



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113698497 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 26

(21) 申请号 202111021055.7

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2015.12.04

C07K 19/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/088,309 2014.12.05 US

(62) 分案原申请数据

201580075540.9 2015.12.04

(71) 申请人 纪念斯隆-凯特琳癌症中心

地址 美国纽约州

申请人 尤里卡治疗公司

(72) 发明人 R·J·布伦特延斯 E·L·史密斯

C·刘

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322

代理人 龙淳 周琴

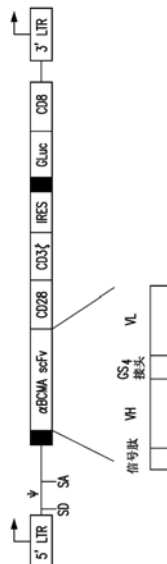
权利要求书2页 说明书118页
序列表124页 附图29页

(54) 发明名称

靶向B-细胞成熟抗原的嵌合抗原受体及其用途

(57) 摘要

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

列的氨基酸的轻链可变区CDR3。

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

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

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

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

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

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

靶向B-细胞成熟抗原的嵌合抗原受体及其用途

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

[0002] 相关申请的交叉引用

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

技术领域

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

背景技术

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

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

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

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

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

发明内容

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

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

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

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

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

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

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

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

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

NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区;和包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区;和包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区;和包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区。在某些实施方式中,人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区;和包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区。

[0018] 在某些非限定性实施方式中,人scFv包括所述重链和轻链二者,任选地具有接头(linker)序列,例如,在重链可变区和轻链可变区之间具有接头肽。例如,在某些非限定性实施方式中,人scFv包括(i)包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区和(ii)包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头肽。在某些实施方式中,人scFv包括(i)包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区和(ii)包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头肽。在某些实施方式中,人scFv包括(i)包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区和(ii)包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头肽。在某些实施方式中,人scFv包括(i)包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区和(ii)包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头肽。在某些实施方式中,人scFv包括(i)包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区和(ii)包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区,任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头肽。

[0019] 在某些实施方式中,人scFv包括:(a)包括选自SEQ ID NO:91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181和187的氨基酸序列的重链可变区CDR3;和(b)包括选自SEQ ID NO:94、100、106、112、118、124、130、136、142、148、154、160、166、172、178、184和190的氨基酸序列的轻链可变区CDR3。

[0020] 在某些实施方式中,人scFv包括:(a)包括选自SEQ ID NO:90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180和186的氨基酸序列及其保守修饰的重链可变区CDR2;和(b)包括选自SEQ ID NO:93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183和189的氨基酸序列及其保守修饰的轻链可变区CDR2。

[0021] 在某些实施方式中,人scFv包括:(a)包括选自SEQ ID NO:89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179和185的氨基酸序列及其保守修饰的重链可变区CDR1;和(b)包括选自SEQ ID NO:92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182和188的氨基酸序列及其保守修饰的轻链可变区CDR1。在某些实施方式中,人scFv包括:(a)包括选自SEQ ID NO:89、95、101、107、113、119、125、131、137、143、149、155、161、167、173、179和185的氨基酸序列的重链可变区CDR1;(b)包括选自SEQ ID NO:90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180和186的氨基酸序列的重链可变区CDR2;(c)包括选自SEQ ID NO:91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181和187的氨基酸序列的重链可变区CDR3;(d)包括选自

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

人。在某些实施方式中,免疫应答细胞是T细胞。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

变区。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

的核酸。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

附图说明

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

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

[0221] 图2显示正常组织和人癌细胞系中的人BCMA表达。

[0222] 图3显示本发明公开的BCMA CAR在人T细胞上的表达。

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

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

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

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

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

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

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

核酸分子。

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

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

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

[0233] 图14显示靶向BCMA的CAR T细胞的细胞因子分泌的诱导。

[0234] 图15显示靶向BCMA的CAR T细胞的抗肿瘤活性。

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

[0236] 图17描述ET140-3的表位定位。

[0237] 图18描述ET140-24的表位定位。

[0238] 图19描述ET140-54的表位定位。

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

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

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

具体实施方式

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

[0243] I. 定义

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

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

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

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

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

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

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

[0250] GGGSGGGSGGGGS[SEQ ID NO:210]。

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

[0252] GGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGG ATCT[SEQ ID NO:211]。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0284] II. B细胞成熟抗原 (BCMA)

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

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

[0287] SEQ ID NO:71提供如下:

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

[0289] III. 嵌合抗原受体 (CAR)

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

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

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

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

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

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

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

[0296] CAR的细胞外抗原结合结构域

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

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

97%、98%或99%的氨基酸序列的重链可变区。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0307] 表1

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	VSSNSAAWN [SEQ ID NO:89]	YRSKWYN [SEQ ID NO:90]	ARQGYSYGYSDV [SEQ ID NO:91]
V _L	SSNIGHND [SEQ ID NO:92]	FDD [SEQ ID NO:93]	AAWDGSLNAFV [SEQ ID NO:94]
V _H 全长	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR TYYSKRWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQGY SYYGYSVDVWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:1]		
DNA	Caggtacagctgcagcagtcaggtccaggactggtgaagccctcgcagaccctctcactcactgtgccatctccgggacagctgtctctagcaacagctgctgctggaactggatcaggcagtcctccatcgagagccttgagtgctgggaaggacatactacaggtccaagtggtataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataaccatcaaccagacacatccaagaacagttctccctgcagctgaactctgtgactcccaggacacggctgtgtattactgtgctgccagggctactctactacggtactctgatgtttggggtcaaggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:3]		
V _L 全长	QSVLTQPPSVSVAPRQRVTISCSGSSNIGHNDVSWYQHLPGKAPRLLIYFDDLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNAFVFGTGT KVTVLG [SEQ ID NO:2]		
DNA	Cagctgtgctgactcagccaccctcgggtctgttagccccaggcagagggtcaccatctcgtgttctggaagcagctccaacatcggacataatgatgaagctggtaccagcatctcccagggaaggctcccagactcctcatctattttgatgactgctgccgtcagggctctgaccgattctctgctccaagctctggcacctcagcctccctggccatcagtggtccagctgaggatgaggctgattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatgcctttgtctcggaaactgggaccaaggtcaccgtctaggt [SEQ ID NO:4]		
scFv	QSVLTQPPSVSVAPRQRVTISCSGSSNIGHNDVSWYQHLPGKAPRLLIYFDDLPSGVSDRFSASKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNAFVFGTGT KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR TYYSKRWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARQGY SYYGYSVDVWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:72]		

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

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

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

[0311] 表2

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	VSSNSAAWN [SEQ ID NO:95]	YRSKWYN [SEQ ID NO:96]	ARYGFSGRFYDT [SEQ ID NO:97]
V _L	SSNIGNNA [SEQ ID NO:98]	FDD [SEQ ID NO:99]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO:100]
V _H 全长	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYGFSGRFYDTWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:5]		
DNA	Caggtacagctgcagcagtcaggtccaggactggtgaagccctgcagaccctcactcacctgtgccatctccggg gacagtgctctagcaacagtgctgcttgaactggatcaggcagtcacctcagaggccttgagtggtgggaagg acatactacaggtccaagtgtataatgattatgcagtatctgtgaaaagtcgaataacctcaaccagacacatccaag aaccagttctccctgcagctgaactctgtgactcccaggacacggctgtgtattactgtgcgcgctacggtttctctggt ctcgttctacgatactggggtcaaggtactctggtgacctctcctca [SEQ ID NO:7]		
V _L 全长	QPVLTPPPSVSEAPRQRVTISCSGSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYFDD LLSSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTG TKVTVLG [SEQ ID NO:6]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccaccctcggtgctgaagccccaggcagagggtcaccatctcctgttctggaagcagc tccaacatcggaataatgctgtaactggaccagcagctcccaggaaaggctccaaactcctcatctatttggatgat ctgctgctcctcaggggtctctgaccgattctctgctccaagctggtgacacctcagcctccctgcccagctggctcca gtctgaagatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgaatggtatgtcttcggaactgggaccaaggt caccgtcctaggt [SEQ ID NO:8]		
scFv	QPVLTPPPSVSEAPRQRVTISCSGSSNIGNNAVNWYQQLPGKAPKLLIYFDD LLSSGVSDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTG TKVTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLMAQVQLQQSGPGLVKPSQTLTLCA AISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITI NPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYGFSGRFYDTWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:73]		

[0312] 在某些实施方式中，细胞外抗原结合结构域是人scFv，其包括氨基酸序列SEQ ID NO:74，并与BCMA多肽（例如，具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段）特异性结合，其命名为ET140-180 scFv（也称作“ET140-30scFv”）。

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

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

[0315] 表3

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO:101]	IIPILGIA [SEQ ID NO:102]	ARSGYSKIVSYMDY [SEQ ID NO:103]
V _L	SSNIGSNV [SEQ ID NO:104]	RNN [SEQ ID NO:105]	AAWDDSLSGYV [SEQ ID NO:106]
V _H 全长	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGRIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSGYSKISVSYMDYWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO:9]		
DNA	Gaggtccagctggtgagctctgagctgaggtgaagaagcctggctcctcgggtgaaggtcctcgaagcctctggaaggcactcagcagctatgctatcagctgggtgcgacagggcctggacaagggctgagtgatgggaagatcatccctacctctggtatagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcaccatgaccgaggacacatctacagacacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgagggacacggccgtgtattactgtgcgcgctctgttactctaaatctatcgttcttaccatggattactgggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:11]		
V _L 全长	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSNIGSNVVFYQQLPGTAPKLVYRNNQRPSGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGT KVTVLG [SEQ ID NO:10]		
DNA	Ctgcctgtgctgactcagccccctccagctctgggacccccggcagagggcaccgtctctgttctggaagcagctccaacatcggaaagtaattgttattctgtaccagcagctcccaggcagcgcccccaactgtcatctataggaataatcaacggccctcaggggtccctgaccgattctctgtctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtccggctccggctcggagcagggctgattattattgtgacagctgggatgacagcctgagtggtatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:12]		
scFv	LPVLTQPPSTSGTPGQRVTVSCSGSSNIGSNVVFYQQLPGTAPKLVYRNNQRPSGVPDRFSVSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGT KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGRIPILGIANYAQKFQGRVTMTEDTSTDTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSGYSKISVSYMDYWGQGLTLTVSS [SEQ ID NO:74]		

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

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

[0319] 表4

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTSY Y [SEQ ID NO:107]	INPSGGST [SEQ ID NO:108]	ARSQWGGVLDY [SEQ ID NO:109]
V _L	SSNIGARYD [SEQ ID NO:110]	GNN [SEQ ID NO:111]	QSYDSSLASV [SEQ ID NO:112]
V _H 全长	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGI INPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARSQWGVLDYWGQGLTIVSS [SEQ ID NO:13]		
DNA	Gaggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaagtttctgcaaggcatctggat acacctcaccagctactatgatcactgggtgacagggccctggacaagggttgagtgatgggaataatcaacct agtggtagcacaagctacgcacagaagttccaggcagagtcaccatgaccaggacacgtccacgagcacagt ctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtgcgcgctcctcagtggggtggttctgg attactgggtcaaggctactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:15]		
V _L 全长	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGARYDVQWYQQLPGTAPKLLIFGN NNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYCYQSYDSSLASVFGGG TKLTVLG [SEQ ID NO:14]		
DNA	Cagtctgtcgtgacgcagcccccctcagtgctggggccccaggcagagggtcaccatctctcagtgaggagcag ctccaacatcggggcaggttatgatgtcagtggtaccagcagctccaggaaacagccccaaactctcatcttggtaac aacaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctgctccaagtctgacgctcagcctccctggccatcactgggt ccaggctgagatgaggctgattactgcccagctctatgacagcagcctgagtgctcgggtgctcggggagggacca agctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:16]		
scFv	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGARYDVQWYQQLPGTAPKLLIFGN NNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYCYQSYDSSLASVFGGG TKLTVLGSRRGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTR DTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARSQWGGVLDYWGQGLTIVSS [SEQ ID NO:75]		

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

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

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

[0323] 表5

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

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

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

[0327] 表6

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

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

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

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

[0331] 表7

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GGISISNSNW [SEQ ID NO:125]	IYHSGST [SEQ ID NO:126]	ARRDNWKTPTTKIDGFDI [SEQ ID NO:127]
V _L	SGYSNYK [SEQ ID NO:128]	VTGGIVG [SEQ ID NO:129]	GADHGSNSNFVYV [SEQ ID NO:130]
V _H 全长	QVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCGVS GGSISISNSNWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTKYNPSLRSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRDNWKTPTTKIDGFDIWGQGMVTVSS [SEQ ID NO:25]		
DNA	Caggtgcagctgcaggagtcgggcccaggactggtgaagccttcggggaccctgtccctcacctgcggtgtctctggtggctccatcagcaatagtaactggtggagttgggtccgccagccccgggaagggctggagtgattggggaatctatcatagtgaggaccacagtaacccgtccctcaggagtcgagtcaccatagtagacaagtcgaagaaccagttctccctaaaattgagctctgtgaccgcccggacacggcgtatattactgtcgagacgagataactggaagacccccctaccaaattgatggttttgatctctgggccaaggacaatggtcaccgtctctca [SEQ ID NO:27]		
V _L 全长	QPVLTPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRPFVVRVGTGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDEGDYHCGADHGSNSNFVYVFGTGTKVTVLG [SEQ ID NO:26]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccacctctgcatcagcctccctgggagcctcggtcacactcacctgcaccctgagcagcggctacagtaattataaagtggactggtaccagcagagaccaggaagggccccggtttgtgatgcgagtgggcactggtggattgtggatccaaggggatggcatccctgatcgtctcagctctggctcagcctgaatcggtacctgaccatcaagaacatccaggaagaagatgagggtgactatcactgtgggcagaccatggcagtgaggagcaactcgtgtatgcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:28]		
scFv	QPVLTPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRPFVVRVGTGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDEGDYHCGADHGSNSNFVYVFGTGTKVTVLGSRRGGGSGGGGSSGGGSSLEMAQVQLQESGPGLVKPSGTLSTLCGVS GGSISISNSNWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTKYNPSLRSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARRDNWKTPTTKIDGFDIWGQGMVTVSS [SEQ ID NO:78]		

[0332] [0333] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:79,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-167 scFv(也称作“ET140-17 scFv”)。

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

[0335] 表8

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTGYY [SEQ ID NO:131]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 132]	ARSQWGSSWDY [SEQ ID NO: 133]
V _L	QSISSY [SEQ ID NO: 134]	AAS [SEQ ID NO: 135]	QQSYSTPPT [SEQ ID NO: 136]
V _H 全长	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARSQWGSSWDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:29]		
DNA	Caggtccagctggtacagctctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggctcctgcaaggctcttgat acacctcaccggctactatatacactgggtgacagggccctggacaaggctgagtgatgggatggaacacct aacagtggtggcacaactatgcacagaagttcagggcagggcaccatgaccaggacacgtccatcagcacagcc tactggagctgagcaggtgagatctgacgacacggcctgtattactgtgcgcgctcagtggggttctctggatt actgggtcaaggctactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:31]		
V _L 全长	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYQCQSYSTPPTFGQGTKVEIKR [SEQ ID NO:30]		
DNA	Gacatccagtgaccagctcctcctcctgctgcatctgtaggagacagagtcaccatcactgcccgggcaagtcag agcattagcagctattaaattggtatcagcagaaccagggaagcccctaaagctctgatctatgctgcatccagttgc aaagtggtggcctcaaggtcagtgagcagtgatctggacagattcactctcaccatcagcagctgcaacctgaag atcttgaactactactgtcaacagagttacagtaccctccgacgttcggccaagggaccaaggtggagatcaaacgt [SEQ ID NO:32]		
scFv	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPKGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYQCQSYSTPPTFGQGTKVEIKRSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTGYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARSQWGSSWDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:79]		

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

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

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

[0339] 表9

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTGYG [SEQ ID NO:137]	INPNSGGT [SEQ ID NO:138]	ARSSYHLYGYDS [SEQ ID NO:139]
V _L	NDYTNYK [SEQ ID NO:140]	VGPGGIVG [SEQ ID NO:141]	GADHGTGSNFVYV [SEQ ID NO:142]
V _H 全长	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMHVWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARSSYHLYGYDSWGQGLTIVSS [SEQ ID NO:33]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagtcggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaggctctcctgcaaggctctggatacaccttcaccggctactatgactgaggtgcgacagggccctggacaaggcctgagtgatggatggatgacacctaacagtggtggcacaactatgcacagaagttcagggcagggcaccatgaccaggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagcagctgagatctgacgacacggccgtatattactgtgcgcgctctctaccatctgtacggta cgattctggggtaaggtactctggtgacctctcctca [SEQ ID NO:35]		
V _L 全长	QPVLTPPSASASLGLASVTLTCTLSNDYTNYKVDWYQQRPGKGRPFVVRVGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDESDYHCGADHGTGSNFVYVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:34]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccacctctgcatcagctccctgggagcctcggtcactctcactgcacctgagcaacgactacactaattataaagtgactggtaccagcagagaccaggggaaggcccccgtttgtgatgagtgaggccctggtgggattgtggatccaaggggatggcatccctgatcctctcagcttgggctcaggcctgaatcgatactgacctcaagaacatccaggaggagatgagagtgactaccactgtggggcggaccatggcaccgggagcaactctgttacgtgttcggcggaggaccaagctgacctcctaggt [SEQ ID NO:36]		
scFv	QPVLTPPSASASLGLASVTLTCTLSNDYTNYKVDWYQQRPGKGRPFVVRVGGIVGSKGDGIPDRFSVLGSLNRYLTIKNIQEEDESDYHCGADHGTGSNFVYVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGAEVKKPGA SVKVSCKASGYTFTGYMHVWRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARSSYHLYGYDSWGQGLTIVSS [SEQ ID NO:80]		

[0340]

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

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

NO:37所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:98所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表10的 V_H 和 V_L 区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:37所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_H ,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的 V_H ,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:38所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_L ,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的 V_L ,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:37所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID NO:38所示序列的氨基酸的 V_L ,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表10所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:143所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:144所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:145所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:146所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:147所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:148所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0343] 表10

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO:143]	IPIFSTA [SEQ ID NO:144]	ARQPWTWYSPYDQ [SEQ ID NO:145]
V _L	SGYSNYK [SEQ ID NO:146]	VDTGGIVG [SEQ ID NO:147]	GADHGSNSNFVWV [SEQ ID NO:148]
V _H 全长	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGI IPIFSTANYAQKFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARQPWTW YSPYDQWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:37]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagctctgggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtaaggtcctcgaaggctctgga ggcacctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacagggcccctggacaagggctgagtgatgggagggatcatcc ctatctttagtagcaaaactacgcacagaagtccagggcagagtcacatgaccacagacacatccacgagcacagc ctacatggagctgaggagcctgagatctgacgacagggcctgtattactgtgcgcgccagcctggacttggtactctc cgtacgatcagtgagggtcaaggtactctgtgaccgtctctca [SEQ ID NO:39]		
V _L 全长	QPVLTQPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRFLMRVDT GGIVGSKGDGIPDRFSVSGSGLNRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHGSNSNFV WVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:38]		
DNA	Cagcctgtgctgactcagccacctctgcatcagcctcctgggagcctcggtcacactcacctgcacctgagcagcg gctacagtaattataaagtggactggtatcaacagagaccaggggaagggccccctgttctgatgcgagtagaccgggt gggattgtgggatccaaggggatggcatccctgatcctctcagctcctgggctcaggtctgaatcggctacctgacctc aagaacattcaggaagagatgagagtgactaccactgtggggcagaccatggcagtgaggagcaactctgtgtgggtg ttcggcggagggaccaagctgacctcctaggt [SEQ ID NO:40]		
scFv	QPVLTQPPSASASLGASVTLTCTLSSGYSNYKVDWYQQRPGKGRFLMRVDT GGIVGSKGDGIPDRFSVSGSGLNRYLTIKNIQEEDES DYHCGADHGSNSNFV WVFGGGTKLTVLGSRRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGS SVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFSTANYAQKFQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARQPWTWYSPYDQWGQGTLVTV SS [SEQ ID NO:81]		

[0344]

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

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

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

[0347] 表11

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GFTFSTYA [SEQ ID NO: 149]	ITPGDRT [SEQ ID NO: 150]	ARYYGYMIDM [SEQ ID NO: 151]
V _L	QSLHNSNGYNY [SEQ ID NO: 152]	LGS [SEQ ID NO: 153]	MQALQTPLT [SEQ ID NO:154]
V _H 全长	EVQLVETGGGLVQPGGSLRSLSCAASGFTFSTYAMTWVRQAPGKGLEWVSAITPGGDRTYADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYGYMIDMWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:41]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagactggggaggcctggtacagcctgggggctcctgagactctctgtgctgcctctggattcacctttagcacctatgcatgacactgggtcccgaggtccagggaagggctggagtgggtctcagctattactctgtggtgatcgacatactacgcagactccgtgaagggccgttactatctccagagacaattccaggaacacgctgatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctactacggttacatgatgatgtgggtcaaggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:43]		
V _L 全长	DVVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRRASGVPDRFSGSGSDFTLTKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGTKVVEIKR [SEQ ID NO:42]		
DNA	Gatgtgtgatgactcagtctccactctcctgcccctcaccctggagagccggcctccatctcctgcaggtctagtcagagcctctgcatagtaatggatacaactatttgattggtacctgcagaagccaggcagctccacagctcctgatctattgggttctaatcgggcctccgggctccctgacaggttcagtggtgagcagcagatttacactgaaaatcagcagagtgaggctgaggatgtgggtttattactgcatgcaagctctacaaactctctcactttcggcggaggaccaggtggaaatcaaacgt [SEQ ID NO:44]		
scFv	DVVMTQSPSLPVTTPGEPASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRRASGVPDRFSGSGSDFTLTKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGTKVVEIKRSGGGSGGGSGGGSGLEMAEVQLVETGGGLVQPGGSLRSLSCAASGFTFSTYAMTWVRQAPGKGLEWVSAITPGGDRTYADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYGYMIDMWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:82]		

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

[0350] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括:包括具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表12的 V_H 和 V_L 区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:45所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_H ,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的 V_H ,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:46所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_L ,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的 V_L ,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:45所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID NO:46所示序列的氨基酸的 V_L ,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表12所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:155所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:156所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:157所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:158所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:159所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:160所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0351] 表12

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

[0352] [0353] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:84,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-196 scFv(也称作“ET140-46 scFv”)。

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

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

[0355] 表13

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
	1	2	3
V _H	GYDFTTYW [SEQ ID NO: 161]	IYPGDSDT [SEQ ID NO: 162]	ARMWTFSDQG [SEQ ID NO: 163]
V _L	SSNIGSYT [SEQ ID NO: 164]	SNN [SEQ ID NO:165]	AAWDDSLNGYV [SEQ ID NO:166]
V _H 全长	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYDFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGII YPGDSDTRYSPSVRGRVTISADKSINTAYLQWSSLEASDTAMYYCARMWTFSDQGWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:49]		
DNA	gaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagccgggggagctctgaagatctcctgtaagggttctggat atgactttaccacctactggatcggtgggtgcccagatgccccgggaaggcctggagtgatgggcatctatcct ggtgactctgataccagatacagcccgtccgtccgaggccgggtcaccatctcagccacaagtcacacaccgcct atttgcagtgagtagcctggaggcctccgacaccgccatgtattactgtgcgcgcatgtggactttctcaggatggtg gggtcaaggtactctggtgacctctctca [SEQ ID NO:51]		
V _L 全长	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSYTVSWYQQLPGTAPKFLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK VTVLG [SEQ ID NO:50]		
DNA	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctggacccccgggcagaggtcaccatctctgttctggaagcagct ccaacatcggaagtatactgtaagctggtagcagcaactcccaggaacggccccaaattcctcatctattctaataatca gggccctcaggggtccctgaccgattctctggctcaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtggtccagct ctgaggatgaggctgattactgtgctgcatgggatgacagcctgaatggtatgtcttcggaactgggaccaaggtca cctcctaggt [SEQ ID NO:52]		
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSYTVSWYQQLPGTAPKFLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTGTK VTVLGSRRGGGGSGGGGSGGGGSLMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS GYDFTTYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS TRYSPSVRGRVTISADKSIN TAYLQWSSLEASDTAMYYCARMWTFSDQGWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:84]		

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

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

[0359] 表14

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFIDYY [SEQ ID NO: 167]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 168]	ARSQRDGYMDY [SEQ ID NO: 169]
V _L	ISCTGTSSD [SEQ ID NO: 170]	EDS [SEQ ID NO: 171]	SSNTRSSTLV [SEQ ID NO: 172]
V _H 全长	EVQLVQSGAEMKKPGASLKLCKASGYTFIDYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:53]		
DNA	Gaatgcagctggtcagctctggggctgagatgaagaagcctggggcctcactgaagctcctgcaaggcttctggat acacctctcactgactactatgtatactggatgcgacaggccctggacaaggctgagtcctatggatggatcaacct aacagtgtggcacaactatgcacagaagttcagggcagggtcaccatgaccaggacacgtccatcagcacagcc tacatggagctgagcaggctgagatctgacgacaccgatgtattactgtgcgcgctcccagcgtgacggttacatgga ttactgggtcaaggctactctggtgacctctcctca [SEQ ID NO:55]		
V _L 全长	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMYEDSKRPS GVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYICSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLG [SEQ ID NO:54]		
DNA	Caatctgcctgactcagcctgcctcctgctctgctcctggacagtcgatcgcctcctcctgactggaaccagcagt gacgttggttgatcaacagcaccaggcaagccccaaactcatgattatgagacagtaagcggcctcagggg ttctaatcctctctgctccaagtctgcaacacggcctcctgacctctctggctccaggctgaggacgagctg attattactgcagctcaatacaagaagcagcactttggtgttcggcggaggaccaagctgacctcctaggt [SEQ ID NO:56]		
scFv	QSALTQPASVSASPGQSIASCTGTSSDVGWYQQHPGKAPKLMYEDSKRPS GVSNRFSKSGNTASLTISGLQAEDEADYICSSNTRSSTLVFGGGTKLTVLG SRGGGSGGGGSGGGGSLMAEVQLVQSGAEMKKPGASLKLCKASGYTFI DYYVYWMRQAPGQGLESMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAY MELSRLRSDDTAMYYCARSQRDGYMDYWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:85]		

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

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

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

[0363] 表15

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GYTFTDYY [SEQ ID NO: 173]	INPNSGGT [SEQ ID NO: 174]	ARSPYSGVLDK [SEQ ID NO: 175]
V _L	SSNIGAGFD [SEQ ID NO: 176]	GNS [SEQ ID NO: 177]	QSYDSSLSGYV [SEQ ID NO: 178]
V _H 全长	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRDTSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDK WGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:57]		
DNA	Caggtccagctgtacagtctgggctgaggtgaagaagcctgggctcagtggaaggtctcctgcaaggctcttgat acacctcaccgactactatgactggtgacagggccctggacaacgctgagtgatggatggatgcaacct aacagtggggcacaactatgcacagaagtttcaggacaggatcaccgtgaccaggacacctccagcaacacaggct acatggagctgaccaggctgagatctgacgacacggcctgtattactgtgcgcgctcctcctactctggtgtctggataa atggggcaaggactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:59]		
V _L 全长	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGT KVTVLG [SEQ ID NO:58]		
DNA	Cagctgtgctgacgagccgctcagtgctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgactgggagcagct ccaacatcggggcaggtttgatgtactggtaccagcagctccaggaacagcccaactcctcatatgtaaca gcaatggccctcagggctcctgaccgattctgctccaagctctgacactcagcctccctggccatcactgggctcc aggctgaggatgaggctgatttactgccagtcctatgacagcagcctgagtggtatgtctcggactgggaccaaggt caccgtcctaggt [SEQ ID NO:60]		
scFv	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGFDVHWYQQLPGTAPKLLIYGN SNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGYVFGTGT KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSK ASGYTFTDYYMHWVRQAPGQRLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQDRITVTRD TSSNTGYMELTRLRSDDTAVYYCARSPYSGVLDK WGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:86]		

[0364] [0365] 在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是人scFv,其包括氨基酸序列SEQ ID NO:87,并与BCMA多肽(例如,具有氨基酸序列SEQ ID NO:71的BCMA多肽或其片段)特异性结合,其命名为ET140-187 scFv(也称作“ET140-37 scFv”)。

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

NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区和包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区,其任选地在重链可变区和轻链可变区之间具有(iii)接头序列,例如接头多肽。在某些实施方式中,接头包括具有SEQ ID NO:69所示序列的氨基酸。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域是具有选自表16的 V_H 和 V_L 区或CDR的人scFv-Fc融合蛋白或全长人IgG。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:61所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_H ,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的 V_H ,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括与SEQ ID NO:62所示氨基酸序列的同一性为至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的氨基酸序列的 V_L ,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的 V_L ,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的 V_H 和包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的 V_L ,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、和包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸或其保守修饰的 V_L CDR3,如表16所示。在某些实施方式中,细胞外抗原结合结构域包括:包括具有SEQ ID NO:179所示序列的氨基酸的 V_H CDR1、包括具有SEQ ID NO:180所示序列的氨基酸的 V_H CDR2、包括具有SEQ ID NO:181所示序列的氨基酸的 V_H CDR3、包括具有SEQ ID NO:182所示序列的氨基酸的 V_L CDR1、包括具有SEQ ID NO:183所示序列的氨基酸的 V_L CDR2、和包括具有SEQ ID NO:184所示序列的氨基酸的 V_L CDR3。

[0367] 表16

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GGTFSSYA [SEQ ID NO: 179]	IIPILGTA [SEQ ID NO: 180]	ARSGYGSYRWEDS [SEQ ID NO: 181]
V _L	SSNIGSNY [SEQ ID NO: 182]	SNN [SEQ ID NO: 183]	AAWDDSLASASYV [SEQ ID NO: 184]
V _H 全长	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGRI IPILGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGSYR WEDSWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:61]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtaaggtcctcgaaggctctgga ggcacctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacagggcccctggacaagggctgagtgatgggaaggatcatcc ctatccttggtacagcaactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgagcgaatccacgagcagcagc ctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtgcgctctggttacggttctaccggtg ggaagattctggggcaaggtactctggtgaccgtctctca [SEQ ID NO:63]		
V _L 全长	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLASASYVFGTGT KVTVLG [SEQ ID NO:62]		
DNA	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctctgttctggaagcagct ccaacatcggaagtaattacgtattctgtaccagcagctcccaggaacggccccaactcctcatatagtaataatca ggggcctcaggggtccctgaccattctctggtccaagtctggcacctcagcctcctggccatcagtggtccggt ccgagatgaggtgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtgctcttatgttttcggaactgggaccaagg tcaccgtcctaggt [SEQ ID NO:64]		
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLIYSNNQ RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLASASYVFGTGT KVTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSK ASGGTFSSYAIWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGTANYAQKFQGRVTITADEST STAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYGSYRWEDSWGQGLTVTVSS [SEQ ID NO:87]		

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

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

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

[0371] 表17

抗原	具有氨基酸序列 SEQ ID NO:71 的 BCMA 多肽		
CDR	1	2	3
V _H	GYSFTSYW [SEQ ID NO: 185]	IYPGDSDT [SEQ ID NO: 186]	ARYSGSFDN [SEQ ID NO: 187]
V _L	SSNIGSHS [SEQ ID NO: 188]	TNN [SEQ ID NO: 189]	AAWDGSLNGLV [SEQ ID NO: 190]
V _H 全长	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARYSGSFDNWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:65]		
DNA	Gaggtgcagctggtgagcagaggtgaaagccggggagctctgaagatctcctgtaagggtctgatacacgtttaccagctactggatcggtggtgagccagatgcccgggaaagcctggagtgatgggatcatctatcctggtgactctgataccagatacagcccgtcctccaaggccagtcaccatctcagctgacaagtccatcagcactgctacctgcagtgagcagcctgaaggcctcgacaccgcatgtattactgtgagcgtactctggttcttcgataactgggtcaagggtactctggtgaccgtctcctca [SEQ ID NO:67]		
V _L 全长	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNHWYQQLPGTAPKLLIYTN NQRPSGVPDRFSGSKSGTASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGG GTKLTVLG [SEQ ID NO:66]		
DNA	Tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggagagggcaccatgtcttcttctggaaccagctccaacatcggaagtcactctgtaactgtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctataactaatcagcgccctcaggggtcctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgccctccagctctgaggatgagcgtgattattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtctggtattcggcgaggaccagctgaccgtcctaggt [SEQ ID NO:68]		
scFv	SYELTQPPSASGTPGQRVTMSCSGTSSNIGSHSVNHWYQQLPGTAPKLLIYTN NQRPSGVPDRFSGSKSGTASLAISGLQSEDEADYYCAAWDGSLNGLVFGG GTKLTVLGSRGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDS DTRYSPSFQGHVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YCARYSGSFDNWGQGTLVTVSS [SEQ ID NO:88]		

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

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

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

[0375] 表18

[0376]

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

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

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

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

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

[0380] GGGGS[SEQ ID NO:212]。

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

[0382] SGGSGGS[SEQ ID NO:213]。

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

[0384] GGGSGGGGS[SEQ ID NO:214]。

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

[0386] GGGSGGGGS[SEQ ID NO:215]。

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

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

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

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

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

- [0392] GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG[SEQ ID NO:218]。
- [0393] 在某些实施方式中,包括具有SEQ ID NO:219所示序列的氨基酸的接头如下文提供:
- [0394] GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG[SEQ ID NO:219]。
- [0395] 在某些实施方式中,包括具有SEQ ID NO:220所示序列的氨基酸的接头如下文提供:
- [0396] GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG[SEQ ID NO:220]。
- [0397] 在某些实施方式中,包括具有SEQ ID NO:220所示序列的氨基酸的接头如下文提供:
- [0398] EPKSCDKTHTCPPCP[SEQ ID NO:220]。
- [0399] 在某些实施方式中,包括具有SEQ ID NO:221所示序列的氨基酸的接头如下文提供:
- [0400] GGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP[SEQ ID NO:222]。
- [0401] 在某些实施方式中,包括具有SEQ ID NO:223所示序列的氨基酸的接头如下文提供:
- [0402] ELKTPGLDTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP[SEQ ID NO:223]。
- [0403] 在某些实施方式中,包括具有SEQ ID NO:224所示序列的氨基酸的接头如下文提供:
- [0404] GSGSGS[SEQ ID NO:224]。
- [0405] 在某些实施方式中,包括具有SEQ ID NO:225所示序列的氨基酸的接头如下文提供:
- [0406] AAA[SEQ ID NO:225]。
- [0407] 此外,细胞外抗原结合结构域可以包括将新生蛋白质导入内质网的前导序列或信号肽。如果CAR要被糖基化并锚定在细胞膜中,信号肽或前导序列可能是必需的。信号序列或前导序列可以是存在于新合成的蛋白质N-端的肽序列(长度约5、约10、约15、约20、约25或约30个氨基酸),其引导新合成的蛋白质进入分泌通路。在非限定性实例中,信号肽与细胞外抗原结合结构域的5'端共价连接。在某些实施方式中,信号肽包含CD8多肽,其包括具有如下文所提供的SEQ ID NO:191所示序列的氨基酸。
- [0408] MALPVTALLLPLALLLHAAR[SEQ ID NO:191]。
- [0409] 编码氨基酸序列SEQ ID NO:191的核苷酸序列如下文所提供的SEQ ID NO:192所示:
- [0410] ATGGCTCTCCCAGTGACTGCCCTACTGCTTCCCCTAGCGCTTCTCCTGCATGCAGCTCGT[SEQ ID NO:192]
- [0411] 在另一实施方式中,信号肽包括具有如下文所提供的SEQ ID NO:205所示序列的氨基酸。
- [0412] METDTLLLWVLLLWVPGSTG[SEQ ID NO:205]
- [0413] 编码氨基酸序列SEQ ID NO:205的核苷酸序列如下文所提供的SEQ ID NO:206所示:

[0414] ATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGA[SEQ ID NO:206]

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

[0416] TSGQAGQHSHHHHGAYPYDVPDYAS[SEQ ID NO:275]

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

[0418] ACTAGTGGCCAGGCCGCGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT[SEQ ID NO:276]

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

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

[0420] CAR的跨膜结构域

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

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

[0423] SEQ ID NO:193提供如下:

[0424] 1 MLRLLALNL FPSIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSC KYSYNLFSRE FRASLHKGLD

[0425] 61 SAVEVCVVYG NYSQQLQVYS KTGFNCDGKL GNEVTFYLYQ NLYVNVQTDIY FCKIEVMYPP

[0426] 121 PYLDNEKSNG TIIHVKGKHL CPSPLFPGPS KPFWVLVVVG GVLACYSLLV TVAFIIFWVR

[0427] 181 SKRSRLHSD YMNTPRRPG PTRKHYQPYA PPRDFAAYRS[SEQ ID NO:193]

[0428] 根据本发明公开的主题,“CD28核酸分子”是指编码CD28多肽的多核苷酸。在某些实施方式中,编码本发明公开的CAR的跨膜结构域和细胞内结构域(例如共刺激信号区)中

包括的CD28多肽(SEQ ID NO:193的氨基酸114-220)的CD28核酸分子包括具有下文提供的SEQ ID NO:194所示序列的核酸。

[0429] ATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCATGTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTTGGGTGCTGGTGGTGGTTGGTGGAGTCCCTGGCTTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCC TGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACC ACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC[SEQ ID NO:194]

[0430] 在某些实施方式中,本发明公开的CAR的跨膜结构域包括CD8多肽。CD8多肽可以具有与序列NCBI参照No:AAH25715(SEQ ID No:226)的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。在非限定性实施方式中,CD8多肽可以具有作为SEQ ID NO:226保守部分的氨基酸序列,其长度为至少20、或者至少30、或者至少40、或者至少50、或者至少70、或者至少100、或者至少150、或者至少200并且至多235个氨基酸。另外可选地或者额外地,在非限定性的各种实施方式中,CD8多肽具有SEQ ID NO:226的氨基酸1-235、1-50、50-100、100-150、150-200、130-210或200-235的氨基酸序列。在某些实施方式中,跨膜结构域中包括的CD8多肽具有SEQ ID NO:226的氨基酸137-207的氨基酸序列。

[0431] SEQ ID NO:226提供如下:

[0432] 1 MALPVTALLL PLALLLHAAR PSQFRVSPLD RTWNLGETVE LKCQVLLSNP TSGCSWLFQP

[0433] 61 RGAASPTFL LYLSQNKPKA AEGLDTRFS GKRLGDTFVL TLSDFRRENE GCFYCSALSN

[0434] 121 SIMYFSHFVP VFLPAKPTTT PAPRPPTPAP TIASQPLSLR PEACRPAAGG AVHTRGLDFA

[0435] 181 CDIYIWAPLA GTCGVLLLSL VITLYCNHRN RRRVCKCPRP VVKS GDKPSL SARYV[SEQ ID NO:226]

[0436] 根据本发明公开的主题,“CD8核酸分子”是指编码CD8多肽的多核苷酸。在某些实施方式中,编码本发明公开的CAR跨膜结构域中包括的CD8多肽(SEQ ID NO:226的氨基酸137-207)的CD8核酸分子包括具有下文提供的SEQ ID NO:227所示序列的核酸。

[0437] CCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACCCCGCGCCCACGATCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCT GCGCCCAGAGGCGTGCCGCCAGCGCGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCCTGTGATATCTAC ATCTGGGCGCCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACCTTTACTGCAAC[SEQ ID NO:227]

[0438] 在某些非限定性实施方式中,CAR还可以包括连接细胞外抗原结合结构域与跨膜结构域的间隔区。间隔区的柔性可以足以使抗原结合结构域在不同的方向取向,以促进抗原识别。间隔区可以是来自IgG1的铰链区,或者免疫球蛋白的CH₂CH₃区和CD3部分。

[0439] CAR的细胞内结构域

[0440] 在某些非限定性实施方式中,CAR的细胞内结构域可以包括可以激活或刺激细胞(例如,淋巴样谱系细胞如T细胞)的CD3 ζ 多肽。CD3 ζ 包括3个ITAM,在结合抗原之后将激活信号传至细胞(例如,淋巴样谱系细胞如T细胞)。CD3 ζ 多肽可以具有与SEQ ID NO:195所示序列的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。在非限定性实施方式中,CD3 ζ 肽可以具有作为SEQ ID NO:195保守部分的氨基酸序列,

其长度为至少20、或者至少30、或者至少40、或者至少50并且至多163个氨基酸。另外可选地或者额外地,在非限定性的不同实施方式中,CD3 ζ 多肽具有SEQ ID NO:195的氨基酸1-163、1-50、50-100、100-150或150-163的氨基酸序列。在某些实施方式中,本发明公开的CAR的细胞内结构域中包括的CD3 ζ 具有SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列。

[0441] SEQ ID NO:195提供如下:

[0442] 1 MKWKALFTAA ILQAQLPITE AQSFGLLDPK LCYLLDGLIF IYGVILTALF LRVKFSRSAD

[0443] 61 APAYQQGQNG LYNELNLGRR EYDVLDRR GRDPEMGGK RRKNPQEGLY NELQKDKMAE

[0444] 121 AYSEIGMKGE RRRGKGDHGL YQGLSTATKD TYDALHMQAL PPR[SEQ ID NO:195]

[0445] 根据本发明公开的主题,“CD3 ζ 核酸分子”是指编码CD3 ζ 多肽的多核苷酸。在某些实施方式中,编码本发明公开的CAR的细胞内结构域中包括的CD3 ζ 多肽(SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列)的CD3 ζ 核酸分子包括具有下文提供的SEQ ID NO:196所示序列的核酸。

[0446] AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGA
GCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAGATGGGGGAAAG
CCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCTACAGTGAGA
TTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGA
CACCTACGACGCCCTTACATGCAGGCCCTGCCCTCGCTAA[SEQ ID NO:196]

[0447] 在某些非限定性实施方式中,CAR的细胞内结构域进一步包括至少一个信号区。至少一个信号区可以包括CD28多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、DAP-10多肽、PD-1多肽、CTLA-4多肽、LAG-3多肽、2B4多肽、BTLA多肽、合成肽(非基于与免疫应答有关的蛋白质)或其组合。

[0448] 在某些实施方式中,信号区是共刺激信号区。在某些实施方式中,共刺激区包括至少一个共刺激分子,其可以提供最佳的淋巴细胞激活。如本文所用,“共刺激分子”是指淋巴细胞对抗原有效响应所需的抗原受体或其配体以外的细胞表面分子。至少一种共刺激信号区可以包括CD28多肽、4-1BB多肽、OX40多肽、ICOS多肽、DAP-10多肽或其组合。共刺激分子可以与共刺激配体结合,该共刺激配体是一经与其受体结合便产生共刺激响应的在细胞表面上表达的蛋白质,上述共刺激响应即为当抗原与其CAR分子结合时提供的影响刺激的细胞内响应。共刺激配体包括,但不限于CD80、CD86、CD70、OX40L、4-1BBL、CD48、TNFRSF14和PD-L1。作为一实例,4-1BB配体(即4-1BBL)可以与4-1BB(也称作“CD137”)结合,用于提供与CAR信号结合诱导CAR⁺ T细胞的效应细胞功能的细胞内信号。包括具有包括4-1BB、ICOS或DAP-10的共刺激信号区的细胞内结构域的CAR公开于U.S. 7,446,190中(例如,编码4-1BB的核苷酸序列示于SEQ ID NO:15,编码ICOS的核苷酸序列示于SEQ ID NO:16,编码DAP-10的核苷酸序列示于SEQ ID NO:17),在此将其全文并入作为参考。在某些实施方式中,CAR的分子内结构域具有包括CD28多肽的共刺激信号区。在某些实施方式中,CAR的分子内结构域具有包括两种共刺激分子CD28和4-1BB或者CD28和OX40的共刺激信号区。

[0449] 4-1BB可以作为肿瘤坏死因子(TNF)配体发挥作用,并具有刺激活性。4-1BB多肽可以具有与序列NCBI参考号P41273或NP_001552的序列(SEQ ID NO:197)的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。在某些实施方式中,本发

明公开的CAR的细胞内结构域中包括的4-1BB多肽具有SEQ ID NO:197的氨基酸214-255的氨基酸序列。

[0450] SEQ ID NO:197提供如下：

[0451] 1 MGNSCYNIVA TLLLVLNFER TRSLQDPCSN CPAGTFCDNN RNQICSPCPP NSFSSAGGQR

[0452] 61 TCDICRQCKG VFRTRKECSS TSNAECDCTP GFHCLGAGCS MCEQDCKQGQ ELTKKGCKDC

[0453] 121 CFGTFNDQKR GICRPWTNCS LDGKSVLVNG TKERDVVCGP SPADLSPGAS SVTPPAPARE

[0454] 181 PGHSPQIISF FLALTSTALL FLLFFLTRF SVVKRGRKKL LYIFKQPFMR PVQTTQEEDG

[0455] 241 CSCRFPEEEE GGCEL[SEQ ID NO:197]

[0456] 根据本发明公开的主题，“4-1BB核酸分子”是指编码4-1BB多肽的多核苷酸。在某些实施方式中，编码本发明公开的CAR的细胞内结构域中包括的4-1BB多肽(SEQ ID NO:197的氨基酸214-255)的4-1BB核酸分子包括具有如下提供的SEQ ID NO:228所示序列的核酸。

[0457] aaacggggcagaaagaagctcctgtatatattcaacaaccatttatgagaccagtacaaactactca agaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaaggaggatgtgaactg[SEQ ID NO:228]

[0458] OX40多肽可以具有与序列NCBI参考号P43489或NP_003318(SEQ ID NO:198)的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%的氨基酸序列或其片段，和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。

[0459] SEQ ID NO:198提供如下：

[0460] 1 MCVGARRLGR GPCAALLLLG LGLSTVTGLH CVGDTYPSND RCHECRPGN GMVSRCSRSQ

[0461] 61 NTVCRPCGPG FYNDVVSSKP CKPCTWCNLR SGSERKQLCT ATQDTVCRCR AGTQPLDSYK

[0462] 121 PGVDCAPCPP GHFSPGDNQA CKPWTNCTLA GKHTLQPASN SSDAICEDRD PPATQPQETQ

[0463] 181 GPPARPITVQ PTEAWPTSQ GPSTRPVEVP GGRAVAAILG LGLVLGLLGP LAILLALYLL

[0464] 241 RRDQRLPPDA HKPPGGGFR TPIQEEQADA HSTLAKI[SEQ ID NO:198]

[0465] 根据本发明公开的主题，“OX40核酸分子”是指编码OX40多肽的多核苷酸。

[0466] ICOS多肽可以具有与序列NCBI参考号NP_036224(SEQ ID NO:199)的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或100%的氨基酸序列或其片段，和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。

[0467] SEQ ID NO:199提供如下：

[0468] 1 MKSGLWYFFL FCLRIKVLTG EINGSANYEM FIFHNGGVQI LCKYPDIVQQ FKMQLLKGQ

[0469] 61 ILCDLTKTKG SGNTVSIKSL KFCHSQLSNN SVSFFLYNLD HSHANYYFCN LSIFDPPPFK

[0470] 121 VTLTGGLYHI YESQLCCQLK FWLPIGCAAF VVVCILGCIL ICWLTKKKYS SSVHDPNGEY

[0471] 181 MFMRAVNTAK KSRLTDVTL[SEQ ID NO:199]

[0472] 根据本发明公开的主题，“ICOS核酸分子”是指编码ICOS多肽的多核苷酸。

[0473] CTLA-4是激活的T细胞所表达的抑制性受体，其在被其对应的配体(分别为CD80和CD86;B7-1和B7-2)占据时介导激活的T细胞抑制或无免疫反应性。在临床前和临床研究中，CTLA-4经由全身性抗体输注的阻断，尽管会增强内源性抗肿瘤应答，但在临床环境中具有重大无法预料的毒性。

[0474] CTLA-4含有细胞外V结构域、跨膜结构域和胞质尾区。编码不同的同种型的可替代的剪接变体已经被鉴定。膜结合的同种型作为由二硫键互连的同型二聚体发挥功能，而可溶性同种型作为单体发挥作用。细胞内结构域与CD28的细胞内结构域类似，在于其没有固

有的催化活性,含有一个能够结合PI3K、PP2A和SHP-2的YVKM基序和一个能够结合含SH3蛋白质的富含脯氨酸的基序。CTLA-4在抑制T细胞反应中的一个作用似乎是直接经由TCR-近端的信号蛋白质例如CD3和LAT的SHP-2和PP2A去磷酸化。CTLA-4也可以经由与CD28竞争结合CD80/86而间接影响信号转导。另外已经显示CTLA-4与PI3K、CD80、AP2M1和PPP2R5A结合和/或相互作用。

[0475] 根据本发明公开的主题,CTLA-4多肽可以具有与UniProtKB/Swiss-Prot Ref.No.:P16410.3 (SEQ ID NO:200) 的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%的氨基酸序列(本文的同源性可以使用标准软件例如BLAST或FASTA确定)或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。

[0476] SEQ ID NO:200提供如下:

[0477] 1 MACLGFQRHK AQLNLATRTW PCTLLFLLF IPVFCKAMHV AQPAVVLASS RGIASFVCEY

[0478] 61 ASPGKATEVR VTVLRQADSQ VTEVCAATYM MGNELTFLDD SICTGTSSGN QVNLTIQGLR

[0479] 121 AMDTGLYICK VELMYPPPPYY LGIGNGTQIY VIDPEPCPDS DFLWILAAV SSGLFFYSFL
181LTAVSLKML KKRSPLTTGV YVKMPPEPE CEKQFQPYFI PIN[SEQ ID NO:200]

[0480] 根据本发明公开的主题,“CTLA-4核酸分子”是指编码CTLA-4多肽的多核苷酸。

[0481] PD-1是在与其对应的表达在内源性巨噬细胞和树突细胞上的配体PD-L1和PD-L2接合时的活化T细胞的负性免疫调节物。PD-1是268个氨基酸的I型膜蛋白。PD-1具有两种配体,PD-L1和PD-L2,其为B7家族的成员。蛋白质的结构包括细胞外IgV结构域,然后是跨膜区和胞内尾区。胞内尾区含有两个位于基于免疫受体酪氨酸的抑制性基序内和基于免疫受体酪氨酸的开关基序内的磷酸化位点,该PD-1对TCR信号进行负调节。SHP-1和SHP-2磷酸酶在配体结合时与PD-1的胞质尾区结合。PD-L1的上调是肿瘤细胞可以逃避(evade)宿主免疫系统的一种机制。在临床前和临床试验中,拮抗性抗体所引起的PD-1阻断诱发经宿主内源性免疫系统介导的抗肿瘤应答。

[0482] 根据本发明公开的主题,PD-1多肽可以具有与NCBI编号NP_005009.2 (SEQ ID NO:201) 的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。

[0483] SEQ ID NO:201提供如下:

[0484] 1 MQIPQAPWPV VWAFLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS

[0485] 61 ESFVLNWyRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRTVL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT

[0486] 121 YLCGAISLAP KAIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS

[0487] 181 LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP

[0488] 241 CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL[SEQ ID NO:
201]

[0489] 根据本发明公开的主题,“PD-1核酸分子”是指编码PD-1多肽的多核苷酸。

[0490] 淋巴细胞激活蛋白3(LAG-3)是免疫细胞的负免疫调节物。LAG-3属于免疫球蛋白(Ig)超家族并含有4个细胞外Ig样结构域。LAG3基因含有8个外显子。序列数据、外显子/内含子结构和染色体定位均表明LAG3与CD4有密切关系。LAG3也称作CD223(分化簇223)。

[0491] 根据本发明公开的主题,LAG-3多肽可以具有与UniProtKB/Swiss-Prot Ref.No.: P18627.5 (SEQ ID NO:202) 的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。

[0492] SEQ ID NO:202提供如下:

[0493] 1 MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPLQPGAIEV VVWAQEGAPA QLPCSPTIPL QDLSLLRRAG
[0494] 61 VTWQHQPDSG PPAAAPGHPL APGPHPAAPS SWGPRPRRYT VLSVGPGLR SGRLPLQPRV
[0495] 121 QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAA VHLRDRALSC RLRLRLGQAS MTASPPGSLR
[0496] 181 ASDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRNRGQGR VPVRESPIHH LAESFLFLPQ VSPMDSGPWG
[0497] 241 CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPPTPLTV YAGAGSRVGL PCRLPAGVGT RSFLTAKWTP
[0498] 301 PGGGPDLLVT GDNGDFTLRL EDVSAQAAGT YTCHIHLEEQ QLNATVTLAI ITVTPKSFSGS
[0499] 361 PGSLGKLLCE VTPVSGQERF VWSSLDTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLYQGERL
[0500] 421 LGAAVYFTEL SSPGAQRSR APGALPAGHL LLFLILGVLS LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP
[0501] 481 RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP EPEQL [SEQ ID NO:202]

[0502] 根据本发明公开的主题,“LAG-3核酸分子”是指编码LAG-3多肽的多核苷酸。

[0503] 自然杀伤细胞受体2B4 (2B4) 介导在NK细胞和T细胞亚型上的非MHC限制的细胞杀死。迄今为止,2B4的功能仍在研究中,据认为2B4-S同种型是激活性受体,据认为2B4-L同种型是免疫细胞的负性免疫调节物。2B4在与其高亲和性配体CD48结合时被占据。2B4含有酪氨酸类开关基序,即使蛋白质与各种磷酸酶结合的分子开关。2B4也被称作CD244 (分化簇244)。

[0504] 根据本发明公开的主题,2B4多肽可以具有与UniProtKB/Swiss-Prot Ref.No.: Q9BZW8.2 (SEQ ID NO:203) 的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。

[0505] SEQ ID NO:203提供如下:

[0506] 1 MLGQVVTLIL LLLLKVYQGK GCQGSADHVV SISGVPLQLQ PNSIQTKVDS IAWKKLLPSQ
[0507] 61 NGFHHILKWE NGSLPSNTSN DRFSFIVKNL SLLIKAAQQQ DSGLYCLEVT SISGKVQAT
[0508] 121 FQVVFESLL PDKVEKPRQL GQGKILDRGR CQVALSCLVS RDGNVSYAWY RGSKLIQTAG
[0509] 181 NLTYLDEEVD INGTHTYTCN VSNPVSWEH TLNLTQDCQN AHQEFRFWPF LVIIIVILSAL
[0510] 241 FLGTLACFCV WRRKRKEKQS ETSPKEFLTI YEDVKDLKTR RNHEQEQTTP GGGSTIYSMI
[0511] 301 QSQSSAPTSQ EPAYTLYSLI QPSRKSGSRK RNHSPSFNST IYEVIGKSQP KAQNPARLSR
[0512] 361 KELENFDVYS [SEQ ID NO:203]

[0513] 根据本发明公开的主题,“2B4核酸分子”是指编码2B4多肽的多核苷酸。

[0514] B-和T-淋巴细胞衰减因子 (BTLA) 在T细胞的激活过程中被诱导,BTLA保持在Th1细胞上表达,但在Th2细胞上不表达。类似于PD1和CTLA4,BTLA与B7同系物B7H4相互作用。但是,与PD-1和CTLA-4不同,BTLA经由与肿瘤坏死家族受体 (TNF-R)、而不仅仅是细胞表面受体的B7家族相互作用表现出T-细胞抑制。BTLA是肿瘤坏死因子 (受体) 超家族成员14 (TNFRSF14) 也称作单纯疱疹病毒侵入介导子 (HVEM) 的配体。BTLA-HVEM复合物对T-细胞免疫应答进行负调节。BTLA激活已经显示抑制人CD8⁺癌症特异性T细胞的功能。BTLA也称作

CD272(分化簇272)。

[0515] 根据本发明公开的主题,BTLA多肽可以具有与UniProtKB/Swiss-Prot Ref.No.: Q7Z6A9.3 (SEQ ID NO:204) 的同源性为至少约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或约100%的氨基酸序列或其片段,和/或可以任选地包括至多1个或至多2个或至多3个保守氨基酸取代。

[0516] SEQ ID NO:204提供如下:

[0517] 1 MKTLPAMLTG GKLFWVFLI PYLDIWNHIG KESCDVQLYI KRQSEHSILA GDPFELECPV

[0518] 61 KYCANRPHVT WCKLNGTTCV KLEDRQTSWK EEKNISFFIL HFEPVLPNDN GSYRCSANFQ

[0519] 121 SNLIESHSTT LYVTDVKSAS ERPSKDEMAM RPWLLYRLLP LGGLPLLITT CFCLFCCLRR

[0520] 181 HQGKQNELSD TAGREINLVD AHLKSEQTEA STRQNSQVLL SETGIYDNDP DLCFRMQEGS

[0521] 241 EVYSNPCLEE NKPGIVYASL NHSVIGPNSR LARNVKEAPT EYASICVRS[SEQ ID NO: 204]

[0522] 根据本发明公开的主题,“BTLA核酸分子”是指编码BTLA多肽的多核苷酸。

[0523] 在某些实施方式中,CAR包括:包括与人BCMA特异性结合的人scFv的细胞外抗原结合区、包括CD28多肽的跨膜结构域、以及包括CD3 ζ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域,如图1所示。如图1所示,CAR还包括与细胞外抗原结合结构域的5'端共价连接的信号肽或前导序列。在某些实施方式中,信号肽包括具有SEQ ID NO:205所示序列的氨基酸。

[0524] 在某些实施方式中,CAR包括:包括与人BCMA特异性结合的人scFv的细胞外抗原结合区、包括CD8多肽的跨膜结构域、以及包括CD3 ζ 多肽和包括4-1BB多肽的共刺激信号区的细胞内结构域,如图7所示。如图7所示,CAR还包括与细胞外抗原结合结构域的5'端共价连接的信号肽或前导序列。在某些实施方式中,信号肽包括具有SEQ ID NO:205所示序列的氨基酸。

[0525] 在某些实施方式中,本发明公开主题的CAR可以进一步包括诱导型启动子,用于在人细胞中表达核酸序列。用于表达CAR基因的启动子可以是组成型启动子,例如泛素C(UbicC)启动子。

[0526] 本发明公开的主题还提供分离的核酸分子,其编码本文所述的靶向BCMA的CAR或其功能性部分。在某些实施方式中,分离的核酸分子编码本发明公开的靶向BCMA的CAR,该CAR包括:与人BCMA特异性结合的人scFv、包括CD28多肽的跨膜结构域、以及包括CD3 ζ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域。在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:207所示序列的核酸:

[0527] caatctgccctgactcagcctgectcgtgtctgcgtctcctggacagtcgatgccatctcctgcac
tggaaccagcagtgacgttggttggtatcaacagcaccaggcaagcccccaactcatgatttatgaggacagt
aagcggccctcaggggtttctaategcttctctggctccaagtctggcaaacagcgcctcctgaccatctctgggc
tccaggctgaggacgaggctgattattactgcagctcaaatacaagaagcagcactttggtgttcggcggaggac
caagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcgtctggtggtggtggatccctcgag
atggccgaagtgcagctggtgcagtctggggctgagatgaagaagcctggggcctcactgaagctctcctgcaagg
cttctggatacaccttcatcgactactatgtatactggatgcgacagggccctggacaagggttgagtccatggg
atggatcaaccctaacagtggtggcacaactatgcacagaagtttcagggcagggtcacatgaccaggacacg

tccatcagcacagcctacatggagctgagcaggctgagatctgacgacaccgccaatgtattactgtgcgcgctccc
agcgtgacggttacatggattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggccgcaattgaagtat
gtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaaacacctttgtcca
agtcccctatccccggaccttctaagcccttttgggtgctggtggtggtggtgagtcctggcttgctatagct
tgctagtaacagtggcctttattatctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaa
catgactccccgcccggcccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctat
cgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcaggccagaaccagctctataacgagc
tcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagcc
gagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagatt
gggatgaaaggcagcgcggaggggcaagggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggaca
cctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctgc[SEQ ID NO:207]

[0528] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:
208所示序列的核酸:

[0529] cagtctgtgctgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcac
tgggagcagctccaacatcggggcaggttttgatgtacactggtaccagcagctccaggaacagccccaaactc
ctcatctatggtaacagcaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcct
ccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggctgattactgcccagtcctatgacagcagcctgagtgg
ttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctct
ggtggtggtggatccctcagatggcccaggtccagctggtacagctctggggctgaggtgagaagcctggggcct
cagtgaaggtctcctgcaaggcttctggatacaccttcaccgactactatgacactgggtgcgacaggccccctgg
acaacggcttgagtggatgggatggatcaaccctaacagtggtggcacaactatgcacagaagtttcaggacagg
atcacctgaccaggacacctccagcaacacaggctacatggagctgaccaggctgagatctgacgacacggccg
tgtattactgtgcgcgctctccgtactctggtgttctggataaatggggctcaaggctctggtgaccgtctcctc
agcggccgcaattgaagtatgtatcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtg
aaagggaaacacctttgtccaagtccctatccccggaccttctaagcccttttgggtgctggtggtggtggtg
gagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattatcttgggtgaggagtaagaggagcaggct
cctgcacagtgactacatgaaatgactccccgcccggcccaccgcaagcattaccagccctatgccccca
ccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcaggcc
agaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaagagacgtggccggga
ccctgagatggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatg
gcgaggcctacagtgagattgggatgaaaggcagcgcggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtc
tcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctgc[SEQ ID NO:208]

[0530] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:
209所示序列的核酸:

[0531] tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatgtcttgttc
tggaccagctccaacatcgggaagtcactctgtaactggtaccagcagctcccaggaacggcccccaactcctc
atctatactaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccc
tggccatcagtggcctccagtctgaggatgaggctgattactgtgcagcatgggatggcagcctgaatggtct
ggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcggcggcggctctggt

ggtggtggatccctcgagatggccgaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaaagcccggggagtctc
tgaagatctctgtgaaggttctggatacagctttaccagctactggatcggctgggtgcgccagatgcccgggaa
aggcctggagtggatgggatcatctatctctggtgactctgataccagatacagcccgtccttccaaggccacgtc
accatctcagctgacaagtccatcagcaactgcctacctgcagtgaggagcagcctgaaggcctcggacaccgccatgt
attactgtgcgcgctactctggttctttcgataactggggtcaaggctactctggtgaccgtctcctcagcggccgc
aattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaaa
cacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagcccttttgggtgctggtggtggtggtggtgagtcctgg
cttgctatagcttgctagtaaacagtggcctttattatcttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacag
tgactacatgaacatgactccccgcccggcccccggccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgac
ttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgctaccagcaggccagaaccagc
tctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtagatgtttggacaagagacgtggccgggaccctgagat
ggggggaaagccgagaaggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcc
tacagtgagattgggatgaaaggcagcgcggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtagacag
ccaccaaggacacctacgacgccccttcacatgcaggccctgccccctgc[SEQ ID NO:209]

[0532] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:
229所示序列的核酸:

[0533] CCTTCTTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCCTTGTA AACTTC
CCTGACCCTGA

[0534] CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGA
AGTCTGGAGAC

[0535] CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACA ACTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGA AACCAGACACCCTGCT
GCTGTGGGTGC

[0536] TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACTGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCC
CCGGGCAGAGG

[0537] GTCACCATCTCTTGTCTGGACGCAGTTCCAACATCGGGAGTAATTCTGTAACTGGTATCGACA ACTC
CCAGGAGCGGC

[0538] CCCCAA ACTCCTCATCTATAGTAATAATCAGCGGCCCCCAGGGGTCCCTGTGCGATTCTCTGGCTCCAA
GTCTGGCACCT

[0539] CAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAAGATGAGGCCACTTATTACTGTGCAACATGGGATG
ACAATCTGAAT

[0540] GTTCACTATGTCTTCGGA ACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGC
GGCGGCGGCTC

[0541] TGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC
TGGGTCTCTCGG

[0542] TGAAGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCC
CTGGACAAGGG

[0543] CTTGAGTGGATGGGAAGGATCATCCCTATCCTTGGTATAGCAA ACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGA
GTCACGATTAC

[0544] CGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA

TTACTGTGCGC

[0545] GCGGTGGTTACTACTCTCATGACATGTGGTCTGAAGATTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCC
TCAGCggccgca

[0546] cccaccacgacgccagcggcggcaccaccaaccccggcgcccacgatcgcgctgcagcccctgtccct
gcgcccagaggc

[0547] gtgccggccagcggcggggggcgcagtgcacacgagggggctggacttcgctgtgatctacatct
ggcgcccctgg

[0548] ccgggacttgtggggtccttctctgtcactggttatcaccccttactgcaacaaacggggcagaaag
aagctcctgtat

[0549] atattcaacaaccatattatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatt
tccagaagaaga

[0550] agaaggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagagcccccgctaccagcagggcc
agaaccagctct

[0551] ataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaagagacgtggccgggacct
gagatgggggga

[0552] aagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggc
ctacagtgagat

[0553] tgggatgaaaggcgagcggcggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagcca
ccaaggacacct

[0554] acgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctaacagccactcgaggatccgattagtcfaat
ttgttaaagaca

[0555] ggatatacagtggtccaggctctagttttgactcaacaatatacaccagctgaagcctatagagtacgag
ccatagataaaa

[0556] taaaagattttatttagtctccagaaaaaggggggaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagct
agcttaagtaac

[0557] gccatthttgcaaggcatggaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacag
atggaacagctg

[0558] aatatgggccaacaggatatctgtggtaagcagttcctgccccggctcaggccaagaacagatgga
acagctgaatat

[0559] gggccaaacaggatatctgtggtaagcagttcctgccccggctcaggccaagaacagatgggtcccca
gatgcggtccag

[0560] ccctcagcagtttctagagaaccatcagatgtttccagggtgcccccaaggacctgaaatgacctgtg
ccttatttgaac

[0561] taaccaatcagttcgcttctcgcttctgttcgcgcttctgtctccccgagctcaataaaagagccca
caaccctcact

[0562] cggggcgccagtcctccgattgactgagtcgccccgggtaccctgtatccaataaacctcttgcagt
tgcacccgactt

[0563] gtggctctcgctgttccttgggagggtctcctctgagtgattgactaccctcagcgggggtctttcac
acatgcagcatg

CTCACCAGTCA

[0584] CAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATA
ACACTGCGGCC

[0585] AACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCAT
GTAACTCGCCT

[0586] TGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGC
AATGGCAACAA

[0587] CGTTGCGCAAACCTATTAAGTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGG
AGGCGGATAAA

[0588] GTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGT
GAGCGTGGGTC

[0589] TCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGG
GAGTCAGGCAA

[0590] CTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAG
ACCAAGTTTAC

[0591] TCATATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTT
GATAATCTCAT

[0592] GACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATC
TTCTTGAGATC

[0593] CTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTCG
CGGATCAAGAG

[0594] CTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTG
TAGCCGTAGTT

[0595] AGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGC
TGCTGCCAGTG

[0596] GCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGGGCT
GAACGGGGGGT

[0597] TCGTGACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGA
GAAAGCGCCAC

[0598] GCTTCCCGAAGGGAGAAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAG
GGAGCTTCCAG

[0599] GGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGT
GATGCTCGTCA

[0600] GGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCT
TTTGCTCACAT

[0601] GTTCTTTCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGC
TCGCCGACCC

[0602] GAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCAATACGCAAACCGCCTCTCC
CCGCGCGTTGG

- [0603] CCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATT
AATGTGAGTTA
- [0604] GCTCACTCATTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAG
CGGATAACAAT
- [0605] TTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCTAATACATCCC
AAACTCAAATA
- [0606] TATAAAGCATTGACTTGTTCTATGCCCTAGGGGCGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTT
AAAATGTTAAT
- [0607] TCCATTTTAAATGCACAGATGTTTTATTTTATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCT
GTTACCAAAGC
- [0608] TAGTATAAATAAAAATAGATAAACGTGGAAATTAAGTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAG
TTGACAACATA
- [0609] AATGCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTATGCCAGTCATATTAATT
ACTAGTCAATT
- [0610] AGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTT
AAGTAACGCCA
- [0611] TTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGA
ACAGCTGAATA
- [0612] TGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGC
TGAATATGGGC
- [0613] CAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGC
GGTCCAGCCCT
- [0614] CAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTA
TTTGAACATAAC
- [0615] CAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCACAACC
CCTCACTCGGG
- [0616] GCGCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTTGTGCAGTTGCAT
CCGACTTGTGG
- [0617] TCTCGCTGTTCCCTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGTCTTTCATTTGGG
GGCTCGTCCGG
- [0618] GATCGGGAGACCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTG
TGTCTGTCCGA
- [0619] TTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCCGTTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTG
GCGGACCCGTG
- [0620] GTGGAAGTACGAGTTCCGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTT
TTTGTGGCCCG
- [0621] ACCTGAGTCCTAAAATCCCAGTCTTTAGGACTCTTGGTGCACCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGT
TCTGGTAGGAG
- [0622] ACGAGAACCTAAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCG

CGCGTCTTGTC

[0623] TGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCG
GGCTAGACTGT

[0624] TACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGT
AGATGTCAAGA

[0625] AGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCA
CCTTTAACCGA

[0626] GACCTCATCACCCAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTCACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCC
TACATCGTGAC

[0627] CTGGGAAGCCTTGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTGTACACCCTAAGCCTCCGCTCC
TCTTCCTCCAT

[0628] CCGCCCCGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCA
CT

[0629] [SEQ ID NO:229]

[0630] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:
230所示序列的核酸:

[0631] GGCCCTCTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAACCTTC
CCTGACCCTGA

[0632] CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGA
AGTCTGGAGAC

[0633] CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGAAAACCGACACCCTGCT
GCTGTGGGTGC

[0634] TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGAtcctatgagctgactcagccacctcagcgtctgggacc
cccgggcagagg

[0635] gtcacatgtcttgttctggaaccagctccaacatcggaagtcactctgtaaactggtaccagcagct
cccaggaacggc

[0636] cccaaactcctcatctataactaataatcagcggcctcaggggtccctgaccgattctctggctcca
agtctggcacct

[0637] cagcctccctggccatcagtgacctccagctctgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggat
ggcagcctgaat

[0638] ggtctggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtgtagcggcgg
cggcggctctgg

[0639] tggtggtggtatccctcgagatggccgaggtgcagctggtgcagctctggagcagaggtgaaaagcccg
gggagtctctga

[0640] agatctcctgtaagggttctggatacagctttaccagctactggatcggtgggtgcccagatgccc
gggaaaggcctg

[0641] gagtggatggggatcatctatcctggtgactctgataccagatacagcccgtccttccaaggccacgt
caccatctcagc

[0642] tgacaagtcacatcagcactgcctacctgcagtggagcagcctgaaggcctcgacaccgcatgtatt

actgtgcgcgct

[0643] actctggttcttttcgataactgggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcageggccgcaccacc
acgacgccagcg

[0644] ccgcgaccaccaacccccggcgcccacgatcgcgtcgcagccccctgtccctgcgcccagaggcgtgccg
gccagcggcggg

[0645] gggcgcagtgcacacgagggggctggacttcgcctgtgatattacatctgggcgccccctggccggga
cttgtgggtcc

[0646] ttctcctgtcactggttatcaccctttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctgtatatattc
aaacaaccattt

[0647] atgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaagg
aggatgtgaact

[0648] gagagtgaagttcagcaggagcgcagagcccccgctaccagcaggccagaaccagctctataacg
agctcaatctag

[0649] gacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggacctgagatggggggaagccg
agaaggaagaac

[0650] cctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggat
gaaaggcagcg

[0651] ccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacg
cccttcacatgc

[0652] aggccttgccttcgtaacagccactcgaggatccggattagtccaatttgtaaagacaggatat
cagtgtccagg

[0653] ctctagttttgactcaacaatatacaccagctgaagcctatagagtacgagccatagataaaaataaaag
attttatttagt

[0654] ctccagaaaaaggggggaatgaaagacccacctgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccatt
ttgcaaggcatg

[0655] gaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatatg
ggccaaacagga

[0656] tatctgtggtgtaagcagttcctgccccggctcagggccaaagaacagatggaacagctgaatatgggcca
aacaggatatct

[0657] gtggtaagcagttcctgccccggctcagggccaaagaacagatggccccagatgcgggtccagccctca
gcagtttctaga

[0658] gaaccatcagatgtttccagggtgcccgaaggacctgaaatgacctgtgccttatttgaactaacca
atcagttcgctt

[0659] ctgcgttctgttcgcgcgcttctgtctccccgagctcaataaaaagagcccacaaccctcactcggggc
gccagtcctccg

[0660] attgactgagtcgcccgggtaccctgtatccaataaacctcttgcagttgcatccgacttgtggtc
tcgctgttcctt

[0661] gggagggtctcctctgagtgattgactaccctcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaa
aattaatttgg

[0662] ttttttcttaagtatttacattaaatggccatagtacttaaagttacattggcttccttgaataaa
catggagtattc

[0663] agaatgtgtcataaataatttctaattttaagatagtatctccattggctttctactttttcttttatt
ttttttgtcct

[0664] ctgtcttccatttgttgttgttgttgttgttgttgttgttggttggttggttaatttttttta
aagatcctacac

[0665] tatagttcaagctagactattagctactctgtaaccagggtgaccttgaagtcattggtagcctgct
gttttagccttc

[0666] ccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttggatatattgattgattgattgattgatgtgtg
tgtgtgtgattg

[0667] tgtttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtg
tgagtgtgtgtg

[0668] tgtgtgtgtgcatgtgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtg
tgtgtgtgtgtg

[0669] tgtgtgtgtgtgttgtgaaaaatattctatggtagtgagagccaacgctccggctcaggtgtcaggt
tggtttttgaga

[0670] cagagtctttcacttagcttggAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCTG
GCGTTACCCAAC

[0671] TTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCC
CTTCCCAACAG

[0672] TTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCA
CACCGCATATG

[0673] GTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGC
TGACGCGCCCT

[0674] GACGGGCTTGTCTGCTCCCGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTC
AGAGGTTTTCA

[0675] CCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCAT
GATAATAATGG

[0676] TTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAA
TACATTCAAAT

[0677] ATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGT
ATTCAACATTT

[0678] CCGTGTGCCCCTTATTCCCTTTTTTGGCGCATTTTGCCTCCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGT
GAAAGTAAAAG

[0679] ATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTG
AGAGTTTTTCG

[0680] CCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATT
GACGCCGGGCA

[0681] AGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTACCAGTCACAGAAAA

GCATCTTACGG

[0682] ATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTAC
TTCTGACAACG

[0683] ATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGT
TGGGAACCGGA

[0684] GCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCG
CAAACATTTAA

[0685] CTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAG
GACCACTTCTG

[0686] CGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGT
ATCATTGCAGC

[0687] ACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGA
TGAACGAAATA

[0688] GACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATA
TACTTTAGATT

[0689] GATTTAAACTTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAA
ATCCCTTAACG

[0690] TGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTT
TCTGCGCGTAA

[0691] TCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAA
CTCTTTTTCCG

[0692] AAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCAC
CACTTCAAGAA

[0693] CTCTGTAGCACCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAA
GTCGTGTCTTA

[0694] CCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGGCGAGCGGTCCGGCTGAACGGGGGGTTCTGTGA
CACAGCCCAGC

[0695] TTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCC
GAAGGGAGAAA

[0696] GCGCGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAA
CGCCTGGTATC

[0697] TTTATAGTCCTGTCCGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGC
GGAGCCTATGG

[0698] AAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTT
CCTGCGTTATC

[0699] CCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGAGCCGAACGAC
CGAGCGCAGCG

[0700] AGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGGTTGGCCGATTC
ATTAATGCAGC

[0701] TGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACT
CATTAGGCACC

[0702] CCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTACAC
AGGAAACAGCT

[0703] ATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAG
CATTTGACTTG

[0704] TTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAAATGTTAATTCCATTT
TAAATGCACAG

[0705] ATGTTTTTATTTTATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATA
AATAAAAATAG

[0706] AATAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGC
TGCTGAGCAAG

[0707] CCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGAT
TTTTATTTTTG

[0708] ACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCA
AGGCATGGAAA

[0709] AATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCA
AACAGGATATC

[0710] TGTGGTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAG
GATATCTGTGG

[0711] TAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGT
TTCTAGAGAAC

[0712] CATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAG
TTCGCTTCTCG

[0713] CTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAG
TCCTCCGATTG

[0714] ACTGAGTCGCCCCGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCT
GTTCCCTTGGGA

[0715] GGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGG
AGACCCCTGCC

[0716] CAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTA
GTGTCTATGAC

[0717] TGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGAAC
TGACGAGTTTCG

[0718] GAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAG
TCCTAAAATCC

[0719] CGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAA
CCTAAAACAGT

[0720] TCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTTGTCTGCTGCA

GCATCGTTCTG

[0721] TGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACT
CCCTTAAGTTT

[0722] GACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACG
TTGGGTTACCT

[0723] TCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCA
TCACCCAGGTT

[0724] AAGATCAAGGTCTTTTACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAA
GCCTTGGCTTT

[0725] TGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCTCCTCTTCCATCCGCCCC
GTCTCTCCCCC

[0726] TTGAACCTCCTCGTTGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT [SEQ ID NO:230]

[0727] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:
231所示序列的核酸:

[0728] CCTTCTTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCTTGTAAGTTC
CCTGACCCTGA

[0729] CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGA
AGTCTGGAGAC

[0730] CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGAAACCGACACCCTGCT
GCTGTGGGTGC

[0731] TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCC
CCGGGCAGAGG

[0732] GTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTACGTATTCTGGTACCAGCAGCTC
CCAGGAACGGC

[0733] CCCCAACTCCTCATCTATAGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAA
GTCTGGCACCT

[0734] CAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTACTGTGCAGCATGGGATG
ACAGCCTGAGT

[0735] GCCTCTTATGTTTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGC
GGCGGCGGCTC

[0736] TGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC
TGGGTCCCTCGG

[0737] TGAAGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCC
CTGGACAAGGG

[0738] CTTGAGTGGATGGGAAGGATCATCCCTATCCTTGGTACAGCAAACCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGA
GTCACGATTAC

[0739] CGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTA
TACTGTGCGC

[0740] GCTCTGGTTACGGTCTTACCGTTGGGAAGATTCTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA

GCggccgcaccc

[0741] accacgacgccagcgcgaccaccaacccccggcgcccacgatcgcgtcgcagccctgtccctgcg
cccagaggcgtg

[0742] ccggccagcggcgggggcgagtgacacagaggggctggacttcgctgtgatatctacatctggg
cgccccctggccg

[0743] ggacttgtggggtccttctcctgtcactggttatcaccccttactgcaacaaacggggcagaaagaag
ctcctgtatata

[0744] ttcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttcc
agaagaagaaga

[0745] aggaggatgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagagccccccggtaccagcagggccaga
accagctctata

[0746] acgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgag
atgggggggaaag

[0747] ccgagaaggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccta
cagtgagattgg

[0748] gatgaaaggcgcagcgcggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccacca
aggacacctacg

[0749] acgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctaacagccactcgaggatccggattagtccaatttg
ttaagacagga

[0750] tatcagtggtccaggctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtacgagcca
tagataaaataa

[0751] aagatthttatttagtctccagaaaaaggggggaatgaaagacccacctgtaggtttggcaagctagc
ttaagtaacgcc

[0752] attttgcaaggcatggaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatg
gaacagctgaat

[0753] atgggccaacaggatatactgtggtaagcagttcctgccccggctcagggccaaagaacagatggaaca
gctgaatatggg

[0754] ccaaacaggatatactgtggtaagcagttcctgccccggctcagggccaaagaacagatggtccccagat
gcggtccagccc

[0755] tcagcagtttctagagaacctcagatgtttccagggtgcccccaaggacctgaaatgacctgtgcct
tatttgaactaa

[0756] ccaatcagttcgcttctcgcttctgttcgcgcgcttctgctccccgagctcaataaaagagcccacaa
ccctcactcgg

[0757] ggcgccagtctccgattgactgagtcgccccgggtaccctgtatccaataaacctcttgcagttgc
atccgacttgtg

[0758] gtctcgtgttcccttgggagggtctcctctgagtgattgactaccctcagcgggggtctttcacaca
tgcagcatgtat

[0759] caaaattaatttgggtttttttcttaagtatctacattaatggccatagtagttaaagttacattgg
cttccttgaat

[0760] aaacatggagatattcagaatgtgtcataaatatttctaattttaagatagtatctccattggctttct
actttttctttt

[0761] atttttttttgtcctctgtctccatttgttgttgttgttgttgttgttgttgttgttggttggttg
gttaattttttt

[0762] ttaaagatcctacactatagttcaagctagactattagctactctgtaaccagggtgaccttgaagt
catgggtagcct

[0763] gctgttttagccttcccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttggtatattgattgattg
attgattgatgt

[0764] gtgtgtgtgtgattgtgtttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgt
atgtatgtgtgt

[0765] gtgtgagtggtgtgtgtgtgtgtgtgcatgtgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgt
gtgtgtgtgtgt

[0766] gtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgaaaaaatattctatggtagtgagagccaacgctccg
gctcaggtgtca

[0767] ggttggttttttgagacagagtctttcacttagcttggAATTCAGTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTG
ACTGGGAAAACC

[0768] CTGGCGTTACCCAACCTTAATCGCCTTGACGACATCCCCCTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGG
CCCGCACCGAT

[0769] CGCCCTTCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCCTTACGCAT
CTGTGCGGTAT

[0770] TTCACACCGCATATGGTGCCTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACA
CCCGCCAACAC

[0771] CCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCG
GGAGCTGCATG

[0772] TGTCAGAGGTTTTACCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCTATTTTT
ATAGGTTAATG

[0773] TCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTT
GTTTATTTTTT

[0774] TAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAA
AGGAAGAGTAT

[0775] GAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATCCCTTTTTGCGGCATTTTGCCTCCTGTTTTTGTCTCA
CCCAGAAACGC

[0776] TGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACA
GCGGTAAGATC

[0777] CTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCG
GTATTATCCCG

[0778] TATTGACCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGCCGATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTC
ACCAGTCACAG

[0779] AAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACA

CTGCGGCCAAC

[0780] TTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTA
ACTCGCCTTGA

[0781] TCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAAT
GGCAACAACGT

[0782] TGCGCAAACATTAATACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCC GGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGG
CGGATAAAGTT

[0783] GCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAG
CGTGGGTCTCG

[0784] CGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAG
TCAGGCAACTA

[0785] TGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACC
AAGTTTACTCA

[0786] TATATACTTTAGATTGATTTAAACTTCATTTTAAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGAT
AATCTCATGAC

[0787] CAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTC
TTGAGATCCTT

[0788] TTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCG
ATCAAGAGCTA

[0789] CCAACTCTTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAG
CCGTAGTTAGG

[0790] CCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGC
TGCCAGTGGCG

[0791] ATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGGGGCTGAA
CGGGGGGTTCG

[0792] TGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAA
AGCGCCACGCT

[0793] TCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGA
GCTTCCAGGGG

[0794] GAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCTGTGCGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGAT
GCTCGTCAGGG

[0795] GGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTGGCCTTTT
GCTCACATGTT

[0796] CTTTCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCG
CCGCAGCCGAA

[0797] CGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCG
CGCGTTGGCCG

[0798] ATTCATTAATGCAGCTGGCAGCAGAGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAAT
GTGAGTTAGCT

- [0799] CACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGG
ATAACAATTTTC
- [0800] ACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCCAA
CTCAAATATAT
- [0801] AAAGCATTTGACTTGTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAA
ATGTTAATTCC
- [0802] ATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATTTACATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTT
ACCAAAGCTAG
- [0803] TATAAATAAAAATAGATAAACGTGGAAATTAAGTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTG
ACAACATAAAT
- [0804] GCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCATATTAATTACT
AGTCAATTAGT
- [0805] TGATTTTTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAG
TAACGCCATTT
- [0806] TGCAAGGCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACA
GCTGAATATGG
- [0807] GCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGA
ATATGGGCCAA
- [0808] ACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGT
CCAGCCCTCAG
- [0809] CAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTT
GAACTAACCAA
- [0810] TCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCCT
CACTCGGGGCG
- [0811] CCAGTCCCTCCGATTGACTGAGTCGCCCCGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTGCAGTTGCATCCG
ACTTGTGGTCT
- [0812] CGCTGTTCCCTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGC
TCGTCCGGGAT
- [0813] CGGGAGACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGT
CTGTCCGATTG
- [0814] TCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCG
GACCCGTGGTG
- [0815] GAACTGACGAGTTCGGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCAGGGACTTCGGGGCCGTTTTT
GTGGCCCCGACC
- [0816] TGAGTCTAAAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCT
GGTAGGAGACG
- [0817] AGAACCTAAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGC
GTCTTGTCTGC
- [0818] TGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGC

TAGACTGTTAC

[0819] CACTCCCTTAAGTTTACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGA
TGTCAGAAGA

[0820] GACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCT
TTAACCGAGAC

[0821] CTCATCACCCAGGTTAAGATCAAGGTCTTTTCACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTAC
ATCGTGACCTG

[0822] GGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCTCT
TCCTCCATCCG

[0823] CCCCCTCTCTCCCCCTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT
[SEQ ID NO:231]

[0824] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:
232所示序列的核酸:

[0825] CTTTCTTAGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCTTGTAACCTTC
CCTGACCCTGA

[0826] CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGA
AGTCTGGAGAC

[0827] CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCT
GCTGTGGGTGC

[0828] TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGAcagtctgtgctgacgcagccgcctcagtgtctggggcc
ccagggcagagg

[0829] gtcaccatctcctgcactgggagcagctccaacatcggggcaggttttgatgtacactggtaccagca
gcttcaggaac

[0830] agccccaaactcctcatctatggtaacagcaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggct
ccaagtctggca

[0831] cctcagcctccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctat
gacagcagcctg

[0832] agtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcacctccttaggttctagaggtggtggtgtagcgg
cggcggcggctc

[0833] tggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaagc
ctggggcctcag

[0834] tgaaggtctcctgcaaggttctggatacaccttcaccgactactatatgcaactgggtgacgacaggcc
cctggacaacgg

[0835] cttgagtggatgggatggatcaaccctaacagtgggtggcacaactatgcacagaagtttcaggacag
gatcaccgtgac

[0836] cagggacacctccagcaacacaggctacatggagctgaccaggtgagatctgacgacacggccgtgt
attactgtgcgc

[0837] gctctccgtactctgggtgttctggataaatgggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggcc
gcaccaccacg

[0838] acgccagcgcgcgaccaccaaccccgcgcccacgatcgcgtcgcagcccctgtccctgcgccaga
ggcgtgccggcc

[0839] agcggcgggggcgagtgacacgaggggctggacttcgcctgtgatatctacatctggcgcccc
tggccgggactt

[0840] gtggggtccttctcctgtcactggttatcacctttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctg
tatatattcaaa

[0841] caaccatttatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaaga
agaagaaggagg

[0842] atgtgaactgagagtgaagttcagcaggagcgcagagcccccgctaccagcaggccagaaccagc
tctataacgagc

[0843] tcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggg
ggaaagccgaga

[0844] aggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtga
gattgggatgaa

[0845] aggcgagcgcggaggggcaagggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggaca
cctacgagcccc

[0846] ttcacatgcaggccctgccccctcgctaacagccactcgaggatccggattagccaatttgttaaag
acagatatcag

[0847] tggtccaggctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtacgagccatagata
aaataaaagatt

[0848] ttatttagtctccagaaaaaggggggaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagt
aacgccattttg

[0849] caaggcatggaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacag
ctgaatatgggc

[0850] caaacaggatatctgtggtaagcagttcctgccccggctcaggccaagaacagatggaacagctgaa
tatggccaac

[0851] aggatatctgtggtaagcagttcctgccccggctcaggccaagaacagatggtccccagatgcggtc
cagccctcagca

[0852] gtttctagagaaccatcagatgtttccagggtgccccaggacctgaaatgacctgtgccttatttg
aactaaccaatc

[0853] agttcgcttctcgcttctgttcgcgcttctgctccccgagctcaataaaagagcccacaaccctc
actcggggcgcc

[0854] agtctccgattgactgagtcgcccgggtaccctgttatccaataaacctcttgcagttgcatccga
cttgtggtctcg

[0855] ctgttcccttgggagggtctcctctgagtgattgactaccctcagcgggggtctttcacacatgcagc
atgtatcaaaat

[0856] taatttggtttttttcttaagtatttacattaaatggccatagtaactaaagttacattggcttctc
tgaataaacat

[0857] ggagtattcagaatgtgtcataaatatttctaattttaagatagtatctccattggctttctactttt

- [0877] CTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGC
CTTGATCGTTG
- [0878] GGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAAC
AACGTTGCGCA
- [0879] AACTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATA
AAGTTGCAGGA
- [0880] CCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGG
TCTCGCGGTAT
- [0881] CATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGC
AACTATGGATG
- [0882] AACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTT
ACTCATATATA
- [0883] CTTTAGATTGATTTAAAACCTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTC
ATGACCAAAAT
- [0884] CCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGA
TCCTTTTTTTC
- [0885] TGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGGCCGGATCAAG
AGCTACCAACT
- [0886] CTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAG
TTAGGCCACCA
- [0887] CTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAG
TGGCGATAAGT
- [0888] CGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTGGGGCTGAACGGGGG
GTTTCGTGCACA
- [0889] CAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCC
ACGCTTCCCGA
- [0890] AGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCC
AGGGGGAAACG
- [0891] CCTGGTATCTTTATAGTCTGTGCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGT
CAGGGGGGCGG
- [0892] AGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGTGTCCTTTTGTCTCAC
ATGTTCTTTCC
- [0893] TGC GTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGAG
CCGAACGACCG
- [0894] AGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGGTT
GGCCGATTCAT
- [0895] TAATGCAGCTGGCAGCAGAGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGT
TAGCTCACTCA
- [0896] TTAGGCACCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACA

ATTTACACAG

[0897] GAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACCTCAAA
TATATAAAGCA

[0898] TTTGACTTGTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAAATGTTA
ATTCCATTTTA

[0899] AATGCACAGATGTTTTTATTTTCATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAA
GCTAGTATAAA

[0900] TAAAAATAGATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACA
TAAATGCGCTG

[0901] CTGAGCAAGCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAA
TTAGTTGATTT

[0902] TTATTTTTGACATATACATGTGAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGC
CATTTTGCAAG

[0903] GCATGGAAAAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAA
TATGGGCCAAA

[0904] CAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGG
GCCAAACAGGA

[0905] TATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCAGATGCGGTCCAGCC
CTCAGCAGTTT

[0906] CTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTA
ACCAATCAGTT

[0907] CGCTTCTCGCTTCTGTTGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCG
GGGCGCCAGTC

[0908] CTCCGATTGACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGT
GGTCTCGCTGT

[0909] TCCTTGGGAGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCC
GGGATCGGGAG

[0910] ACCCCTGCCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCC
GATTGTCTAGT

[0911] GTCTATGACTGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCG
TGGTGGAAGT

[0912] ACGAGTTCGGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGCCGTTTTTGTGGCC
CGACCTGAGTC

[0913] CTAATCCCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGG
AGACGAGAACC

[0914] TAAAACAGTTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCTTTG
TCTGCTGCAGC

[0915] ATCGTTCTGTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACT
GTTACCACTCC

[0916] CTTAAGTTTGACCTTAGGTCAGTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAA
GAAGAGACGTT

[0917] GGGTTACCTTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACC
GAGACCTCATC

[0918] ACCCAGGTAAAGATCAAGGTCTTTTCACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTG
ACCTGGGAAGC

[0919] CTTGGCTTTTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCTCC
ATCCGCCCCGT

[0920] CTCTCCCCCTTGAACCTCCTCGTTGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT[SEQ ID
NO:232]

[0921] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:
233所示序列的核酸:

[0922] CCTTCTTAGGGCGCCCCATATGGCCATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCGCCCCTTGTAACCTTC
CCTGACCCTGA

[0923] CATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGA
AGTCTGGAGAC

[0924] CTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACCTGGACCGACCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCT
GCTGTGGGTGC

[0925] TGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGAcaatctgcccctgactcagcctgectccgtgtctgcgtct
cctggacagtgc

[0926] atcgccatctcctgactggaaccagcagtgacgttggttggtatcaacagcaccaggcaagcccc
caaactcatgat

[0927] ttatgaggacagtaagcggcctcaggggttctaatcgcttctctggctccaagtctggcaacacgg
cctccctgacca

[0928] tctctgggctccaggctgaggacgaggctgattattactgcagctcaaatacaagaagcagcactttg
gtgttcggcgga

[0929] gggaccaagctgaccgtcctaggttctagaggtggtggttagcgggcgggcggtctggtggtgg
tggatccctcga

[0930] gatggccgaagtgcagctggtgcagtctggggctgagatgaagaagcctggggcctcactgaagctct
cctgcaaggctt

[0931] ctggatacaccttcatcgactactatgtatactggatgcgacaggccccctggacaagggttgagtcc
atgggatggatc

[0932] aaccctaacagtgggtggcacaactatgcacagaagtttcagggcagggtcacatgaccagggacac
gtccatcagcac

[0933] agcctacatggagctgagcaggtgagatctgacgacaccgcatgtattactgtgcgcgtcccagc
gtgacggttaca

[0934] tggattactggggtaaggtactctggtgaccgtctctcagcggccgcaaccaccagcagccagcg
ccgcgaccacca

[0935] accccggcgcccacgatcgctgcagccccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcggg

tatagttcaagc

[0955] tagactattagctactctgtaaccagggtgaccttgaagtcattggtagcctgctgttttagccttc
ccacatctaaga

[0956] ttacaggtatgagctatcatttttggatatattgattgattgattgattgatgtgtgtgtgtgtgattg
tgtttggtgtg

[0957] tgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgtgagtgtgtgtg
tgtgtgtgtgca

[0958] tgtgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtg
tgtgtgtgtgtg

[0959] ttgtgaaaaaatattctatggtagtgagagccaacgctccggctcagggtcaggttggtttttgaga
cagagtctttca

[0960] cttagcttggAATTCAGTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCTGGCGTTACCCAAC
TTAATCGCCTTG

[0961] CAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCAACAGT
TGCGCAGCCTG

[0962] AATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATATGG
TGCACTCTCAG

[0963] TACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTG
ACGGGCTTGTC

[0964] TGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTAC
CGTCATCACCG

[0965] AAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGTTAATGTCATGATAATAATGGT
TTCTTAGACGT

[0966] CAGGTGGCACTTTTCGGGAAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATA
TGTATCCGCTC

[0967] ATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTT
CGTGTCGCCCT

[0968] TATTCCTTTTTTTCGGGCATTTTGCCTTCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGA
TGCTGAAGATC

[0969] AGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCC
CCGAAGAACGT

[0970] TTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAA
GAGCAACTCGG

[0971] TCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGA
TGGCATGACAG

[0972] TAAGAGAATTATGCAGTGTGCCATAACCATGAGTGATAAACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGA
TCGGAGGACCG

[0973] AAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGATCATGTAACCTGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAG
CTGAATGAAGC

[0974] CATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACCTATTAAC
TGGCGAACTAC

[0975] TTACTIONTAGCTTCCCGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGC
GCTCGGCCCTT

[0976] CCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCA
CTGGGGCCAGA

[0977] TGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAG
ACAGATCGCTG

[0978] AGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTG
ATTTAAAACCTT

[0979] CATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGT
GAGTTTTTCGTT

[0980] CCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAAT
CTGCTGCTTGC

[0981] AAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTGTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGA
AGGTAACCTGGC

[0982] TTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCCTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAAC
TCTGTAGCACC

[0983] GCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTAC
CGGTTGGACT

[0984] CAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCCGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCT
TGGAGCGAACG

[0985] ACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAG
GCGGACAGGTA

[0986] TCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGAAACGCCTGGTATCT
TTATAGTCCTG

[0987] TCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGA
AAAACGCCAGC

[0988] AACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCC
CCTGATTCTGT

[0989] GGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGACCCGAACGACCGAGCGCAGCGA
GTCAGTGAGCG

[0990] AGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCT
GGCACGACAGG

[0991] TTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCC
CAGGCTTTACA

[0992] CTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTCACACAGGAAACAGCTA
TGACCATGATT

[0993] ACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACCTCAAATATATAAAGCATTGACTTGT

TCTATGCCCTA

[0994] GGGGGCGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAAATGTTAATTCATTTTAAATGCACAGA
TGTTTTTATTT

[0995] CATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAATAGA
TAAACGTGGAA

[0996] ATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAAGC
CAGTTTGCATC

[0997] TGTCAGGATCAATTTCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTGA
CATATACATGT

[0998] GAATGAAAGACCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGAAGGCATGGAAAA
ATACATAACTG

[0999] AGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCT
GTGGTAAGCAG

[1000] TTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGT
AAGCAGTTCCT

[1001] GCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACC
ATCAGATGTTT

[1002] CCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGTTCTCGC
TTCTGTTCGCG

[1003] CGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCTCCGATTGA
CTGAGTCGCC

[1004] GGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCCTTTCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCCCTGGGAG
GGTCTCCTCTG

[1005] AGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCC
AGGGACCACCG

[1006] ACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACT
GATTTTATGCG

[1007] CCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTGACGAGTTCGG
AACACCCGGCC

[1008] GCAACCCTGGGAGACGTCCAGGGACTTCGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCCTAAAATCCC
GATCGTTTAGG

[1009] ACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGTT
CCCGCCTCCGT

[1010] CTGAATTTTTGCTTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTGT
GTTGTCTCTGT

[1011] CTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTG
ACCTTAGGTCA

[1012] CTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCTT
CTGCTCTGCAG

[1013] AATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGTAA
AGATCAAGGTC

[1014] TTTTCACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTT
GACCCCCCTCC

[1015] CTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCTCCATCCGCCCCGTCTCTCCCCCT
TGAACCTCCTC

[1016] GTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACT[SEQ ID NO:233]

[1017] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:
234所示序列的核酸:

[1018] atggaaccgacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgccaggatccacaggactgcctgt
gctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggacgcagttccaac
atcgggagtaattctgttaactggtatcgacaactcccaggagcggccccaaaactcctcactctatagtaataatc
agcggccccagggtccctgtgcatctctggctccaagtctggcaccctcagcctccctggccatcagtgggt
ccagtctgaagatgaggccacttattactgtgcaacatgggatgacaatctgaatgttactatgtcttcggaact
gggaccaaggctaccgtcctaggttctagaggtggtggttagcggcggcggtcttggtggtggtggatccc
tcgagatggcccagggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctg
caaggcttctggaggcaccctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtgg
atgggaaggatcatccctatccttggtatagcaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcgg
acaaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtgctg
cggtggttactactctcatgacatgtggtctgaagattggggtcaaggactctggtgaccgtctcctcagcggcc
gcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagga
aacacctttgtccaagtccccatttcccggaccttctaagcccccttgggtgctggtggtggtggtggtggtggtcct
ggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattatcttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcac
agtgactacatgaacatgactccccgcccggcccaccgcgaagcattaccagccctatgccccaccacgcg
acttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgctaccagcaggccagaacca
gctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaagagacgtggccgggaccctgag
atggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggagg
cctacagtgagattgggatgaaaggcagcgcggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtac
agccaccaaggacacctacgacgcccctcacatgcaggccctgccccctcgctaa[SEQ ID NO:234]

[1019] 在一具体的非限定性实施例中,分离的核酸分子包括具有以下提供的SEQ ID NO:
235所示序列的核酸:

[1020] atggaaccgacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgccaggatccacaggacaggctgt
gctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaac
atcgggaagtaattacgtattctggtaccagcagctcccaggaacggccccaaaactcctcactctatagtaataatc
agcggccctcagggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcaccctcagcctccctggccatcagtgggt
ccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtgcctcttatgttttcggaact
gggaccaaggctaccgtcctaggttctagaggtggtggttagcggcggcggtcttggtggtggtggatccc
tcgagatggcccagggtgcagctggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctg
caaggcttctggaggcaccctcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggccccctggacaagggttgagtgg

atgggaaggatcatccctatccttggtacagcaaactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcgg
acgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggcctgtattactgtgcgcg
ctctggttacggttcttaccggttggaagattcttgggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggccgca
attgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaaac
acctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagcccttttgggtgctggtggtggttggtggagtcttggc
ttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattattttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagt
gactacatgaacatgactccccgcccggcccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgact
tcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaaccagct
ctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggacctgagatg
gggggaaagccgagaaggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcct
acagtgagattgggatgaaaggcagcgcggaggggcaaggggacagatggccttaccagggctctcagtagcgc
caccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgctaa[SEQ ID NO:235]

[1021] 具有SEQ ID NO:207所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的28z CAR54), 该CAR包括人scFv、包括CD28多肽的跨膜结构域、以及包括有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域, 上述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头, 其中包括跨膜结构域和共刺激信号区的CD28区包括SEQ ID NO:193的氨基酸114-220。

[1022] 具有SEQ ID NO:208所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的28z CAR40), 该CAR包括人scFv、包括CD28多肽的跨膜结构域、以及具有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域, 上述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头, 其中包括跨膜结构域和共刺激信号区的CD28区包括SEQ ID NO:193的氨基酸114-220。

[1023] 具有SEQ ID NO:209所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的28z CAR24), 该CAR包括人scFv、包括CD28多肽的跨膜结构域、以及具有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域, 上述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头, 其中包括跨膜结构域和共刺激信号区的CD28区包括SEQ ID NO:193的氨基酸114-220。

[1024] 具有SEQ ID NO:234所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的28z CAR3), 该CAR包括人scFv、包括CD28多肽的跨膜结构域、以及具有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域, 上述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头, 其中包括跨膜结构域和共刺激信号区的CD28区

包括SEQ ID NO:193的氨基酸114-220。

[1025] 具有SEQ ID NO:235所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的28z CAR37), 该CAR包括人scFv、包括CD28多肽的跨膜结构域、以及具有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区的细胞内结构域, 上述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头, 其中包括跨膜结构域和共刺激信号区的CD28区包括SEQ ID NO:193的氨基酸114-220。

[1026] 具有SEQ ID NO:229所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的BBz CAR3), 该CAR包括人scFv、包括具有SEQ ID NO:226的氨基酸137-207的CD8多肽的跨膜结构域、以及包括有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括具有SEQ ID NO:197的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号区的细胞内结构域, 上述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:21所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:22所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头。SEQ ID NO:229的核苷酸序列270-1031编码人scFv。SEQ ID NO:229的核苷酸序列1041-1253编码跨膜结构域中包括的CD8多肽。SEQ ID NO:229的核苷酸序列1254-1379编码细胞内结构域中包括的4-1BB多肽。SEQ ID NO:229的核苷酸序列1380-1718编码细胞内结构域中包括的CD3 ξ 多肽。SEQ ID NO:229的其他部分示于表19中。

[1027] 表19

部分	SEQ ID NO: 229 核苷酸序列位置	核苷酸数量
Kappa sp	210..269	60
LTR	1998..2467	470
M13 fwd	3166..3182	17
AmpR 启动子	3657..3761	105
AmpR	3762..4622	861
ori	4793..5381	589
[1028] CAP 结合位点	5669..5690	22
Lac 启动子	5705..5735	31
Lac 操纵子	5743..5759	17
M13 rev	5767..5783	17
LTR	6192..6785	594
MMLV Psi	6848..7205	358
gag (截短的)	7270..15	417

[1029] 具有SEQ ID NO:230所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的BBz CAR24), 该CAR包括人scFv、包括具有SEQ ID NO:226的氨基酸137-207的CD8多肽的跨膜结构域、以及包括有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括具有SEQ ID NO:197的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号区的细胞内结构域, 上述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:65所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:66所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头。SEQ ID NO:230的核苷酸序列270-1015编码人scFv。SEQ ID NO:230的核苷酸序列1023-1235编码跨膜结构域中包括的CD8多肽。SEQ ID

NO:230的核苷酸序列1236-1361编码细胞内结构域中包括的4-1BB多肽。SEQ ID NO:230的核苷酸序列1362-1700编码细胞内结构域中包括的CD3 ξ 多肽。SEQ ID NO:230的其他部分示于表20中。

[1030] 表20

	部分	SEQ ID NO: 230 的核苷酸序列部分	核苷酸数量
	Kappa sp	210..269	60
	LTR	1980..2449	470
	M13 fwd	3148..3164	17
	AmpR 启动子	3639..3743	105
[1031]	AmpR	3744..4604	861
	ori	4775..5363	589
	CAP 结合位点	5651..5672	22
	Lac 启动子	5687..5717	31
	Lac 操纵子	5725..5741	17
	M13 rev	5749..5765	17
	LTR	6174..6767	594
[1032]	MMLV Psi	6830..7187	358
	gag (截短的)	7252..15	417

[1033] 具有SEQ ID NO:231所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作靶向BCMA的BBz CAR37), 该CAR包括人scFv、包括具有SEQ ID NO:226的氨基酸137-207的CD8多肽的跨膜结构域、以及包括有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括具有SEQ ID NO:197的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号区的细胞内结构域, 上述人scFv包括: 包括具有SEQ ID NO:61所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:62所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头。SEQ ID NO:231的核苷酸序列270-1028编码人scFv。SEQ ID NO:231的核苷酸序列1038-1250编码跨膜结构域中包括的CD8多肽。SEQ ID NO:231的核苷酸序列1251-1376编码细胞内结构域中包括的4-1BB多肽。SEQ ID NO:231的核苷酸序列1377-1715编码细胞内结构域中包括的CD3 ξ 多肽。SEQ ID NO:231的其他部分示于表21中。

[1034] 表21

	部分	SEQ ID NO: 231 的核苷酸序列部分	核苷酸数量
	Kappa sp	210..269	60
	LTR	1995..2464	470
	M13 fwd	3163..3179	17
	AmpR 启动子	3654..3758	105
	AmpR	3759..4619	861
	ori	4790..5378	589
[1035]	CAP 结合部分	5666..5687	22
	Lac 启动子	5702..5732	31
	Lac 操纵子	5740..5756	17
	M13 rev	5764..5780	17
	LTR	6189..6782	594
	MMLV Psi	6845..7202	358
	gag (截短的)	7267..15	417

[1036] 具有SEQ ID NO:232所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR (称作

靶向BCMA的BBz CAR40),该CAR包括人scFv、包括具有SEQ ID NO:226的氨基酸137-207的CD8多肽的跨膜结构域、以及包括有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括具有SEQ ID NO:197的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号区的细胞内结构域,上述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:57所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:58所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头。SEQ ID NO:232的核苷酸序列270-1024编码人scFv。SEQ ID NO:232的核苷酸序列1032-1244编码跨膜结构域中包括的CD8多肽。SEQ ID NO:232的核苷酸序列1245-1370编码细胞内结构域中包括的4-1BB多肽。SEQ ID NO:232的核苷酸序列1371-1709编码细胞内结构域中包括的CD3 ξ 多肽。SEQ ID NO:232的其他部分示于表22中。

[1037] 表22

部分	SEQ ID NO: 232 的核苷酸序列部分	核苷酸数量
Kappa sp	210..269	60
LTR	1989..2458	470
M13 fwd	3157..3173	17
AmpR 启动子	3648..3752	105
AmpR	3753..4613	861
ori	4784..5372	589
[1038] CAP 结合位点	5660..5681	22
Lac 启动子	5696..5726	31
Lac 操纵子	5734..5750	17
M13 rev	5758..5774	17
LTR	6183..6776	594
MMLV Psi	6839..7196	358
gag (截短的)	7261..15	417

[1039] 具有SEQ ID NO:233所示核苷酸序列的分离的核酸分子编码靶向BCMA的CAR(称作靶向BCMA的BBz CAR54),该CAR包括人scFv、包括具有SEQ ID NO:226的氨基酸137-207的CD8多肽的跨膜结构域、以及包括有包括SEQ ID NO:195的氨基酸52-163的氨基酸序列的CD3 ξ 多肽和包括具有SEQ ID NO:197的氨基酸214-255的4-1BB多肽的共刺激信号区的细胞内结构域,上述人scFv包括:包括具有SEQ ID NO:53所示序列的氨基酸的重链可变区、包括具有SEQ ID NO:54所示序列的氨基酸的轻链可变区和位于重链可变区和轻链可变区之间的具有氨基酸序列SEQ ID NO:69的接头。SEQ ID NO:233的核苷酸序列270-1003编码人scFv。SEQ ID NO:233的核苷酸序列1011-1223编码跨膜结构域中包括的CD8多肽。SEQ ID NO:233的核苷酸序列1224-1349编码细胞内结构域中包括的4-1BB多肽。SEQ ID NO:233的核苷酸序列1350-1688编码细胞内结构域中包括的CD3 ξ 多肽。SEQ ID NO:233的其他部分示于表23中。

[1040] 表23

部分	SEQ ID NO: 233	核苷酸序列部分	核苷酸数量
Kappa sp		210..269	60
LTR		1968..2437	470
M13 fwd		3136..3152	17
AmpR 启动子		3627..3731	105
AmpR		3732..4592	861
ori		4763..5351	589
[1041] CAP 结合位点		5639..5660	22
Lac 启动子		5675..5705	31
Lac 操纵子		5713..5729	17
M13 rev		5737..5753	17
LTR		6162..6755	594
MMLV Psi		6818..7175	358
gag (截短的)		7240..15	417

[1042] 在某些实施方式中,分离的核酸分子编码本发明公开的靶向BCMA的CAR的功能性部分。如本文所用,术语“功能性部分”是指本发明公开的靶向BCMA的CAR的保留靶向BCMA的CAR(亲本CAR)的生物活性的任意部分(portion)、一部分(part)或片段。例如,功能性部分包括靶向BCMA的CAR在与亲本CAR类似、相同甚至更高的程度上保留识别靶标细胞、治疗疾病例如多发性骨髓瘤的能力的部分、一部分或片段。在某些实施方式中,编码本发明公开的靶向BCMA的CAR的功能性部分的分离的核酸分子可以编码包括例如亲本CAR的约10%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%和95%或更多的蛋白质。

[1043] 美国国家癌症研究所(National Cancer Institute,NCI)进行的一项I期临床试验(NCT02215967)使用抗BCMA CAR-转导的T细胞治疗多发性骨髓瘤^{33,34}。NCI的临床试验中应用的抗BCMA CAR包括与人BCMA结合的小鼠scFv。使用小鼠抗体或小鼠scFv治疗人可以导致抗小鼠抗体(HAMA)应答,这可能是威胁生命的。不与NCI的临床试验类似,在某些实施方式中,本发明公开的靶向BCMA-的CAR包括人scFv,因此,与包括鼠科动物抗体的CAR相比较(参见Maus等人,Cancer Immunol Res (2003);1(1):26-31,该文献报道了源自鼠科动物抗体的CAR潜在的免疫原性可能造成mRNA CAR的安全性问题)提供了大大降低的免疫原性风险。

[1044] III. 免疫应答细胞

[1045] 本发明公开的主题提供了表达包括细胞外抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内结构域的CAR的免疫应答细胞,如上所述,其中细胞外抗原结合结构域与BCMA(例如人BCMA)特异性结合。免疫应答细胞可以用本发明公开的CAR来转导,使得细胞表达CAR。本发明公开的主题还提供了使用此类细胞治疗肿瘤例如多发性骨髓瘤(MM)的方法。本发明公开主题的免疫应答细胞可以是淋巴谱系细胞。包括B细胞、T细胞和自然杀伤(NK)细胞的淋巴谱系细胞,提供抗体的产生、细胞免疫系统的调节、血液中外来物质的检测、对宿主外源细胞的检测等。淋巴谱系细胞的非限定性实例包括T细胞、自然杀伤(NK)细胞、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、调节性T细胞、胚胎干细胞和多能干细胞(例如,可分化成淋巴样细胞的多能干细胞)。T细胞可以是在胸腺中成熟的淋巴细胞,并且主要负责细胞介导的免疫。T细胞参与获得性免疫系统。本发明公开主题的T细胞可以是任何类型的T细胞,包括但不限于辅助性T细胞、细胞毒性T细胞、记忆T细胞(包括中心记忆T细胞、干细胞样记忆T细胞(或干样记忆T细

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

[1046] 本发明公开主题的免疫应答细胞可以表达与BCMA(例如人BCMA)特异性结合的细胞外抗原结合结构域(例如人scFV、任选交联的Fab、或 $F(ab)_2$),用于治疗多发性骨髓瘤。此类免疫应答细胞可以给予对其有需求的受试者(例如人受试者),用于治疗多发性骨髓瘤。在某些实施方式中,免疫应答细胞是T细胞。T细胞可以是 $CD4^+$ T细胞或 $CD8^+$ T细胞。在某些实施方式中,T细胞是 $CD4^+$ T细胞。在某些实施方式中,T细胞是 $CD8^+$ T细胞。

[1047] 本公开的免疫应答细胞可以进一步用至少一种共刺激配体转导,使得免疫应答细胞共表达或者诱导成共表达靶向BCMA的CAR和至少一种共刺激配体。靶向BCMA的CAR和至少一种共刺激配体之间的相互作用提供了对于免疫应答细胞(例如T细胞)的完全激活而言很重要的非抗原特异性信号。共刺激配体包括,但不限于,肿瘤坏死因子(TNF)超家族成员和免疫球蛋白(Ig)超家族配体。TNF是参与全身性炎症并刺激急性期反应的细胞因子。它的主要作用是调节免疫细胞。TNF超家族的成员具有许多共同的特征。大多数TNF超家族成员被合成作为含有短胞质链段和相对长的细胞外区域的II型跨膜蛋白(细胞外C端)。TNF超家族成员包括,但不限于,神经生长因子(NGF)、CD40L(CD40L)/CD154、CD137L/4-1BBL、TNF- α 、CD134L/OX40L/CD252、CD27L/CD70、Fas配体(FasL)、CD30L/CD153、肿瘤坏死因子 β (TNF β)/淋巴毒素- α (LT α)、淋巴毒素- β (LT β)、CD257/B细胞激活因子(BAFF)/Blys/THANK/Ta11-1、糖皮质激素诱导的TNF受体配体(GITRL)和TNF相关的细胞凋亡诱导配体(TRAIL)、LIGHT(TNFSF14)。免疫球蛋白(Ig)超家族是一大类参与细胞识别、结合或粘附过程的细胞表面蛋白和可溶性蛋白。这些蛋白与免疫球蛋白共享结构特征——它们具有免疫球蛋白结构域(折叠)。免疫球蛋白超家族配体包括,但不限于,CD80和CD86、CD28的两个配体、PD-1的配体PD-L1/(B7-H1)。在某些实施方式中,至少一种共刺激配体选自4-1BBL、CD80、CD86、CD70、OX40L、CD48、TNFRSF14、PD-L1及其组合。在某些实施方式中,免疫应答细胞用一种共刺激配体4-1BBL转导。在某些实施方式中,免疫应答细胞用两种共刺激配体4-1BBL和CD80转导。用至少一种共刺激配体转导的CAR描述于美国专利第8,389,282号中,在此将其全文并入作为参考。

[1048] 而且,本发明公开的免疫应答细胞可以进一步用至少一种细胞因子转导,使得免疫应答细胞分泌至少一种细胞因子并且表达靶向BCMA的CAR。在某些实施方式中,至少一种细胞因子选自IL-2、IL-3、IL-6、IL-7、IL-11、IL-12、IL-15、IL-17和IL-21。在某些实施方式中,细胞因子是IL-12。

[1049] BCMA特异性或者靶向BCMA的人淋巴细胞可以用于外周供体淋巴细胞,例如以下文献中所公开:Sadelain,M.等人,2003Nat Rev Cancer3:35-45(公开了遗传修饰成表达CAR的外周供体淋巴细胞);Morgan,R.A.等人,2006Science 314:126-129(公开了遗传修饰成表达包括 α 和 β 异质二聚体的全长肿瘤抗原识别T细胞受体复合物);Panelli,M.C.等人,2000J Immunol 164:495-504;Panelli,M.C.等人,2000J Immunol164:4382-4392(公开了

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

[1050] 在某些实施方式中, 本发明公开的免疫应答细胞 (例如 T 细胞) 表达约 1 至约 4、约 2 至约 4、约 3 至约 4、约 1 至约 2、约 1 至约 3、或约 2 至约 3 个载体拷贝数/细胞的本发明公开的靶向 BCMA 的 CAR。

[1051] CTL 的未纯化来源可以是本领域任何已知的, 例如骨髓、胎儿、新生儿或成人或其他造血细胞来源, 例如胎肝、外周血或脐带血。可以采用各种技术来分离细胞。例如, 阴性选择方法可以在最初除去非 CTL。对于阳性选择和阴性选择, 单克隆抗体对于识别与特定细胞谱系和/或分化阶段相关的标志物特别有用。

[1052] 较大比例的终末分化的细胞可以通过相对较粗的分离在最初除去。例如, 最初可以使用磁珠分离, 以除去大量不相关的细胞。优选地, 至少约 80%、通常至少 70% 的总造血细胞将在细胞分离之前被除去。

[1053] 分离方法包括, 但不限于, 密度梯度离心; 重调 (resetting); 与改变细胞密度的颗粒结合; 用涂有抗体的磁珠进行磁性分离; 亲和色谱; 与 mAb 结合或联合使用的细胞毒性剂, 其包括但不限于补体和细胞毒素; 和用附着于例如板、芯片的固体基质的抗体淘选、淘析或任何其他传统的技术。

[1054] 分离和分析技术包括, 但不限于, 流式细胞术, 其可以具有不同程度的改进, 例如多种色彩通道、低角度和钝角光散射检测通道、阻抗通道。

[1055] 可以通过使用与死细胞相关的染料比如碘化丙啶 (PI), 相对于死细胞来选择细胞。优选地, 将细胞收集在包括 2% 胎牛血清 (FCS) 或 0.2% 牛血清白蛋白 (BSA) 的培养基或任何其它合适的优选为无菌的等渗介质中。

[1056] IV. 载体

[1057] 免疫应答细胞 (例如, T 细胞、CTL 细胞、NK 细胞) 的遗传修饰可以通过将基本上均质的细胞组成用重组 DNA 或 RNA 构建体转导来实现。载体可以是逆转录病毒载体 (例如, γ 逆转录病毒), 其用于将 DNA 或 RNA 构建体引入到宿主细胞基因组中。例如, 可以将编码靶向 BCMA 的 CAR 的多核苷酸克隆到逆转录病毒载体中, 并且可以由其内源性启动子、逆转录病毒长末端重复序列或者替代的内部启动子驱动表达。

[1058] 也可使用非病毒载体或 RNA。可以使用随机染色体整合或靶向整合 (例如使用核酸酶、转录激活因子样效应因子核酸酶 (TALEN)、锌指核酸酶 (ZFN)、和/或成簇的规律间隔的短回文重复物 (CRISPR) 或转基因表达 (例如使用天然或化学修饰的 RNA))。

[1059] 对于细胞的初始遗传修饰以提供表达靶向 BCMA 的 CAR 的细胞, 通常使用逆转录病毒载体进行转导, 然而可以使用任何其它合适的病毒载体或非病毒递送系统。对于细胞的后续遗传修饰以提供包括有包括至少两种共刺激配体的抗原递呈复合物的细胞, 逆转录病毒基因转移 (转导) 同样证明是有效的。逆转录病毒载体和合适的包装系的组合也是合适的, 其中衣壳蛋白作用于感染人细胞。已知各种产生双嗜性病毒的细胞系, 其包括但不限于 PA12 (Miller 等人 (1985) *Mol. Cell. Biol.* 5: 431~437); PA317 (Miller 等人 (1986)

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

[1060] 可能的转导方法还包括将细胞与生产细胞直接共培养, 例如, 通过Bregni等人(1992) Blood 80:1418~1422的方法, 或者在存在或不合适生长因子和聚阳离子的情况下与单独的病毒上清液或浓缩载体储备液一起培养, 例如通过Xu等人(1994) Exp. Hemat. 22:223~230; 和Hughes等人(1992) J. Clin. Invest. 89:1817的方法。

[1061] 转导病毒载体可用于在免疫应答细胞中表达共刺激共刺激配体(例如4-1BBL和IL-12)。优选地, 所择的载体表现出高的感染效率和稳定的整合和表达(参见例如Cayouette等人, Human Gene Therapy 8:423~430, 1997; Kido等人, Current Eye Research 15:833~844, 1996; Bloomer等人, Journal of Virology 71:6641~6649, 1997; Naldini等人, Science 272:263~267, 1996; 和Miyoshi等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10319, 1997)。可以使用的其他病毒载体包括例如腺病毒、慢病毒和腺相关病毒载体、牛痘病毒、牛乳头瘤病毒或疱疹病毒, 例如Epstein-Barr病毒(另外参见例如, 以下的载体: Miller, Human Gene Therapy 15-14, 1990; Friedman, Science 244:1275~1281, 1989; Eglitis等人, BioTechniques 6:608~614, 1988; Tolstoshev等人, Current Opinion in Biotechnology 1:55~61, 1990; Sharp, The Lancet 337:1277~1278, 1991; Cornetta等人, Nucleic Acid Research and Molecular Biology 36:311~322, 1987; Anderson, Science 226:401~409, 1984; Moen, Blood Cells 17:407~416, 1991; Miller等, Biotechnology 7:980~990, 1989; Le Gal La Salle等, Science 259:988~990, 1993; 和Johnson, Chest 107:77S~83S, 1995)。逆转录病毒载体已被特别好地开发, 并已用于临床环境中(Rosenberg等人, N. Engl. J. Med 323:370, 1990; Anderson等人, 美国专利第5,399,346号)。

[1062] 在某些非限定性实施方式中, 表达本发明公开的靶向BCMA的CAR的载体是逆转录病毒载体, 例如, 293galv9逆转录病毒载体。

[1063] 也可以使用非病毒方法在细胞中表达蛋白质。例如, 通过在脂质转染的存在下给予核酸(Feigner等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84:7413, 1987; Ono等人, Neuroscience Letters 17:259, 1990; Brigham等人, Am. J. Med. Sci. 298:278, 1989; Staubinger等人, Methods in Enzymology 101:512, 1983), 通过脱唾液酸血清类粘蛋白-多赖氨酸缀合(Wu等人, Journal of Biological Chemistry 263:14621, 1988; Wu等人, Journal of Biological Chemistry 264:16985, 1989), 或者通过在外科手术条件下微注射(Wolff等人, Science 247:1465, 1990), 可以将核酸分子引入到细胞中。其他用于基因转移的非病毒方式包括使用磷酸钙、DEAE葡聚糖、电穿孔和原生质体融合在体外转染。脂质体对于将DNA递送至细胞中也可以是潜在有益的。通过将正常核酸转移至可培养的细胞型(例如, 自体或异种原代细胞或其子代)中, 之后将细胞(或其后代)注射到靶标组织或全身注射, 也可以实现将正常基因移植到受试者的受感染组织中。也可以使用转座酶或靶向核酸酶(例如, 锌指核酸酶、大范围核酸酶或TALE核酸酶)得到或获得重组受体。通过RNA电穿孔可以获得暂时的表达。

[1064] 用于多核苷酸治疗方法的cDNA表达可以由任何合适的启动子(例如人巨细胞病毒

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

[1065] 所得的细胞可以在与未修饰细胞类似的条件下生长,从而可以将修饰的细胞扩增,并用于多种目的。

[1066] V. 多肽和类似物和多核苷酸

[1067] 本发明公开的主题中还包括与BCMA(例如人BCMA)特异性结合的细胞外抗原结合结构域(例如,scFv(例如人scFv)、Fab或(Fab)₂、CD3 ζ 、CD8、CD28等多肽或其片段、以及编码其的多核苷酸,它们以当在免疫应答细胞中表达时增强其抗肿瘤活性的方式被修饰。本发明公开的主题提供了通过产生序列中的改变来优化氨基酸序列或核酸序列的方法。此类改变包括某些突变、缺失、插入或翻译后修饰。本发明公开的主题还包括本发明公开主题的任何天然存在的多肽的类似物。类似物可以通过氨基酸序列差异、通过翻译后修饰或通过两者而不同于本发明公开主题的天然存在的多肽。本发明公开主题的类似物通常可以表现出与本发明公开主题的天然存在的氨基酸序列的全部或部分至少约85%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或更高的同一性。序列比较的长度为至少5、10、15、20、25、50、75、100或更多个氨基酸残基。此外,在确定同一性程度的示例性方法中,可以使用BLAST程序, e^{-3} 和 e^{-100} 之间的概率得分表示密切相关的序列。修饰包括多肽的体内和体外化学衍生,例如乙酰化、羧化、磷酸化或糖基化;此类修饰可以在多肽合成或用分离的修饰酶的处理中或处理之后发生。类似物还可以通过一级序列的改变而不同于本发明公开主题的天然多肽。这些改变包括天然和诱导的遗传变体(例如,产生自通过照射或暴露于甲磺酸乙酯的随机突变,或者通过定点突变,如以下文献所述: Sambrook, Fritsch和Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (第二版) CSH Press, 1989; 或 Ausubel等人, 同上)。另外包括的是含有除L-氨基酸外的残基例如D-氨基酸或非天然存在的或合成的氨基酸例如 β 或 γ 氨基酸的环肽、分子和类似物。

[1068] 除全长多肽以外,本发明公开的主题还提供本发明公开主题的多肽或肽结构域中任一者的片段。片段可以是至少5、10、13或15个氨基酸。在某些实施方式中,片段是至少20个连续氨基酸、至少30个连续氨基酸或至少50个相连的氨基酸。在某些实施方式中,片段是至少60至80、100、200、300或更多个相连的氨基酸。本发明公开主题的片段可以通过本领域普通技术人员已知的方法产生,或者可以由普通的蛋白质加工产生(例如从新生多肽中除去生物活性不需要的氨基酸,或者通过另外可选的mRNA剪接或另外可选的蛋白质加工事件除去氨基酸)。

[1069] 非蛋白质类似物具有设计成模拟本发明蛋白质的功能活性的化学结构。这些类似物根据本发明公开主题的方法而施用。这些类似物可以超过原始多肽的生理活性。类似物设计方法是本领域公知的,并且可以根据这些方法通过修饰化学结构进行类似物的合成,使得当在免疫应答细胞中表达时,所生成的类似物增加原始多肽的抗肿瘤活性。这些化学修饰包括但不限于取代另外可选的R基团,和改变参考多肽特定碳原子的饱和度。蛋白质类

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

[1070] 根据本发明公开的主题,编码与BCMA(例如,人BCMA)特异性结合的细胞外抗原结合结构域(例如scFv(例如人scFv)、Fab或(Fab)₂)、CD3 ζ 、CD8、CD28)的多核苷酸可以通过密码子优化进行修饰。密码子优化可以改变天然存在的和重组的基因序列,以在任何给定的表达系统中实现最高可能水平的生产能力。涉及蛋白质表达不同阶段的因素包括密码子适应性、mRNA结构以及转录和翻译中的各种顺式元件。本领域技术人员已知的任何合适的密码子优化方法或技术均可用于修饰本发明公开主题的多核苷酸,其包括,但不限于,OptimumGeneTM、Encor优化和Blue Heron。。

[1071] VI. 给药

[1072] 可以全身性地或直接地向受试者提供本发明公开主题的靶向BCMA的CAR和表达它的免疫应答细胞,用于治疗或预防瘤形成。在某些实施方式中,将靶向BCMA的CAR和表达它的免疫应答细胞直接注射到所关注的器官(例如,受瘤形成影响的器官)中。另外可选地或额外地,将靶向BCMA的CAR和表达它的免疫应答细胞通过例如施用到循环系统中(例如,肿瘤血管系统)间接地提供至所关注的器官。可以在细胞和组合物给药之前、过程中或之后,提供扩增剂和分化剂,以增加体外或体内T细胞的产生。

[1073] 本发明公开主题的靶向BCMA的CAR和表达它的免疫应答细胞可以在任何生理学可接受的媒介物中给药,通常是血管内给药,尽管它们也可以被引入骨或细胞可以找到合适的再生和分化位点的其他方便的位点中(例如,胸腺)。通常,可以施用至少 1×10^5 个细胞,最终达到 1×10^{10} 个或更多。包括表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞的细胞群可以包括纯化的细胞群。本领域技术人员可以很容易地使用各种公知的方法例如荧光激活细胞分选(FACS)确定细胞群中免疫应答细胞的百分比。包含经遗传修饰的表达BCMA特异性CAR的免疫应答细胞的细胞群中的纯度范围可以是约50%至约55%、约55%至约60%、约65%至约70%、约70%至约75%、约75%至约80%、约80%至约85%、约85%至约90%、约90%至约95%或约95至约100%。本领域技术人员可以容易地调整剂量(例如,纯度降低可能需要增加剂量)。免疫应答细胞可通过注射、导管等引入。如果需要,还可以包括因子,其包括,但不限于,白细胞介素,例如IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21以及其它白细胞介素,集落刺激因子,例如G-、M-和GM-CSF,干扰素,例如 γ -干扰素。

[1074] 本发明公开主题的组合物包括药物组合物,其包括表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞和药学可接受的载体。给药可以是自体的或非自体的。例如,表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞和包含它的组合物可以从一个受试者获得,并施用给相同受试者或不同的相容的受试者。可以通过局部注射,包括导管给药、全身性注射、局部注射、静脉内注射或胃肠外给药来给予本发明公开主题的源自外周血的T细胞或其子代(例如,体内、先体外后体内或体外获得的)。当施用本发明公开主题的药物组合物(例如,包括表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞的药物组合物)时,可以将其配制成单位剂量可注射形式(溶液、混悬液、乳液)。

[1075] VII. 制剂

[1076] 本发明公开主题的通常表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞和包含其的组合物可以方便地作为无菌液体制剂提供,例如等渗水溶液、混悬液、乳液、分散液或粘性组合物,其可以缓冲至选定的pH。液体制剂通常比凝胶、其它粘性组合物和固体组合物更容易制备。此

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

[1077] 无菌可注射溶液可以通过以下方法来制备:将包括表达本发明公开主题的靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞的组合物引入到所需量的合适溶剂与如果需要的各种量的其它成分中。这些组合物可以与合适的媒介物、稀释剂或赋形剂如无菌水、生理盐水、葡萄糖、右旋糖等混合。组合物也可以冻干。根据给药途径和所需制剂,组合物可以含有辅助性物质,例如润湿剂、分散剂或乳化剂(例如甲基纤维素)、pH缓冲剂、凝胶化或增粘添加剂、防腐剂、调味剂、着色剂等。可以参考标准教科书,例如在此并入本文以供参考的“REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE”,第17版,1985,以制备合适的制剂,而无需过度的实验。

[1078] 可以加入增强组合物稳定性和无菌性的各种添加剂,包括抗微生物防腐剂、抗氧化剂、螯合剂和缓冲剂。通过各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、山梨酸等,可以确保防止微生物的作用。可注射药物形式的延长吸收可以通过使用延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶实现。然而,根据本发明,使用的任何载体、稀释剂或添加剂必须与本发明公开主题的通常表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞相容。

[1079] 组合物可以是等渗的,即它们可以具有与血液和泪液相同的渗透压。本发明公开主题的组合物所需的等渗性可以使用氯化钠或其它药学上可接受的试剂例如右旋糖、硼酸、酒石酸钠、丙二醇或其它无机或有机溶质实现。氯化钠对于含有钠离子的缓冲液来说特别优选。

[1080] 如果需要,组合物的粘度可以使用药学上可接受的增稠剂保持在选定的水平。可以使用甲基纤维素,因为它容易购得且经济可行并且易于操作。其它合适的增稠剂包括,例如,黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆等。增稠剂的浓度可以取决于所选择的试剂。要点在于使用将会实现所选粘度的量。显然,合适的载体和其它添加剂的选择将取决于确切的给药途径和特定剂型例如液体剂型的性质,(例如,是否将组合物配制成溶液、混悬液、凝胶或其他液体形式,例如延时释放形式或液体填充形式)。

[1081] 本领域技术人员会认识到,组合物的组分应当选择成在化学上呈惰性,并且不会影响如本发明公开主题所述的免疫应答细胞的存活力或功效。这一点对于化学和药学原理的技术人员来说将不存在问题,或者从本公开内容和本文引用的文献通过参考标准教科书或通过简单实验(不涉及过度实验),可以容易地避免问题。

[1082] 关于本发明公开主题的免疫应答细胞的治疗用途的一个考虑是获得最佳效果所必需的细胞的量。要施用的细胞的量将根据所治疗的受试者而变化。在某些实施方式中,将约 10^4 至约 10^{10} 、约 10^5 至约 10^9 或约 10^6 至约 10^8 个本发明公开主题的免疫应答细胞施用至受试者。更有效的细胞可以以甚至更少的量施用。在某些实施方式中,将至少约 1×10^8 、至少约 2×10^8 、约 3×10^8 至约 4×10^8 和约 5×10^8 个本发明公开的免疫应答细胞施用至人类受试者。何为有效剂量的精确确定可以基于对于每个受试者而言独立的因素,包括具体受试者的体型大小、年龄、性别、体重和病症。剂量可以由本领域技术人员从本公开内容和本领域的知识中容易地确定。

[1083] 本领域技术人员可以容易地确定组合物中以及要在本发明公开主题的方法中施

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

[1084] VIII. 治疗方法

[1085] 肿瘤微环境。肿瘤具有敌对于宿主免疫应答的微环境,其涉及恶性细胞一系列机制以保护自身免于免疫识别和清除。这种“敌对的肿瘤微环境”包括多种免疫抑制因子,包括浸润性调节性CD4⁺ T细胞(Treg)、骨髓衍生抑制细胞(MDSC)、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)、包括IL-10和TGF- β 的免疫抑制性细胞因子,以及靶向由活化T细胞(CTLA-4和PD-1)表达的免疫抑制性受体的配体的表达。这些免疫抑制机制在维持耐受性和抑制不适当的免疫应答中起作用,然而在肿瘤微环境内,这些机制阻止有效的抗肿瘤免疫应答。总之,在遇到靶向的肿瘤细胞时这些免疫抑制因子可以诱导过继转移的CAR修饰的T细胞显著的无效能化或凋亡。

[1086] 肿瘤免疫学的挑战。有效的肿瘤免疫需要肿瘤抗原识别和免疫效应细胞的无对抗的肿瘤清除。肿瘤抗原必须包含由肿瘤递呈并且可以被特异性细胞毒性T淋巴细胞(CTL)识别的肽表位。引发的CTL必须扩增到足够数量并迁移至肿瘤位点,在其中它们成熟为效应物以发挥其功能,这种功能通过辅助性T细胞增强并被Treg和抑制性巨噬细胞抑制。

[1087] 用改造的T淋巴细胞的靶向T细胞治疗。T细胞改造是开创性的策略,以潜在解决许多以前观察到的早期免疫治疗方法的缺陷。在过去一年中,研究人员报道了用靶向指定抗原(分别为CD19和NY-ESO-1)的自体外周血T细胞获得了在复发^{16,17}、化学耐药性(chemorefractory)白血病和转移性黑色素瘤¹⁸⁻²⁰中的显著的完全缓解。

[1088] 遗传方法的原理:细胞工程可以用于将T细胞重定向至肿瘤抗原并增强T细胞功能。遗传性T细胞修饰的一个动力是增强T细胞存活和扩增并抵消T细胞死亡、无效能化和免疫抑制的潜力。还可以改进T细胞的遗传靶向以防止正常组织的不期望的破坏。

[1089] 嵌合抗原受体(CAR):通过转移编码CAR的基因,可以产生肿瘤特异性T细胞²¹⁻²⁶。第二代CAR包括与能够激活T细胞的细胞内信号转导结构域融合的肿瘤抗原结合结构域,以及设计成增强T细胞效能和持续性的共刺激结构域²⁷。因此CAR设计可以协调抗原识别与信号转导——生理上由两个单独的复合物TCR异质二聚体和CD3复合物承担的两种功能。CAR的细胞外抗原结合结构域通常来源于鼠单克隆抗体(mAb)或来自受体或其配体。因此,抗原识别是非MHC限制的^{28,29},因此使用相同的CAR可以适用于表达靶标抗原的任何患者。通过CAR的抗原结合触发细胞内结构域中基于免疫受体酪氨酸的激活基序(ITAM)的磷酸化,启动溶细胞诱导、细胞因子分泌和增殖所需的信号转导级联。由于抗原识别的MHC限制被绕开,CAR靶向T细胞的功能不受HLA下调或抗原加工机制中缺陷的影响。

[1090] T细胞对于扩增和存活的要求:肿瘤特异性T细胞的增殖在体内外(ex vivo)是需

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

[1091] **免疫监测:**淋巴细胞是多功能“药物”,其在输注后表现出动态变化效应。在遇到抗原时,肿瘤特异性T细胞激活和/或释放多种可以触发肿瘤杀伤、T细胞增殖和其它免疫细胞的募集或免疫调节的蛋白质。因此,测量哪些蛋白质从哪些细胞以什么数量及在什么时间点分泌,对于具体患者为什么应答或不应答可以提供深入理解,并且为设计更有效的试验提供关键反馈。这些试验系统将允许直接和有意义的临床方法比较,从而有助于设计合理的下一代治疗策略。

[1092] 对于治疗,给予的量是产生所需效果有效的量。可以在一次或系列给药中提供有效量。可以在推注或通过连续灌注提供有效量。

[1093] “有效量”(或“治疗有效量”)是足以在治疗时影响有益或期望的临床结果的量。有效的量可以在一个或多个剂量中给予受试者。在治疗方面,有效量是足以减轻、改善、稳定、逆转或减缓疾病的进展或以其它方式减少疾病的病理学后果的量。有效量通常由医生根据具体情况确定,并且在本领域技术范围内。当确定合适剂量以达到有效量时,通常考虑若干因素。这些因素包括受试者的年龄、性别和体重、所治疗的病症、病症的严重程度以及给予的免疫应答细胞的剂型和有效浓度。

[1094] 对于使用抗原特异性T细胞的过继免疫治疗,通常输注约 10^6 至约 10^{10} (例如约 10^9)范围内的细胞剂量。当免疫应答细胞被给予受试者并随后分化时,免疫应答细胞诱导为特异性地针对一种特定抗原(例如,BCMA)。T细胞的“诱导”可以包括例如通过缺失或无效能化实现的抗原特异性T细胞的失活。失活对于建立或重建比如在自身免疫性疾病中的耐受性特别有用。本发明公开主题的免疫应答细胞可以通过本领域已知的任何方法给药,包括但不限于胸膜给药、静脉内给药、皮下给药、结节内给药、肿瘤内给药、鞘内给药、胸膜内给药、腹膜内给药和直接施用于胸腺。在某些实施方式中,免疫应答细胞和包括其的组合物在静脉内施用于需要的受试者。

[1095] 本发明公开的主题提供使用表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞(例如,T细胞)的各种方法。例如,本发明公开的主题提供减少受试者的肿瘤负荷的方法。在一个非限定性实例中,减少肿瘤负荷的方法包括将有效量的本发明公开的免疫应答细胞给予受试者,从而在受试者中诱导肿瘤细胞死亡。本发明公开的免疫应答细胞可以减少受试者的肿瘤细胞的数量、减小肿瘤尺寸和/或根除肿瘤。合适的肿瘤的非限定性例子包括多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、成胶质细胞瘤和Waldenstrom氏巨球蛋白血症。

[1096] 本发明公开的主题还提供增加或延长患有瘤形成的受试者的存活的方法。在一非限定性实例中,增加或延长患有瘤形成的受试者的存活的方法包括将有效量的本发明公开的免疫应答细胞给予受试者,从而增加或延长受试者的存活。该方法可以减少或根除受试者的肿瘤负荷。本发明公开的主题进一步提供用于治疗或预防受试者的瘤形成的方法,其包括将本发明公开的免疫应答细胞给予受试者。

[1097] 本文使用的术语“瘤形成”是指特征在于细胞或组织的病理增殖及其随后向其它组织或器官迁移或侵袭的疾病。瘤形成生长通常是不受控制的和进行性的,并且在不会引起或将导致正常细胞繁殖停止的条件下发生。瘤形成可以影响多种细胞类型、组织或器官,包括但不限于选自膀胱、结肠、骨、脑、乳腺、软骨、神经胶质、食管、输卵管、胆囊、心脏、肠、肾脏、肝脏、肺、淋巴结、神经组织、卵巢、胸膜、胰腺、前列腺、骨骼肌、皮肤、脊髓、脾、胃、睾丸、胸腺、甲状腺、气管、泌尿生殖道、输尿管、尿道、子宫、和阴道的器官,或其组织或细胞类型。瘤形成包括癌症,例如肉瘤(sarcomas)、癌(carcinoma)或浆细胞瘤(浆细胞的恶性肿瘤)。

[1098] 使用本发明公开主题的免疫应答细胞可以抑制其生长的癌症包括通常对免疫治疗有应答的癌症。治疗的癌症的非限定性例子包括多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、成胶质细胞瘤和Waldenstrom氏巨球蛋白血症。在某些实施方式中,癌症是多发性骨髓瘤。

[1099] 另外,本发明公开的主题提供响应于受试者中的癌细胞而增加免疫激活细胞因子产生的方法。在一非限定性实例中,该方法包括将本发明公开的免疫应答细胞给予受试者。免疫激活细胞因子可以是粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-3、IL-6、IL-11、IL-7、IL-12、IL-15、IL-21、干扰素调节因子7(IRF7)及其组合。在某些实施方式中,本发明公开主题的包括BCMA特异性CAR的免疫应答细胞增加GM-CSF、IFN- γ 和/或TNF- α 的产生。

[1100] 进行治疗的合适的人受试者通常包括可以通过临床标准区分的两个治疗组。具有“重度疾病”或“高肿瘤负荷”的受试者是具有临床可测量的肿瘤(例如多发性骨髓瘤)的受试者。临床可测量的肿瘤是可以基于肿瘤质量而检测(例如通过触诊、CAT扫描、声波图、乳房X线照片或X射线;阳性生化或组织病理学标志物本身不足以识别该群体)的肿瘤。将本发明公开主题所包含的药物组合物给予这些受试者,以引起抗肿瘤应答,目的是减轻他们的病症。理想地,结果是发生肿瘤质量的减少,但是任何临床改善均构成益处。临床改善包括降低风险或进展速率或者减少肿瘤(例如多发性骨髓瘤)的病理后果。

[1101] 第二组合适的受试者在本领域中称为“辅助组”。他们是具有瘤形成史(例如多发性骨髓瘤)、但已对另一治疗方式有响应的个体。先前的治疗可以包括,但不限于,手术切除、放疗和传统化疗。结果,这些个体没有临床可测量的肿瘤。然而,他们被怀疑在原始肿瘤位点附近或通过转移而处于疾病进展的风险中。该组可以进一步细分为高风险个体和低风险个体。根据在初始治疗之前或之后观察到的特征进行细分。这些特征在临床领域是已知的,并且针对每种不同的瘤形成有适当的定义。通常的高风险亚组典型的特征是肿瘤(例如多发性骨髓瘤)已侵入邻近组织或者显示牵涉到淋巴结的那些。另一组具有瘤形成(例如多发性骨髓瘤)的遗传易感性,但尚未证实瘤形成的临床体征。例如,对于在乳腺癌相关的基因突变测试中呈阳性、但仍处于育龄年纪的妇女,可以希望预防性地接受本文所述的一种或多种抗原结合片段以防止瘤形成的发生,直到适合于进行预防性手术。

[1102] 受试者可以具有进展形式的疾病(例如多发性骨髓瘤),在这种情况下,治疗目标可以包括缓解或逆转疾病进展和/或减轻副作用。受试者可以具有病史,例如他们已经经过治疗,在这种情况下,治疗目标通常包括复发风险的降低或延迟。

[1103] 可以对表达靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞(例如,T细胞)引入进一步修饰,以避

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

[1104] IX. 药盒

[1105] 本发明公开的主题提供用于治疗或预防瘤形成(例如多发性骨髓瘤)的药盒。在某些实施方式中,药盒包括治疗性或预防性组合物,该组合物包括有效量的单位剂量形式的包含靶向BCMA的CAR的免疫应答细胞。在具体实施方式中,细胞进一步表达至少一种共刺激配体。在一些实施方式中,药盒包括含有治疗性或预防性疫苗的无菌容器;此类容器可以是盒、安瓿、瓶、小瓶、管、袋子、小袋、泡罩或本领域已知的其它合适的容器形式。此类容器可以由塑料、玻璃、层压纸、金属箔或适合于容纳药物的其它材料制成。

[1106] 如果需要,将免疫应答细胞与用于将细胞施用至具有瘤形成(例如多发性骨髓瘤)或有其发生风险的受试者的说明书一起提供。说明书通常包括关于组合物用于治疗或预防瘤形成(例如多发性骨髓瘤)的使用的信息。在其它实施方式中,说明书包括以下中的至少一种:对治疗剂的说明;用于治疗或预防瘤形成(例如多发性骨髓瘤)或其症状的剂量方案和给药方法;注意事项;警告;适应症;禁忌症;过量信息;不良反应;动物药理学;临床研究;和/或参考文献。说明书可以直接印在容器上(当存在时),或作为标签贴到容器上,或作为单独的纸张、小册子、卡片或折叠式印刷品,在容器中或与容器一起提供。

[1107] 实施例

[1108] 除非另有说明,本发明的实施采用分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术,其均在本领域技术人员知晓的范围内。此类技术在文献中有充分解释,比如“Molecular Cloning:A Laboratory Manual”,第二版(Sambrook, 1989);“Oligonucleotide Synthesis”(Gait,1984);“Animal Cell Culture”(Freshney, 1987);“Methods in Enzymology”“Handbook of Experimental Immunology”(Weir, 1996);“Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells”(Miller和Calos,1987);“Current Protocols in Molecular Biology”(Ausubel,1987);“PCR:The Polymerase Chain Reaction”,(Mullis,1994);“Current Protocols in Immunology”(Coligan, 1991)。这些技术适用于生产本发明的多核苷酸和多肽,因此可以在制备和实施本发明时考虑。在下面的部分中将讨论用于具体实施方式的特别有用的技术。

[1109] 给出以下实施例,以便为本领域普通技术人员提供如何进行和利用本发明的试验、筛选和治疗方法的充分公开和说明,并且无意于限定发明人视作其发明的范围。

[1110] 实施例1-不同组织中的BCMA表达

[1111] 通过考察数据库例如癌细胞系百科全书和BioGPS中的基因表达图谱,在各种恶性

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

[1112] 实施例2-BCMA特异性28z CAR的构建

[1113] 产生多种独特的针对BCMA的完整人scFv,并产生基于这些scFv的CAR。通过用BCMA-Fc融合蛋白然后是表达人BCMA的3T3细胞筛选完整人scFv噬菌体文库($>6 \times 10^{10}$ scFv),识别出多种scFv。进行测序之后,从79个测序的阳性克隆中发现57个独特的BCMA-Fc阳性克隆;独特克隆率为72%。针对BCMA-3T3的噬菌体抗体克隆和亲代3T3细胞系的FACS分析导致确认了25个独特的阳性克隆。

[1114] 分别使用ET140-153 scFv(或“ET140-3 scFv”)、ET140-174 scFv(或“ET140-24 scFv”)、ET140-187 scFv(或“ET140-37 scFv”)、ET140-190 scFv(或“ET140-40 scFv”)和ET140-204 scFv(或“ET140-54scFv”)产生靶向BCMA的28z CAR 3、24、37、40和54。这些靶向BCMA的28z CAR具有类似的结构,例如,各自均具有包括CD28多肽的跨膜结构域、和细胞内结构域,该细胞内结构域包括:CD3 ξ 多肽和包括CD28多肽的共刺激信号区,如图1所示。将各个这些靶向BCMA的CAR克隆到逆转录病毒载体中。然后将这些病毒载体转导到HEK 293galv9病毒包装细胞中,以产生用于产生CAR⁺ T细胞的稳定的包装系。

[1115] 将人T细胞(来自健康供体的未选择的(CD4和CD8)人T细胞)用逆转录病毒转导,以表达这些靶向BCMA的CAR中的每一种,使得T细胞表达这些靶向BCMA的28z CAR。靶向BCMA的CAR在人T细胞的细胞表面表达通过结合缀合A647的BCMA-Fc融合蛋白确定。评价靶向BCMA的28z CAR24的细胞表面表达,并通过流式细胞术验证细胞表面检测,如图3所示。

[1116] 评价17种人scFv在人BCMA和小鼠BCMA之间的交叉反应活性。如图4所示,某些scFv例如ET140-153 scFv(或“ET140-3 scFv”)和ET140-192 scFv(或“ET140-42 scFv”)与小鼠BCMA交叉反应,因此,该scFv可以用于同系小鼠研究。

[1117] 实施例3-BCMA特异性CAR的活性

[1118] 对本发明公开的BCMA特异性28z CAR的抗肿瘤活性进行评价。体外数据显示,BCMA特异性CAR特异性地杀死呈递BCMA的细胞,包括MM细胞系。例如,如图5所示,表达BCMA特异性28z CAR24的T细胞杀死过量表达BCMA的3T3细胞(但不杀死过量表达无关抗原的对照3T3)。如图6所示,表达BCMA特异性28z CAR 24、40和54的T细胞杀死人MM细胞系。

[1119] 实施例4-抗BCMA抗体的筛选数据

[1120] ELISA筛选:图21显示了使用特异性scFv噬菌体抗体克隆(ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40和ET140-54)针对BCMA抗原进行蛋白质ELISA筛选的代表性结果。将ELISA板分别用人BCMA ECD-Fc融合蛋白、对照-Fc融合蛋白或者作为空白对照的仅PBS涂覆。将来自针对BCMA ECD-Fc融合蛋白富集的噬菌体展示淘选池的各个噬菌体克隆在涂覆的板中孵育。通过缀合HRP的抗M13抗体检测噬菌体克隆的结合,并使用TMB底物显色。读取在450nm的吸光度。

[1121] FACS筛选:图22显示了BCMA特异性噬菌体抗体克隆ET140-3、ET140-24、ET140-37、ET140-40和ET140-54的FACS分析的代表性的图。将噬菌体克隆与3T3-BCMA细胞系一起孵育,然后与抗M13小鼠抗体一起孵育。最后,再次洗涤之后,将APC标记的抗小鼠IgG第二抗体

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

[1122] 实施例5-BCMA特异性BBz CAR的构建

[1123] 产生多种独特的针对BCMA的完整人scFv,如实施例2所述。分别使用ET140-153 scFv(或“ET140-3 scFv”)、ET140-174 scFv(或“ET140-24 scFv”)、ET140-187 scFv(或“ET140-37 scFv”)、ET140-190scFv(或“ET140-40 scFv”)和ET140-204 scFv(或“ET140-54 scFv”)产生靶向BCMA的28z CAR 3、24、37、40和54。这些靶向BCMA的BBz CAR各自均具有包括CD8多肽的跨膜结构域、和细胞内结构域,该细胞内结构域包括:CD3 ξ 多肽和包括4-1BB多肽的共刺激信号区,如图7所示。将各个这些靶向BCMA的CAR克隆到SFG逆转录病毒载体中,作为例子,含有CAR载体的4-1BB如图8-12所示。

[1124] 实施例6-靶向BCMA的CAR T细胞的活性

[1125] 如图13所示,与无关地靶向4h11-28z MUC16的靶向CAR T细胞相比较,BCMA特异性28z CAR24溶解人MM细胞系L363、NCL-H929和U266。所观察的BCMA特异性28z CAR24表现出的细胞毒性对BCMA有特异性,因为它并不溶解BCMA阴性、CD19阳性的Raji Burkett淋巴瘤细胞系,如图13所示。

[1126] 实施例7-通过靶向BCMA的CAR T细胞诱导细胞因子分泌

[1127] 将靶向BCMA的28z CAR24 T细胞特异性地与MM细胞系共培养,诱导与T细胞激活一致的细胞因子分泌图谱。图14显示了将CAR T细胞与人肿瘤细胞系共培养24h(E:T比1:1)之后的IL-2分泌。具有靶向CD19的CAR T细胞(阳性对照)的淋巴浆细胞性淋巴瘤(CD19⁺)和具有靶向BCMA的28z CAR24 T细胞的MM细胞系显示细胞因子产生的增加。IFN γ 、IL-6、TNF α 、sCD40L、GM-CSF均具有类似的分泌图谱(数据未示出)。

[1128] 实施例8-靶向BCMA的CAR T细胞的抗肿瘤活性

[1129] 1×10^7 U266人骨髓瘤细胞系细胞在第0天将IV注射到NSG小鼠。在第4天将 1×10^6 靶向BCMA或靶向CD19的二代CAR T细胞注射IV。第11天的图像(第7天s/p CAR T细胞注射)显示与不相关的靶向(CD19)的CAR T细胞,靶向BCMA28z CAR54 T细胞可以介导抗肿瘤应答。参见图15。

[1130] 实施例9-靶向BCMA的CAR T细胞的活性

[1131] 测试了靶向BCMA的CAR T细胞的特异性溶解人骨髓瘤细胞系(HMCL)的能力。靶向CD19的CAR T细胞或靶向BCMA的28z CAR24T细胞与表达GFP的肿瘤细胞系SET2(急性骨髓性白血病(AML),CD19⁻BCMA⁻);BCWM1(淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL),CD19⁻BCMA⁻);L363(多发性骨髓瘤(MM),CD19⁻BCMA⁺)一起孵育。在时间0,GFP⁺肿瘤系的百分比示于图16A。在36小时阳性对照靶向CD19的CAR T细胞已经特异性地杀死了GFP⁺LPL系,并且类似地靶向BCMA的28zCAR24 T细胞已经特异性地杀死了GFP⁺MM系。参见图16B。

[1132] 实施例10-抗BCMA抗体的表位定位

[1133] 基于具有N-端生物素+SGSG接头+具有1个氨基酸间隔的15个氨基酸的ECD序列对BCMA多肽进行排序。肽库示于表24中。

[1134] 表24

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

[1135] 将肽在PBST (PBS+0.05% Tween-20) 中以2ug/mL涂覆在链霉亲和素板上。洗涤并用3% BSA阻断之后,进行洗涤,然后分别向孔中加入1ug/mL ET140-3、ET140-24、ET140-54或ET901 mIgG1。所有实施例中使用的“mIgG1”表示可变区是完整人序列且Fc部分是小鼠IgG1。然后将HRP抗小鼠IgG检测抗体加入到每个孔中。最后,使用TMB底物显色。记录A₄₅₀用于数据分析。结果示于图17-20。如图17和图20所示,ET140-3与SEQ ID NO:71的多肽7-13(即,氨基酸8-22、9-23、10-24、11-25、12-26、13-27和14-28)结合。如图18和图19所示,对于ET140-24或ET140-54没有发现线性表位。

[1137] 总结:将3ET140抗体(mIgG1)与同种型对照ET901 mIgG1一起测试其对于BCMA-ECD的结合表型。使用由39种肽(N-端生物素+SGSG接头+15个氨基酸,1个氨基酸偏移)组成的肽库用于表位定位ELISA。这使得可以搜索BCMA-ECD的线性结合表位。使用ET901mIgG1作为每个肽的背景参考。仅ET140-3可以识别其表位区:包括SEQ ID NO:71的氨基酸14-22的区域,例如SEQ ID NO:71的氨基酸8-28。

[1138] ET140-24和ET140-54没有显示任何显著的对于肽库的结合。这表明这两种抗体识别构象表位,而不是BCMA的线性表位。

[1139] 实施例11-通过表面等离子体共振的抗BCMA抗体重组抗原

[1140] ET140-153 mIgG1(或“ET140-3 mIgG1”)、ET140-174 mIgG1(或“ET140-24 mIgG1”)、ET140-204 mIgG1(或“ET140-54 mIgG1”)和BCMA重组抗原之间相互作用的动力学使用BIAcore X100仪器测量。简言之,通过使Biotin CAPture试剂以2μL/min流过流动池5分钟,将50μg/mL修饰的链霉亲和素固定在传感芯片Chip CAP上。将10ug/mL生物素酰化BCMA-Fc蛋白质以30μL/min的速率上样到流动池上3分钟。按照动力学标准方案,进行0.6至15μg/mL的ESK1系列注射,每一步由以30μL/min注射3分钟和解离3分钟组成。之后,将表面用由75%v/v 8M胍-HCl和25%v/v 1M NaOH组成的溶液再生2分钟。使用BIAcore X100评价软件(2.0.1版)通过全局拟合(1:1Langmuir结合模型)得出动力学常数。结合亲和力和数据示于表25。

[1141] 表25

	蛋白质	KD
[1142]	ET140-24 mIgG1	KD: 4.8 nM (BiaCore)
	ET140-54 mIgG1	KD: 8.1 nM (BiaCore)
	ET140-3 mIgG1	KD: 1.2nM (BiaCore)

[1143] 尽管前述本发明公开的主题已经出于清楚理解的目的通过说明和实施例进行了相当程度的说明,说明书和实施例均不应当理解成对本发明公开的主题进行限定。在此将本文引用的所有专利和科学文献的公开内容明确地全文并入作为参考。

[1144] 参考文献

[1145] 1.Frigyesi,I.,et al.Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma.Blood 123,1336-1340 (2014) .

[1146] 2.Tai,Y.T.,et al.Novel afucosylated anti-B cell maturation antigen-monomethyl auristatin F antibody-drug conjugate (GSK2857916) induces potent and selective anti-multiple myeloma activity.Blood (2014) .

[1147] 3.Carpenter,R.O.,et al.B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma.Clinical cancer research:an official journal of the American Association for Cancer Research 19,2048-2060 (2013) .

[1148] 4.Brentjens,R.J.,et al.Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias.Blood 118,4817-4828 (2011) .

[1149] 5.Brentjens,R.J.,et al.Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15.Nature medicine 9,279-286 (2003) .

[1150] 6.Brentjens,R.J.,et al.CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia.Science translational medicine 5,177ra138 (2013) .

[1151] 7.Davila,M.L.,et al.Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.Science translational medicine 6,224ra225 (2014) .

[1152] 8.Siegel,R.,Naishadham,D.&Jemal,A.Cancer statistics,2013.CA:a cancer journal for clinicians 63,11-30 (2013) .

[1153] 9.Boyd,K.D.,et al.The clinical impact and molecular biology of del (17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy.Genes,chromosomes&cancer 50,765-774 (2011) .

[1154] 10.Shaughnessy,J.D.,Jr.,et al.A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes

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

[1155] 11. Gahrton, G., et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. European Group for Bone Marrow Transplantation. *The New England journal of medicine* 325,1267-1273 (1991) .

[1156] 12. Pegram, H. J., et al. Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning. *Blood* 119,4133-4141 (2012) .

[1157] 13. Sabrina Bertilaccio, M. T., et al. Low-Dose Lenalidomide Improves CAR-Based Immunotherapy In CLL By Reverting T-Cell Defects In Vivo. *Blood* 122,4171 (2013) .

[1158] 14. Bataille, R., et al. The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica* 91,1234-1240 (2006) .

[1159] 15. Morgan, R. A., et al. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy* 18,843-851 (2010) .

[1160] 16. Brentjens, R. J., et al. Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* 118,4817-4828 (2011) .

[1161] 17. Brentjens, R. J., et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Science translational medicine* 5,177ra138 (2013) .

[1162] 18. Hunder, N. N., et al. Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N. Engl. J. Med.* 358,2698-2703 (2008) .

[1163] 19. Rosenberg, S. A., Restifo, N. P., Yang, J. C., Morgan, R. A. & Dudley, M. E. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 8,299-308 (2008) .

[1164] 20. Dudley, M. E., et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol* 26,5233-5239 (2008) .

[1165] 21. Brentjens, R. J., et al. Genetically targeted T cells eradicate systemic acute lymphoblastic leukemia xenografts. *Clin. Cancer Res.* 13,5426-5435 (2007) .

[1166] 22. Gade, T. P., et al. Targeted elimination of prostate cancer by genetically directed human T lymphocytes. *Cancer Res.* 65,9080-9088 (2005) .

[1167] 23. Maher, J., Brentjens, R. J., Gunset, G., Riviere, I. & Sadelain, M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta/CD28 receptor. *Nat. Biotechnol.* 20,70-75 (2002) .

- [1168] 24.Kershaw,M.H.,et al.Gene-engineered T cells as a superior adjuvant therapy for metastatic cancer.J Immunol 173,2143-2150 (2004) .
- [1169] 25.Sadelain,M.,Brentjens,R.&Riviere,I.The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors.Curr Opin Immunol(2009) .
- [1170] 26.Hollyman,D.,et al.Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy.J Immunother 32,169-180 (2009) .
- [1171] 27.Sadelain,M.,Brentjens,R.&Riviere,I.The basic principles of chimeric antigen receptor design.Cancer discovery 3,388-398 (2013) .
- [1172] 28.Riviere,I.,Sadelain,M.&Brentjens,R.J.Novel strategies for cancer therapy:the potential of genetically modified T lymphocytes.CurrHematol Rep 3,290-297 (2004) .
- [1173] 29.Stephan,M.T.,et al.T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto-and transco-stimulation,resulting in potent tumor rejection.Nat.Med.13,1440-1449 (2007) .
- [1174] 30.Krause,A.,et al.Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes.J Exp Med 188,619-626 (1998) .
- [1175] 31.Gong,M.C.,et al.Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific membrane antigen.Neoplasia.1,123-127 (1999) .
- [1176] 32.Lyddane,C.,et al.Cutting Edge:CD28 controls dominant regulatory T cell activity during active immunization.J.Immunol.176,3306-3310 (2006) .
- [1177] 33.Carpenter et al.,B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma.Clin Cancer Res.2013 Apr 15; 19(8) :2048-60.
- [1178] 34.WO2013/154760
- [1179] 35.Maus et al.,Cancer Immunol Res (2003) ;1 (1) :26-31
- [1180] 从前面的描述中,显然可以对本文所述的本发明进行变化和修改,以使它适用于各种用途和条件。这些实施方式也在所附权利要求的范围内。
- [1181] 本说明书中提到的所有专利和出版物以及通过登录号或参考号提到的序列均并入本文以供参考,其程度如同每个独立的专利和出版物以及序列被具体地单独指明并入本文以供参考。

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

<210> 5

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 5

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

<210> 6

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 6

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

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

<210> 7

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 7

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

<210> 8

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 8

cagcctgtgc tgactcagcc accctcggtg tetgaagccc ccaggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgttctg gaagcagctc caacatcgga aataatgctg taaactggta ccagcagctc 120
 ccaggaaagg ctcccaaact cctcatetat tttgatgac tgctgtctc aggggtctct 180
 gaccgattct ctggtccaa gtctggeacc tcagctccc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaagatg aggtgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tggttatgtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 9

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 9

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

<210> 10

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 10

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

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

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

<210> 14

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 14

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

<210> 15

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 15

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

<210> 16

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 16

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

<210> 17

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 17

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

tacgaatcctt ggggttctta cgaagttatc gatcgttggg gtcaaggtac tctggtgacc 360
gtctcctca 369

<210> 20

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 20

caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggacct cgggcagag ggtcaccatc 60
tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta cgggcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaaact cctcatctat agtaataatc agcggcctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggtcccaa gtctggcacc tcagctctcc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa tgggtgtgta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 21

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 21

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

<210> 22

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 22

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

<210> 23

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 23

```

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

```

<210> 24

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

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

115

<210> 27

<211> 375

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 27

```

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

```

<210> 28

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 28

```

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

```

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

<210> 29

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 29

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

<210> 30

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 30

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

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

<210> 31

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 31

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

<210> 32

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 32

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

<210> 33

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 33

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

<210> 34

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 34

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

Leu Thr Val Leu Gly

115

<210> 35

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 35

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

<210> 36

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 36

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

<210> 37

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 37

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

<210> 38

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 38

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

<210> 39

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 39

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttagtac agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgccagccg 300
 tggacttggc actctccgta cgatcagtgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctctca 360

<210> 40

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 40

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

<210> 41

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 41

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

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

<210> 44

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 44

gatgtttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttgaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtc gagctctctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 ctcactttcg gcggaggac caagtgga atcaaactg 339

<210> 45

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 45

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

<210> 46

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 46

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

<210> 47

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 47

cagatgcagc tggatgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctattatg tacactgggtt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggttgg atcaacccta acagtggcgg cacaaacaat 180
 gcacaggagt ttcaaggcag gatcaccatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240
 atggagctga gcaggetgag atctgacgac acggcctgtg attactgtgc gcgctctcag 300
 tggggtgta cttacgatta ctggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 48

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

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

<210> 51

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 51

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60
 tcttgtaagg gttctggata tgactttacc acctactgga tcgggtgggt gcgccagatg 120
 cccgggaagg gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac 180
 agccccgtccg tccgaggccg ggtcaccatc tcageccgaca agtccatcaa caccgcctat 240
 ttgcagtgga gtagcctgga ggctccgac accgcatgt attactgtgc gcgcatgtgg 300
 actttctctc aggatggttg gggcaaggt actctggatg cegtctctc a 351

<210> 52

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 52

caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggacc cgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaagcagetc caacatcgga agttatactg taagctgta ccagcaactc 120
 ccaggaacgg cccccaaatt cctcatctat tctaataatc agcggectc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggtccaa gtctggeacc tcagectccc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgct gcatgggatg acagcctgaa tggttatgtc 300
 ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 53

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

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105

<210> 55

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 55

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

<210> 56

<211> 315

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 56

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

<210> 57

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 57

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

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

<210> 58

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 58

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

<210> 59

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 59

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

<210> 60

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 60

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

<210> 61

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 61

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

tacggttctt accgttggga agattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 360

<210> 64

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 64

caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggacct cgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattacg tattctggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaaact cctcatctat agtaataate agcggcctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggetccaa gtctggcacc tcagctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggetgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgctctttat 300

gttttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgct ctaggt 336

<210> 65

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 65

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly His Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 66

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 66

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

<210> 67

<211> 348

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 67

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

<210> 68

<211> 333

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 68

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

<210> 69

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 69

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

1 5 10 15

Ser Leu Glu Met Ala

20

<210> 70

<211> 63

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成寡核苷酸

<400> 70

tctagaggtg gtggtgtag cggcggcggc ggctctggtg gtggtggatc cctcgagatg 60
 gcc 63

<210> 71

<211> 184

<212> PRT

<213> 智人

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 73

<211> 255

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 73

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

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

<210> 74

<211> 254

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 74

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

Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
 130 135 140
 Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
 145 150 155 160
 Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
 165 170 175
 Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr
 180 185 190
 Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr
 195 200 205
 Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
 210 215 220
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Tyr Ser Lys Ser Ile Val Ser Tyr
 225 230 235 240
 Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250
 <210> 75
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成多肽
 <400> 75
 Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Arg
 20 25 30
 Tyr Asp Val Gln Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Phe Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95
 Leu Ser Ala Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
 130 135 140
 Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
 145 150 155 160
 Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
 165 170 175
 Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser
 180 185 190
 Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
 195 200 205
 Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
 210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr
 225 230 235 240
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250
 <210> 76
 <211> 255
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成多肽
 <400> 76
 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
 20 25 30
 Thr Val Asn Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95
 Asn Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
 100 105 110
 Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

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

<210> 77

<211> 254

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 77

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

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

<210> 78

<211> 263

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 78

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

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

<210> 79

<211> 247

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 79

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

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

<210> 80

<211> 257

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 80

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

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

Ser

<210> 81

<211> 258

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 81

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

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

<210> 83

<211> 250

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 83

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

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

<210> 84

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 84

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

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

<210> 85

<211> 244

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 85

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

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val
 115 120 125
 Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Met Lys Lys Pro Gly Ala Ser Leu
 130 135 140
 Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr Val
 145 150 155 160
 Tyr Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Ser Met Gly Trp
 165 170 175
 Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly
 180 185 190
 Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 195 200 205
 Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
 210 215 220
 Ser Gln Arg Asp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser
 <210> 86
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成多肽
 <400> 86
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
 20 25 30
 Phe Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95
 Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

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

<210> 87

<211> 253

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 87

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

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

<210> 88

<211> 248

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 88

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

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

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 89

Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 90

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 90

Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn

1 5

<210> 91

<211> 13

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 91
Ala Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Tyr Gly Tyr Ser Asp Val
1 5 10
<210> 92
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 92
Ser Ser Asn Ile Gly His Asn Asp
1 5
<210> 93
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 93
Phe Asp Asp
1
<210> 94
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 94
Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Ala Phe Val
1 5 10
<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

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

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 104
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Val
1 5
<210> 105
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 105
Arg Asn Asn
1
<210> 106
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 106
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val
1 5 10
<210> 107
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 107
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 108
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 108

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 109

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 109

Ala Arg Ser Gln Trp Gly Gly Val Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 110

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Arg Tyr Asp

1 5

<210> 111

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 111

Gly Asn Asn

1

<210> 112

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 112

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

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

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 117
Ser Asn Asn
1
<210> 118
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 118
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Val Val
1 5 10
<210> 119
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 119
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5
<210> 120
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 120
Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala
1 5
<210> 121
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 121

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

1 5 10

<210> 122

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 122

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Ser

1 5

<210> 123

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 123

Ser Asn Asn

1

<210> 124

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 124

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

1 5 10

<210> 125

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 125

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Trp

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

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 130
Gly Ala Asp His Gly Ser Gly Ser Asn Phe Val Tyr Val
1 5 10
<210> 131
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 131
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5
<210> 132
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 132
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
1 5
<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 133
Ala Arg Ser Gln Trp Gly Ser Ser Trp Asp Tyr
1 5 10
<210> 134
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 134
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5
<210> 135
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 135
Ala Ala Ser
1
<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 136
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5
<210> 137
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 137
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr
1 5
<210> 138
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 138

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 139

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 139

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

1 5 10

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 140

Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Lys

1 5

<210> 141

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 141

Val Gly Pro Gly Gly Ile Val Gly

1 5

<210> 142

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 142

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

1 5 10

<210> 143

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 147

Val Asp Thr Gly Gly Ile Val Gly

1 5

<210> 148

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 148

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

1 5 10

<210> 149

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 149

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala

1 5

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 150

Ile Thr Pro Gly Gly Asp Arg Thr

1 5

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 151

Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Met Ile Asp Met

1 5 10

<210> 152

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 152

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 153

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 153

Leu Gly Ser

1

<210> 154

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 154

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 155

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 155

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 156

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

<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 160
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val
1 5 10
<210> 161
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 161
Gly Tyr Asp Phe Thr Thr Tyr Trp
1 5
<210> 162
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 162
Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5
<210> 163
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 163
Ala Arg Met Trp Thr Phe Ser Gln Asp Gly
1 5 10
<210> 164
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 164

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Thr

1 5

<210> 165

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 165

Ser Asn Asn

1

<210> 166

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 166

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 167

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 167

Gly Tyr Thr Phe Ile Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 168

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr

1 5

<210> 169

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

<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 173
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr
1 5
<210> 174
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 174
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
1 5
<210> 175
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 175
Ala Arg Ser Pro Tyr Ser Gly Val Leu Asp Lys
1 5 10
<210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 176
Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Phe Asp
1 5
<210> 177
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 177

Gly Asn Ser

1

<210> 178

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 178

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1

5

10

<210> 179

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 179

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1

5

<210> 180

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 180

Ile Ile Pro Ile Leu Gly Thr Ala

1

5

<210> 181

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 181

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

1

5

10

<210> 182

<211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成肽
 <400> 182
 Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
 1 5
 <210> 183
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成肽
 <400> 183
 Ser Asn Asn
 1
 <210> 184
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成肽
 <400> 184
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Ser Tyr Val
 1 5 10
 <210> 185
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成肽
 <400> 185
 Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
 1 5
 <210> 186
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 186
Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
1 5
<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 187
Ala Arg Tyr Ser Gly Ser Phe Asp Asn
1 5
<210> 188
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 188
Ser Ser Asn Ile Gly Ser His Ser
1 5
<210> 189
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 189
Thr Asn Asn
1
<210> 190
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 190

Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Asn Gly Leu Val

1 5 10

<210> 191

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 191

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

1 5 10 15

His Ala Ala Arg

20

<210> 192

<211> 60

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成寡核苷酸

<400> 192

atggctctcc cagtgactgc cctactgctt ccctagegc ttctctgca tgcagctcgt 60

<210> 193

<211> 220

<212> PRT

<213> 智人

<400> 193

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

<210> 194

<211> 321

<212> DNA

<213> 智人

<400> 194

```

attgaagtta tgtatcctcc tccttaccta gacaatgaga agagcaatgg aaccattatc 60
catgtgaaag ggaacacct ttgtccaagt ccctatttc cggaccttc taagcccttt 120
tgggtgctgg tgggtggttg tggagtctg gcttgctata gcttgctagt aacagtggcc 180
tttattattt tctgggtgag gagtaagagg agcaggctcc tgcacagtga ctacatgaac 240
atgactcccc gccgccccgg gccaccgc aagcattacc agccctatgc cccaccacgc 300
gacttcgcag cctatcgctc c 321

```

<210> 195

<211> 163

<212> PRT

<213> 智人

<400> 195

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

Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg Cys Arg Ala Gly
 100 105 110
 Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys
 115 120 125
 Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp
 130 135 140
 Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln Pro Ala Ser Asn
 145 150 155 160
 Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro
 165 170 175
 Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr
 180 185 190
 Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr Arg Pro Val Glu
 195 200 205
 Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val
 210 215 220
 Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu
 225 230 235 240
 Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly
 245 250 255
 Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser
 260 265 270
 Thr Leu Ala Lys Ile
 275
 <210> 199
 <211> 199
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 199
 Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu Arg Ile Lys
 1 5 10 15
 Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile
 20 25 30
 Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val
 35 40 45
 Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp
 50 55 60
 Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu
 65 70 75 80

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

Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro
 195 200 205
 Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly
 210 215 220
 Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro
 225 230 235 240
 Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
 245 250 255
 Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
 260 265 270
 Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
 275 280 285
 <210> 202
 <211> 525
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 202
 Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp
 1 5 10 15
 Val Ala Pro Val Lys Pro Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val
 20 25 30
 Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile
 35 40 45
 Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln
 50 55 60
 His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu
 65 70 75 80
 Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro
 85 90 95
 Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly
 100 105 110
 Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln
 115 120 125
 Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala
 130 135 140
 Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro
 165 170 175

Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser
 180 185 190
 Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln
 195 200 205
 Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser
 210 215 220
 Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly
 225 230 235 240
 Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn
 245 250 255
 Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala
 260 265 270
 Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val
 275 280 285
 Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly
 290 295 300
 Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu
 305 310 315 320
 Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His
 325 330 335
 Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr
 340 345 350
 Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu
 355 360 365
 Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser
 370 375 380
 Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala
 385 390 395 400
 Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln
 405 410 415
 Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser
 420 425 430
 Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly
 435 440 445
 His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu
 450 455 460
 Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro
 465 470 475 480
 Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln

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

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

<400> 206

atggaaaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgccagg atccacagga 60

<210> 207

<211> 1398

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 207

caatctgccc tgactcagcc tgccctccgtg tctgctctc ctggacagtc gatcgccatc 60

tcctgcaactg gaaccagcag tgacgttggt tggatcaac agcaccagg caaagcccc 120

aaactcatga tttatgagga cagtaagcgg ccctcagggg tttctaateg cttctctggc 180

tccaagtctg gcaaacaggg ctcctgacc atctctgggc tccaggctga ggacaggct 240

gattattact gcagctcaaa tacaagaagc agcactttgg tgttcggcgg agggaccaag 300

ctgaccgtcc taggttctag aggtggtggt ggtagcggcg gcggcggctc tgggtggtggt 360

ggatccctcg agatggccga agtgcagctg gtgcagtctg gggctgagat gaagaagcct 420

ggggcctcac tgaagctctc ctgcaaggct tctggataca cttcatcga ctactatgta 480

tactggatgc gacaggcccc tggacaaggg cttgagtcca tgggatggat caaccctaac 540

agtgggtggca caaactatgc acagaagttt cagggcaggg tcacatgac cagggacacg 600

tccatcagca cagcctacat ggagctgagc aggctgagat ctgacgacac cgccatgtat 660

tactgtgcgc gctcccagcg tgacggttac atggattact ggggtcaagg tactctggtg 720

accgtctcct cagcggccgc aattgaagtt atgtatctc ctccttacct agacaatgag 780

aagagcaatg gaaccattat ccatgtgaaa gggaacacc tttgtccaag tcccctattt 840

cccggacctt ctaagccctt ttgggtgctg gtggtggttg gtggagtctt ggcttgctat 900

agcttgctag taacagtggc ctttattatt ttctgggtga ggagtaagag gagcaggctc 960

ctgcacagtg actacatgaa catgactccc cgccgccccg ggcccaccg caagcattac 1020

cagccctatg ccccaccacg cgacttcgca gcctatcgtt ccagagtgaa gttcagcagg 1080

agcgcagacg cccccgcgta ccagcagggc cagaaccagc tctataacga gctcaatcta 1140

ggacgaagag aggagtacga tgttttggac aagagacgtg gccgggacc tgagatgggg 1200

ggaaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa ggctgtaca atgaactgca gaaagataag 1260

atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcagc gccggagggg caaggggcac 1320

gatggccttt accagggtct cagtacagcc accaaggaca cctacgacgc cttcacatg 1380

cagccctgc cccctcgc 1398

<210> 208

<211> 1419

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 208

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

<210> 209

<211> 1410

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 209

tcctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctgggacc cgggcagag ggtcaccatg 60
tcttgttctg gaaccagctc caacatcgga agtcaactctg taaactggta ccagcagctc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat actaataatc agcggcctc aggggtccct 180
gaccgattct ctggtcccaa gtctggeacc tcagcctccc tggccatcag tggcctccag 240
tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg gcagcctgaa tggctctggta 300
ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta gttctagag gtggtgggtg tagcggcggc 360
ggcggctctg gtggtgggtg atccctcgag atggccgagg tgcagctggt gcagtctgga 420

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

<210> 210

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 210

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 211

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成寡核苷酸

<400> 211

ggtggaggtg gatcaggtgg aggtggatct ggtggaggtg gatct 45

<210> 212

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 212

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 213

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 213

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 214

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 214

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 215

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 215

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 216

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 216

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

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

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 220

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

<210> 221

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 221

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

<210> 222

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 222

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

<210> 223

<211> 62

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多肽

<400> 223

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

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

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

<210> 227

<211> 213

<212> DNA

<213> 智人

<400> 227

cccaccacga cgccagcgcc gcgaccacca accccggcgc ccacgatcgc gtcgcagccc 60
 ctgtccctgc gccagaggc gtgccggcca gcggcggggg gcgcagtgca cagcaggggg 120
 ctggacttcg cctgtgatat ctacatctgg gcgcccttg ccgggacttg tggggtcctt 180
 ctccctgtcac tggttatcac ctttactgc aac 213

<210> 228

<211> 126

<212> DNA

<213> 智人

<400> 228

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

<210> 229

<211> 7671

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 229

ccttctctag gcgccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgccctt 60
gtaaacttcc ctgaccctga catgacaaga gttactaaca gccctctct ccaagctcac 120
ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gtctggagac ctctggcggc agcctacca 180
gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga caccctgctg ctgtgggtgc 240
tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggac tgctgtgct gactcagcca ccctcagcgt 300
ctgggacccc cgggcagagg gtcaccatct cttgttctgg acgcagttcc aacatcgga 360
gtaattctgt taactggtat cgacaactec caggagcggc ccccaaactc ctcatctata 420
gtaataatca gcggccccca ggggtccctg tgcgattctc tggtccaag tctggcacct 480
cagcctccct ggccatcagt gggtccagt ctgaagatga ggccacttat tactgtgcaa 540
catgggatga caatctgaat gttcactatg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc 600
taggttctag aggtggtggt ggtagcggcg gcggcggctc tgggtggtgt ggatccctcg 660
agatggccca ggtgcagctg gtgcagtctg gggctgaggt gaagaagcct gggtcctcgg 720
tgaaggctc ctgcaaggct tctggaggca cttcagcag ctatgctatc agctgggtgc 780
gacaggcccc tggacaaggg cttgagtga tgggaaggat catccctatc cttggtatag 840
caactacgc acagaagttc cagggcagag tcacgattac cgcggacaaa tccacagca 900
cagcctacat ggagctgagc agcctgagat ctgaggacac ggccgtgtat tactgtgcgc 960
gcggtggtta ctactctcat gacatgtggt ctgaagattg ggtcaaggt actctggtga 1020
ccgtctcctc agcggccgca cccaccacga cgcagcggc gcgaccacca acccggcgc 1080
ccacgatcgc gtcgcagccc ctgtccctgc gccagaggc gtgccggcca gcggcggggg 1140
gcgcagtgca cacgaggggg ctggacttcg cctgtgatat ctacatctgg gcgcccctgg 1200
ccgggacttg tgggttcctt ctctgtcac tggttatcac ctttactgc aacaaacggg 1260
gcagaaagaa gtcctgtat atattcaaac aaccatttat gagaccagta caaactactc 1320
aagaggaaga tggctgtagc tgccgattc cagaagaaga agaaggagga tgtgaactga 1380
gagtgaagtt cagcaggagc gcagagcccc ccgcgtacca gcaggccag aaccagctct 1440
ataacgagct caatctagga cgaagagagg agtacgatgt tttggacaag agacgtggcc 1500
gggacctga gatgggggga aagccgagaa ggaagaacc tcaggaaggc ctgtacaatg 1560
aactgcagaa agataagatg gcggaggcct acagtgagat tgggatgaaa ggcgagcgc 1620
ggaggggcaa ggggcacgat ggctttacc aggtctcag tacagccacc aaggacacct 1680
acgacgccct tcacatgcag gcctgcccc ctgctaaca gccactcag gatccggatt 1740
agtccaattt gttaaagaca ggatatcagt ggtccaggct ctagttttga ctcaacaata 1800
tcaccagctg aagcctatag agtacgagc atagataaaa taaaagattt tatttagtct 1860
ccagaaaaag gggggaatga aagacccac ctgtaggttt ggcaagctag cttaaagtaac 1920
gccattttgc aaggcatgga aaaatacata actgagaata gagaagttca gatcaaggtc 1980
aggaacagat ggaacagctg aatatgggcc aaacaggata tctgtggtaa gcagttcctg 2040
ccccgctca gggccaagaa cagatggaac agctgaatat gggccaaca ggatatctgt 2100

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

ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac 4500
tggggccaga tggtaagccc tcccgtatcg tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa 4560
ctatggatga acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctactgatt aagcattggt 4620
aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt catttttaat 4680
ttaaaaggat ctaggtgaag atcctttttg ataatctcat gaccaaatac ccttaacgtg 4740
agttttcggt cactgagcg tcagacccc tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc 4800
cttttttct gcgcgtaatc tgctgctgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcgggtg 4860
tttgtttgc ggatcaagag ctaccaactc ttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag 4920
cgcagatacc aaatactgtc cttctagtgt agccgtagt aggccaccac ttcaagaact 4980
ctgtagcacc gcctacatac ctcgctctgc taatctgtt accagtggct gctgccagt 5040
gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccgat aaggcgcagc 5100
ggtcgggctg aacgggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg 5160
aactgagata cctacagcgt gagcattgag aaagcggccac gcttccgaa gggagaaagg 5220
cggacaggta tccggtaac ggacaggtag gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag 5280
ggggaaacgc ctggtatctt tatagtctc tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc 5340
gatttttgtg atgctcgtca gggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct 5400
ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt ttgctcat gttctttct gcgttatccc 5460
ctgattctgt ggataaccgt attaccgct ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc 5520
gaacgaccga gcgcagcag tcagtgagc aggaagcggaa agagcggcca atacgaaac 5580
cgctctccc cgcgcttg cggattcatt aatgcagctg gcacgacagg tttcccact 5640
ggaaagcggg cagtgagcgc aacgcaatta atgtgagtta gctactcat taggcacccc 5700
aggctttaca cttatgctt ccggctcgta tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat 5760
ttcacacagg aacagctat gaccatgatt acgccaagct ttgctcttag gagtttctta 5820
atacatcca aactcaaata tataaagcat ttgacttggt ctatgcccta gggggcgggg 5880
ggaagctaag ccagctttt ttaacatta aatgttaat tccatttta atgcacagat 5940
gtttttattt cataagggtt tcaatgtgca tgaatgctgc aatattctg ttaccaaaagc 6000
tagtataaat aaaaatagat aaacgtggaa attactaga gtttctgtca ttaacgtttc 6060
cttctcagt tgacaacata aatgcgctgc tgagcaagcc agtttgcac tgctcagatc 6120
aatttcccat tatgccagtc atattaatta ctagtcaatt agttgatttt tatttttgac 6180
atatacatgt gaatgaaaga cccacctgt aggtttggca agctagctta agtaacgcca 6240
ttttgcaagg catggaaaaa tacataactg agaatagaaa agttcagatc aaggtcagga 6300
acagatggaa cagctgaata tgggccaac aggatatctg tggtaagcag ttctgcccc 6360
ggctcagggc caagaacaga tggaacagct gaatatgggc caaacaggat atctgtggta 6420
agcagttcct gccccgctc agggccaaga acagatggtc cccagatgag gtccagccct 6480
cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt ccagggtgccc ccaaggacct gaaatgacct 6540
tgtgccttat ttgaaactaac caatcagttc gcttctcgt tctgttcgag cgcttatgct 6600
ccccgagctc aataaaagag cccacaacc ctcactcggg gcgccagtc tccgattgac 6660
tgagtcgccc gggtagccgt gtatccaata aaccctctg cagttgcatc cgacttgtgg 6720
tctcgtggt ccttgggagg gtctcctctg agtgattgac taccgctcag cgggggtctt 6780

tcatttgggg gctcgtccgg gatcgggaga ccctgceca gggaccaccg acccaccacc 6840
 gggaggtaag ctggccagca acttatctgt gtctgtccga ttgtctagt tctatgactg 6900
 attttatgcg cctgcgtcgg tactagttag ctaactagct ctgtatctgg cggaccctgtg 6960
 gtggaactga cgagttcggg acaccggcc gcaaccctgg gagacgtccc aggacttcg 7020
 ggggccgttt ttgtggcccg acctgagtcc taaaatcccg atcgtttagg actctttggt 7080
 gcacccccct tagaggaggg atatgtggtt ctggtaggag acgagaacct aaaacagttc 7140
 ccgcctccgt ctgaattttt gctttcggtt tgggaccgaa gccgcgccgc gcgtcttgtc 7200
 tgctgcagca tcgttctgtg ttgtctctgt ctgactgtgt ttctgtattt gtctgaaaat 7260
 atgggcccgg gctagactgt taccactccc ttaagttga ccttaggtca ctgaaagat 7320
 gtcgagcgga tcgctcacia ccagtcggta gatgtcaaga agagacgttg ggttaccttc 7380
 tgctctgcag aatggccaac cttaacgtc ggatggccgc gagacggcac cttaaccga 7440
 gacctcatca cccagggtta gatcaaggtc ttttacctg gccgcgatgg acaccagac 7500
 caggctccct acatcgtgac ctgggaagcc ttggcttttg acccccctcc ctgggtcaag 7560
 ccctttgtac accctaagcc tccgcctcct ctctctccat ccgccccgtc tctccccctt 7620
 gaacctcctc gttcgacccc gctcgtatcc tccctttatc cagcctcac t 7671

<210> 230

<211> 7653

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 230

ggccctctag gcgccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgcccctt 60
 gtaaacttcc ctgaccctga catgacaaga gttactaaca gcccctctct ccaagctcac 120
 ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gtctggagac ctctggcggc agcctaccaa 180
 gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga caccctgctg ctgtgggtgc 240
 tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggat cctatgagct gactcagcca ccctcagcgt 300
 ctgggacccc cgggcagagg gtcaccatgt ctgtttctgg aaccagctcc aacatcggaa 360
 gtcactctgt aaactggtac cagcagctcc caggaacggc ccccaaactc ctcatctata 420
 ctaataatca gcggccctca ggggtccctg accgattctc tggctccaag tctggcacct 480
 cagcctccct ggccatcagt ggctccagt ctgaggatga ggctgattat tactgtgcag 540
 catgggatgg cagcctgaat ggtctggtat tcggcggagg gaccaagctg accgtcctag 600
 gttctagagg tggtggtggt agcggcggcg gcggctctgg tggtggtgga tcctctgaga 660
 tggccgaggt gcagctggtg cagtctggag cagaggtgaa aaagcccggg gagtctctga 720
 agatctcctg taagggttct ggatacagct ttaccagcta ctggatcggc tgggtgcgcc 780
 agatgcccgg gaaaggcctg gactggatgg ggatcatcta tcttggtgac tctgatacca 840
 gatacagccc gtccttccaa ggccacgtca ccatctcagc tgacaagtcc atcagcactg 900
 cctacctgca gtggagcagc ctgaaggcct cggacaccgc catgtattac tgtgcgcgct 960
 actctggttc tttcgataac tggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc tcagcggccg 1020

caccaccac gacgccagcg ccgcgaccac caaccccgcc gccacgatc gcgtcgcagc 1080
ccctgtccct gcgcccagag gcgtgccggc cagcggcggg gggcgcagtg cacacgaggg 1140
ggctggactt cgctgtgat atctacatct gggcgcccct ggccgggact tgtgggggtcc 1200
ttctcctgtc actggttata accctttact gcaacaaacg gggcagaaag aagctcctgt 1260
atatattcaa acaaccattt atgagaccag tacaactac tcaagaggaa gatggctgta 1320
gctgccgatt tccagaagaa gaagaaggag gatgtgaact gagagtgaag ttcagcagga 1380
gcgcagagcc ccccgctac cagcagggcc agaaccagct ctataacgag ctcaatctag 1440
gacgaagaga ggagtacgat gttttggaca agagacgtgg ccgggaccct gagatggggg 1500
gaaagccgag aaggaagaac cctcaggaag gcctgtacaa tgaactgcag aaagataaga 1560
tggcggaggc ctacagttag attgggatga aaggcgagcg ccggaggggc aaggggcacg 1620
atggccttta ccagggtctc agtacagcca ccaaggacac ctacgacgc cttcacatgc 1680
aggccctgcc ccctcgetaa cagccactcg aggatccgga ttagtccaat ttgttaaaga 1740
caggatatca gtggtccagg ctctagtttt gactcaacaa taccaccagc tgaagcctat 1800
agagtacgag ccatagataa aataaaagat tttatttagt ctccagaaaa aggggggaat 1860
gaaagacccc acctgtaggt ttggcaagct agcttaagta acgccatttt gcaaggcatg 1920
gaaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg tcaggaacag atggaacagc 1980
tgaatatggg ccaaacagga tatctgtggt aagcagttcc tgccccggct cagggccaag 2040
aacagatgga acagctgaat atgggcaaaa caggatatct gtggtagca gttcctgccc 2100
cggctcaggg ccaagaacag atggtcccca gatgcggtcc agccctcagc agtttctaga 2160
gaaccatcag atgtttccag ggtgccccaa ggacctgaaa tgaccctgtg ctttatttga 2220
actaaccaat cagttcgctt ctgcgttctg ttcgcgcgct tctgctcccc gagctcaata 2280
aaagagccca caaccctca ctcggggcgc cagtctccg attgactgag tcgccccggg 2340
accctgttat ccaataaacc ctcttgcaat tgcacccgac ttgtggtctc gctgttcctt 2400
gggaggggtc ctctgagtg attgactacc cgtcagcggg ggtctttcac acatgcagca 2460
tgtatcaaaa ttaatttggg ttttttctt aagtatttac attaatggc catagtactt 2520
aaagttacat tggcttcctt gaaataaaca tggagtattc agaatgtgtc ataaatattt 2580
ctaattttta gatagtatct ccattggctt tctacttttt cttttatttt tttttgtcct 2640
ctgtcttcca tttgtgttg ttgtgtttg tttgtttgt ttgttggttg ttggttaatt 2700
tttttttaaa gatcctacac tatagttcaa gctagactat tagctactct gtaaccagc 2760
gtgaccttga agtcatgggt agcctgctgt ttagccttc ccacatctaa gattacaggt 2820
atgagctatc atttttggta tattgattga ttgattgatt gatgtgtgtg tgtgtgattg 2880
tgtttgtgtg tgtgactgtg aaaatgtgtg tatgggtgtg tgtgaatgtg tgtatgtatg 2940
tgtgtgtgtg agtgtgtgtg tgtgtgtgtg catgtgtgtg tgtgtgactg tgtctatgtg 3000
tatgactgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tttgtgaaa 3060
aaatattcta tggtagtgag agccaacgct ccggctcagg tgcaggttg gtttttgaga 3120
cagagtcttt cacttagctt ggaattcaact ggccgtcgtt ttacaacgtc gtgactggga 3180
aaaccctggc gttaccaaac ttaatcgctt tgcagcact cccctttcgc ccagctggcg 3240
taatagcgaa gaggcccga ccgatcgccc ttccaacag ttgcgcagcc tgaatggcga 3300
atggcgcctg atgcggtatt ttctccttac gcactgtgtc ggtatttcac accgcatatg 3360

gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagcccc gacacccgcc 3420
 aacacccgct gacgcgccct gacgggcttg tctgctcccc gcatccgctt acagacaagc 3480
 tgtgaccgctc tccgggagct gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc 3540
 gatgacgaaa gggcctcgtg atacgcctat ttttataggt taatgtcatg ataataatgg 3600
 tttcttagac gtcaggtggc acttttcggg gaaatgtgcg cggaaccctt atttgtttat 3660
 ttttctaaat acattcaaat atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc 3720
 aataatattg aaaaaggaag agtatgagta ttcaacattt ccgtgtcgcc cttattccct 3780
 tttttgcggc attttgctt cctgtttttg ctcaccaga aacgctggtg aaagtaaaag 3840
 atgctgaaga tcagttgggt gcacgagtg gttacatcga actggatctc aacagcggtg 3900
 agatccttga gagttttcgc cccgaagaac gttttccaat gatgagcact tttaaagttc 3960
 tgctatgtgg cgcggtatta tcccgtattg acgccggga agagcaactc ggtcgccgca 4020
 tacactattc tcagaatgac ttggttgagt actcaccagt cacagaaaag catcttacgg 4080
 atggcatgac agtaagagaa ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat aacactgcgg 4140
 ccaacttact tctgacaacg atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt ttgcacaaca 4200
 tgggggatca tgtaactcgc cttgatcgtt gggaaccgga gctgaatgaa gccataccaa 4260
 acgacgagcg tgacaccacg atgcctgtag caatggcaac aacgttgcg aaactattaa 4320
 ctggcgaact acttactcta gttccccggc aacaattaat agactggatg gaggcggata 4380
 aagttgcagg accacttctg cgctcggccc ttccggctgg ctggtttatt gctgataaat 4440
 ctggagccgg tgagcgtggg tctcgcgta tcattgcagc actggggcca gatggtaagc 4500
 cctcccgtat cgtagttatc tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat gaacgaaata 4560
 gacagatcgc tgagataggt gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca gaccaagttt 4620
 actcatatat actttagatt gatttaaaac ttcatTTTTA atttaaagg atctaggtga 4680
 agatcctttt tgataatctc atgacaaaaa tccettaac tgagttttcg ttccactgag 4740
 cgtcagaccc cgtagaaaag atcaaaggat cttcttgaga tcttttttt ctgcgcgtaa 4800
 tctgctgctt gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcggg ggtttgtttg ccgatcaag 4860
 agctaccaac tctttttccg aaggtaactg gttcagcag agcgcagata ccaaatactg 4920
 tctttctagt gtagccgtag ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat 4980
 acctcgctct gctaattcctg ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta 5040
 ccgggttggg ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg 5100
 gttcgtgcac acagcccagc ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc 5160
 gtgagcattg agaaaagcgc acgcttcccg aaggagaaa ggcggacagg tatccggtaa 5220
 gcggcagggt cggaacagga gagcgcacga gggagcttc agggggaaac gcctggtatc 5280
 tttatagtcc tgtcgggttt cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt 5340
 caggggggcg gagcctatgg aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttctggcct 5400
 tttgctggcc ttttgetcac atgtttttc ctgcgttate cctgattct gtggataacc 5460
 gtattaccgc ctttgagtga gctgataccg ctgcgccag ccgaacgacc gacgcagcg 5520
 agtcagtgag cgaggaagcg gaagagcgc caatacga accgcctctc cccgcgcgtt 5580
 ggccgattca ttaatgcagc tggcacgaca gtttcccga ctggaaagcg ggcagtgagc 5640
 gcaacgcaat taatgtgagt tagctcactc attagccacc ccaggcttta cactttatgc 5700

ttccggctcg tatgttgtgt ggaattgtga gcgataaca atttcacaca gaaacagct 5760
atgacatga ttacccaag ctttgcctt aggagtttc taatacatcc caaactcaa 5820
tatataaagc atttgacttg ttctatgcc tagggggcgg ggggaagcta agccagcttt 5880
ttttaacatt taaaatgta attccatttt aatgcacag atgtttttat ttcataagg 5940
tttcaatgtg catgaatgct gcaatattcc tgttaccaa gctagtataa ataaaaatag 6000
ataaacgtgg aaattactta gagtttctgt cattaacgtt tccttctca gttgacaaca 6060
taaatgcgct gctgagcaag ccagtttga tctgtcagga tcaatttccc attatgccag 6120
tcatattaat tactagtcaa ttagttgatt tttatttttg acatatacat gtgaatgaaa 6180
gacccacct gtaggtttgg caagctagct taagtaacgc ctttttcaa ggcattgaaa 6240
aatacataac tgagaataga aaagtccaga tcaaggctag gaacagatgg aacagctgaa 6300
tatggcccaa acaggatata tgtggttaag agttctctcc ccggctcagg gccagaaca 6360
gatggaacag ctgaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc ctgccccggc 6420
tcaggcccaa gaacagatgg tccccagatg cggctccagc ctccagcatt tctagagaac 6480
catcagatgt ttccagggtg cccaaggac ctgaaatgac cctgtgcctt atttgaacta 6540
accaatcagt tcgcttctcg cttctgttcg cgcgcttatg ctccccgagc tcaataaaag 6600
agcccacaac ccctcactcg gggcgccagt cctccgattg actgagtcgc ccgggtacc 6660
gtgtatccaa taaaccctct tgcagttgca tccgacttgt ggtctcgtg ttctttggga 6720
gggtctcctc tgagtattg actaccctgc agcgggggtc tttcatttg gggctcgtcc 6780
gggatcggga gaccctgcc caggaccac cgaccacca ccgggaggta agctggccag 6840
caacttatct gtgtctgtcc gattgtctag tgtctatgac tgattttatg cgcctgcgtc 6900
ggtactagtt agctaactag ctctgtatct ggccgaccg tgggtggaact gacgagttcg 6960
gaacacccgg ccgcaaccct gggagacgtc ccagggactt cgggggcccgt ttttgtggcc 7020
cgacctgagt cctaaaatcc cgatcgttta ggactctttg gtgcacccc cttagaggag 7080
ggatatgtgg ttctggtagg agacgagaac ctaaacagtt tcccgcctcc gtctgaattt 7140
ttgctttcgg tttgggaccg aagccgcgcc gcgcgtcttg tctgctgcag catcgttctg 7200
tgttgtctct gtctgactgt gtttctgtat ttgtctgaaa atatgggcc gggctagact 7260
gttaccactc ccttaagttt gacctaggt cactggaaag atgtcgagcg gatcgtctac 7320
aaccagtcgg tagatgtcaa gaagagacgt tgggttacct tctgctctgc agaatggcca 7380
acctttaacg tcggatggcc gcgagacggc accttaacc gagacctcat caccaggtt 7440
aagatcaagg tcttttcacc tggcccgcac ggacaccag accaggtccc ctacatcgtg 7500
acctgggaag ccttggtttt tgacccccct cctgggtca agccctttgt acaccctaag 7560
cctccgcctc ctcttctctc atccgcccc tetctcccc ttgaacctcc tegtctgacc 7620
ccgcctcgat cctcccttta tccagcctc act 7653

<210> 231

<211> 7668

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 231

ccttctctag gcgccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgcccctt 60
gtaaacttcc ctgaccctga catgacaaga gttactaaca gcccctctct ccaagctcac 120
ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gtctggagac ctctggcggc agcctaccaa 180
gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga caccctgctg ctgtgggtgc 240
tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggac aggtctgtct gactcagcca ccctcagcgt 300
ctgggacccc cgggcagagg gtcaccatct cttgttctgg aagcagctcc aacatcgaa 360
gtaattacgt attctggtac cagcagctcc caggaacggc ccccaaactc ctcatctata 420
gtaataatca gcggccctca ggggtccctg accgattctc tggctccaag tctggcacct 480
cagcctccct ggccatcagt gggctccggt ccgaggatga ggctgattat tactgtgcag 540
catgggatga cagcctgagt gcctcttatg ttttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc 600
taggttctag aggtggtggt ggtagcggcg gcggcggctc tgggtggtggt ggatccctcg 660
agatggccca ggtgcagctg gtgcagtctg gggctgaggt gaagaagcct gggctcctcg 720
tgaaggctc ctgcaaggct tctggaggca ccttcagcag ctatgctatc agctgggtgc 780
gacaggcccc tggacaaggg cttgagtgga tgggaaggat catccctatc cttggtacag 840
caaaactacgc acagaagttc cagggcagag tcacgattac cgcggacgaa tccacgagca 900
cagcctacat ggagctgagc agcctgagat ctgaggacac ggccgtgtat tactgtgcgc 960
gctctggtta cggttcttac cgttgggaag attcttgggg tcaaggtact ctggtgaccg 1020
tctctcagc ggccgcacc accacgacgc cagcgcgcgc accaccaacc ccggcgccea 1080
cgatcgcgtc gcagcccctg tccctgcgcc cagaggcgtg ccggccagcg gcggggggcg 1140
cagtgcacac gagggggctg gacttcgcct gtgatateta catctggcg cccctggccc 1200
ggacttgtgg ggtccttctc ctgtcactgg ttatcacct ttactgcaac aaacggggca 1260
gaaagaagct cctgtatata ttcaaaac catttatgag accagtacaa actactcaag 1320
aggaagatgg ctgtagctgc cgatttcag aagaagaaga aggaggatgt gaactgagag 1380
tgaagttcag caggagcgca gagcccccg cgtaccagca gggccagaac cagctctata 1440
acgagctcaa tctaggacga agagaggagt acgatgtttt ggacaagaga cgtggccggg 1500
accctgagat ggggggaaag ccgagaagga agaaccctca ggaaggcctg tacaatgaac 1560
tgcagaaaga taagatggcg gaggcctaca gtgagattgg gatgaaaggc gagcgcgga 1620
ggggcaaggg gcacgatggc ctttaccagg gtctcagtac agccaccaag gacacctag 1680
acgcccttca catgcagcc ctgcccctc gtaacagcc actcaggat ccgattagt 1740
ccaatttgtt aaagacagga tatcagtggt ccaggcteta gttttgactc aacaatatca 1800
ccagctgaag cctatagagt acgagccata gataaataa aagattttat ttagtctcca 1860
gaaaaagggg ggaatgaaag accccacctg taggtttggc aagctagctt aagtaacgcc 1920
attttgcaag gcatggaaaa atacataact gagaatagag aagttcagat caaggtcagg 1980
aacagatgga acagctgaat atgggcaaaa caggatatct gtggtagca gttcctgccc 2040
cggctcaggg ccaagaacag atggaacagc tgaatatggg ccaaacagga tatctgtggt 2100
aagcagttcc tgccccggt caggccaag aacagatggt ccccagatgc ggtccagccc 2160
tcagcagttt ctagagaacc atcagatggt tccagggtgc cccaaggacc tgaatgacc 2220
ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc 2280

tccccgagct caataaaaga gccacaacc cctcactcgg ggcgccagtc ctccgattga 2340
ctgagtcgcc cgggtaccg tgtatccaat aaacctctt gcagttgcat ccgacttggt 2400
gtctcgtgt tccttgggag ggtctcctct gaggattga ctaccctca gcgggggtct 2460
ttcacacatg cagcatgtat caaaattaat ttggttttt ttcttaagta tttacattaa 2520
atggccatag tacttaaagt tacattggct tccttgaaat aaacatggag tattcagaat 2580
gtgtcataaa ttttctaata ttaagatag tatctccatt ggctttctac ttttctttt 2640
atTTTTTTTT gtctctgtc ttccatttgt tgttgttgt gtttgttgt ttgtttgtt 2700
gttggttgg taatttttt ttaaagatc tacactatag ttcaagctag actattagct 2760
actctgtaac ccagggtgac cttgaagtca tgggtagcct gctgttttag cttcccaca 2820
tctaagatta caggtatgag ctatcattt tggatattg attgattgat tgattgatgt 2880
gtgtgtgtgt gatttgtgtt gtgtgtgtga ctgtgaaat gtgtgtatgg gtgtgtgtga 2940
atgtgtgtat gtatgtgtgt gtgtgagtgt gtgtgtgtgt gtgtgcatgt gtgtgtgtgt 3000
gactgtgtct atgtgtatga ctgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 3060
gtgtgtgttg tgaaaaaata ttctatggta gtgagagcca acgctccggc tcagggtgca 3120
ggttggttt tgagacagag tctttcactt agcttggat tcaactggcc tcgttttaca 3180
acgtcgtgac tgggaaaacc ctggcgttac ccaacttaat cgccttgca cacatcccc 3240
tttcgccagc tggcgtaata gcgaagaggc ccgaccgat cgccttccc aacagttgcg 3300
cagcctgaat ggcgatggc gcctgatgcg gtattttct cttacgcatc tgtgcggtat 3360
ttcacaccgc atatggtgca ctctcagta aatctgctc gatgccgat agttaagcca 3420
gccccgacac ccgcaaacac ccgctgacgc gccctgacgg gcttgtctgc tcccggcatc 3480
cgcttacaga caagctgtga ccgtctccg gagctgcatg tgcagaggt tttaccgctc 3540
atcaccgaaa cgcgcgatga cgaaaggcc tcgtgatac cctattttta taggttaatg 3600
tcatgataat aatggttct tagacgtcag gtggcactt tcggggaat gtgcgcggaa 3660
cccctatttg tttattttc taaatacatt caaatatgta tccgctcatg agacaataac 3720
cctgataaat gttcaataa tattgaaaa ggaagatgag gaggattcaa catttccgtg 3780
tcgcccttat tccTTTTTT gcggcattt gccttctgt ttttctcac ccagaaacgc 3840
tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt tgggtgcac agtgggttac atcgaactgg 3900
atctcaacag cggtaagatc cttgagagt ttcgccccga agaactttt ccaatgatga 3960
gcacttttaa agttctgcta tgtggcggg tattatccc tattgacgcc gggcaagagc 4020
aactcggctc ccgcatacac tattctcaga atgacttggg tgagtactca ccagtcacag 4080
aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa gagaattatg cagtgtgcc ataaccatga 4140
gtgataaac tgccgccaac ttacttctga caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg 4200
ctTTTTTgca caacatggg gatcatgtaa ctgccttga tcgttgggaa ccggagctga 4260
atgaagccat accaaaacgac gagcgtgaca ccacgatgc tntagcaatg gcaacaacgt 4320
tgcgcaaac attaaactggc gaactacta ctctagctc ccggcaaca ttaatagact 4380
ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac ttctgcgctc ggcccttcg gctggctggt 4440
ttattgctga taaatctgga gccggtgagc gtgggtctc cggtatcatt gcagcactgg 4500
ggccagatgg taagccctc cgtatcgtag ttatctacac gacggggagt caggcaacta 4560
tgatgaacg aaatagacag atcgtgaga taggtgctc actgattaag catttgtaac 4620

tgtcagacca agtttactca tatatacttt agattgattt aaaacttcat ttttaattta 4680
aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata atctcatgac caaaatccct taacgtgagt 4740
tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt 4800
tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt 4860
gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc 4920
agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg 4980
tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa tctgttacc agtggctgct gccagtggcg 5040
ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa gacgatagtt accggataag gcgcagcggg 5100
cgggctgaac ggggggttcg tgcacacagc ccagcttga gcaacgacc tacaccgaac 5160
tgagatacct acagcgtgag cattgagaaa gcgccacgt tcccgaaggg agaaaggcgg 5220
acaggtatcc ggtaagcggc aggttcggaa caggagagcg cacgaggag cttccagggg 5280
gaaacgcctg gtatctttat agtctgtcg ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat 5340
ttttgtgatg ctctgcaggg gggcggagcc tatggaaaa cgccagcaac gcggcctttt 5400
tacggttctt ggcttttgc tggccttttg ctacatggt ctttctgcg ttatcccctg 5460
attctgtgga taaccgtatt accgcctttg agtgagctga taccgctgc cgcagccgaa 5520
cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcaggg aagcggaga gcgccaata cgcaaaccgc 5580
ctctccccgc gcgttggccg attcattaat gcagctggca cgacaggtt cccgactgga 5640
aagcgggcag tgagcgcaac gcaattaatg tgagttagct cactcattag gcaccccagg 5700
ctttacactt tatgcttccg gctcgtatgt tgtgtggaat tgtgagcggg taacaatttc 5760
acacaggaaa cagctatgac catgattacg ccaagctttg ctcttaggag tttcctaata 5820
catcccaaac tcaaataat aaagcatttg acttgttcta tgccttaggg ggcgggggga 5880
agctaagcca gctttttta acatttaaaa tgtaattcc attttaaatg cacagatggt 5940
tttatttcat aagggttca atgtgatga atgctgcaat attcctgta ccaaagctag 6000
tataaataaa aatagataaa cgtggaaatt acttagagtt tctgtcatta acgtttcctt 6060
cctcagttga caacataaat gcgctgctga gcaagccagt ttgcatctgt caggatcaat 6120
ttcccattat gccagtcata ttaattacta gtcaattagt tgatTTTTAT ttttgacata 6180
tacatgtgaa tgaagacc cactgtagg tttggcaagc tagcttaagt aacgccattt 6240
tgcaaggcat ggaaaaatac ataactgaga atagaaaagt tcagatcaag gtcaggaaca 6300
gatggaacag ctgaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc ctgccccggc 6360
tcaggcccaa gaacagatgg aacagctgaa tatggccaa acaggatatac tgtggtaagc 6420
agttcctgcc ccggctcagg gccaaagaaca gatgggtccc agatgcggtc cagccctcag 6480
cagtttctag agaaccatca gatgtttcca ggggtgcccc aggacctgaa atgacctgt 6540
gccttatttg aactaaccaa tcagttcgtc tctcgttct gttegcgcgc ttatgctccc 6600
cgagctcaat aaaagagccc acaaccctc actcggggcg ccagtctcc gattgactga 6660
gtcggccggg taccctgta tccaataaac cctcttgca ttcgatccga cttgtggtct 6720
cgctgttctt tgggagggtc tctctgagt gattgactac ccgtcagcgg gggcttttca 6780
tttgggggct cgtccgggat cgggagacc ctgcccagg accaccgacc caccaccggg 6840
aggtaagctg gccagcaact tatctgtgtc tgtccgattg tctagtgtct atgactgatt 6900
ttatgcgcct gcgtcggtag tagttagcta actagctctg tatctggcgg acccgtggtg 6960

gaactgacga gttcggaaaca cccggccgca accctgggag acgtcccagg gacttcgggg 7020
 gccgtttttg tggcccgacc tgagtcctaa aatcccgatc gtttaggact ctttggtgca 7080
 ccccccttag aggaggata tgtggttctg gtaggagacg agaacctaaa acagttcccg 7140
 cctccgtctg aatttttgct ttcggtttgg gaccgaagcc gcgccgcgcg tcttgtctgc 7200
 tgcagcatcg ttctgtgtt tctctgtctg actgtgtttc tgtatttgtc tgaaaatatg 7260
 ggccccggct agactgttac cactccctta agtttgacct taggtcactg gaaagatgtc 7320
 gagcggatcg ctcaacaacca gtcggtagat gtcaagaaga gacgttgggt taccttctgc 7380
 tctgcagaat ggccaacctt taacgtcgga tggccgcgag acggcacctt taaccgagac 7440
 ctcatcacc aggttaagat caaggtcttt tcacctggcc cgcatggaca cccagaccag 7500
 gtcccctaca tcgtgacctg ggaagccttg gcttttgacc cccctccctg ggtcaagccc 7560
 tttgtacacc ctaagcctc gctcctctt cctccatccg ccccgctctc cccccttgaa 7620
 cctcctcgtt cgacccccgc tcgactctc ctttatecag ccctcact 7668

<210> 232

<211> 7662

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 232

ccttctctag gcgccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgcccctt 60
 gtaaacttcc ctgaccctga catgacaaga gttactaaca gccctctct ccaagctcac 120
 ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gtctggagac ctctggcggc agcctaccaa 180
 gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaccga caccctgctg ctgtgggtgc 240
 tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggac agtctgtgct gacgcagccg ccctcagtgt 300
 ctggggcccc agggcagagg gtcaccatct cctgcaactg gagcagctcc aacatcgggg 360
 caggttttga tgtacactgg taccagcagc ttccaggaac agccccaaa ctctcatct 420
 atggtaacag caatcggccc tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca 480
 cctcagcctc cctggccatc actgggctcc aggtgagga tgaggctgat tattactgcc 540
 agtcctatga cagcagcctg agtggttatg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc 600
 taggttctag aggtggtggt ggtagcggcg gcggcgctc tgggtggtgt ggatccctcg 660
 agatggccca ggtccagctg gtacagtctg gggctgaggt gaagaagcct ggggcctcag 720
 tgaaggctc ctgcaaggt tctggataca cttcaccga ctactatatg cactgggtgc 780
 gacaggcccc tggacaacgg cttgagtgga tgggatggat caaccctaac agtgggtgca 840
 caaactatgc acagaagttt caggacagga tcaccgtgac cagggacacc tccagcaaca 900
 caggctacat ggagctgacc aggtgagat ctgacgacac ggccgtgtat tactgtgcgc 960
 gctctccgta ctctggtgtt ctggataaat ggggtcaagg tactctggtg accgtctct 1020
 cagcggccgc acccaccacg acgccagcgc cgcgaccacc aaccccggcg cccacgatcg 1080
 cgtcgcagcc cctgtccctg cgcccagagg cgtgccggcc agcggcgggg ggcgcagtgc 1140
 acacgagggg gctggacttc gcctgtgata tctacatctg ggcgcccctg gccgggactt 1200

gtggggctct tctcctgtca ctggttatca ccctttactg caacaaacgg ggcagaaaga 1260
agctcctgta tatattcaaa caaccattta tgagaccagt acaaactact caagaggaag 1320
atggctgtag ctgccgattt ccagaagaag aagaaggagg atgtgaactg agagtgaagt 1380
tcagcaggag cgcagagccc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc tataacgagc 1440
tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc cgggaccctg 1500
agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctgaggaagg cctgtacaat gaactgcaga 1560
aagataagat ggccggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc cggaggggca 1620
aggggcacga tggcctttac cagggctctca gtacagccac caaggacacc tacgacgcc 1680
ttcacatgca ggccctgccc cctcgtaac agcactcga ggatccgat tagtccaatt 1740
tgttaaagac aggatatcag tgggtccaggc tctagttttg actcaacaat atcaccagct 1800
gaagcctata gagtacgagc catagataaa ataaaagatt ttatttagtc tccagaaaaa 1860
ggggggaatg aaagacccca cctgtaggtt tggcaagcta gcttaagtaa cgccattttg 1920
caaggcatgg aaaaatacat aactgagaat agagaagttc agatcaaggt caggaacaga 1980
tggaacagct gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc 2040
agggccaaga acagatggaa cagctgaata tgggccaac aggatatctg tggtaagcag 2100
ttcctgcccc ggctcagggc caagaacaga tgggtccccag atgcggtcca gccctcagca 2160
gtttctagag aaccatcaga tgtttccagg gtgccccaa gacctgaaat gaccctgtgc 2220
cttatttgaa ctaaccaatc agttcgcttc tcgcttctgt tcgcgcgctt ctgctccccg 2280
agctcaataa aagagcccac aaccctcac tcggggcgcc agtcctccga ttgactgagt 2340
cgccccggta cccgtgtatc caataaacc tcttgcagtt gcatccgact tgtggtctcg 2400
ctgttccttg ggagggtctc ctctgagtga ttgactacce gtcagcgggg gtctttcaca 2460
catgcagcat gtatcaaaat taatttggtt tttttctta agtatttaca ttaaattggcc 2520
atagtactta aagttacatt ggcttcctg aaataacat ggagtattca gaatgtgtca 2580
taaataattc taattttaag atagtatctc cattggcttt ctactttttc ttttattttt 2640
ttttgtcctc tgtcttccat ttgttgtgtg tgttgtttgt ttgtttgttt gttggttgg 2700
tggttaatth ttttttaaag atcctacact atagttcaag ctagactatt agctactctg 2760
taaccagggt tgacctgaa gtcattgggt gctgtctgtt ttagccttcc cacatctaag 2820
attacaggta tgagctatca tttttggtat attgattgat tgattgattg atgtgtgtgt 2880
gtgtgattgt gtttgtgtgt gtgactgtga aatgtgtgt atgggtgtgt gtgaatgtgt 2940
gtatgtatgt gtgtgtgtga gtgtgtgtgt gtgtgtgtgc atgtgtgtgt gtgtgactgt 3000
gtctatgtgt atgactgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 3060
gttgtgaaaa aatattctat ggtagtgaga gccaacgctc cggctcaggt gtcaggttgg 3120
tttttgagac agagtcttc acttagcttg gaattcactg gccgtcgttt tacaacgtcg 3180
tgactgggaa aaccctggcg ttacceact taatcgctt gcagcacatc cccctttcgc 3240
cagctggcgt aatagcgaag aggccccac cgatcgccct tcccaacagt tgcgcagcct 3300
gaatggcgaa tggcgctga tgcggtatth tctcttacg catctgtgcg gtatttcaca 3360
ccgcatatgg tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagccccg 3420
acaccgcca acaccgctg acgcgcctg acgggcttgt ctgctcccgg catccgctta 3480
cagacaagct gtgaccgtct ccgggagctg catgtgtcag aggttttcac cgtcatcacc 3540

gaaacgcgcg atgacgaaag ggcctcgtga tacgcctatt tttataggtt aatgtcatga 3600
 taataatggg ttcttagacg tcaggtggca cttttcgggg aaatgtgcmc ggaacccta 3660
 tttgtttatt tttctaaata cattcaaata tgtatccgct catgagacia taaccctgat 3720
 aaatgcttca ataatatga aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcgcce 3780
 ttattccctt ttttgcggca ttttgccttc ctgtttttgc tcaccagaa acgctgggta 3840
 aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg cacgagtggt ttacatcga ctggatctca 3900
 acagcggtaa gatccttgag agttttcgcc ccgaagaacg ttttccaatg atgagcactt 3960
 ttaaagttct gctatgtggc gcggtattat cccgtattga cgccgggcaa gagcaactcg 4020
 gtcgccgat acaactattct cagaatgact tggttgagta ctaccagtc acagaaaagc 4080
 atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtgata 4140
 acaactgcggc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt 4200
 tgcacaacat ggggatcat gtaactcgc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag 4260
 ccatacaaaa cgacgagcgt gacaccacga tgctgtagc aatggcaaca acgttgcgca 4320
 aactattaac tggcgaacta ctactctag ctcccggca acaattaata gactggatgg 4380
 aggcgataa agttgcagga ccacttctgc gctcggccct tccggctggc tggtttattg 4440
 ctgataaatc tggagccggt gagcgtgggt ctgcggtat cattgcagca ctggggccag 4500
 atggtaagcc ctcccgtatc gtagttatct acacgacggg gagtccagca actatggatg 4560
 aacgaaatag acagatcgtc gagataggtg cctcactgat taagcattgg taactgtcag 4620
 accaagttta ctcatatata cttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga 4680
 tctaggtgaa gatccttttt gataatctca tgacaaaat cccttaacgt gagttttcgt 4740
 tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cttttttttc 4800
 tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaaaaa aaccaccgct accagcggtg gtttgtttgc 4860
 cggatcaaga gctaccaact ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgagatac 4920
 caaatactgt ccttctagt tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac 4980
 cgcctacata cctcgtctct ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt 5040
 cgtgtcttac cgggttgac tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct 5100
 gaacgggggg ttcgtgcaca cagcccagct tggagcgaac gacctacc gaactgagat 5160
 acctacagcg tgagcattga gaaagcgcca cgcttccga agggagaaag gcggacaggt 5220
 atccggtaag cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca ggggaaacg 5280
 cctggatctt ttatagtcct gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt 5340
 gatgctcgtc agggggcgg agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt 5400
 tcctggcctt ttgtggcct tttgtcaca gtgttttcc tgcgttatcc cctgattctg 5460
 tggataaccg tattaccgcc tttgagttag ctgataaccg tcgccgcagc cgaacgaccg 5520
 agcgcagcga gtcagtgagc gaggaagcgg aagagcgcce aatacgaaa ccgcctctcc 5580
 ccgcgcgttg gccgattcat taatgcagct ggcacgacag gtttccgac tggaaagcgg 5640
 gcagtgagcg caacgcaatt aatgtgagtt agctactca ttaggcacc caggttttac 5700
 actttatgct tccggctcgt atgttgtgtg gaattgtgag cggataaaa tttcacacag 5760
 gaaacagcta tgaccatgat tacgccaagc tttgtcttta ggagtttct aatacatccc 5820
 aaactcaaat atataaagca tttgacttgt tctatgcctt agggggcggg gggaagctaa 5880

gccagctttt tttaacattt aaaatgtaa ttccatttta aatgcacaga tgtttttatt 5940
 tcataagggg ttcaatgtgc atgaatgctg caatattcct gttaccaaaag ctagtataaa 6000
 taaaaataga taaacgtgga aattacttag agtttctgtc attaacgttt ccttcctcag 6060
 ttgacaacat aaatgcgctg ctgagcaagc cagtttgcat ctgtcaggat caatttccca 6120
 ttatgccagt catattaatt actagtcaat tagttgattt ttatttttga catatacatg 6180
 tgaatgaaaag accccacctg taggtttggc aagctagctt aagtaacgcc attttgcaag 6240
 gcatggaaaa atacataact gagaatagaa aagttcagat caaggtcagg aacagatgga 6300
 acagctgaat atgggccaaa caggatatct gtggtaaagca gttcctgccc cggctcaggg 6360
 ccaagaacag atggaacagc tgaatatggg ccaaacagga tatctgtggg aagcagttcc 6420
 tgccccggct cagggccaaag aacagatggg ccccagatgc ggtccagccc tcagcagttt 6480
 ctagagaacc atcagatggt tccagggtgc cccaaggacc tgaatgacc ctgtgcctta 6540
 tttgaaactaa ccaatcagtt cgtttctcgc ttctgttcgc gcgcttatgc tccccgagct 6600
 caataaaaaga gcccacaacc cctcaactcg ggccagtc ctccgattga ctgagtcgcc 6660
 cgggtaccgg tgtatccaat aaacctctt gcagttgcat ccgacttgtg gtctcgtctg 6720
 tccttgggag ggtctcctct gagtgattga ctaccctca gcgggggtct ttcatttggg 6780
 ggctcgtccg ggatcgggag acccctgccc agggaccacc gaccaccac cgggaggtaa 6840
 gctggccagc aacttatctg tgtctgtccg attgtctagt gtctatgact gattttatgc 6900
 gcctgcgtcg gtactagtta gctaactagc tctgtatctg gcggaccctg ggtggaactg 6960
 acgagttcgg aacaccggc cgcaaccctg ggagacgtcc cagggacttc gggggccgtt 7020
 tttgtggccc gacctgagtc ctaaaatccc gatcgtttag gactctttgg tgcaccccc 7080
 ttagaggagg gatatgtggt tctggtagga gacgagaacc taaaacagtt cccgcctccg 7140
 tctgaatttt tgctttcggg ttgggaccga agccgcgccg cgcgtcttgt ctgctgcagc 7200
 atcgttctgt gttgtctctg tctgactgtg tttctgtatt tgtctgaaaa tatgggcccg 7260
 ggctagactg ttaccactcc cttagtttg acctaggtc actggaaaga tgctgagcgg 7320
 atcgtcaca accagtcggt agatgtcaag aagagacgtt gggttacctt ctgctctgca 7380
 gaatggccaa ctttaacgt cggatggccg cgagacggca ctttaaccg agacctcatc 7440
 acccaggtta agatcaaggt cttttacct ggcccgatg gacaccaga ccaggtcccc 7500
 tacatcgtga cctgggaagc cttggctttt gacccccctc cctgggtcaa gccctttgta 7560
 caccctaagc ctccgcctcc tcttctcca tccgccccgt ctctccccct tgaacctcct 7620
 cgttcgacc cgcctcgatc ctccctttat ccagccctca ct 7662
 <210> 233
 <211> 7641
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成多核苷酸
 <400> 233
 ccttctctag gcgccccat atggccatat gagatcttat atggggcacc cccgcccctt 60
 gtaaacttcc ctgaccctga catgacaaga gttactaaca gccctctct ccaagctcac 120

ttacaggctc tctacttagt ccagcacgaa gtctggagac ctctggcggc agcctacca 180
 gaacaactgg accgaccggt gccgccacca tggaaaccga caccctgctg ctgtgggtgc 240
 tgctgctgtg ggtgccagga tccacaggac aatctgcctt gactcagcct gcctccgtgt 300
 ctgcgtctcc tggacagtgc atcgccatct cctgcactgg aaccagcagt gacgttggtt 360
 ggtatcaaca gcacccaggc aaagcccca aactcatgat ttatgaggac agtaagcggc 420
 cctcaggggt ttctaatacgc ttctctggct ccaagtctgg caacacggcc tccctgacca 480
 tctctgggct ccaggctgag gacgaggctg attattactg cagctcaaat acaagaagca 540
 gcactttggt gttcggcgga gggaccaagc tgaccgtcct aggttctaga ggtggtggtg 600
 gtagcggcgg cggcggctct ggtggtggtg gatccctcga gatggccgaa gtgcagctgg 660
 tgcagtctgg ggctgagatg aagaagcctg gggcctcact gaagctctcc tgcaaggctt 720
 ctggatacac cttcatcgac tactatgtat actggatgag acaggccctt ggacaagggc 780
 ttgagtccat gggatggatc aaccetaaca gtggtggcac aaactatgca cagaagtttc 840
 agggcagggt caccatgacc agggacacgt ccatcagcac agcctacatg gagctgagca 900
 ggctgagatc tgacgacacc gccatgtatt actgtgcgag ctcccagcgt gacggttaca 960
 tggattactg gggtaaacgt actctggtga ccgtctctc agcggccgca cccaccacga 1020
 cgccagcgcc gcgaccacca accccggcgc ccacgatcgc gtcgcagccc ctgtccctgc 1080
 gccagaggc gtgccggcca gcggcggggg gcgcagtgca cacgaggggg ctggacttcg 1140
 cctgtgatat ctacatctgg gcgcccctgg ccgggacttg tggggtcctt ctctgtcac 1200
 tggttatcac cctttactgc aacaaacggg gcagaaagaa gctcctgtat atattcaaac 1260
 aaccatttat gagaccagta caaactactc aagaggaaga tggctgtagc tgccgatttc 1320
 cagaagaaga agaaggagga tgtgaactga gagtgaagtt cagcaggagc gcagagcccc 1380
 ccgctacca gcagggccag aaccagctct ataacgagct caatctagga cgaagagagg 1440
 agtacgatgt tttggacaag agacgtggcc gggaccctga gatgggggga aagccgagaa 1500
 ggaagaacct tcaggaaggc ctgtacaatg aactgcagaa agataagatg gcggaggcct 1560
 acagtgagat tgggatgaaa ggcgagcgcc ggaggggcaa ggggcacgat ggcctttacc 1620
 agggctctcag tacagccacc aaggacacct acgacgcctt tcacatgcag gccctgcccc 1680
 ctgcctaaca gccactcgag gatccggatt agtccaattt gttaaagaca ggatatcagt 1740
 ggtccaggct ctagttttga ctcaacaata tcaccagctg aagcctatag agtacgagcc 1800
 atagataaaa taaaagattt tatttagtct ccagaaaaag gggggaatga aagacccac 1860
 ctgtaggttt ggcaagctag cttaagtaac gccattttgc aaggcatgga aaaatacata 1920
 actgagaata gagaagttca gatcaaggtc aggaacagat ggaacagctg aatatgggcc 1980
 aaacaggata tctgtggtaa gcagttctg ccccggctca gggccaagaa cagatggaac 2040
 agctgaatat gggccaaaca ggatatctgt ggtaagcagt tctgccccg gctcagggcc 2100
 aagaacagat ggtccccaga tgcggtccag ccctcagcag tttctagaga accatcagat 2160
 gtttccaggg tgccccagg acctgaaatg acctgtgccc ttatttgaac taaccaatca 2220
 gttcgttct cgttctgtt cgcgcgcttc tgctccccga gctcaataaa agagcccaca 2280
 acccctcact cggggcgcca gtctccgat tgactgagtc gcccgggtac ccgtgtatcc 2340
 aataaacct cttgcagttg catccgactt gtggtctcgc tgttcttgaggagggtctcc 2400
 tctgagtgat tgactaccg tcagcggggg tctttcacac atgcagcatg tatcaaaatt 2460

aatttggttt tttttcttaa gtatttacat taaatggcca tagtacttaa agttacattg 2520
gcttccttga aataaacatg gagtattcag aatgtgtcat aatattttct aattttaaga 2580
tagtatctcc attggctttc tactttttct tttatttttt tttgtcctct gtcttccatt 2640
tgtttgttgtt gttgtttgtt tgtttgtttg ttggttggtt ggtaattttt tttttaaaga 2700
tcctacacta tagttcaagc tagactatta gctactctgt aaccagggt gacctgaag 2760
tcatgggtag cctgctgttt tagcctccc acatctaaga ttacaggat gagctatcat 2820
ttttgggata ttgattgatt gattgattga tgtgtgtgtg tgtgattgtg tttgtgtgtg 2880
tgactgtgaa aatgtgtgta tgggtgtgtg tgaatgtgtg tatgtatgtg tgtgtgtgag 2940
tgtgtgtgtg tgtgtgtgca tgtgtgtgtg tgtgactgtg tctatgtgta tgactgtgtg 3000
tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg ttgtgaaaa atattctatg 3060
gtagtgagag ccaacgctcc ggctcagggt tcaggttggt ttttgagaca gagtctttca 3120
cttagcttgg aattcaactgg ccgctgtttt acaacgtcgt gactgggaaa accctggcgt 3180
tacccaactt aatcgcttg cagcacatcc ccttttcgcc agctggcgta atagcgaaga 3240
ggcccgcacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg aatggcgaat ggcgcctgat 3300
gcggtatttt ctcttacgc atctgtgcgg tatttcacac cgcataatggt gactctcag 3360
tacaatctgc tctgatgcc catagttaag ccagccccga caccgcca caccgctga 3420
cgcgccctga cgggcttgc tgetccccgc atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc 3480
cgggagctgc atgtgtcaga ggttttcacc gtcatcaccg aaacgcgcga tgacgaaagg 3540
gcctcgtgat acgcctattt ttatagttta atgtcatgat aataatggtt tcttagacgt 3600
cagggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaaccctat ttgtttattt ttctaaatac 3660
attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata aatgcttcaa taatattgaa 3720
aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtgcctt tattcccttt tttgcggcat 3780
tttgccttcc tgtttttgct caccagaaa cgctggtgaa agtaaaagat gctgaagatc 3840
agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa cagcggtaag atccttgaga 3900
gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt taaagttctg ctatgtggcg 3960
cggatattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg tcgccgata cactattctc 4020
agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca tcttacggat ggcatgacag 4080
taagagaatt atgcagtgtc gccataacca tgagtataa cactgcggcc aacttacttc 4140
tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt gcacaacatg ggggatcatg 4200
taactgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc catacacaac gacgagcgtg 4260
acaccacgat gcctgtagca atggcaaca cgttgcgcaa actattaact ggccaactac 4320
ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga ggccgataaa gttgcaggac 4380
cacttctgcg ctcgccctt ccgctggct ggtttattgc tgataaatct ggagccggtg 4440
agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga tggtaagccc tcccgtatcg 4500
tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga acgaaataga cagatcgtctg 4560
agatagggtc ctactgatt aagcattggt aactgtcaga ccaagtttac tcatatatac 4620
tttagattga tttaaaactt catttttaat ttaaaaggat ctaggtgaag atcctttttg 4680
ataatctcat gaccaaaac ccttaacgtg agttttcgtt cactgagcg tcagaccccg 4740
tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc cttttttct gcgcgtaac tgctgcttgc 4800

aaacaaaaa accaccgcta ccagcgggtg tttgtttgcc ggatcaagag ctaccaactc 4860
tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc aaatactgtc cttctagtgt 4920
agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc gcctacatac ctcgctctgc 4980
taatcctggt accagtggtt gctgccagtg gcgataagtc gtgtcttacc gggttggact 5040
caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg aacggggggt tcgtgcacac 5100
agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata cctacagcgt gagcattgag 5160
aaagcggcac gcttcccga gggagaaagg cggacaggtt tccggtaagc ggcagggtcg 5220
gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc ctggtatctt tatagtctctg 5280
tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg atgctcgtca gggggcgga 5340
gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt cctggccttt tgctggcctt 5400
ttgctcacat gttctttcct gcgttatecc ctgattctgt ggataaccgt attaccgctt 5460
ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga gcgcagcagc tcagtgagcg 5520
aggaagcgga agagcgccca atacgcaaac cgctctctcc cgcgcggttg ccgattcatt 5580
aatgcagctg gcacgacagg tttcccact ggaagcggg cagtgagcgc aacgcaatta 5640
atgtgagtta gctcactcat taggcacccc aggttttaca ctttatgctt ccggctcgta 5700
tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg aacagctat gaccatgatt 5760
acccaagct ttgctcttag gagtttcta atacatccca aactcaaata tataaagcat 5820
ttgacttggt ctatgcccta gggggcgggg ggaagctaag ccagcttttt ttaacattta 5880
aaatgttaat tccattttaa atgcacagat gtttttattt cataagggtt tcaatgtgca 5940
tgaatgctgc aatattcctg ttaccaaagc tagtataaat aaaaatagat aaacgtggaa 6000
attacttaga gtttctgtca ttaacgtttc ctctctcagt tgacaacata aatgcgctgc 6060
tgagcaagcc agtttgcac tgcaggatc aatttccat tatgccagtc atattaatta 6120
ctagtcaatt agttgatttt tatttttgac atatacatgt gaatgaaaga cccacctgt 6180
aggtttgca agctagctta agtaacgcca ttttgcaagg catggaaaa tacataactg 6240
agaatagaaa agttcagatc aaggtcagga acagatggaa cagctgaata tgggccaac 6300
aggatatctg tggtaagcag ttctgcccc ggctcagggc caagaacaga tggacagct 6360
gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga 6420
acagatggtc cccagatgcg gtccagccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt 6480
ccagggtgcc ccaaggacct gaaatgacct tgtgccttat ttgaaactaac caatcagttc 6540
gcttctcgct tctgttcgag cgcttatgct ccccgagctc aataaaagag cccacaacc 6600
ctcactcggg gcgccagtc tccgattgac tgagtcgccc gggtagccgt gtatccaata 6660
aacctcttg cagttgcatc cgacttggtg tctcgtgtt ccttgggagg gtctctctctg 6720
agtgattgac taccgctcag cgggggtctt tcatttgggg gctcgtccgg gatcgggaga 6780
cccctgcca gggaccaccg acccaccacc gggaggttag ctggccagca acttatctgt 6840
gtctgtccga ttgtctagt tctatgactg attttatgcg cctgcgtcgg tactagttag 6900
ctaactagct ctgtatctgg cggaccctg gtggaactga cgagttcgga acaccggcc 6960
gcaaccctgg gagacgtccc agggacttcg ggggcccgtt ttgtggccc acctgagtc 7020
taaaatccc atcgtttag actctttggt gacccccct tagaggaggg atatgtggtt 7080
ctggtaggag acgagaacct aaaacagttc ccgcctcct ctgaattttt gctttcggtt 7140

tgggaccgaa gccgcgccgc gcgtcttgtc tgctgcagca tcgttctgtg ttgtctctgt 7200
 ctgactgtgt ttctgtatth gtctgaaaat atgggcccgg gctagactgt taccactccc 7260
 ttaagtttga ccttaggtca ctggaaagat gtcgagcgga tcgctcacia ccagtcggta 7320
 gatgtcaaga agagacgttg ggttaccttc tgctctgcag aatggccaac cttaaacgtc 7380
 ggatggcccgc gagacggcac cttaaccga gacctcatca cccaggtaa gatcaaggctc 7440
 ttttcacctg gcccgcattg acaccagac caggctccct acatcgtgac ctgggaagcc 7500
 ttggcttttg acccccctcc ctgggtcaag cctttgtac accctaagcc tccgcctcct 7560
 cttcctccat ccgcccgtc tctcccctt gaacctctc gttcgacccc gcctcgatcc 7620
 tccctttatc cagccctcac t 7641

<210> 234

<211> 1491

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 234

atggaaaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt ggggtgccagg atccacagga 60
 ctgcctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggacct ccgggcagag ggtcaccatc 120
 tcttgttctg gacgcagttc caacatcggg agtaattctg ttaactggta tcgacaactc 180
 ccaggagcgg cccccaaact cctcatctat agtaataatc agcggccccc aggggtccct 240
 gtgcgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 300
 tctgaagatg aggccactta ttactgtgca acatgggatg acaatctgaa tgttcactat 360
 gtcttcggaa ctgggaccaa ggtcacctgc ctaggttcta gaggtggtgg tggtagcggc 420
 ggccggcggct ctgggtggtg tggatccctc gagatggccc aggtgcagct ggtgcagtct 480
 ggggctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggaggc 540
 accttcagca gctatgctat cagctgggtg cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg 600
 atgggaagga tcatccctat ccttggata gcaactacg cacagaagtt ccagggcaga 660
 gtcacgatta ccgcgacaaa atccacgagc acagcctaca tggagctgag cagcctgaga 720
 tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgag cgcggtggtt actactctca tgacatgtgg 780
 tctgaagatt ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct cagcggccgc aattgaagtt 840
 atgtatcctc ctcttacct agacaatgag aagagcaatg gaaccattat ccatgtgaaa 900
 gggaaacacc tttgtccaag tcccctatth cccggacctt ctaagccctt ttgggtgctg 960
 gtgggtggtg gtggagtctt ggcttgcctat agcttgcctag taacagtggc ctttattatt 1020
 ttctgggtga ggagtaagag gagcagctc ctgcacagtg actacatgaa catgactccc 1080
 cgccgccccg ggcccaccgc caagcattac cagccctatg ccccaccag cgacttcgca 1140
 gcctatcgct ccagagtga gttcagcagg agcgcagacg cccccgcgta ccagcagggc 1200
 cagaaccagc tctataacga gctcaatcta ggacgaagag aggagtacga tgttttgac 1260
 aagagacgtg gccgggacct tgagatgggg gaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa 1320
 ggctgtaca atgaactgca gaaagataag atggcggagg cctacagtga gattgggatg 1380

aaaggcgagc gccggagggg caaggggcac gatggccttt accagggtct cagtacagcc 1440
 accaaggaca cctacgacgc ccttcacatg caggccctgc cccctcgcta a 1491

<210> 235

<211> 1488

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成多核苷酸

<400> 235

atggaaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgccagg atccacagga 60
 caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggacc cgggcagag ggtcaccatc 120
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattac tattctggta ccagcagctc 180
 ccaggaacgg cccccaaaact cctcatctat agtaataatc agcggcctc aggggtccct 240
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 300
 tccgaggatg aggtgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgctctttat 360
 gttttcggaa ctgggaccaa ggtcaccgtc ctaggttcta gaggtggtgg tggtagcggc 420
 ggcggcggct ctggtggtgg tggatccctc gagatggccc aggtgcagct ggtgcagtct 480
 ggggctgagg tgaagaagcc tgggtcctcg gtgaaggtct cctgcaaggc ttctggaggc 540
 accttcagca gctatgctat cagctgggtg cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg 600
 atgggaagga tcatccctat ccttgggtaca gcaactacg cacagaagtt ccagggcaga 660
 gtcacgatta ccgcggacga atccacgagc acagcctaca tggagctgag cagcctgaga 720
 tctgaggaca cggccgtgta ttactgtgcg cgctctggtt acggttctta ccgttgggaa 780
 gattcttggg gtcaaggtac tctggtgacc gtctcctcag cggccgcaat tgaagttatg 840
 tatcctcctc cttacctaga caatgagaag agcaatggaa ccattatcca tgtgaaaggg 900
 aaacaccttt gtccaagtcc cctatttccc ggaccttcta agcccttttg ggtgctggtg 960
 gtggttgggtg gagtcctggc ttgctatagc ttgctagtaa cagtggcctt tattatthttc 1020
 tgggtgagga gtaagaggag caggctcctg cacagtgact acatgaacat gactccccgc 1080
 cgccccgggc ccaccgcaa gcattaccag ccctatgccc caccacgca cttcgcagcc 1140
 tatcgctcca gagtgaagtt cagcaggagc gcagacgccc ccgctacca gcagggccag 1200
 aaccagctct ataacgagct caatctagga cgaagagagg agtacgatgt tttggacaag 1260
 agacgtggcc gggaccctga gatgggggga aagccgagaa ggaagaacct tcaggaaggc 1320
 ctgtacaatg aactgcagaa agataagatg gcggaggcct acagtgagat tgggatgaaa 1380
 ggcgagcgcc ggaggggcaa ggggcacgat ggcttttacc aggttctcag tacagccacc 1440
 aaggacacct acgacgcctt tcacatgcag gcctgcccc ctcgctaa 1488

<210> 236

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 236

Ser Gly Ser Gly Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr
1 5 10 15

Phe Asp Ser

<210> 237

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 237

Ser Gly Ser Gly Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe
1 5 10 15

Asp Ser Leu

<210> 238

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 238

Ser Gly Ser Gly Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Ser Leu Leu

<210> 239

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 239

Ser Gly Ser Gly Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15

Leu Leu His

<210> 240

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 244

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

1 5 10 15

Ile Pro Cys

<210> 245

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 245

Ser Gly Ser Gly Asn Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile

1 5 10 15

Pro Cys Gln

<210> 246

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 246

Ser Gly Ser Gly Glu Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro

1 5 10 15

Cys Gln Leu

<210> 247

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 247

Ser Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys

1 5 10 15

Gln Leu Arg

<210> 248

<211> 19

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 248
Ser Gly Ser Gly Phe Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln
1 5 10 15
Leu Arg Cys
<210> 249
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 249
Ser Gly Ser Gly Asp Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu
1 5 10 15
Arg Cys Ser
<210> 250
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 250
Ser Gly Ser Gly Ser Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg
1 5 10 15
Cys Ser Ser
<210> 251
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列描述:合成肽
<400> 251
Ser Gly Ser Gly Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys
1 5 10 15
Ser Ser Asn
<210> 252

<211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成肽
 <400> 252
 Ser Gly Ser Gly Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser
 1 5 10 15
 Ser Asn Thr
 <210> 253
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成肽
 <400> 253
 Ser Gly Ser Gly His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser
 1 5 10 15
 Asn Thr Pro
 <210> 254
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成肽
 <400> 254
 Ser Gly Ser Gly Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn
 1 5 10 15
 Thr Pro Pro
 <210> 255
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列描述:合成肽
 <400> 255
 Ser Gly Ser Gly Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
 1 5 10 15
 Pro Pro Leu

<210> 256

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 256

Ser Gly Ser Gly Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro
1 5 10 15

Pro Leu Thr

<210> 257

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 257

Ser Gly Ser Gly Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro
1 5 10 15

Leu Thr Cys

<210> 258

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 258

Ser Gly Ser Gly Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu
1 5 10 15

Thr Cys Gln

<210> 259

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 259

Ser Gly Ser Gly Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr
1 5 10 15

Cys Gln Arg

<210> 260

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 260

Ser Gly Ser Gly Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys

1

5

10

15

Gln Arg Tyr

<210> 261

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 261

Ser Gly Ser Gly Arg Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln

1

5

10

15

Arg Tyr Cys

<210> 262

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 262

Ser Gly Ser Gly Cys Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg

1

5

10

15

Tyr Cys Asn

<210> 263

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 263

Ser Gly Ser Gly Ser Ser Asn Thr Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr

Ser Gly Ser Gly Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser
 1 5 10 15

Val Thr Asn

<210> 268

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 268

Ser Gly Ser Gly Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val
 1 5 10 15

Thr Asn Ser

<210> 269

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 269

Ser Gly Ser Gly Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr
 1 5 10 15

Asn Ser Val

<210> 270

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 270

Ser Gly Ser Gly Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn
 1 5 10 15

Ser Val Lys

<210> 271

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 271

Ser Gly Ser Gly Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 272

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 272

Ser Gly Ser Gly Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly Thr

<210> 273

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 273

Ser Gly Ser Gly Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly Thr Asn

<210> 274

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 274

Ser Gly Ser Gly Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

Thr Asn Ala

<210> 275

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 275

Thr Ser Gly Gln Ala Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr

1 5 10 15

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser

20 25

<210> 276

<211> 75

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成寡核苷酸

<400> 276

actagtggcc aggccggcca gcaccatcac catcaccatg gcgcataccc gtacgacgtt 60

ccggactacg cttct 75

<210> 277

<211> 4

<212> PRT

<213> 智人

<400> 277

Tyr Val Lys Met

1

<210> 278

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 278

Ser Gly Ser Gly

1

<210> 279

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列描述:合成肽

<400> 279

Gly Ser Ser Ser Ser

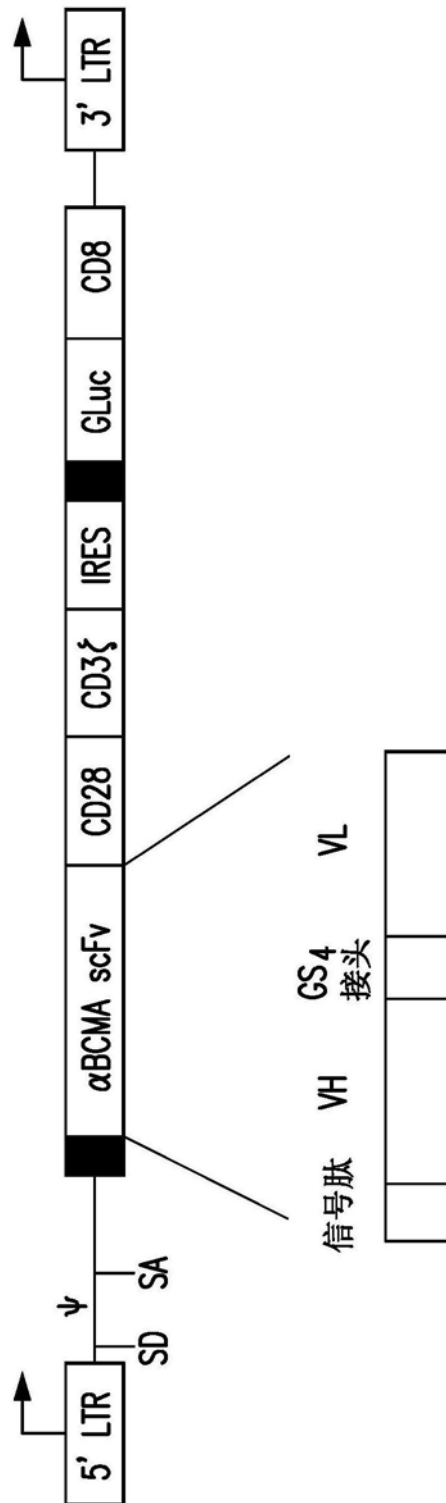


图1

BCMA (TNFRSF17) Entrez ID: 608

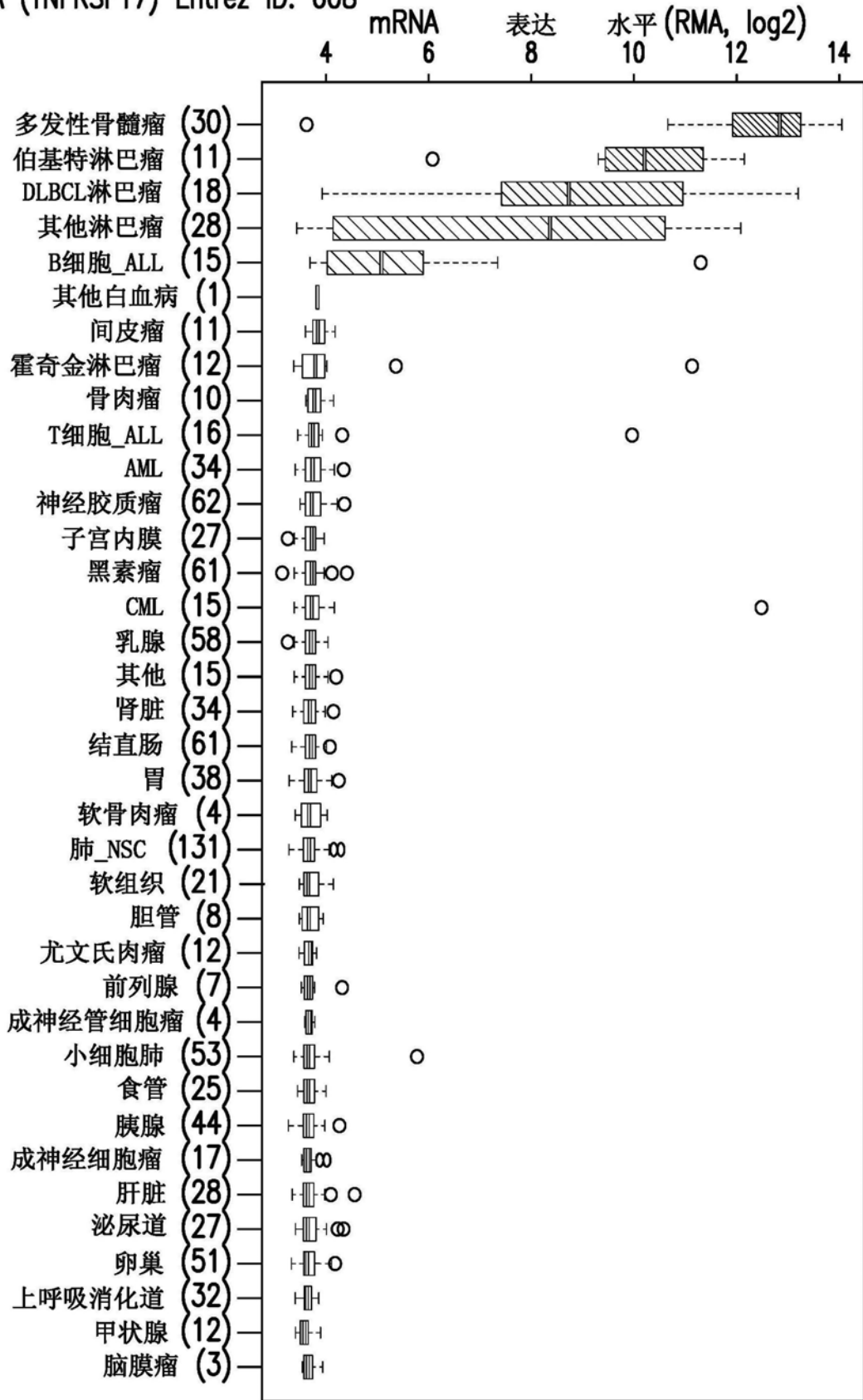


图2A

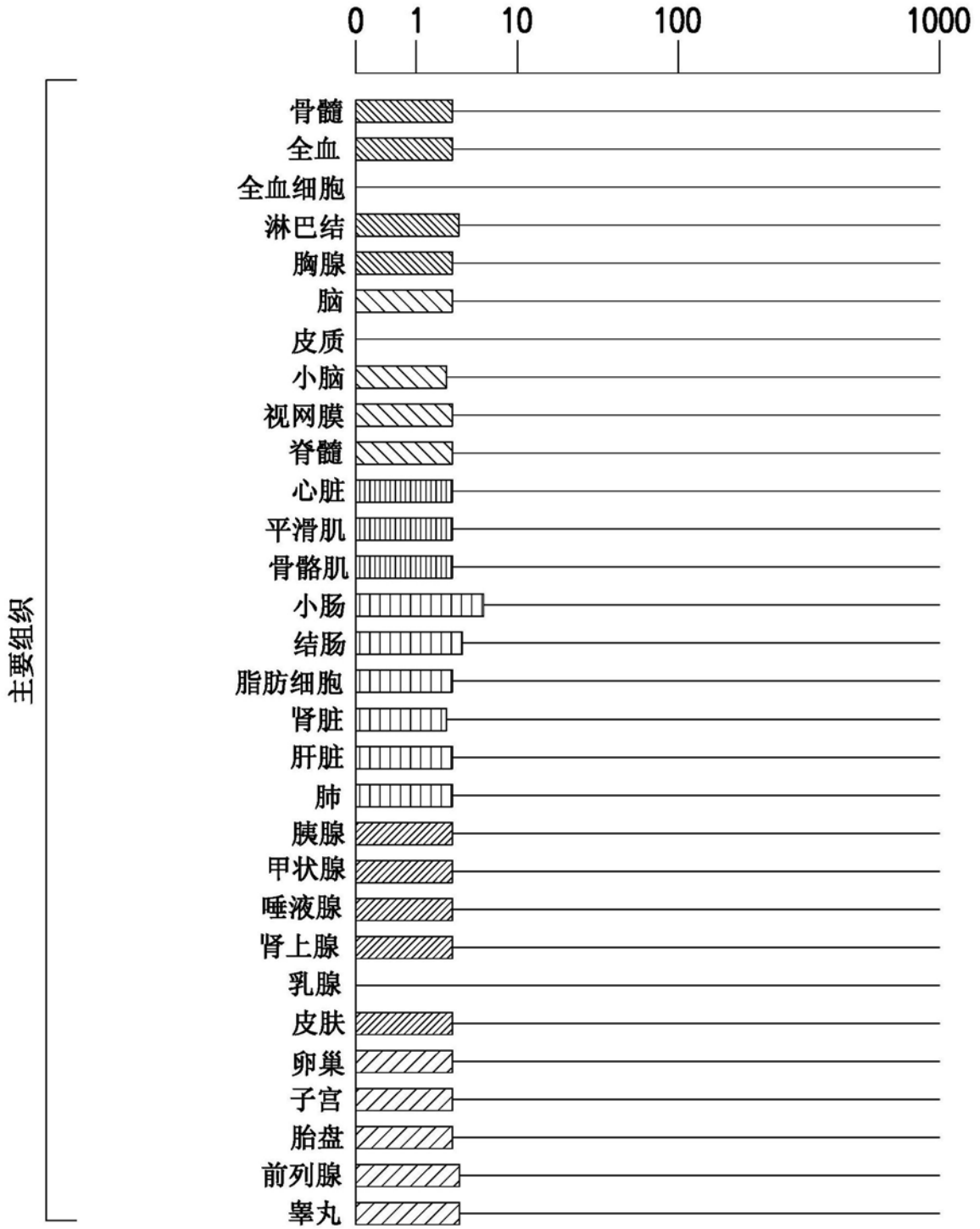


图2B

(续图1D)

解剖隔室

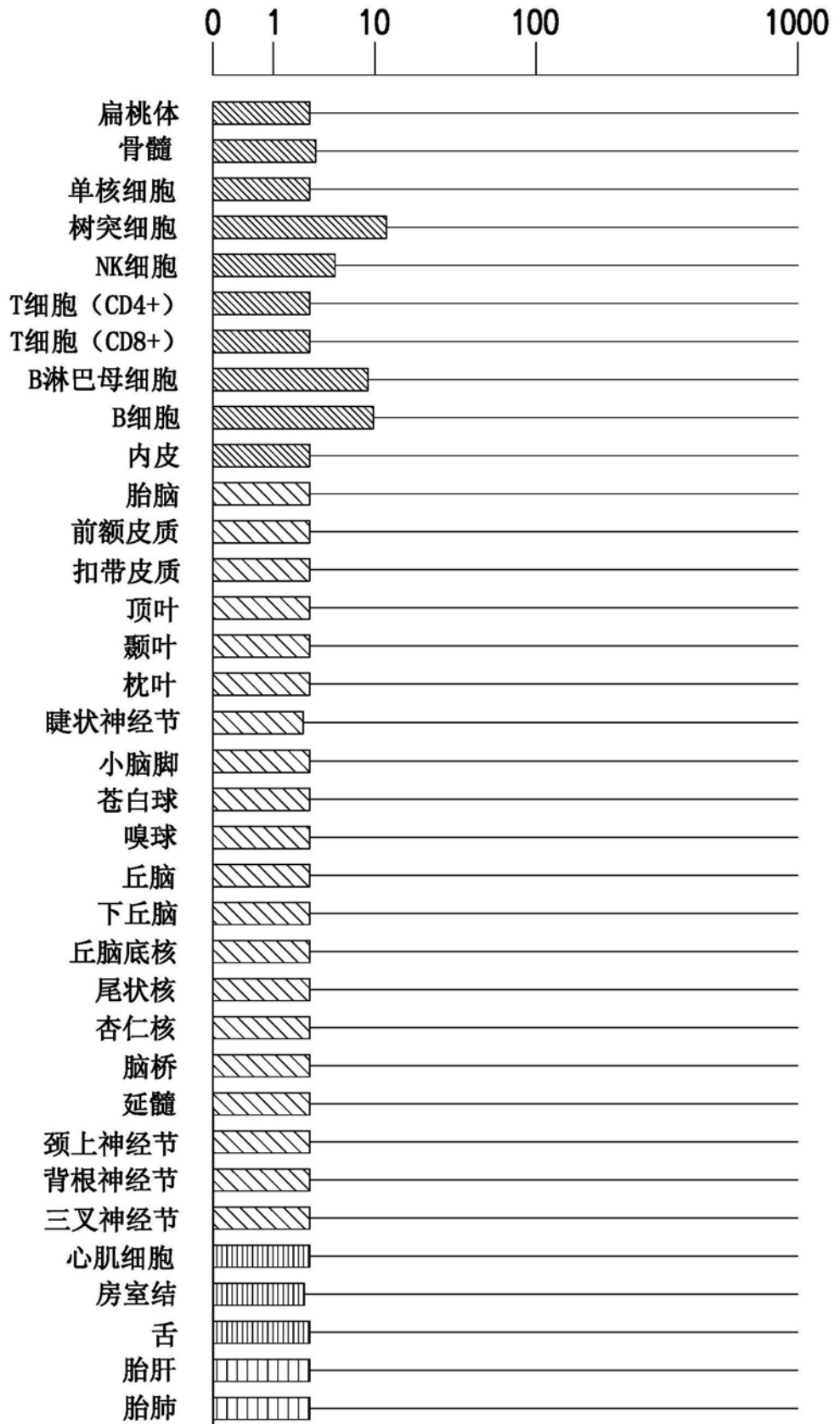


图2C

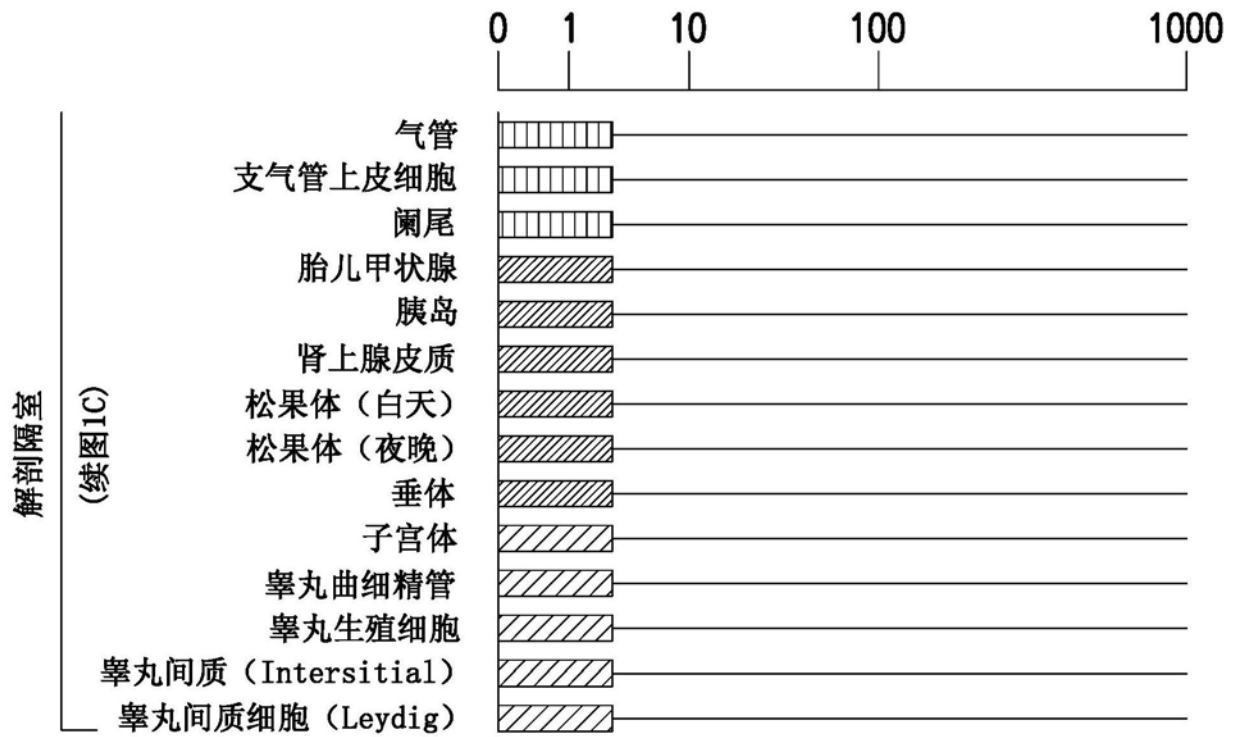


图2D

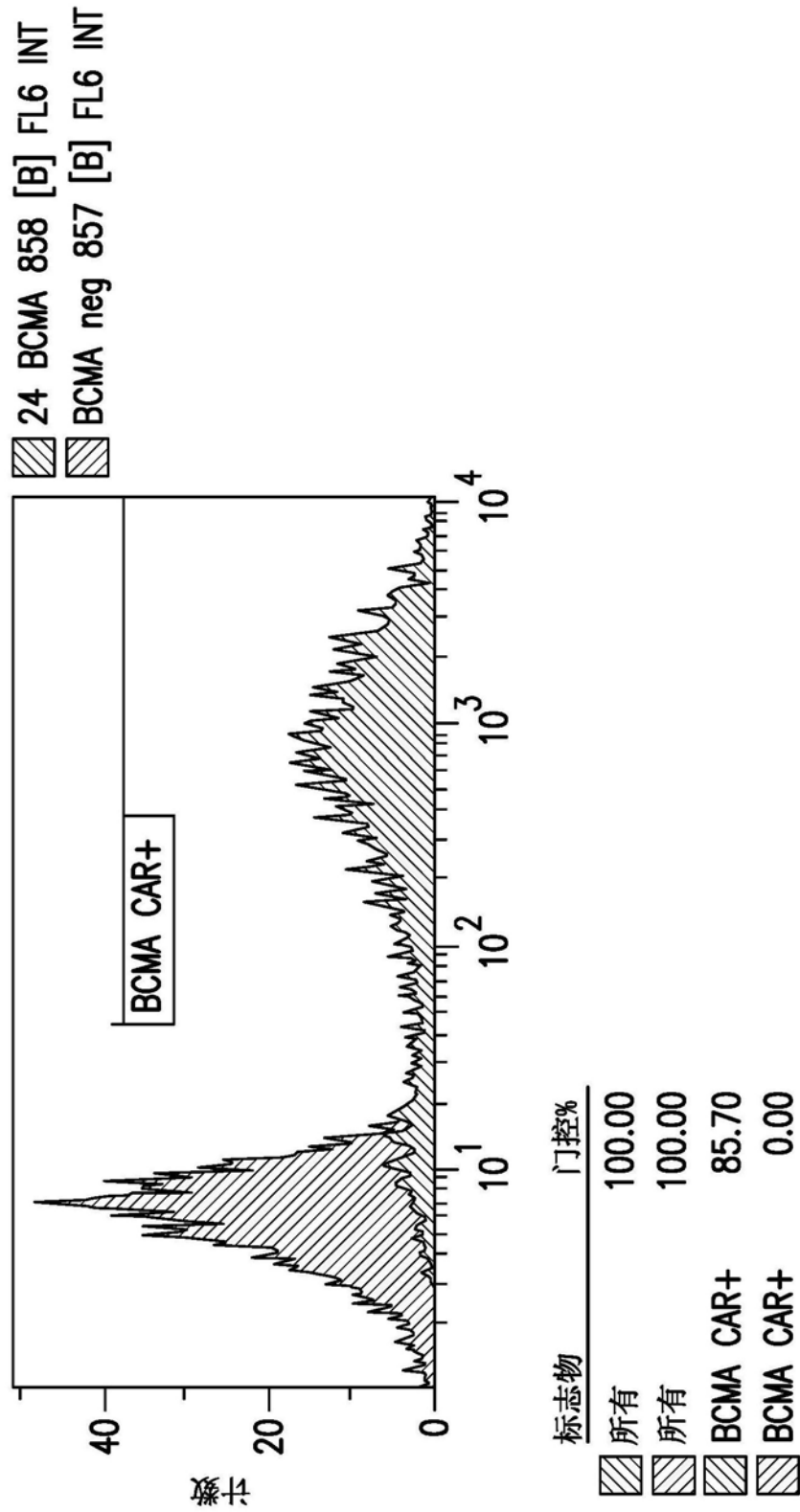


图3

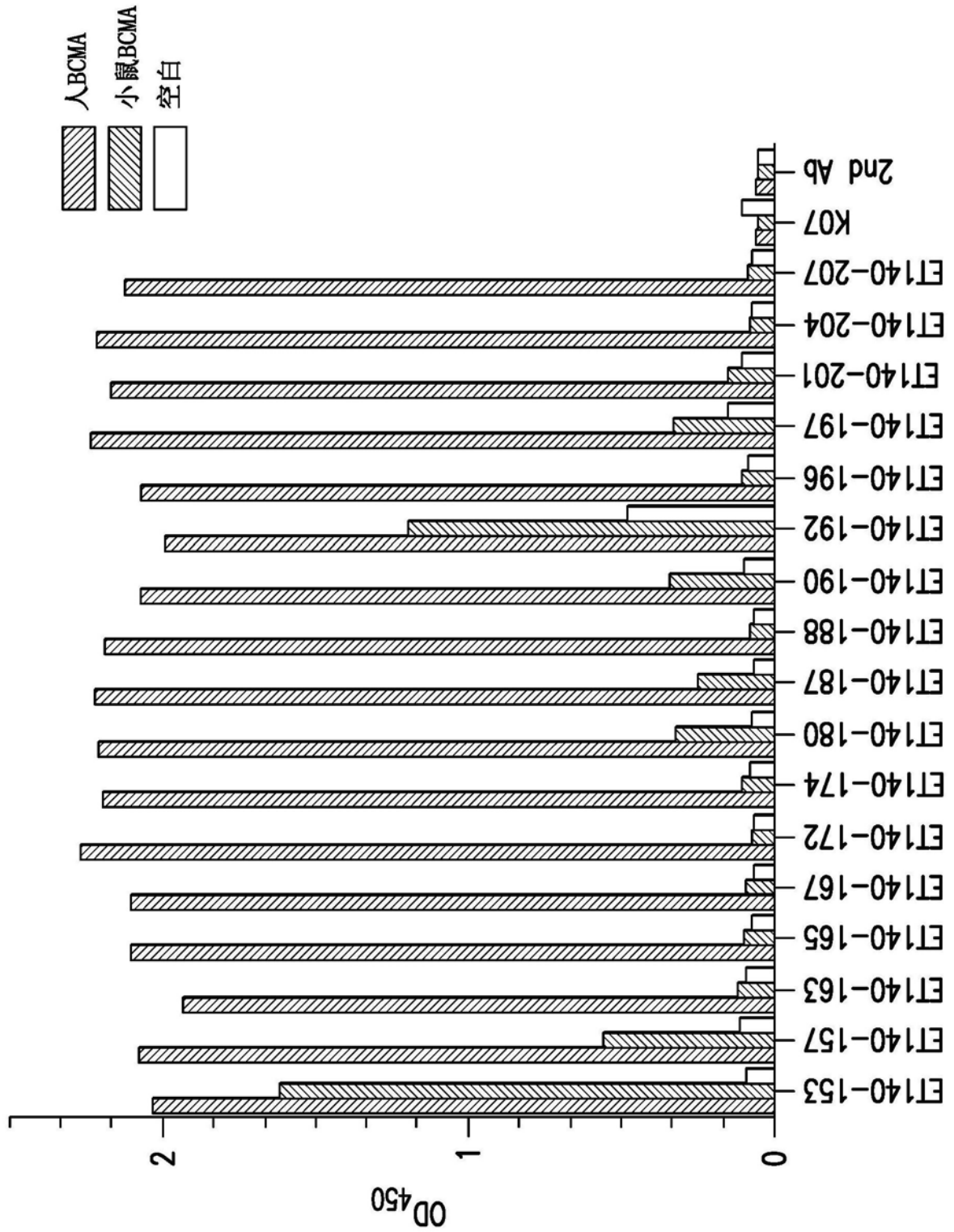


图4

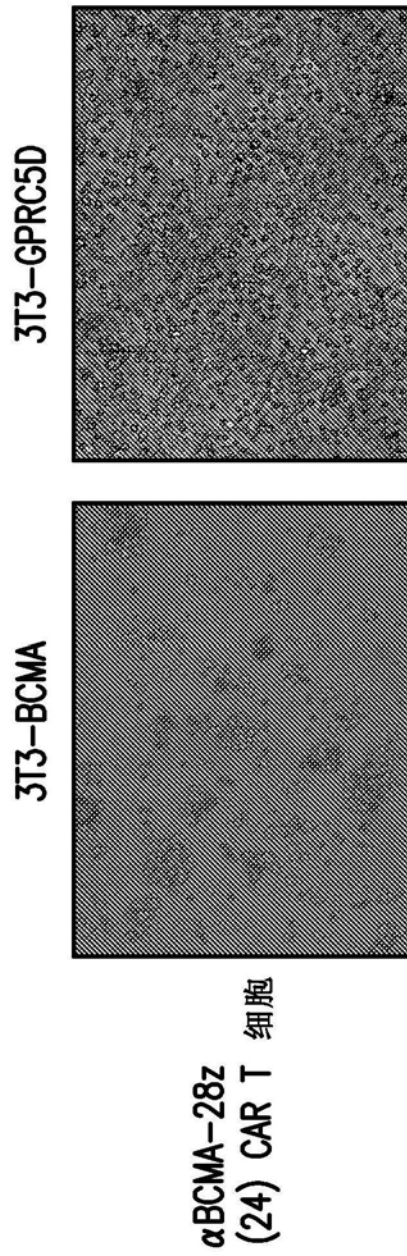


图5

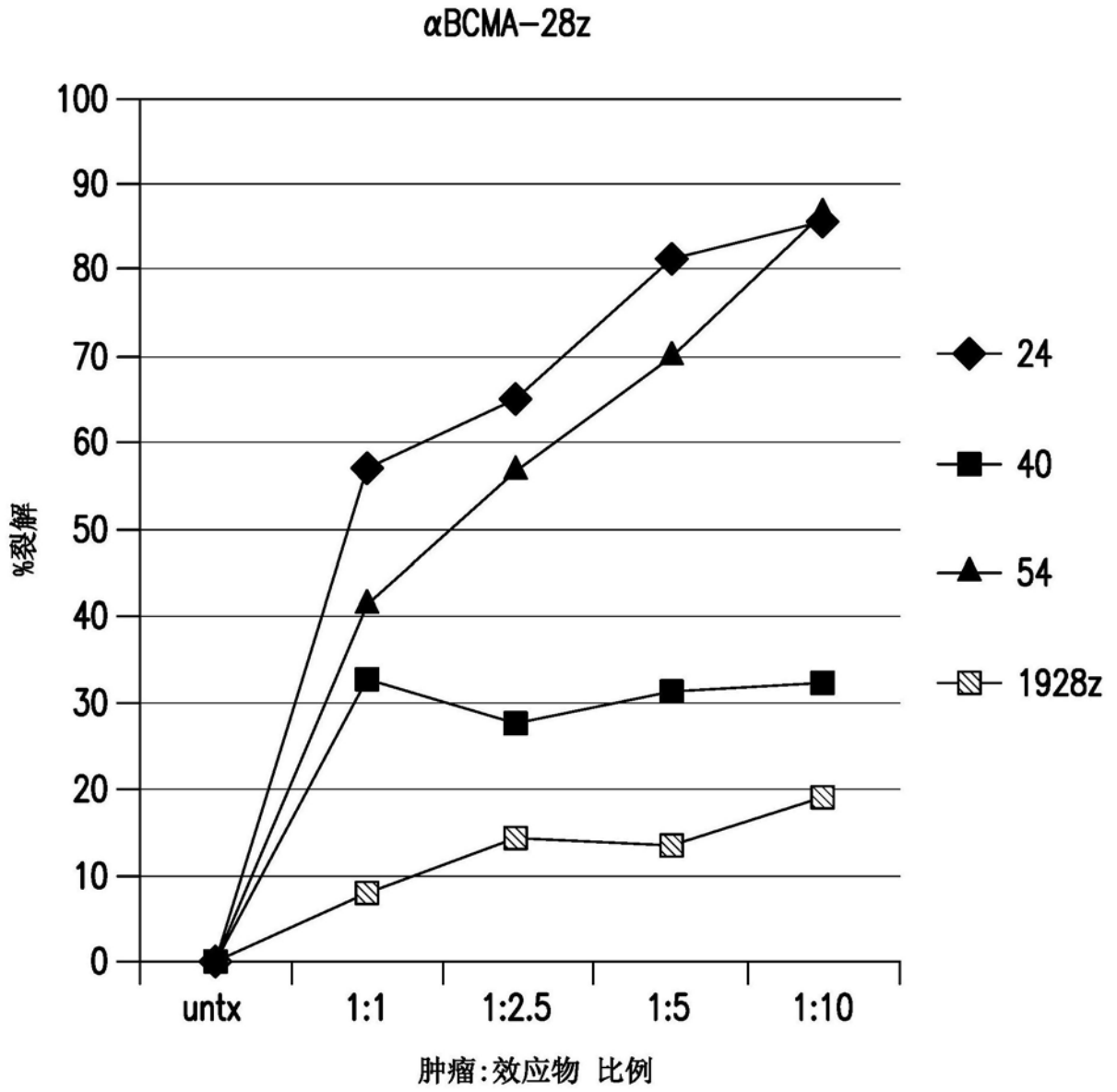


图6

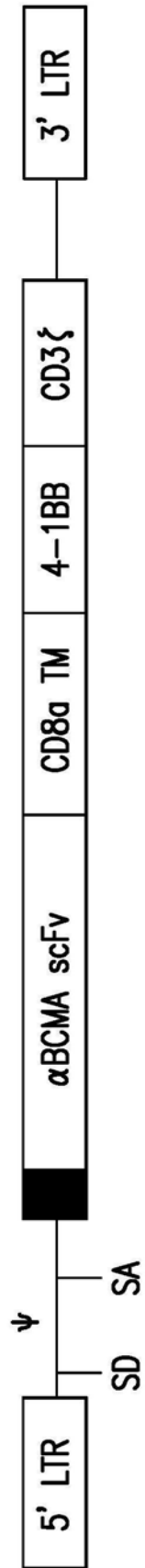


图7

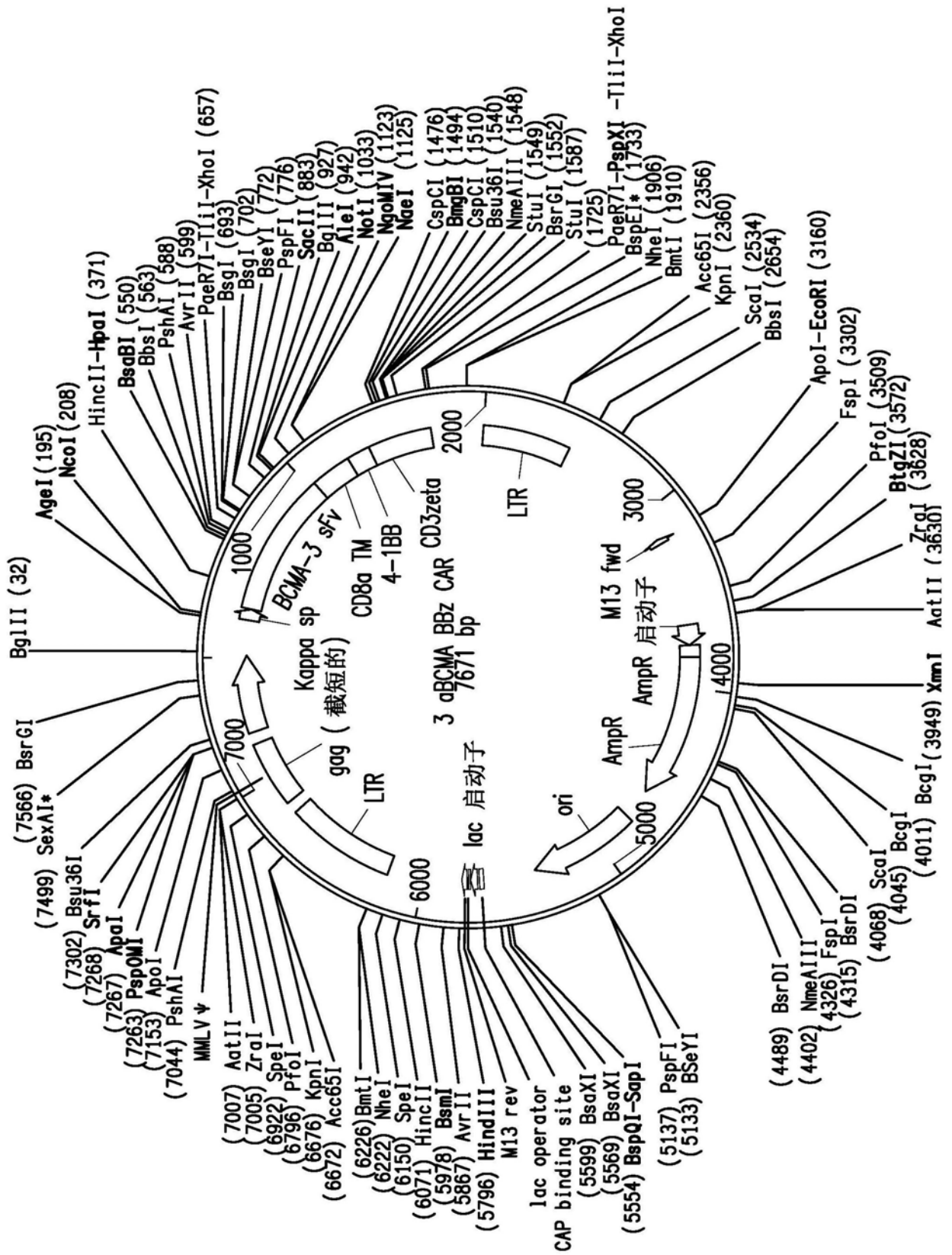


图8

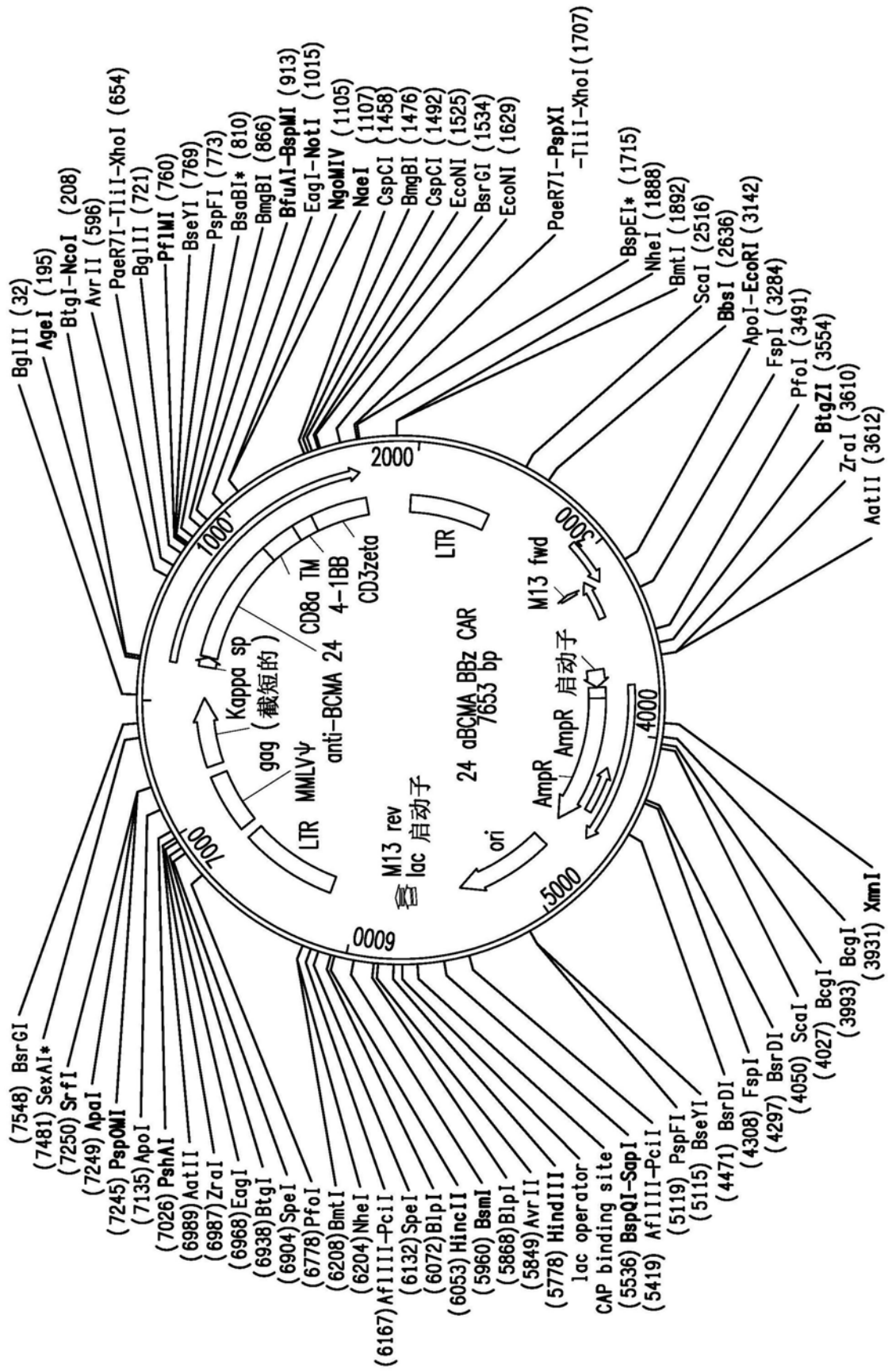


图9

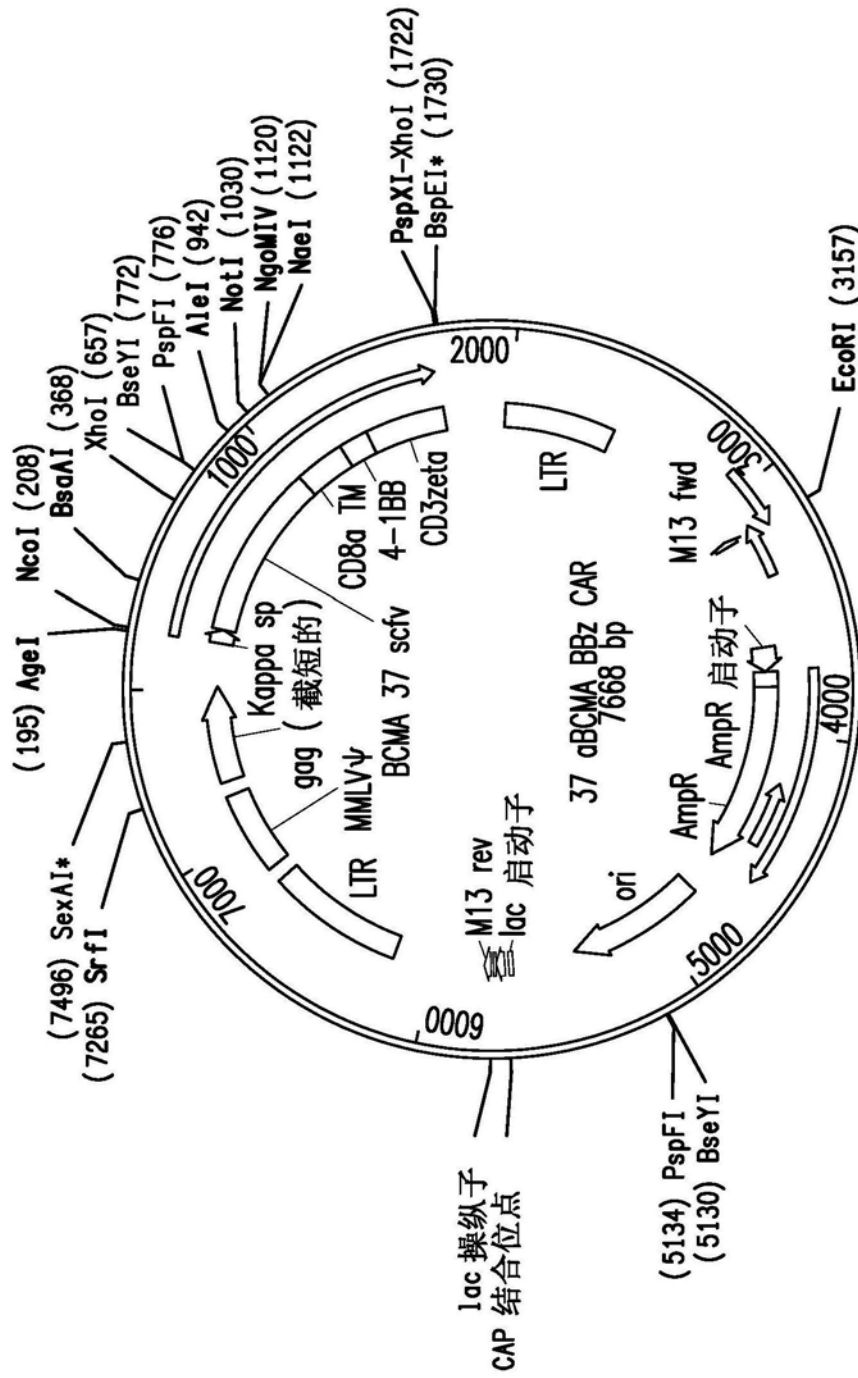


图10

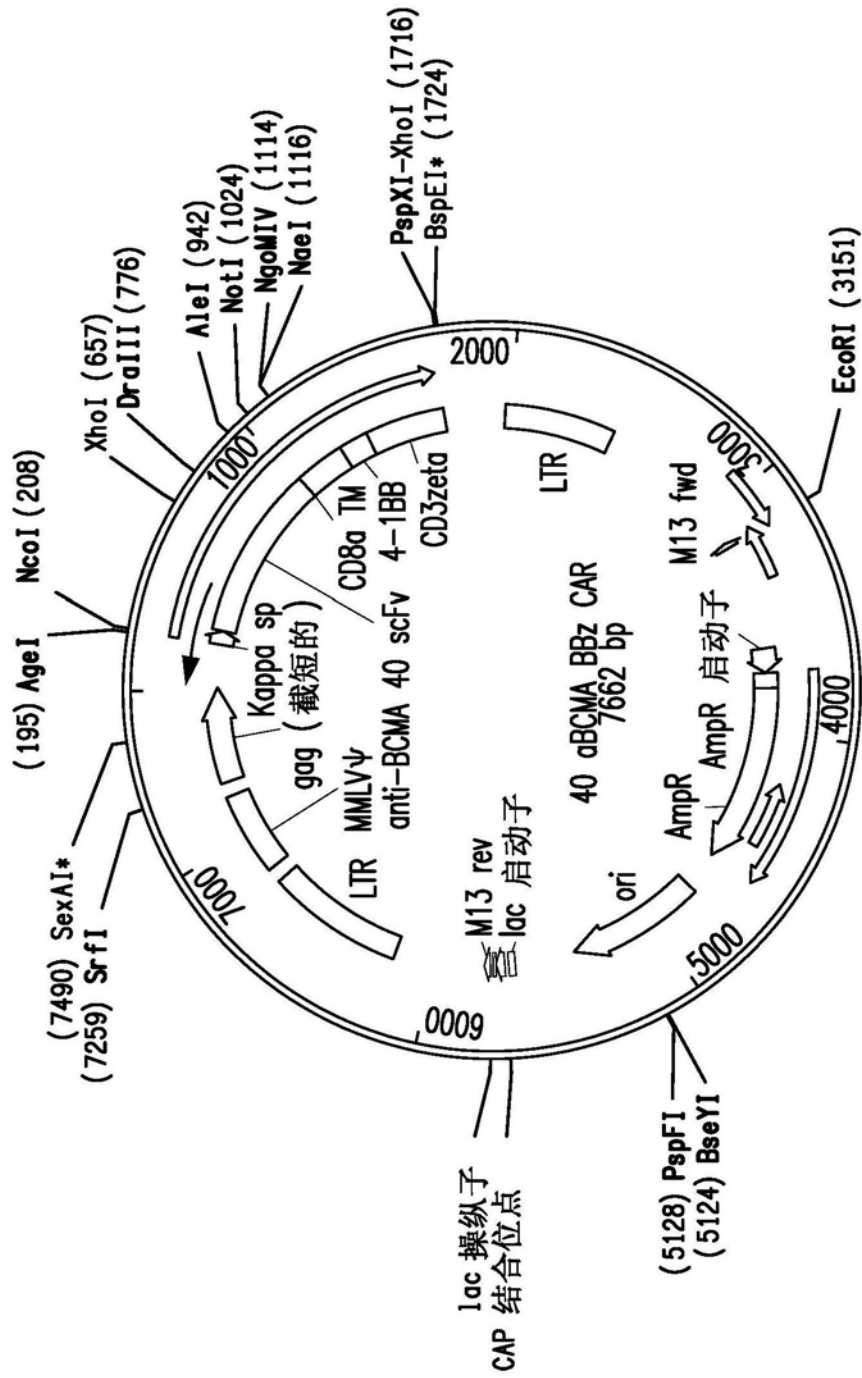


图11

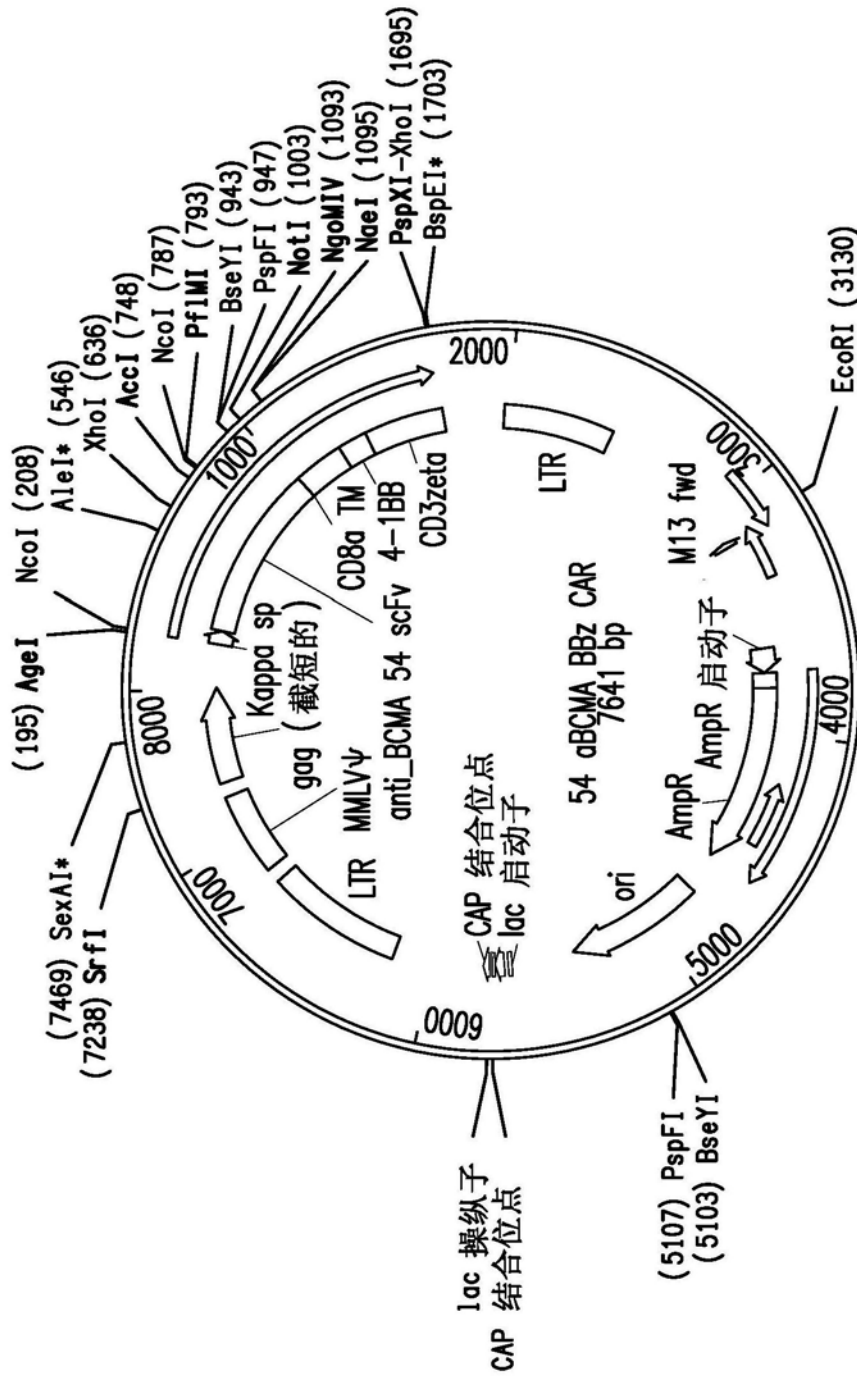


图12

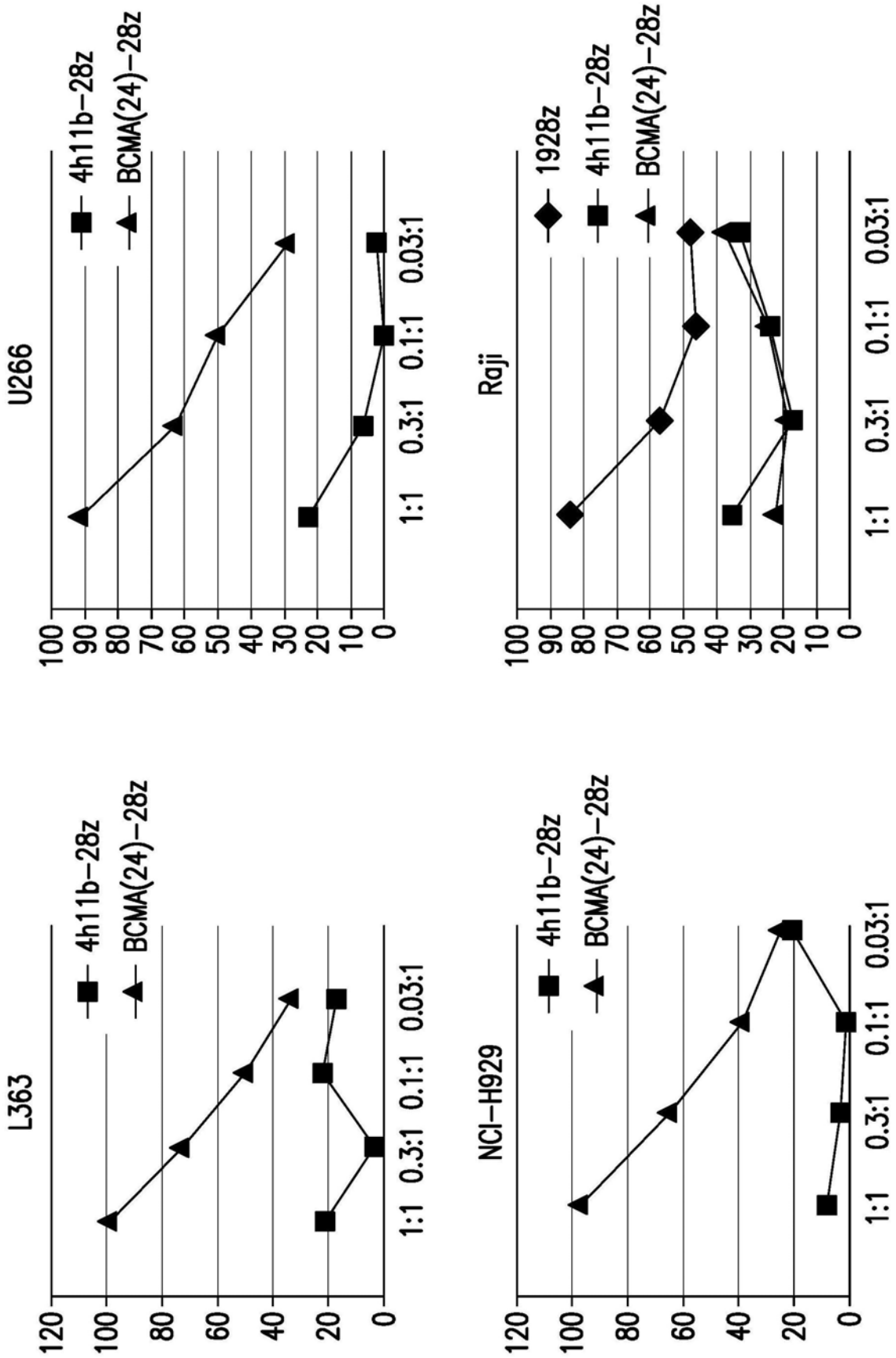


图13

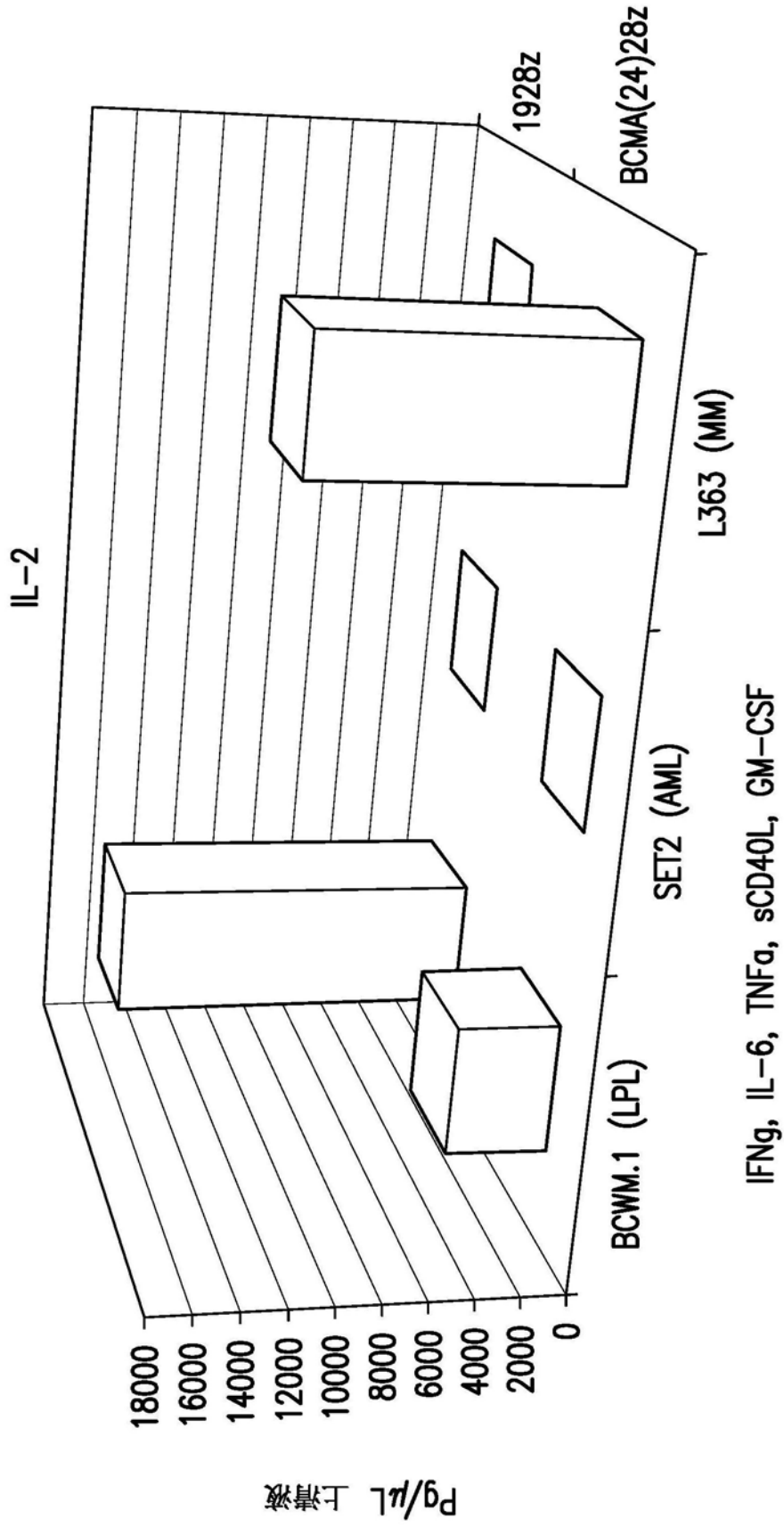


图14

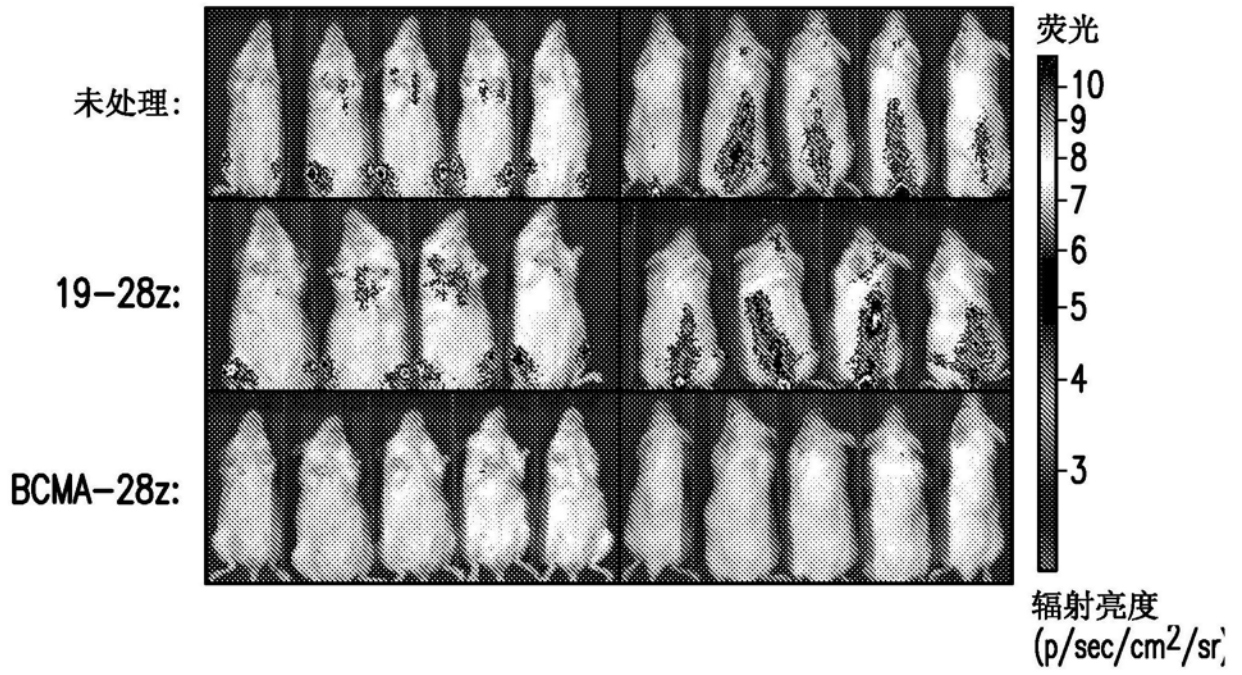


图15

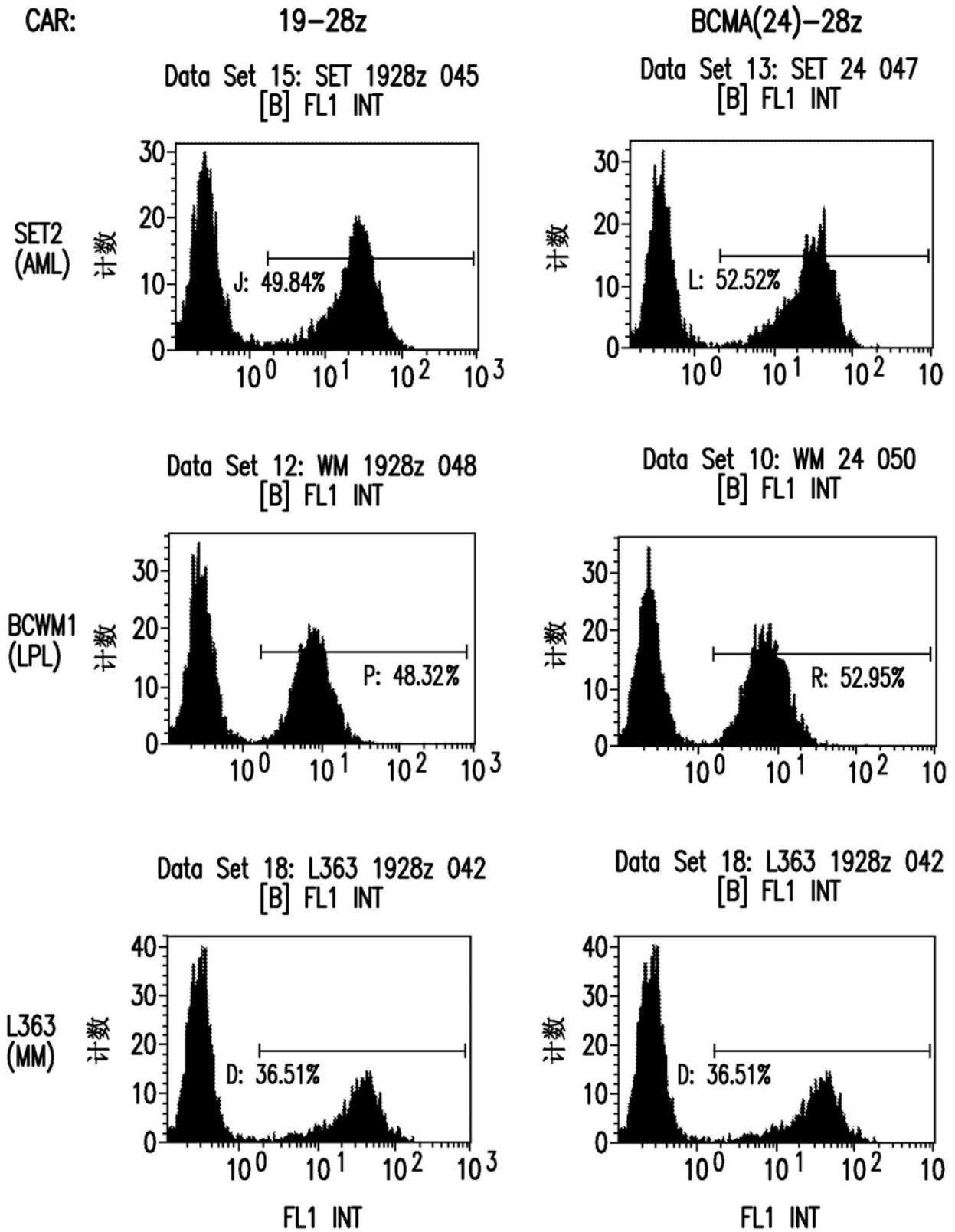


图16A

CAR:

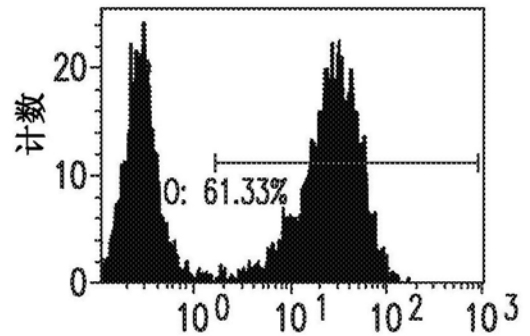
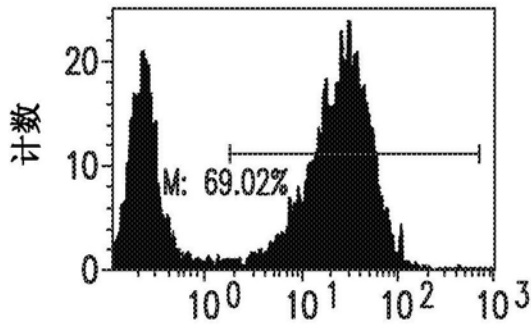
19-28z

BCMA(24)-28z

Data Set 6: SET 1928z099
[B] FL1 INT

Data Set 4: SET 24 101
[B] FL1 INT

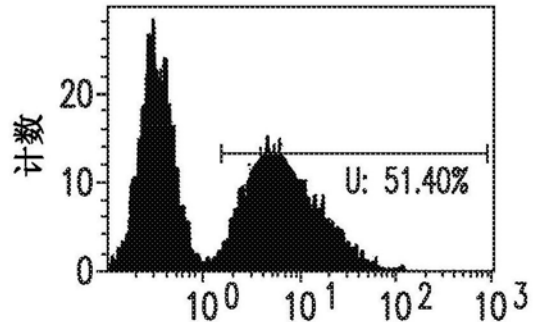
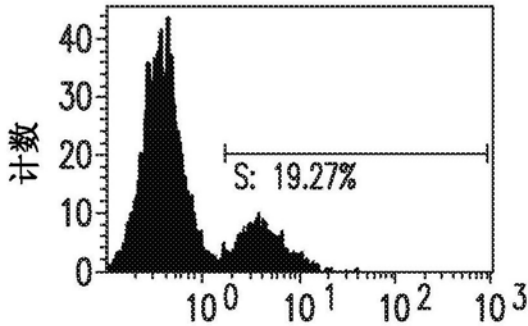
SET2
(AML)



Data Set 3: WM 1928z 102
[B] FL1 INT

Data Set 1: WM 24 104
[B] FL1 INT

BCWM1
(LPL)



Data Set 9: SET 1928z 096
[B] FL1 INT

Data Set 7: L363 24 098
[B] FL1 INT

L363
(MM)

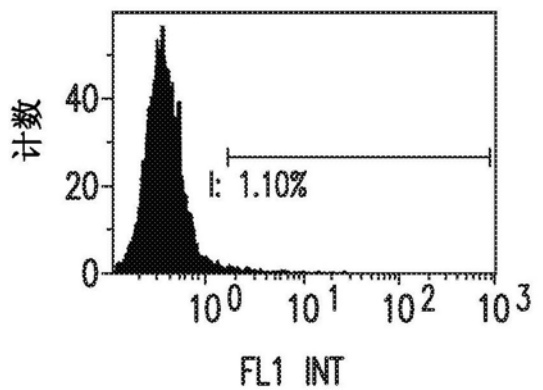
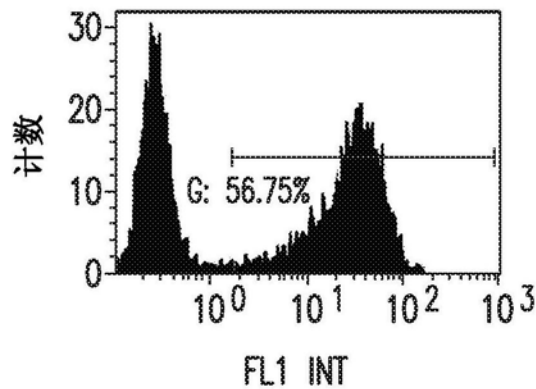
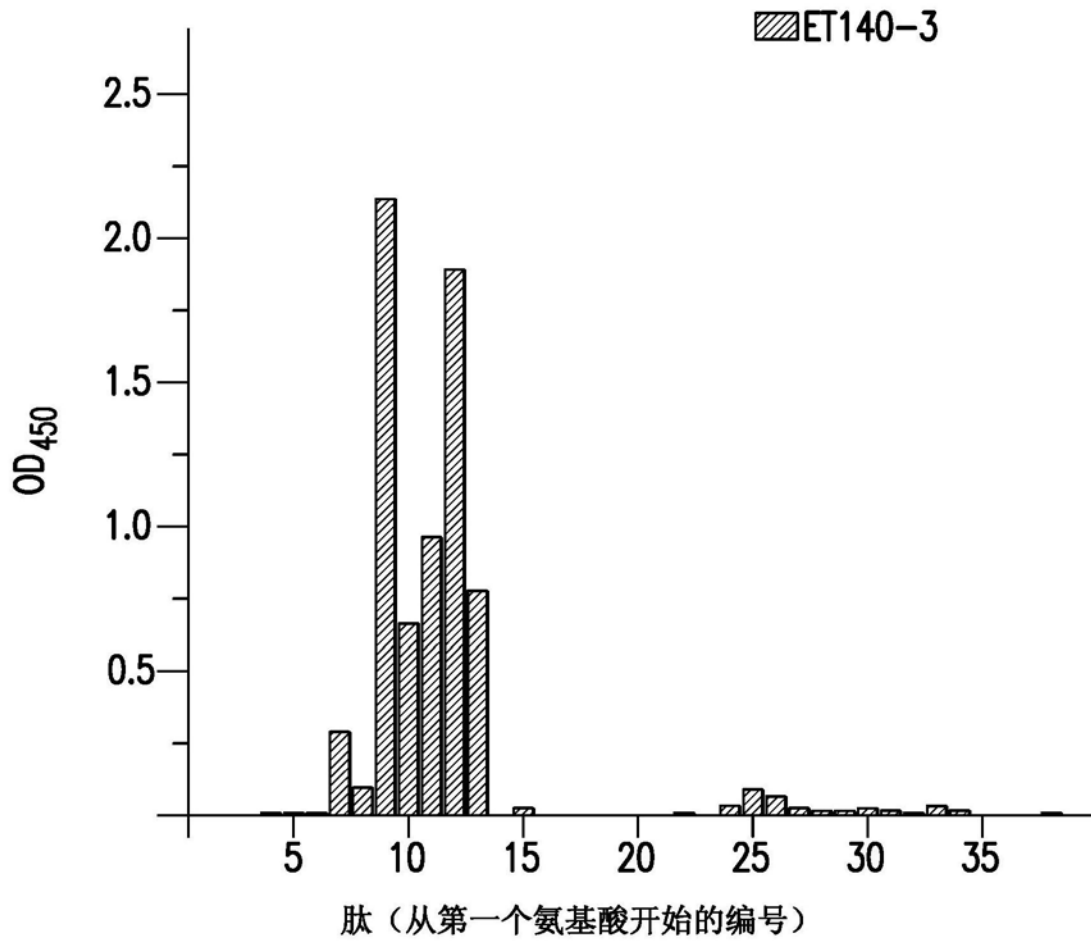


图16B



表位: 氨基酸 #7-27

1 11 21 31 41 51
 LQMAQQ CSQN EYFDSLLHAC IPCQLRCSSN TPPLTCQRYC NASVTNSVKG TNA

图17

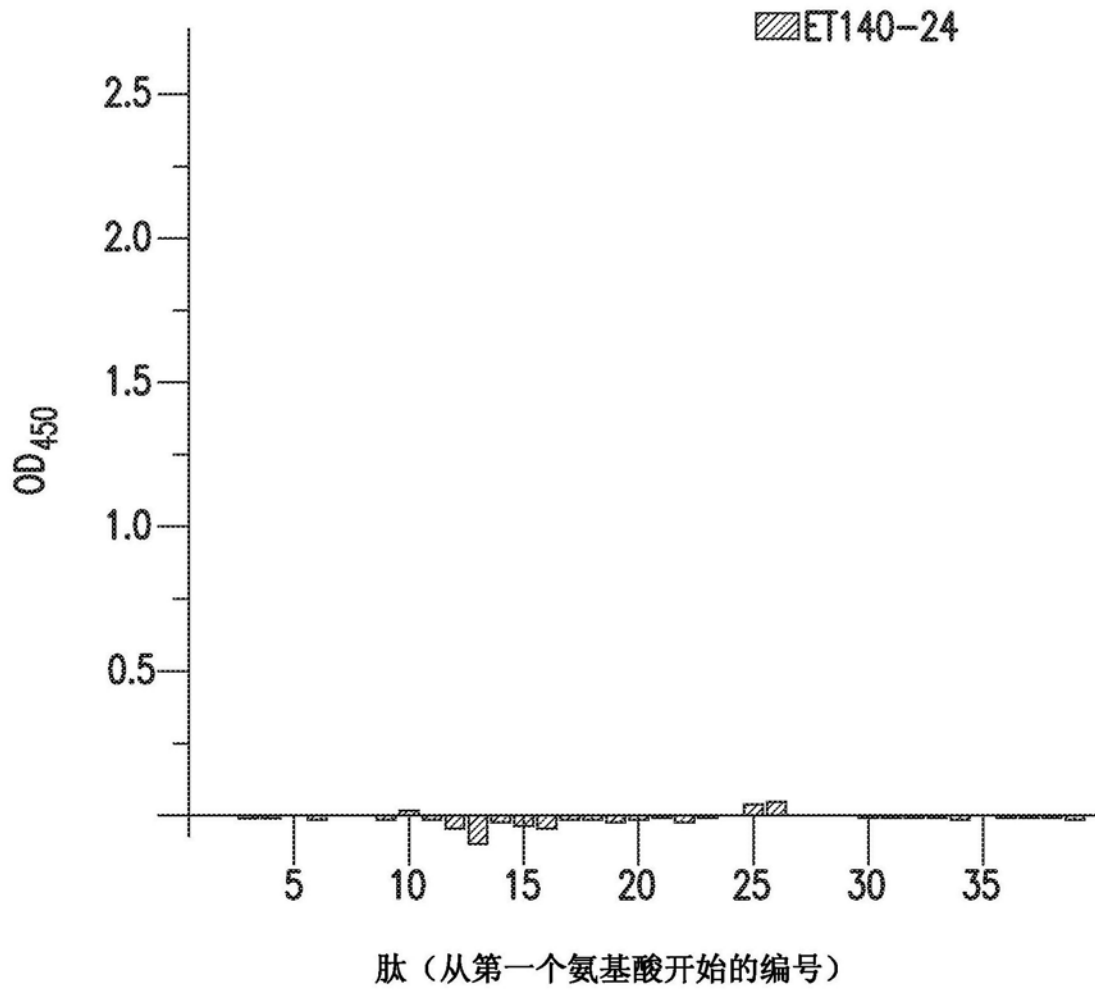


图18

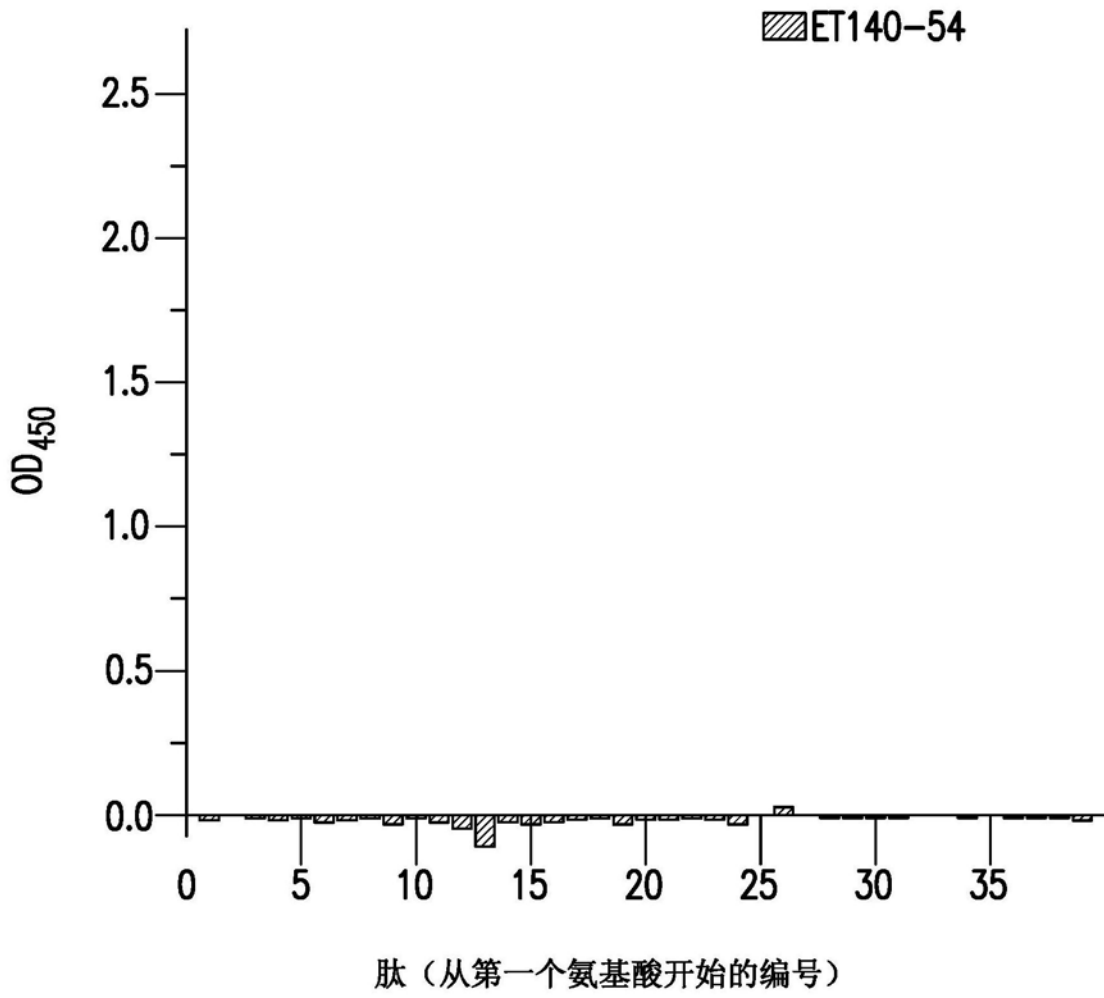


图19

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ET140-3 mlgG	0.084	0.076	0.086	0.094	0.08	0.127	0.381	0.178	2.249	0.758	1.067	2.08
ET140-24 mlgG	0.084	0.079	0.08	0.081	0.073	0.105	0.087	0.083	0.104	0.115	0.094	0.137
ET140-54 mlgG	0.069	0.076	0.083	0.073	0.069	0.095	0.075	0.073	0.087	0.087	0.085	0.139
901mlgG	0.084	0.075	0.089	0.088	0.073	0.118	0.087	0.078	0.116	0.094	0.108	0.186
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
ET140-3 mlgG	1.027	0.124	0.328	0.266	0.155	0.097	0.098	0.087	0.089	0.131	0.113	0.382
ET140-24 mlgG	0.143	0.105	0.268	0.231	0.15	0.099	0.104	0.083	0.086	0.098	0.109	0.357
ET140-54 mlgG	0.138	0.104	0.276	0.263	0.146	0.105	0.099	0.081	0.077	0.111	0.101	0.325
901mlgG	0.252	0.126	0.305	0.282	0.162	0.112	0.126	0.094	0.089	0.12	0.114	0.354

	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
ET140-3 mlgG	0.583	0.225	0.12	0.109	0.109	0.111	0.107	0.099	0.116	0.099	0.072	0.089
ET140-24 mlgG	0.537	0.212	0.1	0.101	0.09	0.083	0.085	0.092	0.083	0.069	0.076	0.084
ET140-54 mlgG	0.494	0.2	0.103	0.093	0.083	0.08	0.08	0.092	0.084	0.07	0.071	0.085
901mlgG	0.492	0.162	0.098	0.096	0.09	0.086	0.087	0.094	0.086	0.079	0.072	0.088
	37	38	39									
ET140-3 mlgG	0.085	0.08	0.072	0.074	0.07	0.066	0.068	0.072	0.074	0.065	0.07	0.069
ET140-24 mlgG	0.086	0.071	0.071	0.079	0.092	0.084	0.077	0.077	0.078	0.068	0.064	0.069
ET140-54 mlgG	0.083	0.069	0.074	0.078	0.065	0.065	0.07	0.069	0.066	0.067	0.069	0.061
901 mlgG	0.09	0.075	0.085	0.083	0.084	0.078	0.071	0.075	0.068	0.066	0.064	0.066

图20

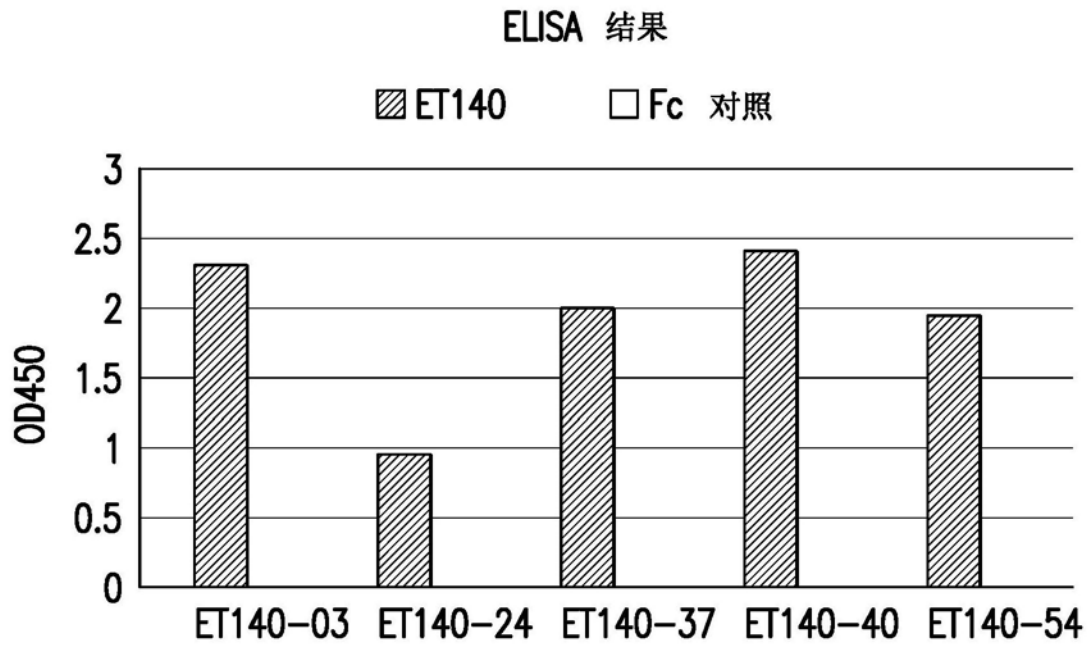
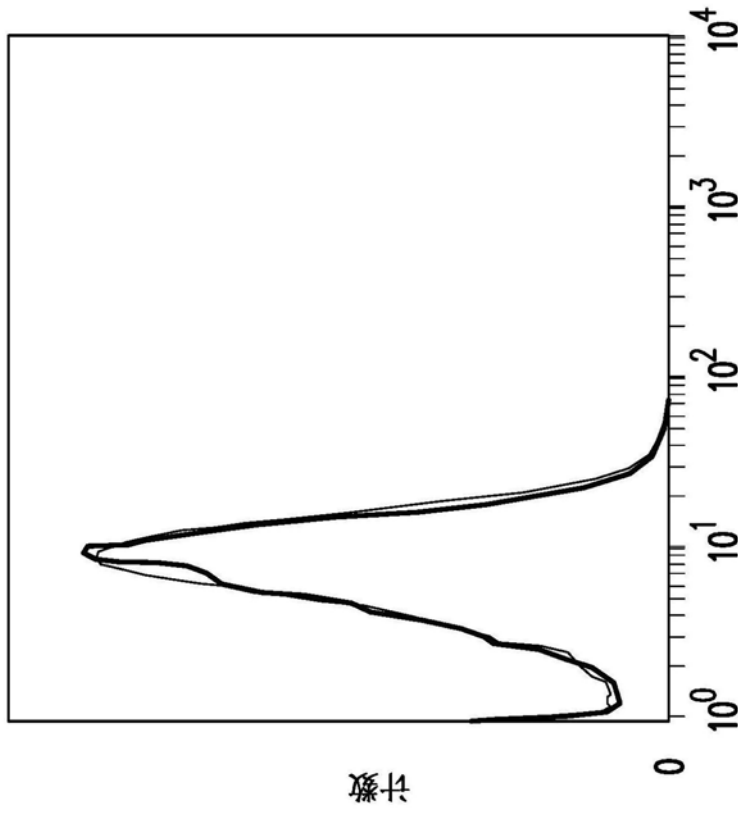


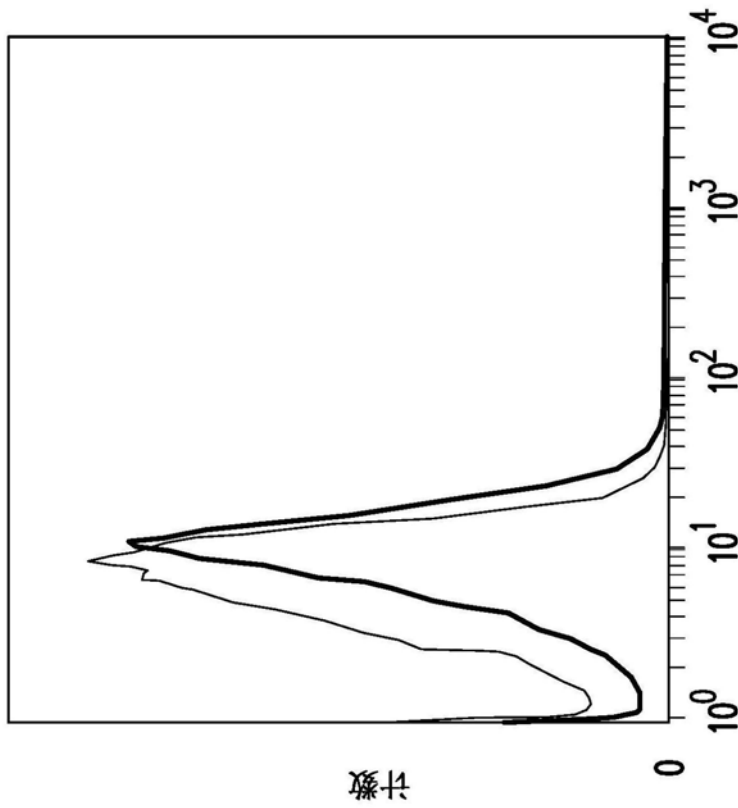
图21

第二抗体



样品名	几何平均
ET 140 3T3 2nd-Ab.028	7.54
3T3 2nd-Ab.039	7.85

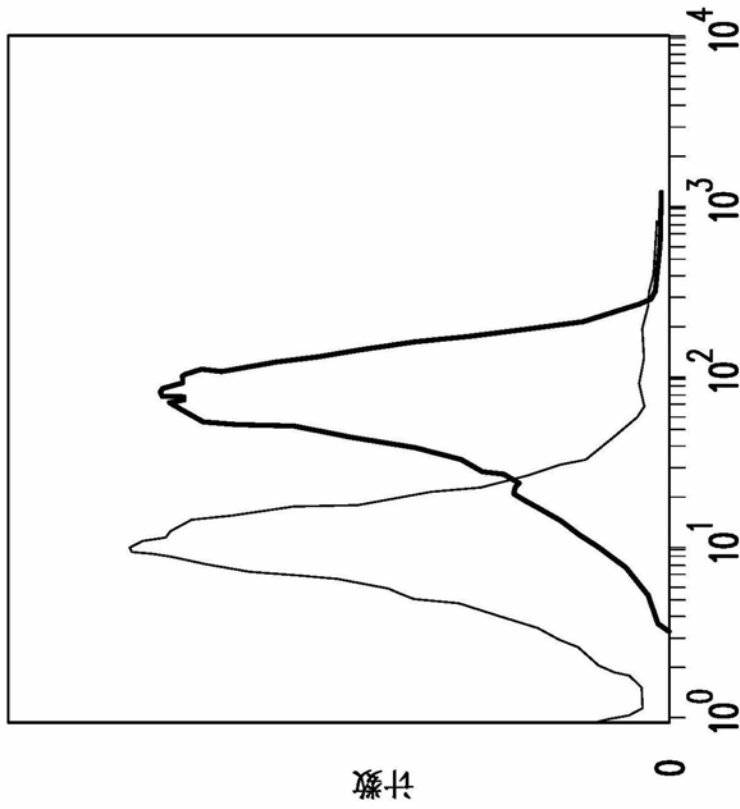
仅细胞



样品名	几何平均
ET 140 3T3 cell only.027	8.88
3T3 cell only.038	6.01

图22A

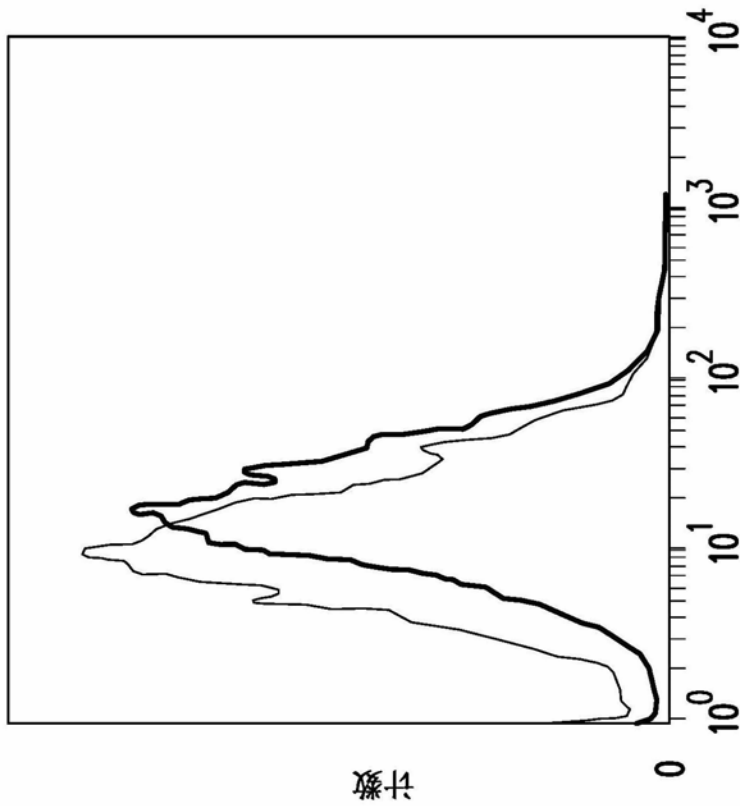
ET140-03



FL4-H

样品名	几何平均
ET 140 3T3 #3.032	72.7
3T3 #3.043	12.8

阴性对照



FL4-H

样品名	几何平均
ET 140 3T3 K07 control.029	22.4
3T3 K07 control.040	13.8

图22B

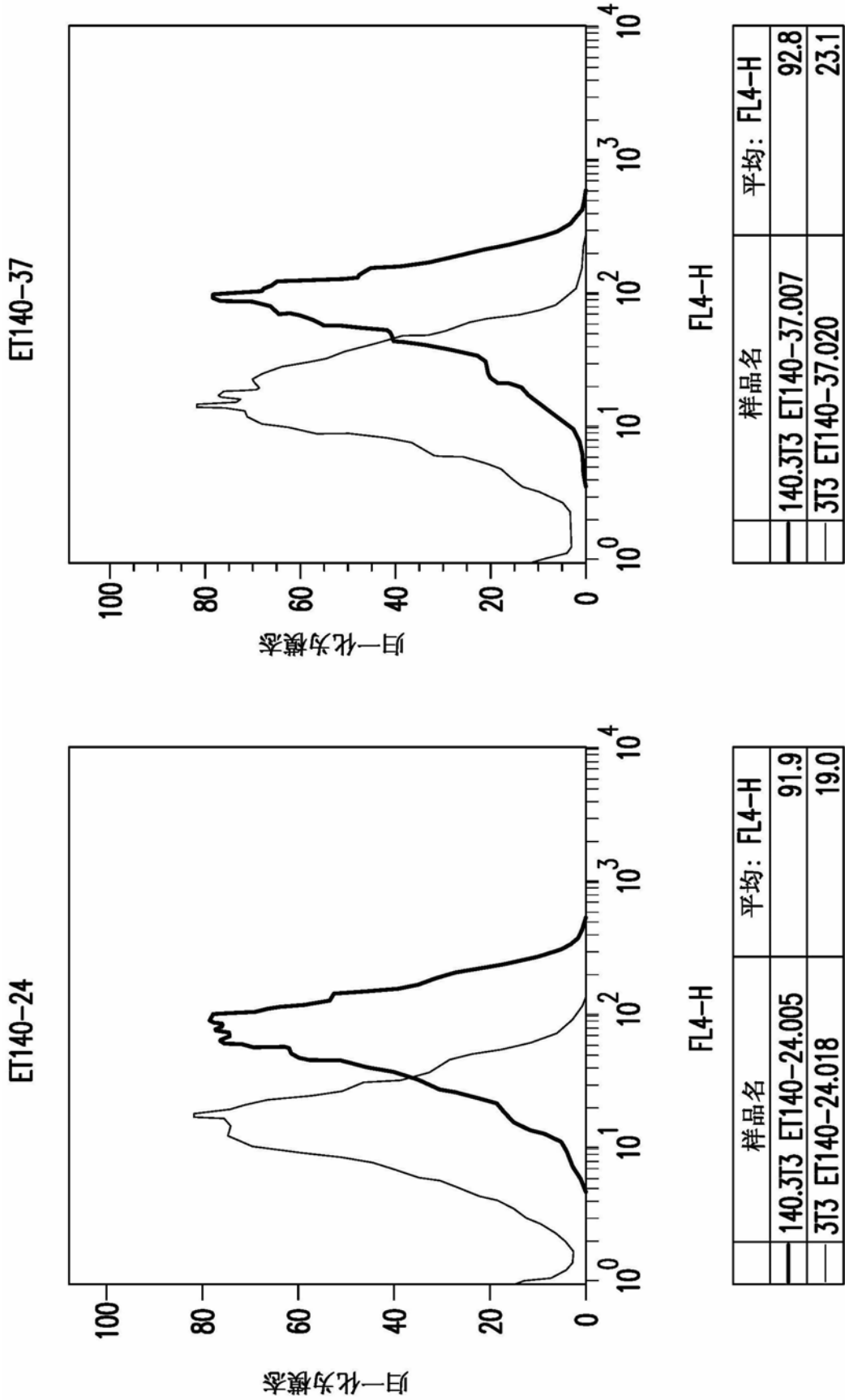


图22C

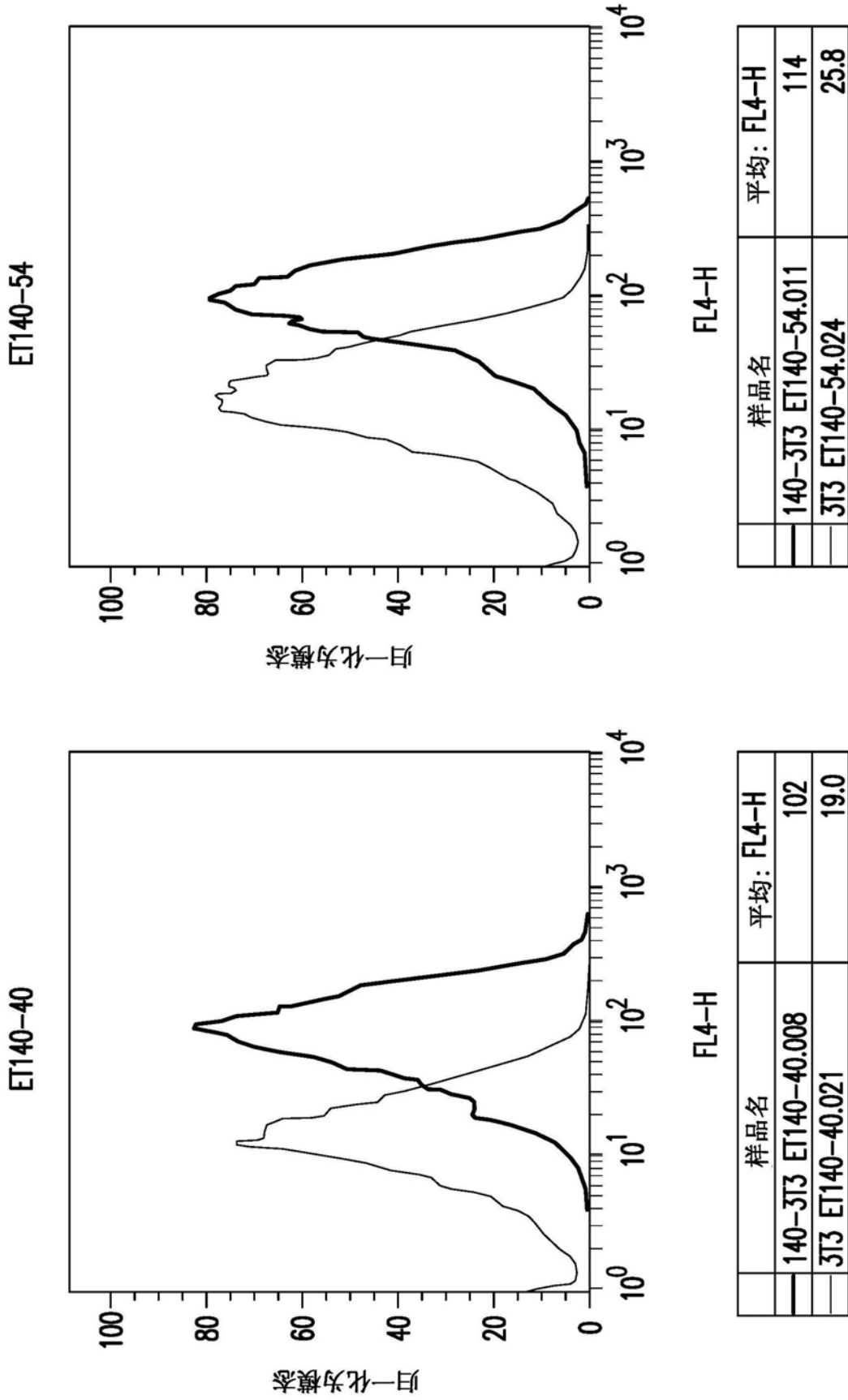


图22D