(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117580861 A
(43)申请公布日 2024.02.20

(21)申请号 202280040129.8
(22)申请日 2022.06.06
(30)优先权数据
2107994.2 2021.06.04 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.12.04
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2022/051413 2022.06.06
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/254227 EN 2022.12.08
(71)申请人 凯玛布有限公司
地址 英国剑桥郡
(72)发明人 A·牛顿 C·C·帕卢
S·夸拉蒂诺 R·C·A·塞恩森
C·迪安东尼奥 M·S·维克
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)

权利要求书7页 说明书154页
序列表296页 附图15页

(54)发明名称

用抗ICOS抗体治疗PD-L1阴性或低表达癌症

(57)摘要

本发明涉及用于治疗癌症、特别是难以治疗的癌症的组合物和方法。更具体地,本发明涉及使用诸如抗ICOS抗体的ICOS调节剂单独地或与诸如抗PD-L1抗体的其他药剂组合地治疗PD-L1阴性或PD-L1低表达癌症的组合物和方法。

CN 117580861 A

1.一种治疗患者的癌症的方法,其中所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤,所述方法包括向所述患者施用ICOS调节剂。

2.一种治疗先前已经接受过对癌症的治疗的患者的所述癌症的方法,其中对所述癌症的所述先前治疗是施用PD-L1抑制剂,并且所述患者对所述先前治疗没有反应或对所述先前治疗停止反应,并且其中所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤,所述方法包括向所述患者施用ICOS调节剂。

3.根据任一项前述权利要求所述的方法,所述方法包括测定来自所述患者的肿瘤样品中的PD-L1表达水平,以及如果所述肿瘤是PD-L1阴性或PD-L1低表达肿瘤,则向所述患者施用ICOS调节剂。

4.根据任一项前述权利要求所述的方法,所述方法包括向所述患者施用ICOS调节剂和PD-L1抑制剂,任选地其中同时、分开或依序施用所述ICOS调节剂和PD-L1抑制剂。

5.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述ICOS调节剂是ICOS激动剂,任选地其中所述ICOS激动剂是激动性抗ICOS抗体,任选地其中所述抗ICOS抗体是特异性结合ICOS和PD-L1或特异性结合ICOS和PD-1的双特异性抗体,任选地其中所述双特异性抗体是ICOS激动剂和PD-L1拮抗剂或ICOS激动剂和PD-1拮抗剂。

6.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述PD-L1抑制剂是抗PD-L1结合分子,任选地其中所述PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体,任选地其中所述PD-L1抑制剂抑制PD-L1与PD-1的结合,任选地其中所述PD-L1抑制剂是拮抗性抗PD-L1抗体或拮抗性抗PD-1抗体。

7.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述肿瘤细胞呈PD-L1阴性或展现出低PD-L1表达。

8.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述肿瘤包含免疫细胞,并且所述免疫细胞呈PD-L1阴性或展现出低PD-L1表达,任选地其中所述肿瘤细胞呈PD-L1阴性或展现出低PD-L1表达,并且所述免疫细胞呈PD-L1阴性或展现出低PD-L1表达。

9.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述癌症与感染原相关,任选地其中所述癌症是病毒诱发的癌症,任选地其中与所述病毒诱发的癌症相关的所述病毒选自HPV(宫颈癌、口咽癌)、HBV、HCV和EBV(伯基特淋巴瘤、胃癌、霍奇金淋巴瘤、其他EBV阳性B细胞淋巴瘤、鼻咽癌和移植后淋巴组织增生性疾病)。

10.根据权利要求9所述的方法,其中所述癌症选自头颈部鳞状细胞癌、宫颈癌、肛门生殖器癌和口咽癌。

11.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述肿瘤呈HPV(人乳头瘤病毒)阳性。

12.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述患者已经接受HPV感染测试和/或其中所述患者患有HPV感染或曾患有HPV感染。

13.根据任一项前述权利要求所述的方法,所述方法包括确定所述患者的HPV状态和/或确定所述肿瘤的HPV状态的步骤。

14.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述患者先前已经

a.被施用激酶抑制剂;

b.接受对所述癌症的手术治疗(例如,完全或部分肿瘤切除)和/或放疗和/或化疗,任选地其中所述化疗包括多西他赛、氟尿嘧啶、顺铂、紫杉醇和/或纳米颗粒白蛋白结合型紫

杉醇;和/或

c.接受过对所述癌症的治疗,任选地其中对所述癌症的所述先前治疗是施用PD-L1抑制剂(例如,抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体),任选地其中对所述癌症的所述先前治疗是PD-L1抑制剂单一疗法或施用PD-L1抑制剂作为唯一免疫治疗剂。

15.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述癌症对或已经被表征为对以下治疗是难治的:

a.PD-L1抑制剂治疗(例如,对抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体单一疗法是难治的);

b.PD-L1抑制剂单一疗法治疗;

c.用PD-L1抑制剂作为唯一免疫治疗剂的治疗;和/或

d.用纳武单抗的治疗。

16.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述肿瘤是CD8+肿瘤和/或ICOS+肿瘤。

17.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述患者在用另一种治疗剂治疗后具有增加水平的$ICOS^+$免疫细胞(如$ICOS^+$调节性T细胞),任选地其中所述方法包括向所述患者施用治疗剂,确定所述患者在用所述药剂治疗后具有增加水平的$ICOS^+$免疫细胞(如$ICOS^+$调节性T细胞),以及向所述患者施用ICOS调节剂(例如,抗ICOS抗体,如激动性抗ICOS抗体)以降低$ICOS^+$调节性T细胞的水平,任选地其中所述治疗剂是IL-2或免疫调节抗体(例如,抗PDL-1、抗PD-1或抗CTLA-4)。

18.根据任一项前述权利要求所述的方法,所述方法包括施用单剂量的所述ICOS调节剂,任选地随后施用多剂量的所述PD-L1抑制剂。

19.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中治疗

a.使得减小所述肿瘤的大小;

b.抑制肿瘤生长;

c.使得疾病稳定;

d.延长所述患者的存活期和/或延迟疾病进展;

e.耗尽肿瘤微环境中的ICOS+免疫细胞(如$ICOS^+$调节性T细胞);和/或

f.增加肿瘤微环境中的CD8+与ICOS+免疫细胞比率(例如,CD8+与ICOS+调节性T细胞比率)。

20.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述ICOS调节剂是抗ICOS抗体,任选地其中所述抗ICOS抗体是以下抗体中的任一种,能够包含以下抗体中任一种的VH和VL结构域,或者能够包含以下抗体中任一种的HCDR和/或LCDR:

a.KY1044;

b.PCT/GB2017/052352、WO2018/029474或US9957323中描述的抗ICOS抗体,将其内容通过引用并入本文(例如,STIM001、STIM002、STIM002B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009);

c.PCT/GB2018/053701、WO 2019/122884中描述的抗ICOS抗体,将其内容通过引用并入本文(例如,STIM017、STIM020、STIM021、STIM022、STIM023、STIM039、STIM040、STIM041、STIM042、STIM043、STIM044、STIM050、STIM051、STIM052、STIM053、STIM054、STIM055、STIM056、STIM057、STIM058、STIM059、STIM060、STIM061、STIM062、STIM063、STIM064、STIM065或STIM066);

d.PCT/GB2018/053698、WO 2019/122882中描述的抗ICOS/PD-L1 mAb2双特异性抗体；

e.伏派利单抗；

f.WO 2016/154177或US2016/0304610中描述的抗ICOS抗体(例如,37A10S713、7F12、37A10、35A9、36E10、16G10、37A10S714、37A10S715、37A10S716、37A10S717、37A10S718、16G10S71、16G10S72、16G10S73、16G10S83、35A9S79、35A9S710或35A9S89)；

g.WO 2016/120789或US2016/0215059中描述的抗ICOS抗体(例如,422.2H2L5)；

h.如WO 2018/187613或US2018/0289790中描述的抗体C398.4或其人源化抗体,例如ICOS.33IgG1f S267E、ICOS.4、ICOS34 G1f、ICOS35 G1f、17C4、9D5、3E8、1D7a、1D7b或2644(关于序列,参见WO 2018187613,表35),例如NCT03251924中的抗体BMS-986226；

i.WO 2010/056804中描述的抗体JMAb 136、“136”或任何其他抗体；

j.WO 2012/131004、WO 2014/033327或US2015/0239978中描述的抗体314-8-由杂交瘤CNCM I-4180产生的抗体或任何其他抗ICOS抗体；

k.WO 2012/131004、US 9,376,493或US2016/0264666中描述的抗体Icos145-1-由杂交瘤CNCM I-4179产生的抗体或任何其他抗体；

l.WO 99/15553、US 7,259,247、US 7,132,099、US 7,125,551、US 7,306,800、US 7,722,872、WO 05/103086、US 8,318.905或US 8,916,155中描述的抗体MIC-944(来自杂交瘤DSMZ 2645)、9F3(来自杂交瘤DSMZ 2646)或任何其他抗ICOS抗体；

m.WO 98/3821、US 7,932,358B2、US2002/156242、US 7,030,225、US 7,045,615、US 7,279,560、US 7,226,909、US 7,196,175、US 7,932,358、US 8,389,690、WO 02/070010、US 7,438,905、US 7,438,905、WO 01/87981、US 6,803,039、US 7,166,283、US 7,988,965、WO 01/15732、US 7,465,445或US 7,998,478中描述的抗ICOS抗体(例如,JMAb-124、JMAb-126、JMAb-127、JMAb-128、JMAb-135、JMAb-136、JMAb-137、JMAb-138、JMAb-139、JMAb-140或JMAb-141,例如JMAb136)；

n.WO 2014/08911中描述的抗ICOS抗体；

o.WO 2012/174338中描述的抗ICOS抗体；

p.US2016/0145344中描述的抗ICOS抗体；

q.WO 2011/020024、US2016/002336、US2016/024211或US 8,840,889中描述的抗ICOS抗体；

r.US 8,497,244中描述的抗ICOS抗体;或

s.抗体克隆ISA-3(eBioscience)、克隆SP98(Novus Biologicals)、克隆1G1、克隆3G4(Abnova Corporation)、克隆669222(R&D Systems)、克隆TQ09(Creative Diagnostics)、克隆2C7(Deng等人Hybridoma Hybridomics 2004)、克隆ISA-3(eBioscience)或克隆17G9(McAdam等人J Immunol 2000)。

21.根据权利要求20所述的方法,其中所述抗ICOS抗体是结合人和/或小鼠ICOS的胞外结构域的抗体,其中所述抗体包含含有与STIM003 VH结构域SEQ ID NO:408具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的VH结构域和含有与STIM003 VL结构域SEQ ID NO:415具有至少95%序列同一性的VL结构域。

22.根据权利要求21所述的方法,其中所述VH结构域包含一组重链互补决定区(HCDR)HCDR1、HCDR2和HCDR3,其中

a.HCDR1是具有氨基酸序列SEQ ID NO:405的STIM003 HCDR1,

b.HCDR2是具有氨基酸序列SEQ ID NO:406的STIM003 HCDR2,

c.HCDR3是具有氨基酸序列SEQ ID NO:407的STIM003 HCDR3;和/或

其中所述VL结构域包含一组轻链互补决定区(LCDR)LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中:

d.LCDR1是具有氨基酸序列SEQ ID NO:412的STIM003 LCDR1,

e.LCDR2是具有氨基酸序列SEQ ID NO:413的STIM003 LCDR2,

f.LCDR3是具有氨基酸序列SEQ ID NO:414的STIM003 LCDR3。

23.根据权利要求21所述的方法,其中所述VH结构域氨基酸序列是SEQ ID NO:408和/或其中所述VL结构域氨基酸序列是SEQ ID NO:415。

24.根据权利要求21所述的方法,其中所述抗ICOS抗体是结合人和/或小鼠ICOS的胞外结构域的抗体,所述抗体包含

含有互补决定区(CDR)HCDR1、HCDR2和HCDR3的抗体VH结构域,以及

含有互补决定区LCDR1、LCDR2和LCDR3的抗体VL结构域,其中

HCDR1是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的HCDR1,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该HCDR1,

HCDR2是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的HCDR2,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该HCDR2,和/或

HCDR3是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的HCDR3,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该HCDR3;和/或

其中LCDR1是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的LCDR1,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该LCDR1,

LCDR2是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的LCDR2,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该LCDR2,和/或

LCDR3是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的LCDR3,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该LCDR3。

25.根据权利要求24所述的方法,其中所述抗体重链CDR是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的重链CDR,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的所述STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009重链CDR;和/或其中所述抗体轻链CDR是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的轻链CDR,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的所述STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009轻链CDR。

26.根据权利要求25所述的方法,其中所述抗体VH结构域具有STIM003的重链CDR和/或其中所述抗体VL结构域具有STIM003的轻链CDR。

27.根据权利要求24至26中任一项所述的方法,其中所述抗体包含人种系基因区段序列的VH和/或VL结构域框架区。

28.根据权利要求24至27中任一项所述的方法,其中所述抗体包含抗体VH结构域,所述抗体VH结构域是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的VH结构域,或者具有与STIM001、STIM002、STIM002-B、

STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的抗体VH结构域序列至少90％相同的氨基酸序列;和/或其中所述抗体包含抗体VL结构域,所述抗体VL结构域是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的VL结构域,或者具有与STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的抗体VL结构域序列至少90％相同的氨基酸序列。

29.根据权利要求28所述的方法,其中所述抗体包含STIM003 VH结构域和STIM003 VL结构域,任选地其中所述抗ICOS抗体是STIM0003。

30.根据权利要求20至29中任一项所述的方法,其中抗体包含抗体恒定区,任选地其中所述恒定区包括人重链和/或轻链恒定区,任选地其中所述恒定区呈Fc效应子阳性。

31.根据权利要求20至30中任一项所述的方法,其中所述抗体是多特异性抗体。

32.根据权利要求20所述的方法,其中所述抗ICOS抗体是以如通过表面等离子体共振所测定的小于50nM或如通过表面等离子体共振所测定的小于5nM的亲和力(KD)结合人和小鼠ICOS的胞外结构域的抗体。

33.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述PD-L1抑制剂是选自以下的抗PD-L1抗体:阿替利珠单抗(Roche)、阿维鲁单抗(Merck)、度伐鲁单抗/Medi4736(Medimmune)、KN035、CK-301、AUNP12、CA-170、BMS-936559/MDX-1105(BMS)、FAZ-053M7824、ABBV-368、LY-3300054、GNS-1480、YW243.55.S70、REGN3504以及WO 2017/220990、WO 2017/034916、WO 2017/020291、WO 2017/020858、WO 2017/020801、WO 2016/111645、WO 2016/197367、WO 2016/061142、WO 2016/149201、WO 2016/000619、WO 2016/160792、WO 2016/022630、WO 2016/007235、WO 2015/179654、WO 2015/173267、WO 2015/181342、WO 2015/109124、WO 2015/112805、WO 2015/061668、WO 2014/159562、WO 2014/165082、WO 2014/100079、WO 2014/055897、WO 2013/181634、WO 2013/173223、WO 2013/079174、WO 2012/145493、WO 2011/066389、WO 2010/077634、WO 2010/036959、WO 2010/089411或WO 2007/005874所披露的任何PD-L1抗体。

34.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述PD-L1抑制剂是选自以下的抗PD-1抗体:派姆单抗、纳武单抗、西米普利单抗、JTX-401、斯巴达珠单抗(PDR001)、卡瑞利珠单抗(SHR1210)、信迪利单抗(IBI308)、替雷利珠单抗(BGB-A317)、特瑞普利单抗(JS 001)、多塔利单抗(TSR-042、WBP-285)、INCMGA00012(MGA012)、AMP-224和AMP-514、MEDI-0680/AMP514、PDR001、兰洛利珠单抗、BMS-936558、REGN2810、BGB-A317、BGB-108、PDR-001、SHR-1210、JS-001、JNJ-63723283、AGEN-2034、PF-06801591、杰诺单抗、MGA-012(INCMGA00012)、IBI-308、BCD-100、TSR-042ANA011、AUNP-12、KD033、MCLA-134、mDX400、muDX400、STI-A1110、AB011、244C8、388D4、XCE853或匹地利珠单抗/CT-011,或者WO 2015/112800和US2015/0203579(包括表1至3中的抗体)、US 9,394,365、US 5,897,862和US 7,488,802、WO 2017/087599(包括抗体SSI-361和SHB-617)、WO 2017/079112、WO 2017/071625(包括储库C2015132、杂交瘤LT004以及抗体6F5/6F5(Re)、6F5H1 L1和6F5 H2L2)、WO 2017/058859(包括PD1AB-1至PD1AB-6)、WO 2017/058115(包括67D9、c67D9和hu67D9)、WO 2017/055547(包括12819.15384、12748.15381、12748.16124、12865.15377、12892.15378、12796.15376、12777.15382、12760.15375和13112.15380)、WO 2017/040790(包括AGEN2033w、AGEN2034w、

AGEN2046w、AGEN2047w、AGEN2001w和AGEN2002w)、WO 2017/025051和WO 2017/024515(包括1.7.3hAb、1.49.9hAb、1.103.11hAb、1.103.11-v2 hAb、1.139.15hAb和1.153.7hAb)、WO 2017/025016和WO 2017/024465(包括抗体A至抗体I)、WO 2017/020858和WO 2017/020291(包括1.4.1、1.14.4、1.20.15和1.46.11)、WO 2017/019896和WO 2015/112900和US2015/0210769(包括BAP049-hum01至BAP049-hum16和BAP049-克隆-A至BAP049-克隆-E)、WO 2017/019846(包括PD-1mAb 1至PD-1mAb 15)、WO 2017/016497(包括MHC723、MHC724、MHC725、MHC728、MHC729、m136-M13、m136-M19、m245-M3、m245-M5和m136-M14)、WO 2016/201051(包括抗体EH12.2H7、抗体hPD-1mAb2、抗体hPD-1mAb7、抗体hPD-1mAb9、抗体hPD-1mAb15或选自表1的抗PD-1抗体)、WO 2016/197497(包括DFPD1-1至DFPD1-13)、WO 2016/197367(包括2.74.15和2.74.15.hAb4至2.74.15.hAb8)、WO 2016/196173(包括表5和图1-图5中的抗体)、WO 2016/127179(包括R3A1、R3A2、R4B3和R3D6)、WO 2016/077397(包括实施例9的表1中描述的抗体)、WO 2016/106159(包括实施例2的表3中的鼠抗体以及实施例3的表7、8和9中的人源化抗体)、WO 2016/092419(包括C1、C2、C3、EH12.1、mAb7-G4、mAb15-G4、mAb-AAA、mAb15-AAA)、WO 2016/068801(包括克隆A3及其变体和图1至图4中描述的其他抗体)、WO 2016/014688(包括10D1、4C10、7D3、13F1、15H5、14A6、22A5、6E1、5A8、7A4和7A4D以及实施例9/10的人源化抗体)、WO 2016/015685(包括10F8、BA08-1、BA-08-2和15H6)、WO 2015/091911和WO 2015/091910(包括实施例2、3和4中的抗犬PD-1抗体)、WO 2015/091914(包括表3中的抗犬PD-1抗体)、WO 2015/085847(包括mAb005、H005-1至H005-4)、WO 2015/058573(包括cAB7)、WO 2015/036394(包括LOPD180)、WO 2015/035606(包括实施例2的表1、实施例7的表14、15和16以及实施例11的表20、21和22中的抗体)、WO 2014/194302(包括GA2、RG1B3、RG1H10、RG2A7、RG2H10、SH-A4、RG4A6、GA1、GB1、GB6、GH1、A2、C7、H7、SH-A4、SH-A9、RG1H11和RG6B)、WO 2014/179664(包括9A2、10B11、6E9、APE1922、APE1923、APE1924、APE1950、APE1963和APE2058)、WO 2014/206107(包括克隆1、10、11、55、64、38、39、41和48)、WO 2012/135408(包括h409A11、h409A16和h409A17)、WO 2012/145493(包括抗体1E3、1E8、1H3和h1H3变体1至h1H3变体14)、WO 2011/110621(包括抗体949和图1至图11中披露的修饰形式)、WO 2011/110604(包括抗体948和图3至图11中披露的修饰形式)、WO 2010/089411(包括CNCM保藏号1-4122、1-4080或1-4081)、WO 2010/036959(包括实施例1的表1中的抗体)、WO 2010/029435和WO 2010/029434(包括克隆2、10和19)、WO 2008/156712(包括hPD-1.08A、hPD-1.09A、h409A11、h409A16和h409A17以及实施例2、表H、实施例4和表IV中描述的抗体)、WO 2006/121168(包括克隆17D8、4H1、5C4、4A11、7D3、5F4和2D3)、WO 2004/004771和WO 2004/056875(包括PD1-17、PD1-28、PD1-33、PD1-35、PD1-F2和表1中描述的抗体)中描述的任何一种抗PD-1抗体。

35.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述ICOS调节剂是IgG1抗ICOS抗体和/或所述PD-L1抑制剂是IgG1抗PD-L1抗体或IgG1抗PD-1抗体,任选地其中所述IgG1抗ICOS抗体和/或所述IgG1抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:340的人IgG1恒定区。

36.根据任一项前述权利要求所述的方法,其中所述癌症是肝癌(例如,肝细胞癌)、肾细胞癌、头颈癌(例如,转移性鳞状细胞癌)、黑色素瘤、非小细胞肺癌、弥漫大B细胞淋巴瘤、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、阴茎癌、胰腺癌或食道癌。

37.一种ICOS调节剂,所述ICOS调节剂用于治疗患者的癌症的方法,其中

a.所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤;或者

b.所述患者先前已经接受过对所述癌症的治疗,并且所述患者对所述先前治疗没有反应或对所述先前治疗停止反应,其中对所述癌症的所述先前治疗是PD-L1抑制剂。

38.根据权利要求37所述的用于所述用途的ICOS调节剂,其中所述ICOS调节剂用于与PD-L1抑制剂组合,任选地其中所述ICOS调节剂是激动性抗ICOS抗体,任选地其中所述ICOS调节剂是作为抗ICOS激动剂和抗PD-L1拮抗剂的双特异性抗体或者作为抗ICOS激动剂和抗PD-1拮抗剂的双特异性抗体。

39.根据权利要求37至38中任一项所述的用于所述用途的ICOS调节剂,其中所述方法是根据权利要求1至36中任一项所述的方法。

用抗ICOS抗体治疗PD-L1阴性或低表达癌症

技术领域

[0001] 本发明涉及用于治疗癌症、特别是难以治疗的癌症的组合物和方法。更具体地,本发明涉及使用抗ICOS抗体单独地或与诸如抗PD-L1抗体的其他药剂组合地治疗PD-L1阴性或PD-L1低表达癌症的组合物和方法。

背景技术

[0002] ICOS(可诱导T细胞共刺激分子)是参与调节免疫应答、特别是体液免疫应答的CD28基因家族的成员,其首次在1999年被鉴定出[1]。它是55kDa的跨膜蛋白,作为具有两个不同糖基化亚基的二硫键连接的同二聚体存在。ICOS仅在T淋巴细胞上表达,并且在多种T细胞亚群上发现。它在幼稚T淋巴细胞上以低水平存在,但是在免疫激活后其表达被快速诱导,响应于促炎性刺激(如TCR的接合和与CD28的共刺激)而上调[2,3]。ICOS在T细胞激活的晚期、记忆T细胞形成中起作用并且在通过T细胞依赖性B细胞应答调节体液应答中起重要作用[4,5]。在细胞内,ICOS结合PI3K并激活激酶磷酸肌醇依赖性激酶1(PDK1)和蛋白激酶B(PKB)。ICOS的激活防止细胞死亡并上调细胞代谢。在不存在ICOS(ICOS敲除)或存在抗ICOS中和抗体的情况下,会抑制促炎性应答。

[0003] ICOS与B细胞和抗原呈递细胞(APC)上表达的ICOS配体(ICOSL)结合[6,7]。作为共刺激分子,它用于调节TCR介导的免疫应答和抗体对抗原的应答。ICOS在调节性T细胞上的表达可能是重要的,因为已经表明此细胞类型在癌细胞的免疫监视中起负面作用-对此已在卵巢癌中出现证据[8]。重要的是,据报道,与肿瘤微环境中存在的CD4+和CD8+效应细胞相比,肿瘤内调节性T细胞(TReg)上的ICOS表达更高。在临床前模型中,使用具有Fc介导的细胞效应子功能的抗体耗尽TReg已经展示出强的抗肿瘤功效[9]。大量证据表明ICOS在用免疫检查点抑制剂治疗的动物模型以及患者中同时具有抗肿瘤作用。在缺乏ICOS或ICOSL的小鼠中,抗CTLA4疗法的抗肿瘤作用减弱[10],而在正常小鼠中,ICOS配体增加抗CTLA4疗法在黑色素瘤和前列腺癌中的有效性[11]。此外,在人中,对晚期黑色素瘤患者的回顾性研究显示伊匹单抗(抗CTLA4)治疗后ICOS水平增加[12]。此外,ICOS表达在用抗CTLA4治疗的膀胱癌患者中上调[13]。还已经观察到在用抗CTLA4疗法治疗的癌症患者中,产生肿瘤特异性IFNγ的大部分CD4 T细胞呈ICOS阳性,而ICOS阳性CD4 T细胞的持续升高与存活率相关[12,13,14]。

[0004] WO 2016/120789描述了抗ICOS抗体并提出了其用于激活T细胞和用于治疗癌症、感染性疾病和/或脓毒症的用途。产生许多鼠抗ICOS抗体,据报道其子集是人ICOS受体的激动剂。选择抗体“422.2”作为先导抗ICOS抗体,并且将其人源化以产生命名为“H2L5”的人“IgG4PE”抗体。据报道,H2L5对人ICOS的亲和力为1.34nM,并且对食蟹猴ICOS的亲和力为0.95nM,以诱导T细胞中的细胞因子产生,并且与CD3刺激结合上调T细胞激活标记物。然而,据报道,与对照治疗组相比,当用H2L5 hIgG4PE治疗时,携带植入的人黑色素瘤细胞的小鼠仅显示极小的肿瘤生长延迟或存活率增加。与伊匹单抗或派姆单抗单一疗法相比,抗体在与伊匹单抗(抗CTLA-4)或派姆单抗(抗PD-1)的组合实验中也不能产生对肿瘤生长的显著

的进一步抑制。最后,在携带植入的结肠癌细胞(CT26)的小鼠中,与单独的抗CTLA4和抗PD1疗法相比,低剂量的H2L5的小鼠交叉反应性替代物与伊匹单抗或派姆单抗的小鼠替代物组合仅轻度提高总存活率。在携带植入的EMT6细胞的小鼠中显示出强治疗益处的类似缺乏。

[0005] WO 2016/154177描述了抗ICOS抗体的其他例子。据报道,这些抗体是CD4+T细胞(包括效应CD8+T细胞(TEff))的激动剂,并且耗尽调节性T细胞(TReg)。描述了抗体对TEff相比于TReg细胞的选择性作用,由此抗体可以优先耗尽TReg,同时对表达较低水平ICOS的TEff具有极小的作用。提出了抗ICOS抗体用于治疗癌症,并且描述了与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的组合疗法。

[0006] 程序性死亡蛋白-1(PD-1)是50-55kDa的I型跨膜受体,其是CD28家族的成员。PD-1参与T细胞激活的调节,并且在T细胞、B细胞和髓样细胞上表达。已经鉴定出PD-1的两种配体,即PD配体1(PD-L1)和配体2(PD-L2),并且其具有共刺激特征。

[0007] 细胞程序性死亡蛋白1配体1(PD-L1)(也称为分化群(CD274)或B7同源物1(B7-H1))是调节PD-1受体激活或抑制的B7家族的成员。PD-L1的开放阅读框编码推定的290个氨基酸的1型跨膜蛋白,其包含两个胞外Ig结构域(一个N末端V样结构域和一个C末端Ig样结构域)、一个疏水跨膜结构域和一个30个氨基酸的胞质尾。30个氨基酸的胞内(胞质)结构域不含有明显的信号传导基序,但是确实具有蛋白激酶C磷酸化的潜在位点。

[0008] PD-L1的完整氨基酸序列可见于NCBI参考序列:NP_054862.1(SEQ ID NO:1),其参考了许多期刊文章,包括例如Dong,H.等人(1999),"PD-L1,a third member of the B7family,co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10secretion,"Nat.Med.5(12),1365-1369。PD-L1基因在黑猩猩、恒河猴、狗、牛、小鼠、大鼠、鸡和斑马鱼中是保守的。鼠形式的PD-L1与人形式的PD-L1具有69%氨基酸同一性,并且也共享保守结构。

[0009] 在人中,PD-L1在许多免疫细胞类型上表达,所述免疫细胞类型包括激活的和无反应性/耗竭的T细胞、幼稚和激活的B细胞,以及髓样树突细胞(DC)、单核细胞和肥大细胞。它还在非免疫细胞上表达,所述非免疫细胞包括胰腺的胰岛、肝脏的库普弗细胞、血管内皮和所选上皮细胞(例如,气道上皮细胞和肾小管上皮细胞),其中其表达在炎症发作期间增强。在许多肿瘤中也发现PD-L1的表达水平增加,所述肿瘤包括但不限于乳腺癌(包括但不限于三阴性乳腺癌和炎性乳腺癌)、卵巢癌、宫颈癌、结肠癌、结直肠癌、肺癌(包括非小细胞肺癌)、肾癌(包括肾细胞癌)、胃癌、食道癌、膀胱癌、肝细胞癌、头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)和胰腺癌、黑色素瘤和葡萄膜黑色素瘤。

[0010] 据信PD-1/PD-L1信号传导通过负调节T细胞应答而在免疫系统内发挥关键的非冗余功能。这种调节参与胸腺中T细胞的发育、慢性炎症应答的调节以及外周耐受和免疫豁免两者的维持。PD-L1的上调似乎可以允许癌症逃避宿主免疫系统,并且在许多癌症中,PD-L1的表达与存活率降低和预后不良相关。能够阻断PD-1/PD-L1途径的治疗性单克隆抗体可以增强癌症患者的抗肿瘤免疫应答。已发表的临床数据表明,在临床反应与PD-L1的肿瘤膜表达之间存在相关性(Brahmer等人,Journal of Clinical Oncology,2010,Topalian等人,NEJM,2012),并且在缺乏临床反应与缺乏定位于膜的PD-L1蛋白之间存在较强的相关性(Brahmer等人,Journal of Clinical Oncology,2010,Topalian等人,NEJM,2012)。因此,PD-L1在肿瘤或肿瘤浸润性白细胞中的表达(Herbst RS等人,"Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients",Nature,2014

年11月27日,515(7528):563-7,doi:10.1038/nature14011)是用于选择患者进行免疫治疗(例如,使用抗PD-L1抗体的免疫治疗)的候选分子标记物。基于PD-L1的表面表达的患者富集可以显著提高用靶向PD-1/PD-L1途径的药物进行治疗的临床成功率。也有证据表明正在进行免疫应答,如肿瘤浸润性$CD8^+$T细胞;或存在细胞因子激活的特征,如IFNγ。

[0011] 大量正在进行的临床试验将进一步证明PD-L1的表达及其与疾病的相关性。阿替利珠单抗是最先进的,并且来自II期试验的最新数据显示出在转移性尿路上皮癌和NSCLC中的治疗效果,特别是在肿瘤微环境中有PD-L1+免疫细胞的患者中(参见Fehrenbacher等人,2016,The Lancet,http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0;Rosenberg等人,2016,The Lancet,http://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4)。来自1225例NSCLC患者的III期试验的最新结果显示,无论PD-L1的肿瘤表达如何,与化疗相比,服用阿替利珠单抗的患者的存活率都有所提高(Rittmeyer等人,2017,The Lancet,389(10066),255-265)。

[0012] WO 2018/029474描述了示例性抗ICOS抗体。WO 2017/220990描述了示例性抗PD-L1抗体。

[0013] 经常将PD-L1表达用作肿瘤是否会对治疗(如PD-L1抗体)有反应的预测标记物。PD-L1在负反馈回路中作为免疫系统的“brak”,以调节免疫应答。尽管是抑制信号,但它在肿瘤中的存在因此指示抗肿瘤免疫应答。PD-L1阴性肿瘤在免疫学上是“冷”的,其PD-L1阴性状态表明细胞尚未暴露于炎症。通常,较高的PD-L1表达与较大的炎症相关,并且这些PD-L1高肿瘤更可能对免疫疗法有反应,因为存在能够“看到”并攻击肿瘤的预先存在的免疫细胞。已经被批准用于治疗的现有抗PD-L1抗体仅被批准用于PD-L1表达肿瘤。先前一直认为PD-L1低表达肿瘤不太可能对如用抗ICOS抗体、抗PD-L1抗体或抗ICOS和抗PD-L1抗体的组合的免疫疗法有反应。

发明内容

[0014] 诸位发明人已经发现免疫疗法可以成功地治疗PD-L1阴性或PD-L1低表达肿瘤。更具体地说,诸位发明人已经发现,可以用ICOS抑制剂(例如,抗ICOS抗体或其抗原结合片段)或用ICOS抑制剂(例如,抗ICOS抗体或其抗原结合片段)和PD-L1抑制剂(例如,抗PD-L1抗体或其抗原结合片段或抗PD-1抗体或其抗原结合片段)的组合成功地治疗PD-L1阴性或PD-L1低表达肿瘤。这些治疗是令人惊讶的,因为先前认为不可能用免疫疗法、特别是包括施用PD-L1抑制剂(如抗PD-L1抗体)和/或包括施用ICOS抑制剂(如抗ICOS抗体)的免疫疗法治疗PD-L1阴性或低PD-L1表达癌症。本发明得到了用于治疗癌症的令人惊讶的新机制,所述癌症包括难以治疗的癌症,如在肿瘤细胞和肿瘤浸润性淋巴细胞上具有低水平的PD-L1表达的癌症或PD-L1阴性癌症。

[0015] 用于增加效应T细胞活性的抗ICOS抗体代表免疫肿瘤学和CD8+T细胞应答是有益的其他医学环境(包括各种疾病和病症)以及疫苗接种方案中的治疗方法。在许多涉及免疫组分的疾病和病症中,在发挥CD8+T细胞免疫应答的效应T细胞(TEff)与通过下调TEff抑制该免疫应答的调节性T细胞(TReg)之间存在平衡。本发明涉及调节这种TEff/TReg平衡以有利于效应T细胞活性的抗体。触发ICOS高度阳性调节性T细胞耗尽的抗体将减轻对TEff的抑制,并且因此具有促进效应T细胞应答的净效应。抗ICOS抗体的另外或互补机制是经由在

ICOS受体水平上的激动活性来刺激效应T细胞应答。

[0016] 与调节性T细胞(TReg)相比,ICOS在效应T细胞(TEff)上的相对表达以及这些细胞群体的相对活性将影响抗ICOS抗体在体内的整体作用。设想的作用模式将效应T细胞的激动作用与ICOS阳性调节性T细胞的耗尽相结合。由于其不同的ICOS表达水平,可实现对这两种不同T细胞群体的不同甚至相反的作用。分别对抗ICOS抗体的可变区和恒定区的双重工程化可以提供通过影响CD8/TReg比率而对效应T细胞应答产生净正效应的分子。激活ICOS受体的激动剂抗体的抗原结合结构域可以与促进抗体所结合的高度表达细胞的下调和/或清除的抗体恒定(Fc)区相组合。效应子阳性恒定区可以用于募集针对靶细胞(TReg)的细胞效应子功能,例如以促进抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)或抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)。因此,抗体可以用于既促进效应T细胞激活又下调免疫抑制性调节性T细胞。由于ICOS在TReg上的表达比在TEff上更高,因此可以实现治疗平衡,由此在TReg被耗尽的同时促进Teff功能,导致T细胞免疫应答(例如,抗肿瘤应答或其他治疗上有益的T细胞应答)的净增加。

[0017] 若干临床前和临床研究已经表明,在肿瘤微环境(TME)中的高效应T细胞与T-reg细胞比率与总存活率之间存在强正相关性。据报道,在卵巢癌患者中,CD8:T-reg细胞的比率是良好临床结局的指标[15]。在转移性黑色素瘤患者中接受伊匹单抗后观察到类似的结果[16]。在临床前研究中,还已经表明TME中的高效应细胞:T-reg比率与抗肿瘤应答相关。

[0018] 本发明使用结合人ICOS的抗体。抗体靶向ICOS胞外结构域,从而与表达ICOS的T细胞结合。提供了抗体的例子,所述抗体已经被设计为对ICOS具有激动作用,因此增强效应T细胞的功能,如通过增加IFNγ表达和分泌的能力所指示。正如所述的,抗ICOS抗体还可以被工程化以耗尽其所结合的细胞,其应当具有优先下调调节性T细胞、解除这些细胞对效应T细胞应答的抑制作用且因此整体促进效应T细胞应答的作用。不管其作用机制如何,经验证明根据本发明的抗ICOS抗体确实刺激T细胞应答并在体内具有抗肿瘤作用,如实施例中所示。通过选择适当的抗体形式,如包含具有所需水平的Fc效应子功能的恒定区的抗体形式或在适当的情况下缺乏这样的效应子功能的抗体形式,可以将抗ICOS抗体定制用于包括治疗这样的疾病和病症在内的多种医学环境,在所述疾病和病症中效应T细胞应答是有益的和/或需要抑制调节性T细胞。

[0019] 示例性抗ICOS抗体包括STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008和STIM009,其序列阐述于本文中。

[0020] 本发明提供了一种治疗患者的癌症的方法,其中所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤,所述方法包括向所述患者施用ICOS调节剂。

[0021] 本发明还提供了一种治疗先前已经接受过对癌症的治疗的患者的所述癌症的方法,其中对所述癌症的所述先前治疗是施用PD-L1抑制剂,并且所述患者对所述先前治疗没有反应或对所述先前治疗停止反应,所述方法包括向所述患者施用ICOS调节剂。

[0022] 本发明还提供了一种用于治疗患者的癌症的ICOS调节剂,其中所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤。

[0023] 本发明还提供了一种用于治疗患者的癌症的ICOS调节剂,其中所述患者先前已经接受过对所述癌症的治疗,并且所述患者对所述先前治疗没有反应或对所述先前治疗停止反应,其中对所述癌症的所述先前治疗是PD-L1抑制剂。

[0024] 本发明还提供了ICOS调节剂在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,其中所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤。

[0025] 本发明还提供了ICOS调节剂在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,其中所述患者先前已经接受过对所述癌症的治疗,并且所述患者对所述先前治疗没有反应或对所述先前治疗停止反应,其中对所述癌症的所述先前治疗是PD-L1抑制剂。

[0026] 通常,所述ICOS调节剂是ICOS激动剂。所述ICOS调节剂可以是抗ICOS抗体。在优选的实施方案中,所述ICOS调节剂是激动性抗ICOS抗体。

[0027] 在一些实施方案中,所述方法或用途可以涉及与PD-L1抑制剂的组合疗法,所述PD-L1抑制剂例如防止PD-L1与PD-1结合的PD-L1抑制剂,如抗PD-L1或和抗PD-1抗体。

[0028] 本发明中使用的抗ICOS抗体可以是与抗体(例如,人IgG1或scFv)竞争结合人ICOS的包含STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的重链和轻链互补决定区(CDR)的抗体,任选地包含STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的VH和VL结构域的抗体。

[0029] 根据本发明的抗ICOS抗体可以包含STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008和STIM009中任一种的一个或多个CDR(例如,任何这样的抗体的所有6个CDR,或一组HCDR和/或LCDR)或如本文所述的其变体。

[0030] 所述抗ICOS抗体可以包含含有CDR HCDR1、HCDR2和HCDR3的抗体VH结构域以及含有CDR LCDR1、LCDR2和LCDR3的抗体VL结构域,其中所述HCDR3是选自STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008和STIM009的抗体的HCDR3,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该HCDR3。所述HCDR2可以是所选抗体的HCDR2,或者它可以包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该HCDR2。所述HCDR1可以是所选抗体的HCDR1,或者它可以包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该HCDR1。

[0031] 所述抗ICOS抗体可以包含含有CDR HCDR1、HCDR2和HCDR3的抗体VL结构域以及含有CDR LCDR1、LCDR2和LCDR3的抗体VL结构域,其中所述LCDR3是选自STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008和STIM009的抗体的LCDR3,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该LCDR3。所述LCDR2可以是所选抗体的LCDR2,或者它可以包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该LCDR2。所述LCDR1可以是所选抗体的LCDR1,或者它可以包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该LCDR1。

[0032] 抗ICOS抗体可以包含:

[0033] 含有互补决定区HCDR1、HCDR2和HCDR3的抗体VH结构域,以及

[0034] 含有互补决定区LCDR1、LCDR2和LCDR3的抗体VL结构域,

[0035] 其中所述重链互补决定区是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的重链互补决定区,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的所述STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004或STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009重链互补决定区;和/或

[0036] 其中所述轻链互补决定区是抗体STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的轻链互补决定区,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的所述STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、

STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009轻链互补决定区。

[0037] 抗ICOS抗体可以包含VH结构域,所述VH结构域含有一组重链互补决定区(HCDR)HCDR1、HCDR2和HCDR3,其中

[0038] HCDR1是STIM003的HCDR1,

[0039] HCDR2是STIM003的HCDR2,

[0040] HCDR3是STIM003的HCDR3,

[0041] 或者含有具有1、2、3、4、5或6个氨基酸改变的该组HCDR。

[0042] 抗ICOS抗体可以包含VL结构域,所述VL结构域含有一组轻链互补决定区(LCDR)LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中

[0043] LCDR1是STIM003的LCDR1,

[0044] LCDR2是STIM003的LCDR2,

[0045] LCDR3是STIM003的LCDR3,

[0046] 或者含有具有1、2、3或4个氨基酸改变的该组LCDR。

[0047] 氨基酸改变(例如,取代)可以在所述CDR中的任何残基位置处。氨基酸改变的例子是图10、图11和图12中所示的氨基酸改变,图10、图11和图12显示了抗ICOS抗体的变体序列的比对。因此,STIM003 CDR中的氨基酸改变可以是抗体CL-74570或抗体CL-71642中对应位置处存在的残基的取代,如图11所指示。

[0048] STIM003 CDR中的示例性氨基酸改变是根据IMGT定义的以下残基位置处的取代:

[0049] 在HCDR1中,在IMGT位置28处的取代,任选地保守取代,例如V28F。

[0050] 在HCDR2中,在IMGT位置59、63和/或64处的取代。任选地,在位置59处的所述取代是N59I,在位置63处的所述取代是G63D和/或在位置64处的所述取代是D64N和/或D64S。

[0051] 在HCDR3中,在IMGT位置106、108、109和/或112处的取代。任选地,在位置106处的所述取代是R106A,在位置108处的所述取代是F108Y,在位置109处的所述取代是Y109F和/或在位置112处的所述取代是H112N。

[0052] 在LCDR1中,在位置36处的取代,例如R36S。

[0053] 在LCDR3中,在位置105、108和/或109处的取代。任选地,在位置105处的所述取代是H105Q,在位置108处的所述取代是D108G和/或在位置109处的所述取代是M109N或M109S。

[0054] 本发明中使用的抗ICOS抗体可以包含对应于人种系基因区段序列的VH和/或VL结构域框架区。例如,它可以包含STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的一个或多个框架区。所述一个或多个框架区可以是FR1、FR2、FR3和/或FR4。

[0055] 如实施例2中所述,表E12-1显示了通过重组产生这些抗体的VH结构域的人种系V、D和J基因区段,并且表E12-2显示了通过重组产生这些抗体的VL结构域的人种系V和J基因区段。本发明中使用的抗体VH和VL结构域可以基于这些V(D)J区段。

[0056] 本发明中使用的抗体可以包含抗体VH结构域,所述抗体VH结构域

[0057] (i)源自人重链V基因区段、人重链D基因区段和人重链J基因区段的重组,其中

[0058] 所述V区段是IGHV1-18(例如,V1-18*01)、IGVH3-20(例如,V3-20*d01)、IGVH3-11(例如,V3-11*01)或IGVH2-5(例如,V2-5*10);

[0059] 所述D基因区段是IGHD6-19(例如,IGHD6-19*01)、IGHD3-10(例如,IGHD3-10*01)

或IGHD3-9(例如,IGHD3-9*01);和/或

[0060] 所述J基因区段是IGHJ6(例如,IGHJ6*02)、IGHJ4(例如,IGHJ4*02)或IGHJ3(例如,IGHJ3*02),或者

[0061] (ii)包含框架区FR1、FR2、FR3和FR4,其中

[0062] FR1与人种系V基因区段IGHV1-18(例如,V1-18*01)、IGVH3-20(例如,V3-20*d01)、IGVH3-11(例如,V3-11*01)或IGVH2-5(例如,V2-5*10)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变,

[0063] FR2与人种系V基因区段IGHV1-18(例如,V1-18*01)、IGVH3-20(例如,V3-20*d01)、IGVH3-11(例如,V3-11*01)或IGVH2-5(例如,V2-5*10)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变,

[0064] FR3与人种系V基因区段IGHV1-18(例如,V1-18*01)、IGVH3-20(例如,V3-20*d01)、IGVH3-11(例如,V3-11*01)或IGVH2-5(例如,V2-5*10)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变,和/或

[0065] FR4与人种系J基因区段IGJH6(例如,JH6*02)、IGJH4(例如,JH4*02)或IGJH3(例如,JH3*02)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变。

[0066] 所述VH结构域的FR1、FR2和FR3通常与同一种系V基因区段匹配。因此,例如,所述抗体可以包含源自人重链V基因区段IGHV3-20(例如,VH3-20*d01)、人重链D基因区段和人重链J基因区段IGJH4(例如,JH4*02)的重组的VH结构域。抗体可以包含VH结构域框架区FR1、FR2、FR3和FR4,其中FR1、FR2和FR3各自与人种系V基因区段IGHV3-20(例如,IGVH3-20*d01)匹配,具有多达1、2、3、4或5个氨基酸改变,并且FR4与人种系J基因区段IGHJ4(例如,IGHJ4*02)匹配,具有多达1、2、3、4或5个氨基酸改变。匹配可以是精确的,但是在一些情况下,一个或多个残基可以相对于种系突变,因此可以存在氨基酸取代,或者在更罕见的情况下存在缺失或插入。

[0067] 本发明中使用的抗体可以包含抗体VL结构域,所述抗体VL结构域

[0068] (i)源自人轻链V基因区段和人轻链J基因区段的重组,其中

[0069] 所述V区段是IGKV2-28(例如,IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例如,IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例如,IGKV1D-39*01)或IGKV3-11(例如,IGKV3-11*01),和/或

[0070] 所述J基因区段是IGKJ4(例如,IGKJ4*01)、IGKJ2(例如,IGKJ2*04)、IGLJ3(例如,IGKJ3*01)或IGKJ1(例如,IGKJ1*01);或者

[0071] (ii)包含框架区FR1、FR2、FR3和FR4,其中

[0072] FR1与人种系V基因区段IGKV2-28(例如,IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例如,IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例如,IGKV1D-39*01)或IGKV3-11(例如,IGKV3-11*01)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变,

[0073] FR2与人种系V基因区段IGKV2-28(例如,IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例如,IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例如,IGKV1D-39*01)或IGKV3-11(例如,IGKV3-11*01)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变,

[0074] FR3与人种系V基因区段IGKV2-28(例如,IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例如,IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例如,IGKV1D-39*01)或IGKV3-11(例如,IGKV3-11*01)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变,和/或

[0075] FR4与人种系J基因区段IGKJ4(例如,IGKJ4*01)、IGKJ2(例如,IGKJ2*04)、IGKJ3(例如,IGKJ3*01)或IGKJ1(例如,IGKJ1*01)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变。

[0076] 所述VL结构域的FR1、FR2和FR3通常与同一种系V基因区段匹配。因此,例如,所述抗体可以包含源自人轻链V基因区段IGKV3-20(例如,IGKV3-20*01)和人轻链J基因区段IGKJ3(例如,IGKJ3*01)的重组的VL结构域。抗体可以包含VL结构域框架区FR1、FR2、FR3和FR4,其中FR1、FR2和FR3各自与人种系V基因区段IGKV3-20(例如,IGKV3-20*01)匹配,具有多达1、2、3、4或5个氨基酸改变,并且FR4与人种系J基因区段IGKJ3(例如,IGKJ3*01)匹配,具有多达1、2、3、4或5个氨基酸改变。匹配可以是精确的,但是在一些情况下,一个或多个残基可以相对于种系突变,因此可以存在氨基酸取代,或者在更罕见的情况下存在缺失或插入。

[0077] 本发明中使用的抗体可以包含抗体VH结构域,所述抗体VH结构域是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004或STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的VH结构域,或者具有与STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的抗体VH结构域序列至少90%相同的氨基酸序列。氨基酸序列同一性可以是至少95%。

[0078] 所述抗体可以包含抗体VL结构域,所述抗体VL结构域是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004或STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的VL结构域,或者具有与STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的抗体VL结构域序列至少90%相同的氨基酸序列。氨基酸序列同一性可以是至少95%。

[0079] 具有STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的HCDR或具有那些CDR的变体的抗体VH结构域可以与具有相同抗体的LCDR或具有那些CDR的变体的抗体VL结构域配对。类似地,STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009中任一种的VH结构域或该VH结构域的变体都可以与相同抗体的VL结构域或相同抗体的VL结构域变体配对。

[0080] 例如,所述抗体可以包含抗体STIM001 VH结构域和STIM001 VL结构域。在另一个例子中,所述抗体可以包含抗体STIM002 VH结构域和STIM002 VL结构域。在另一个例子中,所述抗体可以包含抗体STIM003 VH结构域和STIM003 VL结构域。

[0081] 抗体可以包含恒定区,任选地人重链和/或轻链恒定区。示例性同种型是IgG,例如人IgG1。

附图说明

[0082] 现在将参照附图更详细地描述本发明的某些方面和实施方案。

[0083] 图1:KY1044(又名STIM003)(一种激动性抗ICOS抗体)的双重作用机制。(A)在KY1044治疗之前未治疗的肿瘤。(i)抑制效应T细胞,(ii)调节性T细胞介导的免疫逃避。(B)肿瘤和ICOS激动作用。(iii)ICOS^{高}调节性T细胞保持不变。(iv)ICOS^{低}效应T细胞受刺激,表达IFNγ。(C)肿瘤和耗尽ICOS^{高}T_{reg}。(v)ICOS^{高}调节性T细胞被杀伤。此图显示了双重作用机制(激动作用和耗尽)的可能性。双重作用机制的一个方面是ICOS T_{eff}激动作用,其增加T_{eff}

细胞的激活(细胞因子产生),如(B)中所示。双重作用机制的另一个方面是ICOS T_{reg}耗尽,其解除对T_{eff}细胞的抑制,如(C)中所示。

[0084] 图2:临床试验研究设计的示意图。患有以下优选适应证的所有参加患者群体:例如,NSCLC、HNSCC、HCC、黑色素瘤、宫颈癌、胃/食道癌、肾癌、胰腺癌和TNBC。给药:Q3W I.V.(**=n=21名招募者,n=20名治疗者)(i)KY1044和富集池(pool)。(ii)KY1044+阿替利珠单抗和富集池。1期剂量递增(已完成)-KY1044单药剂量递增,以及-KY1044与阿替利珠单抗组合剂量递增。1期富集队列(正在进行)。2期扩展(正在进行)-所选适应证,其中在1期中观察到抗肿瘤活性。

[0085] 图3:细胞针对PD-L1表达的染色。

[0086] 图4:基于中位数的CD8低与高的阈值。(A)TME中的$PD\text{-}L1^+$免疫浸润物和TME中的$CD8^+$。(B)TME中肿瘤细胞上的$PD\text{-}L1^+$和TME中的$CD8^+$。每个小图(A)和(B)被分成四个象限:Q1=CD8低/PD-L1高;Q2=热肿瘤和PD-L1高;Q3=冷肿瘤;Q4=CD8高/PD-L1低。PR=部分缓解,CR=完全缓解,SD=疾病稳定,PD=疾病进展。

[0087] 图5:使用KY1044的抗ICOS治疗在患者A中的作用。(A)患者A的信息表。(B)在筛选、C2D8(第2周期,第8天)时的TME分析(如通过IHC所测定),(i)对$CD8^+$T细胞的作用最小。(ii)耗尽$ICOS^+$Treg。(iii)$CD8^+/ICOS^+T_{reg}$比率提高73.6倍。(C)在筛选、C2D8时TME中的PD-L1表达(如通过IHC所测定),(iv)$PD\text{-}L1^+$肿瘤细胞为0%。(v)TME中的$PD\text{-}L1^+$免疫浸润物降低。(D)基线PBMC分析(如通过芯片细胞计量术(chipcytometry)所测定),(vi)T细胞的CD4细胞%降低;CD8细胞%升高。(vii)T细胞处于平均水平;单核细胞高于平均水平。(viii)$ICOS^+$细胞%高于平均水平。(E)纵向PBCM和ICOS RO分析(如通过芯片细胞计量术所测定)(给药前、第1周期第8天、第2周期第1天(给药前)和第2周期第8天)。(ix)没有耗尽外周CD4记忆细胞。(x)在外周CD4 MEM上没有游离的ICOS。

[0088] 图6:患者A在筛选和用KY1044治疗后C2D8时的IHC分析。(A)在筛选和C2D8时$ICOS^+T_{reg}$从75.97耗尽至0.7(细胞/mm^2)。(B)$CD8^+$细胞在筛选和C2D8时存在的量为227.27和154.11(细胞/mm^2)。(C)$PD\text{-}L1^+$肿瘤在两个时间点都为0%,$PD\text{-}L1^+$浸润物在筛选和C2D8时为1%和0%。

[0089] 图7:使用KY1044的抗ICOS治疗在患者B中的作用。(A)患者B的信息表。(B)TME分析(如通过IHC所测定)。(i)与在筛选时$CD8^+$T细胞的密度相比,处于平均水平。(ii)与在筛选时$ICOS^+T_{reg}$的密度相比,明显降低。(iii)与在筛选时$CD8^+/ICOS^+T_{reg}$的比率相比,明显升高。(C)TME中的PD-L1表达(如通过IHC所测定)。(iv)与在筛选时的$PD\text{-}L1^+$肿瘤细胞相比,为0%。(v)TME中的$PD\text{-}L1^+$免疫浸润物降低。(D)患者B的纵向PBMC和ICOS RO分析(如通过芯片细胞计量术所测定)。(vi)没有耗尽外周CD4记忆细胞。(vii)在外周CD4 MEM上没有游离的ICOS。此患者在用KY1044治疗后达到疾病稳定状态。

[0090] 图8:患者B在筛选时的IHC分析。(A)在筛选时$ICOS^+T_{reg}$密度非常低,为0.07(细胞/mm^2)。(B)在筛选时$CD8^+$细胞密度较高,为98.65(细胞/mm^2)。(C)在筛选时$PD\text{-}L1^+$肿瘤为0%,在筛选时$PD\text{-}L1^+$浸润物为0%。

[0091] 图9:患者病例研究-患者C。患者C在用KY1044治疗后的结果,其显示在C3D8和C10D1时的靶病变的大小减小。患者C信息:年龄/性别/诊断=59岁/男性/呈HPV阳性的头颈部转移性鳞状细胞癌。在筛选时的PD-L1状态(SP263):(TC%/IC%)=3/2。分配=KY1044

8.0mg+阿替利珠单抗1,200mg Q3W。(A)此研究中的先前疗法与接受治疗的时间。5-FU＝氟尿嘧啶,PD＝疾病进展,PR＝部分缓解,**＝患者在此图的数据截止点(2020年12月16日)时维持PR的反应。(B)靶病变相对于基线的变化。(C)基线(2020年6月)。(D)第3周期/第8天(2020年8月)。

[0092] 图10:STIM002 VH(上部)和VL(下部)结构域氨基酸序列,其显示了在STIM001、STIM002B和相关抗体CL-61091、CL-64536、CL-64837、CL-64841和CL-64912的对应序列和/或人种系中不同的残基。序列编号是根据IMGT。

[0093] 图11:STIM003 VH(上部)和VL(下部)结构域氨基酸序列,其显示了在相关抗体CL-71642和CL-74570的对应序列和/或人种系中不同的残基。序列编号是根据IMGT。此处显示了从测序获得的抗体CL-71642的VL结构域,其没有N末端残基。从比对可以看出,完整VH结构域序列将包含N末端谷氨酸。

[0094] 图12:STIM007 VH(上部)和VL(下部)结构域氨基酸序列,其显示了在STIM008的对应序列和/或人种系中不同的残基。序列编号是根据IMGT。

具体实施方式

[0095] ICOS

[0096] 本发明中使用的抗ICOS抗体结合人ICOS的胞外结构域。因此,抗体结合ICOS表达T淋巴细胞。除非上下文另有规定,否则本文提及的“ICOS”或“ICOS受体”可以是人ICOS,。人、食蟹猴和小鼠ICOS的序列示于所附序列表中,并且可从NCBI作为人NCBI ID:NP_036224.1、小鼠NCBI ID:NP_059508.2和食蟹猴GenBank ID:EHH55098.1获得。

[0097] PD-L1

[0098] 许多肿瘤细胞表达对癌症具有特异性的表面分子,其可以用作诊断性和/或治疗性抗体靶标。可用作生物标记物的由肿瘤分子表达的细胞表面蛋白的例子包括例如B7蛋白家族的成员、主要组织相容性复合体分子(MHC)、细胞因子和生长因子受体(如表皮生长因子受体(EGFR))。B7家族是这样一组蛋白质,其是细胞表面蛋白的免疫球蛋白(Ig)超家族的成员,它们与淋巴细胞上的受体结合以调节免疫应答。所述家族包括跨膜或糖基磷脂酰肌醇(GPI)连接的蛋白质,其特征在于胞外Ig样结构域(与免疫球蛋白的可变和恒定结构域相关的IgV和IgC结构域)。所有成员都具有短的胞质结构域。B7家族有以下七个已知成员:B7-1、B7-2、PD-L1(B7-H1)、PD-L2、B7-H2、B7-H3和B7-H4。

[0099] PD-L1的完整氨基酸序列可见于NCBI参考序列:NP 054862.1,其参考了许多期刊文章,包括例如Dong,H.等人(1999),"PD-L1,a third member of the B7 family,co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10secretion,"Nat.Med.5(12),1365-1369,将其披露内容通过引用以其整体特此并入本文。PD-L1的氨基酸序列包含PD-L1所特有的30个氨基酸长的胞质结构域,PD-L1与其他分子(包括其他B7家族成员)几乎显示不出同源性。

[0100] PD-1

[0101] PD-1的完整氨基酸序列可见于UniProt登录号Q9UMF3。

[0102] ICOS调节剂

[0103] 本发明中使用的ICOS调节剂可以是任何合适的ICOS调节剂。通常,ICOS调节剂可

以是ICOS激动剂。在一些实施方案中,ICOS调节剂是抗ICOS抗体。在优选的实施方案中,ICOS调节剂是激动性抗ICOS抗体。

[0104] ICOS调节剂(例如,激动性抗ICOS抗体)可以耗尽ICOS+T细胞,特别是ICOS+Treg。

[0105] 在一些实施方案中,ICOS调节剂是多特异性的(如双特异性的),即它们与多种(例如,两种)不同的抗原特异性结合。在一些实施方案中,ICOS调节剂是特异性结合ICOS和PD-L1或PD-1的多特异性抗体(例如,双特异性抗体)。在一些实施方案中,ICOS调节剂是特异性结合ICOS的多特异性抗体(例如,双特异性抗体)并且是ICOS激动剂,并且特异性结合PD-L1或PD-1并且是PD-L1或PD-1拮抗剂。

[0106] PD-L1抑制剂

[0107] 本发明中使用的PD-L1抑制剂通常抑制PD-L1与PD-1的结合(或PD-1与PD-L1的结合)。PD-L1抑制剂可以是抗PD-L1或抗PD-1结合分子。在一些实施方案中,PD-L1或PD-1抑制剂分别是抗PD-L1或抗PD-1抗体。通常,PD-L1抑制剂是PD-L1的拮抗剂,例如拮抗性抗PD-L1或抗PD-1抗体。

[0108] ICOS调节剂和PD-L1抑制剂的组合

[0109] 在一些实施方案中,本发明使用ICOS调节剂和PD-L1抑制剂的组合。ICOS调节剂和PD-L1抑制剂可以用于同时、分开或依序施用。在一些实施方案中,ICOS调节剂是抗ICOS抗体(例如,激动性抗ICOS抗体),并且PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体。在一些实施方案中,ICOS调节剂是IgG1抗ICOS抗体,并且PD-L1抑制剂是IgG1抗PD-L1抗体或IgG1抗PD-1抗体。

[0110] 交叉反应性

[0111] 本发明中使用的抗体优选地具有交叉反应性,并且可以例如结合小鼠ICOS以及人ICOS的胞外结构域。抗体可以结合其他非人ICOS,包括灵长类动物(如食蟹猴)的ICOS。预期用于人类治疗用途的抗ICOS抗体必须结合人ICOS,而与其他物种的ICOS结合在人类临床环境中不具有直接的治疗相关性。然而,本文的数据表明,结合人和小鼠ICOS两者的抗体具有使它们特别适合作为激动剂和耗尽分子的特性。这可以由交叉反应性抗体靶向的一个或多个特定表位产生。然而,不管基本理论任何,交叉反应性抗体都具有很高的价值并且作为临床前和临床研究的治疗性分子是极好的候选物。本发明中使用的抗PD-L1和/或抗PD-1抗体也可以展现出交叉反应性。

[0112] 此处描述的STIM抗体是使用Kymouse™技术产生的,其中小鼠已经被工程化以缺乏小鼠ICOS的表达(ICOS敲除)。ICOS敲除转基因动物及其用于产生交叉反应性抗体的用途是本发明的其他方面。

[0113] 定量抗体的物种交叉反应性程度的一种方式是其对一种物种的抗原的亲和力与另一种物种的抗原相比的倍数差异,例如对人ICOS相比于小鼠ICOS的亲和力的倍数差异。亲和力可以定量为Kd,是指抗体-抗原反应的平衡解离常数,如通过SPR用如本文别处所述的呈Fab形式的抗体所测定。物种交叉反应性抗ICOS抗体对结合人和小鼠ICOS的亲和力的倍数差异可以为30倍或更小、25倍或更小、20倍或更小、15倍或更小、10倍或更小或者5倍或更小。换句话说,结合人ICOS的胞外结构域的Kd可以在结合小鼠ICOS的胞外结构域的Kd的30倍、25倍、20倍、15倍、10倍或5倍内。如果结合两种物种的抗原的Kd都满足阈值,例如,如果结合人ICOS的Kd和结合小鼠ICOS的Kd都是10mM或更小,优选5mM或更小,更优选1mM或更

小,则也可以认为抗体具有交叉反应性。Kd可以是10nM或更小、5nM或更小、2nM或更小或者1nM或更小。Kd可以是0.9nM或更小、0.8nM或更小、0.7nM或更小、0.6nM或更小、0.5nM或更小、0.4nM或更小、0.3nM或更小、0.2nM或更小或者0.1nM或更小。

[0114] 结合人ICOS和小鼠ICOS的交叉反应性的替代量度是抗体中和ICOS配体与ICOS受体结合的能力,如在HTRF测定中(参见WO 2018/029474的实施例8)。本文提供了物种交叉反应性抗体的例子,包括STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM005和STIM006,其中的每一种在HTRF测定中都被确认为中和人B7-H2(ICOS配体)与人ICOS的结合以及中和小鼠B7-H2与小鼠ICOS的结合。当需要与人和小鼠ICOS具有交叉反应性的抗体时,可以选择任何这些抗体或其变体。物种交叉反应性抗ICOS抗体的抑制人ICOS与人ICOS受体结合的IC50可以在抑制小鼠ICOS与小鼠ICOS受体结合的IC50的25倍、20倍、15倍、10倍或5倍内,如在HTRF测定中所测定。如果抑制人ICOS与人ICOS受体结合的IC50和抑制小鼠ICOS与小鼠ICOS受体结合的IC50两者都是1mM或更小,优选0.5mM或更小,例如30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小,则也可以认为抗体具有交叉反应性。IC50可以是5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小或者2nM或更小。在一些情况下,IC50将是至少0.1nM、至少0.5nM或至少1nM。

[0115] 特异性

[0116] 根据本发明使用的抗体优选地对ICOS具有特异性。也就是说,抗体结合其在靶蛋白ICOS(人ICOS,优选如上所述的小鼠和/或食蟹猴ICOS)上的表位,但是不显示与不存在该表位的分子(包括CD28基因家族中的其他分子)的显著结合。根据本发明的抗体优选地不结合人CD28。抗体优选地也不结合小鼠或食蟹猴CD28。

[0117] 在经由TCR进行抗原识别的情况下,CD28与专业抗原呈递细胞上的其配体CD80和CD86接合时共同刺激T细胞应答。对于本文所述的抗体的各种体内用途,避免与CD28结合被认为是有利的。抗ICOS抗体与CD28不结合应当允许CD28与其天然配体相互作用并产生用于T细胞激活的适当共刺激信号。另外,抗ICOS抗体与CD28不结合避免了超激动的风险。CD28的过度刺激可以在静息T细胞中诱导增殖,而不正常地需要经由TCR识别同源抗原,这可能导致T细胞的失控激活和随后的细胞因子释放综合征,特别是在人类受试者中。因此,根据本发明的抗体不识别CD28在其在人类中的安全临床使用方面代表了优势。

[0118] 如本文别处所讨论,本发明扩展到多特异性抗体(例如,双特异性物)。多特异性(例如,双特异性)抗体可以包含(i)ICOS的抗体抗原结合位点和(ii)识别另一种抗原(例如,PD-L1)的另一个抗原结合位点(任选地如本文所述的抗体抗原结合位点)。可以测定单个抗原结合位点的特异性结合。因此,特异性结合ICOS的抗体包括包含特异性结合ICOS的抗原结合位点的抗体,其中任选地,ICOS的抗原结合位点被包含在抗原结合分子内,所述抗原结合分子进一步包含一种或多种其他抗原的一个或多个另外的结合位点,例如结合ICOS和PD-L1的双特异性抗体。

[0119] 本发明中使用的一些抗体特异性结合PD-L1或PD-1。也就是说,抗体结合其在靶蛋白PD-L1或PD-1(人PD-L1或PD-1,优选小鼠和/或食蟹猴PD-L1或PD-1)上的表位,但是不显示与不存在该表位的分子的显著结合。

[0120] 亲和力

[0121] 可以测定抗体与ICOS(或与另一种抗原,如PD-L1或PD-1)的结合的亲和力。抗体与其抗原的亲和力可以根据抗体-抗原相互作用的平衡解离常数Kd、缔合速率(association

或on-rate)(Ka)与解离速率(dissociation或off-rate)(kd)的比率Ka/Kd定量。可以使用表面等离子体共振(SPR)测量抗体-抗原结合的Kd、Ka和Kd。

[0122] 本发明中使用的抗体可以以10mM或更小、优选5mM或更小、更优选1mM或更小的Kd结合人ICOS的EC结构域。Kd可以是50nM或更小、10nM或更小、5nM或更小、2nM或更小或者1nM或更小。Kd可以是0.9nM或更小、0.8nM或更小、0.7nM或更小、0.6nM或更小、0.5nM或更小、0.4nM或更小、0.3nM或更小、0.2nM或更小或者0.1nM或更小。Kd可以是至少0.001nM,例如至少0.01nM或至少0.1nM。

[0123] 亲和力的定量可以使用SPR用呈Fab形式的抗体进行。合适的方案如下:

[0124] 1.将抗人(或其他物种匹配的抗体恒定区)IgG偶联至生物传感器芯片(例如,GLM芯片),如通过伯胺偶联;

[0125] 2.将抗人IgG(或其他匹配物种抗体)暴露于测试抗体(例如,呈Fab形式)以捕获芯片上的测试抗体;

[0126] 3.使测试抗原以一系列浓度经过芯片的捕获表面,所述浓度例如5000nM、1000nM、200nM、40nM、8nM和2nM以及0nM(即,仅缓冲液);以及

[0127] 4.在25℃下使用SPR测定测试抗体与测试抗原的结合亲和力。缓冲液可以是pH 7.6,150mM NaCl,0.05%洗涤剂(例如,P20)和3mM EDTA。缓冲液可以任选地含有10mM HEPES。HBS-EP可以用作运行缓冲液。HBS-EP可从Teknova Inc(加利福尼亚州;目录号H8022)获得。

[0128] 捕获表面的再生可以用pH 1.7的10mM甘氨酸进行。这去除了捕获的抗体并允许表面用于另一相互作用。使用标准技术,例如使用ProteOn XPR36TM分析软件固有的模型,可以将结合数据拟合到固有的1:1模型。

[0129] 已知多种SPR仪器,如Biacore™、ProteOn XPR36™(Bio-Rad®)和KinExA®(Sapidyne Instruments,Inc)。SPR的工作例子可见于WO 2018/029474的实施例7。

[0130] 正如所述的,亲和力可以通过SPR用呈Fab形式的抗体,用偶联到芯片表面的抗原和在溶液中以Fab形式经过芯片的测试抗体测定,以测定单体抗体-抗原相互作用的亲和力。亲和力可以在任何所需的pH(例如,pH 5.5或pH 7.6)和任何所需的温度(例如,25℃或37℃)下测定。如WO 2018/029474的实施例7中所报道,根据本发明的抗体以小于2nM的表观亲和力结合人ICOS,如通过SPR使用呈单价(Fab)形式的抗体所测定。

[0131] 测量抗体与ICOS结合的其他方式包括荧光激活细胞分选(FACS),例如使用外源表面表达ICOS的细胞(例如,CHO细胞)或表达内源水平的ICOS的激活的原代T细胞。如通过FACS所测量的抗体与ICOS表达细胞的结合表明,抗体能够结合ICOS的胞外(EC)结构域。

[0132] ICOS受体激动作用

[0133] ICOS配体(ICOSL,也称为B7-H2)是与ICOS受体结合的细胞表面表达的分子[17]。这种细胞间配体-受体相互作用促进T细胞表面上ICOS的多聚化,激活受体并刺激T细胞中的下游信号传导。在效应T细胞中,这种受体激活刺激效应T细胞应答。

[0134] 抗ICOS抗体可以作为ICOS的激动剂,模拟甚至超过天然ICOS配体对受体的这种刺激作用。这种激动作用可以由抗体促进T细胞上ICOS的多聚化的能力引起。其中一种机制是抗体在T细胞表面上的ICOS与相邻细胞(例如,B细胞、抗原呈递细胞或其他免疫细胞)上的受体(如Fc受体)之间形成细胞间桥。另一种机制是具有多个(例如,两个)抗原结合位点(例

如,两个VH-VL结构域对)的抗体桥接多个ICOS受体分子并因此促进多聚化。可以发生这些机制的组合。

[0135] 使用呈可溶形式(例如,呈免疫球蛋白形式或包含两个在空间上分隔开的抗原结合位点(例如,两个VH-VL对)的其他抗体形式)的抗体(包括或不包括交联剂),或使用结合至固体表面以提供抗原结合位点的拴系阵列的抗体,可以在体外T细胞激活测定中测试激动作用。激动作用测定可以使用人ICOS阳性T淋巴细胞细胞系如MJ细胞(ATCC CRL-8294)作为靶T细胞用于在这样的测定中进行激活。可以测定测试抗体的T细胞激活的一种或多种量度,并且与参考分子或阴性对照比较以确定与参考分子或对照相比,测试抗体对T细胞的激活是否存在统计学上显著的($p<0.05$)差异。T细胞激活的一种合适量度是细胞因子(例如,IFNγ、TNFα或IL-2)的产生。熟练技术人员将适当地包括合适的对照,在测试抗体与对照之间标准化测定条件。合适的阴性对照是不结合ICOS的呈相同形式的抗体(例如,同种型对照),例如对测定系统中不存在的抗原具有特异性的抗体。在测定的动态范围内观察到测试抗体相对于同源同种型对照的显著差异表明,抗体在该测定中作为ICOS受体的激动剂。

[0136] 激动剂抗体可以定义为这样的抗体,其当在T细胞激动测定中测试时:

[0137] 与对照抗体相比,具有显著更低的诱导IFNγ产生的EC50;

[0138] 与对照抗体相比,诱导显著更高的最大IFNγ产生;

[0139] 与ICOSL-Fc相比,具有显著更低的诱导IFNγ产生的EC50;

[0140] 与ICOSL-Fc相比,诱导显著更高的最大IFNγ产生;

[0141] 与参考抗体C398.4A相比,具有显著更低的诱导IFNγ产生的EC50;和/或

[0142] 与参考抗体C398.4A相比,诱导显著更高的最大IFNγ产生。

[0143] 体外T细胞测定包括WO 2018/029474的实施例13的珠结合测定、WO 2018/029474的实施例14的板结合测定和WO 2018/029474的实施例15的可溶形式测定。

[0144] 显著更低或显著更高的值可以例如与参考或对照值相比,多达0.5倍不同、多达0.75倍不同、多达2倍不同、多达3倍不同、多达4倍不同或多达5倍不同。

[0145] 因此,在一个例子中,根据本发明的抗体在使用呈珠结合形式的抗体的MJ细胞激活测定中具有与对照相比显著更低(例如,至少低2倍)的诱导IFNγ的EC50。

[0146] 珠结合测定使用结合至珠表面的抗体(并且对于对照或参考实验,对照抗体、参考抗体或ICOSL-Fc)。可以使用磁珠,并且可商购各种类型,例如甲苯磺酰基激活的DYNABEADS M-450(DYNAL Inc,纽约州成功湖特拉华大道5号11042,产品号140.03、140.04)。珠可以如WO 2018/029474的实施例13中所述被包被,或者通常通过将包被材料溶解在碳酸盐缓冲液(pH 9.6,0.2M)中或本领域已知的其他方法。珠的使用方便地允许以良好的准确度测定结合至珠表面的蛋白质的量。标准Fc-蛋白质定量方法可以用于珠上的偶联蛋白定量。参考测定动态范围内的相关标准,可以使用任何合适的方法。在WO 2018/029474的实施例13中例示了DELFIA,但是可以使用ELISA或其他方法。

[0147] 还可以在原代人T淋巴细胞中离体测量抗体的激动活性。抗体在这样的T细胞中诱导IFNγ表达的能力指示ICOS激动作用。本文描述了使用原代细胞的两种T细胞激活测定-参见WO2018/029474的实施例2的T细胞激活测定1和T细胞激活测定2。优选地,在T细胞激活测定1和/或T细胞激活测定2中,与对照抗体相比,抗体在5μg/ml下将显示对IFNγ的显著($p<0.05$)诱导。如上所述,在这样的测定中,抗ICOS抗体可以比ICOS-L或C398.4更大程度地刺

激T细胞激活。因此,在T细胞激活测定1或2中,与对照或参考抗体相比,抗体在5μg/ml下可以显示对IFNγ的显著(p<0.05)更大的诱导。TNFα或IL-2诱导可以作为替代测定读数来测量。

[0148] 抗ICOS抗体的激动作用可以有助于其在体内(例如,在病理部位如肿瘤微环境中)改变TReg与TEff细胞群体之间的平衡来有利于TEff细胞的能力。可以测定抗体增强激活的ICOS阳性效应T细胞杀伤肿瘤细胞的能力,如本文别处所讨论。

[0149] PD-L1或PD-1受体拮抗作用

[0150] PD-L1或PD-1抑制剂可以作为PD-L1或PD-1拮抗剂。也就是说,它们抑制PD-L1与PD-1的结合(或PD-1与PD-L1的结合)。

[0151] T细胞依赖性杀伤

[0152] 效应T细胞功能可以在生物学相关环境中使用体外共培养测定来测定,其中将肿瘤细胞与相关免疫细胞一起孵育以触发免疫细胞依赖性杀伤,其中观察抗ICOS抗体对TEff的肿瘤细胞杀伤的作用。

[0153] 可以测定抗体增强激活的ICOS阳性效应T细胞杀伤肿瘤细胞的能力。与对照抗体相比,抗ICOS抗体可以刺激显著更大(p<0.05)的肿瘤细胞杀伤。与参考分子(如ICOS配体或C398.4抗体)相比,抗ICOS抗体可以在这样的测定中刺激类似或更大的肿瘤细胞杀伤。类似程度的肿瘤细胞杀伤可以表示为测试抗体的测定读数与参考分子的测定读数相差小于两倍。

[0154] ICOS配体-受体中和效力

[0155] 本发明中使用的抗体可以是抑制ICOS与其配体ICOSL结合的抗体。

[0156] 抗体抑制ICOS受体与其配体结合的程度称为其配体-受体中和效力。除非另有说明,否则效力通常表示为IC50值,以pM计。在配体结合研究中,IC50是将受体结合降低最大特异性结合水平的50%的浓度。IC50可以通过以下方式来计算:将特异性受体结合%作为抗体浓度的对数的函数作图,并且使用软件程序如Prism(GraphPad)将S形函数拟合至数据以产生IC50值。中和效力可以在HTRF测定中来测定。用于配体-受体中和效力的HTRF测定的详细工作例子阐述于WO 2018/029474的实施例8中。

[0157] IC50值可以代表多次测量的平均值。因此,例如,可以从一式三份实验的结果获得IC50值,然后可以计算平均IC50值。

[0158] 抗体在配体-受体中和测定中可以具有1mM或更小(例如,0.5mM或更小)的IC50。IC50可以是30nM或更小、20nM或更小、10nM或更小、5nM或更小、4nM或更小、3nM或更小或者2nM或更小。IC50可以是至少0.1nM、至少0.5nM或至少1nM。

[0159] 抗体

[0160] 如WO 2018/029474的实施例中更详细地所述,我们分离并表征了特别感兴趣的抗体,命名为STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008和STIM009。在本发明的各个方面,除非上下文另有规定,否则抗体可以选自任何这些抗体,或选自STIM001、STIM002、STIM003、STIM004和STIM005的子集。这些抗体中的每一种的序列在所附序列表中提供,其中对于每种抗体,分别显示以下序列:编码VH结构域的核苷酸序列;VH结构域的氨基酸序列;VH CDR1氨基酸序列;VH CDR2氨基酸序列;VH CDR3氨基酸序列;编码VL结构域的核苷酸序列;VL结构域的氨基酸序列;VL CDR1氨基酸序列;VL

CDR2氨基酸序列;和VL CDR3氨基酸序列。本发明涵盖具有所附序列表和/或附图中所示的所有抗体的VH和/或VL结构域序列的抗ICOS抗体,以及包含那些抗体的HCDR和/或LCDR且任选地具有完整重链和/或完整轻链氨基酸序列的抗体。

[0161] STIM001具有Seq ID No:366的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:363的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:364的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:365的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:367。STIM001具有Seq ID No:373的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:370的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:371的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:372的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:374。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:368(重链核酸序列Seq ID No:369)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:375(轻链核酸序列Seq ID No:376)。

[0162] STIM002具有Seq ID No:380的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:377的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:378的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:379的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:381。STIM002具有Seq ID No:387的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:384的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:385的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:386的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:388或Seq ID No:519。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:382(重链核酸序列Seq ID No:383)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:389(轻链核酸序列Seq ID No:390或Seq ID No:520)。

[0163] STIM002-B具有Seq ID No:394的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:391的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:392的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:393的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:395。STIM002-B具有Seq ID No:401的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:398的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:399的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:400的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:402。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、

221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:396(重链核酸序列Seq ID No:397)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:403(轻链核酸序列Seq ID No:404)。

[0164] STIM003具有Seq ID No:408的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:405的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:406的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:407的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:409或Seq ID No:521。STIM003具有Seq ID No:415的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:412的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:413的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:414的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:4416。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:410(重链核酸序列Seq ID No:411或Seq ID No:522)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:417(轻链核酸序列Seq ID No:418)。

[0165] STIM004具有Seq ID No:422的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:419的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:420的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:421的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:423。STIM004具有Seq ID No:429的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:426的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:427的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:428的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:430或Seq ID No:431。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:424(重链核酸序列Seq ID No:425)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:432(轻链核酸序列Seq ID No:433或Seq ID No:434)。

[0166] STIM005具有Seq ID No:438的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:435的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:436的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:437的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:439。STIM005具有Seq ID No:445的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:442的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:443的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:444的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:446。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、

225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:440(重链核酸序列Seq ID No:441)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:447(轻链核酸序列Seq ID No:448)。

[0167] STIM006具有Seq ID No:452的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:449的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:450的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:451的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:453。STIM006具有Seq ID No:459的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:456的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:457的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:458的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:460。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:454(重链核酸序列Seq ID No:455)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:461(轻链核酸序列Seq ID No:462)。

[0168] STIM007具有Seq ID No:466的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:463的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:464的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:465的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:467。STIM007具有Seq ID No:473的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:470的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:471的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:472的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:474。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:468(重链核酸序列Seq ID No:469)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:475(轻链核酸序列Seq ID No:476)。

[0169] STIM008具有Seq ID No:480的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:477的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:478的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:479的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:481。STIM008具有Seq ID No:487的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:484的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:485的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:486的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:488。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、

225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:482(重链核酸序列Seq ID No:483)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:489(轻链核酸序列Seq ID No:490)。

[0170] STIM009具有Seq ID No:494的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:491的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:492的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:493的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:495。STIM009具有Seq ID No:501的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:498的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:499的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:500的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:502。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:496(重链核酸序列Seq ID No:497)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:503(轻链核酸序列Seq ID No:504)。

[0171] 根据本发明的抗体是免疫球蛋白或包含免疫球蛋白结构域的分子,无论是天然的还是部分或全部合成产生的。抗体可以是IgG、IgM、IgA、IgD或IgE分子或其抗原特异性抗体片段(包括但不限于Fab、F(ab')2、Fv、二硫键连接的Fv、scFv、单结构域抗体、闭合构象多特异性抗体、二硫键连接的scfv、双抗体),无论是源自天然产生抗体的任何物种,还是通过重组DNA技术产生;无论分离自血清、B细胞、杂交瘤、转染瘤、酵母还是细菌。可以使用常规技术将抗体人源化。术语抗体涵盖包含抗体抗原结合位点的任何多肽或蛋白质。抗原结合位点(互补位)是抗体与其靶抗原(ICOS)的表位结合并与其互补的部分。

[0172] 术语“表位”是指由抗体结合的抗原区域。表位可以定义为结构性的或功能性的。功能性表位通常是结构性表位的子集,并且具有直接促进相互作用的亲和力的那些残基。表位也可以是构象的,也就是由非线性氨基酸构成。在某些实施方案中,表位可以包括决定簇,即分子的化学活性表面基团(如氨基酸、糖侧链、磷酰基或磺酰基),并且在某些实施方案中,可以具有特定的三维结构特征和/或特定的电荷特征。

[0173] 抗原结合位点是包含抗体的一个或多个CDR并且能够结合抗原的多肽或结构域。例如,多肽包含CDR3(例如,HCDR3)。例如,多肽包含抗体可变结构域的CDR 1和2(例如,HCDR1和2)或CDR 1-3(例如,HCDR1-3)。

[0174] 抗体抗原结合位点可以由一个或多个抗体可变结构域提供。在一个例子中,抗体结合位点由单个可变结构域提供,例如由重链可变结构域(VH结构域)或轻链可变结构域(VL结构域)提供。在另一个例子中,结合位点包含VH/VL对或两个或更多个这样的对。因此,抗体抗原结合位点可以包含VH和VL。

[0175] 抗体可以是完整的免疫球蛋白,包含恒定区,或者可以是抗体片段。抗体片段是完整抗体的一部分,例如包含完整抗体的抗原结合区和/或可变区。抗体片段的例子包括:

[0176] (i)Fab片段,即由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii)F(ab')2片段,即包含在铰链区通过二硫键连接的两个Fab片段的二价片段;

[0177] (iii)由VH和CH1结构域组成的Fd片段;

[0178] (iv)由抗体的单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段;

[0179] (v)dAb片段(Ward等人,(1989)Nature 341:544-546;将其通过引用以其整体并入本文),其由VH或VL结构域组成;以及

[0180] (vi)分离的互补决定区(CDR),其保留特异性抗原结合功能。

[0181] 抗体的其他例子为包含重链(5'-VH-(任选的铰链)-CH2-CH3-3')的二聚体且不含轻链的H2抗体。

[0182] 单链抗体(例如,scFv)是常用的片段。多特异性抗体可以由抗体片段形成。本发明的抗体可以适当地采用任何这样的形式。

[0183] 任选地,抗体免疫球蛋白结构域可以与另外的多肽序列和/或标记、标签、毒素或其他分子融合或缀合。抗体免疫球蛋白结构域可以与一个或多个不同的抗原结合区融合或缀合,提供能够结合除ICOS之外的第二抗原的分子。本发明的抗体可以是多特异性抗体(例如,双特异性抗体),其包含(i)ICOS的抗体抗原结合位点和(ii)识别另一种抗原(例如,PD-L1)的另一个抗原结合位点(任选地如本文所述的抗体抗原结合位点)。

[0184] 抗体通常包含抗体VH和/或VL结构域。抗体的分离的VH和VL结构域也是本发明的一部分。抗体可变结构域是这样的抗体轻链和重链部分,其包含互补决定区(CDR;即CDR1、CDR2和CDR3)和框架区(FR)的氨基酸序列。因此,在VH和VL结构域中的每一个内都有CDR和FR。VH结构域包含一组HCDR,并且VL结构域包含一组LCDR。VH是指重链的可变结构域。VL是指轻链的可变结构域。每个VH和VL都通常由三个CDR和四个FR构成,按照以下顺序从氨基末端到羧基末端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。根据本发明中使用的方法,指定为CDR和FR的氨基酸位置可以根据Kabat(Sequences of Proteins of Immunological Interest(National Institutes of Health,Bethesda,Md.,1987和1991))或根据IMGT命名法定义。抗体可以包含抗体VH结构域,其包含VH CDR1、CDR2和CDR3以及框架。它可以可替代地或还包含抗体VL结构域,其包含VL CDR1、CDR2和CDR3以及框架。根据本发明的抗体VH和VL结构域和CDR的例子如形成本公开文本的一部分的所附序列表中所列。序列表中所示的CDR根据IMGT系统定义[18]。本文公开的所有VH和VL序列、CDR序列、CDR组以及HCDR组和LCDR组都代表本发明的方面和实施方案。如本文所述,一"组CDR"包含CDR1、CDR2和CDR3。因此,一组HCDR是指HCDR1、HCDR2和HCDR3,并且一组LCDR是指LCDR1、LCDR2和LCDR3。除非另有说明,否则一"组CDR"包含HCDR和LCDR。

[0185] 本发明的抗体可以包含如本文所述的一个或多个CDR,例如CDR3以及任选地CDR1和CDR2,以形成一组CDR。CDR或该组CDR可以是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008和STIM009中任一种的CDR或一组CDR,或者可以是如本文所述的其变体。

[0186] 本发明提供了抗体,其包含抗体STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008和STIM009中任一种的HCDR1、HCDR2和/或HCDR3和/或任何这些抗体的LCDR1、LCDR2和/或LCDR3,例如一组CDR。抗体可以包含这些抗体之一的一组VH CDR。任选地,它还可以包含这些抗体之一的一组VL CDR,并且VL CDR可以来自与VH CDR相同或不同的抗体。

[0187] 本发明还提供了包含所公开的一组HCDR的VH结构域和/或包含所公开的一组LCDR

的VL结构域。

[0188] 通常,VH结构域与VL结构域配对以提供抗体抗原结合位点,尽管如下文进一步所讨论,单独的VH或VL结构域可以用于结合抗原。STIM003 VH结构域可以与STIM003 VL结构域配对,从而形成同时包含STIM003 VH和VL结构域的抗体抗原结合位点。提供了本文公开的其他VH和VL结构域的类似实施方案。在其他实施方案中,STIM003 VH与STIM003 VL以外的VL结构域配对。轻链混杂(promiscuity)是本领域公知的。同样,本发明提供了本文公开的其他VH和VL结构域的类似实施方案。

[0189] 因此,抗体STIM001、STIM002、STIM003、STIM004和STIM005中任一种的VH都可以与抗体STIM001、STIM002、STIM003、STIM004和STIM005中任一种的VL配对。此外,抗体STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008和STIM009中任一种的VH都可以与抗体STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009中任一种的VL配对。

[0190] 抗体可以在抗体框架内包含一个或多个CDR,例如一组CDR。框架区可以具有人种系基因区段序列。因此,抗体可以是具有VH结构域的人抗体,所述VH结构域在人种系框架中包含一组HCDR。通常,抗体还具有VL结构域,其例如在人种系框架中包含一组LCDR。抗体“基因区段”(例如,VH基因区段、D基因区段或JH基因区段)是指具有抗体的该部分所源自的核酸序列的寡核苷酸,例如,VH基因区段是包含对应于从FR1到CDR3部分的多肽VH结构域的核酸序列的寡核苷酸。人V、D和J基因区段重组以产生VH结构域,并且人V和J区段重组以产生VL结构域。D结构域或区域是指抗体链的多样性结构域或区域。J结构域或区域是指抗体链的连接结构域或区域。体细胞超突变可以导致抗体VH或VL结构域具有不与对应基因区段精确匹配(match或align)的框架区,但是序列比对可以用于鉴定最接近的基因区段,并且因此鉴定特定VH或VL结构域所源自的基因区段的特定组合。当将抗体序列与基因区段比对时,可以将抗体氨基酸序列与基因区段编码的氨基酸序列比对,或者可以直接将抗体核苷酸序列与基因区段的核苷酸序列比对。

[0191] STIM抗体VH和VL结构域序列与相关抗体和人种系序列的比对示于图10、图11和图12中。

[0192] 本发明的抗体可以是人抗体或包含人可变区和非人(例如,小鼠)恒定区的嵌合抗体。本发明的抗体例如具有人可变区,并且任选地还具有人恒定区。

[0193] 因此,抗体任选地包含恒定区或其部分,例如人抗体恒定区或其部分。例如,VL结构域可以在其C末端附接至抗体轻链κ或λ恒定结构域。类似地,抗体VH结构域可以在其C末端附接至源自任何抗体同种型(例如,IgG、IgA、IgE和IgM)和任何同种型亚类(如IgG1或IgG4)的免疫球蛋白重链恒定区的全部或部分(例如,CH1结构域或Fc区)。

[0194] 人重链恒定区的例子示于表S1中。

[0195] 可替代地,本发明的抗体的恒定区可以是非人恒定区。例如,当在转基因动物(其例子在本文别处描述)中产生抗体时,可以产生包含人可变区和非人(宿主动物)恒定区的嵌合抗体。一些转基因动物产生完全人抗体。其他已经被工程化以产生包含嵌合重链和完全人轻链的抗体。在抗体包含一个或多个非人恒定区的情况下,这些可以被人恒定区替代以提供更适合作为治疗性组合物施用至人的抗体,因为其免疫原性由此降低。

[0196] 用木瓜蛋白酶消化抗体产生两个相同的抗原结合片段(也称为“Fab”片段)和“Fc”

片段(不具有抗原结合活性但具有结晶能力)。当在本文中使用时,“Fab”是指抗体的包含重链和轻链中每一个的一个恒定结构域和一个可变结构域的片段。本文的术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链的C末端区,包括天然序列Fc区和变体Fc区。“Fc片段”是指通过二硫键保持在一起的两条H链的羧基末端部分。抗体的效应子功能由Fc区中的序列决定,该区域也由在某些类型的细胞上发现的Fc受体(FcR)识别。用胃蛋白酶消化抗体产生F(ab')2片段,其中抗体分子的两条臂保持连接并包含两个抗原结合位点。F(ab')2片段具有交联抗原的能力。

[0197] 当在本文中使用时,“Fv”是指抗体的保留抗原识别和抗原结合位点两者的最小片段。此区域由紧密非共价或共价缔合的一个重链可变结构域和一个轻链可变结构域的二聚体组成。在此构型中,每个可变结构域的三个CDR相互作用以将抗原结合位点限定在VH-VL二聚体的表面上。这六个CDR共同为抗体赋予抗原结合特异性。然而,即使单个可变结构域(或仅包含三个对抗原具有特异性的CDR的半个Fv)也具有识别和结合抗原的能力,但其亲和力低于整个结合位点。

[0198] 本文公开的抗体可以被修饰以增加或减少血清半衰期。在一个实施方案中,引入一个或多个以下突变:T252L、T254S或T256F以增加抗体的生物半衰期。也可以通过改变重链恒定区CH_1结构域或CL区以含有取自IgG的Fc区的CH_2结构域的两个环的补救受体结合表位来增加生物半衰期,如美国专利号5,869,046和6,121,022中所述,将其中描述的修饰通过引用并入本文。在另一个实施方案中,使本发明的抗体或抗原结合片段的Fc铰链区突变以减少抗体或片段的生物半衰期。将一个或多个氨基酸突变引入Fc-铰链片段的CH_2-CH_3结构域界面区,使得相对于天然Fc-铰链结构域葡萄球菌蛋白A(SpA)结合,抗体或片段具有受损的SpA结合。增加血清半衰期的其他方法是本领域技术人员已知的。因此,在一个实施方案中,抗体或片段被PEG化。在另一个实施方案中,抗体或片段融合至白蛋白结合结构域,例如白蛋白结合单结构域抗体(dAb)。在另一个实施方案中,抗体或片段被PAS化(即,由PAS构成的多肽序列的遗传融合(XL-Protein GmbH),其形成具有大流体动力学体积的不带电荷的无规卷曲结构)。在另一个实施方案中,抗体或片段被XTEN化®/rPEG化(即,非精确重复肽序列(Amunix、Versartis)与治疗性肽的遗传融合)。在另一个实施方案中,抗体或片段被ELP化(即,与ELP重复序列的遗传融合(PhaseBio))。这些各种半衰期延长融合物更详细地描述于Strohl,BioDrugs(2015)29:215-239中,将所述融合物(例如,在表2和6中)通过引用并入本文。

[0199] 抗体可以具有增加稳定性的修饰的恒定区。因此,在一个实施方案中,重链恒定区包含Ser228Pro突变。在另一个实施方案中,本文公开的抗体和片段包含已经被修饰以改变半胱氨酸残基数量的重链铰链区。这种修饰可以用于促进轻链和重链的组装或者增加或降低抗体的稳定性。

[0200] 上述细节可以适用于作为抗体的任何ICOS调节剂或PD-L1抑制剂。

[0201] Fc效应子功能ADCC、ADCP和CDC

[0202] 如上所讨论,抗ICOS抗体可以以各种同种型和具有不同恒定区提供。人IgG抗体重链恒定区序列的例子示于表S1中。抗体的Fc区主要在Fc结合、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性、补体依赖性细胞毒性(CDC)活性和抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)活性方面决定其效应子功能。这些与效应T细胞功能不同的“细胞效应子功能”涉及将携带Fc受

体的细胞募集到靶细胞位点,导致杀伤抗体结合的细胞。除ADCC和CDC之外,ADCP机制[19]代表耗尽抗体结合的T细胞并因此靶向高ICOS表达TReg以进行缺失的手段。

[0203] 细胞效应子功能ADCC、ADCP和/或CDC也可以通过缺乏Fc区的抗体来展现。抗体可以包含多个不同的抗原结合位点,一个针对ICOS且另一个针对靶分子,其中该靶分子的接合诱导ADCC、ADCP和/或CDC,例如包含通过接头连接的两个scFv区的抗体,其中一个scFv可以接合效应细胞。

[0204] 根据本发明的抗体可以是展现出ADCC、ADCP和/或CDC的抗体。可替代地,根据本发明的抗体可以缺乏ADCC、ADCP和/或CDC活性。在任一情况下,根据本发明的抗体都可以包含或可以任选地缺乏与一种或多种类型的Fc受体结合的Fc区。使用不同的抗体形式以及存在或不存在FcR结合和细胞效应子功能允许将抗体定制用于如本文别处所讨论的特定治疗目的。

[0205] 用于一些治疗应用的合适抗体形式采用野生型人IgG1恒定区。恒定区可以是效应子使能IgG1恒定区,任选地具有ADCC和/或CDC和/或ADCP活性。合适的野生型人IgG1恒定区序列是SEQ ID NO:340(IGHG1*01)。人IgG1恒定区的其他例子示于表S1中。

[0206] 为了在人类疾病的小鼠模型中测试候选治疗性抗体,可以包括效应子阳性小鼠恒定区如小鼠IgG2a(mIgG2a)代替效应子阳性人恒定区。

[0207] 恒定区可以被工程化以增强ADCC和/或CDC和/或ADCP。

[0208] Fc介导的作用的效力可以通过用各种已确定的技术工程化Fc结构域来增强。这样的方法增加了对某些Fc受体的亲和力,因此产生了激活增强的潜在的不同特征。这可以通过修饰一个或几个氨基酸残基来实现[20]。已经表明在残基Asn297上含有特定突变或糖基化改变(例如,N297Q,EU索引编号)的人IgG1恒定区可增强与某些Fc受体的结合。示例性突变是选自人IgG1恒定区239、332和330(或其他IgG同种型中的等同位置)的一个或多个残基。因此,抗体可以包含具有一个或多个独立地选自N297Q、S239D、I332E和A330L(EU索引编号)的突变的人IgG1恒定区。三重突变(M252Y/S254T/T256E)可以用于增强与FcRn的结合,并且影响FcRn结合的其他突变讨论于[21]的表2中,其中的任一个都可以用于本发明。

[0209] 对Fc受体的增加的亲和力还可以通过经由例如产生低岩藻糖基化或脱岩藻糖基化变体改变Fc结构域的天然糖基化谱来实现[22]。非岩藻糖基化抗体具有Fc的复合型N-聚糖的三甘露糖基核心结构,其没有岩藻糖残基。由于Fc γ RIIIa结合能力的增强,这些缺乏来自Fc N-聚糖的核心岩藻糖残基的糖基工程化抗体可以展现出比岩藻糖基化等效物更强的ADCC。例如,为了增加ADCC,可以改变铰链区中的残基以增加与Fc γ RIII的结合[23]。因此,抗体可以包含人IgG重链恒定区,其是野生型人IgG重链恒定区的变体,其中变体人IgG重链恒定区与选自FcyRIIB和FcyRIIA的人Fc γ 受体结合的亲和力高于野生型人IgG重链恒定区与人Fc γ 受体结合的亲和力。抗体可以包含人IgG重链恒定区,其是野生型人IgG重链恒定区的变体,其中变体人IgG重链恒定区与人Fc γ RIIB结合的亲和力高于野生型人IgG重链恒定区与人Fc γ RIIB结合的亲和力。变体人IgG重链恒定区可以是变体人IgG1、变体人IgG2或变体人IgG4重链恒定区。在一个实施方案中,变体人IgG重链恒定区包含一个或多个选自G236D、P238D、S239D、S267E、L328F和L328E(EU索引编号系统)的氨基酸突变。在另一个实施方案中,变体人IgG重链恒定区包含一组选自以下的氨基酸突变:S267E和L328F;P238D和L328E;P238D以及一个或多个选自E233D、G237D、H268D、P271G和A330R的取代;P238D、

E233D、G237D、H268D、P271G和A330R;G236D和S267E;S239D和S267E;V262E、S267E和L328F;以及V264E、S267E和L328F(EU索引编号系统)。CDC的增强可以通过增加对C1q(经典补体激活级联的第一组分)的亲和力的氨基酸改变来实现[24]。另一种方法是产生由人IgG1和人IgG3区段产生的嵌合Fc结构域,所述区段利用IgG3对C1q的更高亲和力[25]。本发明的抗体可以在残基329、331和/或322处包含突变的氨基酸以改变C1q结合和/或降低或消除CDC活性。在另一个实施方案中,本文公开的抗体或抗体片段可以含有在残基231和239处具有修饰的Fc区,其中氨基酸被替代以改变抗体固定补体的能力。在一个实施方案中,抗体或片段具有恒定区,其包含一个或多个选自E345K、E430G、R344D和D356R的突变,特别是包含R344D和D356R的双突变(EU索引编号系统)。

[0210] WO 2008/137915描述了具有修饰的Fc区的抗ICOS抗体,其具有增强的效应子功能。据报道,与包含VH和VK结构域和野生型Fc区的亲本抗体介导的ADCC活性水平相比,抗体介导增强的ADCC活性。根据本发明的抗体可以采用具有如本文所述的效应子功能的这样的变体Fc区。

[0211] 可以在如本文所述的测定法中测定抗体的ADCC活性。如WO 2018/029474的实施例10中所述,可以使用ICOS阳性T细胞系在体外测定抗ICOS抗体的ADCC活性。可以使用PD-L1表达细胞在ADCC测定中在体外测定抗PD-L1抗体的ADCC活性。

[0212] 对于某些应用(如在疫苗接种的情况下),可以优选使用没有Fc效应子功能的抗体。可以提供不含恒定区或不含Fc区的抗体-这样的抗体形式的例子在本文别处描述。可替代地,抗体可以具有效应子无效的恒定区。抗体可以具有不结合Fcγ受体的重链恒定区,例如恒定区可以包含Leu235Glu突变(即,其中野生型亮氨酸残基突变为谷氨酸残基)。重链恒定区的另一个任选突变是Ser228Pro,其增加稳定性。重链恒定区可以是同时包含Leu235Glu突变和Ser228Pro突变的IgG4。此"IgG4-PE"重链恒定区是效应子无效的。

[0213] 替代的效应子无效的人恒定区是失能的IgG1。失能的IgG1重链恒定区可以在位置235和/或237(EU索引编号)处含有丙氨酸,例如,它可以是包含L235A和/或G237A突变("LAGA")的IgG1*01序列。

[0214] 变体人IgG重链恒定区可以包含一个或多个氨基酸突变,其降低IgG对人FcγRIIIA、人FcγRIIA或人FcγRI的亲和力。在一个实施方案中,FcγRIIB在选自巨噬细胞、单核细胞、B细胞、树突细胞、内皮细胞和激活的T细胞的细胞上表达。在一个实施方案中,变体人IgG重链恒定区包含一个或多个以下氨基酸突变:G236A、S239D、F243L、T256A、K290A、R292P、S298A、Y300L、V305I、A330L、I332E、E333A、K334A、A339T和P396L(EU索引编号系统)。在一个实施方案中,变体人IgG重链恒定区包含一组选自以下的氨基酸突变:S239D;T256A;K290A;S298A;I332E;E333A;K334A;A339T;S239D和I332E;S239D、A330L和I332E;S298A、E333A和K334A;G236A、S239D和I332E;以及F243L、R292P、Y300L、V305I和P396L(EU索引编号系统)。在一个实施方案中,变体人IgG重链恒定区包含S239D、A330L或I332E氨基酸突变(EU索引编号系统)。在一个实施方案中,变体人IgG重链恒定区包含S239D和I332E氨基酸突变(EU索引编号系统)。在一个实施方案中,变体人IgG重链恒定区是包含S239D和I332E氨基酸突变(EU索引编号系统)的变体人IgG1重链恒定区。在一个实施方案中,抗体或片段包含去岩藻糖基化Fc区。在另一个实施方案中,抗体或其片段是脱岩藻糖基化的。在另一个实施方案中,抗体或片段是低岩藻糖基化的。

[0215] 抗体可以具有结合一种或多种类型的Fc受体但不诱导细胞效应子功能(即,不介导ADCC、CDC或ADCP活性)的重链恒定区。这样的恒定区可能不能结合负责触发ADCC、CDC或ADCP活性的一种或多种特定Fc受体。

[0216] 产生和修饰抗体

[0217] 用于鉴定和制备抗体的方法是熟知的。抗体可以使用经ICOS或其片段或包含目的ICOS序列基序的合成肽免疫的转基因小鼠(例如,Kymouse™、Velocimouse®、Omnimouse®、Xenomouse®、HuMabMouse®或MeMoMouse®)、大鼠(例如,Omnirat®)、骆驼科动物、鲨鱼、兔、鸡或其他非人动物,随后任选地将恒定区和/或可变区人源化以产生人或人源化抗体而产生。在一个例子中,可以使用展示技术,如酵母、噬菌体或核糖体展示,这对于技术人员是清楚的。标准亲和力成熟,例如使用展示技术,可以在从转基因动物、噬菌体展示文库或其他文库分离抗体先导物之后在另一步骤中进行。合适技术的代表性例子描述于US20120093818(Amgen,Inc)中,将其通过引用以其整体并入本文,例如段落[0309]至[0346]中所述的方法。

[0218] 用人ICOS抗原免疫ICOS敲除非人动物促进产生识别人和非人ICOS两者的抗体。如本文所述和实施例中所示,可以用表达人ICOS的细胞免疫ICOS敲除小鼠以刺激在小鼠中产生针对人和小鼠ICOS的抗体,可以回收所述抗体并测试其与人ICOS和小鼠ICOS的结合。因此可以选择交叉反应性抗体,其可以筛选如本文所述的其他所需特性。通过用抗原(例如,人抗原)免疫动物(其中内源性抗原(例如,内源性小鼠抗原)的表达已经在动物中被敲除)来产生针对所述抗原的抗体的方法可以在能够产生包含人可变结构域的抗体的动物中进行。这样的动物的基因组可以被工程化以包含编码人可变区基因区段和任选地内源性恒定区或人恒定区的人或人源化免疫球蛋白基因座。人可变区基因区段的重组产生人抗体,其可以具有非人或人恒定区。非人恒定区随后可以被人恒定区替代,其中抗体旨在用于人体内。这样的方法和敲除转基因动物描述于WO 2013/061078中。

[0219] 通常,可以用目的抗原攻击Kymouse™、VELOCIMMUNE®或其他小鼠或大鼠(任选地,如所述的ICOS敲除小鼠或大鼠),并从表达抗体的小鼠中回收淋巴细胞(如B细胞)。可以将淋巴细胞与骨髓瘤细胞系融合以制备永生杂交瘤细胞系,并且筛选并选择这样的杂交瘤细胞系以鉴定产生对目的抗原具有特异性的抗体的杂交瘤细胞系。编码重链和轻链可变区的DNA可以被分离并连接到重链和轻链的期望同种型恒定区。这样的抗体蛋白质可以在细胞(如CHO细胞)中产生。可替代地,编码抗原特异性嵌合抗体或轻链和重链可变结构域的DNA可以直接从抗原特异性淋巴细胞中分离。

[0220] 首先,分离具有人可变区和小鼠恒定区的高亲和力嵌合抗体。针对所需的特征对抗体进行表征和选择,所述特征包括亲和力、选择性、激动作用、T细胞依赖性杀伤、中和效力、表位等。任选地将小鼠恒定区用所需人恒定区替代以产生本发明的完全人抗体,例如野生型或经修饰的IgG1或IgG4(例如,US2011/0065902中的SEQ ID NO:751、752、753(将其通过引用以其整体并入本文))。虽然选择的恒定区可以根据具体用途而变化,但可变区中存在高亲和力抗原结合和靶特异性特征。

[0221] 因此,在另一方面,本发明提供了具有包含人或人源化免疫球蛋白基因座的基因组的转基因非人哺乳动物,其中哺乳动物不表达ICOS。哺乳动物可以是例如敲除小鼠或大鼠或者其他实验动物物种。转基因小鼠如Kymouse™含有插入在相应内源性小鼠免疫球蛋白

基因座处的人重链和轻链免疫球蛋白基因座。根据本发明的转基因哺乳动物可以是含有这样的靶向插入的哺乳动物,或者它可以含有人重链和轻链免疫球蛋白基因座或免疫球蛋白基因,它们随机插入其基因组中、插入不同于内源性Ig基因座的基因座或提供在另外的染色体或染色体片段上。

[0222] 本发明的其他方面是这样的非人哺乳动物用于产生针对ICOS的抗体的用途,以及在这样的哺乳动物中产生抗体或抗体重链和/或轻链可变结构域的方法。

[0223] 产生结合人和非人ICOS的胞外结构域的抗体的方法可以包括提供具有包含人或人源化免疫球蛋白基因座的基因组的转基因非人哺乳动物,其中哺乳动物不表达ICOS,以及

[0224] (a)用人ICOS抗原免疫哺乳动物(例如,用表达人ICOS的细胞或用纯化的重组ICOS蛋白);

[0225] (b)分离哺乳动物产生的抗体;

[0226] (c)测试抗体结合人ICOS和非人ICOS的能力;以及

[0227] (d)选择一种或多种结合人和非人ICOS两者的抗体。

[0228] 可以使用表面等离子体共振、HTRF、FACS或本文所述的任何其他方法测试结合人ICOS和非人ICOS的能力。任选地,测定对人和小鼠ICOS的结合亲和力。可以测定结合人ICOS和小鼠ICOS的亲和力或亲和力的倍数差异,并且因此可以选择显示物种交叉反应性的抗体(可以用作选择标准的亲和力阈值和倍数差异在本文别处例示)。用于分别抑制人和小鼠ICOS配体与人和小鼠ICOS受体结合的抗体的中和效力或中和效力的倍数差异也可以或可替代地被确定为筛选交叉反应性抗体的方式,例如在HTRF测定中。同样,可以用作选择标准的可能阈值和倍数差异在本文别处例示。

[0229] 所述方法可以包括测试抗体结合来自与免疫哺乳动物相同物种或不同物种的非人ICOS的能力。因此,当转基因哺乳动物是小鼠(例如,Kymouse™)时,可以测试抗体结合小鼠ICOS的能力。当转基因哺乳动物是大鼠时,可以测试抗体结合大鼠ICOS的能力。然而,测定分离的抗体对另一物种的非人ICOS的交叉反应性同样有用。因此,可以测试山羊中产生的抗体与大鼠或小鼠ICOS的结合。任选地,可以替代地或另外地测定与山羊ICOS的结合。

[0230] 在其他实施方案中,可以用非人ICOS免疫转基因非人哺乳动物,任选地用相同哺乳动物物种的ICOS(例如,可以用小鼠ICOS免疫ICOS敲除小鼠)代替人ICOS。然后以相同的方式测定分离的抗体与人ICOS和非人ICOS结合的亲和力,并且选择结合人和非人ICOS两者的抗体。

[0231] 可以分离编码所选抗体的抗体重链可变结构域和/或抗体轻链可变结构域的核酸。这样的核酸可以编码完整的抗体重链和/或轻链,或没有一个或多个相关恒定区的一个或多个可变结构域。正如所述的,编码核苷酸序列可以直接从小鼠的抗体产生细胞中获得,或者B细胞可以被永生化或融合以产生表达所述抗体并且编码从这样的细胞获得的核酸的杂交瘤。任选地,然后将编码一个或多个可变结构域的核酸与编码人重链恒定区和/或人轻链恒定区的核苷酸序列缀合,以提供编码人抗体重链和/或人抗体轻链(例如,编码包含重链和轻链两者的抗体)的核酸。如本文别处所述,当免疫哺乳动物产生具有非人恒定区的嵌合抗体时,该步骤是特别有用的,所述非人恒定区优选地被人恒定区替代以产生当作为药物施用至人时免疫原性较低的抗体。提供特定的人同种型恒定区对于确定抗体的效应子功

能也是重要的,并且本文讨论了许多合适的重链恒定区。

[0232] 可以对编码抗体重链和/或轻链可变结构域的核酸进行其他改变,如残基的突变和变体的产生,如本文所述。

[0233] 可以将分离的(任选突变的)核酸引入宿主细胞,例如所讨论的CHO细胞。然后将宿主细胞在以任何所需抗体形式表达抗体或抗体重链和/或轻链可变结构域的条件下培养。本文描述了一些可能的抗体形式,例如完整免疫球蛋白、抗原结合片段和其他设计。

[0234] 如所讨论的,可以根据本发明采用其序列在本文中具体公开的任何VH和VL结构域或CDR的可变结构域氨基酸序列变体。

[0235] 需要产生变体的原因有很多,包括优化用于大规模生产的抗体序列、促进纯化、增强稳定性或改善包含在所需药物配制品中的适用性。可以在抗体序列中的一个或多个靶残基处进行蛋白质工程化工作,例如用替代氨基酸取代一个氨基酸(任选地,产生在该位置处含有所有天然存在的氨基酸(可能除了Cys和Met)的变体),并且监测对功能和表达的影响以确定最佳取代。在一些情况下,不希望用Cys或Met取代残基或将这些残基引入序列中,因为这样做可能在制造中产生困难-例如通过形成新的分子内或分子间半胱氨酸-半胱氨酸键。当选择先导候选物并加以优化用于制造和临床开发时,通常希望尽可能少地改变其抗原结合特性,或至少保留亲本分子的亲和力和效力。然而,也可以产生变体以调节关键抗体特征,如亲和力、交叉反应性或中和效力。

[0236] 抗体可以包含任何所公开的抗体的H和/或L CDR组,在所公开的H和/或L CDR组内具有一个或多个氨基酸突变。突变可以是氨基酸取代、缺失或插入。因此,例如在所公开的H和/或L CDR组内可以有一个或多个氨基酸取代。例如,在H和/或L CDR组内可以有至多12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或2个突变,例如取代。例如,在HCDR3中可以有至多6、5、4、3或2个突变,例如取代,和/或在LCDR3中可以有至多6、5、4、3或2个突变,例如取代。抗体可以包含本文任何STIM抗体所示的一组HCDR、LCDR或一组6个(H和L)CDR,或者可以包含具有一个或两个保守取代的该组CDR。

[0237] 可以任选地在本文公开的抗体VH或VL结构域的框架区中进行一个或多个氨基酸突变。例如,不同于相应人种系区段序列的一个或多个残基可以恢复为种系。对应于示例抗ICOS抗体的VH和VL结构域的人种系基因区段序列在表E12-1、表E12-2和表E12-3中示出,并且抗体VH和VL结构域与相应种系序列的比对示于附图中。

[0238] 抗体可以包含与所附序列表中所示的任何抗体的VH结构域具有至少60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%或99%氨基酸序列同一性的VH结构域,和/或包含与任何那些抗体的VL结构域具有至少60%、70%、80%、85%、90%、95%、98%或99%氨基酸序列同一性的VL结构域。可以用于计算两个氨基酸序列的同一性%的算法包括例如BLAST、FASTA或Smith-Waterman算法,例如采用默认参数。特定变体可以包括一个或多个氨基酸序列改变(氨基酸残基的添加、缺失、取代和/或插入)。

[0239] 可以在一个或多个框架区和/或一个或多个CDR中进行改变。任选地通过CDR诱变提供变体。改变通常不会导致功能丧失,因此包含如此改变的氨基酸序列的抗体可以保留结合ICOS的能力。它可以保留与其中不进行改变的抗体相同的定量结合能力,例如在本文所述的测定中所测量的。包含如此改变的氨基酸序列的抗体可以具有改善的结合ICOS的能力。

[0240] 改变可以包括用非天然存在的或非标准的氨基酸替代一个或多个氨基酸残基,将一个或多个氨基酸残基修饰成非天然存在的或非标准的形式,或将一个或多个非天然存在的或非标准的氨基酸插入序列中。本发明序列中改变的数量和位置的例子在本文别处描述。天然存在的氨基酸包括20种“标准”L-氨基酸,通过它们的标准单字母码标识为G、A、V、L、I、M、P、F、W、S、T、N、Q、Y、C、K、R、H、D、E。非标准氨基酸包括可以掺入多肽主链中或由修饰现有氨基酸残基产生的任何其他残基。非标准氨基酸可以是天然存在的或非天然存在的。

[0241] 如本文所用的术语“变体”是指与亲本多肽或核酸相差一个或多个氨基酸或核酸缺失、取代或添加,但保留亲本分子的一种或多种特定功能或生物活性的肽或核酸。氨基酸取代包括其中氨基酸被不同的天然存在的氨基酸残基替代的改变。这样的取代可以被分类为“保守的”,在这种情况下,包含在多肽中的氨基酸残基被另一种天然存在的在极性、侧链功能或大小方面具有相似特征的氨基酸替代。这样的保守取代是本领域熟知的。本发明涵盖的取代也可以是“非保守的”,其中肽中存在的氨基酸残基被具有不同特性的氨基酸,如来自不同组的天然存在的氨基酸取代(例如,用丙氨酸取代带电荷或疏水性氨基酸),或可替代地,其中天然存在的氨基酸被非常规氨基酸取代。在一些实施方案中,氨基酸取代是保守的。当用于提及多核苷酸或多肽时,术语变体还涵盖指分别与参考多核苷酸或多肽相比(例如,与野生型多核苷酸或多肽相比)可以在一级、二级或三级结构上变化的多核苷酸或多肽。

[0242] 在一些方面,可以使用通过使用本领域熟知的方法分离或产生的“合成变体”、“重组变体”或“经化学修饰的”多核苷酸变体或多肽变体。“经修饰的变体”可以包括保守的或非保守的氨基酸改变,如下所述。多核苷酸改变可以导致由参考序列编码的多肽中的氨基酸取代、添加、缺失、融合和截短。一些方面使用包括插入变体、缺失变体或具有氨基酸取代的取代变体,包括通常不存在于作为变体基础的肽序列中的氨基酸和其他分子的插入和取代,例如但不限于通常不存在于人蛋白质中的鸟氨酸的插入。当描述多肽时,术语“保守取代”是指基本上不改变多肽活性的多肽氨基酸组成的改变。例如,保守取代是指用氨基酸残基取代具有相似化学特性(例如,酸性、碱性、带正电荷或带负电荷、极性或非极性等)的不同氨基酸残基。保守氨基酸取代包括用异亮氨酸或缬氨酸替代亮氨酸、用谷氨酸替代天冬氨酸或用丝氨酸替代苏氨酸。提供功能相似的氨基酸的保守取代表是本领域熟知的。例如,以下六组各自含有彼此保守取代的氨基酸:1)丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T);2)天冬氨酸(D)、谷氨酸(E);3)天冬酰胺(N)、谷氨酰胺(Q);4)精氨酸(R)、赖氨酸(K);5)异亮氨酸(I)、亮氨酸(L),甲硫氨酸(M)、缬氨酸(V);和6)苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)、色氨酸(W)。(还参见Creighton,Proteins,W.H.Freeman and Company(1984),通过引用以其整体并入)。在一些实施方案中,如果改变、添加或缺失单个氨基酸或小百分比的氨基酸的单独取代、缺失或添加不降低肽的活性,则这些变化也可以被认为是“保守取代”。插入或缺失典型地在约1至5个氨基酸的范围内。保守氨基酸的选择可以基于以下来选择:肽中要取代的氨基酸的位置,例如如果氨基酸在肽的外部并且暴露于溶剂,或者在内部并且不暴露于溶剂。

[0243] 可以基于以下来选择将取代现有氨基酸的氨基酸:现有氨基酸的位置,包括其暴露于溶剂(即,如果与未暴露于溶剂的内部定位的氨基酸相比,氨基酸暴露于溶剂或存在于肽或多肽的外表面上)。这样的保守氨基酸取代的选择是本领域熟知的,例如如Dordo等人,J.MoI Biol,1999,217,721-739和Taylor等人,J.Theor.Biol.119(1986);205-218以及

S.French和B.Robson,J.Mol.Evol.19(1983)171中所披露。因此,可以选择适合于在蛋白质或肽外部的氨基酸(即,暴露于溶剂的氨基酸)的保守氨基酸取代,例如但不限于,可以使用以下取代:Y被F取代,T被S或K取代,P被A取代,E被D或Q取代,N被D或G取代,R被K取代,G被N或A取代,T被S或K取代,D被N或E取代,I被L或V取代,F被Y取代,S被T或A取代,R被K取代,G被N或A取代,K被R取代,A被S、K或P取代。

[0244] 在替代实施方案中,还可以选择适合于在蛋白质或肽内部的氨基酸的所涵盖的保守氨基酸取代,例如可以使用适合于在蛋白质或肽内部的氨基酸(即,氨基酸不暴露于溶剂)的保守取代,例如但不限于,可以使用以下保守取代:其中Y被F取代,T被A或S取代,I被L或V取代,W被Y取代,M被L取代,N被D取代,G被A取代,T被A或S取代,D被N取代,I被L或V取代,F被Y或L取代,S被A或T取代且A被S、G、T或V取代。在一些实施方案中,非保守氨基酸取代也被涵盖在变体的术语中。

[0245] 本发明包括产生含有所附序列表中所示的抗体VH和/或VL结构域的VH和/或VL结构域变体的抗体的方法。这样的抗体可以通过包括以下的方法产生:

[0246] (i)通过在亲本抗体VH结构域的氨基酸序列中添加、缺失、取代或插入一个或多个氨基酸,提供作为亲本抗体VH结构域的氨基酸序列变体的抗体VH结构域,

[0247] 其中亲本抗体VH结构域是抗体STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008和STIM009中任一种的VH结构域或包含那些抗体中任一种的重链互补决定区的VH结构域,

[0248] (ii)任选地将由此提供的VH结构域与VL结构域组合,以提供VH/VL组合,以及

[0249] (iii)测试由此提供的VH结构域或VH/VL结构域组合以鉴定具有一种或多种所需特征的抗体。

[0250] 期望的特征包括与人ICOS结合、与小鼠ICOS结合、以及与其他非人ICOS如食蟹猴ICOS结合。可以鉴定对人和/或小鼠ICOS具有可比较或更高亲和力的抗体。其他所需的特征包括通过耗尽免疫抑制性TReg间接增加效应T细胞功能,或通过T效应细胞上的ICOS信号传导激活直接增加效应T细胞功能。鉴定具有所需特征的抗体可以包括鉴定具有本文所述功能属性的抗体,所述功能属性如其亲和力、交叉反应性、特异性、ICOS受体激动作用、中和效力和/或促进T细胞依赖性杀伤,其中的任一种都可以在如本文所述的测定中测定。

[0251] 当在所述方法中包括VL结构域时,VL结构域可以是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009中任一种的VL结构域,或可以是通过在亲本VL结构域的氨基酸序列中添加、缺失、取代或插入一个或多个氨基酸而提供的变体,其中亲本VL结构域是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008和STIM009中任一种的VL结构域或包含那些抗体中任一种的轻链互补决定区的VL结构域。

[0252] 产生变体抗体的方法可以任选地包括产生抗体或VH/VL结构域组合的拷贝。方法可以进一步包括表达所得抗体。可以任选地在一个或多个表达载体中产生对应于所需抗体VH和/或VL结构域的核苷酸序列。本文详细描述了合适的在宿主细胞中表达(包括重组表达)的方法。

[0253] 编码核酸和表达方法

[0254] 可以提供分离的核酸,其编码根据本发明的抗体。核酸可以是DNA和/或RNA。合成

来源的基因组DNA、cDNA、mRNA或其他RNA或其任何组合可以编码抗体。

[0255] 本发明提供包含至少一种上述多核苷酸的质粒、载体、转录或表达盒形式的构建体。示例性核苷酸序列包括在序列表中。除非上下文另有要求,否则对本文所述的核苷酸序列的提及涵盖具有指定序列的DNA分子,并且涵盖具有其中U取代T的指定序列的RNA分子。

[0256] 本发明还提供了包含一种或多种编码抗体的核酸的重组宿主细胞。产生所编码抗体的方法可以包括从核酸表达,例如通过培养含有核酸的重组宿主细胞。因此可以获得抗体,并且可以使用任何合适的技术分离和/或纯化,然后适当地使用。产生方法可以包括将产物配制成包含至少一种另外的组分如药学上可接受的赋形剂的组合物。

[0257] 用于在各种不同宿主细胞中克隆和表达多肽的系统是熟知的。合适的宿主细胞包括细菌、哺乳动物细胞、植物细胞、丝状真菌、酵母和杆状病毒系统以及转基因植物和动物。

[0258] 抗体和抗体片段在原核细胞中的表达是本领域已确立的。常见的细菌宿主是大肠杆菌(E.coli)。在培养的真核细胞中的表达也是本领域技术人员可获得的生产选择。本领域可用于表达异源多肽的哺乳动物细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、HeLa细胞、幼仓鼠肾细胞、NSO小鼠黑色素瘤细胞、YB2/0大鼠骨髓瘤细胞、人胚胎肾细胞、人胚胎视网膜细胞和许多其他细胞。

[0259] 载体可以含有适当的调节序列,包括启动子序列、终止子序列、聚腺苷酸化序列、增强子序列、标记基因和其他适当的序列。可以将编码抗体的核酸引入宿主细胞。可以通过各种方法将核酸引入真核细胞,所述方法包括磷酸钙转染、DEAE-葡聚糖、电穿孔、脂质体介导的转染以及使用逆转录病毒或其他病毒(例如,痘苗病毒)或对于昆虫细胞而言使用杆状病毒的转导。将核酸引入宿主细胞、特别是真核细胞可以使用基于病毒或质粒的系统。质粒系统可以以附加体维持,或者可以掺入宿主细胞或人工染色体中。掺入可以通过在单个或多个基因座处随机或靶向整合一个或多个拷贝进行。对于细菌细胞,合适的技术包括氯化钙转化、电穿孔和使用噬菌体的转染。引入后可以表达核酸,例如通过在用于基因表达的条件下培养宿主细胞,然后任选地分离或纯化抗体。

[0260] 可以将本发明的核酸整合到宿主细胞的基因组(例如,染色体)中。根据标准技术,可以通过包含促进与基因组重组的序列来促进整合。

[0261] 本发明还提供了包括在表达系统中使用本文所述的核酸以表达抗体的方法。

[0262] 治疗用途

[0263] 本文所述的抗体可以用于通过疗法治疗人或动物体的方法,特别是用于治疗患者的癌症,其中患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤。抗体可用于增加效应T细胞应答,这有利于一系列疾病或病症,包括治疗癌症或实体瘤以及疫苗接种的情况。使用调节Teff与Treg之间的平衡或比率以有利于Teff活性的抗体可以增加Teff应答。

[0264] 抗ICOS抗体可以用于耗尽患者中的调节性T细胞和/或增加效应T细胞应答,并且可以施用至患者以治疗适于通过耗尽调节性T细胞和/或增加效应T细胞应答进行的疗法的疾病或病症。

[0265] 一般而言,本发明涉及治疗呈PD-L1阴性或展现出低PD-L1表达的癌症。特别地,本发明涉及治疗患有呈PD-L1阴性或展现出低PD-L1表达的肿瘤的患者的癌症。所述方法包括向患者施用ICOS调节剂。肿瘤细胞和/或肿瘤相关免疫细胞可以呈PD-L1阴性或可以展现出低PD-L1表达。

[0266] 在一些实施方案中,测试或已经测试患者的肿瘤样品的PD-L1表达。此测试可以在筛选时进行,即在用ICOS调节剂治疗之前筛选患者的PD-L1表达。在一些实施方案中,本发明涉及选择患者以进行癌症治疗的方法,其中选择患者以用抗ICOS抗体和任选地抗PD-L1抗体进行治疗,而不考虑来自患者的肿瘤样品中的PD-L1表达状态,任选地其中来自患者的肿瘤样品被确定为呈PD-L1阴性或低表达,或者其中在选择患者进行治疗之前未确定来自患者的肿瘤样品的PD-L1表达状态。鉴于本发明提供了治疗甚至不表达或低表达PD-L1肿瘤的方法,可能没有必要筛选PD-L1表达。所述方法可以任选地进一步包括向患者施用ICOS调节剂(例如,抗ICOS抗体,如激动性抗ICOS抗体)和任选地PD-L1抑制剂(如抗PD-L1或抗PD-1抗体)。

[0267] 在一些实施方案中,癌症可以与感染原相关。癌症可以是病毒诱发的癌症。在一些实施方案中,与病毒诱发的癌症相关的病毒可以选自HBV、HCV、HPV(如宫颈癌、口咽癌)和EBV(如伯基特淋巴瘤、胃癌、霍奇金淋巴瘤、其他EBV阳性B细胞淋巴瘤、鼻咽癌和移植后淋巴组织增生性疾病)。在一些实施方案中,癌症可以选自头颈部鳞状细胞癌、宫颈癌、肛门生殖器癌和口咽癌。

[0268] 在一些实施方案中,测试或已经测试患者的肿瘤样品的HPV。在一些实施方案中,肿瘤呈HPV阳性。在一些实施方案中,肿瘤呈HPV阴性。此测试可以在筛选时进行,即在用ICOS调节剂治疗之前筛选患者的HPV,或者可以从历史患者数据确定肿瘤的HPV状态。在一些实施方案中,所述方法进一步包括确定肿瘤的HPV状态的步骤。“HPV阳性”肿瘤被认为与HPV感染相关或源自HPV感染。“HPV阴性”肿瘤被认为与HPV感染无关或不源自HPV感染。在一些实施方案中,肿瘤细胞呈PD-L1阴性或展现出低PD-L1表达并且肿瘤呈HPV(人乳头瘤病毒)阳性。

[0269] 在一些实施方案中,患者已经接受感染(例如,HPV、HBV、HCV或EBV感染)测试。在一些实施方案中,患者已经接受HPV感染测试。在一些实施方案中,患者患有HPV感染或曾患有HPV感染。可以使用本领域已知的测试确定患者是否患有或曾患有HPV感染,例如测试取自来自患者的样品的细胞或对取自患者的样品进行DNA分析。在一些实施方案中,所述方法进一步包括确定患者的HPV状态的步骤。

[0270] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗先前已经接受过对癌症的治疗的患者的癌症,其中对癌症的先前治疗是施用PD-L1抑制剂,并且患者对先前治疗没有反应或对先前治疗停止反应,所述方法包括向患者施用ICOS调节剂抑制剂。换句话说,癌症可以对或可以被表征为对PD-L1抑制剂治疗是难治的。在一些实施方案中,癌症可以对或可以被表征为对PD-L1免疫疗法(例如,抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体治疗)是难治的。在一些实施方案中,患者可以先前已经接受过PD-L1抑制剂治疗作为唯一免疫疗法。通常,癌症将是或将已经被表征为是PD-L1阴性癌症或展现出低PD-L1表达的癌症。因此,本发明包括ICOS调节剂作为二线或其他线治疗的用途。

[0271] 在一些实施方案中,本发明涉及治疗先前已经施用过激酶抑制剂(除PD-L1抑制剂外或代替PD-L1抑制剂)的患有癌症的患者。在一些实施方案中,患者可以已经接受对癌症的手术治疗(例如,完全或部分肿瘤切除)和/或放疗和/或化疗。化疗可以是多西他赛、氟尿嘧啶、顺铂、紫杉醇和/或纳米颗粒白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)。癌症可以对或可以已经被表征为对一种或所有先前治疗是难治的,或者可以已经对一种或多种先前治疗

停止反应。在一些实施方案中,癌症对或已经被表征为对PD-L1抑制剂单一疗法治疗是难治的。在一些实施方案中,癌症对或已经被表征为对用PD-L1抑制剂作为唯一免疫治疗剂的治疗是难治的。在一些实施方案中,癌症对或已经被表征为对用纳武单抗的治疗是难治的。

[0272] 在一些实施方案中,所述方法包括测定PD-L1表达水平的步骤。这可以在来自患者的肿瘤样品上进行。在一些实施方案中,所述方法包括从患者获得肿瘤样品。在一些实施方案中,可以对先前从患者获得的肿瘤样品进行所述方法。肿瘤样品可以是任何合适的样品,例如肿瘤组织样品,如肿瘤活检物。肿瘤样品可以是肿瘤细胞的样品。

[0273] 如果确定癌症呈PD-L1阴性或展现出低PD-L1表达,则可以施用ICOS调节剂(如激动性抗ICOS抗体),或者可以推荐患者进行这样的治疗,或者可以生成推荐患者进行这样的治疗的报告(因此,本发明扩展到提供这样的报告)。

[0274] PD-L1表达状态(即,癌症或肿瘤是否呈PD-L1阴性或展现出低PD-L1表达)的确定可以通过任何合适的手段来确定。在一些实施方案中,PD-L1表达状态的确定可以在肿瘤样品(例如,肿瘤活检物)上进行。在一些实施方案中,PD-L1表达状态可以通过免疫组织化学(IHC)来确定。可以制备样品以用于使用IHC进行分析,例如切片和固定。

[0275] 可以分析样品以测定肿瘤样品中表达PD-L1的细胞的数量(例如,肿瘤细胞和/或肿瘤相关免疫细胞的数量)。在一些实施方案中,所述方法测定肿瘤样品中表达PD-L1的肿瘤细胞与肿瘤样品中不表达PD-L1的肿瘤细胞的比率(例如,百分比)。在一些实施方案中,所述方法测定肿瘤样品中表达PD-L1的肿瘤细胞和肿瘤样品中表达PD-L1的肿瘤相关免疫细胞与样品中肿瘤和肿瘤相关免疫细胞的总数的比率(例如,百分比)。

[0276] 一般而言,肿瘤样品中表达PD-L1的肿瘤和/或肿瘤相关免疫细胞的数量将被认为代表整个肿瘤。

[0277] 通常,对于PD-L1阴性肿瘤(即,不表达PD-L1的肿瘤),0%的细胞(即,肿瘤细胞和/或肿瘤相关免疫细胞)将表达PD-L1。

[0278] 可以采用不同的截止点来确定癌症或肿瘤是否是“低”PD-L1表达肿瘤。在一些实施方案中,当约25%或更少的肿瘤细胞(在肿瘤组织样品或取样的肿瘤细胞中)表达PD-L1时,癌症或肿瘤可以被认为是低PD-L1表达肿瘤。在一些实施方案中,截止点为小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%或小于约1%的肿瘤细胞(在肿瘤组织样品或取样的肿瘤细胞中)表达PD-L1。在一些实施方案中,当约25%或更少的肿瘤相关免疫细胞(在肿瘤组织样品或取样的肿瘤细胞中)表达PD-L1时,癌症或肿瘤可以被认为是低PD-L1表达肿瘤。在一些实施方案中,截止点为小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%或小于约1%的肿瘤相关免疫细胞(在肿瘤组织样品或取样的肿瘤细胞中)表达PD-L1。在一些实施方案中,当约25%或更少的肿瘤细胞和肿瘤相关免疫细胞(在肿瘤组织样品或取样的肿瘤细胞中)表达PD-L1时,癌症或肿瘤可以被认为是低PD-L1表达肿瘤。在一些实施方案中,截止点为小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%或小于约1%的肿瘤细胞和肿瘤相关免疫细胞(在肿瘤组织样品或取样的肿瘤细胞中)表达PD-L1。通常,可以排除可能存在于肿瘤样品或肿瘤细胞样品中的任何非肿瘤相关免疫细胞(例如,嗜中性粒细胞)。

[0279] PD-L1表达可以计算或表示为百分比。在一些实施方案中,PD-L1表达的百分比

(即,表达PD-L1的分析细胞的百分比)可以根据以下公式测定:(肿瘤组织样品或肿瘤细胞样品中PD-L1阳性肿瘤细胞的数量/肿瘤组织样品或肿瘤细胞样品中肿瘤细胞的总数)x 100。在一些实施方案中,PD-L1表达的百分比(即,表达PD-L1的分析细胞的百分比)可以根据以下公式测定:(肿瘤组织样品或肿瘤细胞样品中PD-L1阳性肿瘤细胞的数量和PD-L1阳性肿瘤相关免疫细胞的数量/肿瘤组织样品或肿瘤细胞样品中肿瘤细胞和肿瘤相关免疫细胞的总数)x 100。通常从计算中排除非肿瘤相关免疫细胞(例如,嗜中性粒细胞)。

[0280] 癌症或肿瘤可以是CD8+癌症或肿瘤。在一些实施方案中,肿瘤中的至少50%的T细胞可以呈CD8+。癌症或肿瘤的CD8表达状态(即,肿瘤中T细胞的CD8表达状态)可以通过任何合适的手段(例如,通过IHC,如在肿瘤样品或肿瘤细胞样品上)来确定。在一些实施方案、特别是但不限于使用对肿瘤切片进行的IHC确定表达状态的实施方案中,肿瘤样品或肿瘤细胞样品可以包含至少190个CD8+T细胞/mm^2。

[0281] 癌症或肿瘤可以是ICOS+癌症或肿瘤,即包含ICOS+免疫细胞,例如T细胞(更具体地,肿瘤微环境中的ICOS+Treg细胞)的癌症或肿瘤。在一些实施方案中,肿瘤中的至少50%的T细胞(即,Treg)可以呈ICOS+。癌症或肿瘤的ICOS表达状态(即,肿瘤中T细胞的ICOS表达状态)可以通过任何合适的手段(例如,通过IHC,如在肿瘤样品或肿瘤细胞样品上)来确定。在一些实施方案中,患者在用另一种治疗剂治疗后可以具有增加水平的ICOS+免疫细胞(如TME中的ICOS+调节性T细胞)。在一些实施方案中,所述方法包括向患者施用治疗剂,确定患者在用所述药剂治疗后具有增加水平的ICOS阳性+免疫细胞(如ICOS+调节性T细胞),以及向患者施用ICOS调节剂(例如,抗ICOS抗体,如激动性抗ICOS抗体)以降低ICOS+调节性T细胞的水平。在一些实施方案中,其中治疗剂是IL-2或免疫调节抗体(例如,抗PDL-1、抗PD-1或抗CTLA-4)。

[0282] 肿瘤相关免疫细胞在本文中也可以称为肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)或简称为肿瘤或肿瘤微环境(TME)中的免疫细胞。

[0283] 本文公开的抗体或包含这样的抗体分子或其编码核酸的组合物可以用于或提供用于任何这样的方法。还设想了抗体或包含其或其编码核酸的组合物用于制造用于任何这样的方法的药物中的用途。所述方法通常包括将抗体或组合物施用至哺乳动物。合适的配制品和施用方法在本文别处描述。

[0284] 癌症可以是实体瘤,例如肾细胞癌(任选地肾细胞癌,例如透明细胞肾细胞癌)、头颈癌、黑色素瘤(任选地恶性黑色素瘤)、非小细胞肺癌(例如,腺癌)、膀胱癌、卵巢癌、宫颈癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、乳腺癌、睾丸生殖细胞癌,或实体瘤(如所列的那些)的转移,或者它可以是液体血液肿瘤,例如淋巴瘤(如霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤,例如弥漫大B细胞淋巴瘤,DLBCL)或白血病(例如,急性髓系白血病)。抗ICOS抗体可以增强黑色素瘤、头颈癌和非小细胞肺癌以及具有中度到高突变负荷的其他癌症中的肿瘤清除率[26]。通过增强患者对其肿瘤病变的免疫应答,使用抗ICOS抗体的免疫疗法提供持久治愈或长期缓解的前景,甚至可能在晚期疾病的情况下。

[0285] 癌症是一组不同的疾病,但是抗ICOS抗体提供了通过利用患者自身的免疫系统来治疗一系列不同癌症的可能性,免疫系统具有通过识别将癌细胞与正常组织区分开的突变或过表达的表位来杀伤任何癌细胞的潜力。通过调节Teff/Treg平衡,抗ICOS抗体可以实现和/或促进癌细胞的免疫识别和杀伤。虽然抗ICOS抗体因此是用于多种癌症的有用治疗剂,

但存在抗ICOS疗法尤其适用和/或在其他治疗剂无效时抗ICOS疗法可能是有效的特定类别的癌症。

[0286] 一个这样的组是ICOS配体表达呈阳性的癌症。癌细胞可以获得ICOS配体的表达，如针对黑色素瘤所述的[27]。ICOS配体的表达可以为细胞提供选择性优势，因为表面表达的配体结合Treg上的ICOS，促进Treg的扩增和激活，从而抑制对癌症的免疫应答。表达ICOS配体的癌细胞的存活可能取决于Treg对免疫系统的这种抑制，因此容易受到用靶向Treg的抗ICOS抗体的治疗的损害。这也适用于源自天然表达ICOS配体的细胞的癌症。这些细胞继续表达ICOS配体通过免疫抑制再次提供了存活优势。表达ICOS配体的癌症可以源自抗原呈递细胞，如B细胞、树突细胞和单核细胞，并且可以是液体血液肿瘤，如本文提及的那些。有趣的是，已经表明这些类型的癌症的ICOS和FOXP3表达也是高的(TCGA数据)-参见WO 2018/029474的实施例25。WO 2018/029474的实施例20证明了示例性抗ICOS抗体在治疗源自表达ICOS配体的癌性B细胞(A20同基因细胞)的肿瘤中的功效。

[0287] 因此，抗ICOS抗体可以用于治疗ICOS配体表达呈阳性的癌症的方法。此外，用根据本发明的抗ICOS抗体治疗的癌症可以是对ICOS和/或FOXP3表达呈阳性，并且任选地还表达ICOS配体的癌症。

[0288] 可以对患者进行测试以确定其癌症的目的蛋白(例如，ICOS配体、ICOS、FOXP3和/或CD8)的表达是否呈阳性，或者对PD-L1是呈阳性、阴性还是低表达，例如通过从患者取得测试样品(例如，肿瘤活检物)并确定目的蛋白的表达。选择其癌症已经被表征为对PD-L1呈阴性或已经被表征为具有低PD-L1表达的患者进行治疗。任选地，选择其癌症还已经被表征为对一种、两种或所有这样的目的蛋白(例如，ICOS配体、ICOS、FOXP3和/或CD8)的表达呈阳性的患者用抗ICOS抗体进行治疗。如本文别处所讨论，抗ICOS抗体可以作为单一疗法或与一种或多种其他治疗剂组合使用。

[0289] 抗ICOS抗体还为其癌症对用针对免疫检查点分子(如CTLA-4、PD-1、PD-L1、CD137、GITR或CD73)的抗体或其他药物的治疗难治(但是特别是对PD-L1抑制剂难治的癌症)的患者提供了希望。这些免疫疗法对一些癌症是有效的，但是在一些情况下，癌症可能对抗体的持续治疗无反应，或可能变得无反应。与针对免疫检查点抑制剂的抗体一样，抗ICOS抗体调节患者的免疫系统，然而，当这样的其他抗体失效时，抗ICOS抗体可能成功。本文显示携带A20 B细胞淋巴瘤的动物可以用抗ICOS抗体治疗以减少肿瘤生长、缩小肿瘤并确实从体内清除肿瘤，而用抗PD-L1抗体治疗不优于对照。据报道，A20细胞系对抗CTLA-4也具有抗性[28]。

[0290] 因此，抗ICOS抗体可以用于治疗对用一种或多种免疫疗法难治(但是特别是对PD-L1抑制剂如抗PD-1或抗PD-L1抗体难治)的癌症的方法，所述免疫疗法如(任何或所有)抗CTLA-4抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD137抗体、抗GITR抗体或抗CD73抗体。如果用抗体或其他药物治疗不显著减少癌症的生长，例如，如果肿瘤继续生长或尺寸不减小，或如果在反应期后肿瘤重新开始其生长，则癌症可以表征为对用所述抗体或其他药物的治疗是难治的。通过测试样品(例如，肿瘤活检样品)的癌细胞杀伤或生长抑制，和/或在临床环境中通过观察(例如，使用成像技术，包括MRI)用疗法治疗的患者对治疗没有反应，可以离体确定对治疗剂没有反应。选择其癌症已经被表征为对用这样的免疫疗法的治疗难治的患者用抗ICOS抗体进行治疗。

[0291] 因此,可以测试从患者获得的样品以确定目的蛋白的表面表达,例如ICOS配体、ICOS、FOXP3和/或另一种治疗剂(例如,抗受体抗体)所针对的靶受体。ICOS配体、ICOS、FOXP3的表面表达和/或靶受体的表面表达的缺乏或丧失是癌症易感于抗ICOS抗体疗法的指示。可以提供抗ICOS抗体以施用至患者,所述患者的癌症的特征在于ICOS配体、ICOS、FOXP3的表面表达和/或靶受体的表面表达的缺乏或丧失,任选地其中患者先前已经用抗PD1、抗PD-L1或用针对靶受体的抗体治疗并且对用该抗体的治疗没有反应或已经停止反应,如例如通过持续或更新的癌细胞生长(例如,肿瘤大小增加)所测量。

[0292] 可以采用任何合适的方法来确定癌细胞是否对蛋白质如ICOS配体、PD-L1或本文提及的其他靶受体的表面表达测试呈阳性。典型的方法是免疫组织化学,其中将细胞样品(例如,肿瘤活检样品)与针对目的蛋白的抗体接触,并使用标记的试剂检测抗体的结合,所述标记的试剂通常是识别第一抗体的Fc区并携带可检测标记如荧光标记物的第二抗体。当至少一定百分比的细胞被标记(如通过细胞染色或标记的其他检测可见)时,则可以宣布样品对ICOS或PD-L1测试呈阳性。抗体通常将过量使用。针对目的分子的试剂抗体是可获得的或者可以通过简单方法产生。为了测试ICOS配体,抗体MAB1651目前可作为识别人ICOS配体的小鼠IgG从R&D systems获得。为了测试PD-L1,可以使用目前可从Roche作为识别人PD-L1的兔单克隆一抗获得的抗体SP263。检测ICOS配体或PD-L1或目的靶受体的mRNA水平是替代技术[27]。

[0293] 肿瘤对用抗ICOS抗体的治疗有反应的另一个指示是在肿瘤微环境中存在Treg。激活的Treg的特征在于ICOS高和Foxp3高表面表达。肿瘤中Treg的存在,特别是数量增加,提供了可以据此选择患者用抗ICOS抗体进行治疗的进一步的基础。可以在肿瘤活检样品中离体检测Treg,例如通过免疫组织化学(测定Foxp3和ICOS两者的共表达,使用针对靶蛋白的抗体,随后检测标记,如上所述)或通过样品的单细胞分散用于使用针对ICOS和Foxp3的标记抗体的FACS。在WO 2018/029474的实施例17和实施例18中例示了FACS方法。在一些实施方案中,用ICOS调节剂(和任选地PD-L1抑制剂)治疗可以引起肿瘤大小减小(与治疗开始时的肿瘤大小相比)。在一些实施方案中,用ICOS调节剂(和任选地PD-L1抑制剂)治疗可以抑制肿瘤生长。在一些实施方案中,用ICOS调节剂(和任选地PD-L1抑制剂)治疗可以使得疾病稳定。疾病稳定可以被认为是肿瘤自治疗开始以来大小增长不超过20%,并且自治疗开始以来大小缩小不超过30%。在一些实施方案中,用ICOS调节剂(和任选地PD-L1抑制剂)治疗可以延长患者的存活期和/或延迟疾病进展。

[0294] ICOS调节剂(如抗ICOS抗体)可以用于治疗与感染原相关的癌症,如病毒诱发的癌症,例如由病毒感染引起的癌症。这一类是头颈部鳞状细胞癌、宫颈癌、梅克尔细胞癌等。与癌症相关的病毒包括HBV、HCV、HPV(宫颈癌、口咽癌)和EBV(伯基特淋巴瘤、胃癌、霍奇金淋巴瘤、其他EBV阳性B细胞淋巴瘤、鼻咽癌和移植后淋巴组织增生性疾病)。国际癌症研究机构(专著100B)鉴定了与感染因子相关的以下主要癌症部位:

[0295] • 胃/胃部:幽门螺杆菌(Heliobacter pylori)

[0296] • 肝:乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒(HCV)、麝后睾吸虫、华枝睾吸虫

[0297] • 宫颈:人乳头瘤病毒(HPV)伴或不伴HIV

[0298] • 肛门生殖器(阴茎、外阴、阴道、肛门):HPV伴或不伴HIV

[0299] • 鼻咽:EB病毒(EBV)

[0300] • 口咽:HPV伴或不伴吸食烟草或酒精

[0301] • 卡波西肉瘤:人疱疹病毒8型伴或不伴HIV

[0302] • 非霍奇金淋巴瘤:幽门螺杆菌(H.pylori)、EBV伴或不伴HIV、HCV、人T细胞嗜淋巴细胞病毒1型

[0303] • 霍奇金淋巴瘤:EBV伴或不伴HIV

[0304] • 膀胱:埃及血吸虫(Schistosoma haematobium)。

[0305] 根据本发明的抗体可以用于治疗与任何这些感染因子相关或由其诱导的癌症,如上述癌症。

[0306] 在一些实施方案中,癌症是肝癌、肾细胞癌、头颈癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、弥漫大B细胞淋巴瘤、乳腺癌、阴茎癌、胰腺癌或食道癌。在一些实施方案中,肝癌是肝细胞癌。在一些实施方案中,头颈癌是转移性鳞状细胞癌。在一些实施方案中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。本发明可以与实体癌特别相关。

[0307] 效应T细胞应答的刺激还可以有助于患者抵抗感染性疾病的免疫性和/或从感染性疾病中恢复。因此,抗ICOS抗体可以用于通过向患者施用抗体来治疗感染性疾病。

[0308] 感染性疾病包括由病原体(例如,细菌、真菌、病毒或原生动物病原体)引起的那些,并且治疗可以促进患者针对病原体感染的免疫应答。细菌病原体的例子是结核病。病毒病原体的例子是乙型肝炎和HIV。原生动物病原体的例子是导致疟疾的疟原虫物种,如恶性疟原虫(P.falciparum)。

[0309] 抗体可以用于治疗感染,例如本文提及的任何病原体的感染。感染可以是持续性或慢性感染。感染可以是局部的或全身性的。病原体与免疫系统之间的长期接触可以导致免疫系统的耗竭或耐受性的出现(表现为例如Treg水平增加和有利于Treg的Treg:Teff平衡倾斜)和/或导致通过所展示的病原体抗原的进化和修饰所致的病原体免疫逃避。这些特征反映了被认为在癌症中发生的类似过程。抗ICOS抗体提供了通过调节Treg:Teff比率以有利于Teff和/或本文所述的其他作用治疗病原体感染(例如,慢性感染)的治疗方法。

[0310] 治疗可以是已经被诊断为患有感染性疾病或感染的患者。可替代地,治疗可以是预防性的,并且施用至患者以防止感染疾病,例如作为疫苗,如本文别处所述。

[0311] 本发明还提供了用于治疗患者的癌症的ICOS调节剂,其中患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤。本发明还提供了用于治疗患者的癌症的ICOS调节剂,其中患者先前已经接受过对癌症的治疗,并且患者对先前治疗没有反应或对先前治疗停止反应,其中对癌症的先前治疗是PD-L1抑制剂。本发明还提供了ICOS抑制剂调节剂在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,其中患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤。本发明还提供了ICOS抑制剂在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,其中癌症对PD-L1抑制剂治疗是难治的或已经被表征为对PD-L1抑制剂治疗是难治的。本发明还提供了ICOS抑制剂调节剂在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,其中患者先前已经接受过对癌症的治疗,并且患者对先前治疗没有反应或对先前治疗停止反应,其中对癌症的先前治疗是PD-L1抑制剂。在一些实施方案中,ICOS调节剂用于与PD-L1抑制剂组合。在一些实施方案中,ICOS调节剂是激动性抗ICOS抗体。在一些实施方案中,ICOS调节剂是作为抗ICOS激动剂和抗PD-L1拮抗剂的双特异性抗体或者作为抗ICOS激动剂和抗PD-1拮抗剂的双特异性抗体。通常,癌症(如实体癌)将是PD-L1阴性癌症或具有低PD-L1表达的癌症。

[0312] 组合疗法

[0313] 将抗ICOS抗体与这样的免疫调节剂组合以增强其治疗效果可能是有利的。特别地,在一些实施方案中,本发明涉及ICOS调节剂(如抗ICOS抗体,例如激动性抗ICOS抗体)和PD-L1抑制剂即抑制PD-L1与PD-1结合的PD-1或PD-L1结合物(例如,抗PD-L1或抗PD-1抗体)的组合。在组合疗法中,ICOS调节剂和PD-L1抑制剂可以同时、分开或依序施用。

[0314] 已经用免疫调节抗体(例如,抗PDL-1、抗PD-1、抗CTLA-4)治疗的患者可以特别受益于用抗ICOS抗体的治疗。其一个原因是免疫调节抗体可以增加患者中ICOS阳性Treg(例如,肿瘤内Treg)的数量。用某些其他治疗剂如重组IL-2也观察到这种作用。抗ICOS抗体可以减少和/或逆转由用另一种治疗剂治疗患者引起的ICOS+Treg(例如,肿瘤内Treg)的波动或升高。因此,选择用抗ICOS抗体进行治疗的患者可以是已经接受用第一治疗剂治疗的患者,第一治疗剂是增加患者中ICOS+Treg数量的抗体(例如,免疫调节剂抗体)或其他药剂(例如,IL-2)。

[0315] 可以与抗ICOS抗体组合的免疫调节剂包括针对以下任一种的抗体:PDL1(例如,阿维鲁单抗(avelumab))、PD-1(例如,派姆单抗或纳武单抗)或CTLA-4(例如,伊匹单抗或曲美木单抗)。抗ICOS抗体可以与匹地利珠单抗(pidilizumab)组合。在其他实施方案中,抗ICOS抗体不与抗CTLA-4抗体组合施用,和/或任选地与不是抗CTLA-4抗体的治疗性抗体组合施用。

[0316] 例如,抗ICOS抗体可以用于与抗PDL1抗体的组合疗法。优选地,抗ICOS抗体是介导ADCC、ADCP和/或CDC的抗体。优选地,抗PDL1抗体是介导ADCC、ADCP和/或CDC的抗体。这样的组合疗法的例子是施用抗ICOS抗体和抗PDL1抗体,其中两种抗体都具有效应子阳性恒定区。因此,抗ICOS抗体和抗PDL1抗体两者都能够介导ADCC、CDC和/或ADCP。恒定区的Fc效应子功能和选择在本文别处详细描述,但是作为一个例子,抗ICOS人IgG1可以与抗PD-L1人IgG1组合。抗ICOS抗体和/或抗PD-L1抗体可以包含野生型人IgG1恒定区。可替代地,抗体的效应子阳性恒定区可以是工程化以增强效应子功能(例如,增强CDC、ADCC和/或ADCP)的恒定区。示例性抗体恒定区(包括野生型人IgG1序列和改变效应子功能的突变)在本文别处详细讨论。

[0317] 可以与抗ICOS抗体组合的抗PDL1抗体包括:

[0318] • 抑制PD-1与PDL1结合和/或抑制PDL1的抗PDL1抗体,任选地作为效应子阳性人IgG1;

[0319] • 抑制PD-1与PDL1和/或PDL2结合的抗PD-1抗体;

[0320] • 阿维鲁单抗,一种抑制PD-1与PDL-1结合的人IgG1抗体。参见WO 2013/079174;

[0321] • 度伐鲁单抗(Durvalumab)(或“MEDI4736”),具有突变L234A、L235A和331的变体人IgG1抗体。参见WO 2011/066389;

[0322] • 阿替利珠单抗,具有突变N297A、D356E和L358M的变体人IgG1抗体。参见US 2010/0203056;

[0323] • BMS-936559,包含突变S228P的人IgG4抗体。参见WO 2007/005874。

[0324] 本文公开了抗PD-L1抗体的许多其他例子,并且其他是本领域已知的。在此提及的许多抗PD-L1抗体的表征数据已经公开于US 9,567,399和US 9,617,338中,两者都通过引用并入本文。示例性抗PD-L1抗体具有VH和/或VL结构域,其包含如US 9,567,399或US 9,

617,338中所述的1D05、84G09、1D05 HC突变体1,1D05 HC突变体2,1D05 HC突变体3,1D05 HC突变体4,1D05 LC突变体1,1D05 LC突变体2,1D05 LC突变体3,411B08,411C04,411D07,385F01,386H03,389A03,413D08,413G05,413F09,414B06或416E01中任一个的HCDR和/或LCDR。抗体可以包含任何这些抗体的VH和VL结构域,并且可以任选地包含具有任何这些抗体的重链和/或轻链氨基酸序列的重链和/或轻链。这些抗PD-L1抗体的VH和VL结构域在本文别处进一步描述。

[0325] 进一步的示例性抗PD-L1抗体具有VH和/或VL结构域,其包含KN-035、CA-170、FAZ-053、M7824、ABBV-368、LY-3300054、GNS-1480、YW243.55.S70、REGN3504或者WO 2017/034916、WO 2017/020291、WO 2017/020858、WO 2017/020801、WO 2016/111645、WO 2016/197367、WO 2016/061142、WO 2016/149201、WO 2016/000619、WO 2016/160792、WO 2016/022630、WO 2016/007235、WO 2015/179654、WO 2015/173267、WO 2015/181342、WO 2015/109124、WO 2015/112805、WO 2015/061668、WO 2014/159562、WO 2014/165082、WO 2014/100079、WO 2014/055897、WO 2013/181634、WO 2013/173223、WO 2013/079174、WO 2012/145493、WO 2011/066389、WO 2010/077634、WO 2010/036959、WO 2010/089411和WO 2007/005874中任一个所披露的抗PD-L1抗体的HCDR和/或LCDR。抗体可以包含任何这些抗体的VH和VL结构域,并且可以任选地包含具有任何这些抗体的重链和/或轻链氨基酸序列的重链和/或轻链。用于与抗PD-L1组合疗法中的抗ICOS抗体可以是如本文所公开的本发明抗体。可替代地,抗ICOS抗体可以包含以下公开案中任一个所披露的抗ICOS抗体的CDR或VH和/或VL结构域:

[0326] WO 2016154177、US2016304610-例如抗体7F12、37A10、35A9、36E10、16G10、37A10S713、37A10S714、37A10S715、37A10S716、37A10S717、37A10S718、16G10S71、16G10S72、16G10S73、16G10S83、35A9S79、35A9S710或35A9S89中的任一个;

[0327] WO 16120789、US2016215059-例如称为422.2和/或H2L5的抗体;

[0328] WO 14033327、EP 2892928、US2015239978-例如称为314-8和/或由杂交瘤CNCM I-4180产生的抗体;

[0329] WO 12131004、EP 2691419、US 9376493、US20160264666-例如抗体Icos145-1和/或由杂交瘤CNCM I-4179产生的抗体;

[0330] WO 10056804-例如抗体JMAb 136或“136”;

[0331] WO 9915553、EP 1017723 B1、US 7259247、US 7132099、US 7125551、US 7306800、US 7722872、WO 05103086、EP 1740617、US 8318905、US 8916155-例如抗体MIC-944或9F3;

[0332] WO 983821、US 7932358B2、US2002156242、EP 0984023、EP 1502920、US 7030225、US 7045615、US 7279560、US 7226909、US 7196175、US 7932358、US 8389690、WO 02070010、EP 1286668、EP 1374901、US 7438905、US 7438905、WO 0187981、EP 1158004、US 6803039、US 7166283、US 7988965、WO 0115732、EP 1125585、US 7465445、US 7998478-例如任何JMAb抗体,例如JMAb-124、JMAb-126、JMAb-127、JMAb-128、JMAb-135、JMAb-136、JMAb-137、JMAb-138、JMAb-139、JMAb-140、JMAb-141中任一个,例如JMAb136;

[0333] WO 2014/089113-例如抗体17G9;

[0334] WO 12174338;

[0335] US2016145344;

[0336] WO 11020024、EP 2464661、US2016002336、US2016024211、US 8840889;

[0337] US 8497244。

[0338] 抗ICOS抗体任选地包含WO 2016154177所披露的37A10S713的CDR。它可以包含37A10S713的VH和VL结构域,并且可以任选地具有37A10S713的抗体重链和轻链。

[0339] 与单一疗法相比,抗ICOS抗体与免疫调节剂的组合可以提供增加的治疗效果,并且可以允许用较低剂量的一种或多种免疫调节剂实现治疗益处。因此,例如,与抗ICOS抗体组合使用的抗体(例如,抗PD-L1抗体,任选地伊匹单抗)可以以3mg/kg(而不是10mg/kg的更常见剂量)给药。抗PD-L1或其他抗体的施用方案可以涉及每3周经90分钟时间静脉内施用,总共4剂。

[0340] 抗ICOS抗体可以用于增加肿瘤对用抗PD-L1抗体治疗的敏感性,这可以被认为是抗PD-L1抗体发挥治疗益处的剂量的减少。因此,可以对患者施用抗ICOS抗体以降低有效治疗患者的癌症或肿瘤的抗PD-L1抗体的剂量。与在没有抗ICOS的情况下施用抗PD-L1抗体时的剂量相比,施用抗ICOS抗体可以将向该患者施用抗PD-L1抗体的推荐或所需剂量减少到例如75%、50%、25%、20%、10%或更少。可以通过在如本文所述的组合疗法中施用抗ICOS抗体和抗PD-L1抗体来治疗患者。

[0341] 将抗PD-L1与抗ICOS组合的益处可以扩展到与其作为单一疗法使用相比每种药剂的剂量的减少。抗PD-L1抗体可以用于降低抗ICOS抗体发挥治疗益处的剂量,并且因此可以施用至患者以降低有效治疗患者的癌症或肿瘤的抗ICOS抗体的剂量。因此,与在没有抗PD-L1的情况下施用抗ICOS抗体时的剂量相比,抗PD-L1抗体可以将向该患者施用抗ICOS抗体的推荐或所需剂量减少到例如75%、50%、25%、20%、10%或更少。可以通过在如本文所述的组合疗法中施用抗ICOS抗体和抗PD-L1抗体来治疗患者。

[0342] 如WO 2018/029474的实施例22中所讨论,用抗PD-L1抗体、特别是具有效应子阳性Fc的抗体治疗显现出不增加Teff细胞上ICOS的表达。当将这样的抗体与效应子阳性抗ICOS抗体组合施用时,这是有利的,其中Teff上ICOS表达的增加将不合需要地使这些细胞对被抗ICOS抗体的耗尽更敏感。因此,在与抗PD-L1的组合中,抗ICOS疗法可以利用与Treg相比ICOS在Teff上的差异表达,优先靶向ICOS高Treg进行耗尽。这又减轻了对TEff的抑制并且具有促进患者中效应T细胞应答的净效应。先前也已经研究了靶向免疫检查点分子对ICOS在T细胞上的表达的影响-参见参考文献[29]中的图S6C(补充材料),其中据报道,用CTLA-4抗体和/或抗PD-1抗体治疗增加表达ICOS的CD4+Treg的百分比。治疗剂对Treg和Teff中ICOS表达的影响可能是选择用于与抗ICOS抗体组合使用的适当药剂的因素,注意到抗ICOS抗体的作用可以在ICOS在Treg与Teff上存在高度差异表达的条件下增强。

[0343] 如本文所述,单剂量的抗ICOS抗体可以足以提供治疗效果,尤其是与其他治疗剂(如抗PD-L1抗体)组合。在肿瘤疗法中,这种单剂量益处的基本原理可以是抗ICOS抗体至少部分地通过使肿瘤的微环境重置或改变到足以使肿瘤对免疫攻击和/或对其他免疫调节剂(如所提及的那些)的作用更敏感来介导其作用。通过例如ICOS阳性肿瘤浸润性T-reg的耗尽来触发肿瘤微环境重置。因此,例如,可以用单剂量的抗ICOS抗体,随后用单剂量或多剂量的抗PD-L1抗体治疗患者。在治疗期间(例如,六个月或一年),抗ICOS抗体可以以单剂量施用,而在该治疗期间其他药剂(例如,抗PD-L1抗体)任选地施用多次,优选地在用抗ICOS抗体治疗之后施用至少一个这样的剂量。

[0344] 组合疗法的其他例子包括抗ICOS抗体与以下的组合：

[0345] -腺苷A2A受体的拮抗剂(“A2AR抑制剂”)；

[0346] -CD137激动剂(例如,激动剂抗体)；

[0347] -酶吲哚胺-2,3双加氧酶的拮抗剂,其催化色氨酸的分解(“IDO抑制剂”)。IDO是在树突细胞和巨噬细胞中激活的免疫检查点,其有助于免疫抑制/耐受性。

[0348] 抗ICOS抗体可以用于与IL-2(例如,重组IL-2如阿地白介素)的组合疗法。IL-2可以以高剂量(HD)施用。典型的HD IL-2疗法涉及超过500,000IU/kg的推注输注,例如每治疗周期600,000或720,000IU/kg的推注输注,其中以5-10小时之间的间隔给予10-15次这样的推注输注,例如每8小时至多15次推注输注,并且约每14至21天重复治疗周期,持续至多6至8个周期。HD IL-2疗法已经成功用于治疗肿瘤,尤其是黑色素瘤(例如,转移性黑色素瘤)和肾细胞癌,但是其用途受限于可能引起严重副作用的IL-2的高毒性。

[0349] 已经表明用高剂量IL-2治疗可增加癌症患者中ICOS阳性Treg的群体[30]。据报道,在HD IL-2疗法的第一个周期后ICOS+TReg的这种增加与较差的临床结局相关-ICOS+Treg的数量越高,预后越差。已经提出IL-2变体F42K作为替代疗法以避免ICOS+Treg细胞的这种不期望的增加[31]。然而,另一种方法是通过使用根据本发明的抗体作为二线治疗剂来利用ICOS+Treg的增加。

[0350] 将IL-2疗法与抗ICOS抗体组合可能是有益的,利用抗ICOS抗体靶向高度表达ICOS的TReg的能力,抑制这些细胞并改善接受IL-2疗法的患者的预后。IL-2和抗ICOS抗体的同时施用可以增加反应速率,同时避免或减少所治疗患者群体中的不良事件。组合可以允许IL-2以与IL-2单一疗法相比更低的剂量使用,降低由IL-2疗法引起的不良事件的风险或水平,同时保持或增强临床益处(例如,肿瘤生长的减少、实体瘤的清除和/或转移的减少)。以这种方式,添加抗ICOS可以改善接受IL-2(无论是高剂量(HD)还是低剂量(LD)IL-2)的患者的治疗。

[0351] 因此,本发明的一个方面提供了通过向患者施用抗ICOS抗体来治疗患者的方法,其中患者也用IL-2(例如,HD IL-2)治疗。本发明的另一方面是用于治疗患者的抗ICOS抗体,其中患者也用IL-2(例如,HD IL-2)治疗。抗ICOS抗体可以用作二线疗法。因此,患者可以是已经用IL-2治疗的患者,例如已经接受至少一个周期的HD IL-2疗法,并且具有增加水平的ICOS+Treg的患者。可以使用如本文别处所述的免疫组织化学或FACS对癌细胞样品(例如,肿瘤活检样品)进行测定,以检测对ICOS、Foxp3、ICOSL和任选地一种或多种其他目的标记物呈阳性的细胞。方法可以包括确定患者在IL-2治疗后具有增加水平的ICOS+Treg(例如,在外周血中或在肿瘤活检物中),其中增加的水平指示患者将受益于用抗ICOS抗体的治疗。Treg的增加可以是相对于对照(未经治疗的)个体或相对于IL-2疗法前的患者。这样的具有升高的Treg的患者代表这样的群体,他们可能不从连续的单独IL-2治疗中获益,但是抗ICOS抗体和IL-2疗法的组合或单独用抗ICOS抗体治疗为他们提供治疗益处。因此,在阳性确定患者具有增加水平的ICOS+Treg后,可以施用抗ICOS抗体和/或其他IL-2疗法。用抗ICOS抗体的治疗可以相对于这样的患者中的其他T细胞群体选择性地靶向并耗尽ICOS+Treg。这通过减轻由这些细胞介导的免疫抑制并由此增强Teff对靶细胞如肿瘤细胞或感染细胞的活性而提供治疗效果。

[0352] 抗ICOS抗体和IL-2的组合疗法可以用于本文所述的任何治疗适应证,并且尤其用

于治疗肿瘤,例如黑色素瘤(如转移性黑色素瘤)或肾细胞癌。因此,在一个例子中,用抗ICOS抗体治疗的患者是患有转移性黑色素瘤并且已用IL-2(例如,HD IL-2疗法或LD IL-2疗法)治疗的患者。

[0353] 通常,当将抗ICOS抗体施用至已经接受第一治疗剂(例如,免疫调节剂抗体)或其他药剂(例如,IL-2)治疗的患者时,可以在施用第一治疗剂后例如24小时、48小时、72小时、1周或2周的最短时间段后施用抗ICOS抗体。可以在施用第一治疗剂后2、3、4或5周内施用抗ICOS抗体。这并不排除在任何时间另外施用任一种药剂,尽管可能希望使施用的治疗次数最小化,以便于患者依从性并降低成本。相反,将选择施用的相对时机以优化其组合效果,第一治疗剂产生免疫环境(例如,升高的ICOS+Treg,或如下文所讨论的抗原释放),其中抗ICOS抗体的效果尤其有利。因此,依序施用第一治疗剂和抗ICOS抗体可以留出时间让第一药剂起作用,从而创造抗ICOS抗体可以展现出其增强的作用的体内条件。本文描述了各种施用方案,包括同时或依序的组合治疗,并且可以适当地使用。在第一治疗剂是增加患者中ICOS+Treg数量的治疗剂的情况下,用于患者的治疗方案可以包括确定患者具有增加数量的ICOS+Treg,然后施用抗ICOS抗体。

[0354] 正如所述的,在组合疗法中使用抗ICOS抗体可以提供减少治疗剂的有效剂量和/或抵消治疗剂增加患者中ICOS+Treg的副作用的优点。通过选择通过“免疫细胞死亡”引起抗原从靶细胞中释放的第一治疗剂,并且将第一治疗剂与抗ICOS抗体组合施用,可以实现进一步的治疗益处。正如所述的,抗ICOS抗体的施用可以在第一治疗剂的施用之后依序进行,如上所讨论的,两种药剂的施用相隔某一时间窗。

[0355] 与细胞凋亡相比,免疫细胞死亡是细胞死亡的公认模式。其特征在于从细胞中释放ATP和HMGB1以及钙网蛋白在质膜上的暴露[32,33]。

[0356] 靶组织或靶细胞中的免疫细胞死亡促进细胞被抗原呈递细胞吞噬,导致抗原从靶细胞展示,这进而诱导抗原特异性Teff细胞。抗ICOS抗体可以通过作为Teff细胞上的ICOS的激动剂来增加Teff应答的量值和/或持续时间。此外,当抗ICOS抗体具有Fc效应子功能(例如,人IgG1抗体)时,抗ICOS抗体可能引起抗原特异性Treg的耗尽。因此,通过这些作用中的任一种或两种的组合,调节Teff与Treg细胞之间的平衡以有利于增强Teff活性。抗ICOS抗体与在靶组织或细胞类型(如肿瘤或癌细胞)中诱导免疫细胞死亡的治疗组合,从而促进患者针对靶组织或细胞的免疫应答,代表疫苗抗原在体内产生的疫苗接种形式。

[0357] 因此,本发明的一个方面是通过患者体内针对其癌细胞的疫苗接种来治疗患者癌症的方法。本发明的另一方面是用于这样的方法的抗ICOS抗体。抗ICOS抗体可以用于包括以下的方法:

[0358] 用引起癌细胞的免疫细胞死亡的疗法治疗患者,导致抗原呈递给抗原特异性效应T细胞,以及

[0359] 向患者施用抗ICOS抗体,其中抗ICOS抗体增强针对癌细胞的抗原特异性效应T细胞应答。

[0360] 诱导免疫细胞死亡的治疗包括放射(例如,使用UVC光或γ射线对细胞进行电离辐照)、化疗剂(例如,奥沙利铂、蒽环类(如多柔比星、伊达比星或米托蒽醌)、BK通道激动剂(如根皮素或海松酸)、硼替佐米、强心苷、环磷酰胺、GADD34/PP1抑制剂与丝裂霉素、PDT与金丝桃素、聚肌苷-聚胞苷酸、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、吉非替尼、厄洛替尼或毒胡萝卜素与

顺铂)和针对肿瘤相关抗原的抗体。肿瘤相关抗原可以是相对于相同组织的非肿瘤细胞而言由肿瘤细胞过表达的任何抗原,例如HER2、CD20、EGFR。合适的抗体包括赫赛汀(抗HER2)、利妥昔单抗(抗CD20)或西妥昔单抗(抗EGFR)。

[0361] 因此,将抗ICOS抗体与一种或多种这样的治疗组合是有利的。任选地,将抗ICOS抗体施用至已经接受这样的治疗的患者。可以在诱导免疫细胞死亡的治疗后例如24小时、48小时、72小时、1周或2周的时间段后(例如,治疗后24至72小时之间)施用抗ICOS抗体。可以在治疗后2、3、4或5周内施用抗ICOS抗体。用于组合疗法的其他方案在本文别处讨论。

[0362] 虽然上文已经描述了“体内疫苗接种”,但也可以离体治疗肿瘤细胞以诱导免疫细胞死亡,之后可以将细胞重新引入患者。不是将诱导免疫细胞死亡的药剂或治疗直接施用至患者,而是将经治疗的肿瘤细胞施用至患者。可以根据上述施用方案进行患者的治疗。

[0363] 如上所述,单剂量的抗ICOS抗体可以足以提供治疗益处。因此,在本文所述的治疗方法中,抗ICOS抗体任选地以单剂量施用。单剂量的抗ICOS抗体可以耗尽患者中的Treg,从而在疾病如癌症中产生有益效果。先前已经报道,Treg的瞬时消融具有抗肿瘤作用,包括减少肿瘤进展、治疗已建立的肿瘤和转移以及延长存活期,并且它可以增强肿瘤辐照的治疗效果[34]。施用单剂量的抗ICOS可以提供这种Treg耗尽,并且可以用于增强组合使用的其他治疗方法(如放疗)的效果。

[0364] 本发明还提供了用于治疗患者的癌症的ICOS调节剂和PD-L1抑制剂的组合,其中患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤。本发明还提供了用于治疗患者的癌症的ICOS调节剂和PD-L1抑制剂的组合,其中患者先前已经接受过对癌症的治疗,并且患者对先前治疗没有反应或对先前治疗停止反应,其中对癌症的先前治疗是PD-L1抑制剂。本发明还提供了用于治疗患者的癌症的ICOS调节剂和PD-L1抑制剂,其中患者患有PD-L1阴性癌症或具有低PD-L1表达的癌症。本发明还提供了用于治疗患者的癌症的ICOS调节剂和PD-L1抑制剂,其中患者先前已经接受过对癌症的治疗,并且患者对先前治疗没有反应或对先前治疗停止反应,其中对癌症的先前治疗是PD-L1抑制剂。本发明还提供了ICOS调节剂和PD-L1抑制剂的组合在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,其中患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤。本发明还提供了ICOS调节剂和PD-L1抑制剂的组合在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,并且患者对先前治疗没有反应或对先前治疗停止反应,其中患者先前已经接受过对癌症的治疗,其中对癌症的先前治疗是PD-L1抑制剂。本发明还提供了ICOS调节剂和PD-L1抑制剂在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,其中患者患有PD-L1阴性癌症或具有低PD-L1表达的癌症。本发明还提供了ICOS调节剂和PD-L1抑制剂在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,其中患者先前已经接受过对癌症的治疗,其中对癌症的先前治疗是PD-L1抑制剂。在一些实施方案中,ICOS调节剂用于与PD-L1抑制剂组合。在一些实施方案中,ICOS调节剂是激动性抗ICOS抗体。在一些实施方案中,ICOS调节剂是作为抗ICOS激动剂和抗PD-L1拮抗剂的双特异性抗体或者作为抗ICOS激动剂和抗PD-1拮抗剂的双特异性抗体。通常,癌症(如实体癌)将是PD-L1阴性癌症或具有低PD-L1表达的癌症。

[0365] 针对PD-L1的抗体

[0366] 用于与抗ICOS抗体组合使用的针对PD-L1的抗体(无论是作为分开的治疗剂还是在如本文所述的多特异性抗体中)可以包含任何抗PD-L1抗体的抗原结合位点。本文公开了

抗PD-L1抗体的许多例子,并且其他是本领域已知的。在此提及的许多抗PD-L1抗体的表征数据已经公开于US 9,567,399和US 9,617,338中,两者都通过引用并入本文。

[0367] 1D05具有Seq ID No:33的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq ID No:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:34。1D05具有Seq ID No:43的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:38(IMGT)或Seq ID No:41(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:39(IMGT)或Seq ID No:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:44。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:35(重链核酸序列Seq ID No:36)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:45(轻链核酸序列Seq ID No:46)。

[0368] 84G09具有Seq ID No:13的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:7(IMGT)或Seq ID No:10(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:8(IMGT)或Seq ID No:11(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:9(IMGT)或Seq ID No:12(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:14。84G09具有Seq ID No:23的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:17(IMGT)或Seq ID No:20(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:18(IMGT)或Seq ID No:21(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:19(IMGT)或Seq ID No:22(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:24。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:15(重链核酸序列Seq ID No:16)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:25(轻链核酸序列Seq ID No:26)。

[0369] 1D05 HC突变体1具有Seq ID No:47的重链可变(V_H)区氨基酸序列,其包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq ID No:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。1D05 HC突变体1具有Seq ID No:43的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:38(IMGT)或Seq ID No:41(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:39(IMGT)或Seq ID No:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:44。V_H结构域可以与本文所述的

任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:45(轻链核酸序列Seq ID No:46)。

[0370] 1D05 HC突变体2具有Seq ID No:48的重链可变(V_H)区氨基酸序列,其包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq ID No:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。1D05 HC突变体2具有Seq ID No:43的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:38(IMGT)或Seq ID No:41(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:39(IMGT)或Seq ID No:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:44。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:45(轻链核酸序列Seq ID No:46)。

[0371] 1D05 HC突变体3具有Seq ID No:49的重链可变(V_H)区氨基酸序列,其包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq ID No:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。1D05 HC突变体3具有Seq ID No:43的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:38(IMGT)或Seq ID No:41(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:39(IMGT)或Seq ID No:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:44。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:45(轻链核酸序列Seq ID No:46)。

[0372] 1D05 HC突变体4具有Seq ID No:342的重链可变(V_H)区氨基酸序列,其包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq ID No:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。1D05 HC突变体4具有Seq ID No:43的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:38(IMGT)或Seq ID No:41(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:39(IMGT)或Seq ID No:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:44。V_H结构域可以与本

文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:45(轻链核酸序列Seq ID No:46)。

[0373] 1D05 LC突变体1具有Seq ID No:33的重链可变(V_H)区氨基酸序列,其包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq ID No:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:34。1D05 LC突变体1具有Seq ID No:50的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列和Seq ID No:39(IMGT)或Seq ID No:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。1D05 LC突变体1的CDRL2序列由Kabat或IMGT系统从Seq ID No:50的V_L序列定义。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205或Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:35(重链核酸序列Seq ID No:36)。

[0374] 1D05 LC突变体2具有Seq ID No:33的重链可变(V_H)区氨基酸序列,其包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq ID No:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:34。1D05 LC突变体2具有Seq ID No:51的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:38(IMGT)或Seq ID No:41(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:39(IMGT)或Seq ID No:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:35(重链核酸序列Seq ID No:36)。

[0375] 1D05 LC突变体3具有Seq ID No:33的重链可变(V_H)区氨基酸序列,其包含Seq ID No:27(IMGT)或Seq ID No:30(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:28(IMGT)或Seq ID No:31(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:29(IMGT)或Seq ID No:32(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:34。1D05 LC突变体3具有Seq ID No:298的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:37(IMGT)或Seq ID No:40(Kabat)的

CDRL1氨基酸序列和Seq ID No:39(IMGT)或Seq ID No:42(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。1D05 LC突变体3的CDRL2序列由Kabat或IMGT系统从Seq ID No:298的V_L序列定义。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:44。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205或Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:35(重链核酸序列Seq ID No:36)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:45(轻链核酸序列Seq ID No:46)。

[0376] 411B08具有Seq ID No:58的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:52(IMGT)或Seq ID No:55(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:53(IMGT)或Seq ID No:56(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:54(IMGT)或Seq ID No:57(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:59。411B08具有Seq ID No:68的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:62(IMGT)或Seq ID No:65(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:63(IMGT)或Seq ID No:66(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:64(IMGT)或Seq ID No:67(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:69。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:60(重链核酸序列Seq ID No:61)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:70(轻链核酸序列Seq ID No:71)。

[0377] 411C04具有Seq ID No:78的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:72(IMGT)或Seq ID No:75(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:73(IMGT)或Seq ID No:76(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:74(IMGT)或Seq ID No:77(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:79。411C04具有Seq ID No:88的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:82(IMGT)或Seq ID No:85(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:83(IMGT)或Seq ID No:86(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:84(IMGT)或Seq ID No:87(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:89。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:80(重链核酸序列Seq ID No:81)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:90(轻链核酸序列Seq ID

No:91)。

[0378] 411D07具有Seq ID No:98的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:92(IMGT)或Seq ID No:95(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:93(IMGT)或Seq ID No:96(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:94(IMGT)或Seq ID No:97(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:99。411D07具有Seq ID No:108的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:102(IMGT)或Seq ID No:105(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:103(IMGT)或Seq ID No:106(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:104(IMGT)或Seq ID No:107(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:109。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:100(重链核酸序列Seq ID No:101)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:110(轻链核酸序列Seq ID No:111)。

[0379] 385F01具有Seq ID No:118的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:112(IMGT)或Seq ID No:115(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:113(IMGT)或Seq ID No:116(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:114(IMGT)或Seq ID No:117(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:119。385F01具有Seq ID No:128的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:122(IMGT)或Seq ID No:125(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:123(IMGT)或Seq ID No:126(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:124(IMGT)或Seq ID No:127(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:129。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:120(重链核酸序列Seq ID No:121)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:130(轻链核酸序列Seq ID No:131)。

[0380] 386H03具有Seq ID No:158的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:152(IMGT)或Seq ID No:155(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:153(IMGT)或Seq ID No:156(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:154(IMGT)或Seq ID No:157(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:159。386H03具有Seq ID No:168的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:162(IMGT)或Seq ID No:165(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:163(IMGT)或Seq ID No:166(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:164(IMGT)或Seq ID No:167(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:169。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序

列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:160(重链核酸序列Seq ID No:161)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:170(轻链核酸序列Seq ID No:171)。

[0381] 389A03具有Seq ID No:178的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:172(IMGT)或Seq ID No:175(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:173(IMGT)或Seq ID No:176(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:174(IMGT)或Seq ID No:177(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:179。389A03具有Seq ID No:188的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:182(IMGT)或Seq ID No:185(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:183(IMGT)或Seq ID No:186(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:184(IMGT)或Seq ID No:187(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:189。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:180(重链核酸序列Seq ID No:181)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:190(轻链核酸序列Seq ID No:191)。

[0382] 413D08具有Seq ID No:138的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:132(IMGT)或Seq ID No:135(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:133(IMGT)或Seq ID No:136(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:134(IMGT)或Seq ID No:137(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:139。413D08具有Seq ID No:148的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:142(IMGT)或Seq ID No:145(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:143(IMGT)或Seq ID No:146(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:144(IMGT)或Seq ID No:147(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:149。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:140(重链核酸序列Seq ID No:141)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:150(轻链核酸序列Seq ID No:151)。

[0383] 413G05具有Seq ID No:244的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:238(IMGT)或Seq ID No:241(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:239(IMGT)或Seq ID No:

242(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:240(IMGT)或Seq ID No:243(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:245。413G05具有Seq ID No:254的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:248(IMGT)或Seq ID No:251(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:249(IMGT)或Seq ID No:252(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:250(IMGT)或Seq ID No:253(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:255。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:246(重链核酸序列Seq ID No:247)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:256(轻链核酸序列Seq ID No:257)。

[0384] 413F09具有Seq ID No:264的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:258(IMGT)或Seq ID No:261(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:259(IMGT)或Seq ID No:262(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:260(IMGT)或Seq ID No:263(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:265。413F09具有Seq ID No:274的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:268(IMGT)或Seq ID No:271(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:269(IMGT)或Seq ID No:272(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:270(IMGT)或Seq ID No:273(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:275。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:266(重链核酸序列Seq ID No:267)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:276(轻链核酸序列Seq ID No:277)。

[0385] 414B06具有Seq ID No:284的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:278(IMGT)或Seq ID No:281(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:279(IMGT)或Seq ID No:282(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:280(IMGT)或Seq ID No:283(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:285。414B06具有Seq ID No:294的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:288(IMGT)或Seq ID No:291(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:289(IMGT)或Seq ID No:292(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:290(IMGT)或Seq ID No:293(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:295。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任

何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:286(重链核酸序列Seq ID No:287)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:296(轻链核酸序列Seq ID No:297)。

[0386] 416E01具有Seq ID No:349的重链可变区(V_H)氨基酸序列,其包含Seq ID No:343(IMGT)或Seq ID No:346(Kabat)的CDRH1氨基酸序列、Seq ID No:344(IMGT)或Seq ID No:347(Kabat)的CDRH2氨基酸序列和Seq ID No:345(IMGT)或Seq ID No:348(Kabat)的CDRH3氨基酸序列。V_H结构域的重链核酸序列是Seq ID No:350。416E01具有Seq ID No:359的轻链可变区(V_L)氨基酸序列,其包含Seq ID No:353(IMGT)或Seq ID No:356(Kabat)的CDRL1氨基酸序列、Seq ID No:354(IMGT)或Seq ID No:357(Kabat)的CDRL2氨基酸序列和Seq ID No:355(IMGT)或Seq ID No:358(Kabat)的CDRL3氨基酸序列。V_L结构域的轻链核酸序列是Seq ID No:360。V_H结构域可以与本文所述的任何重链恒定区序列组合,所述重链恒定区序列例如Seq ID No:193、Seq ID No:195、Seq ID No:197、Seq ID No:199、Seq ID No:201、Seq ID No:203、Seq ID No:205、Seq ID No:340、Seq ID No:524、Seq ID No:526、Seq ID No:528、Seq ID No:530、Seq ID No:532或Seq ID No:534。V_L结构域可以与本文所述的任何轻链恒定区序列组合,所述轻链恒定区序列例如Seq ID No:207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、536和538。全长重链氨基酸序列是Seq ID No:351(重链核酸序列Seq ID No:352)。全长轻链氨基酸序列是Seq ID No:361(轻链核酸序列Seq ID No:362)。

[0387] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体是选自以下的抗PD-L1抗体:阿替利珠单抗(Roche)、阿维鲁单抗(Merck)、度伐鲁单抗/Medi4736(Medimmune)、KN035、CK-301、AUNP12、CA-170、BMS-936559/MDX-1105(BMS)、FAZ-053M7824、ABBV-368、LY-3300054、GNS-1480、YW243.55.S70、REGN3504以及WO 2017/220990、WO 2017/034916、WO 2017/020291、WO 2017/020858、WO 2017/020801、WO 2016/111645、WO 2016/197367、WO 2016/061142、WO 2016/149201、WO 2016/000619、WO 2016/160792、WO 2016/022630、WO 2016/007235、WO 2015/179654、WO 2015/173267、WO 2015/181342、WO 2015/109124、WO 2015/112805、WO 2015/061668、WO 2014/159562、WO 2014/165082、WO 2014/100079、WO 2014/055897、WO 2013/181634、WO 2013/173223、WO 2013/079174、WO 2012/145493、WO 2011/066389、WO 2010/077634、WO 2010/036959、WO 2010/089411或WO 2007/005874所披露的任何PD-L1抗体。

[0388] 针对PD-1的抗体

[0389] 在一些实施方案中,本发明使用抗PD-1抗体,例如选自以下的抗PD-1抗体:派姆单抗、纳武单抗、西米普利单抗(cemiplimab)、JTX-401、斯巴达珠单抗(spartalizumab)(PDR001)、卡瑞利珠单抗(SHR1210)、信迪利单抗(IBI308)、替雷利珠单抗(BGB-A317)、特瑞普利单抗(toripalimab)(JS 001)、多塔利单抗(dostarlimab)(TSR-042、WBP-285)、INCMGA00012(MGA012)、AMP-224和AMP-514、MEDI-0680/AMP514、PDR001、兰洛利珠单抗(Lambrolizumab)、BMS-936558、REGN2810、BGB-A317、BGB-108、PDR-001、SHR-1210、JS-001、JNJ-63723283、AGEN-2034、PF-06801591、杰诺单抗(genolimzumab)、MGA-012(INCMGA00012)、IBI-308、BCD-100、TSR-042ANA011、AUNP-12、KD033、MCLA-134、mDX400、

muDX400、STI-A1110、AB011、244C8、388D4、XCE853或匹地利珠单抗/CT-011,或者WO 2015/112800和US2015/0203579(包括表1至3中的抗体)、US 9,394,365、US 5,897,862和US 7,488,802、WO 2017/087599(包括抗体SSI-361和SHB-617)、WO 2017/079112、WO 2017/071625(包括储库C2015132、杂交瘤LT004以及抗体6F5/6F5(Re)、6F5H1 L1和6F5 H2L2)、WO 2017/058859(包括PD1AB-1至PD1AB-6)、WO 2017/058115(包括67D9、c67D9和hu67D9)、WO 2017/055547(包括12819.15384、12748.15381、12748.16124、12865.15377、12892.15378、12796.15376、12777.15382、12760.15375和13112.15380)、WO 2017/040790(包括AGEN2033w、AGEN2034w、AGEN2046w、AGEN2047w、AGEN2001w和AGEN2002w)、WO 2017/025051和WO 2017/024515(包括1.7.3hAb、1.49.9hAb、1.103.11hAb、1.103.11-v2 hAb、1.139.15hAb和1.153.7hAb)、WO 2017/025016和WO 2017/024465(包括抗体A至抗体I)、WO 2017/020858和WO 2017/020291(包括1.4.1、1.14.4、1.20.15和1.46.11)、WO 2017/019896和WO 2015/112900和US2015/0210769(包括BAP049-hum01至BAP049-hum16和BAP049-克隆-A至BAP049-克隆-E)、WO 2017/019846(包括PD-1mAb 1至PD-1mAb 15)、WO 2017/016497(包括MHC723、MHC724、MHC725、MHC728、MHC729、m136-M13、m136-M19、m245-M3、m245-M5和m136-M14)、WO 2016/201051(包括抗体EH12.2H7、抗体hPD-1mAb2、抗体hPD-1mAb7、抗体hPD-1mAb9、抗体hPD-1mAb15或选自表1的抗PD-1抗体)、WO 2016/197497(包括DFPD1-1至DFPD1-13)、WO 2016/197367(包括2.74.15和2.74.15.hAb4至2.74.15.hAb8)、WO 2016/196173(包括表5和图1-图5中的抗体)、WO 2016/127179(包括R3A1、R3A2、R4B3和R3D6)、WO 2016/077397(包括实施例9的表1中描述的抗体)、WO 2016/106159(包括实施例2的表3中的鼠抗体以及实施例3的表7、8和9中的人源化抗体)、WO 2016/092419(包括C1、C2、C3、EH12.1、mAb7-G4、mAb15-G4、mAb-AAA、mAb15-AAA)、WO 2016/068801(包括克隆A3及其变体和图1至图4中描述的其他抗体)、WO 2016/014688(包括10D1、4C10、7D3、13F1、15H5、14A6、22A5、6E1、5A8、7A4和7A4D以及实施例9/10的人源化抗体)、WO 2016/015685(包括10F8、BA08-1、BA-08-2和15H6)、WO 2015/091911和WO 2015/091910(包括实施例2、3和4中的抗犬PD-1抗体)、WO 2015/091914(包括表3中的抗犬PD-1抗体)、WO 2015/085847(包括mAb005、H005-1至H005-4)、WO 2015/058573(包括cAB7)、WO 2015/036394(包括LOPD180)、WO 2015/035606(包括实施例2的表1、实施例7的表14、15和16以及实施例11的表20、21和22中的抗体)、WO 2014/194302(包括GA2、RG1B3、RG1H10、RG2A7、RG2H10、SH-A4、RG4A6、GA1、GB1、GB6、GH1、A2、C7、H7、SH-A4、SH-A9、RG1H11和RG6B)、WO 2014/179664(包括9A2、10B11、6E9、APE1922、APE1923、APE1924、APE1950、APE1963和APE2058)、WO 2014/206107(包括克隆1、10、11、55、64、38、39、41和48)、WO 2012/135408(包括h409A11、h409A16和h409A17)、WO 2012/145493(包括抗体1E3、1E8、1H3和h1H3变体1至h1H3变体14)、WO 2011/110621(包括抗体949和图1至图11中披露的修饰形式)、WO 2011/110604(包括抗体948和图3至图11中披露的修饰形式)、WO 2010/089411(包括CNCM保藏号1-4122、1-4080或1-4081)、WO 2010/036959(包括实施例1的表1中的抗体)、WO 2010/029435和WO 2010/029434(包括克隆2、10和19)、WO 2008/156712(包括hPD-1.08A、hPD-1.09A、h409A11、h409A16和h409A17以及实施例2、表H、实施例4和表IV中描述的抗体)、WO 2006/121168(包括克隆17D8、4H1、5C4、4A11、7D3、5F4和2D3)、WO 2004/004771和WO 2004/056875(包括PD1-17、PD1-28、PD1-33、PD1-35、PD1-F2和表1中描述的抗体)中描述的任何一种抗PD-1抗体。

[0390] 抗体-药物缀合物

[0391] 抗ICOS抗体可以用作细胞毒性剂的载体,以靶向Treg。如WO 2018/029474的实施例18中所报道,位于肿瘤微环境(TME)中的Treg强烈表达ICOS。ICOS在肿瘤内Treg上的表达比在肿瘤内Teff或外周Treg上的表达更强。因此,用毒性药物或前药标记的抗ICOS抗体可以优先靶向TME中的Treg以递送毒性有效载荷,从而选择性抑制那些细胞。细胞毒性剂的这种靶向提供了去除Treg的免疫抑制效应的另外的途径,从而改变Treg:Teff平衡以有利于Teff活性且可以用作本文讨论的任一种或多种其他治疗方法(例如,Fc效应子介导的Treg抑制、效应T细胞的激动作用)的替代物或与其组合使用。

[0392] 因此,本发明提供与细胞毒性药物或前药缀合的抗ICOS抗体。在前药的情况下,前药可以在TME或其他治疗活性靶位点被激活以产生细胞毒性剂。激活可以响应于触发剂,如光激活,例如使用近红外光来激活光吸收剂缀合物[35]。前药的空间选择性激活进一步增强了抗体-药物缀合物的细胞毒性作用,其与肿瘤内Treg上的高ICOS表达结合以提供对这些细胞高度选择性的细胞毒性作用。

[0393] 对于用于抗体-药物缀合物,细胞毒性药物或前药优选在抗体-药物缀合物在血液中循环期间是非免疫原性的和无毒的(休眠或无活性)。优选地,细胞毒性药物(或前药,当被激活时)是有效的,例如,二至四个药物分子可以足以杀伤靶细胞。可光激活的前药是硅酞菁染料(IRDye 700DX),其在近红外光暴露后诱导对细胞膜的致死性损伤。细胞毒性药物包括抗有丝分裂剂(如单甲基澳瑞他汀E)和微管抑制剂(如美登素衍生物,例如mertansine、DM1、恩星(emtansine))。

[0394] 药物(或前药)与抗体的缀合通常将通过接头进行。接头可以是可切割的接头,例如二硫化物、腙或肽连接。可以使用组织蛋白酶可切割的接头,使得药物通过组织蛋白酶在肿瘤细胞中释放。可替代地,可以使用不可切割的接头,例如硫醚连接。还可以包括另外的附接基团和/或间隔子。

[0395] 抗体-药物缀合物中的抗体可以是抗体片段,如Fab'2或如本文所述的其他抗原结合片段,因为小尺寸的这样的片段可能有助于穿透至组织部位(例如,实体瘤)。

[0396] 根据本发明的抗ICOS抗体可以作为免疫细胞因子提供。在组合疗法中,抗ICOS抗体也可以与免疫细胞因子一起施用。本文描述了用于与抗ICOS的组合疗法中的抗体的许多例子,并且任何这些(例如,抗PD-L1抗体)都可以作为用于本发明的免疫细胞因子提供。免疫细胞因子包括与细胞因子(如IL-2缀合)的抗体分子。因此,抗ICOS:IL-2缀合物和抗PD-L1:IL-2缀合物是本发明的其他方面。

[0397] IL-2细胞因子可以对高(αβγ)亲和力IL-2受体和/或中等亲和力(αβ)IL-2受体具有活性。在免疫细胞因子中使用的IL-2可以是人野生型IL-2或具有一个或多个氨基酸缺失、取代或添加的变体IL-2细胞因子,例如在N末端具有1至10个氨基酸缺失的IL-2。其他IL-2变体包含突变R38A或R38Q。

[0398] 示例性抗PD-L1免疫细胞因子包含免疫球蛋白重链和免疫球蛋白轻链,其中重链在N至C末端方向上包含:

[0399] a)含有CDRH1、CDRH2和CDRH3的V_H结构域;以及

[0400] b)重链恒定区;

[0401] 并且其中轻链在N至C末端方向上包含:

[0402] c)含有CDRL1、CDRL2和CDRL3的V_L结构域;

[0403] d)轻链恒定区,(C_L);

[0404] e)任选地,接头,(L);以及

[0405] f)IL-2细胞因子;

[0406] 其中V_H结构域和V_L结构域由特异性结合人PD-L1的抗原结合位点组成;并且

[0407] 其中免疫细胞因子包含V_H结构域,所述V_H结构域包含CDRH3,其包含基序X_1GSGX_2YGX_3X_4FD(SEQ ID NO:609),其中X_1、X_2和X_3独立地是任何氨基酸,并且X_4存在或不存在,并且如果存在,可以是任何氨基酸。

[0408] VH和VL结构域可以是本文提及的任何抗PD-L1抗体的VH和VL结构域,例如1D05VH和VL结构域。

[0409] IL-2可以是人野生型或变体IL-2。

[0410] 疫苗接种

[0411] 抗ICOS抗体可以在疫苗组合物中提供或与疫苗制剂共同施用。ICOS参与T滤泡辅助细胞形成和生发中心反应[36]。因此,激动剂ICOS抗体具有作为分子佐剂以增强疫苗功效的潜在临床效用。抗体可以用于增加多种疫苗(如针对乙型肝炎、疟疾、HIV的疫苗)的保护功效。

[0412] 在疫苗接种的情况下,抗ICOS抗体将通常是缺乏Fc效应子功能的抗体,并且因此不介导ADCC、CDC或ADCP。抗体可以以缺乏Fc区或具有效应子无效恒定区的形式提供。任选地,抗ICOS抗体可以具有这样的重链恒定区,其结合一种或多种类型的Fc受体但不诱导ADCC、CDC或ADCP活性或者与野生型人IgG1相比展现出较低的ADCC、CDC和ADCP活性。这样的恒定区可能不能结合或者可能以较低亲和力结合负责触发ADCC、CDC或ADCP活性的一种或多种特定Fc受体。可替代地,当细胞效应子功能在疫苗接种的情况下是可接受的或期望时,抗ICOS抗体可以包含Fc效应子功能阳性的重链恒定区。IgG1、IgG4和IgG4.PE形式中的任一种可以例如用于疫苗接种方案中的抗ICOS抗体,并且合适同种型和抗体恒定区的其他例子在本文别处更详细地阐述。

[0413] 配制品和施用

[0414] 抗体可以是单克隆或多克隆的,但是优选作为用于治疗用途的单克隆抗体提供。它们可以作为其他抗体混合物(任选地包括具有不同结合特异性的抗体)的一部分提供。

[0415] 根据本发明的抗体和编码核酸通常将以分离的形式提供。因此,抗体、VH和/或VL结构域和核酸可以从它们的自然环境或它们的产生环境中纯化得到。分离的抗体和分离的核酸将不含或基本上不含与它们天然相关的物质,如与它们在体内或当通过体外重组DNA技术制备时的制备环境(例如,细胞培养物)中一起发现的其它多肽或核酸。任选地,分离的抗体或核酸(1)不含通常与其一起被发现的至少一些其他蛋白质,(2)基本上不含来自相同来源(例如,来自相同物种)的其他蛋白质,(3)由来自不同物种的细胞表达,(4)已经从至少约50%的天然缔合的多核苷酸、脂质、碳水化合物或其他物质分离,(5)与不天然缔合的多肽可操作地(通过共价或非共价相互作用)缔合,或(6)天然不存在。

[0416] 抗体或核酸可以与稀释剂或佐剂一起配制,并且仍然出于实用目的而被分离,例如,如果用于包被微量滴定板以用于免疫测定,可以将它们与载体混合,而当用于治疗时,可以将它们与药学上可接受的载体或稀释剂混合。如本文别处所述,其他活性成分也可以

包含在治疗性制剂中。抗体可以在体内天然地或通过异源真核细胞(如CHO细胞)系统被糖基化,或者它们可以不被糖基化(例如,如果通过在原核细胞中表达而产生)。本发明涵盖具有经修饰的糖基化模式的抗体。在一些应用中,去除不期望的糖基化位点的修饰可能是有用的,或例如去除岩藻糖部分以增加ADCC功能[37]。在其他应用中,可以进行半乳糖基化的修饰以修饰CDC。

[0417] 通常,分离的产物构成给定样品的至少约5%、至少约10%、至少约25%或至少约50%。抗体可以基本上不含在其天然或产生环境中发现的会干扰其治疗、诊断、预防、研究或其他用途的蛋白质或多肽或其他污染物。

[0418] 抗体可以从其产生环境的组分中鉴定、分离和/或回收(例如,天然地或重组地)。分离的抗体可以不与来自其产生环境的所有其他组分缔合,例如,使得抗体已经根据FDA可批准或批准的标准分离。其产生环境的污染组分(如由重组转染细胞产生的组分)是典型地会干扰抗体的研究、诊断或治疗用途的材料,并且可以包括酶、激素和其他蛋白质溶质或非蛋白质溶质。在一些实施方案中,抗体将被纯化:(1)至按重量计大于95%的抗体,如通过例如Lowry方法所测定,并且在一些实施方案中,至按重量计大于99%;(2)至通过使用转杯式测序仪足以获得N末端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度,或(3)至使用考马斯蓝或银染在非还原或还原条件下通过SDS-PAGE测得的同质性。分离的抗体包括重组细胞内的原位抗体,因为抗体的天然环境的至少一种组分将不存在。然而,通常将通过至少一个纯化步骤制备分离的抗体或其编码核酸。

[0419] 本发明提供了包含本文所述抗体的治疗性组合物。还提供了包含编码这样的抗体的核酸的治疗性组合物。编码核酸在本文别处更详细地描述,并且包括DNA和RNA,例如mRNA。在本文所述的治疗方法中,使用编码抗体的核酸和/或含有这样的核酸的细胞可以用作包含抗体本身的组合物的替代物(或附加物)。含有编码抗体的核酸的细胞(任选地其中核酸被稳定地整合到基因组中)因此代表用于患者治疗用途的药物。可以将编码抗ICOS抗体的核酸引入人B淋巴细胞(任选地源自预期患者的B淋巴细胞)中,并且进行离体修饰。任选地,使用记忆B细胞。向患者施用含有编码核酸的细胞提供了能够表达抗ICOS抗体的细胞库,这与施用分离的核酸或分离的抗体相比,可以在更长的时期内提供治疗益处。

[0420] 组合物可以含有合适的载体、赋形剂和其他试剂,它们被掺入配制品中以提供改善传递、递送、耐受性等。在所有药物化学家都知晓的配方中可以找到许多适当的配制品:Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,Pa。这些配制品包括例如散剂、糊剂、软膏、凝胶、蜡、油、脂质、含有脂质(阳离子或阴离子)的囊泡(如LIPOFECTINT™)、DNA缀合物、无水吸收糊剂、水包油和油包水乳剂、乳剂卡波蜡(carbowax)(具有不同分子量的聚乙二醇)、半固体凝胶和含有卡波蜡的半固体混合物。还参见Powell等人"Compendium of excipients for parenteral formulations"PDA(1998)J Pharm Sci Technol 52:238-311。组合物可以包含与医用注射缓冲液和/或佐剂组合的抗体或核酸。

[0421] 抗体或其编码核酸可以被配制用于向患者施用的所需途径,例如在用于注射的液体(任选地水溶液)中。各种递送系统是已知的并且可以用于施用本发明的药物组合物。引入的方法包括但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外和口服途径。配制用于皮下施用的抗体通常需要将它们浓缩成与静脉内制剂相比更小的体积。根据本发明的抗

体的高效力可以使它们以足够低的剂量使用以使皮下配制品实用,这代表了与效力较低的抗ICOS抗体相比的优点。

[0422] 组合物可以通过任何方便的途径施用,例如通过输注或团注,通过上皮或粘膜皮肤内层(例如,口腔粘膜、直肠和肠粘膜等)吸收,并且可以与其他生物活性剂一起施用。施用可以是全身性或局部的。

[0423] 也可以在囊泡、特别是脂质体中递送药物组合物(参见Langer(1990)Science249:1527-1533;Treat等人(1989),Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer,Lopez Berestein和Fidler(编辑),Liss,New York,第353-365页;Lopez-Berestein,同上,第317-327页;一般参见同上)。

[0424] 在某些情况下,可以在控制释放系统中递送药物组合物。在一个实施方案中,可以使用泵(参见Langer,同上;Sefton(1987)CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201)。在另一个实施方案中,可以使用聚合物材料;参见Medical Applications of Controlled Release,Langer和Wise(编辑),CRC Pres.,Boca Raton,Fla.(1974)。在又另一个实施方案中,可以将控制释放系统放置在组合物的靶标附近,因此仅需要全身剂量的一部分(参见例如,Goodson,Medical Applications of Controlled Release,同上,第2卷,第115-138页,1984)。

[0425] 可注射制剂可以包括用于静脉内、皮下、皮内和肌内注射、滴注等的剂型。这些可注射制剂可以通过公知方法制备。例如,可以通过例如将上述抗体或其盐溶解、悬浮或乳化在常规用于注射的无菌水性介质或油性介质中来制备可注射制剂。作为注射用水性介质,有例如生理盐水,一种含有葡萄糖和其他助剂等的等渗溶液,其可以与适当的增溶剂如醇(例如,乙醇)、多元醇(例如,丙二醇、聚乙二醇)、非离子表面活性剂[例如,聚山梨醇酯80、HCO-50(氢化蓖麻油的聚氧乙烯(50mol)加合物)]等组合使用。作为油性介质,采用例如芝麻油、大豆油等,其可以与增溶剂如苯甲酸苄酯、苯甲醇等组合使用。这样制备的注射剂可以填充在适当的安瓿中。可以将本发明的药物组合物用标准针和注射筒皮下或静脉内递送。设想治疗将不限于临床使用。因此,使用无针装置进行皮下注射也是有利的。对于皮下递送,笔式递送装置容易地用于递送本发明的药物组合物。这样的笔式递送装置可以是可重复使用的或一次性的。可重复使用的笔式递送装置通常利用含有药物组合物的可更换药筒。一旦施用了药筒内的所有药物组合物并且药筒是空的,就可以容易地丢弃空药筒并用含有药物组合物的新药筒更换。然后可以重复使用笔式递送装置。在一次性笔式递送装置中,没有可更换的药筒。相反,一次性笔式递送装置预装有保持在装置内的储器中的药物组合物。一旦储器内的药物组合物排空,则弃去整个装置。许多可重复使用的笔式和自动注射递送装置已经应用于本发明的药物组合物的皮下递送。例子包括但当然不限于AUTOPEN™(Owen Mumford,Inc.,英国伍德斯托克)、DISETRONIC™笔(Disetronic Medical Systems,瑞士布格多夫)、HUMALOG MIX 75/25™笔、HUMALOG™笔、HUMALIN 70/30™笔(Eli Lilly and Co.,印第安纳州印第安纳波利斯)、NOVOPEN™I、II和III(Novo Nordisk,丹麦哥本哈根)、NOVOPEN JUNIOR™(Novo Nordisk,丹麦哥本哈根)、BD™笔(Becton Dickinson,新泽西州富兰克林湖)、OPTIPENT™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™和OPTICLIKT™(Sanofi-Aventis,德国法兰克福),仅举几例。用于皮下递送本发明的药物组合物的一次性笔式递送装置的例子包括但当然不限于SOLOSTAR™笔(Sanofi-Aventis)、FLEXPEN™(Novo Nordisk)

和KWIKPEN™(Eli Lilly)。

[0426] 有利地,将上述的用于口服或肠胃外使用的药物组合物制备成适于配合活性成分剂量的单位剂量的剂型。单位剂量的这样的剂型包括例如片剂、丸剂、胶囊剂、注射剂(安瓿)、栓剂等。包含的上述抗体的量通常为每单位剂量的剂型约5至约500mg;尤其是在注射剂形式中,对于其他剂型,可以含有约5至约100mg和约10至约250mg的上述抗体。

[0427] 抗体、核酸或包含其的组合物可以包含在医用容器中,如小瓶、注射筒、IV容器或注射装置。在一个例子中,抗体、核酸或组合物是体外的,并且可以在无菌容器中。在一个例子中,提供了试剂盒,其包含抗体、包装和用于如本文所述的治疗方法中使用的说明书。

[0428] 本发明的一个方面是包含本发明的抗体或核酸和一种或多种药学上可接受的赋形剂的组合物,所述赋形剂的例子在上文中列出。“药学上可接受的”是指由美国联邦政府或州政府的监管机构批准或可批准的或在美国药典或其他普遍认可的药典中列出的用于在动物体内,包括在人体内使用。可以将药学上可接受的载体、赋形剂或佐剂与药剂(例如,本文所述的任何抗体或抗体链)一起施用至患者,并且不破坏其药理学活性,并且当以足以递送治疗量的药剂的剂量施用时是无毒的。

[0429] 在一些实施方案中,抗ICOS抗体将是根据本发明的组合物中的唯一活性成分。因此,组合物可以由抗体组成或它可以由抗体和一种或多种药学上可接受的赋形剂组成。然而,根据本发明的组合物任选地包括一种或多种另外的活性成分。本文别处提供了可以与抗ICOS抗体组合的药剂的详细描述。任选地,组合物在组合制剂中含有多种抗体(或编码核酸),例如包含抗ICOS抗体和一种或多种其他抗体的单一配制品。可能期望与根据本发明的抗体或核酸一起施用的其他治疗剂包括镇痛剂。任何这样的药剂或药剂的组合可以与根据本发明的抗体或核酸组合施用,或在组合物中提供,无论是作为组合制剂或分开的制剂。根据本发明的抗体或核酸可以与另一种或多种治疗剂(如所提及的那些)分开地和依序地或同时地和任选地作为组合制剂施用。

[0430] 用于特定治疗适应证的抗ICOS抗体可以与公认的护理标准组合。因此,对于抗癌治疗,抗体疗法可以用于也包括例如化疗、手术和/或放射疗法的治疗方案中。放疗可以是直接递送至患病组织或全身的单剂量或分次剂量。

[0431] 可以分开或同时施用多种组合物。分开施用是指在不同时间施用两种组合物,例如相隔至少10、20、30或10-60分钟,或相隔1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12小时。还可以以24小时间隔,或甚至更长间隔施用组合物。可替代地,可以同时施用两种或更多种组合物,例如间隔小于10或小于5分钟。在一些方面,可以将同时施用的组合物作为混合物施用,各组分具有或不具有相似或不同的时间释放机制。

[0432] 抗体及其编码核酸可以用作治疗剂。本文的患者通常是哺乳动物,通常是人。可以将抗体或核酸例如通过本文提及的任何施用途径施用至哺乳动物。

[0433] 施用通常以“治疗有效量”进行,这是产生施用所需效果的足以对患者显示出益处的量。确切量将取决于治疗目的并且将可以通过本领域技术人员使用已知技术(参见例如,Lloyd(1999)The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)确定。治疗处方,例如对剂量的决定等,在全科医师和其他医生的责任范围内,并且可以取决于所治疗疾病的症状和/或进展的严重程度。抗体或核酸的治疗有效量或合适剂量可以通过比较其在动物模型中的体外活性和体内活性来确定。将小鼠和其他试验动物中的有效剂量外

推至人的方法是已知的。

[0434] 如WO 2018/029474的实施例中描述的体内研究所指示,抗ICOS抗体可以在一定剂量范围内有效。在WO 2018/029474的实施例24中报道了药效学研究。

[0435] 抗ICOS抗体可以以每剂以下范围之一的量施用:

[0436] 约10μg/kg体重至约100mg/kg体重、

[0437] 约50μg/kg体重至约5mg/kg体重、

[0438] 约100μg/kg体重至约10mg/kg体重、

[0439] 约100μg/kg体重至约20mg/kg体重、

[0440] 约0.5mg/kg体重至约20mg/kg体重、或

[0441] 约5mg/kg体重或更低(例如,小于4、小于3、小于2或小于1mg/kg)的抗体。

[0442] 人的最佳治疗剂量可以在0.1与0.5mg/kg之间,例如约0.1mg/kg、0.15mg/kg、0.2mg/kg、0.25mg/kg、0.3mg/kg、0.35mg/kg、0.4mg/kg、0.45mg/kg或0.5mg/kg。对于成人的固定给药,合适的剂量可以在8与50mg之间或8与25mg之间,例如15mg或20mg。

[0443] 在本文所述的治疗方法中,可以施用一剂或多剂。在一些情况下,单剂量可以有效实现长期益处。因此,所述方法可以包括施用单剂量的抗体、其编码核酸或组合物。可替代地,可以施用多剂量,通常依序施用并间隔数天、数周或数月的时间段。可以将抗ICOS抗体以4至6周的间隔(例如,每4周、每5周或每6周)重复施用至患者。任选地,可以将抗ICOS抗体以每月一次或更低频率(例如,每两个月或每三个月)施用至患者。因此,治疗患者的方法可以包括向患者施用单剂量的抗ICOS抗体,并且不重复施用至少一个月、至少两个月、至少三个月,并且任选地不重复施用至少12个月。

[0444] 如WO 2018/029474的实施例11c中所讨论,使用一剂或多剂抗ICOS抗体可以获得可比较的治疗效果,这可能是单剂量抗体有效重置肿瘤微环境的结果。考虑到疾病状态和与抗ICOS抗体组合的任何其他治疗剂或治疗措施(例如,手术、放疗等),医师可以对疾病和接受疗法的患者定制抗ICOS抗体的施用方案。在一些实施方案中,比每月一次更频繁地施用有效剂量的抗ICOS抗体,例如像每三周一次、每两周一次或每周一次。用抗ICOS抗体的治疗可以包括在至少一个月、至少六个月或至少一年的时间段内施用的多剂量。

[0445] 如本文所用,术语“治疗”(treat、treatment、treating)或“改善”(amelioration)是指治疗性治疗,其中目的是逆转、减轻、改善、抑制、减慢或停止与疾病或障碍相关的病症的进展或严重程度。术语“治疗”包括减少或减轻病症、疾病或障碍的至少一种不良作用或症状。如果一种或多种症状或临床标记物降低,则治疗通常是“有效的”。可替代地,如果疾病的进展减少或停止,则治疗是“有效的”。也就是说,“治疗”不仅包括症状或标记物的改善,还包括与在没有治疗的情况下预期相比,停止或至少减缓症状的进展或恶化。有益或期望的临床结果包括但不限于一种或多种症状减轻、疾病的程度减小、疾病状态稳定(即,不恶化)、疾病进展延迟或减缓、疾病状态改善或缓和、缓解(无论是部分还是全部)和/或死亡率降低,无论是可检测的还是不可检测的。术语疾病的“治疗”还包括提供疾病的症状或副作用的解除(包括姑息治疗)。对于有效的治疗,没有考虑完全治愈。在某些方面,所述方法还可以包括治愈。在本发明的上下文中,治疗可以是预防性治疗。

[0446] T细胞疗法

[0447] WO 2011/097477描述了任选地在存在Th17极化剂(如IL-1β、IL-6、中和抗IFNγ

和/或抗IL-4)的情况下,抗ICOS抗体用于通过使T细胞群体与提供初级激活信号的第一药剂(例如,抗CD3抗体)和激活ICOS的第二药剂(例如,抗ICOS抗体)接触来产生和扩增T细胞的用途。本文所述的抗ICOS抗体可以用于这样的方法中以提供T细胞群体。可以产生具有治疗活性(例如,抗肿瘤活性)的培养的扩增的T细胞群体。如WO 2011/097477中所述,这样的T细胞可以在治疗上用于通过免疫疗法治疗患者的方法中。

[0448] 作为治疗候选物的抗ICOS抗体的形态学测定

[0449] 观察到当候选治疗性抗ICOS抗体与固体表面偶联并与ICOS表达T细胞接触时,它们能够诱导细胞的形态学变化。在将ICOS+T细胞添加到内部包被有抗ICOS抗体的孔中时,观察到细胞从其初始圆形改变,采用纺锤形,铺展并贴壁到抗体包被的表面。用对照抗体没有观察到这种形态学变化。此外,发现这种作用是剂量依赖性的,随着表面上抗体浓度的增加,发生更快和/或更显著的形状改变。形状改变提供了T细胞与ICOS结合和/或抗ICOS抗体的激动作用的替代指标。测定可以用于鉴定促进T细胞表面上ICOS多聚化的抗体。这些抗体代表治疗性候选激动剂抗体。方便地,由该测定提供的视觉指标是筛选抗体或细胞的简单方法,特别是大量筛选。测定可以在高通量系统中自动运行。

[0450] 因此,本发明的一个方面是用于选择结合ICOS的抗体,任选地用于选择ICOS激动剂抗体的测定,所述测定包括:

[0451] 提供固定(附着或粘附)到测试孔中的基底上的抗体阵列;

[0452] 向测试孔中添加ICOS表达细胞(例如,激活的原代T细胞或MJ细胞);

[0453] 观察细胞形态;

[0454] 检测细胞针对孔内基底从圆形到扁平的形状变化;其中形状变化指示抗体是结合ICOS的抗体,任选地是ICOS激动剂抗体,以及

[0455] 从试验孔中选择抗体。

[0456] 测定可以用多个测试孔进行,每个测试孔含有用于测试的不同抗体,任选地平行(例如,以96孔板形式)进行。基底优选为孔的内表面。因此,提供了可以观察到细胞变平的二维表面。例如,孔的底部和/或壁可以用抗体包被。抗体与基底的栓系可以通过抗体的恒定区。

[0457] 可以包括阴性对照,如已知不结合ICOS的抗体,优选不结合待使用的ICOS表达细胞表面上的抗原的抗体。测定可以包括定量形态学变化的程度,并且当测试多种抗体时,选择比一种或多种其他测试抗体诱导更大形态学变化的抗体。

[0458] 抗体的选择可以包括表达编码存在于目的测试孔中的抗体的核酸,或表达包含该抗体的CDR或抗原结合结构域的抗体。抗体可以任选地被重新格式化,例如以提供包含所选抗体的抗原结合结构域(例如,抗体片段)的抗体,或包含不同恒定区的抗体。优选地提供具有人IgG1恒定区或如本文所述的其他恒定区的所选抗体。所选抗体可以进一步配制在包含一种或多种另外成分的组合物中-合适的药物配制品在本文别处讨论。

[0459] 鉴于本公开文本,本发明的各种其他方面和实施方案将对于本领域技术人员而言是清楚的。将本说明书中提及的所有文献(包括所提及的任何专利或专利申请的公开的美国副本)通过引用以其整体并入本文。

[0460] 实验实施例

[0461] 实施例1-研究背景和设计

[0462] KY1044(又名STIM003)是一种旨在刺激Teff并耗尽肿瘤微环境中的ICOS(可诱导T细胞共刺激分子)高Treg的完全人IgG1抗ICOS抗体。ICOS是效应T细胞(Teff)上的重要共刺激受体,由于其在调节性T细胞(Treg)上的高表达,其也促进肿瘤生长。KY1044是一种靶向ICOS的完全人IgG1,经由通过耗尽$ICOS_{高}$Treg并刺激$ICOS_{低}$Teff的双重作用模式(MoA)起作用(Sainson RCA,Thotakura AK,Kosmac M等人An Antibody Targeting ICOS Increases Intratumoral Cytotoxic to Regulatory T-cell Ratio and Induces Tumor Regression.Cancer Immunology Research.2020;8(12):1568-1582)-参见图1。KY1044-CT01(ClinicalTrials.gov标识符:NCT03829501)是一项评价KY1044作为单一药剂以及与阿替利珠单抗组合在晚期/转移性恶性肿瘤患者中的安全性、药代动力学(PK)、药效学(PD)和初步抗肿瘤活性的首次人体研究。使用纵向血液样品和肿瘤活检物,我们旨在将KY1044靶标接合水平与肿瘤微环境(TME)和循环中的药效学(PD)特性(例如,双重MoA)相关联。该研究由1期剂量递增和富集队列以及2期部分组成。

[0463] 研究目标:

[0464] 主要目标:

[0465] • 表征KY1044作为单一药剂以及与阿替利珠单抗组合的安全性和耐受性,并且鉴定用于未来研究的推荐剂量。

[0466] 次要目标:

[0467] • 评价KY1044作为单一药剂以及与阿替利珠单抗组合的初步抗肿瘤活性。

[0468] • 表征KY1044作为单一药剂以及与阿替利珠单抗组合的PK谱。

[0469] 探索性目标:

[0470] • 评估KY1044作为单一药剂以及与阿替利珠单抗组合在肿瘤组织和外周血中的药效学作用。

[0471] 方法

[0472] 关键入选标准:

[0473] • 有组织学记录的晚期/转移性恶性肿瘤,患有按RECIST 1.1可测量的疾病(不可测量的疾病仅在1期允许)。

[0474] • 允许用抗PD-(L)1抑制剂的在先疗法,条件是归因于在先抗PD(L)1定向疗法的任何毒性都不导致疗法中断。

[0475] • 东部肿瘤协作组体能状态为0或1。

[0476] • 根据治疗机构的指南,必须具有可进行活检的疾病部位,并且是肿瘤活检的候选部位。

[0477] 关键排除标准:

[0478] • 有症状性的CNS转移,或需要局部CNS定向疗法的CNS转移。

[0479] • 对其他单克隆抗体或赋形剂有严重的超敏反应。

[0480] • 如方案中定义的肾和肝功能或血液学参数的实验室值超出范围。

[0481] • 有临床上显著的心脏病和/或QT延长。

[0482] • 有活动性自身免疫性疾病或记录的自身免疫性疾病史。

[0483] • 用全身性类固醇疗法或任何免疫抑制性疗法(≥10mg/天泼尼松或等效物)。

[0484] • 由于在先抗癌疗法而存在CTCAE v5≥2级的毒性。

[0485] 图2概述了研究设计。

[0486] 结果

[0487] 使用抗PD-L1抗体SP263在肿瘤和免疫细胞上评估肿瘤微环境(TME)中的PD-L1表达(参见图3)。图4显示了TME中的PD-L1免疫细胞表达和CD8+T细胞(基线)。

[0488] 评估了对3名患有PD-L1阴性肿瘤或PD-L1低表达肿瘤的患者(患者A、B和C)的治疗效果。患者A的结果示于图5和图6中。患者B的结果示于图7和图8中。尽管PD-L1表达较低,但两名患者在治疗后都达到了疾病稳定状态(肿瘤既不生长也不缩小):

[0489]

患者	队列	患者状态	癌症类型	未经治疗/经预治疗	EOT	TTD	状态	BOR
B	3M	停止治疗	HCC	经预治疗	中断	27.3	结束	SD
A	3M	招募	HCC	未经治疗		55.1	继续	SD

[0490] (SD=疾病稳定);(BOR=最佳总体反应);(TTD=至治疗中断时间);(EOT=测试结束)

[0491] 患者C的结果示于图9中。此患者反应良好,在C3D8(第3周期,第8天)和C10D1(第10周期,第1天)时病变大小相对于基线显著减小。

[0492] HPV状态

[0493] 在可获得肿瘤的HPV状态的情况下,作为招募患者的医学/肿瘤史的一部分,对其进行记录。

[0494] “HPV阳性”肿瘤被认为与HPV感染相关或源自HPV感染。“HPV阴性”肿瘤被认为与HPV感染无关或不源自HPV感染。

[0495] 用于肿瘤的HPV状态的测试是本领域已知的。测试可以包括通过聚合酶链式反应或原位杂交检测病毒DNA,或通过逆转录聚合酶链式反应或原位杂交检测HPV RNA。根据患者和肿瘤类型,可以对组织活检物、细针穿刺活检标本、血液样品或唾液样品进行HPV状态测试。

[0496] 评估了对5名患者(患者D-H)的治疗效果。结果在下文中示出。尽管肿瘤细胞以及免疫浸润物上的PD-L1表达较低,但这些患者达到了部分缓解(PR)。此外,已经记录了三名患者(患者E、G和H)患有HPV阳性肿瘤。

[0497] 不受理论的束缚,有利的结局可能归因于HPV阳性肿瘤细胞的特性(如增殖速率降低),或这些患者由于针对该病毒的现有免疫应答而具有改善的免疫应答。

[0498]

患者	BOR(最佳总体反应)	HPV状态	TME中肿瘤细胞上的PD-L1+(%)(如通过IHC所测定)	TME中免疫浸润细胞上的PD-L1+(%)(如通过IHC所测定)
D	PR	阳性	100	5
E	PR	阳性	3	2
F	PR	阴性	0	3
G*	PR	阳性	1	5
H	PR	阳性	2	2

[0499] *未确认

[0500] (PR:部分缓解)

[0501] 结论

[0502] 该研究得出如下结论:

[0503] • 直至剂量水平2(2.4mg)观察到部分且瞬时的受体占用,并且在剂量水平3(8mg)及以上观察到完全且延长的受体占用。

[0504] • 没有显著耗尽外周中的ICOS+T细胞。

[0505] • 在肿瘤微环境中,KY1044减少ICOS+Treg并提高CD8与ICOS+Treg的比率(是剂量依赖性的,从剂量水平3[8mg]稳定)。

[0506] • 在PD-L1低和PD-L1高肿瘤中都观察到抗肿瘤活性(PR/CR)的迹象。

[0507] 实施例2:抗体序列分析

[0508] 将抗体STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008和STIM009的框架区与人种系基因区段进行比较以鉴定最接近的匹配。

[0509] 参见表E12-1和表E12-2。

[0510]

重链	V	D	J
STIM001	IGHV1-18*01	IGHD6-19*01	IGHJ6*02
STIM002	IGHV1-18*01	IGHD3-10*01	IGHJ6*02
STIM002-B	IGHV1-18*01	IGHD3-10*01	IGHJ6*02
STIM003	IGHV3-20*d01	IGHD3-10*01	IGHJ4*02
STIM004	IGHV3-20*d01	IGHD3-10*01	IGHJ4*02
STIM005	IGHV1-18*01	IGHD3-9*01	IGHJ3*02
STIM006	IGHV3-11*01	IGHD3-10*01	IGHJ6*02
STIM007	IGHV2-5*10	IGHD3-10*01	IGHJ6*02
STIM008	IGHV2-5*10	IGHD3-10*01	IGHJ6*02
STIM009	IGHV3-11*01	IGHD3-9*01	IGHJ6*02

[0511] 表E12-1.抗ICOS抗体的重链种系基因片段

[0512]

轻链	V	J
STIM001	IGKV2-28*01	IGKJ4*01
STIM002	IGKV2-28*01	IGKJ2*04
STIM002-B	IGKV2-28*01	IGKJ2*04
STIM003	IGKV3-20*01	IGKJ3*01
STIM004	IGKV3-20*01	IGKJ3*01
STIM005	IGKV1D-39*01	IGKJ1*01
STIM006	IGKV2-28*01	IGKJ2*04
STIM007	IGKV3-11*01	IGKJ4*01
STIM008	IGKV3-11*01	IGKJ4*01
STIM009	IGKV2-28*01	IGKJ1*01

[0513] 表E12-2.抗ICOS抗体的κ轻链种系基因片段

[0514] 如WO 2018/029474的实施例3中所述,通过来自从免疫小鼠分选的其他ICOS特异性细胞的PCR扩增的抗体DNA的下一代测序获得另外的抗体序列。这鉴定出许多抗体,这些抗体可以基于其重链和轻链V和J基因区段以及CDR3长度与STIM001、STIM002或STIM003分组为簇。CL-61091与STIM001成簇;CL-64536、CL-64837、CL-64841和CL-64912与STIM002成簇;并且CL-71642和CL-74570与STIM003成簇。抗体VH和VL结构域的序列比对示于图10至图12中。

[0515]

抗体	VH_V_基因	VH_J_基因	VH_CDR3_NT_长度	VL_V_基因	VL_J_基因	VL_CDR3_NT_长度
STIM001、CL-61091	1-18	6	42	2-28	4	27
STIM002、CL-64536、CL-64837、CL-64841、CL-64912	1-18	6	51	2-28	2	27
STIM003、CL-71642、CL-74570	3-20	4	51	3-20	3	27
STIM004	3-20	4	51	3-20	3	24
STIM005	1-18	3	51	1D-39	1	24
STIM006	3-11	6	63	2-28	2	30
STIM007、STIM008	2-5	6	48	3-11	4	27
STIM009	3-11	6	60	2-28	1	27

[0516] 表E12-3.按序列成簇的抗体。

[0517] 参考文献

[0518] 1 Hutloff A,et al.ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28.Nature.1999Jan 21;397(6716):263-6.

[0519] 2 Beier KC,et al.Induction,binding specificity and function of human ICOS.Eur J Immunol.2000Dec;30(12):3707-17.

[0520] 3 Coyle AJ,et al.The CD28-related molecule ICOS is required for effective T cell-dependent immune responses.Immunity.2000Jul;13(1):95-105.

[0521] 4 Dong C,et al.ICOS co-stimulatory receptor is essential for T-cell activation and function.Nature.2001Jan 4;409(6816):97-101.

[0522] 5 Mak TW,et al..Costimulation through the inducible costimulator ligand is essential for both T helper and B cell functions in T cell-dependent B cell responses.Nat Immunol.2003Aug;4(8):765-72.

[0523] 6 Swallow MM,Wallin JJ,Sha WC.B7h,a novel costimulatory homolog of B7.1 and B7.2,is induced by TNFalpha.Immunity.1999Oct;11(4):423-32.

[0524] 7 Wang S,et al.Costimulation of T cells by B7-H2,a B7-like molecule that binds ICOS.Blood.2000Oct 15;96(8):2808-13.

[0525] 8 Conrad C,Gilliet M.Plasmacytoid dendritic cells and regulatory T cells in the tumor microenvironment:A dangerous liaison.Oncoimmunology.2013May 1;2(5):e2388.

[0526] 9 Simpson et al.,Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4therapy against melanoma.J.Exp.Med.210(9):1695-1710 2013

[0527] 10 Fu T,He Q,Sharma P.The ICOS/ICOSL pathway is required for optimal antitumor responses mediated by anti-CTLA-4therapy.Cancer Res.2011Aug 15;71(16):5445-54.

[0528] 11 Fan X,Quezada SA,Sepulveda MA,Sharma P,Allison JP.Engagement of the ICOS pathway markedly enhances efficacy of CTLA-4blockade in cancer

immunotherapy.J Exp Med.2014Apr 7;211(4):715-25.

[0529] 12 Carthon,B.C.,et al.Preoperative CTLA-4blockade:Tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial.Clin.Cancer Res.16:2861-2871.

[0530] 13 Liakou CI,et al.CTLA-4blockade increases IFNgamma-producing CD4+ ICOShi cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients.Proc Natl Acad Sci U S A.2008Sep 30;105(39):14987-92.

[0531] 14 Vonderheide,R.H.,et al.2010.Tremelimumab in combination with exemestane in patients with advanced breast cancer and treatment-associated modulation of inducible costimulator expression on patient T cells.Clin.Cancer Res.16:3485-3494.

[0532] 15 Preston CC,et al.,The ratios of CD8+T cells to CD4+CD25+FOXP3+and FOXP3-T cells correlate with poor clinical outcome in human serous ovarian cancer.PLoS One Nov14;8(11):e80063.

[0533] 16 Hodi FS,et al.,Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4in previously vaccinated cancer patients.PNAS2008Feb26;105(8):3005-10

[0534] 17 Chattopadhyay et al.,Structural Basis of Inducible Costimulatory Ligand Function:Determination of the Cell Surface Oligomeric State and Functional Mapping of the Receptor Binding Site of the Protein,J.Immunol.177 (6):3920-3929 2006

[0535] 18 Lefranc MP,IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,Dev Comp Immunol.27(1):55-77 2003

[0536] 19 Gül et al.,“Antibody-Dependent Phagocytosis of Tumor Cells by Macrophages:A Potent Effector Mechanism of Monoclonal Antibody Therapy of Cancer”,Cancer Res.,75(23),December 1,2015

[0537] 20 Lazar et al.,2006,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,Mar 14;103(11):4005-10

[0538] 21 Dall et al.,Immunol 2002;169:5171-5180

[0539] 22 Natsume et al.,2009,Drug Des.Devel.Ther.,3:7-16or by Zhou Q., Biotechnol.Bioeng.,2008,Feb 15,99(3):652-65)

[0540] 23 Shields et al.,2001,J.Biol.Chem.,Mar 2;276(9):6591-604)

[0541] 24 Idusogie et al.,J.Immunol.,2001,166:2571-2575

[0542] 25 Natsume et al.,2008,Cancer Res.,68:3863-3872

[0543] 26 Alexandrov LB,et al.Signatures of mutational processes in human cancer.Nature.2013Aug 22;500(7463):415-21

[0544] 27 Martin-Orozco et al.,Melanoma Cells Express ICOS Ligand to Promote the Activation and Expansion of T-Regulatory Cells,Cancer Research 70(23): 9581-9590 2010

[0545] 28 Houot et al.,Therapeutic effect of CD137 immunomodulation in lymphoma and its enhancement by Treg depletion,Blood 114:3431-3438 2009

[0546] 29 Curran et al.,PD01 and CTLA-4combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumours,PNAS107(9):4275-42802010

[0547] 30 Sim et al.,IL-2therapy promotes suppressive ICOS+Treg expansion in melanoma patients,J Clin Invest 2014

[0548] 31 Sim et al.,IL-2variant circumvents ICOS+regulatory T cell expansion and promotes NK cell activation,Cancer Immunol Res 2016

[0549] 32 Kroemer et al.Immunologic Cell Death in Cancer Therapy,Ann Rev Immunol.31:51-722013

[0550] 33 Galluzzi,Zitvogel&Kroemer Canc.Imm.Res.4:895-902 2016

[0551] 34 Bos et al.,Transient regulatory T cell ablation deters oncogene-driven breast cancer and enhances radiotherapy,J Exp Med 210(11):2434-2446 2013

[0552] 35 Sato et al.,Spatially selective depletion of tumor-associated regulatory T cells with near-infrared photoimmunotherapy,Science Translational Medicine 8(352)2016

[0553] 37 Crotty S.T follicular helper cell differentiation,function,and roles in disease.Immunity.2014Oct 16;41(4):529-42.

[0554] 37 Shields et al.(2002)JBC 277:26733

[0555] 序列

[0556] 抗体STIM001

[0557] VH结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:367

[0558] CAGGTTCAGGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTTCCACCTTTGGTATCACCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAATGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTGACACAAACTATGCACAGAATCTCCAGGGCAGAGTCATCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGGAGCAGTGGCCACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

[0559] VH结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:366

[0560] QVQVVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTFGITWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGDTNYAQNLQGRVIMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSSGHYYYYGMDVWGQGTTVTVSS

[0561] VH CDR1氨基酸序列:GYTFSTFG SEQ ID NO:363

[0562] VH CDR2氨基酸序列:ISAYNGDT SEQ ID NO:364

[0563] VH CDR3氨基酸序列:ARSSGHYYYYGMDV SEQ ID NO:365

[0564] VL结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:374

[0565] GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGAATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTTTTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAG

ATTTTACACTGAAAATCACCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAATTTATTACTGCATGCAATCTCTACAAACTCCG
CTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

[0566] VL结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:373

[0567] DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNEYNYLDWYLQKPGQSPQLLIFLGSNRASGVPDRFSG
SGSGTDFTLKITRVEAEDVGIYYCMQSLQTPLTFGGGTKVEIK

[0568] VL CDR1氨基酸序列:QSLLHSNEYNY SEQ ID NO:370

[0569] VL CDR2氨基酸序列:LGS SEQ ID NO:371

[0570] VL CDR3氨基酸序列:MQSLQTPLT SEQ ID NO:372

[0571] 抗体STIM002

[0572] VH结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:381

[0573] CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG
GCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTAGAGTGGATGGG
ATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACAT
CCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTACG
TATTTCTATGGTTCGGGGACCCTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

[0574] VH结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:380

[0575] QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVT
MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWGQGTTVTVSS

[0576] VH CDR1氨基酸序列:GYTFTSYG SEQ ID NO:377

[0577] VH CDR2氨基酸序列:ISAYNGNT SEQ ID NO:378

[0578] VH CDR3氨基酸序列:ARSTYFYGSGTLYGMDV SEQ ID NO:379

[0579] VL结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:388

[0580] GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC
AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAACTGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCC
ACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAG
ATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCG
TGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

[0581] 校正的STIM002 VL结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:519

[0582] GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC
AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCC
ACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAG
ATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCG
CTCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

[0583] VL结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:387

[0584] DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSTRASGFPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLSFGQGTKLEIK

[0585] VL CDR1氨基酸序列:QSLLHSDGYNY SEQ ID NO:384

[0586] VL CDR2氨基酸序列:LGS SEQ ID NO:385

[0587] VL CDR3氨基酸序列:MQALQTPLS SEQ ID NO:386

[0588] 抗体STIM002-B

[0589] VH结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:395

[0590] CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTAGAGTGGATGGG ATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACAT CCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTACG TATTTCTATGGTTCGGGGACCCTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

[0591] VH结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:394

[0592] QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWGQGTTVTVSS

[0593] VH CDR1氨基酸序列:GYTFTSYG SEQ ID NO:391

[0594] VH CDR2氨基酸序列:ISAYNGNT SEQ ID NO:392

[0595] VH CDR3氨基酸序列:ARSTYFYGSGTLYGMDV SEQ ID NO:393

[0596] VL结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:402

[0597] GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAACTGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCC ACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAG ATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCG TGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

[0598] VL结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:401

[0599] DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNCLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSTRASGFPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPCSFGQGTKLEIK

[0600] VL CDR1氨基酸序列:QSLLHSDGYNC SEQ ID NO:398

[0601] VL CDR2氨基酸序列:LGS SEQ ID NO:399

[0602] VL CDR3氨基酸序列:MQALQTPCS SEQ ID NO:400

[0603] 抗体STIM003

[0604] VH结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:409

[0605] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTA GCCTCTGGAGTCACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGARTGGGTCTC TGGTATTAATTGGAATGGTGGCGACACAGATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACG CCAAGAACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTTC TATGGTTCGGGGAGTTATTATCACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0606] 校正的STIM003 VH结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:521

[0607] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTA GCCTCTGGAGTCACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTC TGGTATTAATTGGAATGGTGGCGACACAGATTATTCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACG CCAAGAACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTTC TATGGTTCGGGGAGTTATTATCACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0608] VH结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:408

[0609] EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCVASGVTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGDTDYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDFYGSGSYYHVPFDYWGQGILVTVSS

[0610] VH CDR1氨基酸序列:GVTFDDYG SEQ ID NO:405

[0611] VH CDR2氨基酸序列:INWNGGDT SEQ ID NO:406

[0612] VH CDR3氨基酸序列:ARDFYGSGSYYHVPFDY SEQ ID NO:407

[0613] VL结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:416

[0614] GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGGACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGAAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACGTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCGATGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCTCCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCACCAGTATGATATGTCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

[0615] VL结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:415

[0616] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKRGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGDGSGTDFTLSISRLEPEDFAVYYCHQYDMSPFTFGPGTKVDIK

[0617] VL CDR1氨基酸序列:QSVSRSY SEQ ID NO:412

[0618] VL CDR2氨基酸序列:GAS SEQ ID NO:413

[0619] VL CDR3氨基酸序列:HQYDMSPFT SEQ ID NO:414

[0620] 抗体STIM004

[0621] VH结构域核苷酸序列:

[0622] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGAATGGTGATAACACAGATTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTACTATGGTTCGGGGAGTTATTATAACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA SEQ ID NO:423

[0623] VH结构域氨基酸序列:

[0624] EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGLTFDDYGMSWVRQVPGKGLEWVSGINWNGDNTDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDYYGSGSYYNVPFDYWGQGTLVTVSS SEQ ID NO:422

[0625] VH CDR1氨基酸序列:GLTFDDYG SEQ ID NO:419

[0626] VH CDR2氨基酸序列:INWNGDNT SEQ ID NO:420

[0627] VH CDR3氨基酸序列:ARDYYGSGSYYNVPFDY SEQ ID NO:421

[0628] VL结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:431

[0629] GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGAAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGTTCACCATTCACTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

[0630] 由上述VL结构域核苷酸序列编码的VL结构域氨基酸序列。

[0631] 校正的VL结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:430

[0632] GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGAAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGTTCACCATTCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA

[0633] 校正的VL结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:432

[0634] EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFFGPGTKVDIK

[0635] VL CDR1氨基酸序列:QSVSSSY SEQ ID NO:426

[0636] VL CDR2氨基酸序列:GAS SEQ ID NO:427

[0637] VL CDR3氨基酸序列:QQYGSSPF SEQ ID NO:428

[0638] 抗体STIM005

[0639] VH结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:439

[0640] CAGGTTCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTAATAGTTATGGTATCATCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGTTCACAATGGTAACACAAACTGTGCACAGAAGCTCCAGGGTAGAGTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGAACTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGTTACGATATTTTGACTGATTTTTCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCACGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA

[0641] VH结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:438

[0642] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYGIIWVRQAPGQGLEWMGWISVHNGNTNCAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRTDDTAVYYCARAGYDILTDFSDAFDIWGHGTMVTVSS

[0643] VH CDR1氨基酸序列:GYTFNSYG SEQ ID NO:435

[0644] VH CDR2氨基酸序列:ISVHNGNT SEQ ID NO:436

[0645] VH CDR3氨基酸序列:ARAGYDILTDFSDAFDI SEQ ID NO:437

[0646] VL结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:446

[0647] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTAATAACTTTTTAAATTGGTATCAGCAGAAAGAAGGGAAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCAGCATCCAGTTTGCAAAGAGGGATACCATCAACGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACATCTGTCAACAGAGCTACGGTATCCCGTGGGTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[0648] VL结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:445

[0649] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINNFLNWYQQKEGKGPKLLIYAASSLQRGIPSTFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYICQQSYGIPWVGQGTKVEIK

[0650] VL CDR1氨基酸序列:QNINNF SEQ ID NO:442

[0651] VL CDR2氨基酸序列:AAS SEQ ID NO:443

[0652] VL CDR3氨基酸序列:QQSYGIPW SEQ ID NO:444

[0653] 抗体STIM006

[0654] VH结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:453

[0655] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA

GCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTTCATGAGCTGGATCCGCCAGGCGCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTTC
ATACATTAGTTCTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAGGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACG
CCAAGTACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGATCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCAC
TACGATGGTTCGGGGATTTATCCCCTCTACTACTATTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAGGGGACCACGGTCACCGT
CTCCTCA

[0656] VH结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:454

[0657] QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYFMSWIRQAPGKGLEWISYISSSGSTIYYADSVRGRFT
ISRDNAKYSLYLQMNSLRSEDTAVYYCARDHYDGSGIYPLYYYYGLDVWGQGTTVTVSS

[0658] VH CDR1氨基酸序列:GFTFSDYF SEQ ID NO:449

[0659] VH CDR2氨基酸序列:ISSSGSTI SEQ ID NO:450

[0660] VH CDR3氨基酸序列:ARDHYDGSGIYPLYYYYGLDV SEQ ID NO:451

[0661] VL结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:460

[0662] ATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTACCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGG
TCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTATTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACA
GCTCCTGATCTATTTGGGTTCTTATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATT
TTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCGC
AGTTTTGGCCAGGGGACCACGCTGGAGATCAAA

[0663] VL结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:459

[0664] IVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDYYLQKPGQSPQLLIYLGSYRASGVPDRFSGS
GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRSFGQGTTLEIK

[0665] VL CDR1氨基酸序列:QSLLHSNGYNY SEQ ID NO:456

[0666] VL CDR2氨基酸序列:LGS SEQ ID NO:457

[0667] VL CDR3氨基酸序列:MQALQTPRS SEQ ID NO:458

[0668] 抗体STIM007

[0669] VH结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:467

[0670] CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACC
TTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTACTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTG
GCTTGCAGTCATTTATTGGGATGATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGACTCACCATCACCAAGGACA
CCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTTCTGTACACACGGA
TATGGTTCGGCGAGTTATTACCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

[0671] VH结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:466

[0672] QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTTGVGVGWIRQPPGKALEWLAVIYWDDDKRYSPSLKSRL
TITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYFCTHGYGSASYYHYGMDVWGQGTTVTVSS

[0673] VH CDR1氨基酸序列:GFSLSTTGVG SEQ ID NO:463

[0674] VH CDR2氨基酸序列:IYWDDDK SEQ ID NO:464

[0675] VH CDR3氨基酸序列:THGYGSASYYHYGMDV SEQ ID NO:465

[0676] VL结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:474

[0677] GAAATTGTATTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC
AGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA

TGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCA
TCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCACCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAAC

[0678] VL结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:473

[0679] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISSLEPEDFAVYYCQHRSNWPLTFGGGTKVEIK

[0680] VL CDR1氨基酸序列:QSVTNY SEQ ID NO:470

[0681] VL CDR2氨基酸序列:DAS SEQ ID NO:471

[0682] VL CDR3氨基酸序列:QHRSNWPLT SEQ ID NO:472

[0683] 抗体STIM008

[0684] VH结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:481

[0685] CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACC
TTCTCTGGGTTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTG
GCTTGCAGTCATTTATTGGGATGATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGACA
CCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTTCTGTACACACGGA
TATGGTTCGGCGAGTTATTACCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA

[0686] VH结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:480

[0687] QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGKALEWLAVIYWDDDKRYSPSLKSRL
TITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYFCTHGYGSASYYHYGMDVWGQGTTVTVSS

[0688] VH CDR1氨基酸序列:GFSLSTSGVG SEQ ID NO:477

[0689] VH CDR2氨基酸序列:IYWDDDK SEQ ID NO:478

[0690] VH CDR3氨基酸序列:THGYGSASYYHYGMDV SEQ ID NO:479

[0691] VL结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:488

[0692] GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC
AGGGCCAGTCAGAGTGTTACCAACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA
TGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCA
TCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAA

[0693] VL结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:489

[0694] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK

[0695] VL CDR1氨基酸序列:QSVTNY SEQ ID NO:484

[0696] VL CDR2氨基酸序列:DAS SEQ ID NO:485

[0697] VL CDR3氨基酸序列:QQRSNWPLT SEQ ID NO:486

[0698] 抗体STIM009

[0699] VH结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:495

[0700] CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA
GCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTC
ATACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACG

CCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATTAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTT
TACGATATTTTGACTGATAGTCCGTACTTCTACTACGGTGTGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC
CTCA

[0701] VH结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:494

[0702] QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFT
ISRDNAKNSLYLQINSLRAEDTAVYYCARDFYDILTDSPYFYYGVDVWGQGTTVTVSS

[0703] VH CDR1氨基酸序列:GFTFSDYY SEQ ID NO:491

[0704] VH CDR2氨基酸序列:ISSSGSTI SEQ ID NO:492

[0705] VH CDR3氨基酸序列:ARDFYDILTDSPYFYYGVDV SEQ ID NO:493

[0706] VL结构域核苷酸序列:SEQ ID NO:502

[0707] GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC
AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCC
ACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAG
ATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCT
CGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[0708] VL结构域氨基酸序列:SEQ ID NO:501

[0709] DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPRTFGQGTKVEIK

[0710] VL CDR1氨基酸序列:QSLLHSNGYNY SEQ ID NO:498

[0711] VL CDR2氨基酸序列:LGS SEQ ID NO:499

[0712] VL CDR3氨基酸序列:MQALQTPRT SEQ ID NO:500

[0713] 表S1.SEQ ID NO:1-342

[0714]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
1	人PD-L1	NCBI编号：NP_054862.1（ECD以**粗体**突出显示，胞质结构域加下划线）	MRIFAVFIFMTYWHLLNA**FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERT**HLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET
2	食蟹猴PD-L1	NCBI编号：XP_014973154.1（ECD以**粗体**突出显示）	MGWSCIILFLVATATGVHSM**FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLTSLIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSNYRQRAQLLKDQLSLGNAALRITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLLNVTSTLRINTTANEIFYCIFRRLDPEENHTAELVIPELPLALPPNERT**
3	人PD-L1 His	具有C末端His标签的人PD-L1 ECD	MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERT**HHHHHH**
4	人PD-L1 Fc	具有C末端Fc融合物（粗体）的人PD-L1 ECD	MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERT**IEGREPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**
5	食蟹猴PD-L1 FLAG	具有N末端FLAG标签的食蟹猴PD-L1 ECD	MGWSCIILFLVATATGVHSMFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLTSLIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSNYRQRAQLLKDQLSLGNAALRITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLLNVTSTLRINTTANEIFYCIFRRLDPEENHTAELVIPELPLALPPNERT**DYKDDDDK**
6	人PD-1 Fc	作为人Fc融合物的源自cDNA的人PD-1全长序列	MGWSCIILFLVATATGVHSLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQ**KLENLYFQGIEGRMDEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP**
7	84G09 - CDRH1（IMGT）	使用IMGT的84G09的CDRH1的氨基酸序列	GFTFDDYA
8	84G09 - CDRH2（IMGT）	使用IMGT的84G09的CDRH2的氨基酸序列	ISWKSNII
9	84G09 - CDRH3（IMGT）	使用IMGT的84G09的CDRH3的氨基酸序列	ARDITGSGSYGWFDP
10	84G09 - CDRH1（Kabat）	使用Kabat的84G09的CDRH1的氨基酸序列	DYAMH

[0715]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
11	84G09 - CDRH2（Kabat）	使用Kabat的84G09的CDRH2的氨基酸序列	GISWKSNIIGYADSVKG
12	84G09 - CDRH3（Kabat）	使用Kabat的84G09的CDRH3的氨基酸序列	DITGSGSYGWFDP
13	84G09 - 重链可变区	84G09的V_H的氨基酸序列（相对于种系的突变以粗体字母显示）	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ**T**PGKGLEW VSGISW**KS****NI**IGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCARDITGSGSYGWFDPWGQGTLVTVSS
14	84G09 - 重链可变区	84G09的V_H的核酸序列	CAaGAAAAAGCTTGCCGCCACCATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGATTT TCCTTTTGGCTATTTTAAAAGGTGTCCAGTGTGAAGTACAATTGGTG GAGTCCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTC CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGG TCCGACAAACTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATAAGT TGGAAGAGTAATATCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATT CACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGA ACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTATTATTGTGCAAGAGAT ATAACGGGTTCGGGGAGTTATGGCTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGG AACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACGACACCCCCATCTGTCT ATCCACTGGCCCCTGAATCTGCTAAAACTCAGCCTCCG
15	84G09 - 完整重链序列	84G09重链的氨基酸序列（相对于种系的突变以粗体字母显示）	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQTPGKGLEW VSGISWKSNIIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCARDITGSGSYGWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
16	84G09 - 完整重链序列	84G09重链的核酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAG ATCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACT ACGCTATGCACTGGGTGCGACAGACCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGG GTGTCCGGCATCTCCTGGAAGTCCAACATCATCGGCTACGCCGACTC CGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACGCCAAGAACTCCC TGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCCTGTAC TACTGCGCCAGAGACATCACCGGCTCCGGCTCCTACGGATGGTTCGA TCCTTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCCTCTGCCAGCACCA AGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCT GGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGA GCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGC ACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCC TCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGG TGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCT GCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAA GCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCG TGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGG TACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGA GGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAA GGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGG ACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGC TTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCC TGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCT CATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAG CAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
17	84G09 - CDRL1（IMGT）	使用IMGT的84G09的CDRL1的氨基酸序列	QSISSY

[0716]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
18	84G09 - CDRL2（IMGT）	使用IMGT的84G09的CDRL2的氨基酸序列	VAS
19	84G09 - CDRL3（IMGT）	使用IMGT的84G09的CDRL3的氨基酸序列	QQSYSNPIT
20	84G09 - CDRL1（Kabat）	使用Kabat的84G09的CDRL1的氨基酸序列	RASQSISSYLN
21	84G09 - CDRL2（Kabat）	使用Kabat的84G09的CDRL2的氨基酸序列	VASSLQS
22	84G09 - CDRL3（Kabat）	使用Kabat的84G09的CDRL3的氨基酸序列	QQSYSNPIT
23	84G09 - 轻链可变区	84G09的V_L的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKPL IYVASSLQSGVPSSFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSN PITFGQGTRLEIK
24	84G09 - 轻链可变区	84G09的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCT ATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCCCCTG ATCTATGTTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAG TGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGC AACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAAT CCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAA
25	84G09 - 完整轻链序列	84G09轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKPL IYVASSLQSGVPSSFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSN PITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
26	84G09 - 完整轻链序列	84G09轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCT ATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCCCCTG ATCTATGTTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAG TGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGC AACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTAAT CCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAACGTACGGT GGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGA AGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCC CGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGG CAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCT ACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCC CGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
27	1D05 - CDRH1（IMGT）	使用IMGT的1D05的CDRH1的氨基酸序列	GFTFDDYA
28	1D05 - CDRH2（IMGT）	使用IMGT的1D05的CDRH2的氨基酸序列	ISWIRTGI
29	1D05 - CDRH3（IMGT）	使用IMGT的1D05的CDRH3的氨基酸序列	AKDMKGSGTYGGWFDT
30	1D05 - CDRH1（Kabat）	使用Kabat的1D05的CDRH1的氨基酸序列	DYAMH
31	1D05 - CDRH2（Kabat）	使用Kabat的1D05的CDRH2的氨基酸序列	GISWIRTGIGYADSVKG

[0717]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
32	1D05 - CDRH3（Kabat）	使用Kabat的1D05的CDRH3的氨基酸序列	DMKGSGTYGGWFDT
33	1D05 - 重链可变区	1D05的V_H的氨基酸序列（相对于种系的突变以粗体字母显示）	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ**V**PGKGLEW VSGISW**IRTG**IGYADSVKGRFTI**F**RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKDMKGSGTYGGWFDTWGQGTLVTVSS
34	1D05 - 重链可变区	1D05的V_H的核酸序列	AAGCTTGCCGCCACCATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGATTTTCCTTTT GGCTATTTTAAAAGGTGTCCAGTGTGAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTG GGGGAGGCTTGGTGCAGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCTGGATTCACCTTTGATGATTATGCCATGCACTGGGTCCGGCA AGTTCCAGGGAAGGGCCTGGAATGGGTCTCAGGCATTAGTTGGATTC GTACTGGCATAGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATT TTCAGAGACAACGCCAAGAATTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCT GAGAGCTGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCAAAAGATATGAAGG GTTCGGGGACTTATGGGGGGTGGTTCGACACCTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACAACAGCCCCATCGGTCTATCC ACTGGCCCCTGC
35	1D05 - 完整重链序列	1D05重链的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEW VSGISWIRTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKDMKGSGTYGGWFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
36	1D05 - 完整重链序列	1D05重链的核酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCAG ATCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCGACGACT ACGCTATGCACTGGGTGCGACAGGTGCCAGGCAAGGGCCTGGAATGG GTGTCCGGCATCTCTTGGATCCGGACCGGCATCGGCTACGCCGACTC TGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTTCCGGGACAACGCCAAGAACTCCC TGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCCTGTAC TACTGCGCCAAGGACATGAAGGGCTCCGGCACCTACGGCGGATGGTT CGATACTTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCCTCTGCCAGCA CCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACC TCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCC CGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAG TGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTG TCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGT CCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCC AAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCT GCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAAT TGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAG AGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGC CAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCA GGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAA GGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCA GCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACG GCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGG CAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
37	1D05 - CDRL1（IMGT）	使用IMGT的1D05的CDRL1的氨基酸序列	QSISSY
38	1D05 - CDRL2（IMGT）	使用IMGT的1D05的CDRL2的氨基酸序列	VAS

[0718]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
39	1D05 - CDRL3（IMGT）	使用IMGT的1D05的CDRL3的氨基酸序列	QQSYSTPIT
40	1D05 - CDRL1（Kabat）	使用Kabat的1D05的CDRL1的氨基酸序列	RASQSISSYLN
41	1D05 - CDRL2（Kabat）	使用Kabat的1D05的CDRL2的氨基酸序列	VASSLQS
42	1D05 - CDRL3（Kabat）	使用Kabat的1D05的CDRL3的氨基酸序列	QQSYSTPIT
43	1D05 - 轻链可变区	1D05的V_L的氨基酸序列（相对于种系的突变以粗体字母显示）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIY**V**ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIK
44	1D05 - 轻链可变区	1D05的V_L的核酸序列	AAAGCTTGCCGCCACCATGAGGCTCCCTGCTCAGCTTCTGGGGCTCCTGCTACTCTGGCTCCGAGGTGCCAGATGTGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGTTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGTCTGGAGATCAAACGTACGGATGCTGCACCAACT
45	1D05 - 完整轻链序列	1D05轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
46	1D05 - 完整轻链序列	1D05轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCTCCTCCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCTCTCTGCAGTCCGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTCCTACTCCACCCCTATCACCTTCGGCCAGGGCACCCGGCTGGAAATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
47	突变1D05 - HC突变体1	1D05重链的氨基酸序列，其中突出显示框架区中V到A回复突变为种系和IgG1失能（LAGA）恒定区	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ**A**PGKGLEWVSGISWIRTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGTYGGWFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE**LAGA**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
48	突变1D05 - HC突变体2	1D05重链的氨基酸序列，其中突出显示框架区中F到S回复突变为种系和IgG1失能（LAGA）恒定区	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEWVSGISWIRTGIGYADSVKGRFTI**S**RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDMKGSGTYGGWFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE**LAGA**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0719]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
49	突变1D05-HC突变体3	1D05重链的氨基酸序列，其中突出显示恒定区中ELLG到-PVA回复突变为种系	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEW VSGISWIRTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKDMKGSGTYGGWFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP - PVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
50	突变1D05-LC突变体1	1D05κ轻链的氨基酸序列，其中突出显示CDRL2中V到A回复突变为种系	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYST PITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
51	突变1D05-LC突变体2	1D05κ轻链的氨基酸序列，其中突出显示框架中L到F回复突变为种系	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLF IYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYST PITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
52	411B08-CDRH1（IMGT）	使用IMGT的411B08的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSSYW
53	411B08-CDRH2（IMGT）	使用IMGT的411B08的CDRH2的氨基酸序列	IKEDGSEK
54	411B08-CDRH3（IMGT）	使用IMGT的411B08的CDRH3的氨基酸序列	ARNRLYSDFLDN
55	411B08-CDRH1（Kabat）	使用Kabat的411B08的CDRH1的氨基酸序列	SYWMS
56	411B08-CDRH2（Kabat）	使用Kabat的411B08的CDRH2的氨基酸序列	NIKEDGSEKYYVDSVKG
57	411B08-CDRH3（Kabat）	使用Kabat的411B08的CDRH3的氨基酸序列	NRLYSDFLDN
58	411B08-重链可变区	411B08的V_H的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEW VANIKEDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVY YCARNRLYSDFLDNWGQGTLVTVSS
59	411B08-重链可变区	411B08的V_H的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCT ATTGGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCCAACATCAAAGAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTCGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCAC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTAT TACTGTGCGAGAAATCGACTCTACAGTGACTTCCTTGACAACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
60	411B08-完整重链序列	411B08重链的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEW VANIKEDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVY YCARNRLYSDFLDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0720]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
61	411B08 - 完整重链序列	411B08重链的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCT ATTGGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCCAACATCAAAGAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTCGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCAC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTAT TACTGTGCGAGAAATCGACTCTACAGTGACTTCCTTGACAACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCT CTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACA GCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGAC CGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCC CTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTG ACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCA AGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAA CTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGA CACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG ATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGAC GGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTA CAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG ATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCC CTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCC CCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCC TCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAA CTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCC TGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAAC GTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
62	411B08 - CDRL1（IMGT）	使用IMGT的411B08的CDRL1的氨基酸序列	QGVSSW
63	411B08 - CDRL2（IMGT）	使用IMGT的411B08的CDRL2的氨基酸序列	GAS
64	411B08 - CDRL3（IMGT）	使用IMGT的411B08的CDRL3的氨基酸序列	QQANSIPFT
65	411B08 - CDRL1（Kabat）	使用Kabat的411B08的CDRL1的氨基酸序列	RASQGVSSWLA
66	411B08 - CDRL2（Kabat）	使用Kabat的411B08的CDRL2的氨基酸序列	GASSLQS
67	411B08 - CDRL3（Kabat）	使用Kabat的411B08的CDRL3的氨基酸序列	QQANSIPFT
68	411B08 - 轻链可变区	411B08的V_L的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLL IYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFILTISSLQPEDFATYYCQQANSI PFTFGPGTKVDIK
69	411B08 - 轻链可变区	411B08的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGG AGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGCT GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG ATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAG CGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTATC CCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
70	411B08 - 完整轻链序列	411B08轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLL IYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFILTISSLQPEDFATYYCQQANSI PFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0721]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
71	411B08 - 完整轻链序列	411B08轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGG AGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGCT GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG ATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAG CGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTATC CCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGT GGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGA AGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCC CGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGG CAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCT ACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCC CGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
72	411C04 - CDRH1（IMGT）	使用IMGT的411C04的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSSYW
73	411C04 - CDRH2（IMGT）	使用IMGT的411C04的CDRH2的氨基酸序列	IKEDGSEK
74	411C04 - CDRH3（IMGT）	使用IMGT的411C04的CDRH3的氨基酸序列	ARVRLYSDFLDY
75	411C04 - CDRH1（Kabat）	使用Kabat的411C04的CDRH1的氨基酸序列	SYWMS
76	411C04 - CDRH2（Kabat）	使用Kabat的411C04的CDRH2的氨基酸序列	NIKEDGSEKYYVDSLKG
77	411C04 - CDRH3（Kabat）	使用Kabat的411C04的CDRH3的氨基酸序列	VRLYSDFLDY
78	411C04 - 重链可变区	411C04的V_H的氨基酸序列	EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEW VANIKEDGSEKYYVDSLKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVY YCARVRLYSDFLDYWGQGTLVTVSS
79	411C04 - 重链可变区	411C04的V_H的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGACTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCT ATTGGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCCAACATAAAAGAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTAGACTC TTTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCAC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGTTCGACTCTACAGTGACTTCCTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
80	411C04 - 完整重链序列	411C04重链的氨基酸序列	EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEW VANIKEDGSEKYYVDSLKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVY YCARVRLYSDFLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0722]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
81	411C04 - 完整重链序列	411C04重链的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGACTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCT ATTGGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCCAACATAAAAGAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTAGACTC TTTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCAC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGTTCGACTCTACAGTGACTTCCTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCT CTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACA GCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGAC CGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCC CTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTG ACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCA AGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAA CTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGA CACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG ATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGAC GGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTA CAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG ATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCC CTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCC CCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCC TCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAA CTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCC TGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAAC GTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
82	411C04 - CDRL1（IMGT）	使用IMGT的411C04的CDRL1的氨基酸序列	QGVSSW
83	411C04 - CDRL2（IMGT）	使用IMGT的411C04的CDRL2的氨基酸序列	GAS
84	411C04 - CDRL3（IMGT）	使用IMGT的411C04的CDRL3的氨基酸序列	QQANSIPFT
85	411C04 - CDRL1（Kabat）	使用Kabat的411C04的CDRL1的氨基酸序列	RASQGVSSWLA
86	411C04 - CDRL2（Kabat）	使用Kabat的411C04的CDRL2的氨基酸序列	GASSLQS
87	411C04 - CDRL3（Kabat）	使用Kabat的411C04的CDRL3的氨基酸序列	QQANSIPFT
88	411C04 - 轻链可变区	411C04的V_L的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLL IYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFILSISSLQPEDFATYYCQQANSI PFTFGPGTKVDIK
89	411C04 - 轻链可变区	411C04的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGG AGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGTT GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG ATCTATGGTGCCTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAG CGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCAGCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTATC CCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
90	411C04 - 完整轻链序列	411C04轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLL IYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFILSISSLQPEDFATYYCQQANSI PFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0723]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
91	411C04 - 完整轻链序列	411C04轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGG AGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGTT GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG ATCTATGGTGCCTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAG CGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCAGCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTATC CCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGT GGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGA AGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCC CGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGG CAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCT ACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCC CGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
92	411D07 - CDRH1（IMGT）	使用IMGT的411D07的CDRH1的氨基酸序列	GGSIISSDW
93	411D07 - CDRH2（IMGT）	使用IMGT的411D07的CDRH2的氨基酸序列	IFHSGRT
94	411D07 - CDRH3（IMGT）	使用IMGT的411D07的CDRH3的氨基酸序列	ARDGSGSY
95	411D07 - CDRH1（Kabat）	使用Kabat的411D07的CDRH1的氨基酸序列	SSDWWN
96	411D07 - CDRH2（Kabat）	使用Kabat的411D07的CDRH2的氨基酸序列	EIFHSGRTNYNPSLKS
97	411D07 - CDRH3（Kabat）	使用Kabat的411D07的CDRH3的氨基酸序列	DGSGSY
98	411D07 - 重链可变区	411D07的V_H的氨基酸序列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCIVSGGSIISSDWWNWVRQPPGKGLE WIGEIFHSGRTNYNPSLKSRVTISIDKSKNQFSLRLSSVTAADTAVY YCARDGSGSYWGQGTLVTVSS
99	411D07 - 重链可变区	411D07的V_H的核酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGG GACCCTGTCCCTCACCTGCATTGTCTCTGGTGGCTCCATCATCAGTA GTGACTGGTGGAATTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGATTGGAGAAATCTTTCATAGTGGGAGGACCAACTACAACCCGTC CCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAATAGACAAGTCCAAGAATCAGT TCTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTAT TACTGTGCGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCAG
100	411D07 - 完整重链序列	411D07重链的氨基酸序列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCIVSGGSIISSDWWNWVRQPPGKGLE WIGEIFHSGRTNYNPSLKSRVTISIDKSKNQFSLRLSSVTAADTAVY YCARDGSGSYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0724]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
101	411D07 - 完整重链序列	411D07重链的核酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGG GACCCTGTCCCTCACCTGCATTGTCTCTGGTGGCTCCATCATCAGTA GTGACTGGTGGAATTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGATTGGAGAAATCTTTCATAGTGGGAGGACCAACTACAACCCGTC CCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAATAGACAAGTCCAAGAATCAGT TCTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTAT TACTGTGCGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTC TGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGC TGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAA CTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGC AGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCC AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCC CTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACA AGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGA CCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACG AGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCC ATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCA GGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGG TGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCC GTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGC TGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGC TCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT GTCCCTGAGCCCCGGCAAG
102	411D07 - CDRL1（IMGT）	使用IMGT的411D07的CDRL1的氨基酸序列	QSVLYSSNNKNY
103	411D07 - CDRL2（IMGT）	使用IMGT的411D07的CDRL2的氨基酸序列	WAS
104	411D07 - CDRL3（IMGT）	使用IMGT的411D07的CDRL3的氨基酸序列	QQYYSNRS
105	411D07 - CDRL1（Kabat）	使用Kabat的411D07的CDRL1的氨基酸序列	KSSQSVLYSSNNKNYLA
106	411D07 - CDRL2（Kabat）	使用Kabat的411D07的CDRL2的氨基酸序列	WASTRES
107	411D07 - CDRL3（Kabat）	使用Kabat的411D07的CDRL3的氨基酸序列	QQYYSNRS
108	411D07 - 轻链可变区	411D07的V_L的氨基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKSG QPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQTEDVAVYYC QQYYSNRSFGQGTKLEIK
109	411D07 - 轻链可变区	411D07的V_L的核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGG CGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACA GCTCCAACAATAAGAATTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAATCAGGA CAGCCTCCTAAGTTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGG GGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTC TCACCATCAGCAGCCTGCAGACTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGT CAGCAATATTATAGTAATCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGA GATCAAAC

[0725]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
110	411D07 - 完整轻链序列	411D07轻链的氨基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKSG QPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQTEDVAVYYC QQYYSNRSFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
111	411D07 - 完整轻链序列	411D07轻链的核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGG CGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACA GCTCCAACAATAAGAATTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAATCAGGA CAGCCTCCTAAGTTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGG GGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTC TCACCATCAGCAGCCTGCAGACTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGT CAGCAATATTATAGTAATCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGA GATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTT CCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACT CCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAG GCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCA GGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
112	385F01 - CDRH1（IMGT）	使用IMGT的385F01的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSSYW
113	385F01 - CDRH2（IMGT）	使用IMGT的385F01的CDRH2的氨基酸序列	IKEDGSEK
114	385F01 - CDRH3（IMGT）	使用IMGT的385F01的CDRH3的氨基酸序列	ARNRLYSDFLDN
115	385F01 - CDRH1（Kabat）	使用Kabat的385F01的CDRH1的氨基酸序列	SYWMS
116	385F01 - CDRH2（Kabat）	使用Kabat的385F01的CDRH2的氨基酸序列	NIKEDGSEKYYVDSVKG
117	385F01 - CDRH3（Kabat）	使用Kabat的385F01的CDRH3的氨基酸序列	NRLYSDFLDN
118	385F01 - 重链可变区	385F01的V_H的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEW VANIKEDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVY YCARNRLYSDFLDNWGQGTLVTVSS
119	385F01 - 重链可变区	385F01的V_H的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCT ATTGGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCCAACATCAAAGAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTCGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCAC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTAT TACTGTGCGAGAAATCGACTCTACAGTGACTTCCTTGACAACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
120	385F01 - 完整重链序列	385F01重链的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEW VANIKEDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTSVY YCARNRLYSDFLDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0726]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
121	385F01 - 完整重链序列	385F01重链的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGTAGCT ATTGGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCCAACATCAAAGAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTCGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCAC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGTCTGTGTAT TACTGTGCGAGAAATCGACTCTACAGTGACTTCCTTGACAACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCT CTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACA GCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGAC CGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCC CTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTG ACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCA AGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAA CTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGA CACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG ATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGAC GGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTA CAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG ATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCC CTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCC CCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCC TCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAA CTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCC TGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAAC GTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
122	385F01 - CDRL1（IMGT）	使用IMGT的385F01的CDRL1的氨基酸序列	QGVSSW
123	385F01 - CDRL2（IMGT）	使用IMGT的385F01的CDRL2的氨基酸序列	GAS
124	385F01 - CDRL3（IMGT）	使用IMGT的385F01的CDRL3的氨基酸序列	QQANSIPFT
125	385F01 - CDRL1（Kabat）	使用Kabat的385F01的CDRL1的氨基酸序列	RASQGVSSWLA
126	385F01 - CDRL2（Kabat）	使用Kabat的385F01的CDRL2的氨基酸序列	GASSLQS
127	385F01 - CDRL3（Kabat）	使用Kabat的385F01的CDRL3的氨基酸序列	QQANSIPFT
128	385F01 - 轻链可变区	385F01的V_L的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLL IYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFILTISSLQPEDFATYYCQQANSI PFTFGPGTKVDIK
129	385F01 - 轻链可变区	385F01的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGG AGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGCT GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG ATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAG CGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTATC CCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
130	385F01 - 完整轻链序列	385F01轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGVSSWLAWYQQKSGKAPKLL IYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFILTISSLQPEDFATYYCQQANSI PFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0727]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
131	385F01 - 完整轻链序列	385F01轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTCGG AGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTGTTAGCAGCT GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAATCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG ATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGATTCAG CGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCATTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTATC CCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGT GGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGA AGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCC CGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGG CAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCT ACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCC CGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
132	413D08 - CDRH1（IMGT）	使用IMGT的413D08的CDRH1的氨基酸序列	GFTFRIYG
133	413D08 - CDRH2（IMGT）	使用IMGT的413D08的CDRH2的氨基酸序列	IWYDGSNK
134	413D08 - CDRH3（IMGT）	使用IMGT的413D08的CDRH3的氨基酸序列	ARDMDYFGMDV
135	413D08 - CDRH1（Kabat）	使用Kabat的413D08的CDRH1的氨基酸序列	IYGMH
136	413D08 - CDRH2（Kabat）	使用Kabat的413D08的CDRH2的氨基酸序列	VIWYDGSNKYYADSVKG
137	413D08 - CDRH3（Kabat）	使用Kabat的413D08的CDRH3的氨基酸序列	DMDYFGMDV
138	413D08 - 重链可变区	413D08的V_H的氨基酸序列	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRIYGMHWVRQAPGKGLEW VAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSDNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDMDYFGMDVWGQGTTVTVSS
139	413D08 - 重链可变区	413D08的V_H的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCCGTATTT ATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCTGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCGACAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATATGGACTACTTCGGTATGGACGTCTGGGGCCA AGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG
140	413D08 - 完整重链序列	413D08重链的氨基酸序列	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRIYGMHWVRQAPGKGLEW VAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSDNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDMDYFGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0728]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
141	413D08 - 完整重链序列	413D08重链的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCCGTATTT ATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCTGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCGACAACACGC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGATATGGACTACTTCGGTATGGACGTCTGGGGCCA AGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTG TGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCC GCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGT GTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTG CTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACC GTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA CCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGT CCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTG CTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACAC CCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATG TGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGC GTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAA CTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATT GGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTG CCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG GGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCA AGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCC GATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTA CAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGT ACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTG TTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
142	413D08 - CDRL1（IMGT）	使用IMGT的413D08的CDRL1的氨基酸序列	QGIRND
143	413D08 - CDRL2（IMGT）	使用IMGT的413D08的CDRL2的氨基酸序列	AAS
144	413D08 - CDRL3（IMGT）	使用IMGT的413D08的CDRL3的氨基酸序列	LQHNSYPRT
145	413D08 - CDRL1（Kabat）	使用Kabat的413D08的CDRL1的氨基酸序列	RASQGIRNDLG
146	413D08 - CDRL2（Kabat）	使用Kabat的413D08的CDRL2的氨基酸序列	AASSLQS
147	413D08 - CDRL3（Kabat）	使用Kabat的413D08的CDRL3的氨基酸序列	LQHNSYPRT
148	413D08 - 轻链可变区	413D08的V_L的氨基酸序列	DLQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSY PRTFGQGTKVEIK
149	413D08 - 轻链可变区	413D08的V_L的核酸序列	GACCTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATG ATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTG ATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAG CGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTAC CCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAC

[0729]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
150	413D08 - 完整轻链序列	413D08轻链的氨基酸序列	DLQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSY PRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
151	413D08 - 完整轻链序列	413D08轻链的核酸序列	GACCTCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAGAAATG ATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTG ATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAG CGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTAC CCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGT GGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGA AGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCC CGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGG CAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCT ACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCC CGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
152	386H03 - CDRH1（IMGT）	使用IMGT的386H03的CDRH1的氨基酸序列	GGSISSSDW
153	386H03 - CDRH2（IMGT）	使用IMGT的386H03的CDRH2的氨基酸序列	IFHSGNT
154	386H03 - CDRH3（IMGT）	使用IMGT的386H03的CDRH3的氨基酸序列	VRDGSGSY
155	386H03 - CDRH1（Kabat）	使用Kabat的386H03的CDRH1的氨基酸序列	SSDWWS
156	386H03 - CDRH2（Kabat）	使用Kabat的386H03的CDRH2的氨基酸序列	EIFHSGNTNYNPSLKS
157	386H03 - CDRH3（Kabat）	使用Kabat的386H03的CDRH3的氨基酸序列	DGSGSY
158	386H03 - 重链可变区	386H03的V_H的氨基酸序列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSDWWSWVRQPPGKGLE WIGEIFHSGNTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQISLRLNSVTAADTAVY YCVRDGSGSYWGQGTLVTVSS
159	386H03 - 重链可变区	386H03的V_H的核酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGG GACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTA GTGACTGGTGGAGTTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGATTGGGGAAATCTTTCATAGTGGGAACACCAACTACAACCCGTC CCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAAGAACCAGA TCTCCCTGAGGCTGAACTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTAT TACTGTGTGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCAG
160	386H03 - 完整重链序列	386H03重链的氨基酸序列	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSDWWSWVRQPPGKGLE WIGEIFHSGNTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQISLRLNSVTAADTAVY YCVRDGSGSYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0730]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
161	386H03 - 完整重链序列	386H03重链的核酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGG GACCCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTA GTGACTGGTGGAGTTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGATTGGGGAAATCTTTCATAGTGGGAACACCAACTACAACCCGTC CCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCAGTAGACAAGTCCAAGAACCAGA TCTCCCTGAGGCTGAACTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTAT TACTGTGTGAGAGATGGTTCGGGGAGTTACTGGGGCCAGGGAACCCT GGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTC TGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGC TGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAA CTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGC AGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCC AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCC CTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACA AGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGA CCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACG AGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTG CACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACG GCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCC ATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCA GGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGG TGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCC GTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCAC CCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGC TGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGC TCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCT GTCCCTGAGCCCCGGCAAG
162	386H03 - CDRL1（IMGT）	使用IMGT的386H03的CDRL1的氨基酸序列	QSVLYSSNNKNY
163	386H03 - CDRL2（IMGT）	使用IMGT的386H03的CDRL2的氨基酸序列	WAS
164	386H03 - CDRL3（IMGT）	使用IMGT的386H03的CDRL3的氨基酸序列	QQYYSTRS
165	386H03 - CDRL1（Kabat）	使用Kabat的386H03的CDRL1的氨基酸序列	KSSQSVLYSSNNKNYLA
166	386H03 - CDRL2（Kabat）	使用Kabat的386H03的CDRL2的氨基酸序列	WASTRES
167	386H03 - CDRL3（Kabat）	使用Kabat的386H03的CDRL3的氨基酸序列	QQYYSTRS
168	386H03 - 轻链可变区	386H03的V_L的氨基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPG QPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC QQYYSTRSFGQGTKLEIK
169	386H03 - 轻链可变区	386H03的V_L的核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGG CGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACA GCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGA CAGCCTCCTAAACTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGG GGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTC TCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGT CAGCAATATTATAGTACTCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGA GATCAAAC

[0731]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
170	386H03 - 完整轻链序列	386H03轻链的氨基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPG QPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC QQYYSTRSFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
171	386H03 - 完整轻链序列	386H03轻链的核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGG CGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACA GCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGA CAGCCTCCTAAACTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGG GGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTC TCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGT CAGCAATATTATAGTACTCGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGA GATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTT CCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACT CCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAG GCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCA GGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
172	389A03 - CDRH1（IMGT）	使用IMGT的389A03的CDRH1的氨基酸序列	GGSISSSSYY
173	389A03 - CDRH2（IMGT）	使用IMGT的389A03的CDRH2的氨基酸序列	IYSTGYT
174	389A03 - CDRH3（IMGT）	使用IMGT的389A03的CDRH3的氨基酸序列	AISTAAGPEYFHR
175	389A03 - CDRH1（Kabat）	使用Kabat的389A03的CDRH1的氨基酸序列	SSSYYCG
176	389A03 - CDRH2（Kabat）	使用Kabat的389A03的CDRH2的氨基酸序列	SIYSTGYTYYNPSLKS
177	389A03 - CDRH3（Kabat）	使用Kabat的389A03的CDRH3的氨基酸序列	STAAGPEYFHR
178	389A03 - 重链可变区	389A03的V_H的氨基酸序列	QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYCGWIRQPPGKGLDW IGSIYSTGYTYYNPSLKSRVTISIDTSKNQFSCLILTSVTAADTAVY YCAISTAAGPEYFHRWGQGTLVTVSS
179	389A03 - 重链可变区	389A03的V_H的核酸序列	CAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGCCTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTT ATTACTGCGGCTGGATCCGCCAGCCCCCTGGGAAGGGGCTGGACTGG ATTGGGAGTATCTATTCTACTGGGTACACCTACTACAACCCGTCCCT CAAGAGTCGAGTCACCATTTCCATAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT CATGCCTGATACTGACCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGATAAGTACAGCAGCTGGCCCTGAATACTTCCATCGCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
180	389A03 - 完整重链序列	389A03重链的氨基酸序列	QLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYCGWIRQPPGKGLDW IGSIYSTGYTYYNPSLKSRVTISIDTSKNQFSCLILTSVTAADTAVY YCAISTAAGPEYFHRWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0732]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
181	389A03 - 完整重链序列	389A03重链的核酸序列	CAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGCCTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCT GTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTT ATTACTGCGGCTGGATCCGCCAGCCCCCTGGGAAGGGGCTGGACTGG ATTGGGAGTATCTATTCTACTGGGTACACCTACTACAACCCGTCCCT CAAGAGTCGAGTCACCATTTCCATAGACACGTCCAAGAACCAGTTCT CATGCCTGATACTGACCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGATAAGTACAGCAGCTGGCCCTGAATACTTCCATCGCTG GGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCC CCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGA ACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGT GACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCT TCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTC GTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAAC CCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCT GAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAA GGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGG TGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTG GACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACA GTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC AGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAG GCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCA GCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGC TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTAC CCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAA CAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCT TCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGC AACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTA CACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
182	389A03 - CDRL1（IMGT）	使用IMGT的389A03的CDRL1的氨基酸序列	QSVLYSSNSKNF
183	389A03 - CDRL2（IMGT）	使用IMGT的389A03的CDRL2的氨基酸序列	WAS
184	389A03 - CDRL3（IMGT）	使用IMGT的389A03的CDRL3的氨基酸序列	QQYYSTPRT
185	389A03 - CDRL1（Kabat）	使用Kabat的389A03的CDRL1的氨基酸序列	KSSQSVLYSSNSKNFLA
186	389A03 - CDRL2（Kabat）	使用Kabat的389A03的CDRL2的氨基酸序列	WASTRGS
187	389A03 - CDRL3（Kabat）	使用Kabat的389A03的CDRL3的氨基酸序列	QQYYSTPRT
188	389A03 - 轻链可变区	389A03的V_L的氨基酸序列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNSKNFLAWYQQKPG QPPKLFIYWASTRGSGVPDRISGSGSGTDFNLTISSLQAEDVAVYYC QQYYSTPRTFGQGTKVEIK
189	389A03 - 轻链可变区	389A03的V_L的核酸序列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGG CGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACA GCTCCAACAGTAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGA CAGCCTCCTAAGCTGTTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGGATCCGG GGTCCCTGACCGAATCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCAATC TCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGT CAACAATATTATAGTACTCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGT GGAGATCAAAC

[0733]

SEQ ID NO:	名称	描述		序列
190	389A03 - 完整轻链序列	389A03轻链的氨基酸序列		DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNSKNFLAWYQQKPG QPPKLFIYWASTRGSGVPDRISGSGSGTDFNLTISSLQAEDVAVYYC QQYYSTPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
191	389A03 - 完整轻链序列	389A03轻链的核酸序列		GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGG CGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACA GCTCCAACAGTAAGAACTTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCGGGA CAGCCTCCTAAGCTGTTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGGATCCGG GGTCCCTGACCGAATCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCAATC TCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGT CAACAATATTATAGTACTCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGT GGAGATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCAC CTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGA CAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGG ACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCA CCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGT GT
192	人IgG4重链恒定区#1	IGHG*01和IGHG4*04	重链恒定区核苷酸序列	gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccag gagcacctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtcaaggact acttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactcta ctccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacga agacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtg gacaagagagttgagtccaaatatggtcccccatgcccatcatgccc agcacctgagttcctgggggggaccatcagtcttcctgttcccccaa aacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgc gtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactg gtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtc ctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctc caacaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagcca aagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccag gaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaagg cttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagc cggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggc tccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggca ggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcaca accactacacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaa
193			重链恒定区氨基酸序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0734]

SEQ ID NO:	名称	描述		序列
194	人IgG4重链恒定区#2	IGHG*02	重链恒定区核苷酸序列	gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccag gagcacctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtcaaggact acttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactcta ctccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacga agacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtg gacaagagagttgagtccaaatatggtcccccgtgcccatcatgccc agcacctgagttcctgggggggaccatcagtcttcctgttcccccaa aacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgc gtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactg gtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtc gtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctc caacaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagcca aagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccag gaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaagg cttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagc cggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggc tccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggca ggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcaca accactacacgcagaagagcctctccctgtctctgggtaaa
195			重链恒定区氨基酸序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV VHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
196	人IgG4重链恒定区#3	IGHG*03	重链恒定区核苷酸序列	gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccag gagcacctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtcaaggact acttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactcta ctccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacga agacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtg gacaagagagttgagtccaaatatggtcccccatgcccatcatgccc agcacctgagttcctgggggggaccatcagtcttcctgttcccccaa aacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgc gtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactg gtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtc ctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctc caacaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagcca aagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccag gaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaagg cttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagc cggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggc tccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggca ggaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcaca accactacacgcagaagagcctctccctgtctctgggtaaa
197			重链恒定区氨基酸序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0735]

SEQ ID NO:	名称	描述		序列
198	IgG4重链恒定区 - IgG4-PE	-IgG4-PE	重链恒定区核苷酸序列 - 合成形式A	gcctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccag gagcacctccgagagcacggccgccctgggctgcctggtcaaggact acttccccgaaccagtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactcta ctccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacga agacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtg gacaagagagttgagtccaaatatggtcccccatgcccaccatgccc agcgcctgaatttgaggggggaccatcagtcttcctgttcccccaaa aacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgc gtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactg gtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtc ctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctc caacaaaggcctcccgtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagcca aagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccag gaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaagg cttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagc cggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgga tccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggca ggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcaca accactacacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaa
199	IgG4重链恒定区 - IgG4-PE		重链恒定区氨基酸序列 - 由合成形式A、B和C编码（与野生型序列不同的两个残基以粗体标识）	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCP**P**CPAPEF**E**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
200	IgG4重链恒定区 - IgG4-PE		重链恒定区核苷酸序列 - 合成形式B	Gcctccaccaagggacctagcgtgttccctctcgcccccctgttccag gtccacaagcgagtccaccgctgccctcggctgtctggtgaaagact actttcccgagcccgtgaccgtctcctggaatagcggagccctgacc tccggcgtgcacacatttcccgccgtgctgcagagcagcggactgta tagcctgagcagcgtggtgaccgtgcccagctccagcctcggcacca aaacctacacctgcaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtg gacaagcgggtggagagcaagtacggccccccttgccctccttgtcc tgcccctgagttcgagggaggaccctccgtgttcctgtttcccccca aacccaaggacaccctgatgatctcccggacacccgaggtgacctgt gtggtcgtggacgtcagccaggaggaccccgaggtgcagttcaactg gtatgtggacggcgtggaggtgcacaatgccaaaaccaagcccaggg aggagcagttcaattccacctacagggtggtgagcgtgctgaccgtc ctgcatcaggattggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtgtc caacaagggactgcccagctccatcgagaagaccatcagcaaggcta agggccagccgagggagccccaggtgtataccctgcctcctagccag gaagagatgaccaagaaccaagtgtccctgacctgcctggtgaaggg attctacccctccgacatcgccgtggagtgggagagcaatggccagc ccgagaacaactacaaaacaaccccctcccgtgctcgatagcgacggc agcttctttctctacagccggctgacagtggacaagagcaggtggca ggagggcaacgtgttctcctgttccgtgatgcacgaggccctgcaca atcactacacccagaagagcctctccctgtccctgggcaag

[0736]

SEQ ID NO:	名称	描述		序列
201	IgG4重链恒定区 - IgG4-PE		重链恒定区核苷酸序列 - 合成形式C	gccagcaccaagggcccttccgtgttcccccctggcccccttgcagcag gagcacctccgaatccacagctgccctgggctgtctggtgaaggact actttcccgagcccgtgaccgtgagctggaacagcggcgctctgaca tccggcgtccacacctttcctgccgtcctgcagtcctccggcctcta ctccctgtcctccgtggtgaccgtgcctagctcctccctcggcacca agacctacacctgtaacgtggaccacaaaccctccaacaccaaggtg gacaaacgggtcgagagcaagtacggccctccctgccctccttgtcc tgccccgagttcgaaggcggacccagcgtgttcctgttccctccta agcccaaggacaccctcatgatcagccggacacccgaggtgacctgc gtggtggtggatgtgagccaggaggaccctgaggtccagttcaactg gtatgtggatggcgtggaggtgcacaacgccaagacaaagccccggg aagagcagttcaactccacctacagggtggtcagcgtgctgaccgtg ctgcatcaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtcag caataagggactgcccagcagcatcgagaagaccatctccaaggcta aaggccagccccgggaacctcaggtgtacaccctgcctcccagccag gaggagatgaccaagaaccaggtgagcctgacctgcctggtgaaggg attctacccttccgacatcgccgtggagtgggagtccaacggccagc ccgagaacaattataagaccaccccctcccgtcctcgacagcgacgga tccttctttctgtactccaggctgaccgtggataagtccaggtggca ggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcaca atcactacacccagaagtccctgagcctgtccctgggaaag
202	IgG4重链恒定区		重链恒定区核苷酸序列 - 合成形式D	gcctccaccaagggcccatccgtcttcccccctggcgccctgctccag gagcacctccgagagcacggccgccctgggctgcctggtcaaggact acttccccgaaccagtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacc agcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactcta ctccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacga agacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtg gacaagagagttgagtccaaatatggtcccccatgcccaccatgccc agcgcctccagttgcgggggggaccatcagtcttcctgttcccccaa aacccaaggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgc gtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccagttcaactg gtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcggg aggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtc ctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctc caacaaaggcctcccgtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagcca aagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccag gaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaagg cttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagc cggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacgga tccttcttcctctacagcaggctaaccgtggacaagagcaggtggca ggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcaca accactacacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaa
203			重链恒定区氨基酸序列 - 由合成形式D编码	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPPVAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0737]

SEQ ID NO:	名称	描述		序列
204	失能人IgG1重链恒定区	失能IGHG1	重链恒定区核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagtggagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcgcgggggcaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagaggcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
205			重链恒定区氨基酸序列（与野生型序列不同的两个残基以粗体标识）	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL**A**G**A**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
206	人Cκ恒定区	IGKC*01	Cκ轻链恒定区核苷酸序列	cgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaactctaccccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccggggcgagtgt
207			Cκ轻链恒定区氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
208	人Cκ恒定区	IGKC*02	Cκ轻链恒定区核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataactctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggagagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgccggcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
209			Cκ轻链恒定区氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQESKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAGEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
210	人Cκ恒定区	IGKC*03	Cκ轻链恒定区核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataactctatcccagagaggccaaagtacagcggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggagagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
211			Cκ轻链恒定区氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQRKVDNALQSGNSQESVTEQESKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0738]

SEQ ID NO:	名称	描述		序列
212	人Cκ恒定区	IGKC*04	Cκ轻链恒定区核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatga gcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataact tctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaagga cagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagact acgagaaacacaaactctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctg agctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
213			Cκ轻链恒定区氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
214	人Cκ恒定区	IGKC*05	Cκ轻链恒定区核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatga gcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataact tctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaagga cagcacctacagcctcagcaacaccctgacgctgagcaaagcagact acgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctg agctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgc
215			Cκ轻链恒定区氨基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSNTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
216	人Cλ恒定区	IGCλ1*01	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	cccaaggccaaccccacggtcactctgttcccgccctcctctgagga gctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttct acccgggagctgtgacagtggcttggaaggcagatggcagccccgtc aaggcgggagtggagacgaccaaaccctccaaacagagcaacaacaa gtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagt cccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtg gagaagacagtggcccctacagaatgttca
217			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	PKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPV KAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECS
218	人Cλ恒定区	IGCλ1*02	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	ggtcagcccaaggccaaccccactgtcactctgttcccgccctcctc tgaggagctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatcagtg acttctacccgggagctgtgacagtggcctggaaggcagatggcagc cccgtcaaggcgggagtggagaccaccaaaccctccaaacagagcaa caacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagt ggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagc accgtggagaagacagtggcccctacagaatgttca
219			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGS PVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
220	人Cλ恒定区	IGCλ2*01	Cλ轻链恒定区核苷酸序列-形式A	ggtcagcccaaggccaaccccactgtcactctgttcccgccctcctc tgaggagctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatcagtg acttctacccgggagctgtgacagtggcctggaaggcagatggcagc cccgtcaaggcgggagtggagaccaccaaaccctccaaacagagcaa caacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagt ggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagc accgtggagaagacagtggcccctacagaatgttca
221			Cλ轻链恒定区核苷酸序列-形式B	ggccagcctaaggccgctccttctgtgaccctgttcccccccatcctc cgaggaactgcaggctaacaaggccaccctcgtgtgcctgatcagcg acttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggctgatagctct cctgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccctccaagcagtccaa caacaaatacgccgcctcctcctacctgtccctgacccctgagcagt ggaagtcccaccggtcctacagctgccaagtgacccacgagggctcc accgtggaaaagaccgtggctcctaccgagtgctcc
222			Cλ轻链恒定区核苷酸序列-形式C	ggccagcctaaagctgccccccagcgtcaccctgtttcctccctccag cgaggagctccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctgatctccg acttctatcccggcgctgtgaccgtggcttggaaagccgactccagc cctgtcaaagccggcgtggagaccaccacaccctccaagcagtccaa caacaagtacgccgcctccagctatctctccctgaccccctgagcagt ggaagtcccaccggtcctactcctgtcaggtgacccacgagggctcc accgtggaaaagaccgtcgccccccaccgagtgctcc

[0739]

SEQ ID NO:	名称	描述		序列
223			Cλ轻链恒定区氨基酸序列-由形式A、B和C编码	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGS PVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
224	人Cλ恒定区	IGCλ2*02和IGLC2*03	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgcccccteggtcactctgttcccgccctcctc tgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagc cccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaa caacaagtacgcggccagcagctatctgagcctgacgcctgagcagt ggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagc accgtggagaagacagtggcccctacagaatgttca
225			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
226	人Cλ恒定区	IGCλ3*01	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	cccaaggctgcccctcggtcactctgttcccaccctcctctgagga gcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttct acccgggagccgtgacagttgcctggaaggcagatagcagccccgtc aaggcgggggtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaa gtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagt cccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtg gagaagacagttgcccctacggaatgttca
227			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPV KAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECS
228	人Cλ恒定区	IGCλ3*02	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccaccctcctc tgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctacccggggccagtgacagttgcctggaaggcagatagcagc cccgtcaaggcgggggtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaa caacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagt ggaagtcccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagc accgtggagaagacagtggcccctacggaatgttca
229			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGPVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
230	人Cλ恒定区	IGCλ3*03	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccaccctcctc tgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagc cccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaa caacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagt ggaagtcccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagc accgtggagaagacagtggcccctacagaatgttca
231			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
232	人Cλ恒定区	IGCλ3*04	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgcccctcggtcactctgttcccgccctcctc tgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagc cccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaa caacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagt ggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagc accgtggagaagacagtggcccctacagaatgttca
233			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS
234	人Cλ恒定区	IGCλ6*01	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccgccctcctc tgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgcctgatcagtg acttctacccgggagctgtgaaagtggcctggaaggcagatggcagc cccgtcaacacgggagtggagaccaccacaccctccaaacagagcaa caacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagt ggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagc accgtggagaagacagtggcccctgcagaatgttca

[0740]

SEQ ID NO:	名称	描述		序列
235			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVKVAWKADGS PVNTGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPAECS
236	人Cλ恒定区	IGLC7*01和IGCλ7*02	Cλ轻链恒定区核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccaccctcctc tgaggagcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcgtaagtg acttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatggcagc cccgtcaaggtgggagtggagaccaccaaaccctccaaacaaagcaa caacaagtatgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagt ggaagtcccacagaagctacagctgccgggtcacgcatgaagggagc accgtggagaagacagtggcccctgcagaatgctct
237			Cλ轻链恒定区氨基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFYPGAVTVAWKADGS PVKVGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGS TVEKTVAPAECS
238	413G05 - CDRH1（IMGT）	使用IMGT的413G05的CDRH1的氨基酸序列		GFTFSDYY
239	413G05 - CDRH2（IMGT）	使用IMGT的413G05的CDRH2的氨基酸序列		ISTSGSTI
240	413G05 - CDRH3（IMGT）	使用IMGT的413G05的CDRH3的氨基酸序列		ARGITGTNFYHYGLGV
241	413G05 - CDRH1（Kabat）	使用Kabat的413G05的CDRH1的氨基酸序列		DYYMS
242	413G05 - CDRH2（Kabat）	使用Kabat的413G05的CDRH2的氨基酸序列		YISTSGSTIYYADSVKG
243	413G05 - CDRH3（Kabat）	使用Kabat的413G05的CDRH3的氨基酸序列		GITGTNFYHYGLGV
244	413G05 - 重链可变区	413G05的V_H的氨基酸序列		QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQVPGKGLEW VSYISTSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDAAVY HCARGITGTNFYHYGLGVWGQGTTVTVSS
245	413G05 - 重链可变区	413G05的V_H的核酸序列		CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACT ACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTTTCATACATTAGTACTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCAC TGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACGCGGCCGTGTAT CACTGTGCGAGAGGTATAACTGGAACTAACTTCTACCACTACGGTTT GGGCGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG
246	413G05 - 完整重链序列	413G05重链的氨基酸序列		QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQVPGKGLEW VSYISTSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDAAVY HCARGITGTNFYHYGLGVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0741]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
247	413G05 - 完整重链序列	413G05重链的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACT ACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGTTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTTTCATACATTAGTACTAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTC TGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCAC TGTATCTACAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACGCGGCCGTGTAT CACTGTGCGAGAGGTATAACTGGAACTAACTTCTACCACTACGGTTT GGGCGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCA CCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACC TCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCC CGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAG TGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTG TCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGT CCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCC AAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCT GCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAAT TGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAG AGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGC CAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCA GGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAA GGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCA GCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACG GCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGG CAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
248	413G05 - CDRL1（IMGT）	使用IMGT的413G05的CDRL1的氨基酸序列	QGINSW
249	413G05 - CDRL2（IMGT）	使用IMGT的413G05的CDRL2的氨基酸序列	AAS
250	413G05 - CDRL3（IMGT）	使用IMGT的413G05的CDRL3的氨基酸序列	QQVNSFPLT
251	413G05 - CDRL1（Kabat）	使用Kabat的413G05的CDRL1的氨基酸序列	RASQGINSWLA
252	413G05 - CDRL2（Kabat）	使用Kabat的413G05的CDRL2的氨基酸序列	AASTLQS
253	413G05 - CDRL3（Kabat）	使用Kabat的413G05的CDRL3的氨基酸序列	QQVNSFPLT
254	413G05 - 轻链可变区	413G05的V_L的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGINSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASTLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNSF PLTFGGGTKVEIK
255	413G05 - 轻链可变区	413G05的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAACAGCT GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG ATCTATGCTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAG CGGCAGTGGGTCTGGGGCAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGTTAACAGTTTC CCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC

[0742]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
256	413G05 - 完整轻链序列	413G05轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGINSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASTLQSGVPSRFSGSGSGADFTLTISSLQPEDFATYYCQQVNSF PLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
257	413G05 - 完整轻链序列	413G05轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAACAGCT GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG ATCTATGCTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAG CGGCAGTGGGTCTGGGGCAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGTTAACAGTTTC CCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGT GGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGA AGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCC CGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGG CAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCT ACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCC CGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
258	413F09 - CDRH1（IMGT）	使用IMGT的413F09的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSYYA
259	413F09 - CDRH2（IMGT）	使用IMGT的413F09的CDRH2的氨基酸序列	ISGGGGNT
260	413F09 - CDRH3（IMGT）	使用IMGT的413F09的CDRH3的氨基酸序列	AKDRMKQLVRAYYFDY
261	413F09 - CDRH1（Kabat）	使用Kabat的413F09的CDRH1的氨基酸序列	YYAMS
262	413F09 - CDRH2（Kabat）	使用Kabat的413F09的CDRH2的氨基酸序列	TISGGGGNTHYADSVKG
263	413F09 - CDRH3（Kabat）	使用Kabat的413F09的CDRH3的氨基酸序列	DRMKQLVRAYYFDY
264	413F09 - 重链可变区	413F09的V_H的氨基酸序列	EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYAMSWVRQAPGKGLDW VSTISGGGGNTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVY YCAKDRMKQLVRAYYFDYWGQGTLVTVSS
265	413F09 - 重链可变区	413F09的V_H的核酸序列	GAGGTGCCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGCTACT ATGCCATGAGCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGACTGG GTCTCAACTATTAGTGGTGGTGGTGGTAACACACACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACTATATCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCACATGAACAGCCTGAGAGCCGAAGACACGGCCGTCTAT TACTGTGCGAAGGATCGGATGAAACAGCTCGTCCGGGCCTACTACTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
266	413F09 - 完整重链序列	413F09重链的氨基酸序列	EVPLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYYAMSWVRQAPGKGLDW VSTISGGGGNTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTAVY YCAKDRMKQLVRAYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0743]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
267	413F09 - 完整重链序列	413F09重链的核酸序列	GAGGTGCCGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACGTTTAGCTACT ATGCCATGAGCTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGACTGG GTCTCAACTATTAGTGGTGGTGGTGGTAACACACACTACGCAGACTC CGTGAAGGGCCGATTCACTATATCCAGAGACAATTCCAAGAACACGC TGTATCTGCACATGAACAGCCTGAGAGCCGAAGACACGGCCGTCTAT TACTGTGCGAAGGATCGGATGAAACAGCTCGTCCGGGCCTACTACTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCA CCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACC TCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCC CGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAG TGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTG TCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGT CCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCC AAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCT GCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAAT TGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAG AGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGC CAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCA GGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAA GGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCA GCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACG GCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGG CAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
268	413F09 - CDRL1（IMGT）	使用IMGT的413F09的CDRL1的氨基酸序列	QDISTY
269	413F09 - CDRL2（IMGT）	使用IMGT的413F09的CDRL2的氨基酸序列	GTS
270	413F09 - CDRL3（IMGT）	使用IMGT的413F09的CDRL3的氨基酸序列	QQLHTDPIT
271	413F09 - CDRL1（Kabat）	使用Kabat的413F09的CDRL1的氨基酸序列	WASQDISTYLG
272	413F09 - CDRL2（Kabat）	使用Kabat的413F09的CDRL2的氨基酸序列	GTSSLQS
273	413F09 - CDRL3（Kabat）	使用Kabat的413F09的CDRL3的氨基酸序列	QQLHTDPIT
274	413F09 - 轻链可变区	413F09的V_L的氨基酸序列	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCWASQDISTYLGWYQQKPGKAPKLL IYGTSSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLHTD PITFGQGTRLEIK
275	413F09 - 轻链可变区	413F09的V_L的核酸序列	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCTGGGCCAGTCAGGACATTAGCACTT ATTTAGGCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG ATCTATGGTACATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAG CGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGCTTCATACTGAC CCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAAC
276	413F09 - 完整轻链序列	413F09轻链的氨基酸序列	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCWASQDISTYLGWYQQKPGKAPKLL IYGTSSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLHTD PITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0744]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
277	413F09 - 完整轻链序列	413F09轻链的核酸序列	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCTGGGCCAGTCAGGACATTAGCACTT ATTTAGGCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG ATCTATGGTACATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAG CGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAACAGCTTCATACTGAC CCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATCAAACGTACGGT GGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGA AGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCC CGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGG CAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCT ACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCC CGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
278	414B06 - CDRH1（IMGT）	使用IMGT的414B06的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSSYW
279	414B06 - CDRH2（IMGT）	使用IMGT的414B06的CDRH2的氨基酸序列	IKQDGSEK
280	414B06 - CDRH3（IMGT）	使用IMGT的414B06的CDRH3的氨基酸序列	ARVRQWSDYSDY
281	414B06 - CDRH1（Kabat）	使用Kabat的414B06的CDRH1的氨基酸序列	SYWMN
282	414B06 - CDRH2（Kabat）	使用Kabat的414B06的CDRH2的氨基酸序列	NIKQDGSEKYYVDSVKG
283	414B06 - CDRH3（Kabat）	使用Kabat的414B06的CDRH3的氨基酸序列	VRQWSDYSDY
284	414B06 - 重链可变区	414B06的V_H的氨基酸序列	EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEW VANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTVSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARVRQWSDYSDYWGQGTPVTVSS
285	414B06 - 重链可变区	414B06的V_H的核酸序列	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCT ATTGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCCAACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTC TGTGAAGGGCCGCTTCACCGTCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCAC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGTTCGACAATGGTCCGACTACTCTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCCGGTCACCGTCTCCTCAG
286	414B06 - 完整重链序列	414B06重链的氨基酸序列	EVHLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEW VANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTVSRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCARVRQWSDYSDYWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0745]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
287	414B06 - 完整重链序列	414B06重链的核酸序列	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCT ATTGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTGGCCAACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTC TGTGAAGGGCCGCTTCACCGTCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCAC TGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGAGTTCGACAATGGTCCGACTACTCTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCCGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCT CTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACA GCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGAC CGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCC CTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTG ACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT GAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCA AGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAA CTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGA CACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG ATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGAC GGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTA CAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG ATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCC CTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCC CCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCC TCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAA CTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCC TGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAAC GTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG
288	414B06 - CDRL1（IMGT）	使用IMGT的414B06的CDRL1的氨基酸序列	QGISSW
289	414B06 - CDRL2（IMGT）	使用IMGT的414B06的CDRL2的氨基酸序列	AAS
290	414B06 - CDRL3（IMGT）	使用IMGT的414B06的CDRL3的氨基酸序列	QQANSFPFT
291	414B06 - CDRL1（Kabat）	使用Kabat的414B06的CDRL1的氨基酸序列	RASQGISSWLA
292	414B06 - CDRL2（Kabat）	使用Kabat的414B06的CDRL2的氨基酸序列	AASSLQS
293	414B06 - CDRL3（Kabat）	使用Kabat的414B06的CDRL3的氨基酸序列	QQANSFPFT
294	414B06 - 轻链可变区	414B06的V_L的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSF PFTFGPGTKVDIK
295	414B06 - 轻链可变区	414B06的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCT GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG ATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAG CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTC CCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAAC
296	414B06 - 完整轻链序列	414B06轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLL IYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSF PFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0746]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
297	414B06 - 完整轻链序列	414B06轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCT GGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG ATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAG CGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTC CCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGT GGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGAGCAGCTGA AGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCC CGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGTCCGG CAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCT ACTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCC CGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGT
298	突变1D05 - LC突变体3	1D05κ轻链的氨基酸序列，突出显示CDRL2中V突变为Y	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLL IY**Y**ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYST PITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
299	1D05 - 重链失能IgG1 Fc	1D05的IgG1失能变体的氨基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEW VSGISWIRTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKDMKGSGTYGGWFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPE**LAGA**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
300	1D05 - 轻链IL-2融合物	与野生型人IL-2序列融合的1D05轻链序列（IL-2氨基酸序列加下划线，待变化区域以粗体显示）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLL IYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYST PITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**APTSSSTKKTQLQLEHLLLD**L QMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEE VLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIV EFLNRWITFCQSIISTLT
301	人IL-2	Uniprot编号：P60568 人IL-2的全长氨基酸序列（负信号序列）	**APTSSSTKKTQLQLEHLLLD**LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMP KKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
302	对照1D05免疫细胞因子HC C末端融合物	在N末端与野生型人IL2序列融合的重链1D05 IgG1变体（对照）	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQVPGKGLEW VSGISWIRTGIGYADSVKGRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKDMKGSGTYGGWFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPE**LAGA**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKAPTSSSTKKTQLQLEHL LLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELK PLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET ATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
303	IL-2 D5-9	IL-2 IC45（缺失5-9）N末端IL-2序列	**APTSTQLQLELLLD**
304	IL-2 D1-9	IL-2 IC46（缺失1-9）N末端IL-2序列	**TQLQLEHLLLD**
305	IL-2 D5-7	IL-2 IC64（缺失5-7）N末端IL-2序列	**APTSKKTQLQLEHLLLD**
306	IL-2 D1	IL-2 D1 N末端IL-2序列	**PTSSSTKKTQLQLEHLLLD**
307	IL-2 D1-2	IL-2 D1-2 N末端IL-2序列	**TSSSTKKTQLQLEHLLLD**

[0747]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
308	IL-2 D1-3	IL-2 D1-3 N末端IL-2序列	**SSSTKKTQLQLEHLLLD**
309	IL-2 D1-4	IL-2 D1-4 N末端IL-2序列	**SSTKKTQLQLEHLLLD**
310	IL-2 D1-5	IL-2 D1-5 N末端IL-2序列	**STKKTQLQLEHLLLD**
311	IL-2 D1-6	IL-2 D1-6 N末端IL-2序列	**TKKTQLQLEHLLLD**
312	IL-2 D1-7	IL-2 D1-7 N末端IL-2序列	**KKTQLQLEHLLLD**
313	IL-2 D1-8	IL-2 D1-8 N末端IL-2序列	**KTQLQLEHLLLD**
314	IL-2 D9	IL-2 D9 N末端IL-2序列	**APTSSSTKTQLQLEHLLLD**
315	IL-2 D9-8	IL-2 D9-8 N末端IL-2序列	**APTSSSTTQLQLEHLLLD**
316	IL-2 D9-7	IL-2 D9-7 N末端IL-2序列	**APTSSSTQLQLEHLLLD**
317	IL-2 D9-6	IL-2 D9-6 N末端IL-2序列	**APTSSTQLQLEHLLLD**
318	IL-2 D9-4	IL-2 D9-4 N末端IL-2序列	**APTTQLQLEHLLLD**
319	IL-2 D9-3	IL-2 D9-3 N末端IL-2序列	**APTQLQLEHLLLD**
320	IL-2 D9-2	IL-2 D9-2 N末端IL-2序列	**ATQLQLEHLLLD**
321	IL-2 D2-6	IL-2 D2-6 N末端IL-2序列	**ATKKTQLQLEHLLLD**
322	IL-2 D3-7	IL-2 D3-7 N末端IL-2序列	**APKKTQLQLEHLLLD**
323	IL-2 D4-8	IL-2 D4-8 N末端IL-2序列	**APTKTQLQLEHLLLD**
324	hIL-2的C末端氨基酸序列	hIL-2的氨基酸21至133	LQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
325	小鼠PD-L1	Uniprot编号：Q9EP73（ECD以**粗体**突出显示，并且胞质结构域加下划线）	MRIFAGIIFTACCHLLRA**FTITAPKDLYVVEYGSNVTMECRFPVERELDLLALVVYWEKEDEQVIQFVAGEEDLKPQHSNFRGRASLPKDQLLKGNAALQITDVKLQDAGVYCCIISYGGADYKRITLKVNAPYRKINQRISVDPATSEHELICQAEGYPEAEVIWTNSDHQPVSGKRSVTTSRTEGMLLNVTSSLRVNATANDVFYCTFWRSQPGQNHTAELIIPELPATHPPQNRT**HWVLLGSILLFLIVVSTVLLFLRKQVRMLDVEKCGVEDTSSKNRNDTQFEET
326	小鼠PD-L1 ECD His	具有his标签的小鼠PD-L1胞外结构域	FTITAPKDLYVVEYGSNVTMECRFPVERELDLLALVVYWEKEDEQVIQFVAGEEDLKPQHSNFRGRASLPKDQLLKGNAALQITDVKLQDAGVYCCIISYGGADYKRITLKVNAPYRKINQRISVDPATSEHELICQAEGYPEAEVIWTNSDHQPVSGKRSVTTSRTEGMLLNVTSSLRVNATANDVFYCTFWRSQPGQNHTAELIIPELPATHPPQNRT**HHHHHH**
327	人IL-2Rα链	人IL-2受体α链	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVYYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPQLICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQVAVAGCVFLLISVLLLSGLTWQRRQRKSRRTI

[0748]

SEQ ID NO:	名称	描述		序列
328	人IL-2Rβ链	人IL-2受体β链		AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQT CELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMA IQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEF EARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQ GEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILV YLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPF PSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSL TSCFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTG SSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSG AGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREA GEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQ GQDPTHLV
329	人IL-2Rγ链	人IL-2受体共有γ链		LNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEY MNCTWNSSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQ LQKKEIHLYQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLH KLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSL PSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFL FALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYH GNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPC NQHSPYWAPPCYTLKPET
330	IL-7	人IL-7氨基酸序列		DCDIEGKDGKQYESVLMVSIDQLLDSMKEIGSNCLNNEFNFFKRHIC DANKEGMFLFRAARKLRQFLKMNSTGDFDLHLLKVSEGTTILLNCTG QVKGRKPAALGEAQPTKSLEENKSLKEQKKLNDLCFLKRLLQEIKTC WNKILMGTKEH
331	IL-15	人IL-15氨基酸序列		GIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTE SDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLS SNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
332	IL-21	人IL-21氨基酸序列		QGQDRHMIRMRQLIDIVDQLKNYVNDLVPEFLPAPEDVETNCEWSAF SCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIKKLKRKPPSTNAGRRQKHRLTCP SCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS
333	GM-CSF	人GM-CSF氨基酸序列		APARSPSPSTQPWEHVNAIQEARRLLNLSRDTAAEMNETVEVISEMF DLQEPTCLQTRLELYKQGLRGSLTKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPET SCATQIITFESFKENLKDFLLVIPFDCWEPVQE
334	IFNα	人IFN-α氨基酸序列		CDLPQNHGLLSRNTLVLLHQMRRISPFLCLKDRRDFRFPQEMVKGSQ LQKAHVMSVLHEMLQQIFSLFHTERSSAAWNMTLLDQLHTELHQQLQ HLETCLLQVVGEGESAGAISSPALTLRRYFQGIRVYLKEKKYSDCAW EVVRMEIMKSLFLSTNMQERLRSKDRDLGS
335	TNFα	人TNF-α氨基酸序列的胞外部分		GPQREEFPRDLSLISPLAQAVRSSSRTPSDKPVAHVVANPQAEGQLQ WLNRRANALLANGVELRDNQLVVPSEGLYLIYSQVLFKGQGCPSTHV LLTHTISRIAVSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPIYLG GVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAESGQVYFGIIAL
336	IL-12α	人IL-12氨基酸序列的α链		RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEI DHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKT SFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVI DELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID RVMSYLNAS
337	IL-12β	人IL-12氨基酸序列的β链		IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVL GSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDI LKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSS DPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEV MVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWE YPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNA SISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCS
338	CXCL9	人CXCL-9氨基酸序列		TPVVRKGRCSCISTNQGTIHLQSLKDLKQFAPSPSCEKIEIIATLKN GVQTCLNPDSADVKELIKKWEKQVSQKKKQKNGKKHQKKKVLKVRKS QRSRQKKTT
339	CXCL10	人CXCL-10氨基酸序列		VPLSRTVRCTCISISNQPVNPRSLEKLEIIPASQFCPRVEIIATMKK KGEKRCLNPESKAIKNLLKAVSKERSKRSP
340	人WT IgG1恒定区	IGHG1*01和IGHG1*02和IGHG1*05（IgG1）	WT人IgG1氨基酸序列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K

[0749]

SEQ ID NO:	名称	描述		序列
341			WT人IgG1核酸序列	GCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAA GTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACT ACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACC AGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTA CTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTG GACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCC CCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGT TCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAA GTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAA GTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTG CAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCT CCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCC CCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCT CGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA ACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGAC TCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTC CCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGC AAGTGATGA
342	突变1D05-HC突变体2	1D05重链的氨基酸序列，其中突出显示框架区中V到A回复突变和F到S回复突变为种系和IgG1失能（LAGA）恒定区		EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQ**A**PGKGLEW VSGISWIRTGIGYADSVKGRFTI**S**RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKDMKGSGTYGGWFDTWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP E**LAGA**PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0750] 表S2.SEQ ID NO:343-538

[0751]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
343	416E01-CDRH1（IMGT）	使用IMGT的416E01的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSNYA
344	416E01-CDRH2（IMGT）	使用IMGT的416E01的CDRH2的氨基酸序列	ISFSGGTT
345	416E01-CDRH3（IMGT）	使用IMGT的416E01的CDRH3的氨基酸序列	AKDEAPAGATFFDS
346	416E01-CDRH1（Kabat）	使用Kabat的416E01的CDRH1的氨基酸序列	NYAMS
347	416E01-CDRH2（Kabat）	使用Kabat的416E01的CDRH2的氨基酸序列	AISFSGGTTYYADSVKG
348	416E01-CDRH3（Kabat）	使用Kabat的416E01的CDRH3的氨基酸序列	DEAPAGATFFDS

[0752]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
349	416E01 - 重链可变区	416E01的V_H的氨基酸序列（相对于种系的突变以粗体字母显示）	EVQL**A**ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**N**YAMSWVRQ**T**PGKGL EWVSAIS**F**SGG**T**TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYL**H**MNSLRA**D**D TAVYYCAK**DEA**PA**GATF**FD**S**WGQGTLVTVSS
350	416E01 - 重链可变区	416E01的V_H的核酸序列	GAAGTGCAACTGGCGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGC AACTATGCCATGAGTTGGGTCCGCCAGACTCCAGGAAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCAGCTATTAGTTTTAGTGGTGGTACTACATACTAC GCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCC AAGAACACGCTGTATTTGCACATGAACAGCCTGAGAGCCGATGAC ACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATGAGGCACCAGCTGGCGCA ACCTTCTTTGACTCCTGGGGCCAGGGAACGCTGGTCACCGTCTCC TCAG
351	416E01 - 完整重链序列	416E01重链的氨基酸序列	EVQLAESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQTPGKGL EWVSAISFSGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLHMNSLRADD TAVYYCAKDEAPAGATFFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPC SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP PCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
352	416E01 - 完整重链序列	416E01重链的核酸序列	GAAGTGCAACTGGCGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCGGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGC AACTATGCCATGAGTTGGGTCCGCCAGACTCCAGGAAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCAGCTATTAGTTTTAGTGGTGGTACTACATACTAC GCTGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCC AAGAACACGCTGTATTTGCACATGAACAGCCTGAGAGCCGATGAC ACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGATGAGGCACCAGCTGGCGCA ACCTTCTTTGACTCCTGGGGCCAGGGAACGCTGGTCACCGTCTCC TCAGCCAGCACCAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCTTGC AGCAGGAGCACCTCCGAATCCACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTG AAGGACTACTTTCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGC GCTCTGACATCCGGCGTCCACACCTTTCCTGCCGTCCTGCAGTCC TCCGGCCTCTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACCGTGCCTAGCTCC TCCCTCGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAACCC TCCAACACCAAGGTGGACAAACGGGTCGAGAGCAAGTACGGCCCT CCCTGCCCTCCTTGTCCTGCCCCCGAGTTCGAAGGCGGACCCAGC GTGTTCCTGTTCCCTCCTAAGCCCAAGGACACCCTCATGATCAGC CGGACACCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCAGGAG GACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAGGTG CACAACGCCAAGACAAAGCCCCGGGAAGAGCAGTTCAACTCCACC TACAGGGTGGTCAGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCAGCAATAAGGGACTGCCC AGCAGCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCTAAAGGCCAGCCCCGG GAACCTCAGGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCT TCCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAAC AATTATAAGACCACCCCTCCCGTCCTCGACAGCGACGGATCCTTC TTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTGGATAAGTCCAGGTGGCAGGAA GGCAACGTGTTCAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAT CACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCCCTGGGAAAG
353	416E01 - CDRL1（IMGT）	使用IMGT的416E01的CDRL1的氨基酸序列	QGIRRW
354	416E01 - CDRL2（IMGT）	使用IMGT的416E01的CDRL2的氨基酸序列	GAS
355	416E01 - CDRL3（IMGT）	使用IMGT的416E01的CDRL3的氨基酸序列	QQANSFPIT

[0753]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
356	416E01 - CDRL1（Kabat）	使用Kabat的416E01的CDRL1的氨基酸序列	RASQGIRRWLA
357	416E01 - CDRL2（Kabat）	使用Kabat的416E01的CDRL2的氨基酸序列	GASSLQS
358	416E01 - CDRL3（Kabat）	使用Kabat的416E01的CDRL3的氨基酸序列	QQANSFPIT
359	416E01 - 轻链可变区	416E01的V_L的氨基酸序列（相对于种系的突变以粗体字母显示）	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGI**RR**WLAWYQQKPGKAPK LLI**SG**ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL**II**T**T**SLQPEDFATYYCQQ ANSFPITFGQGTRLEIK
360	416E01 - 轻链可变区	416E01的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGG AGGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAA CTCCTGATCTCTGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCATCATT ACCAGTCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAG GCTAACAGTTTCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAG ATCAAAC
361	416E01 - 完整轻链序列	416E01轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIRRWLAWYQQKPGKAPK LLISGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLIITSLQPEDFATYYCQQ ANSFPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
362	416E01 - 完整轻链序列	416E01轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGG AGGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAA CTCCTGATCTCTGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCATCATT ACCAGTCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAG GCTAACAGTTTCCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAG ATCAAACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCATCTTCCCACCT TCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTGACCGAG CAGGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACC CTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAA GTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAAC CGGGGCGAGTGT
363	STIM001 - CDRH1	使用IMGT的STIM001的CDRH1的氨基酸序列	GYTFSTFG
364	STIM001 - CDRH2	使用IMGT的STIM001的CDRH2的氨基酸序列	ISAYNGDT
365	STIM001 - CDRH3	使用IMGT的STIM001的CDRH3的氨基酸序列	ARSSGHYYYYGMDV
366	STIM001 - 重链可变区	STIM001的V_H的氨基酸序列	QVQVVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTFGITWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGDTNYAQNLQGRVIMTTDTSTSTAYMELRSLRSDD TAVYYCARSSGHYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
367	STIM001 - 重链可变区	STIM001的V_H的核酸序列	CAGGTTCAGGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG GCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTTCC ACCTTTGGTATCACCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTT GAATGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTGACACAAACTAT GCACAGAATCTCCAGGGCAGAGTCATCATGACCACAGACACATCC ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGAC ACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGGAGCAGTGGCCACTACTACTAC TACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC TCA

[0754]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
368	STIM001 - 完整重链序列	STIM001重链的氨基酸序列	QVQVVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTFGITWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGDTNYAQNLQGRVIMTTDTSTSTAYMELRSLRSDD TAVYYCARSSGHYYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
369	STIM001 - 完整重链序列	STIM001重链的核酸序列	CAGGTTCAGGTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG GCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTTCC ACCTTTGGTATCACCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTT GAATGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTGACACAAACTAT GCACAGAATCTCCAGGGCAGAGTCATCATGACCACAGACACATCC ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGAC ACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGGAGCAGTGGCCACTACTACTAC TACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCC TCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCC AGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTG AAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGC GCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCC TCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGC TCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCC TCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGAC AAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGC GGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTG ATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG TCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGC GTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTAC AACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAG GATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAG GCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGC CAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGAC GAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGC TTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAG CCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGAC GGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGG TGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGC AAGTGATGA
370	STIM001 - CDRL1	使用IMGT的STIM001的CDRL1的氨基酸序列	QSLLHSNEYNY
371	STIM001 - CDRL2	使用IMGT的STIM001的CDRL2的氨基酸序列	LGS
372	STIM001 - CDRL3	使用IMGT的STIM001的CDRL3的氨基酸序列	MQSLQTPLT
373	STIM001 - 轻链可变区	STIM001的V_L的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNEYNYLDWYLQKP GQSPQLLIFLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKITRVEAEDVGI YYCMQSLQTPLTFGGGTKVEIK
374	STIM001 - 轻链可变区	STIM001的V_L的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCT GGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTG CATAGTAATGAATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTTTTTGGGTTCTAATCGGGCC TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGAT TTTACACTGAAAATCACCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAATT TATTACTGCATGCAATCTCTACAAACTCCGCTCACTTTCGGCGGA GGGACCAAGGTGGAGATCAAA
375	STIM001 - 完整轻链序列	STIM001轻链的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNEYNYLDWYLQKP GQSPQLLIFLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKITRVEAEDVGI YYCMQSLQTPLTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC

[0755]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
376	STIM001 - 完整轻链序列	STIM001轻链的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCT GGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTG CATAGTAATGAATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTTTTTGGGTTCTAATCGGGCC TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGAT TTTACACTGAAAATCACCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGAATT TATTACTGCATGCAATCTCTACAAACTCCGCTCACTTTCGGCGGA GGGACCAAGGTGGAGATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtg ttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgct tctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaag gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggcaactcccag gaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctg tcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtg accaagtctttcaaccggggcgagtgt
377	STIM002 - CDRH1	使用IMGT的STIM002的CDRH1的氨基酸序列	GYTFTSYG
378	STIM002 - CDRH2	使用IMGT的STIM002的CDRH2的氨基酸序列	ISAYNGNT
379	STIM002 - CDRH3	使用IMGT的STIM002的CDRH3的氨基酸序列	ARSTYFYGSGTLYGMDV
380	STIM002 - 重链可变区	STIM002的V_H的氨基酸序列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDD TAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWGQGTTVTVSS
381	STIM002 - 重链可变区	STIM002的V_H的核酸序列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGAAGAAGCCTGGG GCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACC AGCTATGGTTTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTA GAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAAACTAT GCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCC ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTACGTATTTCTATGGTTCG GGGACCCTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCA
382	STIM002 - 完整重链序列	STIM002重链的氨基酸序列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDD TAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

[0756]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
383	STIM002 - 完整重链序列	STIM002重链的核酸序列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGAAGAAGCCTGGG GCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACC AGCTATGGTTTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTA GAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAAACTAT GCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCC ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTACGTATTTCTATGGTTCG GGGACCCTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCA GCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGC AAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCT CTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCC GGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCT CTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCC AACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAG ACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGA CCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATG ATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCC CACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAAC TCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAT TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCC CTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAG CCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCT GAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGC TCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGG CAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG TGATGA
384	STIM002 - CDRL1	使用IMGT的STIM002的CDRL1的氨基酸序列	QSLLHSDGYNY
385	STIM002 - CDRL2	使用IMGT的STIM002的CDRL2的氨基酸序列	LGS
386	STIM002 - CDRL3	使用IMGT的STIM002的CDRL3的氨基酸序列	MQALQTPLS
387	STIM002 - 轻链可变区	STIM002的V_L的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSTRASGFPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPLSFGQGTKLEIK
388	STIM002 - 轻链可变区	STIM002的V_L的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCT GGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTG CATAGTGATGGATACAACTGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCC TCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGAT TTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGTGCAGTTTTGGCCAG GGGACCAAGCTGGAGATCAAA
389	STIM002 - 完整轻链序列	STIM002轻链的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSTRASGFPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPLSFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC

[0757]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
390	STIM002 - 完整轻链序列	STIM002轻链的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCT GGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTG CATAGTGATGGATACAACTGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCC TCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGAT TTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGTGCAGTTTTGGCCAG GGGACCAAGCTGGAGATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtg ttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgct tctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaag gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggcaactcccag gaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctg tcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtg accaagtctttcaaccggggcgagtgt
391	STIM002 -B - CDRH1	使用IMGT的STIM002-B的CDRH1的氨基酸序列	GYTFTSYG
392	STIM002 -B - CDRH2	使用IMGT的STIM002-B的CDRH2的氨基酸序列	ISAYNGNT
393	STIM002 -B - CDRH3	使用IMGT的STIM002-B的CDRH3的氨基酸序列	ARSTYFYGSGTLYGMDV
394	STIM002 -B - 重链可变区	STIM002-B的V_H的氨基酸序列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDD TAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWGQGTTVTVSS
395	STIM002 -B - 重链可变区	STIM002-B的V_H的核酸序列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGAAGAAGCCTGGG GCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACC AGCTATGGTTTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTA GAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAAACTAT GCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCC ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTACGTATTTCTATGGTTCG GGGACCCTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCA
396	STIM002 -B - 完整重链序列	STIM002-B重链的氨基酸序列	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGL EWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDD TAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

[0758]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
397	STIM002-B - 完整重链序列	STIM002-B重链的核酸序列	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGGTGAGGTGAAGAAGCCTGGG GCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACC AGCTATGGTTTCAGCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGACTA GAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAAACTAT GCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCACAGACACATCC ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAGATCTGACGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTACGTATTTCTATGGTTCG GGGACCCTCTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTG GCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGC TGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGG AACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTG CTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAG TCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAA CTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTAC GTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG CTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAG GCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCT AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCC AACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTG GACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGAC AAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG AGCCCCGGCAAGTGATGA
398	STIM002-B - CDRL1	使用IMGT的STIM002-B的CDRL1的氨基酸序列	QSLLHSDGYNC
399	STIM002-B - CDRL2	使用IMGT的STIM002-B的CDRL2的氨基酸序列	LGS
400	STIM002-B - CDRL3	使用IMGT的STIM002-B的CDRL3的氨基酸序列	MQALQTPCS
401	STIM002-B - 轻链可变区	STIM002-B的V_L的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNCLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSTRASGFPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPCSFGQGTKLEIK
402	STIM002-B - 轻链可变区	STIM002-B的V_L的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCT GGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTG CATAGTGATGGATACAACTGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCC TCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGAT TTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGTGCAGTTTTGGCCAG GGGACCAAGCTGGAGATCAAA
403	STIM002-B - 完整轻链序列	STIM002-B轻链的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNCLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSTRASGFPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPCSFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC

[0759]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
404	STIM002-B - 完整轻链序列	STIM002-B轻链的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCT GGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTG CATAGTGATGGATACAACTGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCC TCCGGGTTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGAT TTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGTGCAGTTTTGGCCAG GGGACCAAGCTGGAGATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtg ttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgct tctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaag gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggcaactcccag gaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctg tcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtg accaagtctttcaaccggggcgagtgt
405	STIM003 - CDRH1	使用IMGT的STIM003的CDRH1的氨基酸序列	GVTFDDYG
406	STIM003 - CDRH2	使用IMGT的STIM003的CDRH2的氨基酸序列	INWNGGDT
407	STIM003 - CDRH3	使用IMGT的STIM003的CDRH3的氨基酸序列	ARDFYGSGSYYHVPFDY
408	STIM003 - 重链可变区	STIM003的V_H的氨基酸序列	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCVASGVTFDDYGMSWVRQAPGKGL EWVSGINWNGGDTDYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TALYYCARDFYGSGSYYHVPFDYWGQGILVTVSS
409	STIM003 - 重链可变区	STIM003的V_H的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGTCACCTTTGAT GATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTG GARTGGGTCTCTGGTATTAATTGGAATGGTGGCGACACAGATTAT TCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTTCTATGGTTCGGGGAGT TATTATCACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTC ACCGTCTCCTCA
410	STIM003 - 完整重链序列	STIM003重链的氨基酸序列	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCVASGVTFDDYGMSWVRQAPGKGL EWVSGINWNGGDTDYSDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TALYYCARDFYGSGSYYHVPFDYWGQGILVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

[0760]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
411	STIM003 - 完整重链序列	STIM003重链的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGAGTCACCTTTGAT GATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTG GARTGGGTCTCTGGTATTAATTGGAATGGTGGCGACACAGATTAT TCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTTCTATGGTTCGGGGAGT TATTATCACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTC ACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTG GCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGC TGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGG AACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTG CTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAG TCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAA CTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTAC GTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG CTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAG GCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCT AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCC AACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTG GACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGAC AAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG AGCCCCGGCAAGTGATGA
412	STIM003 - CDRL1	使用IMGT的STIM003的CDRL1的氨基酸序列	QSVSRSY
413	STIM003 - CDRL2	使用IMGT的STIM003的CDRL2的氨基酸序列	GAS
414	STIM003 - CDRL3	使用IMGT的STIM003的CDRL3的氨基酸序列	HQYDMSPFT
415	STIM003 - 轻链可变区	STIM003的V_L的氨基酸序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKRGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGDGSGTDFTLSISRLEPEDFAVYYCH QYDMSPFTFGPGTKVDIK
416	STIM003 - 轻链可变区	STIM003的V_L的核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGGACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGAAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACGTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAGTGGCGATGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCTCC ATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAC CAGTATGATATGTCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTG GATATCAAA
417	STIM003 - 完整轻链序列	STIM003轻链的氨基酸序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQQKRGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGDGSGTDFTLSISRLEPEDFAVYYCH QYDMSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0761]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
418	STIM003 - 完整轻链序列	STIM003轻链的核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGGACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGAAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACGTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAGTGGCGATGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCTCC ATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAC CAGTATGATATGTCACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTG GATATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttccca ccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgc ctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaag gtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgacc gagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctg accctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgc gaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttc aaccggggcgagtgt
419	STIM004 - CDRH1	使用IMGT的STIM004的CDRH1的氨基酸序列	GLTFDDYG
420	STIM004 - CDRH2	使用IMGT的STIM004的CDRH2的氨基酸序列	INWNGDNT
421	STIM004 - CDRH3	使用IMGT的STIM004的CDRH3的氨基酸序列	ARDYYGSGSYYNVPFDY
422	STIM004 - 重链可变区	STIM004的V_H的氨基酸序列	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGLTFDDYGMSWVRQVPGKGL EWVSGINWNGDNTDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TALYYCARDYYGSGSYYNVPFDYWGQGTLVTVSS
423	STIM004 - 重链可变区	STIM004的V_H的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTGAT GATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGTTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGAATGGTGATAACACAGATTAT GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTACTATGGTTCGGGGAGT TATTATAACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTC ACCGTCTCCTCA
424	STIM004 - 完整重链序列	STIM004重链的氨基酸序列	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGLTFDDYGMSWVRQVPGKGL EWVSGINWNGDNTDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED TALYYCARDYYGSGSYYNVPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

[0762]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
425	STIM004 - 完整重链序列	STIM004重链的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGG GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGACTCACCTTTGAT GATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGTTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGAATGGTGATAACACAGATTAT GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCC AAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTACTATGGTTCGGGGAGT TATTATAACGTTCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTC ACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTG GCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGC TGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGG AACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTG CTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAG TCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAA CTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTAC GTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG CTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAG GCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCT AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCC AACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCCTGTGCTG GACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGAC AAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG AGCCCCGGCAAGTGATGA
426	STIM004 - CDRL1	使用IMGT的STIM004的CDRL1的氨基酸序列	QSVSSSY
427	STIM004 - CDRL2	使用IMGT的STIM004的CDRL2的氨基酸序列	GAS
428	STIM004 - CDRL3	使用IMGT的STIM004的CDRL3的氨基酸序列	QQYGSSPF
429	STIM004 - 校正的轻链可变区	STIM004的校正V_L的氨基酸序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPFFGPGTKVDIK
430	STIM004 - 校正的轻链可变区	STIM004的校正V_L的核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACC ATCAGAAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAG CAGTATGGTAGTTCACCATTCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGAT ATCAAA
431	STIM004 - 轻链可变区	STIM004的V_L的核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACC ATCAGAAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAG CAGTATGGTAGTTCACCATTCACTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGG ATATCAAA
432	STIM004 - 完整校正轻链序列	STIM004轻链的氨基酸序列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIRRLEPEDFAVYYCQ QYGSSPFFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0763]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
433	STIM004 - 完整校正轻链序列	校正的STIM004轻链的核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACC ATCAGAAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAG CAGTATGGTAGTTCACCATTCTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGAT ATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccacct tccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtg gacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgag caggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgacc ctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaac cggggcgagtgt
434	STIM004 - 完整轻链序列	STIM004轻链的核酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGC AGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATATATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCA GACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACC ATCAGAAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAG CAGTATGGTAGTTCACCATTCACTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGG ATATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccac cttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcc tgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaagg tggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccg agcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctga ccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcg aagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttca accggggcgagtgt
435	STIM005 - CDRH1	使用IMGT的STIM005的CDRH1的氨基酸序列	GYTFNSYG
436	STIM005 - CDRH2	使用IMGT的STIM005的CDRH2的氨基酸序列	ISVHNGNT
437	STIM005 - CDRH3	使用IMGT的STIM005的CDRH3的氨基酸序列	ARAGYDILTDFSDAFDI
438	STIM005 - 重链可变区	STIM005的V_H的氨基酸序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYGIIWVRQAPGQGL EWMGWISVHNGNTNCAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRTDD TAVYYCARAGYDILTDFSDAFDIWGHGTMVTVSS
439	STIM005 - 重链可变区	STIM005的V_H的核酸序列	CAGGTTCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG GCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTAAT AGTTATGGTATCATCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTT GAGTGGATGGGATGGATCAGCGTTCACAATGGTAACACAAACTGT GCACAGAAGCTCCAGGGTAGAGTCACCATGACCACAGACACATCC ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGAACTGACGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGTTACGATATTTTGACT GATTTTTCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCACGGGACAATGGTC ACCGTCTCTTCA
440	STIM005 - 完整重链序列	STIM005重链的氨基酸序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYGIIWVRQAPGQGL EWMGWISVHNGNTNCAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRTDD TAVYYCARAGYDILTDFSDAFDIWGHGTMVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

[0764]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
441	STIM005 - 完整重链序列	STIM005重链的核酸序列	CAGGTTCAGTTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG GCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTAAT AGTTATGGTATCATCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTT GAGTGGATGGGATGGATCAGCGTTCACAATGGTAACACAAACTGT GCACAGAAGCTCCAGGGTAGAGTCACCATGACCACAGACACATCC ACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGAACTGACGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGTTACGATATTTTGACT GATTTTTCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCACGGGACAATGGTC ACCGTCTCTTCA GCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGC AAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCT CTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCC GGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCT CTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCC AACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAG ACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGA CCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATG ATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCC CACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAAC TCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAT TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCC CTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAG CCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCT GAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGC TCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGG CAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG TGATGA
442	STIM005 - CDRL1	使用IMGT的STIM005的CDRL1的氨基酸序列	QNINNF
443	STIM005 - CDRL2	使用IMGT的STIM005的CDRL2的氨基酸序列	AAS
444	STIM005 - CDRL3	使用IMGT的STIM005的CDRL3的氨基酸序列	QQSYGIPW
445	STIM005 - 轻链可变区	STIM005的V_L的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINNFLNWYQQKEGKGPK LLIYAASSLQRGIPSTFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYICQQ SYGIPWVGQGTKVEIK
446	STIM005 - 轻链可变区	STIM005的V_L的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTAAT AACTTTTTAAATTGGTATCAGCAGAAAGAAGGGAAAGGCCCTAAG CTCCTGATCTATGCAGCATCCAGTTTGCAAAGAGGGATACCATCA ACGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACATCTGTCAACAG AGCTACGGTATCCCGTGGGTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
447	STIM005 - 完整轻链序列	STIM005轻链的氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNINNFLNWYQQKEGKGPK LLIYAASSLQRGIPSTFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYICQQ SYGIPWVGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC

[0765]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
448	STIM005 - 完整轻链序列	STIM005轻链的核酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTA GGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTAAT AACTTTTTAAATTGGTATCAGCAGAAAGAAGGGAAAGGCCCTAAG CTCCTGATCTATGCAGCATCCAGTTTGCAAAGAGGGATACCATCA ACGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACATCTGTCAACAG AGCTACGGTATCCCGTGGGTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttcc gacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctg aacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggac aacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcag gactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgaccctg tccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtg acccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaaccgg ggcgagtgt
449	STIM006 - CDRH1	使用IMGT的STIM006的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSDYF
450	STIM006 - CDRH2	使用IMGT的STIM006的CDRH2的氨基酸序列	ISSSGSTI
451	STIM006 - CDRH3	使用IMGT的STIM006的CDRH3的氨基酸序列	ARDHYDGSGIYPLYYYYGLDV
452	STIM006 - 重链可变区	STIM006的V_H的氨基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYFMSWIRQAPGKGL EWISYISSSGSTIYYADSVRGRFTISRDNAKYSLYLQMNSLRSED TAVYYCARDHYDGSGIYPLYYYYGLDVWGQGTTVTVSS
453	STIM006 - 重链可变区	STIM006的V_H的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGA GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGT GACTACTTCATGAGCTGGATCCGCCAGGCGCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGATTTCATACATTAGTTCTAGTGGTAGTACCATATACTAC GCAGACTCTGTGAGGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCC AAGTACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGATCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACTACGATGGTTCGGGG ATTTATCCCCTCTACTACTATTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAG GGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
454	STIM006 - 完整重链序列	STIM006重链的氨基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYFMSWIRQAPGKGL EWISYISSSGSTIYYADSVRGRFTISRDNAKYSLYLQMNSLRSED TAVYYCARDHYDGSGIYPLYYYYGLDVWGQGTTVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK

[0766]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
455	STIM006 - 完整重链序列	STIM006重链的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGA GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGT GACTACTTCATGAGCTGGATCCGCCAGGCGCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGATTTCATACATTAGTTCTAGTGGTAGTACCATATACTAC GCAGACTCTGTGAGGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCC AAGTACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGATCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCACTACGATGGTTCGGGG ATTTATCCCCTCTACTACTATTACGGTTTGGACGTCTGGGGCCAG GGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCT GTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACA GCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTG ACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACC TTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCC GTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAG GTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGT CCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCC CCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTG ACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAG TTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAG ACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTAC ACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCC CTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTG GAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACC CCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAG CTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG TCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
456	STIM006 - CDRL1	使用IMGT的STIM006的CDRL1的氨基酸序列	QSLLHSNGYNY
457	STIM006 - CDRL2	使用IMGT的STIM006的CDRL2的氨基酸序列	LGS
458	STIM006 - CDRL3	使用IMGT的STIM006的CDRL3的氨基酸序列	MQALQTPRS
459	STIM006 - 轻链可变区	STIM006的V_L的氨基酸序列	IVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDYYLQKPG QSPQLLIYLGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY YCMQALQTPRSFGQGTTLEIK
460	STIM006 - 轻链可变区	STIM006的V_L的核酸序列	ATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTACCCGTCACCCCTGGA GAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCAT AGTAATGGATACAACTATTTGGATTATTACCTGCAGAAGCCAGGG CAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTTATCGGGCCTCC GGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT ACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTAT TACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCGCAGTTTTGGCCAGGGG ACCACGCTGGAGATCAAA
461	STIM006 - 完整轻链序列	STIM006轻链的氨基酸序列	IVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDYYLQKPG QSPQLLIYLGSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVY YCMQALQTPRSFGQGTTLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0767]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
462	STIM006 - 完整轻链序列	STIM006轻链的核酸序列	ATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTACCCGTCACCCCTGGA GAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCAT AGTAATGGATACAACTATTTGGATTATTACCTGCAGAAGCCAGGG CAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTTATCGGGCCTCC GGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT ACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTAT TACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCGCAGTTTTGGCCAGGGG ACCACGCTGGAGATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcc atcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaa tccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcc tccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtg tacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagtctttcaaccggggcgagtgt
463	STIM007 - CDRH1	使用IMGT的STIM007的CDRH1的氨基酸序列	GFSLSTTGVG
464	STIM007 - CDRH2	使用IMGT的STIM007的CDRH2的氨基酸序列	IYWDDDK
465	STIM007 - CDRH3	使用IMGT的STIM007的CDRH3的氨基酸序列	THGYGSASYYHYGMDV
466	STIM007 - 重链可变区	STIM007的V_H的氨基酸序列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTTGVGVGWIRQPPGK ALEWLAVIYWDDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPV DTATYFCTHGYGSASYYHYGMDVWGQGTTVTVSS
467	STIM007 - 重链可变区	STIM007的V_H的核酸序列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACA CAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGC ACTACTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAG GCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCATTTATTGGGATGATGATAAGCGC TACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGACTCACCATCACCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTG GACACAGCCACATATTTCTGTACACACGGATATGGTTCGGCGAGT TATTACCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCA
468	STIM007 - 完整重链序列	STIM007重链的氨基酸序列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTTGVGVGWIRQPPGK ALEWLAVIYWDDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPV DTATYFCTHGYGSASYYHYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

[0768]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
469	STIM007 - 完整重链序列	STIM007重链的核酸序列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACA CAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGC ACTACTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAG GCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCATTTATTGGGATGATGATAAGCGC TACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGACTCACCATCACCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTG GACACAGCCACATATTTCTGTACACACGGATATGGTTCGGCGAGT TATTACCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCA GCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGC AAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAG GACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCT CTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCAGTCCTCC GGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCT CTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCC AACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAG ACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGA CCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATG ATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCC CACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTG GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAAC TCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAT TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCC CTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAG CCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTC TACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCT GAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGC TCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGG CAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAG TGATGA
470	STIM007 - CDRL1	使用IMGT的STIM007的CDRL1的氨基酸序列	QSVTNY
471	STIM007 - CDRL2	使用IMGT的STIM007的CDRL2的氨基酸序列	DAS
472	STIM007 - CDRL3	使用IMGT的STIM007的CDRL3的氨基酸序列	QHRSNWPLT
473	STIM007 - 轻链可变区	STIM007的V_L的氨基酸序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQH RSNWPLTFGGGTKVEIK
474	STIM007 - 轻链可变区	STIM007的V_L的核酸序列	GAAATTGTATTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACC AACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAC CGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG ATCAAAC
475	STIM007 - 完整轻链序列	STIM007轻链的氨基酸序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQH RSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0769]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
476	STIM007 - 完整轻链序列	STIM007轻链的核酸序列	GAAATTGTATTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACC AACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAC CGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG ATCAAACcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccacc ttccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcct gctgaacaacttctaccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggt ggacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccga gcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgac cctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcga agtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaa ccggggcgagtgt
477	STIM008 - CDRH1	使用IMGT的STIM008的CDRH1的氨基酸序列	GFSLSTSGVG
478	STIM008 -CDRH2	使用IMGT的STIM008的CDRH2的氨基酸序列	IYWDDDK
479	STIM008 - CDRH3	使用IMGT的STIM008的CDRH3的氨基酸序列	THGYGSASYYHYGMDV
480	STIM008 - 重链可变区	STIM008的V_H的氨基酸序列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGK ALEWLAVIYWDDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPV DTATYFCTHGYGSASYYHYGMDVWGQGTTVTVSS
481	STIM008 - 重链可变区	STIM008的V_H的核酸序列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACA CAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGC ACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAG GCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCATTTATTGGGATGATGATAAGCGC TACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTG GACACAGCCACATATTTCTGTACACACGGATATGGTTCGGCGAGT TATTACCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCA
482	STIM008 - 完整重链序列	STIM008重链的氨基酸序列	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGK ALEWLAVIYWDDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPV DTATYFCTHGYGSASYYHYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK

[0770]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
483	STIM008 - 完整重链序列	STIM008重链的核酸序列	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACCCACA CAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTTCTCACTCAGC ACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAG GCCCTGGAGTGGCTTGCAGTCATTTATTGGGATGATGATAAGCGC TACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGACACC TCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTG GACACAGCCACATATTTCTGTACACACGGATATGGTTCGGCGAGT TATTACCACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTC ACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTG GCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGC TGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGG AACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCCCTGCTGTG CTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTCGTGACCGTG CCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAG TCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAA CTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTAC GTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAG GAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG CTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAG GCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCT AGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTC GTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCC AACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTG GACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGAC AAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG AGCCCCGGCAAGTGATGA
484	STIM008 - CDRL1	使用IMGT的STIM008的CDRL1的氨基酸序列	QSVTNY
485	STIM008 - CDRL2	使用IMGT的STIM008的CDRL2的氨基酸序列	DAS
486	STIM008 - CDRL3	使用IMGT的STIM008的CDRL3的氨基酸序列	QQRSNWPLT
487	STIM008 - 轻链可变区	STIM008的V_L的氨基酸序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ RSNWPLTFGGGTKVEIK
488	STIM008 - 轻链可变区	STIM008的V_L的核酸序列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACC AACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAG CGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG ATCAAA
489	STIM008 - 完整轻链序列	STIM008轻链的氨基酸序列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVTNYLAWHQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ RSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0771]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
490	STIM008 - 完整轻链序列	STIM008轻链的核酸序列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCA GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTACC AACTACTTAGCCTGGCACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGG CTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAG CGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAG ATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccacct tccgacgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctg ctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtg gacaacgccctgcagtccggcaactcccaggaatccgtgaccgag caggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgacc ctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaa gtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaac cggggcgagtgt
491	STIM009 - CDRH1	使用IMGT的STIM009的CDRH1的氨基酸序列	GFTFSDYY
492	STIM009 -CDRH2	使用IMGT的STIM009的CDRH2的氨基酸序列	ISSSGSTI
493	STIM009 - CDRH3	使用IMGT的STIM009的CDRH3的氨基酸序列	ARDFYDILTDSPYFYYGVDV
494	STIM009 - 重链可变区	STIM009的V_H的氨基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGL EWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQINSLRAED TAVYYCARDFYDILTDSPYFYYGVDVWGQGTTVTVSS
495	STIM009 - 重链可变区	STIM009的V_H的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGA GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGT GACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATACTAC GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATTAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTTTACGATATTTTGACT GATAGTCCGTACTTCTACTACGGTGTGGACGTCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCACCGTCTCCTCA
496	STIM009 - 完整重链序列	STIM009重链的氨基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGL EWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQINSLRAED TAVYYCARDFYDILTDSPYFYYGVDVWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK

[0772]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
497	STIM009 - 完整重链序列	STIM009重链的核酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGA GGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGT GACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTGGTAGTACCATATACTAC GCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCC AAGAACTCACTGTATCTGCAAATTAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATTTTTACGATATTTTGACT GATAGTCCGTACTTCTACTACGGTGTGGACGTCTGGGGCCAAGGG ACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCACCAAGGGCCCCTCTGTG TTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCCACCTCTGGCGGAACAGCC GCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACC GTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTC CCTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTC GTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGC AACGTGAACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTG GAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCT GCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCA AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACC TGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTC AATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTG CTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAG TGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACC ATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACACA CTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG ACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCC CCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTG ACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGC TCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCC CTGTCCCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
498	STIM009 - CDRL1	使用IMGT的STIM009的CDRL1的氨基酸序列	QSLLHSNGYNY
499	STIM009 - CDRL2	使用IMGT的STIM009的CDRL2的氨基酸序列	LGS
500	STIM009 - CDRL3	使用IMGT的STIM009的CDRL3的氨基酸序列	MQALQTPRT
501	STIM009 - 轻链可变区	STIM009的V_L的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPRTFGQGTKVEIK
502	STIM009 - 轻链可变区	STIM009的V_L的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCT GGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTG CATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCC TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGAT TTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCGGACGTTCGGCCAA GGGACCAAGGTGGAAATCAAA
503	STIM009 - 完整轻链序列	STIM009轻链的氨基酸序列	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKP GQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0773]

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
504	STIM009 - 完整轻链序列	STIM009轻链的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCT GGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTG CATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCC TCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGAT TTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCTCGGACGTTCGGCCAA GGGACCAAGGTGGAAATCAAAcgtacggtggccgctccctccgtg ttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccggcaccgct tctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaag gtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggcaactcccag gaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctg tcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaag gtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtg accaagtctttcaaccggggcgagtgt
505	人PD-L1 Flag His（KYPROT286）	KYPROT286的氨基酸序列，其中**FLAG标签**为粗体且加下划线，并且**组氨酸标签**为粗体	FTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKN IIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQD AGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHEL TCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLR INTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPPNERTIEGR **DYKDDDDKHHHHHH**
506	成熟人ICOS	人ICOS的成熟氨基酸序列	EINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQFKMQLLKGGQILCDL TKTKGSGNTVSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLDHSHANYYFCN LSIFDPPPFKVTLTGGYLHIYESQLCCQLKFWLPIGCAAFVVVCI LGCILICWLTKKKYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTL
507	人ICOS胞外结构域	人ICOS胞外结构域的氨基酸序列	EINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQFKMQLLKGGQILCDL TKTKGSGNTVSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLDHSHANYYFCN LSIFDPPPFKVTLTGGYLHIYESQLCCQLKF
508	具有信号肽的人ICOS	人ICOS的氨基酸序列（信号肽加下划线）	MKSGLWYFFLFCLRIKVLTGEINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYP DIVQQFKMQLLKGGQILCDLTKTKGSGNTVSIKSLKFCHSQLSNN SVSFFLYNLDHSHANYYFCNLSIFDPPPFKVTLTGGYLHIYESQL CCQLKFWLPIGCAAFVVVCILGCILICWLTKKKYSSSVHDPNGEY MFMRAVNTAKKSRLTDVTL
509	人ICOS的同种型（Q9Y6W8-2）	人ICOS同种型的氨基酸序列	此亚型的序列与标准序列的不同之处在于其胞质结构域，如下：168-199：KYSSSVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLTDVTLM
510	成熟小鼠ICOS	小鼠ICOS的成熟氨基酸序列	EINGSADHRMFSFHNGGVQISCKYPETVQQLKMRLFREREVLCEL TKTKGSGNAVSIKNPMLCLYHLSNNSVSFFLNNPDSSQGSYYFCS LSIFDPPPFQERNLSGGYLHIYESQLCCQLKIVVQVTE
511	小鼠ICOS胞外结构域	小鼠ICOS的胞外结构域的氨基酸序列	EINGSADHRMFSFHNGGVQISCKYPETVQQLKMRLFREREVLCEL TKTKGSGNAVSIKNPMLCLYHLSNNSVSFFLNNPDSSQGSYYFCS LSIFDPPPFQERNLSGGYLHIYESQLCCQLK
512	具有信号肽的小鼠ICOS	小鼠ICOS的氨基酸序列（信号肽加下划线）	MGWSCIILFLVATATGVHSEINGSADHRMFSFHNGGVQISCKYPE TVQQLKMRLFREREVLCELTKTKGSGNAVSIKNPMLCLYHLSNNS VSFFLNNPDSSQGSYYFCSLSIFDPPPFQERNLSGGYLHIYESQL CCQLKIVVQVTE
513	具有信号肽的食蟹猴ICOS	食蟹猴ICOS的氨基酸序列（信号肽加下划线）	MKSGLWYFFL FCLHMKVLTG EINGSANYEM FIFHNGGVQI LCKYPDIVQQ FKMQLLKGGQILCDLTKTKGSGNKVSIKSLKFCHSQLSNNSVSFF LYNLD RSHANYYFCNLSIFDPPPFKVTLTGGYLHIYESQLCCQLKFWLPI GCATF VVVCIFGCILICWLTKKKYSSTVHDPNGEYMFMRAVNTAKKSRLT GTTP
514	食蟹猴ICOS胞外结构域	食蟹猴ICOS胞外结构域的氨基酸序列	EINGSANYEMFIFHNGGVQILCKYPDIVQQFKMQLLKGGQILCDL TKTKG SGNKVSIKSLKFCHSQLSNNSVSFFLYNLDRSHANYYFCNLSIFD PPPFK VTLTGGYLHIYESQLCCQLK
515	人ICOS配体	包含胞外结构域的人ICOS配体的氨基酸序列	DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVV TYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRLFNVTPQDE QKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDE LTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQALQNDTVFLNMRGLYD VVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLLQQNLTVGSQTGNDIGERDKIT ENPVSTGEKNAATWS

SEQ ID NO:	名称	描述	序列
516	人ICOS配体	包括信号肽的人ICOS配体的氨基酸序列	MRLGSPGLLFLLFSSLRADTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRF DLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAG MLRGDFSLRLFNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVTLHVA ANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLL DQALQNDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLLQQN LTVGSQTGNDIGERDKITENPVSTGEKNAATWSILAVLCLLVVVA VAIGWVCRDRCLQHSYAGAWAVSPETELTGHV

SEQ ID NO: 610 ICOSL-Fc

DTQEKEVRAMVGSDVELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQTSESKTVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRL
FNVTPQDEQKFHCLVLSQSLGFQEVLSVEVTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDELTFTCTSINGYPRPNVYWINKTDNSLLDQ
ALQNDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIENVLLQQNLTVGSQTGNDIGERDKITENPVSTGEKNAATWS**DIEGRM**
DPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

接头加下划线并且为粗体。接头前面的序列是人ICOSL（B7-H2）。接头后面的序列是人IgG1 Fc。

[0774]

517	hIL-2的C末端氨基酸序列	具有R38W突变的hIL-2的氨基酸21至133（**粗体**且加下划线）	LQMILNGINNYKNPKLT**A**MLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
518	hIL-2的C末端氨基酸序列	具有R38Q突变的hIL-2的氨基酸21至133（**粗体**且加下划线）	LQMILNGINNYKNPKLT**Q**MLTFKFYMPKKATELKHLQC LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLEL KGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
519	STIM002 - 校正的轻链可变区	STIM002的校正V_L的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAACTATTTG GATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCC CTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT ACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCA GTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
520	STIM002 - 校正的完整轻链序列	校正的STIM002轻链的核酸序列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTA GTCAGAGCCTCCTGCATAGTGATGGATACAACTATTTG GATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTATTTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTCC CTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTT ACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGG GGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCA GTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAcgtacg gtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccga cgagcagctgaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcc tgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcag tggaaggtggacaacgccctgcagtccggcaactccca ggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacct actccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgac tacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccca ccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaacc ggggcgagtgt
521	STIM003 - 校正的重链可变区	STIM003的校正V_H的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACG GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTG GAGTCACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGC CAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTAT TAATTGGAATGGTGGCGACACAGATTATTCAGACTCTG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAG AACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGAGCCGA GGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTTCTATG GTTCGGGGAGTTATTATCACGTTCCTTTTGACTACTGG GGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCA

[0775]

522	STIM003 - 校正的完整重链序列		校正的STIM003重链的核酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACG GCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTG GAGTCACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGC CAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTAT TAATTGGAATGGTGGCGACACAGATTATTCAGACTCTG TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAG AACTCCCTGTATCTACAAATGAATAGTCTGAGAGCCGA GGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGGGATTTCTATG GTTCGGGGAGTTATTATCACGTTCCTTTTGACTACTGG GGCCAGGGAATCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCAGCAC CAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCA AGTCCACCTCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGCCTC GTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTG GAACTCTGGCGCTCTGACCAGCGGAGTGCACACCTTCC CTGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCC TCCGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCCAACA CCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCCTGCGAC AAGACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCTGAACT GCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGC CCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGTG ACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGA AGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGC ACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAAC TCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA CCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGG TGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGAAAAGACC ATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGT GTACACACTGCCCCCTAGCAGGGACGAGCTGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTAC CCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCA GCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGG ACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACA GTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTC CTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACA CCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
523	人IgG1恒定区	IGHG1*03	人重链恒定区（IGHG1*03）核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcacc ctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg gctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgca caccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctact ccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttg ggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcc cagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaat cttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccc cccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaa gaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgt ggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagc agtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaa gtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcg agaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagat gaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagc aatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcc cgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagca agctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaa ccactacacgcagaagagcctctccctgtccccgggta aa

[0776]

524			人重链恒定区（IGHG1*03）蛋白序列	A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
525	人IgG1恒定区	IGHG1*04	人重链恒定区（IGHG1*04）核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcggtcttccccctggcacc ctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg gctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgca caccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctact ccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttg ggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcc cagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaat cttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccc cccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaa gaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgt ggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagc agtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaa gtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcg agaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagct gaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagc aatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcc cgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagca agctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac atcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaa ccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta aa
526			人重链恒定区（IGHG1*04）蛋白序列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN IFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0777]

527	人IgG2恒定区	IGHG2*01和IGHG2*03和IGHG2*05	人重链恒定区（IGHG2*01）核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcgcc ctgctccaggagcacctccgagagcacagccgccctgg gctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggcgtgca caccttcccagctgtcctacagtcctcaggactctact ccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcaacttc ggcacccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcc cagcaacaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaat gttgtgtcgagtgcccaccgtgcccagcaccacctgtg gcaggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaa ggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacgt gcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccccgaggtc cagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataa tgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagca cgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccag gactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctc caacaaaggcctcccagccccatcgagaaaaccatct ccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaacca ggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctacccca gcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg gagaacaactacaagaccacacctcccatgctggactc cgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtgg acaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgc tccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgca gaagagcctctccctgtctccgggtaaa
528			人重链恒定区（IGHG2*01）蛋白序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNF GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
529	人IgG2恒定区	IGHG2*02	人重链恒定区（IGHG2*02）核苷酸序列	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCC CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACT CCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGACCTCCAGCAACTTC GGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAAT GTTGTGTCGAGTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTG GCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAA GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCATGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCGTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCA GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACA GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
530			人重链恒定区（IGHG2*02）蛋白序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNF GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV QFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0778]

531	人IgG2恒定区	IGHG2*04	人重链恒定区（IGHG2*04）核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcgcc ctgctccaggagcacctccgagagcacagcggccctgg gctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgctctgaccagcggcgtgca caccttcccagctgtcctacagtcctcaggactctact ccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttg ggcacccagacctacacctgcaacgtagatcacaagcc cagcaacaccaaggtggacaagacagttgagcgcaaat gttgtgtcgagtgcccaccgtgcccagcaccacctgtg gcaggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaa ggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacgt gcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccccgaggtc cagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataa tgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagca cgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccag gactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctc caacaaaggcctcccagccccatcgagaaaaccatct ccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaacca ggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctacccca gcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg gagaacaactacaagaccacacctcccatgctggactc cgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtgg acaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgc tccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgca gaagagcctctccctgtctccgggtaaa
532			人重链恒定区（IGHG2*04）蛋白序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
533	人IgG2恒定区	IGHG2*06	人重链恒定区（IGHG2*06）核苷酸序列	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCC CTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTCGTGGAACTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCA CACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACT CCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTC GGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAAT GTTGTGTCGAGTGCCCACCGTGCCCAGCACCACCTGTG GCAGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAA GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGT GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCA CGTTCCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCGTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGGCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCT CCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCA GCGACATCTCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCG GAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACA GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
534			人重链恒定区（IGHG2*06）蛋白序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNF GTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPV AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQP ENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0779]

535	人Cλ恒定区	IGLC 7*03	Cλ轻链恒定区（IGLC7*03）核苷酸序列	GGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCC ACCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACAC TGGTGTGTCTCGTAAGTGACTTCAACCCGGGAGCCGTG ACAGTGGCCTGGAAGGCAGATGGCAGCCCCGTCAAGGT GGGAGTGGAGACCACCAAACCCTCCAAACAAAGCAACA ACAAGTATGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCC GAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCGGGT CACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCC CTGCAGAATGCTCT
536			Cλ轻链恒定区（IGLC7*03）氨基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFNPGAV TVAWKADGSPVKVGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS
537	人WT IgG1恒定区	IGHG 1*01 和 IGHG 1*05 （IgG 1）	WT人IgG1核苷酸序列#2	gcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcacc ctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg gctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacg gtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgca caccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctact ccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttg ggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcc cagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaat cttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagca cctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttccc cccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccc ctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaa gaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgt ggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagc agtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcacc gtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaa gtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcg agaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaa ccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagct gaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagc aatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcc cgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagca agctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaa ccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta aa
538	人Cλ恒定区	IGLC 2*01	Cλ轻链恒定区氨基酸序列#2 - 由核苷酸序列形式A和B编码	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0780] 表S3.SEQ ID NO:539-562

		序列
hIgG1 FIT-Ig双特异性1a		
抗体A	抗ICOS STIM003	
抗体B	抗PD-L1 84G09	
FIT-Ig构建体#1	SEQ ID NO: 539	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQKPGKSPQLLIYGASS LQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISSMQTEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECEVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFI RSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHN TFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0781]

[0782]

FIT-Ig构建体#2	SEQ ID NO: 540	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWVRQAPKKGLEWVASISY EGSSTYYGDSVMGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRSEDTATYYCARQREANWED WGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKV
FIT-Ig构建体#3	SEQ ID NO: 541	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLL IYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGD GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

[0783]

hIgG1 FIT-Ig双特异性1b		
抗体A	抗PD-L1 84G09	
抗体B	抗ICOS STIM003	
FIT-Ig构建体#1	SEQ ID NO: 542	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLL IYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGD GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGECEVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWVRQAPKKGL EWVASISYEGSSTYYGDSVMGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRSEDTATYYCAR QREANWEDWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
FIT-Ig构建体#2	SEQ ID NO: 543	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRS GSGIVFYADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTF DSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKV
FIT-Ig构建体#3	SEQ ID NO: 544	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQKPGKSPQLLIYGASS LQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISSMQTEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC

[0784]

hIgG1 FIT-Ig双特异性2a		
抗体A	抗ICOS STIM001	
抗体B	抗PD-L1 1D05	
FIT-Ig构建体#1	SEQ ID NO: 545	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQKPGKSPQLLIYGASS LQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISSMQTEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEI KRTDAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGV LNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRN ECEVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFI RSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHN TFDSWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVT LTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASST KVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTC VVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWM SGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTC MVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
FIT-Ig构建体#2	SEQ ID NO: 546	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWVRQAPKKGLEWVASISY EGSSTYYGDSVMGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRSEDTATYYCARQREANWED WGQGVMVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWN SGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDK KI
FIT-Ig构建体#3	SEQ ID NO: 547	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLL IYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGD GTKLEIKRTDAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGS ERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIV KSFNRNEC

[0785]

hIgG1 FIT-Ig双特异性2b		
抗体A	抗PD-L1 1D05	
抗体B	抗ICOS STIM001	
FIT-Ig构建体#1	SEQ ID NO: 548	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLL IYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGD GTKLEIKRTDAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGS ERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIV KSFNRNECEVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWVRQAPKKGL EWVASISYEGSSTYYGDSVMGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRSEDTATYYCAR QREANWEDWGQGVMVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFP EPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHP ASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSP IVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQV TLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKN WVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
FIT-Ig构建体#2	SEQ ID NO: 549	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRS GSGIVFYADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTF DSWGQGTLVTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKV DKKI
FIT-Ig构建体#3	SEQ ID NO: 550	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQKPGKSPQLLIYGASS LQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISSMQTEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEI KRTDAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGV LNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRN EC

[0786]

hIgG1 FIT-Ig双特异性3a		
抗体A	抗ICOS STIM003	
抗体B	抗PD-L1 1D05	
FIT-Ig构建体#1	SEQ ID NO: 551	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQKPGKSPQLLIYGASS LQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISSMQTEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECEVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFI RSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHN TFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVD VSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKE FKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTD FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYS CSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
FIT-Ig构建体#2	SEQ ID NO: 552	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWVRQAPKKGLEWVASISY EGSSTYYGDSVMGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRSEDTATYYCARQREANWED WGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKV
FIT-Ig构建体#3	SEQ ID NO: 553	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLL IYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGD GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

[0787]

hIgG1 FIT-Ig双特异性3b		
抗体A	抗PD-L1 1D05	
抗体B	抗ICOS STIM003	

[0788]

FIT-Ig构建体#1	SEQ ID NO: 554	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLL IYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGD GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGECEVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWVRQAPKKGL EWVASISYEGSSTYYGDSVMGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRSEDTATYYCAR QREANWEDWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTC VVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWM SGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTC MVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
FIT-Ig构建体#2	SEQ ID NO: 555	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRS GSGIVFYADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTF DSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKV
FIT-Ig构建体#3	SEQ ID NO: 556	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQKPGKSPQLLIYGASS LQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISSMQTEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC

[0789]

hIgG1 FIT-Ig双特异性4a		
抗体A	抗ICOS STIM001	
抗体B	抗PD-L1 84G09	
FIT-Ig构建体#1	SEQ ID NO: 557	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQKPGKSPQLLIYGASS LQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISSMQTEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG ECEVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFI RSGSGIVFYADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHN TFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVD VSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKE FKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTD FMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYS CSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
FIT-Ig构建体#2	SEQ ID NO: 558	EVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWVRQAPKKGLEWVASISY EGSSTYYGDSVMGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRSEDTATYYCARQREANWED WGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKV
FIT-Ig构建体#3	SEQ ID NO: 559	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLL IYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGD GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

[0790]

hIgG1 FIT-Ig双特异性4b		
抗体A	抗PD-L1 84G09	
抗体B	抗ICOS STIM001	

[0791]

FIT-Ig构建体#1	SEQ ID NO: 560	DIVMTQSPSSLAVSPGEKVTMTCKSSQSLYYSGVKENLLAWYQQKPGQSPKLL IYYASIRFTGVPDRFTGSGSGTDYTLTITSVQAEDMGQYFCQQGINNPLTFGD GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGECEVQLVESGGGLVQPGRSLKLSCAASGFTFSDFYMAWVRQAPKKGL EWVASISYEGSSTYYGDSVMGRFTISRDNAKSTLYLQMNSLRSEDTATYYCAR QREANWEDWGQGVMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTC VVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWM SGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTC MVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVER NSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
FIT-Ig构建体#2	SEQ ID NO: 561	EVQLVESGGGLTQPGKSLKLSCEASGFTFSSFTMHWVRQSPGKGLEWVAFIRS GSGIVFYADAVRGRFTISRDNAKNLLFLQMNDLKSEDTAMYYCARRPLGHNTF DSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKV
FIT-Ig构建体#3	SEQ ID NO: 562	DIQMTQSPASLSASLGETVTIQCRASEDIYSGLAWFQQKPGKSPQLLIYGASS LQDGVPSRFSGSGSGTQYSLKISSMQTEDEGVYFCQQGLKYPPTFGSGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC

[0792] 表S4:从其他克隆获得的抗体重链可变区序列

[0793] CDR根据IMGT定义。

[0794]

克隆编号	VH核苷酸序列	VH氨基酸序列	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CL-61091	CAGGTTCAACTGATGCAGTCTGGAAC TGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAG TGAAGGTCTCCTGCAAGACTTCTGGT TACACCTTTACCACCTATGGTATCAC TTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCTTACAGTGGTGACACAGACTATGC ACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCG TGACAACAGACACATCCACGAACACA GCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTGAA ATCTGACGACACGGCCGTGTATTATT GTGCGAGAAGTAGTGGCTGGCCCCAC CACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCA AGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAG SEQ ID NO: 563	QVQLMQSGTE VKKPGASVKV SCKTSGYTFT TYGITWVRQA PGQGLEWMGW ISAYSGDTDY AQKFQGRVTV TTDTSTNTAY MELRSLKSDD TAVYYCARSS GWPHHYGMDV WGQGTTVTVS S SEQ ID NO: 564	GYTFTT YG SEQ ID NO: 565	ISAYSG DT SEQ ID NO: 566	ARSSGWPHHY GMDV SEQ ID NO: 567
CL-64536	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGG TGAGGTGAAAAAGCCTGGGGCCTCAG TGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGT TACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAG CTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GACTAGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCTTACAATGGTAACACAAACTATGC ACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCTCCA TGACCACAGACACATCCACGAGCACA GCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAG ATCTGACGACACGGCCGTGTATTTCT GTGCGCGATCTACGTCTTACTATGGT TCGGGGACCCTATACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCG TCTCCTCAG SEQ ID NO: 568	QVQLVQSGGE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYGFSWVRQA PGQGLEWMGW ISAYNGNTNY AQKLQGRVSM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYFCARST SYYGSGTLYG MDVWGQGTTV TVSS SEQ ID NO: 569	GYTFTS YG SEQ ID NO: 377	ISAYNG NT SEQ ID NO: 378	ARSTSYYGSG TLYGMDV SEQ ID NO: 570

[0795]

克隆编号	VH核苷酸序列	VH氨基酸序列	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CL-64837	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGG TGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAG TGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGT TACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAG CTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GACTAGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCTTACAATGGTAACACAAACTATGC ACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCTCCA TGACCACAGACACATCCACGAGCACA GCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAG ATCTGACGACACGGCCGTGTATTACT GTGCGCGATCTACGTCTTACTATGGT TCGGGGACCCTCTACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCG TCTCCTCAG SEQ ID NO: 571	QVQLVQSGGE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYGFSWVRQA PGQGLEWMGW ISAYNGNTNY AQKLQGRVSM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARST SYYGSGTLYG MDVWGQGTTV TVSS SEQ ID NO: 572	GYTFTS YG SEQ ID NO: 377	ISAYNG NT SEQ ID NO: 378	ARSTSYYGSG TLYGMDV SEQ ID NO: 570
CL-64841	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGG TGAGGTGAAAAAGCCTGGGGCCTCAG TGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGT TACACCTTTACCAGCTATGGTTTCAG CTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAG GACTAGAGTGGATGGGATGGATCAGC GCTTACAATGGTAACACAAACTATGC ACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTCTCCA TGACCACAGACACATCCACGAGCACA GCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAG ATCTGACGACACGGCCGTGTATTTCT GTGCGCGATCTACGTCTTACTATGGT TCGGGGACCCTATACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCG TCTCCTCAG SEQ ID NO: 573	QVQLVQSGGE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYGFSWVRQA PGQGLEWMGW ISAYNGNTNY AQKLQGRVSM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYFCARST SYYGSGTLYG MDVWGQGTTV TVSS SEQ ID NO: 574	GYTFTS YG SEQ ID NO: 377	ISAYNG NT SEQ ID NO: 378	ARSTSYYGSG TLYGMDV SEQ ID NO: 570
CL-64912	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGAGG TGAGGTGAAAAAGCCTCGGGCCTCAG TGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGT TACACCTTTACCAGCTATGTGTTCAG CTGGGTGCGACATGCCGCTGGACAAG GACTAGAGTGGATGGGATGGATCAGC GGTTACAATGGTAACACAAACTATGC ACAGAAGCTCCAGTGCGGAGTCTCGA TGACCGCAGACACATCCACGAGCACA GCCTACATGGAGCTGAGGAGCTTGAG ATCTGACGACACGGCCGTGTATTTCT GTGCGCGATCTACGTCTTACTATGGT GCGGGGACCCTATACGGTATGGACGT CTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCG TCTCCTCAG SEQ ID NO: 575	QVQLVQSGGE VKKPRASVKV SCKASGYTFT SYVFSWVRHA AGQGLEWMGW ISGYNGNTNY AQKLQCGVSM TADTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYFCARST SYYGAGTLYG MDVWGQGTTV TVSS SEQ ID NO: 576	GYTFTS YV SEQ ID NO: 577	ISGYNG NT SEQ ID NO: 578	ARSTSYYGAG TLYGMDV SEQ ID NO: 579
CL-71642	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA TTCACCTTTGATGATTATGGCATGAG CTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAAT TGGAATGGTGGTAGCACAGGTTATGC AGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCA TCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCC CTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAG AGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACT GTGCGGCCGATTACTATGGTTCGGGG AGTTATTATAACGTCCCCTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCG TCTCCTCAG SEQ ID NO: 580	EVQLVESGGG VVRPGGSLRL SCAASGFTFD DYGMSWVRQA PGKGLEWVSG INWNGGSTGY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAADY YGSGSYYNVP FDYWGQGTLV TVSS SEQ ID NO: 581	GFTFDD YG SEQ ID NO: 582	INWNGG ST SEQ ID NO: 583	AADYYGSGSY YNVPFDY SEQ ID NO: 584

[0796]

克隆编号	VH核苷酸序列	VH氨基酸序列	HCDR1	HCDR2	HCDR3
CL-74570	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGTGTGATACGGCCTGGGGGGTCCC TGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGA TTCACCTTTGATGATTATGGCATGAG CTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAAT TGGATTGGTGATAACACAGATTATGC AGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCA TCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCC CTATATCTGCAAATGAACAGTCTGAG AGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACT GTGCGAGAGATTACTTTGGTTCGGGG AGTTATTATAACGTTCCCTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCG TCTCCTCAG SEQ ID NO: 585	EVQLVESGGG VIRPGGSLRL SCAASGFTFD DYGMSWVRQA PGKGLEWVSG INWIGDNTDY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCARDY FGSGSYYNVP FDYWGQGTLV TVSS SEQ ID NO: 586	GFTFDD YG SEQ ID NO: 582	INWIGD NT SEQ ID NO: 587	ARDYFGSGSY YNVPFDY SEQ ID NO: 588

[0797] 表S5:从其他克隆获得的抗体轻链可变区序列

[0798] CL-71642中的N末端E和5’核苷酸添加以粗体显示。这些在测序中未恢复,但通过与相关克隆进行比较确定其存在于序列中,如图11中所示。CDR根据IMGT定义。

[0799]

克隆编号	VL核苷酸序列	VL氨基酸序列	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CL-61091	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTC TCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAG AGCCTCCTGCATAGTAATGGATTCAAC TATTTCGATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGACAGTCTCCACAGCTCCTGATCTTT TTGGTTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTC CCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGC AGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGATT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACT CCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAG GTGGAGATCAAAC SEQ ID NO: 589	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCR SSQSLLHSNGFN YFDWYLQKPGQS PQLLIFLVSNRA SGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGIYYCMQA LQTPLTFGGGTK VEIK SEQ ID NO: 590	QSLLHS NGFNY SEQ ID NO: 591	LVS SEQ ID NO: 592	MQALQTPL T SEQ ID NO: 593
CL-64536	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTC TCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAG AGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAAC TGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTC CCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGC AGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACT CCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAG CTGGAGATCAAAC SEQ ID NO: 594	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCR SSQSLLHSNGYN CLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSTRA SGFPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQA LQTPCSFGQGTK LEIK SEQ ID NO: 595	QSLLHS NGYNC SEQ ID NO: 596	LGS SEQ ID NO: 371	MQALQTPC S SEQ ID NO: 400
CL-64837	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTC TCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAG AGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAAC TGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTC CCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGC AGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACT CCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAG CTGGAGATCAAAC SEQ ID NO: 597	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCR SSQSLLHSNGYN CLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSTRA SGFPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQA LQTPCSFGQGTK LEIK SEQ ID NO: 598	QSLLHS NGYNC SEQ ID NO: 596	LGS SEQ ID NO: 371	MQALQTPC S SEQ ID NO: 400

[0800]

克隆编号	VL核苷酸序列	VL氨基酸序列	LCDR1	LCDR2	LCDR3
CL-64841	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTC TCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAG AGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAAC TGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTC CCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTCTACACTGAAAATCAGC AGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACT CCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAG CTGGAGATCAAAC SEQ ID NO: 599	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCR SSQSLLHSNGYN CLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSTRA SGFPDRFSGSGS GTDSTLKISRVE AEDVGVYYCMQA LQTPCSFGQGTK LEIK SEQ ID NO: 600	QSLLHS NGYNC SEQ ID NO: 596	LGS SEQ ID NO: 371	MQALQTPC S SEQ ID NO: 400
CL-64912	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTC TCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCG GCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAG AGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAAC TGTTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT TTGGGTTCTACTCGGGCCTCCGGGTTC CCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGC AGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTT TATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACT CCGTGCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAG CTGGAGATCAAAC SEQ ID NO: 601	DIVMTQSPLSLP VTPGEPASISCR SSQSLLHSNGYN CLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSTRA SGFPDRFSGSGS GTDFTLKISRVE AEDVGVYYCMQA LQTPCSFGQGTK LEIK SEQ ID NO: 602	QSLLHS NGYNC SEQ ID NO: 596	LGS SEQ ID NO: 371	MQALQTPC S SEQ ID NO: 400
CL-71642	**GA**AATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCT GAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAG CAGTATGGTAGCTCACCTTTCACTTTC GGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA C SEQ ID NO: 603	**E**IVLTQSPGTLS LSPGERATLSCR ASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDF AVYYCQQYGSSP FTFGPGTKVDIK SEQ ID NO: 604	QSVSSS Y SEQ ID NO: 426	GAS SEQ ID NO: 413	QQYGSSPF T SEQ ID NO: 605
CL-74570	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGCAGACTGGAACCT GAAGATTTTGCAGTATATTACTGTCAC CAGTATGGTAATTCACCATTCACTTTC GGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA C SEQ ID NO: 606	EIVLTQSPGTLS LSPGERATLSCR ASQSVSSSYLAW YQQKPGQAPRLL IYGASSRATGIP DRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDF AVYYCHQYGNSP FTFGPGTKVDIK SEQ ID NO: 607	QSVSSS Y SEQ ID NO: 426	GAS SEQ ID NO: 413	HQYGNSPF T SEQ ID NO: 608

[0801] 条款

[0802] 1.一种治疗患者的癌症的方法,其中所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤,所述方法包括向所述患者施用ICOS调节剂。

[0803] 2.根据条款1所述的方法,所述方法包括向所述患者施用ICOS调节剂和PD-L1抑制剂。

[0804] 3.一种治疗先前已经接受过对癌症的治疗的患者的所述癌症的方法,其中对所述癌症的所述先前治疗是施用PD-L1抑制剂,并且所述患者对所述先前治疗没有反应或对所

述先前治疗停止反应,并且其中所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤,所述方法包括向所述患者施用ICOS调节剂。

[0805] 4.根据条款3所述的方法,所述方法包括向所述患者施用ICOS调节剂和PD-L1抑制剂。

[0806] 5.根据任一项前述条款所述的方法,所述方法包括测定来自所述患者的肿瘤样品中的PD-L1表达水平,以及如果所述肿瘤是PD-L1阴性或PD-L1低表达肿瘤,则向所述患者施用ICOS调节剂。

[0807] 6.根据条款5所述的方法,所述方法包括向所述患者施用ICOS调节剂和PD-L1抑制剂。

[0808] 7.根据条款2、4和6中任一项所述的方法,其中同时、分开或依序施用所述ICOS调节剂和PD-L1抑制剂。

[0809] 8.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述ICOS调节剂是ICOS激动剂。

[0810] 9.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述ICOS激动剂是激动性抗ICOS抗体。

[0811] 10.根据条款9所述的方法,其中所述抗ICOS抗体是特异性结合ICOS和PD-L1或特异性结合ICOS和PD-1的双特异性抗体。

[0812] 11.根据条款9所述的方法,其中所述双特异性抗体是ICOS激动剂和PD-L1拮抗剂或ICOS激动剂和PD-1拮抗剂。

[0813] 12.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述PD-L1抑制剂是抗PD-L1结合分子。

[0814] 13.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体。

[0815] 14.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述PD-L1抑制剂抑制PD-L1与PD-1的结合。

[0816] 15.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述PD-L1抑制剂是拮抗性抗PD-L1抗体或拮抗性抗PD-1抗体。

[0817] 16.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述肿瘤细胞呈PD-L1阴性或展现出低PD-L1表达。

[0818] 17.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述肿瘤包含免疫细胞,并且所述免疫细胞呈PD-L1阴性或展现出低PD-L1表达。

[0819] 18.根据条款17所述的方法,其中所述肿瘤细胞呈PD-L1阴性或展现出低PD-L1表达,并且所述免疫细胞呈PD-L1阴性或展现出低PD-L1表达。

[0820] 19.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述癌症与感染原相关。

[0821] 20.根据条款19所述的方法,其中所述癌症是病毒诱发的癌症。

[0822] 21.根据条款20所述的方法,其中与所述病毒诱发的癌症相关的所述病毒选自HPV(宫颈癌、口咽癌)、HBV、HCV和EBV(伯基特淋巴瘤、胃癌、霍奇金淋巴瘤、其他EBV阳性B细胞淋巴瘤、鼻咽癌和移植后淋巴组织增生性疾病)。

[0823] 22.根据条款21所述的方法,其中所述癌症选自头颈部鳞状细胞癌、宫颈癌、肛门生殖器癌和口咽癌。

[0824] 23.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述肿瘤呈HPV(人乳头瘤病毒)阳性。

[0825] 24.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述患者已经接受感染测试,任选地其

中所述感染选自HPV、HBV、HCV或EBV感染。

[0826] 25.根据条款24所述的方法,其中所述患者已经接受HPV感染测试。

[0827] 26.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述患者患有HPV感染或曾患有HPV感染。

[0828] 27.根据任一项前述条款所述的方法,所述方法包括确定所述患者的HPV状态和/或确定所述肿瘤的HPV状态的步骤。

[0829] 28.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述肿瘤细胞呈PD-L1阴性或展现出低PD-L1表达并且所述肿瘤呈HPV(人乳头瘤病毒)阳性。

[0830] 29.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述患者先前已经被施用激酶抑制剂。

[0831] 30.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述患者先前已经接受过对所述癌症的手术治疗(例如,完全或部分肿瘤切除)和/或放疗和/或化疗。

[0832] 31.根据条款30所述的方法,其中所述化疗包括多西他赛、氟尿嘧啶、顺铂、紫杉醇和/或纳米颗粒白蛋白结合型紫杉醇。

[0833] 32.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述癌症对或已经被表征为对PD-L1抑制剂治疗是难治的(例如,对抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体单一疗法是难治的)。

[0834] 33.根据条款32所述的方法,其中所述癌症对或已经被表征为对PD-L1抑制剂单一疗法治疗是难治的。

[0835] 34.根据条款32所述的方法,其中所述癌症对或已经被表征为对用PD-L1抑制剂作为唯一免疫治疗剂的治疗是难治的。

[0836] 35.根据条款32至34中任一项所述的方法,其中所述癌症对或已经被表征为对用纳武单抗的治疗是难治的。

[0837] 36.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述患者先前已经接受过对所述癌症的治疗。

[0838] 37.根据条款36所述的方法,其中对所述癌症的所述先前治疗是施用PD-L1抑制剂(例如,抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体)。

[0839] 38.根据条款36所述的方法,其中对所述癌症的所述先前治疗是PD-L1抑制剂单一疗法。

[0840] 39.根据条款36所述的方法,其中对所述癌症的所述先前治疗是施用PD-L1抑制剂作为唯一免疫治疗剂。

[0841] 40.根据任一项前述条款所述的方法,其中通过免疫组织化学(IHC)确定PD-L1表达状态。

[0842] 41.根据条款40所述的方法,其中对肿瘤样品进行IHC。

[0843] 42.根据条款41所述的方法,其中所述肿瘤样品是肿瘤组织样品或肿瘤细胞样品。

[0844] 43.根据任一项前述条款所述的方法,其中当25%或更少的所述肿瘤细胞表达PD-L1时,所述肿瘤是低PD-L1表达肿瘤。

[0845] 44.根据任一项前述条款所述的方法,其中当小于20%、小于15%、小于10%、小于5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%或小于约1%的肿瘤细胞表达PD-L1时,所述肿瘤是低PD-L1表达肿瘤。

[0846] 45.根据任一项前述条款所述的方法,其中0%的肿瘤细胞表达PD-L1。

[0847] 46.根据任一项前述条款所述的方法,其中当25%或更少的所述肿瘤细胞和肿瘤相关免疫细胞表达PD-L1时,所述肿瘤是低PD-L1表达肿瘤。

[0848] 47.根据任一项前述条款所述的方法,其中当小于20%、小于15%、小于10%、小于5%、小于约5%、小于约4%、小于约3%、小于约2%或小于约1%的肿瘤细胞和肿瘤相关免疫细胞表达PD-L1时,所述肿瘤是低PD-L1表达肿瘤。

[0849] 48.根据任一项前述条款所述的方法,其中0%的肿瘤细胞和肿瘤相关免疫细胞表达PD-L1。

[0850] 49.根据条款43至48中任一项所述的方法,其中根据以下公式测定PD-L1表达的百分比:(所述肿瘤组织样品或肿瘤细胞样品中PD-L1阳性肿瘤细胞的数量/所述肿瘤组织样品或肿瘤细胞样品中肿瘤细胞的总数)x 100。

[0851] 50.根据条款43至48中任一项所述的方法,其中根据以下公式测定PD-L1表达的百分比:(所述肿瘤组织样品或肿瘤细胞样品中PD-L1阳性肿瘤细胞的数量和PD-L1阳性肿瘤相关免疫细胞的数量/所述肿瘤组织样品或肿瘤细胞样品中肿瘤细胞和肿瘤相关免疫细胞的总数)x 100。

[0852] 51.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述肿瘤是CD8+肿瘤。

[0853] 52.根据条款51所述的方法,其中通过免疫组织化学(IHC)确定CD8表达状态。

[0854] 53.根据条款51或条款52所述的方法,其中所述肿瘤中至少50%的T细胞呈CD8+。

[0855] 54.根据条款51或条款52或条款53所述的方法,其中所述肿瘤组织样品或肿瘤细胞样品包含至少190个CD8+T细胞/mm^2。

[0856] 55.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述肿瘤是ICOS+肿瘤。

[0857] 56.根据条款55所述的方法,其中通过免疫组织化学(IHC)确定ICOS表达状态。

[0858] 57.根据条款55或条款56所述的方法,其中所述肿瘤中至少50%的所述免疫细胞呈ICOS+。

[0859] 58.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述患者在用另一种治疗剂治疗后具有增加水平的$ICOS^+$免疫细胞(如$ICOS^+$调节性T细胞)。

[0860] 59.根据条款58所述的方法,其中所述方法包括向所述患者施用治疗剂,确定所述患者在用所述药剂治疗后具有增加水平的$ICOS^+$免疫细胞(如$ICOS^+$调节性T细胞),以及向所述患者施用ICOS调节剂(例如,抗ICOS抗体,如激动性抗ICOS抗体)以降低$ICOS^+$调节性T细胞的水平。

[0861] 60.根据条款58或条款59所述的方法,其中所述治疗剂是IL-2或免疫调节抗体(例如,抗PDL-1、抗PD-1或抗CTLA-4)。

[0862] 61.根据任一项前述条款所述的方法,所述方法包括施用单剂量的所述ICOS调节剂。

[0863] 62.根据任一项前述条款所述的方法,所述方法包括施用单剂量的所述ICOS调节剂,随后施用多剂量的所述PD-L1抑制剂。

[0864] 63.根据任一项前述条款所述的方法,其中在分开的组合物中提供所述ICOS调节剂和所述PD-L1抑制剂以用于施用。

[0865] 64.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述ICOS调节剂耗尽ICOS+免疫细胞,例如ICOS+Treg细胞。

[0866] 65.根据任一项前述条款所述的方法,其中治疗使得减小所述肿瘤的大小。

[0867] 66.根据任一项前述条款所述的方法,其中治疗抑制肿瘤生长。

[0868] 67.根据任一项前述条款所述的方法,其中治疗使得疾病稳定。

[0869] 68.根据任一项前述条款所述的方法,其中治疗延长所述患者的存活期和/或延迟疾病进展。

[0870] 69.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述治疗耗尽肿瘤微环境中的ICOS+免疫细胞(如$ICOS^+$调节性T细胞)。

[0871] 70.根据任一项前述条款所述的方法,其中治疗增加肿瘤微环境中的CD8+与ICOS+免疫细胞比率(例如,CD8+与ICOS+调节性T细胞比率)。

[0872] 71.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述ICOS调节剂是抗ICOS抗体。

[0873] 72.根据条款71所述的方法,其中所述抗ICOS抗体是以下抗体中的任一种,能够包含以下抗体中任一种的VH和VL结构域,或者能够包含以下抗体中任一种的HCDR和/或LCDR:

[0874] a.KY1044;

[0875] b.PCT/GB2017/052352、WO 2018/029474或US 9957323中描述的抗ICOS抗体,将其内容通过引用并入本文(例如,STIM001、STIM002、STIM002B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009);

[0876] c.PCT/GB2018/053701、WO 2019/122884中描述的抗ICOS抗体,将其内容通过引用并入本文(例如,STIM017、STIM020、STIM021、STIM022、STIM023、STIM039、STIM040、STIM041、STIM042、STIM043、STIM044、STIM050、STIM051、STIM052、STIM053、STIM054、STIM055、STIM056、STIM057、STIM058、STIM059、STIM060、STIM061、STIM062、STIM063、STIM064、STIM065或STIM066);

[0877] d.PCT/GB2018/053698、WO 2019/122882中描述的抗ICOS/PD-L1 mAb2双特异性抗体;

[0878] e.伏派利单抗(vopratelimab);

[0879] f.WO 2016/154177或US2016/0304610中描述的抗ICOS抗体(例如,37A10S713、7F12、37A10、35A9、36E10、16G10、37A10S714、37A10S715、37A10S716、37A10S717、37A10S718、16G10S71、16G10S72、16G10S73、16G10S83、35A9S79、35A9S710或35A9S89);

[0880] g.WO 2016/120789或US2016/0215059中描述的抗ICOS抗体(例如,422.2H2L5);

[0881] h.如WO 2018/187613或US2018/0289790中描述的抗体C398.4或其人源化抗体,例如ICOS.33IgG1f S267E、ICOS.4、ICOS34 G1f、ICOS35 G1f、17C4、9D5、3E8、1D7a、1D7b或2644(关于序列,参见WO 2018187613,表35),例如NCT03251924中的抗体BMS-986226;

[0882] i.WO 2010/056804中描述的抗体JMAb 136、"136"或任何其他抗体;

[0883] j.WO 2012/131004、WO 2014/033327或US2015/0239978中描述的抗体314-8-由杂交瘤CNCM I-4180产生的抗体或任何其他抗ICOS抗体;

[0884] k.WO 2012/131004、US 9,376,493或US2016/0264666中描述的抗体Icos145-1-由杂交瘤CNCM I-4179产生的抗体或任何其他抗体;

[0885] l.WO 99/15553、US 7,259,247、US 7,132,099、US 7,125,551、US 7,306,800、US 7,722,872、WO 05/103086、US 8,318.905或US 8,916,155中描述的抗体MIC-944(来自杂交瘤DSMZ 2645)、9F3(来自杂交瘤DSMZ 2646)或任何其他抗ICOS抗体;

[0886] m.WO 98/3821、US 7,932,358B2、US2002/156242、US 7,030,225、US 7,045,615、US 7,279,560、US 7,226,909、US 7,196,175、US 7,932,358、US 8,389,690、WO 02/070010、US 7,438,905、US 7,438,905、WO 01/87981、US 6,803,039、US 7,166,283、US 7,988,965、WO 01/15732、US 7,465,445或US 7,998,478中描述的抗ICOS抗体(例如,JMAb-124、JMAb-126、JMAb-127、JMAb-128、JMAb-135、JMAb-136、JMAb-137、JMAb-138、JMAb-139、JMAb-140或JMAb-141,例如JMAb136);

[0887] n.WO 2014/08911中描述的抗ICOS抗体;

[0888] o.WO 2012/174338中描述的抗ICOS抗体;

[0889] p.US2016/0145344中描述的抗ICOS抗体;

[0890] q.WO 2011/020024、US2016/002336、US2016/024211或US 8,840,889中描述的抗ICOS抗体;

[0891] r.US 8,497,244中描述的抗ICOS抗体;或

[0892] s.抗体克隆ISA-3(eBioscience)、克隆SP98(Novus Biologicals)、克隆1G1、克隆3G4(Abnova Corporation)、克隆669222(R&D Systems)、克隆TQ09(Creative Diagnostics)、克隆2C7(Deng等人Hybridoma Hybridomics 2004)、克隆ISA-3(eBioscience)或克隆17G9(McAdam等人J Immunol 2000)。

[0893] 73.根据条款71所述的方法,其中所述抗ICOS抗体是结合人和/或小鼠ICOS的胞外结构域的抗体,其中所述抗体包含含有与STIM003 VH结构域SEQ ID NO:408具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的VH结构域和含有与STIM003 VL结构域SEQ ID NO:415具有至少95%序列同一性的VL结构域。

[0894] 74.根据条款73所述的方法,其中所述VH结构域包含一组重链互补决定区(HCDR)HCDR1、HCDR2和HCDR3,其中

[0895] a.HCDR1是具有氨基酸序列SEQ ID NO:405的STIM003 HCDR1,

[0896] b.HCDR2是具有氨基酸序列SEQ ID NO:406的STIM003 HCDR2,

[0897] c.HCDR3是具有氨基酸序列SEQ ID NO:407的STIM003 HCDR3。

[0898] 75.根据条款73或条款74所述的方法,其中所述VL结构域包含一组轻链互补决定区(LCDR)LCDR1、LCDR2和LCDR3,其中:

[0899] a.LCDR1是具有氨基酸序列SEQ ID NO:412的STIM003 LCDR1,

[0900] b.LCDR2是具有氨基酸序列SEQ ID NO:413的STIM003 LCDR2,

[0901] c.LCDR3是具有氨基酸序列SEQ ID NO:414的STIM003 LCDR3。

[0902] 76.根据条款73所述的方法,其中所述VH结构域氨基酸序列是SEQ ID NO:408和/或其中所述VL结构域氨基酸序列是SEQ ID NO:415。

[0903] 77.根据条款71所述的方法,其中所述抗ICOS抗体是结合人和/或小鼠ICOS的胞外结构域的抗体,所述抗体包含

[0904] 含有互补决定区(CDR)HCDR1、HCDR2和HCDR3的抗体VH结构域,以及

[0905] 含有互补决定区LCDR1、LCDR2和LCDR3的抗体VL结构域,其中

[0906] HCDR1是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的HCDR1,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该HCDR1,

[0907] HCDR2是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、

STIM007、STIM008或STIM009的HCDR2,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该HCDR2,和/或

[0908] HCDR3是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的HCDR3,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该HCDR3。

[0909] 78.根据条款77所述的方法,其中所述抗体重链CDR是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的重链CDR,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的所述STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009重链CDR。

[0910] 79.根据条款78所述的方法,其中所述抗体VH结构域具有STIM003的重链CDR。

[0911] 80.根据条款71所述的方法,其中所述抗ICOS抗体是结合人和/或小鼠ICOS的胞外结构域的抗体,所述抗体包含

[0912] 含有互补决定区HCDR1、HCDR2和HCDR3的抗体VH结构域,以及

[0913] 含有互补决定区LCDR1、LCDR2和LCDR3的抗体VL结构域,

[0914] 其中LCDR1是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的LCDR1,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该LCDR1,

[0915] LCDR2是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的LCDR2,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该LCDR2,和/或

[0916] LCDR3是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的LCDR3,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的该LCDR3。

[0917] 81.根据条款77至80中任一项所述的方法,其中所述抗体轻链CDR是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的轻链CDR,或者包括具有1、2、3、4或5个氨基酸改变的所述STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009轻链CDR。

[0918] 82.根据条款81所述的方法,其中所述抗体VL结构域具有STIM003的轻链CDR。

[0919] 83.根据条款77至82中任一项所述的方法,其中所述抗体包含人种系基因区段序列的VH和/或VL结构域框架区。

[0920] 84.根据条款77至83中任一项所述的方法,其中所述抗体包含VH结构域,所述VH结构域

[0921] (i)源自人重链V基因区段、人重链D基因区段和人重链J基因区段的重组,其中

[0922] 所述V区段是IGHV1-18(例如,V1-18*01)、IGVH3-20(例如,V3-20*d01)、IGVH3-11(例如,V3-11*01)或IGVH2-5(例如,V2-5*10);

[0923] 所述D基因区段是IGHD6-19(例如,IGHD6-19*01)、IGHD3-10(例如,IGHD3-10*01)或IGHD3-9(例如,IGHD3-9*01);和/或

[0924] 所述J基因区段是IGHJ6(例如,IGHJ6*02)、IGHJ4(例如,IGHJ4*02)或IGHJ3(例如,IGHJ3*02),或者

[0925] (ii)包含框架区FR1、FR2、FR3和FR4,其中

[0926] FR1与人种系V基因区段IGHV1-18(例如,V1-18*01)、IGVH3-20(例如,V3-20*d01)、IGVH3-11(例如,V3-11*01)或IGVH2-5(例如,V2-5*10)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基

酸改变，

[0927] FR2与人种系V基因区段IGHV1-18(例如,V1-18*01)、IGVH3-20(例如,V3-20*d01)、IGVH3-11(例如,V3-11*01)或IGVH2-5(例如,V2-5*10)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变，

[0928] FR3与人种系V基因区段IGHV1-18(例如,V1-18*01)、IGVH3-20(例如,V3-20*d01)、IGVH3-11(例如,V3-11*01)或IGVH2-5(例如,V2-5*10)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变,和/或

[0929] FR4与人种系J基因区段IGJH6(例如,JH6*02)、IGJH4(例如,JH4*02)或IGJH3(例如,JH3*02)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变。

[0930] 85.根据条款77至84中任一项所述的方法,其中所述抗体包含抗体VL结构域,所述抗体VL结构域

[0931] (i)源自人轻链V基因区段和人轻链J基因区段的重组,其中

[0932] 所述V区段是IGKV2-28(例如,IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例如,IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例如,IGKV1D-39*01)或IGKV3-11(例如,IGKV3-11*01),和/或

[0933] 所述J基因区段是IGKJ4(例如,IGKJ4*01)、IGKJ2(例如,IGKJ2*04)、IGLJ3(例如,IGKJ3*01)或IGKJ1(例如,IGKJ1*01);或者

[0934] (ii)包含框架区FR1、FR2、FR3和FR4,其中

[0935] FR1与人种系V基因区段IGKV2-28(例如,IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例如,IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例如,IGKV1D-39*01)或IGKV3-11(例如,IGKV3-11*01)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变，

[0936] FR2与人种系V基因区段IGKV2-28(例如,IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例如,IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例如,IGKV1D-39*01)或IGKV3-11(例如,IGKV3-11*01)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变，

[0937] FR3与人种系V基因区段IGKV2-28(例如,IGKV2-28*01)、IGKV3-20(例如,IGKV3-20*01)、IGKV1D-39(例如,IGKV1D-39*01)或IGKV3-11(例如,IGKV3-11*01)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变,和/或

[0938] FR4与人种系J基因区段IGKJ4(例如,IGKJ4*01)、IGKJ2(例如,IGKJ2*04)、IGKJ3(例如,IGKJ3*01)或IGKJ1(例如,IGKJ1*01)匹配,任选地具有1、2、3、4或5个氨基酸改变。

[0939] 86.根据条款77至85中任一项所述的方法,其中所述抗体包含抗体VH结构域,所述抗体VH结构域是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的VH结构域,或者具有与STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的抗体VH结构域序列至少90％相同的氨基酸序列。

[0940] 87.根据条款77至86中任一项所述的方法,其中所述抗体包含抗体VL结构域,所述抗体VL结构域是STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的VL结构域,或者具有与STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的抗体VL结构域序列至少90％相同的氨基酸序列。

[0941] 88.根据条款87所述的方法,其中所述抗体包含:

[0942] 选自STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的VH结构域或者具有与STIM001、STIM002、STIM002-B、STIM003、STIM004、STIM005、STIM006、STIM007、STIM008或STIM009的抗体VH结构域序列至少90％相同的氨基酸序列的抗体VH结构域,以及

[0943] 作为所述所选抗体的VL结构域或者具有与所述所选抗体的抗体VL结构域序列至少90％相同的氨基酸序列的抗体VL结构域。

[0944] 89.根据条款88所述的方法,其中所述抗体包含STIM003 VH结构域和STIM003 VL结构域。

[0945] 90.根据条款71或73至89中任一项所述的方法,其中抗体包含抗体恒定区。

[0946] 91.根据条款90所述的方法,其中所述恒定区包括人重链和/或轻链恒定区。

[0947] 92.根据条款90或条款91所述的方法,其中所述恒定区呈Fc效应子阳性。

[0948] 93.根据条款92所述的方法,其中所述抗体包含与天然人Fc区相比具有增强的ADCC、ADCP和/或CDC功能的Fc区。

[0949] 94.根据条款90至93中任一项所述的方法,其中所述抗体是IgG1。

[0950] 95.根据条款91或条款92所述的方法,其中所述抗体是去岩藻糖基化的。

[0951] 96.根据条款71或73至95中任一项所述的方法,其中所述抗体与细胞毒性药物或前药缀合。

[0952] 97.根据条款71或73至96中任一项所述的方法,其中所述抗体是多特异性抗体。

[0953] 98.根据条款71所述的方法,其中所述抗ICOS抗体是以如通过表面等离子体共振所测定的小于50nM的亲和力(KD)结合人和小鼠ICOS的胞外结构域的抗体。

[0954] 99.根据条款98所述的方法,其中所述抗体以如通过表面等离子体共振所测定的小于5nM的亲和力(KD)结合人和小鼠ICOS的胞外结构域。

[0955] 100.根据条款98或条款99所述的方法,其中结合人ICOS的胞外结构域的KD在结合小鼠ICOS的胞外结构域的KD的10倍内。

[0956] 101.根据条款71所述的方法,其中所述抗ICOS抗体是STIM0003。

[0957] 102.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述PD-L1抑制剂是选自以下的抗PD-L1抗体:阿替利珠单抗(Roche)、阿维鲁单抗(Merck)、度伐鲁单抗/Medi4736(Medimmune)、KN035、CK-301、AUNP12、CA-170、BMS-936559/MDX-1105(BMS)、FAZ-053M7824、ABBV-368、LY-3300054、GNS-1480、YW243.55.S70、REGN3504以及WO 2017/220990、WO 2017/034916、WO 2017/020291、WO 2017/020858、WO 2017/020801、WO 2016/111645、WO 2016/197367、WO 2016/061142、WO 2016/149201、WO 2016/000619、WO 2016/160792、WO 2016/022630、WO 2016/007235、WO 2015/179654、WO 2015/173267、WO 2015/181342、WO 2015/109124、WO 2015/112805、WO 2015/061668、WO 2014/159562、WO 2014/165082、WO 2014/100079、WO 2014/055897、WO 2013/181634、WO 2013/173223、WO 2013/079174、WO 2012/145493、WO 2011/066389、WO 2010/077634、WO 2010/036959、WO 2010/089411或WO 2007/005874所披露的任何PD-L1抗体。

[0958] 103.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述PD-L1抑制剂是选自以下的抗PD-1抗体:派姆单抗、纳武单抗、西米普利单抗、JTX-401、斯巴达珠单抗(PDR001)、卡瑞利珠单抗(SHR1210)、信迪利单抗(IBI308)、替雷利珠单抗(BGB-A317)、特瑞普利单抗(JS 001)、多

塔利单抗(TSR-042、WBP-285)、INCMGA00012(MGA012)、AMP-224和AMP-514、MEDI-0680/AMP514、PDR001、兰洛利珠单抗、BMS-936558、REGN2810、BGB-A317、BGB-108、PDR-001、SHR-1210、JS-001、JNJ-63723283、AGEN-2034、PF-06801591、杰诺单抗、MGA-012(INCMGA00012)、IBI-308、BCD-100、TSR-042ANA011、AUNP-12、KD033、MCLA-134、mDX400、muDX400、STI-A1110、AB011、244C8、388D4、XCE853或匹地利珠单抗/CT-011,或者WO 2015/112800和US2015/0203579(包括表1至3中的抗体)、US 9,394,365、US 5,897,862和US 7,488,802、WO 2017/087599(包括抗体SSI-361和SHB-617)、WO 2017/079112、WO 2017/071625(包括储库C2015132、杂交瘤LT004以及抗体6F5/6F5(Re)、6F5H1 L1和6F5 H2L2)、WO 2017/058859(包括PD1AB-1至PD1AB-6)、WO 2017/058115(包括67D9、c67D9和hu67D9)、WO 2017/055547(包括12819.15384、12748.15381、12748.16124、12865.15377、12892.15378、12796.15376、12777.15382、12760.15375和13112.15380)、WO 2017/040790(包括AGEN2033w、AGEN2034w、AGEN2046w、AGEN2047w、AGEN2001w和AGEN2002w)、WO 2017/025051和WO 2017/024515(包括1.7.3hAb、1.49.9hAb、1.103.11hAb、1.103.11-v2 hAb、1.139.15hAb和1.153.7hAb)、WO 2017/025016和WO 2017/024465(包括抗体A至抗体I)、WO 2017/020858和WO 2017/020291(包括1.4.1、1.14.4、1.20.15和1.46.11)、WO 2017/019896和WO 2015/112900和US2015/0210769(包括BAP049-hum01至BAP049-hum16和BAP049-克隆-A至BAP049-克隆-E)、WO 2017/019846(包括PD-1mAb 1至PD-1mAb 15)、WO 2017/016497(包括MHC723、MHC724、MHC725、MHC728、MHC729、m136-M13、m136-M19、m245-M3、m245-M5和m136-M14)、WO 2016/201051(包括抗体EH12.2H7、抗体hPD-1mAb2、抗体hPD-1mAb7、抗体hPD-1mAb9、抗体hPD-1mAb15或选自表1的抗PD-1抗体)、WO 2016/197497(包括DFPD1-1至DFPD1-13)、WO 2016/197367(包括2.74.15和2.74.15.hAb4至2.74.15.hAb8)、WO 2016/196173(包括表5和图1-图5中的抗体)、WO 2016/127179(包括R3A1、R3A2、R4B3和R3D6)、WO 2016/077397(包括实施例9的表1中描述的抗体)、WO 2016/106159(包括实施例2的表3中的鼠抗体以及实施例3的表7、8和9中的人源化抗体)、WO 2016/092419(包括C1、C2、C3、EH12.1、mAb7-G4、mAb15-G4、mAb-AAA、mAb15-AAA)、WO 2016/068801(包括克隆A3及其变体和图1至图4中描述的其他抗体)、WO 2016/014688(包括10D1、4C10、7D3、13F1、15H5、14A6、22A5、6E1、5A8、7A4和7A4D以及实施例9/10的人源化抗体)、WO 2016/015685(包括10F8、BA08-1、BA-08-2和15H6)、WO 2015/091911和WO 2015/091910(包括实施例2、3和4中的抗犬PD-1抗体)、WO 2015/091914(包括表3中的抗犬PD-1抗体)、WO 2015/085847(包括mAb005、H005-1至H005-4)、WO 2015/058573(包括cAB7)、WO 2015/036394(包括LOPD180)、WO 2015/035606(包括实施例2的表1、实施例7的表14、15和16以及实施例11的表20、21和22中的抗体)、WO 2014/194302(包括GA2、RG1B3、RG1H10、RG2A7、RG2H10、SH-A4、RG4A6、GA1、GB1、GB6、GH1、A2、C7、H7、SH-A4、SH-A9、RG1H11和RG6B)、WO 2014/179664(包括9A2、10B11、6E9、APE1922、APE1923、APE1924、APE1950、APE1963和APE2058)、WO 2014/206107(包括克隆1、10、11、55、64、38、39、41和48)、WO 2012/135408(包括h409A11、h409A16和h409A17)、WO 2012/145493(包括抗体1E3、1E8、1H3和h1H3变体1至h1H3变体14)、WO 2011/110621(包括抗体949和图1至图11中披露的修饰形式)、WO 2011/110604(包括抗体948和图3至图11中披露的修饰形式)、WO 2010/089411(包括CNCM保藏号1-4122、1-4080或1-4081)、WO 2010/036959(包括实施例1的表1中的抗体)、WO 2010/029435和WO 2010/029434(包括克隆2、10和19)、WO 2008/156712(包括hPD-

1.08A、hPD-1.09A、h409A11、h409A16和h409A17以及实施例2、表H、实施例4和表IV中描述的抗体)、WO 2006/121168(包括克隆17D8、4H1、5C4、4A11、7D3、5F4和2D3)、WO 2004/004771和WO 2004/056875(包括PD1-17、PD1-28、PD1-33、PD1-35、PD1-F2和表1中描述的抗体)中描述的任何一种抗PD-1抗体。

[0959] 104.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述ICOS调节剂是IgG1抗ICOS抗体和/或所述PD-L1抑制剂是IgG1抗PD-L1抗体或IgG1抗PD-1抗体。

[0960] 105.根据条款104所述的方法,其中所述IgG1抗ICOS抗体和/或所述IgG1抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体包含含有氨基酸序列SEQ ID NO:340的人IgG1恒定区。

[0961] 106.根据任一项前述条款所述的方法,其中所述癌症是肝癌、肾细胞癌、头颈癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、弥漫大B细胞淋巴瘤、乳腺癌、阴茎癌、胰腺癌或食道癌。

[0962] 107.根据条款106所述的方法,其中所述肝癌是肝细胞癌。

[0963] 108.根据条款106所述的方法,其中所述头颈癌是转移性鳞状细胞癌。

[0964] 109.根据条款106所述的方法,其中所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0965] 110.一种ICOS调节剂,所述ICOS调节剂用于治疗患者的癌症,其中所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤。

[0966] 111.一种ICOS调节剂,所述ICOS调节剂用于治疗患者的癌症,其中所述患者先前已经接受过对所述癌症的治疗,并且所述患者对所述先前治疗没有反应或对所述先前治疗停止反应,其中对所述癌症的所述先前治疗是PD-L1抑制剂。

[0967] 112.根据条款110或条款111所述的用于所述用途的ICOS调节剂,其中所述ICOS调节剂用于与PD-L1抑制剂组合。

[0968] 113.根据条款110至112中任一项所述的用于所述用途的ICOS调节剂,其中所述ICOS调节剂是激动性抗ICOS抗体。

[0969] 114.根据条款110至113中任一项所述的用于所述用途的ICOS调节剂,其中所述ICOS调节剂是作为抗ICOS激动剂和抗PD-L1拮抗剂的双特异性抗体或者作为抗ICOS激动剂和抗PD-1拮抗剂的双特异性抗体。

[0970] 115.根据条款110至114中任一项所述的用于所述用途的ICOS调节剂,其中所述方法是根据条款1至109中任一项所述的方法。

[0971] 116.一种ICOS调节剂和PD-L1抑制剂的组合,所述组合用于治疗患者的癌症,其中所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤。

[0972] 117.一种ICOS调节剂和PD-L1抑制剂的组合,所述组合用于治疗患者的癌症,其中所述患者先前已经接受过对所述癌症的治疗,并且所述患者对所述先前治疗没有反应或对所述先前治疗停止反应,其中对所述癌症的所述先前治疗是PD-L1抑制剂。

[0973] 118.根据条款116或条款117所述的组合,其中所述ICOS调节剂是激动性抗ICOS抗体。

[0974] 119.根据条款116至118中任一项所述的用于所述用途的组合,其中所述方法是根据条款1至109中任一项所述的方法。

[0975] 120.一种ICOS调节剂和一种PD-L1抑制剂,所述ICOS调节剂和所述PD-L1抑制剂用于治疗患者的癌症,其中所述患者患有PD-L1阴性癌症或具有低PD-L1表达的癌症。

[0976] 121.一种ICOS调节剂和一种PD-L1抑制剂,所述ICOS调节剂和所述PD-L1抑制剂用

于治疗患者的癌症,其中所述患者先前已经接受过对所述癌症的治疗,并且所述患者对所述先前治疗没有反应或对所述先前治疗停止反应,其中对所述癌症的所述先前治疗是PD-L1抑制剂。

[0977] 122.根据条款120至121中任一项所述的用于所述用途的ICOS调节剂和PD-L1抑制剂,其中所述ICOS调节剂和PD-L1抑制剂是与ICOS和PD-L1特异性结合的双特异性抗体。

[0978] 123.根据条款120至122中任一项所述的用于所述用途的ICOS调节剂和PD-L1抑制剂,其中所述ICOS调节剂是激动性抗ICOS抗体。

[0979] 124.根据条款120至123中任一项所述的用于所述用途的ICOS调节剂和PD-L1抑制剂,其中所述方法是根据条款1至109中任一项所述的方法。

[0980] 125.ICOS调节剂在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,其中所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤。

[0981] 126.ICOS调节剂在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,其中所述患者先前已经接受过对所述癌症的治疗,并且所述患者对所述先前治疗没有反应或对所述先前治疗停止反应,其中对所述癌症的所述先前治疗是PD-L1抑制剂,并且其中所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤。

[0982] 127.根据条款125或条款126所述的用途,其中所述ICOS调节剂是激动性抗ICOS抗体。

[0983] 128.根据条款125至127中任一项所述的用途,其中所述ICOS调节剂是作为抗ICOS激动剂和抗PD-L1拮抗剂的双特异性抗体或者作为抗ICOS激动剂和抗PD-1拮抗剂的双特异性抗体。

[0984] 129.根据条款125至127中任一项所述的用途,其中患者的癌症的所述治疗是通过根据条款1至109中任一项所述的方法进行的治疗。

[0985] 130.ICOS调节剂和PD-L1抑制剂的组合在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,其中所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤。

[0986] 131.ICOS调节剂和PD-L1抑制剂的组合在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,并且所述患者对所述先前治疗没有反应或对所述先前治疗停止反应,其中所述患者先前已经接受过对所述癌症的治疗,其中对所述癌症的所述先前治疗是PD-L1抑制剂,并且其中所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤。

[0987] 132.ICOS调节剂和PD-L1抑制剂在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,其中所述患者患有PD-L1阴性癌症或具有低PD-L1表达的癌症。

[0988] 133.ICOS调节剂和PD-L1抑制剂在制造用于治疗患者的癌症的药物中的用途,其中所述患者先前已经接受过对所述癌症的治疗,其中对所述癌症的所述先前治疗是PD-L1抑制剂,并且其中所述患者患有PD-L1阴性肿瘤或具有低PD-L1表达的肿瘤。

[0989] 134.根据条款132至133中任一项所述的用途,其中所述肿瘤呈HPV(人乳头瘤病毒)阳性。

[0990] 135.根据条款132至133中任一项所述的用途,其中所述患者具有或曾具有HPV(人乳头瘤病毒)。

[0991] 136.根据条款130至135中任一项所述的用途,其中所述ICOS调节剂是激动性抗ICOS抗体。

[0992] 137.根据条款130至136中任一项所述的用途,其中患者的癌症的所述治疗是通过根据条款1至109中任一项所述的方法进行的治疗。

序列表

<110> 凯玛布有限公司

<120> 用抗ICOS抗体治疗PD-L1阴性或低表达癌症

<130> P201341WO/AH

<150> GB2107994.2

<151> 2021-06-04

<160> 610

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 290

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 1

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

195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr
245 250 255

Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys
260 265 270

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
275 280 285

Glu Thr
290

<210> 2

<211> 241

<212> PRT

<213> 食蟹猴(Cynomologus)

<400> 2

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Met Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val
20 25 30

Glu Tyr Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys
35 40 45

Gln Leu Asp Leu Thr Ser Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys
50 55 60

Asn Ile Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His
65 70 75 80

Ser Asn Tyr Arg Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu
85 90 95

Gly Asn Ala Ala Leu Arg Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly
100 105 110

Val Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile
115 120 125

Thr Val Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu
130 135 140

Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu
145 150 155 160

Gly Tyr Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val

165 170 175
Leu Ser Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu
180 185 190
Leu Asn Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile
195 200 205
Phe Tyr Cys Ile Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala
210 215 220
Glu Leu Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala Leu Pro Pro Asn Glu Arg
225 230 235 240
Thr

<210> 3
<211> 245
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 3
Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15
Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30
Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45
Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60
Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80
Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85 90 95
Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110
Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125
Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140
Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160
Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175
Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205
Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220
Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
225 230 235 240
His His His His His
245

<210> 4
<211> 475
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 4

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15
Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30
Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45
Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60
Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80
Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85 90 95
Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110
Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125
Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140
Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160
Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175
Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190
Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

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

<210> 5
<211> 249
<212> PRT
<213> 食蟹猴(Cynomologus)
<400> 5

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Met Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val
20 25 30
Glu Tyr Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys
35 40 45
Gln Leu Asp Leu Thr Ser Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys
50 55 60
Asn Ile Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His
65 70 75 80
Ser Asn Tyr Arg Gln Arg Ala Gln Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu
85 90 95
Gly Asn Ala Ala Leu Arg Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly
100 105 110
Val Tyr Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile
115 120 125
Thr Val Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu
130 135 140
Val Val Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu
145 150 155 160
Gly Tyr Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val
165 170 175
Leu Ser Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu
180 185 190
Leu Asn Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Ala Asn Glu Ile
195 200 205
Phe Tyr Cys Ile Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala
210 215 220
Glu Leu Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala Leu Pro Pro Asn Glu Arg
225 230 235 240
Thr Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
245

<210> 6
<211> 405
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 6

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe
20 25 30
Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr
35 40 45
Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg
50 55 60
Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp
65 70 75 80
Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro
85 90 95
Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp
100 105 110
Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln
115 120 125
Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala
130 135 140
Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln
145 150 155 160
Lys Leu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ile Glu Gly Arg Met Asp Glu
165 170 175
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
180 185 190
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
195 200 205
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
210 215 220
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
225 230 235 240
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
245 250 255
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
260 265 270
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
275 280 285
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
290 295 300
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
305 310 315 320
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

325 330 335
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
340 345 350
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
355 360 365
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
370 375 380
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
385 390 395 400
Leu Ser Leu Ser Pro
405

<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 7
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 8
Ile Ser Trp Lys Ser Asn Ile Ile
1 5

<210> 9
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 9
Ala Arg Asp Ile Thr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10 15

<210> 10
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 10
Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 11
Gly Ile Ser Trp Lys Ser Asn Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 12
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 12
Asp Ile Thr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Pro
1 5 10
<210> 13
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 13
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Lys Ser Asn Ile Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ile Thr Gly Ser Gly Ser Tyr Gly Trp Phe Asp Pro Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 14
<211> 508
<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 14

caagaaaaag cttgccgcca ccatggagtt tgggctgagc tggattttcc ttttggctat 60
tttaaaaggt gtccagtgtg aagtacaatt ggtggagtcc gggggaggct tggtacagcc 120
tggcaggtcc ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc acctttgatg attatgccat 180
gcactgggtc cgacaaactc agggaaggg cctggagtgg gtctcaggta taagttggaa 240
gagtaatatc ataggctatg cggactctgt gaagggccga ttcaccatct ccagagacaa 300
cgccaagaac tccctgtatc tgcaaatgaa cagtctgaga gctgaggaca cggccttgta 360
ttattgtgca agagatataa cgggttcggg gagttatggc tggttcgacc cctggggcca 420
gggaaccctg gtcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc ccatctgtct atccactggc 480
ccctgaatct gctaaaactc agcctccg 508

<210> 15

<211> 449

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 15

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

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

Lys

<210> 16

<211> 1356

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 16

gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcagatc cctgagactg 60
tcttgtgccg cctccggctt caccttcgac gactacgcta tgcactgggt gcgacagacc 120
cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccggc atctcctgga agtccaacat catcggctac 180
gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc cagagacatc 300
accggctccg gctcctacgg atggttcgat ccttggggcc agggcaccct cgtgaccgtg 360
tcctctgcca gcaccaaggg cccctctgtg ttccctctgg ccccttccag caagtccacc 420
tctggcggaa cagccgctct gggctgcctc gtgaaggact acttccccga gcctgtgacc 480
gtgtcctgga actctggcgc tctgaccagc ggagtgcaca ccttccctgc tgtgctgcag 540
tcctccggcc tgtactccct gtcctccgtc gtgaccgtgc cttccagctc tctgggcacc 600
cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagaaggtg 660
gaacccaagt cctgcgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc tgaactgctg 720
ggcggacctt ccgtgttcct gttccccccа aagcccaagg acaccctgat gatctcccgg 780
acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 840
aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcctag agaggaacag 900
tacaactcca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ttggctgaac 960
ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcccccat cgaaaagacc 1020
atctccaagg ccaagggcca gccccgggaa ccccaggtgt acacactgcc ccctagcagg 1080
gacgagctga ccaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaaggctt ctacccctcc 1140
gatatcgccg tggaatggga gtccaacggc cagcctgaga acaactacaa gaccaccccc 1200
cctgtgctgg actccgacgg ctcattcttc ctgtacagca agctgacagt ggacaagtcc 1260
cggtggcagc agggcaacgt gttctcctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320
tacacccaga agtccctgtc cctgagcccc ggcaag 1356

<210> 17
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 17
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 18
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 18
Val Ala Ser
1

<210> 19
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 19
Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Ile Thr
1 5
<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 20
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 21
Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 22
Gln Gln Ser Tyr Ser Asn Pro Ile Thr
1 5
<210> 23
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 23
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Ser 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 Asn Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 24
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 24
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcccct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta atccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagatcaa a 321

<210> 25
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 25
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Ser 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 Asn Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 26
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 26
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcccct gatctatgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta atccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 27
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 28

Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile
1 5
<210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 29
Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
1 5 10 15
<210> 30
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 30
Asp Tyr Ala Met His
1 5
<210> 31
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 31
Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 32
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 32
Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
1 5 10
<210> 33
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 33
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

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

<210> 34
<211> 482
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 34
aagcttgccg ccaccatgga gtttgggctg agctggattt tcctttggc tattttaaaa 60
ggtgtccagt gtgaagtgca gctggtggag tctgggggag gcttggtgca gcctggcagg 120
tccctgagac tctcctgtgc agcctctgga ttcacctttg atgattatgc catgcactgg 180
gtccggcaag ttccagggaa gggcctggaa tgggtctcag gcattagttg gattcgtact 240
ggcataggct atgcggactc tgtgaagggc cgattcacca ttttcagaga caacgccaag 300
aattccctgt atctgcaaat gaacagtctg agagctgagg acacggcctt gtattactgt 360
gcaaaagata tgaagggttc ggggacttat ggggggtggt tcgacacctg gggccaggga 420
accctggtca ccgtctcctc agccaaaaca acagccccat cggtctatcc actggccct 480
gc 482
<210> 35
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 35
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 36
<211> 1359
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 36

gaagtgcagc tggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcagatc cctgagactg 60
tcttgtgccg cctccggctt caccttcgac gactacgcta tgcactgggt gcgacaggtg 120
ccaggcaagg gcctggaatg ggtgtccggc atctcttgga tccggaccgg catcggctac 180
gccgactctg tgaagggccg gttcaccatc ttccgggaca acgccaagaa ctccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caaggacatg 300
aagggctccg gcacctacgg cggatggttc gatacttggg gccagggcac cctcgtgacc 360
gtgtcctctg ccagcaccaa gggcccctct gtgttccctc tggcccccttc cagcaagtcc 420
acctctggcg gaacagccgc tctgggctgc ctcgtgaagg actacttccc cgagcctgtg 480
accgtgtcct ggaactctgg cgctctgacc agcggagtgc acaccttccc tgctgtgctg 540
cagtcctccg gcctgtactc cctgtcctcc gtcgtgaccg tgccttccag ctctctgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagaag 660
gtggaaccca agtcctgcga caagacccac acctgtcccc cttgtcctgc ccctgaactg 720
ctgggcggac cttccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780
cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag 840
ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900
cagtacaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg 960
aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgaaaag 1020
accatctcca aggccaaggg ccagccccgg gaaccccagg tgtacacact gccccctagc 1080
agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140
tccgatatcg ccgtggaatg ggagtccaac ggccagcctg agaacaacta caagaccacc 1200
ccccctgtgc tggactccga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac agtggacaag 1260
tcccggtggc agcagggcaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320

cactacaccc agaagtccct gtccctgagc cccggcaag 1359

<210> 37

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 37

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 38

<211> 3

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 38

Val Ala Ser

1

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 39

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr

1 5

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 40

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 41

Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 42
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5
<210> 43
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 43
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile 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 Val 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 Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 44
<211> 418
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 44
aaagcttgcc gccaccatga ggctccctgc tcagcttctg gggctcctgc tactctggct 60
ccgaggtgcc agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatctgt 120
aggagacaga gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attagcagct atttaaattg 180
gtatcagcag aaaccaggga aagcccctaa actcctgatc tatgttgcat ccagtttgca 240
aagtggggtc ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcactat 300
cagcagtctg caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagagtt acagtacccc 360
gatcaccttc ggccaaggga cacgtctgga gatcaaacgt acggatgctg caccaact 418
<210> 45
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 45

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile 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 Val 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 Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 46
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 46

gacatccaga tgacccagtc cccctccagc ctgtctgctt ccgtgggcga cagagtgacc 60
atcacctgtc gggcctccca gtccatctcc tcctacctga actggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgtg gccagctctc tgcagtccgg cgtgccctct 180
agattctccg gctctggctc tggcaccgac tttaccctga ccatcagctc cctgcagccc 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tcctactcca cccctatcac cttcggccag 300

ggcacccggc tggaaatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 47
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 47

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

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

<210> 48
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 48

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 49

<211> 448

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Val Ala Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 50

<211> 214

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 50

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile 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 Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 51
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 51

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Phe Ile
35 40 45
Tyr Val 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 Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 52
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 53
Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 54
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 54
Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn
1 5 10
<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 55
Ser Tyr Trp Met Ser
1 5
<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 56
Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 57
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 57
Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn
1 5 10
<210> 58
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 58
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 59
<211> 358
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 59

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat 180
gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga 300
ctctacagtg acttccttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcag 358

<210> 60
<211> 449
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 60

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 61

<211> 1347

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 61

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat 180

gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga 300

ctctacagtg acttccttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcagcc 360

agcaccaagg gcccctctgt gttcctctg gcccttcca gcaagtccac ctctggcgga 420

acagccgctc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480

aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac accttccctg ctgtgctgca gtcctccggc 540

ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg ccttccagct ctctgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaacccaag 660

tcctgcgaca agacccacac ctgtccccct tgtcctgccc ctgaactgct gggcggacct 720

tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccac gaggaccctg aagtgaagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020

gccaagggcc agccccggga accccaggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctacccctc cgatatcgcc 1140

gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200

gactccgacg gctcattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 1260

cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320

aagtccctgt ccctgagccc cggcaag 1347

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 62

Gln Gly Val Ser Ser Trp
1 5
<210> 63
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 63
Gly Ala Ser
1
<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 64
Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr
1 5
<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 65
Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 66
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 67
Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr
1 5
<210> 68
<211> 107

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 68

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

<210> 69
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 69

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtgttagc agctggttag cctggtatca gcagaaatca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 70
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 70

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

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 71
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 71
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtgttagc agctggttag cctggtatca gcagaaatca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642
<210> 72

<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 72
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5
<210> 73
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 73
Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys
1 5
<210> 74
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 74
Ala Arg Val Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 75
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 75
Ser Tyr Trp Met Ser
1 5
<210> 76
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 76
Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Leu Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 77
Val Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Tyr
1 5 10
<210> 78
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 78
Glu Val Gln Leu Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Leu
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 79
<211> 358
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 79
gaggtgcagc tggtggactc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccaggaaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaagaag atggaagtga gaaatactat 180
gtagactctt tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagagttcga 300
ctctacagtg acttccttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcag 358
<210> 80
<211> 449
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Leu
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 81
<211> 1347
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 81

gaggtgcagc tggtggactc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccaggaaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaagaag atggaagtga gaaatactat 180
gtagactctt tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagagttcga 300
ctctacagtg acttccttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcagcc 360
agcaccaagg gcccctctgt gttcctctg gccccttcca gcaagtccac ctctggcgga 420
acagccgctc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480
aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac accttccctg ctgtgctgca gtcctccggc 540
ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg ccttccagct ctctgggcac ccagacctac 600
atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaacccaag 660
tcctgcgaca agacccacac ctgtcccct tgtcctgccc ctgaactgct gggcggacct 720
tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780
gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccac gaggaccctg aagtgaagtt caattggtac 840
gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960
tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020
gccaagggcc agccccggga accccaggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctacccctc cgatatcgcc 1140
gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200
gactccgacg gctcattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 1260
cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320
aagtccctgt ccctgagccc cggcaag 1347

<210> 82
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 82
Gln Gly Val Ser Ser Trp
1 5

<210> 83
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 83
Gly Ala Ser
1

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 84
Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr
1 5

<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 85
Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 86
<211> 7
<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 86
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 87
Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr
1 5
<210> 88
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 88
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105
<210> 89
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 89
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtgttagc agttggttag cctggtatca gcagaaatca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcctccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca gcatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa ac 322
<210> 90
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 90

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Val	Ser	Ser	Trp
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Ser	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Ile	Leu	Ser	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Asn	Ser	Ile	Pro	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
		115					120					125			
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
	130					135					140				
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
145					150					155					160
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
				165					170					175	
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
			180					185					190		
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
		195					200					205			
Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
	210														

<210> 91
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 91
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtgttagc agttggttag cctggtatca gcagaaatca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcctccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca gcatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642
<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 92
Gly Gly Ser Ile Ile Ser Ser Asp Trp
1 5
<210> 93
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 93
Ile Phe His Ser Gly Arg Thr
1 5
<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 94
Ala Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr
1 5
<210> 95
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 95
Ser Ser Asp Trp Trp Asn

1 5

<210> 96
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 96

Glu Ile Phe His Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 97
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 97

Asp Gly Ser Gly Ser Tyr
1 5

<210> 98
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 98

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

<210> 99
<211> 346
<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 99

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60
acctgcattg tctctggtgg ctccatcatc agtagtgact ggtggaattg ggtccgccag 120
cccccaggga aggggctgga gtggattgga gaaatctttc atagtgggag gaccaactac 180
aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcaatagaca agtccaagaa tcagttctcc 240
ctgaggctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggt 300
tcggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcag 346

<210> 100

<211> 445

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 100

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ile Val Ser Gly Gly Ser Ile Ile Ser Ser
20 25 30
Asp Trp Trp Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

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

<210> 101
<211> 1335
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 101
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60
acctgcattg tctctggtgg ctccatcatc agtagtgact ggtggaattg ggtccgccag 120
cccccaggga aggggctgga gtggattgga gaaatctttc atagtgggag gaccaactac 180
aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcaatagaca agtccaagaa tcagttctcc 240

ctgaggctga gctctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggt 300
tcggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcagccag caccaagggc 360
ccctctgtgt tccctctggc cccttccagc aagtccacct ctggcggaac agccgctctg 420
ggctgcctcg tgaaggacta cttccccgag cctgtgaccg tgtcctggaa ctctggcgct 480
ctgaccagcg gagtgcacac cttccctgct gtgctgcagt cctccggcct gtactccctg 540
tcctccgtcg tgaccgtgcc ttccagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600
aaccacaagc cctccaacac caaggtggac aagaaggtgg aacccaagtc ctgcgacaag 660
acccacacct gtccccttg tcctgcccct gaactgctgg gcggaccttc cgtgttcctg 720
ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 780
gtggtggatg tgtcccacga ggaccctgaa gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg 840
gaagtgcaca acgccaagac caagcctaga gaggaacagt acaactccac ctaccgggtg 900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 960
gtgtccaaca aggccctgcc tgcccccatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1020
ccccgggaac cccaggtgta cacactgccc cctagcaggg acgagctgac caagaaccag 1080
gtgtccctga cctgtctcgt gaaaggcttc tacccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1140
tccaacggcc agcctgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1200
tcattcttcc tgtacagcaa gctgacagtg gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg 1260
ttctcctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1320
ctgagccccg gcaag 1335

<210> 102
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 102
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 103
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 103
Trp Ala Ser
1

<210> 104
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 104
Gln Gln Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser

1 5

<210> 105

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 105

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 106

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 107

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 107

Gln Gln Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser
1 5

<210> 108

<211> 112

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 108

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95
Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 109
<211> 337
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 109
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ttacttagct 120
tggtaccagc agaaatcagg acagcctcct aagttgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcagactga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtaat 300
cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 110
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 110
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Thr Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Asn Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 111
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 111
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ttacttagct 120
tggtaccagc agaaatcagg acagcctcct aagttgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcagactga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtaat 300
cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360
ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420
ctgaacaact tctaccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540
tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600
gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657
<210> 112
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 112
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp
1 5
<210> 113
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 113
Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys
1 5
<210> 114

<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 114
Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn
1 5 10
<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 115
Ser Tyr Trp Met Ser
1 5
<210> 116
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 116
Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 117
Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn
1 5 10
<210> 118
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 118
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 119
<211> 358
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 119
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat 180
gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga 300
ctctacagtg acttccttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcag 358

<210> 120
<211> 449
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 120
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Arg Leu Tyr Ser Asp Phe Leu Asp Asn Trp Gly Gln Gly

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445
Lys

<210> 121
<211> 1347
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 121

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctattgga tgagttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atcaaagaag atggaagtga gaaatactat 180
gtcgactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgtctgtgt attactgtgc gagaaatcga 300
ctctacagtg acttccttga caactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcagcc 360
agcaccaagg gcccctctgt gttccctctg gcccctTCCA gcaagtccac ctctggcgga 420
acagccgctc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480
aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac accttccctg ctgtgctgca gtcctccggc 540
ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg ccttccagct ctctgggcac ccagacctac 600
atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaacccaag 660
tcctgcgaca agacccacac ctgtccccct tgtcctgccc ctgaactgct gggcggacct 720
tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780
gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccac gaggaccctg aagtgaagtt caattggtac 840
gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900
acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960
tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020
gccaagggcc agccccggga accccaggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctacccctc cgatatcgcc 1140
gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200
gactccgacg gctcattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 1260
cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320
aagtccctgt ccctgagccc cggcaag 1347

<210> 122
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 122

Gln Gly Val Ser Ser Trp

1 5

<210> 123

<211> 3

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 123

Gly Ala Ser

1

<210> 124

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 124

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr

1 5

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 125

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 126

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 127

Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe Thr

1 5

<210> 128

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 128

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

<210> 129
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 129

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtgttagc agctggttag cctggtatca gcagaaatca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 130
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 130

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

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Ile Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 131
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 131
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtgttagc agctggttag cctggtatca gcagaaatca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagag ttcattctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagta tcccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642
<210> 132
<211> 8

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 132
Gly Phe Thr Phe Arg Ile Tyr Gly
1 5
<210> 133
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 133
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5
<210> 134
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 134
Ala Arg Asp Met Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 135
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 135
Ile Tyr Gly Met His
1 5
<210> 136
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 136
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 137

Asp Met Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val
1 5

<210> 138
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 138

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

<210> 139
<211> 355
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 139

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttccgt atttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gctgactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccgacaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatg 300
gactacttcg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctcag 355

<210> 140
<211> 448
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 140

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ile Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asp Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Met Asp Tyr Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 141
<211> 1344
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 141

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttccgt atttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gctgactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccgacaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatg 300
gactacttcg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctcagccagc 360
accaagggcc cctctgtgtt ccctctggcc ccttccagca agtccacctc tggcggaaca 420
gccgctctgg gctgcctcgt gaaggactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 480
tctggcgctc tgaccagcgg agtgcacacc ttccctgctg tgctgcagtc ctccggcctg 540
tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgcct tccagctctc tgggcaccca gacctacatc 600
tgcaacgtga accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagtcc 660
tgcgacaaga cccacacctg tccccttgt cctgcccctg aactgctggg cggaccttcc 720
gtgttcctgt tccccccaaa gcccaaggac accctgatga tctcccggac ccccgaagtg 780
acctgcgtgg tggtggatgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 840
gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcctagag aggaacagta caactccacc 900
taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac 960
aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg aaaagaccat ctccaaggcc 1020

aagggccagc cccgggaacc ccaggtgtac acactgcccc ctagcaggga cgagctgacc 1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgtctcgtg aaaggcttct acccctccga tatcgccgtg 1140
gaatgggagt ccaacggcca gcctgagaac aactacaaga ccacccccc tgtgctggac 1200
tccgacggct cattcttcct gtacagcaag ctgacagtgg acaagtcccg gtggcagcag 1260
ggcaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1320
tccctgtccc tgagccccgg caag 1344

<210> 142
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 142
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 143
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 143
Ala Ala Ser
1

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 144
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 145
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 145
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 146

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 147
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 148
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 148
Asp Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 149
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 149
gacctccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 150
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 150

Asp Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 151
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 151

gacctccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 152
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asp Trp
1 5

<210> 153
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 153
Ile Phe His Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 154
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 154
Val Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr
1 5

<210> 155
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 155
Ser Ser Asp Trp Trp Ser
1 5

<210> 156

<211> 16
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 156
Glu Ile Phe His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 157
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 157
Asp Gly Ser Gly Ser Tyr
1 5
<210> 158
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 158
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Asp Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Ile Ser
65 70 75 80
Leu Arg Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115
<210> 159
<211> 346
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 159

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtgg ctccatcagc agtagtgact ggtggagttg ggtccgccag 120
cccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctttc atagtgggaa caccaactac 180
aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagatctcc 240
ctgaggctga actctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgt gagagatggt 300
tcggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcag 346

<210> 160
<211> 445
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 160

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Asp Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Glu Ile Phe His Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Ile Ser
65 70 75 80
Leu Arg Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Gly Ser Gly Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140
Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

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

<210> 161
<211> 1335
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 161
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctctggtgg ctccatcagc agtagtgact ggtggagttg ggtccgccag 120
cccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctttc atagtgggaa caccaactac 180
aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca agtccaagaa ccagatctcc 240
ctgaggctga actctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgt gagagatggt 300
tcggggagtt actggggcca gggaaccctg gtcaccgtct cctcagccag caccaagggc 360

ccctctgtgt tccctctggc cccttccagc aagtccacct ctggcggaac agccgctctg 420
ggctgcctcg tgaaggacta cttccccgag cctgtgaccg tgtcctggaa ctctggcgct 480
ctgaccagcg gagtgcacac cttccctgct gtgctgcagt cctccggcct gtactccctg 540
tcctccgtcg tgaccgtgcc ttccagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600
aaccacaagc cctccaacac caaggtggac aagaaggtgg aacccaagtc ctgcgacaag 660
acccacacct gtccccctg tcctgccct gaactgctgg gcggaccttc cgtgttcctg 720
ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 780
gtggtggatg tgtcccacga ggaccctgaa gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg 840
gaagtgcaca acgccaagac caagcctaga gaggaacagt acaactccac ctaccgggtg 900
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 960
gtgtccaaca aggccctgcc tgccccatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1020
ccccgggaac cccaggtgta cacactgccc cctagcaggg acgagctgac caagaaccag 1080
gtgtccctga cctgtctcgt gaaaggcttc tacccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1140
tccaacggcc agcctgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1200
tcattcttcc tgtacagcaa gctgacagtg gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg 1260
ttctcctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1320
ctgagccccg gcaag 1335

<210> 162
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 162
Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 163
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 163
Trp Ala Ser
1

<210> 164
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 164
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Arg Ser
1 5

<210> 165

<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 165
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Ala
<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 166
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5
<210> 167
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 167
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Arg Ser
1 5
<210> 168
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 168
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Thr Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 169
<211> 337
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 169
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaactgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
<210> 170
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 170
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Thr Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 171
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 171
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aaactgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
cgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360
ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420
ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540
tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600
gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 172
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr
1 5 10

<210> 173
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 173
Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr
1 5

<210> 174
<211> 13
<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 174
Ala Ile Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg
1 5 10
<210> 175
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 175
Ser Ser Ser Tyr Tyr Cys Gly
1 5
<210> 176
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 176
Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 177
Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg
1 5 10
<210> 178
<211> 120
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 178
Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
1 5 10 15
Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr
20 25 30
Tyr Cys Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Cys

65 70 75 80
Leu Ile Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ile Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 179
<211> 361
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 179
cagctgcagg agtcgggccc aggcctggtg aagccttcgg agaccctgtc cctcacctgc 60
actgtctctg gtggctccat cagcagtagt agttattact gcggctggat ccgccagccc 120
cctgggaagg ggctggactg gattgggagt atctattcta ctgggtacac ctactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatttcc atagacacgt ccaagaacca gttctcatgc 240
ctgatactga cctctgtgac cgccgcagac acggctgtgt attactgtgc gataagtaca 300
gcagctggcc ctgaatactt ccatcgctgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcctca 360
g 361

<210> 180
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 180
Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
1 5 10 15
Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr
20 25 30
Tyr Cys Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Ile
35 40 45
Gly Ser Ile Tyr Ser Thr Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Cys
65 70 75 80
Leu Ile Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ile Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Tyr Phe His Arg Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 181
<211> 1350
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 181

cagctgcagg agtcgggccc aggcctggtg aagccttcgg agaccctgtc cctcacctgc 60
actgtctctg gtggctccat cagcagtagt agttattact gcggctggat ccgccagccc 120
cctgggaagg ggctggactg gattgggagt atctattcta ctgggtacac ctactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatttcc atagacacgt ccaagaacca gttctcatgc 240
ctgatactga cctctgtgac cgccgcagac acggctgtgt attactgtgc gataagtaca 300
gcagctggcc ctgaatactt ccatcgctgg ggccagggca ccctggtcac cgtctcctca 360
gccagcacca agggcccctc tgtgttccct ctggcccctt ccagcaagtc cacctctggc 420
ggaacagccg ctctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcctgt gaccgtgtcc 480
tggaactctg gcgctctgac cagcggagtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 540
ggcctgtact ccctgtcctc cgtcgtgacc gtgccttcca gctctctggg cacccagacc 600
tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 660
aagtcctgcg acaagaccca cacctgtccc ccttgtcctg cccctgaact gctgggcgga 720
ccttccgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggaccccc 780
gaagtgacct gcgtggtggt ggatgtgtcc cacgaggacc ctgaagtgaa gttcaattgg 840
tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ctagagagga acagtacaac 900
tccacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa 960
gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgaaaa gaccatctcc 1020
aaggccaagg gccagccccg ggaaccccag gtgtacacac tgcccccctag cagggacgag 1080
ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctcgtgaaag gcttctaccc ctccgatatc 1140
gccgtggaat gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccccccctgtg 1200
ctggactccg acggctcatt cttcctgtac agcaagctga cagtggacaa gtcccggtgg 1260
cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320
cagaagtccc tgtccctgag ccccggcaag 1350

<210> 182
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 182

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Ser Lys Asn Phe
1 5 10

<210> 183
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 183
Trp Ala Ser
1
<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 184
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5
<210> 185
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 185
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Ser Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15
Ala
<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 186
Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser
1 5
<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 187
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr
1 5
<210> 188
<211> 113
<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 188

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

<210> 189
<211> 340
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 189

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acagtaagaa cttcttagct 120
tggtaccagc agaaaccggg acagcctcct aagctgttca tttactgggc atctacccgg 180
ggatccgggg tccctgaccg aatcagtggc agcgggtctg ggacagattt caatctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtact 300
cctcggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gagatcaaac 340

<210> 190
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 190

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

Pro Pro Lys Leu Phe Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Ile Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Asn Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 191
<211> 660
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 191

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acagtaagaa cttcttagct 120
tggtaccagc agaaaccggg acagcctcct aagctgttca tttactgggc atctacccgg 180
ggatccgggg tccctgaccg aatcagtggc agcgggtctg ggacagattt caatctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatagtact 300
cctcggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360
gtgttcatct tcccaccttc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcttc tgtcgtgtgc 420
ctgctgaaca acttctaccc ccgcgaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480
cagtccggca actcccagga atccgtgacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540
ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgc 600
gaagtgaccc accagggcct gtctagcccc gtgaccaagt ctttcaaccg gggcgagtgt 660

<210> 192

<211> 981
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 192
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300
aaatatggtc ccccatgccc atcatgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960
ctctccctgt ctctgggtaa a 981
<210> 193
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 193
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro

100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 194
<211> 981
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 194
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300

aaatatggtc ccccgtgccc atcatgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 960
ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 195
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 195

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 196
<211> 981
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 196
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300
aaatatggtc ccccatgccc atcatgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 360
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 960
ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 197
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 197

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 198
<211> 981
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 198
gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacggccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccagt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300
aaatatggtc ccccatgccc accatgccca gcgcctgaat ttgaggggg accatcagtc 360
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtca tcgatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840
gacggatcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960
ctctccctgt ctctgggtaa a 981
<210> 199
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 199
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 200
<211> 981
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 200
gcctccacca agggacctag cgtgttccct ctcgcccccт gttccaggtc cacaagcgag 60
tccaccgctg ccctcggctg tctggtgaaa gactactttc ccgagcccgt gaccgtctcc 120
tggaatagcg gagccctgac ctccggcgtg cacacatttc ccgccgtgct gcagagcagc 180
ggactgtata gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagct ccagcctcgg caccaaaacc 240
tacacctgca acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggagagc 300
aagtacggcc ccccttgccc tccttgtcct gcccctgagt tcgagggagg accctccgtg 360
ttcctgtttc cccccaaacc caaggacacc ctgatgatct cccggacacc cgaggtgacc 420
tgtgtggtcg tggacgtcag ccaggaggac cccgaggtgc agttcaactg gtatgtggac 480
ggcgtggagg tgcacaatgc caaaaccaag cccagggagg agcagttcaa ttccacctac 540
agggtggtga gcgtgctgac cgtcctgcat caggattggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
tgcaaggtgt ccaacaaggg actgcccagc tccatcgaga agaccatcag caaggctaag 660
ggccagccga gggagcccca ggtgtatacc ctgcctccta gccaggaaga gatgaccaag 720
aaccaagtgt ccctgacctg cctggtgaag ggattctacc cctccgacat cgccgtggag 780
tgggagagca atggccagcc cgagaacaac tacaaaacaa cccctcccgt gctcgatagc 840
gacggcagct tctttctcta cagccggctg acagtggaca agagcaggtg gcaggagggc 900
aacgtgttct cctgttccgt gatgcacgag gccctgcaca atcactacac ccagaagagc 960
ctctccctgt ccctgggcaa g 981

<210> 201
<211> 981
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 201
gccagcacca agggcccttc cgtgttcccc ctggcccctt gcagcaggag cacctccgaa 60
tccacagctg ccctgggctg tctggtgaag gactactttc ccgagcccgt gaccgtgagc 120
tggaacagcg gcgctctgac atccggcgtc cacacctttc ctgccgtcct gcagtcctcc 180
ggcctctact ccctgtcctc cgtggtgacc gtgcctagct cctccctcgg caccaagacc 240
tacacctgta acgtggacca caaaccctcc aacaccaagg tggacaaacg ggtcgagagc 300
aagtacggcc ctccctgccc tccttgtcct gcccccgagt tcgaaggcgg acccagcgtg 360
ttcctgttcc ctcctaagcc caaggacacc ctcatgatca gccggacacc cgaggtgacc 420
tgcgtggtgg tggatgtgag ccaggaggac cctgaggtcc agttcaactg gtatgtggat 480
ggcgtggagg tgcacaacgc caagacaaag ccccgggaag agcagttcaa ctccacctac 540
agggtggtca gcgtgctgac cgtgctgcat caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600

tgcaaggtca gcaataaggg actgcccagc agcatcgaga agaccatctc caaggctaaa 660
ggccagcccc gggaacctca ggtgtacacc ctgcctccca gccaggagga gatgaccaag 720
aaccaggtga gcctgacctg cctggtgaag ggattctacc cttccgacat cgccgtggag 780
tgggagtcca acggccagcc cgagaacaat tataagacca cccctcccgt cctcgacagc 840
gacggatcct tctttctgta ctccaggctg accgtggata agtccaggtg gcaggaaggc 900
aacgtgttca gctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca atcactacac ccagaagtcc 960
ctgagcctgt ccctgggaaa g 981

<210> 202
<211> 981
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 202

gcctccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacggccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccagt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 300
aaatatggtc ccccatgccc accatgccca gcgcctccag ttgcgggggg accatcagtc 360
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 420
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 480
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 540
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 600
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccgtca tcgatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 660
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 720
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 780
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 840
gacggatcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 900
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 960
ctctccctgt ctctgggtaa a 981

<210> 203
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 203

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 204
<211> 990

<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 204
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agtggagccc 300
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cgcgggggca 360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990
<210> 205
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 205
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 206
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 206
cgtacggtgg ccgctccctc cgtgttcatc ttcccacctt ccgacgagca gctgaagtcc 60
ggcaccgctt ctgtcgtgtg cctgctgaac aacttctacc cccgcgaggc caaggtgcag 120
tggaaggtgg acaacgccct gcagtccggc aactcccagg aatccgtgac cgagcaggac 180
tccaaggaca gcacctactc cctgtcctcc accctgaccc tgtccaaggc cgactacgag 240
aagcacaagg tgtacgcctg cgaagtgacc caccagggcc tgtctagccc cgtgaccaag 300
tctttcaacc ggggcgagtg t 321

<210> 207
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 207

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

<210> 208
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 208

cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120
tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggag 180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240
aaacacaaag tctacgccgg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300
agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 209
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 209

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

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

<210> 210
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 210
cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120
cggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggag 180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240
aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300
agcttcaaca ggggagagtg t 321

<210> 211
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 211
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Arg Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Glu Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 212
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 212
cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120
tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240
aaacacaaac tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300
agcttcaaca ggggagagtg t 321
<210> 213
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 213
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105
<210> 214
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 214
cgaactgtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120
tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agcaaggaca gcacctacag cctcagcaac accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240
aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300
agcttcaaca ggggagagtg c 321

<210> 215
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 215

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

<210> 216
<211> 312
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 216

cccaaggcca accccacggt cactctgttc ccgccctcct ctgaggagct ccaagccaac 60
aaggccacac tagtgtgtct gatcagtgac ttctacccgg gagctgtgac agtggcttgg 120
aaggcagatg gcagccccgt caaggcggga gtggagacga ccaaaccctc caaacagagc 180
aacaacaagt acgcggccag cagctacctg agcctgacgc ccgagcagtg gaagtcccac 240
agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa gggagcaccg tggagaagac agtggccccct 300
acagaatgtt ca 312

<210> 217
<211> 104
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 217

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

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

<210> 218
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 218
ggtcagccca aggccaaccc cactgtcact ctgttcccgc cctcctctga ggagctccaa 60
gccaacaagg ccacactagt gtgtctgatc agtgacttct acccgggagc tgtgacagtg 120
gcctggaagg cagatggcag ccccgtcaag gcgggagtgg agaccaccaa accctccaaa 180
cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag 240
tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gcccctacag aatgttca 318

<210> 219
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 219
Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
35 40 45
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 220
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 220
ggtcagccca aggccaaccc cactgtcact ctgttcccgc cctcctctga ggagctccaa 60
gccaacaagg ccacactagt gtgtctgatc agtgacttct acccgggagc tgtgacagtg 120
gcctggaagg cagatggcag ccccgtcaag gcgggagtgg agaccaccaa accctccaaa 180
cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag 240
tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gcccctacag aatgttca 318
<210> 221
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 221
ggccagccta aggccgctcc ttctgtgacc ctgttccccc catcctccga ggaactgcag 60
gctaacaagg ccaccctcgt gtgcctgatc agcgacttct accctggcgc cgtgaccgtg 120
gcctggaagg ctgatagctc tcctgtgaag gccggcgtgg aaaccaccac cccttccaag 180
cagtccaaca acaaatacgc cgcctcctcc tacctgtccc tgaccctga gcagtggaag 240
tcccaccggt cctacagctg ccaagtgacc cacgagggct ccaccgtgga aaagaccgtg 300
gctcctaccg agtgctcc 318
<210> 222
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 222
ggccagccta aagctgcccc cagcgtcacc ctgtttcctc cctccagcga ggagctccag 60
gccaacaagg ccaccctcgt gtgcctgatc tccgacttct atcccggcgc tgtgaccgtg 120
gcttggaaag ccgactccag ccctgtcaaa gccggcgtgg agaccaccac accctccaag 180
cagtccaaca acaagtacgc cgcctccagc tatctctccc tgaccctga gcagtggaag 240
tcccaccggt cctactcctg tcaggtgacc cacgagggct ccaccgtgga aaagaccgtc 300
gcccccaccg agtgctcc 318
<210> 223
<211> 106

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 223

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

<210> 224
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 224

ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa 60
gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120
gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa 180
caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tatctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240
tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gcccctacag aatgttca 318

<210> 225
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 225

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

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

<210> 226
<211> 312
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 226
cccaaggctg ccccctcggt cactctgttc ccaccctcct ctgaggagct tcaagccaac 60
aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac ttctacccgg gagccgtgac agttgcctgg 120
aaggcagata gcagccccgt caaggcgggg gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc 180
aacaacaagt acgcggccag cagctacctg agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac 240
aaaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa gggagcaccg tggagaagac agttgcccct 300
acggaatgtt ca 312

<210> 227
<211> 104
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 227
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
1 5 10 15
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
20 25 30
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
35 40 45
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
50 55 60
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
65 70 75 80
Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
85 90 95
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100

<210> 228

<211> 318
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 228
ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttcccac cctcctctga ggagcttcaa 60
gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccggggcc agtgacagtt 120
gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag gcgggggtgg agaccaccac accctccaaa 180
caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240
tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gcccctacgg aatgttca 318
<210> 229
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 229
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30
Phe Tyr Pro Gly Pro Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45
Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80
Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105
<210> 230
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 230
ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttcccac cctcctctga ggagcttcaa 60
gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120
gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa 180
caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240
tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300

gcccctacag aatgttca 318

<210> 231

<211> 106

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 231

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 232

<211> 318

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 232

ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa 60
gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120
gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa 180
caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240
tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gcccctacag aatgttca 318

<210> 233

<211> 106

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 233

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp

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

<210> 234
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 234
ggtcagccca aggctgcccc atcggtcact ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa 60
gccaacaagg ccacactggt gtgcctgatc agtgacttct acccgggagc tgtgaaagtg 120
gcctggaagg cagatggcag ccccgtcaac acgggagtgg agaccaccac accctccaaa 180
cagagcaaca acaagtacgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag 240
tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gcccctgcag aatgttca 318

<210> 235
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 235
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Lys Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
35 40 45
Val Asn Thr Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
100 105

<210> 236
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 236
ggtcagccca aggctgcccc atcggtcact ctgttcccac cctcctctga ggagcttcaa 60
gccaacaagg ccacactggt gtgtctcgta agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg 120
gcctggaagg cagatggcag ccccgtcaag gtgggagtgg agaccaccaa accctccaaa 180
caaagcaaca acaagtatgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag 240
tcccacagaa gctacagctg ccgggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gcccctgcag aatgctct 318
<210> 237
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 237
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Ser Asp
20 25 30
Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
35 40 45
Val Lys Val Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60
Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Arg Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95
Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
100 105

<210> 238
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 238
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 239
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 239
Ile Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ile
1 5
<210> 240
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 240
Ala Arg Gly Ile Thr Gly Thr Asn Phe Tyr His Tyr Gly Leu Gly Val
1 5 10 15
<210> 241
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 241
Asp Tyr Tyr Met Ser
1 5
<210> 242
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 242
Tyr Ile Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 243
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 243
Gly Ile Thr Gly Thr Asn Phe Tyr His Tyr Gly Leu Gly Val
1 5 10
<210> 244
<211> 123
<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 244

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

<210> 245
<211> 370
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 245

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggtt 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtacta gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctacaaatga acagcctgag agccgaggac gcggccgtgt atcactgtgc gagaggtata 300
actggaacta acttctacca ctacggtttg ggcgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 246
<211> 453
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 246

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

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Thr Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ala Ala Val Tyr His Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ile Thr Gly Thr Asn Phe Tyr His Tyr Gly Leu Gly Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 247

<211> 1359

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 247

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggtt 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtacta gtggtagtac catatactac 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctacaaatga acagcctgag agccgaggac gcggccgtgt atcactgtgc gagaggtata 300

actggaacta acttctacca ctacggtttg ggcgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ccagcaccaa gggcccctct gtgttccctc tggcccccttc cagcaagtcc 420

acctctggcg gaacagccgc tctgggctgc ctcgtgaagg actacttccc cgagcctgtg 480

accgtgtcct ggaactctgg cgctctgacc agcggagtgc acaccttccc tgctgtgctg 540

cagtcctccg gcctgtactc cctgtcctcc gtcgtgaccg tgccttccag ctctctgggc 600

acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagaag 660

gtggaaccca agtcctgcga caagacccac acctgtcccc cttgtcctgc ccctgaactg 720

ctgggcggac cttccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780

cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag 840

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900

cagtacaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg 960

aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgaaaag 1020

accatctcca aggccaaggg ccagccccgg gaaccccagg tgtacacact gccccctagc 1080

agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggaatg ggagtccaac ggccagcctg agaacaacta caagaccacc 1200
ccccctgtgc tggactccga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac agtggacaag 1260
tcccggtggc agcagggcaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
cactacaccc agaagtccct gtccctgagc cccggcaag 1359

<210> 248
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 248
Gln Gly Ile Asn Ser Trp
1 5

<210> 249
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 249
Ala Ala Ser
1

<210> 250
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 250
Gln Gln Val Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 251
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 251
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 252
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 252
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 253
Gln Gln Val Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5
<210> 254
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 254
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ala 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 Val Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 255
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 255
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattaac agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgggtc tggggcagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gttaacagtt tcccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322
<210> 256
<211> 214

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 256

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ala 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 Val Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 257
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 257

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattaac agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtgggtc tggggcagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gttaacagtt tcccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 258
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 258
Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Ala
1 5

<210> 259
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 259
Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 260
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 260
Ala Lys Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 261
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 261
Tyr Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 262
<211> 17
<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 262
Thr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 263
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 263
Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 264
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 264
Glu Val Pro Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 265
<211> 370
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 265
gaggtgccgc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagc tactatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggactg ggtctcaact attagtggtg gtggtggtaa cacacactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcactata tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcacatga acagcctgag agccgaagac acggccgtct attactgtgc gaaggatcgg 300
atgaaacagc tcgtccgggc ctactacttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag 370

<210> 266
<211> 453
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 266

Glu Val Pro Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asn Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Met Lys Gln Leu Val Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

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

<210> 267
<211> 1359
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 267
gaggtgccgc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagc tactatgcca tgagctgggt ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggactg ggtctcaact attagtggtg gtggtggtaa cacacactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcactata tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcacatga acagcctgag agccgaagac acggccgtct attactgtgc gaaggatcgg 300
atgaaacagc tcgtccgggc ctactacttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
gtctcctcag ccagcaccaa gggcccctct gtgttccctc tggccccttc cagcaagtcc 420
acctctggcg gaacagccgc tctgggctgc ctcgtgaagg actacttccc cgagcctgtg 480
accgtgtcct ggaactctgg cgctctgacc agcggagtgc acaccttccc tgctgtgctg 540
cagtcctccg gcctgtactc cctgtcctcc gtcgtgaccg tgccttccag ctctctgggc 600
acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccctcca acaccaaggt ggacaagaag 660
gtggaaccca agtcctgcga caagacccac acctgtcccc cttgtcctgc ccctgaactg 720
ctgggcggac cttccgtgtt cctgttcccc ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780
cggacccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag 840
ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa 900
cagtacaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg 960
aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc aacaaggccc tgcctgcccc catcgaaaag 1020
accatctcca aggccaaggg ccagccccgg gaaccccagg tgtacacact gccccctagc 1080
agggacgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgtc tcgtgaaagg cttctacccc 1140
tccgatatcg ccgtggaatg ggagtccaac ggccagcctg agaacaacta caagaccacc 1200
ccccctgtgc tggactccga cggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac agtggacaag 1260
tcccggtggc agcagggcaa cgtgttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
cactacaccc agaagtccct gtccctgagc cccggcaag 1359

<210> 268
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 268
Gln Asp Ile Ser Thr Tyr
1 5

<210> 269
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 269
Gly Thr Ser
1

<210> 270
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 270
Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile Thr

1 5

<210> 271

<211> 11

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 271

Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr Leu Gly
1 5 10

<210> 272

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 272

Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 273

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 273

Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile Thr
1 5

<210> 274

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 274

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 275
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 275
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc acttatttag gctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttcatactg acccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagatcaa ac 322
<210> 276
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 276
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu His Thr Asp Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 277

<211> 642

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 277

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgct gggccagtca ggacattagc acttatttag gctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttcatactg acccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360

tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480

gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 278

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 278

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp

1 5

<210> 279

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 279

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

<210> 280

<211> 12

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 280
Ala Arg Val Arg Gln Trp Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr
1 5 10
<210> 281
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 281
Ser Tyr Trp Met Asn
1 5
<210> 282
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 282
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 283
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 283
Val Arg Gln Trp Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr
1 5 10
<210> 284
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 284
Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val

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

<210> 285
<211> 358
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 285
gaggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg cttcaccgtc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagttcga 300
caatggtccg actactctga ctactggggc cagggaaccc cggtcaccgt ctcctcag 358

<210> 286
<211> 449
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 286
Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Arg Gln Trp Ser Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 287

<211> 1347

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 287

gaggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctattgga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180

gtggactctg tgaagggccg cttcaccgtc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagttcga 300

caatggtccg actactctga ctactggggc cagggaaccc cggtcaccgt ctcctcagcc 360

agcaccaagg gcccctctgt gttccctctg gcccccttcca gcaagtccac ctctggcgga 420

acagccgctc tgggctgcct cgtgaaggac tacttccccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480

aactctggcg ctctgaccag cggagtgcac accttccctg ctgtgctgca gtcctccggc 540

ctgtactccc tgtcctccgt cgtgaccgtg ccttccagct ctctgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaaggtgg acaagaaggt ggaacccaag 660

tcctgcgaca agacccacac ctgtccccct tgtcctgccc ctgaactgct gggcggacct 720

tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccac gaggaccctg aagtgaagtt caattggtac 840

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccta gagaggaaca gtacaactcc 900

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 960

tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgccccca tcgaaaagac catctccaag 1020

gccaagggcc agccccggga accccaggtg tacacactgc cccctagcag ggacgagctg 1080

accaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaaggct tctacccctc cgatatcgcc 1140

gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200

gactccgacg gctcattctt cctgtacagc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 1260

cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320

aagtccctgt ccctgagccc cggcaag 1347

<210> 288

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 288

Gln Gly Ile Ser Ser Trp

1 5

<210> 289
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 289
Ala Ala Ser
1
<210> 290
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 290
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5
<210> 291
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 291
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 292
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 292
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 293
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 293
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5
<210> 294
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 294

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro 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 Ala Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 295

<211> 322

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 295

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 296

<211> 214

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 296

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro 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 Ala Asn Ser Phe Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 297
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 297
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642
<210> 298
<211> 214
<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 298

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr 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 Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 299
<211> 453
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 299

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 300
<211> 347
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 300

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile 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 Val 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 Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
210 215 220
Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
225 230 235 240
Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
245 250 255
Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
260 265 270
Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
275 280 285
Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
290 295 300
Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
305 310 315 320
Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
325 330 335
Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
340 345

<210> 301
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 301
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 302
<211> 586
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 302
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Phe Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln

450 455 460

Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly

465 470 475 480

Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys

485 490 495

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu

500 505 510

Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser
515 520 525
Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val
530 535 540
Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr
545 550 555 560
Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr
565 570 575
Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
580 585

<210> 303
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 303
Ala Pro Thr Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 304
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 304
Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10

<210> 305
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 305
Ala Pro Thr Ser Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
1 5 10 15
Asp

<210> 306
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 306
Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu
1 5 10 15

Leu Leu Asp
<210> 307
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 307
Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu
1 5 10 15
Leu Asp
<210> 308
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 308
Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
1 5 10 15
Asp
<210> 309
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 309
Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15
<210> 310
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 310
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15
<210> 311
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 311
Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10
<210> 312

<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 312
Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10
<210> 313
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 313
Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10
<210> 314
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 314
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu
1 5 10 15
Leu Leu Asp
<210> 315
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 315
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu
1 5 10 15
Leu Asp
<210> 316
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 316
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu
1 5 10 15
Asp
<210> 317
<211> 16

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 317
Ala Pro Thr Ser Ser Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15
<210> 318
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 318
Ala Pro Thr Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10
<210> 319
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 319
Ala Pro Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10
<210> 320
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 320
Ala Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10
<210> 321
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 321
Ala Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15
<210> 322
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 322
Ala Pro Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp

1 5 10 15

<210> 323

<211> 15

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 323

Ala Pro Thr Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 324

<211> 113

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 324

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

<210> 325

<211> 290

<212> PRT

<213> 小鼠(Mus Musculus)

<400> 325

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

Asp Leu Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Lys Glu Asp Glu Gln Val
50 55 60
Ile Gln Phe Val Ala Gly Glu Glu Asp Leu Lys Pro Gln His Ser Asn
65 70 75 80
Phe Arg Gly Arg Ala Ser Leu Pro Lys Asp Gln Leu Leu Lys Gly Asn
85 90 95
Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110
Cys Cys Ile Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu
115 120 125
Lys Val Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Val Asp
130 135 140
Pro Ala Thr Ser Glu His Glu Leu Ile Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro
145 150 155 160
Glu Ala Glu Val Ile Trp Thr Asn Ser Asp His Gln Pro Val Ser Gly
165 170 175
Lys Arg Ser Val Thr Thr Ser Arg Thr Glu Gly Met Leu Leu Asn Val
180 185 190
Thr Ser Ser Leu Arg Val Asn Ala Thr Ala Asn Asp Val Phe Tyr Cys
195 200 205
Thr Phe Trp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asn His Thr Ala Glu Leu Ile
210 215 220
Ile Pro Glu Leu Pro Ala Thr His Pro Pro Gln Asn Arg Thr His Trp
225 230 235 240
Val Leu Leu Gly Ser Ile Leu Leu Phe Leu Ile Val Val Ser Thr Val
245 250 255
Leu Leu Phe Leu Arg Lys Gln Val Arg Met Leu Asp Val Glu Lys Cys
260 265 270
Gly Val Glu Asp Thr Ser Ser Lys Asn Arg Asn Asp Thr Gln Phe Glu
275 280 285
Glu Thr
290

<210> 326
<211> 226
<212> PRT
<213> 小鼠(Mus Musculus)
<400> 326

Phe Thr Ile Thr Ala Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Val Thr Met Glu Cys Arg Phe Pro Val Glu Arg Glu Leu Asp Leu
20 25 30
Leu Ala Leu Val Val Tyr Trp Glu Lys Glu Asp Glu Gln Val Ile Gln
35 40 45
Phe Val Ala Gly Glu Glu Asp Leu Lys Pro Gln His Ser Asn Phe Arg
50 55 60
Gly Arg Ala Ser Leu Pro Lys Asp Gln Leu Leu Lys Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80
Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Cys Cys
85 90 95
Ile Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Leu Lys Val
100 105 110
Asn Ala Pro Tyr Arg Lys Ile Asn Gln Arg Ile Ser Val Asp Pro Ala
115 120 125
Thr Ser Glu His Glu Leu Ile Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Glu Ala
130 135 140
Glu Val Ile Trp Thr Asn Ser Asp His Gln Pro Val Ser Gly Lys Arg
145 150 155 160
Ser Val Thr Thr Ser Arg Thr Glu Gly Met Leu Leu Asn Val Thr Ser
165 170 175
Ser Leu Arg Val Asn Ala Thr Ala Asn Asp Val Phe Tyr Cys Thr Phe
180 185 190
Trp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asn His Thr Ala Glu Leu Ile Ile Pro
195 200 205
Glu Leu Pro Ala Thr His Pro Pro Gln Asn Arg Thr His His His His
210 215 220
His His
225

<210> 327
<211> 251
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 327
Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys
1 5 10 15
Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
20 25 30
Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly
35 40 45

Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser
50 55 60
Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln
65 70 75 80
Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp
85 90 95
Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn
100 105 110
Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr
115 120 125
Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu
130 135 140
Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln
145 150 155 160
Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu
165 170 175
Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys
180 185 190
Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr
195 200 205
Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln Val Ala Val Ala Gly
210 215 220
Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu Ser Gly Leu Thr Trp
225 230 235 240
Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
245 250

<210> 328
<211> 525
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 328

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

Gly Ala Pro Asp Ser Gln Lys Leu Thr Thr Val Asp Ile Val Thr Leu
65 70 75 80
Arg Val Leu Cys Arg Glu Gly Val Arg Trp Arg Val Met Ala Ile Gln
85 90 95
Asp Phe Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu
100 105 110
Gln Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile
115 120 125
Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg
130 135 140
Thr Leu Ser Pro Gly His Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu
145 150 155 160
Lys Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr
165 170 175
Gln Tyr Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr
180 185 190
Thr Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala
195 200 205
Ala Leu Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly
210 215 220
Leu Ser Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn
225 230 235 240
Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr
245 250 255
Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly
260 265 270
Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser
275 280 285
Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg
290 295 300
Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro
305 310 315 320
Ala Ser Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln
325 330 335
Gly Tyr Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys
340 345 350
Gln Val Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu
355 360 365
Gly Val Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro

370 375 380
Leu Ser Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp
385 390 395 400
Leu Leu Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser
405 410 415
Thr Ala Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser
420 425 430
Leu Gln Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro
435 440 445
Pro Thr Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu
450 455 460
Leu Val Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg
465 470 475 480
Glu Gly Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe
485 490 495
Arg Ala Leu Asn Ala Arg Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser
500 505 510
Leu Gln Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val
515 520 525

<210> 329
<211> 347
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 329
Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly Asn Glu Asp Thr Thr Ala
1 5 10 15
Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp Ser Leu Ser Val Ser Thr
20 25 30
Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val Phe Asn Val Glu Tyr Met
35 40 45
Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro Gln Pro Thr Asn Leu Thr
50 55 60
Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn Asp Lys Val Gln Lys Cys
65 70 75 80
Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr Ser Gly Cys Gln Leu Gln
85 90 95
Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe Val Val Gln Leu Gln Asp
100 105 110
Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln Met Leu Lys Leu Gln Asn

115 120 125
Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu Thr Leu His Lys Leu Ser
130 135 140
Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn Arg Phe Leu Asn His Cys
145 150 155 160
Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp Trp Asp His Ser Trp Thr
165 170 175
Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe Ser Leu Pro Ser Val Asp
180 185 190
Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg Ser Arg Phe Asn Pro Leu
195 200 205
Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp Ser His Pro Ile His Trp
210 215 220
Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe Ala Leu Glu Ala
225 230 235 240
Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile Ser Leu Leu Cys
245 250 255
Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile Pro Thr Leu Lys
260 265 270
Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly Asn Phe Ser Ala Trp
275 280 285
Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln Pro Asp Tyr Ser
290 295 300
Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly Ala Leu
305 310 315 320
Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp
325 330 335
Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr
340 345

<210> 330
<211> 152
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 330
Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu Ser Val Leu
1 5 10 15
Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu Ile Gly Ser
20 25 30
Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His Ile Cys Asp

35 40 45

Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg Lys Leu Arg
50 55 60

Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu His Leu Leu
65 70 75 80

Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr Gly Gln Val
85 90 95

Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro Thr Lys Ser
100 105 110

Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu Asn Asp Leu
115 120 125

Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys
130 135 140

Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His
145 150

<210> 331

<211> 133

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 331

Gly Ile His Val Phe Ile Leu Gly Cys Phe Ser Ala Gly Leu Pro Lys
1 5 10 15

Thr Glu Ala Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu
20 25 30

Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser
35 40 45

Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu
50 55 60

Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp
65 70 75 80

Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn
85 90 95

Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu
100 105 110

Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met
115 120 125

Phe Ile Asn Thr Ser
130

<210> 332

<211> 133
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 332

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 333
<211> 127
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 333

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

Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys Asp
100 105 110
Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu
115 120 125

<210> 334
<211> 171
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 334

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

<210> 335
<211> 177
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 335

Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro
1 5 10 15
Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro

20 25 30

Val Ala His Val Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp

35 40 45

Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg

50 55 60

Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser

65 70 75 80

Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu

85 90 95

Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn

100 105 110

Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly

115 120 125

Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe

130 135 140

Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp

145 150 155 160

Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala

165 170 175

Leu

<210> 336

<211> 197

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 336

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys
115 120 125
Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
130 135 140
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser
145 150 155 160
Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu
165 170 175
Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser
180 185 190
Tyr Leu Asn Ala Ser
195

<210> 337
<211> 306
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 337

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

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190
Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser
305

<210> 338
<211> 103
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 338

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

<210> 339
<211> 77

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 339

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

<210> 340
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 340

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

165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 341
<211> 996
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 341
gccagcacca agggcccctc tgtgttccct ctggcccctt ccagcaagtc cacctctggc 60
ggaacagccg ctctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcctgt gaccgtgtcc 120
tggaactctg gcgctctgac cagcggagtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 180
ggcctgtact ccctgtcctc cgtcgtgacc gtgccttcca gctctctggg cacccagacc 240
tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 300
aagtcctgcg acaagaccca cacctgtccc ccttgtcctg cccctgaact gctgggcgga 360
ccttccgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccggaccccc 420
gaagtgacct gcgtggtggt ggatgtgtcc cacgaggacc ctgaagtgaa gttcaattgg 480
tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ctagagagga acagtacaac 540
tccacctacc gggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa 600
gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgaaaa gaccatctcc 660
aaggccaagg gccagccccg ggaaccccag gtgtacacac tgcccctag cagggacgag 720
ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctcgtgaaag gcttctaccc ctccgatatc 780

gccgtggaat gggagtccaa cggccagcct gagaacaact acaagaccac ccccccctgtg 840
ctggactccg acggctcatt cttcctgtac agcaagctga cagtggacaa gtcccggtgg 900
cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 960
cagaagtccc tgtccctgag ccccggcaag tgatga 996

<210> 342
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 342

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Ile Arg Thr Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Met Lys Gly Ser Gly Thr Tyr Gly Gly Trp Phe Asp Thr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Ala Gly Ala
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 343
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 343
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
1 5

<210> 344
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 344
Ile Ser Phe Ser Gly Gly Thr Thr
1 5
<210> 345
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 345
Ala Lys Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser
1 5 10
<210> 346
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 346
Asn Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 347
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 347
Ala Ile Ser Phe Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 348
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 348
Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser
1 5 10
<210> 349
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 349
Glu Val Gln Leu Ala Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

<210> 350
<211> 364
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 350
gaagtgcaac tggcggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgagttgggt ccgccagact 120
ccaggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtttta gtggtggtac tacatactac 180
gctgactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ttgcacatga acagcctgag agccgatgac acggccgtat attactgtgc gaaagatgag 300
gcaccagctg gcgcaacctt ctttgactcc tggggccagg gaacgctggt caccgtctcc 360
tcag 364

<210> 351
<211> 448
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 351
Glu Val Gln Leu Ala Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Phe Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Glu Ala Pro Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Ser Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 352
<211> 1344
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 352

gaagtgcaac tggcggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgagttgggt ccgccagact 120
ccaggaaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtttta gtggtggtac tacatactac 180
gctgactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ttgcacatga acagcctgag agccgatgac acggccgtat attactgtgc gaaagatgag 300
gcaccagctg gcgcaacctt ctttgactcc tggggccagg gaacgctggt caccgtctcc 360
tcagccagca ccaagggccc ttccgtgttc cccctggccc cttgcagcag gagcacctcc 420
gaatccacag ctgccctggg ctgtctggtg aaggactact ttcccgagcc cgtgaccgtg 480
agctggaaca gcggcgctct gacatccggc gtccacacct ttcctgccgt cctgcagtcc 540
tccggcctct actccctgtc ctccgtggtg accgtgccta gctcctccct cggcaccaag 600
acctacacct gtaacgtgga ccacaaaccc tccaacacca aggtggacaa acgggtcgag 660
agcaagtacg gccctccctg ccctccttgt cctgcccccg agttcgaagg cggacccagc 720
gtgttcctgt tccctcctaa gcccaaggac accctcatga tcagccggac acccgaggtg 780
acctgcgtgg tggtggatgt gagccaggag gaccctgagg tccagttcaa ctggtatgtg 840
gatggcgtgg aggtgcacaa cgccaagaca aagccccggg aagagcagtt caactccacc 900
tacagggtgg tcagcgtgct gaccgtgctg catcaggact ggctgaacgg caaggagtac 960
aagtgcaagg tcagcaataa gggactgccc agcagcatcg agaagaccat ctccaaggct 1020
aaaggccagc cccgggaacc tcaggtgtac accctgcctc ccagccagga ggagatgacc 1080
aagaaccagg tgagcctgac ctgcctggtg aagggattct acccttccga catcgccgtg 1140
gagtgggagt ccaacggcca gcccgagaac aattataaga ccacccctcc cgtcctcgac 1200
agcgacggat ccttctttct gtactccagg ctgaccgtgg ataagtccag gtggcaggaa 1260
ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta cacccagaag 1320
tccctgagcc tgtccctggg aaag 1344

<210> 353
<211> 6

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 353
Gln Gly Ile Arg Arg Trp
1 5
<210> 354
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 354
Gly Ala Ser
1
<210> 355
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 355
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
1 5
<210> 356
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 356
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Arg Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 357
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 357
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 358
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 358
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr

1 5

<210> 359
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 359

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

<210> 360
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 360

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagg aggtggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctctggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca tcattaccag tctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagatcaa ac 322

<210> 361
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 361

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Arg Trp

20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Gly 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 Ile Ile Thr Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 362
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 362
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagg aggtggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctctggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca tcattaccag tctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642
<210> 363
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 363
Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Phe Gly
1 5
<210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 364
Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr
1 5
<210> 365
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 365
Ala Arg Ser Ser Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 366
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 366
Gln Val Gln Val 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 Ser Thr Phe
20 25 30
Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Ile 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 Ser Ser Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 367
<211> 363
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 367
caggttcagg tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttcc acctttggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgaatg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtga cacaaactat 180
gcacagaatc tccagggcag agtcatcatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gaggagcagt 300
ggccactact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363
<210> 368
<211> 451
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 368
Gln Val Gln Val 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 Ser Thr Phe
20 25 30
Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Asn Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Ile 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 Ser Ser Gly His Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 369
<211> 1359
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 369
caggttcagg tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttcc acctttggta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgaatg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtga cacaaactat 180
gcacagaatc tccagggcag agtcatcatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gaggagcagt 300
ggccactact actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tcagccagca ccaagggccc ctctgtgttc cctctggccc cttccagcaa gtccacctct 420
ggcggaacag ccgctctggg ctgcctcgtg aaggactact tccccgagcc tgtgaccgtg 480
tcctggaact ctggcgctct gaccagcgga gtgcacacct tccctgctgt gctgcagtcc 540
tccggcctgt actccctgtc ctccgtcgtg accgtgcctt ccagctctct gggcacccag 600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 660
cccaagtcct gcgacaagac ccacacctgt cccccttgtc ctgcccctga actgctgggc 720
ggaccttccg tgttcctgtt ccccccaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccggacc 780
cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccacgagg accctgaagt gaagttcaat 840
tggtacgtgg acggcgtgga agtgcacaac gccaagacca agcctagaga ggaacagtac 900
aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 960
aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgcctg cccccatcga aaagaccatc 1020
tccaaggcca agggccagcc ccgggaaccc caggtgtaca cactgccccc tagcagggac 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgtctcgtga aaggcttcta cccctccgat 1140
atcgccgtgg aatgggagtc caacggccag cctgagaaca actacaagac cacccccccct 1200
gtgctggact ccgacggctc attcttcctg tacagcaagc tgacagtgga caagtcccgg 1260
tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320
acccagaagt ccctgtccct gagccccggc aagtgatga 1359

<210> 370
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 370
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Glu Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 371
<211> 3

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 371
Leu Gly Ser
1
<210> 372
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 372
Met Gln Ser Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 373
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 373
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 374
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 374
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct ttttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
accagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaatctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 375
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 375

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 376
<211> 657
<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 376
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct ttttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
accagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaatctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360
ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420
ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540
tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600
gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657
<210> 377
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 377
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly
1 5
<210> 378
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 378
Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5
<210> 379
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 379
Ala Arg Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val
<210> 380
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 380

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly 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
Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
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 Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 381

<211> 372

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 381

caggttcaac tggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300
tatttctatg gttcggggac cctctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 382

<211> 454

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 382

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly 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
Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
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 Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 383
<211> 1368
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 383

caggttcaac tggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300
tatttctatg gttcggggac cctctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480
gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540
ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc agctctctg 600
ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660
aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720
ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780
tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840
aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900
gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccc 1080
agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200

acccccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260
aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320
aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 384
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 384

Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 385
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 385

Leu Gly Ser
1

<210> 386
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 386

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Ser
1 5

<210> 387
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 387

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 388
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 388
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtgatg gatacaactg tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 389
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 389
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asp Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Phe Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

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

<210> 390
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 390
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtgatg gatacaactg tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360
ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420
ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540
tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600
gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 391
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 391
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly
1 5

<210> 392
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 392
Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 393
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 393
Ala Arg Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val
<210> 394
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 394
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly 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
Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
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 Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 395
<211> 372
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 395
caggttcaac tggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300

tatttctatg gttcggggac cctctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 396
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 396

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly 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
Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
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 Ser Thr Tyr Phe Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 397
<211> 1368
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 397

caggttcaac tggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagatctacg 300
tatttctatg gttcggggac cctctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480

gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540
ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600
ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660
aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720
ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780
tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840
aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900
gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccc 1080
agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200
acccccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260
aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320
aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 398
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 398
Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Tyr Asn Cys
1 5 10

<210> 399
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 399
Leu Gly Ser
1

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 400
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Cys Ser
1 5

<210> 401
<211> 112
<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 401

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

<210> 402
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 402

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtgatg gatacaactg tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 403
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 403

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

50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 404
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 404
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtgatg gatacaactg tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360
ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420
ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540
tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600
gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657
<210> 405
<211> 8

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 405
Gly Val Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
1 5
<210> 406
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 406
Ile Asn Trp Asn Gly Gly Asp Thr
1 5
<210> 407
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 407
Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr His Val Pro Phe Asp
1 5 10 15
Tyr
<210> 408
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 408
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Val Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr His Val Pro Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 409
<211> 372
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 409
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggagt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggartg ggtctctggt attaattgga atggtggcga cacagattat 180
tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc 300
tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct tttgactact ggggccaggg aatcctggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 410
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 410
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Val Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Asp Thr Asp Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr His Val Pro Phe Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 411

<211> 1368
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 411
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggagt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggartg ggtctctggt attaattgga atggtggcga cacagattat 180
tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc 300
tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct tttgactact ggggccaggg aatcctggtc 360
accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480
gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540
ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600
ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660
aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720
ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780
tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840
aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900
gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccc 1080
agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200
acccccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260
aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320
aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368
<210> 412
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 412
Gln Ser Val Ser Arg Ser Tyr
1 5
<210> 413
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 413

Gly Ala Ser
1
<210> 414
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 414
His Gln Tyr Asp Met Ser Pro Phe Thr
1 5
<210> 415
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 415
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Arg Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Asp Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asp Met Ser Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105
<210> 416
<211> 324
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 416
gaaattgtgt tgacgcagtc tccagggacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agaagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cgtggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcgatgg gtctgggaca gacttcactc tctccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcac cagtatgata tgtcaccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 417
<211> 215
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 417

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Arg Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Asp Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asp Met Ser Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 418
<211> 645
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 418

gaaattgtgt tgacgcagtc tccagggacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agaagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cgtggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcgatgg gtctgggaca gacttcactc tctccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcac cagtatgata tgtcaccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaacgtacg gtggccgctc cctccgtgtt catcttccca 360
ccttccgacg agcagctgaa gtccggcacc gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 420
taccccccgcg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc 480
caggaatccg tgaccgagca ggactccaag gacagcacct actccctgtc ctccaccctg 540
accctgtcca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaagt gacccaccag 600
ggcctgtcta gccccgtgac caagtctttc aaccggggcg agtgt 645

<210> 419
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 419
Gly Leu Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
1 5

<210> 420
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 420
Ile Asn Trp Asn Gly Asp Asn Thr
1 5

<210> 421
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 421
Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Pro Phe Asp
1 5 10 15
Tyr

<210> 422
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 422
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

<210> 423
<211> 372
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 423
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggact cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagtt 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtgataa cacagattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggattac 300
tatggttcgg ggagttatta taacgttcct tttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 424
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 424
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Asp Asn Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Pro Phe Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 425

<211> 1368

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 425

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggact cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagtt 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtgataa cacagattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggattac 300
tatggttcgg ggagttatta taacgttcct tttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480
gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540
ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600
ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660
aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720
ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780
tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840
aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900
gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccc 1080
agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200
acccccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260
aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320
aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 426
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 426
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5
<210> 427
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 427
Gly Ala Ser
1
<210> 428
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 428
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Phe
1 5
<210> 429
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 429
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Phe Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 430
<211> 321
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 430
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321
<210> 431
<211> 323
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 431
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cacttcggcc 300
ctgggaccaa agtggatatc aaa 323
<210> 432
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 432
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

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

<210> 433
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 433
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 434
<211> 644
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 434
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatatat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag aagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gttcaccatt cacttcggcc 300
ctgggaccaa agtggatatc aaacgtacgg tggccgctcc ctccgtgttc atcttcccac 360
cttccgacga gcagctgaag tccggcaccg cttctgtcgt gtgcctgctg aacaacttct 420
acccccgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc ggcaactccc 480
aggaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc tccaccctga 540
ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg acccaccagg 600
gcctgtctag ccccgtgacc aagtctttca accggggcga gtgt 644

<210> 435
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 435
Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr Gly
1 5

<210> 436
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 436
Ile Ser Val His Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 437
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 437
Ala Arg Ala Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Phe Ser Asp Ala Phe Asp
1 5 10 15
Ile

<210> 438
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 438
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 Asn Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Val His Asn Gly Asn Thr Asn Cys Ala Gln Lys Leu
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 Thr Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Phe Ser Asp Ala Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly His Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 439
<211> 372
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 439
caggttcagt tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttaat agttatggta tcatctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgttc acaatggtaa cacaaactgt 180
gcacagaagc tccagggtag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag aactgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagcgggt 300
tacgatattt tgactgattt ttccgatgct tttgatatct ggggccacgg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 440
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 440
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 Asn Ser Tyr
20 25 30
Gly Ile Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Val His Asn Gly Asn Thr Asn Cys Ala Gln Lys Leu
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 Thr Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Phe Ser Asp Ala Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly His Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 441

<211> 1368

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 441

caggttcagt tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttaat agttatggta tcatctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgttc acaatggtaa cacaaactgt 180
gcacagaagc tccagggtag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag aactgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagcgggt 300
tacgatattt tgactgattt ttccgatgct tttgatatct ggggccacgg gacaatggtc 360
accgtctctt cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480
gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540
ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600
ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660
aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720
ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780
tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840
aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900
gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccc 1080
agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200
acccccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260
aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320
aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 442
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 442
Gln Asn Ile Asn Asn Phe
1 5
<210> 443
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 443
Ala Ala Ser
1
<210> 444
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 444
Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Trp
1 5
<210> 445
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 445
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Glu Gly Lys Gly Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Ile Pro Ser Thr 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 Ile Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Trp
85 90 95
Val Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 446
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 446
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaacattaat aacttttaa attggtatca gcagaaagaa 120
gggaaaggcc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagagg gataccatca 180
acgttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacat ctgtcaacag agctacggta tcccgtgggt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa 318
<210> 447
<211> 213
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 447
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asn Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Glu Gly Lys Gly Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Ile Pro Ser Thr 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 Ile Cys Gln Gln Ser Tyr Gly Ile Pro Trp
85 90 95
Val Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 448
<211> 639
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 448
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaacattaat aacttttaa attggtatca gcagaaagaa 120
gggaaaggcc ctaagctcct gatctatgca gcatccagtt tgcaaagagg gataccatca 180
acgttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacat ctgtcaacag agctacggta tcccgtgggt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaacg tacggtggcc gctccctccg tgttcatctt cccaccttcc 360
gacgagcagc tgaagtccgg caccgcttct gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420
cgcgaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agtccggcaa ctcccaggaa 480
tccgtgaccg agcaggactc caaggacagc acctactccc tgtcctccac cctgaccctg 540
tccaaggccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg 600
tctagccccg tgaccaagtc tttcaaccgg ggcgagtgt 639

<210> 449
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 449
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Phe
1 5

<210> 450
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 450
Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile
1 5

<210> 451
<211> 21
<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 451
Ala Arg Asp His Tyr Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Tyr Gly Leu Asp Val
20
<210> 452
<211> 128
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 452
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Phe Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Tyr Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp His Tyr Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 453
<211> 384
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 453
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactacttca tgagctggat ccgccaggcg 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagttcta gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaggggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagta ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcac 300
tacgatggtt cggggattta tcccctctac tactattacg gtttggacgt ctggggccag 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 454
<211> 458
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 454

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Phe Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Tyr Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp His Tyr Asp Gly Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
130 135 140
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
145 150 155 160
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
165 170 175
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
180 185 190
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
195 200 205
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
210 215 220
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
225 230 235 240
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
245 250 255
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
260 265 270

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
275 280 285
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305 310 315 320
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
355 360 365
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
405 410 415
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
420 425 430
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 455
<211> 1380
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 455
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactacttca tgagctggat ccgccaggcg 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagttcta gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaggggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagta ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag atccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcac 300
tacgatggtt cggggattta tcccctctac tactattacg gtttggacgt ctggggccag 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctcagccagc accaagggcc cctctgtgtt ccctctggcc 420
ccttccagca agtccacctc tggcggaaca gccgctctgg gctgcctcgt gaaggactac 480
ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac tctggcgctc tgaccagcgg agtgcacacc 540
ttccctgctg tgctgcagtc ctccggcctg tactccctgt cctccgtcgt gaccgtgcct 600

tccagctctc tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga accacaagcc ctccaacacc 660
aaggtggaca agaaggtgga acccaagtcc tgcgacaaga cccacacctg tccccttgt 720
cctgcccctg aactgctggg cggaccttcc gtgttcctgt tccccccaaa gcccaaggac 780
accctgatga tctcccggac ccccgaagtg acctgcgtgg tggtggatgt gtcccacgag 840
gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc 900
aagcctagag aggaacagta caactccacc taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg 960
caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct 1020
gcccccatcg aaaagaccat ctccaaggcc aagggccagc cccgggaacc ccaggtgtac 1080
acactgcccc ctagcaggga cgagctgacc aagaaccagg tgtccctgac ctgtctcgtg 1140
aaaggcttct acccctccga tatcgccgtg gaatgggagt ccaacggcca gcctgagaac 1200
aactacaaga ccacccccc tgtgctggac tccgacggct cattcttcct gtacagcaag 1260
ctgacagtgg acaagtcccg gtggcagcag ggcaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcac 1320
gaggccctgc acaaccacta cacccagaag tccctgtccc tgagccccgg caagtgatga 1380

<210> 456
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 456
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 457
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 457
Leu Gly Ser
1

<210> 458
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 458
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Arg Ser
1 5

<210> 459
<211> 111
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 459

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

<210> 460
<211> 333
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 460
attgtgatga ctcagtctcc actctcccta cccgtcaccc ctggagagcc ggcctccatc 60
tcctgcaggt ctagtcagag cctcctgcat agtaatggat acaactattt ggattattac 120
ctgcagaagc cagggcagtc tccacagctc ctgatctatt tgggttctta tcgggcctcc 180
ggggtccctg acaggttcag tggcagtgga tcaggcacag attttacact gaaaatcagc 240
agagtggagg ctgaggatgt tggggtttat tactgcatgc aagctctaca aactcctcgc 300
agttttggcc aggggaccac gctggagatc aaa 333

<210> 461
<211> 218
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 461
Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu
1 5 10 15
Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn
20 25 30
Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Tyr Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45
Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser

65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu
85 90 95
Gln Thr Pro Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 462
<211> 654
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 462
attgtgatga ctcagtctcc actctcccta cccgtcaccc ctggagagcc ggcctccatc 60
tcctgcaggt ctagtcagag cctcctgcat agtaatggat acaactattt ggattattac 120
ctgcagaagc cagggcagtc tccacagctc ctgatctatt tgggttctta tcgggcctcc 180
ggggtccctg acaggttcag tggcagtgga tcaggcacag attttacact gaaaatcagc 240
agagtggagg ctgaggatgt tggggtttat tactgcatgc aagctctaca aactcctcgc 300
agttttggcc aggggaccac gctggagatc aaacgtacgg tggccgctcc ctccgtgttc 360
atcttcccac cttccgacga gcagctgaag tccggcaccg cttctgtcgt gtgcctgctg 420
aacaacttct acccccgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 480
ggcaactccc aggaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 540
tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 600
acccaccagg gcctgtctag ccccgtgacc aagtctttca accggggcga gtgt 654
<210> 463
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 463
Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr Gly Val Gly
1 5 10
<210> 464
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 464
Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys
1 5
<210> 465
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 465
Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15
<210> 466
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 466
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr
20 25 30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95
Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 467

<211> 372
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 467
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actactggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag cagactcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga 300
tatggttcgg cgagttatta ccactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372
<210> 468
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 468
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Thr
20 25 30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95
Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

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

<210> 469
<211> 1368
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 469

cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actactggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag cagactcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga 300
tatggttcgg cgagttatta ccactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480
gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540
ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600
ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660
aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720
ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780
tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840
aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900
gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccc 1080
agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200
acccccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260
aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320
aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 470

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 470

Gln Ser Val Thr Asn Tyr
1 5

<210> 471

<211> 3

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 471

Asp Ala Ser
1

<210> 472

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 472
Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5
<210> 473
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 473
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 474
<211> 322
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 474
gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322
<210> 475
<211> 214
<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 475

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 476

<211> 643

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 476

gaaattgtat tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa accgtacggt ggccgctccc tccgtgttca tcttcccacc 360
ttccgacgag cagctgaagt ccggcaccgc ttctgtcgtg tgcctgctga acaacttcta 420
cccccgcgag gccaaggtgc agtggaaggt ggacaacgcc ctgcagtccg gcaactccca 480
ggaatccgtg accgagcagg actccaagga cagcacctac tccctgtcct ccaccctgac 540
cctgtccaag gccgactacg agaagcacaa ggtgtacgcc tgcgaagtga cccaccaggg 600
cctgtctagc cccgtgacca agtctttcaa ccggggcgag tgt 643

<210> 477
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 477
Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly
1 5 10

<210> 478
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 478
Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 479
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 479
Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 480
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 480
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

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

<210> 481
<211> 372
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 481
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga 300
tatggttcgg cgagttatta ccactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 482
<211> 454
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 482
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Val Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Thr His Gly Tyr Gly Ser Ala Ser Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450

<210> 483

<211> 1368

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 483

cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120

cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcagtcattt attgggatga tgataagcgc 180

tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240

gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catatttctg tacacacgga 300

tatggttcgg cgagttatta ccactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420

tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480

gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540

ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660

aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720

ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780

tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900

gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960

ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020

aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccc 1080

agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140

ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200

acccccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260

aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320

aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 484

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 484
Gln Ser Val Thr Asn Tyr
1 5
<210> 485
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 485
Asp Ala Ser
1
<210> 486
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 486
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5
<210> 487
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 487
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 488
<211> 321
<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 488

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 489

<211> 214

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 489

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 490
<211> 642
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 490
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttacc aactacttag cctggcacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccacct 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgcgagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
gaatccgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gt 642

<210> 491
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 491
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 492
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 492
Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile
1 5

<210> 493
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 493
Ala Arg Asp Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Ser Pro Tyr Phe Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Val Asp Val
20

<210> 494
<211> 127
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 494

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

<210> 495
<211> 381
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 495

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatta acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttt 300
tacgatattt tgactgatag tccgtacttc tactacggtg tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 496
<211> 457
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 496

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Phe Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Ser Pro Tyr Phe Tyr Tyr
100 105 110
Gly Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
130 135 140
Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175
Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190
Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220
Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
275 280 285
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
355 360 365
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 497
<211> 1377
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 497

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatta acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatttt 300
tacgatattt tgactgatag tccgtacttc tactacggtg tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc agccagcacc aagggcccct ctgtgttccc tctggccccc 420
tccagcaagt ccacctctgg cggaacagcc gctctgggct gcctcgtgaa ggactacttc 480
cccgagcctg tgaccgtgtc ctggaactct ggcgctctga ccagcggagt gcacaccttc 540
cctgctgtgc tgcagtcctc cggcctgtac tccctgtcct ccgtcgtgac cgtgccttcc 600
agctctctgg gcacccagac ctacatctgc aacgtgaacc acaagccctc caacaccaag 660
gtggacaaga aggtggaacc caagtcctgc gacaagaccc acacctgtcc cccttgtcct 720
gcccctgaac tgctgggcgg accttccgtg ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc 780
ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgtc ccacgaggac 840

cctgaagtga agttcaattg gtacgtggac ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag 900
cctagagagg aacagtacaa ctccacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac 960
caggattggc tgaacggcaa agagtacaag tgcaaggtgt ccaacaaggc cctgcctgcc 1020
cccatcgaaa agaccatctc caaggccaag ggccagcccc gggaacccca ggtgtacaca 1080
ctgccccta gcagggacga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg tctcgtgaaa 1140
ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa tgggagtcca acggccagcc tgagaacaac 1200
tacaagacca ccccccctgt gctggactcc gacggctcat tcttcctgta cagcaagctg 1260
acagtggaca agtcccggtg gcagcagggc aacgtgttct cctgctccgt gatgcacgag 1320
gccctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgtccctga gccccggcaa gtgatga 1377

<210> 498
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 498
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 499
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 499
Leu Gly Ser
1

<210> 500
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 500
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Arg Thr
1 5

<210> 501
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 501
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

<210> 502
<211> 336
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 502
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 503
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 503
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

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

<210> 504
<211> 657
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 504
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360
ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420
ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540
tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600
gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657
<210> 505
<211> 239
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 505
Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15
Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu

20 25 30
Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45
Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60
Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80
Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95
Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110
Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125
Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140
Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160
Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175
Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190
Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205
Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr Ile Glu Gly
210 215 220
Arg Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys His His His His His His
225 230 235

<210> 506
<211> 179
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 506
Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly
1 5 10 15
Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys
20 25 30
Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr
35 40 45
Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His

50 55 60

Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp
65 70 75 80

His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu
100 105 110

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe Trp Leu Pro Ile Gly Cys Ala
115 120 125

Ala Phe Val Val Val Cys Ile Leu Gly Cys Ile Leu Ile Cys Trp Leu
130 135 140

Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr
145 150 155 160

Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp
165 170 175

Val Thr Leu

<210> 507

<211> 121

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 507

Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile Phe His Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe Lys
20 25 30

Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp Leu Thr Lys Thr
35 40 45

Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu Lys Phe Cys His
50 55 60

Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Tyr Asn Leu Asp
65 70 75 80

His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95

Pro Pro Phe Lys Val Thr Leu Thr Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr Glu
100 105 110

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Phe
115 120

<210> 508

<211> 199

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 508

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> 509
<211> 33
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 509

Lys Tyr Ser Ser Ser Val His Asp Pro Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met
1 5 10 15
Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu
20 25 30
Met

<210> 510
<211> 128
<212> PRT
<213> 小鼠(Mus Musculus)
<400> 510
Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asp His Arg Met Phe Ser Phe His Asn Gly
1 5 10 15
Gly Val Gln Ile Ser Cys Lys Tyr Pro Glu Thr Val Gln Gln Leu Lys
20 25 30
Met Arg Leu Phe Arg Glu Arg Glu Val Leu Cys Glu Leu Thr Lys Thr
35 40 45
Lys Gly Ser Gly Asn Ala Val Ser Ile Lys Asn Pro Met Leu Cys Leu
50 55 60
Tyr His Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Asn Asn Pro Asp
65 70 75 80
Ser Ser Gln Gly Ser Tyr Tyr Phe Cys Ser Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95
Pro Pro Phe Gln Glu Arg Asn Leu Ser Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr
100 105 110
Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys Ile Val Val Gln Val Thr Glu
115 120 125
<210> 511
<211> 121
<212> PRT
<213> 小鼠(Mus Musculus)
<400> 511
Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asp His Arg Met Phe Ser Phe His Asn Gly
1 5 10 15
Gly Val Gln Ile Ser Cys Lys Tyr Pro Glu Thr Val Gln Gln Leu Lys
20 25 30
Met Arg Leu Phe Arg Glu Arg Glu Val Leu Cys Glu Leu Thr Lys Thr
35 40 45
Lys Gly Ser Gly Asn Ala Val Ser Ile Lys Asn Pro Met Leu Cys Leu
50 55 60
Tyr His Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu Asn Asn Pro Asp
65 70 75 80
Ser Ser Gln Gly Ser Tyr Tyr Phe Cys Ser Leu Ser Ile Phe Asp Pro
85 90 95
Pro Pro Phe Gln Glu Arg Asn Leu Ser Gly Gly Tyr Leu His Ile Tyr

100 105 110

Glu Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys
115 120

<210> 512
<211> 147
<212> PRT
<213> 小鼠(Mus Musculus)
<400> 512

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

<210> 513
<211> 199
<212> PRT
<213> 食蟹猴(Cynomologus)
<400> 513

Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu His Met 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 Lys 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 Arg 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 Thr Phe Val Val Val Cys Ile Phe Gly Cys Ile Leu
145 150 155 160
Ile Cys Trp Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Ser Thr 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 Gly Thr Thr Pro
195

<210> 514
<211> 120
<212> PRT
<213> 食蟹猴(Cynomologus)
<400> 514

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

Ser Gln Leu Cys Cys Gln Leu Lys
115 120

<210> 515
<211> 240
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 515

Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190
Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln Asn Leu
195 200 205
Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp Lys Ile
210 215 220
Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr Trp Ser
225 230 235 240

<210> 516
<211> 302

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 516

Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu
1 5 10 15
Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp
20 25 30
Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn
35 40 45
Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
50 55 60
Tyr His Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr
65 70 75 80
Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
85 90 95
Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
100 105 110
Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
115 120 125
Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
130 135 140
Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
145 150 155 160
Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
165 170 175
Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
180 185 190
Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr
195 200 205
Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
210 215 220
Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
225 230 235 240
Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
245 250 255
Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
260 265 270
Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
275 280 285

Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Gly His Val
290 295 300

<210> 517
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 517

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

<210> 518
<211> 113
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 518

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

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
100 105 110

Thr

<210> 519

<211> 336

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 519

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtgatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 520

<211> 657

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 520

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtgatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgta cggtggccgc tccctccgtg 360
ttcatcttcc caccttccga cgagcagctg aagtccggca ccgcttctgt cgtgtgcctg 420
ctgaacaact tctacccccg cgaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 480
tccggcaact cccaggaatc cgtgaccgag caggactcca aggacagcac ctactccctg 540
tcctccaccc tgaccctgtc caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgaa 600
gtgacccacc agggcctgtc tagccccgtg accaagtctt tcaaccgggg cgagtgt 657

<210> 521

<211> 372

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 521

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggagt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggcga cacagattat 180
tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc 300
tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct tttgactact ggggccaggg aatcctggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 522
<211> 1368
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 522

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggagt caccTTTgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggcga cacagattat 180
tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctacaaatga atagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagggatttc 300
tatggttcgg ggagttatta tcacgttcct tttgactact ggggccaggg aatcctggtc 360
accgtctcct cagccagcac caagggcccc tctgtgttcc ctctggcccc ttccagcaag 420
tccacctctg gcggaacagc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagcct 480
gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg accagcggag tgcacacctt ccctgctgtg 540
ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc tccgtcgtga ccgtgccttc cagctctctg 600
ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 660
aaggtggaac ccaagtcctg cgacaagacc cacacctgtc ccccttgtcc tgcccctgaa 720
ctgctgggcg gaccttccgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 780
tcccggaccc ccgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga ccctgaagtg 840
aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcctagagag 900
gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 960
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ccccatcgaa 1020
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgcccccT 1080
agcagggacg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa aggcttctac 1140
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 1200
acccccccTG tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt acagcaagct gacagtggac 1260
aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1320
aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggca agtgatga 1368

<210> 523
<211> 990
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 523

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
cagaagagcc tctccctgtc cccgggtaaa 990

<210> 524
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 524

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

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 525
<211> 990
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 525
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acatcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 526
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 526

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 527
<211> 978
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 527
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300
aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 420
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600
aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 960
tccctgtctc cgggtaaa 978
<210> 528
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 528

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 529
<211> 978
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 529
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgacctcca gcaacttcgg cacccagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300
aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 420
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480
atggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540
gtggtcagcg tcctcaccgt cgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600
aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 960
tccctgtctc cgggtaaa 978

<210> 530
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 530
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Met Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 531
<211> 978
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 531

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300
aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 420
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600
aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 780
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 960
tccctgtctc cgggtaaa 978

<210> 532
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 532

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

130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 533
<211> 978
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 533
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 60
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg cacccagacc 240
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 300
aaatgttgtg tcgagtgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 360
ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacgtgc 420
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 480
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 540

gtggtcagcg tcctcaccgt cgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 600
aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 660
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gggaggagat gaccaagaac 720
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatctc cgtggagtgg 780
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 840
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 900
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 960
tccctgtctc cgggtaaa 978

<210> 534
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 534

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255
Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 535
<211> 318
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 535
ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact ctgttcccac cctcctctga ggagcttcaa 60
gccaacaagg ccacactggt gtgtctcgta agtgacttca acccgggagc cgtgacagtg 120
gcctggaagg cagatggcag ccccgtcaag gtgggagtgg agaccaccaa accctccaaa 180
caaagcaaca acaagtatgc ggccagcagc tacctgagcc tgacgcccga gcagtggaag 240
tcccacagaa gctacagctg ccgggtcacg catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg 300
gcccctgcag aatgctct 318

<210> 536
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 536
Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15
Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Ser Asp
20 25 30
Phe Asn Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro
35 40 45
Val Lys Val Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Arg Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser
100 105

<210> 537

<211> 990

<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 537

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540
agcacgtacc gggtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 990

<210> 538

<211> 106

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 538

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

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 539
<211> 663
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 539

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Gln Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Gly
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Ser Met Gln Thr
65 70 75 80

Glu Asp Glu Gly Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Leu Lys Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

210 215 220

Leu Thr Gln Pro Gly Lys Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly

225 230 235 240

Phe Thr Phe Ser Ser Phe Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly

245 250 255

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val

260 265 270

Phe Tyr Ala Asp Ala Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

275 280 285

Ala Lys Asn Leu Leu Phe Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Ser Glu Asp

290 295 300

Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe

305 310 315 320

Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

325 330 335

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

340 345 350

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

355 360 365

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

370 375 380

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

385 390 395 400

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

405 410 415

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

420 425 430

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

435 440 445

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

450 455 460

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

465 470 475 480

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

485 490 495

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

500 505 510

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
515 520 525
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
530 535 540
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
545 550 555 560
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
565 570 575
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
580 585 590
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
595 600 605
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
610 615 620
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
625 630 635 640
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
645 650 655
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
660

<210> 540
<211> 215
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 540
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe
20 25 30
Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60
Met Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Arg Glu Ala Asn Trp Glu Asp Trp Gly Gln Gly Val Met
100 105 110

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

<210> 541
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 541

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

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 542
<211> 667
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 542

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
20 25 30
Gly Val Lys Glu Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg Phe Thr Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln
85 90 95
Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Glu Val Gln Leu
210 215 220
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Lys Leu
225 230 235 240
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe Tyr Met Ala Trp
245 250 255
Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser
260 265 270
Tyr Glu Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Met Gly Arg Phe
275 280 285
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
290 295 300
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Arg
305 310 315 320
Glu Ala Asn Trp Glu Asp Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser
325 330 335
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
340 345 350
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
355 360 365
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
370 375 380
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
385 390 395 400
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
405 410 415
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
420 425 430
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
435 440 445
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
450 455 460
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
465 470 475 480
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
485 490 495
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
500 505 510
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

515 520 525

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
530 535 540

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
545 550 555 560

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
565 570 575

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
580 585 590

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
595 600 605

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
610 615 620

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
625 630 635 640

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
645 650 655

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
660 665

<210> 543
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 543

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215

<210> 544

<211> 214

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 544

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Gln Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Gly
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Ser Met Gln Thr
65 70 75 80

Glu Asp Glu Gly Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Leu Lys Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 545
<211> 663
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 545
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Gln Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Gly
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Ser Met Gln Thr
65 70 75 80
Glu Asp Glu Gly Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Leu Lys Tyr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Asp Ala Ala
100 105 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125
Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140
Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160
Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

210 215 220
Leu Thr Gln Pro Gly Lys Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly
225 230 235 240
Phe Thr Phe Ser Ser Phe Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly
245 250 255
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val
260 265 270
Phe Tyr Ala Asp Ala Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
275 280 285
Ala Lys Asn Leu Leu Phe Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Ser Glu Asp
290 295 300
Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe
305 310 315 320
Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr
325 330 335
Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr
340 345 350
Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu
355 360 365
Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His
370 375 380
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser
385 390 395 400
Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn
405 410 415
Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro
420 425 430
Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro
435 440 445
Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys
450 455 460
Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val
465 470 475 480
Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn
485 490 495
Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr
500 505 510
Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp
515 520 525

Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu
530 535 540
Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg
545 550 555 560
Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys
565 570 575
Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp
580 585 590
Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys
595 600 605
Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser
610 615 620
Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser
625 630 635 640
Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser
645 650 655
Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
660

<210> 546
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 546
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe
20 25 30
Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60
Met Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Arg Glu Ala Asn Trp Glu Asp Trp Gly Gln Gly Val Met
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190
Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Ile
210

<210> 547
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 547

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

Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
180 185 190
Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr
195 200 205
Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215 220

<210> 548
<211> 667
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 548

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
20 25 30
Gly Val Lys Glu Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg Phe Thr Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln
85 90 95
Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
115 120 125
Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
145 150 155 160
Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
180 185 190
Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr
195 200 205
Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys Glu Val Gln Leu
210 215 220

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Lys Leu
225 230 235 240
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe Tyr Met Ala Trp
245 250 255
Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser
260 265 270
Tyr Glu Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Met Gly Arg Phe
275 280 285
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
290 295 300
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Arg
305 310 315 320
Glu Ala Asn Trp Glu Asp Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser
325 330 335
Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys
340 345 350
Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser
370 375 380
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr
385 390 395 400
Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser
405 410 415
Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys
420 425 430
Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys
435 440 445
Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
450 455 460
Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr
465 470 475 480
Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser
485 490 495
Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His
500 505 510
Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile
515 520 525
Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn

530 535 540
Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys
545 550 555 560
Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu
565 570 575
Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe
580 585 590
Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu
595 600 605
Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr
610 615 620
Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg
625 630 635 640
Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His
645 650 655
Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
660 665

<210> 549
<211> 216
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 549
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Thr Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu

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

<210> 550
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 550

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

180 185 190
Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210
<210> 551
<211> 659
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 551
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Gln Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Gly
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Ser Met Gln Thr
65 70 75 80
Glu Asp Glu Gly Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Leu Lys Tyr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
210 215 220
Leu Thr Gln Pro Gly Lys Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly

225 230 235 240
Phe Thr Phe Ser Ser Phe Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly
245 250 255
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val
260 265 270
Phe Tyr Ala Asp Ala Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
275 280 285
Ala Lys Asn Leu Leu Phe Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Ser Glu Asp
290 295 300
Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe
305 310 315 320
Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
325 330 335
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
340 345 350
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
355 360 365
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
370 375 380
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
385 390 395 400
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
405 410 415
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
420 425 430
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Asn Leu Leu Gly
435 440 445
Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met
450 455 460
Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu
465 470 475 480
Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val
485 490 495
His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu
500 505 510
Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly
515 520 525
Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile
530 535 540

Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val
545 550 555 560
Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr
565 570 575
Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu
580 585 590
Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro
595 600 605
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val
610 615 620
Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val
625 630 635 640
His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr
645 650 655
Pro Gly Lys

<210> 552
<211> 215
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 552

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

145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215
<210> 553
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 553
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
20 25 30
Gly Val Lys Glu Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg Phe Thr Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln
85 90 95
Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 554
<211> 663
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 554

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
20 25 30
Gly Val Lys Glu Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg Phe Thr Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln
85 90 95
Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Glu Val Gln Leu
210 215 220
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Lys Leu
225 230 235 240
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe Tyr Met Ala Trp

245 250 255
Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser
260 265 270
Tyr Glu Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Met Gly Arg Phe
275 280 285
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
290 295 300
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Arg
305 310 315 320
Glu Ala Asn Trp Glu Asp Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser
325 330 335
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
340 345 350
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
355 360 365
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
370 375 380
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
385 390 395 400
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
405 410 415
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
420 425 430
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
435 440 445
Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys
450 455 460
Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val
465 470 475 480
Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn
485 490 495
Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr
500 505 510
Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp
515 520 525
Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu
530 535 540
Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg
545 550 555 560

Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys
565 570 575
Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp
580 585 590
Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys
595 600 605
Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser
610 615 620
Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser
625 630 635 640
Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser
645 650 655
Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
660

<210> 555
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 555
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Thr Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215

<210> 556
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 556

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Gln Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Gly
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Ser Met Gln Thr
65 70 75 80
Glu Asp Glu Gly Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Leu Lys Tyr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 557

<211> 659

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 557

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

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val
260 265 270
Phe Tyr Ala Asp Ala Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
275 280 285
Ala Lys Asn Leu Leu Phe Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Ser Glu Asp
290 295 300
Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe
305 310 315 320
Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
325 330 335
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
340 345 350
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
355 360 365
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
370 375 380
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
385 390 395 400
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
405 410 415
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
420 425 430
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Asn Leu Leu Gly
435 440 445
Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met
450 455 460
Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu
465 470 475 480
Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val
485 490 495
His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu
500 505 510
Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly
515 520 525
Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile
530 535 540
Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val
545 550 555 560
Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr

565 570 575

Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu
580 585 590

Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro
595 600 605

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val
610 615 620

Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val
625 630 635 640

His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr
645 650 655

Pro Gly Lys

<210> 558

<211> 215

<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 558

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe
20 25 30

Tyr Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

Met Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Arg Glu Ala Asn Trp Glu Asp Trp Gly Gln Gly Val Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215

<210> 559
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 559

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
20 25 30
Gly Val Lys Glu Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg Phe Thr Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln
85 90 95
Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 560
<211> 663
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 560

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Tyr Tyr Ser
20 25 30
Gly Val Lys Glu Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Ile Arg Phe Thr Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Thr Ser Val Gln Ala Glu Asp Met Gly Gln Tyr Phe Cys Gln Gln
85 90 95
Gly Ile Asn Asn Pro Leu Thr Phe Gly Asp Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Glu Val Gln Leu
210 215 220
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Lys Leu
225 230 235 240
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe Tyr Met Ala Trp
245 250 255
Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser
260 265 270

Tyr Glu Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val Met Gly Arg Phe
275 280 285
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
290 295 300
Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Gln Arg
305 310 315 320
Glu Ala Asn Trp Glu Asp Trp Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser
325 330 335
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
340 345 350
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
355 360 365
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
370 375 380
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
385 390 395 400
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
405 410 415
Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
420 425 430
Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
435 440 445
Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys
450 455 460
Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val
465 470 475 480
Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn
485 490 495
Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr
500 505 510
Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp
515 520 525
Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu
530 535 540
Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg
545 550 555 560
Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys
565 570 575
Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp

580 585 590

Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys
595 600 605

Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser
610 615 620

Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser
625 630 635 640

Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser
645 650 655

Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
660

<210> 561
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 561

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Phe Ile Arg Ser Gly Ser Gly Ile Val Phe Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asp Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Pro Leu Gly His Asn Thr Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

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

180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215
<210> 562
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 562
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Thr Val Thr Ile Gln Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Ser Gly
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Ser Met Gln Thr
65 70 75 80
Glu Asp Glu Gly Val Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Leu Lys Tyr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 563

<211> 364
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 563
caggttcaac tgatgcagtc tggaactgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaaga cttctggtta cacctttacc acctatggta tcacttgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acagtggtga cacagactat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccgtg acaacagaca catccacgaa cacagcctac 240
atggagttga ggagcctgaa atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gagaagtagt 300
ggctggcccc accactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tcag 364
<210> 564
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 564
Gln Val Gln Leu Met Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asp Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Ser Gly Trp Pro His His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 565
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 565
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
1 5

<210> 566
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 566
Ile Ser Ala Tyr Ser Gly Asp Thr
1 5
<210> 567
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 567
Ala Arg Ser Ser Gly Trp Pro His His Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 568
<211> 373
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 568
caggttcaac tggtgcagtc tggaggtgag gtgaaaaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtctccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt atttctgtgc gcgatctacg 300
tcttactatg gttcggggac cctatacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cag 373
<210> 569
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 569
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly 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
Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

<210> 570
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 570
Ala Arg Ser Thr Ser Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 571
<211> 373
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 571
caggttcaac tggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtctccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgatctacg 300
tcttactatg gttcggggac cctctacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cag 373

<210> 572
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 572
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly 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
Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Ser 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 Ser Thr Ser Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 573
<211> 373
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 573
caggttcaac tggtgcagtc tggaggtgag gtgaaaaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggtt tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtctccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt atttctgtgc gcgatctacg 300
tcttactatg gttcggggac cctatacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cag 373

<210> 574
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 574
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly 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
Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Ser 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Ser Tyr Tyr Gly Ser Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 575
<211> 373
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 575
caggttcaac tggtgcagtc tggaggtgag gtgaaaaagc ctcgggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatgtgt tcagctgggt gcgacatgcc 120
gctggacaag gactagagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagtgcgg agtctcgatg accgcagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcttgag atctgacgac acggccgtgt atttctgtgc gcgatctacg 300
tcttactatg gtgcggggac cctatacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct cag 373

<210> 576
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 576
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Glu Val Lys Lys Pro Arg Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Val Phe Ser Trp Val Arg His Ala Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Cys Gly Val Ser Met Thr Ala 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 Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Thr Ser Tyr Tyr Gly Ala Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 577
<211> 8

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 577
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val
1 5
<210> 578
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 578
Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5
<210> 579
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 579
Ala Arg Ser Thr Ser Tyr Tyr Gly Ala Gly Thr Leu Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val
<210> 580
<211> 373
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 580
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggtag cacaggttat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc ggccgattac 300
tatggttcgg ggagttatta taacgtcccc tttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct cag 373
<210> 581
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 581
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

<210> 582
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 582
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
1 5

<210> 583
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 583
Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 584
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 584
Ala Ala Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Pro Phe Asp
1 5 10 15
Tyr

<210> 585
<211> 373
<212> DNA

<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 585
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtgatacggc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga ttggtgataa cacagattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctatat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attactgtgc gagagattac 300
tttggttcgg ggagttatta taacgttccc tttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct cag 373
<210> 586
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 586
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Ile Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Ile Gly Asp Asn Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Phe Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Pro Phe Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 587
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 587
Ile Asn Trp Ile Gly Asp Asn Thr
1 5
<210> 588
<211> 17

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 588
Ala Arg Asp Tyr Phe Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Pro Phe Asp
1 5 10 15
Tyr
<210> 589
<211> 337
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 589
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gattcaacta tttcgattgg 120
tacctgcaga agccaggaca gtctccacag ctcctgatct ttttggtttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaac 337
<210> 590
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 590
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Phe Asn Tyr Phe Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Val Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 591
<211> 11
<212> PRT

<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 591
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Phe Asn Tyr
1 5 10
<210> 592
<211> 3
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 592
Leu Val Ser
1
<210> 593
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 593
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 594
<211> 337
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 594
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaactg tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
<210> 595
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 595
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Cys Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Phe Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 596
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 596

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Cys
1 5 10

<210> 597
<211> 337
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 597

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaactg tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 598
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 598

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Cys Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Phe Pro

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

<210> 599
<211> 337
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 599
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaactg tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattctac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337

<210> 600
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 600
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Cys Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Phe Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Ser Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 601
<211> 337

<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 601
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaactg tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc tactcgggcc 180
tccgggttcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
tgcagttttg gccaggggac caagctggag atcaaac 337
<210> 602
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 602
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Cys Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Phe Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Cys Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 603
<211> 325
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 603
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcaccttt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaac 325

<210> 604
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 604

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

<210> 605
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 605

```
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Phe Thr
1               5
```

<210> 606
<211> 325
<212> DNA
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 606

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggaa 240
cctgaagatt ttgcagtata ttactgtcac cagtatggta attcaccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaac 325
```

<210> 607
<211> 108

<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 607

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

<210> 608
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<400> 608

His Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 609
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> X = 任意氨基酸.
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> X = 任意氨基酸.
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)

<223> X = 任意氨基酸.
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> X = 存在或者不存在,如果存在,则可以是任意氨基酸.
<400> 609
Xaa Gly Ser Gly Xaa Tyr Gly Xaa Xaa Phe Asp
1 5 10
<210> 610
<211> 478
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> ICOSL-Fc融合蛋白
<400> 610
Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp Val Glu
1 5 10 15
Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn Asp Val
20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr Tyr His
35 40 45
Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr Arg Asn
50 55 60
Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe Ser Leu
65 70 75 80
Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His Cys Leu
85 90 95
Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val Glu Val
100 105 110
Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser Ala Pro
115 120 125
His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser Ile Asn
130 135 140
Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp Asn Ser
145 150 155 160
Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn Met Arg
165 170 175
Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr Pro Ser
180 185 190

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

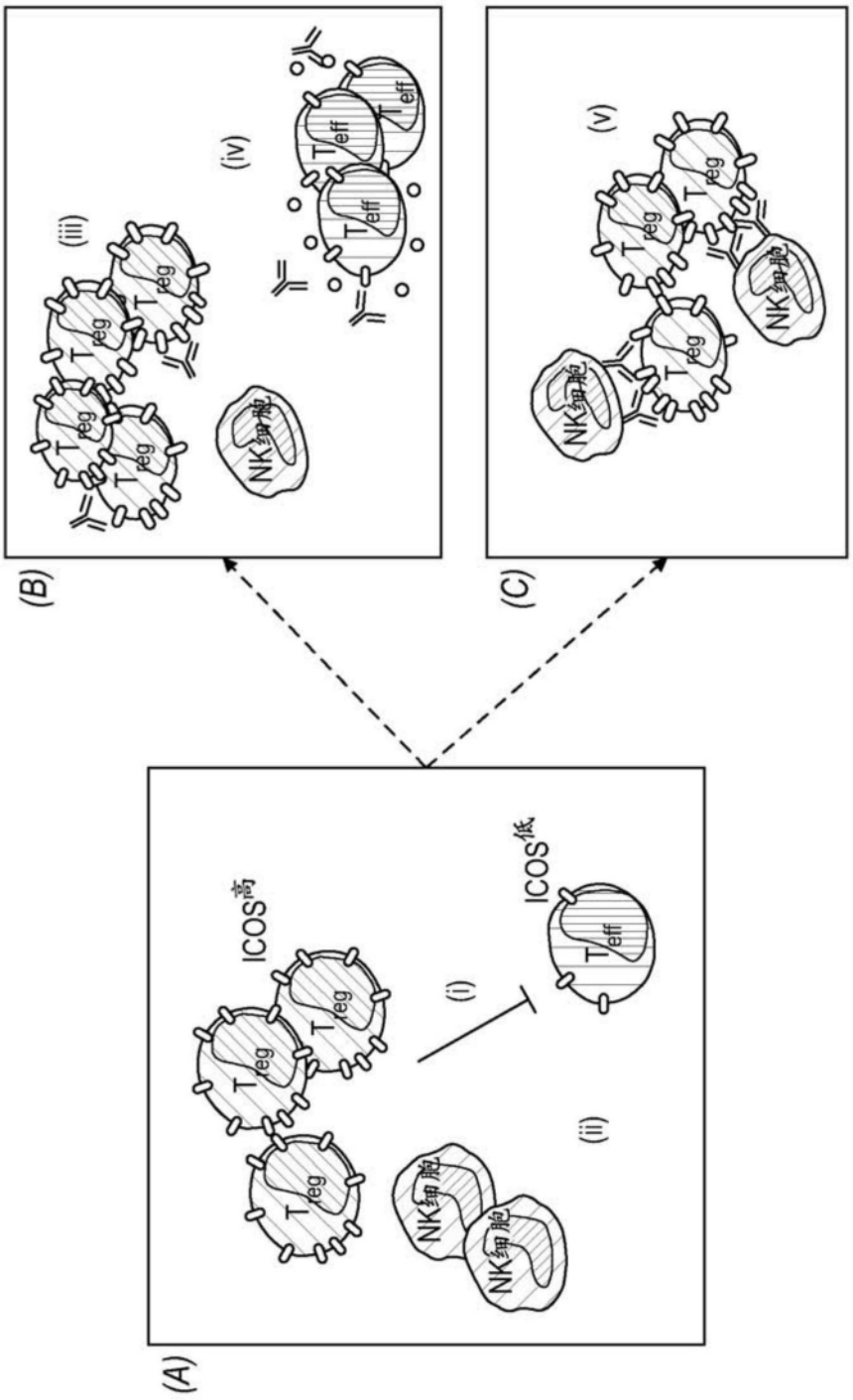


图1

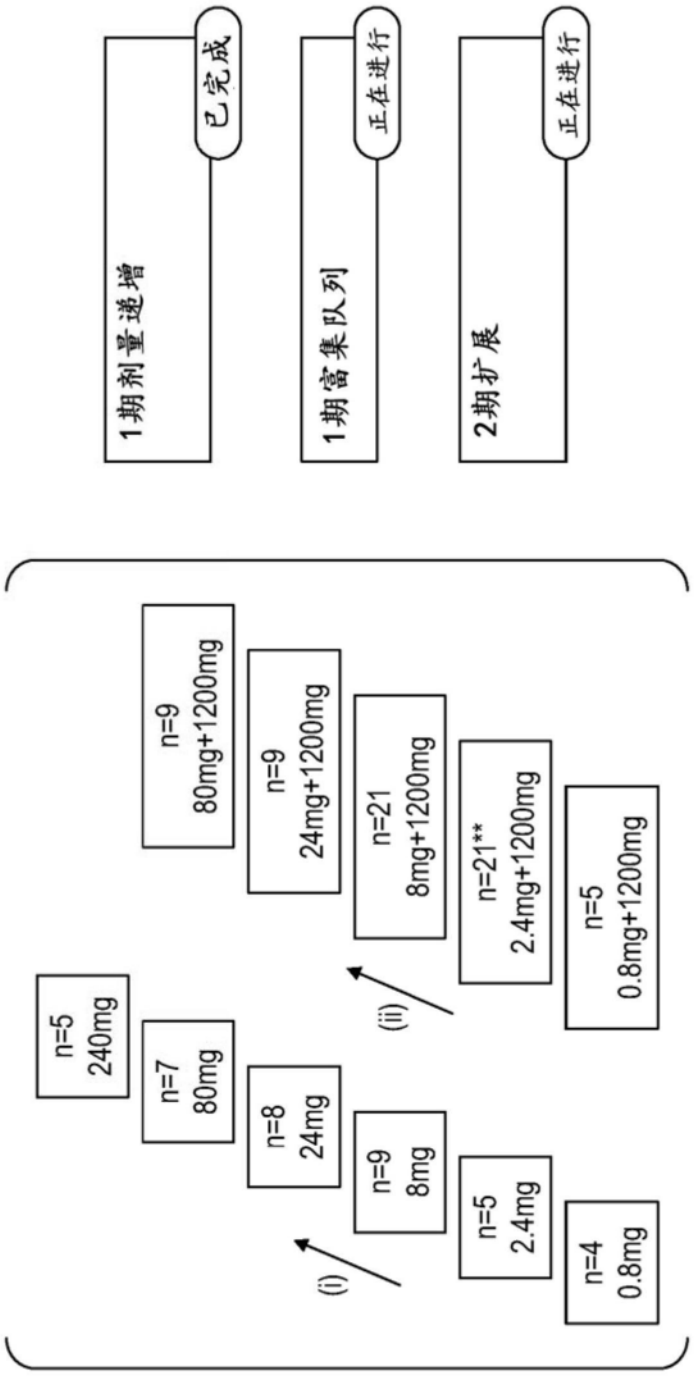

1期剂量递增
已完成
1期富集队列
正在进行
2期扩展
正在进行
n=5
240mg
n=7
80mg
n=8
24mg
n=9
8mg
n=5
2.4mg
n=4
0.8mg
(i)
n=9
80mg+1200mg
n=9
24mg+1200mg
n=21
8mg+1200mg
n=21**
2.4mg+1200mg
n=5
0.8mg+1200mg
(ii)

图2

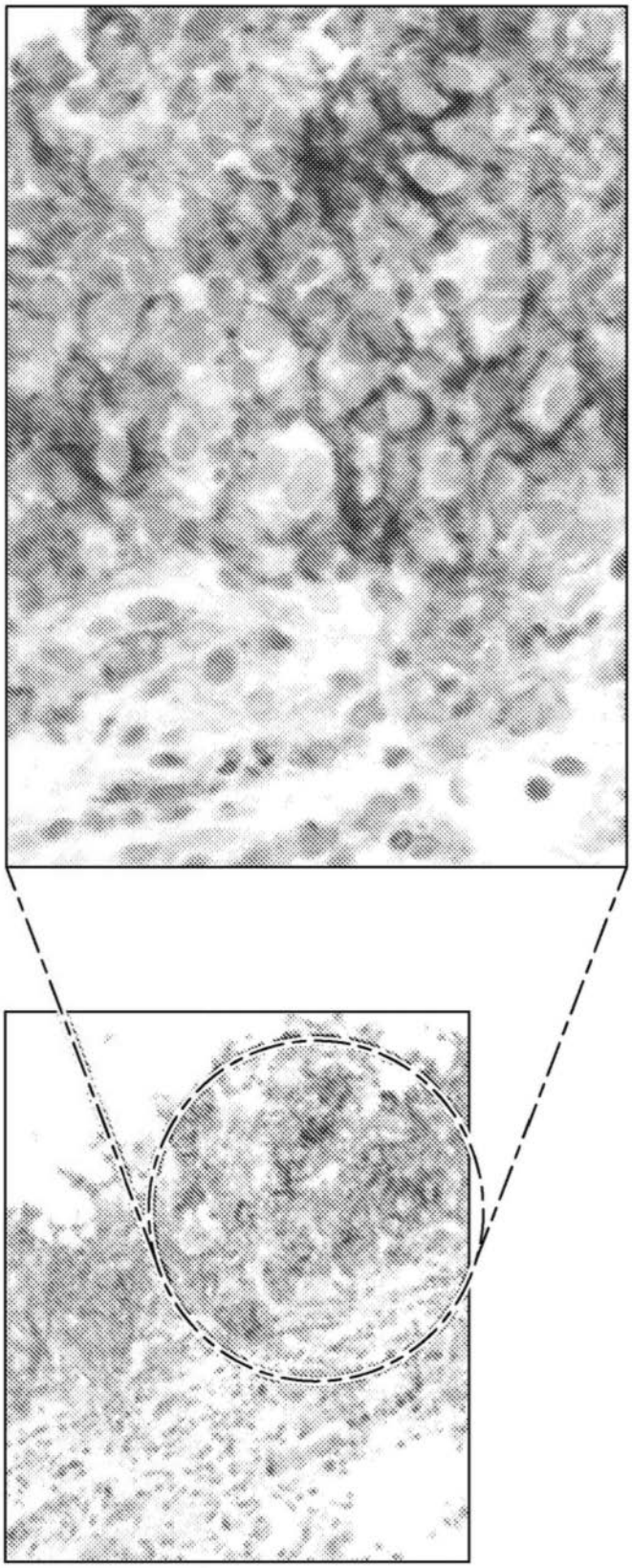


图3

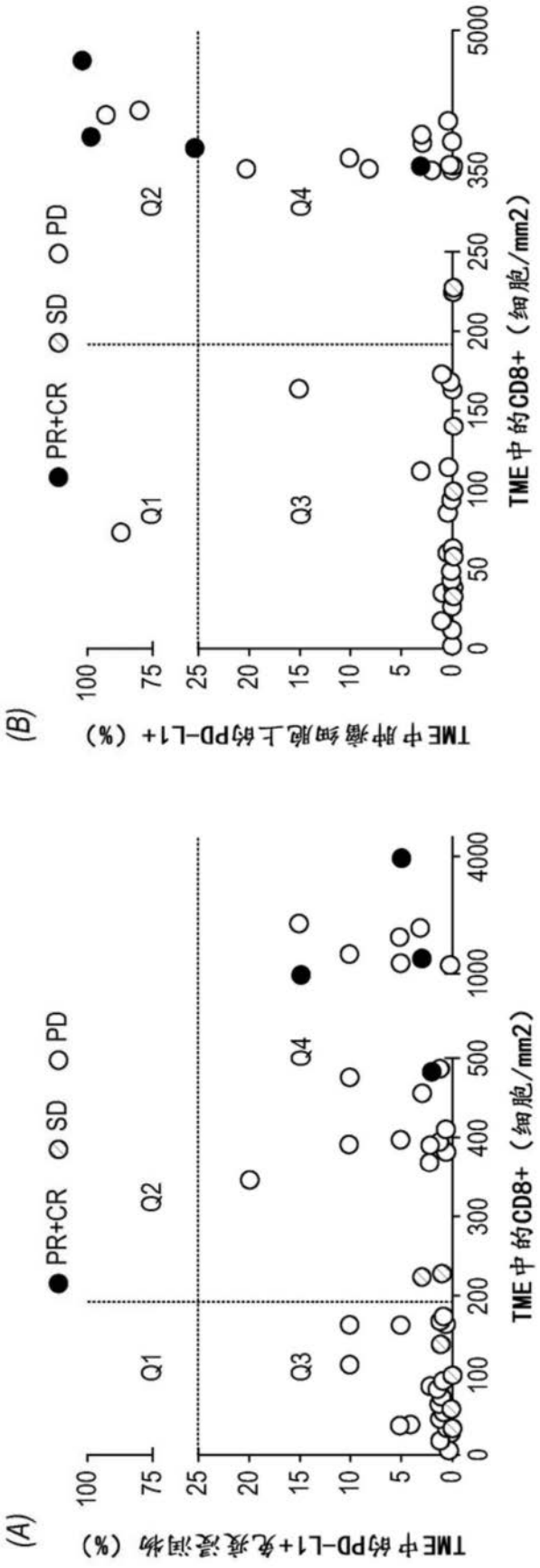

(A)
TME中的PD-L1+免疫浸润物（%）
TME中的CD8+（细胞/mm2）
PR+CR
SD
PD
Q1
Q2
Q3
Q4
(B)
TME中肿瘤细胞上的PD-L1+（%）
TME中的CD8+（细胞/mm2）
PR+CR
SD
PD
Q1
Q2
Q3
Q4

图4

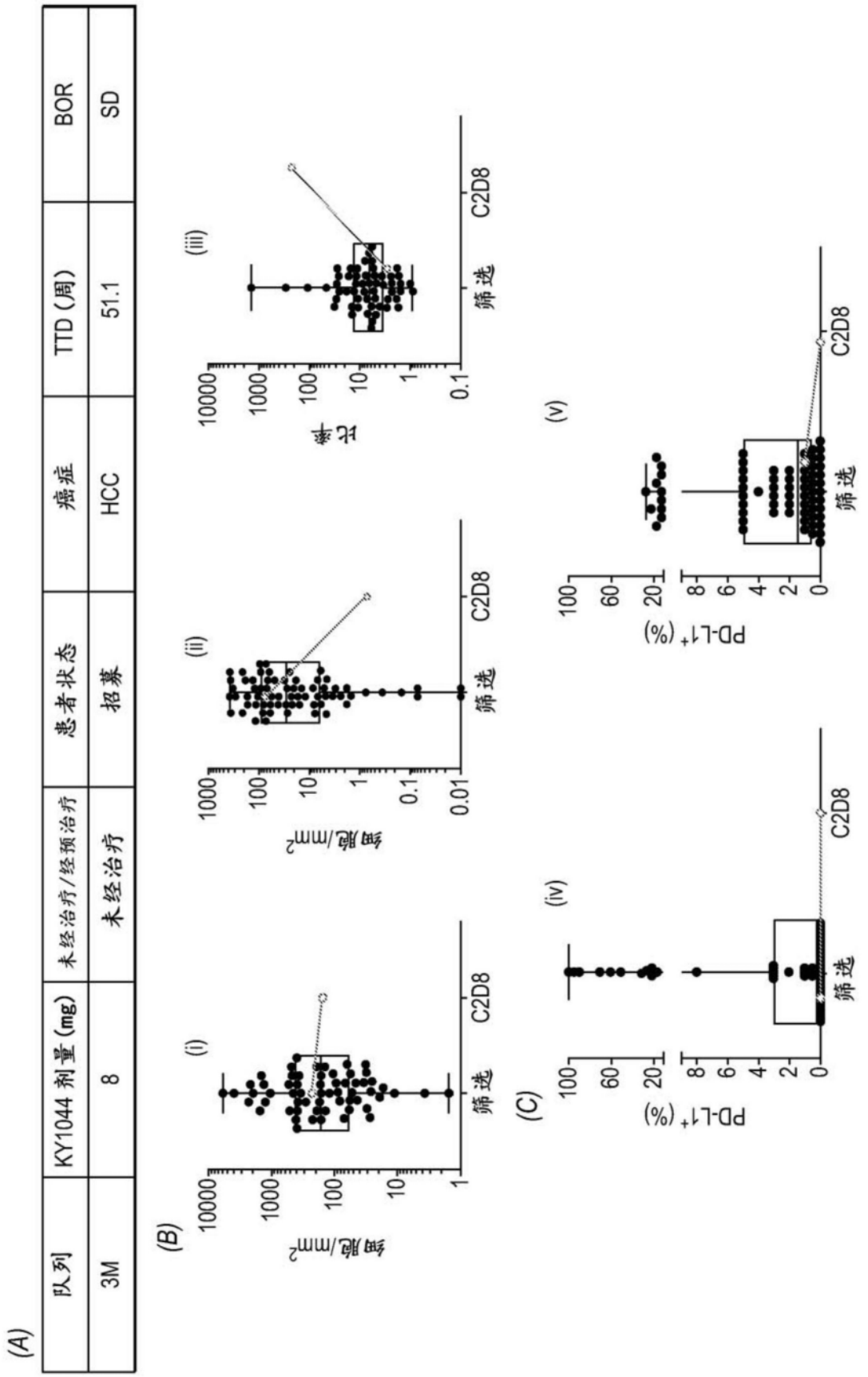

(A)
队列 KY1044 剂量 (mg) 未经治疗/经预治疗 患者状态 癌症 TTD (周) BOR
3M 8 未经治疗 招募 HCC 51.1 SD
(B)
(i)
(ii)
(iii)
细胞/mm²
比率
筛选
C2D8
(C)
(iv)
(v)
PD-L1⁺ (%)

图5

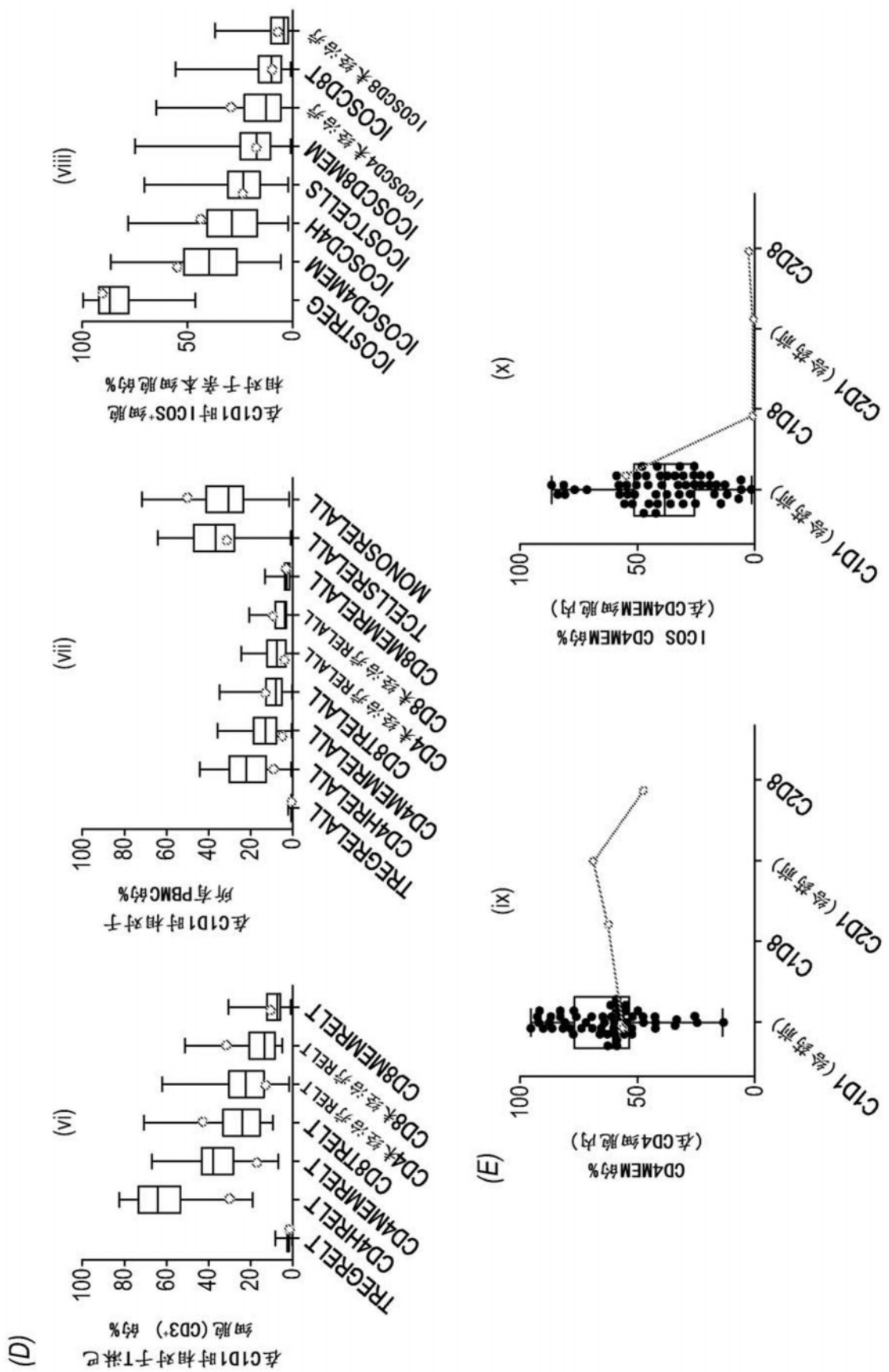

(D)
在C1D1时相对于T淋巴细胞(CD3+)的%
TREGREL T
CD4HREL T
CD4MEMREL T
CD8TREL T
CD4+经治疗REL T
CD8+经治疗REL T
CD8MEMREL T
(vi)
在C1D1时相对于所有PBMC的%
TREGREL ALL
CD4HREL ALL
CD4MEMREL ALL
CD8TREL ALL
CD4+经治疗REL ALL
CD8+经治疗REL ALL
CD8MEMREL ALL
TCELLSREL ALL
MONOSREL ALL
(vii)
在C1D1时ICOS+细胞相对于亲本细胞的%
ICOSTREG
ICOSCD4MEM
ICOSCD4H
ICOSTCELLS
ICOSCD8MEM
ICOSCD4+经治疗
ICOSCD8T
ICOSCD8+经治疗
(viii)
(E)
CD4MEM的%
(在CD4细胞内)
C1D1 (给药前)
C1D8
C2D1 (给药前)
C2D8
(ix)
ICOS CD4MEM的%
(在CD4MEM细胞内)
(x)

图5续

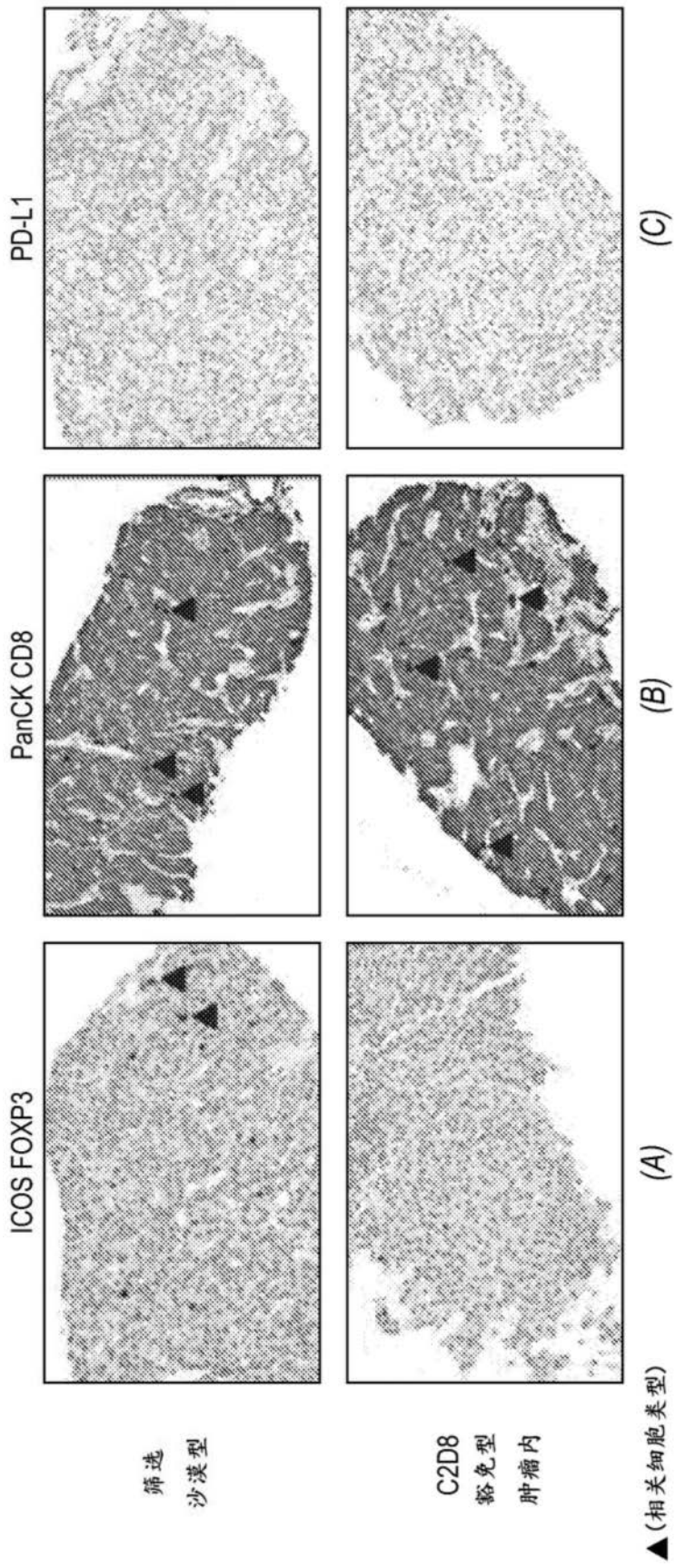


图6

(A)

队列	KY1044 剂量(mg)	未经治疗/经预治疗	患者状态	癌症	TTD	BOR
3M	8	经预治疗	停止治疗	HCC	27.3	SD

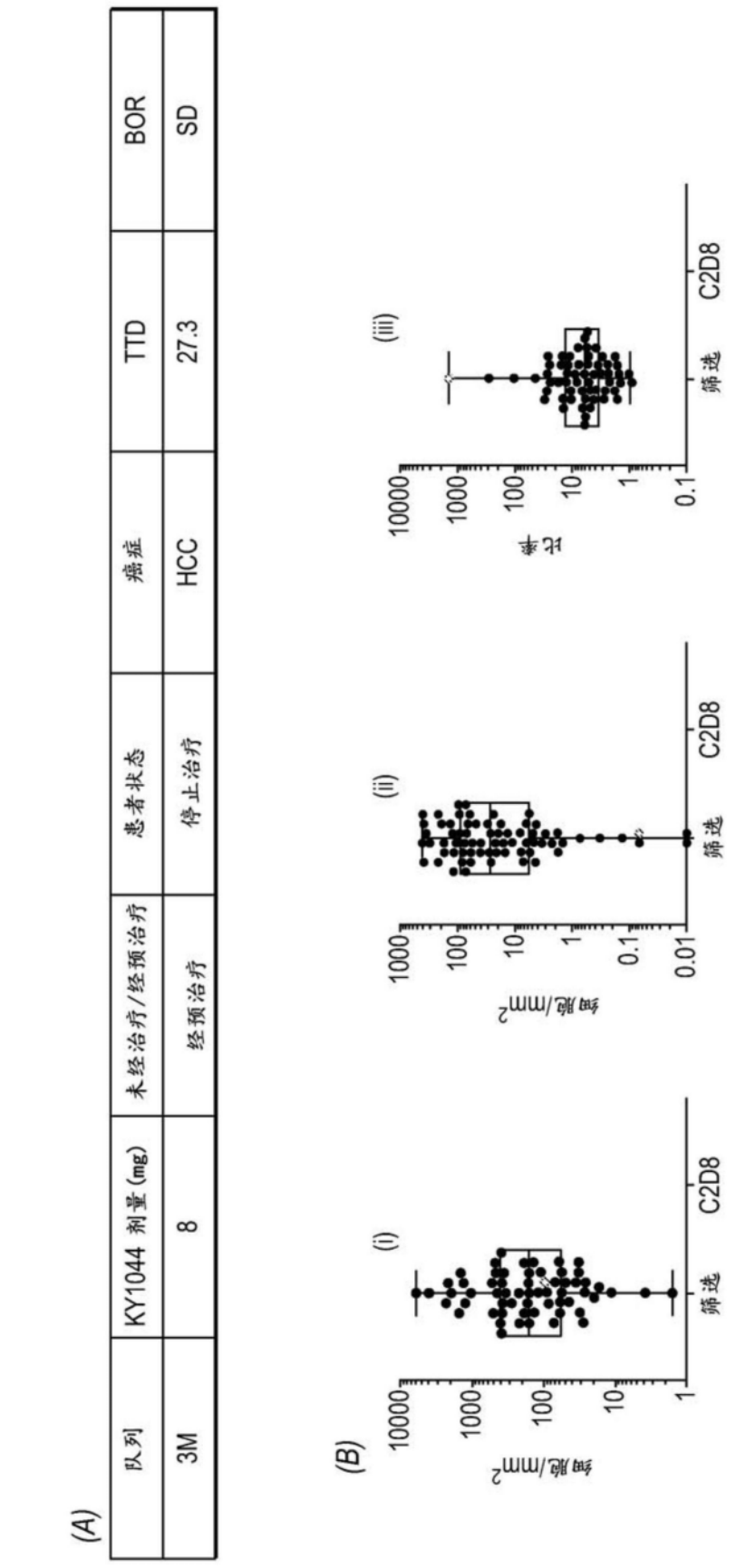


图7

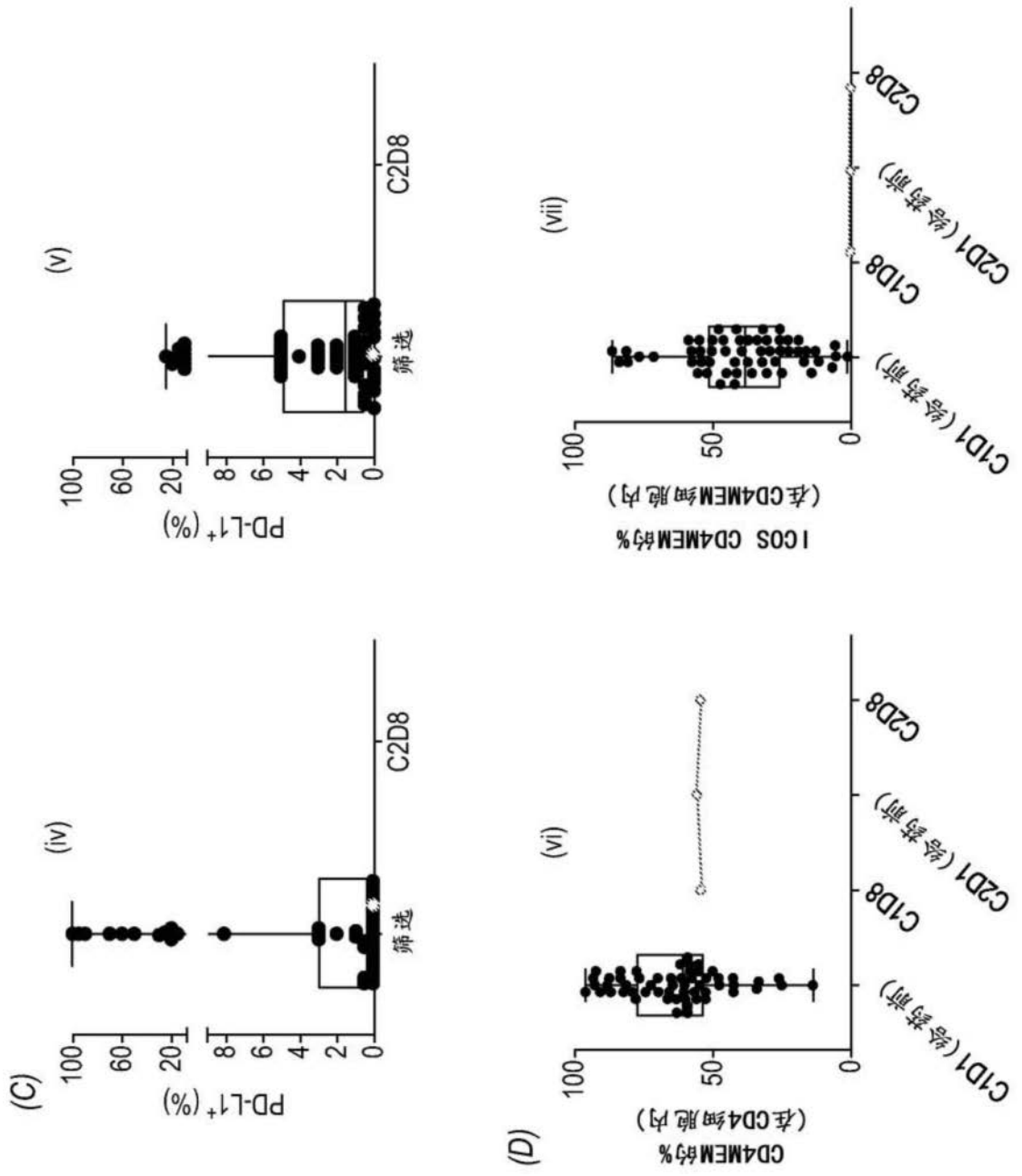

(v)
PD-L1+ (%)
筛选
C2D8
(vii)
ICOS CD4MEM的%
(在CD4MEM细胞内)
C1D1 (给药前)
C1D8
C2D1 (给药前)
C2D8
(iv)
(C)
(vi)
(D)
CD4MEM的%
(在CD4细胞内)

图7续

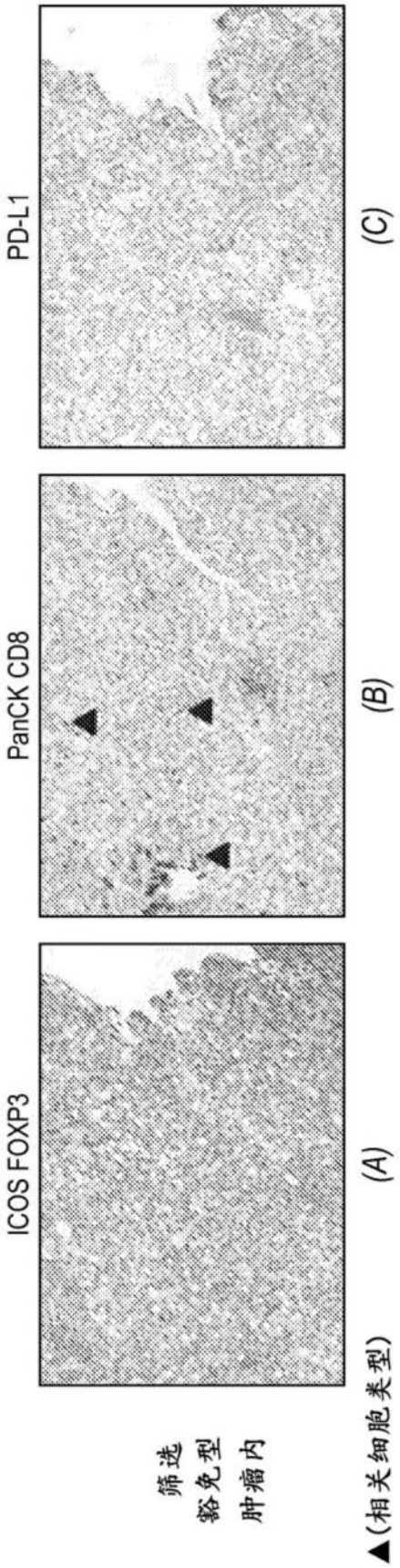
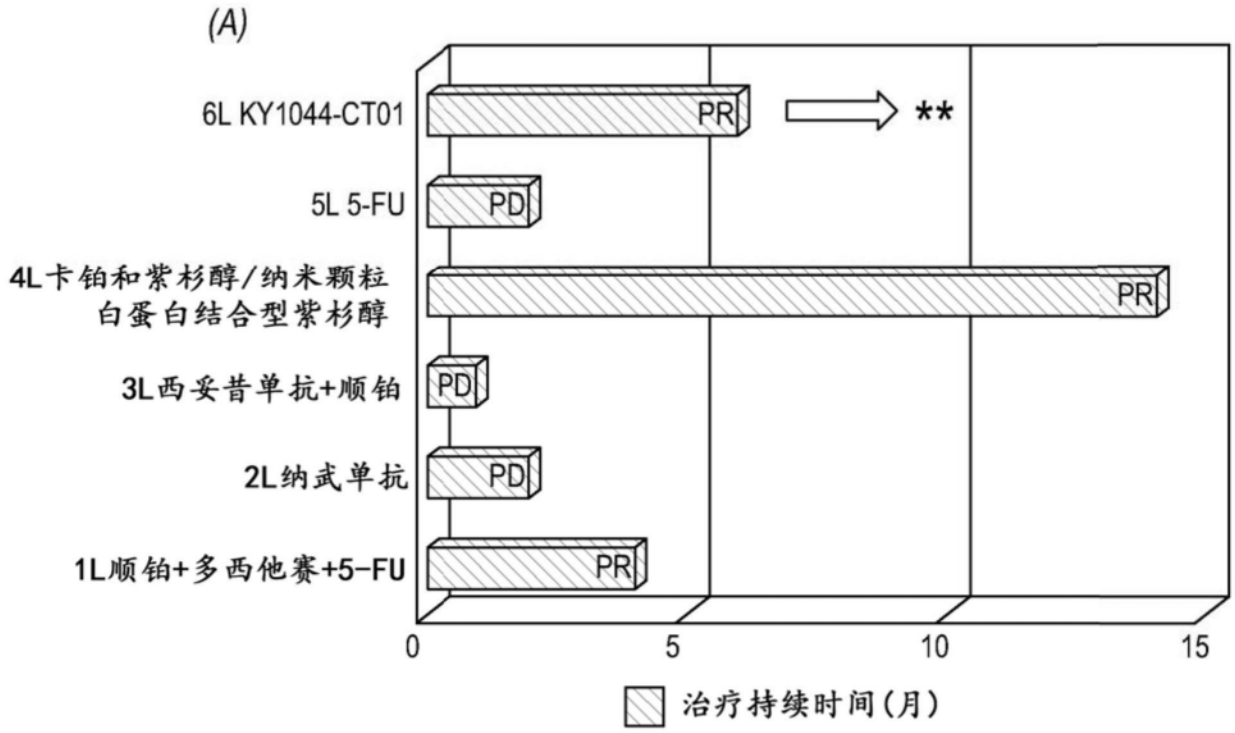


图8


(A)
6L KY1044-CT01
PR
**
5L 5-FU
PD
4L卡铂和紫杉醇/纳米颗粒
白蛋白结合型紫杉醇
PR
3L西妥昔单抗+顺铂
PD
2L纳武单抗
PD
1L顺铂+多西他赛+5-FU
PR
0
5
10
15
治疗持续时间(月)

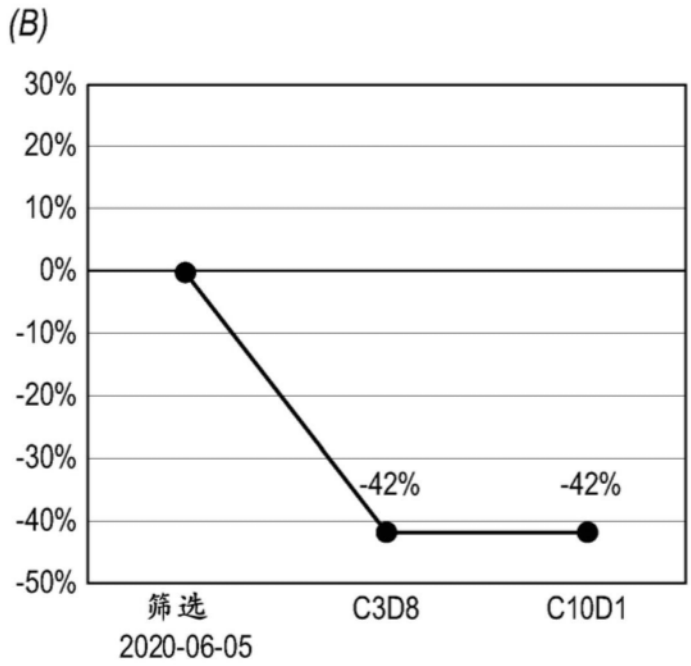
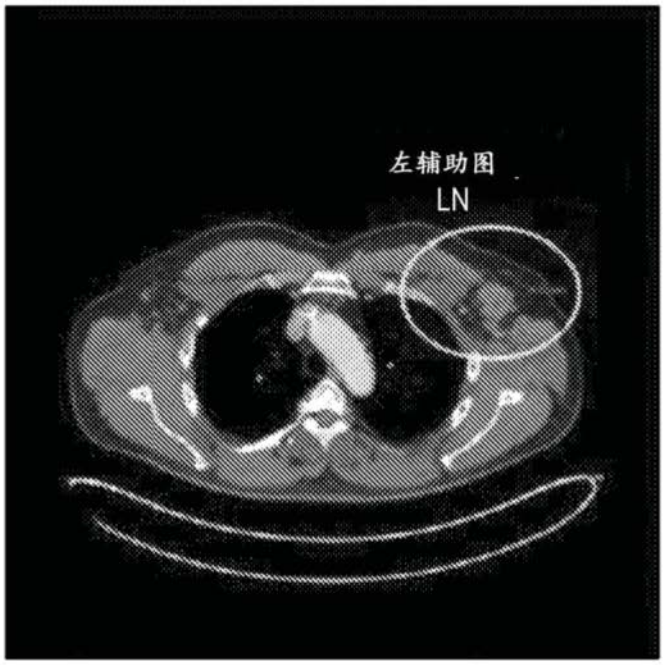

(B)
30%
20%
10%
0%
-10%
-20%
-30%
-40%
-50%
-42%
-42%
筛选
2020-06-05
C3D8
C10D1

图9

(C)



(D)

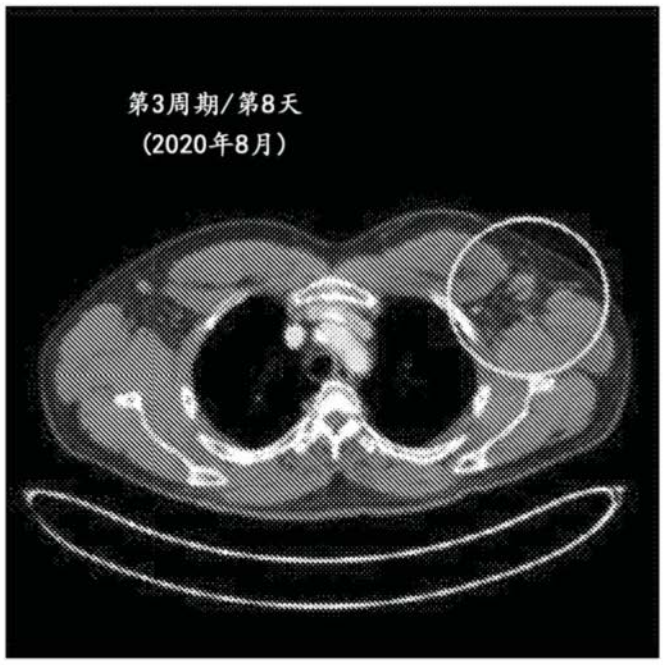


图9续

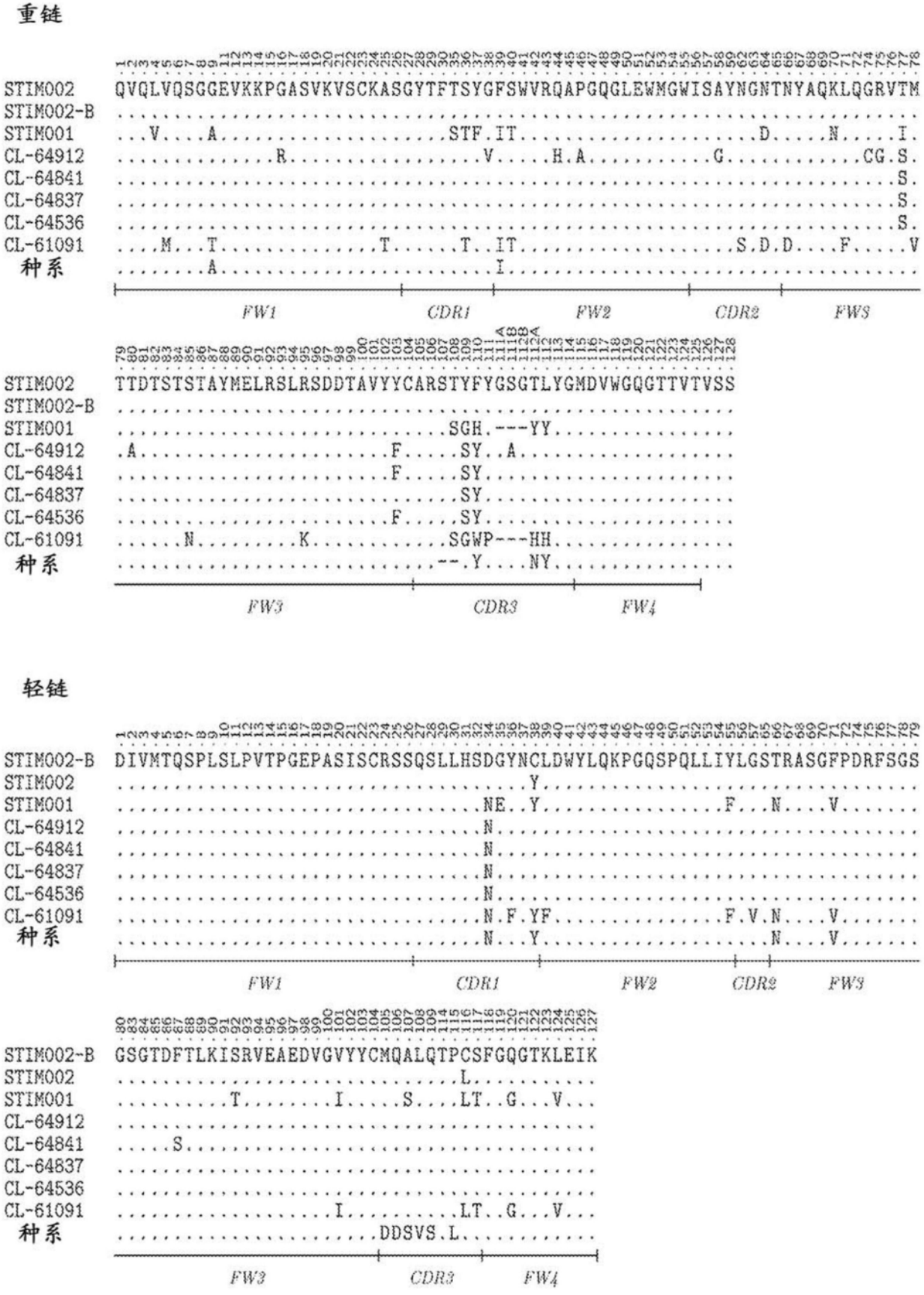

重链
STIM002 QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGFSWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVTM
STIM002-B
STIM001 ...V....A.....STF.IT.....D.....N.....I.
CL-64912 .....R.....V.....H.A.....G.....CG.S.
CL-64841 .....S.
CL-64837 .....S.
CL-64536 .....S.
CL-61091 ....M...T.....T.....T..IT.....S.D.D....F.....V
种系 .....A.....I.....
FW1 CDR1 FW2 CDR2 FW3
STIM002 TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSTYFYGSGTLYGMDVWGQGTTVTVSS
STIM002-B
STIM001 .....SGH.---YY.....
CL-64912 .A.....F.....SY..A.....
CL-64841 .....F.....SY.....
CL-64837 .....SY.....
CL-64536 .....F.....SY.....
CL-61091 .....N.....K.....SGWP---HH.....
种系 .....--.Y....NY.....
FW3 CDR3 FW4
轻链
STIM002-B DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSDGYNCLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSTRASGFPDRFSGS
STIM002 .....Y.....
STIM001 .....NE..Y.....F...N....V.....
CL-64912 .....N.....
CL-64841 .....N.....
CL-64837 .....N.....
CL-64536 .....N.....
CL-61091 .....N.F.YF.....F.V.N....V.....
种系 .....N...Y.....N....V.....
FW1 CDR1 FW2 CDR2 FW3
STIM002-B GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPCSFGQGTKLEIK
STIM002 .....L.....
STIM001 .....T.....I.....S....LT..G...V...
CL-64912 .....
CL-64841 .....S.....
CL-64837 .....
CL-64536 .....
CL-61091 .....I.....LT..G...V...
种系 .....DDSVS.L.....
FW3 CDR3 FW4

图10

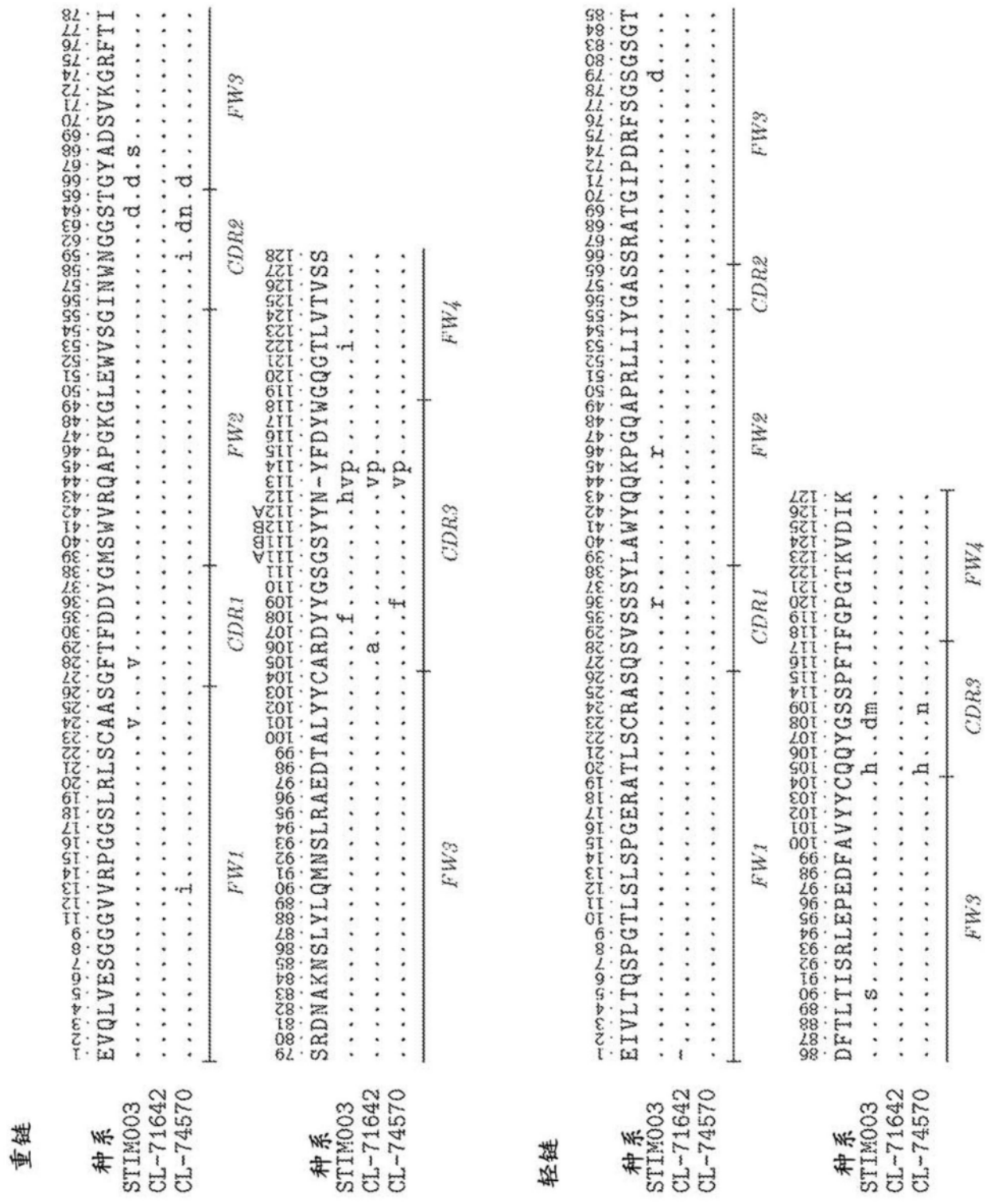

重链
种系
STIM003
CL-71642
CL-74570
FW1
CDR1
FW2
CDR2
FW3
FW3
CDR3
FW4
轻链
种系
STIM003
CL-71642
CL-74570
FW1
CDR1
FW2
CDR2
FW3
FW3
CDR3
FW4

图11

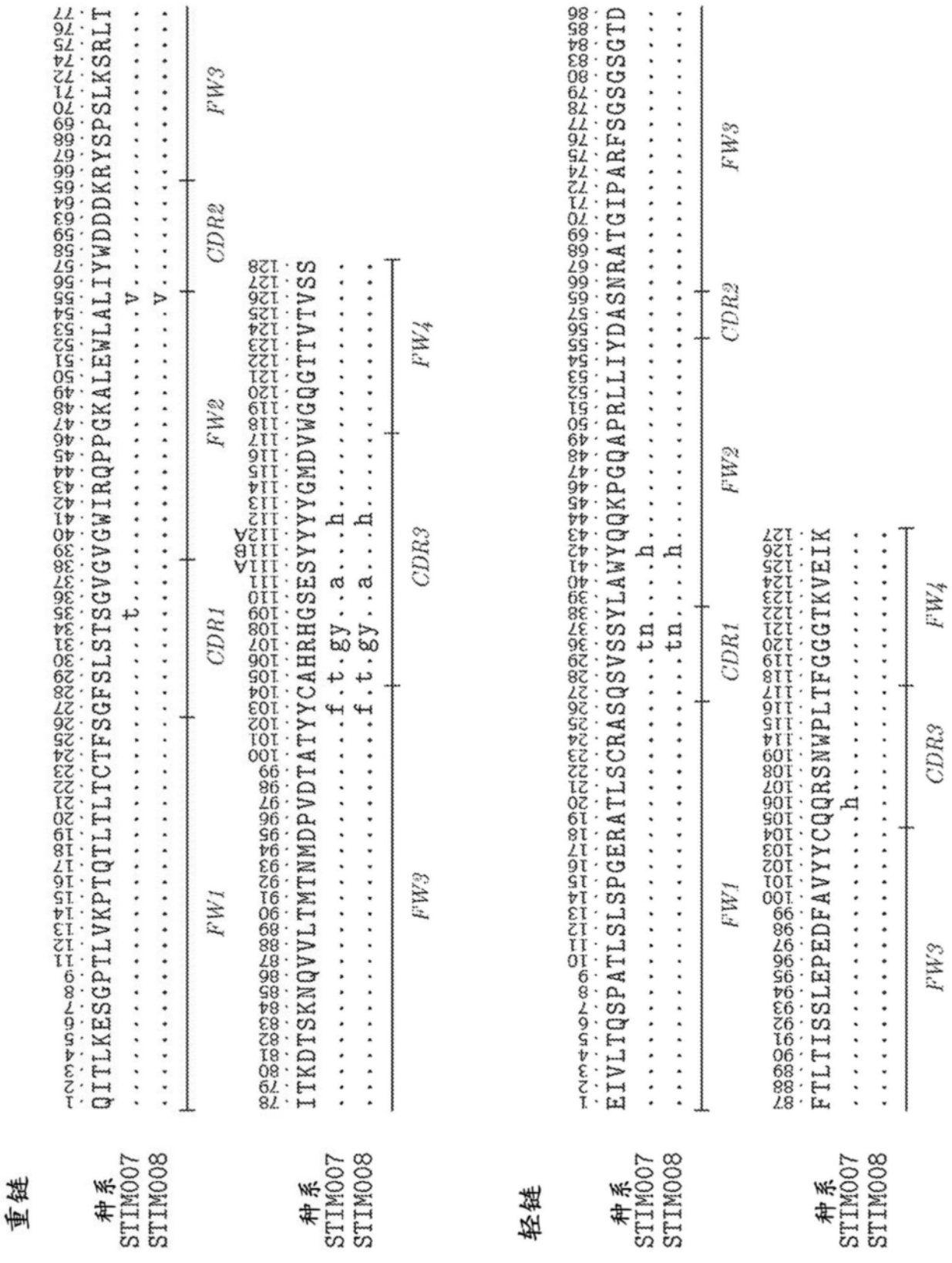

重链
种系
STIM007
STIM008
FW1
CDR1
FW2
CDR2
FW3
CDR3
FW4
轻链
种系
STIM007
STIM008
FW1
CDR1
FW2
CDR2
FW3
CDR3
FW4

图12