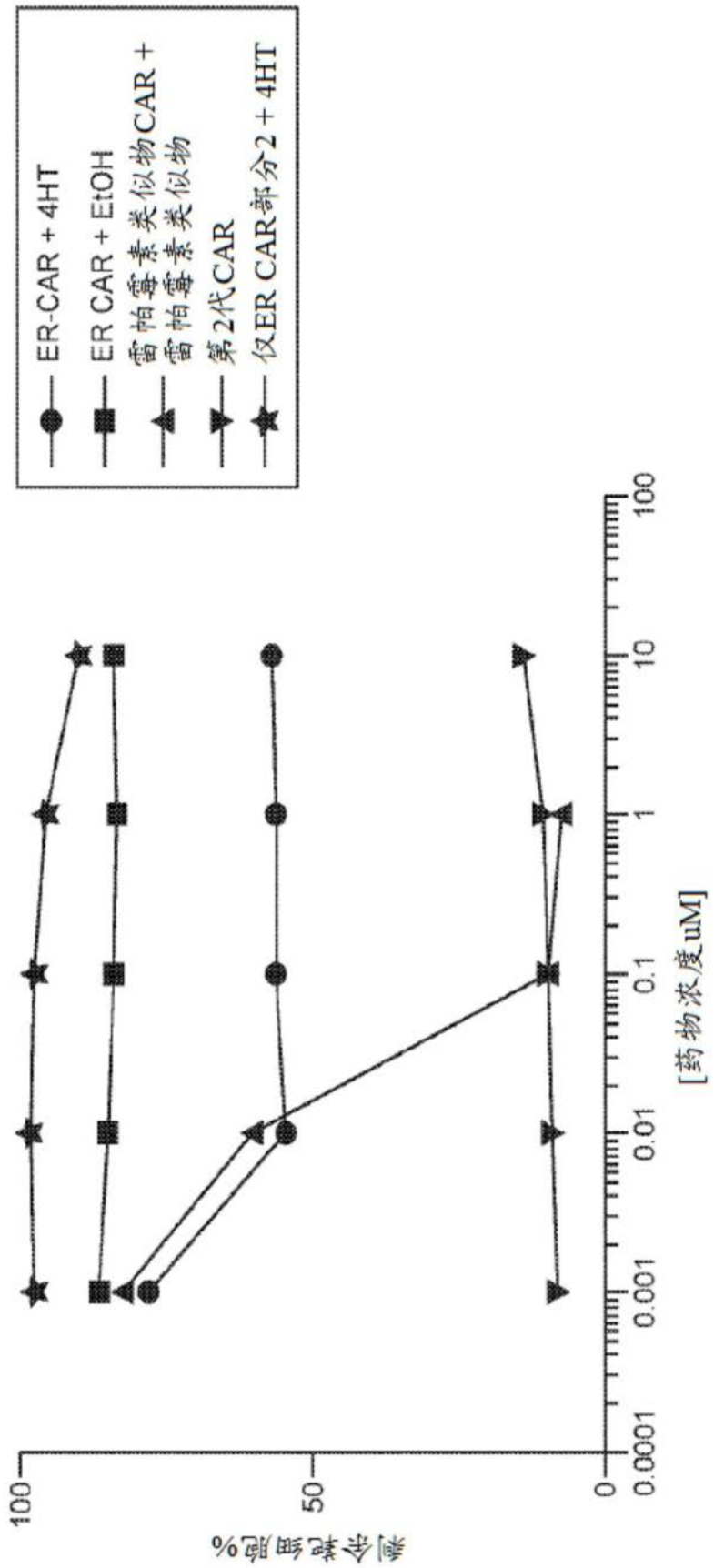

ER-CAR + 4HT
ER CAR + EtOH
雷帕霉素类似物CAR +
雷帕霉素类似物
第2代CAR
仅ER CAR部分2 + 4HT
剩余靶细胞%
100
50
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
[药物浓度uM]

图52

IL-2受体家族成员	UniProt ID	RefSeq登录	氨基酸序列
白细胞介素13受体，α2	Q14627	NP_000631.1	MAFVCLAIGCLYTFLISTTFGCTSSSDTEIKVNPPQDFEIVDPGYLGYLYLQWQPPLSLDHFKECTVEYELKYRNIGSETWKTIITKNLHYKDGFDLNKGIEAKIHTLLPWQCTNG SEVQSSWAETTYWISPQGIPETKVQDMDCVYYNWQYLLCSWKPGIGVLLDTNYNLFYWYEGLDHALQCVDYIKADGQNIGCRFPYLEASDYKDFYICVNGSSENKPIRSSYF TFQLQNIVKPLPPVYLTFTRESSCEIKLKWSIPLGPIPARCFDYEIEIREDDTTLVTATVENETYTLKTTNETRQLCFVVRSKVNIYCSDDGIWSEWSDKQCWEGEDLSKKTLLRF WLPFGFILILVIFVTGLLLRKPNTYPKMIPEFFCDT
白细胞介素-2受体亚基α	P01589	NP_000408.1	MDSYLLMWGLLTFIMVPGCQAELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEM QSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTT TDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQVAVAGCVFLLISVLLLSGLTWQRRQRKSRRTI
白细胞介素-2受体亚基β	P14784	NP_000869.1	MAAPALSWRLPLLILLPLATSWASAAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLC REGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSP WSQPLAFRTKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLL LQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSGAG EERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV
白细胞介素-2受体亚基γ	P31785	NP_000197.1	MLKPSLPFTSLLFLQLPLLGVGLNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSG CQLQKKEIHLYQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRV RSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPP KGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET
白细胞介素-4受体亚基α	P24394	NP_000409.1	MGWLCSGLLFPVSCLVLLQVASSGNMKVLQEPTCVSDYMSISTCEWKMNGPTNCSTELRLLYQLVFLLSEAHTCIPENNGGAGCVCHLLMDDVVSADNYTLDLWAGQQL LWKGSFKPSEHVKPRAPGNLTVHTNVSDTLLLTWSNPYPPDNYLYNHLTYAVNIWSENDPADFRIYNVTYLEPSLRIAASTLKSGISYRARVRAWAQCYNTTWSEWSPSTK WHNSYREPFEQHLLLGVSVSCIVILAVCLLCYVSITKIKKEWWDQIPNPARSRLVAIIIQDAQGSQWEKRSRGQEPAKCPHWKNCLTKLLPCFLEHNMKRDEDPHKAAKEMP FQGSGKSAWCPVEISKTVLWPESISVVRCVELFEAPVECEEEEEVEEEKGSFCASPESSRDDFQEGREGIVARLTESLFLDLLGEENGGFCQQDMGESCLLPPSGSTSAHMPW DEFPSAGPKEAPPWGKEQPLHLEPSPPASPTQSPDNLTCTETPLVIAGNPAYRSFSNSLSQSPCPRELGPDPLLARHLEEVEPEMPCVPQLSEPTTVPQPEPETWEQILRRNVL QHGAAAAPVSAPTSGYQEFVHAVEQGGTQASAVVGLGPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPEKCGFGASSGEEGYKPFQDLIPGCPGDPAPVPVPLFTFGLDREPPRSPQSSHLP SSSPEHLGLEPGEKVEDMPKPPLPQEQATDPLVDSLGSGIVYSALTCHLCGHLKQCHGQEDGGQTPVMASPCCGCCCGDRSSPPTTPLRAPDPSPGGVPLEASLCPASLAPS GESEKSKSSSSFHPAPGNAQSSSQTPKIVNFVSVGPTYMRVS

图53

白细胞介素-7受体亚基α	P16871	NP_002176.2	MTILGTTFGMVFSLLQVVSGESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNITNLEFEICGALVEVKCLNFRKLQEIYFIETKKFLLIGKSNICVKVGEKSL TCKKIDLTTIVKPEAPFDLSVVYREGANDFVVTFNTSHLQKKYVKVLMHDVAYRQEKDENKWTHVNLSSTKLTLLQRKLQPAAMYEIKVRSIPDHYFKGFWSEWSPSYYFRT PEINNSSGEMDPILLTISILSFFSVALLVILACVLWKKRIKPIVWPSLPDHKKTLEHLCKKPRKNLNVSFNPESFLDCQIHRVDDIQARDEVEGFLQDTFPQQLEESEKQRLGGDV QSPNCPSEDVVITPESFGRDSSLTCLAGNVSACDAPILSSSRSLDCRESGKNGPHVYQDLLLSLGTTNSTLPPPFSLQSGILTLNPVAQGQPILTSLGSNQEEAYVTMSSFYQNQ
白细胞介素9受体	Q01113	NP_002177.2	MGLGRCIWEGWTLESEALRRDAMGTWLLACICTCVCLGVSVTGEGQGPRSRTFTCLTNNILRIDCHWSAPELGQGSSPWLLFTSNQAPGGTHKCILRGSECTVVLPPEAVL VPSDNFTITFHHCMSGREQVSLVDPEYLPRRHVKLDPPSDLQSNISSGHCLTWSISPALEPMTTLLSYELAFKKQEEAWEQAQHRDHIVGVTWLILEAFELDPGFIHEARLRV QMATLEDDVVEEERYTGQWSEWSQPVCFQAPQRQGPLIPPWGWPGNTLVAVSIFLLLTGPTYLLFKLSPRVKRIFYQNVPSPAMFFQPLYSVHNGNFQTWMGAHGAGV LLSQDCAGTPQGALEPCVQEATALLTCGPARPWKSVALEEEQEGPGTRLPGNLSSEDVLPAGCTEWRVQTLAYLPQEDWAPTSLTRPAPPDSEGSRSSSSSSSNNNNYCA LGCYGGWHLSALPGNTDSSGPIPALACGLSCDHQGLETQQGVAWVLAGHCQRPGLHEDLQGMLLPSVLSKARSWTF
白细胞介素-13受体亚基α1	P78552	NP_001551.1	MEWPARLCGLWALLLCAGGGGGGGGAAPTETQPPVTNLSVSVENLCTVRWTWNPPEGASSNCSLWYFSHFGDKQDKKIAPETRRSIEVPLNERICLQVGSQCSTNESEKP SILVEKCISPPEGDPESAVTELQCIWHNLSYMKCSWLPGRNTSPDTNYTLYYWHRSLEKIHQCENIFREGQYFGCSFDLTKVKDSSFEQHSVQIMVKDNAGKIKPSFNIVPLTS RVKPDPPHIKNLSFHNDDLYVQWENPQNFISRCLFYEVEVNNSQTETHNVFYVQEAKCENPEFERNVENTSCFMVPGVLPDTLNTVRIRVKTNKLCYEDDKLWSNWSQEM SIGKKRNSTLYITMLLIVPVIVAGAIIVLLLYLKRLKIIIFPPIPDPGKIFKEMFGDQNDDTLHWKKYDIYEKQTKEETDSVVLIENLKKASQ
白细胞介素-15受体亚基α	Q13261	NP_00123046 8.1	MSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGS QLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLLACYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLENC SHHL
白细胞介素21受体	Q9HBE5	NP_068570.1	MPRGWAAPLLLLLLQGGWGCPDLVCYTDYLQTVICILEMWNLHPSTLTLTWQDQYEELKDEATSCSLHRSAHNATHATYTCHMDVFHFMADDIFSVNITDQSGNYSQEC GSFLLAESIKPAPPFNVTVTFSGQYNISWRSDYEDPAFYMLKGKLQYELQYRNRGDPWAVSPRRKLISVDSRSVSLLPLEFRKDSSYELQVRAGPMPGSSYQGTWSEWSDPV IFQTQSEELKEGWNPHLLLLLLVIVFIPAFWSLKTHPLWRLWKKIWAVPSPERFFMPLYKGCSGDFKKWVGAPFTGSSLELGPWSPEVPSTLEVYSCHPPRSPAKRLQLTEL QEPAELVESDGVPKPSFWPTAQNSGGSAYSEERDRPYGLVSIDTVTVLDAEGPCTWPCSCEDDGYPALDLDAGLEPSPGLEDPLLDAGTTVLSCGCVSAGSPGLGGPLGSLL DRLKPPLADGEDWAGGLPWGGRSPGGVSESEAGSPLAGLDMDTFDSGFVGSDCSSPVECDFTSPGDEGPPRSYLRQWVVIPPPLSSPGPQAS
细胞因子受体样因子2	Q9HC73	NP_00101228 8.2	MVYYLKPSSPKHVRFSWHQDAVTVTCSDLSYGDLLYEVQYRSPFDTEWQSKQENTCNVTIEGLDAEKCYSFWVRVKAMEDVYGPDTYPSDWSEVTCWQRGEIRDACAET PTPPKPKLSKFILISSLAILLMVSLLLLSLWKLWRVKKFLIPSVPDPKSIFPGLFEIHQGNFQEWITDTQNVAHLHKMAGAEQESGPEEPLVVQLAKTEAESPRMLDPQTEEKEA SGGSLQLPHQPLQGGDVVTIGGFTFVMNDRSYVAL

图53(续)

IL-3受体家族	UniProt ID	RefSeq登录	氨基酸序列
白细胞介素3受体，α亚基	P26951	NP_001254642.1	MVLLWLTLLIALPCLLQTKEGGKPWAGAENLTCWIHDVDFLSCSWAVGPGAPADVQYDLYLNVANRRQQYECLHYKTDAQGTRIGCRFDDISRLSSGSQSSHILVRGRSA AFGIPCTDKFVVFSQIEILTPPNMTAKCNKTHSFMHWKMRSHFNRKFRYELQIQKRMQPVITEQVRDRTSFQLLNPGTYTVQIRARERVYEFLSAWSTPQRFECDQEEGAN TRAWRTSLLIALGTLLALVCVFVICRRYLVMQRLFPRIPHMKDPIGDSFQNDKLVVWEAGKAGLEECLVTEVQVVQKT
白细胞介素5受体，α亚基	Q01344	NP_000555.2	MIIVAHVLLILLGATEHLQADLLPDEKISLLPPVNFTIKVTGLAQVLLQWKPNPDQEQRNVNLEYQVKINAPKEDDYETRITESKCVTILHKGFSASVRTILQNDHSLLASSWASA ELHAPPGSPGTSIVNLTCTTNTTEDNYSRLRSYQVSLHCTWLVGTDAPEDTQYFLYYRYGSWTEECQEYSKDTLGRNIACWFPRTFILSKGRDWLAVLVNGSSKHSAIRPFDQ LFALHAIDQINPPLNVTAEIEGTRLSIQWEKPVSAFPIHCFDYEVKIHNTRNGYLQIEKLMTNAFSIIDDLSKYDVQVRAAVSSMCREAGLWSEWSQPIYVGNDEHKPLREWIF VIVIMATICFILLILSLICKICHLWIKLFPPIPAPKSNIKDLFVTTNYEKAGSSETEIEVICYIEKPGVETLEDSVF
GM-CSF受体，α亚基	P15509	NP_001155001.1	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPEKSDLRTVAPASSLNVRFDSRTMNLSWDCQENTTFSKCFLTDKKNRVVEPRLSNNECSCTFREICLHEGVTFEVHVNTSQRGFQQKLLYPNS GREGTAAQNFSCFIYNADLMNCTWARGPTAPRDVQYFLYIRNSKRRREIRCPYYIQDSGTHVGCHLDNLSGLTSRNYFLVNGTSREIGIQFFDSLLDTKKIERFNPPSNVTVRC NTTHCLVRWKQPRTYQKLSYLDFQYQLDVHRKNTQPGTENLLINVSGDLENRYNFPSSEPRAKHSVKIRAADVRILNWSSWSEAIEFGSDDGNLGSVIYVLLIVGTLVCGIV LGFLFKRFLRIQRLFPPVPQIKDKLNDNHEVEDEIIWEEFTPEEGKGYREEVLTVKEIT
细胞因子受体常见β亚基	P32927	NP_000386.1	MVLAQGLLSMALLALCWERSLAGAEETIPLQTLRCYNDYTSHITCRWADTQDAQRLVNVTLIRRVNEDLLEPVSCDLSDDMPWSACPHPRCVPRRCVIPCQSFVVTDVDYF SFQPDRPLGTRLTVTLTQHVQPPEPRDLQISTDQDHFLLTWSVALGSPQSHWLSPGDLEFEVVYKRLQDSWEDAAILLSNTSQATLGPEHLMPSSTYVARVRTRLAPGSRLS GRPSKWSPEVCWDSQPGDEAQPQNLECFFDGAAVLSCSWEVRKEVASSVSFGLFYKPSPDAGEEECSPVLREGLGSLHTRHHCQIPVPDPATHGQYIVSVQPRRAEKHIKS SVNIQMAPPSLNVTKDGDSYSLRWETMKMRYEHIDHTFEIQYRKDTATWKDSKTETLQNAHSMALPALEPSTRYWARVRVRTSRTGYNGIWSEWSEARSWDTESVLPM WVLALIVFLTIAVLLALRFCGIYGYRLRRKWEEKIPNPSKSHLFQNGSAELWPPGSMSAFTSGSPPHQGPWGSRFPELEGVFPVGFGDSEVSPLTIEDPKHVCDPPSGPDTTP AASDLPTEQPPSPQPGPPAASHTPEKQASSFDFNGPYLGPPHSRSLPDILGQPEPPQEGGSQKSPPPGSLEYLCLPAGGQVQLVPLAQAMGPGQAVEVERRPSQGAAGSPS LESGGGPAPPALGPRVGGQDQKDSPVAIPMSSGDTEDPGVASGYVSSADLVFTPNSGASSVSLVPSLGLPSDQTPSLCPGLASGPPGAPGPVKSGFEGYVELPPIEGRSPRSP RNNPVPPEAKSPVLNPGERPADVSPTSPQPEGLLVLQQVGDYCFLPGLGPGPLSLRSKPSSPGPGPEIKNLDQAFQVKKPPGQAVPQVPVIQLFKALKQQDYLSLPPWEVNK PGEVC

图54

IL-6受体家族	UniProt ID	RefSeq登录	氨基酸序列
瘦素受体	P48357	NP_00100367 9.1	MECQKFCVVLLHWEFIYVITAFNLSYPITPWRFKLSCMPPNSTYDYFLLPAGLSKNTSNSNGHYETAVEPKFNSSGTHFSNLSKTTFHCFRSEQDRNCSLCADNIEGKTFVSTV NSLVFQQIDANWNIQCWLKGDLKLFICYVESLFKNLFRNYNYKVHLLYVLPEVLEDSPLVPQKGSFQMVHCNCSVHECCECLVPVPTAKLNDTLLMCLKITSGGVIFQSPLMS VQPINMVKPDPPLGLHMEITDDGNLKISWSSPPLVPFPLQYQVKYSENSTTVIREADKIVSATSLLVDSILPGSSYEVQVRGKRLDGPGIWSDWSTPRVFTTQDVIYFPPKILTS VGSNVSFHCIYKKENKIVPSKEIVWWMNLAEKIPQSQYDVVSDHVSKVTFFNLNETKPRGKFTYDAVYCCNEHECHHRYAELYVIDVNINISCETDGYLTKMTCRWSTSTIQS LAESTLQLRYHRSSLYCSDIPSIHPISEPKDCYLQSDGFYECIPQIFLLSGYTMWIRINHSLGSLDSPPTCVLPDSVVKPLPPSSVKAEITINIGLLKISWEKPVFPENNLQFQIRYGL SGKEVQWKMYEVYDAKSKSVSLPVPDLCAVYAVQVRCKRLDGLGYWSNWSNPAYTVVMDIKVPMRGPEFWRIINGDTMKKEKNVTLLWKPLMKNDSLCSVQRYVINH HTSCNGTWSEDVGNHTKFTFLWTEQAHTVTVLAINSIGASVANFNLTFSWPMSKVNIVQSLSAYPLNSSCVIVSWILSPSDYKLMYFIIEWKNLNEDGEIKWLRISSSVKKYYI HDHFIPIEKYQFSLYPIFMEGVGKPKIINSFTQDDIEKHQSDAGLYVIVPVIISSSILLLGTLLISHQRMKKLFWEDVPNPKNCSWAQGLNFQKRTDIL
IL6R（白细胞介素-6受体，α亚基/白细胞介素6受体）	P08887	NP_000556.1	MLAVGCALLAALLAAPGAALAPRRCPAQEVARGVLTSLPGDSVTLTCPGVEPEDNATVHWVLRKPAAGSHPSRWAGMGRRLLLRSVQLHDSGNYSCYRAGRPAGTVHLL VDVPPEEPQLSCFRKSPLSNVVCEWGPRSTPSLTTKAVLLVRKFQNSPAEDFQEPCQYSQESQKFSCQLAVPEGDSSFYIVSMCVASSVGSKFSKTQTFQGCGILQPDPPANI TVTAVARNPRWLSVTWQDPHSWNSSFYRLRFELRYRAERSKTFTTWMVKDLQHHCVIHDAWSGLRHVVQLRAQEEFGQGEWSEWSPEAMGTPWTESRSPPAENEVS TPMQALTTNKDDDNILFRDSANATSLPVQDSSSVPLPTFLVAGGSLAFGTLLCIAIVLRFKKTWKLRALKEGKTSMHPPYSLGQLVPERPRPTPVLVPLISPPVSPSSLGSDNTS SHNRPDARDPRSPYDISNTDYFFPR
IL6ST（白细胞介素-6受体，β亚基/白细胞介素6信号转导子）	P40189	NP_00117791 0.1	MLTLQTWLVQALFIFLTTESTGELLDPCGYISPESPVVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYFHVNANYIVWKTNHFTIPKEQYTIINRTASSVTFTDIASLNIQLTCNILTFGQLEQNVY GITIISGLPPEKPKNLSCIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTLKSEWATHKFADCKAKRDTPTSCTVDYSTVYFVNIEVWVEAENALGKVTSDHINFDPVYKVKPNPPHNLS VINSEELSSILKLTWTNPSIKSVIILKYNIQYRTKDASTWSQIPPEDTASTRSSFTVQDLKPFTEYVFRIRCMKEDGKGYWSDWSEEASGITYEDRPSKAPSFWYKIDPSHTQGYR TVQLVWKTLPPFEANGKILDYEVTLTRWKSHLQNYTVNATKLTVNLTNDRYLATLTVRNLVGKSDAAVLTIPACDFQATHPVMDLKAFPKDNMLWVEWTTPRESVKKYILEWCVLSDKAPCITDWQQEDGTVHRTYLRGNLAESKCYLITVTPVYADGPGSPESIKAYLKQAPPS KGPTVRTKKVGKNEAVLEWDQLPVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETAVNVDSSHTEYTLSSLTSDTLYMVRMAAYTDEGGKDGPEFTFTTPKFAQGEIEAIVVPVCLAFLLTTL LGVLFCFNKRDLIKKHIWPNVPDPSKSHIAQWSPHTPPRHNFNSKDQMYSDGNFTDVSVVEIEANDKKPFPEDLKSLDLFKKEKINTEGHSSGIGGSSCMSSSRPSISSSDENE SSQNTSSTVQYSTVVHSGYRHQVPSVQVFSRSESTQPLLDSEERPEDLQLVDHVDGGDGILPRQQYFKQNCSQHESSPDISHFERSKQVSSVNEEDFVRLKQQISDHISQSCG SGQMKMFQEVSAADAFGPGTEGQVERFETVGMEAATDEGMPKSYLPQTVRQGGYMPQ

图55

白细胞介素-11受体，α亚基	Q14626	NP_00113625 6.1	MSSSCSGLSRVLVAVATALVSASSPCPQAWGPPGVQYGQPGRSVKLCCPGVTAGDPVSWFRDGEPKLLQGPDSGLGHELVLAQADSTDEGTYICQTLDGALGGTVTLQLG YPPARPVVSCQAADYENFSCTWSPSQISGLPTRYLTSYRKKTVLGADSQRRSPSTGPWPCPQDPLGAARCVVHGAEFWSQYRINVTEVNPLGASTRLLDVSLQSILRPDPPQ GLRVESVPGVYPRRLRASWTYPASWPCQPHFLLKFRLQYRPAQHPAWSTVEPAGLEEVITDAVAGLPHAVRVSARDFLDAGTWSTWSPEAWGTPSTGTIPKEIPAWGQLH TQPEVEPQVDSPAPPRPSLQPHPRLLDHRDSVEQVAVLASLGILSFLGLVAGALALGLWLRLRRGGKDGSPKPGFLASVIPVDRRPGAPNL
白细胞介素27受体，α	Q6UWB1	NP_004834.1	MRGGRGAPFWLWPLPKLALLPLLWVLFQRTRPQGSAGPLQCYGVGPLGDLNCSWEPLGDLGAPSELHLQSQKYRSNKTQTVAVAAGRSWVAIPREQLTMSDKLLVWGT KAGQPLWPPVFVNLETQMKPNAPRLGPDVDFSEDDPLEATVHWAPPTWPSHKVLICQFHYRRCQEAAWTLLEPELKTIPLTPVEICQDLELATGYKVYGRCRMEKEEDLWG EWSPILSFQTPPSAPKDVWVSGNLCGTPGGEEPLLWKAPGPCVQVSYKVWFWVGGRELSPEGITCCSLIPSGAEWARVSAVNATSWEPLTNLSLVCLDSASAPRSVAVS SIAGSTELLVTWQPGPGEPLEHVVDWARDGDPLEKLNWVRLPPGNLSALLPGNFTVGVPYRITVTAVSASGLASASSVWGFREELAPLVGPTLWRLQDAPPGTPAIAWGE VPRHQLRGHLTHYTLCAQSGTSPSVCMNVSGNTQSVTLPDLPWGPCELWVTASTIAGQGPPGPILRLHLPDNTLRWKVLPGILFLWGLFLLGCGLSLATSGRCYHLRHKVLP RWVWEKVPDPANSSSGQPHMEQVPEAQPLGDLPILEVEEMEPPPVMESSQPAQATAPLDSGYEKHFLPTPEELGLLGPPRPQVLA
白细胞介素-31受体，α亚基	Q8N117	NP_00122956 5.1	MKLSPQPSCVNLGMMWTWALWMLPSLCKFSLAALPAKPENISCVYYYRKNLTCTWSPGKETSYTQYTVKRTYAFGEKHDNCTTNSSTSENRASCSFFLPRITIPDNYTIEVE AENGDGVIKSHMTYWRLENIAKTEPPKIFRVKPVLGIKRMIQIEWIKPELAPVSSDLKYTLRFRTVNSTSWMEVNFAKNRKDKNQTYNLTGLQPFTEYVIALRCAVKESKFWS DWSQEKMGMTEEEAPCGLELWRVLKPAEADGRRPVRLLWKKARGAPVLEKTLGYNIWYYPESNTNLTETMNTTNQQLELHLGGESFWVSMISYNSLGKSPVATLRIPAIQ EKSFQCIEVMQACVAEDQLVVKWQSSALDVNTWMIEWFPDVDSEPTTLSWESVSQATNWTIQQDKLKPFWCYNISVYPMLHDKVGEPYSIQAYAKEGVPSEGPETKVE NIGVKTVTITWKEIPKSERKGIICNYTIFYQAEGGKGFSKTVNSSILQYGLESLKRKTSYIVQVMASTSAGGTNGTSINFKTLSFSVFEIHJTSLIGGGLLLILILTVAYGLKKPNKLTHL CWPTVPNPAESSIATWHGDDFKDKLNLKESDDSVNTEDRILKPCSTPSDKLVIDKLVVNFGNWLQEIFTDFARTGQENNLGGGEKNGYVTCPFRPDCPLGKSFEELPVSPEIPP RKSQYLRSRMPEGTRPEAKEQLLFSGQSLVPDHLCEEGAPNPYLKNSVTAREFLVSEKLPEHTKGEV
睫状神经营养因子受体α亚基	P26992	NP_00119394 0.1	MAAPVPWACCAVLAAAAAVVYAQRHSPQEAPHVQYERLGSDVTLPCGTANWDAAVTWRVNGTDLAPDLLNGSQLVIHGLELGHSGLYACFHRDSWHLRHQVLLHVG LPPREPVLSCRSNTYPKGFYCSWHLPTPTYIPNTFNVTVLHGSKIMVCEKDPALKNRCHIRYMHLFSTIKYKVSISVSNALGHNATAITFDEFTIVKPDPPENVVARPVPSNPRR LEVTWQTPSTWPDPESFPLKFFLRYRPLILDQWQHVELSDGTAHTITDAYAGKEYIIQVAAKDNEIGTWSDWSVAAHATPWTEEPRHLTTEAQAAETTTSTTSSLAPPPTTKI CDPGELGSGGGPSAPFLVSVPITLALAAAAATASSLLI

图55(续)

白血病抑制因子受体	P42702	NP_001121143.1	MMDIYVCLKRPSWMVDNKRMRTASNFQVLLSTFILYLMNQVNSQKKGAPHDLKCVTNNLQVVNCSWKAPSGTGRGTDYEVCIENRSRSCYQLEKTSIKIPALSHGDYE ITINSLHDFGSSTSKFTLNEQNVSLIPDTPEILNLSADFSTSTLYLKWNDRGSVFPHRSNVIWEIKVLRKESMELVKLVTHNTTLNGKDTLHHWSWASDMPLECAIHFVEIRCYI DNLHFSGLEEWSDWSPVKNISWIPDSQTKVFPQDKVILVGSDITFCCVSQEKVLSALIGHTNCPLIHLDGENVAIKIRNISVSASSGTNVVFTTEDNIFGTVIFAGYPPDTPQQL NCETHDLKEIICSWNPGRVTALVGPRATSYTLVESFSGKYVRLKRAEAPTNESYQLLFQMLPNQEIYNFTLNAHNPLGRSQSTILVNITEKVYPHTPTSFKVKDINSTAVKLSW HLPGNFAKINFLCEIEIKKSNSVQEQRNVTIKGVENSSYLVALDKLNPYTLYTFRIRCSTETFWKWSKWSNKKQHLTTEASPSKGPDTWREWSSDGKNLIIYWKPLPINEANG KILSYNVSCSSDEETQSLSEIPDPQHKAEIRLDKNDYIISVVAKNSVGSSPPSKIASMEIPNDDLKIEQVVGMGKGILLTWHYDPNMTCDYVIKWCNSSRSEPCLMDWRKVPS NSTETVIESDEFRPGIRYNFFLYGCRNQGYQLLRSMIGYIEELAPIVAPNFTVEDTSADSILVKWEDIPVEELRGFLRGYLFYFGKGERDTSKMRVLESGRSDIKVKNITDISQKTL RIADLQGKTSYHLVLRAYTDGGVGPEKSMYVVTKENSVGLIIALIPVAVAVIVGVVTSILCYRKREWIKETFYPDIPNPENCKALQFQKSVCEGSSALKTLEMNPCTPNNVEVL ETRSAFPKIEDTEIISPVAERPEDRSDAEPENHVVVSYCPPIIEEEIPNPAADEAGGTAQVMYIDVQSMYQPQAKPEEEQENDPVGGAGYKPQMHLPINSTVEDIAAEEDLDKT AGYRPQANVNTWNLVSPDSPRSIDSNSEIVSFGSPCSINSRQFLIPPKDEDSPKSNGGGWSFTNFFQNKPND	
制瘤素M-特异性受体，β亚基	Q99650	NP_001161827.1	MALFAVFQTTFFLTLLSLRTYQSEVLAERLPLTPVSLKVSTNSTRQSLHLQWTVHNLPYHQELKMVFQIQISRIETSNVIWVGNYSTTVKWNQVLHWSWESELPLECATHFV RHKSLVDDAKFPEPNFWSNWSSWEEVSVQDSTGQDILFVFPKDKLVEEGTNVTICYVSRNIQNNVSCYLEGKQIHGEQLDPHVTAFNLNSVPFIRNKGTNIYCEASQGNVSE GMKGNVLFVSKVLEEPKDFSCETEDFKTLHCTWDPGTDTALGWSKQPSQSYTLFESFSGEKKLCTHKNWCNWQITQDSQETYNFTLIAENYLRKRSVNILFNLTHRGETRVV TAHRGH

图55(续)

IL-12受体家族	UniProt ID	RefSeq登录	氨基酸序列
白细胞介素-12受体，β1亚基	P42701	NP_001276952.1	MEPLVTWVVPLLFLLSLQGAACRTSECCFQDPPYPDADSGSASGPRDLRCYRISSDRYECSWQYEGPTAGVSHFLRCCLSSGRCCYFAAGSATRLQFSDQAGVSVLYTVTL WVESWARNQTEKSPEVTLQLYNSVKYEPPLGDIKVSKLAGQLRMEWETPDNQVGAEVQFRHRTPSSPWKLGDCGPQDDDTESCLCPLEMNVAQEFQLRRRQLGSQGSS WSKWSSPVCVPPENPPQPQVRFSVEQLGQDGRRRLTLKEQPTQLELPEGCQGLAPGTEVTYRLQLHMLSCPCKAKATRTLHLGKMPYLSGAAYNVAVISSNQFGPGLNQT WHIPADTHTEPVALNISVGTNGTTMYWPARAQSMTYCIEWQPVGQDGGLATCSLTAPQDPDPAGMATYSWSRESGAMGQEKCYYITIFASAHPEKLTLWSTVLSTYHF GGNASAAGTPHHVSVKNHSLDSVSVDWAPSLLSTCPGVLKEYVVRCRDEDSKQVSEHPVQPTETQVTLSGLRAGVAYTVQVRADTAWLRGVWSQPQRFSIEVQVSDWLI FFASLGSFLSILLVGVLGYLGLNRAARHLCPPLPTPCASSAIEFPGGKETWQWINPVDFQEEASLQEALVVEMSWDKGERTEPLEKTELPEGAPELALDTELSLEDGDRCDR
白细胞介素-12受体，β2亚基	Q99665	NP_001245143.1	MAHTFRGCSLAFMFIITWLLIKAKIDACKRGDVTVKPSHVILLGSTVNITCSLKPRQGCFHYSRRNKLILYKFDRRINFHHGHSLNSQVTGLPLGTTLFVCKLACINSDEIQICGA EIFVGVAPEQPQNLSCIQKGEQGTVACTWERGRDTHLYTEYTLQLSGPKNLTWQKQCKDIYCDYLDFGINLTPESPESNFTAKVTAVNSLGSSSSLPSTFTLDNVRPLPPVSDI RIKFQKASVSRCTLYWRDEGLVLLNRLRYRPSNSRLWNMVNVTKAKGRHDLLDLKPFTEYEFQISSKLHLYKGSWSDWSESLRAQTPEEEPTGMLDVWYYMKRHIDYSRQQI SLFWKNLSVSEARGKILHYQVTLQELTGGKAMTQNITGHTSWTTVIPRTGNWAVAVSAANSKGSSLPTRINIMNLCEAGLLAPRQVSANSEGMDNILVTWQPPRKDPSAV QEYVVEWRELHPGGDTQVPLNWLRSRPYNVSALISENIKSYICYEIRVYALSGDQGGCSSILGNSKHKAPLSGPHINAITEEKGSIILISWNSIPVQEQMGCLLHYRIYWKERDS NSQPQLCEIPYRVSQNSHPINSLQPRVTYVLWMTALTAAGESSHGNEREFCLQGKANWMAFVAPSICIAIIMVGIFSTHYFQQKRRHSCPWTGS
白细胞介素23受体	Q5VWK5	NP_653302.2	MNQVTIQWDAVIALVILFSWCHGGITNINCSGHIWVEPATIFKMGMNISIYCQAAIKNCQPRKLHFYKNGIKERFQITRINKTTARLWYKNLFLEPHASMYCTAECPKHFQET LICGKDISSGYPPDIPDEVTCVIYEYSGNMTCTWNAGKLTYIDTKYVVHVKSLETFEFQQYLTSSYINISTDSLQGGKKYLVWVQAANALGMEESKQLQIHLDDIVIPSAAVSR AETINATVPKTIIYWDSQTTIEKVSCEMRYKATTNQTWNVKEFDTNFTVVQDSEFYLEPNIKYVFQVRCQETGKRYWQPWSSLFFHKTPETVPQVTSKAFQHDTWNSGLTV ASISTGHLTSDNRGDIGLLLGMIVFAVMLSILSLIGIFNRSFRTGIKRRILLIPKKWLYEDIPNMKNSNVVKMLQENSELMNNNSSEQVLYVDPMITEIKEIFIPEHKPTDYKKENT GPLETRDYPQNSLFDNTTVVYIPDLNTGYKPQISNFLPEGSHLSNNNEITSLTKPPVDSLDSGNNPRLQKHPNFAFSVSSVNSLSNTIFLGEISLILNQGECSSPDIQNSVEEET TMLLENDSPSETIPEQTLLPDEFVSCLGIVNEELPSINTYFPQNILESHFNRISLLEK

图56

催乳素受体家族	UniProt ID	RefSeq 登录	氨基酸序列
促红细胞生成素受体	P19235	NP_000112.1	MDHLGASLWPQVGSLCLLLAGAWAPPPNLPDPKFESKAALAARGPEELCFTERLEDLVCFWEEAASAGVGPGNYSFSYQLEDEPWKLCRLHQAPTARGAVRFWCSLP TADTSSFVPLELRVTAASGAPRYHRVVHINEVVLLDAPVGLVARLADESGHVVLRWLPPPETPMTSHIRYEVDVSAGNGAGSVQRVEILEGRTECVLSNLRGRTRYTFAVRAR MAEPSFGGFWSAWSEPVSLLTPSDLDPLILTLSLILVVILVLLTVLALLSHRRALKQKIWPGIPSPESEFGLFTTHKGNFQLWLYQNDGCLWWSPCTPFTEDPPASLEVLSERC WGTMQAVEPGTDDEGPLLEPVGSEHAQDTYLVLDKWLLPRNPPSEDLPGPGGSVDIVAMDEGSEASSCSSALASKPSPEGASAASFEYTILDPSSQLLRPWTLCPELPPTPP HLKYLYLVVSDSGISTDYSSGDSQGAQGGLSDGPYSNPYENSLIPAAEPLPPSYVACS
粒细胞集落刺激因子受体	Q99062	NP_000751.1	MARLGNCSLTWAAUHLLPGSLEECGHSVSAPIVHLGDPITASCHKQNCSHLDPEPQHLWRLGAELQPGGRQQRLSDGTQESHTLPHLNHTQAFLSCCLNWGNSLQHLDQV ELRAGYPPAIPHNLSCLMNLTTSSLHCQWEPGPETHLPTSFTLKSFKSRGNCQTQGDSILDCVPKDGQSHCCIPRKHLLLYQNMGIWVQAENALGTSMSPQLCLDPMDVVK LEPPMLRTMDPSPEAAPPQAGCLQLCWEPWQPGLHINQKCELRHKPQRGEASWALVGPLPLEALQYELCGLLPATAYTLQIRCIRWPLPGHWSDWSPSLELRTTERAPTV RLDTWWRQRQLDPRTVQLFWKPVPLEEDSGRIQGYVVSWRPSGQAGAILPLCNTTELSCTFHLPSEAQEVALVAYNSAGTSRPTPVVFSESRGPALTRLHAMARDPHSLW VGWEPPNPWPQGYVIEWGLGPPSASNSNKTWRMEQNGRATGFLLKENIRPFQLYEIVTPLYQDTMGPSQHVYAYSQEMAPSHAPELHLKHIGKTWAQLEWVPEPPEL GKSPLTHYTIFWTNAQNQSFSAILNASSRGFVLHGLEPASLYHIHLMAASQAGATNSTVLTLMTLTPEGSELHIILGLFGLLLLLTCLCGTAWLCCSPNRKNPLWPSVPDPAHS SLGSWVPTIMEEDAFQLPGLGTPPITKLTVLEEDEKKPVPWESHNSSETCGLPTLVQTYVLQGDPRAVSTQPQSQSGTSDQVLYGQLLGSPTSPGPGHYLRCDSTQPLAGL TPSPKSYENLWFQASPLGTLVTPAPSQEDDCVFGPLLNFPLLQGIRVHGMEALGSF
生长激素受体	P10912	NP_000154.1	MDLWQLLLTLALAGSSDAFSGSEATAAILSRAPWSLQSVNPGLKTNSSKEPKFTKCRSPERETFSCHWTDEVHHGTKNLGPIQLFYTRRNTQEWTQEWKECPDYVSAGENS CYFNSSFTSIWIPYCIKLTSNGGTVDEKCFSVDEIVQPDPPIALNWTLLNVSLTGIHADIQVRWEAPRNADIQKGWMVLEYELQYKEVNETKWKMMDPILTTSVPVYSLKVD KEYEVRVRSKQRNSGNYGEFSEVLYVTLPQMSQFTCEEDFYFPWLLIIIFGIFGLTVMLFVFLFSKQQRIKMLILPPVPVPKIKGIDPDLLKEGKLEEVNTILAIHDSYKPEFHSDD SWVEFIELDIDEPDEKTEESDTDRLLSSDHEKSHSNLGVKDGDSGRTSCCEPDILETDFNANDIHEGTSEVAQPQRLKGEADLLCLDQKNQNNSPYHDACPATQQPSVIQAE KNKPQPLPTEGAESTHQAAHIQLSNPSSLSNIDFYAQVSDITPAGSVVLSPGQKNKAGMSQCDMHPEMVSLCQENFLMDNAYFCEADAKKCIPVAPHIKVESHIQPSLNQE DIYITTESLITAAGRPGTGEHVPGSEMPVPDYTSIHIVQSPQGLILNATALPLPDKEFLSSCGYVSTDQLNKIMP

图57

催乳素受体	P16471	NP_000940.1	MKENVASATVFTLLFLNTCLLNGQLPPGKPEIFKCRSPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNYSLTYHREGETLMHECPDYITGGPNSCHFGKQYTSMWRTYIMMVNATNQM GSSFSDELYVDVTYIVQPDPPLELAVEVKQPEDRKPYLWIKWSPPTLIDLKTGWFTLLYEIRLKPEKAAEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQVRCKPDHGYWSAWSPAT FIQIPSDFTMNDTTVWISVAVLSAVICLIVVAVALKGYSMVTCIFPPVPGPKIKGFDAHLLEKGKSEELLSALGCQDFPPTSDYEDLLVEYLEVDDSEDQHLMSVHSKEHPSQ GMKPTYLDPDTDSGRGSCDSPSLLSEKCEEPQANPSTFYDPEVIEKPENPETTHTWDPQCISMEGKIPYFHAGGSKCSTWPLPQPSQHNPRSSYHNITDVCELAVGPAGAPA TLLNEAGKDALKSSQTIKSREEGKATQQREVESFHSETDQDTPWLLPQEKTPFGSAKPLDYVEIHKVNKDGALSLLPKQRENSGKPKKPGTPENNKEYAKVSGVMDNNILVL VPDPHAKNVACFEESAKEAPPSLEQNQAEKALANFTATSSKCRLQLGGLDYLDPACFTHSFH
血小板生成素受体	P40238	NP_005364.1	MPSWALFMVTSCLLLAPQNLAQVSSQDVSLLASDSEPLKCFSRTFEDLTCFWDEEEAAPSGTYQLLYAYPREKPRACPLSSQSMPHFGTRYVCQFPDQEEVRLFFPLHLWVK NVFLNQTRTQRVLFVDSVGLPAPPSIIKAMGGSQPGELQISWEEPAPEISDFLRYELRYGPRDPKNSTGPTVIQLIATETCCPALQRPHSASALDQSPCAQPTMPWQDGPKQ TSPSREASALTAEGGSCLISGLQPGNSYWLQLRSEPDGISLGGSWGSWSLPVTVDLPGDAVALGLQCFTLDLKNVTCQWQQQDHASSQGFFYHSRARCCPRDRYPIWENC EEEEKTNPGLQTPQFSRCHFKSRNDSIIHILVEVTTAPGTVHSYLGSPFWIHQAVRLPTPNLHWREISSGHLELEWQHPSSWAAQETCYQLRYTGEGHQDWKVLEPPLGAR GGTLELRPRSRYRLQLRARLNGPTYQGPWSSWSDPTRVETATETAWISLVTALHLVLGLSAVLGLLLLRWQFPAHYRRLRHALWPSLPDLHRVLGQYLRDTAALSPPKATVS DTCEEVEPSLLEILPKSSERTPLPLCSSQAQMDYRRLQPSCLGTMPLSVCPPMAESGSCCTTHIANHSYLPLSYWQQP

图57(续)

干扰素受体家族	UniProt ID	RefSeq 登录	氨基酸序列
干扰素α/β受体1	P17181	NP_000620.2	MMVLLGATTLVLVAVAPWVLSAAAGGKNLKSPQKVEVDIIDDNFILRWNRSDESVGNVTFSFDYQKTGMDNWIKLSGCQNITSTKCNFSSLKLNVYEEIKLRIRAEKENTS SWYEVDSFTPFRKAQIGPPEVHLEAEDKAIVIHISPGTKDSVMVALDGLSFTYSLVIWKNSSGVEERIENIYSRHKIYKLSPETTYCLKVKAALLTSWKIGVYSPVHCIKTTVENEL PPPENIEVSVQNQNYVLKWDYTYANMTFQVQWLHAFLKRNPGNHLYKWKQIPDCENVKTTQCVFPQNVFQKGIYLLRVQASDGNNTSFWSEEIKFDTEIQAFLLPPVFNI RSLSDSFHIYIGAPKQSGNTPVIQDYPLIYEIIFWENTSNAERKIIEKKTDVTVPNLKPLTVYCVKARAHTMDEKLNKSSVFSDAVCEKTKPGNTSKIWLIVGICIALFALPFVIYAA KVFLRCINYVFFPSLKPSSSIDEYFSEQPLKNLLLSTSEEQIEKCFIIENISTIATVEETNQTDEDHKKYSSQTSQDSGNYSNEDESESKTSEELQQDFV
干扰素α/β受体2	P48551	NP_000865.2	MLLSQNAFIFRSLNLVLMVYISLVFGISYDSPDYTDESCTFKISLRNFRSILSWELKNHSIVPTHYTLLYTIMSKPEDLKVVKNCANTTRSFCDLTDEWRSTHEAYVTVLEGFSGN TTLFSCSHNFWLAIDMSFEPPEFEIVGFTNHINVMVKFPSIVEEELQFDLSLVIEEQSEGIVKKHKPEIKGNMSGNFTYIIDKLIPNTNYCVSVYLEHSDEQAVIKSPLKCTLLPPG QESESAESAKIGGIITVFLIALVLTSTIVTLKWIGYICLRNSLPKVLRQGLAKGWNAVAIHRCSHNALQSETPELKQSSCLSFPSSWDYKRASLCPSD
干扰素γ受体1	P15260	NP_000407.1	MALLFLPLVMQGVSRAEMGTADLGPSSVPTPTNVTIESYNMNPIVYWEYQIMPQVPVFTVEVKNYGVKNSEWIDACINISHHYCNISDHVGDPSNSLWVRVKARVGQK ESAYAKSEEFAVCRDGKIGPPKLDIRKEEKQIMIDIFHPSVFVNGDEQEVDYDPETTCYIRVYNVYVRMNGSEIQYKILTQKEDDCDEIQCQLAIPVSSLNSQYCVSAEGVLHV WGVTTEKSKEVCITIFNSSIKGSLWIPVVAALLLFLVLSLVFICFYIKKINPLKEKSIILPKSLISVVRSATLETKPESKYVSLITSYQPFSLEKEVVCEEPLSPATVPGMHTEDNPGKVE HTEELSSITEVVTTEENIPDVVPGSHLTPIERESSSPLSSNQSEPGSIALNSYHSRNCSESDHSRNGFDTDSSCLESHSSLSDSEFPPNNKGEIKTEGQELITVIKAPTSFGYDKPHV LVDLLVDDSGKESLIGYRPTEDSKEFS
干扰素γ受体2	P38484	NP_005525.2	MRPTLLWSLLLLLGVFAAAAAPPDPLSQLPAPQHPKIRLYNAEQVLSWEPVALSNSTRPVVYQVQFKYTDSKWFTADIMSIGVNCTQITATECDFTAASPSAGFPMDFNV TLRLRAELGALHSAWVTMPWFQHYRNVTVGPPENIEVTPGEGSLIIRFSSPFDIADTSTAFFCYYVHYWEKGGIQQVKGPFRSNSISLDNLKPSRVYCLQVQAQLLWNKSNIF RVGHLSNISCYETMADASTELQQVILISVGTFSLLSVLAGACFFLVLKYRGLIKYWFHTPPSIPLQIEEYLKDPTQPILEALDKDSSPKDDVWDSVSIISFPEKEQEDVLQTL

图58

IL-10受体家族	UniProt ID	RefSeq登录	氨基酸序列
白细胞介素-22受体α2	Q96P15	NP_443194.1	MMPKHCFLGFLISFFLTGVAGTQSTHESLKPQRVQFQSRNFHNILQWQPGRALTGNSSVYFVQYKIMFSCSMKSSHQKPSGCWQHISCNFPGCRTLAKYGQRQWKNKED CWGTQELSCDLTSETSDIQEPYYGRVRAASAGSYSFWSMTPRFTPWWETKIDPPVMNITQVNGSLLVILHAPNLPYRYQKEKNVSIEDYYELLYRVFIINNSLEKEQKVVEGA HRAVEIEALTPHSSYCVVAEIYQPMLDRRSQRSEERCVEIP
白细胞介素10受体，α亚基	Q13651	NP_001549.2	MLPCLVVLLAALLSLRLGSDAHGTELPSPPSVWFEAEFFHHILHWTPIPNQSESTCYEVALLRYGIESWNSISNCSQTLSYDLTAVTLDLYHSNGYRARVRAVDGSRHSNWTV TNTRFSVDEVTLTVGSVNLEIHNGFILGKIQLPRPKMAPANDTYESIFSHFREYEIAIRKVPGNFTFTHKKVKHENFSLLTSGEVGEFCVQVKPSVASRSNKGMWSKEECISLTR QYFTVTNVIIFFAFVLLLSGALAYCLALQLYVRRRKKLPSVLLFKKPSPFIFISQRPSPETQDTIHPLDEEAFLKVSPELKNLDLHGSTDSGFGSTKPSLQTEEPQFLLPDPHPQADR TLGNREPPVLGDSCSSGSSNSTDSGICLQEPSLSPSTGPTWEQQVGSNSRGQDDSGIDLVQNSEGRAGDTQGGSALGHHSPPEPVPGEEDPAAVAFQGYLRQTRCAEEK ATKTGCLEEESPLTDGLGPKFGRCLVDEAGLHPPALAKGYLKQDPLEMTLASSGAPTGQWNQPTEEWSLLALSSCSDLGISDWSFAHDLAPLGCVAAPGGLLGSFNSDLVTL PLISSLQSSE
白细胞介素10受体，β亚基	Q08334	NP_000619.3	MAWSLGSWLGGCLLVSALGMVPPPENVRMNSVNFKNILQWESPAFAKGNLTFTAQYLSYRIFQDKCMNTTLTECDFSSLSKYGDHTLRVRAEFADEHSDWVNITFCPVD DTIIGPPGMQVEVLADSLHMRFLAPKIENEYETWTMKNVYNSWTYNVQYWKNGTDEKFQITPQYDFEVLRNLEPWTTYCVQVRGFLPDRNKAGEWSEPVCEQTTHDET VPSWMVAVILMASVFMVCLALGCFALLWCVYKKTKYAFSPRNSLPQHLKEFLGHPHHNTLLFFSFPLSDENDVFDKLSVIAEDSESGKQNPGDSCSLGTPPGQGPQS
白细胞介素20受体，α亚基	Q9UHF4	NP_001265651.1	MKNVLQWTPPEGLQGVKVTYTVQYFIYGQKKWLNKSECRNINRTYCDLSAETSDYEHQYYAKYKAIWGTKCSKWAESGRFYPFLETQIGPPEVALTTDEKSISVVLTAPEK WKRNPEDLPVSMQQIYSNLKYNVSVLNTKSNRTWSQCVTNHTLVLTWLEPNTLYCVHVESFVPGPPRRAQPSEKQCARTLKDQSSEFKAKIIFWYVLPISITVFLFSVMGYSI YRYIHVGKEKHPANLILIYGNEFDKRFFVPAEKIVINFITLNISDDSKISHQDMSLLGKSSDVSSLNDPQPSGNLRPPQEEEEVKHLGYASHLMEIFCDSEENTEGTSLTQQESLSR TIPPDKTVIEYEYDVRTTDICAGPEEQELSLQEEVSTQGTLLESQAALAVLGPQTLQYSYTPQLQDLDPLAQEHTDSEEGPEEEPSTTLVDWDPQTGRLCIPSLSSFDQDSEGCE PSEGDGLGEEGLLSRLYEEPAPDRPPGENETYLMQFMEEWGLYVQMEN

图59

白细胞介素20受体，β亚基	Q6UXL0	NP_653318.2	MQTFTMVLEEIWTSLFMWVFFYALIPCLLTDEVAILPAPQNLSVLSTNMKHLLMWSPVIAPGETVYYSVEYQGEYESLYTSHIWIPSSWCSLTEGPECDVTDDITATVPYNLRV RATLGSQTSAWSILKHPFNRNSTILTRPGMEITKDGFHLVIELEDLGPQFEFLVAYWRREPGAEEHVKMVRSGGIPVHLETMEPGAAYCVKAQTFVKAIGRYSAFSQTECVEV QGEAIPLVLALFAFVGFMLILVVVPLFVWVKMGRLLQYSCCPVVVLPDTLKTNSPQKLISCRREEVDACATAYMSPEELLRAWIS
白细胞介素22受体，α1亚基	Q8N6P7	NP_067081.2	MRTLLTILTVGSLAAHAPEDPSDLLQHVKFQSSNFENILTWDSGPEGTPDTVYSIEYKTYGERDWVAKKGCQRITRKSCNLTVETGNLTELYVARVTAVSAGGRSATKMTDRF SSLQHTTLKPPDVTCISKVRSIQMIVHPTPTPIRAGDGHRLTLEDIFHDLEYHLELQVNRTYQMHLGGKQREYEFFGLTPDTEFLGTIMICVPTWAKESAPYMCRVKTLPDRT WTYSFSGAFLFSMGFLVAVLCYLSYRYVTKPPAPPNSLNVQRVLTFQPLRFHQEHVLIPVFDLSGPSSLAQPVQYSQIRVSGPREPAGAPQRHSLSEITYLGQPDISILQPSNVPP PQILSPLSYAPNAAPEVGPPSYAPQVTPEAQFPFYAPQAISKVQPSSYAPQATPDSWPPSVGVCMEGSGKDSPTGTLSSPKHLRPKGQLQKEPPAGSCMLGGLSLQEVTSLA MEESQEAKSLHQPLGICTDRTSDPNVLHSGEEGTPQYLKGQLPLLSSVQEGHPMSLPLQPPSRPCSPSDQGPSPWGLLESLVCPKDEAKSPAPETSDLEQPTELDSLFRGLAL TVQWES
干扰素-λ受体亚基1	Q8IU57	NP_734464.1	MAGPERWGPLLLCLLQAAPGRPRLAPPQNVTLLSQNFSVYLTWLPGLGNPQDVTYFVAYQSSPTRRRWREVEECAGTKELLCSMMCLKKQDLYNKFKGRVRTVSPSSKSP WVESEYLDYLFEVEPAPPVLVLTQTEEILSANATYQLPPCMPPLDLKYEVAFWKEGAGNKTLFPVTPHGQPVQITLQPAASEHHCLSARTIYTFSVPKYSKFSKPTCFLLEVPEA NWAFLVLPSLLILLLVIAAGGVIWKTLMGNPWFQRAKMPRALDFSGHTHPVATFQPSRPESVNDLFLCPQKELTRGVRPTPRVRAPATQQTRWKKDLAEDEEEEDEDFE DGVSFQPVIEPPSFLGQEHQAPGHSEAGGVDSGRPRAPLVPSEGSSAWDSSDRSWASTVDSSWDRAGSSGYLAEKGPGQGPGGDGHQESLPPPEFSKDSGFLEELPEDNL

图59(续)

IL-17受体家族	UniProt ID	RefSeq登录	氨基酸序列
白细胞介素17受体A	Q96F46	NP_00127683 4.1	MGAARSPPSAVPGPLLGLLLLLLGVLAPGGASLRLLDHRALVCSQPGLNCTVKNSTCLDDSWIHPRNLTPSSPKDLQIQLHFAHTQQGDLFPVAHEWTLQTDASILYLEGAE LSVLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRRWRFTFSHFVVDPDQEYEVTVHHLPKPIPDGDPNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSDSLWDPNITVETLEAHQLRVSFTLW NESTHYQILLTSFPHMENHSCFEHMHHIPAPRPEEFHQRSNVTLTLRNLKGCDRHQVQIQPFFSSCLNDCLRHSATVSCPEMPDTPEPIPGPGSEKYSDDTKYTDGLPAADLI PPPLKPRKVWIIYSADHPLYVDVVLKFAQFLLTACGTEVALDLLEEQAISEAGVMTWVGRQKQEMVESNSKIIVLCSRGTRAKWQALLGRGAPVRLRCDHGKPVGDLFTAA MNMILPDFKRPACFGTYVVCYFSEVSCDGDVPDLFGAAPRYPLMDRFEEVYFRIQDLEMFQPGRMHRVGELSGDNYLRSPGGRQLRAALDRFRDWVQVRCPDWFECENL YSADDQDAPSLDEEVFEEPLLPPGTGIVKRAPLVREPGSQACLAIDPLVGEEGGAAVAKLEPHLQPRGQPAPQPLHTLVLAAEEGALVAAVEPGPLADGAAVRLALAGEGEA CPLLGSPGAGRNSVLFLPVDPEDSPLGSSTPMASPDLLPEDVREHLEGLMLSLFEQSLSCQAQGGCSRPAMVLTDPHTPYEEEQRQSVQSDQGYISRSSPQPPEGLTEMEEE EEEEQDPGKPALPLSPEDLESLRSLQRQLLFRQLQKNSGWDTMGSESEGPSA
白细胞介素17受体B	Q9NRM6	NP_061195.2	MSLVLLSLAALCRSAVPREPTVQCGSETGPSPEWMLQHDLIPGDLRDLRVEPVTTSVATGDYSILMNVSWVLRADASIRLLKATKICVTGKSNFQSYSCVRCNYTEAFQTQTR PSGGKWTFSYKGFPVELNTVTFIGAHNIPNANMNEDGPSMSVNFTSPGCLDHIMKYKKKCVKAGSLWDPNITACKKNEETVEVNFTTTPLGNRYMALIQHSTIIGFSQVFEP HQKKQTRASVVIPVTIGDSEGATVQLTPYFPTCGSDCIRHKGTVVLCPQTGVPFPLDNNKSKPGGWLPLLLSLLVATWVLVAGIYLMWRHERIKKTSFSTTILPPIKVLVVP SEICFHHTICYFTEFLQNHCRSEVILEKVWQKKKIAEMGPVQWLATQKKAADKVVFLLSNDVNSVCDGTCGKSEGSPSENSQDLFPLAFNLFCSDLRSQIHLHKYVVVYFREIDT KDDYNALSVCPKYHLMKDATAFCAELLHVKQQVSAGKRSQACHDGCCSL
白细胞介素17受体C	Q8NAC3	NP_00119019 2.1	MPVPWFLLSLALGRSPVVLSLERLVGPQDATHCSPGLSCRLWDSDILCLPGDIVPAPGPVLAPTHLQTFLVLRCQKETDCDLCLRVAVHLAVHGHWEEPEDFEKFGGAADS GVEEPRNASLQAQVVLSFQAYPTARCVLLEVQVPAALVQFQGSVGSYVYDCFEAALGSEVRIWSYTQPRYEKELNHTQQLPDCRGLEVWNSIPSCWALPWLNVSADGDN VHLVLNVSEEQHFGLSLYWNQVQGPPKPRWHKNLTGPQIITLNHTDLVPCLCIQVWPLEPDSVRTNICPFREDPRAHQNLWQAARLRLLTLQSWLLDAPCSLPAEAALCW RAPGGDPCQPLVPPLSWENVTVDKVLEFPLLKGHPNLCVQVNSSEKIQLQECLWADSIGPLKDDVLLLETRGPQDNRSLCALEPSGCTSLPSKASTRAARLGEYLLQDLQSG QCLQLWDDDLGALWACPMDKYIHKRWALVWVALCLLFAAALSLILLKKDHAKAARGRAALLLYSADDSGFERLVGALASALCQLPLRVAVDLWSRRELSAQGPVAWFH AQRRQTLQEGGVVVLLFSPGAVALCSEWLQDGVSGPGAHGPHDAFRASLSCVLPDFLQGRAPGSYVGACFDRLLHPDAVPALFRTVPVFTLPSQLPDFLGALQQPRAPRS GRLQERAEQVSRALQPALDSYFHPPGTPAPGRGVGPGAGPGAGPGDGT

图60

白细胞介素-17受体D	Q8NFM7	NP_001305793.1	MESQPFLNMKFETDYFVKVVPFPSIKNESNYHPFFRTRACDLLLQPDNLACKPFWKPRNLNISQHGSDMQVSFDHAPHNFGFRFFYLHYKLKHEGPFKRKTCKQEQTTET TSCLLQNVSPGDYHELVDDTNTTRKVMHYALKPVHSPWAGPIRAVAITVPLVVISAFATLFTVMCRKKQQENIYSHLDEESSESSTYTAALPRERLRPRPKVFLCYSSKDGQN HMNVVQCFAYFLQDFCGCEVALDLWEDFSLCREGQRFWVIQKIHESQFIIVVCSKGMKYFVDKKNYKHKGGGRGSGKGELFLVAVSAIAEKLRQAKCSSSAALSKFIAVYFD YSCEGDVPGILDLSTKYRLMDNLPQLCSHLHSRDHGLQEPGQHTRQGSRRNYFRSKSGRSLYVAICNMHQFIDEEPDWFEKQFVPFHPPPLRYREPVLEKFDSGIVLNDVIM CKPGFESDFCLKVEAAVLGATGPADSQHESQHGGLDQDGEARPALDGSAALQPLLHTVKAGSPSDMPRDSGHYDSSVPSSELSLPLMEGLSTDQTETSSLTESVSSSSGLGEE EPPALPSKLLSSGSCKADLGCRSYTDELHAVAPL
白细胞介素17受体E	Q8NFR9	NP_001180309.1	MGSSRLAALLPLLLVIDLSDSAGIGFRHLPHVVNTRCPLASHTDDSFTGSSAYIPCRTWVWALFSTKPWCVRVWHCSRCLCQHLLSGGSGLQRGLFHLLVQKSKKSSTFKFYR RHKMPAPAQRKLLPRRHLSEKSHHISIPSPDISHKGLRSKRTQPSDPETWESLPRLDSQRHGGPEFSFDLLPEARAIRVTISSGPEVSVRLCHQWALECEELSSPYDVQKIVSGG HTVELPYEFLLPCLCIEASYLQEDTVRRKKCPFQSWPEAYGSDFWKSVHFTDYSQHTQMVMALTLRCPLKLEAALCQRHDWHTLCKDLPNATARESDGWYVLEKVDLHPQ LCFKFSFGNSSHVECPHQTGSLTSWNVSMDTQAQQLILHFSSRMHATFSAAWSLPGLGQDTLVPPVYTVSQARGSSPVSLDLIIPFLRPGCCVLLHASLSSPGGEDAWLIGV GGSVPSGVAVRCPVCLEAPLVSGCLLQTPGALDPGTAGPPHPTGCCSGPHLPAPTVRPGPSAASAPPARGGLGGAAAPGGSAG

图60(续)

免疫球蛋白超家族	UniProt ID	RefSeq 登录	氨基酸序列
白细胞介素 1 受体，I 型	P14778	NP_000868.1	MKVLLRLICFIALLSSLEADKCKEREEKIILVSSAMEIDVRPCPLNPNEHKGTITWYKDDSKTPVSTEQASRIHQHKEKLWFVPAKVEDSGHYYCVVRNSSYCLRIKISAKFVENE PNLCYNAQAIFKQKLPVAGDGGLVCPYMEFFKNENNELPKLQWYKDCKPLLLDNIHFSGVKDRLIVMNVAEKHRGNYTCHASYTYLGKQYPITRVIEFITLEENKPTRPVIVSP ANETMEVDLGSQIQLICNVTGQLSDIAYWKWNGSVIDEDDPVLGEDYYSVENPANKRRSTLITVLNISEIESRFYKHPFTCFAKNTHGIDAAYIQLIYPVTNFQKHMIGICVTLT VIIVCSVFIIYKIFKIDIVLWYRDSCYDFLPIKASDGKTYDAYILYPKTVGEGSTSDCDIFVFKVLPEVLEKQCGYKLFIYGRDDYVGEDIVEVINENVKKSRRLIIILVRETSGFSWLGG SSEFQLAMYNALVQDGIKVVLLELEKIQDYEKMPESIKFIKQKHGAIRWSGDFTQGPQSAKTRFWKNVRYHMPVQRRSPSSKHQLLSPATKEKLQREAHVPLG
白细胞介素 1 受体，II 型	P27930	NP_001248348.1	MLRLYVLVMGVSAFTLQPAAHTGAARSCRFRGRHYKREFRLEGEPVALRCPQVPYWLWASVSPRINLTWHKNDSARTVPGEEETRMWAQDGALWLLPALQEDSGTYVC YTRNASYCDKMSIELRVFENTDAFLPFISYPQILTLSTSGVLVCPDLSEFTRDKTDVKIQWYKDSLLLDKDNEKFLSVRGTTHLLVHDVALEDAGYYRCVLTFAHEGQQYNITRSI ELRIKKKKEETIPVIISPLKTISASLGSRLTIPCKVFLGTGTPLTTMLWWTANDTHIESAYPGGRVTEGPRQ
白细胞介素-1 受体样 1	Q01638	NP_001269337.1	MYSTVSGSEKNSKIYCPTIDLYNWTAPLEWFKNCQALQGSRYRAHKSFLVIDNVMTEDAGDYTCKFIHNENGANYSVTATRSFTVKDEQGFSLFPVIGAPAQNEIKEVEIGK NANLTCSACFGKGTQFLAAVLWQLNGTKITDFGEPRIQQEEGQNQSFSNGLACLDMVLRIADVKEEDLLLQYDCLALNLHGLRRHTVRLSRKNPSKECF
白细胞介素-1 受体样 2	Q9HB29	NP_003845.2	MWSLLLCGLSVALPLSVTADGCKDIFMKNEILSASQPFAPNCTFPPITSGEVSVTWYKRNSSKIPVSKHIQSRIHQDETWILFLPMEWGDSGVYQCVIKGRDSCHRIHVNLTVFEK HWCDTSIGGLPNLSDEYKQILHLGKDDSLTCHLHFPKSCVLGPIKWYKDCNEIKGERFTVLETRLLVSNVSAEDRGNYACQAILTHSGKQYEVLNGITVSITERAGYGGSVPKII YPKNHSIEVQLGTTLIVDCNVTDTKDNTNLRCWRVNNTLVDDYDESKRIREGVETHVSFREHNLTYTVNITFLEVKMEDYGLPFMCHAGVSTAYILQLPAPDFRAYLIGGLIA LVAVAVSVVYIYNIFKIDIVLWYRSAFHSTETIVDGKLYDAYVLYPKPHKESQRHAVDALVLNILPEVLERQCGYKLFIFGRDEFPGQAVANVIDENVKLCRRLVIVVVPESLGFGL LKNLSEEQIAVYSALIQDGMKVILIELEKIEDYTVMPESIQYIKQKHGAIRWHGDFTEQSQCMKTKFWKTVRYHMPPRRCRPPPPVQLLQHTPCYRTAGPELGSRRKKCTITT G
白细胞介素-18 1	Q13478	NP_001269328.1	MNCKKLLLENNKNPTIKKNAEFEDQGYYSCVHFLHHNGKLFNITKTFNITIVEDRSNIVPVLLGPKLNHVAVELGKNVRLNCSALLNEEDVIYWMFGEENGSDPNIHEEKEMRS IMTPEGKWHASKVLRIENIGESNLNVLYNCTVASTGGTDTKSFILVRKDMADIPGHVFTRGMIIAVLILVAVVCLVTVCVIYRVDLVLFYRHLTRRDETLTDGKTYDAFVSYLKE CRPENGEEHTFAVEILPRVLEKHFGYKLCIFERDVVPGGAVVDEIHSLIEKSRRLIIVLSKSYMSNEVRYELESGLHEALVERKIKIILIEFTPVTDFTFLPQSLKLLKSHRVLKWKAD KSLSYNSRFWKNLLYLMPAKTVKPGRDEPEVLPVLSES

图61

IL-1受体辅助蛋白	Q9NPH3	NP_001161400.1	MTLLWCVVSLYFYGILQSDASERCDDWGLDTMRQIQVFEDEPARIKCPLFEHFLKFNYSTAHSAGLTLIWYWTRQDRDLEEPINFRLPENRISKEKDVLWFRPTLLNDTGNY TCMLRNTTYCSKVAFPLEVVQKDSCFNSPMKLPVHKLYIEYGIQRITCPNVDGYFPSSVKPTITWYMGCYKIQNFNNVIPEGMNLSFLIALISNNGNYTCVVTYPENGRTFHLT RTLTVKVVGSPKNAVPPVIHSPNDHVVYEKEPGEELLIPCTVYFSFLMDSRNEVWWTIDGKKPDDITIDVTINESISHSRTEDETRTQILSIKKVTSEDLKRSYVCHARSAKGEVA KAAKVKQKVPAPAYTVELACGFGATVTLLVVILIVVYHVYWLEMVLFYRAHFGTDETILDGKEYDIYVSYARNAEEEFVLLTLRGVLENEFGYKLCIFDRDSLPGGIVTDETLSFI QKSRRLLVVLSPNYVLQGTQALLELKAGLENMASRGNINVILVQYKAVKETKVKELKRAKTVLTVIKWKGEKSKYPQGRFWKQLQVAMPVKKSPRRSSSDEQGLSYSSLKNV
IL-18受体辅助蛋白	O95256	NP_003844.1	MLCLGWIFLWLVAGERIKGFNISGCSTKKLLWTYSTRSEEEFVLFCDLPEPQKSHFCHRNRLSPKQVPEHLPFMGSNDLSDVQWYQQPSNGDPLEDIRKSYPHIIQDKCTLHF LTPGVNNSGSYKCRPKMIKSPYDVACCVKMILEVKPQTNASCEYSASHKQDLLLGSTGSISCPSLSCQSDAQSPAVTWYKNGKLLSVERSNRIVVDEVYDYHQGTYVCDYTQS DTVSSWTVRAVVQVRTIVGDTKLKPDIHLDPVEDTLEVELGKPLTISCKARFGFERVFNPVIKWYIKDSDLEWEVSVPEAKSIKSTLKDEIIERNIILEKVTQRDLRRKFVCFVQNSI GNTTQSVQLKEKRGVVLLYILLGTIGTLVAVLAASALLYRHWIEIVLLYRTYQSKDQTLGDKKDFDAFVSYAKWSSFPSEATSSLSEEHLALSLFPDVLENKYGYSLCLLERDVAP GGVYAEDIVSIIKRSRRGIFILSPNYVNGPSIFELQAAVNLALDDQTLKLILIKFCYFQEPESLPHLVKKALRVLPTVTWRGLKSVPPNSRFWAKMRYHMPVKNSQGFTWNQLR ITSRIFQVVKGLSRTETTGRSSQPKEW
PDGFRα(血小板衍生的生长因子受体α)	P16234	NP_006197.1	MGTSHPAFLVLGCLLTGLSLILCQLSLPSILPNENEKVVQLNSSFSLRCFGESEVSWQYPMSEEESSDVEIRNEENNSGLFVTVLEVSSASAAHTGLYTCYYNHTQTEENELEGR HIYIYVPDPDVAFVPLGMTDYLVIVEDDDSAIIPCRTTDPETPVTLHNSEGVVPASYDSRQGFNGTFTVGPYICEATVKGKKFQTIPFNVYALKATSELDLEMEALKTVYKSGETI VVTCAVFNNEVVDLQWTYPGEVKGKGITMLEEIKVPSIKLVYTLTVPEATVKDSGDYECAARQATREVKEMKKVTISVHEKGFIEIKPTFSQLEAVNLHEVKHFVVEVRAYPPP RISWLKNNLTLIENLTEITTDVEKIQEIRYRSKLKLIRAKEEDSGHYTIVAQNEDAVKSYTFELLTQVPSSILDLVDDHHGSTGGQTVRCTAEGTPLPDIEWMICKDIKKCNNETS WTILANNVSNIITEIHSRDRSTVEGRVTFAKVEETIAVRCLAKNLLGAENRELKLVAPTLRSELTVAAAVLVLLVIVIISLIVLVVIWKQKPRYEIRWRVIESISPDGHEYIYVDPMQ LPYDSRWEFPRDGLVLGRVLGSGAFGKVVEGTAYGLSRSQPVMKVAVKMLKPTARSSEKQALMSELKIMTHLGPHLNIVNLLGACTKSGPIYIITEYCFYGDLVNYLHKNRDS FLSHHPEKPKKELDIFGLNPADESTRSYVILSFENNGDYMDMKQADTTQYVPMLERKEVSKYSDIQRSLYDRPASYKKKSMLDSEVKNLLSDDNSEGLTLLDLLSFTYQVARG MEFLASKNCVHRDLAARNVLLAQGKIVKICDFGLARDIMHDSNYVSKGSTFLPVKWMAPESIFDNLYTTLSDVWSYGILLWEIFSLGGTPYPGMMVDSTFYNKIKSGYRMA KPDHATSEVYEIMVKCWNSEPEKRPSFYHLSEIVENLLPGQYKKSYEKIHLDFLKSDHPAVARMRVDSDNAYIGVTYKNEEDKLKDWEGGLDEQRLSADSGYIIPLPDIDPVPE EEDLGKRNRHSSQTSEESAIETGSSSSTFIKREDETIEDIDMVMDDPDIGIDSSDLVEDSFL

图61(续)

PDGFRβ (血小板衍生的生长因子受体β)	P09619	NP_002600.1	MRLPGAMPALALKGELLLSLLLLLEPQISQGLVVTPPGPELVLNVSSTFVLTCSGSAPVVWERMSQEPPQEMAKAQDGTFSSVLTLTNLTGLDTGEYFCTHNDSRGLETDER KRLYIFVPDPTVGFLPNDAEELFIFLTEITEITIPCRVTDPQLVVTLHEKKGDVALPVPYDHQRGFSGIFEDRSYICKTTIGDREVDSDAYYVYRLQVSSINVSVNAVQTVVRQGE NITLMCIVIGNEVVNFEWTYPRKESGRLVEPVTDFLLDMPYHIRSILHIPSAELEDSGTYTCNVTESVNDHQDEKAINITVVESGYVRLLGEVGTLQFAELHRSRTLQVVFEAYP PPTVLWFKDNRTLGDSSAGEIALSTRNVSETRYVSELTLVRVKVAEAGHYTMRAFHEDAEVQLSFQLQINVPVRVLELSESHPDSGEQTVRCRGRGMPQPNIIWSACRDLKR CPRELPPTLLGNSSEEESQLETNVTYWEEEQEFEVVSTLRLQHVDRPLSVRCTLRNAVGQDTQEVIVVPHSLPFKVVVISAILALVVLTIISLIILIMLWQKKPRYEIRWKVIESVSS DGHEYIYVDPMQLPYDSTWELPRDQLVLGRTLGSGAFGQVVEATAHGLSHSQATMKVAVKMLKSTARSSEKQALMSELKIMSHLGPHLNVVNLLGACTKGGPIYIITEYCR YGDLVDYLHRNKHTFLQHHSDKRRPPSAELYSNALPVGLPLPSHVSLTGESDGGYMDMSKDESVDYVPMLDMKGDVKYADIESSNYMAPYDNYVPSAPERTCRATLINES PVLSYMDLVGFSYQVANGMEFLASKNCVHRDLAARNVLICEGKLVKICDFGLARDIMRDSNYISKGSTFLPLKWMAPESIFNSLYTTLSDVWSFGILLWEIFTLGGTPYPELP MNEQFYNAIKRGYRMAQPAHASDEIYEIMQKCWEEKFEIRPPFSQLVLLLERLLGEGYKKKYQQVDEEFLRSDHPAILRSQARLPGFHGLRSPLDTSSVLYTAVQPNEGDND YIIPLPDPKPEVADEGPLEGSPSLASSTLNEVNTSSTISCDSPLEPQDEPEPEPQLELQVEPEPELEQLPDSGCPAPRAEAEDSFL
KIT原癌基因受体酪氨酸激酶	P10721	NP_000213.1	MRGARGAWDFLCVLLLLLRVQTGSSQPSVSPGEPSPPSIHPGKSDLIVRVGDEIRLLCTDPGFVKWTFEILDETNENKQNEWITEKAEATNTGKYTCTNKHGLSNSIYVFVRD PAKLFLVDRSLYGKEDNDTLVRCPLTDPEVTNYSLKGCQGKPLPKDLRFIPDPKAGIMIKSVKRAYHRLCLHCSVDQEGKSVLSEKFILKVRPAFKAVPVVSVSKASYLLREGEEF TVTCTIKDVSSSVYSTWKRENSQTKLQEKYNSWHHGDFNYERQATLTISSARVNDSGVFMCYANNTFGSANVTTTLEVVDKGFINIFPMINTTVFVNDGENVDLIVEYEAFP KPEHQQWIYMNRTFTDKWEDYPKSENESNIRYVSELHLTRLKGTEGGTYTFLVSNSDVNAAIAFNVYVNTKPEILTYDRLVNGMLQCVAAGFPEPTIDWYFCPGTEQRCSA SVLPVDVQTLNSSGPPFGKLVVQSSIDSSAFKHNGTVECKAYNDVGKTSAYFNFAFKGNNKEQIHPHTLFTPLLIGFVIVAGMMCIIVMILTYKYLQKPMYEVQWKVVEEING INYVYIDPTQLPYDHKWEFPRNRLSFGKTLGAGAFGKVVEATAYGLIKSDAAMTVAVKMLKPSAHLTEREALMSELKVLSYLGNHMNIVNLLGACTIGGPTLVITEYCCYGD LLNFLRRKRDSFICSKQEDHAEAALYKNLLHSKESSCSDSTNEYMDMKPGVSYVVPTKADKRRSVRIGSYIERDVTPAIMEDDELALDLEDLLSFSYQVAKGMAFLASKNCIHR DLAARNILLTHGRITKICDFGLARDIKNDSNYVVKGNARLPVKWMAPESIFNCVYTFESDVWSYGIFLWELFSLGSSPYPGMPVDSKFYKMIKEGFRMLSPEHAPAEMYDIM KTCWDADPLKRPTFKQIVQLIEKQISESTNHIYSNLANCSPNRQKPVVDHSVRINSVGSTASSSQPLLVHDDV

图61(续)

CSFR（集落刺激因子1受体）	P07333	NP_001275634.1	MGPGVLLLLVATAWHGQGIPVIEPSVPELVVKPGATVTLRCVGNGSVEWDGPPSPHWTLYSDGSSILSTNNATFQNTGTYRCTEPGDPLGGSAAIHLYVKDPARPWNVL AQEVVVFEDQDALLPCLLTDPVLEAGVSLVRVRGRPLMRHTNYSFSPWHGFTIHRAKFIQSQDYQCSALMGGRKVMSISIRLKVQKVIPGPPALTLVPAELVRIRGEAAQIVC SASSVDVNFDVFLQHNNTKLAIPQQSDFHNNRYQKVLTINLDQVDFQHAGNYSCVASNVQGKHSTSMFFRVVESAYLNLSSEQNLIQEVTVGEGLNLKVMVEAYPGLQG FNWTYLGPFSDHQPEPKLANATTKDTYRHTFTLSLPRLKPSEAGRYSFLARNPGGWRALTFELTLRYPPEVSVIWTFINGSGTLLCAASGYPQPNVTWLQCSGHTDRCDEAQ VLQVWDDPYPEVLSQEPFHKVTVQSLLTVETLEHNQTYECRAHNSVGSGSWAFIPISAGAHTHPPDEFLFTPVVVACMSIMALLLLLLLLYKYKQKPKYQVRWKIIESYEG NSYTFIDPTQLPYNEKWEFPRNNLQFGKTLGAGAFGKVVEATAFGLGKEDAVLKVAVKMLKSTAHADEKEALMSELKIMSHLGQHENIVNLLGACTHGGPVLVITEYCCYG DLLNFLRRKAEAMLGPSLSPGQDPEGGVDYKNIHLEKKYVRRDSGFSSQGVDTYVEMRPVSTSSNDSFSEQDLDKEDGRPLELRDLLHFSSQVAQGMAFLASKNCIHRDVA ARNVLLTNGHVAKIGDFGLARDIMNDSNYIVKGNARLPVKWMAPESIFDCVYTVQSDVWSYGILLWEIFSLGLNPYPGILVNSKFYKLVKDGYQMAQPAFAPKNIYSIMQA CWALEPTHRPTFQQICSFLQEQAQEDRRERDYTNLPSSSRSGGSGSSSSELEEESSSEHLTCCEQGDIAQPLLQPNMYQFC

图61(续)

肿瘤坏死因子受体家族	UniProt ID	RefSeq 登录	氨基酸序列
TNFR1 (肿瘤坏死因子受体1/TNFRSF1A)	P19438	NP_001056.1	MGLSTVPDLLLPLVLLELLVGIYPSGVIGLVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTKCHKGTYLYNDCPGPGQDTDCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEI SSCTVDRDTVCGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHAGFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTEDSGTTVLLPLVIFFGLCLLSLL FIGLMYRYQRWKSKLYSIVCGKSTPEKEGELEGTTTKPLAPNPSFSPTPGFTPTLGFSPVPSSTFTSSSTYTPGDCPNFAAPRREVAPPYQGADPILATALASDPIPNPLQKWED SAHKPQSLDTDDPATLYAVVENVPPLRWKEFVRRLGLSDHEIDRLELQNGRCLREAQYSMLATWRRRTPRREATLELLGRVLRDMDLLGCLEDIEEALCGPAALPPAPSLLR
TNFR2 (肿瘤坏死因子受体2/TNFRSF1B)	P20333	NP_001057.1	MAPVAVWAALAVGLELWAAAHALPAQVAFTPYAPEPGSTCRLREYYDQTAQMCCSKCSPGQHAKVFCTKTSDTVCDSCEDSTYTQLWNWVPECLSCGSRCSSDQVETQ ACTREQNRICTCRPGWYCALSKQEGCRLCAPLRKCRPGFGVARPGTETSDVVCKPCAPGTFSNTTSSTDICRPHQICNVVAIPGNASMDAVCTSTSPTRSMAPGAVHLPQP VSTRSQHTQPTPEPSTAPSTSFLLPMGPSPPAEGSTGDFALPVGLIVGVTALGLLIIGVVNCVIMTQVKKKPLCLQREAKVPHLPADKARGTQGPEQQHLLITAPSSSSSLESS ASALDRRAPTRNQPQAPGVEASGAGEARASTGSSDSSPGGHGTQVNVTCIVNVCSSSDHSSQCSSQASSTMGDTDSSPSESPKDEQVPFSKEECAFRSQLETPETLLGSTEE KPLPLGVPDAGMKPS
淋巴毒素β受体/TNFRSF3	P36941	NP_00125791 6.1	MEATGSLASQLKVPPYASENQTCRDQEKEYYEPQHRICCSRCPPGTYVSAKCSRIRDTVCATCAENSYNEHWNYLTICQLCRPCDPVMGLEEIAPCTSKRKTQCRCQPGMF CAAWALECTHCEILSDCPPGTEAELKDEVGKGNNHCVPCKAGHFQNTSSPSARCQPHTRCENQGLVEAAPGTAQSDTTCKNPLEPLPPEMSGTMLMLAVLLPLAFFLLLA TVFSCMVKSHPSLCRKLGSLLKRRPQGEGPNPVAGSWEPPKAHPYFPDLVQPLLPISGDVSPVSTGLPAAPVLEAGVPQQQSPLDLTREPQLEPGEQSQVAHGTNGIHVTG GSMTITGNIYIYNGPVLGGPPGPGDLPATPEPPYPIPEEGDPGPPGLSTPHQEDGKAWHLAETEHCGATPSNRGPRNQFITHD
OX40 / TNFRSF4	P43489	NP_003318.1	MCVGARRLGRGPCAALLLGLGLSTVTGLHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGPGFYNDVVSSKPCKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRC RAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAGKHTLQPASNSSDAICEDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAI LGLGLVLGLLGPLAILLALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI
CD40 / TNFRSF5	P25942	NP_001241.1	MVRLPLQCVLWGCLLTAVHPEPPTACREKQYLINSQCCSLCQPGQKLVSDCTEFTETECLPCGESEFLDTWNRETHCHQHKYCDPNLGLRVQQKGTSETDTICTCEEGWHC TSEACESCVLHRSCSPGFGVKQIATGVSDTICEPCPVGFFSNVSSAFEKCHPWTSCETKDLVVQQAGTNKTDVVCGPQDRLRALVVIPIIFGILFAILLVLVFIKKVAKKPTNKAP HPKQEPQEINFPDDLPGSNTAAPVQETLHGCQPVTQEDGKESRISVQERQ

图62

Fas / TNFRSF6	P25445	NP_000034.1	MLGIWTLLPLVLTSVARLSSKSVNAQVTDINSKGLELRKTVTTVETQNLEGLHHDGQFCHKPCPPGERKARDCTVNGDEPDCVPCQEGKEYTDKAHFSSKCRRCRLCDEGH GLEVEINCTRTQNTKCRCKPNFFCNSTVCEHCDPCTKCEHGIIKECTLTSNTKCKEEGSRSNLGWLCLLLLPIPLIVWVKRKEVQKTCRKHRKENQGSHESPTLNPETVANNLSD VDLSKYITTIAGVMTLSQVKGFVRKNGVNEAKIDEIKNDNVQDTAEQKVQLLRNWHQLHGKKEAYDTLIKDLKKANLCTLAEKIQTIILKDITSDSENSNFRNEIQSLV
诱饵受体3 / TNFRSF6B	O95407	NP_003814.1	MRALEGPGLSLLCLVLALPALLPVPAVRGVAETPTYPWRDAETGERLVCAQCPPGTFVQRPCRRDSPTTCGPCPPRHYTQFWNYLERCRYCNVLCGEREEEARACHATHNR ACRCRTGFFAHAGFCLEHASCPPGAGVIAPGTPSQNTQCQPCPPGTFSASSSSEQCQPHRNCTALGLALNVPGSSSHDTLCTSCTGFPLSTRVPGAEFCERAVIDFVAFQDI SIKRLQRLLQALEAPEGWGPTPRAGRAALQLKLRRRLTELLGAQDGALLVRLLQALRVVARMPGLERSVRERFLPVH
CD27 / TNFRSF7	P26842	NP_001233.1	MARPHPWWLCVLGTLVGLSATPAPKSCPERHYWAQGKLCCQMCEPGTFLVKDCDQHRKAAQCDPCIPGVSFSPDHHTRPHCESCRHCNSGLLVRNCTITANAECACRN CWQCRDKECTECDPLPNPSLTARSSQALSPHPQPTHLPYVSEMLEARTAGHMQTLADFRQLPARTLSTHWPPQRSLCSSDFIRILVIFSGMFLVFTLAGALFLHQRRKYRSN KGESPVEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP
CD30 / TNFRSF8	P28908	NP_001234.3	MRVLLAALGLLFLGALRAFPQDRPFEDTCHGNPSHYYDKAVRRCCYRCPMGLFPTQQCPQRPTDCRKQCEPDYYLDEADRCTACVTCSRDDLVEKTPCAWNSSRVCECRP GMFCSTSAVNSCARCFFHSVCPAGMIVKFPGTAQKNTVCEPASPGVSPACASPEMCKEPSSGTIPQAKPTPVSPATSSASTMPVRGGTRLAQEAASKLTRAPDSPSSVGRPS SDPGLSPTQPCPEGSGDCRKQCEPDYYLDEAGRCTACVSCSRDDLVEKTPCAWNSSRTCECRPGMICATSATNSCARCVPYPICAAETVTKPQDMAEKDTTFEAPPLGTQP DCNPTPENGEAPASTSPTQSLLVDSQASKTLPIPTSAPVALSSTGKPVLDAGPVLFWVILVLVVVVGSSAFLLCHRRACRKRIRQKLHLCYPVQTSQPKLELVDSRPRRSSTQLR SGASVTEPVAEERGLMSQPLMETCHSVGAAYLESLPLQDASPAGGPSSPRDLPEPRVSTEHTNNKIEKIYIMKADTVIVGTVKAELPEGRGLAGPAEPELEEELEADHTPHYPE QETEPPLGSCSDVMLSVEEEGKEDPLPTAASGK
4-1BB / TNFRSF9	Q07011	NP_001552.2	MGNSCYNIVATLLLVLNFERTRSLQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCKQGQ ELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
DR4 (死亡受体4 / TNFRSF10A)	O00220	NP_003835.3	MAPPARVHLGAFLAVTPNPGSAASGTEAAAATPSKVWGSSAGRIEPRGGGRGALPTSMGQHGPSARARAGRAPGPRPAREASPRLRVHKTFKFVVVGVLLQVVPSSAA TIKLHDQSIGTQQWEHSPLGELCPPGSHRSEHPGACNRCTEGVGYTNASNNLFACLPCTACKSDEEERSPCTTTRNTACQCKPGTFRNDNSAEMCRKCSRGCPRGMVKVK DCTPWSDIECVHKESGNGHNIWVILVVTLVVPLLLVAVLIVCCIGSGCGGDPKCMDRVCFWRLGLLRGPGAEDNAHNEILSNADSLSTFVSEQQMESQEPADLTGVTVQS PGEAQCLLGPAEAEGSQRRRLLVPANGADPTETLMLFFDKFANIVPFDSWDQLMRQLDLTKNEIDVVRAGTAGPGDALYAMLMKWVNKTGRNASIHTLLDALERMEER HARERKIQDLLVDSGKFIYLEDGTGSAVSLE

图62(续)

DR5 (死亡受体5 / TNFRSF10B)	O14763	NP_003833.4	MEQRGQNAPAASGARKRHGPGPREARGARPGPRVPKTLVLVVAAVLLLVSAESALITQQDLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGQDYSTHWND LLFCLRCTRCDSGEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRTGCPRGMVKVGDCTPWSDIECVHKESGTKHSGEVPAVEETVTSSPGTPASPCSLSGIIIGVTVAAV VLIVAVFVCKSLLWKKVLPYLKGICSGGGGDPERVDRSSQRPGAEDNVLNEIVSILQPTQVPEQEMEVQEPAEPTGVNMLSPGESEHLLEPAEAERSQRRRLLVPANEGDPT ETLRQCFDDFADLVPFDSWEPLMRKLGLMDNEIKVAKAEAAGHRDTLYTMLIKWVNKTGRDASVHTLLDALETLGERLAKQKIEDHLLSSGKFMYLEGNADSAMS
诱饵受体1 / TNFRSF10C	O14798	NP_003832.2	MARIPKTLKFVVVIVAVLLPVLAYSATTARQEEVPQQTVAPQQQRHSFKGEECPAGSHRSEHTGACNPCTEGVDYTNASNNEPSCFPCTVCKSDQKHKSSCTMTRDTVCQ CKEGTFRNENSPEMCRKCSRCPSGEVQVSNCTSWDDIQCVEEFGANATVETPAAEETMNTSPGTPAPAAEETMTTSPGT PAPAAEETMTTSPGTPASSHYLSCTVGIVLVLLIVFV
诱饵受体2 / TNFRSF10D	Q9UBN6	NP_003831.2	MGLWGQSVPTASSARAGRYPGARTASGTRPWLLDPKILKFVVFIVAVLLPVRVDSATIPRQDEVPQQTVAPQQQRRSLKEEECPAGSHRSEYTGACNPCTEGVDYTIASNN LPSCLLCTVCKSGQTNKSSCTTTRDTVCQCEKGSFQDKNSPEMCRTCRTGCPRGMVKVSNCTPRSDIKCKNESAASSTGKTPAAEETVTTILGMLASPYHYLIIIVVLVIILAVV VVGFSCRKKFISYLKGICSGGGGGPERVHRVLFRRRSCPSRVPGAEDNARNETLSNRYLQPTQVSEQEIQGQELAELTGVTVELPEEPQRLLEQAEAEGCQRRLLVPVNDAD SADISTLLDASATLEEGHAKETIQDQLVGSEKLFYEEDEAGSATSCL
RANK (NF-κB/ TNFRSF11A的受体活化因子)	Q9Y6Q6	NP_001257878.1	MAPRARRRPLFALLLLCALLARLQVALQIAPPCTSEKHYEHLGRCCNKCEPGKYMSSKCTTTSDSVCLPCGPDEYLDSWNEEDKCLLHKVCDTGKALVAVVAGNSTTPRRC ACTAGYHWSQDCECCRRNTECAPGLGAQHPLQLNKDTVCKPCLAGYFSDAFSSTDKCRPWTNCTFLGKRVEHHGTEKSDAVCSSSLPARKPPNEPHVYLPGLIIILLFASVA LVAAIIFGVCYRKKGKALTANLWHWINEACGRLSGDKEM
OPG (骨保护素 / TNFRSF11B)	O00300	NP_002537.3	MNNLLCCALVFLDISIKWTTQETFPPKYLHYDEETSHQLLCDKCPPGTYLKQHCTAKWKTVCAPCPDHYYTDSWHTSDECLYCSPVCKELQYVKQECNRTHNRVCECKEGR YLEIEFCLKHRSCPPGFGVVQAGTPERNTVCKRCPDGFFSNETSSKAPCRKHTNCSVFGLLLTQKGNATHDNICSGNSESTQKCGIDVTLCEEAFFRFAVPTKFTPNWLSVLVD NLPGTKVNAESVERIKRQHSSQEQTFQLLKLWKHQNKDQDIVKKIIQDIDLCENSVQRHIGHANLTFEQLRSLMESLPGKKVGAEDIEKTIKACKPSDQILKLLSLWRIKNGDQ DTLKGLMHALKHSKTYHFPKTVTQSLKKTIRFLHSFTMYKLYQKLFLEMIGNQVQSVKISCL
DR3 (死亡受体3 / TNFRSF25)	Q93038	NP_001034753.1	MEQRPRGCAAVAAALLLVLLGARAQGGTRSPRCDCAGDFHKKIGLFCCRGCPAGHYLKAPCTEPCGNSTCLVCPQDTFLAWENHHNSECARCQACDEQASQVALENCSA VADTRCGCKPGWFVECQVSQCVSSSPFYCQPCLDCGALHRHTRLLCSRRDTDCGTCLPGFYEHGDGCVSCPT
TWEAK 受体 / TNFRSF12A	Q9NP84	NP_057723.1	MARGSLRRLLRLLVLGLWLALLRSVAGEQAPGTAPCSRGSSWSADLDKCMDCASCRARPHSDFCLGCAAAPPAPFRLLWPILGGALSLTFVLGLLSGFLVWRRCRRREKFTT PIEETGGEGCPAVALIQ
TACI / TNFRSF13B	O14836	NP_036584.1	MSGLGRSRRGGRSRVDQEERFPQGLWTGVAMRSCPEEQYWDPLLGTCMSCKTICNHQSQRTCAAFCRSLSCRKEQGKFYDHLLRDCISCASICGQHPKQCAYFCENKLRS PVNLPPELRRQRSGEVENNSDNSGRYQGLEHRGSEASPALPGLKLSADQVALVYSTLGLCLCAVLCCFLVAVACFLKKRGDPCSCQPRSRPRQSPAKSSQDHAMEAGSPVST SPEPVETCSFCFPECRAPTQESAVTPGTPDPTCAGRWGCHTRTTVLQPCPHIPDSGLGIVCVPAQEGGPGA

图62(续)

BAFF-R (BAFF受体/TNFRSF13C)	Q96RJ3	NP_443177.1	MRRGPRSLRGRDAPAPTPCVPAECFDLLVRHCVACGLLRTPRPKPAGASSPAPRTALQPQESVGAGAGEAALPLPGLLFGAPALLGLALVLALVLVGLVSWRRRQRRLRGA SSAEAPDGDKDAPEPLDKVIILSPGISDATAPAWPPPGEDPGTTPPGHSVPVPATELGSTELVTTKTAGPEQQ
HVEM(疱疹病毒进入介导子/TNFRSF14)	Q92956	NP_003811.2	MEPPGDWGPPPWRSTPKTDVLRLVLYLTFLGAPCYAPALPSCKEDEYPVGSECCPKCSPGYRVKEACGELTGTVCEPCPPGTYIAHLNGLSKCLQCCQMCDPAMGLRASRNC SRTENAVCGCSPGHFCIVQDGDHCAACRAYATSSPGQRVQKGGTESQDTLCQNCPPGTFSPNGTLEECQHQTKCSWLVTKAGAGTSSSHWVWWFLSGSLVIVIVCSTVG LIICVKRRKPRGDVVKVIVSVQRKRQEAEGEATVIEALQAPPDVTTVAVEETIPSFTGRSPNH
神经生长因子受体/TNFRSF16	P08138	NP_002498.1	MGAGATGRAMDGPRLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRC AYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPE QDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKRWNSCKQNKQGANSRPVNQTPPPEGEKLHSDSGISVDSQSLHDQQPHTQTASGQALK
BCMA (B细胞成熟抗原/TNFRSF17)	Q02223	NP_001183.2	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIIL PRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR
GITR (糖皮质激素诱导的TNF受体/TNFRSF18)	Q9Y5U5	NP_004186.1	MAQHGAMGAFRALCGLALLCALSLGQRPTGGPGCGPGRLLLGTGTDARCCRVHTTRCCRDYPGEECCSEWDCMCVQPEFHCGDPCCTTCRHHPCPPGQGVQSQGKFS FGFQCIDCASGTFSGGHEGHCKPWTDCTQFGFLTVFPGNKTHNAVCVPGSPPAEPLGWLTVVLLAVAACVLLTSAQLGLHIWQLRSQCMWPRETQLLLEVPPSTEDARS CQFPEEERGERSAEEKGRLGDLWV
BCMA (B细胞成熟抗原/TNFRSF17)	Q02223	NP_001183.2	MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIIL PRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSDHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR

图62(续)

GITR (糖皮质激素诱导的TNF受体/TNFRSF18)	Q9Y5U5	NP_004186.1	MAQHGAMGAFRALCGLALLCALSLGQRPTGGPGCGPGRLLLGTGTDARCCRVHTTRCCRDYPGEECCSEWDCMCVQPEFHCGDPCCTTCRHHPCPPGQGVQSQGKFS FGFQCIDCASGTFSGGHEGHCKPWTDCTQFGFLTVFPGNKTHNAVCVPGSPPAEPLGWLTVVLLAVAACVLLLTSAQLGLHIWQLRSQCMWPRETQLLEVPPSTEDARS CQFPEERGERSAEEKGRLGDLWV
TAJ (毒性和JNK诱导物/TNFRSF19)	Q9NS68	NP_001191387.1	MALKVLLEQEKTFFTLVLLGYLSCKVTCESGDCRQQEFRDRSGNCVPCNQCGPGMELSKECGFGYGEDAQCVTCRLHRFKEDWGFQKCKPCLDCAVVNRFQKANCSATS DAICGDCLPGFYRKTKLVGFQDMECVPCGDPPPPVEPHCASKVNLVKIASTASSPRDTALAAVICSALATVILALLILCVIYCKRQFMEKKPSWSLRSQDIQYNGSELSCFDRP QLHEYAHRACCQCRRDSVQTCGPVRLLPSMCCEEACSPNPATLGCGVHSAASLQARNAGPAGEMVPTFFGSLTQSICGEFSDAWPLMCQNPMGGDNISFCDSYPELTGED IHSLNPELESSTSLDSNSSQDLVGGAVPVCSHSENFTAATDLSRYNNTLVESASTQDALTMRSQLDQESGAVIHPATQTSLQEA
RELT / TNFRSF19L	Q96S24	NP_116260.2	MKPSLLCRPLSCFLMLLPWPLATLTSTTLWQCPPGEEPDLDPGQGTLCRPCPPGTFSAAWGSSPCQPHARCSLWRRLEAQVGMATRDTLCGDCWPGFGPWGVPRVP CQPCSWAPLGTHGCDFWGRRARRGVEVAAGASSGGETRQPGNGTRAGGPEETAAQYAVIAIVPVFCLMGLLGILVCNLLKRKGYHCTAHKEVGPGPGGGGSGIIPAYRT EDANEDTIGVLVRLITEKKENAAALEELKEYHSKQLVQTSHRPVSKLPPAPPNVPHICPHRHHLHTVQGLASLSGPCCSRCSQKKWPEVLSPEAVAATTPVPSLLPNPTRVP KAGAKAGRQGEITILSVGRFRVARIPEQRTSSMVSEVKTITEAGPSWGDLPDSPQPGLPPEQQALLGSGGSRTKWLKPPAENKAEENRYVVRLSESNLVI
DR6 (死亡受体6 / TNFRSF21)	O75509	NP_055267.1	MGTSPSSSTALASCSRIARRATATMIAGSLLLLGFLSTTTAQPEQKASNLIGTYRHVDRATGQVLTCDKCPAGTYVSEHCTNTSLRVCSSCPVGTFTRHENGIEKCHDCSQPCP WPMIEKLPCAALTDRECTCPPGMFQSNATCAPHTVCPVGWGVRKKGTETEDVRCKQCARGTFSDVPSSVMKCKAYTDCLSQNLVVIKPGTKETDNVCGTILPSFSSSTSPSP GTAIFPRPEHMETHEVPSSTYVPKGMNSTESNSSASVRPKVLSSIQEGTVPDNTSSARGKEDVNKTLPNLQVVNHQQGPHHRHILKLLPSMEATGGEKSSTPIKGPKRGHPR QNLHKHFDINEHLPWMIVLFLLLVLVIVVCSIRKSSRTLKKGPRQDPSAIVEKAGLKKSMTPTQNREKMIYYCNGHGIDILKLVAAQVGSQWKDIYQFLCNASEREVAAFSN GYTADHERAYAALQHWTIRGPEASLAQLISALRQHRRNDVVEKIRGLMEDTTQLETDKLALPMSPSPLSPSPIPSPNAKLENSALLTVEPSPQDKNKGFFVDESEPLLRCDSTS SGSSALSRNGSFITKEKKDTVLRQVRLDPCDLQPIFDDMLHFLNPEELRVIEEIPQAEDKLDRLFEIIGVKSQEASQTLLDSVVSHLPDLL
TNFRSF22	Q9ER62	NP_001298074.1	MFGFFCSLVSSLSRWFLWRLLLLLLLLNLPLQVKFAMLELHSFKCPAGEYWSKDVCCKNCSAGTFVKAPCEIPHTQGQCEKCHPGTFTEKDNYLDACILCSTCDKDQEMV ADCSATSDRKCQCRTGLYYYDPKFPESCRPCTKCPQGIPVLQECNSTANTVCSSSVSNPRNRLFLLLSPLSVLIVSVVVFRIIRR

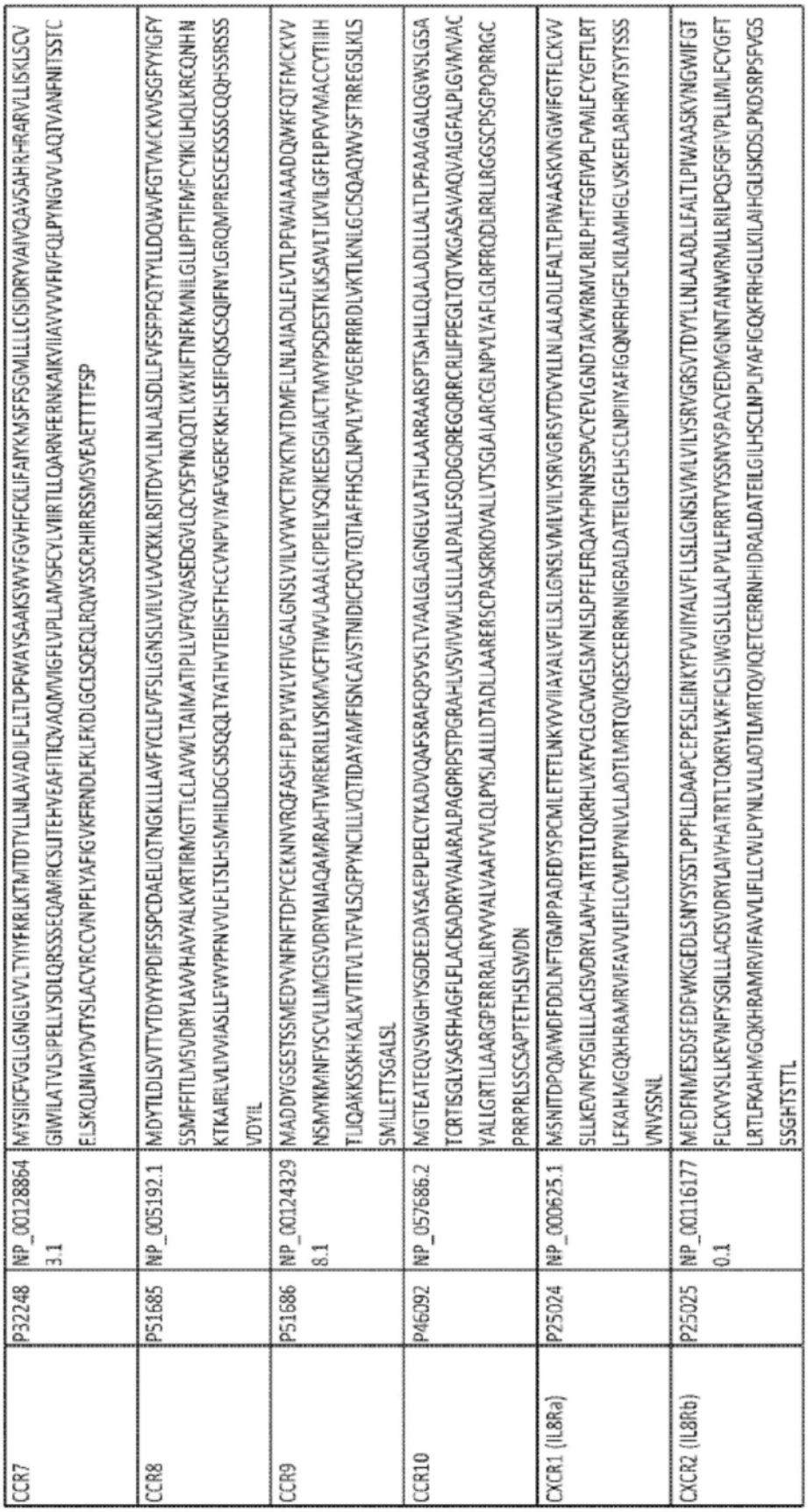
图62(续)

TNFRSF23	Q9ER63	NP_077252.2	MVTFSHVSSLSHWFLLLLLLNLFLPVIFAMPESYSFNCPDGEYQSNDVCCKTCPSGTFVKAPCKIPHTQGQCEKCHPGTFTFGKDNGLHDCELCSTCDKDQNMVADCSATSD RKCECQIGLYYYDPKFPESCRPCTKCPQGIPVLQECNSTANTVCSSSYSNPRNWLFLLMLLVFCI
外异蛋白A2同种型受体/TNFRS27	Q9HAV5	NP_001118661.1	MDCQENEYWDQWGRCVTCQRCGPGQELSKDCGYGEGGDAYCTACPPRRYKSSWGHHRCQSCITCAVINRVQKVNCTATSNAVCGDCLPRFYRKTRIGGLQDQECIPCT KQTPTSEVQCAFQLSLVEADAPTVPPQEATLVALYSSLLVVFTLAFLGLFFLYCKQFFNRHCQRGGLLQFEADKTAKEESLFPVPPSKETSAESQVSENIFQTQPLNPILEDDCSS TSGFPTQESFTMASCTSESHSHSHWVHSPIECTELDLQKFSSSASYTGAETLGGNTVESTGDRLELLNVPFEVPSP
外异蛋白1，无汗性受体	Q9UNE0	NP_071731.1	MAHVGDCTQTPWILPVLVVSLMCSARAEYSNCGENEYYNQTTGLCQECPPCGPGEEPYLSCGYGTKDEDYGCVPCPAEKFSKGGYQICRRHKDCEGFFRATVLTPGDMEN DAECGPCLPGYYMLENRPRNIYGMVCYSCLLAPPNTKECVGATSGASANFPGTSGSSTLSPFQHAHKELSGQGHLATALIIIAMSTIFIMAIAIVLIIMFYILKTKPSAPACCTSH PGKSVEAQVSKDEEKKEAPDNVVMFSEKDEFEKLTATPAKPTKSENDASSENEQLLSRSVDSDEEPAPDKQGSPELCLSLVHLARERKSATSNKSAGIQSRKKILDVYANVCG VVEGLSPTELPFDCLEKTSRMLSSTYNSEKAVVKTWRHLAESFGLKRDEIGGMTDGMQLFDRISTAGYSIPELLTKLVQIERLDAVESLCADILEWAGVVPPASQPHAAS

图62(续)

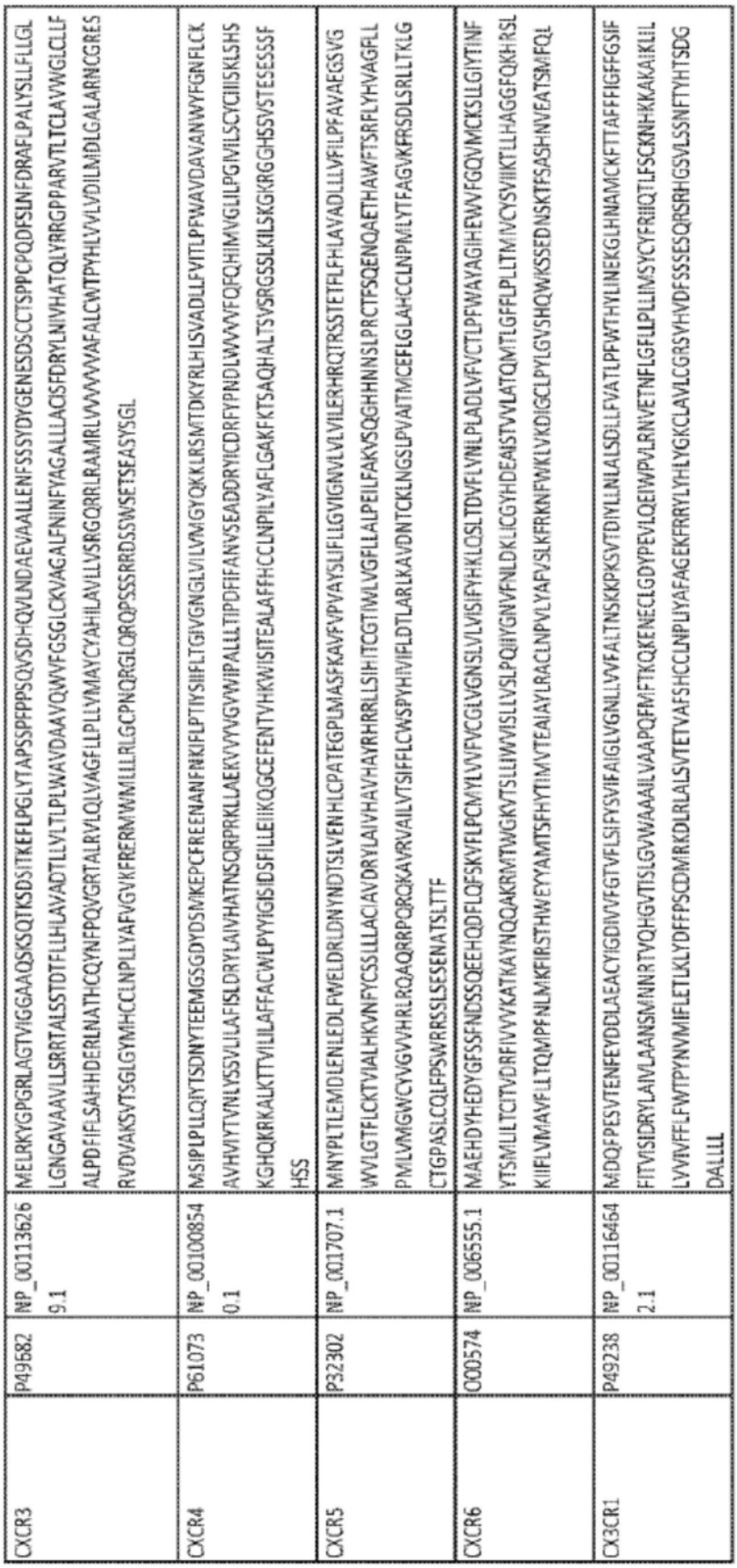
趋化因子受体	UniProt ID	RefSeq 登录	氨基酸序列
CCR1	P32246	NP_001286.1	METPNTTEDYDTTTEFDYGDATPCQKVNERAFGAQLLPPLYSLVFVIGLVGNILVVLVLVQYKRLKNMTSIYLLNLAISDLLFLFTLPFWIDYKLKDDWVFGDAMCKILSGFYYT GLYSEIFFIILLTIDRYLAIVHAVFALRARTVTFGVITSIIIWALAILASMPGLYFSKTQWEFTHHTCSLHFPHESLREWKLFQALKLNLFGLVLPLLVMIICYTGIIKILLRRPNEKKSK AVRLIFVIMIIIFFLFWTPYNLTILISVFQDFLFTHECEQSRHLDLAVQVTEVIAYTHCCVNPVIYAFVGERFRKYLRQLFHRRVAVHLVKWLPFLSVDRLERVSSTSPSTGEHELSA GF
CCR2	P41597	NP_001116513.2	MLSTSRSRFIRNTNESGEEVTTFFDYDYGAPCHKFDVKQIGAQLLPPLYSLVFIFGFVGNMLVVLILINCKKLKCLTDIYLLNLAISDLLFLITLPLWAHSAANEWVFGNAMCKLF TGLYHIGYFGGIFFIILLTIDRYLAIVHAVFALKARTVTFGVVTSVITWLVAVFASVPGIIFTKCQKEDSVYVCGPYFPRGWNNFHTIMRNILGLVLPLLIMVICYSGILKTLLRCRN EKKRHRAVRVIFTIMIVYFLFWTPYNIVILLNTFQEFFGLSNCESTSQLDQATQVTETLGMTHCCINPIIYAFVGEKFRSLFHIALGCRIAPLQKPVCGGPGVRPGKNVKVTTQG LLDGRGKGKSIGRAPEASLQDKEGA
CCR3	P51677	NP_001828.1	MTTSLDTVETFGTTSYYDDVGLLCEKADTRALMAQFVPPLYSLVFTVGLLGNVVVVMILIKYRRLRIMTNIYLLNLAISDLLFLVTLPFWIHYVRGHNWVFGHGMCKLLSGFY HTGLYSEIFFIILLTIDRYLAIVHAVFALRARTVTFGVITSIVTWGLAVLAALPEFIFYETEELFEETLCSALYPEDTVYSWRHFHTLRMTIFCLVLPLLVMAICYTGIIKTLLRCPSKKK YKAIRLIFVIMAVFFIFWTPYNVAILLSSYQSILFGNDCERSKHLDLVMLVTEVIAYSHCCMNPVIYAFVGERFRKYLRHFFHRHLLMHLGRYIPFLPSEKLERTSSVSPSTAEPELS IVF
CCR4	P51679	NP_005499.1	MNPTDIADTTLDESIYSNYYLYESIPKPCTKEGIKAFGELFLPPLYSLVFVFGLLGNSVVVLVLFKYKRLRSMTDVYLLNLAISDLLFVFSLPFWGYYAADQWVFGLGLCKMISW MYLVGFYSGIFFVMLMSIDRYLAIVHAVFSLRARTLTYGVITSLATWSVAVFASLPGFLFSTCYTERNHTYCKTKYSLNSTTWKVLSSLEINILGLVIPLGIMLFCYSMIIRTLQHCK NEKKNKAVKMIFAVVVLFLGFWTPYNIVLFLETLVELEVLQDCTFERYLDYAIQATETLAFVHCCLNPIIYFFLGEKFRKYILQLFKTCRGLFVLCQYCGLLQIYSADTPSSSYTQST MDHDLLHDAL
CCR5	P51681	NP_000570.1	MDYQVSSPIYDINYYTSEPCQKINVKQIAARLLPPLYSLVFIFGFVGNMLVILILINCKRLKSMTDIYLLNLAISDLFFLLTVPFWAHYAAAQWDFGNTMCQLLTGLYFIGFFSGIF FIILLTIDRYLAVVHAVFALKARTVTFGVVTSVITWVVAVFASLPGIIFTRSQKEGLHYTCSSHFPYSQYQFWKNFQTLKIVILGLVLPLLVMVICYSGILKTLLRCRNEKKRHRAVR LIFTIMIVYFLFWAPYNIVLLLNTFQEFFGLNNCSSNNRLDQAMQVTETLGMTHCCINPIIYAFVGEKFRNYLLVFFQKHIAKRFCKCCSIFQQEAPERASSVYTRSTGEQEISVG L
CCR6	P51684	NP_004358.2	MSGESMNFSDVFDSSEDYFVSVNTSYYSVDSEMLLCSLQEVRQFSRLFVPIAYSLICVFGLLGNILVVITFAFYKKARSMTDVYLLNMAIADILFVLTLPFWAVSHATGAWVFS NATCKLLKGIYAINFNCGMLLLTCISMDRYIAIVQATKSFRLRSRTLPRSKIICLVVWGLSVIISSSTFVFNQKYNTQGSDVCEPKYQTVSEPIRWKLLMLGLELLFGFFIPLMFMI FCYTFIVKTLVDAQNSKRHKAIRVIIAVVLVFLACQIPHNMVLLVTAANLGKMNRSCQSEKLIGYTKTVTEVLAFLHCCLNPVLYAFIGQKFRNYFLKILKDLWCVRRKYKSSGF SCAGRYSENISRQTSETADNDNASSFTM

图63



CCR7	P32248	NP_001288643.1	MYSIICFVGLLGNGLVVLTYIYFKRLKTMTDTYLLNLAVADILFLITLPFWAYSAAKSWVFGVHFCKLIFAIYKMSFFSGMLLLICISIDRYVAIVQAVSAHRHRARVLLISKLSCV GIWILATVLSIPELLYSDLQRSSSEQAMRCSLITEHVEAFITIQVAQMVIGFLVPLLAMSFCYLVIIRTLLQARNFERNKAIKVIIAVVVVFIVFQLPYNGVVLAQTVANFNITSSTC ELSKQLNIAYDVTYSLACVRCCVNPFLYAFIGVKFRNDLFKLFKDLGCLSQEQLRQWSSCRHIRRSSMSVEAETTTFSP
CCR8	P51685	NP_005192.1	MDYTLDLSVTTVTDYYYPDIFSSPCDAELIQTNGKLLLAVFYCLLFVFSLLGNSLVIILVVCKKLRSITDVYLLNLALSDLLFVFSFPFQTYYLLDQWVFGTVMCKVVSGFYYIGFY SSMFFITLMSVDRYLAVVHAVYALKVRTIRMGTTLCLAVWLTAIMATIPLLVFYQVASEDGVLQCYSFYNQQTLKWKIFTNFKMNILGLLIPFTIFMFCYIKILHQLKRCQNHN KTKAIRLVLIVVVIASLLFWVPFNVVLFLTSLHSMHILDGCSISQQLTYATHVTEIISFTHCCVNPVIYAFVGEKFKKHLSEIFQKSCSQIFNYLGRQMPRESCEKSSSCQQHSSRSSS VDYIL
CCR9	P51686	NP_001243298.1	MADDYGSESTSSMEDYVNFNFTDFYCEKNNVRQFASHFLPPLYWLVFIVGALGNSLVILVVWYCTRVKTMTDMFLLNLAIADLLFLVTLPFWAIAAADQWKFQTFMCKVV NSMYKMNFYSCVLLIMCISVDRYIAIAQAMRAHTWREKRLLYSKMVCFTWVLAAALCIPEILYSQIKEESGIAICTMVYPSDESTKLKSAVLTLKVILGFFLPFVVMACCYTIIH TLIQAKKSSKHKALKVTITVLTVFVLSQFPYNCILLVQTIDAYAMFISNCAVSTNIDICFQVTQTIAFFHSCLNPVLYVFVGERFRRDLVKTLKNLGCISQAQWVSFTRREGSLKLS SMILETTSGAISL
CCR10	P46092	NP_057686.2	MGTEATEQVSWGHYSGDEEDAYSAEPLPELCYKADVQAFSRAFQPSVSLTVAALGLAGNGLVLATHLAARRAARSPTSAHLLQLALADLLLALTLPFAAAGALQGWSLGSA TCRTISGLYSASFHAGFLFLACISADRYVAIARALPAGPRPSTPGRAHLVSVIVWLLSLLLALPALLFSQDGQREGQRRCRLIFPEGLTQTVKGASAVAQVALGFALPLGVMVAC YALLGRTLLAARGPERRRALRVVVALVAAFVVLQLPYSLALLLDTADLLAARERSCPASKRKDVALLVTSGLALARCGLNPVLYAFLGLRFRQDLRRLLRGGSCPSGPQPRRGC PRRPRLSSCSAPTETHSLSWDN
CXCR1 (IL8Ra)	P25024	NP_000625.1	MSNITDPQMWDFDDLNFTGMPPADEDYSPCMLETETLNKYVVIIAYALVFLLSLGNSLVMLVILYSRVGRSVTDVYLLNLALADLLFALTLPIWAASKVNGWIFGTFLCKVV SLLKEVNFYSGILLLACISVDRYLAIVHATRTLTQKRHLVKFVCLGCWGLSMNLSLPFFLFRQAYHPNNSSPVCYEVLGNDTAKWRMVLRILPHTFGFIVPLFVMILFCYGFTLRT LFKAHMGQKHRAMRVIFAVVLIFLLCWLPYNLVLLADTLMRTQVIQESCERRNNIGRALDATEILGFLHSCLNPIIYAFIGQNFRHGFLKILAMHGLVSKEFLARHRVTSYTSSS VNVSSNL
CXCR2 (IL8Rb)	P25025	NP_001116177.1	MEDFNMESDSFEDFWKGEDLSNYSYSSTLPPFLLDAAPCEPESLEINKYFVVIIYALVFLLSLLGNSLVMLVILYSRVGRSVTDVYLLNLALADLLFALTLPIWAASKVNGWIFGT FLCKVVSLLKEVNFYSGILLLACISVDRYLAIVHATRTLTQKRYLVKFICLSIWGLSLLLALPVLLFRRTVYSSNVSPACYEDMGNNTANWRMLLRILPQSFGFIVPLLIMLFCYGFT LRTLFKAHMGQKHRAMRVIFAVVLIFLLCWLPYNLVLLADTLMRTQVIQETCERRNHIDRALDATEILGILHSCLNPLIYAFIGQKFRHGLLKILAIHGLISKDSLPKDSRPSFVGS SSGHTSTTL

图63(续)



CXCR3	P49682	NP_001136269.1	MELRKYGPGRLAGTVIGGAAQSKSQTKSDSITKEFLPGLYTAPSSPFPPPSQVSDHQVLNDAEVAALLENFSSSYDYGENESDSCCTSPPCPQDFSLNFDRAFLPALYSLLFLLGL LGNGAVAAVLLSRRTALSSTDTFLLHLAVADTLLVLTLPLWAVDAAVQWVFGSGLCKVAGALFNINFYAGALLLACISFDRYLNIVHATQLYRRGPPARVTLTCLAVWGLCLLF ALPDFIFLSAHHDERLNATHCQYNFPQVGRTALRVLQLVAGFLLPLLVMAYCYAHILAVLLVSRGQRRLRAMRLVVVVVVAFALCWTPYHLVVLVDILMDLGALARNCGRES RVDVAKSVTSGLGYMHCCLNPLLYAFVGVKFRERMWMLLLRLGCPNQRGLQRQPSSSRRDSSWSETSEASYSGL
CXCR4	P61073	NP_001008540.1	MSIPLPLLQIYTSDNYTEEMGSGDYDSMKEPCFREENANFNKIFLPTIYSIIFLTGIVGNGLVILVMGYQKKLRSMTDKYRLHLSVADLLFVITLPFWAVDAVANWYFGNFLCK AVHVIYTVNLYSSVLILAFISLDRYLAIVHATNSQRPRKLLAEKVVYVGVWIPALLLTIPDFIFANVSEADDRYICDRFYPNDLWVVVFQFQHIMVGLILPGIVILSCYCIIISKLSHS KGHQKRKALKTTVILILAFFACWLPYYIGISIDSFILLEIIKQGCEFENTVHKWISITEALAFFHCCLNPILYAFLGAKFKTSAQHALTSVSRGSSLKILSKGKRGGHSSVSTESESSSF HSS
CXCR5	P32302	NP_001707.1	MNYPLTLEMDLENLEDLFWELDRLDNYNDTSLVENHLCPATEGPLMASFKAVFVPVAYSLIFLLGVIGNVLVILVILERHRQTRSSTETFLFHLAVADLLLVFILPFAVAEGSVG WVLGTFLCKTVIALHKVNFYCSSLLLACIAVDRYLAIVHAVHAYRHRRLLSIHITCGTIWLVGFLLALPEILFAKVSQGHHNNSLPRCTFSQENQAETHAWFTSRFLYHVAGFLL PMLVMGWCYVGVVHRLRQAQRRPQRQKAVRVAILVTSIFFLCWSPYHIVIFLDTLARLKAVDNTCKLNGSLPVAITMCEFLGLAHCCLNPMLYTFAGVKFRSDLSRLLTKLG CTGPASLCQLFPSWRRSSLSESENATSLTTF
CXCR6	O00574	NP_006555.1	MAEHDYHEDYGFSSFNDSSQEEHQDFLQFSKVFLPCMYLVVFVCGLVGNSLVLVISIFYHKLQSLTDVFLVNLPLADLVFVCTLPFWAYAGIHEWVFGQVMCKSLLGIYTINF YTSMLILTCITVDRFIVVVKATKAYNQQAKRMTWGKVTSLLIWVISLLVSLPQIIYGNVFNLDKLICGYHDEAISTVVLATQMTLGFFLPLLTMIVCYSVIIKTLLHAGGFQKHRSL KIIFLVMAVFLLTQMPFNLMKFIRSTHWEYYAMTSFHYTIMVTEAIAYLRACLNPVLYAFVSLKFRKNFWKLVKDIGCLPYLGVSHQWKSSEDNSKTFSASHNVEATSMFQL
CX3CR1	P49238	NP_001164642.1	MDQFPESVTENFEYDDLAEACYIGDIVVFGTVFLSIFYSVIFAIGLVGNLLVVFALTNSKKPKSVTDIYLLNLALSDLLFVATLPFWTHYLINEKGLHNAMCKFTTAFFFIGFFGSIF FITVISIDRYLAIVLAANSMNNRTVQHGVTISLGVWAAAILVAAPQFMFTKQKENECLGDYPEVLQEIWPVLRNVETNFLGFLLPLLIMSYCYFRIIQTLFSCKNHKKAKAIKLIL LVVIVFFLFWTPYNVMIFLETLKLYDFFPSCDMRKDLRLALSVTETVAFSHCCLNPLIYAFAGEKFRRYLYHLYGKCLAVLCGRSVHVDFSSSESQRSRHGSVLSSNFTYHTSDG DALLLL

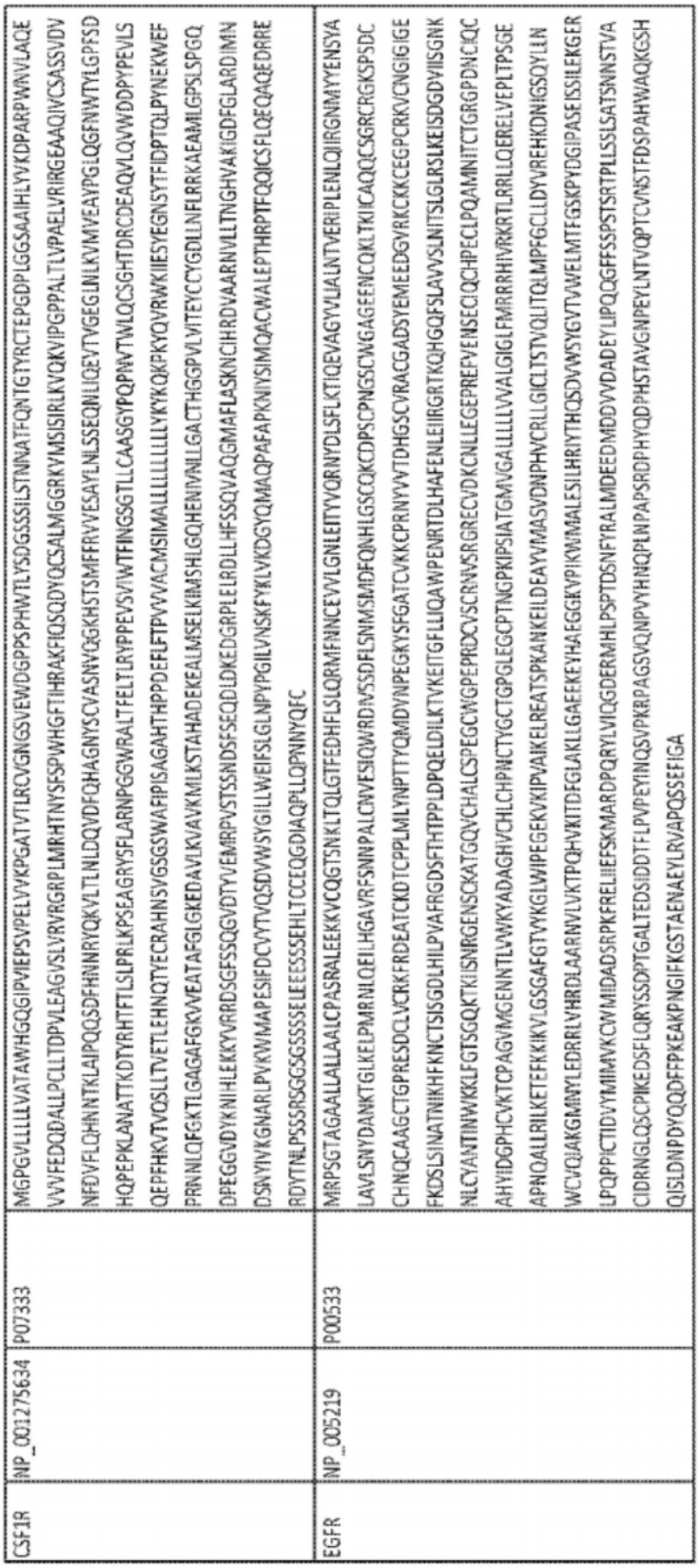
图63(续)

TGFβ受体	UniProt ID	RefSeq 登录	氨基酸序列
转化生长因子β，I型受体（TGFBR1 (ALK5)）	P36897	NP_004603.1	MEAVAVAPRPRLLLVLAAAAAAAALLPGATALQCFCHLCTKDNFTCVTDGLCFVSVTETTDKVIHNSMCIAEIDLIPRDRPFVCAPSSKTGSVTTTYCCNQDHCNKIELPTT VKSSPGLGPVELAAVIAGPVCFVCISLMLMVYICHNRTVIHHRVPNEEDPSLDRPFISEGTTLKDLIYDMTTSGSGSGLPLLVQRTIARTIVLQESIGKGRFGEVWRGKWRGEE VAVKIFSSREERSWFREAEIYQTVMLRHENILGFIAADNKDNGTWTQLWLVSDYHEHGSLFDYLNRYTVTVEGMIKLALSTASGLAHLHMEIVGTQGKPAIAHRDLKSKNIL VKKNGTCCIADLGLAVRHDSATDTIDIAPNHRVGTKRYMAPEVLDDSINMKHFESFKRADIYAMGLVFWEIARRCSIGGIHEDYQLPYYDLVPSDPSVEEMRKVVCEQKLRP NIPNRWQSCEALRVMAKIMRECWYANGAARLTALRIKKTLSQLSQQEGIKM
转化生长因子β，II型受体（TGFBR2 (MFS2)）	P37173	NP_003233.4	MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDF ILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLMEFSEHCAIILEDDRSDISST CANNINHNTELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVAVKIFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHENILQFLTAEERKTELGKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWE DLRKLGSSLARGIAHLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKNDLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSGQVGTARYMAPEVLESRMNLENVESFKQTDVYSMALVLWE MTSRCNAVGEVKDYEPPFGSKVREHPCVESMKDNVLRDRGRPEIPSFWLNHQGIQMVCETLTECWDHDPEARLTAQCVAERFSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK
转化生长因子β，III型受体 TGFBR3 (β-聚糖))	Q03167	NP_003234.2	MTSHYVIAIFALMSSCLATAGPEPGALCELSPVSASHPVQALMESFTVLSGCASRGTTGLPQEVHVLNLRTAGQGPGQLQREVTLHLNPISSVHIHHKSVVFLLNSPHPLVW HLKTERLATGVSRLFLVSEGSVVQFSSANFSLTAETEERNFPHGNEHLLNVAARKEYGAVTSFTELKIARNIYIKVGEDQVFPPKCNIGKNFLSLNYLAEYLQPKAAEGCVMSSQ PQNEEVHIIELITPNSNPYSAFQVDITIDIRPSQEDLEVVKNLILILKCKKSVNWVIKSFDVKGSLKIIAPNSIGFGKESERSMTMTKSIRDDIPSTQGNLVKWALDNGYSPITSYT MAPVANRFHLRLENNAEEMGDEEVHTIPPELRILLDPGALPALQNPPIRGGEGQNGGLPFPFPDISRRVWNEEGEDGLPRPKDPVIPSIQLFPGLREPEEVQGSVDIALSVKC DNEKMIVAVEKDSFQASGYSGMDVTLLDPTCKAKMNGTHFVLESPLNGCGTRPRWSALDGVVYYNSIMIQVPALGDSSGIWPDGYEVDLESGDNGFPGDMDEGDASLFTR PEIVVFNCSLQQVRNPSSFQEQPHGNITFNMELYNTDLFLVPSQGVFSVPENGHVYVEVSVTKAEQELGFAIQTCFISPYSNPDRMSHYTIIENICPKDESVKFYSPKRVHFPIP QADMDKKRFSFVFKPVFNTSLLFLQCELTLCTKMEKHPQKLPKCVPPDEACTSLDASIIWAMMQNKKTFTKPLAVIHHEAESKEKGPSMKEPNPISPPIFHGLDTLTVMGIAF AAFVIGALLTGALWYIYSHTGETAGRQQVPTSPPASENSSAAHSIGSTQSTPCSSSSTA

图64

蛋白质	RefSeq	UniProt	氨基酸序列
MERTK	NP_006334	Q12866	MGPAPLPLLLGLFLPALWRRAITEAREEAKPYPLFPGPFPGSLQTDHTPLLSLPHASGYQPALMFSPTQPGRPHTGNVAIPQVTSVESKPLPPLAFKHTVGHIILSEHKGVKFNCSISV PNIYQDTTISWWKDGKELLGAHHAITQFYPDDEVTAIIASFSITSVQRSDNGSYICKMKINNEEIVSDPIYIEVQGLPHFTKQPESMNVTRNTAFNLTCQAVGPPEPVNIFVWVQNSS RVNEQPEKSPSVLTVPGLTEMAVFSCEAHNDKGLTVSKGVQINIKAIPSPPTEVSIRNSTAHSILISWVPGFDGYSPFRNCSIQVKEADPLSNGSVMIFNTSALPHLYQIKQLQALANY SIGVSCMNEIGWSAVSPWILASTTEGAPSVAPLNVTVFLNESSDNVDIRWMKPPTKQQDGELVGYRISHVWQSAGISKELLEEVGQNGSRARISVQVHNATCTVRIAAVTRGGV GPFSDPVKIFIPAHGWVDYAPSSTPAPGNADPVLIIFGCFCGFILIGLILYISLAIRKRVQETKFGNAFTEEDSELVVNYIAKKSFCRRAIELTLHSLGVSEELQNKLEDVVIDRNLLILGKIL GEGEFGSVMEGNLKQEDGTSLKVAVKTMKLDNSSQREIEEFLSEAACMKDFSHPNVIRLLGVCIEMSSQGIPKPMVILPFMKYGDLHTYLLYSRLETGPKHIPLQTLLKFMVDIALG MEYLSNRNFLHRDLAARNCMLRDDMTVCVADFGLSKKIYSGDYYRQGRIAKMPVKWIAIESLADRVYTSKSDVWAFGVTMWEIATRGMTPYPGVQNHEMYDYLLHGHRLKQ PEDCLDELYEIMYSCWRTDPLDRPTFSVLRLQLEKLLESLPDVRNQADVIYVNTQLLESSEGLAQGSTLAPLDLNIDPDSIIASCTPRAAISVVTAEVHDSKPHEGRYILNGGSEEWED LTSAPSAAVTAEKNSVLPGERLVRNGVSWSHSSMLPLGSSLPDELLFADDSSEGSEVLM
LMTK3	NP_001073903	A0A0A0MQW5	MRQVLWLCNVCVTARETRHHLHLPAILDKMPAPGALILLAAVSASGCLASPAHPDGFALGRAPLAPPYAVVLISCSGLLAFIFLLLTCLCCKRGDVGFKEFENPEGEDCSGEYTPPAE ETSSSQSLPDVYILPLAEVSLPMPAPQPSHSDMTTPLGLSRQHLSYLQEKGSGWFGKVILGEIFSDYTPAQVVVKELRASAGPLEQRKFISEAQPYRSLQHPNVLQCLGLCVETLPFLLI MEFCQLGDLKRYLRAQRPPEGLSPELPPRDLRTLQRMGLEIARGLAHLHSHNYVHSDLALRNCLLTSDLTVRIGDYGLAHSNYKEDYYLTPERLWIPLRWAAPELLGELHGTFMVV DQSRESNIWSLGVTLWELFEFGAQPYRHLSDEEVLAFVVRQQHVKLARPRLKLPYADYWYDHLQSCWRPPAQRPSASDLQLQLTYLLSERPPRPPPPPPPRDGPFPWVWPPAH SAPRPGTLSSPFPLLDGFPGADPDDVLTVTESSRGLNLECLWEKARRGAGRGGGAPAWQPASAPPAPHANPSNPFYEALSTPSVLPVISARSPSVSSEYYIRLEEHGSPPEPLFPND WDPLDPGVPAPQAPSEVPQLVSETWASPLFPAPRPFPAQSSASGSFLSGWDPEGRGAGETLAGDPAEVLGERGTAPWVEEEEEEEGSSPGEDSSSLGGGPSRRGPLPCP LCSREGACSCLPLERGDAVAGWGGHPALGCPHPPEDDSSLRAERGSLADLPMAPPASAPPEFLDPLMGAAAPQYPGRGPPPAPPPPPPPRAPADPAASPDPPSAVASPGSGLS SPGPKPGDSGYETETPFSPEGAFPGGGAAEEEGVPRPRAPPEPPDPGPLPLPGPREKPTFVVQVSTEQLLMSLREDVTRNLLGEKGATARETGPRKAGRGPGNREK VPGLNRDPTVLGNGKQAPSLSLPVNGVTVLENGDQRAPGIEEKAAENGALGSPEFEEKVLENGELTPPRREEKALENGELRSPEAGEKVLVNGGLTPPKSEDKVSENGGLRFPRNT ERPPETGPWRAPGPWEKTPESWGPAPTIGEPAPETSLERAPAPSAVVSSRNGGETAPGPLGPAPKNGTLEPGTERRAPETGGAPRAPGAGRLDLGSGGRAPVGTGTAPGGGPG SGVDAKAGWVDWTRPQPPPPPLPPPPEAQPRRLEPAPPRARPEVAPEGEPGAPDSRAGGDTALSGDGDPPKPERKGPEMPRLFLDLGPPQGNSEQIKARLSRLSLALPPLTLTPF PGPGPRRPPWEGADAGAAGGEAGGAPGPAEEDGEDEDEEDEEEDEEAAAPGAAAGPRGPGRARAAPVPVVVSSADADAARPLRGLLKSPRGADEPEDSELERKRKMVSFH GDVTVYLFDQETPTNELSVQAPPEGDTDPSTPPAPPTPPHPATPGDGFPSNDSGFGGSFEWAEDFPLLPPPGFPLCFSRFSVSPALETPGPPARAPDARPAGPVEN

图65

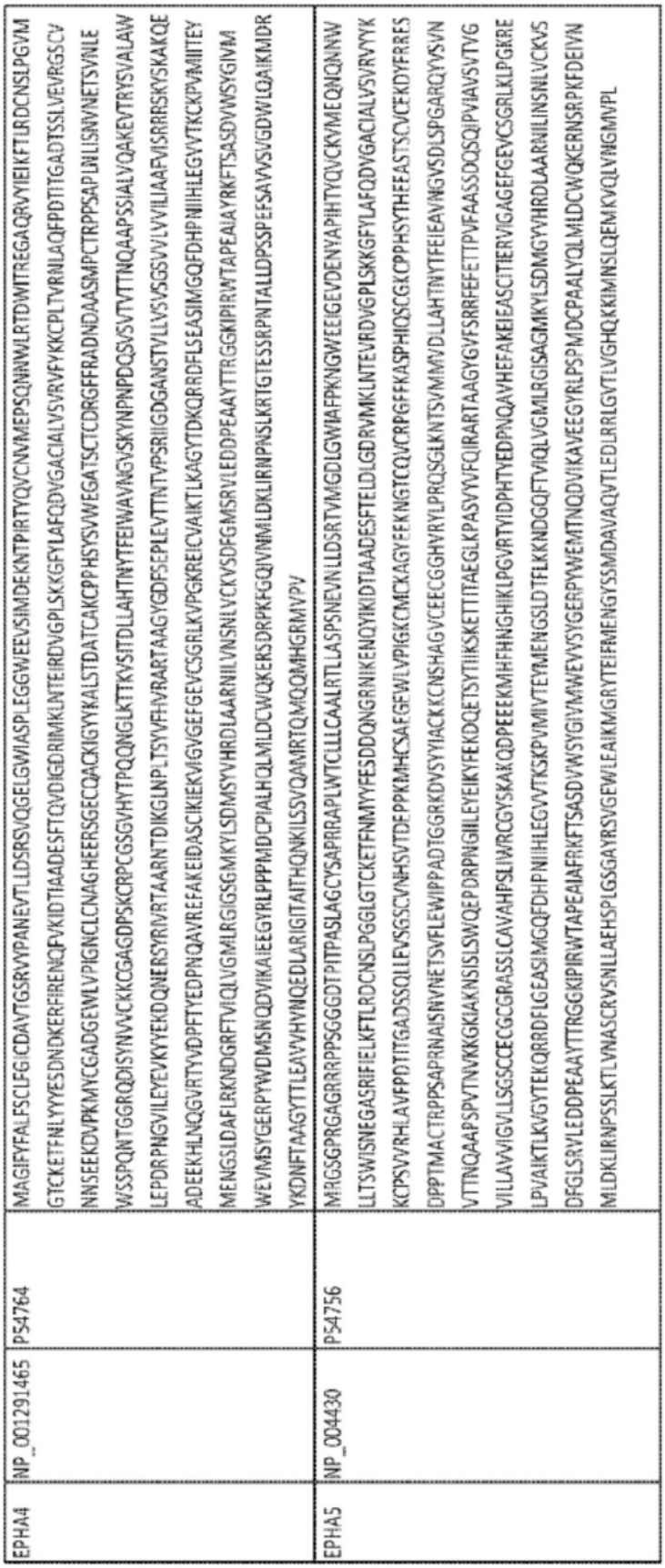


CSF1R	NP_001275634	P07333	MGPGVLLLLVATAWHGQGIPVIEPSVPELVVKPGATVTLRCVGNGSVEWDGPPSPHWTLYSDGSSILSTNNATFQNTGTYRCTEPGDPLGGSAAIHLYVKDPARPWNVLAQE VVVFEDQDALLPCLLTDPVLEAGVSLVRVRGRPLMRHTNYSFSPWHGFTIHRAKFIQSQDYQCSALMGGRKVMSISIRLKVQKVIPGPPALTLVPAELVRIRGEAAQIVCSASSVDV NFDVFLQHNNTKLAIPQQSDFHNNRYQKVLTLNLDQVDFQHAGNYSCVASNVQGKHSTSMFFRVVESAYLNLSSEQNLIQEVTVGEGLNLKVMVEAYPGLQGFNWTYLGPFSD HQPEPKLANATTKDTYRHTFTLSLPRLKPSEAGRYSFLARNPGGWRALTFELTLRYPPEVSVIWTFINGSGTLLCAASGYPQPNVTWLQCSGHTDRCDEAQVLQVWDDPYPEVLS QEPFHKVTVQSLLTVETLEHNQTYECRAHNSVGSGSWAFIPISAGAHTHPPDEFLFTPVVVACMSIMALLLLLLLLYKYKQKPKYQVRWKIIESYEGNSYTFIDPTQLPYNEKWEF PRNNLQFGKTLGAGAFGKVVEATAFGLGKEDAVLKVAVKMLKSTAHADEKEALMSELKIMSHLGQHENIVNLLGACTHGGPVLVITEYCCYGDLLNFLRRKAEAMLGPSLSPGQ DPEGGVDYKNIHLEKKYVRRDSGFSSQGVDTYVEMRPVSTSSNDSFSEQDLDKEDGRPLELRDLLHFSSQVAQGMAFLASKNCIHRDVAARNVLLTNGHVAKIGDFGLARDIMN DSNYIVKGNARLPVKWMAPESIFDCVYTVQSDVWSYGILLWEIFSLGLNPYPGILVNSKFYKLVKDGYQMAQPAFAPKNIYSIMQACWALEPTHRPTFQQICSFLQEQAQEDRRE RDYTNLPSSSRSGGSGSSSSELEEESSSEHLTCCEQGDIAQPLLQPNNYQFC
EGFR	NP_005219	P00533	MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKVCQGTSNKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNNCEVVLGNLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIPLENLQIIRGNMYYENSYA LAVLSNYDANKTGLKELPMRNLQEILHGAVRFSNNPALCNVESIQWRDIVSSDFLSNMSMDFQNHLGSCQKCDPSCPNGSCWGAGEENCQKLTKIICAQQCSGRCRGKSPSDC CHNQCAAGCTGPRESDCLVCRKFRDEATCKDTCPPLMLYNPTTYQMDVNPEGKYSFGATCVKKCPRNYVVTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPCRKVCNGIGIGE FKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNK NLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQC AHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFMRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGE APNQALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGSQYLLN WCVQIAKGMNYLEDRRLVHRDLAARNVLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAEEKEYHAEGGKVPIKWMALESILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGER LPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDADSRPKFRELIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDSNFYRALMDEEDMDDVVDADEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVA CIDRNGLQSCPIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNSTFDSPAHWAQKGSH QISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA

图65(续)

EPHA2	NP_004422	P29317	MELQAARACFALLWGCALAAAAAAQGKEVVLLDFAAAGGELGWLTHPYGKGWDLMQNIMNDMPIYMYSVCNVMSGDQDNWLRTNWVYRGEAERIFIELKFTVRDCNSFP GGASSCKETFNLYYAESDLDYGTNFQKRLFTKIDTIAPDEITVSSDFEARHVKLNVEERSVGPLTRKGFYLAFQDIGACVALLSVRVYYKKCPELLQGLAHFPETIAGSDAPSLATVAGT CVEHAVVPPGGEEPRMHCAVDGEWLVPIGQCLCQAGYEKVEDACQACSPGFFKFEASESPCLECPEHTLPSPEGATSCECEEGFFRAPQDPASMPCTRPPSAPHYLTAVGMGA KVELRWTPPQDSGGREDIVYSVTCEQCWPESGECGPCEASVRYSEPPHGLTRTSVTVSDLEPHMNYTFTVEARNGVSGLVTSRSFRTASVSINQTEPPKVRLEGRSTTSLSVSWSIP PPQQSRVWKYEVTYRKKGDSNSYNVRRTEGFSVTLDDLAPDTTYLVQVQALTQEGQGAGSKVHEFQTLSPEGSGNLAVIGGVAVGVVLLVLAGVGFFIHRRRKNQRARQSPED VYFSKSEQLKPLKTYVDPHTYEDPNQAVLKFTTEIHPSCVTRQKVIGAGEFGEVYKGMLKTSSGKKEVPVAIKTLKAGYTEKQRVDFLGEAGIMGQFSHHNIIRLEGVISKYKPMMII TEYMENGALDKFLREKDGEFSVLQLVGMLRGIAAGMKYLANMNYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGLSRVLEDDPEATYTTSGGKIPIRWTAPEAISYRKFTSASDVWSFGIV MWEVMTYGERPYWELSNHEVMKAINDGFRLPTPMDCPSAIYQLMMQCWQQERARRPKFADIVSILDKLIRAPDSLKTLADFDPRVSIRLPSTSGSEGVPFRTVSEWLESIKMQQ YTEHFMAAGYTAIEKVVQMTNDDIKRIGVRLPGHQKRIAYSLLGLKDQVNTVGIPI
EPHA1	NP_005223	P21709	MERRWPLGLGLVLLCAPLPPGARAKEVTLMDTSKAQGELGWLLDPPKDGWSEQQQLNGTPLYMYQDCPMQGRRDTDHWLRSNWIYRGEEASRVHVELQFTVRDCKSFPG GAGPLGCKETFNLLYMESDQDVGIQLRRPLFQKVTTVAADQSFTIRDLVSGSVKLNVERCSLGRLTRRGLYLAFHNPGACVALVSVRVFYQRCPETLNGLAQFPDTLPGPAGLVEV AGTCLPHARASPRPSGAPRMHCSPDGEWLVPVGRCHCEPGYEEGGSGEACVACPSGSYRMDMDTPHCLTCPQQSTAESEGATICTCESGHYRAPGEGPQVACTGPPSAPRNL SFSASGTQLSLRWEPPADTGGRQDVRYSVRCSQCQGTAQDGGPCQPCGVGVHFSPGARGLTTPAVHVNGLEPYANYTFNVEAQNGVSGLGSSGHASTSVSISMGHAESLSGLS LRLVKKEPRQLELTWAGSRPRSPGANLTYELHVLNQDEERYQMVLEPRVLLTELQPDTTYIVRVRMLTPLGPGPFSPDHEFRTSPPVSRGLTGGEIVAVIFGLLLGAALLIGILVFRSR RAQRQRQQRQRDRATDVDREDKLWLKPYVDLQAYEDPAQGALDFTRELDPAWIMVDTVIGEGEFGEVYRGTLRLPSQDCKTVAIKTLKDTSPGGQWWNFLREATIMGQFSH PHILHLEGVVTKRKPIMIITEFMENGALDAFLRERFDQLVPGQLVAMLQGIASGMNYLSNHNYVHRDLAARNILVNQNLCCKVSDFGLTRLLDDFDGTYETQGGKIPIRWTAPEAI AHRIFTTASDVWSFGIVMWEVLSFGDKPYGEMSNQEVMKSIEDGYRLPPPVDCPAPLYELMKNCWAYDRARRPHFQKLQAHLEQLLANPHSLRTIANFDPRMTLRLPSLSGSD GIPYRTVSEWLESIRMKRYILHFHSAGLDTMECVLELTAEDLTQMGITLPGHQKRILCSIQGFKD
EPHA3	NP_005224	P29320	MDCQLSILLLLSCSVLDSFGELIPQPSNEVNLLDSKTIQGELGWISYPSHGWEEISGVDEHYTPIRTYQVCNVMDHSQNNWLRTNWVPRNSAQKIYVELKFTLRDCNSIPLVLGTCK ETFNLYYMESDDDHGVKFREHQFTKIDTIAADESFTQMDLGDRILKLNTEIREVGPVNKKGFYLAFQDVGACVALVSVRVYFKKCPFTVKNLAMFPDTVPMDSQSLVEVRGSCVN NSKEEDPPRMYCSTEGEWLVPIGKCSCNAGYEERGFMCQACRPGFYKALDGNMKCAKCPPHSSTQEDGSMNCRCENNYFRADKDPPSMACTRPPSSPRNVISNINETSVILDW SWPLDTGGRKDVTFNIICKKCGWNHKQCEPCSPNVRFLPRQFGLTNTTVTVTDLLAHTNYTFEIDAVNGVSELSSPPRQFAAVSITTNQAAPSPVLTIKKDRTSRNSISLSWQEPEHP NGIILDYEVKYYEKQEQETSYTILRARGTNVTISSLKPDTIYVFQIRARTAAGYGTNSRKFEFETSPDSFSISGESSQVVMIAISAAVAIILLTVVTYVLIGRFCGYKSKHGADEKRLHFGNG HLKLPGLRTYVDPHTYEDPTQAVHEFAKELDATNISIDKVVGAGEFGEVCSGRLKLPSKKEISVAIKTLKVGYTEKQRRDFLGEASIMGQFDHPNIIRLEGVVTKSKPVMIVTEYMEN GSLDSFLRKHDAQFTVIQLVGMLRGIASGMKYLSDMGYVHRDLAARNILINSNLVCKVSDFGLSRVLEDDPEAAYTTRGGKIPIRWTSPEAIAYRKFTSASDVWSYGIVLWEVMSY GERPYWEMSNQDVIKAVDEGYRLPPPMDCPAALYQLMLDCWQKDRNNRPKFEQIVSILDKLIRNPGSLKIITSAAARPSNLLLDQSNVDITTFRTTGDWLNGVWTAHCKEIFTGV EYSSCDTIAKISTDDMKKVGVTVVGPQKKIISSIKALETQSKNGPVPV

图65(续)



EPHA4	NP_001291465	P54764	MAGIFYFALFSCLFGICDAVTGSRVYPANEVTLLDSRSVQGELGWIASPLEGGWEEVSIMDEKNTPIRTYQVCNVMEPSQNNWLRTDWITREGAQRVYIEIKFTLRDCNSLPGVM GTCKETFNLYYYESDNDKERFIRENQFVKIDTIAADESFTQVDIGDRIMKLNTEIRDVGPLSKKGFYLAFQDVGACIALVSVRVFYKKCPLTVRNLAQFPDTITGADTSSLVEVRGSCV NNSEEKDVPKMYCGADGEWLVPIGNCLCNAGHEERSGECQACKIGYYKALSTDATCAKCPPHSYSVWEGATSCTCDRGFFRADNDAASMPCTRPPSAPLNLISNVNETSVNLE WSSPQNTGGRQDISYNVVCKKCGAGDPSKCRPCGSGVHYTPQQNGLKTTKVSITDLLAHTNYTFEIWAVNGVSKYNPNPDQSVSVTVTTNQAAPSSIALVQAKEVTRYSVALAW LEPDRPNGVILEYEVKYYEKDQNERSYRIVRTAARNTDIKGLNPLTSYVFHVRARTAAGYGDFSEPLEVTTNTVPSRIIGDGANSTVLLVSVSGSVVLVVILIAAFVISRRRSKYSKAKQE ADEEKHLNQGVRTYVDPFTYEDPNQAVREFAKEIDASCIKIEKVIGVGEFGEVCSGRLKVPGKREICVAIKTLKAGYTDKQRRDFLSEASIMGQFDHPNIIHLEGVVTKCKPVMIITEY MENGSLDAFLRKNDGRFTVIQLVGMLRGIGSGMKYLSDMSYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGMSRVLEDDPEAAYTTRGGKIPIRWTAPEAIAYRKFTSASDVWSYGIVM WEVMSYGERPYWDMSNQDVIKAIEEGYRLPPPMDCPIALHQLMLDCWQKERSDRPKFGQIVNMLDKLIRNPNSLKRTGTESSRPNTALLDPSSPEFSAVVSVGDWLQAIKMDR YKDNFTAAGYTTLEAVVHVNQEDLARIGITAITHQNKILSSVQAMRTQMQQMHGRMVPV
EPHA5	NP_004430	P54756	MRGSGPRGAGRRRPPSGGGDTPITPASLAGCYSAPRRAPLWTCLLLCAALRTLASPSNEVNLLDSRTVMGDLGWIAFPKNGWEEIGEVDENYAPIHTYQVCKVMEQNQNNW LLTSWISNEGASRIFIELKFTLRDCNSLPGGLGTCKETFNMYYFESDDQNGRNIKENQYVKIDTIAADESFTELDLGDRVMKLNTEVRDVGPLSKKGFYLAFQDVGACIALVSVRVYYK KCPSVVRHLAVFPDTITGADSSQLLEVSGSCVNHSVTDEPPKMHCSAEGEWLVPIGKCMCKAGYEEKNGTCQVCRPGFFKASPHIQSCGKCPPHSYTHEEASTSCVCEKDYFRRES DPPTMACTRPPSAPRNAISNVNETSVFLEWIPPADTGGRKDVSYYIACKKCNSHAGVCEECGGHVRYLPRQSGLKNTSVMMVDLLAHTNYTFEIEAVNGVSDLSPGARQYVSVN VTTNQAAPSPVTNVKKGKIAKNSISLSWQEPDRPNGIILEYEIKYFEKDQETSYTIIKSKETTITAEGLKPASVYVFQIRARTAAGYGVFSRRFEFETTPVFAASSDQSQIPVIAVSVTVG VILLAVIGVLLSGSCCECGCGRASSLCAVAHPSLIWRCGYSKAKQDPEEEKMHFHNGHIKLPGVRTYIDPHTYEDPNQAVHEFAKEIEASCITIERVIGAGEFGEVCSGRLKLPGKRE LPVAIKTLKVGYTEKQRRDFLGEASIMGQFDHPNIIHLEGVVTKSKPVMIVTEYMENGSLDTFLKKNDGQFTVIQLVGMLRGISAGMKYLSDMGYVHRDLAARNILINSNLVCKVS DFGLSRVLEDDPEAAYTTRGGKIPIRWTAPEAIAFRKFTSASDVWSYGIVMWEVVSYGERPYWEMTNQDVIKAVEEGYRLPSPMDCPAALYQLMLDCWQKERNSRPKFDEIVN MLDKLIRNPSSLKTLVNASCRVSNLLAEHSPLGSGAYRSVGEWLEAIKMGRYTEIFMENGYSSMDAVAQVTLEDLRRLGVTLVGHQKKIMNSLQEMKVQLVNHGMVPL

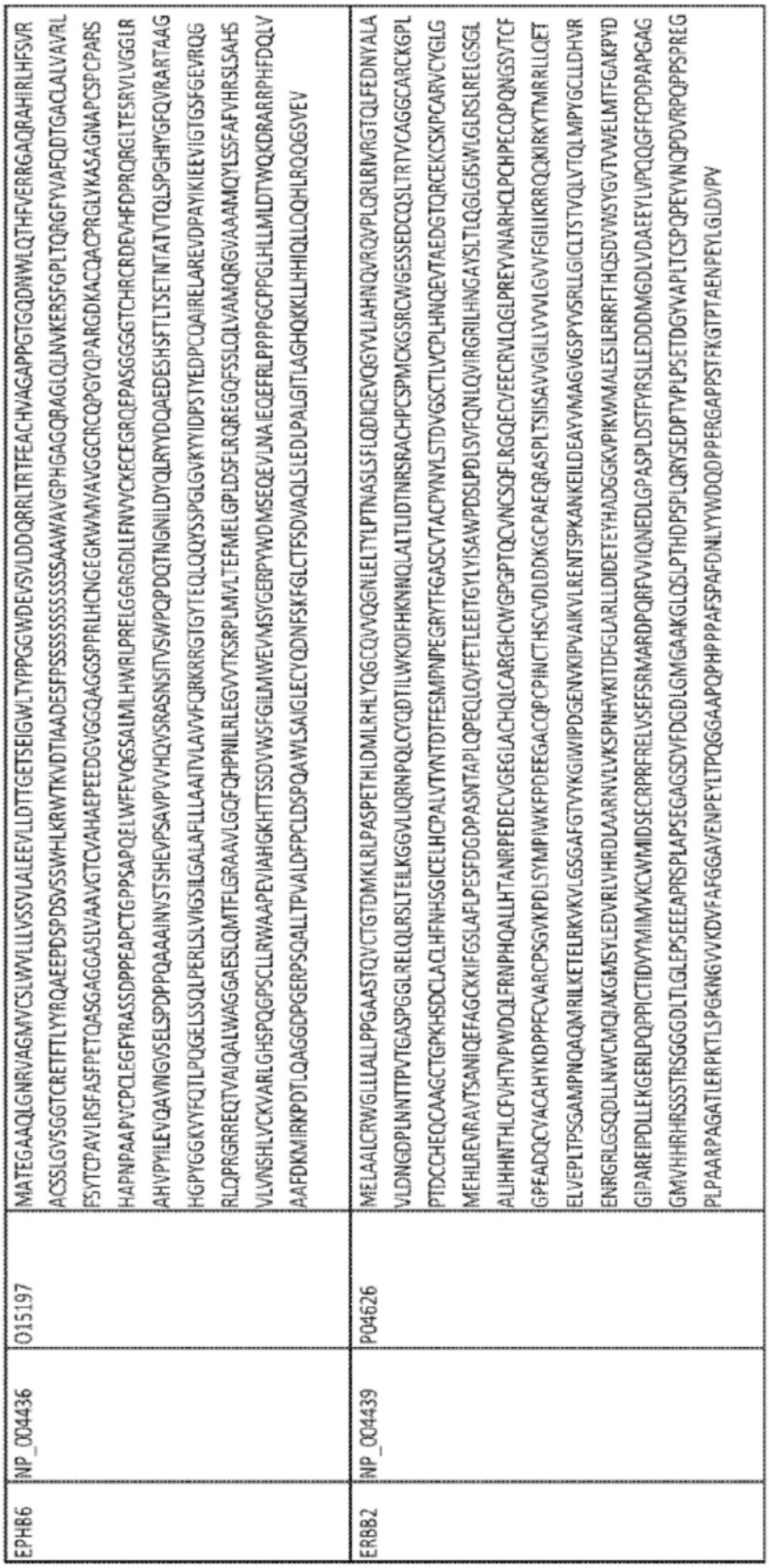
图65(续)

EPHA7	NP_004431	Q15375	MVFQTRYPSWIILCVIWLRFAHTGEAQAAKEVLLDSKAQQTELEWISSPPNGWEEISGLDENYTPIRTYQVCQVMEPNQNNWLRTNWISKGNAQRIFVELKFTLRDCNSLPGV LGTCKETFNLYYYETDYDTGRNIRENLYVKIDTIAADESFTQGDLGERKMKLNTEVREIGPLSKKGFYLAFQDVGACIALVSVKVYYKKCWSIIENLAIFPDTVTGSEFSSLVEVRGTCV SSAEEEAENAPRMHCSAEGEWLVPIGKCICKAGYQQKGDTCEPCGRGFYKSSSQDLQCSRCPTHSFSDKEGSSRCECEDGYYRAPSDPPYVACTRPPSAPQNLIFNINQTTVSLEW SPPADNGGRNDVTYRILCKRCSWEQGECVPCGSNGYMPQQTGLEDNYVTVMDLLAHANYTFEVEAVNGVSDLSRSQRLFAAVSITTGQAAPSQVSGVMKERVLQRSVELSW QEPEHPNGVITEYEIKYYEKDQRERTYSTVKTKSTSASINNLKPGTVYVFQIRAFTAAGYGNYSPRLDVATLEEATGKMFEATAVSSEQNPVIIIAVVAVAGTIILVFMVFGFIIGRRHC GYSKADQEGDEELYFHFKFPGTKTYIDPETYEDPNRAVHQFAKELDASCIKIERVIGAGEFGEVCSGRLKLPGKRDVAVAIKTLKVGYTEKQRRDFLCEASIMGQFDHPNVVHLEGV VTRGKPVMIVIEFMENGALDAFLRKHDGQFTVIQLVGMLRGIAAGMRYLADMGYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGLSRVIEDDPEAVYTTTGGKIPVRWTAPEAIQYRKFTS ASDVWSYGIVMWEVMSYGERPYWDMSNQDVIKAIEEGYRLPAPMDCPAGLHQLMLDCWQKERAERPKFEQIVGILDKMIRNPNSLKTPLGTCSRPSPLLDQNTPDFTTFCSV
EPHA8	NP_065387	P29322	MAPARGRLPPALWVVTAAAAAATCVSAARGEVNLLDTSTIHGDWGWLTYPAHGWDSINEVDESFQPIHTYQVCNVMSPNQNNWLRTSWVPRDGARRVYAEIKFTLRDCNS MPGVLGTCKETFNLYYLESDRDLGASTQESQFLKIDTIAADESFTGADLGVRRLKLNTEVRSVGPLSKRGFYLAFQDIGACLAILSLRVYYKKCPAMVRNLAAFSEAVTGADSSSLVEV RGQCVRHSEERDTPKMYCSAEGEWLVPIGKCVCSAGYEERRDACVACELGFYKSAPGDQLCARCPPHSHSAAPAAQACHCDLSYYRAALDPPSSACTRPPSAPVNLISSVNGTSV TLEWAPPLDPGGRSDITYNAVCRRCPWALSRCEACGSGTRFVPQQTSLVQASLLVANLLAHMNYSFWIEAVNGVSDLSPEPRRAAVVNITTNQAAPSQVVVIRQERAGQTSVSL LWQEPEQPNGIILEYEIKYYEKDKEMQSYSTLKAVTTRATVSGLKPGTRYVFQVRARTSAGCGRFSQAMEVETGKPRPRYDTRTIVWIFCLTLITGLVVLLLLLICKKRHCGYSKAFQDS DEEKMHYQNGQAPPPVFLPLHHPPGKLPEPQFYAEPHTYEEPGRAGRSFTREIEASRIHIEKIIGSGDSGEVCYGRLRVPGQRDVPVAIKALKAGYTERQRRDFLSEASIMGQFDHP NIIRLEGVVTRGRLAMIVTEYMENGSLDTFLRTHDGQFTIMQLVGMLRGVGAGMRYLSDLGYVHRDLAARNVLVDSNLVCKVSDFGLSRVLEDDPDAAYTTTGGKIPIRWTAPE AIAFRTFSSASDVWSFGVVMWEVLAYGERPYWNMTNRDVISSVEEGYRLPAPMGCPHALHQLMLDCWHKDRAQRPRFSQIVSVLDALIRSPESLRATATVSRCPPPAFVRSCFD LRGGSGGGGGLTVGDWLDSIRMGRYRDHFAAGGYSSLGMVLRMNAQDVRALGITLMGHQKKILGSIQTMRAQLTSTQGPRRHL
EPHB1	NP_004432	P54762	MALDYLLLLLLASAVAAMEETLMDTRTATAELGWTANPASGWEEVSGYDENLNTPLRYQVCNVFEPNQNNWLLTTFINRRGAHRIYTEMRFTVRDCSSLPNVPGSCKETFNLYYY ETDSVIATKKSAFWSEAPYLKVDTIAADESFSQVDFGGRLMKVNTEVRSFGPLTRNGFYLAFQDYGACMSLLSVRVFFKKCPSIVQNFAVFPETMTGAESTSLVIARGTCIPNAEEV DVPIKLYCNGDGEWMVPIGRCTCKPGYEPENSVACKACPAGTFKASQEAEGCSHCPSNSRSPAEASPICTCRTGYYRADFDPPEVACTSVPSGPRNVISVNETSIILEWHPPRETG GRDDVTYNIICKKCRADRRSCSRCDDNVEFVPRQLGLTECRVSSLLWAHTPYTFDIQAINGVSSKSPFPPQHVSVNITTNQAAPSTVPIMHQVSATMRSITLSWPQPEQPNGIILD YEIRYYEKEHNEFNSSMARSQTNTARIDGLRPGMVYVVQVRARTVAGYGKFSGKMCFQTLTDDDYKSELREQLPLIAGSAAAGVVFVVSLVAISVVCSRKRAYSKEAVYSDKLQHYS TGRGSPGMKIYIDPFTYEDPNEAVREFAKEIDVSFVKIEEVIGAGEFGEVYKGRLKLPGKREIYVAIKTLKAGYSEKQRRDFLSEASIMGQFDHPNIIRLEGVVTKSRPVMIITEFMENG ALDSFLRQNDGQFTVIQLVGMLRGIAAGMKYLAEMNYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGLSRYLQDDTSDPTYTSSLGGKIPVRWTAPEAIAYRKFTSASDVWSYGIVMWEV MSFGERPYWDMSNQDVINAIEQDYRLPPPMDCPAALHQLMLDCWQKDRNSRPRFAEIVNTLDKMIRNPASLKTVATITAVPSQPLLDRSIPDFTAFTTVDDWLSAIKMVQYRD SFLTAGFTSLQLVTQMTSEDLLRIGITLAGHQKKILNSIHSMRVQLSQSPTAMA

图65(续)

EPHB2	NP_001296122	P29323	MALRRLGAALLLLPLLAAVEETLMDSTTATAELGWMVHPPSGWEEVSGYDENMNTIRTYQVCNVFESSQNNWLRTKFIRRRGAHRIHVEMKFSVRDCSSIPSVPGSCKETFNLYY YEADFDSATKTFPNWMENPWVKVDTIAADESFSQVDLGGRVMKINTEVRSFGPVSRSGFYLAFQDYGGCMSLIAVRVFYRKCPRIIQNGAIFQETLSGAESTSLVAARGSCIANAE EVDVPIKLYCNGDGEWLVPIGRCMCKAGFEAVENGTVCRGCPSGTFKANQGDEACTHCPINSRTTSEGATNCVCRNGYYRADLDPLDMPCTTIPSAPQAVISSVNETSLMLEWT PPRDSGGREDLVYNIICKSCGSGRGACTRCGDNVQYAPRQLGLTEPRIYSDLLAHTQYTFEIQAVNGVTDQSPFSPQFASVNITTNQAAPSAVSIMHQVSRTVDSITLSWSQPDQ PNGVILDYELQYYEKELSEYNATAIKSPTNTVTVQGLKAGAIYVFQVRARTVAGYGRYSGKMYFQTMTEAEYQTSIQEKLPLIIGSSAAGLVFLIAVVVIAIVCNRRGFERADSEYTDK LQHYTSGHMTPGMKIYIDPFTYEDPNEAVREFAKEIDISCVKIEQVIGAGEFGEVCSGHLKLPGKREIFVAIKTLKSGYTEKQRRDFLSEASIMGQFDHPNVIHLEGVVTKSTPVMIITE FMENGSLDSFLRQNDGQFTVIQLVGMLRGIAAGMKYLADMNYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGLSRFLEDDTSDPTYTSALGGKIPIRWTAPEAIQYRKFTSASDVWSYGIV MWEVMSYGERPYWDMTNQDVINAIEQDYRLPPPMDCPSALHQLMLDCWQKDRNHRPKFGQIVNTLDKMIRNPNSLKAMAPLSSGINLPLDRTIPDYTSFNTVDEWLEAIK MGQYKESFANAGFTSFDVVSQMMMEDILRVGVTLAGHQKKIINSIQVMRAQMNQIQSVEGQPLARRPRATGRTKRCQPRDVTKKTCNSNDGKKKGMGKKKTDPGRGREIQ GIFFKEDSHKESNDCSCGG
EPHB3	NP_004434	P54753	MARARPPPPSPPPGLLPLLPLLLLPLLLPAGCRALEETLMDTKWVTSELAWTSHPESGWEEVSGYDEAMNPIRTYQVCNVRESSQNNWLRTGFIWRRDVQRVYVELKFTVRD CNSIPNIPGSCKETFNLFYYEADSDVASASSPFWMENPYVKVDTIAPDESFSRLDAGRVNTKVRSFGPLSKAGFYLAFQDQGACMSLISVRAFYKKCASTTAGFALFPETLTGAEPTS LVIAPGTCIPNAVEVSVPLKLYCNGDGEWMVPVGACTCATGHEPAAKESQCRPCPPGSYKAKQGEGPCLPCPPNSRTTSPAASICTCHNNFYRADSDSADSACTTVPSPPRGVIS NVNETSLILEWSEPRDLGGRDDLLYNVICKKCHGAGGASACSRCDDNVEFVPRQLGLTERRVHISHLLAHTRYTFEVQAVNGVSGKSPLPPRYAAVNITTNQAAPSEVPTLRLHSSS GSSLTLSWAPPERPNGVILDYEMKYFEKSEGIASTVTSQMNSVQLDGLRPDARYVVQVRARTVAGYGQYSRPAEFETTSERGSGAQQLQEQLPLIVGSATAGLVFVVAVVVIAIVC LRKQRHGSDSEYTEKLQQYIAPGMKVYIDPFTYEDPNEAVREFAKEIDVSCVKIEEVIGAGEFGEVCRGRLKQPGRREVFVAIKTLKVGYTERQRRDFLSEASIMGQFDHPNIIRLEG VVTKSRPVMILTEFMENCALDSFLRLNDGQFTVIQLVGMLRGIAAGMKYLSEMNYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGLSRFLEDDPSDPTYTSSLGGKIPIRWTAPEAIAYRKFT SASDVWSYGIVMWEVMSYGERPYWDMSNQDVINAVEQDYRLPPPMDCPTALHQLMLDCWVRDRNLRPKFSQIVNTLDKLIRNAASLKVIASAQSGMSQPLLDRTVPDYTTFT TVGDWLDAIKMGRYKESFVSAGFASFDLVAQMTAEDLLRIGVTLAGHQKKILSSIQDMRLQMNQTLPVQV
EPHB4	NP_004435	P54760	MELRVLLCWASLAAALEETLNTKLETADLKWVTFPQVDGQWEELSGLDEEQHSVRTYEVCDVQRAPGQAHWLRTGWVPRRGAVHVYATLRFTMLECLSLPRAGRSCKETFTV FYYESDADTATALTPAWMENPYIKVDTVAAEHLTRKRPGAEATGKVNVKTLRLGPLSKAGFYLAFQDQGACMALLSLHLFYKKCAQLTVNLTRFPETVPRELVVPVAGSCVVDAV PAPGPSPSLYCREDGQWAEQPVTGCSCAPGFEAAEGNTKCRACAQGTFKPLSGEGSCQPCPANSHSNTIGSAVCQCRVGYFRARTDPRGAPCTTPPSAPRSVVSRLNGSSLHLE WSAPLESGGREDLTYALRCRECRPGGSCAPCGGDLTFDPGPRDLVEPWVVVRGLRPDFTYTFEVTALNGVSSLATGPVPFEPVNVTTDREVPPAVSDIRVTRSSPSSLSLAWAVPR APSGAVLDYEVKYHEKGAEGPSSVRFLKTSENRAELRGLKRGASYLVQVRARSEAGYGPFGQEHHSQTQLDESEGWREQLALIAGTAVVGVVLVLVVVVAVICLRKQSNGREAE YSDKHGQYLIGHGTKVYIDPFTYEDPNEAVREFAKEIDVSYVKIEEVIGAGEFGEVCRGRLKAPGKKESCVAIKTLKGGYTERQRREFLSEASIMGQFEHPNIIRLEGVVTNSMPVMIL TEFMENGALDSFLRLNDGQFTVIQLVGMLRGIASGMRYLAEMSYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGLSRFLEENSSDPTYTSSLGGKIPIRWTAPEAIAFRKFTSASDAWSYGIV MWEVMSFGERPYWDMSNQDVINAIEQDYRLPPPPDCPTSLHQLMLDCWQKDRNARPRFPQVVSALDKMIRNPASLKIVARENGGASHPLLDQRQPHYSAFGSVGEWLRAIK MGRYEESFAAAGFGSFELVSQISAEDLLRIGVTLAGHQKKILASVQHMKSQAKPGTPGGTGGPAPQY

图65(续)


EPHB6
NP_004436
O15197
MATEGAAQLGNRVAGMVCSLWVLLLVSSVLALEEVLLDTTGETSEIGWLTYPPGGWDEVSVLDDQRRLTRTFEACHVAGAPPGTGQDNWLQTHFVERRGAQRAHIRLHFSVR
ACSSLGVSGGTCRETFTLYYRQAEEPDSPDSVSSWHLKRWTKVDTIAADESFPSSS

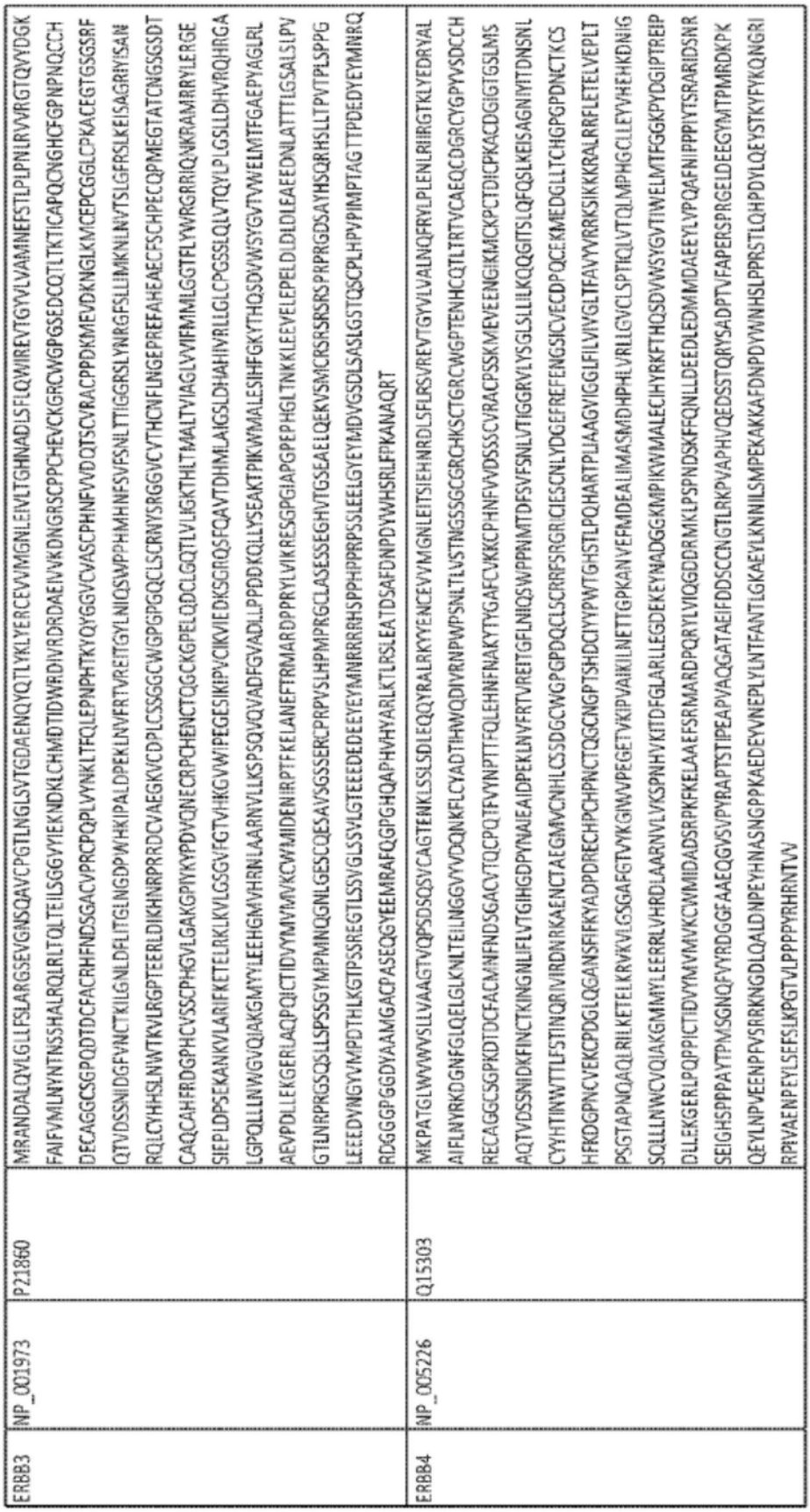

ERBB3
NP_001973
P21860
MRANDALQVLGLLFSLARGSEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQYQTLYKLYERCEVVMGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEFSTLPLPNLRVVRGTQVYDGK
FAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDKLCHMDTIDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSCPPCHEVCKGRCWGPGSEDCQTLTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCH
DECAGGCSGPQDTDCFACRHFNDSGACVPRCPQPLVYNKLTFQLEPNPHTKYQYGGVCVASCPHNFVVDQTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMCEPCGGLCPKACEGTGSGSRF
QTVDSSNIDGFVNCTKILGNLDFLITGLNGDPWHKIPALDPEKLNVFRTVREITGYLNIQSWPPHMHNFSVFSNLTTIGGRSLYNRGFSLLIMKNLNVTSLGFRSLKEISAGRIYISAN
RQLCYHHSLNWTKVLRGPTEERLDIKHNRPRRDCVAEGKVCDPLCSSGGCWGPGPGQCLSCRNYSRGGVCVTHCNFLNGEPREFAHEAECFSCHPECQPMEGTATCNGSGSDT
CAQCAHFRDGPHCVSSCPHGVLGAKGPIYKYPDVQNECRPCHENCTQGCKGPELQDCLGQTLVLIGKTHLTMALTVIAGLVVIFMMLGGTFLYWRGRRIQNKRAMRRYLERGE
SIEPLDPSEKANKVLARIFKETELRKLKVLGSGVFGTVHKGVWIPEGESIKIPVCIKVIEDKSGRQSFQAVTDHMLAIGSLDHAHIVRLLGLCPGSSLQLVTQYLPLGSLLDHVRQHRGA
LGPQLLLNWGVQIAKGMYYLEEHGMVHRNLAARNVLLKSPSQVQVADFGVADLLPPDDKQLLYSEAKTPIKWMALESIHFGKYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAEPYAGLRL
AEVPDLLEKGERLAQPQICTIDVYMVMVKCWMIDENIRPTFKELANEFTRMARDPPRYLVIKRESGPGIAPGPEPHGLTNKKLEEVELEPELDLDLDLEAEEDNLATTTLGSALSLPV
GTLNRPRGSQSLLSPSSGYMPMNQGNLGESCQESAVSGSSERCPRPVSLHPMPRGCLASESSEGHVTGSEAELQEKVSMCRSRSRSPRPRGDSAYHSQRHSLLTPVTPLSPPG
LEEEDVNGYVMPDTHLKGTPSSREGTLSSVGLSSVLGTEEEDEDEEYEYMNRRRRHSPPHPPRPSSLEELGYEYMDVGSDLSASLGSTQSCPLHPVPIMPTAGTTPDEDYEYMNRQ
RDGGGPGGDYAAMGACPASEQGYEEMRAFQGPGHQAPHVHYARLKTLRSLEATDSAFDNPDYWHSRLFPKANAQRT
ERBB4
NP_005226
Q15303
MKPATGLWVWVSLLVAAGTVQPSDSQSVCAGTENKLSSLSDLEQQYRALRKYYENCEVVMGNLEITSIEHNRDLSFLRSVREVTGYVLVALNQFRYLPLENLRIIRGTKLYEDRYAL
AIFLNYRKDGNFGLQELGLKNLTEILNGGVYVDQNKFLCYADTIHWQDIVRNPWPSNLTLVSTNGSSGCGRCHKSCTGRCWGPTENHCQTLTRTVCAEQCDGRCYGPYVSDCCH
RECAGGCSGPKDTDCFACMNFNDSGACVTQCPQTFVYNPTTFQLEHNFNAKYTYGAFCVKKCPHNFVVDSSSCVRACPSSKMEVEENGIKMCKPCTDICPKACDGIGTGSLMS
AQTVDSSNIDKFINCTKINGNLIFLVTGIHGDPYNAIEAIDPEKLNVFRTVREITGFLNIQSWPPNMTDFSVFSNLVTIGGRVLYSGLSLLILKQQGITSLQFQSLKEISAGNIYITDNSNL
CYYHTINWTTLFSTINQRIVIRDNRKAENCTAEGMVCNHLCSSDGCWGPGPDQCLSCRRFSRGRICIESCNLYDGEFREFENGSICVECDPQCEKMEDGLLTCHGPGPDNCTKCS
HFKDGPNCVEKCPDGLQGANSFIFKYADPDRECHPCHPNCTQGCNGPTSHDCIYYPWTGHSTLPQHARTPLIAAGVIGGLFILVIVGLTFAVYVRRKSIKKKRALRRFLETELVEPLT
PSGTAPNQAQLRILKETELKRVKVLGSGAFGTVYKGIWVPEGETVKIPVAIKILNETTGPKANVEFMDEALIMASMDHPHLVRLLGVCLSPTIQLVTQLMPHGCLLEYVHEHKDNIG
SQLLLNWCVQIAKGMMYLEERRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLEGDEKEYNADGGKMPIKWMALECIHYRKFTHQSDVWSYGVTIWELMTFGGKPYDGIPTREIP
DLLEKGERLPQPPICTIDVYMVMVKCWMIDADSRPKFKELAAEFSRMARDPQRYLVIQGDDRMKLPSPNDSKFFQNLLDEEDLEDMMDAEEYLVPQAFNIPPPIYTSRARIDSNR
SEIGHSPPAYTPMSGNQFVYRDGGFAAEQGVSVPYRAPTSTIPEAPVAQGATAEIFDDSCCNGTLRKPVAPHVQEDSSTQRYSADPTVFAPERSPRGELDEEGYMTPMRDKPK
QEYLNPVEENPFVSRRKNGDLQALDNPEYHNASNGPPKAEDEYVNEPLYLNTFANTLGKAEYLKNNILSMPEKAKKAFDNPDYWNHSLPPRSTLQHPDYLQEYSTKYFYKQNGRI
RPIVAENPEYLSEFSLKPGTVLPPPPYRHRNTVV

图65(续)

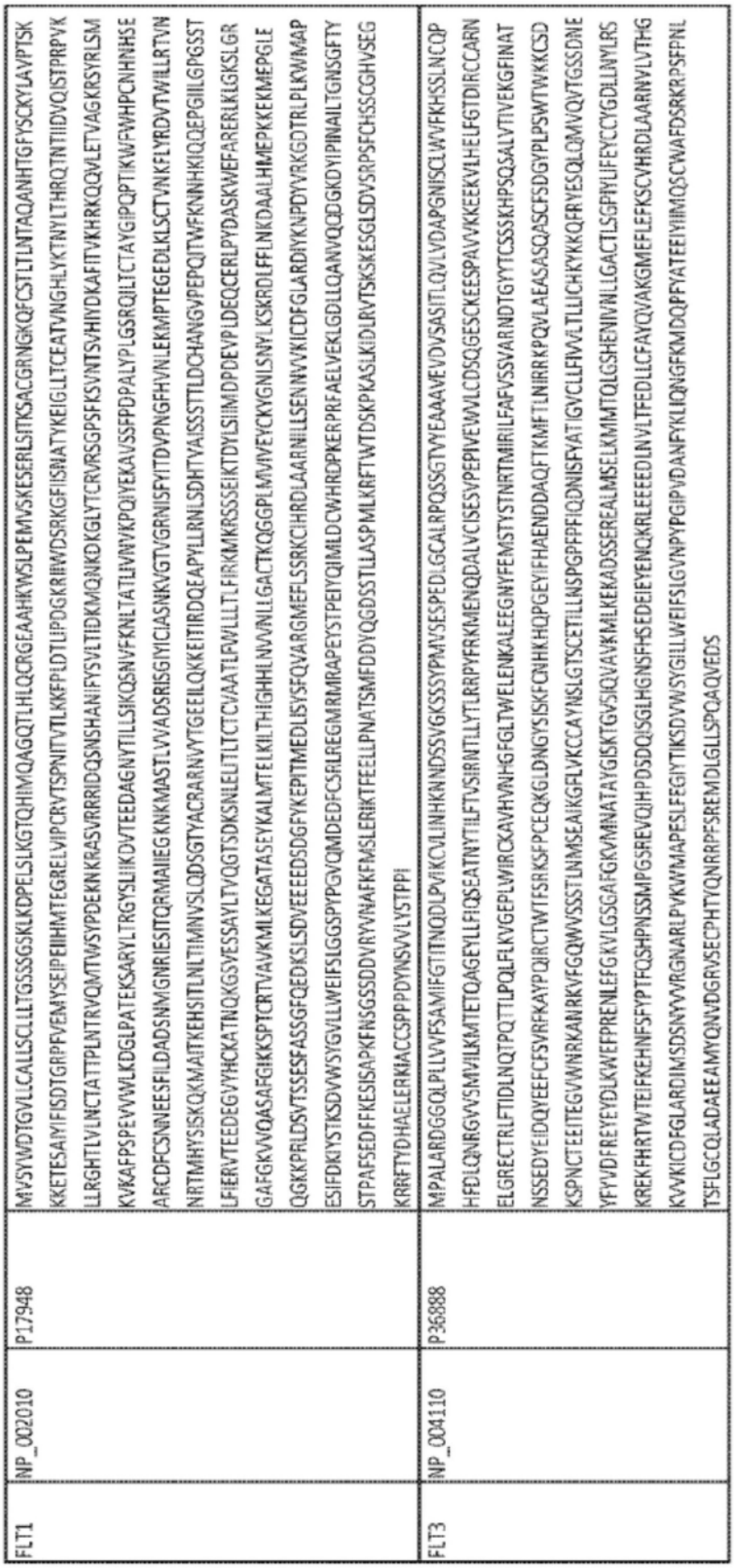
FGFR1	NP_075598	P11362	MWSWKCLLFWAVLVTATLCTARPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDDVQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYF SVNVSDALPSSEDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNRMPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSGTPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVPSDKGNY TCIVENEYGSINHTYQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGPDNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAG NSIGLSHHSAWLTVLEALEERPAVMTSPLYLEIIIYCTGAFLISCMVGSVIVYKMKSGTKKSDFHSQMAVHKLAKSIPLRRQVTVSADSSASMNSGVLLVRPSRLSSSGTPMLAGVSE YELPEDPRWELPRDRLVLGKPLGEGCFGQVVLAEAIGLDKDKPNRVTKVAVKMLKSDATEKDLSDLISEMEMMKMIGKHKNIINLLGACTQDGPLYVIVEYASKGNLREYLQARR PPGLEYCYNPSHNPEEQLSSKDLVSCAYQVARGMEYLASKKCIHRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARDIHHIDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRIYTHQSDVWSFGVLLW EIFTLGGSPYPGVPVEELFKLLKEGHRMDKPSNCTNELYMMMRDCWHAVPSQRPTFKQLVEDLDRIVALTSNQEYLDLSMPLDQYSPSFPDTRSSTCSSGEDSVFSHEPLPEEPCL PRHPAQLANGGLKRR
FGFR3	NP_000133	P22607	MGAPACALALCVAVAIVAGASSESLGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGSGDAVELSCPPPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCHQR LTQRVLCHFSVRVTDAPSSGDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAGNPTPSISWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQQWSLVMESVVPSDRG NYTCVVENKFGSIRQTYTLDVLERSPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGPDGTPYVTVLKTAGANTTDKEIEVLSLHNVTFEDAGEYTCL AGNSIGFSHHSAWLVVLPAEEELVEADEAGSVYAGILSYGVGFFLFILVVAAVTLCRLRSPFKKGLGSPTVHKISRFPLKRQVSLESNASMSSNTPLVRIARLSSGEGPTLANVSELELP ADPKWELSRARLTLGKPLGEGCFGQVVMAEAIGIDKDRAAKPVTVAVKMLKDDATDKDLSDLVSEMEMMKMIGKHKNIINLLGACTQGGPLYVLVEYAAKGNLREFLRARRPP GLDYSFDTCKPPEEQLTFKDLVSCAYQVARGMEYLASQKCIHRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARDVHNLDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGVLLWE IFTLGGSPYPGIPVEELFKLLKEGHRMDKPANCTHDLYMIMRECWHAAPSQRPTFKQLVEDLDRVLTVTSTDEYLDLSAPFEQYSPGGQDTPSSSSGDDSVFAHDLLPPAPPSSG GSRT
FGFR2	NP_000132	P21802	MVSWGRFICLVVVTMATLSLARPSFSLVEDTTLEPEEPPTKYQISQPEVYVAAPGESLEVRCLLKDAAVISWTKDGVHLGPNNRTVLIGEYLQIKGATPRDSGLYACTASRTVDSET WYFMVNVTDAISSGDDEDDTDGAEDFVSENSNNKRAPYWTNTEKMEKRLHAVPAANTVKFRCPAGGNPMPTMRWLKNGKEFKQEHRIGGYKVRNQHWSLIMESVVPSDK GNYTCVVENEYGSINHTYHLDVVERSPHRPILQAGLPANASTVVGGDVEFVCKVYSDAQPHIQWIKHVEKNGSKYGPDGLPYLKVLKAAGVNTTDKEIEVLYIRNVTFEDAGEYTC LAGNSIGISFHSAWLTVLPAPGREKEITASPDYLEIAIYCIGVFLIACMVVTVILCRMKNTTKKPDFSSQPAVHKLTKRIPLRRQVTVSAESSSSMNSNTPLVRITTRLSSTADTPMLAG VSEYELPEDPKWEFPRDKLTLGKPLGEGCFGQVVMAEAVGIDKDKPKEAVTVAVKMLKDDATEKDLSDLVSEMEMMKMIGKHKNIINLLGACTQDGPLYVIVEYASKGNLREYL RARRPPGMEYSYDINRVPEEQMTFKDLVSCTYQLARGMEYLASQKCIHRDLAARNVLVTENNVMKIADFGLARDINNIDYYKKTTNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSF GVLMWEIFTLGGSPYPGIPVEELFKLLKEGHRMDKPANCTNELYMMMRDCWHAVPSQRPTFKQLVEDLDRILTLTTNEEYLDLSQPLEQYSPSYPDTRSSCSSGDDSVFSPDPMP YEPCLPQYPHINGSVKT

图65(续)



FGFR4	NP_002002	P22455	MRLLLALLGVLLSVPGPVLSLEASEVELEPCLAPSLEQQEQELTVALGQPVRLCCGRAERGGHWYKEGSRLAPAGRVRGWRGRLEIASFLPEDAGRYLCLARGSMIVLQNLTLIT GDSLTSSNDDEDPKSHRDPSNRHSYPQQAPYWTHPQRMEKKLHAVPAGNTVKFRCPAAGNPTPTIRWLKDGQAFHGENRIGGIRLRHQHWSLVMESVVPSDRGTYTCLVENA VGSIRYNYLLDVLERSPHRPILQAGLPANTTAVVGSDVELLCKVYSDAQPHIQWLKHIVINGSSFGADGFPYVQVLKTADINSSEVEVLYLRNVSAEDAGEYTCLAGNSIGLSYQSAW LTVLPEEDPTWTAAAPEARYTDILYASGSLALAVLLLLAGLYRGQALHGRHPRPPATVQKLSRFPLARQFSLESGSSGKSSSSLVRGVRLSSSGPALLAGLVSLDLPLWEFPRDRL VLGKPLGEGCFGQVVRAEAFGMDPARPDQASTVAVKMLKDNASDKDLADLVSEMEVMKLIGRHKNIINLLGVCTQEGPLYVIVECAAKGNLREFLRARRPPGPDLSPDGPRSSE GPLSFPVLVSCAYQVARGMQYLESRKCIHRDLAARNVLVTEDNVMKIADFGLARGVHHIDYYKKTSNGRLPVKWMAPEALFDRVYTHQSDVWSFGILLWEIFTLGGSPYPGIPVE ELFSLLREGHRMDRPPHCPPELYGLMRECWHAAPSQRPTFKQLVEALDKVLLAVSEEYLDLRLTFGPYSPSGGDASSTCSSSDSVFSHDPLPLGSSSFPFGSGVQT
LMTK2	NP_055731	Q8IWU2	MPGPPALRRRLLLLLLVLLIAGSAGAAPLPQTGAGEAPPAAEVSSSFVILCVCSLIILVLIANCVSCCKDPEIDFKEEEDNFDDEIDFTPPAEDTPSVQSPAEVFTLSVPNISLPAPSQFQ PSVEGLKSQVARHSLNYIQEIGNGWFGKVLLGEIYTGTSVARVIVKELKASANPKEQDTFLKNGEPYYILQHPNILQCVGQCVEAIPYLLVFEFCDLGDLKAYLRSEQEHMRGDSQT MILQRMACEVAAGLAAMHKLHFLHSDLALRNCFLTSDLNVKVGDYGIGFSRYKEDYIETDDKKVFPLRWTAPELVTSFQDRLLTADQTKYSNIWSLGVTLWELFDNAAQPYSNLS NLDVLNQVIRERDTKLPKPQLELQPYSDRWYEVLQFCWLSPEKRPAAEDVHRLLTYLRLQSQRDSEVDFEQQWNALKPNTNSRDSSNIAAAFPILDHFARDRLGREMEEVLTYTETS QGLSFEYVWEAAKHDHFDERSRGHLDEGLSTYSIFYPVEVFESSLSDPGPGKQDDSGQDVPLRVPGVVPVFDAHNLSVGSDYYIQLEEKSGSNLELDYPPALLTTDMDNPERTGPE LSQLTALRSVELEESSTDEDFFQSSTDPKDSSLPGDLHVTSGPESPFNNIIFNDVDKSEDLPSHQKIFDLIMELNGVQADFKPATLSSSLDNPKESVITGHFEKEKPRKIFDSEPLCLSDNL MHQDNFDPLNVQELSENFLFLQEKNLLKGSLSSKEHINDLQTELKNAGFTEAMLETSCRNSLDTELQFAENKPGLSLLIQENVSTKGDDTDVMLTGDTLSTSLQSSPEVQVPPTSFET EETPRRVPPDSLPTQGETQPTCLDVNPEDCLHQDISPDAVTVPVEILSTDARTHSLDNRSQDSPGESEETILRLTESDSVLADDILASRVSVGSSLPELGQELHNKPFSEDHHSHRRLE KNLEAVETLNQLNSKDAAKEAGLVSALSSDSTSQDSLLEDSLSAPFPASEPSLETPDSLESVDVHEALLDSLGSHTPQKLVPPDKPADSGYETENLESPEWTLHPAPEGTADSEPATT GDGGHSGLPPNPVIVISDAGDGHRGTEVTPETFTAGSQGSYRDSAYFSDNDSEPEKRSEEVPGTSPSALVLVQEQPLPEPVLPEQSPAAQDSCLEARKSQPDESCLSALHNSSDLEL RATPEPAQTGVPQQVHPTEDEASSPWSVLNAELSSGDDFETQDDRPCTLASTGTNTNELLAYTNSALDKSLSSHSEGPKILKEPDIEGKYLGKLGVSGMLDLSEDGMDADEEDENS DDSDEDLRAFNLHSLSSESEDETEHPVPIILSNEDGRHLRSLLKPTAANAPDPLPEDWKKEKKAVTFFDDVTWLFDQETPTKELGPCGGEACGPDLSGPAPASGSSPYLSRCINSESST DEEGGGFEWDDDFSPDPFMSKTTSNILLSSKPSLQTSKYFSPPPPARSTEQSWPHSAPYSRFSISPANIASFSLTHLTDSDIEQGGSSEDGEKD

图65(续)



FLT1	NP_002010	P17948	MVSYWDTGVLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQCRGEAAHKWSLPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGFYSCKYLAVPTSK KKETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVK LLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSM KVKAFPSPEVVWLKDGLPATEKSARYLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILSIKQSNVFKNLTATLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSE ARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVGTVGRNISFYITDVPNGFHVNLEKMPTEGEDLKLSCTVNKFLYRDVTWILLRTVN NRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLTIMNVSLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPYLLRNLSDHTVAISSSTTLDCHANGVPEPQITWFKNNHKIQQEPGIILGPGSST LFIERVTEEDEGVYHCKATNQKGSVESSAYLTVQGTSDKSNLELITLTCTCVAATLFWLLLTLFIRKMKRSSSEIKTDYLSIIMDPDEVPLDEQCERLPYDASKWEFARERLKLGKSLGR GAFGKVVQASAFGIKKSPTCRTVAVKMLKEGATASEYKALMTELKILTHIGHHLNVVNLLGACTKQGGPLMVIVEYCKYGNLSNYLKSKRDLFFLNKDAALHMEPKKEKMEPGLE QGKKPRLDSVTSSESFASSGFQEDKSLSDVEEEEDSDGFYKEPITMEDLISYSFQVARGMEFLSSRKCIHRDLAARNILLSENNVVKICDFGLARDIYKNPDYVRKGDTRLPLKWMAP ESIFDKIYSTKSDVWSYGVLLWEIFSLGGSPYPGVQMDEDFCSRLREGMRMRAPEYSTPEIYQIMLDCWHRDPKERPRFAELVEKLGDLLQANVQQDGKDYIPINAILTGNSGFTY STPAFSEDFFKESISAPKFNSGSSDDVRYVNAFKFMSLERIKTFEELLPNATSMFDDYQGDSSTLLASPMLKRFTWTDSKPKASLKIDLRVTSKSKESGLSDVSRPSFCHSSCGHVSEG KRRFTYDHAELERKIACCSPPPDYNSVVLYSTPPI	
FLT3	NP_004110	P36888	MPALARDGGQLPLLVVFSAMIFGTITNQDLPVIKCVLINHKNNDSSVGKSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSSGTVYEAAAVEVDVSASITLQVLVDAPGNISCLWVFKHSSLNCQP HFDLQNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEATNYTILFTVSIRNTLLYTLRRPYFRKMENQDALVCISESVPEPIVEVVLKDSQGESCKEESPAVVKKEEKVLHELFGTDIRCCARN ELGRECTRLFTIDLNQTPQTTLPQLFLKVGEPLWIRCKAVHVNHGFGLTWELENKALEEGNYFEMSTYSTNRTMIRILFAFVSSVARNDTGYYTCSSSKHPSQSALVTIVEKGFINAT NSSEDYEIDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTFSRKSFPCEQKGLDNGYSISKFCNHKHQPGEYIFHAENDDAQFTKMFTLNIRRKPQVLAEASASQASCFSDGYPLPSWTWKKCSD KSPNCTEEITEGVWNRKANIRKVFGQWVSSSTLNMSEAIKGFLVKCCAYNSLGTSCETILLNSPGPFPFIQDNISFYATIGVCLLFIVVLTLLICHKYKKQFRYESQLQMVQVTGSSDNE YFYVDFREYEYDLKWEFPRENLEFGKVLGSGAFGKVMNATAYGISKTGVSIQVAVKMLKEKADSSEREALMSELKMMTQLGSHENIVNLLGACTLSGPIYLIFEYCCYGDLLNYLRS KREKFHRTWTEIFKEHNFSFYPTFQSHPNSSMPGSREVQIHPDSDQISGLHGNSFHSEDEIEYENQKRLEEEEDLNVLTFEDLLCFAYQVAKGMEFLEFKSCVHRDLAARNVLVTHG KVVKICDFGLARDIMSDSNYVVRGNARLPVKWMAPESLFEGIYTIKSDVWSYGILLWEIFSLGVNPYPGIPVDANFYKLIQNGFKMDQPFYATEEIYIIMQSCWAFDSRKRPSFPNL TSFLGCQLADAEEAMYQNVDGRVSECPHTYQNRRPFSREMDLGLLSPQAQVEDS	

图65(续)

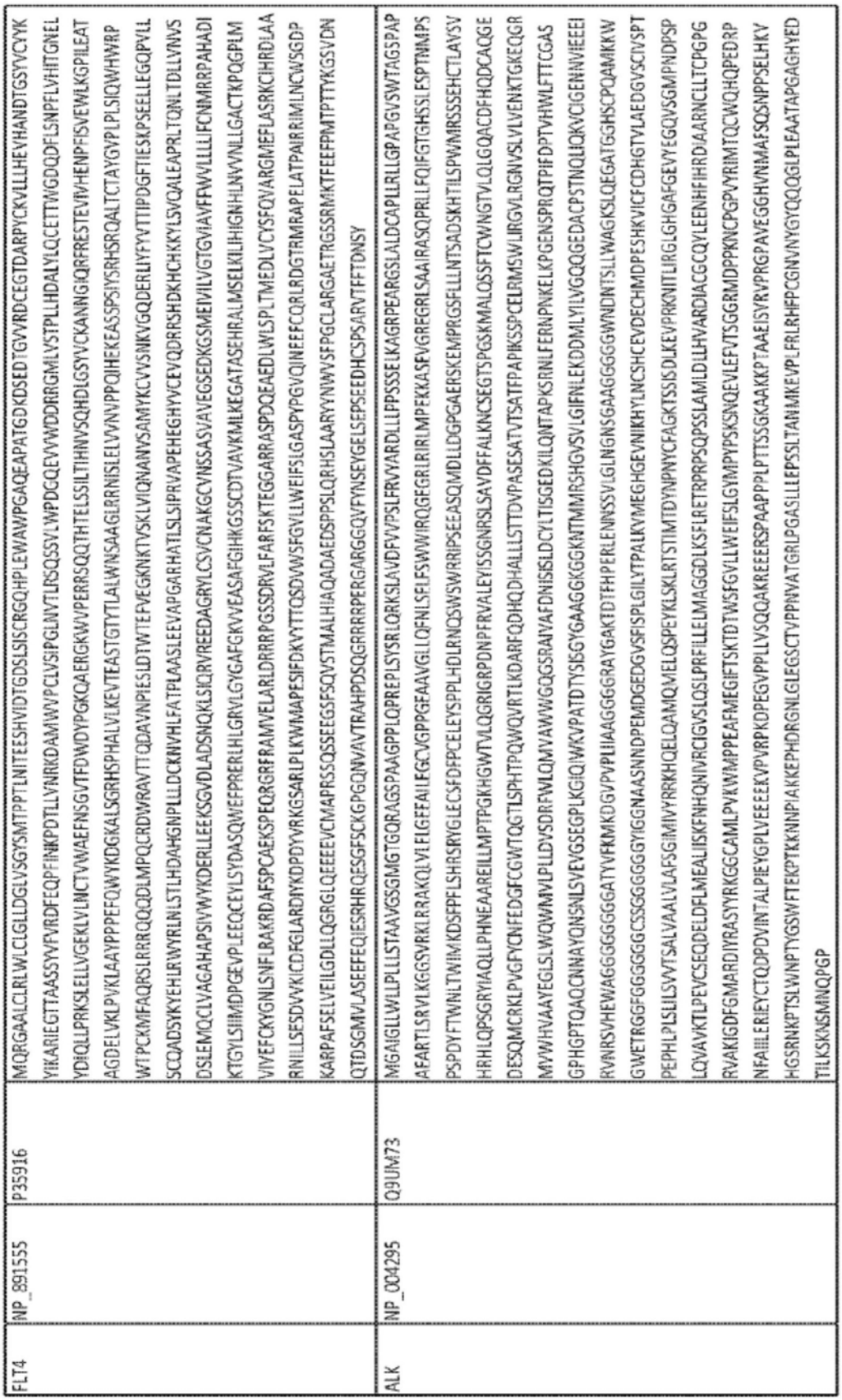
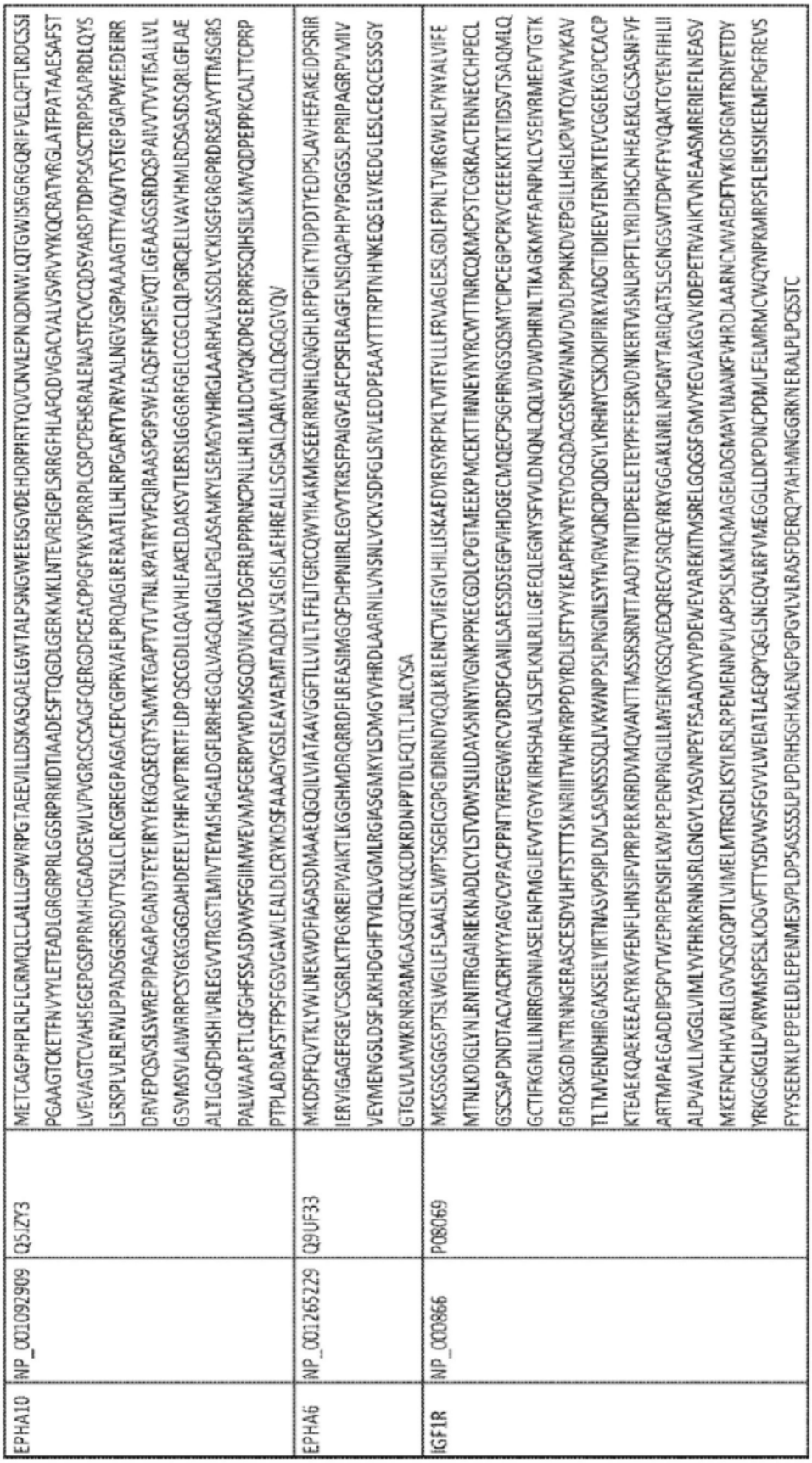

FLT4
NP_891555
P35916
MQRGAALCLRLWLCLGLLDGLVSGYSMTPPTLNITEESHVIDTGDSLSISCRGQHPLEWAWPGAQEAPATGDKDSEDTGVVRDCEGTDARPYCKVLLLHEVHANDTGSYVCYYK
YIKARIEGTTAASSYVFVRDFEQPFINKPDTLLVNRKDAMWVPCLVSIPGLNVTLRSQSSVLWPDGQEVVWDDRRGMLVSTPLLHDALYLQCETTWGDQDFLSNPFLVHITGNEL
YDIQLLPRKSLELLVGEKLVLNCTVWAEFNSGVTFDWDYPGKQAERGKWVPERRSQQTHTELSSILTIHNVSQHDLGSYVCKANNGIQRFRESTEVIVHENPFISVEWLKGPILEAT
AGDELVKLPVKLAAYPPPEFQWYKDGKALSGRHSPHALVLKEVTEASTGTYTLALWNSAAGLRRNISLELVVNVPPQIHEKEASSPSIYSRHSRQALTCTAYGVPLPLSIQWHWRP
WTPCKMFAQRSLRRRQQQDLMPQCRDWRAVTTQDAVNPIESLDTWTEFVEGKNKTVSKLVIQNANVSAMYKCVVSNKVGQDERLIYFYVTTIPDGFTIESKPSEELLEGQPVLL
SCQADSYKYEHLRWYRLNLSTLHDAHGNPLLLDCKNVHLFATPLAASLEEVAPGARHATLSLSIPRVAPEHEGHYVCEVQDRRSHDKHCHKKYLSVQALEAPRLTQNLTDLLVNVS
DSLEMQCLVAGAHAPSIVWYKDERLLEEKSGVDLADSNQKLSIQRVREEDAGRYLCSVCNAKGCVNSSASVAVEGSEDKGSMEIVILVGTGVIAVFFWVLLLLFCNMRRPAHADI
KTGYLSIIMDPGEVPLEEQCEYLSYDASQWEFPRERLHLGRVLGYGAFGKVVEASAFGIHKGSSCDTVAVKMLKEGATASEHRALMSELKILIHIGNHLNVVNLLGACTKPQGPLM
VIVEFCKYGNLSNFLRAKRDAFSPCAEKSPEQRGRFRAMVELARLDRRRPGSSDRVLFARFSKTEGGARRASPDQEAEDLWLSPLTMEDLVCYSFQVARGMEFLASRKCIHRDLAA
RNILLSESDVVKICDFGLARDIYKDPDYVRKGSARLPLKWMAPESIFDKVYTTQSDVWSFGVLLWEIFSLGASPYPGVQINEEFCQRLRDGTRMRAPELATPAIRRIMLNCWSGDP
KARPAFSELVEILGDLLQGRGLQEEEEVCMAPRSSQSSEEGSFSQVSTMALHIAQADAEDSPPSLQRHSLAARYYNWVSFPGCLARGAETRGSSRMKTFEEFPMTPTTYKGSVDN
QTDSGMVLASEEFEQIESRHRQESGFSCKGPGQNVAVTRAHPDSQGRRRRPERGARGGQVFYNSEYGELSEPSEEDHCSPSARVTFFTDNSY
ALK
NP_004295
Q9UM73
MGAIGLLWLLPLLLSTAAVGSGMGTGQRAGSPAAGPPLQPREPLSYSRLQRKSLAVDFVVPSLFRVVARDLLPPSSEIKAGRPEARGSLALDCAPLLRLLGPAPGVSWTAGSPAP
AFEARTLSRVLKGGSVRKLRRAKQLVLELGEEAILEGCVGPPGEAAVGLLQFNLSIELFSWWIRQGEGRLRIRLMPEKKASEVGREGRLSAAIRASQPRLLFQIFGTGHSSLESPTNMPS
PSPDYFTWNLTWIMKDSFPFLSHRSRYGLECSFDFPCELEYSPPLHDLRNQSWSWRRIPSEEASQMDLLDGPGAERSKEMPRGSFLLNTSADSKHTILSPWMRSSSEHCTLAVSV
HRHLQPSGRYIAQLLPHNEAAREILLMPTPGKHGWTVLQGRIGRPDNPFRVALEYISSGNRSLSAVDFFALKNCSEGTSPGSKMALQSSFTCWNGTVLQLGQACDFHQDCAQGE
DESQMCRKLPVGFYCNFEDGFCGWTQGTLSPHTPQWQVRTLKDARFQDHQDHALLSTTDVPASESATVTSATFPAPIKSSPCELRMSWLIRGVLRGNVSLVLVENKTGKEQGR
MVWHVAAVEGLSLWCGWMMVLPLLDVSDRFWLQMVAWWGQGSRAIYAFDNISILDCYLTISGEDKILQNTAPKSRNLFERNPNKELKPGENSPRQTPIFDPTVHWLFTTCGAS
GPHGPTQAQCNNAYQNSNLSVEVGSEGPLKGIQIWKVPATDTYSISGYGAAGGKGGKNTMMRSHGVSVLGIFNLEKDDMLYILVGQQGEDACPSTNQLHQKVCIGENWIEEEI
RVARSVHEWAGGGGGGGGATYVFKMKDGVPVPLIIAAGGGGRAYGAKTDTFHPERLENNSSVLGLNGNSGAAGGGGGWNDNTSLLWAGKSLQEGATGGHSCPQAMKKW
GWETRGGFGGGGGGCSSGGGGGGGYIGGNAASNNDPEMDGEDGVSFISPLGILYTPALKVMEGHGEVNIKHYLNCSHCEVDECHMDPESHKVICFCDHGTVLAEDGVSCIVSPT
PEPHLPLSLILSVVTSALVAALVLAFSGIMIVYRRKHQELQAMQMELQSPEYKLSKLRTSTIMTDYNPNYCFAGKTSSISDLKEVPRKNITLIRGLGHGAFGEVYEGQVSGMPNDPSP
LQVAVKTLPEVCSEQDELDFLMEALIISKFNHQNIVRCIGVSLQSLPRFILLELMAGGDLKSFLRETRPRPSQPSSLAMLDLLHVARDIACGCQYLEENHFIHRDIAARNCLLTCPGPG
RVAKIGDFGMARDIYRASYYRKGGCAMLPVKWMPPEAFMEGIFTSKTDTWSFGVLLWEIFSLGYMPYPSKSNQEVLEFVTSGGRMDPPKNCPGPVYRIMTQCWQHQPEDRP
NFAIILERIEYCTQDPDVINTALPIEYGPLVEEEEKVPVRPKDPEGVPPLLVSQQAKREEERSPAAPPPLPTTSSGKAAKKPTAAEISVRVPRGPAVEGGHVNMAFSQSNPPSELHKV
HGSRNKPTSLWNPTYGSWFTEKPTKKNNPIAKKEPHDRGNLGLEGSCTVPPNVATGRLPGASLLEPSSLTANMKEVPLFRLRHFPCGNVNYGYQQQGLPLEAATAPGAGHYED
TILKSKNSMNQPGP

图65(续)



EPHA10	NP_001092909	Q5JZY3	METCAGPHPLRLFLCRMQLCLALLLGPWRPGTAEEVILLDSKASQAELGWTALPSNGWEEISGVDEHDRPIRTYQVCNVLEPNQDNWLQTGWISRGRGQRIFVELQFTLRDCSSI
			PGAAGTCKETFNVYYLETEADLGRGRPRLGGSRPRKIDTIAADESFTQGDLGERKMKLNTEVREIGPLSRRGFHLAFQDVGACVALVSVRVYYKQCRATVRGLATFPATAAESAFST
			LVEVAGTCVAHSEGEPGSPPRMHCGADGEWLVPVGRCSCSAGFQERGDFCEACPPGFYKVSPRRPLCSPCPEHSRALENASTFCVCQDSYARSPTDPPSASCTRPPSAPRDLQYS
			LSRSPLVLRLRWLPPADSGGRSDVTYSLLCLRCGREGPAGACEPCGPRVAFLPRQAGLRERAATLHLRPGARYTVRVAALNGVSGPAAAAGTTYAQVTVSTGPGAPWEEDEIRR
			DRVEPQSVSLSWREPIPAGAPGANDTEYEIRYYEKGQSEQTYSMVKTGAPTVTVTNLKPATRYVFQIRAASPGPSWEAQSFNPSIEVQTLGEAASGSRDQSPAIVTVVTISALLVL
			GSVMSVLAIWRRPCSYGKGGGDAHDEEELYFHFKVPTRRTFLDPQSCGDLLQAVHLFAKELDAKSVTLERSLGGGRFGELCCGCLQLPGRQELLVAVHMLRDSASDSQRLGFLAE
			ALITLGQFDHSHIVRLEGVVTRGSTLMIVTEYMSHGALDGFLRRHEGQLVAGQLMGLLPGLASAMKYLSEMGYVHRGLAARHVLVSSDLVCKISGFGRGPRDRSEAVYTTMSGRS
			PALWAAPETLQEGHFSSASDVWSFGIIMWEVMAFGERPYWDMSGQDVIKAVEDGFRLPPPRNCPNLLHRLMLDCWQKDPGERPRFSQIHSILSKMVQDPEPPKCALTTCPRP
			PTPLADRAFSTPPSFGSVGAWLEALDLCRYKDSFAAAGYGSLEAVAEMTAQDLVSLGISLAEHREALLSGISALQARVLCQLQGQGVQV
EPHA6	NP_001265229	Q9UF33	MKDSPFQVTKLYWLNEKWDFIASASDMAAEQGQILVIATAAVGGFTLLVILTLFFLITGRCQWYIKAKMKSEEKRRNHLQNGHLRFPGIKTYIDPDTYEDPSLAVHEFAKEIDPSRIR
			IERVIGAGEFGEVCSGRLKTPGKREIPVAIKTLKGGHMDRQRRDFLREASIMGQFDHPNIIRLEGVVTKRSFPAIGVEAFCPSFLRAGFLNSIQAPHPVPGGGSLPPRIPAGRPVMIV
			VEYMENGSLDSFLRKHDGHFTVIQLVGMLRGIASGMKYLSDMGYVHRDLAARNILVNSNLVCKVSDFGLSRVLEDDPEAAYTTRTPNHNKEQSELVKEDGLESLCEQCESSSGY
			GTGLVLAVWKRNRPAMMGASGQTRKQCDKRDNPPTDLFQTLTLNLCYSA
IGF1R	NP_000866	P08069	MKSGSGGGSPTSLWGLLFLSAALSLWPTSGEICGPGIDIRNDYQQLKRLENCTVIEGYLHILLISKAEDYRSYRFPKLTVITEYLLLFRVAGLESLGDLFPNLTVIRGWKLFYNYALVIFE
			MTNLKDIGLYNLRNITRGAIRIEKNADLCYLSTVDWSLILDAVSNNYIVGNKPPKECGDLCPGTMEEKPMCEKTTINNEYNYRCWTTNRCQKMCPSTCGKRACTENNECCHPECL
			GSCSAPDNDTACVACRHYYYAGVCVPACPPNTYRFEGWRCVDRDFCANILSAESSDSEGFVIHDGECMQECPSGFIRNGSQSMYCIPCEGPCPKVCEEEKKTKTIDSVTSAQMLQ
			GCTIFKGNLLINIRRGNNIASELENFMGLIEVVTGYVKIRHSHALVSLSFLKNLRLILGEEQLEGNYSFYVLDNQNLQQLWDWDHRNLTIKAGKMYFAFNPKLCVSEIYRMEEVTGTK
			GRQSKGDINTRNNGERASCESDVLHFTSTTTSKNRIIITWHRYRPPDYRDLISFTVYYKEAPFKNVTEYDGQDACGSNSWNMVDVDLPPNKDVEPGILLHGLKPWTQYAVYVKAV
			TLTMVENDHIRGAKSEILYIRTNASVPSIPLDVLSASNSSSQLIVKWNPPSLPNGNLSYYIVRWQRQPQDGYLYRHNYCSKDKIPIRKYADGTIDIEEVTENPKTEVCGGEKGPCCACP
			KTEAEKQAEKEEAEYRKVFENFLHNSIFVPRPERKRRDVMQVANTTMSSRSRNTTAADTYNITDPEELETEYPFFESRVDNKERTVISNLRPFTLYRIDIHSCNHEAEKLGCSASNFVF
			ARTMPAEGADDIPGPVTWEPRPENSIFLKWPEPENPNGLILMYEIKYGSQVEDQRECVSRQEYRKYGGAKLNRLNPGNYTARIQATSLSGNGSWTDPVFFYVQAKTGYENFIHLII
			ALPVAVLLIVGGLVIMLYVFHRKRNNSRLGNGVLYASVNPEYFSAADVYVPDEWEVAREKITMSRELGQGSFGMVYEGVAKGVVKDEPETRVAIKTVNEAASMRERIEFLNEASV
			MKEFNCHHVVRLLGVVSQGQPTLVIMELMTRGDLKSYLRSLRPEMENNPVLAPPSLSKMIQMAGEIADGMAYLNANKFVHRDLAARNCMVAEDFTVKIGDFGMTRDIYETDY
			YRKGGKGLLPVRWMSPESLKDGVFTTYSDVWSFGVVLWEIATLAEQPYQGLSNEQVLRFVMEGGLLDKPDNCPDMLFELMRMCWQYNPKMRPSFLEIISSIKEEMEPGFREVS
			FYYSEENKLPEPEELDLEPENMESVPLDPSASSSSLPLPDRHSGHKAENGPGPGVLVLRASFDERQPYAHMNGGRKNERALPLPQSSTC

图65(续)

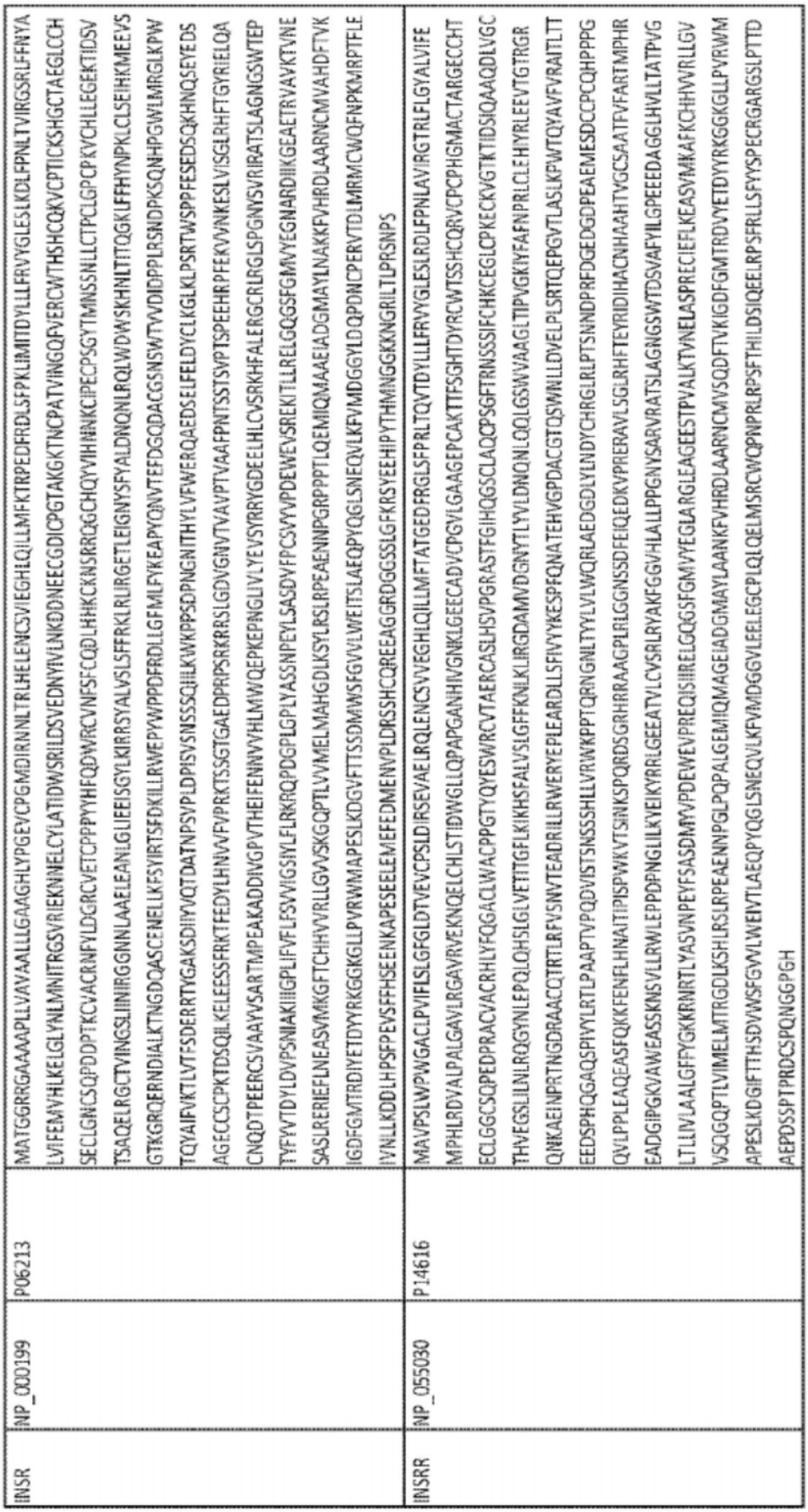

INSR
INP_000199
P06213
MATGGRRGAAAAPLLVAVAALLLGAAGHLYPGEVCPGMDIRNNLTRLHELENCSVIEGHLQILLMFKTRPEDFRDLSFPKLIMITDYLLLFRVYGLESLKDLFPNLTVIRGSRLFFNYA
LVIFEMVHLKELGLYNLMNITRGSVRIEKNNELCYLATIDWSRILDSVEDNYIVLNKDDNEECGDICPGTAKGKTNCPATVINGQFVERCWTHSHCQKVCPTICKSHGCTAEGLCCH
SECLGNCSQPDDPTKCVACRNFYLDGRCVETCPPPYYHFQDWRCVNFSFCQDLHHKCKNSRRQGCHQYVIHNNKCIPECPSGYTMNSSNLLCTPCLGPCPKVCHLLEGEKTIDSV
TSAQELRGCTVINGSLIINIRGGNNLAAELEANLGLIEEISGYLKIRRSYALVSLSFFRKLRLIRGETLEIGNYSFYALDNQNLRQLWDWSKHNLTITQGKLFFHYNPKLCLSEIHKMEEVS
GTKGRQERNDIALKTNGDQASCENELLKFSYIRTSFDKILLRWEPYWPPDFRDLLGFMLFYKEAPYQNVTEFDGQDACGSNSWTVVDIDPPLRSNDPKSQNHPGWLMRGLKPW
TQYAIFVKTLVTFSDERRTYGAKSDIIYVQTDATNPSVPLDPISVSNSSSQIILKWKPPSDPNGNITHYLVFWERQAEDSELFELDYCLKGLKLPSRTWSPPFESEDSQKHNQSEYEDS
AGECCSCPKTDSQILKELEESSFRKTFEDYLHNVVFVPRKTSSGTGAEDPRPSRKRRSLGDVGNVTVAVPTVAAFPNTSSTSVPTSPEEHRPFEKVVNKESLVISGLRHFTGYRIELQA
CNQDTPEERCSVAAYVSARTMPEAKADDIVGPVTHEIFENNVVHLMWQEPKEPNGLIVLYEVSYRRYGDEELHLCVSRKHFALERGCRLRGLSPGNYSVRIRATSLAGNGSWTEP
TYFYVTDYLDVPSNIAKIIIGPLIFVFLFSVVIGSIYLFLRKRQPDGPLGPLYASSNPEYLSASDVFPCSVYVPDEWEVSREKITLLRELGQGSFGMVYEGNARDIIKGEAETRVAVKTVNE
SASLRERIEFLNEASVMKGFTCHHVVRLLGVVSKGQPTLVVMELMAHGDLKSYLRSLRPEAENNPGRPPPTLQEMIQMAAEIADGMAYLNAKKFVHRDLAARNCMVAHDFTVK
IGDFGMTRDIYETDYYRKGGKGLLPVRWMAPESLKDGVFTTSSDMWSFGVVLWEITSLAEQPYQGLSNEQVLKFVMDGGYLDQPDNCPERVTDLMRMCWQFNPKMRPTFLE
IVNLLKDDLHPSFPEVSFFHSEENKAPESEELEMEFEDMENVPLDRSSHCQREEAGGRDGGSSLGFKRSYEEHIPYTHMNGGKKNGRILTLPRSNPS
INSRR
INP_055030
P14616
MAVPSLWPWGACLPVIFSLSFGFGLDTVEVCPSLDIRSEVAELRQLENCSVVEGHLQILLMFTATGEDFRGLSFPRLTQVTDYLLLFRVYGLESLRDLFPNLAVIRGTRLFLGYALVIFE
MPHLRDVALPALGAVLRGAVRVEKNQELCHLSTIDWGLLQPAPGANIVGNKLGEECADVCPGVLGAAGEPCAKTTFSGHTDYRCWTSSHCQRVCPCPHGMACTARGECCHT
ECLGGCSQPEDPRACVACRHLYFQGACLWACPPGTYQYESWRCVTAERCASLHSVPGRASTFGIHQGSCLAQCPSGFTRNSSSIFCHKCEGLCPKECKVGTKTIDSIQAAQDLVGC
THVEGSLIINLRQGYNLEPQLQHSLGLVETITGFLKIKHSFALVSLGFFKNLKLIRGDAMVDGNYTLYVLDNQNLQQLGSWVAAGLTIPVGKYFAFNPRLCLEHYRLEEVTGTRGR
QNKAEINPRTNGDRAACQTRTLRFVSNVTEADRILLRWERYEPLEARDLLSFNVYYKESPFQNATEHVGPDACGTQSWNLLDVELPLSRTQEPGVTLASLKPWTQYAVFVRAITLTT
EEDSPHQGAQSPIYYLRTLPAAPTVPQDVISTSNSSSHLLVRWKPPTQRNGNLTYYLVLWQRLAEDGDLYLNDYCHRGLRLPTSNMDPRFDGEDGDPEAEMESDCCPCQHPPPG
QVLPPLEAQEASFQKKFEENFLHNAIIIPSPWKVTSNKSPQRDSGRHRRAAGPLRLGGNSSDFEIQEDKVPRERAVLSGLRHFTEYRIDIHACNHAAHITYGCSAATFVFARTMPHR
EADGIPGKVAWEASSKNSVLLRWLEPPDPNGLILKYEIKYARLGEEATVLCVSRLRYAKFGGVHLALLPPGNYSARVRATSLAGNGSWTDSVAFYILGPEEEDAGGLHVLLTATPVG
LTLIVIAALGFFYGKKRNRTLYASVNPEYFSASDMVVPDEWEVPREQISIIRELGQGSFGMVYEGIARGLEAGEESTPVALKTVNELASPRECIEFLKEASVMKAFKCHHVVRLLGV
VSQGQPTLVIMELMTRGDLKSHLRSLRPEAENNPGLPQPALGEMIQMAGEIADGMAYLAANKFVHRDLAARNCMVSQDFTVKIGDFGMTRDVYETDYYRKGGKGLLPVRWM
APESLKDGIFTTHSDVWSFGVVLWEIVTLAEQPYQGLSNEQVLKFVMDGGVLEELEGCPLQLQELMSRCWQPNPRLRPSFTHILDSIQEELRPSFSFYYSPECRGARGSLPTTD
AEPDSSPTPRDCSPQNGGPGH

图65(续)

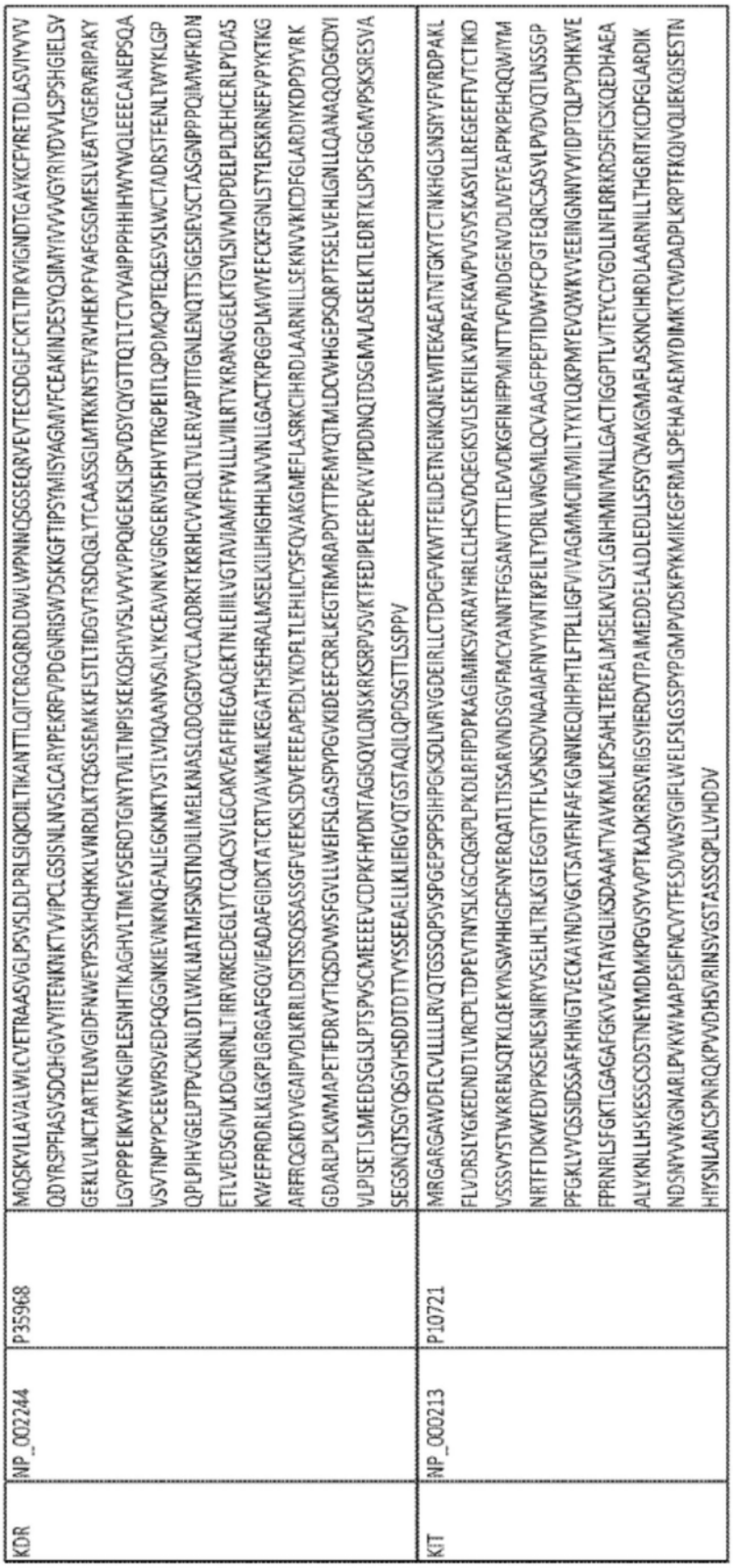

KDR
NP_002244
P35968
MQSKVLLAVALWLCVETRAASVGLPSVSLDLPRLSIQKDILTIKANTTLQITCRGQRDLDWLWPNNQSGSEQRVEVTECSDGLFCKTLTIPKVIGNDTGAYKCFYRETDLASVIYVV
QDYRSPFIASVSDQHGVVYITENKNKTVVIPCLGSISNLNVSLCARYPEKRFVPDGNRISWDSKKGFTIPSYMISYAGMVFCEAKINDESYQSIMYIVVVVGYRIYDVVLSPSHGIELSV
GEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVRIPAKY
LGYPPPEIKWYKNGIPLESNHTIKAGHVLTIMEVSERDTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSLVVYVPPQIGEKSLISPVDSYQYGTTQTLTCTVYAIPPPHHIHWYWQLEEECANEPSQA
VSVTNPYPCEEWRSVEDFQGGNKIEVNKNQFALIEGKNKTVSTLVIQAANVSALYKCEAVNKVGRGERVISFHVTRGPEITLQPDMQPTEQESVSLWCTADRSTFENLTWYKLGP
QPLPIHVGELPTPVCKNLDTLWKLNATMFSNSTNDILIMELKNASLQDQGDYVCLAQDRKTKKRHCVVRQLTVLERVAPTITGNLENQTTSIGESIEVSCTASGNPPPQIMWFKDN
ETLVEDSGIVLKDGNRNLTIRRVRKEDEGLYTCQACSVLGCAKVEAFFIIEGAQEKTNLEIIILVGTAVIAMFFWLLLVIILRTVKRANGGELKTGYLSIVMDPDELPLDEHCERLPYDAS
KWEFPRDRLKLGKPLGRGAFGQVIEADAFGIDKTATCRTVAVKMLKEGATHSEHRALMSELKILIHIGHHLNVVNLLGACTKPGGPLMVIVEFCKFGNLSTYLRSKRNEFVPYKTKG
ARFRQGKDYVGAIPVDLKRRLDSITSSQSSASGFVEEKSLSDVEEEEAPEDLYKDFLTLEHLICYSFQVAKGMEFLASRKCIHRDLAARNILLSEKNVVKICDFGLARDIYKDPDYVRK
GDARLPLKWMAPETIFDRVYTIQSDVWSFGVLLWEIFSLGASPYPGVKIDEEFCRRLKEGTRMRAPDYTTPEMYQTMLDCWHGEPSQRPTFSELVEHLGNLLQANAQQDGKDYI
VLPISETLSMEEDSGLSLPTSPVSCMEEEEVCDPKFHYDNTAGISQYLQNSKRKSRPVSVKTFEDIPLEEPEVKVIPDDNQTDSGMVLASEELKTLEDRTKLSPSFGGMVPSKSRESVA
SEGSNQTSGYQSGYHSDDTDTTVYSSEEAELLKLIEIGVQTGSTAQILQPDSGTTLSSPPV
KIT
NP_000213
P10721
MRGARGAWDFLCVLLLLRVQTGSSQPSVSPGEPSPPSIHPGKSDLIVRVGDEIRLLCTDPGFVKWTFEILDETNENKQNEWITEKAEATNTGKYTCTNKHGLSNSIYVFVRDPAKL
FLVDRSLYGKEDNDTLVRCPLTDPEVTNYSLKGCQGKPLPKDLRFIPDPKAGIMIKSVKRAYHRLCLHCSVDQEGKSVLSEKFILKVRPAFKAVPVVSVSKASYLLREGEEFTVTCTIKD
VSSSVYSTWKRENSQTKLQEKYNSWHHGDFNYERQATLTISSARVNDSGVFMCYANNTFGSANVTTTLEVVDKGFINIFPMINTTVFVNDGENVDLIVEYEAFPKPEHQQWIYMN
NRTFTDKWEDYPKSENESNIRYVSELHLTRLKGTEGGTYTFLVSNSDVNAAIAFNVYVNTKPEILTYDRLVNGMLQCVAAGFPEPTIDWYFCPGTEQRCSASVLPVDVQTLNSSGP
PFGKLVVQSSIDSSAFKHNGTVECKAYNDVGKTSAYFNFAFKGNNKEQIHPHTLFTPLLIGFVIVAGMMCIIVMILTYKYLQKPMYEVQWKVVEEINGNNYVYIDPTQLPYDHKWE
FPRNRLSFGKTLGAGAFGKVVEATAYGLIKSDAAMTVAVKMLKPSAHLTEREALMSELKVLSYLGNHMNIVNLLGACTIGGPTLVITEYCCYGDLLNFLRRKRDSFICSKQEDHAEA
ALYKNLLHSKESSCSDSTNEYMDMKPGVSYVVPTKADKRRSVRIGSYIERDVTPAIMEDDELALDLEDLLSFSYQVAKGMAFLASKNCIHRDLAARNILLTHGRITKICDFGLARDIK
NDSNYVVKGNARLPVKWMAPESIFNCVYTFESDVWSYGIFLWELFSLGSSPYPGMPVDSKFYKMIKEGFRMLSPEHAPAEMYDIMKTCWDADPLKRPTFKQIVQLIEKQISESTN
HIYSNLANCSPNRQKPVVDHSVRINSVGSTASSSQPLLVHDDV

图65(续)

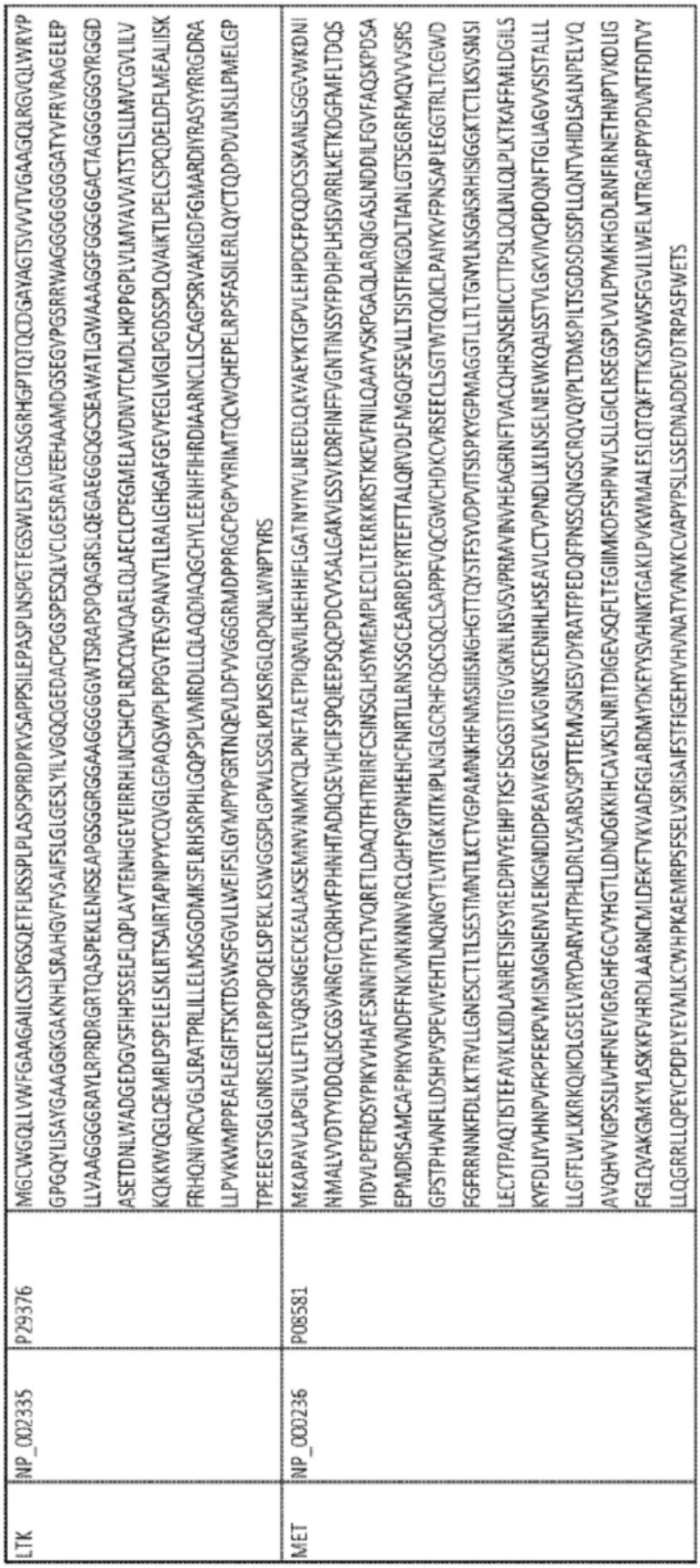

LTK
NP_002335
P29376
MGCWGQLLWWFGAAGAILCSSPGSQETFLRSSPLPLASPSPRDPKVSAPPSILEPASPLNSPGTEGSWLFSTCGASGRHGPTQTQCDGAYAGTSVVVTVGAAGQLRGVQLWRVP
GPGQYLISAYGAAGGKGAKNHLSRAHGVFVSAIFSLGLGESLYILVGQQGEDACPGGSPESQLVCLGESRAVEEHAAMDGSEGVPGSRRWAGGGGGGGGATYVFRVRAGELEP
LLVAAGGGGRAYLRPRDRGRTQASPEKLENRSEAPGSGGRGGAAGGGGGWTSRAPSPQAGRSLQEGAEGGQGCSEAWATLGWAAAGGFGGGGGACTAGGGGGGYRGGD
ASETDNLWADGEDGVSFIHPSSELFLQPLAVTENHGEVEIRRHLNCSHCPLRDCQWQAELQLAECLCPEGIMELAVDNVTCMDLHKPPGPLVLMVAVVATSTLSLLMVCGVLILV
KQKKWQGLQEMRLPSPELELSKLRTSAIRTAPNPYYCQVGLGPAQSWPLPPGVTEVSPANVTLLRALGHGAFGEVYEGLVIGLPGDSSPLQVAIKTLPELCSPQDELDFLMEALIISK
FRHQNIVRCVGLSLRATPRLILLELMSGGDMKSFLRHSRPHLGQPSPLVMRDLLQLAQDIAQGCHYLEENHFIHRDIAARNCLLSCAGPSRVAKIGDFGMARDIYRASYYRRGDRA
LLPVKWMPPEAFLEGIFTSKTDSWSFGVLLWEIFSLGYMPYPGRTNQEVLDFVVGGGRMDPPRGCPGPVYRIMTQCWQHEPELRPSFASILERLQYCTQDPDVLNSLLPMELGP
TPEEEGTSGLGNRSLECLRPPQPQELSPEKLKSWGGSPLGPWLSSGLKPLKSRGLQPQNLVNPTYRS
MET
NP_000236
P08581
MKAPAVLAPGILVLLFTLVQRSNGECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVILHEHHIFLGATNYIYVLNEEDLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKDNI
NMALVVDTYYDDQLISCGSVNRGTCQRHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQIEEPSQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRFINFFVGNTINSSYFPDHPLHSISVRRLKETKDGFMFLTDQS
YIDVLPEFRDSYPIKYVHAFESNNFIYFLTVQRETLDAQTFHTRIIRFCSINSGLHSYMEMPLECILTEKRKKRSTKKEVFNILQAAYVSKPGAQLARQIGASLNDDILFGVFAQSKPDSA
EPMDRSAMCAFPIKYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFYGPNHEHCFNRTLLRNSSGCEARRDEYRTEFTTALQRVDLFMGQFSEVLLTSISTFIKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRS
GPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHTLNQNGYTLVITGKKITKIPLNGLGCRHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVRSEECLSGTWTQQICLPAIYKVFPNSAPLEGGTRLTICGWD
FGFRRNNKFDLKKTRVLLGNESCTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYSTFSYVDPVITSISPKYGPMAGGTLLTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSI
LECYTPAQTISTEFAVKLKIDLANRETSIFSYREDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLNSVSVPRMVINVHEAGRNFTVACQHRSNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFMLDGILS
KYFDLIYVHNPVFKPFEKPVMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIEWKQAISSTVLGKVIVQPDQNFTGLIAGVVSISTALLL
LLGFFLWLKKRKQIKDLGSELVRYDARVHTPHLDRLVSARSVSPTTEMVSNESVDYRATFPEDQFPNSSQNGSCRQVQYPLTDMSPILTSGDSDISSPLLQNTVHIDLSALNPELVQ
AVQHVVIGPSSLIVHFNEVIGRGHFGCVYHGTLLDNDGKKIHCAVKSLNRITDIGEVSQFLTEGIIMKDFSHPNVLSLLGICLRSEGSPLVVLPYMKHGDLRNFIRNETHNPTVKDLIG
FGLQVAKGMKYLASKKFVHRDLAARNCMLDEKFTVKVADFGLARDMYDKEYYSVHNKTGAKLPVKWMALESLQTQKFTTKSDVWSFGVLLWELMTRGAPPYPDVNTFDITVY
LLQGRRLLQPEYCPDPLYEVMLKCWHPKAEMRPSFSELVSRISAIFSTFIGEHYVHVNATYVNVKCVAPYPSLLSSEDNADDEVDTRPASFWETS

图65(续)



MST1R	NP_002438	Q4912	MELLPPLPQSFLLLLLPAKPAAGEDWQCPRTPVAASRDFDVKYVVPSFSAGGLVQAMVTYEGDRNESAVFVAIRNRLHVLGPDLKSVQSLATGPAGDPGCQTCAACGPGPHGP PGDTDTKVLVLDPALPALVSCGSSLQGRCFLHDLEPQGTAVHLAAPACLFSAHHNRPDDCPDCVASPLGTRVTVVEQGQASYFYVASSLDAAVAASFSPRSVSIRRLKADASGFAP GFVALSVLPKHLVSYSIEYVHSFHTGAFVYFLTVQPASVTDDPSALHTRLARLSATEPELGDYRELVLDCRFAPKRRRRGAPEGGQPYPVLRVAHSAPVGAQLATELSIAEGQEVLFG VFVTGKDGGPGVGPNSVVCAFPIDLLDTLIDEGVERCCESPVHPGLRRGLDFFQSPSFCPNPPGLEALSPNTSCRHFPLLVSSSFSRVDLFNGLLGPVQVTALYVTRLDNVTVAHMG TNMDGRILQVELVRSLNYLLYVSNFSLGDSGQPVQRDVSRLGDHLLFASGDQVFQVPIQGPGCRHFILTCGRCLRAVHFMGCGVGCNMCGQQLKECPGSWQQDHCPPKLTEFH PHSGPLRGSTRLTLCGSNFYLHPSGLVPEGTHQVTVGQSPCRPLPKDSSKLRPVPRKDFVEFFECELEPLGTQAVGPTNVSLTVTNMPPGKHFRVDGTSVLRGFSFMEPVLIAVQPL FGPRAGGTCLTLEGQSLSVGTSRAVLVNGTECLLARVSEGQLLCATPPGATVASVPLSLQVGGAQVPGSWTFQYREDPVVLSISPNCGYINSHITECGQHLTSAVHLVLSFHDGLR AVESRCERQLPEQQLCRLPEYVVRDPQGWVYAGNLSARGDGAAGFTLPGFRFLPPPHPPSANLVPLKPEEHAIKFEYIGLGAVADCVGINVTVGGESCQHEFRGDMVVCPLPPSLQ LGQDGAPLQVCVDGECHLGRVVRPGPDGVPQSTLLGILPLLLVAALATALVFSVWVFRRKQLVLPPNLNDLASLDQTAGATPLPILYSGSDYRSGLALPAIDGLDSTTCVHGASF SDSEDESCVPLLRKESIQLRDLDSALLAEVKDVLIPHERVVTHSDRVIGKGHFGVVYHGEYIDQAQNRIQCAIKSLSRITEMQQVEAFLREGLLMRGLNHPNVLALIGIMLPPEGLPH VLLPYMCHGDLLQFIRSPQRNPTVKDLISFGLQVARGMEYLAEQKFVHRDLAARNCMLDESFTVKVADFGLARDILDREYYSVQQHRHARLPVKWMALESLQTYRFTTKSDVWS FGVLLWELLTRGAPPYRHIDPFDLTHFLAQGRRLPQPEYCPDSLYQVMQQCWEADPAVRPTFRVLVGEVEQIVSALLGDHYVQLPATYMNLGPSTSHEMNVRPEQPQFSPMPG NVRRPRPLSEPPRPT
MUSK	NP_005583	O15146	MRELVNIPLVHILTLVAFSGTEKLPKAPVITTPLETVDALVEEVATFMCAVESYPQPEISWTRNKILKLFDTRYSIRENGQLLTILSVEDSDDGIYCCTANNGVGGAVESCGALQVKM KPKITRPPINVKIIEGLKAVLPCTTMGNPKPSVSWIKGDSPLRENSRIAVLESGSLRIHNVQKEDAGQYRCVAKNSLGTAYSKVVKLEVEVFARILRAPESHNVTFGSFVTLHCTATGIP VPTITWIENGNAVSSGSIQESWKDRVIDSRLQLFITKPGLYTCIATNKHGEKFSTAKAAATISIAEWSKPQKDNKGYCAQYRGEVCNAVLAKDALVFLNTSYADPEEAQELLVHTAW NELKVVSPVCRPAAEALLCNHIFQECSPGVVPTPIPICREYCLAVKELFCAKEWLVMEEKTHRGLYRSEMHLLSVPECSKLPSMHWDPTACARLPHLDYNKENLKTFPPMTSSKPSV DHPNLPSSSSSSFSVSPTYSMTVIISIMSSFAIFVLLTITTLYCCRRRKQWKNKKRESAAVTLTTPSELLILDRLHPNPMIYQRMPLLLNPKLLSLEYPRNNIEYVRDIGEGAFGRVFQARA PGLLPYEPFTMVAVKMLKEEASADMQADFQREAALMAEFDNPNIVKLLGVCAVGKPMCLLFEYMAYGDLNEFLRSMSPHTVCSLSHSDLSMRAQVSSPGPPISCAEQLCIAR QVAAGMAYLSERKFVHRDLATRNCLVGENMVVKIADFGLSRNIYSADYYKANENDAIPIRWMPPESIFYNRYTTESDVWAYGVVLWEIFSYGLQPYYGMAHEEVIYYVRDGNILS CPENCPVELYNLMRLCWSKLPADRPSFTSIHRILERMCERAEGTVSV
NTRK1	NP_002520	P04629	MLRGGRRGQLGWHSWAAGPGSLLAWLILASAGAAPCPDACCPHGSSGLRCTRDGALDSLHHLPGAENLTELYIENQQHLQHLELRDLRGLGELRNLTIVKSGLRFVAPDAFHFT PRLSRLNLSFNALESLSWKTVQGLSLQELVLSGNPLHCSCALRWLQRWEEEGLGGVPEQKLQCHGQGPLAHMPNASCGVPTLKVQVPNASVDVGDDVLLRCQVEGRGLEQAG WILTELEQSATVMKSGGLPSLGLTLANVTSDLNRKNVTCWAENDVGRAEVSVQVNVSFPASVQLHTAVEMHHWCIPFSVDGQPAPSLRWLFNGSVLNETSFIFTEFLEPAANET VRHGCLRLNQPTHVNNGNYTLLAANPFGQASASIMAAFMDNPFEFNPEDPIPVSFSPVDTNSTSGDPVEKKDETPFGVSVAVGLAVFACLFLSTLLVLNKCGRRNKFGINRPAVL APEDGLAMSLHFMTLGGSSLSPTEGKGSGLQGHIIENPQYFSDACVHHIKRRDIVLKWELGEGAFGKVFLAECHNLLPEQDKMLVAVKALKEASESARQDFQREAELLTMLQHQ HIVRFFGVCTEGRPLLMVFEYMRHGDLNRFLRSHGPDAKLLAGGEDVAPGPLGLGQLLAVASQVAAGMVYLAGLHFVHRDLATRNCLVGQGLVVKIGDFGMSRDIYSTDYYRV GGRTMLPIRWMPPESILYRKFTTESDVWSFGVVLWEIFTYGKQPWYQLSNTEAIDCITQGRELERPRACPPEVYAIMRGCWQREPQQRHSIKDVHARLQALAQAPPVYLDVLG

图65(续)

NTRK2	NP_001018074	Q16620	MSSWIRWHGPAMARLWGFCWLVVGFWRAAFACPTSCKCSASRIWCSDPSPGIVAFPRLEPNSVDPENITEIFIANQKRLEIINEDDVEAYVGLRNLTIVDSGLKFVAHKAFLKNS NLQHINFTRNKLTSLSRKHFRHLDLSELILVGNPFTCSCDIMWIKTLQEAKSSPDTQDLYCLNESSKNIPLANLQIPNCGLPSANLAAPNLTVEEGKSITLSCSVAGDPVPNMYWDVG NLVSKHMNETSHTQGSLRITNISSDDSGKQISCVAENLVGEDQDSVNLTVHFAPTITFLESPTSDHHWCIPFTVKGNPKPALQWFYNGAILNESKYICTKIHVTNHTEYHGCLQLDN PTHMNNGDYTLIAKNEYGKDEKQISAHFMGWPGIDDGANPNYPDVIYEDYGTAANDIGDTTNRSNEIPSTDVTDKTGREHLSVYAVVVIASVVGFCLLVMLFLLKLARHSKFGM KGPASVISNDDDSASPLHHISNGSNTPSSEGGPDAVIIGMTKIPVIENPQYFGITNSQLKPDTFVQHIKRHNIVLKRELGEGAFGKVFLAECYNLCPEQDKILVAVKTLKDASDNARK DFHREAELLTNLQHEHIVKFYGVCVEGDPLIMVFEYMKHGDLNKFLRAHGPDAVLMAEGNPPTELTQSQMLHIAQQIAAGMVYLASQHFVHRDLATRNCLVGENLLVKIGDFG MSRDVYSTDYYRVGGHTMLPIRWMPPESIMYRKFTTESDVWSLGVVLWEIFTYGKQPWYQLSNNEVIECITQGRVLQRPRTCPQEVYELMLGCWQREPHMRKNIKGIHTLLQN LAKASPVYLDILG
NTRK3	NP_001012338	Q16288	MDVSLCPAKCSFWRIFLLGSVWLDYVGSVLACPANCVCSKTEINCRRPDDGNLFPLLEGQDSGNSNGNASINITDISRNITSIHIENWRSLHTLNAVDMELYTGLQKLTIKNSGLRSI QPRAFAKNPHLRYINLSSNRLTTLSWQLFQTLSLRELQLEQNFFNCSCDIRWMQLWQEQGEAKLNSQNLYCINADGSQLPLFRMNISQCDLPEISVSHVNLTVREGDNAVITCNG SGSPLPDVDWIVTGLQSINTHQTNLNWTNVHAINLTLVNVTSEDNGFTLTCIAENVVGMSNASVALTVYYPPRVVSLEEPELRLEHCIEFVVRGNPPPTLHWLHNGQPLRESKIIH VEYYQEGEISEGCLLFNKPTHYNNGNYTLIAKNPLGTANQTINGHFLKEPFPESTDNFILFDEVSPTPPITVTHKPEEDTFGVSIAVGLAAFACVLLVVLFVMINKYGRRSKFGMKGPV AVISGEEDSASPLHHINHGITTPSSLDAGPDTVVIGMTRIPVIENPQYFRQGHNCHKPDTVVQHIKRRDIVLKRELGEGAFGKVFLAECYNLSPTKDKMLVAVKALKDPTLAARKDF QREAELLTNLQHEHIVKFYGVCGDGDPLIMVFEYMKHGDLNKFLRAHGPDAMILVDGQPRQAKGELGLSQMLHIASQIASGMVYLASQHFVHRDLATRNCLVGANLLVKIGDF GMSRDVYSTDYYRLFNPSGNDFCIWCEVGGHTMLPIRWMPPESIMYRKFTTESDVWSFGVILWEIFTYGKQPWFQLSNTEVIECITQGRVLERPRVCPKEVYDVMLGCWQREP QQRLNIKEIYKILHALGKATPIYLDILG
ROR1	NP_005003	Q01973	MHRPRRRGTRPPLALLAALLAARGAAAQETELSVSAELVPTSSWNISSELNKDSYLTLDEPMNNITTSLGQTAELHCKVSGNPPPTIRWFKNDAPVVQEPRRLSFRSTIYGSRLRI RNLDTTDTGYFQCVATNGKEVVSSTGVLFVKFGPPPTASPGYSDEYEEDGFCQPYRGIACARFIGNRTVYMESLHMQGEIENQITAAFTMIGTSSHLSDKCSQFAIPSLCHYAFPYC DETSSVPKPRDLCRDECEIILENVLCQTEYIFARSNPAMILMRLKLPNCEDLPQPESPEAANCIRIGIPMADPINKNHKCYNSTGVDYRGTVSVTKSGRQCQPWNSQYPHTHTFTALRF PELNGGHSYCRNPGNQKEAPWCFTLDENFKSDLCDIPACDSKDSKEKNKMEILYILVPSVAIPLAIALLFFFICVCRNNQKSSSAPVQRQPKHVRGQNVEMSMLNAYKPKSKAKEL PLSAVRFMEELGECAFGKIYKGHLYLPGMDHAQLVAIKTLKDYNNPQQWTEFQQEASLMAELHHPNIVCLLGAVTQEQPVCMLFEYINQGDLHEFLIMRSPHSDVGCSSDEDGT VKSSLDHGDFLHIAIQIAAGMEYLSSHFFVHKDLAARNILIGEQLHVKISDLGLSREIYSADYYRVQSKSLLPIRWMPPEAIMYGKFSSDSDIWSFGVVLWEIFSFGLQPYYGFSNQEVI EMVRKRQLLPCSEDCPPRMYSLMTECWNEIPSRRPRFKDIHVRLRSWEGLSSHTSSTTPSGGNATTQTTSLSASPVSNLSNPRYPNYMFPSQGITPQGQIAGFIGPPIPQNQRFIPI NGYPIPPGYAAFPAAHYQPTGPPRVIQHCPPPKSRSPSSASGSTSTGHVTSLPSSGSNQEAWIPLLPHMSIPNHPGGMGITVFGNKSQKPYKIDSKQASLLGDANIHGHTESMISAE

图65(续)

ROR2	NP_004551	Q01974	MARGSALPRRPLLCPAVWAAAALLSVSRTSGEVEVLDPNDPLGPLDGQDGPIPTLKGYFLNFLEPVNNITMQGQTAILHCKVAGNPPPNVRWLKNDAPVVQEPRHLIRKTEYG SRLRIQDLDTTDTGYYQCVATNGMKTFTATGVLFVRLGPTHSPNHNFQDDYHEDGFCQPYRGIACARFIGNRTMYVDSLQMQGEIENRITAAFTMIGTSTHLSDQCSQFAIPSFCHF VFPLCDARSRTPKPRELCRDECEVLESDLCRQEYTIARSNPLILMRLQLPKCEALPMPESPDAANCMRIGIPAERLGRYHQCYNGSGMDYRGTASTTKSGHQCQPWALQHPHSH HLSSTDFPELGGGHAYCRNPGGQMEGPWCFTQNPKNVRMELCDVPSCSPRDSSKMGILYILVPSIAIPLVIACLFFLVCMCRNKQKASASTPQRRQLMASPSQDMEMPLINQHK QAKLKEISLSAVRFMEELGEDRFGKVYKGHLFGPAPGEQTQAVAIKTLKDKAEGPLREEFRHEAMLRARLQHPNVVCLLGVVTKDQPLSMIFSYCSHGDLHEFLVMRSPHSDVGS TDDDRTVKSALEPPDFVHLVAQIAAGMEYLSSHHVVHKDLATRNVLVYDKLNVKISDLGLFREVYAADYYKLLGNSLLPIRWMAPEAIMYGKFSIDSDIWSYGVVLWEVFSYGLQP YCGYSNQDVVEMIRNRQVLPCPDDCPAWVYALMIECWNEFPSRRPRFKDIHSRLRAWGNLSNYNSSAQTSGASNTTQTSSLSTSPVSNYSNARYVGPKQKAPFPQPQFIPMK GQIRPMVPPPQLVFVPVNGYQPVPAYGAYLPNFPVQIPMQMAPQQVPPQMVPKPSSHHSGSGSTSTGYVTTAPSNTSMADRAALLSEGADDTQNAPEDGAQSTVQEAEEEE EGSVPETELLGDCDTLQVDEAQVQLEA
DDR2	NP_001014796	Q16832	MILLPRMLLVLFLLPILSSAKAQVNPAICRYPLGMSGGQIPDEDITASSQWSESTAAKYGRLDSEEGDGAWCPEIPVEPDDLKEFLQIDLHTLHFITLVGTQGRHAGGHGIEFAPMY KINYSRDGTRWISWRNRHGKQVLDGNSNPYDIFLKDLEPPIVARFVRFIPVTDHSMNVCMRVELYGCVWLDGLVSYNAPAGQQFVLPGGSIIYLNDSVYDGAVGYSMTEGLGQL TDGVSGLDDFTQTHEYHVWPGYDYVGWRNESATNGYIEIMFEFDRIRNFTTMKVHCNNMFAKGVKIFKEVCQCYFRSEASEVFPNAISFPLVLDDVNPSARFVTVPLHHRMASAI KCQYHFADTWMMFSEITFQSDAAMYNNSEALPTSPMAPTTYDPMLKVDDSNTRILIGCLVAIIFILLAIIVILWRQFWQKMLEKASRRMLDDEMTVSLSLPSDSSMFNNNRSSSP SEQGSNSTYDRIFPLRPDYQEPSRLIRKLPEFAPGEEESGCSGVVKPVQPSGPEGVPHYAEADIVNLQGVTGGNTYSVPAVTMDLLSGKDVAVEEFPRKLLTFKEKLGEGQFGEVHL CEVEGMEKFKDKDFALDVSANQPVLVAVKMLRADANKNARNDFLKEIKIMSRLKDPNIIRLLAVCITDDPLCMITEYMENGDLNQFLSRHEPPNSSSSDVRTVSYTNLKFMATQIA SGMKYLSSLNFVHRDLATRNCLVGKNYTIKIADFGMSRNLYSGDYYRIQGRAVLPIRWMSWESILLGKFTTASDVWAFGVTLWETFTFCQEQPYSQLSDEQVIENTGEFFRDQGR QTYLPQPAICPDSVYKLMLSCWRRDTKNRPSFQEIHLLLQQGDE
PDGFRA	NP_006197	P16234	MGTSHPAFLVLGCLLTGLSLILCQLSLPSILPNENEKVVQLNSSFSLRCFGESEVSWQYPMSEEESSDVEIRNEENNSGLFVTVLEVSSASAAHTGLYTCYYNHTQTEENELEGRHIMIY VPDPDVAFVPLGMTDYLVIVEDDDSAIIPCRTTDPETPVTLHNSEGVVPASYDSRQGFNGTFTVGPYICEATVKGKKFQTIPFNVYALKATSELDLEMEALKTVYKSGETIVVTCAVF NNEVVDLQWTYPGEVKGKGITMLEEIKVPSIKLVYTLTVPEATVKDSGDYECAARQATREVKEMKKVTISVHEKGFIEIKPTFSQLEAVNLHEVKHFVVEVRAYPPPRISWLKNNLTL IENLTEITTDVEKIQEIRYRSKLKLIRAKEEDSGHYTIVAQNEDAVKSYTFELLTQVPSSILDLVDDHHGSTGGQTVRCTAEGTPLPDIEWMICKDIKKCNNETSWTILANNVSNIITEIH SRDRSTVEGRVTFAKVEETIAVRCLAKNLLGAENRELKLVAPTLRSELTVAAAVLVLLVIVIIILSLIVLVIWKQKPRYEIRWRVIESISPDGHEYIYVDPMQLPYDSRWEFPRDGLVLGR VLGSGAFGKVVEGTAYGLSRSQPVMKVAVKMLKPTARSSEKQALMSELKIMTHLGPHLNIVNLLGACTKSGPIYIITEYCFYGDLVNYLHKNRDSFLSHHPEKPKKELDIFGLNPADE STRSYVILSFENNGDYMDMKQADTTQYVPMLERKEVSKYSDIQRSLYDRPASYKKKSMLDSEVKNLLSDDNSEGLTLLDLLSFTYQVARGMEFLASKNCVHRDLAARNVLLAQGKI VKICDFGLARDIMHDSNYVSKGSTFLPVKWMAPESIFDNLYTTLSDVWSYGILLWEIFSLGGTPYPGMMVDSTFYNKIKSGYRMAKPDHATSEVYEIMVKCWNSEPEKRPSFYHL SEIVENLLPGQYKKSYEKIHLDFLKSDHPAVARMRVDSDNAYIGVTYKNEEDKLKDWEGGLDEQRLSADSGYIIPLPDIDPVPEEEDLGKRNRHSSQTSEESAIETGSSSTFIKREDET IEDIDMMDDIGIDSSDLVEDSFL

图65(续)

PDGFRB	NP_002600	P09619	MRLPGAMPALALKGELLLLSLLLLLEPQISQGLVVTPPGPELVLNVSSTFVLTCSGSAPVVWERMSQEPPQEMAKAQDGTFSSVLTLNKLTGLDTGEYFCTHNDSRGLETDERKRLY IFVPDPTVGFLPNDAEELFIFLTEITEITIPCRVTDPQLVVTLHEKKGDVALPVPYDHQRGFSGIFEDRSYICKTTIGDREVDSDAYYVYRLQVSSINVSVNAVQTVVRQGENITLMCIVI GNEVVNFEWTYPRKESGRLVEPVTDFLLDMPYHIRSILHIPSAELEDSGTYTCNVTESVNDHQDEKAINITVVESGYVRLLGEVGTLQFAELHRSRTLQVVFEAYPPPTVLWFKDNR TLGDSSAGEIALSTRNVSETRYVSELTLVRVKVAEAGHYTMRAFHEDAEVQLSFQLQINVPVRVLELSESHPDSGEQTVRCRGRGMPQPNIIWSACRDLKRCPRELPPTLLGNSSEE ESQLETNVTYWEEEQEFEVVSTLRLQHVDRPLSVRCTLRNAVGQDTQEVIVVPHSLPFKVVVISAILALVVLTIISLIILIMLWQKKPRYEIRWKVIESVSSDGHEYIYVDPMQLPYDST WELPRDQLVLGRTLGSGAFGQVVEATAHGLSHSQATMKVAVKMLKSTARSSEKQALMSELKIMSHLGPHLNVVNLLGACTKGGPIYIITEYCRYGDLVDYLHRNKHTFLQHHSD KRRPPSAELYSNALPVGLPLPSHVSLTGESDGGYMDMSKDESVDYVPMLDMKGDVKYADIESSNYMAPYDNYVPSAPERTCRATLINESPVLSYMDLVGFSYQVANGMEFLASK NCVHRDLAARNVLICEGKLVKICDFGLARDIMRDSNYISKGSTFLPLKWMAPESIFNSLYTTLSDVWSFGILLWEIFTLGGTPYPELPMNEQFYNAIKRGYRMAQPAHASDEIYEIM QKCWEEKFEIRPPFSQLVLLLERLLGEGYKKKYQQVDEEFLRSDHPAILRSQARLPGFHGLRSPLDTSSVLYTAVQPNEGDNDYIIPLPDPKPEVADEGPLEGSPSLASSTLNEVNTSST ISCDSPLEPQDEPEPEPQLELQVEPEPELEQLPDSGCPAPRAEAEDSFL
AXL	NP_068713	P30530	MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWACMAPRGTQAEESPFVGNPGNITGARGLTGTLRCQLQVQGEPPEVHWLRDGQILELADSTQTQVPLGEDEQDDWIVVSQLRITSLQLSD TGQYQCLVFLGHQTFVSQPGYVGLEGLPYFLEEPEDRTVAANTPFNLSCQAQGPPEPVDLLWLQDAVPLATAPGHGPQRSLHVPGLNKTSSFSCEAHNAKGVTTSRTATITVLPQ QPRNLHLVSRQPTELEVAWTPGLSGIYPLTHCTLQAVLSDDGMGIQAGEPDPPEEPLTSQASVPPHQLRLGSLHPHTPYHIRVACTSSQGPSSWTHWLPVETPEGVPLGPPENISA TRNGSQAFVHWQEPRAPLQGTLLGYRLAYQGQDTPEVLMDIGLRQEVTLELQGDGSVSNLTVCVAAYTAAGDGPWSLPVPLEAWRPGQAQPVHQLVKEPSTPAFSWPWWY VLLGAVVAAACVLILALFLVHRRKKETRYGEVFEPTVERGELVVRYRVRVRKSYSRRTTEATLNSLGISEELKEKLRDVMVDRHKVALGKTLGEGEFGAVMEGQLNQDDSILKVAVKTM KIAICTRSELEDFLSEAVCMKEFDHPNVMRLIGVCFQGSERESFPAPVVILPFMKHGDLHSFLLYSRLGDQPVYLPTQMLVKFMADIASGMEYLSTKRFIHRDLAARNCMLNENMS VCVADFGLSKKIYNGDYYRQGRIAKMPVKWIAIESLADRVYTSKSDVWSFGVTMWEIATRGQTPYPGVENSEIYDYLRQGNRLKQPADCLDGLYALMSRCWELNPQDRPSFTEL REDLENTLKALPPAQEPDEILYVNMDEGGGYPEPPGAAGGADPPTQPDPKDSCSCLTAAEVHPAGRYVLCPSTTPSPAQPADRGSPAAPGQEDGA
PTK7	NP_002812	Q13308	MGAARGSPARPRRLPLLSVLLLPLLGGTQTAIVFIKQPSSQDALQGRRALLRCEVEAPGPVHVYWLLDGAPVQDTERRFAQGSSLSFAAVDRLQDSGTFQCVARDDVTGEEARSA NASFNIKWIEAGPVVLKHPASEAEIQPQTQVTLRCHIDGHPRPTYQWFRDGTPLSDGQSNHTVSSKERNLTLRPAGPEHSGLYSCCAHSAFGQACSSQNFTLSIADESFARVVLAP QDVVVARYEEAMFHCQFSAQPPPSLQWLFEDETPITNRSRPPHLRRATVFANGSLLLTQVRPRNAGIYRCIGQGQRGPPIILEATLHLAEIEDMPLFEPRVFTAGSEERVTCLPPKG LPEPSVWWEHAGVRLPTHGRVYQKGHELVLANIAESDAGVYTCHAANLAGQRRDVNITVATVPSWLKKPQDSQLEEGKPGYLDCLTQATPKPTVNWYRNQMLISEDSRFEVF KNGTLRINSVEVYDGTWYRCMSSTPAGSIEAQARVQVLEKLKFTPPPQPQQCMEFDKEATVPCSATGREKPTIKWERADGSSLPEWVTDNAGTLHFARVTRDDAGNYTCIASNG PQGQIRAHVQLTVAVFITFKVEPERTTVYQGHTALLQCEAQGDPKPLIQWKGKDRELDPTKLGPRMHIFQNGSLVIHDVAPEDSGRYTCIAGNSCNIKHTEAPLYVVDKPVPEESE GPGSPPPYKMIQTIGLSVGAAVAYIIAVLGLMFVCKKRCKAKRLQKQPEGEEPEMECLNGGPLQNGQPSAEIQEEVALTSLGSGPAATNKRHSTSDKMHFPRSSLQPITTLGKSEF GEVFLAKAQGLEEGVAETLVLVKSLQSKDEQQQLDFRRELEMFGKLNHANVVRLLGLCREAEPHYMVLEYVDLGDLKQFLRISKSKDEKLKSQPLSTKQKVALCTQVALGMEHLSN NRFVHKDLAARNCLVSAQRQVKVSALGLSKDVYNSEYYHFRQAWVPLRWMSPEAILEGDFSTKSDVWAFGVLMWEVFTHGEMPHGGQADDEVLADLQAGKARLPQPEGCP SKLYRLMQRCWALSPKDRPSFSEIASALGDSTVDSKP

图65(续)

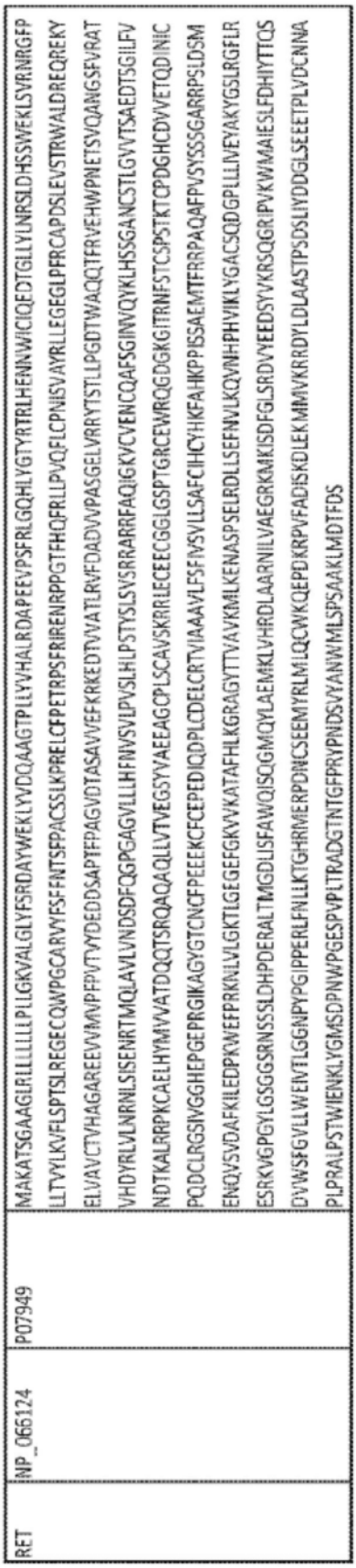

RET
NP_066124
P07949
MAKATSGAAGLRLLLLLLPLLGKVALGLYFSRDAYWEKLYVDQAAGTPLLYVHALRDAPEEVPSFRLGQHLYGTYRTRLHENNWICIQEDTGLLYLNRSLDHSSWEKLSVRNRGFP
LLTVYLKVFLSPTSLREGECQWPGCARVYFSFFNTSFPACSSLKPRELCFPETRPSFRIRENRPPGTFHQFRLLPVQFLCPNISVAYRLLEGEGLPFRCAPDSLEVSTRWALDREQREKY
ELVAVCTVHAGAREEVVMVPFPVTVYDEDDSAPTFPAGVDTASAVVEFKRKEDTVVATLRVFDADVVPASGELVRRYTSTLLPGDTWAQQTFRVEHWPNETSVQANGSFVRAT
VHDYRLVLNGRNLSISENRTMQLAVLVNDSDFQGPGAGVLLLHFNVSVLPVSLHLPSTYSLSVSRRARRFAQIGKVCVENCQAFSGINVQYKLHSSGANCSTLGVVTSAEDTSGILFV
NDTKALRRPKCAELHYMVVATDQQTSRQAQAQLLVTVEGSYVAEEAGCPLSCAVSKRRLECEECGGLGSPTGRCEWRQGDGKGITRNFSTCSPSTKTCPDGHCDVVETQDINIC
PQDCLRGSIVGGHEPGEPRGIKAGYGTCNCFPEEEKCFCEPEDIQDPLCDELCRTVIAAAVLFSFIVSVLLSAFCIHCYHKFAHKPPISSAEMTFRRPAQAFPVSYSSSGARRPSLDSM
ENQVSVDAFKILEDPKWEFPRKNLVLGKTLGEGEFGKVVKATAFHLKGRAGYTTVAVKMLKENASPSELRDLLSEFNVLKQVNHPHVIKLYGACSQDGPLLIVEYAKYGSLRGFLR
ESRKVGPGYLGSGGSRNSSSLDHPDERALTMGDLISFAWQISQGMQYLAEMKLVHRDLAARNILVAEGRKMKISDFGLSRDVYEEDSYVKRSQGRIPVKWMAIESLFDHIYTTQS
DVWSFGVLLWEIVTLGGNPYPGIPPERLFNLLKTGHRMERPDNCSEEMYRLMLQCWKQEPDKRPVFADISKDLEKMMVKRRDYLDLAASTPSDSLIYDDGLSEEETPLVDCNNA
PLPRALPSTWIENKLYGMSDPNWPGESPVPLTRADGTNTGFPRYPNDSVYANWMLSPSAAKLMDTFDS

图65(续)


ROS1
NP_002935
P08922
MKNIYCLIPKLVNFATLGCLWISVVQCTVLNSCLKSCVTNLGQQLDLGTPHNLSEPCIQGCHFWNSVDQKNCALKCRESCEVGCSSAEGAYEEEVLENADLPTAPFASSIGSHNMT
LRWKSANFSGVKYIIQWKYAQLLGSWTYTKTVSRPSYVVKPLHPFTEYFRVVWIFTAQLQLYSPPSPSYRTHPHGVPETAPLIRNIESSSPDTVEVSWDPPQFPGGPILGYNLRLISK
NQKLDAGTQRTSFQFYSTLPNTIYRFSIAAVNEVGEGPEAESSITTSSSAVQQEEQWLFLSRKTSLRKRSLKHLVDEAHCLRLDAIYHNITGISVDVHQQVYFSEGTLIWAKKAANM
SDVSDLRIFYRGSGLISSISIDWLYQRMYFIMDFLVCVCDLENCSNIEEITPPSISAPQKIVADSYNGYVFLLRDGNYRADLPVPSGRCAEAVRIVESCTLKDFAIKPQAKRIIYFNDTAQ
VFMSTFLDGSASHLILPRIPFADVKSFACENNNDFLVTDGKVIFQQDALSFNEFIVGCDLSHIEEFGFGNLVIFGSSSQLHPLPGRPQELSVLFGSHQALVQWKPPALAIGANVLISDHE
LFELGPSAWQNWTYEVKVSTQDPPEVTHIFLNISGTMLNVPELQSAMKYKVSVRASSPKRPGPWSEPSVGTTLVPASEPPFIMAVKEDGLWSKPLNSFGPGEFLSSDIGNVSDMD
WYNNSLYYSDTKGDVFVWLLNGTDISENYHLPSIAGAGALAFEWLGHFLYWAGKTYVIQRQSVLTGHTDIVTHYKLLVNDMVVDSVGGYLYWTTLYSVESTRLNGESSLVLQTQ
PWFSGKKVIALTLDLSDGLLYWLVQDSQDHLYTAVLRGQSTGDTTITEFAAWSTSEISQNALMYYSGRLFWINGFRIITTQEIGQKTSVSVLEPARFNQFTIIQTSLKPLPGNFSFTPK
VIPDSVQFSSFRIEGNASSFQIILWNGPPAVDWGVVFYSVEFSAHSKFIASEQHSLPVFTVEGLEPYALFNLSVTPYTYWGKGPKTSLSLRAPETVPSAPENPRIFILPSGKCCNKNEVV
VEFRWNKPKHENGVLTKFEIFYNISNQSITNKTCEDWIAVNVTPSVMSFQLEGMSPRCFIIAFQVRAFTSKGPGPYADVVKSTTSEINPFPHLITLLGNKIVFLDWDQNQVVWTFSA
ERVISAVCYTADNEMGYYAEGDSLFLHLHNRSSSELFQDSLVFDITVITIDWISRHLYFALKESQNGMQVFDVDLEHKVKYPREVKIHNRNSTIISFSVYPLLSRLYWTEVSNFGYQ
MFYYSIISHTLHRILQPTATNQQNKRNIQCSCNVTEFELSGAMAIDTSNLEKPLIYFAKAQEIWAMDLEGCQCWRVITVPAMLAGKTLVSLTVDGDLIYWITAKDSTQIYQAKKGN
GAIVSQVKALRSRHILAYSSVMQPFPDKAFLSLASDTVEPTILNATNTSLTIRLPLAKTNLTWYGITSPTPTYLVYYAEVNDRKNSSDLKYRILEFQDSIALIEDLQPFSTYMIQIAVKNYY
SDPLEHLPPGKEIWGKTKNGVPEAVQLINTTVRSDTSLIISWRESHKPNGPKESVRYQLAISHLALIPETPLRQSEFPNGRLTLLVTRLSGGNIYVLKVLACHSEEMWCTESHPVTVE
MFNTPEKPYSLVPENTSLQFNWKAPLNVNLIRFWVELQKWKYNEFYHVKTSCSQGPAYVCNITNLQPYTSYNVRVVVVYKTGENSTSLPESFKTKAGVPNKPGIPKLLEGSKNSIQ
WEKAEDNGCRITYYILEIRKSTSNNLQNQNLRWKMTFNGSCSSVCTWKSKNLKGIFQFRVVAANNLGFGEYSGISENIILVGDDFWIPETSFILTIIVGIFLVVTIPLTFVWHRRLKNQ
KSAKEGVTVLINEDKELAELRGLAAGVGLANACYAIHTLPTQEEIENLPAPPREKLTLRLLGSGAFGEVYEGTAVDILGVGSGEIKVAVKTLKKGSTDQEKIEFLKEAHLMSKFNHPNI
LKQLGVCLLNEPQYIILELMEGGDLLTYLRKARMATFYGPLLTLVDLCVDISKGCVYLERMHFIHRDLAARNCLVSVKDYTSPRIVKIGDFGLARDIYKNDYYRKRGEGLLPVRW
MAPESLMDGIFTTQSDVWSFGILWEILTLGHQPYPAHSNLDVLNYVQTGGRLEPPRNCPDDLWNLMTQCWAQEPDQRPTFHRIQDQLQLFRNFFLNSIYKSRDEANNSGVIN
ESFEGEDGDVICLNSDDIMPVALMETKNREGLNYMVLATECGQGEEKSEGPLGSQESESCGLRKEEKEPHADKDFCQEKQVAYCPSGKPEGLNYACLTHSGYGDGSD
RYK
NP_002949
P34925
MRGAARLGRPGRSCLPGARGLRAPPPPPLLLLALLPLLPAPGAAAAPAPRPPELQSASAGPSVSLYLSEDEVRRLIGLDAELYYVRNDLISHYALSFSLLVPSETNFLHFTWHAKSKV
EYKLGFQVDNVLAMDMPQVNISVQGEVPRTLSVFRVELSCTGKVDSEVMILMQLNLTVNSSKNFTVLNFKRRKMCYKKLEEVKTSALDKNTSRTIYDPVHAAPTTSTRVFYISVGV
CCAVIFLVAIILAVLHLHSMKRIELDDSISASSSQGLSQPSTQITQNLRADTPNNATPITSYPTLRIEKNDLRSVTLLEAKGKVKDIAISRERITLKDVLQEGTFGRIFHGILIDEKDPNKE
KQAFVKTVKDQASEIQVTMMLTESCKLRGLHHRNLLPITHVCIEEGEKPMVILPYMNWGNLKLFLRQCKLVEANNPQAISQQDLVHMAIQIACGMSYLARREVIHKDLAARNCVI
DDTLQVKITDNALSRDLFPMDYHCLGDNENRPVRWMALESLVNNEFSSASDVWAFGVTLWELMTLGQTPYVDIDPFEMAAYLKDGYRIAQPINCPDELFAVMACCWALDPEE
RPKFQQLVQCLTEFHAALGAYV

图65(续)

TEK	NP_000450	Q02763	MDSLASLVLCGVSLLLSGTVEGAMDLILINSLPLVSDAETSLTCIASGWRPHEPITIGRDFEALMNQHQDPLEVTQDVTREWAKKVVWKREKASKINGAYFCEGRVRGEAIRITM KNRQQASFLPATLTMTVDKGDNVNISFKKVLIKEEDAVIYKNGSFIHSVPRHEVPDILEVHLPHAQPQDAGVYSARYIGGNLFTSAFTRLIVRRCEAQKWGPECNHLCTACMNNG VCHEDTGECICPPGFMGRTCEKACELHTFGRTCKERCSGQEGCKSVVFCLPDPYGCSCATGWKGLQCNEACHPGFYGPDCKLRCSCNNGEMCDRFQGCLCSPGWQGLQCERE GIPRMTPKIVDLPDHIEVNSGKFNPICKASGWPLPTNEEMTLVKPDGTVLHPKDFNHTDHFSVAIFTIHRILPPDSGVWVCSVNTVAGMVEKPFNISVKVLPKPLNAPNVIDTGHN FAVINISFPYFGDGPIKSKKLLYKPVNHYEAWQHIQVTNEVTLNYLEPRTEYELCVQLVRRGEGEGHPGPVRRFTTASIGLPPPRGLNLLPKSQTTLNLTWQPIFPSSEDDFYVEV ERRSVQKSDQQNIKVPGNLTSVLLNNLHPREQYVVRARVNTKAQGEWSEDLTAWTLSDILPPQPENIKISNITHSSAVISWTILDGYSISSITIRYKVQGKNEDQHVDVKIKNATIFQ YQLKGLEPETAYQVDIFAENNIGSSNPAFSHELVTLPESQAPADLGGGKMLLIAILGSAGMTCLTVLLAFLIILQLKRANVQRRMAQAFQNVREEPAVQFNSGTLALNRKVKNNPD PTIYPVLDWNDIKFQDVIGEGNFGQVLKARIKKDGLRMDAAIKRMKEYASKDDHRDFAGELEVLCKLGHHPNIINLLGACEHRGYLYLAIEYAPHGNLLDFLRKSRVLETDPAFAIA NSTASTLSSQQLLHFAADVARGMDYLSQKQFIHRDLAARNILVGENYVAKIADFGLSRGQEVYVKKTMGRLPVRWMAIESLNYSVYTTNSDVWSYGVLLWEIVSLGGTPYCGMT CAELYEKLPQGYRLEKPLNCDDEVYDLMRQCWREKPYERPSFAQILVSLNRMLEERKTYVNTTLYEKFTYAGIDCSAEEAA
TIE1	NP_005415	P35590	MVVWRVPPFLLPLFLASHVGAAVDLTLLANLRLTDPQRFFLTCVSGEAGAGRGSDAWGPPLLLEKDDRIVRTPGPPLRLARNGSHQVTLRGFSKPSDLVGVFSCVGGAGARRTR VIYVHNSPGAHLLPDKVTHTVNKGDTAVLSARVHKEKQTDVIWKSNGSYFYTLDWHEAQDGRFLLQLPNVQPPSSGIYSATYLEASPLGSAFFRLIVRGCGAGRWGPGCTKECPG CLHGGVCHDHDGECVCPPGFTGTRCEQACREGRFGQSCQEQCPGISGCRGLTFCLPDPYGCSCGSGWRGSQCQEACAPGHFGADCRLQCQCQNGGTCDRFSGCVCPSGWH GVHCEKSDRIPQILNMASELEFNLETMPRINCAAAGNPFPVRGSIELRKPDGTVLLSTKAIVEPEKTTAEFEVPRLVLADSGFWECRVSTSGGQDSRRFKVNVKVPPVPLAAPRLLTK QSRQLVVSPLVSFSGDGPISTVRLHYRPQDSTMDWSTIVVDPSENVTLMNLRPKTGYSVRVQLSRPGEGGEGAWGPPTLMTTDCPEPLLQPWLEGWHVEGTDRLRVSWSLPLV PGPLVGDGFLLRLWDGTRGQERRENVSSPQARTALLTGLTPGTHYQLDVQLYHCTLLGPASPPAHVLLPPSGPPAPRHLHAQALSDSEIQLTWKHPEALPGPISKYVVEVQVAGG AGDPLWIDVDRPEETSTIIRGLNASTRYLFRMRASIQGLGDWSNTVEESTLGNGLQAEGPVQESRAAEEGLDQQLILAVVGSVSATCLTILAALLTVCIRRSCLHRRRTFTYQSGSG EETILQFSSGTLTLTRRPKLQPEPLSYPVLEWEDITFEDLIGEGNFGQVIRAMIKKDGLKMNAAIKMLKEYASENDHRDFAGELEVLCKLGHHPNIINLLGACKNRGYLYIAIEYAPYG NLLDFLRKSRVLETDPAFAREHGTASTLSSRQLLRFASDAANGMQYLSEKQFIHRDLAARNVLVGENLASKIADFGLSRGEEVYVKKTMGRLPVRWMAIESLNYSVYTTKSDVWSF GVLLWEIVSLGGTPYCGMTCAELYEKLPQGYRMEQPRNCDDEVYELMRQCWRDRPYERPPFAQIALQLGRMLEARKAYVNMSLFENFTYAGIDATAEEA
TYRO3	NP_006284	Q06418	MALRRSMGRPGLPPLPLPPPRLGLLLAALSLLLPESAAAGLKLMGAPVKLTVSQGQPVKLNCSVEGMEEPDIQWVKDGAVVQNLDQLYIPVSEQHWIGFLSLKSVERSDAGRY WCQVEDGGETEISQPVWLTVEGVPFFTVEPKDLAVPPNAPFQLSCEAVGPPEPVTIVWVRGTTKIGGPAPSPSVLNVTGVTQSTMFSCEAHNLKGLASSRTATVHLQALPAPF NITVTKLSSSNASVAWMPGADGRALLQSCTVQVTQAPGGIWEVLAVVVPVPPFTCLLRDLVPATHYSLRVRCANALGPSPYADWVPFQTKGLAPASAPQNLHAIRTDSGLILEWE EVIPEAPLEGPLGPYKLSWVQDNGTQDELTVEGTRANLTGWDPQKDLIVRVCVSNAVGCGPWSQPLVASSHDRAGDQGPPHSRTSWVPVVLGVLTALVTAAALALILLRKRRKE TRFGQAFDSVMARGEPAVHFRAARSFNRERPERIEATLDSLGISDELKEKLEDVLIPEQQFTLGRMILGKGEFGSVREAQLKQEDGSFVKVAVKMLKADIIASSDIEEFLREAACMKE FDHPHVAKLVGVSLRSRAKGRLPIPMVILPFMKHGDLHAFLLASRIGENPFNLPLQTLIRFMVDIACGMEYLSSRNFIHRDLAARNCMLAEDMTVCVADFGLSRKIYSGDYYRQGC ASKLPVKWLALESLADNLYTVQSDVWAFGVTMWEIMTRGQTPYAGIENAEIYNYLIGGNRLKQPPECMEDVYDLMYQCWSADPKQRPSFTCLRMELENILGQLSVLSASQDPL YINIERAEEPTAGGSLELPGRDQPYSGAGDGSGMGAVGGTPSDCRYILTPGGLAEQPGQAEHQPESPLNETQRLLLLQQGLLPHSSC

图65(续)

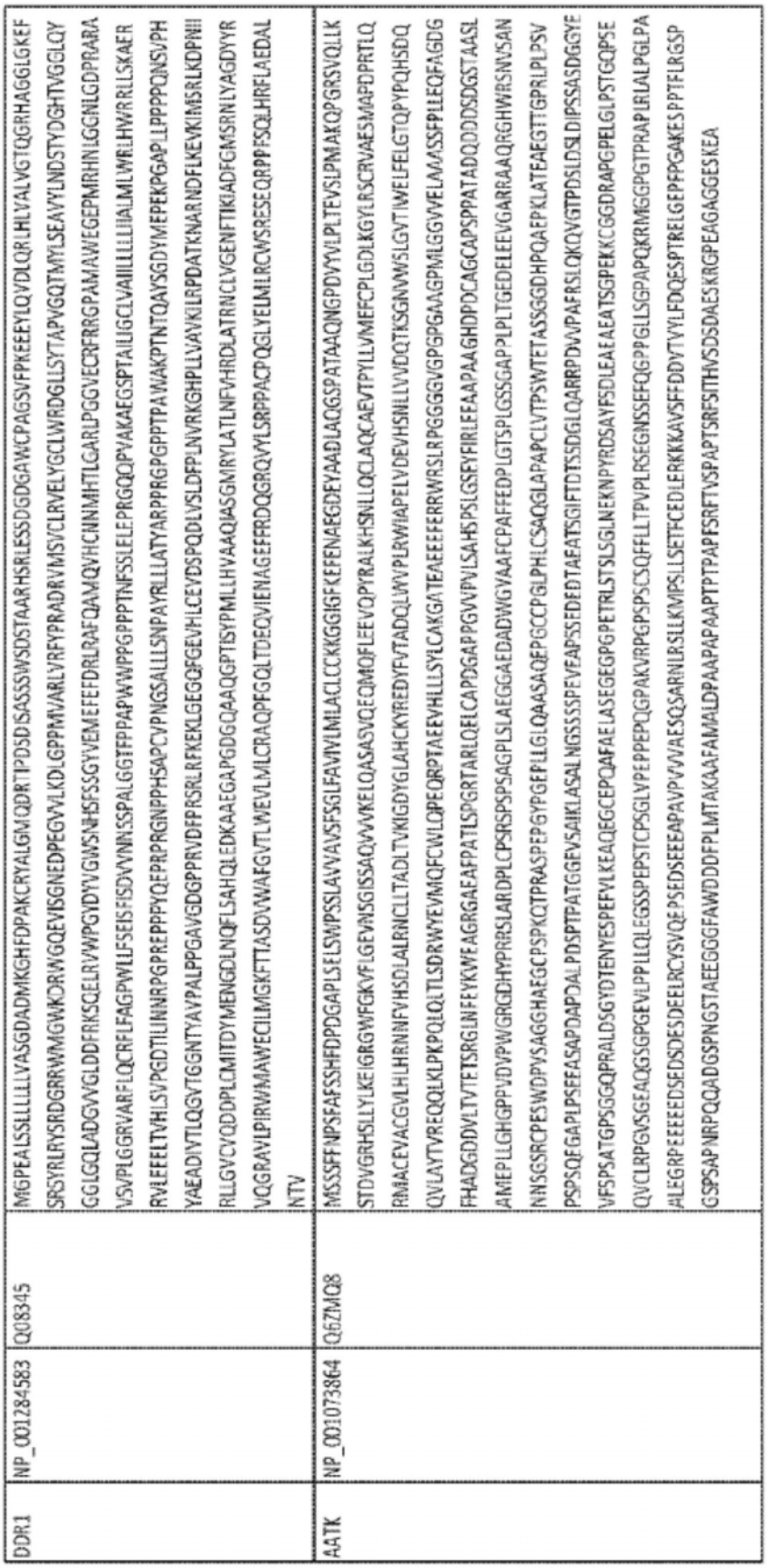

DDR1
NP_001284583
Q08345
MGPEALSLLLLLLVASGDADMKGHFDPAKCRYALGMQDRTPDSDISASSSWSDSTAARHSRLESSDGDGAWCPAGSVFPKEEEYLQYDLQRLHLVALVGTQGRHAGGLGKEF
SRSYRLRYSRDGRRWMGWKQRLVGQEVISGNEDPEGVVLKDLGPPMVAARLVRFYPRADRVMSVCLRVELYGCLWRDGLLSYTAPVGQTMYLSEAVTLNDSTYDGHTVGGLQY
GGLGQLADGVVGLDDFRKSQELRVWPGYDYVGWSNHSFSSGYYVEMEFEFDRLRAFQAMQVHCNNMHTLGARLPGGVECRFRRGPAMAWEGEPMRHNLGGNLGDPRARA
VSVPLGGRVAARFLQCRFLFAGPWLLFSEISFISDVVNNSSPALGGTFPPAPWWPPGPPPTNFSSLELEPRGQQPVAKAEGSPTAILIGCLVAIILLLLLIIALMLWFLHWRRLLSKAER
RVLEEELTVHLSVPGDTILINNRPGPREPPPVQEPRPRGNPPHSAPCVPNGSALLLSNPAYRLLLATYARPPRGPGPPTPAWAKPTNTQAYSGDYMEPEKPGAPLLPPPPQNSVPH
YAEADIVTLQGVTGGNTYAVPALPPGAVGDGPPRVDFPRSRLRFKEKLGEGQFGEVHLCEVDSPQDLVSLDFPLNVRKGHPLLVAVKILRPDATKNARNDFLKEVKIMSRLKDPNII
RLLGVCVQDDPLCMITDYMENGDLNQFLSAHQLEDKAAEGAPGDGQAAQGPTISYPMLLHVAAQIASGMRYLATLNFVHRDLATRNCLVGENFTIKIADFGMSRNIYAGDYYR
VQGRAVLPIRWMAWECILMGKFTTASDVWAFGVTLWEVLMLCRAQPFGQLTDEQVIENAGEFFRDQGRQVYLSRPPACPQGLYELMLRCWSRESEQRPPFSQLHRFLAEDAL
NTV
AATK
NP_001073864
Q6ZMQ8
MSSSFFNPSFAESSHFDPDGAPLSFLSWPSSLAVVAVSFSGLFAVIVLMLACLCCKKGGKGFKEFENAEGDEVAADLAQGSPATAAQNGPDVYYLPLTEVSLPMAKQPGRSVQLLK
STDVGRHSLLYLKEIGRGWFGKVFLGEVNSGISSAQVVVKELQASAVSVQEQMQFLEEVQPYRALKHSNLLQCLAQCAEVTPYLLVMEFCPLGDLKGYLRSCRVAESMAPDPRTLQ
RMACEVACGVLHLHRNNFVHSDLALRNCLLTADLTVKIGDYGLAHCKYREDYFVTADQLWVPLRWIAPELVDEVHSNLLVVDQTKSGNVVSLGVTIWELFELGTQPYPQHSDQ
QVLAYTVREQQLKLPKPQLQLTLSDRWYEVMQFCWLQPEQRPTAEEVHLLLSYLCAKGATEAEEEFERRWRSLRPGGGGVGPGPGAAGPMLGGVVELAVASSFPLEQFAGDG
FHADGDDVLTVTETSRGLNFEYKWEAGRGAEAFPATLSPGRTARLQELCAPDGAPPGVVPVLSAHSPSLGSEYFRLEFAAPAAGHDPDCAGCAPSPPATADQDDDSDGSTAASL
AMEPLLGHGPPVDVPWGRGDHVPPRRSLARDPLCPSRSPSPSAGPLSLAEGGAEDADWGVAAFCPAFEEDPLGTSPLGSSGAPPLPLTGEDELEEVGARGAAQRGHWRSNVSAN
NNSGSRCPESWDPVSAGGHAEGCPSPKQTPRASPEPGYPGEPLLGLQAASAQEPGCCPGLPHLCSAQGLAPAPCLVTPSWTETASSGGDHPQAEPKLATEAEGTTGPRLPLPSV
PSPSQEGAPLPSEEASAPDAPDALPDSPTPATGGEVSAIKLASALNGSSSSPEVEAPSSEDEDTAEATSGIFTDTSSDGLQARRPDWVPAERSLQKQVGTPDSLDIPSSASDGGYE
VFSPSATGPSGGQPRALDSGYDTENYESPEFVLKEAQEGEPQAFAELASEGEGPGPETRLSTSLSGLNEKNPYRDSAYFSDLEAEAATSGPEKKCGGDRAPGPELGLPSTGQPSE
QVCLRPGVSGEAQGSGPGEVLPPLLQLEGSSPEPSTCPSGLVPEPPEPQGPAKVRPGPSPSCSQFFLTPVPLRSEGNSSEFQGPPGLLSGPAPQKRMGGPGTPRAPLRLALPGLPA
ALEGRPEEEEEDSEDSDESDEELRCYSVQEPSEDSEEEAPAVPVVVAESQSARNLRSLLKMPSLLSETFCEDLERKKKAVSFFDDVTVYLFDQESPTRELGEPPPGAKESPPTFLRGSP
GSPSAPNRPQQADGSPNGSTAEEGGGFAWDDDFPLMTAKAAFAMALDPAAPAAPTPTPAPFSRFTVSPAPTSRFSITHVSDSDAESKRGPEAGAGGESKEA

图65(续)