



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108699143 B

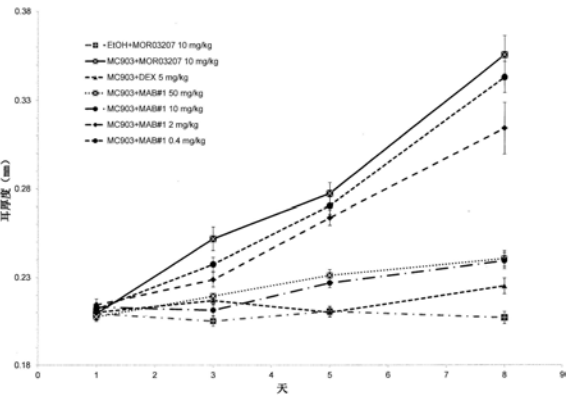
(45) 授权公告日 2021.11.09

(21) 申请号 201780011965.2
(22) 申请日 2017.02.17
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108699143 A
(43) 申请公布日 2018.10.23
(30) 优先权数据
16156582.5 2016.02.19 EP
16156651.8 2016.02.22 EP
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.17
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/053592 2017.02.17
(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/140831 EN 2017.08.24
(73) 专利权人 莫佛塞斯公司
地址 德国普兰奈格

专利权人 加拉帕戈斯股份有限公司
(72) 发明人 J·D·哈斯 J·克拉蒂格
N·E·R·范德格因斯特
(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322
代理人 顾小曼
(51) Int.Cl.
C07K 16/24 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
(56) 对比文件
CN 103974976 A, 2014.08.06
WO 9960127 A3, 1999.11.25
WO 2007047738 A1, 2007.04.26
审查员 蔡锐铤

(54) 发明名称
IL-17C的抗体

(57) 摘要
本发明提供与人IL-17C结合的抗体或抗体片段。具体地,本发明涉及具有组合的有益特性并因此可用于治疗患有例如特应性皮炎或银屑病的人的抗体或抗体片段。



1. 一种对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包括:
 - (a) SEQ ID No.:7的HCDR1区、SEQ ID No.:8的HCDR2区、SEQ ID No.:9的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者
 - (b) SEQ ID No.:20的HCDR1区、SEQ ID No.:21的HCDR2区、SEQ ID No.:22的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区。
2. 根据权利要求1所述的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段对于人IL-17C具有特异性。
3. 根据权利要求2所述的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段对于人IL-17C、食蟹猴IL-17C和小鼠IL-17C具有特异性。
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段是人、人源化或嵌合抗体或抗体片段。
5. 根据权利要求1-3中任一项所述的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:17的重链可变区和SEQ ID No.:16的轻链可变区。
6. 根据权利要求1-3中任一项所述的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:30的重链可变区和SEQ ID No.:29的轻链可变区。
7. 根据权利要求1-3中任一项所述的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包含SEQ ID No.:43的重链和SEQ ID No.:42的轻链。
8. 根据权利要求1-3中任一项所述的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包含SEQ ID No.:56的重链和SEQ ID No.:55的轻链。
9. 根据权利要求1-3中任一项所述的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段是分离的抗体或抗体片段。
10. 根据权利要求1-3中任一项所述的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段是重组的抗体或抗体片段。
11. 根据权利要求1-3中任一项所述的抗体或抗体片段,其用于治疗对其有需要的受试者。
12. 一种核酸组合物,其包括编码根据权利要求1-11中任一项所述的抗体或抗体片段的一种核酸序列或多种核酸序列。
13. 一种载体组合物,其包括包含根据权利要求12所述的一种核酸序列或多种核酸序列的一种载体或多种载体。
14. 一种细胞,其包括根据权利要求13所述的载体组合物。
15. 一种药物组合物,其包括根据权利要求1-11中任一项所述的抗体或抗体片段和药学可接受的载体或赋形剂。

IL-17C的抗体

技术领域

[0001] 本申请涉及与人IL-17C相互作用的抗体或抗体片段。本发明还涉及能够表达所述抗体或其片段的核酸、载体和宿主细胞,包括所述抗体或其片段的药物组合物,以及所述抗体或其片段用于治疗特定疾病的用途。

背景技术

[0002] IL-17C是IL17蛋白质家族的分泌型同源二聚体。已经在体外显示出,IL-17C刺激TNF- α 和IL-1 β 从单核细胞细胞系THP-1的释放(Li等人(2000) Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.97,773-8)。IL-17C可以诱导炎性细胞因子例如IL-1 β 、IL-6和IL-23在腹腔渗出液细胞(PECS)和3T3细胞系中的mRNA表达(Yamaguchi等人(2007) J.Immunol 179,7128-36)。

[0003] 若干项研究提出了IL-17C作为促炎细胞因子与宿主防御有关的作用(Chang等人(2011) Immunity 35,611-621;Song等人(2011) Nature Immunology 12,12;Ramirez-Carrozzi等人(2011) Nature Immunology12,12)。最近还显示出在特定肿瘤和癌组织进展中的潜在作用(Xinyang Song(2014) Immunity 40,140-152)。

[0004] 最近在WO 2013/057241中,在实验上进行了评价,抑制IL-17C是有前景的治疗炎性疾病的方法。然而,WO 2013/057241中使用的各抗体是对小鼠IL-17C有特异性的替代抗体,但显示出对人IL-17C完全没有反应性。此外,已经提出拮抗IL-17C的其他抗体(例如,在WO 1999/060127中),但其均为仅仅与小鼠IL-17C特异性结合的多克隆血清或替代抗体。

[0005] 因此,对于研究并识别结合人IL-17C的抗体以减轻人体内IL-17C相关疾病或病症存在需求。

发明内容

[0006] 本公开内容提供新的抗体和抗体片段。本文公开的抗体和抗体片段与人IL-17C结合,另外还与来自食蟹猴和小鼠的IL-17C交叉反应。此外,所公开的抗体以80pM或更低的IC₅₀浓度在相关物种(人、小鼠和食蟹猴)中均抑制IL-17C与其受体的结合。如本文所公开和例示,所述抗体经证实在许多种体内小鼠模型中对于特应性皮炎或银屑病有效。

[0007] 因此,所公开的抗体或抗体片段就有效性而言十分优异,为患有例如特应性皮炎或银屑病的人的治疗提供适当且有前景的化合物。

[0008] 本公开内容提供与人IL-17C结合的抗体或抗体片段,其具有根据本说明书表1的CDR区。本公开内容还提供如下特异性抗体或抗体片段,其具有包括根据本说明书表1的氨基酸序列的重链可变区和轻链可变CDR区。

[0009] 本公开内容还提供与本文公开的特异性抗体或抗体片段竞争的特异性抗体或抗体片段。本公开内容还提供与本文公开的特异性抗体或抗体片段的相同表位结合的特异性抗体或抗体片段。

[0010] 本公开内容还提供用于医疗用途的本公开内容的分离的抗体或抗体片段。

[0011] 本公开内容还提供用于通过给予受试者有效量的本公开内容的抗体或抗体片段治疗患有疾病例如炎症疾病的受试者的方法。优选地,所述受试者是人。

[0012] 本公开内容还提供包括本公开内容的分离的抗体或抗体片段和药学可接受载体的药物组合物。

[0013] 本公开内容还提供编码本公开内容的抗体或抗体片段的核酸。

[0014] 本公开内容还提供包括编码本公开内容的抗体或抗体片段的核酸的载体。

[0015] 本公开内容还提供包括编码本公开内容的抗体或抗体片段的载体或核酸的宿主细胞。

[0016] 要求保护的抗体或抗体片段具有实用性。而且,要求保护的识别这些抗体或片段的方法具有实用性。

[0017] 要求保护的抗体或抗体片段的应用是改变人IL-17C的生物活性。具体地,要求保护的抗体或抗体片段用于治疗用途,例如,治疗炎症疾病,例如,风湿性关节炎、银屑病、肺炎、COPD,和/或治疗特应性皮炎(AD),包括中重度AD。

附图说明

[0018] 图1:MAB#1以依赖于剂量的方式防止通过在耳部皮肤上局部施用MC903诱导的耳部增厚。

[0019] 数据表示成平均值±平均值的标准误差(SEM)(每组n=8)。使用ANOVA和Dunnett's多重比较检验计算相对于MC903+MOR03207的统计学显著性:*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001。(DEX:地塞米松;EtOH:乙醇)

[0020] 图2:MAB#1以依赖于剂量的方式防止通过在耳部皮肤上局部施用MC903诱导的耳部炎症。

[0021] 在第5天使用体内成像评价耳部炎症。左图:耳内信号强度的量化。各个数据点(每组n=8)表示双耳的平均强度;数据同样显示为平均值(水平线)±SEM。使用ANOVA和Dunnett's多重比较检验计算相对于MC903+MOR03207的统计学显著性:*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001。右图:注射Prosense 680探针之后24小时在Bruker体内Xtreme成像器上获取来自不同处理组的动物的小鼠耳部示意性图像。(DEX:地塞米松;EtOH:乙醇)

[0022] 图3:MAB#1以依赖于剂量的方式减轻通过在耳部皮肤上局部施用MC903诱导的表皮和真皮层增厚。

[0023] 数据表示成各个数据点(每组n=8)以及平均值(水平线)±SEM。使用ANOVA和Dunnett's多重比较检验计算相对于MC903+MOR03207的统计学显著性:*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001。左图:表皮厚度数据;右图:真皮厚度数据。

[0024] 图4:MAB#1以依赖于剂量的方式抑制MC903介导的耳内TSLP和IL-33表达以及血浆中TARC水平的增加。

[0025] 数据表示成各个数据点(每组n=8)以及平均值(水平线)±SEM。使用ANOVA和Dunnett's多重比较检验计算相对于MC903+MOR03207的统计学显著性:*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001。左上图:耳内TSLP蛋白质表达的数据;左下图:耳内IL-33蛋白质表达的数据;右上图:血浆中TARC蛋白质水平数据。

[0026] 图5:治疗性给予MAB#1以依赖于剂量的方式减轻通过在耳部皮肤上局部施用

MC903诱导的耳部增厚。

[0027] 数据表示成平均值 $\pm$ SEM(每组n=10)。使用ANOVA和Dunnett's多重比较检验计算相对于MC903+MOR03207的统计学显著性:*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001。DEX:地塞米松;EtOH:乙醇。

[0028] 图6:治疗性给予MAB#1以依赖于剂量的方式减轻通过在耳部皮肤上局部施用MC903诱导的耳部炎症。

[0029] 在第12天使用体内成像评价耳部炎症,并用图表示耳内的信号强度。各个数据点(每组n=10)表示双耳的平均强度;数据同样显示为平均值(水平线) $\pm$ SEM。使用ANOVA和Dunnett's多重比较检验计算相对于MC903+MOR03207的统计学显著性:*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001。DEX:地塞米松;EtOH:乙醇。

[0030] 图7:治疗性给予MAB#1以依赖于剂量的方式减轻通过在耳部皮肤上局部给予MC903诱导的表皮和增皮层增厚。

[0031] 数据表示成各个数据点(每组n=10)以及平均值(水平线) $\pm$ SEM。使用ANOVA和Dunnett's多重比较检验计算相对于MC903+MOR03207的统计学显著性:*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001。左图:表皮厚度数据;右图:真皮厚度数据。DEX:地塞米松;EtOH:乙醇。

[0032] 图8:治疗性给予MAB#1以依赖于剂量的方式减轻嗜酸性粒细胞、T细胞和肥大细胞的真皮浸润。

[0033] 数据表示成各个数据点(每组n=10)以及平均值(水平线) $\pm$ SEM。使用ANOVA和Dunnett's多重比较检验计算相对于MC903+MOR03207的统计学显著性:*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001。左上图:嗜酸性粒细胞的数据;右上图:肥大细胞的数据;左下图:T细胞的数据。DEX:地塞米松;EtOH:乙醇。

[0034] 图9:治疗性给予MAB#1减少在第16天(停止施用MC903后11天)仍然增加的IL-33、IL-4和S100A9的表达。

[0035] 数据表示成各个数据点(每组n=10)以及平均值(水平线) $\pm$ SEM。使用ANOVA和Dunnett's多重比较检验计算相对于MC903+MOR03207的统计学显著性:*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001。左上图:耳内S100A9 mRNA表达的数据;左下图:耳内IL-4mRNA表达的数据;右上图:耳内IL-33蛋白质水平的数据。

[0036] 图10:MAB#1减轻在慢性自发性片状(flaky)尾模型中AD-样炎症肉眼可见的临床征兆。

[0037] 在治疗开始时(第0周)和结束时(第6周)对每只小鼠进行皮肤炎症的临床评分。数据是每个治疗组(每组n=8)的平均值 $\pm$ SD。使用ANOVA和Dunnett's多重比较检验计算相对于同种型抗体治疗组的统计学显著性:*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001。

[0038] 图11:MAB#1减轻在慢性自发性片状尾模型中的湿疹样眼睑炎症。

[0039] 在治疗结束时(第6周)对皮肤眼睑炎症进行评分。数据是每个治疗组(每组n=8)的平均值 $\pm$ SD。使用ANOVA和Dunnett's多重比较检验计算相对于同种型抗体治疗组的统计学显著性(*p<0.05;**p<0.01;***p<0.001)。

具体实施方式

[0040] 本公开内容涉及多种识别人IL-17C的抗体或抗体片段。

[0041] 定义:

[0042] 术语“IL-17C”是指已知为白介素17C的蛋白质。

[0043] 人IL-17C具有氨基酸序列(UniProt Q9P0M4):

[0044] **MTLLPGLLFTWLHTCLAHHDPSLRGHPHSHGTPHCYSAEELPLGQAPPHLLA
RGAKWGGALPVALVSSLEAASHRGRHERPSATTQCPVLRPEEVLEADTHQR
SISPWRYRVDTDED RYPQKLAF AECLCRGCIDARTGRETAALNSVRLLQSLLV
LRRRPCSRDGSG LPTPGAFAFHTEFIHVPVGCTCVLPRSV (SEQ ID No.: 1)**

[0045] 小鼠IL-17C具有氨基酸序列(UniProt Q8K4C5):

[0046] **MSLLLLGWLPTGMTHQDPPSWGKPRSHRTLRCYSAEELSHGQAPPHLLTRS
ARWEQALPVALVASLEATGHRRQHEGPLAGTQCPVLRPEEVLEADTHERSIS
PWRYRIDTDENRYPQKLAVA ECLCRGCINAKTGRETAALNSVQLLQSLLVLR
QPCSRDGTADPTPGSFAFHTEFIRVPVGCTCVLPRSTQ (SEQ ID No.: 2)**

[0047] 食蟹猴(Cynomolgus monkey) IL-17C具有氨基酸序列(XP_005592825.1):

[0048] **MTLLPGLLFTWLHACLAHQDPFLRGHPHTHGTTPRCYSAEELPLGQAPPHLLA
RGAKWGGALPVALVSSLEAAGHRRRHDRPSAATQCPVLRPEEVLEADTHQR
SISPWRYRVDTDED RYPQKLAF AECLCRGCIDPRTGRETAALNSVRLLQSLLV
LRRRPCSRDGSG LPTPGAFAFHTEFIRVPVGCTCVLPRSV (SEQ ID No.: 3)**

[0049] 术语“IL17RA”是指已知为白介素17受体A的蛋白质。人IL17RA具有氨基酸序列(UniProt Q96F46):

[0050] **MGAARSPPSAVPGPLLGLLLLLLV LAPGGASLRLLDHRALVCSQPGLNCTVKNSTC
LDDSWIHPRNLTPSSPKDLQQLHFAHTQQGDLFPVAHIEWTLQTDASILYLEGAELS
VLQLNTNERLCVRFEFLSKLRHHHRRWRFTFSHFVVDPDQEYEVTVHHLPKPIPDG
DPNHQSKNFLVPDCEHARMKVTTPCMSSGSLWDPNITVETLEAHQLRVSTLWNES
THYQILLTSFPHMENHSCFEHMHIPAPRPEEFHQRSNVTLTRNLKGCCRHHQVQIQ
PFFSSCLNDCLRHSATVSCPEMPDTPEPIPDYMPPLWVYWFITGISILLVGSVILLIVCM
TWRLAGPGSEKYSDDTKYTDGLPAADLIPPLKPRKWIIYSADHPLYVDVVLKFAQ
FLLTACGTEVALDLLEEQAISEAGVMTWGRQKQEMVESNSKIIVLCSRGRTRAKWQ
ALLGRGAPVRLRCDHGKPVGDLFTAAMNMILPDFKRPACFGTYVVCYFSEVSCDGD
VPDLFGAAPRYPLMDRFEEVYFRIQDLEMFPQGRMHRVGELSGDNYLRSPGGRQL
RAALDRFRDWQVRCPDWFECENLYSADDQDAPSLDEEVFEEPLLPPGTGIVKRAPL
VREPGSQACLAIDPLVGEEGGA AVAKLEPHLQPRGQPAPQPLHTLVLAEEGALVA
AVEPGPLADGA AVRLALAGEGEACPLLGSPGAGRNSVLFLPVPDPEDSPLGSSTPMA
SPDLLPEDVREHLEGLMLS LFEQSLSCQAQGGCSR PAMVLTDPHTPYEEEQRQSV
QSDQGYISRSSQPPEGLTEMEEEEEEEQDPGKPALPLSPEDLESRLRSLQRQLLFR
QLQKNSGWD TMGSESEGPSA (SEQ ID No.: 4)**

[0051] 术语“IL17RE”是指已知为白介素17受体E的蛋白质。人IL17RE具有氨基酸序列(UniProt Q8NFR9):

[0052]

MGSSRLAALLPLLLIVIDLSDSAGIGFRHLPHWNTRCPLASHTDDSFTGSSAYIPCRT
WWALFSTKPWCVRVWHCSRCLCQHLLSGGSLQRGLFHLLVQKSKKSSTFKFYRR
HKMPAPAQRKLLPRRHLSEKSHHISIPSPDISHKGLRSKRTQPSDPETWESLPRLDS
QRHGGPEFSFDLLPEARAIRVTISSGPEVSVRLCHQWALECEELSSPYDVQKIVSGG
HTVELPYEFLLPCLCIEASYLQEDTVRRKKCPFQSWPEAYGSDFWKSVHFTDYSQH
TQMVMALTLCRPLKLEAALCQRHDWHTLCKDLPNATARESDGWYVLEKVDLHPQL
CFKFSFGNSSHVECPHQGTGSLTSWNVSMQTQAQQLILHFSSRMHATFSAAWSPLPG
LGQDTLVPPVYTVSQARGSSPVSLDLIIPFLRPGCCVLWVRSDVQFAWKHLLCPDVS
YRHLGLLILALLALTLLGVVLTCCRPPQSGPGPARPVLLLHAADSEAQRRLVGALA
ELLRAALGGGRDVIVDLWEGRHVARVGPLPWLWAARTRVAREQGTVLLLWSGADL
RPVSGPDPRAPLLALLHAAPRPLLLLAYFSRLCAKGDIPPLRALPRYRLLRDLPRL
LRALDARPF AEATSWGRLGARQRRQSRLELCSRLEREAARLADLG (SEQ ID No.: 5)

[0053]

小鼠IL17RE具有氨基酸序列(UniProt Q8BH06):

MGSPRLAALLLSLPLLLIGLAVSARVACPLRSWTSCHLLAYRVDKRFAGLQWGWFF
PLLVRKSKSPPKFEDYWRHRTPASFQRKLLGSPSLSEESHRISSIPSSAISHRGQRTK
RAQPSAAEGREHLPEAGSQKCGGPEFSFDLLPEVQAVRVTIPAGPKASVRLCYQW
ALECEDLSSPFDTQKIVSGGHTVDLPYEFLLPCMIEASYLQEDTVRRKKCPFQSWP
EAYGSDFWQSIRFTDYSQHNQMVMALTLCRPLKLEASLCWRQDPLTPCETLPNATA
QESEGWYILENVDLHPQLCFKFSFENSSHVECPHQSGSLPSWTVSMDTQAQQLTL
HFSSRTYATFSAAWSDPGLGPDTPMPVYSISQTQGSVPVTLDLIIPFLRQENCILVW
RSDVHFAWKHVLCPDVSHRHLGLLILALLALTALVGVLVLLGRRLLPGSGRTRPVLL
LHAADSEAQRRLVGALAEELLRTALGGGRDVIVDLWEGTHVARIGPLPWLWAARERV
AREQGTVLLLWNCAGPSTACSGDPQAASLRTLLCAAPRPLLLLAYFSRLCAKGDIPRP
LRALPRYRLLRDLPRLLRALDAQPATLASSWSHLGAKRCLKNRLEQCHLLELEAAKD
DYQGSTNSPCGFSCS (SEQ ID No.: 6)

[0054]

[0055] 术语“IL-17C的拮抗剂”和“IL-17C拮抗剂”在本文中可互换使用,是指任何抑制IL-17C的活性或功能的分子。术语“IL-17C拮抗剂”包括,但不限于,与IL-17C特异性结合的抗体或抗体片段。优选地,在本公开内容中的IL-17C拮抗剂是人IL-17C的特异性抗体。这样的抗体可以是任意类型的,例如,小鼠、大鼠、嵌合、人源化或人抗体。

[0056] 如本文所用,术语“抗体”是指与抗原相互作用的包括通过二硫键互相连接的至少两个重(H)链和两个轻(L)链的蛋白质。每个重链由重链可变区(在本文中缩写为VH)和重链恒定区组成。重链恒定区由三个结构域CH1、CH2和CH3组成。每个轻链由轻链可变区(在本文中缩写为VL)和轻链恒定区组成。轻链恒定区由一个结构域CL组成。VH和VL区可以进一步细分成称作互补性决定区(CDR)的高变区,其散布有更加保守的称作框架区(FR)的区域。每个VH和VL由以如下顺序从氨基端到羧基端排列的三个CDR和四个FR组成:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子(包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)和经典补充系统的第一组分(C1q))的结合。术语“抗体”包括,例如,单克隆抗体、人抗体、人源

化抗体、骆驼化 (camelised) 抗体和嵌合抗体。抗体可以是任意同种型 (例如, IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 和 IgY)、类别 (例如, IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2) 或子类。重链和轻链均分为结构和功能同源性区域。

[0057] 如本文所用, 短语“抗体片段”是指抗体保持与抗原特异性相互作用 (例如, 通过结合、空间位阻、稳定化空间分布) 的能力的一个或多个部分。结合片段的例子包括, 但不限于, Fab 片段, 由 VL、VH、CL 和 CH1 结构域组成的单价片段; F(ab)₂ 片段, 包括两个在铰链区通过二硫桥连接的 Fab 片段的二价片段; 由 VH 和 CH1 结构域组成的 Fd 片段; 由抗体单臂的 VL 和 VH 结构域组成的 Fv 片段; dAb 片段 (Ward 等人 (1989) *Nature* 341:544-546)), 其由 VH 结构域组成; 和分离的互补性决定区 (CDR)。而且, 尽管 Fv 片段的两个结构域 VL 和 VH 通过单独的基因编码, 它们可以使用重组方法通过能够使其成为单个蛋白质链的合成连接部分接合, 其中 VL 和 VH 区成对形成单价分子 (已知为单链 Fv (scFv); 参见, 例如, Bird 等人, (1988) *Science* 242:423-426; 和 Huston 等人, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:5879-5883)。这些单链抗体也意在包括在术语“抗体片段”内。这些抗体片段使用本领域技术人员已知的常规技术得到, 并以与完整抗体相同的方式筛选具有实用性的片段。抗体片段还可以并入到单结构域抗体、大抗体 (maxibody)、微抗体 (minibody)、胞内抗体 (intrabody)、双特异抗体 (diabody)、三链抗体 (triabody)、四链抗体 (tetrabody)、v-NAR 和 bis-scFv 中 (参见, 例如, Hollinger 和 Hudson, (2005) *Nature Biotechnology* 23:1126-1136)。抗体片段可以接枝到基于多肽的支架 (scaffold) 例如 III 型纤连蛋白 (Fn3) 中 (参见, 美国专利第 6,703,199 号, 其说明了纤连蛋白多肽单抗体)。抗体片段可以并入到包括一对串联 Fv 片段 (VH-CH1-VH-CH1) 的单链分子中, 该一对串联 Fv 片段与互补轻链多肽一起形成一对抗原结合位点 (Zapata 等人, (1995) *Protein Eng.* 8:1057-1062; 和美国专利第 5,641,870 号)。

[0058] 如本文所用, “人抗体”或“人抗体片段”包括具有可变区而其中框架区和 CDR 区二者均源自人来源的序列的抗体和抗体片段。而且, 如果抗体含有恒定区, 恒定区也源自这样的序列。人来源包括, 例如, 人种系序列, 或者人种系序列的突变版本, 或者含有源自人框架序列分析的共有框架序列的抗体, 例如, 如 Knappik 等人, (2000) *J Mol Biol* 296:57-86 中所述。

[0059] 免疫球蛋白可变结构域例如 CDR 的结构和位置可以使用公知的编号方式例如 Kabat 编号方式、Chothia 编号方式或者 Kabat 和 Chothia 的组合来定义 (参见, 例如, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, U.S. Department of Health and Human Services (1991), Kabat 等人编著; Lazikani 等人, (1997) *J. Mol. Biol.* 273:927-948); Kabat 等人, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版, NIH 公开号 91-3242, U.S. Department of Health and Human Services; Chothia 等人, (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917; Chothia 等人, (1989) *Nature* 342:877-883; 和 Al-Lazikani 等人, (1997) *J. Mol. Biol.* 273:927-948)。

[0060] “人源化抗体”或“人源化抗体片段”在本文中定义为以下抗体分子: 其具有来源于人来源序列的恒定抗体区, 而可变抗体区或其部分或仅仅 CDR 来源于其他物种。例如, 人源化抗体可以是 CDR-接枝的, 其中可变结构域的 CDR 来自非人来源, 而可变结构域的一个或多个框架是人来源的, 并且恒定结构域 (如果有的话) 是人来源的。

[0061] 术语“嵌合抗体”或“嵌合抗体片段”在本文中定义为如下抗体分子: 其具有来源于

或对应于一物种中发现的序列的恒定抗体区和来源于另一物种的可变抗体区。优选地,恒定抗体区来源于或者对应于在人中发现的序列,可变抗体区(例如,VH、VL、CDR或FR区)来源于非人动物例如小鼠、大鼠、兔或仓鼠中发现的序列。

[0062] 术语“分离”是指化合物可以是,例如,基本上不含其它具有不同抗原特异性的抗体或抗体片段的抗体或抗体片段。而且,分离的抗体或抗体片段可以基本上不含其它的细胞材料和/或化学物质。因此,在一些方面,提供的抗体是分离的抗体,其已经与具有不同特异性的抗体分离。分离的抗体可以是单克隆抗体。分离的抗体可以是重组的单克隆抗体。但是,与目标表位、同种型或变体特异性结合的分离的抗体可以与其他相关抗原例如来自其他物种者(例如物种同源物)具有交叉反应性。

[0063] 如本文所用,术语“重组抗体”包括所有通过自然界不存在的方式制备、表达、产生或分离的抗体。例如,自转化成表达抗体的宿主细胞分离的抗体,自重组、组合人抗体文库选择和分离的抗体,和通过任何其他涉及将全部或部分人免疫球蛋白基因、序列剪接至其他DNA序列的方式制备、表达、产生或分离的抗体,或者自人免疫球蛋白基因转基因或转染色体(transchromosomal)动物(例如小鼠)或由其制备的杂交瘤分离的抗体。优选地,这样的重组抗体具有可变区,其中框架区和CDR区源自人种系免疫球蛋白序列。但是,在某些实施方式中,这样的重组人抗体可以进行体外诱变(或者,当使用人Ig序列转基因动物时,体内的体细胞诱变),因此,重组抗体VH和VL区的氨基酸序列是尽管源自人种系VH和VL序列并与其相关、但在体内在人抗体种系所有组成成分(repertoire)内均不可能天然存在的序列。重组抗体可以是单克隆抗体。在一实施方式中,本文公开的抗体和抗体片段分离自Ylanthia[®]抗体库,如US 13/321,564或US 13/299,367中所公开,在此将二者均并入作为参考。

[0064] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指单一分子组成的抗体分子制剂。单克隆抗体组合物表现出独特的结合位点,其对于特定表位具有独特的结合特异性和亲和力(affinity)。

[0065] 如本文所用,“与…特异性结合”、“特异性地结合”、“有特异性”或者“特异性识别”或类似术语,是指可测量或可重现的相互作用,例如目标和抗体或抗体片段之间的结合,其在包括生物分子的异源种群分子的存在下决定目标的存在。例如,与目标(其可以是抗原或抗原表位)特异性结合的抗体或抗体片段是与其结合其他目标相比以更高的亲和力、亲合力(avidity)、更容易地和/或更持久地与该目标结合的抗体或抗体片段。在某些实施方式中,抗体或抗体片段与蛋白质上在不同物种的蛋白质之间保守的表位特异性结合。在另一实施方式中,特异性结合可以包括专一性(exclusive)结合,但不要求专一性结合。本文公开的抗体或抗体片段与人IL-17C特异性结合。优选地,公开的对于人IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段与其他物种的IL-17C例如来自小鼠、大鼠、猕猴(rhesus monkey)和/或食蟹猴的IL-17C特异性结合。再更优选地,本文公开的抗体或抗体片段对于人IL-17C、食蟹猴IL-17C和小鼠IL-17C具有特异性。用于确定两种分子是否特异性结合的方法是本领域公知的,其包括,例如,标准ELISA检定。可以通过标准显色进行评分(例如,具有辣根过氧化物酶和带有过氧化氢的四甲基联苯胺的第二抗体)。某些孔中的反应通过光学密度评分,例如,在450nm下。典型的背景(=阴性反应)可以是0.10D;典型的阳性反应可以是1.0D。这意味着阳性/阴性差异可以大于5倍。典型地,结合特异性的确定通过使用并非单一参考抗原、而是

一组大约3-5种非相关抗原例如奶粉、BSA、转铁蛋白等进行。

[0066] 术语“亲合力”用于说明蛋白质之间的多个键相互作用的结合强度。亲合力与说明单键强度的亲和力不同。因此,亲合力是键亲和力的组合协同强度(功能亲和力),而不是键的总和。对于本公开内容的抗体,来自VH/VL对的两个抗原结合位点与IL-17C同时相互作用。尽管每个单一结合相互作用可能很容易被破坏(取决于相对亲和力),但是由于同时存在许多结合相互作用,单一位点的瞬时未结合不会使得分子扩散开,且该位点的结合有可能得以恢复。总体效果是抗原与抗体协同的强结合。

[0067] 如本文所用,术语“亲和力”是指多肽与其靶标在单一位点处的相互作用强度。在每个位点内,多肽的结合区通过弱的非共价力与其靶标在多个位点处相互作用;相互作用越多,亲和力越强。

[0068] 如本文所用,术语“ K_D ”是指解离常数,其通过 K_d 与 K_a 的比率(即 K_d/K_a)得到,并表达为摩尔浓度(M)。抗原结合部分例如单克隆抗体的 K_D 值可以使用本领域的成熟方法确定。确定抗原结合部分例如单克隆抗体的 K_D 的方法是SET(可溶性平衡滴定)或使用生物传感器系统例如Biacore®系统的表面等离子体共振。在本公开内容中,IL-17C特异性抗体通常解离速率常数(K_D) (k_{off}/k_{on}) 小于 $5 \times 10^{-2}M$,小于 $10^{-2}M$,小于 $5 \times 10^{-3}M$,小于 $10^{-3}M$,小于 $5 \times 10^{-4}M$,小于 $10^{-4}M$,小于 $5 \times 10^{-5}M$,小于 $10^{-5}M$,小于 $5 \times 10^{-6}M$,小于 $10^{-6}M$,小于 $5 \times 10^{-7}M$,小于 $10^{-7}M$,小于 $5 \times 10^{-8}M$,小于 $10^{-8}M$,小于 $5 \times 10^{-9}M$,小于 $10^{-9}M$,小于 $5 \times 10^{-10}M$,小于 $10^{-10}M$,小于 $5 \times 10^{-11}M$,小于 $10^{-11}M$,小于 $5 \times 10^{-12}M$,小于 $10^{-12}M$,小于 $5 \times 10^{-13}M$,小于 $10^{-13}M$,小于 $5 \times 10^{-14}M$,小于 $10^{-14}M$,小于 $5 \times 10^{-15}M$,或者小于 $10^{-15}M$,或者更低。

[0069] “交叉竞争”是指在标准竞争结合检定中抗体、抗体片段或其他抗原结合部分干扰其他抗体、抗体片段或抗原结合部分与特定抗原结合的能力。抗体、抗体片段或其他抗原结合部分能够干扰另一抗体、抗体片段或抗原结合部分与特定抗原结合的能力或程度,以及因此其是否可以称作本发明的交叉竞争,均可以使用标准竞争结合检定确定。一种合适的检定涉及到使用Biacore技术(例如,通过使用BIAcore 3000仪器(Biacore,Uppsala, Sweden)),其可以使用表面等离子体共振技术测量相互作用的程度。另一测量交叉竞争的检定使用基于ELISA的方法。国际专利申请第W0 2003/48731号中描述了一种基于其交叉竞争将抗体“表位分箱(bin)”的高通量方法。如果考察的抗体或抗体片段将表1所述的抗体之一与IL-17C的结合降低60%或更多,具体地降低70%或更多,更具体地降低80%或更多,且如果表1所述的抗体之一将所述抗体或抗体片段与IL-17C的结合降低60%或更多,具体地降低70%或更多,更具体地降低80%或更多,则存在交叉竞争。

[0070] 术语“表位”包括任何被抗体或其片段或T-细胞受体特异性识别或者与分子相互作用的蛋白质区域。通常,表位具有化学活性表面分子组群(groupings),例如氨基酸或碳水化合物或糖侧链,且通常可以具有特定的三维结构特性以及特定的电荷特性。如本领域技术人员将会认识到,实际上任何抗体可以特异性结合者均可以是表位。

[0071] “与…结合相同表位”是指抗体、抗体片段或其他抗原结合部分与特定抗原结合、并且当使用与用于对抗体进行比较相同的表位作图(mapping)技术时与示例抗体结合相同表位的能力。示例抗体和其他抗体的表位可以使用表位作图技术确定。表位作图技术是本领域公知的。例如,构象表位很容易通过确定氨基酸的空间构象确定,例如,通过氢/氘交换、x-射线晶体学和二维核磁共振。

[0072] 本公开内容的组合物可以用于治疗性或预防性应用。因此,本公开内容包括含有本文公开的抗体(或者功能性抗体片段)和用于其的药学可接受的载体或赋形剂的组合物。在相关方面,本公开内容提供一种治疗炎症性疾病的方法。该方法含有给予对其有需求的受试者有效量的含有如本文描述或构思的抗体(或功能性抗体片段)的药物组合物的步骤。

[0073] 本公开内容提供治疗方法,其包括将治疗有效量的公开的IL-17C抗体给予对该治疗有需求的受试者。如本文所用,“治疗有效量”或“有效量”是指引起期望生物响应所需的IL-17C抗体的量。根据本发明,治疗有效量是治疗和/或预防疾病所需的IL-17C抗体的量。

[0074] 如本上下文中所用,“受试者”或“物种(species)”是指任何哺乳动物,包括啮齿类动物,例如小鼠或大鼠,灵长类动物,例如食蟹猴(*Macaca fascicularis*)、猕猴(*Macaca mulatta*)或人(*Homo sapiens*)。优选地,受试者是灵长类动物,更优选人。

[0075] 实施例方式:

[0076] 在一实施方式中,本公开内容涉及一种对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包括:

[0077] (a) 包括氨基酸序列SEQ ID No.:7的HCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:8的HCDR2区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:9的HCDR3区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:13的LCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:14的LCDR2区和包括氨基酸序列SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0078] (b) 包括氨基酸序列SEQ ID No.:20的HCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:21的HCDR2区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:22的HCDR3区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:26的LCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:27的LCDR2区和包括氨基酸序列SEQ ID No.:28的LCDR3区。

[0079] 在一实施方式中,本公开内容涉及一种对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包括:

[0080] SEQ ID No.:7的HCDR1区、SEQ ID No.:8的HCDR2区、SEQ ID No.:9的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0081] SEQ ID No.:20的HCDR1区、SEQ ID No.:21的HCDR2区、SEQ ID No.:22的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区。

[0082] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包括:

[0083] (a) 包括氨基酸序列SEQ ID No.:10的HCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:11的HCDR2区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:12的HCDR3区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:13的LCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:14的LCDR2区和包括氨基酸序列SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0084] (b) 包括氨基酸序列SEQ ID No.:23的HCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:24的HCDR2区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:25的HCDR3区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:26的LCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:27的LCDR2区和包括氨基酸序列SEQ ID No.:28的LCDR3区。

[0085] 在进一步的实施方式中,本公开内容涉及一种对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包括:

[0086] SEQ ID No.:10的HCDR1区、SEQ ID No.:11的HCDR2区、SEQ ID No.:12的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0087] SEQ ID No.:23的HCDR1区、SEQ ID No.:24的HCDR2区、SEQ ID No.:25的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区。

[0088] 在一实施方式中,本公开内容涉及一种对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包括:

[0089] (a) 包括氨基酸序列SEQ ID No.:7的HCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:8的HCDR2区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:9的HCDR3区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:13的LCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:14的LCDR2区和包括氨基酸序列SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0090] (b) 包括氨基酸序列SEQ ID No.:10的HCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:11的HCDR2区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:12的HCDR3区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:13的LCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:14的LCDR2区和包括氨基酸序列SEQ ID No.:15的LCDR3区,

[0091] (c) 包括氨基酸序列SEQ ID No.:20的HCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:21的HCDR2区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:22的HCDR3区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:26的LCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:27的LCDR2区和包括氨基酸序列SEQ ID No.:28的LCDR3区,或者

[0092] (d) 包括氨基酸序列SEQ ID No.:23的HCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:24的HCDR2区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:25的HCDR3区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:26的LCDR1区、包括氨基酸序列SEQ ID No.:27的LCDR2区和包括氨基酸序列SEQ ID No.:28的LCDR3区。

[0093] 在一实施方式中,本公开内容涉及一种对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包括:

[0094] SEQ ID No.:7的HCDR1区、SEQ ID No.:8的HCDR2区、SEQ ID No.:9的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0095] SEQ ID No.:10的HCDR1区、SEQ ID No.:11的HCDR2区、SEQ ID No.:12的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0096] SEQ ID No.:20的HCDR1区、SEQ ID No.:21的HCDR2区、SEQ ID No.:22的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区,或者

[0097] SEQ ID No.:23的HCDR1区、SEQ ID No.:24的HCDR2区、SEQ ID No.:25的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区。

[0098] 在本公开内容另一实施方式中,抗体或抗体片段与人IL-17C特异性结合。

[0099] 在本公开内容另一实施方式中,抗体或抗体片段是单克隆抗体或抗体片段。

[0100] 在本公开内容另一实施方式中,抗体或抗体片段是人、人源化或嵌合抗体。在本公开内容另一实施方式中,抗体或抗体片段是IgG同种型的。在另一实施方式中,抗体或抗体片段是IgG1。

[0101] 在一实施方式中,本公开内容涉及一种对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包括:

[0102] SEQ ID No.:7的HCDR1区、SEQ ID No.:8的HCDR2区、SEQ ID No.:9的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,且还包括SEQ ID No.:17的重链和SEQ ID No.:16的轻链,或者

[0103] SEQ ID No.:10的HCDR1区、SEQ ID No.:11的HCDR2区、SEQ ID No.:12的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,且还包括SEQ ID No.:17的重链和SEQ ID No.:16的轻链,或者

[0104] SEQ ID No.:20的HCDR1区、SEQ ID No.:21的HCDR2区、SEQ ID No.:22的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区,且还包括SEQ ID No.:30的重链和SEQ ID No.:29的轻链,或者

[0105] SEQ ID No.:23的HCDR1区、SEQ ID No.:24的HCDR2区、SEQ ID No.:25的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区,且还包括SEQ ID No.:30的重链和SEQ ID No.:29的轻链。

[0106] 在一实施方式中,本公开内容涉及一种对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:17的重链和SEQ ID No.:16的轻链。

[0107] 在一实施方式中,本公开内容涉及一种对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:30的重链和SEQ ID No.:29的轻链。

[0108] 在又一实施方式中,本公开内容涉及一种对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:43的重链和SEQ ID No.:42的轻链。

[0109] 在一实施方式中,本公开内容涉及一种对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:56的重链和SEQ ID No.:55的轻链。

[0110] 在本公开内容另一实施方式中,抗体或抗体片段是分离的抗体或抗体片段。

[0111] 在本公开内容另一实施方式中,抗体或抗体片段是重组的抗体或抗体片段。

[0112] 在一实施方式中,本公开内容涉及用于治疗与IL-17C不合意存在相关的疾病或病症的IL-17C特异性抗体或抗体片段。

[0113] 在一实施方式中,本公开内容涉及一种核酸组合物,其包括编码对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段的一种核酸序列或多种核酸序列,其中所述抗体或抗体片段包括:

[0114] SEQ ID No.:7的HCDR1区、SEQ ID No.:8的HCDR2区、SEQ ID No.:9的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0115] SEQ ID No.:10的HCDR1区、SEQ ID No.:11的HCDR2区、SEQ ID No.:12的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0116] SEQ ID No.:20的HCDR1区、SEQ ID No.:21的HCDR2区、SEQ ID No.:22的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区,或者

[0117] SEQ ID No.:23的HCDR1区、SEQ ID No.:24的HCDR2区、SEQ ID No.:25的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区。

[0118] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种载体组合物,其包括一种载体或多种载体,所述一种载体或多种载体包括编码表1公开的抗体或抗体片段的一种核酸序列或多种核酸序列。

[0119] 在一实施方式中,本公开内容涉及一种包括载体组合物的细胞,所述载体组合物

包括一种载体或多种载体,所述一种载体或多种载体包括编码表1公开的抗体或抗体片段的一种核酸序列或多种核酸序列。

[0120] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种药物组合物,其包括表1公开的抗体或抗体片段和药学可接受载体或赋形剂。

[0121] 在一实施方式中,所述对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段阻断IL-17C与IL-17C受体的结合。在进一步的实施方式中,所述对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段阻断IL-17C与IL-17C受体的结合,其中所述抗体是IL17RE。在另一实施方式中,本公开内容涉及一种对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段阻断IL-17C与IL17RE的结合。在另一实施方式中,所述抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:7的HCDR1区、SEQ ID No.:8的HCDR2区、SEQ ID No.:9的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0122] SEQ ID No.:10的HCDR1区、SEQ ID No.:11的HCDR2区、SEQ ID No.:12的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0123] SEQ ID No.:20的HCDR1区、SEQ ID No.:21的HCDR2区、SEQ ID No.:22的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区,或者

[0124] SEQ ID No.:23的HCDR1区、SEQ ID No.:24的HCDR2区、SEQ ID No.:25的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区。

[0125] 在另一实施方式中,所述抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:17的重链和SEQ ID No.:16的轻链,或者SEQ ID No.:30的重链和SEQ ID No.:29的轻链,或者与SEQ ID No.:17或30的重链以及与SEQ ID No.:16或29的轻链具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的重链和轻链。

[0126] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与IL-17C同源二聚体二价结合,并形成由所述抗体或抗体片段和一IL-17C同源二聚体组成的复合物,其中所述抗体或抗体片段阻断IL-17C与IL17RE的结合。

[0127] 在某些实施方式中,所述对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段阻断IL-17C与一种或多种IL-17C受体的结合。在另一实施方式中,所述抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:7的HCDR1区、SEQ ID No.:8的HCDR2区、SEQ ID No.:9的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0128] SEQ ID No.:10的HCDR1区、SEQ ID No.:11的HCDR2区、SEQ ID No.:12的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0129] SEQ ID No.:20的HCDR1区、SEQ ID No.:21的HCDR2区、SEQ ID No.:22的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区,或者

[0130] SEQ ID No.:23的HCDR1区、SEQ ID No.:24的HCDR2区、SEQ ID No.:25的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区。

[0131] 在另一实施方式中,所述抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:17的重链和SEQ ID No.:16的轻链,或者SEQ ID No.:30的重链和SEQ ID No.:29的轻链,或者与SEQ ID No.:17或30的重链以及与SEQ ID No.:16或29的轻链具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的重链和轻链。

[0132] 在另外可选的实施方式中,所述对于IL-17C受体具有特异性的抗体或抗体片段阻断IL-17C与IL-17C受体的结合,其中IL-17C受体包括IL17RE和IL17RA。在另外可选的实施方式中,所述对于IL-17C受体具有特异性的抗体或抗体片段阻断IL-17C与IL17RE和IL17RA的结合。在某些实施方式中,所述对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段以小于100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM、100pM、90pM、80pM、70pM、60pM、50pM、40pM、30pM、20pM、10pM、9pM、8pM、7pM、6pM、5pM、4pM、3pM、2pM或1pM的 IC_{50} 浓度阻断IL-17C与IL17RE的结合。在某些方面, IC_{50} 浓度可以通过ELISA、SET、FACS或MSD(Meso Scale Discovery)确定。在另一方面, IC_{50} 浓度可以通过本文实施例3中所述的方法测定。在另一实施方式中,所述抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:17的重链和SEQ ID No.:16的轻链,或者SEQ ID No.:30的重链和SEQ ID No.:29的轻链,或者与SEQ ID No.:17或30的重链以及与SEQ ID No.:16或29的轻链具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的重链和轻链。

[0133] 在一实施方式中,公开的抗体或抗体片段对人IL-17C具有特异性。在进一步的实施方式中,公开的IL-17C特异性抗体或抗体片段与另一物种的IL-17C例如来自小鼠、大鼠、猕猴和/或食蟹猴的IL-17C具有交叉反应性。在另一实施方式中,抗体或抗体片段对于人IL-17C、食蟹猴IL-17C和小鼠IL-17C具有特异性。在进一步的实施方式中,抗体或抗体片段对于人IL-17C、食蟹猴IL-17C和小鼠IL-17C具有特异性。在另一实施方式中,抗体或抗体片段对于人IL-17C、食蟹猴IL-17C和小鼠IL-17C具有特异性,其中所述抗体或抗体片段包括:

[0134] SEQ ID No.:7的HCDR1区、SEQ ID No.:8的HCDR2区、SEQ ID No.:9的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0135] SEQ ID No.:10的HCDR1区、SEQ ID No.:11的HCDR2区、SEQ ID No.:12的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0136] SEQ ID No.:20的HCDR1区、SEQ ID No.:21的HCDR2区、SEQ ID No.:22的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区,或者

[0137] SEQ ID No.:23的HCDR1区、SEQ ID No.:24的HCDR2区、SEQ ID No.:25的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区。在另一实施方式中,所述抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:17的重链和SEQ ID No.:16的轻链,或者SEQ ID No.:30的重链和SEQ ID No.:29的轻链,或者与SEQ ID No.:17或30的重链以及与SEQ ID No.:16或29的轻链具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的重链和轻链。

[0138] 在再另一实施方式中,公开的抗体或抗体片段与人IL-17C、食蟹猴IL-17C和小鼠IL-17C特异性结合,并以小于100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM、100pM、90pM、80pM、70pM、60pM、50pM、40pM、30pM、20pM、10pM、9pM、8pM、7pM、6pM、5pM、4pM、3pM、2pM或1pM的 IC_{50} 浓度阻断人IL-17C、食蟹猴IL-17C和小鼠IL-17C与其特异性受体IL17RE的结合。在另一方面,所述抗体处于IgG1形式。在另一实施方式中, IC_{50} 浓度在本文实施例3中所述的受体抑制检定中测定。

[0139] 在再另一实施方式中,公开的抗体或抗体片段与人IL-17C特异性结合,并以小于100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM、100pM、90pM、80pM、70pM、60pM、50pM、40pM、30pM、20pM、10pM、9pM、8pM、7pM、

6pM、5pM、4pM、3pM、2pM或1pM的 IC_{50} 浓度阻断人IL-17C与人IL17RE的结合。在另一方面,所述抗体处于IgG1形式。在另一实施方式中,所述 IC_{50} 浓度在本文实施例3中所述的受体抑制检定中测定。

[0140] 在再另一实施方式中,公开的抗体或抗体片段与食蟹猴IL-17C特异性结合,并以小于100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM、100pM、90pM、80pM、70pM、60pM、50pM、40pM、30pM、20pM、10pM、9pM、8pM、7pM、6pM、5pM、4pM、3pM、2pM或1pM的 IC_{50} 浓度阻断食蟹猴IL-17C与食蟹猴IL17RE的结合。在另一方面,所述抗体处于IgG1形式。在另一实施方式中,所述 IC_{50} 浓度在本文实施例3中所述的受体抑制检定中测定。

[0141] 在再另一实施方式中,公开的抗体或抗体片段与人IL-17C、食蟹猴IL-17C和小鼠IL-17C特异性结合,并分别以小于100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、40nM、30nM、20nM、10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM、100pM、90pM、80pM、70pM、60pM、50pM、40pM、30pM、20pM、10pM、9pM、8pM、7pM、6pM、5pM、4pM、3pM、2pM或1pM的 IC_{50} 浓度阻断人IL-17C、食蟹猴IL-17C、和小鼠IL-17C与人IL17RE、食蟹猴IL17RE和小鼠IL17RE的结合。在优选的实施方式中,所述抗体或抗体片段包括:

[0142] SEQ ID No.:7的HCDR1区、SEQ ID No.:8的HCDR2区、SEQ ID No.:9的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0143] SEQ ID No.:10的HCDR1区、SEQ ID No.:11的HCDR2区、SEQ ID No.:12的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0144] SEQ ID No.:20的HCDR1区、SEQ ID No.:21的HCDR2区、SEQ ID No.:22的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区,或者

[0145] SEQ ID No.:23的HCDR1区、SEQ ID No.:24的HCDR2区、SEQ ID No.:25的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区。在另一实施方式中,所述抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:17的重链和SEQ ID No.:16的轻链,或者SEQ ID No.:30的重链和SEQ ID No.:29的轻链,或者与SEQ ID No.:17或30的重链以及与SEQ ID No.:16或29的轻链具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的重链和轻链。在另一方面,所述抗体处于IgG1形式。在另外的实施方式中,所述 IC_{50} 浓度在本文实施例3中所述的受体抑制检定中测定。

[0146] 在再另一实施方式中,公开的抗体或抗体片段以小于100pM、90pM、80pM、70pM、60pM、50pM、40pM、30pM、20pM、10pM、9pM、8pM、7pM、6pM、5pM、4pM、3pM、2pM或1pM的 IC_{50} 浓度在NIH3T3细胞中抑制人IL-17C、食蟹猴IL-17C和小鼠IL-17C驱动NF- κ B报道基因的活化。在优选的实施方式中,所述抗体或抗体片段包括:

[0147] SEQ ID No.:7的HCDR1区、SEQ ID No.:8的HCDR2区、SEQ ID No.:9的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0148] SEQ ID No.:10的HCDR1区、SEQ ID No.:11的HCDR2区、SEQ ID No.:12的HCDR3区、SEQ ID No.:13的LCDR1区、SEQ ID No.:14的LCDR2区和SEQ ID No.:15的LCDR3区,或者

[0149] SEQ ID No.:20的HCDR1区、SEQ ID No.:21的HCDR2区、SEQ ID No.:22的HCDR3区、SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区,或者

[0150] SEQ ID No.:23的HCDR1区、SEQ ID No.:24的HCDR2区、SEQ ID No.:25的HCDR3区、

SEQ ID No.:26的LCDR1区、SEQ ID No.:27的LCDR2区和SEQ ID No.:28的LCDR3区。在另一实施方式中,所述抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:17的重链和SEQ ID No.:16的轻链,或者SEQ ID No.:30的重链和SEQ ID No.:29的轻链,或者与SEQ ID No.:17或30的重链以及与SEQ ID No.:16或29的轻链具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的重链和轻链。在另一实施方式中,所述抗体处于IgG1形式。在另一实施方式中,所述IC₅₀浓度如本文中实施例4所述在IL-17C驱动NF- κ B报道基因检定中测定。

[0151] 在一实施方式中,公开的抗体或抗体片段对于氨基酸序列SEQ ID No.:1编码的人IL-17C具有特异性。在一实施方式中,公开的抗体或抗体片段对于包括氨基酸序列SEQ ID No.:1的多肽具有特异性。在进一步的实施方式中,所述单克隆抗体或抗体片段是对于由氨基酸序列SEQ ID No.:1组成的多肽具有特异性的单克隆抗体。在另一实施方式中,公开的抗体或抗体片段对于氨基酸序列SEQ ID No.:1编码的人IL-17C具有特异性,并且是单克隆抗体或抗体片段。

[0152] 在一实施方式中,公开的对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段是单克隆抗体或抗体片段。

[0153] 在一实施方式中,公开的对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段是人、人源化或嵌合抗体。在某些实施方式中,所述对于IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段是分离的抗体或抗体片段。在另一实施方式中,所述抗体或抗体片段是重组的抗体或抗体片段。在进一步的实施方式中,所述抗体或抗体片段是重组的人抗体或抗体片段。在进一步的实施方式中,所述重组的人抗体或抗体片段是分离的重组人抗体或抗体片段。在进一步的实施方式中,所述重组人抗体或抗体片段或分离的重组人抗体或抗体片段是单克隆的。

[0154] 在另一实施方式中,公开的抗体或抗体片段包括SEQ ID No.:17的重链和SEQ ID No.:16的轻链,或者SEQ ID No.:30的重链和SEQ ID No.:29的轻链,或者与SEQ ID No.:17或30的重链以及与SEQ ID No.:16或29的轻链具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的重链和轻链。

[0155] 在一实施方式中,公开的抗体或抗体片段包括人重链恒定区和人轻链恒定区。在进一步的实施方式中,所述人重链恒定区包括氨基酸序列SEQ ID No.:17而人轻链恒定区包括氨基酸序列SEQ ID No.:16,或者所述人重链恒定区包括氨基酸序列SEQ ID No.:30而人轻链恒定区包括SEQ ID No.:29。

[0156] 在一实施方式中,公开的抗体或抗体片段是IgG同种型的。在另一实施方式中,所述抗体是IgG1。

[0157] 在一实施方式中,所述抗体片段是二价抗体片段。

[0158] 在另一实施方式中,本公开内容涉及与表1所述抗体交叉竞争的抗体或抗体片段。在一实施方式中,本公开内容涉及一种抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与包括表1所述抗体之一的通过Kabat定义的6CDR的抗体或抗体片段交叉竞争。在另一实施方式中,本公开内容涉及一种对于人IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与IL-17C同源二聚体二价结合,形成由所述抗体或抗体片段和一IL-17C同源二聚体形成的复合物,其中所述抗体或抗体片段与包括表1所述抗体之一的通过Kabat定义的6CDR的抗体或抗体片段交叉竞争。

[0159] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体

片段与包括6CDR的抗体或抗体片段交叉竞争,其中HCDR1是氨基酸序列SEQ ID No.:7,HCDR2是氨基酸序列SEQ ID No.:8,HCDR3是氨基酸序列SEQ ID No.:9,LCDR1是氨基酸序列SEQ ID No.:13,LCDR2是氨基酸序列SEQ ID No.:14,LCDR3是氨基酸序列SEQ ID No.:15。在另一实施方式中,本公开内容涉及一种抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与包括根据SEQ ID No.:17的VH和根据SEQ ID No.:16的VL的抗体或抗体片段交叉竞争。

[0160] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与包括6CDR的抗体或抗体片段交叉竞争,其中HCDR1是氨基酸序列SEQ ID No.:20,HCDR2是氨基酸序列SEQ ID No.:21,HCDR3是氨基酸序列SEQ ID No.:22,LCDR1是氨基酸序列SEQ ID No.:26,LCDR2是氨基酸序列SEQ ID No.:27,LCDR3是氨基酸序列SEQ ID No.:28。在另一实施方式中,本公开内容涉及一种抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与包括根据SEQ ID No.:30的VH和根据SEQ ID No.:29的VL的抗体或抗体片段交叉竞争。

[0161] 在另一实施方式中,本公开内容涉及与表1所述抗体交叉竞争的抗体或抗体片段。在一实施方式中,本公开内容涉及一种抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与包括表1所述抗体之一的通过Chothia定义的6CDR的抗体或抗体片段交叉竞争。在另一实施方式中,本公开内容涉及一种对于人IL-17C具有特异性的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与IL-17C同源二聚体二价结合,形成由所述抗体或抗体片段和一IL-17C同源二聚体形成的复合物,其中所述抗体或抗体片段与包括表1所述抗体之一的通过Chothia定义的6CDR的抗体或抗体片段交叉竞争。

[0162] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与包括6CDR的抗体或抗体片段交叉竞争,其中HCDR1是氨基酸序列SEQ ID No.:10,HCDR2是氨基酸序列SEQ ID No.:11,HCDR3是氨基酸序列SEQ ID No.:12,LCDR1是氨基酸序列SEQ ID No.:13,LCDR2是氨基酸序列SEQ ID No.:14,LCDR3是氨基酸序列SEQ ID No.:15。在另一实施方式中,本公开内容涉及一种抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与包括根据SEQ ID No.:17的VH和根据SEQ ID No.:18的VL的抗体或抗体片段交叉竞争。

[0163] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与包括6CDR的抗体或抗体片段交叉竞争,其中HCDR1是氨基酸序列SEQ ID No.:23,HCDR2是氨基酸序列SEQ ID No.:24,HCDR3是氨基酸序列SEQ ID No.:25,LCDR1是氨基酸序列SEQ ID No.:26,LCDR2是氨基酸序列SEQ ID No.:27,LCDR3是氨基酸序列SEQ ID No.:28。在另一实施方式中,本公开内容涉及一种抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与包括根据SEQ ID No.:30的VH和根据SEQ ID No.:29的VL的抗体或抗体片段交叉竞争。

[0164] 在某一实施方式中,本公开内容涉及与表1所述的抗体交叉竞争、并在基于ELISA的交叉竞争检定中将表1所述抗体之一的特异性结合降低至少70%、80%或90%的抗体或抗体片段。在某一实施方式中,本公开内容涉及与表1所述的抗体交叉竞争、并在基于ELISA的交叉竞争检定中将表1所述抗体之一与IL-17C的特异性结合降低至少70%、80%或90%的单克隆抗体或抗体片段。本公开内容的实施例6中示例说明了代表性的检定设定。

[0165] 在另一实施方式中,本公开内容涉及与表1所述抗体之一结合(例如,通过结合、稳定化、空间分布)相同表位的抗体或抗体片段。在进一步的实施方式中,所述抗体或抗体片段与包括表1所述抗体之一的通过Kabat定义的6CDR的抗体或抗体片段结合(例如,通过结合、稳定化、空间分布)相同表位。在再另一实施方式中,所述抗体或抗体片段与包括表1所

述抗体之一的通过Kabat定义的6CDR的抗体或抗体片段(例如,通过结合、稳定化、空间分布)结合IL-17C的相同表位。在再另一实施方式中,所述抗体或抗体片段与包括表1所述抗体之一的通过Kabat定义的6CDR的抗体或抗体片段结合(例如,通过结合、稳定化、空间分布)包括氨基酸序列SEQ ID No.:1的多肽的相同表位。

[0166] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与包括6CDR的抗体或抗体片段结合相同表位,其中HCDR1是氨基酸序列SEQ ID No.:10,HCDR2是氨基酸序列SEQ ID No.:11,HCDR3是氨基酸序列SEQ ID No.:12,LCDR1是氨基酸序列SEQ ID No.:13,LCDR2是氨基酸序列SEQ ID No.:14,LCDR3是氨基酸序列SEQ ID No.:15。在另一实施方式中,本公开内容涉及一种抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与包括根据SEQ ID No.:17的VH和根据SEQ ID No.:18的VL的抗体或抗体片段结合相同表位。

[0167] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与包括6CDR的抗体或抗体片段结合相同表位,其中HCDR1是氨基酸序列SEQ ID No.:23,HCDR2是氨基酸序列SEQ ID No.:24,HCDR3是氨基酸序列SEQ ID No.:25,LCDR1是氨基酸序列SEQ ID No.:26,LCDR2是氨基酸序列SEQ ID No.:27,LCDR3是氨基酸序列SEQ ID No.:28。在另一实施方式中,本公开内容涉及一种抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段与包括根据SEQ ID No.:30的VH和根据SEQ ID No.:29的VL的抗体或抗体片段结合相同表位。

[0168] 指定多肽包括表位的区域可以使用任何数量本领域公知的表位作图技术来识别。参见,例如,Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology,Vol.66 (Glenn E.Morris,Ed.,1996) Humana Press,Totowa,New Jersey。例如,通过例如在固体载体上同时合成大量的肽(肽与蛋白质分子部分相对应),并在肽仍连接于载体的同时使肽与抗体反应来确定表位。这些技术是本领域已知的,例如,描述于美国专利第4,708,871号;Geysen等人,(1984) Proc.Natl.Acad.Sci.USA8:3998-4002;Geysen等人,(1985) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 82:78-182;Geysen等人,(1986) Mol.Immunol.23:709-715。类似地,表位很容易通过确定氨基酸的空间构象识别,例如,通过氢/氘交换、x-射线晶体学和二维核磁共振。参见,例如,Epitope Mapping Protocols,同上。蛋白质的抗原区域也可以使用标准抗原性和亲水性图识别,例如,使用例如获自Oxford Molecular Group的Omiga 1.0版软件程序计算。该计算机程序使用Hopp/Woods方法,Hopp等人,(1981) Proc.Natl.Acad.Sci USA 78:3824-3828,用于确定抗原性图谱,并且使用Kyte-Doolittle技术,Kyte等人,(1982) J.Mol.Biol.157:105-132,用于亲水性图。

[0169] 在一实施方式中,本公开内容涉及包括表1中任意抗体的通过Kabat定义的6CDR的抗体或抗体片段。在另一方面,本公开内容涉及包括表1中各抗体的通过Kabat定义的6CDR的分离的单克隆抗体或其片段。

[0170] 在另一实施方式中,本公开内容涉及包括表1中任意抗体的通过Chotia定义的6CDR的抗体或抗体片段。在另一方面,本公开内容涉及包括表1中各抗体的通过Chotia定义的6CDR的分离的单克隆抗体或其片段。

[0171] 在某些实施方式中,本公开内容涉及表1中公开的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段可以与IL-17C以大约小于100nM、更优选小于大约60nM、再更优选小于大约30nM

的亲合力结合。更优选以小于大约10nM、更优选小于大约3nM的亲合力与IL-17C结合的抗体或抗体片段。

[0172] 在某些实施方式中,本公开内容涉及表1公开的抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段可以与IL-17C以大约小于100nM、更优选小于大约60nM、再更优选小于大约30nM的单价亲合力结合。更优选以小于大约10nM、更优选小于大约3nM的单价亲合力与IL-17C结合的抗体或抗体片段。

[0173] 在另一实施方式中,本公开内容涉及IL-17C特异性抗体或抗体片段,其中所述抗体或抗体片段具有与IL-17C的单价亲合力,解离速率常数(K_D) 小于 $5 \times 10^{-2}M$,小于 $10^{-2}M$,小于 $5 \times 10^{-3}M$,小于 $10^{-3}M$,小于 $5 \times 10^{-4}M$,小于 $10^{-4}M$,小于 $5 \times 10^{-5}M$,小于 $10^{-5}M$,小于 $5 \times 10^{-6}M$,小于 $10^{-6}M$,小于 $5 \times 10^{-7}M$,小于 $10^{-7}M$,小于 $5 \times 10^{-8}M$,小于 $10^{-8}M$,小于 $5 \times 10^{-9}M$,小于 $10^{-9}M$,小于 $5 \times 10^{-10}M$,小于 $10^{-10}M$,小于 $5 \times 10^{-11}M$,小于 $10^{-11}M$,小于 $5 \times 10^{-12}M$,小于 $10^{-12}M$,小于 $5 \times 10^{-13}M$,小于 $10^{-13}M$,小于 $5 \times 10^{-14}M$,小于 $10^{-14}M$,小于 $5 \times 10^{-15}M$,或者小于 $10^{-15}M$,并且其中二价形式的所述抗体或抗体片段与IL-17C具有亲合力,其解离速率常数(K_D) 是单价形式的解离速率常数(K_D) 的至多1/2、1/5、1/10、1/100、1/1000、1/10000、1/100000。在进一步的实施方式中,所述抗体或抗体片段的二价亲合力以IgG-形式确定,其中所述抗体或抗体片段的单价亲合力以Fab-形式确定。

[0174] 本公开内容的组合物优选为包括本文公开的IL-17C特异性抗体或抗体片段和药学可接受载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物,其用于治疗炎性疾病或癌症。这些载体、稀释剂和赋形剂是本领域公知的,本领域技术人员将会找到最适合于用本公开内容的IL-17C抗体或抗体片段治疗受试者的制剂和给药路径。

[0175] 在另一实施方式中,本公开内容涉及包括本文公开的IL-17C特异性抗体或抗体片段的药物组合物,其用于治疗与IL-17C的不合意存在有关的疾病或病症。在另一实施方式中,所述与IL-17C的不合意存在有关的病症是炎性疾病或癌症。在另一实施方式中,所述炎性疾病是类风湿性关节炎、银屑病、肺炎、COPD和/或特应性皮炎(AD),包括中重度AD。在优选的实施方式中,所述炎性疾病是特应性皮炎(AD)和/或中重度AD。

[0176] 在另一实施方式中,本公开内容涉及所述包括本文公开的IL-17C特异性抗体或抗体片段的药物组合物在制备用于治疗与IL-17C的不合意存在有关的疾病或病症的药物中的用途。在另一实施方式中,所述与IL-17C的不合意存在有关的病症是炎性疾病或癌症。在另一实施方式中,所述炎性疾病是类风湿性关节炎、银屑病、肺炎、COPD和/或特应性皮炎(AD),包括中重度AD。在优选的实施方式中,所述炎性疾病是特应性皮炎(AD)和/或中重度AD。

[0177] 在另一实施方式中,本公开内容涉及所述药物组合物用于治疗与IL-17C的不合意存在有关的疾病或病症的用途。在另一实施方式中,所述与IL-17C的不合意存在有关的病症是炎性疾病或癌症。在另一实施方式中,所述炎性疾病是类风湿性关节炎、银屑病、肺炎、COPD和/或特应性皮炎(AD),包括中重度AD。在优选的实施方式中,所述炎性疾病是特应性皮炎(AD)和/或中重度AD。

[0178] 在另一方面,本文提供一种治疗受试者中特应性皮炎(AD)和/或中重度特应性皮炎(AD)的方法,所述方法包括给予包括治疗有效量的本公开内容的IL-17C抗体或抗体片段的药物组合物。在一实施方式中,所述受试者对局部糖皮质激素(TCS)或钙调磷酸酶抑制剂

的治疗有抗性、无反应或反应不当。在另一实施方式中,受试者是对其有需要的受试者。在优选的实施方式中,所述受试者是人。在另外可选的方面,所述受试者是啮齿类动物,例如大鼠或小鼠。

[0179] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种用于在受试者中预防炎性疾病的方法,所述方法包括将IL-17C拮抗剂给予所述受试者。如本文上下文所使用,“预防”是指致力于预防疾病发作或者延缓疾病发作的方法。在一些实施方式中,所述受试者是人。在另外可选的方面,所述受试者是啮齿类动物,例如大鼠或小鼠。

[0180] 在一些实施方式中,本公开内容的IL-17C特异性抗体或抗体片段是皮下给药的。在其他方面,本公开内容的IL-17C特异性抗体或抗体片段是静脉内、关节内或脊柱内给药的。

[0181] 在一实施方式中,本公开内容涉及分离的单克隆抗体或其片段,其包括表1中任意抗体的VH和VL。

[0182] 在另一实施方式中,本公开内容涉及分离的单克隆抗体或其片段,其包括表1中任意抗体的重链(IgG1)和轻链。

[0183] 在另一实施方式中,本公开内容涉及分离的核酸,其编码与IL-17C结合的抗体的重链序列和/或轻链序列,所述核酸包括:

[0184] SEQ ID No.:58的HCDR1区、SEQ ID No.:59的HCDR2区、SEQ ID No.:60的HCDR3区、SEQ ID No.:64的LCDR1区、SEQ ID No.:65的LCDR2区和SEQ ID No.:66的LCDR3区,或者

[0185] SEQ ID No.:61的HCDR1区、SEQ ID No.:62的HCDR2区、SEQ ID No.:63的HCDR3区、SEQ ID No.:64的LCDR1区、SEQ ID No.:65的LCDR2区和SEQ ID No.:66的LCDR3区,或者

[0186] SEQ ID No.:33的HCDR1区、SEQ ID No.:34的HCDR2区、SEQ ID No.:35的HCDR3区、SEQ ID No.:39的LCDR1区、SEQ ID No.:40的LCDR2区和SEQ ID No.:41的LCDR3区,或者

[0187] SEQ ID No.:36的HCDR1区、SEQ ID No.:37的HCDR2区、SEQ ID No.:38的HCDR3区、SEQ ID No.:39的LCDR1区、SEQ ID No.:40的LCDR2区和SEQ ID No.:41的LCDR3区,或者

[0188] SEQ ID No.:46的HCDR1区、SEQ ID No.:47的HCDR2区、SEQ ID No.:48的HCDR3区、SEQ ID No.:52的LCDR1区、SEQ ID No.:53的LCDR2区和SEQ ID No.:54的LCDR3区,或者

[0189] SEQ ID No.:49的HCDR1区、SEQ ID No.:50的HCDR2区、SEQ ID No.:51的HCDR3区、SEQ ID No.:52的LCDR1区、SEQ ID No.:53的LCDR2区和SEQ ID No.:54的LCDR3区。

[0190] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种编码分离的单克隆抗体或其片段的核酸,其中核酸包括SEQ ID No.:19的VH区和SEQ ID No.:18的VL区,或者与SEQ ID No.:19的VH区和/或SEQ ID No.:18的VL区具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的VH区和VL区。

[0191] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种编码分离的单克隆抗体或其片段的核酸,其中核酸包括SEQ ID No.:68的VH区和SEQ ID No.:67的VL区,或者与SEQ ID No.:68的VH区和/或SEQ ID No.:67的VL区具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%同一性的VH区和VL区。

[0192] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种编码分离的单克隆抗体或其片段的核酸,其中核酸包括SEQ ID No.:32的VH区和SEQ ID No.:31的VL区,或者与SEQ ID No.:32的VH区和/或SEQ ID No.:31的VL区具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少95%

同一性的VH区和VL区。

[0193] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种编码分离的单克隆抗体或其片段的核酸,其中核酸包括SEQ ID No.:45的重链(IgG1)和SEQ ID No.:44的轻链。

[0194] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种编码分离的单克隆抗体或其片段的核酸,其中核酸包括SEQ ID No.:70的重链(IgG1)和SEQ ID No.:69的轻链。

[0195] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种编码分离的单克隆抗体或其片段的核酸,其中核酸包括SEQ ID No.:71的重链(IgG1)和SEQ ID No.:57的轻链。

[0196] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种编码分离的单克隆抗体或其片段的核酸,其中核酸包括表1中任意抗体的VH和VL。

[0197] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种编码分离的单克隆抗体或其片段的核酸,其中核酸包括表1中任意抗体的重链(IgG1)和轻链。

[0198] 在另一实施方式中,本公开内容涉及一种表1中任意抗体的分离的单克隆抗体或其片段的制造方法。

[0199] 表1:抗体序列

[0200]

抗体#		SEQ ID No.:	[aa] / DNA
MAB#1	HCDR1(Kabat)	SEQ ID No.:7	DYAMH
	HCDR2(Kabat)	SEQ ID No.:8	YIGGVGEGTQYAESVKG
	HCDR3(Kabat)	SEQ ID No.:9	GFAIRYYGFDY
	HCDR1 (Chothia)	SEQ ID No.:10	GFTVSDY
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID No.:11	GGVGEG
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID No.:12	GFAIRYYGFDY
	LCDR1(Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:13	SGDKLGDKYAY
	LCDR2(Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:14	QDSKRPS
	LCDR3(Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:15	QVFTFPLVTT
	VL	SEQ ID No.:16	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYAYWYQ QKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SGTQAEDEADYYCQVFTFPLVTTVFGGGTKLTVLG Q
	VH	SEQ ID No.:17	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSDYAMH WVRQAPGKGLEWVSYIGGVGEGTQYAESVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFAIRYY GFDYWGQGLTVTVSS

[0201]

抗体#		SEQ ID No.:	[aa] / DNA
	VL (DNA)	SEQ ID No.:18	agctatgaactgaccagccgagcggttagcgtagccaggccagaccgc cagcattacctgtagcgcgacaaactggcgacaaatacgctactggtatca gcagaaaccgggcccagagcccggtgctggttatctatcaggatagcaaacgcc cgagcgccattccagaacgcttttagcggcagcaacagcggaacaccgccac cctgaccattagcggcacccaggccgaagacgaagccgatttactgccaggt tttactttcccgctggttactactgtgttggcgcggttaccaagctgaccgtgct gggccag
	VH (DNA)	SEQ ID No.:19	gaagtgcagctgctggaagcgggtggcggtctggtgcagccagggtgtagcct gcgcctgagctgtgcccgaagcggcttcacagtgtccgactacgcaatgcattg ggtgcgccaagcaccaggcaaggcctggaatgggtgagttacataggtggcg tgggtgaggggacacaatatgcagagagcgtgaaaggtcgtttaccattagtc gcgataacagcaaaaacacctgtatctgcaatgaacagcctgcgggcagaa gataccgcagttattattgctgcgcgtgttgcgaatccgtattatggattgatta ttggggccagggcaccctggttactgtctcgagc
	HCDR1 (Kabat)	SEQ ID No.:33	gactacgcaatgcat
	HCDR2 (Kabat)	SEQ ID No.:34	tacatagtggtgggtgggtgaggggacacaatatgcagagagcgtgaaaggt
	HCDR3 (Kabat)	SEQ ID No.:35	ggtttcgcaatccgttattatggatttgattat
	HCDR1 (Chothia)	SEQ ID No.:36	ggcttcacagtgtccgactac
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID No.:37	gggtggcgtgggtgagggg
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID No.:38	ggtttcgcaatccgttattatggatttgattat
	LCDR1 (Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:39	agcggcgacaaaactgggcgacaaatacgccctac
	LCDR2 (Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:40	caggatagcaaacgcccgagc
	LCDR3 (Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:41	cagggttttactttcccgctggttactact
	轻链	SEQ ID No.:42	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYAYWYQ QKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTI SGTQAEDEADYYCQVFTFPLVTTVFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLS LTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
	重链 (IgG1)	SEQ ID No.:43	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSDYAMH WVRQAPGKGLEWVSYYGGVGEQTQYAESVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFAIRYY GFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYCKKVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0202]

抗体#		SEQ ID No.:	[aa] / DNA
	轻链 (DNA)	SEQ ID No.:44	agctatgaactgaccagccgagcggttagcgtagccagggccagaccgc cagcattacctgtagcggcgacaaactggcgacaaatacgctactgggtatca gcagaaaccgggcccagagcccggtgctggttatctatcaggatagcaaacgcc cgagcggcattccagaacgctttagcggcagcaacagcggcaacaccgccac cctgaccattagcggcaccagggcgaagacgaagccgattattactgccaggt ttctacttcccgctggttactactgtgttggcggggtaccaagctgacctgct ggccagcccaaaagccgcccctagcgtgacctgttcccccaagcagcgag gaactccaggccaacaaggccaccctcgtgtcctgatcagcgacttctaccct ggccgctgacctggcctggaaggccgatagcagccctgtgaaggccggcg tggaaaccacccccagcaagcagagcaacaacaatacgccgccagcag ctacctgagcctgacccccgagcagtggaagtcccacagatcttacagctgcca ggtcacacagagggcagcaccgtggaaaaagaccgtggccccaccaggtgc agc
	重链 (IgG1, DNA)	SEQ ID No.:45	gaagtgcagctgctggaagcggtggcggtcgtggtgcagccaggtggtgacct gcgctgagctgtgcccgaagcggttcacagtgtccgactacgcaatgcttg ggtgcgcaagcaccaggcaaggcctggaatgggtgagttacataggtggcg tgggtgaggggacacaatatgcagagagcgtgaaaggctcgtttaccattatgc gcgataacagcaaaaacacctgtatctgcaaatgaacagcctgcgggcagaa gataccgcagtttattattgctgcgctggtttcgaatccgttattatggattgatta ttggggccagggcaccctggttactgtctcagcgctgcgaccaaaaggcccca cgctgttccctctggccccagcagcaagcaccctcgtgggaacagccgcc ctgggctgctgtcaaggactacttccccgagcccgtagccgtgctctggaact ctggcgccctgaccagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagc ggctgtacagcctgagcagcgtcgtgacctgtcccagcagcagcctggggcac ccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccagcaacacaagggtggaca agcgggtggaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtccccctgccct gccccgaactgctgggagggccctcgtgttctgttcccccaagcctaagg acacctgatgatcagccggacccccgaagtgcctgcgtgtggtggagctgt cccacgaggacctgaagtgaagttaattggtacgtggacggcgtggaagtgc acaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggt ggtgtccgtgctgacctgtcgtcaccaggactggctgaacggcaaaagagtaca agtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagc aaggccaaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccctagcc gggaagagatgaccaagaaccaggtgtcctgacctgcctcgtgaagggttct accccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagaaaca ctacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggtcatttctctgtacagc aagctgacctgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtttcagctgctc cgtgatgcagagggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgagcctga gccccggcaag
	DNA (优化)		
	HCDR1 (Kabat)	SEQ ID No.:58	gactacgctatgcac
	HCDR2 (Kabat)	SEQ ID No.:59	tatatcggcgcggtggcgagggcaccagtagcgtgagctgtgaagggc
	HCDR3 (Kabat)	SEQ ID No.:60	ggcttcgccatccggtactacggcttcgactac
	HCDR1 (Chothia)	SEQ ID No.:61	ggcttcaccgtgtccgactac
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID No.:62	ggcgggcgtggcgagggc
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID No.:63	ggcttcgccatccggtactacggcttcgactac
	LCDR1 (Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:64	tccggcgacaagctggcgataagtacgcctac
	LCDR2 (Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:65	caggactccaagcggccctcc

[0203]

抗体#		SEQ ID No.:	[aa] / DNA
	LCDR3 (Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:66	cagggtgtcaccttccccctggcaccacc
	VL (DNA)	SEQ ID No.:67	tctacgagctgaccagccccctcgtgtccgtgtctctggccagaccgct ccatcacctgttccggcgacaagctggcgataagtagcctactggtatcagca gaagcccgccagctccccgtgtgtctatctaccaggactccaagcgccct cgggcatccctgagcggttctcgggtccaactcggcaacaccgccacctga ccatctccggcaccagggcgaggacgagggcgactactactgccaaggtgttc accttccccctgtaccaccgtgttccggcgaggcacaagctgaccgtgtctg ggccag
	VH (DNA)	SEQ ID No.:68	gaggtgcagctgtggaatccggcgaggactggtgcagcctggcggtccct gagactgttctgcgccctccggcttaccgtgtccgactacgtatgactgg gtccgacaggccccctggcaaggcgctggaatgggtgtctatcggcgcggt ggcgagggcgaccagctacgtgagctgtgaaggcggttaccatctccc gggacaactccaagaacacctgtactgcagatgaactcctcggggccgag gacaccgccgtgtactactgtgccagaggcttccatccgggtactacggcttcg actactggggccaggcgacctgtgtaccgtgtctagc
	轻链 (DNA)	SEQ ID No.:69	tctacgagctgaccagccccctcgtgtccgtgtctctggccagaccgct ccatcacctgttccggcgacaagctggcgataagtagcctactggtatcagca gaagcccgccagctccccgtgtgtctatctaccaggactccaagcgccct cgggcatccctgagcggttctcgggtccaactcggcaacaccgccacctga ccatctccggcaccagggcgaggacgagggcgactactactgccaaggtgttc accttccccctgttaccaccgtgttccggcgaggcacaagctgaccgtgtctg ggcgagcctaaggccgctccctcgtgacctgttcccccatctccgaggaa ctgcagcgcaacaaggccacctgtgtctgctgactcctgacttaccctggcg cctgaccgtggcctggaaggccgacagctctctgtgaaggccgctgtgaa accaccacccccccaagcagtcacaacaataacccgctcctctacctgt cctgacccccgagcagtggaagtcaccgggtctacagctgccaggtcaca cacgagggtccaccgtggaaaagaccgtggccccctaccgagtgctcc
	重链 (IgG1, DNA)	SEQ ID No.:70	gaggtgcagctgtggaatccggcgaggactggtgcagcctggcggtccct gagactgttctgcgccctccggcttaccgtgtccgactacgtatgactgg gtccgacaggccccctggcaaggcgctggaatgggtgtctatcggcgcggt ggcgagggcgaccagctacgtgagctgtgaaggcggttaccatctccc gggacaactccaagaacacctgtactgcagatgaactcctcggggccgag gacaccgccgtgtactactgtgccagaggcttccatccgggtactacggcttcg actactggggccaggcgacctgtgtaccgtgtctagcgtccccaaggggc ccctcgtgttcccttggccccctccagcaagtcacctctggcggcaccgtg ccctgggctgctgtgaaggactacttccccgagcccgtagccgtgtctgtga actctggcgccctgacctcggcggtgcacaccttccctgccgtgtgcagtcctc cggtctgtactcctgtctccgtgtgaccgtgacctccagctctctgggcacc cagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaagggtggaca gggggtggaaccaagtcctgcgacaagaccacacctgtccccctgccccctg ccccgaactgtgtggcgacaccttccgtgttctgttcccccaaggccaaggga cacctgtgatctccgggacccccgaagtgacctgcgtgtgtgtggagctgtc ccacgaggacctgaagtgaagtcaattggtacgtggacggcggtggaagtga caacgccaagaccaagcccaagaggaggaacagtaactccactaccgggtg gtgtccgtgtgacctgtgtgaccaggtgtgacggcaaaagagtacaa gtgcaagggttccaacaaggccctgctgtccccatcgaagaaagaccatccaa ggccaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccctagccgg gaagagatgaccaagaaccaggtgttccctgacctgtgtgtcaagggttctac ccctccgacattgccgtggaatgggagtcacacggccagcccagagaacaacta caagaccacccccctgtgtgactcgcagggctcatttctctgtactccaag ctgacctgggacaagtcccgtggcgagggcacaagctgttctctgtccctgt atgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtccctgagcccc ggcaag
MAB#2	HCDR1 (Kabat)	SEQ ID No.:20	SDHYIS

[0204]

抗体#		SEQ ID No.:	[aa] / DNA
	HCDR2 (Kabat)	SEQ ID No.:21	YISSSGSTTYAESVKG
	HCDR3 (Kabat)	SEQ ID No.:22	QSYFFLPYFDV
	HCDR1 (Chothia)	SEQ ID No.:23	GFTFSDH
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID No.:24	SSSGST
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID No.:25	QSYFFLPYFDV
	LCDR1 (Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:26	TGTSSDVGSYNLVS
	LCDR2 (Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:27	EGSKRPS
	LCDR3 (Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:28	ASRGSRRVLYV
	VL	SEQ ID No.:29	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVS WYQHPGKAPKLMIEGSKRPSGVSNRFGSKSGNT ASLTISGLQAEDEADYYCASRGSRRVLYVFGGGTKL TVLGQ
	VH	SEQ ID No.:30	QVQLVESGGGLVKGPGSLRLSCAASGFTFSDHYISW IRQAPGKGLEWVSYISSSGSTTYAESVKGRFTISR DAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQSYFFLPYFD VWGQGLTVTVSS
	VL (DNA)	SEQ ID No.:31	cagagcgccctgaccagccagcagcgttagcggtagccagccagcagca ttaccattagctgcaccggcaccagcagcagcgtggcagctataacctggtta gctggtatcagcagcatccgggcaagcccgaaactgatgatctatgaaggca gcaaacgcccagcggcgtagcaaccgttagtgagcagcaaaagcggcga caccggcagcctgaccattagcggcgtgcaagccgaagacgaagccgattatta ctgcgcaagtcgggggaagccgtcgtgtgtgtatgttttggcggcggtaccaag ctgaccgtgctggccag
	VH (DNA)	SEQ ID No.:32	caggtgcagctggtggaagcggcggtggtggtgaaaccagcggttagcc tgcgctgagctgcgccagcggcgttagcttagcgtacattacattagctgg attgccagggccagcgaagcgtggaatgggttagctatattagcagcagc ggcagcaccacattacgccgagagcgtgaaagccgcttagcattagccgc gataacgcaaaaacagcctgtatctgcaaatgaacagcctgcggcgcaagat accgcccgtattattgcgcgcgacaatcctatttctgcttatttcgacgtttg ggccagggcaccctggttactgtctcagc
	HCDR1 (Kabat)	SEQ ID No.:46	agcgtacattacattagc
	HCDR2 (Kabat)	SEQ ID No.:47	tattattagcagcagtgccagcaccacattacgccgagagcgtgaaagcc
	HCDR3 (Kabat)	SEQ ID No.:48	caatctactatttctgccttatttcgacgtt
	HCDR1 (Chothia)	SEQ ID No.:49	ggctttaccttagcgtat
	HCDR2 (Chothia)	SEQ ID No.:50	agcagcagtgccagcacc
	HCDR3 (Chothia)	SEQ ID No.:51	caatctactatttctgccttatttcgacgtt
	LCDR1 (Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:52	accggcaccagcagcagcgtggcagcagctataacctggttagc
	LCDR2 (Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:53	gaaggcagcaaacgccgagc
	LCDR3 (Kabat & Chothia)	SEQ ID No.:54	gcaagtcggggaagccgtcgtgtgtgtatgtt

[0205]

抗体#		SEQ ID No.:	[aa] / DNA
	轻链	SEQ ID No.:55	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNLVSW YQQHPGKAPKLMIEGSKRPSGVSNRFGSKSGNT ASLTISGLQAEDEADYYCASRGSRRVLYVFGGGTKL TVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAFTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAAS SYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC S
	重链 (IgG1)	SEQ ID No.:56	QVQLVESGGGLVLPKPGGSLRLSCAASGFTFSDHYISW IRQAPGKGLEWVSYISSSGSTTYAESVKGRFTISR NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQSYFLPYFD VWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	轻链 (DNA)	SEQ ID No.:57	cagagcgccctgaccagccagccagcggttagcggtagccagccagagca ttaccattagctgcaccggcaccagcagcgacgtgggcagctataacctggtta gctggtatcagcagcatccggcgaagcccgaaactgatgatctatgaaggca gcaaacgcccgagcggcgttagcaaccgcttagtgagcagcaaaagcgga caccgccagcctgaccattagcggcctgcaagccgaagacgaagccgattatta ctgcgaagtcggggaagccgtcgtgtgctgtatgttttggcggcggtaccaag ctgaccgtgctgggccaagccaaagccgcccctagcgtgaccctgttccccca agcagcgagggaactccagccaacaagccaccctcgtgtgcctgatcagcga cttctaccctggcgcctgaccgtggcctggaagccgatagcagccctgtgaa ggccggcgtggaaaccacaccccgcaagcagagcaacaacaatacgc cgccagcagctacctgagcctgaccccgagcagtggaagtccacagatcct acagctgccaggtcacacagaggcgagcaccgtggaaaagaccgtggcccc caccgagtcagc

抗体#		SEQ ID No.:	[aa] / DNA
[0206]	重链 (DNA, IgG1)	SEQ ID No.:71	caggtgcagctgggtgaaagcggcggtggcctggtgaaaccaggcgtagcc tgcgcctgagctgcgccgccagcggctttacctttagcgatcattacattagctgg attgccaggccccaggcaaggcctggaatgggttagctatattagcagcagt ggcagcaccacctattacgccgagagcgtgaaaggccgctttaccattagccgc gataacgcaaaaacagcctgtatctgcaaatgaacagcctgaggccgaagat accgccgtgtattattgcgcgcgacaatcctactatttctgccttattcgcagtttg gggccaggggcacctgggttactgtctcgcgcgcgtcgaccaaggccccagcg tgttccctctggccccagcagcaagagcacctctggcggaacagccgcctg ggctgcctgtgaaggactacttccccgagcccgtagccgtgtcctggaactctg gcgcctgaccagcggcggtgcacacctttccagcctgctccagagcagcggc ctgtacagcctgagcagcgtcgtgacccgtgcccagcagcagcctgggcacca gacctacatctgcaacgtgaaccacaagccccagcaacaaagggtggacaagc gggtggaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtccccctgcctgcc cctgaactgctgggaggccccctcctgttctgttcccccaaggcctaaggaca cctgatgatcagccggacccccgaagtgcctgcgtggtggtggagctgtccc acgaggacctgaagtgaagttaattgtacgtggacgcgtggaagtgcaca acgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccgggtgtg gtcgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaagagtacaagt gcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaag gccaaaggccagccccgcgagccccaggtgtacacactgccccctagccggg aagagatgaccaagaaccagggtgtccctgacctgcctctggaagggtctacc ccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaacta caagaccacccccctgtgtgacagcgcggctcattcttctgtacagcaa gctgaccgtggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgtccg tgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgagcctgagc ccgggcaag

- [0207] 工作实施例
- [0208] 缩写列表
- [0209] ANOVA 方差分析
- [0210] BSA 牛血清白蛋白
- [0211] BW 体重
- [0212] CDR 互补性决定区
- [0213] DLS 动态光散射
- [0214] DMEM Dulbecco's改良的Eagle培养基
- [0215] EC₅₀ 50%有效浓度
- [0216] ECD 细胞外结构域
- [0217] ECL 电化学发光
- [0218] ELISA 酶联免疫吸附检定
- [0219] EtOH 乙醇
- [0220] Fab 抗原结合片段
- [0221] FBS 胎牛血清
- [0222] Fc 恒定片段
- [0223] HPLC 高效液相色谱
- [0224] i.p. 腹膜内
- [0225] i.v. 静脉内
- [0226] IC₅₀ 50%抑制浓度
- [0227] IFN- γ 干扰素- γ

- [0228] Ig 免疫球蛋白
 [0229] IHC 免疫组织化学
 [0230] IL-17R 白介素17受体
 [0231] IL-xx 白介素xx
 [0232] K_d 解离常数
 [0233] MC903 钙泊三醇
 [0234] MPEK 小鼠原代角质细胞
 [0235] mRNA 信使核糖核酸
 [0236] NF- κ B 核因子kappa B
 [0237] p.o. 经口,口服
 [0238] PBS 磷酸盐缓冲盐水
 [0239] qPCR 定量聚合酶链式反应
 [0240] qRT-PCR 定量实时聚合酶链式反应
 [0241] SEM 平均值的标准误差
 [0242] Th2 2型辅助T细胞

[0243] 实施例1:抗原、Fab片段和抗体的产生

[0244] 1.1抗原产生和质量控制

[0245] 将来自人、食蟹猴和小鼠的IL-17C的氨基酸序列进行比对。

[0246] 在没有前导序列的情况下,所有三个物种之间享有79%的同源性。

[0247]

	人	食蟹猴	小鼠
人	100%	95%	79%
食蟹猴		100%	79%
小鼠			100%

[0248] 来自不同物种的IL-17C购自不同的供应商,或者如果需要的话,在内部产生并溶解。每100 μ g蛋白质加入4 μ l ECLTM生物素化组件的生物素化试剂,在暗处在轻微搅拌下在室温下孵育60分钟。随后,使用ZebaTM脱盐旋转柱对生物素化的蛋白质进行提纯,测定OD280nm。

[0249] 使用ECLTM生物素化组件(GE Healthcare;#1061918)对抗原进行生物素化。生物素化之后,使用ZebaTM脱盐旋转柱(Pierce;#89889)对产物进行提纯。

[0250] 对生物素化和非生物素化的小鼠、食蟹猴和人IL-17C进行质量控制,包括在SDS-PAGE中在变性、还原和变性、非还原条件下进行分析,以及在天然状态下通过高压尺寸排阻色谱(HP-SEC)和动态光散射(DLS)进行分析。

[0251] HP-SEC在Dionex UltiMate 3000Titanium HPLC系统(Dionex Corporation, Germering, Germany)中结合Wyatt miniDAWN Treos和Wyatt Optilab rEX(Wyatt Technology Europe, Dernbach, Germany)进行。使用Tosoh TSK-Gel G3000SWx1柱(Tosoh Bioscience, Stuttgart, Germany)进行分离。对于每个样品,将15 μ g蛋白质装柱,在0.5ml/min的流速下进行分离,记录分析280nm下的UV吸收。运行缓冲液由pH6.8的49mM NaH₂PO₄、51mM Na₂HPO₄、100mM K₂SO₄、0.0005%Tween-80组成。

[0252] 所有DLS实验均使用DynaPro Titan cuvette系统(Wyatt Technology Europe,

Dernbach, Germany) 以 0.2-1.0mg/ml 的蛋白质浓度进行。在沉淀或形成颗粒的情况下, 在实验之前将样品在 10,000g 下离心 5 分钟。

[0253] 使用 KpnI 和 EcoRV 将小鼠 IL-17 受体 E (UniProt Q8BH06, 同种型 1) 和人 IL-17 受体 E (UniProt Q8NFR9) 的细胞外结构域 (ECD) 在表达载体 pMAX_vk_Fc2_His 中克隆, 产生 C-端 Fc2_H 融合构建物。在天然的前导序列 (AG00158) 旁边, 产生具有 VK-前导序列的第二构建物 (AG00159)。

[0254] 将两种构建物均在 HKB11 细胞中瞬时表达。转染之后 3 天对细胞悬浮液进行放大实验, 转染之后 6 天收获细胞培养物上清液。无菌过滤之后, 对溶液进行蛋白质 A 亲和力色谱。对 PBS 进行缓冲液交换, 样品进行无菌过滤 (孔径 0.2 μ m)。蛋白质浓度通过 UV-分光光度法测定。产物的纯度在 SDS-PAGE 中在变性、还原和变性、非还原条件下以及在天然状态下通过 HP-SEC 和 DLS 分析。

[0255] 1.2 淘选和 Fab/抗体产生

[0256] 对于抗体的产生, 使用 MorphoSys Ylanthia[®] 库选择针对人 IL-17C 的 Fab 片段。MorphoSys Ylanthia[®] 库 (Tiller 等人 mAbs 5:3, 1-26; May/June (2013) 和美国专利第 8, 728, 981 号) 是市售的噬菌粒文库, 并使用 CysDisplay[®] 技术用于展示噬菌体表面上的 Fab (Lohning 等人, WO2001/05950)。

[0257] 为了识别 IL-17C 特异性抗体, 使用不同的淘选策略。每个淘选策略包括至少 3 轮针对包括人 IL-17C (SEQ ID NO.: 1) 和小鼠 IL-17C 的各个抗原的单独的淘选。

[0258] 使识别出的分离的克隆成熟化、改造和/或种系化 (germlined), 以增加亲和力和/或功能性。之后, 对数百克隆进行筛选, 在包括以下的体外检定中对功能性进行严格测试: 经由 SET 评价与人、食蟹猴和小鼠 IL-17C 的结合, 抑制人、食蟹猴和小鼠 IL-17C 分别与其 IL-17RE 的结合和 IL-17C 的功能抑制 (小鼠 NIH3T3 细胞中 IL-17RE 驱动的 NF- κ B 报道基因检定, 和小鼠原代角质细胞 (MPEK) 中 IL-17C 介导的 CSF3 表达)。

[0259] 最后选择出两种优选的先导分子 (MAB#1 和 MAB#2), 以下在工作实施例中对其进一步加以概述。

[0260] 实施例 2: 单价 Fab 和二价 IgG 形式的亲和力测定

[0261] 通过 SET 对单价 Fab 和二价 IgG 亲和力进行测定。因此, 在人、食蟹猴或小鼠 IL-17C 上对提纯的 Fab 进行滴定, 用于 KD 测定。在人、食蟹猴或小鼠 IL-17C 上分别对提纯的 IgG 进行滴定, 用于 EC₅₀ 测定。

[0262] 溶液平衡滴定 (SET) 基本上如文献所述进行 (Friquet 等人, (1985) J. Immunol. Meth. 77:305-19)。为了提高 SET 方法的灵敏度和准确性, 将其从经典的 ELISA 转移成基于 ECL 的技术 (Haenel 等人 (2005) Anal Biochem. 339.1:182-84)。

[0263] MAB#1 和 MAB#2 的各个结果分别显示于表 2 和表 3 中。

[0264] 实施例 3: 表征 IL-17C 特异性 Fab 或 IgG 的受体抑制活性

[0265] 对提纯的 IL-17C 特异性 Fab 或 IgG 抑制 IL-17C 与其特异性受体 IL-17RE 结合的能力分别进行测试。因此, 将 MA6000384 孔板 (Meso Scale Discovery, MSD) 用 30 μ l 在 PBS 中 75ng/ml 的小鼠 IL17RE/Fc 嵌合蛋白质在 4 $^{\circ}$ C 下涂覆过夜。第二天, 将系列抗体连续稀释液 (浓度 0.001-100nM) 在 RT 下与等体积生物素化人/食蟹猴或小鼠 IL-17C 一起预孵育 30 分钟, 以测

定受体结合抑制的 IC_{50} 浓度。将板用PBST中2.5%BSA阻断1h之后,将之前形成的抗体-配体复合物加入到涂覆的IL17RE/Fc中1h,使用MSD Sector Imager经由链霉亲和素-ECL对受体结合进行检测。

[0266] 两种抗体(MAB#1和MAB#2)以Fab和IgG形式同等地抑制人/食蟹猴或小鼠IL-17C与IL-17RE的相互作用。在所有三种临床相关的物种中,观察IgG形式的两种抗体的两位数pM范围内的 IC_{50} 浓度。结果分别显示于表2和表3的第3和第4列中。

[0267] 实施例4:IL-17C驱动NF- κ B报道基因检定中的功能测试

[0268] 在基于功能性细胞的检定中进一步测试提纯的IL-17C特异性IgG抑制人、小鼠和食蟹猴IL-17C生物活性的能力,上述检定监测在过量表达小鼠IL-17RE的NIH3T3细胞中IL-17C驱动NF- κ B报道基因的活化。

[0269] 在37℃、5%CO₂的条件下将NIH3T3细胞在补充有10%FBS和1%Pen/Strep的DMEM中培养。为进行检定,使用Polyplus jet-PEI转染试剂将NIH3T3细胞在具有总量100ng DNA(20ng小鼠IL-17RE表达构建物、50ng NF- κ B荧光素酶报道基因构建物和30ng pBluescript)的悬浮液中进行转染。简言之,将DNA在5 μ l 150mM NaCl(每孔)中稀释,并制备在8 μ l 150mM NaCl中的0.2 μ l jet-PEI(每孔)。在室温下孵育5分钟之后,将JetPEI[®]溶液加入到DNA溶液中,并在室温下再孵育20-30分钟。将NIH3T3细胞在87 μ l培养基中稀释至具有~40,000细胞。将细胞加入到DNA-JetPEI[®]混合物(87 μ l细胞和13 μ l DNA-JetPEI[®]混合物/孔),并将最终体积转移至96孔板中。

[0270] 在加湿的5%CO₂孵育器中在37℃下孵育过夜之后,除去培养基,用90 μ l含有5%FBS和1%Pen/Strep的培养基置换。将10 μ l在DPBS中制成的系列抗体连续稀释液在室温下与等体积提纯的重组IL-17C(人IL-17C(Novus#NBP1-42910)、小鼠mIL-17C(R&D Systems#2306-m1-025)或食蟹猴IL-17C(内部产生))一起预孵育30分钟,将其加入到细胞中。IL-17C的最终浓度为0.5ng/ml。

[0271] 将板在CO₂孵育器中在37℃下孵育之后,加入100 μ l SteadyLite Plus(Perkin Elmer),然后在Envision(Perkin Elmer)上读出荧光值。

[0272] 两种抗体均在人、小鼠和食蟹猴IL-17C的存在下有效降低IL-17RE介导的NF- κ B报道基因活化。各个结果可分别见于表2和表3的第5列中。

[0273] 实施例5:人原代角质细胞中IL-17C驱动的基因表达

[0274] 角质细胞内源性地表达IL-17RE和IL-17RA受体,二者均为IL-17C的功能信号传导所需。因此,使用源自健康个体的人原代角质细胞和源自C57BL/6小鼠的小鼠原代角质细胞测定MAB#1 IgG1和MAB#2 IgG1在更加生理学的背景中分别抑制人和小鼠IL-17C生物活性的能力。

[0275] NHEK(正常的人表皮角质细胞)获自Lonza,并按照制造商的方案在具有补充物的角质细胞生长培养基(KGM-Gold[™] Bullet试剂盒, Lonza)中培养。将传代培养并在传代3代冷冻保存的NHEK化冻,并立即以30,000细胞/孔在96孔细胞培养板中接种在KGM细胞培养基中。2天之后,除去培养基,换成KGM-Gold w/o氢化可的松,之后加入hIL-17C(Novus#NBP1-42910)和hTNF α (Peprotech#300-01A),至最终浓度各为10ng/ml。

[0276] 为进行抗体测试,首先将人IL-17C与等体积DPBS中制备的系列抗体连续稀释液一

起在室温下预孵育30分钟。将细胞在TNF α 的存在下用重组IL-17C(在具有或不具有抗体稀释液的情况下预孵育)刺激。已知IL-17C和TNF α 的共刺激导致多种基因的协同诱导,并显示出是必需的因为单独的IL-17C对所考察基因的表达效果有限。

[0277] 将细胞培养48小时,然后使用RNeasy 96试剂盒(Qiagen)提取总RNA,使用Taqman[®]逆转录试剂(Applied Biosystems)进行逆转录,通过定量聚合酶链式反应(qPCR)测定 β -防御素2DEFB4A(人)或CSF3(小鼠)基因的表达。简言之,使用Taqman[®] Universal PCR Master Mix/No AmpErase[®] UNG和对于DEF4B或CSF3预设计的按需检定(Assay-on-demand)基因表达引物/探针组(#Hs00823638_m1,均为Applied Biosystems),制备10 μ l PCR反应物。在ViiA7[™]实时PCR仪(Applied Biosystems)上进行qPCR。将基因表达归一化至管家基因 β -肌动蛋白(Taqman引物组#4310881E)或GAPDH(Taqman引物组#4310893E)。

[0278] 两种抗体(MAB#1和MAB#2)均显示出分别有效降低2DEFB4A(人)或CSF3(小鼠)基因表达,并证实了它们中和人IL-17C以及小鼠IL-17C的生物活性的能力(表2和表3)。

[0279] 功能性体外表征概述:

[0280] 来自体外测试的各个结果总结于表2(MAB#1)和表3(MAB#2)中。这两种抗体可变区和CDR的氨基酸和核酸序列显示于表1中。两种抗体均满足各种标准,被视作是有临床开发潜力的分子。

[0281] 表2:MAB#1体外表征小结

MAB#1	人 IL-17C	小鼠 IL-17C	食蟹猴 IL-17C
SET 单价亲和力 (Fab)	$K_D = 3950 \pm 50$ pM (n=2)	$K_D = 28000 \pm 4000$ pM (n=2)	$K_D = 22000 \pm 100$ pM (n=2)
SET 表观亲和力 (IgG)	$EC_{50} = 19 \pm 6.9$ pM (n=3)	$EC_{50} = 387 \pm 63$ pM (n=3)	$EC_{50} = 257 \pm 59$ pM
[0282] 受体抑制检定 - Fab 形式	$IC_{50} = 2900$ pM	$IC_{50} = 6000$ pM	$IC_{50} = 2700$ pM
受体抑制检定 - IgG 形式	$IC_{50} = 59$ pM	$IC_{50} = 55$ pM	$IC_{50} = 44$ pM
NF- κ B 报道基因检定	$IC_{50} = 31.3 \pm 12.1$ pM (n=3)	$IC_{50} = 47.6 \pm 9.4$ pM (n=3)	$IC_{50} = 12.8 \pm 1.9$ pM (n=3)
角质细胞检定	$IC_{50} = 319.2 \pm 86.3$ pM (n=3)	$IC_{50} = 112.1 \pm 26.7$ pM (n=3)	n.d.

[0283] 表3:MAB#2体外表征小结

[0284]	MAB#2	人 IL-17C	小鼠 IL-17C	食蟹猴 IL-17C
	SET 单价亲和力 (Fab)	$K_D = 37 \pm 17 \text{ pM}$ (n=2)	$K_D = 460 \pm 90 \text{ pM}$ (n=2)	$K_D = 63 \pm 20 \text{ pM}$ (n=2)
	SET 表观亲和力 (IgG)	$EC_{50} = 16 \pm 4 \text{ pM}$ (n=3)	$EC_{50} = 323 \pm 12 \text{ pM}$ (n=3)	NT
	受体抑制检定 - Fab 形式	$IC_{50} = 76 \text{ pM}$	$IC_{50} = 150 \text{ pM}$	$IC_{50} = 50 \text{ pM}$
	受体抑制检定 - IgG 形式	$IC_{50} = 58 \text{ pM}$	$IC_{50} = 48 \text{ pM}$	$IC_{50} = 57 \text{ pM}$
	NF- κ B 报道基因检定	$IC_{50} = 18.5 \pm 2.2 \text{ pM}$ (n=3)	$IC_{50} = 64.8 \pm 8.6 \text{ pM}$ (n=3)	$IC_{50} = 12.9 \pm 4.5 \text{ pM}$ (n=3)
	角质细胞检定	$IC_{50} = 279.9 \pm 161.7 \text{ pM}$ (n=3)	$IC_{50} = 51.0 \pm 9.0 \text{ pM}$ (n=3)	n.d.

[0285] 实施例6:基于ELISA的交叉竞争检定

[0286] 根据以下标准步骤使用ELISA检定,可以检测抗-IL-17C抗体或另一IL-17C结合剂的交叉竞争。

[0287] ELISA检定的一般原理涉及将抗-IL-17C抗体(例如MAB#1或MAB#2)涂在ELISA板的孔上。然后在溶液中加入过量的第二潜在交叉竞争性抗-IL-17C抗体(即,不与ELISA板结合)。随后,然后将有限量的IL-17C-Fc加入至孔中。

[0288] 涂在孔上的抗体和溶液中的抗体将会竞争结合数量有限的IL-17C分子。然后将板洗涤,以除去未结合所涂抗体的IL-17C分子,且也除去第二溶液相抗体以及在第二溶液相抗体和IL-17C之间形成的任意复合物。然后使用适当的IL-17C检测试剂测量结合的IL-17C的量。因此,可以将IL-17C与可以经由适当的标记(tag)特异性试剂加以检测的例如Fc、Flag等的标记融合。

[0289] 与所涂抗体交叉竞争的溶液中的抗体将能够导致,相对于在不存在第二溶液相抗体的情况下所涂抗体可以结合的IL-17C的数量,所涂抗体可以结合的IL-17C分子的数量降低。

[0290] 以下对于两种称作Ab-X和Ab-Y的抗体,进一步详述该检定。在选择Ab-X为固定化抗体的情形中,将其涂在ELISA板的孔上,之后将板用合适的阻断溶液阻断,以使随后加入的试剂的非特异性结合最小化。然后向ELISA板加入过量的Ab-Y,使得每孔Ab-Y IL-17C结合位点的摩尔数为ELISA板涂覆过程中使用的每孔Ab-X IL-17C结合位点的摩尔数的至少10倍。加入IL-17C,使得每孔加入的IL-17C的摩尔数为每孔涂覆使用的Ab-X IL-17C结合位点的摩尔数的至多1/25。在适当的孵育期之后,洗涤ELISA板,加入IL-17C抗原的特异性检测试剂,以测量涂覆的抗-IL-17C抗体特异性结合的IL-17C分子的量(在该情形中为Ab-X)。检定的背景信号定义为:在具有涂覆抗体(在该情形中为Ab-X)、第二溶液相抗体(在该情形中为Ab-Y)、仅有缓冲液(即没有IL-17C)和检测试剂的孔中得到的信号。检定的阳性对照信号定义为:在具有涂覆抗体(在该情形中为Ab-X)、仅有第二溶液相抗体缓冲液(即没有第二溶液相抗体)、IL-17C检测试剂的孔中得到的信号。ELISA检定需要以阳性对照信号是背景信号的至少6倍的方式运行。

[0291] 为了避免选择哪个抗体作为涂覆抗体、选择哪个抗体作为第二(竞争物)抗体造成的伪差(即Ab-X和Ab-Y对IL-17C的亲合力显著不同),需要以两种形式进行交叉阻断检定:1)形式1,其中Ab-X是涂在ELISA板上的抗体,Ab-Y是溶液中的竞争抗体;2)形式2,其中Ab-Y是涂在ELISA板上的抗体,Ab-X是溶液中的竞争抗体。

[0292] 实施例7:IL-23诱导的小鼠银屑病-模型

[0293] 为了考察体内的效力和治疗潜力,进一步在IL-23诱导的银屑病模型中对两种候选抗体进行评价。

[0294] 小鼠中IL-23诱导的银屑病模型基本上如以下文献中所述进行:Rizzo H等人J Immunol (2011) Vol.186 (3) pp.1495-1502。

[0295] 简言之,通过向耳内真皮内注射IL-23 (1 μ g) 连续4天(第1天至第4天),在Balb/C小鼠中诱导皮肤损伤。每日进行总耳厚度的测量,直至第5天小鼠被处死。在处死时,对耳廓进行取样,并纵向切成两半。一半固定在福尔马林中进行耳部皮肤的表皮/真皮厚度的深度组织学分析。第二半浸泡在RNAlater中进行疾病相关的IL-17A、IL-22和IL-1 β 促炎性细胞因子和LCN2、S100A8和S100A9抗微生物蛋白质的mRNA表达水平的定量逆转录聚合酶链式反应(qRT-PCR)分析。将注射IL-23的小鼠群组(n=10)用MAB#1或MAB#2抗体处理,以10mg/kg的剂量i.p.给药两次(一次是在首次进行IL-23真皮内注射之前3天,一次是就在首次进行IL-23真皮内注射之前)。

[0296] 每种抗体在分成3项不同研究的2项独立的实验中进行测试。在每项研究中均包括以下对照组(每组n=10):

[0297] 对照组的小鼠未接受每日注射IL-23,但作为替代接受每日真皮内注射等体积BSA/PBS溶液。将该组用阴性对照同种型抗体MOR03207处理(2x 10mg/kg,i.p.)。

[0298] 对于每项研究,随时间追踪总耳厚度和表皮厚度,对于每只动物使用单个数据点确定IL-23介导的增厚的%预防率。在归一化至管家基因的亲环蛋白A的表达水平之后使用Rq(相对量)式($Rq = 2^{-\Delta Ct}$,其中 $\Delta Ct = Ct(\text{所关注的基因}) - Ct(\text{管家基因})$)表示qPCR表达数据。对于所有测量,使用PRISM软件,用单向方差分析(ANOVA)和Dunnett多重比较Post Hoc测试对各组的平均值 $\pm$ SEM数据进行比较。“p”值<0.05被视作是具有统计学显著性(*:p<0.05;**p<0.01;***p<0.001;ns:没有显著性)。

[0299] 总之,施用两种候选物IgG MAB#1和MAB#2(2x10mg/kg)减轻了IL-23诱导的皮肤炎症,说明两种抗体均具有体内效力和治疗潜力。两种抗体在IL-23诱导的表皮增厚水平上具有类似效果,并且在IL-23诱导的基因表达水平上具有相似影响(参见表4)。

[0300] 表4:IL-23模型中体内效力小结

	MAB#1	MAB#2
[0301] 总耳厚度%预防率 (2-3 项研究中的平均值和显著性)	-34 2 项研究中 2 项具有显著性	-6 2 项研究中 2 项不具有显著性
表皮厚度%预防率 (2-3 项研究中的平均值和显著性)	-62 2 项研究中 2 项具有显著性	-50 2 项研究中 2 项具有显著性
(进行的 3 项研究的每项中)显著降低的疾病相关基因的数量	nt / 3 / 6	1 / 6 / nt

[0302] 实施例8:特应性皮炎的MC903小鼠模型

[0303] 在特应性皮炎的非感染性皮肤炎症小鼠模型中对MAB#1抗体在特应性皮炎中的效力进行考察,其中局部施用低钙血维生素D3类似物MC903 (钙泊三醇) 诱导特征在于红色鳞片状皮肤的特应性皮炎样皮肤损伤,其伴有表皮增生和许多种细胞类型的真皮浸润以及皮肤中Th2细胞因子的增加和血清IgE的升高 (Li M等人,Proc Natl Acad Sci USA (2006) Vol.103 (31) pp.11736-11741;Li M等人,J Invest Dermatol. (2009) Vol.129 (2) .pp.498-502)。

[0304] 8.1动物

[0305] BALB/c小鼠 (雌性,8周龄) 获自Janvier Labs (France)。小鼠在12小时亮/暗循环中饲养 (0700-1900)。温度保持在22℃,食物和水随意提供。

[0306] 8.2实验步骤

[0307] 为了诱导AD-样反应,将2nmol MC903 (Tocris,溶于乙醇中) 以20μL体积局部施用于小鼠两耳连续5天。非疾病对照组接受等量乙醇 (EtOH)。

[0308] 每日观察皮肤炎症 (红斑和增厚) 的严重性。使用电子卡尺 (Mitutoyo) 测量耳厚度。使用体内成像技术对炎症进行进一步评价。就此而言,在成像前24小时通过腹膜内途径给予Prosense 680探针 (1.6nmol,Perkin Elmer)。使用Bruker体内Xtreme成像系统进行成像。通过深度冷却的4MP CCD相机捕获图像 (光圈级数 (f-stop) 1.1,像素组合 (binning) 2x2,采集时间5秒,Ex 630nm,Em 700nm)。对于解剖学配准,采用反射图像 (光圈级数2.8,采集时间0.175秒)。所有图像均以190x190视野拍摄,图像使用分子成像软件7.1版 (Bruker Biospin,Billerica,MA,USA) 进行分析。对于每一组,每只小鼠使用左耳和右耳的平均值,计算平均值和平均值标准误差 (sem)。

[0309] 处死时,从耳部皮肤取样,并在嵌入石蜡中之前用4%甲醛固定。将4μm厚的切片用苏木精和伊红 (H&E染料) 染色,用于通过用Sisn' Com软件 (法国) 加以图像分析而对表皮厚度进行组织形态计量学评价。测量每个耳朵从顶部到底部覆盖整个耳部的五个区 (高倍视野x20),并对每只小鼠每只耳朵 (左/右耳) 的5个数值求平均。制备额外的组织切片组,用于使用抗-IL-17C生物素化MAB抗体 (和生物素化的MOR03207同种型阴性对照抗体) 进行IL-17C的IHC染色。处理和染色基本上如上文所述进行。

[0310] 另取耳部皮肤样品用于使用qPCR或ELISA进行细胞因子表达的分析。将用于qPCR基因分析的耳部组织片浸泡在RNALater®稳定化溶液 (Ambion) 中,并在-20℃下储存。用于在蛋白质水平定量的耳部皮肤样品立刻在液氮中速冻,并在-80℃下储存。对于基因表达

分析,使用Precellys均化器(填充有1.4mm神经酰胺珠的微管,在6000rpm下3个15秒的循环3次)使组织在RNA裂解液中破坏和裂解。使用NucleoSpin®RNA试剂盒根据制造商的指导(Macherey-Nagel)进一步提取总RNA,并使用Applied Biosystems™高容量cDNA逆转录试剂盒对300ng进行逆转录。在使用SYBR Green技术的实时定量PCR反应中使用5μL 10倍稀释的cDNA,基因特异性引物来自Qiagen。在ViiA™7实时PCR系统(Applied Biosystems)上进行qPCR。将基因表达归一化为3种不同管家基因(亲环蛋白、b-肌动蛋白和GAPDH)的表达,并表示成特定基因表达的相对mRNA水平,其使用 $2^{-\Delta Ct}$ 法获得, $\Delta Ct = Ct_{\text{gene}} - \text{Geomean } Ct\text{-值(管家基因)}$ 。对于蛋白质水平表达的定量,首先使用Precellys均化器(填充有2.8mm金属珠的微管,在4℃下14000rpm10分钟)使组织在250μL裂解缓冲液(T-PER™组织蛋白质提取试剂(Pierce),补充有蛋白酶抑制剂混合物(Roche)和Halt™磷酸酶抑制剂混合物(Pierce))中破坏和裂解。耳内TSLP的量使用来自R&D系统的TSLP小鼠DuoSet ELISA试剂盒测定。将该量归一化为裂解物中的总蛋白质含量,其使用Coomassie蛋白质检定试剂(Thermo Fisher)参考BSA蛋白质标准进行测定。数据表达成耳内细胞因子的量,其使用下式计算:样品中细胞因子的浓度/样品中蛋白质的浓度 $\times$ 总的耳部蛋白质含量。

[0311] 用Prism®软件使用单向ANOVA,然后使用Dunnett's多重比较Post-hoc测试,相对于MC903+MOR03207对照组,对每个读数的治疗效果的显著性进行评价,*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$ 。8.3MAB#1在特应性皮炎小鼠模型中的效力(预防性)

[0312] 在预防性设定中对在MC903特应性皮炎模型中不同剂量MAB#1的效力进行评价。简言之,通过在两耳上局部给予2nmol MC903(溶于乙醇中)连续5天在BALB/c小鼠中诱导皮肤损伤;在第8天将小鼠处死。i.p.给药MAB#1三次,即,首次施用MC903的3天前、开始时以及4天后。评价对耳部肿胀、耳部炎症、表皮增生、真皮厚度和基因表达的影响。一组接受同种型阴性对照抗体(MOR03207)的小鼠用作比较对象。使用地塞米松(0.5%甲基纤维素中5mg/kg,自施用MC903的首日起通过口服途径(p.o.)每日给予)作为活性比较对象。将小鼠随机分成相等的组($n=10$)。

[0313] 在实验过程中追踪皮肤炎症(红斑和增厚)的严重性。在实验过程中使用Mitutoyo测厚计测量总耳厚度。在第5天使用8.2中所述的体内成像技术对炎症进行进一步评价。

[0314] 乙醇(作为载体对照物)对耳部没有影响。相反地,经MC903处理的耳部变红且肿胀。2mg/kg或更高剂量的MAB#1处理显著预防了耳部增厚。MAB#1的效果在10mg/kg的剂量最大,可与地塞米松的效果相当(图1)。与这些观察结果相符,耳部炎症(在第5天通过体内成像评价)在经MC903处理的动物中明显增加,并通过MAB#1减轻,在10mg/kg的剂量下效果显著,接近最大(图2)。

[0315] 为了证实耳部厚度因MAB#1减轻,将第8天时收集的耳部组织学切片用苏木精和伊红染色,用于表皮和真皮厚度的组织形态计量学评价。采集每个耳朵从顶部到底部覆盖整个耳部的五个区,并对每只小鼠求平均。10mg/kg及更高剂量的MAB#1显著预防了表皮和真皮层厚度的增加(图3)。

[0316] 8.3.1MAB#1对基因表达的影响

[0317] 为了进一步表征MAB#1在MC903特异性皮炎样皮肤炎症模型中的作用,对多种特异性皮炎相关基因的表达在mRNA水平上通过qPCR进行分析,或在蛋白质水平上通过酶联免疫吸附检定(ELISA)进行分析。耳内的TSLP和IL-33蛋白质表达和血浆中的TARC水平通过施用

MC903而增加,并且在以10mg/kg或更高剂量的MAB#1处理时得到显著抑制(图4)。在若干其他在经MC903处理的耳内上调的基因例如IL-31(与特应性皮炎中的痒感有关的细胞因子)、Th2-细胞因子IL-4和其他已经显示在人特应性皮炎中上调的基因例如S100A8/9和IFN- γ 中观察到MAB#1的类似抑制效果。反之亦然,MAB#1显示出在经MC903处理的耳内防止FLG2的下调,这可以表明MAB#1在恢复屏障功能中具有潜在作用。

[0318] 8.4MAB#1在特应性皮炎小鼠模型中的效力(治疗性)

[0319] 在与疾病更加相关的治疗性设定中评价不同剂量的MAB#1在MC903特应性皮炎模型中的效力。简言之,在任何治疗开始之前,通过在两耳上局部给予2nmol MC903(溶于乙醇中)连续5天而在BALB/c小鼠中诱导皮肤损伤。i.p.给予MAB#1 4次,首次给药在MC903皮肤施用的最后一天(第5天),其后是在第8、第12和第15天。在第16天将小鼠处死。评价对耳部肿胀、耳部炎症、表皮增生、真皮厚度和基因表达的影响。此外,还评价了对免疫细胞(嗜酸性粒细胞、T细胞核肥大细胞)流入量(influx)的影响。一组接受同种型阴性对照抗体(MOR03207)的小鼠用作比较对象。使用地塞米松(0.5%甲基纤维素中1mg/kg,在第5天在施用MC903的最后一天开始p.o.给药,随后第8-12天和第15-16天给药)作为活性比较对象。

[0320] 8.4.1MAB#1对总耳厚度和炎症的作用

[0321] 在实验过程中使用Mitutoyo测厚计测量总耳厚度。与用乙醇(作为MC903的载体对照物)处理的耳部相比较,在耳部局部施用MC903自第3天起引起了耳厚度的显著增加。在第5天时(即首次治疗日)疾病活性得以很好地诱导,并在之后(即使停止施用MC903)继续发展,如明显地,在用阴性对照抗体MOR03207处理的组中耳部肿胀继续增加(图5)。自第12天起,0.4mg/kg或更高剂量的MAB#1处理显著减轻了耳部增厚,MAB#1剂量越高,效果越强,并在越早的时间点显著减轻耳部厚度(对于50mg/kg的MAB#1,自第8天起,对于剂量10mg/kg和2mg/kg,自第10天起)。与这些观察结果相符,在第12天通过体内成像(如8.2中所述)对耳部炎症进行评价,耳部炎症在用阴性对照抗体处理的动物中仍然增加,并因所有剂量的MAB#1得以显著降低,在2mg/kg的剂量下观察到最大效果(图6)。

[0322] 8.4.2MAB#1对耳部表皮/真皮厚度的影响

[0323] 为了证实耳部厚度因MAB#1降低,将在第16天时收集的耳部组织学切片用苏木精和伊红染色,用于对表皮和真皮厚度进行组织形态计量学评价。2mg/kg及更高剂量的MAB#1大大降低了表皮和真皮层厚度的增加,与总耳厚度的测量结果相符(图7)。

[0324] 8.4.3MAB#1对真皮细胞浸润的影响

[0325] 为了进一步表征MAB#1对MC903特应性皮炎模型中疾病过程的影响,我们评价了对细胞浸润的影响。更具体地,通过免疫组织化学(IHC),以及随后对分别用抗体检测嗜酸性粒细胞过氧化物酶、T细胞标记物CD3和肥大细胞类胰蛋白酶染色的区域进行定量,评价对嗜酸性粒细胞、T-淋巴细胞和肥大细胞的影响(具体参见(Marsais,2016))。与炎症和耳部厚度增加相符,在第16天时通过MC903诱导疾病活性的小鼠的耳内,嗜酸性粒细胞、T细胞以及肥大细胞(程度较低)的浸润仍很明显。用MAB#1治疗降低了所有三种考察的细胞类型的真皮浸润(图8)。在所有测试的MAB#1剂量下均观察到浸润嗜酸性粒细胞和T细胞数量的显著降低,50mg/kg的较高剂量具有较强的将这些细胞类型的流入量降低至与地塞米松效果相当的水平。对肥大细胞浸润的效果总体上较弱,但仍然很显著:在50和10mg/kg的较高剂量下MAB#1显著降低了流入量。

[0326] 8.4.4MAB#1对基因表达的影响

[0327] 对在第16天收集的耳部皮肤样品或血浆进行表达分析,通过qPCR对8种疾病相关的基因进行分析,或者通过ELISA对在耳内产生的TSLP和IL-33和血浆中的TARC进行分析,如8.2中所述。

[0328] 对于大多数分析的基因,在经EtOH处理的无疾病对照小鼠和通过在前5天施用MC903诱导疾病的小鼠之间,没有观察到显著的差异性表达。仅IL-33蛋白质水平和IL-4、S100A9和IFN- γ mRNA表达水平仍有增加。这些基因(除IFN- γ 以外)的表达水平增加通过MAB#1治疗在所有剂量水平下得以降低,如图9所示。

[0329] 8.5结果

[0330] MAB#1在MC903模型中预防了特应性皮炎样皮肤炎症的产生,当以3x10mg/kg腹膜内(i.p.)预防性给药时,对表皮和真皮增厚、炎症和2型T辅助细胞(Th2)-样基因的表达具有显著影响。在3x2mg/kg(i.p.)剂量下在该模型中已观察到对总耳厚度的显著影响。另外,在治疗性MC903模型中,MAB#1改善了皮肤炎症。在4x0.4mg/kg(i.p.)的剂量下,直至4x2-10mg/kg(i.p.)的剂量,观察到对于总耳厚度、表皮增厚、炎症以及嗜酸性粒细胞和T细胞的流入量的显著治疗性效果。

[0331] 实施例9:特应性皮炎的片状尾小鼠模型

[0332] 在片状尾模型中评价MAB#1抗体的效力。片状尾小鼠在Flg和Matt(Matt^{ma/ma}Flg^{ft/ft})基因中具有突变,导致皮肤屏障功能障碍。这些小鼠自发地发展出特征在于混合Th2/Th17炎症表型的特应性和进行性皮炎并重现人AD的主要特征。

[0333] 9.1动物&实验步骤

[0334] 使用同类系C57BL/6J背景下的片状尾(Matt^{ma/ma}Flg^{ft/ft})小鼠,如以下文献中所述:Fallon等人(2009)Nat Genet.41(5):602-608和Saunders等人(2013)J Allergy Clin Immunol 132(5):1121-1129。将9-10周龄的雌性片状尾小鼠随机分成4组(每组8只小鼠),并如下处理6周:

[0335] -I组:同种型阴性对照抗体(MOR03207)(30mg/kg,每周两次ip x 6周)

[0336] -II组:MAB#1(3mg/kg,每周两次ip x 6周)

[0337] -III组:MAB#1(30mg/kg,每周两次ip x 6周)

[0338] -IV组:地塞米松2mg/kg(每周两次ip x 6周)作为活性比较对象

[0339] 使用自以下文献所述的NC/Nga小鼠模型中皮肤炎症评价改编的肉眼诊断标准对AD-样皮肤炎症的严重性进行评分:Saunders等人(2013)J Allergy Clin Immunol 132(5):1121-1129。简言之,将评分系统(0:无;1:轻度;2:中度;3:显著)应用于红斑、表皮脱落和鳞片化(scaling)征兆。根据三个参数中每一个单独评分的总和计算每只小鼠的总评分(最大为9)。

[0340] 在研究结束时监测眼睑皮肤湿疹损伤的发生,并分别对其严重性进行评分(0:正常,1:眼睑红斑和/或水肿,2:眼睑红斑、水肿和鳞片化,3:眼睑红斑、水肿、鳞片化、糜烂)。每只小鼠的最大睑炎评分(两眼的平均值)为3。

[0341] 9.2MAB#1在AD慢性自发性片状尾小鼠模型中的效力

[0342] 皮肤炎症的临床评分显示,片状尾小鼠在治疗开始时已经具有自发性湿疹样皮炎征兆,其在未经治疗的动物中在6周的追踪期间进一步发展成明显的(overt)皮炎。用MAB#1

治疗减轻了发展,在30mg/kg的最高测试剂量下观察到与地塞米松的效果相当的显著效果(图10)。在治疗结束时,在睑炎水平上观察到MAB#1抗体的类似效果(图11)。

[0001]	序列表																		
[0002]	<110> 莫佛塞斯公司																		
[0003]	<120> IL-17C的抗体																		
[0004]	<130> MS248/PCT																		
[0005]	<140> EP 16156582.5																		
[0006]	<141> 2016-02-19																		
[0007]	<150> EP 16156651.8																		
[0008]	<151> 2016-02-22																		
[0009]	<150> EP 16156651.8																		
[0010]	<151> 2016-02-22																		
[0011]	<160> 71																		
[0012]	<170> PatentIn版本3.5																		
[0013]	<210> 1																		
[0014]	<211> 197																		
[0015]	<212> PRT																		
[0016]	<213> 智人(Homo sapiens)																		
[0017]	<400> 1																		
[0018]	Met	Thr	Leu	Leu	Pro	Gly	Leu	Leu	Phe	Leu	Thr	Trp	Leu	His	Thr	Cys			
[0019]	1				5					10						15			
[0020]	Leu	Ala	His	His	Asp	Pro	Ser	Leu	Arg	Gly	His	Pro	His	Ser	His	Gly			
[0021]					20					25						30			
[0022]	Thr	Pro	His	Cys	Tyr	Ser	Ala	Glu	Glu	Leu	Pro	Leu	Gly	Gln	Ala	Pro			
[0023]					35					40						45			
[0024]	Pro	His	Leu	Leu	Ala	Arg	Gly	Ala	Lys	Trp	Gly	Gln	Ala	Leu	Pro	Val			
[0025]					50					55						60			
[0026]	Ala	Leu	Val	Ser	Ser	Leu	Glu	Ala	Ala	Ser	His	Arg	Gly	Arg	His	Glu			
[0027]	65						70						75			80			
[0028]	Arg	Pro	Ser	Ala	Thr	Thr	Gln	Cys	Pro	Val	Leu	Arg	Pro	Glu	Glu	Val			
[0029]							85						90			95			
[0030]	Leu	Glu	Ala	Asp	Thr	His	Gln	Arg	Ser	Ile	Ser	Pro	Trp	Arg	Tyr	Arg			
[0031]							100						105			110			
[0032]	Val	Asp	Thr	Asp	Glu	Asp	Arg	Tyr	Pro	Gln	Lys	Leu	Ala	Phe	Ala	Glu			
[0033]							115									125			
[0034]	Cys	Leu	Cys	Arg	Gly	Cys	Ile	Asp	Ala	Arg	Thr	Gly	Arg	Glu	Thr	Ala			
[0035]							130									140			
[0036]	Ala	Leu	Asn	Ser	Val	Arg	Leu	Leu	Gln	Ser	Leu	Leu	Val	Leu	Arg	Arg			
[0037]	145						150						155			160			
[0038]	Arg	Pro	Cys	Ser	Arg	Asp	Gly	Ser	Gly	Leu	Pro	Thr	Pro	Gly	Ala	Phe			
[0039]							165						170			175			
[0040]	Ala	Phe	His	Thr	Glu	Phe	Ile	His	Val	Pro	Val	Gly	Cys	Thr	Cys	Val			
[0041]							180									185			190

[0042]	Leu Pro Arg Ser Val
[0043]	195
[0044]	<210> 2
[0045]	<211> 194
[0046]	<212> PRT
[0047]	<213> 小鼠 (Mus musculus)
[0048]	<400> 2
[0049]	Met Ser Leu Leu Leu Leu Gly Trp Leu Pro Thr Gly Met Thr His Gln
[0050]	1 5 10 15
[0051]	Asp Pro Pro Ser Trp Gly Lys Pro Arg Ser His Arg Thr Leu Arg Cys
[0052]	20 25 30
[0053]	Tyr Ser Ala Glu Glu Leu Ser His Gly Gln Ala Pro Pro His Leu Leu
[0054]	35 40 45
[0055]	Thr Arg Ser Ala Arg Trp Glu Gln Ala Leu Pro Val Ala Leu Val Ala
[0056]	50 55 60
[0057]	Ser Leu Glu Ala Thr Gly His Arg Arg Gln His Glu Gly Pro Leu Ala
[0058]	65 70 75 80
[0059]	Gly Thr Gln Cys Pro Val Leu Arg Pro Glu Glu Val Leu Glu Ala Asp
[0060]	85 90 95
[0061]	Thr His Glu Arg Ser Ile Ser Pro Trp Arg Tyr Arg Ile Asp Thr Asp
[0062]	100 105 110
[0063]	Glu Asn Arg Tyr Pro Gln Lys Leu Ala Val Ala Glu Cys Leu Cys Arg
[0064]	115 120 125
[0065]	Gly Cys Ile Asn Ala Lys Thr Gly Arg Glu Thr Ala Ala Leu Asn Ser
[0066]	130 135 140
[0067]	Val Gln Leu Leu Gln Ser Leu Leu Val Leu Arg Arg Gln Pro Cys Ser
[0068]	145 150 155 160
[0069]	Arg Asp Gly Thr Ala Asp Pro Thr Pro Gly Ser Phe Ala Phe His Thr
[0070]	165 170 175
[0071]	Glu Phe Ile Arg Val Pro Val Gly Cys Thr Cys Val Leu Pro Arg Ser
[0072]	180 185 190
[0073]	Thr Gln
[0074]	<210> 3
[0075]	<211> 197
[0076]	<212> PRT
[0077]	<213> 食蟹猴 (Macaca fascicularis)
[0078]	<400> 3
[0079]	Met Thr Leu Leu Pro Gly Leu Leu Phe Leu Thr Trp Leu His Ala Cys
[0080]	1 5 10 15
[0081]	Leu Ala His Gln Asp Pro Phe Leu Arg Gly His Pro His Thr His Gly
[0082]	20 25 30
[0083]	Thr Pro Arg Cys Tyr Ser Ala Glu Glu Leu Pro Leu Gly Gln Ala Pro

[0084]	35	40	45
[0085]	Pro His Leu Leu Ala Arg Gly Ala Lys Trp Gly Gln Ala Leu Pro Val		
[0086]	50	55	60
[0087]	Ala Leu Val Ser Ser Leu Glu Ala Ala Gly His Arg Arg Arg His Asp		
[0088]	65	70	75
[0089]	Arg Pro Ser Ala Ala Thr Gln Cys Pro Val Leu Arg Pro Glu Glu Val		
[0090]	85	90	95
[0091]	Leu Glu Ala Asp Thr His Gln Arg Ser Ile Ser Pro Trp Arg Tyr Arg		
[0092]	100	105	110
[0093]	Val Asp Thr Asp Glu Asp Arg Tyr Pro Gln Lys Leu Ala Phe Ala Glu		
[0094]	115	120	125
[0095]	Cys Leu Cys Arg Gly Cys Ile Asp Pro Arg Thr Gly Arg Glu Thr Ala		
[0096]	130	135	140
[0097]	Ala Leu Asn Ser Val Arg Leu Leu Gln Ser Leu Leu Val Leu Arg Arg		
[0098]	145	150	155
[0099]	Arg Pro Cys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Leu Pro Thr Pro Gly Ala Phe		
[0100]	165	170	175
[0101]	Ala Phe His Thr Glu Phe Ile Arg Val Pro Val Gly Cys Thr Cys Val		
[0102]	180	185	190
[0103]	Leu Pro Arg Ser Val		
[0104]	195		
[0105]	<210> 4		
[0106]	<211> 866		
[0107]	<212> PRT		
[0108]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[0109]	<400> 4		
[0110]	Met Gly Ala Ala Arg Ser Pro Pro Ser Ala Val Pro Gly Pro Leu Leu		
[0111]	1	5	10
[0112]	Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Ala Pro Gly Gly Ala Ser		
[0113]	20	25	30
[0114]	Leu Arg Leu Leu Asp His Arg Ala Leu Val Cys Ser Gln Pro Gly Leu		
[0115]	35	40	45
[0116]	Asn Cys Thr Val Lys Asn Ser Thr Cys Leu Asp Asp Ser Trp Ile His		
[0117]	50	55	60
[0118]	Pro Arg Asn Leu Thr Pro Ser Ser Pro Lys Asp Leu Gln Ile Gln Leu		
[0119]	65	70	75
[0120]	His Phe Ala His Thr Gln Gln Gly Asp Leu Phe Pro Val Ala His Ile		
[0121]	85	90	95
[0122]	Glu Trp Thr Leu Gln Thr Asp Ala Ser Ile Leu Tyr Leu Glu Gly Ala		
[0123]	100	105	110
[0124]	Glu Leu Ser Val Leu Gln Leu Asn Thr Asn Glu Arg Leu Cys Val Arg		
[0125]	115	120	125

[0126]	Phe	Glu	Phe	Leu	Ser	Lys	Leu	Arg	His	His	His	Arg	Arg	Trp	Arg	Phe
[0127]	130						135					140				
[0128]	Thr	Phe	Ser	His	Phe	Val	Val	Asp	Pro	Asp	Gln	Glu	Tyr	Glu	Val	Thr
[0129]	145					150					155					160
[0130]	Val	His	His	Leu	Pro	Lys	Pro	Ile	Pro	Asp	Gly	Asp	Pro	Asn	His	Gln
[0131]					165					170					175	
[0132]	Ser	Lys	Asn	Phe	Leu	Val	Pro	Asp	Cys	Glu	His	Ala	Arg	Met	Lys	Val
[0133]				180					185					190		
[0134]	Thr	Thr	Pro	Cys	Met	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Trp	Asp	Pro	Asn	Ile	Thr
[0135]		195						200					205			
[0136]	Val	Glu	Thr	Leu	Glu	Ala	His	Gln	Leu	Arg	Val	Ser	Phe	Thr	Leu	Trp
[0137]	210						215					220				
[0138]	Asn	Glu	Ser	Thr	His	Tyr	Gln	Ile	Leu	Leu	Thr	Ser	Phe	Pro	His	Met
[0139]	225					230					235					240
[0140]	Glu	Asn	His	Ser	Cys	Phe	Glu	His	Met	His	His	Ile	Pro	Ala	Pro	Arg
[0141]					245				250				255			
[0142]	Pro	Glu	Glu	Phe	His	Gln	Arg	Ser	Asn	Val	Thr	Leu	Thr	Leu	Arg	Asn
[0143]				260					265				270			
[0144]	Leu	Lys	Gly	Cys	Cys	Arg	His	Gln	Val	Gln	Ile	Gln	Pro	Phe	Phe	Ser
[0145]		275						280					285			
[0146]	Ser	Cys	Leu	Asn	Asp	Cys	Leu	Arg	His	Ser	Ala	Thr	Val	Ser	Cys	Pro
[0147]	290						295					300				
[0148]	Glu	Met	Pro	Asp	Thr	Pro	Glu	Pro	Ile	Pro	Asp	Tyr	Met	Pro	Leu	Trp
[0149]	305					310					315					320
[0150]	Val	Tyr	Trp	Phe	Ile	Thr	Gly	Ile	Ser	Ile	Leu	Leu	Val	Gly	Ser	Val
[0151]				325					330				335			
[0152]	Ile	Leu	Leu	Ile	Val	Cys	Met	Thr	Trp	Arg	Leu	Ala	Gly	Pro	Gly	Ser
[0153]			340						345				350			
[0154]	Glu	Lys	Tyr	Ser	Asp	Asp	Thr	Lys	Tyr	Thr	Asp	Gly	Leu	Pro	Ala	Ala
[0155]		355						360				365				
[0156]	Asp	Leu	Ile	Pro	Pro	Pro	Leu	Lys	Pro	Arg	Lys	Val	Trp	Ile	Ile	Tyr
[0157]	370						375				380					
[0158]	Ser	Ala	Asp	His	Pro	Leu	Tyr	Val	Asp	Val	Val	Leu	Lys	Phe	Ala	Gln
[0159]	385					390					395					400
[0160]	Phe	Leu	Leu	Thr	Ala	Cys	Gly	Thr	Glu	Val	Ala	Leu	Asp	Leu	Leu	Glu
[0161]				405					410				415			
[0162]	Glu	Gln	Ala	Ile	Ser	Glu	Ala	Gly	Val	Met	Thr	Trp	Val	Gly	Arg	Gln
[0163]			420						425				430			
[0164]	Lys	Gln	Glu	Met	Val	Glu	Ser	Asn	Ser	Lys	Ile	Ile	Val	Leu	Cys	Ser
[0165]		435						440				445				
[0166]	Arg	Gly	Thr	Arg	Ala	Lys	Trp	Gln	Ala	Leu	Leu	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro
[0167]	450						455					460				

[0168]	Val Arg Leu Arg Cys Asp His Gly Lys Pro Val Gly Asp Leu Phe Thr		
[0169]	465	470	475 480
[0170]	Ala Ala Met Asn Met Ile Leu Pro Asp Phe Lys Arg Pro Ala Cys Phe		
[0171]		485	490 495
[0172]	Gly Thr Tyr Val Val Cys Tyr Phe Ser Glu Val Ser Cys Asp Gly Asp		
[0173]		500	505 510
[0174]	Val Pro Asp Leu Phe Gly Ala Ala Pro Arg Tyr Pro Leu Met Asp Arg		
[0175]		515	520 525
[0176]	Phe Glu Glu Val Tyr Phe Arg Ile Gln Asp Leu Glu Met Phe Gln Pro		
[0177]		530	535 540
[0178]	Gly Arg Met His Arg Val Gly Glu Leu Ser Gly Asp Asn Tyr Leu Arg		
[0179]	545	550	555 560
[0180]	Ser Pro Gly Gly Arg Gln Leu Arg Ala Ala Leu Asp Arg Phe Arg Asp		
[0181]		565	570 575
[0182]	Trp Gln Val Arg Cys Pro Asp Trp Phe Glu Cys Glu Asn Leu Tyr Ser		
[0183]		580	585 590
[0184]	Ala Asp Asp Gln Asp Ala Pro Ser Leu Asp Glu Glu Val Phe Glu Glu		
[0185]		595	600 605
[0186]	Pro Leu Leu Pro Pro Gly Thr Gly Ile Val Lys Arg Ala Pro Leu Val		
[0187]		610	615 620
[0188]	Arg Glu Pro Gly Ser Gln Ala Cys Leu Ala Ile Asp Pro Leu Val Gly		
[0189]	625	630	635 640
[0190]	Glu Glu Gly Gly Ala Ala Val Ala Lys Leu Glu Pro His Leu Gln Pro		
[0191]		645	650 655
[0192]	Arg Gly Gln Pro Ala Pro Gln Pro Leu His Thr Leu Val Leu Ala Ala		
[0193]		660	665 670
[0194]	Glu Glu Gly Ala Leu Val Ala Ala Val Glu Pro Gly Pro Leu Ala Asp		
[0195]		675	680 685
[0196]	Gly Ala Ala Val Arg Leu Ala Leu Ala Gly Glu Gly Glu Ala Cys Pro		
[0197]		690	695 700
[0198]	Leu Leu Gly Ser Pro Gly Ala Gly Arg Asn Ser Val Leu Phe Leu Pro		
[0199]	705	710	715 720
[0200]	Val Asp Pro Glu Asp Ser Pro Leu Gly Ser Ser Thr Pro Met Ala Ser		
[0201]		725	730 735
[0202]	Pro Asp Leu Leu Pro Glu Asp Val Arg Glu His Leu Glu Gly Leu Met		
[0203]		740	745 750
[0204]	Leu Ser Leu Phe Glu Gln Ser Leu Ser Cys Gln Ala Gln Gly Gly Cys		
[0205]		755	760 765
[0206]	Ser Arg Pro Ala Met Val Leu Thr Asp Pro His Thr Pro Tyr Glu Glu		
[0207]		770	775 780
[0208]	Glu Gln Arg Gln Ser Val Gln Ser Asp Gln Gly Tyr Ile Ser Arg Ser		
[0209]	785	790	795 800

[0210]	Ser Pro Gln Pro Pro Glu Gly Leu Thr Glu Met Glu Glu Glu Glu Glu
[0211]	805 810 815
[0212]	Glu Glu Gln Asp Pro Gly Lys Pro Ala Leu Pro Leu Ser Pro Glu Asp
[0213]	820 825 830
[0214]	Leu Glu Ser Leu Arg Ser Leu Gln Arg Gln Leu Leu Phe Arg Gln Leu
[0215]	835 840 845
[0216]	Gln Lys Asn Ser Gly Trp Asp Thr Met Gly Ser Glu Ser Glu Gly Pro
[0217]	850 855 860
[0218]	Ser Ala
[0219]	865
[0220]	<210> 5
[0221]	<211> 667
[0222]	<212> PRT
[0223]	<213> 智人(Homo sapiens)
[0224]	<400> 5
[0225]	Met Gly Ser Ser Arg Leu Ala Ala Leu Leu Leu Pro Leu Leu Leu Ile
[0226]	1 5 10 15
[0227]	Val Ile Asp Leu Ser Asp Ser Ala Gly Ile Gly Phe Arg His Leu Pro
[0228]	20 25 30
[0229]	His Trp Asn Thr Arg Cys Pro Leu Ala Ser His Thr Asp Asp Ser Phe
[0230]	35 40 45
[0231]	Thr Gly Ser Ser Ala Tyr Ile Pro Cys Arg Thr Trp Trp Ala Leu Phe
[0232]	50 55 60
[0233]	Ser Thr Lys Pro Trp Cys Val Arg Val Trp His Cys Ser Arg Cys Leu
[0234]	65 70 75 80
[0235]	Cys Gln His Leu Leu Ser Gly Gly Ser Gly Leu Gln Arg Gly Leu Phe
[0236]	85 90 95
[0237]	His Leu Leu Val Gln Lys Ser Lys Lys Ser Ser Thr Phe Lys Phe Tyr
[0238]	100 105 110
[0239]	Arg Arg His Lys Met Pro Ala Pro Ala Gln Arg Lys Leu Leu Pro Arg
[0240]	115 120 125
[0241]	Arg His Leu Ser Glu Lys Ser His His Ile Ser Ile Pro Ser Pro Asp
[0242]	130 135 140
[0243]	Ile Ser His Lys Gly Leu Arg Ser Lys Arg Thr Gln Pro Ser Asp Pro
[0244]	145 150 155 160
[0245]	Glu Thr Trp Glu Ser Leu Pro Arg Leu Asp Ser Gln Arg His Gly Gly
[0246]	165 170 175
[0247]	Pro Glu Phe Ser Phe Asp Leu Leu Pro Glu Ala Arg Ala Ile Arg Val
[0248]	180 185 190
[0249]	Thr Ile Ser Ser Gly Pro Glu Val Ser Val Arg Leu Cys His Gln Trp
[0250]	195 200 205
[0251]	Ala Leu Glu Cys Glu Glu Leu Ser Ser Pro Tyr Asp Val Gln Lys Ile

[0252]	210	215	220
[0253]	Val Ser Gly Gly His Thr Val Glu Leu Pro Tyr Glu Phe Leu Leu Pro		
[0254]	225	230	235
[0255]	Cys Leu Cys Ile Glu Ala Ser Tyr Leu Gln Glu Asp Thr Val Arg Arg		
[0256]		245	250
[0257]	Lys Lys Cys Pro Phe Gln Ser Trp Pro Glu Ala Tyr Gly Ser Asp Phe		
[0258]		260	265
[0259]	Trp Lys Ser Val His Phe Thr Asp Tyr Ser Gln His Thr Gln Met Val		
[0260]		275	280
[0261]	Met Ala Leu Thr Leu Arg Cys Pro Leu Lys Leu Glu Ala Ala Leu Cys		
[0262]	290	295	300
[0263]	Gln Arg His Asp Trp His Thr Leu Cys Lys Asp Leu Pro Asn Ala Thr		
[0264]	305	310	315
[0265]	Ala Arg Glu Ser Asp Gly Trp Tyr Val Leu Glu Lys Val Asp Leu His		
[0266]		325	330
[0267]	Pro Gln Leu Cys Phe Lys Phe Ser Phe Gly Asn Ser Ser His Val Glu		
[0268]		340	345
[0269]	Cys Pro His Gln Thr Gly Ser Leu Thr Ser Trp Asn Val Ser Met Asp		
[0270]		355	360
[0271]	Thr Gln Ala Gln Gln Leu Ile Leu His Phe Ser Ser Arg Met His Ala		
[0272]	370	375	380
[0273]	Thr Phe Ser Ala Ala Trp Ser Leu Pro Gly Leu Gly Gln Asp Thr Leu		
[0274]	385	390	395
[0275]	Val Pro Pro Val Tyr Thr Val Ser Gln Ala Arg Gly Ser Ser Pro Val		
[0276]		405	410
[0277]	Ser Leu Asp Leu Ile Ile Pro Phe Leu Arg Pro Gly Cys Cys Val Leu		
[0278]		420	425
[0279]	Val Trp Arg Ser Asp Val Gln Phe Ala Trp Lys His Leu Leu Cys Pro		
[0280]		435	440
[0281]	Asp Val Ser Tyr Arg His Leu Gly Leu Leu Ile Leu Ala Leu Leu Ala		
[0282]	450	455	460
[0283]	Leu Leu Thr Leu Leu Gly Val Val Leu Ala Leu Thr Cys Arg Arg Pro		
[0284]	465	470	475
[0285]	Gln Ser Gly Pro Gly Pro Ala Arg Pro Val Leu Leu Leu His Ala Ala		
[0286]		485	490
[0287]	Asp Ser Glu Ala Gln Arg Arg Leu Val Gly Ala Leu Ala Glu Leu Leu		
[0288]		500	505
[0289]	Arg Ala Ala Leu Gly Gly Gly Arg Asp Val Ile Val Asp Leu Trp Glu		
[0290]		515	520
[0291]	Gly Arg His Val Ala Arg Val Gly Pro Leu Pro Trp Leu Trp Ala Ala		
[0292]	530	535	540
[0293]	Arg Thr Arg Val Ala Arg Glu Gln Gly Thr Val Leu Leu Leu Trp Ser		

[0294]	545	550	555	560
[0295]	Gly Ala Asp Leu Arg Pro Val Ser Gly Pro Asp Pro Arg Ala Ala Pro			
[0296]		565	570	575
[0297]	Leu Leu Ala Leu Leu His Ala Ala Pro Arg Pro Leu Leu Leu Leu Ala			
[0298]		580	585	590
[0299]	Tyr Phe Ser Arg Leu Cys Ala Lys Gly Asp Ile Pro Pro Pro Leu Arg			
[0300]		595	600	605
[0301]	Ala Leu Pro Arg Tyr Arg Leu Leu Arg Asp Leu Pro Arg Leu Leu Arg			
[0302]	610	615	620	
[0303]	Ala Leu Asp Ala Arg Pro Phe Ala Glu Ala Thr Ser Trp Gly Arg Leu			
[0304]	625	630	635	640
[0305]	Gly Ala Arg Gln Arg Arg Gln Ser Arg Leu Glu Leu Cys Ser Arg Leu			
[0306]		645	650	655
[0307]	Glu Arg Glu Ala Ala Arg Leu Ala Asp Leu Gly			
[0308]		660	665	
[0309]	<210> 6			
[0310]	<211> 637			
[0311]	<212> PRT			
[0312]	<213> 小鼠 (Mus musculus)			
[0313]	<400> 6			
[0314]	Met Gly Ser Pro Arg Leu Ala Ala Leu Leu Leu Ser Leu Pro Leu Leu			
[0315]	1	5	10	15
[0316]	Leu Ile Gly Leu Ala Val Ser Ala Arg Val Ala Cys Pro Cys Leu Arg			
[0317]		20	25	30
[0318]	Ser Trp Thr Ser His Cys Leu Leu Ala Tyr Arg Val Asp Lys Arg Phe			
[0319]		35	40	45
[0320]	Ala Gly Leu Gln Trp Gly Trp Phe Pro Leu Leu Val Arg Lys Ser Lys			
[0321]	50	55	60	
[0322]	Ser Pro Pro Lys Phe Glu Asp Tyr Trp Arg His Arg Thr Pro Ala Ser			
[0323]	65	70	75	80
[0324]	Phe Gln Arg Lys Leu Leu Gly Ser Pro Ser Leu Ser Glu Glu Ser His			
[0325]		85	90	95
[0326]	Arg Ile Ser Ile Pro Ser Ser Ala Ile Ser His Arg Gly Gln Arg Thr			
[0327]		100	105	110
[0328]	Lys Arg Ala Gln Pro Ser Ala Ala Glu Gly Arg Glu His Leu Pro Glu			
[0329]		115	120	125
[0330]	Ala Gly Ser Gln Lys Cys Gly Gly Pro Glu Phe Ser Phe Asp Leu Leu			
[0331]	130	135	140	
[0332]	Pro Glu Val Gln Ala Val Arg Val Thr Ile Pro Ala Gly Pro Lys Ala			
[0333]	145	150	155	160
[0334]	Ser Val Arg Leu Cys Tyr Gln Trp Ala Leu Glu Cys Glu Asp Leu Ser			
[0335]		165	170	175

[0336]	Ser Pro Phe Asp Thr Gln Lys Ile Val Ser Gly Gly His Thr Val Asp		
[0337]	180	185	190
[0338]	Leu Pro Tyr Glu Phe Leu Leu Pro Cys Met Cys Ile Glu Ala Ser Tyr		
[0339]	195	200	205
[0340]	Leu Gln Glu Asp Thr Val Arg Arg Lys Lys Cys Pro Phe Gln Ser Trp		
[0341]	210	215	220
[0342]	Pro Glu Ala Tyr Gly Ser Asp Phe Trp Gln Ser Ile Arg Phe Thr Asp		
[0343]	225	230	235
[0344]	Tyr Ser Gln His Asn Gln Met Val Met Ala Leu Thr Leu Arg Cys Pro		
[0345]	245	250	255
[0346]	Leu Lys Leu Glu Ala Ser Leu Cys Trp Arg Gln Asp Pro Leu Thr Pro		
[0347]	260	265	270
[0348]	Cys Glu Thr Leu Pro Asn Ala Thr Ala Gln Glu Ser Glu Gly Trp Tyr		
[0349]	275	280	285
[0350]	Ile Leu Glu Asn Val Asp Leu His Pro Gln Leu Cys Phe Lys Phe Ser		
[0351]	290	295	300
[0352]	Phe Glu Asn Ser Ser His Val Glu Cys Pro His Gln Ser Gly Ser Leu		
[0353]	305	310	315
[0354]	Pro Ser Trp Thr Val Ser Met Asp Thr Gln Ala Gln Gln Leu Thr Leu		
[0355]	325	330	335
[0356]	His Phe Ser Ser Arg Thr Tyr Ala Thr Phe Ser Ala Ala Trp Ser Asp		
[0357]	340	345	350
[0358]	Pro Gly Leu Gly Pro Asp Thr Pro Met Pro Pro Val Tyr Ser Ile Ser		
[0359]	355	360	365
[0360]	Gln Thr Gln Gly Ser Val Pro Val Thr Leu Asp Leu Ile Ile Pro Phe		
[0361]	370	375	380
[0362]	Leu Arg Gln Glu Asn Cys Ile Leu Val Trp Arg Ser Asp Val His Phe		
[0363]	385	390	395
[0364]	Ala Trp Lys His Val Leu Cys Pro Asp Val Ser His Arg His Leu Gly		
[0365]	405	410	415
[0366]	Leu Leu Ile Leu Ala Leu Leu Ala Leu Thr Ala Leu Val Gly Val Val		
[0367]	420	425	430
[0368]	Leu Val Leu Leu Gly Arg Arg Leu Leu Pro Gly Ser Gly Arg Thr Arg		
[0369]	435	440	445
[0370]	Pro Val Leu Leu Leu His Ala Ala Asp Ser Glu Ala Gln Arg Arg Leu		
[0371]	450	455	460
[0372]	Val Gly Ala Leu Ala Glu Leu Leu Arg Thr Ala Leu Gly Gly Gly Arg		
[0373]	465	470	475
[0374]	Asp Val Ile Val Asp Leu Trp Glu Gly Thr His Val Ala Arg Ile Gly		
[0375]	485	490	495
[0376]	Pro Leu Pro Trp Leu Trp Ala Ala Arg Glu Arg Val Ala Arg Glu Gln		
[0377]	500	505	510

[0378]	Gly Thr Val Leu Leu Leu Trp Asn Cys Ala Gly Pro Ser Thr Ala Cys
[0379]	515 520 525
[0380]	Ser Gly Asp Pro Gln Ala Ala Ser Leu Arg Thr Leu Leu Cys Ala Ala
[0381]	530 535 540
[0382]	Pro Arg Pro Leu Leu Leu Ala Tyr Phe Ser Arg Leu Cys Ala Lys Gly
[0383]	545 550 555 560
[0384]	Asp Ile Pro Arg Pro Leu Arg Ala Leu Pro Arg Tyr Arg Leu Leu Arg
[0385]	565 570 575
[0386]	Asp Leu Pro Arg Leu Leu Arg Ala Leu Asp Ala Gln Pro Ala Thr Leu
[0387]	580 585 590
[0388]	Ala Ser Ser Trp Ser His Leu Gly Ala Lys Arg Cys Leu Lys Asn Arg
[0389]	595 600 605
[0390]	Leu Glu Gln Cys His Leu Leu Glu Leu Glu Ala Ala Lys Asp Asp Tyr
[0391]	610 615 620
[0392]	Gln Gly Ser Thr Asn Ser Pro Cys Gly Phe Ser Cys Leu
[0393]	625 630 635
[0394]	<210> 7
[0395]	<211> 5
[0396]	<212> PRT
[0397]	<213> 人造序列
[0398]	<220>
[0399]	<221> 来源
[0400]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0401]	<400> 7
[0402]	Asp Tyr Ala Met His
[0403]	1 5
[0404]	<210> 8
[0405]	<211> 17
[0406]	<212> PRT
[0407]	<213> 人造序列
[0408]	<220>
[0409]	<221> 来源
[0410]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0411]	<400> 8
[0412]	Tyr Ile Gly Gly Val Gly Glu Gly Thr Gln Tyr Ala Glu Ser Val Lys
[0413]	1 5 10 15
[0414]	Gly
[0415]	<210> 9
[0416]	<211> 11
[0417]	<212> PRT
[0418]	<213> 人造序列
[0419]	<220>

[0420] <221> 来源
[0421] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0422] <400> 9
[0423] Gly Phe Ala Ile Arg Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr
[0424] 1 5 10
[0425] <210> 10
[0426] <211> 7
[0427] <212> PRT
[0428] <213> 人造序列
[0429] <220>
[0430] <221> 来源
[0431] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0432] <400> 10
[0433] Gly Phe Thr Val Ser Asp Tyr
[0434] 1 5
[0435] <210> 11
[0436] <211> 6
[0437] <212> PRT
[0438] <213> 人造序列
[0439] <220>
[0440] <221> 来源
[0441] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0442] <400> 11
[0443] Gly Gly Val Gly Glu Gly
[0444] 1 5
[0445] <210> 12
[0446] <211> 11
[0447] <212> PRT
[0448] <213> 人造序列
[0449] <220>
[0450] <221> 来源
[0451] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0452] <400> 12
[0453] Gly Phe Ala Ile Arg Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr
[0454] 1 5 10
[0455] <210> 13
[0456] <211> 11
[0457] <212> PRT
[0458] <213> 人造序列
[0459] <220>
[0460] <221> 来源
[0461] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”

[0462] <400> 13
 [0463] Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Tyr
 [0464] 1 5 10
 [0465] <210> 14
 [0466] <211> 7
 [0467] <212> PRT
 [0468] <213> 人造序列
 [0469] <220>
 [0470] <221> 来源
 [0471] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
 [0472] <400> 14
 [0473] Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser
 [0474] 1 5
 [0475] <210> 15
 [0476] <211> 10
 [0477] <212> PRT
 [0478] <213> 人造序列
 [0479] <220>
 [0480] <221> 来源
 [0481] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
 [0482] <400> 15
 [0483] Gln Val Phe Thr Phe Pro Leu Val Thr Thr
 [0484] 1 5 10
 [0485] <210> 16
 [0486] <211> 110
 [0487] <212> PRT
 [0488] <213> 人造序列
 [0489] <220>
 [0490] <221> 来源
 [0491] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的多肽”
 [0492] <400> 16
 [0493] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 [0494] 1 5 10 15
 [0495] Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
 [0496] 20 25 30
 [0497] Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 [0498] 35 40 45
 [0499] Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 [0500] 50 55 60
 [0501] Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
 [0502] 65 70 75 80
 [0503] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Phe Thr Phe Pro Leu Val Thr

[0504]	85	90	95
[0505]	Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln		
[0506]	100	105	110
[0507]	<210> 17		
[0508]	<211> 120		
[0509]	<212> PRT		
[0510]	<213> 人造序列		
[0511]	<220>		
[0512]	<221> 来源		
[0513]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多肽”		
[0514]	<400> 17		
[0515]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[0516]	1 5 10 15		
[0517]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asp Tyr		
[0518]	20 25 30		
[0519]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0520]	35 40 45		
[0521]	Ser Tyr Ile Gly Gly Val Gly Glu Gly Thr Gln Tyr Ala Glu Ser Val		
[0522]	50 55 60		
[0523]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[0524]	65 70 75 80		
[0525]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0526]	85 90 95		
[0527]	Ala Arg Gly Phe Ala Ile Arg Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln		
[0528]	100 105 110		
[0529]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0530]	115 120		
[0531]	<210> 18		
[0532]	<211> 330		
[0533]	<212> DNA		
[0534]	<213> 人造序列		
[0535]	<220>		
[0536]	<221> 来源		
[0537]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多核苷酸”		
[0538]	<400> 18		
[0539]	agctatgaac tgaccagacc gccgagcggtt agcgtagacc caggccagac cgccagcatt 60		
[0540]	acctgtagcg gcgacaaact gggcgacaaa tacgcctact ggtatcagca gaaaccgggc 120		
[0541]	cagagcccg tgctggttat ctatcaggat agcaaagcc cgagcggcat tccagaacgc 180		
[0542]	tttagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca ttagcggcac ccaggccgaa 240		
[0543]	gacgaagccg attattactg ccaggttttc actttccgc tggttactac tgtgtttggc 300		
[0544]	ggcggtacca agctgaccgt gctgggccag 330		
[0545]	<210> 19		

[0546]	<211> 360
[0547]	<212> DNA
[0548]	<213> 人造序列
[0549]	<220>
[0550]	<221> 来源
[0551]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多核苷酸”
[0552]	<400> 19
[0553]	gaagtgcagc tgctggaaag cgggtggcgt ctggtgcagc caggtggtag cctgcgcctg 60
[0554]	agctgtgccg caagcggctt cacagtgtcc gactacgcaa tgcattgggt gcgccaagca 120
[0555]	ccaggcaaag gcctggaatg ggtgagttac ataggtggcg tgggtgaggg gacacaatat 180
[0556]	gcagagagcg tgaaaggctg ctttaccatt agtcgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240
[0557]	ctgcaaatga acagcctgcg ggcagaagat accgcagttt attattgcgc gcgtggtttc 300
[0558]	gcaatccgtt attatggatt tgattattgg ggccaggga ccctggttac tgtctcgagc 360
[0559]	<210> 20
[0560]	<211> 6
[0561]	<212> PRT
[0562]	<213> 人造序列
[0563]	<220>
[0564]	<221> 来源
[0565]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0566]	<400> 20
[0567]	Ser Asp His Tyr Ile Ser
[0568]	1 5
[0569]	<210> 21
[0570]	<211> 17
[0571]	<212> PRT
[0572]	<213> 人造序列
[0573]	<220>
[0574]	<221> 来源
[0575]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0576]	<400> 21
[0577]	Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
[0578]	1 5 10 15
[0579]	Gly
[0580]	<210> 22
[0581]	<211> 11
[0582]	<212> PRT
[0583]	<213> 人造序列
[0584]	<220>
[0585]	<221> 来源
[0586]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0587]	<400> 22

[0588]	Gln Ser Tyr Tyr Phe Leu Pro Tyr Phe Asp Val
[0589]	1 5 10
[0590]	<210> 23
[0591]	<211> 7
[0592]	<212> PRT
[0593]	<213> 人造序列
[0594]	<220>
[0595]	<221> 来源
[0596]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0597]	<400> 23
[0598]	Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
[0599]	1 5
[0600]	<210> 24
[0601]	<211> 6
[0602]	<212> PRT
[0603]	<213> 人造序列
[0604]	<220>
[0605]	<221> 来源
[0606]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0607]	<400> 24
[0608]	Ser Ser Ser Gly Ser Thr
[0609]	1 5
[0610]	<210> 25
[0611]	<211> 11
[0612]	<212> PRT
[0613]	<213> 人造序列
[0614]	<220>
[0615]	<221> 来源
[0616]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0617]	<400> 25
[0618]	Gln Ser Tyr Tyr Phe Leu Pro Tyr Phe Asp Val
[0619]	1 5 10
[0620]	<210> 26
[0621]	<211> 14
[0622]	<212> PRT
[0623]	<213> 人造序列
[0624]	<220>
[0625]	<221> 来源
[0626]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0627]	<400> 26
[0628]	Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Leu Val Ser
[0629]	1 5 10

[0630]	<210>	27
[0631]	<211>	7
[0632]	<212>	PRT
[0633]	<213>	人造序列
[0634]	<220>	
[0635]	<221>	来源
[0636]	<223>	/注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0637]	<400>	27
[0638]		Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser
[0639]	1	5
[0640]	<210>	28
[0641]	<211>	11
[0642]	<212>	PRT
[0643]	<213>	人造序列
[0644]	<220>	
[0645]	<221>	来源
[0646]	<223>	/注释=“人造序列的描述:合成的肽”
[0647]	<400>	28
[0648]		Ala Ser Arg Gly Ser Arg Arg Val Leu Tyr Val
[0649]	1	5 10
[0650]	<210>	29
[0651]	<211>	113
[0652]	<212>	PRT
[0653]	<213>	人造序列
[0654]	<220>	
[0655]	<221>	来源
[0656]	<223>	/注释=“人造序列的描述:合成的多肽”
[0657]	<400>	29
[0658]		Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[0659]	1	5 10 15
[0660]		Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
[0661]		20 25 30
[0662]		Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[0663]		35 40 45
[0664]		Met Ile Tyr Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
[0665]		50 55 60
[0666]		Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
[0667]		65 70 75 80
[0668]		Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Arg Gly Ser Arg
[0669]		85 90 95
[0670]		ArgVal Leu Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
[0671]		100 105 110

[0672]	Gln
[0673]	<210> 30
[0674]	<211> 120
[0675]	<212> PRT
[0676]	<213> 人造序列
[0677]	<220>
[0678]	<221> 来源
[0679]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多肽”
[0680]	<400> 30
[0681]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[0682]	1 5 10 15
[0683]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
[0684]	20 25 30
[0685]	Tyr Ile Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0686]	35 40 45
[0687]	Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[0688]	50 55 60
[0689]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[0690]	65 70 75 80
[0691]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0692]	85 90 95
[0693]	Ala Arg Gln Ser Tyr Tyr Phe Leu Pro Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
[0694]	100 105 110
[0695]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0696]	115 120
[0697]	<210> 31
[0698]	<211> 339
[0699]	<212> DNA
[0700]	<213> 人造序列
[0701]	<220>
[0702]	<221> 来源
[0703]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多核苷酸”
[0704]	<400> 31
[0705]	cagagcgecc tgaccagcc agccagcgtt agcggtagcc caggccagag cattaccatt 60
[0706]	agctgcaccg gcaccagcag cgacgtgggc agctataacc tggtagctg gtatcagcag 120
[0707]	catccgggca aagccccgaa actgatgatc tatgaaggca gcaaacgccc gagcggcgtt 180
[0708]	agcaaccgct ttagtggcag caaaagcggc aacaccgcca gcctgaccat tagcggcctg 240
[0709]	caagccgaag acgaagccga ttattactgc gcaagtcggg gaagccgtcg tgtgctgtat 300
[0710]	gtttttggcg gcggtaccaa gctgaccgtg ctgggccag 339
[0711]	<210> 32
[0712]	<211> 360
[0713]	<212> DNA

- [0714] <213> 人造序列
- [0715] <220>
- [0716] <221> 来源
- [0717] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的多核苷酸”
- [0718] <400> 32
- [0719] caggtgcagc tgggtgaaag cggcgggtggc ctggtgaaac caggcggtag cctgcgcctg 60
- [0720] agctgcgccg ccagcggtt tacctttagc gatcattaca ttagctggat tcgccaggcc 120
- [0721] ccaggcaaag gcctggaatg ggtagctat attagcagca gtggcagcac cacctattac 180
- [0722] gccgagagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acgcaaaaa cagcctgtat 240
- [0723] ctgcaaata acagcctgcg ggccgaagat accgccgtgt attattgcgc gcgacaatcc 300
- [0724] tactatttcc tgccttattt cgacgtttgg ggccaggga ccctggttac tgtctcgagc 360
- [0725] <210> 33
- [0726] <211> 15
- [0727] <212> DNA
- [0728] <213> 人造序列
- [0729] <220>
- [0730] <221> 来源
- [0731] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
- [0732] <400> 33
- [0733] gactacgcaa tgcac 15
- [0734] <210> 34
- [0735] <211> 51
- [0736] <212> DNA
- [0737] <213> 人造序列
- [0738] <220>
- [0739] <221> 来源
- [0740] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
- [0741] <400> 34
- [0742] tacataggtg gcgtgggtga gggacacaa tatgcagaga gcgtgaaagg t 51
- [0743] <210> 35
- [0744] <211> 33
- [0745] <212> DNA
- [0746] <213> 人造序列
- [0747] <220>
- [0748] <221> 来源
- [0749] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
- [0750] <400> 35
- [0751] ggtttcgcaa tccgttatta tggatttgat tat 33
- [0752] <210> 36
- [0753] <211> 21
- [0754] <212> DNA
- [0755] <213> 人造序列

[0756] <220>
[0757] <221> 来源
[0758] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[0759] <400> 36
[0760] ggcttcacag tgtccgacta c 21
[0761] <210> 37
[0762] <211> 18
[0763] <212> DNA
[0764] <213> 人造序列
[0765] <220>
[0766] <221> 来源
[0767] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[0768] <400> 37
[0769] ggtggcgtgg gtgagggg 18
[0770] <210> 38
[0771] <211> 33
[0772] <212> DNA
[0773] <213> 人造序列
[0774] <220>
[0775] <221> 来源
[0776] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[0777] <400> 38
[0778] ggtttcgcaa tccgttatta tggattgat tat 33
[0779] <210> 39
[0780] <211> 33
[0781] <212> DNA
[0782] <213> 人造序列
[0783] <220>
[0784] <221> 来源
[0785] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[0786] <400> 39
[0787] agcggcgaca aactgggcga caaatagcc tac 33
[0788] <210> 40
[0789] <211> 21
[0790] <212> DNA
[0791] <213> 人造序列
[0792] <220>
[0793] <221> 来源
[0794] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[0795] <400> 40
[0796] caggatagca aacgcccag c 21
[0797] <210> 41

[0798]	<211> 30
[0799]	<212> DNA
[0800]	<213> 人造序列
[0801]	<220>
[0802]	<221> 来源
[0803]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[0804]	<400> 41
[0805]	caggttttca ctttcccgcg ggttactact 30
[0806]	<210> 42
[0807]	<211> 214
[0808]	<212> PRT
[0809]	<213> 人造序列
[0810]	<220>
[0811]	<221> 来源
[0812]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多肽”
[0813]	<400> 42
[0814]	Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
[0815]	1 5 10 15
[0816]	Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
[0817]	20 25 30
[0818]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
[0819]	35 40 45
[0820]	Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
[0821]	50 55 60
[0822]	Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Glu
[0823]	65 70 75 80
[0824]	Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Phe Thr Phe Pro Leu Val Thr
[0825]	85 90 95
[0826]	Thr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
[0827]	100 105 110
[0828]	Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
[0829]	115 120 125
[0830]	Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
[0831]	130 135 140
[0832]	Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
[0833]	145 150 155 160
[0834]	Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
[0835]	165 170 175
[0836]	Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
[0837]	180 185 190
[0838]	Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
[0839]	195 200 205

[0840]	Ala Pro Thr Glu Cys Ser
[0841]	210
[0842]	<210> 43
[0843]	<211> 450
[0844]	<212> PRT
[0845]	<213> 人造序列
[0846]	<220>
[0847]	<221> 来源
[0848]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多肽”
[0849]	<400> 43
[0850]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0851]	1 5 10 15
[0852]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asp Tyr
[0853]	20 25 30
[0854]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0855]	35 40 45
[0856]	Ser Tyr Ile Gly Gly Val Gly Glu Gly Thr Gln Tyr Ala Glu Ser Val
[0857]	50 55 60
[0858]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0859]	65 70 75 80
[0860]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0861]	85 90 95
[0862]	Ala Arg Gly Phe Ala Ile Arg Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
[0863]	100 105 110
[0864]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[0865]	115 120 125
[0866]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[0867]	130 135 140
[0868]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[0869]	145 150 155 160
[0870]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[0871]	165 170 175
[0872]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[0873]	180 185 190
[0874]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[0875]	195 200 205
[0876]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[0877]	210 215 220
[0878]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
[0879]	225 230 235 240
[0880]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[0881]	245 250 255

[0882]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
[0883]	260	265	270
[0884]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
[0885]	275	280	285
[0886]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
[0887]	290	295	300
[0888]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
[0889]	305	310	315
[0890]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
[0891]	325	330	335
[0892]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
[0893]	340	345	350
[0894]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
[0895]	355	360	365
[0896]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
[0897]	370	375	380
[0898]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
[0899]	385	390	395
[0900]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
[0901]	405	410	415
[0902]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
[0903]	420	425	430
[0904]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[0905]	435	440	445
[0906]	Gly Lys		
[0907]	450		
[0908]	<210> 44		
[0909]	<211> 642		
[0910]	<212> DNA		
[0911]	<213> 人造序列		
[0912]	<220>		
[0913]	<221> 来源		
[0914]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多核苷酸”		
[0915]	<400> 44		
[0916]	agctatgaac tgaccagcc gccgagcgtt agcgtagcc caggccagac cgccagcatt	60	
[0917]	acctgtagcg gcgacaaact gggcgacaaa tacgcctact ggtatcagca gaaaccgggc	120	
[0918]	cagagcccgg tgctggttat ctatcaggat agcaaagccc cgagcggcat tccagaacgc	180	
[0919]	tttagcgga gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca ttagcggcac ccaggccgaa	240	
[0920]	gacgaagccg attattactg ccaggttttc actttcccgc tggttactac tgtgtttggc	300	
[0921]	ggcggtacca agctgaccgt gctgggccag cccaaagccg cccctagcgt gaccctgttc	360	
[0922]	ccccaaagca gcgaggaact ccaggccaac aaggccaccc tcgtgtgcct gatcagcgac	420	
[0923]	ttctaccctg gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgata gcagccctgt gaaggccggc	480	

[0924]	gtggaaacca ccacccccag caagcagagc aacaacaaat acgccgccag cagctacctg 540
[0925]	agcctgaccc ccgagcagtg gaagtccac agatcctaca gctgccaggt cacacacgag 600
[0926]	ggcagcaccg tggaaaagac cgtggccccc accgagtga gc 642
[0927]	<210> 45
[0928]	<211> 1350
[0929]	<212> DNA
[0930]	<213> 人造序列
[0931]	<220>
[0932]	<221> 来源
[0933]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多核苷酸”
[0934]	<400> 45
[0935]	gaagtgcagc tgctggaaag cgggtggcgt ctggtgcagc caggtggtag cctgcgcctg 60
[0936]	agctgtgccg caagcggtt cacagtgtcc gactacgaa tgcatagggt gcgccaagca 120
[0937]	ccaggcaaag gcctggaatg ggtgagttac atagggtggc tgggtgaggg gacacaatat 180
[0938]	gcagagagcg tgaaaggctg ctttaccatt agtcgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240
[0939]	ctgcaaatga acagcctgcg ggcagaagat accgcagttt attattgcgc gcgtggtttc 300
[0940]	gcaatccgtt attatggatt tgattattgg ggccaggga ccctggttac tgtctcgagc 360
[0941]	gcgtcgacca aaggccccag cgtgttcct ctggcccca gcagcaagag cacctctggc 420
[0942]	ggaacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagcccg gaccgtgtcc 480
[0943]	tggaactctg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttc cagccgtgct ccagagcagc 540
[0944]	ggcctgtaca gcctgagcag cgtcgtgacc gtgccagca gcagcctggg caccagacc 600
[0945]	tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacacaaagg tggacaagcg ggtggaacc 660
[0946]	aagagctgcg acaagacca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggaggc 720
[0947]	ccctccgtgt tctgttccc cccaaagcct aaggacaccc tgatgatcag ccgaccccc 780
[0948]	gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggacc ctgaagtga gtttaattgg 840
[0949]	tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac 900
[0950]	agcacctacc ggggtggtgc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa 960
[0951]	gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc 1020
[0952]	aaggccaaag gccagccccg cgagccccag gtgtacacac tgccccctag ccgggaagag 1080
[0953]	atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgc ctctgaagg gcttctaccc cagcgacatt 1140
[0954]	gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccctgtg 1200
[0955]	ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac agcaagctga ccgtggacaa gagccggtgg 1260
[0956]	cagcagggca acgtgttcag ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320
[0957]	cagaagtcctc tgagcctgag ccccggaag 1350
[0958]	<210> 46
[0959]	<211> 18
[0960]	<212> DNA
[0961]	<213> 人造序列
[0962]	<220>
[0963]	<221> 来源
[0964]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[0965]	<400> 46

- [0966] agcgatcatt acattagc 18
- [0967] <210> 47
- [0968] <211> 51
- [0969] <212> DNA
- [0970] <213> 人造序列
- [0971] <220>
- [0972] <221> 来源
- [0973] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
- [0974] <400> 47
- [0975] tatattagca gcagtggcag caccacctat tacgccgaga gcgtgaaagg c 51
- [0976] <210> 48
- [0977] <211> 33
- [0978] <212> DNA
- [0979] <213> 人造序列
- [0980] <220>
- [0981] <221> 来源
- [0982] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
- [0983] <400> 48
- [0984] caatcctact atttcctgcc ttatttcgac gtt 33
- [0985] <210> 49
- [0986] <211> 21
- [0987] <212> DNA
- [0988] <213> 人造序列
- [0989] <220>
- [0990] <221> 来源
- [0991] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
- [0992] <400> 49
- [0993] ggctttacct ttagcgatca t 21
- [0994] <210> 50
- [0995] <211> 18
- [0996] <212> DNA
- [0997] <213> 人造序列
- [0998] <220>
- [0999] <221> 来源
- [1000] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
- [1001] <400> 50
- [1002] agcagcagtg gcagcacc 18
- [1003] <210> 51
- [1004] <211> 33
- [1005] <212> DNA
- [1006] <213> 人造序列
- [1007] <220>

[1008]	<221> 来源
[1009]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[1010]	<400> 51
[1011]	caatcctact atttcctgcc ttatttcgac gtt 33
[1012]	<210> 52
[1013]	<211> 42
[1014]	<212> DNA
[1015]	<213> 人造序列
[1016]	<220>
[1017]	<221> 来源
[1018]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[1019]	<400> 52
[1020]	accggcacca gcagcgacgt gggcagctat aacctggta gc 42
[1021]	<210> 53
[1022]	<211> 21
[1023]	<212> DNA
[1024]	<213> 人造序列
[1025]	<220>
[1026]	<221> 来源
[1027]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[1028]	<400> 53
[1029]	gaaggcagca aacgcccag c 21
[1030]	<210> 54
[1031]	<211> 33
[1032]	<212> DNA
[1033]	<213> 人造序列
[1034]	<220>
[1035]	<221> 来源
[1036]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[1037]	<400> 54
[1038]	gcaagtcggg gaagccgtcg tgtgctgtat gtt 33
[1039]	<210> 55
[1040]	<211> 217
[1041]	<212> PRT
[1042]	<213> 人造序列
[1043]	<220>
[1044]	<221> 来源
[1045]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多肽”
[1046]	<400> 55
[1047]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[1048]	1 5 10 15
[1049]	Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr

[1050]	20	25	30
[1051]	Asn Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu		
[1052]	35	40	45
[1053]	Met Ile Tyr Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe		
[1054]	50	55	60
[1055]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu		
[1056]	65	70	75
[1057]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Arg Gly Ser Arg		
[1058]	85	90	95
[1059]	Arg Val Leu Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly		
[1060]	100	105	110
[1061]	Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu		
[1062]	115	120	125
[1063]	Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe		
[1064]	130	135	140
[1065]	Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val		
[1066]	145	150	155
[1067]	Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys		
[1068]	165	170	175
[1069]	Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser		
[1070]	180	185	190
[1071]	His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu		
[1072]	195	200	205
[1073]	Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
[1074]	210	215	
[1075]	<210> 56		
[1076]	<211> 450		
[1077]	<212> PRT		
[1078]	<213> 人造序列		
[1079]	<220>		
[1080]	<221> 来源		
[1081]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多肽”		
[1082]	<400> 56		
[1083]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
[1084]	1	5	10
[1085]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His		
[1086]	20	25	30
[1087]	Tyr Ile Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1088]	35	40	45
[1089]	Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val		
[1090]	50	55	60
[1091]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		

[1092]	65	70	75	80
[1093]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1094]		85	90	95
[1095]	Ala Arg Gln Ser Tyr Tyr Phe Leu Pro Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln			
[1096]		100	105	110
[1097]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
[1098]		115	120	125
[1099]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala			
[1100]		130	135	140
[1101]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
[1102]	145	150	155	160
[1103]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
[1104]		165	170	175
[1105]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
[1106]		180	185	190
[1107]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
[1108]		195	200	205
[1109]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
[1110]		210	215	220
[1111]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
[1112]	225	230	235	240
[1113]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
[1114]		245	250	255
[1115]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
[1116]		260	265	270
[1117]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
[1118]		275	280	285
[1119]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
[1120]		290	295	300
[1121]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
[1122]	305	310	315	320
[1123]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
[1124]		325	330	335
[1125]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
[1126]		340	345	350
[1127]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
[1128]		355	360	365
[1129]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
[1130]		370	375	380
[1131]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
[1132]	385	390	395	400
[1133]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			

[1134]	405	410	415
[1135]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
[1136]	420	425	430
[1137]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[1138]	435	440	445
[1139]	Gly Lys		
[1140]	450		
[1141]	<210> 57		
[1142]	<211> 651		
[1143]	<212> DNA		
[1144]	<213> 人造序列		
[1145]	<220>		
[1146]	<221> 来源		
[1147]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多核苷酸”		
[1148]	<400> 57		
[1149]	cagagcgccc tgaccagcc agccagcgtt agcggtagcc caggccagag cattaccatt 60		
[1150]	agctgcaccg gcaccagcag cgacgtgggc agctataacc tggttagctg gtatcagcag 120		
[1151]	catccgggca aagccccgaa actgatgatc tatgaaggca gcaaacgccc gagcggcgtt 180		
[1152]	agcaaccgct ttagtggcag caaaagcggc aacaccgcca gcctgaccat tagcggcctg 240		
[1153]	caagccgaag acgaagccga ttattactgc gcaagtcggg gaagccgtcg tgtgctgtat 300		
[1154]	gtttttggcg gcggtaccaa gctgaccgtg ctgggccagc ccaaagccgc ccctagcgtg 360		
[1155]	accctgttcc ccccaagcag cgaggaactc caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420		
[1156]	atcagcgact tctaccctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag cagccctgtg 480		
[1157]	aaggccggcg tggaaccac caccgccagc aagcagagca acaacaaata cgccgccagc 540		
[1158]	agctacctga gcctgacccc cgagcagtgg aagtcccaca gatcctacag ctgccaggtc 600		
[1159]	acacacgagg gcagcaccgt ggaaaagacc gtggccccca ccgagtgcag c 651		
[1160]	<210> 58		
[1161]	<211> 15		
[1162]	<212> DNA		
[1163]	<213> 人造序列		
[1164]	<220>		
[1165]	<221> 来源		
[1166]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”		
[1167]	<400> 58		
[1168]	gactacgcta tgcac 15		
[1169]	<210> 59		
[1170]	<211> 51		
[1171]	<212> DNA		
[1172]	<213> 人造序列		
[1173]	<220>		
[1174]	<221> 来源		
[1175]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”		

[1176]	<400> 59
[1177]	tatatcggcg gcgtgggcga gggcacccag tacgctgagt ctgtgaaggg c 51
[1178]	<210> 60
[1179]	<211> 33
[1180]	<212> DNA
[1181]	<213> 人造序列
[1182]	<220>
[1183]	<221> 来源
[1184]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[1185]	<400> 60
[1186]	ggcttcgcca tccgtacta cggttcgac tac 33
[1187]	<210> 61
[1188]	<211> 21
[1189]	<212> DNA
[1190]	<213> 人造序列
[1191]	<220>
[1192]	<221> 来源
[1193]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[1194]	<400> 61
[1195]	ggcttcaccg tgtccgacta c 21
[1196]	<210> 62
[1197]	<211> 18
[1198]	<212> DNA
[1199]	<213> 人造序列
[1200]	<220>
[1201]	<221> 来源
[1202]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[1203]	<400> 62
[1204]	ggcggcgtgg gcgagggc 18
[1205]	<210> 63
[1206]	<211> 33
[1207]	<212> DNA
[1208]	<213> 人造序列
[1209]	<220>
[1210]	<221> 来源
[1211]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[1212]	<400> 63
[1213]	ggcttcgcca tccgtacta cggttcgac tac 33
[1214]	<210> 64
[1215]	<211> 33
[1216]	<212> DNA
[1217]	<213> 人造序列

- [1218] <220>
[1219] <221> 来源
[1220] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[1221] <400> 64
[1222] tccggcgaca agctgggcga taagtacgcc tac 33
[1223] <210> 65
[1224] <211> 21
[1225] <212> DNA
[1226] <213> 人造序列
[1227] <220>
[1228] <221> 来源
[1229] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[1230] <400> 65
[1231] caggactcca agcggccctc c 21
[1232] <210> 66
[1233] <211> 30
[1234] <212> DNA
[1235] <213> 人造序列
[1236] <220>
[1237] <221> 来源
[1238] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的寡核苷酸”
[1239] <400> 66
[1240] caggtgttca ccttccccct ggtcaccacc 30
[1241] <210> 67
[1242] <211> 330
[1243] <212> DNA
[1244] <213> 人造序列
[1245] <220>
[1246] <221> 来源
[1247] <223> /注释=“人造序列的描述:合成的多核苷酸”
[1248] <400> 67
[1249] tcctacgagc tgaccagacc cccctccgtg tccgtgtctc ctggccagac cgcctccatc 60
[1250] acctgttccg gcgacaagct gggcgataag tacgcctact ggtatcagca gaagcccggc 120
[1251] cagtcccccg tgctgggtcat ctaccaggac tccaagcggc cctccggcat ccctgagcgg 180
[1252] ttctccggct ccaactccgg caacaccgcc accctgacca tctccggcac ccaggccgag 240
[1253] gacgaggccg actactactg ccaggtgttc accttcccc tggtcaccac cgtgttcggc 300
[1254] ggaggcacca agctgaccgt gctgggccag 330
[1255] <210> 68
[1256] <211> 360
[1257] <212> DNA
[1258] <213> 人造序列
[1259] <220>

[1260]	<221> 来源
[1261]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多核苷酸”
[1262]	<400> 68
[1263]	gaggtgcagc tgctggaatc cggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc cctgagactg 60
[1264]	tcttgcgcgc cctccggctt caccgtgtcc gactacgcta tgcactgggt cgcacaggcc 120
[1265]	cctggcaagg gcctggaatg ggtgtcctat atcggcggcg tgggcgaggg caccagctac 180
[1266]	gctgagtctg tgaaggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240
[1267]	ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaggcttc 300
[1268]	gccatccggt actacggctt cgactactgg ggccaggga ccctggtcac cgtgtctagc 360
[1269]	<210> 69
[1270]	<211> 642
[1271]	<212> DNA
[1272]	<213> 人造序列
[1273]	<220>
[1274]	<221> 来源
[1275]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多核苷酸”
[1276]	<400> 69
[1277]	tcctacgagc tgaccagacc cccctccgtg tccgtgtctc ctggccagac cgcctccatc 60
[1278]	acctgttccg gcgacaagct gggcgataag tacgcctact ggtatcagca gaagcccggc 120
[1279]	cagtcccccg tgctggtcat ctaccaggac tccaagcggc cctccggcat ccctgagcgg 180
[1280]	ttctccggt ccaactccg caacaccgcc accctgacca tctccggcac ccaggccgag 240
[1281]	gacgaggccg actactactg ccagggttcc accctcccc tggtcaccac cgtgttcggc 300
[1282]	ggaggcacca agctgaccgt gctgggccag cctaaggccg ctccctccgt gaccctgttc 360
[1283]	ccccatcct ccgaggaact gcaggccaac aaggccacc tggtctgcct gatctccgac 420
[1284]	ttctaccctg gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gctctcctgt gaaggccggc 480
[1285]	gtggaacca cccccctc caagcagtc aacaacaaat acgccgcctc ctctacctg 540
[1286]	tcctgaccc ccgagcagtg gaagtccac cggctctaca gctgccaggt cacacagag 600
[1287]	ggctccaccg tggaagagac cgtggccct accgagtgt cc 642
[1288]	<210> 70
[1289]	<211> 1350
[1290]	<212> DNA
[1291]	<213> 人造序列
[1292]	<220>
[1293]	<221> 来源
[1294]	<223> /注释=“人造序列的描述:合成的多核苷酸”
[1295]	<400> 70
[1296]	gaggtgcagc tgctggaatc cggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc cctgagactg 60
[1297]	tcttgcgcgc cctccggctt caccgtgtcc gactacgcta tgcactgggt cgcacaggcc 120
[1298]	cctggcaagg gcctggaatg ggtgtcctat atcggcggcg tgggcgaggg caccagctac 180
[1299]	gctgagtctg tgaaggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240
[1300]	ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagaggcttc 300
[1301]	gccatccggt actacggctt cgactactgg ggccaggga ccctggtcac cgtgtctagc 360

[1302]	gcctccacca agggccccc cgtgttccct ctggccccct ccagcaagtc cacctctggc	420
[1303]	ggcaccgctg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc	480
[1304]	tggaactctg gcgccctgac ctccggcgtg cacaccttcc ctgccgtgct gcagtcctcc	540
[1305]	ggcctgtact ccctgtccctc cgtcgtgacc gtgccctcca gctctctggg caccagacc	600
[1306]	tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaaccc	660
[1307]	aagtctcgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggcgga	720
[1308]	ccttccgtgt tectgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatctc ccgaccccc	780
[1309]	gaagtacact gcgtgggtgt ggacgtgtcc cagcaggacc ctgaagtga gttcaattgg	840
[1310]	tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac	900
[1311]	tccacctacc ggggtgtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa	960
[1312]	gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgaaaa gaccatctcc	1020
[1313]	aaggccaagg gccagccccg cgagccccag gtgtacacac tgccccctag ccgggaagag	1080
[1314]	atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctgggtcaagg gcttctaccc ctccgacatt	1140
[1315]	gccgtggaat gggagtccaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccctgtg	1200
[1316]	ctggactccg acggctcatt ctccctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccgtgtg	1260
[1317]	cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc	1320
[1318]	cagaagtccc tgtccctgag ccccgcaag	1350
[1319]	<210>	71
[1320]	<211>	1350
[1321]	<212>	DNA
[1322]	<213>	人造序列
[1323]	<220>	
[1324]	<221>	来源
[1325]	<223>	/注释="人造序列的描述:合成多核苷酸"
[1326]	<400>	71
[1327]	caggtgcagc tgggtgaaag cggcgggtgc ctgggtgaaac caggcggtag cctgcgcctg	60
[1328]	agctgcgccg ccagcggtt taccttagc gatcattaca ttagctggat tcgccaggcc	120
[1329]	ccaggcaaag gcctggaatg ggttagctat attagcagca gtggcagcac cacctattac	180
[1330]	gccgagagcg tgaaaggccg ctttaccatt agccgcgata acgcaaaaa cagcctgtat	240
[1331]	ctgcaaatga acagcctgcg ggccgaagat accgccgtgt attattgcgc gcgacaatcc	300
[1332]	tactatttcc tgccttattt cgacgtttgg ggccagggca ccctggttac tgtctcgagc	360
[1333]	gcgtcgacca aaggccccag cgtgttccct ctggccccca gcagcaagag cacctctggc	420
[1334]	ggaacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc	480
[1335]	tggaactctg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagccgtgct ccagagcagc	540
[1336]	ggcctgtaca gcctgagcag cgtcgtgacc gtgcccagca gcagcctggg caccagacc	600
[1337]	tacatctgca acgtgaacca caagccagc aacacaaagg tggacaagcg ggtggaaccc	660
[1338]	aagactcgcg acaagaccca cacctgtccc ccctgccctg cccctgaact gctgggaggc	720
[1339]	ccctccgtgt tectgttccc cccaaagcct aaggacaccc tgatgatcag ccgaccccc	780
[1340]	gaagtacact gcgtgggtgt ggacgtgtcc cagcaggacc ctgaagtga gtttaattgg	840
[1341]	tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ccagagagga acagtacaac	900
[1342]	agcacctacc ggggtgtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa	960
[1343]	gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ccatcgagaa aaccatcagc	1020

[1344] aaggccaaag gccagccccg cgagccccag gtgtacacac tgccccctag ccgggaagag 1080
[1345] atgaccaaga accaggtgtc cctgacctgc ctcgtgaagg gcttctaccc cagcgacatt 1140
[1346] gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccctgtg 1200
[1347] ctggacagcg acggctcatt cttcctgtac agcaagctga ccgtggacaa gagccggtgg 1260
[1348] cagcagggca acgtgttcag ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1320
[1349] cagaagtccc tgagcctgag ccccggcaag 1350

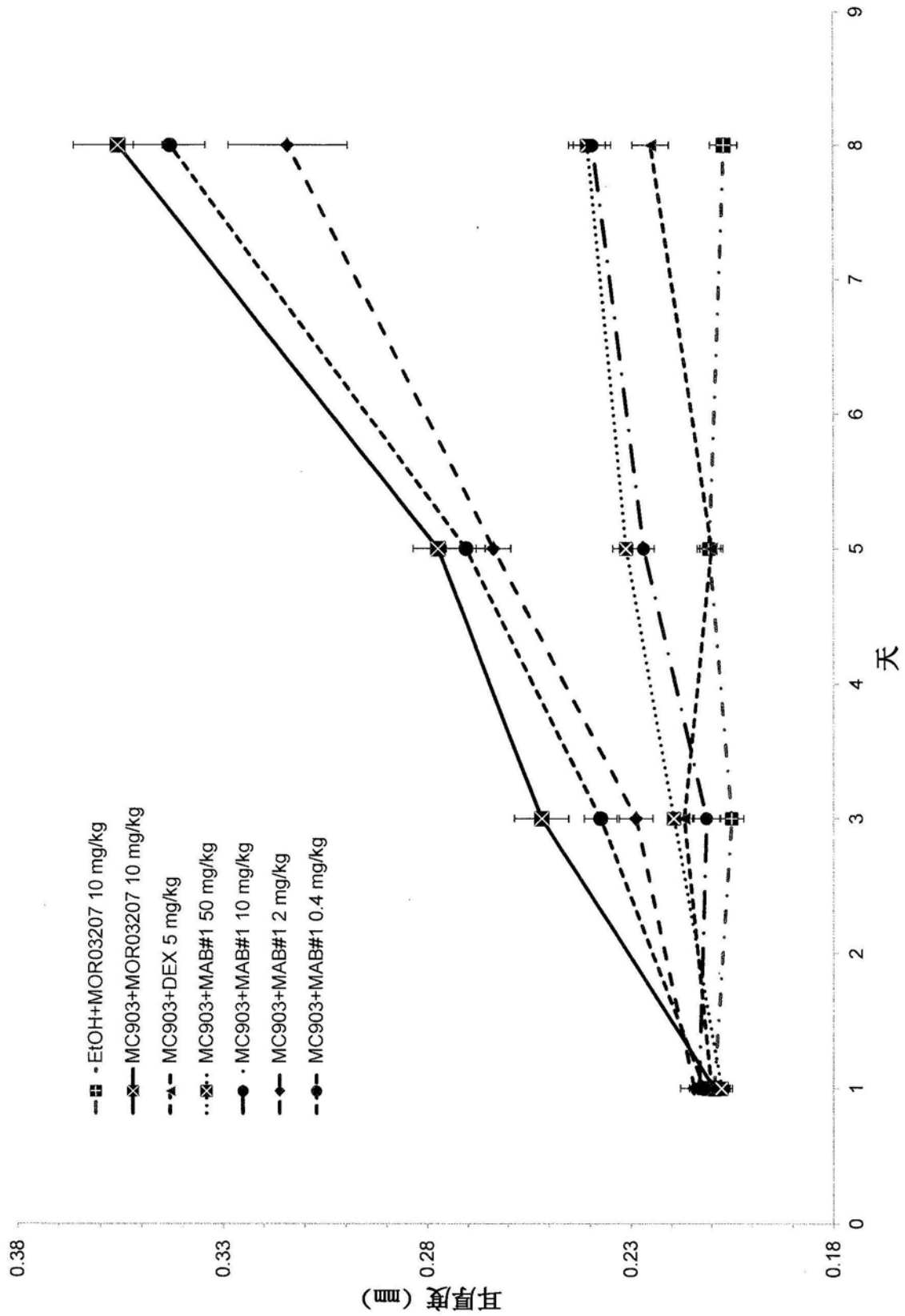


图1

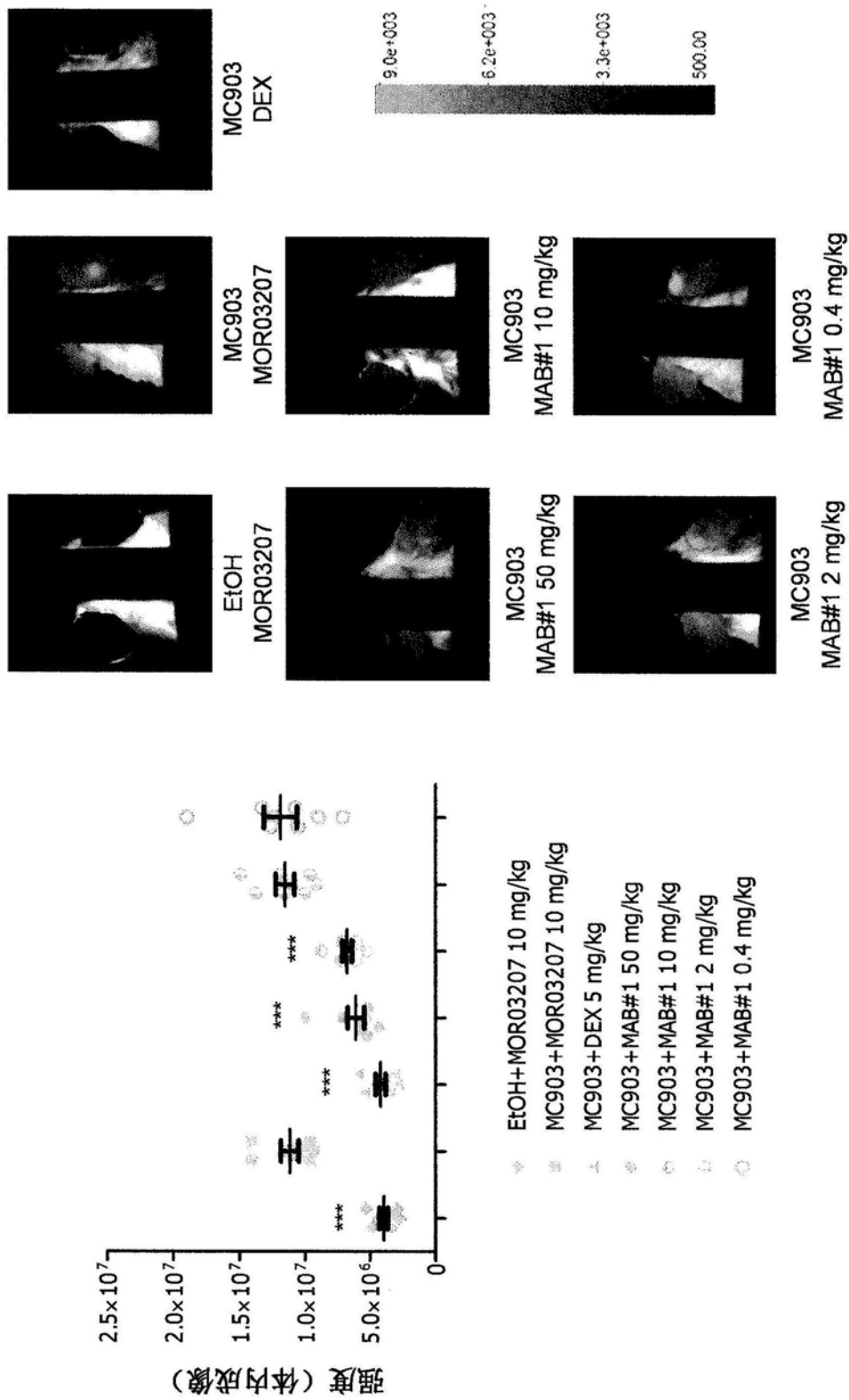


图2

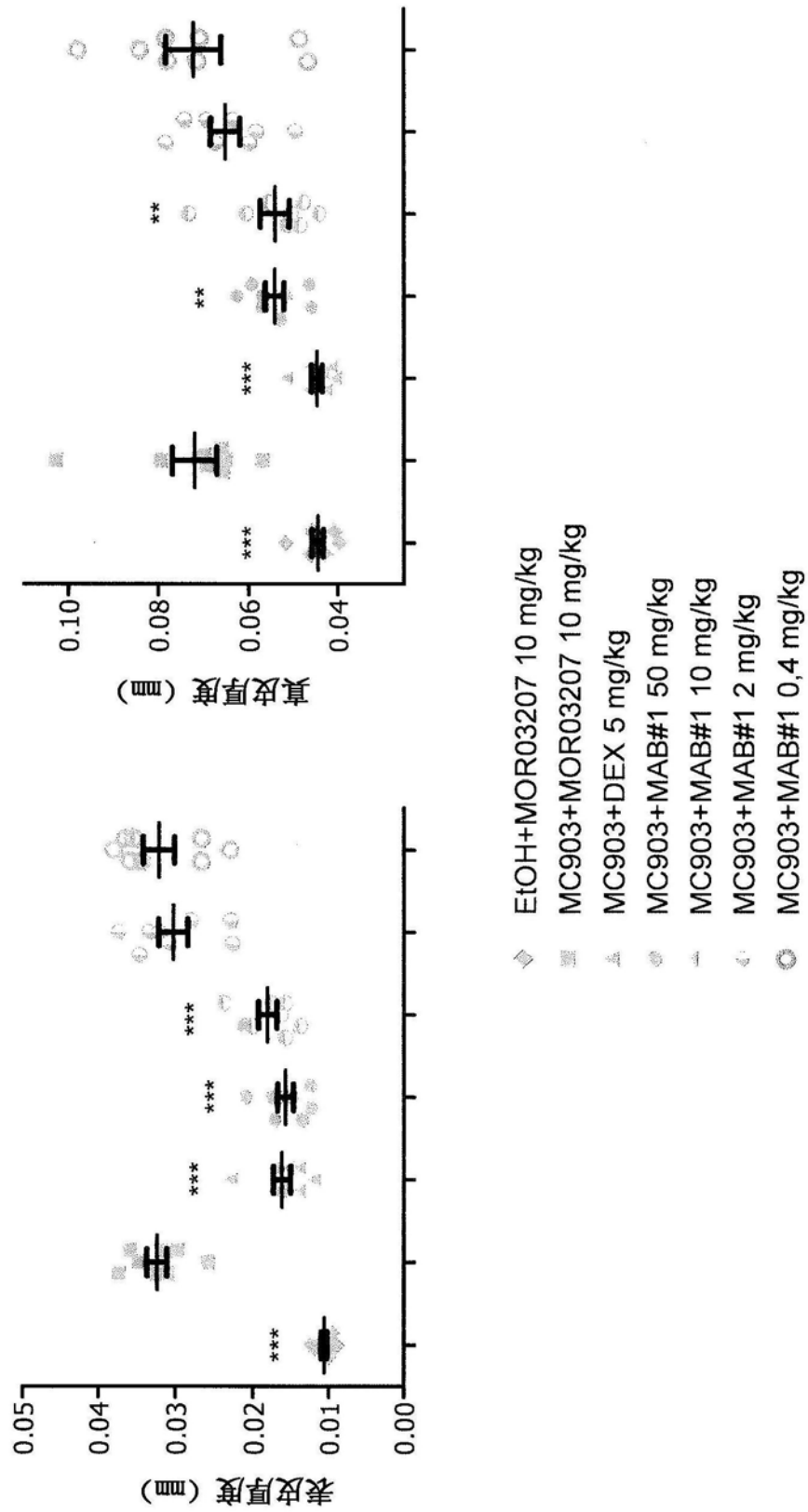


图3

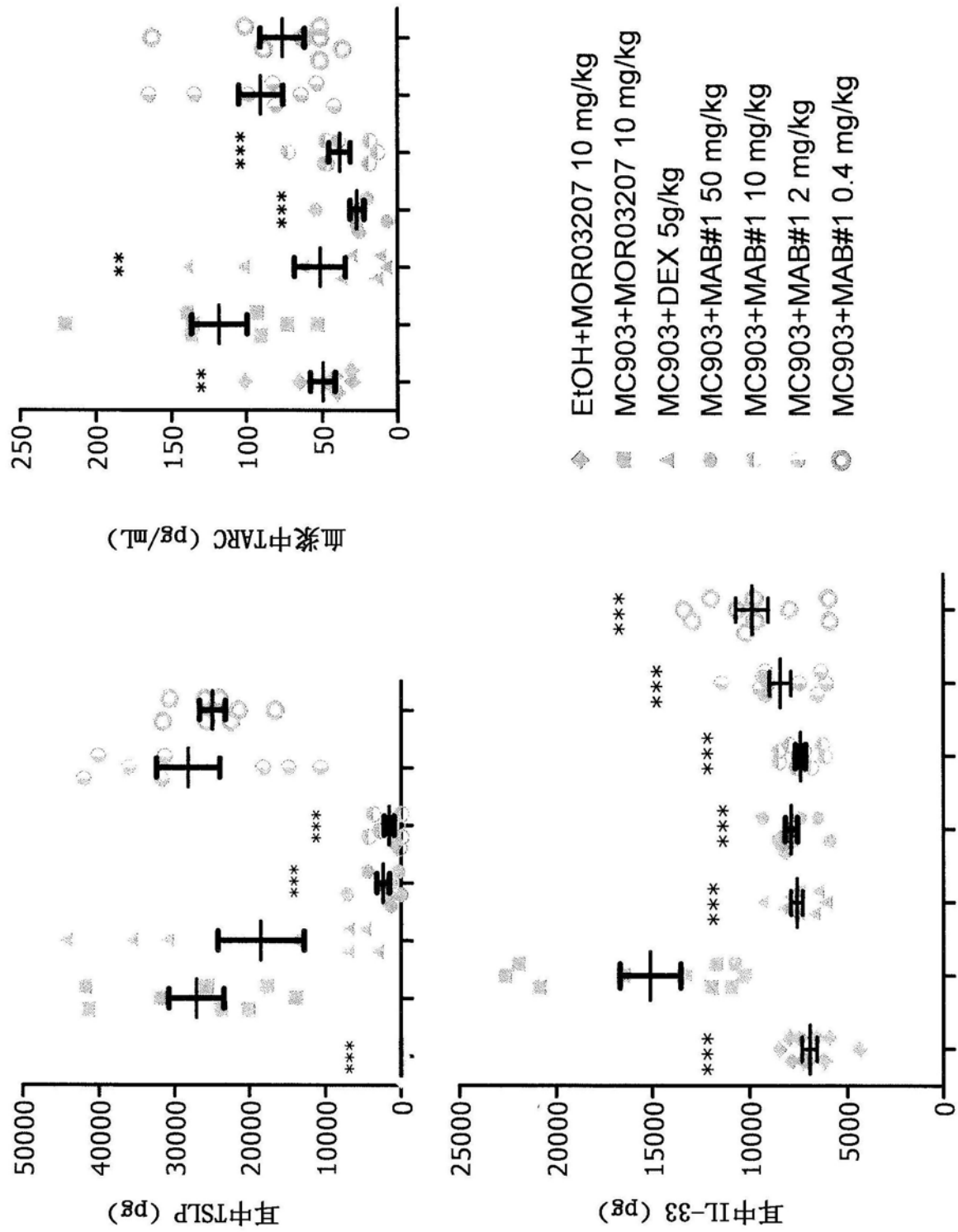


图4

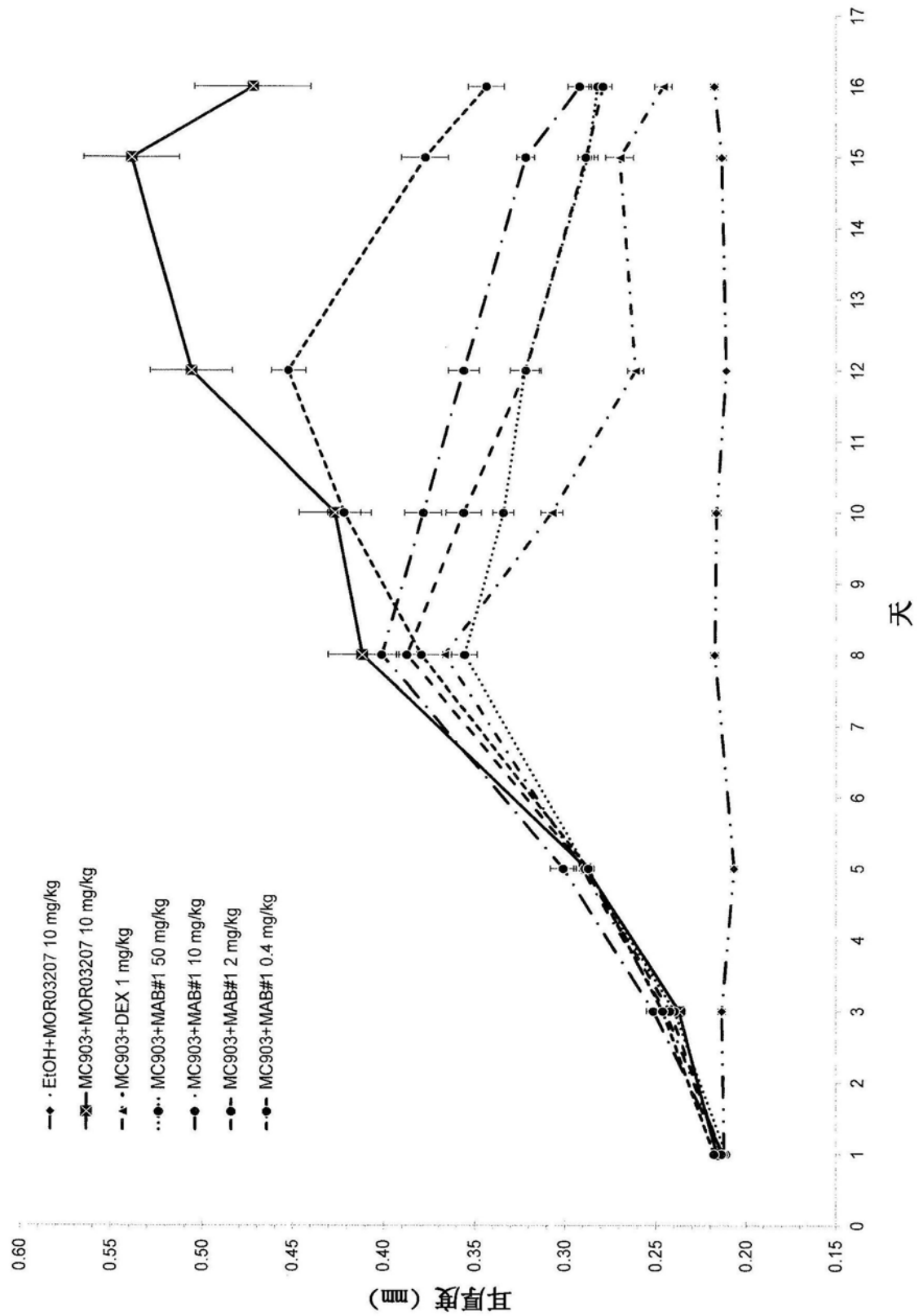


图5

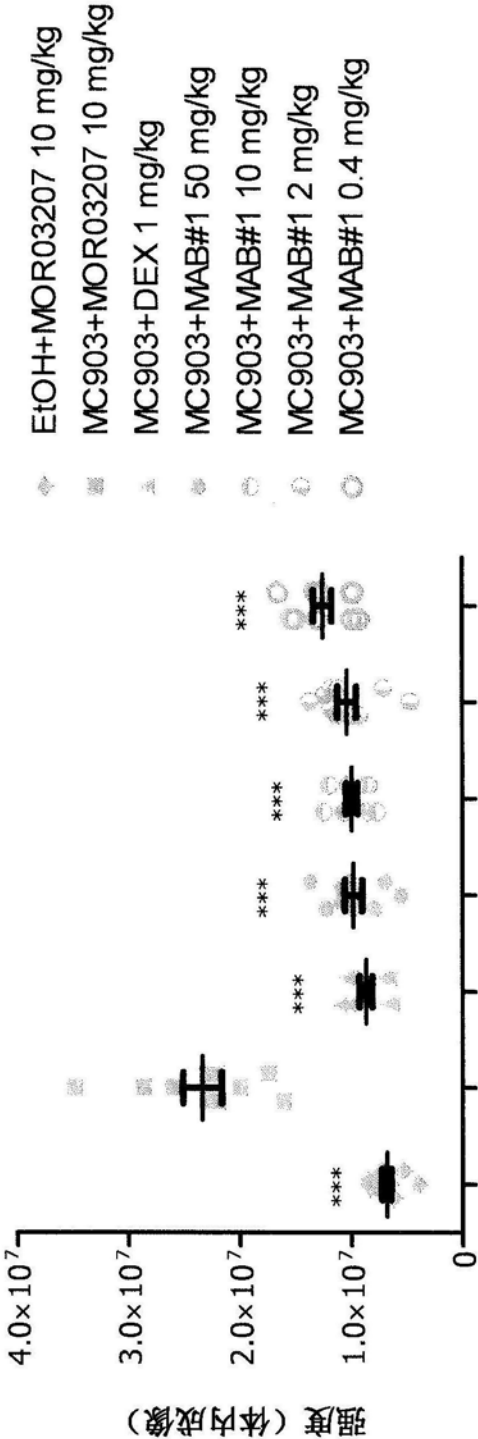


图6

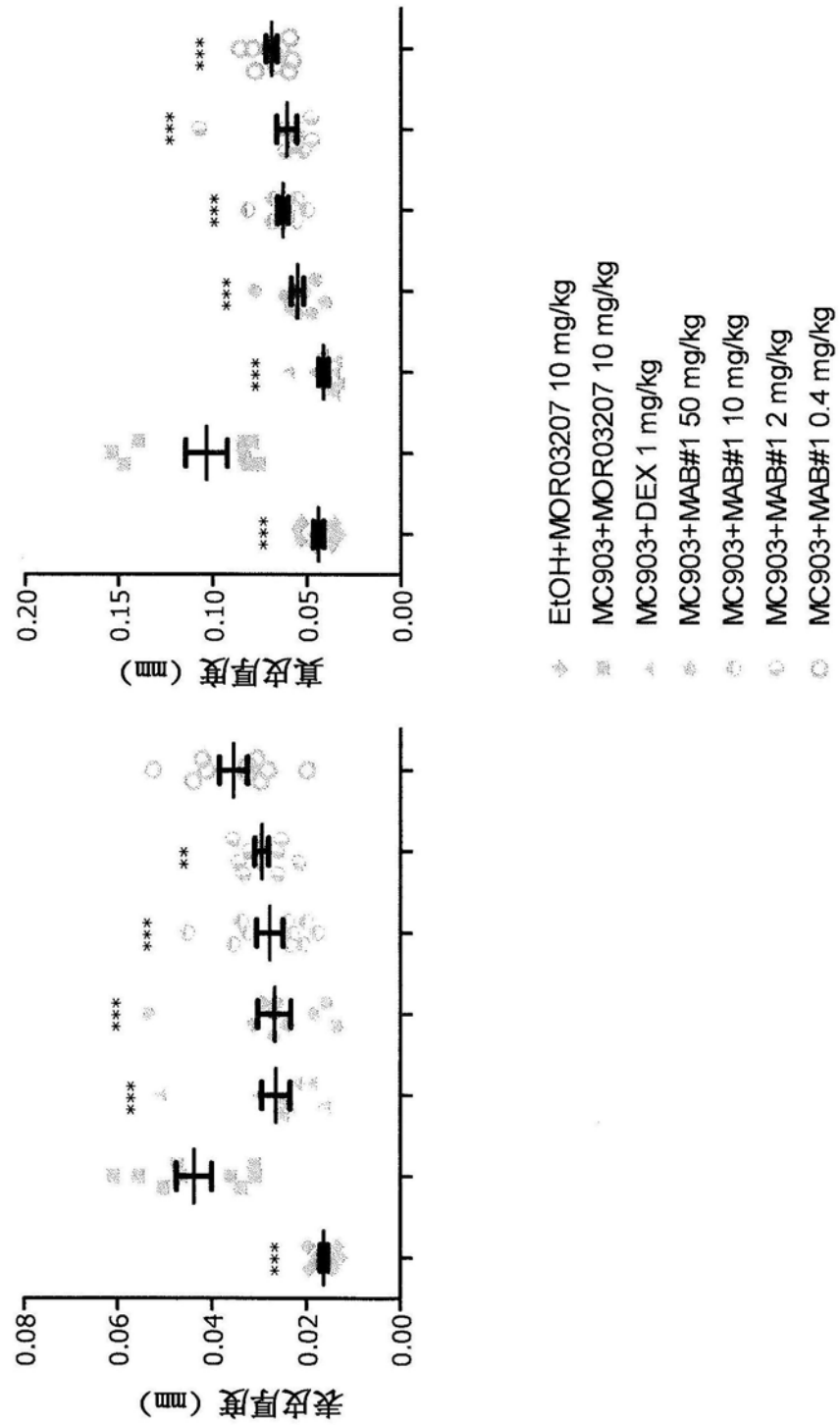


图7

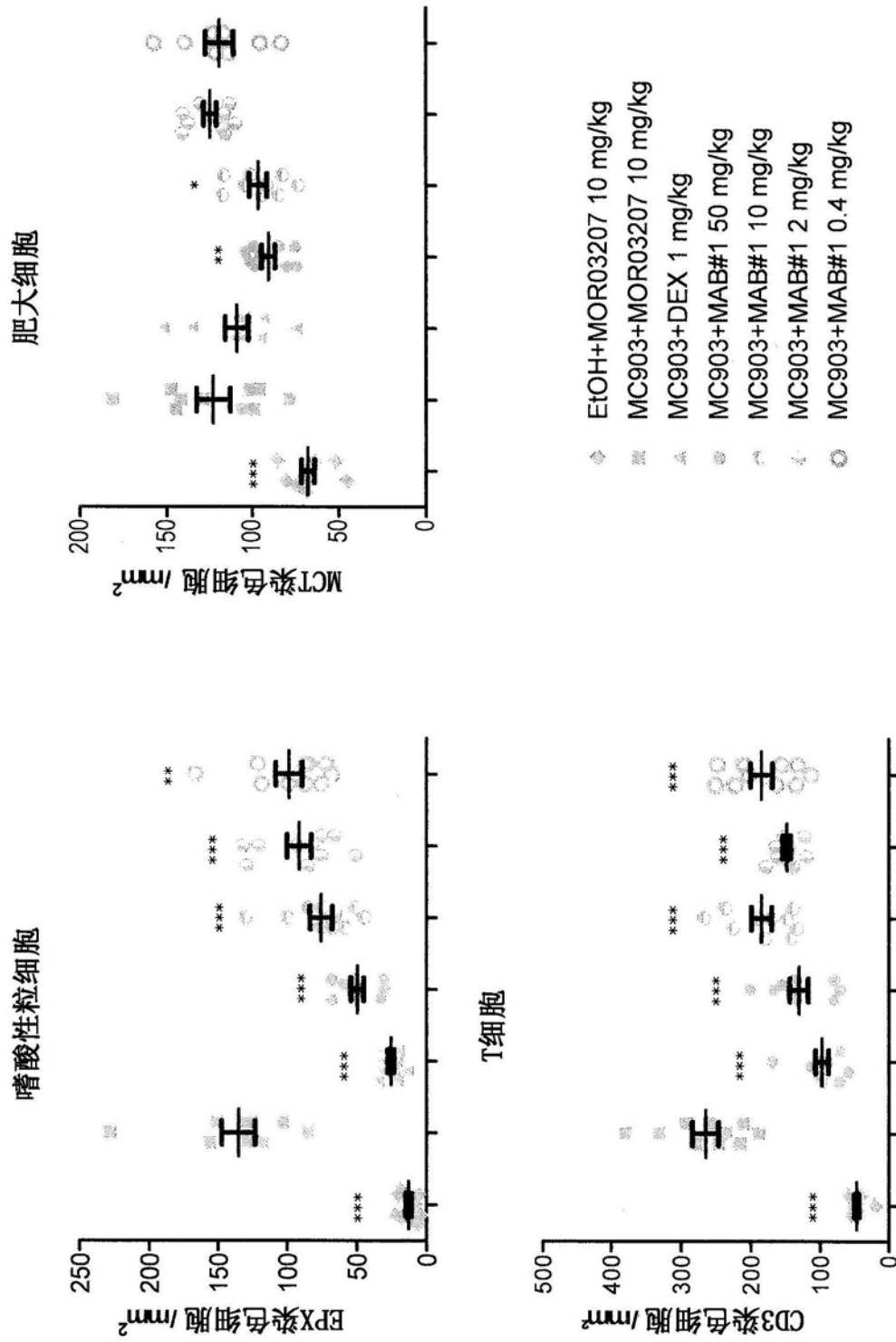


图8

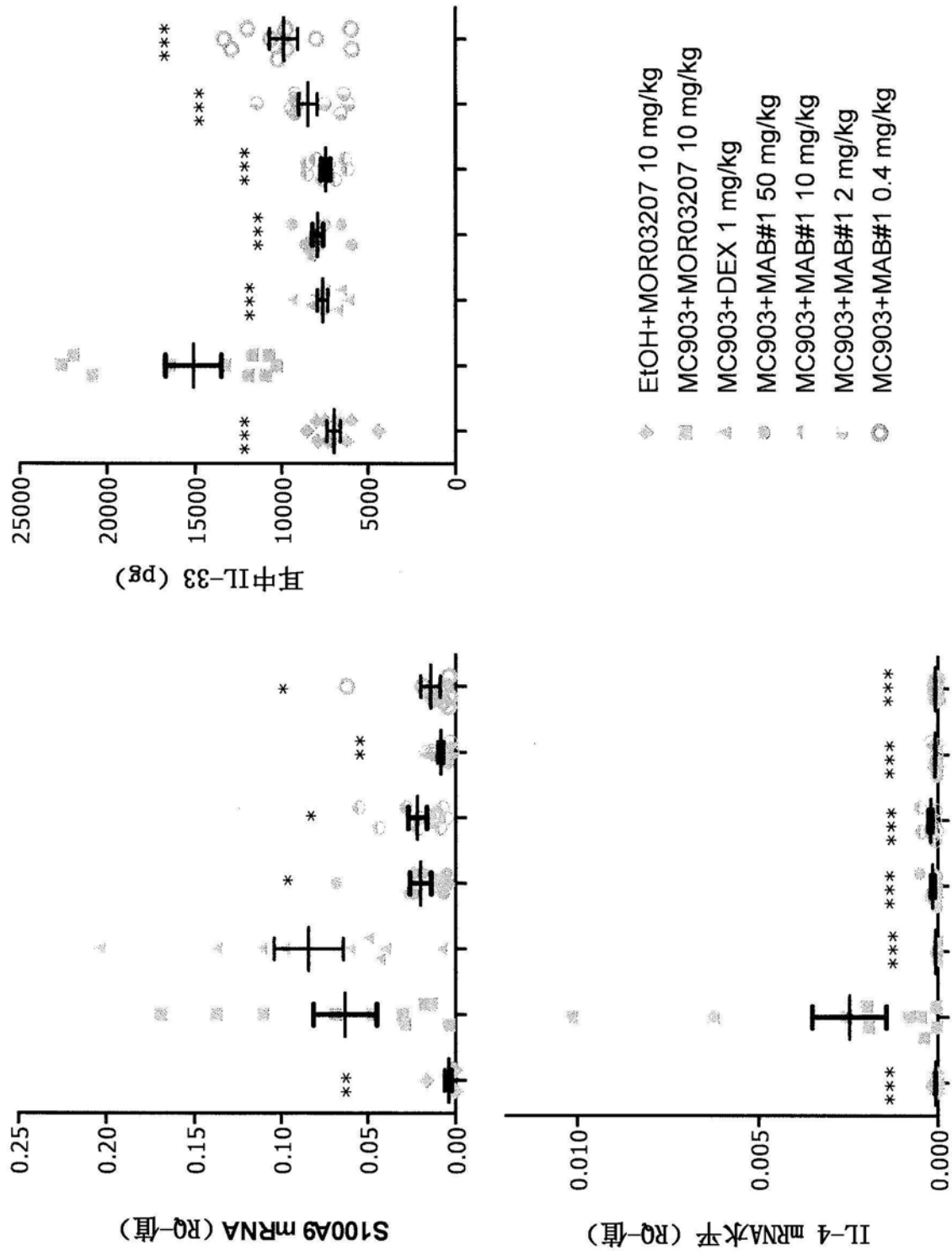


图9

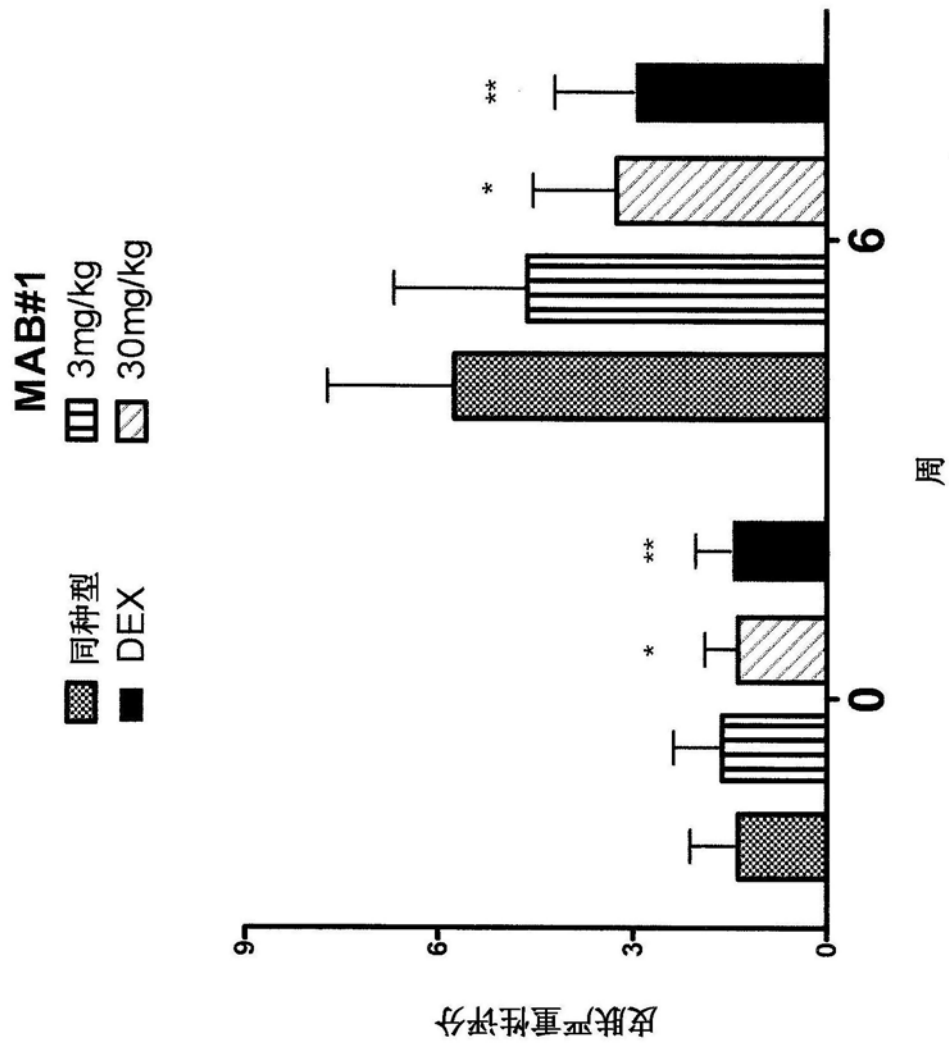


图10

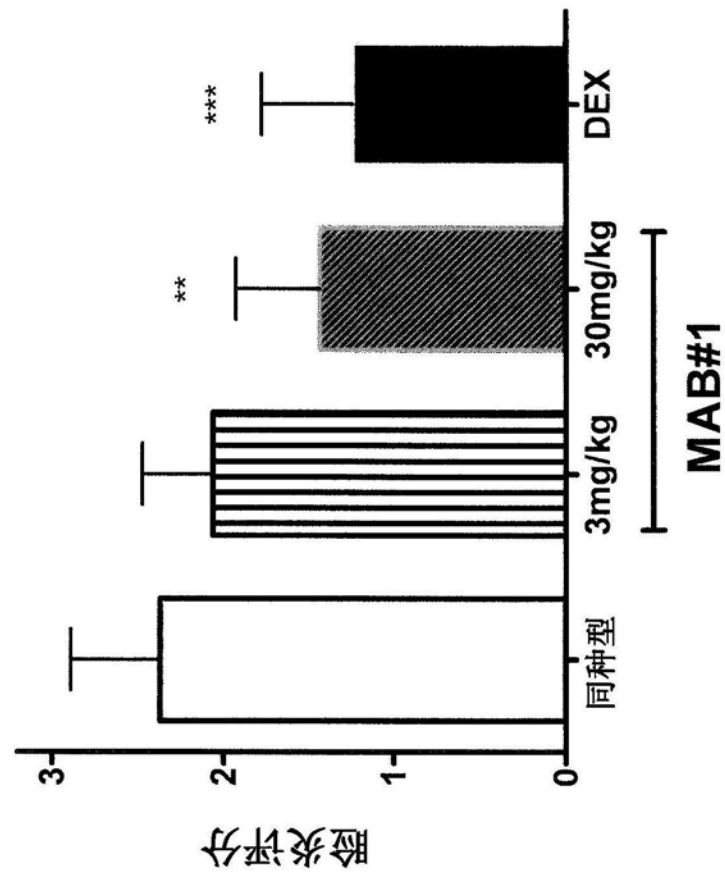


图11