



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 117545779 B

(45) 授权公告日 2025. 04. 04

(21) 申请号 202280044888.1	清水骏 上村将树 小森靖则
(22) 申请日 2022.06.24	堀裕次 井川智之 河内宏树
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 117545779 A	林宏树 坂口志文 进宽明
(43) 申请公布日 2024.02.09	(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任 公司 11021
(30) 优先权数据 2021-105823 2021.06.25 JP	专利代理师 张莹
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2023.12.22	(51) Int.Cl. C07K 16/28 (2006.01) C12N 15/13 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/JP2022/025222 2022.06.24	(56) 对比文件 WO 2021131021 A1, 2021.07.01
(87) PCT国际申请的公布数据 W02022/270612 JA 2022.12.29	审查员 武雪梅
(73) 专利权人 中外制药株式会社 地址 日本国东京都 专利权人 国立大学法人大阪大学	权利要求书2页 说明书147页 序列表323页 附图33页
(72) 发明人 坚田仁 辰巳加奈子 松田穰	

(54) 发明名称
抗CTLA-4抗体的用途

(57) 摘要
本公开提供了抗CTLA-4抗体以及产生和使用所述抗体的方法。本公开还提供了编码抗CTLA-4抗体的核酸和含有所述核酸的宿主细胞。此外,本公开提供了含有变体Fc区的多肽以及产生和使用所述多肽的方法,所述变体Fc区包含亲本Fc区中的氨基酸改变。

1. 抗CTLA-4抗体在制备用于治疗肿瘤的药物组合物中的用途,其中所述抗CTLA-4抗体包含:

(A) 可变区,其包含:

(1) (a) HVR-H1,其由SEQ ID NO:107的氨基酸序列组成;

(b) HVR-H2,其由SEQ ID NO:112的氨基酸序列组成;

(c) HVR-H3,其由SEQ ID NO:102的氨基酸序列组成;

(d) HVR-L1,其由SEQ ID NO:128的氨基酸序列组成;

(e) HVR-L2,其由SEQ ID NO:117的氨基酸序列组成;和

(f) HVR-L3,其由SEQ ID NO:133的氨基酸序列组成;

(2) (a) HVR-H1,其由SEQ ID NO:107的氨基酸序列组成;

(b) HVR-H2,其由SEQ ID NO:111的氨基酸序列组成;

(c) HVR-H3,其由SEQ ID NO:152的氨基酸序列组成;

(d) HVR-L1,其由SEQ ID NO:128的氨基酸序列组成;

(e) HVR-L2,其由SEQ ID NO:117的氨基酸序列组成;和

(f) HVR-L3,其由SEQ ID NO:133的氨基酸序列组成;

(3) (a) HVR-H1,其由SEQ ID NO:107的氨基酸序列组成;

(b) HVR-H2,其由SEQ ID NO:112的氨基酸序列组成;

(c) HVR-H3,其由SEQ ID NO:102的氨基酸序列组成;

(d) HVR-L1,其由SEQ ID NO:129的氨基酸序列组成;

(e) HVR-L2,其由SEQ ID NO:117的氨基酸序列组成;和

(f) HVR-L3,其由SEQ ID NO:133的氨基酸序列组成;或

(4) (a) HVR-H1,其由SEQ ID NO:107的氨基酸序列组成;

(b) HVR-H2,其由SEQ ID NO:111的氨基酸序列组成;

(c) HVR-H3,其由SEQ ID NO:152的氨基酸序列组成;

(d) HVR-L1,其由SEQ ID NO:129的氨基酸序列组成;

(e) HVR-L2,其由SEQ ID NO:117的氨基酸序列组成;和

(f) HVR-L3,其由SEQ ID NO:133的氨基酸序列组成;和

(B) 重链恒定区,其包含SEQ ID NO:343的第一多肽和SEQ ID NO:344的第二多肽;

其中所述肿瘤是选自肺癌、大肠癌、结肠癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、肾癌、膀胱癌、头颈部癌和黑色素瘤中的至少一种。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述抗CTLA-4抗体包含具有SEQ ID NO:140或141的氨基酸序列的VH序列和具有SEQ ID NO:146或147的氨基酸序列的VL序列。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述抗CTLA-4抗体包含:

(1) SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:146的VL序列;

(2) SEQ ID NO:141的VH序列和SEQ ID NO:146的VL序列;

(3) SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:147的VL序列;

(4) SEQ ID NO:141的VH序列和SEQ ID NO:147的VL序列;

(5) 包含SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:146的VL序列的第一可变区,和包含SEQ ID NO:141的VH序列和SEQ ID NO:146的VL序列的第二可变区;或

(6) 包含SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:147的VL序列的第一可变区,和包含SEQ ID NO:141的VH序列和SEQ ID NO:147的VL序列的第二可变区。

4. 抗CTLA-4抗体在制备用于治疗肿瘤的药物组合物中的用途,其中所述抗CTLA-4抗体包含SEQ ID NO:335的第一H链多肽,SEQ ID NO:336的第二H链多肽和SEQ ID NO:161的L链多肽;

其中所述肿瘤是选自肺癌、大肠癌、结肠癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、肾癌、膀胱癌、头颈部癌和黑色素瘤中的至少一种。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述药物组合物包含药学上可接受的载体。

抗CTLA-4抗体的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及抗CTLA-4抗体和使用所述抗体的方法。本发明还涉及包含变体Fc区的多肽和生产所述多肽的方法,所述变体Fc区包含亲本Fc区中的氨基酸改变。

背景技术

[0002] 免疫监视系统监测和清除活生物体中由于基因突变等发生突变的细胞。然而,过度免疫反应的持续存在也可能对自身有害,如自身免疫对正常组织的损害。因此,免疫系统具有负反馈机制(免疫检查点),一旦激活就抑制免疫反应(参见,例如,NPL 1)。免疫检查点被认为在维持免疫系统内稳态中发挥着重要作用。另一方面,据揭露,一些肿瘤利用免疫检查点进行免疫逃逸。目前,通过主要免疫检查点分子细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (CTLA-4)、程序性细胞死亡1 (PD-1) 和程序性细胞死亡配体1 (PD-L1) 对免疫抑制功能的研究广受追捧。

[0003] CTLA-4是属于免疫球蛋白超家族的糖蛋白,其基因于1987年从源自小鼠的杀伤性T细胞克隆的cDNA文库中克隆(参见,例如,NPL 2)。已知T细胞免疫反应通过CTLA-4被抑制。1996年有报道称,基于通过抑制CTLA-4功能促进T细胞活化导致癌症消退的想法,通过向荷瘤小鼠施用抗CTLA-4抗体已经观察到肿瘤消退效果(参见,例如,NPL 3)。对抗CTLA-4抗体在人体中功效的评估自2000年已开始进行,抗人CTLA-4单克隆抗体(伊匹单抗(ipilimumab))在2011年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准为全球首个免疫刺激治疗性抗体。除伊匹单抗之外,还生产了许多抗CTLA-4单克隆抗体(参见,例如,PTL1、PTL2、PTL3和PTL4),并且正在进行它们作为药物的开发。抑制免疫检查点以取消免疫抑制机制,从而增强免疫反应性的此类药物被称为免疫检查点抑制剂。

[0004] 另一方面,之前已知T细胞中存在具有免疫抑制功能的一些细胞,它们在1995年被鉴定为CD25-和CD4-阳性T细胞并被命名为调节性T细胞(参见,例如,NPL 4)。在2003年,鉴定了Foxp3基因,它是在调节性T细胞中特异性表达并调节其发育和功能的主基因。Foxp3作为转录因子调节多种免疫反应相关基因的表达。特别是,Foxp3参与调节性T细胞中CTLA-4的组成型表达,并且认为它在调节性T细胞的免疫抑制功能中起重要作用(参见,例如,NPL 5)。

[0005] 调节性T细胞浸润到肿瘤组织中被认为会导致针对肿瘤的免疫监视机制的减弱或抑制。事实上,已经揭示在许多人类癌症中存在增加的调节性T细胞(参见,例如,NPL 6),并且据报道,调节性T细胞局部浸润到肿瘤中可能成为癌症患者的不良预后因素。相反,如果可以从肿瘤组织中清除或减少调节性T细胞,则有望导致增强的抗肿瘤免疫力。目前,针对调节性T细胞的癌症免疫疗法的开发正在蓬勃发展。

[0006] 施用抗CTLA-4抗体伊匹单抗增强抗肿瘤免疫力,但已报道它导致自身免疫性疾病,因为它会全身性增强免疫反应性。在某项临床试验中,在向其施用伊匹单抗的60%的患者中观察到不良事件,并且它们中的许多是与皮肤或胃肠道相关的自身免疫性疾病。同样在另一项临床试验中,已报道向其施用伊匹单抗的约一半患者发生了类似的自身免疫性疾病。

病。为了抑制这样的副作用,在一些情况下,向已施用伊匹单抗的患者施用免疫抑制剂。期望开发可以维持抗肿瘤免疫反应同时抑制免疫检查点抑制剂的这种副作用的新型药物。

[0007] 希望的是当将治疗性抗体施用于活生物体时,其靶抗原仅在病变部位特异性表达。然而,在许多情况下,相同的抗原也在非病变部位、正常组织中表达,并且它可能引起治疗方面不希望的副作用。例如,虽然针对肿瘤抗原的抗体可以通过ADCC等对肿瘤细胞发挥细胞毒活性,但当相同的抗原也在正常组织中表达时,该抗体也可能损害正常细胞。为了解决上述问题,开发了聚焦于这样的现象的技术,所述现象是大量特定化合物存在于靶组织(例如,肿瘤组织)中并产生抗原结合分子,其抗原结合活性根据该化合物的浓度发生变化(参见,例如,PTL 11)。

[0008] 抗体因其在血液中稳定性高、副作用小而作为药物备受关注(NPL 12和NPL 13)。目前市场上销售的抗体药物大多是人IgG1亚类抗体。迄今为止,已开展了许多关于IgG类抗体效应子功能的研究,即抗体依赖性细胞毒性(以下称为ADCC)和补体依赖性细胞毒性(以下称为CDC)。据报道,在人IgG类抗体中,IgG1亚类抗体的ADCC活性和CDC活性最高(NPL 14)。此外,抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP),即IgG类抗体介导的靶细胞吞噬作用,也被证明是抗体效应子功能之一(NPL 15和NPL 16)。

[0009] 为了使IgG抗体发挥ADCC、CDC和ADCP作用,抗体Fc区需要与存在于杀伤细胞、自然杀伤细胞和活化巨噬细胞等效应子细胞表面的抗体受体(以下称为Fc γ R)以及各种补体成分相结合。据报道,在人类中,Fc γ R蛋白家族有亚型Fc γ RIa、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、Fc γ RIIIa和Fc γ RIIIb,每种的同种异型也有报道(NPL 17)。

[0010] 增强ADCC、ADCP、CDC等细胞毒性效应子功能作为增强抗体的抗肿瘤作用的有前景的手段引起了人们的注意。已经利用小鼠模型报道了Fc γ R介导的效应子功能对抗体抗肿瘤作用的重要性(NPL 7和NPL 8)。此外,已经观察到在人体内的临床结果与Fc γ RIIIa高亲和力和多态性同种异型(V158)和低亲和力多态性同种异型(F158)之间存在相关性(NPL 18)。类似地,已经证明临床效果也因Fc γ RIIa同种异型(H131和R131)而不同(NPL 19)。这些报告表明,具有与特定的Fc γ R有优化的结合的Fc区的抗体,会介导更强的效应子功能,从而发挥有效的抗肿瘤作用。

[0011] 抗体与由Fc γ RIa、Fc γ RIIa、Fc γ RIIIa和Fc γ RIIIb构成的活化性受体以及与由Fc γ RIIb构成的抑制性受体的结合活性的平衡是优化抗体效应子功能的重要因素。通过使用对活化性受体具有增强的结合活性和对抑制性受体具有降低的结合活性的Fc区,有可能赋予抗体最佳的效应子功能(NPL 20)。对于Fc区和Fc γ R之间的结合,抗体铰链区和CH2结构域内的几个氨基酸残基以及连接到与CH2结构域结合的297位Asn(根据EU编号)上的糖链已被证明非常重要(NPL 14、NPL 21和NPL 22)。通过聚集于这一结合位点,迄今已研究了具有各种Fc γ R结合特性的Fc区变体,并获得了具有与活化性Fc γ R更高的结合活性的Fc区变体(PTL 5、PTL 6、NPL 9和NPL 10)。例如,Lazar等人分别用Asp、Leu和Glu取代了人IgG1的239位的Ser、330位的Ala和332位的Ile(根据EU编号),从而成功地将该抗体与人Fc γ RIIIa(V158)的结合力提高了约370倍(NPL 9和PTL6)。Shinkawa等人通过删除与297位的Asn(根据EU编号)连接的糖链中的岩藻糖,成功地将该抗体与Fc γ RIIIa的结合力提高了约100倍(NPL 23)。这些方法将相同的改变或相同的糖链修饰引入抗体的两个H链Fc区两者中。同时,据报道,虽然抗体Fc是同源二聚体,但它以1:1与Fc γ R结合,通过下铰链和CH2结构域不

对称地识别Fc γ R (NPL 11)。鉴于Fc区与Fc γ R不对称地相互作用,有可能通过将不同的修饰引入每条H链来更精细地优化IgG-Fc γ R相互作用。基于这一想法,通过对每条H链的Fc区进行不同的修饰,使Fc得到不对称修饰,从而优化抗体-Fc γ R相互作用的方法也已经报道了(PTL 7、PTL 8、PTL 9和PTL 10)。事实上,Fc区的不对称修饰产生具有比现有的ADCC增强型抗体非岩藻糖基化抗体具有更高的ADCC活性的变体(PTL 9和PTL 10)。

[0012] 除ADCC活性外,ADCP活性也是抗体的一种重要效应子功能,据报道其有助于抗肿瘤作用(NPL 24)。ADCP活性可通过抑制以CD47为代表的“别吃我”信号而增强(NPL 24),也可通过加强Fc γ RIIa结合能力而增强(NPL 25)。然而,活化性Fc γ R即Fc γ RIIa和抑制性Fc γ RIIb在细胞外区域的氨基酸序列上享有极高的同源性,因此很难选择性地增强Fc γ RIIa的结合能力(NPL 26)。因此,当Fc γ RIIa结合能力增强时,与抑制性受体Fc γ RIIb的结合活性也可能增强,从而减弱效应子功能。事实上,与天然IgG1相比,Fc γ RIIa结合能力极大地提高的变体,也具有更强的Fc γ RIIb结合能力(PTL 9和PTL 10)。因此,为了表现出较高的ADCC/ADCP活性,优选尽可能增强与Fc γ RIIa和/或Fc γ RIIa的结合,而不增强与Fc γ RIIb的结合;但目前还没有关于这种变体的报道。

[0013] 引文列表

[0014] 专利文献

[0015] [PTL 1]WO 2000/037504

[0016] [PTL 2]WO 2001/014424

[0017] [PTL 3]WO 2012/120125

[0018] [PTL 4]WO 2016/196237

[0019] [PTL 5]WO 2000/042072

[0020] [PTL 6]WO 2006/019447

[0021] [PTL 7]WO 2012/058768

[0022] [PTL 8]WO 2012/125850

[0023] [PTL 9]WO 2013/002362

[0024] [PTL 10]WO 2014/104165

[0025] [PTL 11]WO 2013/180200

[0026] 非专利文献

[0027] [NPL 1]Pardoll,Nat Rev Cancer(2012)12:252-264

[0028] [NPL 2]Brunet et al.,Nature(1987)328:267-270

[0029] [NPL 3]Leach et al.,Science(1996)271:1734-1736

[0030] [NPL 4]Sakaguchi et al.,J Immunol(1995)155:1151-1164

[0031] [NPL 5]Takahashi et al.,J Exp Med(2000)192:303-310

[0032] [NPL 6]Nishikawa&Sakaguchi,Int J Cancer(2010)127:759-767

[0033] [NPL 7]Clynes et al.,Proc Natl Acad Sci U S A(1998)95:652-656

[0034] [NPL 8]Clynes et al.,Nat Med(2000)6:443-446

[0035] [NPL 9]Lazar et al.,Proc Natl Acad Sci U S A(2006)103:4005-4010

[0036] [NPL 10]Chu et al.,Mol Immunol(2008)45:3926-3933

[0037] [NPL 11]Radaev et al.,J Biol Chem(2001)276:16469-16477

- [0038] [NPL 12]Reichert et al., Nat Biotechnol (2005) 23:1073-1078
- [0039] [NPL 13]Pavlou&Belsey, Eur J Pharm Biopharm (2005) 59:389-396
- [0040] [NPL 14]Clark, Chem Immunol (1997) 65:88-110
- [0041] [NPL 15]Horton et al., Cancer Res (2008) 68:8049-8057
- [0042] [NPL 16]Zalevsky et al., Blood (2009) 113:3735-3743
- [0043] [NPL 17]Jefferis&Lund, Immunol Lett (2002) 82:57-65
- [0044] [NPL 18]Carton et al., Blood (2002) 99:754-758
- [0045] [NPL 19]Tamura et al., Ann Oncol (2011) 22:1302-1307
- [0046] [NPL 20]Nimmerjahn&Ravetch, Science (2005) 310:1510-1512
- [0047] [NPL 21]Greenwood et al., Eur J Immunol (1993) 23:1098-1104
- [0048] [NPL 22]Morgan et al., Immunology (1995) 86:319-324
- [0049] [NPL 23]Shinkawa et al., J Biol Chem (2003) 278:3466-3473
- [0050] [NPL 24]Tsao et al., JCI Insight (2019) 4:e131882
- [0051] [NPL 25]Richards et al., Mol Cancer Ther (2008) 7:2517-2527
- [0052] [NPL 26]Mimoto et al., Protein Eng Des Sel (2013) 26:589-598
- [0053] 发明简述
- [0054] 技术问题
- [0055] 本发明提供抗CTLA-4抗体和使用所述抗体的方法。本发明还提供了包含变体Fc区的多肽和生产所述多肽的方法。
- [0056] 问题的解决方案
- [0057] 更具体地,本发明提供以下[1]至[34]。
- [0058] [1]用于治疗肿瘤的抗CTLA-4抗体,其中所述抗CTLA-4抗体包括:
- [0059] (A) 可变区,其具有依赖于含腺苷化化合物的浓度的CTLA结合活性;和
- [0060] (B) 变体Fc区,其包含在亲本Fc区中的多个氨基酸改变,其中所述亲本Fc区由两条多肽链构成,并且其中所述变体Fc区在以下位置包含氨基酸改变:
- [0061] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298和330;和
- [0062] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置270、298、326、330和334。
- [0063] [2] [1]的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述肿瘤是调节性T (Treg) 细胞已浸润到其中的实体瘤。
- [0064] [3]用于损伤细胞的抗CTLA-4抗体,其中所述抗CTLA-4抗体包括:
- [0065] (A) 可变区,其具有依赖于含腺苷化化合物的浓度的CTLA结合活性;和
- [0066] (B) 变体Fc区,其包含在亲本Fc区中的多个氨基酸改变,其中所述亲本Fc区由两条多肽链构成,并且其中所述变体Fc区在以下位置包含氨基酸改变:
- [0067] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298和330;和
- [0068] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置270、298、326、330和334。
- [0069] [4] [3]的用途的抗CTLA-4抗体,其中待损伤的细胞是Treg细胞。
- [0070] [5] [3]的用途的抗CTLA-4抗体,其中通过ADCC活性、CDC活性或ADCP活性损伤所述

细胞。

[0071] [6][3]或[4]的用途的抗CTLA-4抗体,其中通过损伤Treg细胞激活免疫。

[0072] [7][1]或[2]的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述肿瘤是选自癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病中的至少一种。

[0073] [8][7]的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述肿瘤是选自肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、大肠癌、直肠癌、结肠癌、乳腺癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、肾癌、前列腺癌、卵巢癌、甲状腺癌、胆管癌、腹膜癌、间皮瘤、鳞状细胞癌、宫颈癌、子宫内膜癌、膀胱癌、食道癌、头颈部癌、鼻咽癌、唾液腺肿瘤、胸腺瘤、皮肤癌、基底细胞瘤、黑色素瘤、恶性黑色素瘤、肛门癌、阴茎癌、睾丸癌、肾母细胞瘤、急性髓性白血病(包括急性粒细胞白血病、急性粒细胞白血病、急性早幼粒细胞性白血病、急性髓单核细胞性白血病和急性单核细胞性白血病)、慢性髓性白血病、急性成淋巴细胞型白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括伯基特淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、蕈样肉芽肿、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、毛细胞性白血病浆细胞瘤、外周T细胞淋巴瘤和成人T细胞白血病/淋巴瘤)、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、脑肿瘤(包括神经胶质瘤、星形胶质瘤、胶质母细胞瘤、脑膜瘤和室管膜瘤)、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、骨肉瘤、卡波西肉瘤、尤文氏肉瘤、血管肉瘤和血管外皮细胞瘤中的至少一种。

[0074] [9][8]的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述肿瘤是选自肺癌、大肠癌、结肠癌、乳腺癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、肾癌、膀胱癌、头颈部癌和黑色素瘤中的至少一种。

[0075] [10][1]至[9]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述抗CTLA-4抗体是免疫缀合物。

[0076] [11][1]至[10]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述抗CTLA-4抗体与一种或多种药学上可接受的载体混合并使用。

[0077] [12][1]至[11]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述抗CTLA-4抗体与至少一种另外的治疗剂联合使用。

[0078] [13][12]的用途的抗CTLA-4抗体,其中另外的治疗剂是选自免疫检查点抑制剂、EGFR抑制剂、HER2抑制剂和化疗剂中的至少一种。

[0079] [14][1]至[13]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述可变区具有选自以下(a)至(i)的至少一个特征:

[0080] (a) 存在100 μ M含腺苷化合物时的结合活性是不存在含腺苷化合物时的两倍或更多倍;

[0081] (b) 存在100 μ M含腺苷化合物时的KD值为 5×10^{-7} M或更低;

[0082] (c) 不存在含腺苷化合物时的KD值为 1×10^{-6} M或更高;

[0083] (d) 与含腺苷化合物和CTLA-4形成三元复合物;

[0084] (e) 结合人CTLA-4的从第97位氨基酸到第106位氨基酸的区域(胞外结构域,SEQ ID NO:28);

[0085] (f) 与ABAM004(VH,SEQ ID NO:10;和VL,SEQ ID NO:11)竞争性结合CTLA-4;

[0086] (g) 结合与ABAM004(VH,SEQ ID NO:10;和VL,SEQ ID NO:11)结合的表位相同的表位;

[0087] (h) 显示针对表达CTLA-4的细胞的细胞毒活性;和

[0088] (i) 与人和小鼠衍生的CTLA-4结合。

[0089] [15][1]或[14]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述抗CTLA-4抗体是单克隆抗体。

[0090] [16][1]至[15]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述抗体是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

[0091] [17][1]至[16]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述抗CTLA-4抗体包括:

(a)HVR-H1(SEQ ID NO:223),其包含氨基酸序列SX₁TMN,其中X₁是H、A、R或K;(b)HVR-H2(SEQ ID NO:224),其包含氨基酸序列SISX₁X₂SX₃YIYYAX₄SVX₅G,其中X₁是S或T,X₂是R或Q,X₃是G或H,X₄是D、E或R,X₅是K或R;以及(c)HVR-H3(SEQ ID NO:225),其包含氨基酸序列YGX₁REDMLWVFDY,其中X₁是K或A。

[0092] [18][17]的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述抗CTLA-4抗体进一步包括:(a)HVR-L1(SEQ ID NO:226),其包含氨基酸序列X₁GX₂STX₃VG DYX₄X₅VX₆,其中X₁是T、D、Q或E,X₂是T或P,X₃是D或G,X₄是N或T,X₅是Y或W,X₆是S或H;(b)HVR-L2(SEQ ID NO:227),其包含氨基酸序列X₁TX₂X₃KPX₄,其中X₁是E、F或Y,X₂是S或I,X₃是K或S,X₄是S、E或K;以及(c)HVR-L3(SEQ ID NO:228),其包含氨基酸序列X₁TYAAPLGPX₂,其中X₁是S或Q,X₂是M或T。

[0093] [19][17]的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述抗CTLA-4抗体进一步包含:重链可变结构域FR1,其包含SEQ ID NO:229至232中任一项的氨基酸序列;FR2,其包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列;FR3,其包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列;和FR4,其包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列。

[0094] [20][18]的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述抗CTLA-4抗体进一步包含:轻链可变结构域FR1,其包含SEQ ID NO:236至238中任一项的氨基酸序列;FR2,其包含SEQ ID NO:240和241中任一项的氨基酸序列;FR3,其包含SEQ ID NO:242至244中任一项的氨基酸序列;和FR4,其包含SEQ ID NO:245和246中任一项的氨基酸序列。

[0095] [21][1]至[16]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述抗CTLA-4抗体进一步包含:(a)与SEQ ID NO:83至86、98和135至141中任一项的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的VH序列;(b)与SEQ ID NO:88至95、97、99、134和144至149中任一项的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的VL序列;或(c)具有SEQ ID NO:83至86、98和135至141中任一项的氨基酸序列的VH序列和具有SEQ ID NO:88至95、97、99、134和144至149中任一项的氨基酸序列的VL序列。

[0096] [22][21]的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述抗CTLA-4抗体包含:

[0097] (1)SEQ ID NO:98的VH序列和SEQ ID NO:99的VL序列;

[0098] (2)SEQ ID NO:83的VH序列和SEQ ID NO:88的VL序列;

[0099] (3)SEQ ID NO:83的VH序列和SEQ ID NO:89的VL序列;

[0100] (4)SEQ ID NO:83的VH序列和SEQ ID NO:90的VL序列;

[0101] (5)SEQ ID NO:83的VH序列和SEQ ID NO:91的VL序列;

[0102] (6)SEQ ID NO:83的VH序列和SEQ ID NO:92的VL序列;

[0103] (7)SEQ ID NO:83的VH序列和SEQ ID NO:93的VL序列;

[0104] (8)SEQ ID NO:83的VH序列和SEQ ID NO:94的VL序列;

- [0105] (9) SEQ ID NO:83的VH序列和SEQ ID NO:97的VL序列;
- [0106] (10) SEQ ID NO:83的VH序列和SEQ ID NO:95的VL序列;
- [0107] (11) SEQ ID NO:84的VH序列和SEQ ID NO:97的VL序列;
- [0108] (12) SEQ ID NO:85的VH序列和SEQ ID NO:97的VL序列;
- [0109] (13) SEQ ID NO:86的VH序列和SEQ ID NO:97的VL序列;
- [0110] (14) SEQ ID NO:86的VH序列和SEQ ID NO:134的VL序列;
- [0111] (15) SEQ ID NO:136的VH序列和SEQ ID NO:97的VL序列;
- [0112] (16) SEQ ID NO:135的VH序列和SEQ ID NO:97的VL序列;
- [0113] (17) SEQ ID NO:136的VH序列和SEQ ID NO:95的VL序列;
- [0114] (18) SEQ ID NO:137的VH序列和SEQ ID NO:97的VL序列;
- [0115] (19) SEQ ID NO:138的VH序列和SEQ ID NO:97的VL序列;
- [0116] (20) SEQ ID NO:138的VH序列和SEQ ID NO:144的VL序列;
- [0117] (21) SEQ ID NO:138的VH序列和SEQ ID NO:145的VL序列;
- [0118] (22) SEQ ID NO:138的VH序列和SEQ ID NO:146的VL序列;
- [0119] (23) SEQ ID NO:139的VH序列和SEQ ID NO:146的VL序列;
- [0120] (24) SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:146的VL序列;
- [0121] (25) SEQ ID NO:141的VH序列和SEQ ID NO:146的VL序列;
- [0122] (26) SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:147的VL序列;
- [0123] (27) SEQ ID NO:141的VH序列和SEQ ID NO:147的VL序列;
- [0124] (28) SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:148的VL序列;
- [0125] (29) SEQ ID NO:141的VH序列和SEQ ID NO:148的VL序列;
- [0126] (30) SEQ ID NO:136的VH序列和SEQ ID NO:149的VL序列;
- [0127] (31) 第一可变区,其包括SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:146的VL序列,和第二可变区,其包括SEQ ID NO:141的VH序列和SEQ ID NO:146的VL序列;或
- [0128] (32) 第一可变区,其包括SEQ ID NO:140的VH序列和SEQ ID NO:147的VL序列,和第二可变区,其包括SEQ ID NO:141的VH序列和SEQ ID NO:147的VL序列。
- [0129] [23][1]至[22]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述抗CTLA4抗体是全长IgG1抗体。
- [0130] [24][1]至[23]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置332处的氨基酸改变。
- [0131] [25][1]至[24]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置332处的氨基酸改变。
- [0132] [26][1]至[25]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236处的氨基酸改变。
- [0133] [27][1]至[26]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置250和307处的氨基酸改变。
- [0134] [28][1]至[27]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置250和307处的氨基酸改变。
- [0135] [29][1]至[28]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体,其中所述变体Fc区进一步包含

选自以下氨基酸改变的至少一个氨基酸改变：

[0136] (i) 在亲本Fc区第一多肽中根据EU编号在位置234处的Phe、在位置235处的Gln、在位置236处的Trp、在位置239处的Met、在位置250处的Val、在位置268处的Asp、在位置270处的Glu、在位置298处的Ala、在位置307处的Pro、在位置330处的Met、在位置332处的Glu；和

[0137] (ii) 在亲本Fc区第二多肽中根据EU编号在位置236处的Ala、在位置250处的Val、在位置270处的Glu、在位置298处的Ala、在位置307处的Pro、在位置326处的Asp、在位置330处的Met、在位置332处的Glu和在位置334处的Glu。

[0138] [30][1]至[29]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体，其中所述变体Fc区进一步包含以下(a)至(f)中的任一项氨基酸改变：

[0139] (a) 亲本Fc区第一多肽中根据EU编号，在位置356处的Lys和亲本Fc区第二多肽中根据EU编号，在位置439处的Glu，

[0140] (b) 亲本Fc区第一多肽中根据EU编号，在位置439处的Glu和亲本Fc区第二多肽中根据EU编号，在位置356处的Lys，

[0141] (c) 亲本Fc区第一多肽中根据EU编号，在位置366处的Trp，和亲本Fc区第二多肽中根据EU编号，在位置366处的Ser，在位置368处的Ala，和在位置407处的Val，

[0142] (d) 亲本Fc区第一多肽中根据EU编号，在位置366处的Ser，在位置368处的Ala，在位置407处的Val，和亲本Fc区第二多肽中根据EU编号，在位置366处的Trp，

[0143] (e) 亲本Fc区第一多肽中根据EU编号，在位置349处的Cys和在位置366处的Trp，和亲本Fc区第二多肽中根据EU编号，在位置356处的Cys，在位置366处的Ser，在位置368处的Ala和在位置407处的Val，以及

[0144] (f) 亲本Fc区第一多肽中根据EU编号，在位置356处的Cys，在位置366处的Ser，在位置368处的Ala和在位置407处的Val，以及亲本Fc区第二多肽中根据EU编号，在位置349处的Cys和在位置366处的Trp。

[0145] [31][1]至[30]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体，其中所述变体Fc区进一步包含亲本Fc区的第一多肽和/或所述第二多肽中下述(a)至(d)中任一项的氨基酸改变：

[0146] (a) 根据EU编号的位置434处的Ala，

[0147] (b) 根据EU编号的位置434处的Ala、位置436处的Thr、位置438处的Arg，和位置440处的Glu，

[0148] (c) 根据EU编号的位置428处的Leu、位置434处的Ala、位置436处的Thr、位置438处的Arg，和位置440处的Glu，和

[0149] (d) 根据EU编号的位置428处的Leu、位置434处的Ala、位置438处的Arg，和位置440处的Glu。

[0150] [32][1]至[31]中任一项的用途的抗CTLA-4抗体，其包含重链恒定区，所述重链恒定区包含变体Fc区。

[0151] [33][32]的用途的抗CTLA-4抗体，其中所述重链恒定区包括：

[0152] (1) SEQ ID NO:350的第一多肽和SEQ ID NO:351的第二多肽，或

[0153] (2) SEQ ID NO:343的第一多肽和SEQ ID NO:344的第二多肽。

[0154] [34]用于治疗肿瘤的抗CTLA-4抗体，其中所述抗CTLA-4抗体包括：

[0155] (1) SEQ ID NO:352的第一H链多肽、SEQ ID NO:353的第二H链多肽和SEQ ID NO:

161的L链多肽;或

[0156] (2) SEQ ID NO:335的第一H链多肽、SEQ ID NO:336的第二H链多肽和SEQ ID NO:161的L链多肽。

[0157] 在一个非限制性实施方案中,本公开提供以下内容:

[0158] [101]多肽,其包含变体Fc区,所述变体Fc区包含在亲本Fc区的氨基酸改变,其中所述亲本Fc区由两条多肽链构成,并且其中所述变体Fc区在以下位置包含氨基酸改变:

[0159] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270和298;和

[0160] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置270、298、326和334。

[0161] [102][101]的所述多肽,其中所述变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置326处的氨基酸改变。

[0162] [103][101]或[102]的所述多肽,其中所述变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236处的氨基酸改变。

[0163] [104]多肽,其包含变体Fc区,所述变体Fc区包含在亲本Fc区的氨基酸改变,其中所述亲本Fc区由两条多肽链构成,并且其中所述变体Fc区在以下位置包含氨基酸改变:

[0164] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298和326;以及

[0165] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236、270、298、326和334。

[0166] [105][101]至[104]中任一项的所述多肽,其中所述变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置332处的氨基酸改变。

[0167] [106][101]至[105]中任一项的所述多肽,其中所述变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置330处的氨基酸改变。

[0168] [107][101]至[106]中任一项的所述多肽,其中所述变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置332处的氨基酸改变。

[0169] [108][101]至[107]中任一项的所述多肽,其中所述变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置330处的氨基酸改变。

[0170] [109]多肽,其包含变体Fc区,所述变体Fc区包含在亲本Fc区中的氨基酸改变,其中所述亲本Fc区由两条多肽链构成,并且其中所述变体Fc区在以下位置包含氨基酸改变:

[0171] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298、330和332;和

[0172] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236、270、298、326、330、332和334。

[0173] [110][101]至[109]中任一项的所述多肽,其中所述变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置250和307处的氨基酸改变。

[0174] [111][101]至[110]中任一项的所述多肽,其中所述变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置250和307处的氨基酸改变。

[0175] [112]多肽,其包含变体Fc区,所述变体Fc区包含在亲本Fc区中的氨基酸改变,其中所述亲本Fc区由两条多肽链构成,并且其中所述变体Fc区在以下位置包含氨基酸改变:

[0176] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298和307;和

[0177] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置250、270、298、307、326和334。

[0178] [113]多肽,其包含变体Fc区,所述变体Fc区包含在亲本Fc区中的氨基酸改变,其中所述亲本Fc区由两条多肽链构成,并且其中所述变体Fc区在以下位置包含氨基酸改变:

[0179] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298、307和326;和

[0180] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236、250、270、298、307、326和334。

[0181] [114]多肽,其包含变体Fc区,所述变体Fc区包含在亲本Fc区中的氨基酸改变,其中所述亲本Fc区由两条多肽链构成,并且其中所述变体Fc区在以下位置包含氨基酸改变:

[0182] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、330和332;和

[0183] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236、250、270、298、307、326、330、332和334。

[0184] [115][101]至[114]中任一项的所述多肽,其包含选自以下氨基酸改变的至少一种氨基酸改变:

[0185] (i) 在亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号在位置234处的Tyr或Phe、在位置235处的Gln或Try、在位置236处的Trp、在位置239处的Met、在位置250处的Val、在位置268处的Asp、在位置270处的Glu、在位置298处的Ala、在位置307处的Pro、在位置326处的Asp、在位置330处的Met、在位置332处的Glu;和

[0186] (ii) 在亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号在位置236处的Ala、在位置250处的Val、在位置270处的Glu、在位置298处的Ala、在位置307处的Pro、在位置326处的Asp、在位置330处的Met或Lys、在位置332处的Asp或Glu、在位置334处的Glu。

[0187] [116][101]至[115]中任一项的所述多肽,其中所述变体Fc区进一步包含以下(a)至(f)中的任一项氨基酸改变:

[0188] (a) 亲本Fc区第一多肽中根据EU编号的位置356处的Lys,以及亲本Fc区第二多肽中根据EU编号的位置439处的Glu;

[0189] (b) 亲本Fc区第一多肽中根据EU编号的位置439处的Glu,以及亲本Fc区第二多肽中根据EU编号的位置356处的Lys;

[0190] (c) 亲本Fc区第一多肽中根据EU编号的位置366处的Trp,以及亲本Fc区第二多肽中根据EU编号的位置366处的Ser,在位置368处的Ala,在位置407处的Val;

[0191] (d) 亲本Fc区第一多肽中根据EU编号,在位置366处的Ser,在位置368处的Ala,在位置407处的Val,亲本Fc区第二多肽中根据EU编号的位置366处的Trp;

[0192] (e) 亲本Fc区第一多肽中根据EU编号的位置349处的Cys和在位置366处的Trp,亲本Fc区第二多肽中根据EU编号的位置356处的Cys,在位置366处的Ser,在位置368处的Ala和在位置407处的Val;

[0193] (f) 亲本Fc区第一多肽中根据EU编号的位置356处的Cys,在位置366处的Ser,在位置368处的Ala和在位置407处的Val,以及亲本Fc区第二多肽中根据EU编号的位置349处的Cys和在位置366处的Trp。

[0194] [117][101]至[116]中任一项的所述多肽,其中所述变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的所述第一多肽和/或所述第二多肽中下述(a)至(d)中的任一项氨基酸改变:

- [0195] (a) 根据EU编号的位置434处的Ala;
- [0196] (b) 根据EU编号的位置434处的Ala、位置436处的Thr、位置438处的Arg,和位置440处的Glu;
- [0197] (c) 根据EU编号的位置428处的Leu、位置434处的Ala、位置436处的Thr、位置438处的Arg,和位置440处的Glu;和
- [0198] (d) 根据EU编号的位置428处的Leu、位置434处的Ala、位置438处的Arg,和位置440处的Glu。
- [0199] [118][101]至[117]中任一项的所述多肽,其中与亲本Fc区相比,变体Fc区中与选自Fc γ RIa、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb和Fc γ RIIIa的至少一种Fc γ 受体的结合活性增强。
- [0200] [119][118]的所述多肽,其中与亲本Fc区相比,变体Fc区中与Fc γ RIIa和Fc γ RIIIa的结合活性增强。
- [0201] [120][101]至[119]中任一项的所述多肽,其中与亲本Fc区相比,变体Fc区中活化性Fc γ 受体和抑制性Fc γ 受体之间的选择性提高。
- [0202] [120-2][101]至[119]中任一项的所述多肽,其中与亲本Fc区相比,在变体Fc区中,与对抑制性Fc γ 受体的结合活性相比,其与活化性Fc γ 受体的结合活性选择性地增强。
- [0203] [120-3][101]至[119]中任一项的所述多肽,其中变体Fc区的与活化性Fc γ 受体的结合活性和与抑制性Fc γ 受体的结合活性的比率(A/I比率)高于亲本Fc区。
- [0204] [120-4][120-3]中的所述多肽,其中在包含变体Fc区的多肽中的比率(A/I比率)比包含亲本Fc区的多肽中的比率(A/I比率)高1.1倍或以上、1.2倍或以上、1.3倍或以上、1.4倍或以上、1.5倍或以上、1.6倍或以上、1.7倍或以上、1.8倍或以上、1.9倍或以上、2倍或以上、3倍或以上、4倍或以上、5倍或以上、6倍或以上、7倍或以上、8倍或以上、9倍或以上、10倍或以上、20倍或以上、30倍或以上、40倍或以上、50倍或以上、60倍或以上、70倍或以上、80倍或以上、90倍或以上、100倍或以上、200倍或以上、300倍或以上、400倍或以上、500倍或以上、600倍或以上、700倍或以上、800倍或以上、900倍或以上、1000倍或以上、2000倍或以上、3000倍或以上、4000倍或以上、5000倍或以上、6000倍或以上、7000倍或以上、8000倍或以上、9000倍或以上、或10000倍或以上。
- [0205] [120-5][120-3]中的所述多肽,其中包含变体Fc区的多肽的比率(A/I比率)为10或更高,20或更高,30或更高,40或更高,50或更高,60或更高,70或更高,80或更高,90或更高,100或更高,200或更高,300或更高,400或更高,500或更高,600或更高,700或更高,800或更高,900或更高,1000或更高,2000或更高,3000或更高,4000或更高,5000或更高,6000或更高,7000或更高,8000或更高,9000或更高,10000或更高,11000或更高,12000或更高,13000或更高,14000或更高,或15000或更高。
- [0206] [121][120]至[120-5]中任一项的所述多肽,其中所述活化性Fc γ 受体是选自Fc γ RIa、Fc γ RIIa和Fc γ RIIIa的至少一种Fc γ 受体,并且其中所述抑制性Fc γ 受体是Fc γ RIIb。
- [0207] [122][101]至[121]中任一项的所述多肽,其中包含变体Fc区的多肽是抗体。
- [0208] [123]产生包含变体Fc区的多肽的方法,所述方法包括将氨基酸改变引入亲本Fc区中,其中所述亲本Fc区由两条多肽链构成,并且其中所述氨基酸改变被引入以下位置:
- [0209] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270和298;

和

[0210] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置270、298、326和334。

[0211] [124]产生包含变体Fc区的多肽的方法,所述方法包括将氨基酸改变引入亲本Fc区中,其中所述亲本Fc区由两条多肽链构成,并且其中所述氨基酸改变被引入以下位置:

[0212] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298和326;和

[0213] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236、270、298、326和334。

[0214] [125]产生包含变体Fc区的多肽的方法,所述方法包括将氨基酸改变引入亲本Fc区中,其中所述亲本Fc区由两条多肽链构成,并且其中所述氨基酸改变被引入以下位置:

[0215] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298、330和332;和

[0216] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236、270、298、326、330、332和334。

[0217] [126]分离的核酸,其编码[101]至[122]中任一项的所述多肽。

[0218] [127]宿主细胞,其包含[126]的所述核酸。

[0219] [128]产生多肽的方法,其包括培养[127]的所述宿主细胞以便产生多肽。

[0220] [129] [101]至[122]中任一项的所述多肽,其中所述多肽用于治疗肿瘤。

[0221] [130] [101]至[122]中任一项的所述多肽,其中所述多肽用于损伤细胞。

[0222] [131] [130]的所述多肽,其中通过ADCC活性、CDC活性或ADCP活性损伤细胞。

[0223] [132]药物组合物,其包含[101]至[122]中任一项的所述多肽和药学上可接受的载体。

[0224] [133] [132]的所述药物组合物,其是用于治疗肿瘤的药物组合物。

[0225] [134] [132]的所述药物组合物,其是用于损伤细胞的药物组合物。

[0226] [135] [134]的所述药物组合物,其中通过ADCC活性、CDC活性或ADCP活性损伤细胞。

[0227] [136]治疗肿瘤的方法,其包括施用[101]至[122]中任一项的所述多肽或[132]的所述药物组合物。

[0228] [137]损伤细胞的方法,其包括施用[101]至[122]中任一项的所述多肽或[132]的所述药物组合物。

[0229] [138] [137]的所述方法,其中通过ADCC活性、CDC活性或ADCP活性损伤细胞。

[0230] [139] [101]至[122]中任一项的所述多肽在制备用于治疗肿瘤的试剂中的用途。

[0231] [140] [101]至[122]中任一项的所述多肽在制备用于损伤细胞的试剂中的用途。

[0232] [141] [140]的所述用途,其中通过ADCC活性、CDC活性或ADCP活性损伤细胞。

[0233] [142]用于修饰包含Fc区的多肽的功能的方法,其包括将氨基酸改变引入亲本Fc区中,其中所述亲本Fc区域由两条多肽链构成,并且所述氨基酸改变被引入以下位置:

[0234] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270和298;和

[0235] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置270、298、326和334。

[0236] [143]用于修饰包含Fc区的多肽的功能的方法,包括将氨基酸改变引入亲本Fc区中,其中所述亲本Fc区由两条多肽链构成,并且所述氨基酸被引入以下位置:

[0237] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298和326;和

[0238] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236、270、298、326和334。

[0239] [144]用于修饰包含Fc区的多肽的功能的方法,包括将氨基酸改变引入亲本Fc区中,其中所述亲本Fc区由两条多肽链构成,并且所述氨基酸被引入以下位置:

[0240] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298、330和332;和

[0241] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236、270、298、326、330、332和334。

[0242] [145] [142]至[144]中任一项的所述方法,其中功能的修饰是与Fc γ RIIa和Fc γ RIIIa的结合活性的增强。

[0243] [146] [142]至[144]中任一项的所述方法,其中功能的修饰是活化性Fc γ 受体和抑制性Fc γ 受体之间的选择性的提高。

[0244] [147] [142]至[144]中任一项的所述方法,其中功能的修饰是与抑制性Fc γ 受体的结合活性相比,与活化性Fc γ 受体的结合活性的选择性提高。

[0245] [148] [142]至[144]中任一项的所述方法,其中功能的修饰是与活化性Fc γ 受体的结合活性和与抑制性Fc γ 受体的结合活性的比率(A/I比率)的增加。

[0246] [149] [148]的所述方法,其中与包含亲本Fc区的多肽相比,比率(A/I比率)增加1.1倍或以上,1.2倍或以上,1.3倍或以上,1.4倍或以上,1.5倍或以上,1.6倍或以上,1.7倍或以上,1.8倍或以上,1.9倍或以上,2倍或以上,3倍或以上,4倍或以上,5倍或以上,6倍或以上,7倍或以上,8倍或以上,9倍或以上,10倍或以上,20倍或以上,30倍或以上,40倍或以上,50倍或以上,60倍或以上,70倍或以上,80倍或以上,90倍或以上,100倍或以上,200倍或以上,300倍或以上,400倍或以上,500倍或以上,600倍或以上,700倍或以上,800倍或以上,900倍或以上,1000倍或以上,2000倍或以上,3000倍或以上,4000倍或以上,5000倍或以上,6000倍或以上,7000倍或以上,8000倍或以上,9000倍或以上或10000倍或以上。

[0247] [150] [142]至[149]中任一项的所述方法,其中所述活化性Fc γ 受体是选自Fc γ RIIa、Fc γ RIIIa和Fc γ RIIIa的至少一种Fc γ 受体,并且其中所述抑制性Fc γ 受体是Fc γ RIIb。

[0248] [151] [142]至[144]中任一项的所述方法,其中功能的修饰是ADCC活性、CDC活性或ADCP活性的增强。

附图说明

[0249] [图1]图1示出了抗CTLA-4抗体mNS-mFa55(对照抗体)和SW1208-mFa55(开关抗体)在移植了CT26细胞系(结肠癌)的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如实施例2-1-5所述。通过尾静脉,对照抗体以1mg/kg、2mg/kg、4mg/kg和8mg/kg施用,而开关抗体以30mg/kg施用。每个点代表一组的肿瘤体积的平均值(n=4)。

[0250] [图2]图2示出了抗CTLA-4抗体mNS-mFa55(对照抗体)和SW1208-mFa55(开关抗体)在移植了MBT2细胞系(膀胱癌)的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如实施例2-2-4所述。通过尾静脉,对照抗体以1mg/kg施用,而开关抗体以30mg/kg施用。每个点代表一组的肿瘤体积的平均值(n=5)。

[0251] [图3]图3示出了抗CTLA-4抗体hNS-mFa55(对照抗体)在移植了Colon38细胞系(结肠癌)的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如实施例2-3-5所述。通过尾静脉,对照抗体以0.3mg/kg、1mg/kg和10mg/kg施用。每个点代表一组的肿瘤体积的平均值($n=4$)。

[0252] [图4]图4示出了抗CTLA-4抗体SW1610-mFa55(开关抗体)在移植了Colon38细胞系(结肠癌)的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如实施例2-3-5所述。通过尾静脉,开关抗体以0.3mg/kg、1mg/kg和10mg/kg施用。每个点代表一组的肿瘤体积的平均值($n=4$)。

[0253] [图5]图5示出了抗CTLA-4抗体SW1612-mFa55(开关抗体)在移植了Colon38细胞系(结肠癌)的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如实施例2-3-5所述。通过尾静脉,开关抗体以0.3mg/kg、1mg/kg和10mg/kg施用。每个点代表一组的肿瘤体积的平均值($n=4$)。

[0254] [图6]图6示出了抗CTLA-4抗体hNS-mFa55(对照抗体)和SW1610-mFa55及SW1389-mFa55(开关抗体)在移植了A755细胞系(乳腺癌)的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如实施例2-4-5所述。通过尾静脉,对照抗体以1mg/kg施用,而开关抗体各自以30mg/kg施用。每个点代表一组的肿瘤体积的平均值($n=4$)。

[0255] [图7]图7示出了抗CTLA-4抗体hNS-mFa55(对照抗体)和SW1610-mFa55及SW1389-mFa55(开关抗体)在移植了B16F1/OVA细胞系(黑色素瘤)的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如实施例2-5-5所述。通过尾静脉,对照抗体以10mg/kg施用,而开关抗体各自以100mg/kg施用。每个点代表一组的肿瘤体积的平均值($n=4$)。

[0256] [图8]图8示出了伊匹单抗、SW1610-ART12和SW1389-ART5+ACT1(开关抗体)对来自大肠癌患者的PBMC的Treg耗竭活性,如实施例3所述。每种抗体以10 μ g/mL或50 μ g/mL使用。每个点代表不同患者的样品,水平线表示平均值。

[0257] [图9]图9示出了伊匹单抗、SW1610-ART12和SW1389-ART5+ACT1(开关抗体)对来自头颈部癌患者的PBMC的Treg耗竭活性,如实施例3所述。每种抗体以10 μ g/mL或50 μ g/mL使用。每个点代表不同患者的样品,水平线表示平均值。

[0258] [图10]图10示出了伊匹单抗、SW1610-ART12和SW1389-ART5+ACT1(开关抗体)对来自胰腺癌患者的PBMC的Treg耗竭活性,如实施例3所述。每种抗体以10 μ g/mL或50 μ g/mL使用。每个点代表不同患者的样品,水平线表示平均值。

[0259] [图11]图11示出了伊匹单抗、SW1610-ART12和SW1389-ART5+ACT1(开关抗体)对来自肾癌患者的PBMC的Treg耗竭活性,如实施例3所述。每种抗体以10 μ g/mL或50 μ g/mL使用。每个点代表不同患者的样品,水平线表示平均值。

[0260] [图12]图12示出了伊匹单抗、SW1610-ART12和SW1389-ART5+ACT1(开关抗体)对来自肺癌患者的PBMC的Treg耗竭活性,如实施例3所述。每种抗体以10 μ g/mL或50 μ g/mL使用。

[0261] [图13]图13示出了抗-CTLA-4抗体SW1610-mFa55(开关抗体)和抗PD-L1抗体的组合使用在移植了Colon38细胞系(结肠癌)的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如实施例5所述。通过尾静脉,在移植后第14天以0.3mg/kg施用开关抗体,而在移植后的第14、17和20天以10mg/kg施用抗PD-L1抗体。每个点代表一组的肿瘤体积的平均值($n=5$)。

[0262] [图14]图14示出了抗CTLA-4抗体SW1389-mFa55(开关抗体)和抗PD-L1抗体的组合使用在移植了Colon38细胞系(结肠癌)的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如实施例5所述。通过尾静脉,在移植后第14天以1mg/kg施用开关抗体,而在移植后的第14和17天以10mg/kg施用抗PD-L1抗体。每个点代表一组的平均肿瘤体积($n=5$)。

[0263] [图15]图15显示了抗CTLA-4抗体ABAM004对CTLA-4的结合活性,该结合活性取决于ATP、ADP或AMP的浓度,如参考实施例1-9中所述。

[0264] [图16]图16显示了抗CTLA-4抗体ABAM004对表达CTLA-4的细胞的结合活性,该结合活性依赖于AMP的浓度,如参考实施例1-10中所述。

[0265] [图17]图17显示了在存在和不存在AMP的情况下,抗CTLA-4抗体ABAM004对表达CTLA-4的细胞的ADCC活性,如参考实施例1-11所述。

[0266] [图18]图18显示了ABAM004 Fab片段与AMP的结合方式,如参考实施例2-13中所述。在图中,抗体的重链以黑色表示,轻链以灰色表示,AMP为球棒模型。与AMP形成相互作用的氨基酸残基以棒状模型表示。虚线及其值表示每个氨基酸残基与AMP之间的距离($\text{\AA}$)。

[0267] [图19]图19显示ABAM004 Fab片段、AMP与人CTLA4(hCTLA4)的结合方式,如参考实施例2-14中所述。在图中,抗体的重链以黑色表示,轻链以灰色表示,hCTLA4以白色表示,AMP以球棒模型表示。包含定位在距离抗体或AMP的任何部分 $4.2 \text{ \AA}$ 内的一个或多个非氢原子的hCTLA4的氨基酸残基被认为是表位并以棒状模型表示。

[0268] [图20]图20显示了hCTLA4氨基酸序列中ABAM004 Fab片段的表位的作图,如参考实施例2-14所述。在图中,以黑色表示的氨基酸残基是hCTLA4的那些氨基酸残基,其包含定位在晶体结构中距离ABAM004或AMP的任何部分 $4.2 \text{ \AA}$ 内的一个或多个非氢原子。以灰色表示的氨基酸残基显示其模型未构建的残基,因为它们在晶体结构中是无序的。

[0269] [图21]图21是从单独的ABAM004 Fab片段、ABAM004 Fab片段和AMP的复合物以及ABAM004 Fab片段、AMP和CTLA4的三元复合物的晶体结构中提取的抗体和AMP结构的叠加图,如在参考实施例2-15中所述。在图中,抗体的重链以黑色表示,轻链以灰色表示,AMP为球棒模型。ABAM004 Fab片段单独的结构用细线表示,与AMP的二元复合物的结构用中粗线表示,三元复合物的结构用粗线表示。

[0270] [图22]图22显示了抗CTLA-4抗体ABAM004及其变体04H0150/04L0072对CTLA-4的结合活性,该结合活性依赖于ATP、ADP或AMP的浓度,如参考实施例3-2中所述。如图所注释的,WT和H150L072分别表示ABAM004和04H0150/04L0072。

[0271] [图23]图23显示了抗CTLA-4抗体SW1077对CTLA-4的中和活性,该中和活性依赖于ATP的浓度,如参考实施例3-6中所述。

[0272] [图24]图24显示了抗CTLA-4抗体mNS-mFa55(对照抗体)在移植FM3A细胞系的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如参考实施例3-7-4所述。通过尾静脉以 0.01mg/kg 、 0.1mg/kg 、 0.25mg/kg 、 1mg/kg 、 10mg/kg 、 30mg/kg 和 100mg/kg 施用抗体。每个点代表一组的平均肿瘤体积, $n=4$ 。

[0273] [图25]图25显示了抗CTLA-4抗体SW1208-mFa55(开关抗体)在移植FM3A细胞系的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如参考实施例3-7-4所述。通过尾静脉以 0.1mg/kg 、 1mg/kg 、 10mg/kg 、 100mg/kg 和 500mg/kg 施用抗体。每个点代表一组的平均肿瘤体积, $n=4$ 。

[0274] [图26]图26显示在移植FM3A细胞系的小鼠模型中施用抗CTLA-4抗体mNS-mFa55(对照抗体)或SW1208-mFa55(开关抗体)时肿瘤中效应子Treg细胞比率的变化,如参考实施例3-7-7所述。将mNS-mFa55以 0.1mg/kg 、 1mg/kg 、 10mg/kg 和 100mg/kg 经过尾静脉施用,SW1208-mFa55以 0.1mg/kg 、 1mg/kg 、 10mg/kg 、 100mg/kg 和 500mg/kg 经过尾静脉施用。施用后

六天收集肿瘤,并通过FACS分析评估效应子Treg的增加或减少。纵轴是效应子Treg ($CD4^{+}$ FoxP3 $^{+}$ KLRG1 $^{+}$) 与CD45 $^{+}$ 细胞的比率。显示了n=3的平均值。

[0275] [图27]图27显示了在移植FM3A细胞系的小鼠模型中施用抗CTLA-4抗体mNS-mFa55 (对照抗体) 或SW1208-mFa55 (开关抗体) 时脾脏中活化的辅助T细胞比率的变化,如参考实施例3-7-8所述。将mNS-mFa55以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg和100mg/kg经过尾静脉施用,SW1208-mFa55以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg、100mg/kg和500mg/kg经过尾静脉施用。施用六天后收集脾脏,并通过FACS分析评估活化的辅助T细胞的增加或减少。纵轴是活化的辅助T细胞 ($CD4^{+}$ Foxp3 $^{-}$ ICOS $^{+}$) 与CD45 $^{+}$ 细胞的比例。显示了n=3的平均值。

[0276] [图28]图28显示了抗CTLA-4抗体SW1389-mFa55 (开关抗体) 在移植Hepa1-6/hGPC3细胞系的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如参考实施例4-3-5所述。通过尾静脉以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg和100mg/kg施用抗体。每个点代表一组的平均肿瘤体积,n=4。

[0277] [图29]图29显示了抗CTLA-4抗体hNS-mFa55 (对照抗体) 在移植Hepa1-6/hGPC3细胞系的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如参考实施例4-3-5所述。通过尾静脉以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg和30mg/kg施用抗体。每个点代表一组的平均肿瘤体积,n=4。

[0278] [图30]图30显示在移植Hepa1-6/hGPC3细胞系的小鼠模型中施用抗CTLA-4抗体hNS-mFa55 (对照抗体) 或SW1389-mFa55 (开关抗体) 时肿瘤中效应子Treg细胞比率的变化,如参考实施例4-3-8所述。经过尾静脉以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg和30mg/kg施用hNS-mFa55,并以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg、100mg/kg和500mg/kg施用SW1389-mFa55。施用后六天收集肿瘤,并通过FACS分析评估效应子Treg的增加或减少。纵轴是效应子Treg ($CD4^{+}$ FoxP3 $^{+}$ CCR7 ^{low} KLRG1 $^{+}$) 与CD45 $^{+}$ 细胞的比率。显示了n=3的平均值。

[0279] [图31]图31显示了在移植Hepa1-6/hGPC3细胞系的小鼠模型中施用抗CTLA-4抗体hNS-mFa55 (对照抗体) 或SW1389-mFa55 (开关抗体) 时脾脏中活化的辅助T细胞比率的变化,如参考实施例4-3-9所述。经过尾静脉以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg和30mg/kg施用hNS-mFa55,并以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg、100mg/kg和500mg/kg施用SW1389-mFa55。施用六天后收集脾脏,并通过FACS分析评估活化的辅助T细胞的增加或减少。纵轴是活化的辅助T细胞 ($CD4^{+}$ Foxp3 $^{-}$ ICOS $^{+}$) 与CD45 $^{+}$ 细胞的比率。显示了n=3的平均值。

[0280] [图32]图32显示了抗CTLA-4抗体SW1610-mFa55 (开关抗体) 在移植Hepa1-6/hGPC3细胞系的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如参考实施例5-4-5所述。通过尾静脉以0.3mg/kg、1mg/kg和3mg/kg施用抗体。每个点代表一组的平均肿瘤体积,n=5。

[0281] [图33]图33显示了抗CTLA-4抗体SW1612-mFa55 (开关抗体) 在移植Hepa1-6/hGPC3细胞系的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如参考实施例5-4-5所述。通过尾静脉以0.3mg/kg、1mg/kg和3mg/kg施用抗体。每个点代表一组的平均肿瘤体积,n=5。

[0282] [图34]图34显示了抗CTLA-4抗体SW1615-mFa55 (开关抗体) 在移植Hepa1-6/hGPC3细胞系的小鼠模型中的抗肿瘤作用,如参考实施例5-4-5所述。通过尾静脉以0.3mg/kg、1mg/kg和3mg/kg施用抗体。每个点代表一组的平均肿瘤体积,n=5。

[0283] [图35]图35显示在移植Hepa1-6/hGPC3细胞系的小鼠模型中施用抗CTLA-4抗体SW1610-mFa55、SW1612-mFa55或SW1615-mFa55 (均为开关抗体) 时肿瘤中效应子Treg细胞比率的变化,如参考实施例5-4-8所述。通过尾静脉以50mg/kg、100mg/kg和200mg/kg施用SW1610-mFa55,以50mg/kg、100mg/kg和200mg/kg施用SW1612-mFa55,以50mg/kg、100mg/kg、

200mg/kg和400mg/kg施用SW1615-mFa55,以400mg/kg施用阴性对照抗体KLH-mFa55。施用后六天收集肿瘤,并通过FACS分析评估效应子Treg的增加或减少。纵轴是效应子Treg ($CD4^+ FoxP3^+ CCR7^{low} KLRG1^+$) 与 $CD45^+$ 细胞的比率。显示了 $n=3$ 的平均值。

[0284] [图36]图36显示了在移植Hepa1-6/hGPC3细胞系的小鼠模型中施用抗CTLA-4抗体SW1610-mFa55、SW1612-mFa55或SW1615-mFa55(均为开关抗体)时脾脏中活化的辅助T细胞比率的变化,如参考实施例5-4-9所述。通过尾静脉以50mg/kg、100mg/kg和200mg/kg施用SW1610-mFa55,以50mg/kg、100mg/kg和200mg/kg施用SW1612-mFa55,以50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg和400mg/kg施用SW1615-mFa55,以400mg/kg施用阴性对照抗体KLH-mFa55。施用六天后收集脾脏,并通过FACS分析评估活化的辅助T细胞的增加或减少。纵轴是活化的辅助T细胞 ($CD4^+ Foxp3^- ICOS^+$) 与 $CD45^+$ 细胞的比率。显示了 $n=3$ 的平均值。

[0285] [图37]图37显示了具有多种改变的恒定区的抗体的体外ADCC活性的比较,该抗体与Fc γ R的结合增强,如参考实施例6-2中所述。如图所注释的,IgG1代表MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-kOMT,GASDALIE代表MDX10D1H-GASDALIE/MDX10D1L-kOMT,ART6代表MDX10D1H-Kn462/MDX10D1H-H1445/MDX10D1L-kOMT,ART8代表MDX10D1H-Kn461/MDX10D1H-H1443/MDX10D1L-kOMT。在此,IgG1是具有对照恒定区的抗体,GASDALIE是具有现有技术文献中描述的恒定区的抗体,ART6和ART8是具有参考实施例6-1中产生的改变的恒定区的抗体。

[0286] [图38]图38显示了具有多种改变的恒定区的抗体的体外ADCP活性的比较,该抗体与Fc γ R的结合增强,如参考实施例6-3中所述。如图所注释的,IgG1代表MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-kOMT,GASDIE代表MDX10D1H-GASDIE/MDX10D1L-kOMT,ART6代表MDX10D1H-Kn462/MDX10D1H-H1445/MDX10D1L-kOMT,ART8代表MDX10D1H-Kn461/MDX10D1H-H1443/MDX10D1L-kOMT。在此,IgG1是具有对照恒定区的抗体,GASDIE是具有现有技术文献中描述的恒定区的抗体,ART6和ART8是具有参考实施例6-1中产生的改变的恒定区的抗体。

[0287] [图39]图39显示了具有改变的恒定区的抗CTLA4开关抗体SW1389-ART6的体外ADCC活性,其与Fc γ R的结合增强,如参考实施例6-4中所述。

[0288] [图40]图40显示了具有改变的恒定区的抗CTLA4开关抗体SW1610-ART6的体外ADCC活性,其与Fc γ R的结合增强,如参考实施例6-4中所述。

[0289] [图41]图41显示了具有改变的恒定区的抗CTLA4开关抗体SW1612-ART6的体外ADCC活性,其与Fc γ R的结合增强,如参考实施例6-4中所述。

[0290] [图42]图42显示了抗CTLA4开关抗体SW1389对CTLA4的中和活性(消除以抑制方式作用于效应子细胞的活化的CTLA4信号的活性),如参考实施例6-5中所述。

[0291] [图43]图43显示了抗CTLA4开关抗体SW1610对CTLA4的中和活性(消除以抑制方式作用于效应子细胞的活化的CTLA4信号的活性),如参考实施例6-5中所述。

[0292] [图44]图44显示了抗CTLA4开关抗体SW1612对CTLA4的中和活性(消除以抑制方式作用于效应子细胞的活化的CTLA4信号的活性),如参考实施例6-5中所述。

[0293] [图45]图45显示了抗CTLA4开关抗体SW1615对CTLA4的中和活性(消除以抑制方式作用于效应子细胞的活化的CTLA4信号的活性),如参考实施例6-5中所述。

[0294] [图46]图46显示了抗CTLA4开关抗体SW1389-ART5+ACT1对CTLA4阳性调节性T细胞的体外细胞毒性,如参考实施例6-6中所述。

[0295] [图47]图47显示了抗CTLA4开关抗体SW1389-ART6+ACT1对CTLA4阳性调节性T细胞

的体外细胞毒活性,如参考实施例6-6中所述。

[0296] [图48]图48显示了抗CTLA4开关抗体SW1610-ART5+ACT1对CTLA4阳性调节性T细胞的体外细胞毒活性,如参考实施例6-6中所述。

[0297] [图49]图49显示了抗CTLA4开关抗体SW1610-ART6+ACT1对CTLA4阳性调节性T细胞的体外细胞毒活性,如参考实施例6-6中所述。

[0298] [图50]图50显示了ADCC报道基因测定的结果,其中以Hepa1-6/hEREG细胞为靶细胞,以表达hFc γ RIIIaV的Jurkat细胞为效应子细胞,如参考实施例9-2所述。每个点代表平均诱导倍数, $n=2$ 。

[0299] [图51]图51显示了ADCC报道基因测定的结果,其中以Hepa1-6/hEREG细胞为靶细胞,以表达hFc γ RIIaH的Jurkat细胞为效应子细胞,如参考实施例10所述。每个点代表平均诱导倍数, $n=3$ 。

[0300] [图52]图52显示了EGL-G1d、EGL-非岩藻糖基和EGL-ART6在已移植Hepa1-6/hEREG细胞系的人Fc γ R转基因小鼠模型中的抗肿瘤作用,如参考实施例11-5所述。通过尾静脉以10mg/kg施用抗体。每个点代表一组的平均肿瘤体积, $n=5$ 。

[0301] [图53]图53显示了具有修饰的Fc区的每种抗体的hC1q结合活性,如参考实施例12所述。每个点代表平均ELISA显色值, $n=2$ 。

[0302] [图54]图54还显示了具有修饰的Fc区的每种抗体的hC1q结合活性,如参考实施例12所述。每个点代表平均ELISA显色值, $n=2$ 。

[0303] 实施方案描述

[0304] 本文描述或引用的技术和程序通常被本领域技术人员充分理解并且通常使用常规方法学来使用,例如Sambrook等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 第3版 (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; *Current Protocols in Molecular Biology* (F.M. Ausubel, 等人, 编辑 (2003)); *the series Methods in Enzymology* (Academic Press, Inc.): *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames 和 G.R. Taylor 编辑 (1995)), Harlow 和 Lane, 编辑 (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, 编辑 (1987)); *Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait, 编辑, 1984); *Methods in Molecular Biology*, Humana Press; *Cell Biology: A Laboratory Notebook* (J.E. Cellis, 编辑, 1998) Academic Press; *Animal Cell Culture* (R.I. Freshney), 编辑, 1987; *Introduction to Cell and Tissue Culture* (J.P. Mather 和 P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures* (A. Doyle, J.B. Griffiths, 和 D.G. Newell, 编辑, 1993-8) J. Wiley 和 Sons; *Handbook of Experimental Immunology* (D.M. Weir 和 C.C. Blackwell, 编辑); *Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells* (J.M. Miller 和 M.P. Calos, 编辑, 1987); *PCR: The Polymerase Chain Reaction*, (Mullis 等人, 编辑, 1994); *Current Protocols in Immunology* (J.E. Coligan 等人, 编辑, 1991); *Short Protocols in Molecular Biology* (Wiley 和 Sons, 1999); *Immunobiology* (C.A. Janeway 和 P. Travers, 1997); *Antibodies* (P. Finch, 1997); *Antibodies: A Practical Approach* (D. Catty., 编辑, IRL Press, 1988-1989); *Monoclonal Antibodies: A Practical Approach* (P. Shepherd 和 C. Dean, 编辑, Oxford University Press, 2000); Using

Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow 和 D. Lane, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); The Antibodies (M. Zanetti 和 J. D. Capra, 编辑, Harwood Academic Publishers, 1995); 和 Cancer: Principles and Practice of Oncology (V. T. DeVita 等人, 编辑, J. B. Lippincott Company, 1993) 中描述的广泛使用的方法学。

[0305] I. 定义

[0306] 除非另有定义, 本文使用的技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的相同含义。Singleton 等人, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 第2版, J. Wiley & Sons (New York, N. Y. 1994), 和 March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 第4版, John Wiley & Sons (New York, N. Y. 1992) 为本领域技术人员提供了本申请中使用的许多术语的一般指南。本文引用的所有参考文献, 包括专利申请和出版物, 均通过引用全部纳入本文。

[0307] 为了解释本说明书的目的, 应用以下定义, 并且只要合适, 以单数形式使用的术语也包括复数, 反之亦然。应当理解, 本文使用的术语仅出于描述特定实施方案的目的, 并不旨在进行限制。如果下文阐述的任何定义与通过引用纳入本文的任何文件相冲突, 则应以下文阐述的定义为准。

[0308] 在本文中, 术语“和/或”是指写在术语“和/或”之前和之后的每个项目或这些项目的任意组合。例如, 短语“A、B和/或C”包括单个项目“A”、“B”和“C”, 以及选自“A和B”、“A和C”、“B和C”以及“A和B和C”的任何组合。

[0309] 用于本文目的的“受体人框架”是包含衍生自人免疫球蛋白框架或人共有框架的轻链可变结构域(VL)框架或重链可变结构域(VH)框架的氨基酸序列的框架, 如下文定义的。“源自”人免疫球蛋白框架或人共有框架的受体人框架可以包含其相同的氨基酸序列, 或者它可以包含氨基酸序列变化。在一些实施方案中, 氨基酸变化的数目为10或更少、9或更少、8或更少、7或更少、6或更少、5或更少、4或更少、3或更少、或2或更少。在一些实施方案中, VL受体人框架在序列上与VL人免疫球蛋白框架序列或人共有框架序列相同。

[0310] “抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是指这样的细胞毒性形式, 其中与某些细胞毒性细胞(例如NK细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞)上存在的Fc受体(FcR)结合的分泌的免疫球蛋白使这些细胞毒性效应子细胞特异性结合抗原携带靶细胞并随后用细胞毒素杀死靶细胞。介导ADCC的原代细胞NK细胞仅表达Fc γ RI, 而单核细胞表达Fc γ RI、Fc γ RII和Fc γ RIII。在Ravetch和Kinet, Annu. Rev. Immunol 9: 457-92 (1991) 的第464页上的表3中总结了造血细胞上的FcR表达。为了评估目标分子的ADCC活性, 可以进行体外ADCC测定, 如美国专利号5,500,362或5,821,337或美国专利号6,737,056 (Presta) 中描述的那些。用于此类测定的有效效应子细胞包括PBMC和NK细胞。或者或另外地, 可在体内, 例如在诸如 Clynes 等人 PNAS (USA) 95: 652-656 (1998) 中公开的动物模型中评估目标分子的ADCC活性。

[0311] “细胞毒活性”包括, 例如, 如上所述的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 活性、如下所述的补体依赖性细胞毒性 (CDC) 活性和T细胞介导的细胞毒活性。CDC活性是指补体系统的细胞毒活性。另一方面, ADCC活性是指这样的活性, 其中抗体与靶细胞的细胞表面存在的抗原结合, 效应子细胞进一步与抗体结合, 从而效应子细胞损伤靶细胞。目的抗体是否具有ADCC活性以及目的抗体是否具有CDC活性可以通过已知方法测定(例如, Current Protocols in Immunology, 第7章, Immunologic studies in humans, Coligan 等人编辑

(1993))。

[0312] “中和活性”是指抗体通过与参与生物学活性的分子结合来抑制某种生物学活性的活性。在一些实施方案中,生物学活性由配体和受体之间的结合引起。在某些实施方案中,抗体通过结合配体或受体来抑制配体和受体之间的结合。具有这种中和活性的抗体称为中和抗体。可以通过比较在存在和不存在测试物质的情况之间存在配体时的生物学活性来测定某种测试物质的中和活性。

[0313] 术语“抗体依赖性细胞吞噬作用”或“ADCP”是指这样的过程,其中被抗体覆盖的全部或部分细胞被掺入到结合免疫球蛋白Fc区的吞噬免疫细胞(例如巨噬细胞、嗜中性粒细胞和树突细胞)中。

[0314] 本文中术语“结合活性”和“结合能力”可互换使用,指分子(如抗体或其他多肽)的一个或多个结合位点(如可变区或Fc区)与其结合伴侣(如抗原或Fc γ 受体)之间非共价相互作用的总和的强度。本文中,“结合活性”不严格限于结合对的成员(例如,抗体和抗原,或Fc区和Fc γ 受体)之间的1:1相互作用。例如,当结合对的成员反映单价1:1相互作用时,结合活性是指内在结合亲和力(“亲和力”)。当结合对的成员能够进行单价和多价结合时,结合活性是每种结合强度的总和。分子X与其配偶体Y的结合活性通常可以用解离常数(KD)或“每单位量配体的分析物的结合量”来表示。结合活性可以通过本领域已知的常用方法测定,包括本文所述的那些。下面描述了用于测定结合活性的具体说明性和示例性实施方案。

[0315] “亲和力成熟的”抗体是指与不具有这种改变的亲本抗体相比,在一个或多个高变区(HVR)中具有一种或多种改变的抗体,这种改变导致抗体对抗原的亲和力提高。

[0316] 术语“抗CTLA-4抗体”和“结合CTLA-4的抗体”是指这样的抗体,其能够以足够的亲和力结合CTLA-4以便该抗体可用作在靶向CTLA-4中的诊断剂和/或治疗剂。在一个实施方案中,抗CTLA-4抗体与无关的非CTLA-4蛋白的结合程度小于该抗体与CTLA-4的结合的约10%,如通过放射免疫测定法(RIA)测定的。在某些实施方案中,结合CTLA-4的抗体具有1 μ M或更小、100nM或更小、10nM或更小、1nM或更小、0.1nM或更小、0.01nM或更小,或0.001nM或更小(例如,10⁻⁸M或更小,例如,从10⁻⁸M到10⁻¹³M,例如,从10⁻⁹M到10⁻¹³M)的解离常数(KD)。在某些实施方案中,抗CTLA-4抗体结合CTLA-4的表位,该表位在来自不同物种的CTLA-4中是保守的。

[0317] 本文中的术语“抗体”以最广泛的含义使用,并包括多种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)和抗体片段,只要它们表现出所需的抗原结合活性。

[0318] “抗体片段”是指除了完整抗体之外的分子,其包含结合完整抗体所结合的抗原的完整抗体的一部分。抗体片段的实例包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂;双抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如,scFv);以及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0319] “结合相同表位的抗体”作为参考抗体是指在竞争测定中阻断参考抗体与其抗原的结合例如50%或更多的抗体,和/或参考抗体在竞争测定中阻断抗体与其抗原的结合例如50%或更多。本文提供了示例性竞争测定。

[0320] “自身免疫性疾病”是指由个体自身组织引起并针对个体自身组织的非恶性疾病或病症。本文的自身免疫性疾病具体排除恶性或癌性疾病或病症,尤其排除B细胞淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、毛细胞白血病和慢性髓细胞白血

病(chronic myeloblastic leukemia)。自身免疫性疾病或病症的实例包括但不限于炎症反应,如炎症性皮肤病,包括牛皮癣和皮炎(例如,特应性皮炎);系统性硬皮病和硬化症;与炎症性肠病相关的反应(如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎);呼吸窘迫综合征(包括成人呼吸窘迫综合征;ARDS);皮炎;脑膜炎;脑炎;葡萄膜炎;结肠炎;肾小球肾炎;过敏性疾病,如湿疹和哮喘以及涉及T细胞浸润和慢性炎症反应的其他状况;动脉粥样硬化;白细胞粘附缺陷;类风湿关节炎;系统性红斑狼疮(SLE)(包括但不限于狼疮性肾炎、皮肤狼疮);糖尿病(例如,I型糖尿病或胰岛素依赖型糖尿病);多发性硬化症;雷诺氏综合征;自身免疫性甲状腺炎;桥本氏甲状腺炎;过敏性脑脊髓炎;干燥综合征(Sjogren's syndrome);青少年糖尿病(juvenile onset diabetes);和由细胞因子和T淋巴细胞介导的急性期和迟发性超敏反应相关的免疫反应,通常见于结核病、肉芽肿病、多发性肌炎、肉芽肿和血管炎;恶性贫血(艾迪生病);涉及白细胞渗出的疾病;中枢神经系统(CNS)炎症性病症;多器官损伤综合征;溶血性贫血(包括但不限于冷球蛋白血症或Coombs阳性贫血);重症肌无力;抗原-抗体复合物介导的疾病;抗肾小球基底膜病;抗磷脂综合征;过敏性神经炎;格雷夫斯病;Lambert-Eaton肌无力综合征;大疱性类天疱疮;天疱疮;自身免疫性多内分泌病;雷特氏病;僵人综合征;白塞病;巨细胞动脉炎;免疫复合物肾炎;IgA肾病;IgM多发性神经病;免疫性血小板减少性紫癜(ITP)或自身免疫性血小板减少症。

[0321] 术语“癌症”和“癌性”是指或描述哺乳动物中的生理状况,其通常以不受调节的细胞生长/增殖为特征。癌症的实例包括乳腺癌和肝癌。

[0322] 术语“补体依赖性细胞毒性”或“CDC”是指诱导细胞死亡的机制,其中与靶标结合的抗体的Fc效应子结构域激活一系列酶促反应,导致靶细胞的细胞膜中孔洞的形成。通常,在靶细胞上形成的抗原-抗体复合物结合并激活补体成分C1q,这反过来又激活补体级联反应并导致靶细胞死亡。此外,补体激活还可能导致补体成分在靶细胞表面的沉积,其导致与白细胞上的补体受体(例如CR3)结合,从而促进ADCC。

[0323] “化学治疗剂”是指可用于治疗癌症的化合物。化学治疗剂的实例包括烷化剂,如噻替哌(thiotepa)、环磷酰胺(CYTOXAN(注册商标));烷基磺酸酯,如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶类药物,如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥多巴(meturedopa)和乌多巴(uredopa);乙烯亚胺和羟甲基三聚氰胺,包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三乙烯磷酰胺、三乙烯硫代磷酰胺和三甲基三聚氰胺;番荔枝内酯(acetogenins)(尤其是布拉它辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone)); δ -9-四氢大麻酚(屈大麻酚(dronabinol),MARINOL(注册商标)); β -拉帕酮(lapachone);拉帕酚(lapachol);秋水仙素;桦木酸;喜树碱(包括合成类似物拓扑替康(HYCAMTIN(注册商标))、CPT-11(伊立替康(irinotecan)、CAMPTOSAR(注册商标))、乙酰喜树碱(acetylcamptothecin)、东莨菪碱(scopolectin)和9-氨基喜树碱);苔藓抑制素;卡利他汀(callystatin);CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);鬼臼毒素(podophyllotoxin);鬼臼酸(podophyllinic acid);替尼泊苷(teniposide);隐藻素(cryptophycins)(特别是隐藻素1和隐藻素8);多拉司他丁(dolastatin);多卡霉素(包括合成类似物,KW-2189和CB1-TM1);软珊瑚醇(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑制素(spongistatin);氮芥(nitrogen mustards),如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺

(chlorophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、异环磷酰胺、双氯乙基甲胺、盐酸氧化氮芥、美法仑(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲类,如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、氟莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimustine);抗生素,如烯二炔抗生素(例如,加利车霉素(calicheamicin),尤其是加利车霉素 γ 1I和加利车霉素 Ω 1I(参见,例如,Nicolaou等人,Angew.Chem Intl.Ed.Engl.,33:183-186(1994)));CDP323,口服 α -4整联蛋白抑制剂;达内霉素(dynemicin),包括达内霉素A;埃斯培拉霉素(esperamicin);以及新制癌菌素发色团和相关的色蛋白烯二炔抗生素发色团)、阿克拉霉素(aclacinomysins)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(anthramycin)、重氮丝氨酸(azaserine)、博莱霉素、放线菌素C(cactinomycin)、卡柔比星(carubicin)、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌霉素(carzinophilin)、色霉素(chromomycins)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉素、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸(6-diazo-5-oxo-L-norleucine)、多柔比星(doxorubicin)(包括ADRIAMYCIN(注册商标))、吗啉代-多柔比星(morpholino-doxorubicin)、氰基吗啉代-多柔比星(cyanomorpholino-doxorubicin)、2-吡咯啉代-多柔比星(2-pyrrolino-doxorubicin)、盐酸多柔比星脂质体注射液(DOXIL(注册商标))、脂质体多柔比星TLC D-99(MYOCET(注册商标))、聚乙二醇化脂质体多柔比星(CAELYX(注册商标)),和脱氧多柔比星(deoxydoxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycins)如丝裂霉素C、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycins)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链脲霉素(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他汀(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢物,如氨甲蝶呤、吉西他滨(gemcitabine)(GEMZAR(注册商标))、替加氟(tegafur)(UFTORAL(注册商标))、卡培他滨(capecitabine)(XELODA(注册商标))、埃坡霉素(epothilone)和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,如二甲叶酸(denopterin)、氨甲蝶呤、喋罗呤(pteropterin)、三甲氨蝶呤;嘌呤类似物,如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物,如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮杂尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、双脱氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine);雄激素,如卡普睾酮(calusterone)、丙酸甲雄烷酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺素,如氨鲁米特、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,如亚叶酸;醋葡萄糖内酯;醛磷酸胺糖苷;氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶;安吡啶;阿莫司汀;比生群(bisantrene);依达曲沙(edatrexate);去氧麻黄碱(defofamine);秋水仙胺(demecolcine);地吡醌(diaziquone);依鸟氨酸(elfornithine);依利醋铵(elliptinium acetate);埃坡霉素(epothilone);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲(hydroxyurea);香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidamine);美登素类化合物(maytansinoids),如美登素(maytansine)和安丝霉素

(ansamitocins); 米托胍 (mitoguazone); 米托蒽醌 (mitoxantrone); 莫哌达醇 (mopidamol); nitraerine; 喷司他丁 (pentostatin); 蛋氨酸芥 (phenamet); 吡柔比星 (pirarubicin); 洛索蒽醌 (losoxantrone); 2-乙酰肼; 丙卡巴肼 (procarbazine); PSK (注册商标) 多糖复合物 (JHS Natural Products, Eugene, OR); 丙亚胺 (razoxane); 根瘤菌素 (rhizoxin); 西索非兰 (sizofiran); 锗螺胺 (spirogermanium); 细交链孢菌酮酸 (tenuazonic acid); 三亚胺醌 (triaziquone); 2,2',2'-三氯三乙胺; 单端孢霉烯类 (trichothecenes) (尤其是T-2毒素、维拉库林A (verracurin A)、杆孢菌素A (roridin A) 和蛇形菌素 (anguidine)); 乌拉坦; 长春地辛 (vindesine) (ELDISINE (注册商标)、FILDESIN (注册商标)); 达卡巴嗪 (dacarbazine); 甘露莫司汀 (mannomustine); 二溴甘露醇 (mitobronitol); 二溴卫矛醇 (mitolactol); 哌泊溴烷 (pipobroman); 加胞嘧啶; 阿糖胞苷 ("Ara-C"); 噻替哌 (thiotepa); 紫杉烷 (taxoid), 例如紫杉醇 (paclitaxel) (TAXOL (注册商标))、紫杉醇的白蛋白改造纳米颗粒制剂 (ABRAXANETM) 和多西紫杉醇 (docetaxel) (TAXOTERE (注册商标)); 苯丁酸氮芥 (chlorambucil); 6-硫鸟嘌呤; 巯基嘌呤; 氮甲蝶呤; 铂剂, 例如顺铂 (cisplatin)、奥沙利铂 (oxaliplatin) (例如, ELOXATIN (注册商标)) 和卡铂 (carboplatin); vincas, 其防止微管蛋白聚合形成微管, 包括长春碱 (VELBAN (注册商标))、长春新碱 (ONCOVIN (注册商标))、长春地辛 (ELDISINE (注册商标)、FILDESIN (注册商标)) 和长春瑞滨 (NAVELBINE (注册商标)); 依托泊苷 (etoposide) (VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌 (mitoxantrone); 亚叶酸; 米托蒽醌 (novantrone); 依达曲沙 (edatrexate); 道诺霉素 (daunomycin); 氨基蝶呤; 伊班膦酸盐 (ibandronate); 拓扑异构酶抑制剂 RFS2000; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO); 类视黄醇 (retinoids), 如视黄酸, 包括贝沙罗汀 (bexarotene) (TARGRETIN (注册商标)); 双膦酸盐如氯屈膦酸盐 (例如, BONEFOS (注册商标) 或 OSTAC (注册商标))、依替膦酸盐 (etidronate) (DIDROCAL (注册商标))、NE-58095、唑来膦酸 (zoledronic acid) / 唑来膦酸盐 (zoledronate) (ZOMETA (注册商标))、阿仑膦酸盐 (alendronate) (FOSAMAX (注册商标))、帕米膦酸盐 (pamidronate) (AREDIA (注册商标))、替鲁膦酸盐 (tiludronate) (SKELID (注册商标)) 或利塞膦酸盐 (risedronate) (ACTONEL (注册商标)); 曲沙他滨 (1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物); 反义寡核苷酸, 特别是抑制与异常细胞增殖有关的信号通路中基因表达的那些, 例如 PKC- α 、Raf、H-Ras 和表皮生长因子受体 (EGF-R); 疫苗, 如 THERATOPE (注册商标) 疫苗和基因疗法疫苗, 例如 ALLOVECTIN (注册商标) 疫苗、LEUVECTIN (注册商标) 疫苗和 VAXID (注册商标) 疫苗; 拓扑异构酶1抑制剂 (例如, LURTOTECAN (注册商标)); rmRH (例如, ABARELIX (注册商标)); BAY439006 (索拉非尼 (sorafenib); Bayer); SU-11248 (舒尼替尼 (sunitinib)、SUTENT (注册商标), Pfizer); 哌立福辛 (perifosine)、COX-2抑制剂 (例如, 塞来昔布 (celecoxib) 或依托考昔 (etoricoxib))、蛋白体抑制剂 (例如, PS341); 硼替佐米 (bortezomib) (VELCADE (注册商标)); CCI-779; 替吡法尼 (tipifarnib) (R11577); 索拉非尼 (sorafenib), ABT510; Bcl-2抑制剂, 如 oblimersen 钠 (GENASENSE (注册商标)); 匹沙琼 (pixantrone); EGFR抑制剂 (见下文定义); 酪氨酸激酶抑制剂 (见下文定义); 丝氨酸-苏氨酸激酶抑制剂, 如雷帕霉素 (西罗莫司 (sirolimus), RAPAMUNE (注册商标)); 法尼基转移酶抑制剂, 如洛那法尼 (lonafarnib) (SCH 6636, SARASARTM); 以及上述任何物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物; 以及上述两种或多种的组合, 如 CHOP (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙联合治疗的缩写); 和 FOLFOX (奥沙

利铂(oxaliplatin) (ELOXATINTM) 联合5-FU和亚叶酸的治疗方案的缩写)。

[0324] 术语“嵌合”抗体是指一种抗体,其中重链和/或轻链的一部分源自特定来源或物种,而重链和/或轻链的其余部分源自不同来源或物种。

[0325] 抗体的“类别”是指其重链所具有的恒定结构域或恒定区的类型。有五种主要的抗体类别:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且这些中的一些可进一步分为亚类(同种型),例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。对应于不同类别免疫球蛋白的重链恒定结构域分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。

[0326] 如本文所用,术语“细胞毒性剂”是指抑制或阻止细胞功能和/或导致细胞死亡或破坏的物质。细胞毒性剂包括但不限于放射性同位素(例如,²¹¹At、¹³¹I、¹²⁵I、⁹⁰Y、¹⁸⁶Re、¹⁸⁸Re、¹⁵³Sm、²¹²Bi、³²P、²¹²Pb和Lu的放射性同位素);化学治疗剂或药物(例如氨甲蝶呤、阿霉素、长春花生物碱(长春新碱、长春碱、依托泊苷)、多柔比星、美法仑、丝裂霉素C、苯丁酸氮芥、柔红霉素或其他嵌入剂);生长抑制剂;酶及其片段,如溶核酶;抗生素;毒素,如细菌、真菌、植物或动物来源的小分子毒素或酶活性毒素,包括其片段和/或变体;和上面公开的多种化学治疗剂。

[0327] “效应子细胞”是指表达一种或多种FcR并执行效应子功能的白细胞。在某些实施方案中,细胞至少表达Fc γ RIII并执行ADCC效应子功能。介导ADCC的白细胞的例子包括外周血单核细胞(PBMC)、自然杀伤(NK)细胞、单核细胞、细胞毒性T细胞和嗜中性粒细胞。效应子细胞可以从天然来源例如血液中分离。在某些实施方案中,效应子细胞可以是人效应子细胞。

[0328] “效应子功能”是指可归因于抗体Fc区的那些生物学活性,其随抗体同种型而变化。抗体效应子功能的例子包括:C1q结合和补体依赖性细胞毒性(CDC);Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP);细胞表面受体(例如B细胞受体)的下调;和B细胞活化。

[0329] 术语“表位”包括能够被抗体结合的任何决定簇。表位是由靶向抗原的抗体结合的抗原区域,包括直接接触抗体的特定氨基酸。表位决定簇可以包括分子的化学活性表面基团,例如氨基酸、糖侧链、磷酸基或磺酰基,并且可以具有特定的三维结构特征和/或特定的电荷特征。通常,对特定靶抗原特异的抗体优先识别蛋白质和/或大分子的复杂混合物中靶抗原上的表位。

[0330] 术语“Fc受体”或“FcR”是指结合抗体Fc区的受体。在一些实施方案中,FcR是天然人FcR。在一些实施方案中,FcR是结合IgG抗体(γ 受体)并且包括Fc γ RI、Fc γ RII和Fc γ RIII亚类的受体,包括这些受体的等位变体和可变剪接形式的一种。Fc γ RII受体包括Fc γ RIIA(“活化性受体”)和Fc γ RIIB(“抑制性受体”),其具有相似的氨基酸序列,所述序列主要在其细胞质结构域中不同。活化性受体Fc γ RIIA在其细胞质结构域中含有基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)。抑制性受体Fc γ RIIB在其细胞质结构域中含有基于免疫受体酪氨酸的抑制基序(ITIM)。(参见,例如,Daeron,Annu.Rev.Immunol.15:203-234(1997))。例如,在Ravetch和Kinet,Annu.Rev.Immunol.9:457-492(1991);Capel等人,Immunomethods 4:25-34(1994);和de Haas等人,J.Lab.Clin.Med.126:330-341(1995)中概述了FcR。本文中的术语“FcR”涵盖了其他FcR,包括将来待鉴定的那些。

[0331] 术语“Fc受体”或“FcR”还包括新生儿受体FcRn,其负责将母体IgG转移至胎儿

(Guyer等人, J. Immunol. 117:587 (1976); 和Kim等人, J. Immunol. 24:249 (1994)) 和免疫球蛋白稳态的调节。测定与FcRn结合的方法是已知的(参见, 例如, Ghetie和Ward., Immunol. Today 18(12):592-598 (1997); Ghetie等人, Nature Biotechnology, 15(7):637-640 (1997); Hinton等人, J. Biol. Chem. 279(8):6213-6216 (2004); WO 2004/92219 (Hinton等人))。

[0332] 可以例如在表达人FcRn的转基因小鼠或转染的人细胞系中, 或在向其施用具有变体Fc区的多肽的灵长类动物中测定与人FcRn的体内结合和人FcRn高亲和力结合多肽的血清半衰期。WO 2000/42072 (Presta) 描述了与FcR的结合提高或降低的抗体变体。还参见, 例如, Shields等人, J. Biol. Chem. 9(2):6591-6604 (2001)。

[0333] 本文中的术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链的C末端区, 其包含至少一部分恒定区。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。在一个实施方案中, 人IgG重链Fc区从Cys226或从Pro230延伸到重链的羧基末端。然而, Fc区的C末端赖氨酸(Lys447)或甘氨酸-赖氨酸(Gly446-Lys447)可能存在或可能不存在。除非本文另有说明, 否则Fc区或恒定区中的氨基酸残基编号是根据EU编号系统, 也称为EU索引, 如Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991中所述。

[0334] 术语“包含Fc区的抗体”是指包含Fc区的抗体。Fc区的C-末端赖氨酸(根据EU编号系统的残基447)或C-末端甘氨酸-赖氨酸(残基446-447)可以例如在抗体纯化期间或通过重组工程改造编码抗体的核酸来去除。因此, 包含具有根据本发明的Fc区的抗体的组合物可以包含具有G446-K447的抗体、具有G446和不具有K447的抗体、去除所有G446-K447的抗体, 或上述三种类型抗体的混合物。

[0335] 术语“可变区”或“可变结构域”是指参与抗体与抗原结合的抗体重链或轻链的结构域。天然抗体的重链和轻链的可变结构域(分别为VH和VL)通常具有相似的结构, 每个结构域包含四个保守框架区(FR)和三个高变区(HVR)(参见例如Kindt等人, Kuby Immunology, 第6版, W.H. Freeman和Co., 第91页(2007))。单个VH或VL结构域可以足以赋予抗原结合特异性。此外, 可以使用来自结合抗原的抗体的VH或VL结构域分别筛选互补VL或VH结构域的文库来分离结合特定抗原的抗体。参见, 例如, Portolano等人, J. Immunol 150:880-887 (1993); Clarkson等人, Nature 352:624-628 (1991)。

[0336] “框架”或“FR”是指除高变区(HVR)残基之外的可变结构域残基。可变结构域的FR一般由四个FR结构域组成:FR1、FR2、FR3和FR4。因此, 在VH(或VL)中, HVR和FR序列一般以以下顺序出现:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

[0337] 术语“全长抗体”、“完整抗体”和“全抗体”在本文中可互换使用, 是指具有与天然抗体结构基本相似的结构或具有包含本文定义的Fc区的重链的抗体。

[0338] “功能性Fc区”具有天然序列Fc区的“效应子功能”。示例性“效应子功能”包括C1q结合; CDC; Fc受体结合; ADCC; 吞噬作用; 细胞表面受体(例如, B细胞受体; BCR)等的下调。这种效应子功能通常需要将Fc区与结合结构域(例如, 抗体可变结构域)结合, 并且可以使用例如, 在本文的定义中所公开的多种测定来评估。

[0339] “人抗体”是具有对应于由人或人细胞产生或衍生自利用人抗体库或其他人抗体编码序列的非人来源的抗体的氨基酸序列的抗体。人抗体的该定义特别排除了包含非人抗

原结合残基的人源化抗体。

[0340] “人共有框架”是代表在人免疫球蛋白VL或VH框架序列的选择中最常出现的氨基酸残基的框架。通常,人免疫球蛋白VL或VH序列的选择来自可变结构域序列的亚组。通常,序列亚组是如Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,NIH Publication 91-3242,Bethesda MD(1991),卷1-3中的亚组。在一个实施方案中,对于VL,亚组是如在Kabat等人,同上中的亚组κI。在一个实施方案中,对于VH,亚组是如Kabat等人,同上中的亚组III。

[0341] “人源化”抗体是指包含来自非人HVR的氨基酸残基和来自人FR的氨基酸残基的嵌合抗体。在某些实施方案中,人源化抗体将包含基本上所有的至少一个,通常是两个可变结构域,其中所有或基本上所有的HVR(例如,CDR)对应于非人抗体的那些,并且所有或基本上所有的FR对应于人抗体的FR。人源化抗体任选地包含源自人抗体的抗体恒定区的至少一部分。抗体,例如非人抗体的“人源化形式”,是指已经经历人源化的抗体。

[0342] 如本文所用,术语“高变区”或“HVR”是指抗体可变结构域的每个区域,其在序列上是高变的(“互补决定区”或“CDR”)和/或形成结构确定的环(“高变环”)和/或含有抗原接触残基(“抗原接触”)。通常,抗体包含六个HVR:三个在VH(H1、H2、H3)中,三个在VL(L1、L2、L3)中。本文的示例性HVR包括:

[0343] (a) 出现在氨基酸残基26-32(L1)、50-52(L2)、91-96(L3)、26-32(H1)、53-55(H2)和96-101(H3)处的高变环(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987));

[0344] (b) 出现在氨基酸残基24-34(L1)、50-56(L2)、89-97(L3)、31-35b(H1)、50-65(H2)和95-102(H3)处的CDR(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(1991));

[0345] (c) 出现在氨基酸残基27c-36(L1)、46-55(L2)、89-96(L3)、30-35b(H1)、47-58(H2)和93-101(H3)处的抗原接触(MacCallum等人,J.Mol.Biol.262:732-745(1996));和

[0346] (d) (a)、(b)和/或(c)的组合,包括HVR氨基酸残基46-56(L2)、47-56(L2)、48-56(L2)、49-56(L2)、26-35(H1)、26-35b(H1)、49-65(H2)、93-102(H3)和94-102(H3)。

[0347] 除非另有说明,否则可变结构域中的HVR残基和其他残基(例如,FR残基)在本文中根据Kabat等人,同上进行编号。

[0348] “免疫缀合物”是与一种或多种异源分子,包括但不限于细胞毒性剂缀合的抗体。

[0349] “分离的”抗体是已经从其自然环境的组分中分离出来的抗体。在一些实施方案中,如通过例如电泳(例如,SDS-PAGE、等电聚焦(IEF)、毛细管电泳)或色谱法(例如,离子交换或反相HPLC)将抗体纯化至大于95%或99%的纯度。对于评估抗体纯度的方法的综述,参见,例如,Flatman等人,J.Chromatogr,B 848:79-87(2007)。

[0350] “分离的”核酸是指已与其自然环境的组分分离的核酸分子。分离的核酸包括在通常含有所述核酸分子的细胞中含有的核酸分子,但该核酸分子存在于染色体外或存在于不同于其天然染色体位置的染色体位置。

[0351] “编码抗体的分离的核酸”是指编码抗体重链和轻链(或其片段)的一种或多种核酸分子,包括单个载体或单独载体中的此类核酸分子,并且此类核酸分子存在于宿主细胞中的一个或多个位置。

[0352] 本文中的“第一多肽”和“第二多肽”是指构成抗体Fc区的多肽。术语“第一多肽”和“第二多肽”是指它们的序列彼此不同,优选地至少是CH2结构域序列不同。此外,CH3结构域序列也可能不同。多肽可以是,例如,构成天然存在的(天然)IgG的Fc区的多肽,或通过改变构成天然存在的(天然)IgG的Fc区的多肽而产生的多肽。

[0353] “天然IgG”是指属于一类实际上由免疫球蛋白 γ 基因编码的抗体的多肽,并且包含与自然界中发现的IgG相同的氨基酸序列。例如,天然人IgG是指天然人IgG1、天然人IgG2、天然人IgG3、天然人IgG4等。天然IgG也包括由它们自发产生的突变体。

[0354] 本发明中的“多肽”一般指长度约为10个氨基酸或更长的肽或蛋白质。此外,它们一般是源自生物体的多肽,但没有特别限制,例如,它们可以是包含人工设计序列的多肽。此外,它们可以是天然存在的多肽、合成的多肽、重组多肽中的任何一种。本发明的蛋白质分子是指包含多肽的分子。

[0355] 本发明多肽的优选实例包括抗体。更优选的例子包括天然IgG和在天然IgG中引入修饰后产生的抗体。天然IgG的例子尤其包括天然人IgG。“天然IgG”是指属于一类抗体的多肽,实际上由免疫球蛋白 γ 基因编码,其氨基酸序列与自然界中的IgG相同。例如,天然人IgG指天然人IgG1、天然人IgG2、天然人IgG3、天然人IgG4等。天然IgG还包括由其自发产生的突变体。

[0356] 术语“包含Fc区的多肽”没有特别限制,只要多肽中包含Fc区就是符合的。例如,包含Fc区的抗体。Fc区的C-末端赖氨酸(根据EU编号系统的残基447)或C-末端甘氨酸-赖氨酸(残基446-447)可以例如在多肽(如抗体)纯化期间或通过重组工程改造编码多肽的核酸来去除。因此,包含具有根据本发明的Fc区的多肽的组合物可以包含具有G446-K447的Fc区的多肽、含有G446但不含K447的Fc区的多肽、含有去除所有G446-K447的Fc区的多肽或上述三种多肽的混合物。

[0357] “分离”的多肽是已经从其自然环境的组分中分离出来的多肽。在一些实施方案中,如通过例如电泳(例如,SDS-PAGE、等电聚焦(IEF)、毛细管电泳)或色谱法(例如,离子交换或反相HPLC)将多肽纯化至大于95%或99%的纯度。对于评估多肽纯度的方法的综述,参见,例如,Flatman等人,J.Chromatogr.,B 848:79-87(2007)。

[0358] “编码多肽的分离的核酸”是指编码多肽(如抗体Fc区或抗体重链和轻链或其片段)的一种或多种核酸分子,包括单个载体或单独载体中的此类核酸分子,并且此类核酸分子存在于宿主细胞中的一个或多个位置。

[0359] 如本文所用,术语“载体”是指能够繁殖与其连接的另一种核酸的核酸分子。所述术语包括作为自我复制核酸结构的载体以及掺入其已被引入的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体能够指导与其可操作地连接的核酸的表达。此类载体在本文中称为“表达载体”。载体可通过病毒或电穿孔方法引入宿主细胞。载体的引入并不局限于体外引入,也可以直接在体内引入载体。

[0360] 术语“宿主细胞”、“宿主细胞系”和“宿主细胞培养物”可互换使用,是指已引入外源核酸的细胞,包括此类细胞的后代。宿主细胞包括“转化体”和“转化的细胞”,其包括初级转化细胞和由其衍生的后代,不考虑传代次数。后代在核酸含量上不必与亲代细胞完全相同,而是可能含有突变。具有与在最初转化的细胞中筛选或选择的相同功能或生物学活性的突变后代包括在本文中。

[0361] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群体中获得的抗体,即构成群体的各个抗体是相同的和/或结合相同的表位,除了可能的变体抗体,其例如含有天然发生的突变或在单克隆抗体制剂的生产过程中产生,其中这些变体通常以少量存在。与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相比,单克隆抗体制剂的每个单克隆抗体针对抗原上的单个决定簇。因此,修饰语“单克隆”表示从基本上同质的抗体群体中获得的抗体的特征,并不应解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可以通过多种技术制备,包括但不限于杂交瘤方法、重组DNA方法、噬菌体展示方法和利用含有全部或部分人免疫球蛋白基因座的转基因动物的方法,在本文中描述了用于制备单克隆抗体的此类方法和其他示例性方法。

[0362] “裸抗体”是指不与异源部分(例如,细胞毒性部分)或放射性标记缀合的抗体。裸抗体可以存在于药物制剂中。

[0363] “天然抗体”是指具有不同结构的天然发生的免疫球蛋白分子。例如,天然IgG抗体是约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白,由二硫键键合的两条相同的轻链和两条相同的重链组成。从N末端到C末端,每条重链都有可变区(VH),也称为可变重链结构域或重链可变结构域,然后是三个恒定结构域(CH1、CH2和CH3)。类似地,从N末端到C末端,每条轻链都有可变区(VL),也称为可变轻链结构域或轻链可变结构域,然后是恒定轻链(CL)结构域。根据其恒定结构域的氨基酸序列,抗体的轻链可以被分配到两种类型中的一种,称为kappa(κ)和lambda(λ)。

[0364] “天然序列Fc区”包含与自然界中发现的Fc区的氨基酸序列相同的氨基酸序列。天然序列人Fc区包括天然序列人IgG1 Fc区(非A和A同种异型);天然序列人IgG2 Fc区;天然序列人IgG3 Fc区;和天然序列人IgG4 Fc区及其天然存在的变体。

[0365] “变体Fc区”包含由于至少一个氨基酸修饰(改变),优选一个或多个氨基酸取代而不同于天然序列Fc区的氨基酸序列。与天然序列Fc区或亲本Fc区相比,优选地,在天然Fc区或亲本Fc区中,变体Fc区具有至少一个氨基酸取代,例如,有大约1到大约30个氨基酸取代,优选地,有大约1到大约20个氨基酸取代,更优选地,有大约1到大约10个氨基酸取代,和最优选地,有大约1到大约5个氨基酸取代。本文的变体Fc区优选与天然序列Fc区或与亲本Fc区具有至少约80%的同源性,优选与其具有至少约85%的同源性,更优选与其具有至少约90%的同源性,最优选与其具有至少约95%的同源性。

[0366] 相对于参考多肽序列,“百分比(%)氨基酸序列同一性”定义为在比对序列并引入空位(必要时)以达到最大的序列同一性百分比并且不考虑将任何保守取代作为序列同一性的一部分后,候选序列中与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。用于确定百分比氨基酸序列同一性目的的比对可以以本领域技术范围内的多种方式实现,例如,使用诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN、Megalign(DNASTAR)软件或GENETYX(注册商标)(Genetyx Co.,Ltd.)等公开可用的计算机软件。本领域技术人员可以确定用于比对序列的适当参数,包括在被比较的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。

[0367] ALIGN-2序列比较计算机程序由Genentech, Inc.编写,源代码已与用户文档被提交到U.S. Copyright Office, Washington D.C., 20559, 其在U.S. 版权注册号TXU510087下注册。ALIGN-2程序可从Genentech, Inc., South San Francisco, California公开获得,或可以从源代码编译。ALIGN-2程序应编译用于UNIX操作系统,包括数字UNIX V4.0D。所有序

列比较参数均由ALIGN-2程序设置,不会发生变化。

[0368] 在其中使用ALIGN-2进行氨基酸序列比较的情况下,如下计算给定氨基酸序列A与(to、with或against)给定氨基酸序列B(其或者可以表述为与给定氨基酸序列B具有或包含特定氨基酸序列同一性的给定氨基酸序列A)的百分比氨基酸序列同一性:

[0369] $100 \times \frac{X}{Y}$

[0370] 其中X是在A和B的程序比对中通过序列比对程序ALIGN-2评分为相同匹配的氨基酸残基的数量,其中Y是B中的氨基酸残基总数。将理解的是,其中氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度时,A与B的%氨基酸序列同一性将不等于B与A的%氨基酸序列同一性。除非另有特别说明,否则本文使用的所有%氨基酸序列同一性值如前一段中所述使用ALIGN-2计算机程序获得。

[0371] 术语“药物制剂”和“药物组合物”可互换地用于指这样的制剂,其处于这样的形式,以允许其中所含活性成分的生物学活性是有效的,并且其不含有对将向其施用制剂的受试者具有不可接受的毒性的额外组分。

[0372] “个体”或“受试者”是哺乳动物。哺乳动物包括但不限于驯养动物(例如奶牛、绵羊、猫、狗和马)、灵长类动物(例如人类和非人类灵长类动物如猴子)、兔子和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)。在某些实施方案中,个体或受试者是人。

[0373] “药学上可接受的载体”是指药物制剂或药物组合物中除活性成分外对受试者无毒的成分。药学上可接受的载体包括但不限于缓冲剂、赋形剂、稳定剂或防腐剂。

[0374] 试剂(例如药物制剂)的“有效量”是指在必要的剂量和时间段内有效达到所需治疗或预防结果的量。

[0375] 术语“包装插页”用于指通常包括在治疗性产品的商业包装中的说明书,其含有关于使用此类治疗性产品的适应症、用法、剂量、施用、联合疗法、禁忌症和/或警告的信息。

[0376] 除非另有说明,本文使用的术语“CTLA-4”是指来自任何脊椎动物来源的任何天然CTLA-4,包括哺乳动物如灵长类动物(例如人)和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)。该术语包括“全长”未加工的CTLA-4以及在细胞中加工产生的任何形式的CTLA-4。该术语还包括天然发生的CTLA-4变体,例如剪接变体或等位基因变体。示例性人CTLA-4的氨基酸序列示于SEQ ID NO:214,小鼠CTLA-4的氨基酸序列示于SEQ ID NO:247,猴CTLA-4的氨基酸序列示于SEQ ID NO:248,并且人CTLA-4胞外结构域的氨基酸序列示于SEQ ID NO:28。在此,CTLA-4也可描述为CTLA4。

[0377] 术语“调节性T(Treg)细胞”是指调节免疫系统、维持对自身抗原的耐受性和抑制自身免疫性疾病的T细胞亚群。这些细胞通常抑制或下调效应子T细胞的诱导和增殖。了解最清楚的Treg细胞是表达CD4、CD25和Foxp3(CD4⁺CD25⁺Treg细胞)的那些细胞。这些Treg不同于辅助T细胞。几种不同的方法用于鉴定和监测Treg细胞。当由CD4和CD25表达(CD4⁺CD25⁺细胞)定义时,Treg细胞构成小鼠和人类中成熟CD4⁺T细胞亚群的约5%至约10%,而在全血中可测定到约1%至约2%的Treg。可以通过进一步测定Foxp3表达(CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺细胞)来进行鉴定和监测。此外,作为另一种标志物,CD127的缺失或低水平表达可以与CD4和CD25的存在组合使用。Treg细胞还表达高水平的CTLA-4和GITR。Treg也可以通过以下实施例中描述的方法来鉴定。

[0378] 如本文所用,术语“基本相似”、“基本相等”或“基本相同”是指两个数值之间充足

的高度相似性(例如,一个与本发明的抗体相关,另一个与参考/比较抗体相关),以便本领域技术人员考虑这两个值之间的差异在由所述值(例如KD值)测定的生物学特征的背景中具有很小或没有生物学和/或统计学显著性。

[0379] 如本文所用,“治疗”(及其语法变体,如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指临床干预以试图改变被治疗个体的自然过程,并且可以用于预防或在临床病理过程中进行。治疗的理想效果包括但不限于预防疾病的发生或复发、症状的减轻、疾病的任何直接或间接病理后果的减少、预防转移、降低疾病进展速度、改善或缓解疾病状态,和缓解或改善预后。在一些实施方案中,本发明的抗体用于延迟疾病的发展或减缓疾病的进展。在一些实施方案中,本发明的包含变体Fc区的多肽用于延迟疾病的发展或减缓疾病的进展。

[0380] 术语“肿瘤”是指所有肿瘤细胞生长和增殖,无论是恶性的还是良性的,以及所有癌前和癌细胞和组织。术语“癌症”、“癌性”、“细胞增殖性病症”、“增殖性病症”和“肿瘤”在本文中并不相互排斥。

[0381] 术语“肿瘤组织”是指包含至少一个肿瘤细胞的组织。肿瘤组织通常由形成肿瘤主要实体(实质)的肿瘤细胞群和存在于这些细胞之间并支持肿瘤的结缔组织和血管(“基质”)组成。在一些情况下,两者之间的区别很明显,而在其他情况下,它们是混合的。肿瘤组织可能被免疫细胞等浸润。另一方面,“非肿瘤组织”是指活生物体内的肿瘤组织以外的组织。未处于疾病状态的健康/正常组织是非肿瘤组织的典型例子。

[0382] II. 组合物和方法

[0383] 一方面,本发明部分基于抗CTLA-4抗体及其用途。在某些实施方案中,提供了与CTLA-4结合的抗体。本发明的抗体可用于例如癌症的诊断或治疗。

[0384] A. 示例性抗CTLA-4抗体

[0385] 一方面,本发明提供了与CTLA-4结合的分离的抗体。在某些实施方案中,本发明的抗CTLA-4抗体具有依赖于含腺苷化合物浓度的CTLA-4结合活性。在一些实施方案中,与不存在含腺苷化合物的情况相比,存在含腺苷化合物的情况下与CTLA-4的结合活性更高。在另一个实施方案中,与存在低浓度含腺苷化合物的情况相比,存在高浓度含腺苷化合物的情况下与CTLA-4的结合活性更高。在进一步的实施方案中,与CTLA-4的结合活性的差异是例如2倍或更高、3倍或更高、5倍或更高、10倍或更高、20倍或更高、30倍或更高、50倍或更高、100倍或更高、200倍或更高、300倍或更高、500倍或更高、 1×10^3 倍或更高、 2×10^3 倍或更高、 3×10^3 倍或更高、 5×10^3 倍或更高、 1×10^4 或更高、 2×10^4 或更高、 3×10^4 倍或更高、 5×10^4 倍或更高或 1×10^5 倍或更高。

[0386] 在一些实施方案中,抗CTLA-4抗体的结合活性可以由KD(解离常数)值表示。在进一步的实施方案中,存在含腺苷化合物的情况下抗CTLA-4抗体的KD值小于不存在含腺苷化合物的情况下的KD值。或者,在另一个实施方案中,在高浓度含腺苷化合物存在下抗CTLA-4抗体的KD值小于在低浓度含腺苷化合物存在下的KD值。在进一步的实施方案中,抗CTLA-4抗体的KD值的差异是例如2倍或更高、3倍或更高、5倍或更高、10倍或更高、20倍或更高、30倍或更高、50倍或更高、100倍或更高、200倍或更高、300倍或更高、500倍或更高、 1×10^3 倍或更高、 2×10^3 倍或更高、 3×10^3 倍或更高、 5×10^3 倍或更高、 1×10^4 或更高、 2×10^4 或更高、 3×10^4 倍或更高、 5×10^4 倍或更高,或 1×10^5 倍或更高。在含腺苷化合物存在或高浓度含腺苷化合物存在时的抗CTLA-4抗体的KD值可以为例如 9×10^{-7} M或更少、 8×10^{-7} M或更少、 7×10^{-7}

7M 或更少、 $6\times 10^{-7}\text{M}$ 或更少、 $5\times 10^{-7}\text{M}$ 或更少、 $4\times 10^{-7}\text{M}$ 或更少、 $3\times 10^{-7}\text{M}$ 或更少、 $2\times 10^{-7}\text{M}$ 或更少、 $1\times 10^{-7}\text{M}$ 或更少、 $9\times 10^{-8}\text{M}$ 或更少、 $8\times 10^{-8}\text{M}$ 或更少、 $7\times 10^{-8}\text{M}$ 或更少、 $6\times 10^{-8}\text{M}$ 或更少、 $5\times 10^{-8}\text{M}$ 或更少、 $4\times 10^{-8}\text{M}$ 或更少、 $3\times 10^{-8}\text{M}$ 或更少、 $2\times 10^{-8}\text{M}$ 或更少、 $1\times 10^{-8}\text{M}$ 或更少、 $9\times 10^{-9}\text{M}$ 或更少、 $8\times 10^{-9}\text{M}$ 或更少、 $7\times 10^{-9}\text{M}$ 或更少、 $6\times 10^{-9}\text{M}$ 或更少、 $5\times 10^{-9}\text{M}$ 或更少、 $4\times 10^{-9}\text{M}$ 或更少、 $3\times 10^{-9}\text{M}$ 或更少、 $2\times 10^{-9}\text{M}$ 或更少、 $1\times 10^{-9}\text{M}$ 或更少、 $9\times 10^{-10}\text{M}$ 或更少、 $8\times 10^{-10}\text{M}$ 或更少、 $7\times 10^{-10}\text{M}$ 或更少、 $6\times 10^{-10}\text{M}$ 或更少、 $5\times 10^{-10}\text{M}$ 或更少、 $4\times 10^{-10}\text{M}$ 或更少、 $3\times 10^{-10}\text{M}$ 或更少、 $2\times 10^{-10}\text{M}$ 或更少,或 $1\times 10^{-10}\text{M}$ 或更少。在含腺苷化合物不存在或低浓度含腺苷化合物存在时的抗CTLA-4抗体的KD值可以为例如 $1\times 10^{-8}\text{M}$ 或更多、 $2\times 10^{-8}\text{M}$ 或更多、 $3\times 10^{-8}\text{M}$ 或更多、 $4\times 10^{-8}\text{M}$ 或更多、 $5\times 10^{-8}\text{M}$ 或更多、 $6\times 10^{-8}\text{M}$ 或更多、 $7\times 10^{-8}\text{M}$ 或更多、 $8\times 10^{-8}\text{M}$ 或更多、 $9\times 10^{-8}\text{M}$ 或更多、 $1\times 10^{-7}\text{M}$ 或更多、 $2\times 10^{-7}\text{M}$ 或更多、 $3\times 10^{-7}\text{M}$ 或更多、 $4\times 10^{-7}\text{M}$ 或更多、 $5\times 10^{-7}\text{M}$ 或更多、 $6\times 10^{-7}\text{M}$ 或更多、 $7\times 10^{-7}\text{M}$ 或更多、 $8\times 10^{-7}\text{M}$ 或更多、 $9\times 10^{-7}\text{M}$ 或更多、 $1\times 10^{-6}\text{M}$ 或更多、 $2\times 10^{-6}\text{M}$ 或更多、 $3\times 10^{-6}\text{M}$ 或更多、 $4\times 10^{-6}\text{M}$ 或更多、 $5\times 10^{-6}\text{M}$ 或更多、 $6\times 10^{-6}\text{M}$ 或更多、 $7\times 10^{-6}\text{M}$ 或更多、 $8\times 10^{-6}\text{M}$ 或更多、 $9\times 10^{-6}\text{M}$ 或更多。

[0387] 在另一个实施方案中,抗CTLA-4抗体的结合活性可以用kd(解离速率常数)值代替KD值来表示。

[0388] 在另一个实施方案中,抗CTLA-4抗体的结合活性可以通过每单位量抗体的CTLA-4结合量来表示。例如,在表面等离子共振测定中,将固定在传感器芯片上的抗体的结合量和进一步结合到其上的抗原的结合量分别测定为共振单位(RU)。抗原的结合量除以抗体的结合量所得的值可以定义为每单位量的抗体的抗原结合量。用于测定和计算这种结合量的具体方法描述在以下实施例。在一些实施方案中,存在含腺苷化合物的情况下CTLA-4的结合量大于不存在含腺苷化合物情况下的结合量。或者,在另一个实施方案中,CTLA-4在高浓度含腺苷化合物存在下的结合量大于在低浓度含腺苷化合物存在下的结合量。在进一步的实施方案中,CTLA-4的结合量的差异是例如2倍或更高、3倍或更高、5倍或更高、10倍或更高、20倍或更高、30倍或更高、50倍或更高、100倍或更高、200倍或更高、300倍或更高、500倍或更高、 1×10^3 倍或更高、 2×10^3 倍或更高、 3×10^3 倍或更高、 5×10^3 倍或更高、 1×10^4 或更高、 2×10^4 或更高、 3×10^4 倍或更高、 5×10^4 倍或更高或 1×10^5 倍或更高。在含腺苷的化合物的存在下或在高浓度的含腺苷的化合物的存在下CTLA-4的结合量的值可以是例如0.01或更多、0.02或更多、0.03或更多、0.04或更多、0.05或更多、0.06或更多、0.07或更多、0.08或更多、0.09或更多、0.1或更多、0.2或更多、0.3或更多、0.4或更多、0.5或更多、0.6或更多、0.7或更多、0.8或更多、0.9或更多,或1或更多。在不存在含腺苷化合物或存在低浓度含腺苷化合物的情况下CTLA-4的结合量的值可以是例如0.5或更少、0.4或更少、0.3或更少、0.2或更少、0.1或更少、0.09或更少、0.08或更少、0.07或更少、0.06或更少、0.05或更少、0.04或更少、0.03或更少、0.02或更少、0.01或更少、0.009或更少、0.008或更少、0.007或更少、0.006或更少、0.005或更少、0.004或更少、0.003或更少、0.002或更少,或0.001或更少。

[0389] 在一些实施方案中,通过在 25°C 或 37°C 下进行表面等离子共振测定来测定或计算本文所述的KD值、kd值、结合量的值等(参见例如本文的参考实施例3)。

[0390] 可以选择任何浓度的含腺苷化合物,只要检测到抗CTLA-4抗体的结合活性的差异即可。在某些实施方案中,高浓度可以包括例如1nM或高于1nM、3nM或高于3nM、10nM或高于10nM、30nM或高于30nM、100nM或高于100nM、300nM或高于300nM、1 μM 或高于1 μM 、3 μM 或高于3

μM 、 $10\mu\text{M}$ 或高于 $10\mu\text{M}$ 、 $30\mu\text{M}$ 或高于 $30\mu\text{M}$ 、 $100\mu\text{M}$ 或高于 $100\mu\text{M}$ 、 $300\mu\text{M}$ 或高于 $300\mu\text{M}$ 、 1mM 或高于 1mM 、 3mM 或高于 3mM 、 10mM 或高于 10mM 、 30mM 或高于 30mM 、 100mM 或高于 100mM 、 300mM 或高于 300mM ，和 1M 或高于 1M 。或者，此处的高浓度可以是各种抗CTLA-4抗体显示最大结合活性的足够量。在一个实施方案中，可以选择 $1\mu\text{M}$ 、 $10\mu\text{M}$ 、 $100\mu\text{M}$ 、 1mM 或各种抗CTLA-4抗体显示最大结合活性的足够量作为此处的高浓度。在某些实施方案中，低浓度可以包括例如 1mM 或低于 1mM 、 $300\mu\text{M}$ 或低于 $300\mu\text{M}$ 、 $100\mu\text{M}$ 或低于 $100\mu\text{M}$ 、 $30\mu\text{M}$ 或低于 $30\mu\text{M}$ 、 $10\mu\text{M}$ 或低于 $10\mu\text{M}$ 、 $3\mu\text{M}$ 或低于 $3\mu\text{M}$ 、 $1\mu\text{M}$ 或低于 $1\mu\text{M}$ 、 300nM 或低于 300nM 、 100nM 或低于 100nM 、 30nM 或低于 30nM 、 10nM 或低于 10nM 、 3nM 或低于 3nM 、 1nM 或低于 1nM 、 300pM 或低于 300pM 、 100pM 或低于 100pM 、 30pM 或低于 30pM 、 10pM 或低于 10pM 、 3pM 或低于 3pM ，和 1pM 或低于 1pM 。或者，此处的低浓度可以是各种抗CTLA-4抗体显示最小结合活性的浓度。也可以选择其中实质浓度(substantial concentration)为零的情况(不存在含腺苷化合物)作为低浓度的实施方案。在一个实施方案中，可以在这里选择各种抗CTLA-4抗体显示最小结合活性的浓度 1mM 、 $100\mu\text{M}$ 、 $10\mu\text{M}$ 、 $1\mu\text{M}$ ，或不存在腺苷化合物作为较低浓度。在另一个实施方案中，可以选择以下值作为高浓度与低浓度的比率：例如，3倍或更高、10倍或更高、30倍或更高、100倍或更高、300倍或更高、 1×10^3 倍或更高、 3×10^3 倍或更高、 1×10^4 倍或更高、 3×10^4 倍或更高、 1×10^5 倍或更高、 3×10^5 倍或更高、 1×10^6 倍或更高、 3×10^6 倍或更高、 1×10^7 倍或更高、 3×10^7 倍或更高、 1×10^8 倍或更高、 3×10^8 倍或更高、 1×10^9 倍或更高、 3×10^9 倍或更高、 1×10^{10} 倍或更高、 3×10^{10} 倍或更高、 1×10^{11} 倍或更高、 3×10^{11} 倍或更高，或 1×10^{12} 倍或更高。

[0391] 在另一个实施方案中，本发明的抗CTLA-4抗体还具有与含腺苷化合物的结合活性。每单位量的抗CTLA-4抗体的含腺苷化合物的结合量可以使用上述方法计算并用作抗体与含腺苷化合物的结合活性。用于测定和计算这种结合量的具体方法描述在以下实施例中。每单位量的本发明的抗CTLA-4抗体的含腺苷化合物的结合量的值可以是例如0.0001或更多、0.0002或更多、0.0003或更多、0.0004或更多、0.0005或更多、0.0006或更多、0.0007或更多、0.0008或更多、0.0009或更多、0.001或更多、0.002或更多、0.003或更多、0.004或更多、0.005或更多、0.006或更多、0.007或更多、0.008或更多、0.009或更多，或0.01或更多。

[0392] 在另一个实施方案中，本发明的抗CTLA-4抗体与含腺苷化合物和CTLA-4形成三元复合物。在一个实施方案中，抗CTLA-4抗体通过重链CDR1、CDR2和CDR3与含腺苷化合物结合。在一个实施方案中，抗CTLA-4抗体具有用于含腺苷化合物的结合基序。用于含腺苷化合物的结合基序可由例如存在于根据Kabat编号的位置33、52、52a、53、56、58、95、96、100a、100b和100c的至少一个氨基酸组成。在进一步的实施方案中，抗CTLA-4抗体与含腺苷化合物，例如通过选自根据Kabat编号的位置33、52、52a、53、56、58、95、96、100a、100b和100c的至少一个氨基酸结合。在某些实施方案中，抗CTLA-4抗体具有选自下组的至少一个氨基酸：根据Kabat编号第33位的Thr、第52位的Ser、第52a位的Ser、第53位的Arg、第56位的Tyr、第58位的Tyr、第95位的Tyr、第96位的Gly、第100a位的Met、第100b位的Leu和第100c位的Trp。CTLA-4可以进一步结合由抗CTLA-4抗体和含腺苷化合物结合形成的复合物。此外，含腺苷化合物可以存在于抗CTLA-4抗体和CTLA-4相互作用的界面处，并且可以与它们两者结合。可以通过下文所述的晶体结构分析等技术确认抗CTLA-4抗体与含有腺苷的化合物和CTLA-4形成三元复合物(参见实施例)。

[0393] 在另一个实施方案中,本发明的抗CTLA-4抗体结合选自人CTLA-4(胞外结构域;SEQ ID NO:28)的第3位(Met)、第33位(Glu)、第35位(Arg)、第53位(Thr)、第97位(Glu)、第99位(Met)、第100位(Tyr)、第101位(Pro)、第102位(Pro)、第103位(Pro)、第104位(Tyr)、第105位(Tyr)和第106位(Leu)氨基酸的至少一个氨基酸。这些氨基酸可以构成本发明的抗CTLA-4抗体的表位。在另一个实施方案中,本发明的抗CTLA-4抗体结合人CTLA-4(胞外结构域;SEQ ID NO:28)的第97位氨基酸(Glu)到第106位氨基酸(Leu)的区域。在另一个实施方案中,本发明的抗CTLA-4抗体结合人CTLA-4(胞外结构域;SEQ ID NO:28)的第99位氨基酸(Met)到第106位氨基酸(Leu)的区域。

[0394] 在另一个实施方案中,本发明的抗CTLA-4抗体与ABAM004(VH,SEQ ID NO:10;VL,SEQ ID NO:11;HVR-H1,SEQ ID NO:100;HVR-H2,SEQ ID NO:101;HVR-H3,SEQ ID NO:102;HVR-L1,SEQ ID NO:113;HVR-L2,SEQ ID NO:114;HVR-L3,SEQ ID NO:115)竞争结合CTLA-4。在另一个实施方案中,本发明的抗CTLA-4抗体与ABAM004结合相同的表位。当存在过量的抗CTLA-4抗体时,ABAM004与CTLA-4的结合可以减少例如10%或更多、15%或更多、20%或更多、25%或更多、30%或更多、35%或更多、40%或更多、45%或更多、50%或更多、55%或更多、60%或更多、65%或更多、70%或更多、75%或更多、80%或更多、85%或更多、90%或更多,或95%或更多。本文提供了示例性的竞争性测定。

[0395] 在另一个实施方案中,本发明的抗CTLA-4抗体显示出针对表达CTLA-4的细胞的细胞毒活性。当CTLA-4在靶细胞表面表达并且抗CTLA-4抗体与其结合时,细胞会受到损伤。对细胞的损伤可能是由与抗体结合的效应子细胞引起的,如抗体依赖性细胞毒性(ADCC)活性和抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)活性,或者也可能是与抗体结合的补体引起的,如补体依赖性细胞毒性(CDC)活性。或者,损伤可能由与抗体缀合的细胞毒性剂(例如,放射性同位素或化学治疗剂)引起,如免疫缀合物。这里的细胞毒性可以包括诱导细胞死亡、抑制细胞增殖和损害细胞功能的作用。当抗CTLA-4抗体以足够量存在时,它可以对例如10%或更多、15%或更多、20%或更多、25%或更多、30%或更多、35%或更多、40%或更多、45%或更多、50%或更多、55%或更多、60%或更多、65%或更多、70%或更多、75%或更多、80%或更多、85%或更多、90%或更多,或95%或更多的表达CTLA-4的细胞引起损伤。可以将这种细胞毒活性的测定与不存在抗体或存在阴性对照抗体时的测定相比较来进行。本文提供了示例性的细胞毒性测定。

[0396] 在另一个实施方案中,本发明的抗CTLA-4抗体显示出针对CTLA-4的中和活性。已知CTLA-4通过与其配体CD80(B7-1)或CD86(B7-2)相互作用而发挥作用。在某些实施方案中,抗CTLA-4抗体抑制CTLA-4与CD80(B7-1)或CD86(B7-2)的相互作用。当抗CTLA-4抗体以足够量存在时,它可以抑制CTLA-4与CD80(B7-1)或CD86(B7-2)的相互作用,例如10%或更多、15%或更多、20%或更多、25%或更多、30%或更多、35%或更多、40%或更多、45%或更多、50%或更多、55%或更多、60%或更多、65%或更多、70%或更多、75%或更多、80%或更多、85%或更多、90%或更多,或95%或更多。可以将这种抑制活性的测定与不存在抗体或存在阴性对照抗体时的测定相比较来进行。本文提供了测定中和活性的具体方法。

[0397] 在另一个实施方案中,本发明的抗CTLA-4抗体与源自多种动物物种的CTLA-4结合。示例性动物物种可以包括哺乳动物,例如人、猴、小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、兔、猪、牛、山羊、马、绵羊、骆驼、狗和猫。在某些实施方案中,抗CTLA-4抗体与源自人和非人(例如,猴、小

鼠和大鼠)的CTLA-4结合。人CTLA-4的氨基酸序列示于SEQ ID NO:214,猿CTLA-4的氨基酸序列示于SEQ ID NO:247,鼠CTLA-4的氨基酸序列示于SEQ ID NO:248。来源于其他动物物种的CTLA-4的氨基酸序列也可以通过本领域技术人员已知的方法适当地确定。

[0398] 在某些实施方案中,本发明中的含腺苷化合物可包括例如腺苷(ADO)、三磷酸腺苷(ATP)、二磷酸腺苷(ADP)、一磷酸腺苷(AMP)、环单磷酸腺苷(cAMP)、脱氧腺苷(dADO)、脱氧腺苷三磷酸(dATP)、脱氧腺苷二磷酸(dADP)、脱氧腺苷一磷酸(dAMP)和腺苷(γ -硫代)三磷酸(ATP γ S)。

[0399] 在一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列。在一个实施方案中,抗体包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列。

[0400] 在另一个方面,本发明提供了这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列。

[0401] 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)VH结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列,(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列,和(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;和(b)VL结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列,(ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列,和(iii)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列。

[0402] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:223的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:225的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:226的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:227的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:228的氨基酸序列。

[0403] 在一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。

[0404] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列。

[0405] 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)VH结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列,(ii)HVR-

H2,其包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列,和(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;(b)VL结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列,(ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列,和(iii)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列。

[0406] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列。

[0407] 在一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。

[0408] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列。

[0409] 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)VH结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列,(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列,和(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;和(b)VL结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列,(ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列,和(iii)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列。

[0410] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:116的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列。

[0411] 在一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。

[0412] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0413] 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)VH结构域,其包含选自以下的至少一个、至

少两个或所有三个VH HVR序列：(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列,(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列,和(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;和(b)VL结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列：(i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列,(ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列,和(iii)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0414] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:105的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0415] 在一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列：(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。

[0416] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列：(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列;(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:153的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:153的氨基酸序列。

[0417] 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)VH结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列：(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列,(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列,和(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;和(b)VL结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列：(i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列,(ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列,和(iii)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:153的氨基酸序列。

[0418] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:108的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:121的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:123的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:153的氨基酸序列。

[0419] 在一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列：(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:110的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:110的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。

[0420] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列：(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0421] 在另一个方面,本发明的抗体包含(a) VH结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列,(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:110的氨基酸序列,和(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;和(b) VL结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列,(ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列,和(iii)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0422] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:110的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:122的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0423] 在一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。

[0424] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:128的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:128的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0425] 在另一个方面,本发明的抗体包含(a) VH结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列,(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列,和(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;和(b) VL结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:128的氨基酸序列,(ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列,和(iii)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0426] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:128的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0427] 在一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:111的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:111的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列。

[0428] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:128的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:128的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包

含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0429] 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)VH结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列,(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:111的氨基酸序列,和(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列;和(b)VL结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:128的氨基酸序列,(ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列,和(iii)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0430] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:111的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:128的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0431] 在一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。

[0432] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:129的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:129的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0433] 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)VH结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列,(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列,和(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;和(b)VL结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:129的氨基酸序列,(ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列,和(iii)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0434] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:112的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:129的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0435] 在一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:111的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:111的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列。

[0436] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:129的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。在一个

实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:129的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0437] 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)VH结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列,(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:111的氨基酸序列,和(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列;和(b)VL结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:129的氨基酸序列,(ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列,和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0438] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:111的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:152的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:129的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0439] 在一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。

[0440] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:130的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。在一个实施方案中,所述抗体包含(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:130的氨基酸序列;(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0441] 在另一个方面,本发明的抗体包含(a)VH结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VH HVR序列:(i)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列,(ii)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列,和(iii)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;和(b)VL结构域,其包含选自以下的至少一个、至少两个或所有三个VL HVR序列:(i)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:130的氨基酸序列,(ii)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列,和(iii)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0442] 在另一个方面,本发明提供这样的抗体,其包含(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:107的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:109的氨基酸序列;(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列;(d)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:130的氨基酸序列;(e)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列;和(f)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。

[0443] 在某些实施方案中,如上提供的抗CTLA-4抗体的任意一个或多个氨基酸在以下HVR位置被取代:

[0444] -在HVR-H1(SEQ ID NO:223)中:位置2

[0445] -在HVR-H2(SEQ ID NO:224)中:位置4、5、7、13和16

[0446] -在HVR-H3(SEQ ID NO:225)中:位置3

[0447] -在HVR-L1(SEQ ID NO:226)中:位置1、3、6、11、12和14

[0448] -在HVR-L2(SEQ ID NO:227)中:位置1、3、4和7

[0449] -在HVR-L3 (SEQ ID NO:228) 中:位置1和10

[0450] 在某些实施方案中,取代是如本文所提供的保守取代。在某些实施方案中,任意一种或多种以下取代可以以任何组合进行:

[0451] -在HVR-H1 (SEQ ID NO:100) 中:H2A、R或K

[0452] -在HVR-H2 (SEQ ID NO:101) 中:S4T;R5Q;G7H;D13E或R;K16R

[0453] -在HVR-H3 (SEQ ID NO:102) 中:K3A

[0454] -在HVR-L1 (SEQ ID NO:113) 中:T1D、Q或E;T3P;D6G;N11T;Y12W;S14H

[0455] -在HVR-L2 (SEQ ID NO:114) 中:E1F或Y;S3I;K4S;S7E或K

[0456] -在HVR-L3 (SEQ ID NO:115) 中:S1Q;M10T

[0457] 对于HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3,上述取代的所有可能组合都分别包含在SEQ ID NO:223、224、225、226、227和228的共有序列中。

[0458] 在任意上述实施方案中,抗CTLA-4抗体是人源化的。在一个实施方案中,抗CTLA-4抗体包含如任意上述实施方案中的HVR,并且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。在另一个实施方案中,抗CTLA-4抗体包含如任意上述实施方案中的HVR,并且进一步包含VH或VL,其包含FR序列。在进一步的实施方案中,抗CTLA-4抗体包含如下重链和/或轻链可变结构域FR序列:对于重链可变结构域,FR1包含SEQ ID NO:229至232的任一氨基酸序列,FR2包含SEQ ID NO:233的氨基酸序列,FR3包含SEQ ID NO:234的氨基酸序列,FR4包含SEQ ID NO:235的氨基酸序列;对于轻链可变结构域,FR1包含SEQ ID NO:236至238的任一氨基酸序列,FR2包含SEQ ID NO:240至241的任一氨基酸序列,FR3包含SEQ ID NO:242至244的任一氨基酸序列,FR4包含SEQ ID NO:245至246的任一氨基酸序列。

[0459] 在另一个方面,抗CTLA-4抗体包含与SEQ ID NO:10的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的重链可变结构域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VH序列相对于参考序列含有取代(例如,保守取代)、插入或缺失,但包含该序列的抗CTLA-4抗体保留结合CTLA-4的能力。在某些实施方案中,SEQ ID NO:10中总共有1至10、至11、至12、至13、至14或至15个氨基酸被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,取代、插入或缺失发生在HVR之外的区域(即,在FR中)。任选地,抗CTLA-4抗体包含SEQ ID NO:10中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在具体的实施方案中,VH包含选自以下的一个、两个或三个HVR:(a)HVR-H1,其包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列;(b)HVR-H2,其包含SEQ ID NO:101的氨基酸序列;和(c)HVR-H3,其包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列。翻译后修饰包括但不限于通过焦谷氨酰化将重链或轻链N末端的谷氨酰胺或谷氨酸修饰为焦谷氨酸。

[0460] 在另一个方面,提供了抗CTLA-4抗体,其中所述抗体包含与SEQ ID NO:11的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的轻链可变结构域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VL序列相对于参考序列含有取代(例如,保守取代)、插入或缺失,但包含该序列的抗CTLA-4抗体保留结合CTLA-4的能力。在某些实施方案中,SEQ ID NO:11中总共有1至10、至11、至12、至13、至14或至15个氨基酸被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,取代、插入或缺失发生在HVR之外的区域(即,在FR中)。任选地,抗

CTLA-4抗体包含SEQ ID NO:11中的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在具体的实施方案中,VL包含选自以下的一个、两个或三个HVR:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列,(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列,和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列。翻译后修饰包括但不限于通过焦谷氨酰化将重链或轻链N末端的谷氨酰胺或谷氨酸修饰为焦谷氨酸。

[0461] 在另一个方面,提供了抗CTLA-4抗体,其中所述抗体包含与SEQ ID NO:149的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的轻链可变结构域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VL序列相对于参考序列含有取代(例如,保守取代)、插入或缺失,但包含该序列的抗CTLA-4抗体保留结合CTLA-4的能力。在某些实施方案中,SEQ ID NO:149中总共有1至10、至11、至12、至13、至14或至15个氨基酸被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,取代、插入或缺失发生在HVR之外的区域(即,在FR中)。任选地,抗CTLA-1抗体包含SEQ ID NO:149中的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在具体的实施方案中,VL包含选自以下的一个、两个或三个HVR:(a)HVR-L1,其包含SEQ ID NO:130的氨基酸序列,(b)HVR-L2,其包含SEQ ID NO:117的氨基酸序列,和(c)HVR-L3,其包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列。翻译后修饰包括但不限于通过焦谷氨酰化将重链或轻链N末端的谷氨酰胺或谷氨酸修饰为焦谷氨酸。

[0462] 在另一个方面,提供抗CTLA-4抗体,其中所述抗体包含如上文提供的任意实施方案中的VH和如上文提供的任意实施方案中的VL。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:11中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:98和SEQ ID NO:99中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:88中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:89中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:90中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:91中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:92中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:93中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:94中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:97中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:95中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:84和SEQ ID NO:97中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:97中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:86和SEQ ID NO:97中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:86和SEQ ID NO:134中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:136和SEQ ID NO:97中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID

NO:135和SEQ ID NO:97中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:136和SEQ ID NO:95中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:137和SEQ ID NO:97中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:138和SEQ ID NO:97中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:138和SEQ ID NO:144中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:138和SEQ ID NO:145中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:138和SEQ ID NO:146中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:139和SEQ ID NO:146中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:140和SEQ ID NO:146中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:141和SEQ ID NO:146中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:140和SEQ ID NO:147中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:141和SEQ ID NO:147中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:140和SEQ ID NO:148中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:141和SEQ ID NO:148中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,抗体分别包含SEQ ID NO:136和SEQ ID NO:149中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在另一方面,提供了异聚抗CTLA-4抗体,其中所述抗体包含至少两个不同的可变区,所述可变区选自包含以上提供的VH和VL序列的可变区。在一个实施方案中,抗体包含分别在SEQ ID NO:140和SEQ ID NO:146中的VH和VL序列,以及分别在SEQ ID NO:141和SEQ ID NO:146中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,所述抗体包含分别在SEQ ID NO:140和SEQ ID NO:147中的VH和VL序列,以及分别在SEQ ID NO:141和SEQ ID NO:147中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。翻译后修饰包括但不限于通过焦谷氨酰化将重链或轻链N末端的谷氨酰胺或谷氨酸修饰为焦谷氨酸。

[0463] 当本文提供的抗CTLA-4抗体的重链或轻链的N末端氨基酸为谷氨酰胺时,该氨基酸可以被谷氨酸取代。当本文提供的抗CTLA-4抗体的重链或轻链的N末端氨基酸为谷氨酸时,该氨基酸可以被谷氨酰胺取代。

[0464] 在另一方面,本发明提供了与本文提供的抗CTLA-4抗体结合相同表位的抗体。例如,在某些实施方案中,提供了与表17、表22、表27和表32中列出的任意一种抗体结合相同表位的抗体。在某些实施方案中,提供了与CTLA-4片段内的表位结合的抗体,所述片段包含选自以下组成的组的至少一个氨基酸:SEQ ID NO:28的位置3(Met)、位置33(Glu)、位置35(Arg)、位置53(Thr)、位置97(Glu)、位置99(Met)、位置100(Tyr)、位置101(Pro)、位置102(Pro)、位置103(Pro)、位置104(Tyr)、位置105(Tyr)和位置106(Leu)的氨基酸。在某些实施方案中,提供了与CTLA-4片段内的表位结合的抗体,所述片段由SEQ ID NO:28的位置97(Glu)到位置106(Leu)的氨基酸组成。在某些实施方案中,提供了与CTLA-4片段内的表位结合的抗体,所述片段由SEQ ID NO:28的位置99(Met)到位置106(Leu)的氨基酸组成。

[0465] 在本发明的其他方面,根据任意上述实施方案的抗CTLA-4抗体是单克隆抗体,包

括嵌合抗体、人源化抗体或人抗体。在一个实施方案中,抗CTLA-4抗体是抗体片段,例如Fv、Fab、Fab'、scFv、双抗体或F(ab')₂片段。在另一个实施方案中,抗体是全长抗体,例如完整的IgG1抗体、完整的IgG4抗体或本文定义的其他抗体类别或同种型。

[0466] 在其他方面,本发明的抗CTLA-4抗体包含Fc区。在其他方面,本发明的抗CTLA-4抗体包含恒定区。恒定区可以是重链恒定区(包括Fc区)、轻链恒定区或两者。在一些实施方案中,Fc区是天然序列的Fc区。源自天然抗体的示例性重链恒定区可以包括,例如,重链恒定区,如人IgG1 (SEQ ID NO:249)、人IgG2 (SEQ ID NO:250)、人IgG3 (SEQ ID NO:251) 和人IgG4 (SEQ ID NO:252)。此外,其他示例性重链恒定区可包括SEQ ID NO:82、158和334的重链恒定区。源自天然抗体的示例性轻链恒定区可包括,例如,轻链恒定区,如人κ链 (SEQ ID NO:33、63和159) 和人λ链 (SEQ ID NO:53和87)。

[0467] 在另一个实施方案中,Fc区是通过向天然序列的Fc区添加氨基酸改变而产生的变体Fc区。在某些实施方案中,与天然序列的Fc区相比,变体Fc区对选自Fc γ RIa、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb和Fc γ RIIIa的至少一种Fc γ 受体具有增强的结合活性。在其他实施方案中,与天然序列的Fc区相比,变体Fc区对Fc γ RIIa和Fc γ RIIIa具有增强的结合活性。包含这种变体Fc区的重链恒定区的实例包括例如表39至43中列出的重链恒定区和SEQ ID NO:31、32、41至46、65、66、81、207、239、253至271、276、277、278、308、309、311至333、343至348、350和351的重链恒定区。

[0468] 天然序列的Fc区通常由两条相同的多肽链组成的同型二聚体组成。在某些实施方案中,变体Fc区可以是由具有相同序列的多肽链组成的同型二聚体,或由具有彼此不同序列的多肽链组成的异源二聚体。类似地,包含Fc区的重链恒定区可以是由具有相同序列的多肽链组成的同型二聚体,或是由彼此具有不同序列的多肽链组成的异源二聚体。异聚重链恒定区的实例包括,例如,包含SEQ ID NO:31和32的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:43和44的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:45和46的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:254和256的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:257和258的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:259和260的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:261和263的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:262和264的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:265和267的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:266和268的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:269和270的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:271和81的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:65和66的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:239和207的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:259和276的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:65和278的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:308和309的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:311和312的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:313和314的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:315和316的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:317和318的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:319和320的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:321和322的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:323和324的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:325和326的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:327和328的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:330和331的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:332和333的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:343和344的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:345和347的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:346和348的多肽链的重链恒定区;和包含SEQ ID NO:350和351的多肽

链的重链恒定区。

[0469] 在其他方面,根据任意上述实施方案的抗CTLA-4抗体可以单独或组合结合任何特征,如下文第1-7部分所述:

[0470] 1. 抗体的结合活性

[0471] 在某些实施方案中,本文提供的抗体的结合活性是10 μ M或更少、1 μ M或更少、100nM或更少、10nM或更少、1nM或更少、0.1nM或更少、0.01nM或更少、或0.001nM或更少(例如,10⁻⁸M或更少,例如,10⁻⁸M至10⁻¹³M,例如,10⁻⁹M至10⁻¹³M)的解离常数(KD)。

[0472] 在一个实施方案中,抗体的结合活性通过放射性标记的抗原结合测定(RIA)来测定。在一个实施方案中,使用目的抗体及其抗原的Fab版本进行RIA。例如,Fab对抗原的溶液结合亲和力通过在存在一滴定系列的未标记抗原的情况下用最小浓度的(¹²⁵I)标记的抗原平衡Fab,然后用抗Fab抗体包被的板捕获结合的抗原来测定(参见,例如,Chen等人,J.Mol.Biol.293:865-881(1999))。为了建立测定条件,将MICROTITER(注册商标)多孔板(Thermo Scientific)在50mM碳酸钠(pH 9.6)中用5 μ g/ml捕获抗Fab抗体(Cappel Labs)包被过夜,并且随后在室温(约23 $^{\circ}$ C)下用PBS中的2% (w/v) 牛血清白蛋白封闭2至5小时。在非吸附板(Nunc#269620)中,将100pM或26pM [¹²⁵I]-抗原与目的Fab的系列稀释液混合(例如,与Presta等人,Cancer Res.57:4593-4599(1997)中的抗VEGF抗体Fab-12的评估一致)。然后将目的Fab温育过夜;然而,温育可以持续更长的时间(例如,约65小时)以确保达到平衡。此后,将混合物转移至捕获板以在室温下温育(例如,一小时)。然后除去溶液,并用PBS中的0.1%聚山梨酯20(TWEEN-20(注册商标))洗涤板八次。当板干燥后,加入150 μ L/孔的闪烁剂(MICROSCINT-20TM;Packard),并在TOPCOUNTTM伽马计数器(Packard)上对板计数10分钟。选择产生小于或等于20%最大结合的每个Fab的浓度用于竞争性结合测定。

[0473] 在一个实施方案中,抗体的结合活性通过例如,利用BIACORE(注册商标) T200或BIACORE(注册商标) 4000(GE Healthcare,Uppsala,Sweden),使用表面等离子共振测定作为测定原理的配体捕获测定来测定。BIACORE(注册商标)控制软件用于设备操作。在一个实施方案中,根据供应商的说明使用胺偶联试剂盒(GE Healthcare,Uppsala,Sweden),并使用用于配体捕获的分子,例如抗标签抗体、抗IgG抗体和蛋白A固定包被有羧甲基葡聚糖(GE Healthcare,Uppsala,Sweden)的传感器芯片。用10mM乙酸钠溶液在适当的pH值下稀释用于配体捕获的分子,并以适当的流速和注射时间进行注射。使用含有0.05%聚山梨酯20(也称为TWEEN(注册商标)-20)的缓冲液作为测定缓冲液,以10-30 μ L/分钟的流速,并且在优选25 $^{\circ}$ C或37 $^{\circ}$ C的测定温度下进行结合活性测定。当通过允许用于配体捕获的分子捕获作为配体的抗体进行测定时,在通过注射抗体捕获目标量的抗体之后注射用测定缓冲液(分析物)制备的抗原或Fc受体的系列稀释液。当通过允许用于配体捕获的分子捕获抗原或作为配体的Fc受体进行测定时,在通过注射抗原或Fc受体捕获目标量的抗原或Fc受体之后注射用测定缓冲液(分析物)制备的抗体的系列稀释液。

[0474] 在一个实施方案中,使用BIACORE(注册商标)评估软件分析测定结果。通过使用1:1结合模型同时拟合结合和解离传感图来计算动力学参数,并且可以计算结合速率(kon或ka)、解离速率(koff或kd)和平衡解离常数(KD)。当结合活性弱时,特别是解离较快且难以计算动力学参数时,可以使用稳态模型计算平衡解离常数(KD)。作为结合活性的另一个参数,可以通过将特定浓度下的分析物的结合量(RU)除以捕获的配体的量(RU)来计算“每单

位量的配体的分析物的结合量”。

[0475] 2. 抗体片段

[0476] 在某些实施方案中,本文提供的抗体是抗体片段。抗体片段包括但不限于Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv和scFv片段,以及下文描述的其他片段。有关某些抗体片段的综述,参见Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003)。有关scFv片段的综述,参见,例如,Pluckthün,The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,卷113,Rosenburg和Moore编辑,(Springer-Verlag,New York),269-315页(1994);还参见WO 93/16185;和美国专利号5,571,894和5,587,458。关于包含补救受体结合表位残基并具有增加的体内半衰期的Fab和F(ab')₂片段的讨论,参见美国专利号5,869,046。

[0477] 双抗体是具有两个抗原结合位点的抗体片段,其可以是二价或双特异性的。参见,例如,EP 404,097;WO 1993/01161;Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003);和Hollinger等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993)。Hudson等人,Nat.Med.9:129-134(2003)中也描述了三抗体和四抗体。

[0478] 单结构域抗体是包含抗体的全部或部分重链可变结构域或全部或部分轻链可变结构域的抗体片段。在某些实施方案中,单结构域抗体是人单结构域抗体(Domantis,Inc.,Waltham,MA;参见,例如,美国专利号6,248,516B1)。

[0479] 如本文所述,抗体片段可通过多种技术制备,包括但不限于完整抗体的蛋白水解消化以及由重组宿主细胞(例如,大肠杆菌或噬菌体)产生。

[0480] 3. 嵌合和人源化抗体

[0481] 在某些实施方案中,本文提供的抗体是嵌合抗体。某些嵌合抗体在例如美国专利号4,816,567和Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855(1984))中有所描述。在一个实例中,嵌合抗体包含非人可变区(例如,源自小鼠、大鼠、仓鼠、兔或非人灵长类动物,如猴的可变区)和人恒定区。在其他实例中,嵌合抗体是“类别转换”抗体,其中类别或亚类已从亲本抗体的类别或亚类中改变。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[0482] 在某些实施方案中,嵌合抗体是人源化抗体。通常,非人抗体被人源化以降低对人类的免疫原性,同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。通常,人源化抗体包含一个或多个可变结构域,其中HVR,例如CDR,(或其部分)源自非人抗体,而FR(或其部分)源自人抗体序列。人源化抗体任选地还将包含人恒定区的至少一部分。在一些实施方案中,人源化抗体中的一些FR残基被来自非人抗体(例如,HVR残基来源的抗体)的相应残基取代,例如,以恢复或提高抗体特异性或亲和力。

[0483] 综述了人源化抗体及其制备方法,例如Almagro和Franson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008),并且被进一步描述,例如在Riechmann等人,Nature 332:323-329(1988)中;Queen等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,86:10029-10033(1989);美国专利号5,821,337、7,527,791号、6,982,321和7,087,409号;Kashmiri等人,Methods.36:25-34(2005)(描述特异性决定区(SDR)移植);Padlan,Mol.Immunol.28:489-498(1991)(描述“表面重建”);Dall'Acqua等人,Methods.36:43-60(2005)(描述“FR改组”);和Osborn等人,Methods.36:61-68(2005)和Klimka等人,Br.J.Cancer.83:252-260(2000)(描述了FR改组的“引导选择”方法)。

[0484] 可用于人源化的人框架区包括但不限于:使用“最佳拟合”方法选择的框架区(参

见例如Sims等人,J.Immunol.151:2296(1993));源自轻链或重链可变区的特定亚组的人抗体共有序列的框架区(参见,例如,Carter等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89:4285(1992);和Presta等人,J.Immunol.,151:2623(1993));人成熟(体细胞突变)框架区或人种系框架区(参见,例如,Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008));和源自筛选FR文库的框架区(参见,例如,Baca等人,J.Biol.Chem.272:10678-10684(1997)和Rosok等人,J.Biol.Chem.271:22611-22618(1996))。

[0485] 4. 人抗体

[0486] 在某些实施方案中,本文提供的抗体是人抗体。可以使用本领域已知的多种技术产生人抗体。在van Dijk和van de Winkel,Curr.Opin.Pharmacol.5:368-374(2001)和Lonberg,Curr.Opin.Immunol.20:450-459(2008)中一般性描述了人抗体。

[0487] 人抗体可以通过向转基因动物施用免疫原来制备,所述转基因动物已被修饰以响应抗原攻击产生完整的人抗体或具有人可变区的完整抗体。此类动物通常含有全部或部分人免疫球蛋白基因座,所述基因座替换了内源性免疫球蛋白基因座,或者存在于染色体外或随机整合到动物的染色体中。在此类转基因小鼠中,内源性免疫球蛋白基因座通常已被失活。有关从转基因动物中获得人抗体的方法的综述,参见Lonberg,Nat.Biotech.23:1117-1125(2005)。(还参见例如描述XENOMOUSE™技术的美国专利号6,075,181和6,150,584;描述HuMab(注册商标)技术的美国专利号5,770,429;描述K-M MOUSE(注册商标)技术的美国专利号7,041,870,和描述VelociMouse(注册商标)技术的美国专利申请公开号US 2007/0061900)。可以例如,通过与不同的人恒定区组合进一步修饰来自此类动物产生的完整抗体的人可变区。

[0488] 人抗体也可以通过基于杂交瘤的方法制备。已经描述了用于产生人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人异质骨髓瘤细胞系(参见,例如,Kozbor,J.Immunol.,133:3001(1984);Brodeur等人,Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications,51-63页(Marcel Dekker,Inc.,New York,1987);和Boerner等人,J.Immunol.,147:86(1991))。通过人B细胞杂交瘤技术产生的人抗体也描述于Li等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,103:3557-3562(2006)。额外方法包括例如在美国专利号7,189,826(描述从杂交瘤细胞系产生单克隆人IgM抗体)和Ni,Xiandai Mianyixue,26(4):265-268(2006)(描述人-人杂交瘤)中描述的那些。人杂交瘤技术(Trioma技术)也描述于Vollmers和Brandlein,Histology and Histopathology,20(3):927-937(2005)以及Vollmers和Brandlein,Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology,27(3):185-191(2005)中。

[0489] 人抗体也可以通过分离选自源自人的噬菌体展示文库的Fv克隆可变结构域序列来产生。然后将此类可变结构域序列与所需的人恒定结构域组合。下面描述了从抗体文库中选择人抗体的技术。

[0490] 5. 文库来源的抗体

[0491] 本发明的抗体可以通过筛选组合文库中具有所需活性的抗体来分离。例如,本领域已知多种方法用于产生噬菌体展示文库并筛选此类文库中具有所需结合特性的抗体。此类方法概述于例如Hoogenboom等人,Methods in Molecular Biology 178:1-37(O'Brien等人,编辑,Human Press,Totowa,NJ,2001)并进一步描述于例如McCafferty等人,Nature 348:552-554;Clackson等人,Nature 352:624-628(1991);Marks等人,J.Mol.Biol.222:

581-597 (1992); Marks和Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, 编辑, Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu等人, *J. Mol. Biol.* 338(2):299-310 (2004); Lee等人, *J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004); 和Lee等人, *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132 (2004)。

[0492] 在某些噬菌体展示方法中, 通过聚合酶链式反应 (PCR) 分别克隆 VH 和 VL 基因的库 (repertoires) 并在噬菌体文库中随机重组, 然后可以对噬菌体文库筛选抗原结合噬菌体, 如 Winter 等人, *Ann. Rev. Immunol.*, 12:433-455 (1994) 中所述。噬菌体通常以单链 Fv (scFv) 片段或 Fab 片段展示抗体片段。来自免疫来源的文库提供针对免疫原的高亲和力抗体, 而无需构建杂交瘤。或者, 如 Griffiths 等人, *EMBO J.*, 12:725-734 (1993) 所述, 可以 (例如, 从人) 克隆幼稚库 (naive repertoire) 以提供针对广泛的非自身和自身抗原的单一来源的抗体而无需任何免疫。最后, 如 Hoogenboom 和 Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381-388 (1992) 所述, 也通过从干细胞克隆未重新排列的 V 基因片段, 并使用含有随机序列的 PCR 引物合成制备幼稚库, 以编码高度可变的 CDR3 并实现体外重排。描述人抗体噬菌体文库的专利出版物包括, 例如: 美国专利号 5,750,373, 和美国专利公开号 2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936 和 2009/0002360。

[0493] 从人抗体文库中分离的抗体或抗体片段在本文中被认为是人抗体或人抗体片段。

[0494] 6. 多特异性抗体

[0495] 在某些实施方案中, 本文提供的抗体是多特异性抗体, 例如双特异性抗体。多特异性抗体是对至少两个不同位点具有结合特异性的单克隆抗体。在某些实施方案中, 一种结合特异性是针对 CTLA-4 的, 而另一种是针对任何其他抗原的。在某些实施方案中, 双特异性抗体可以结合 CTLA-4 的两个不同表位。双特异性抗体也可用于将细胞毒性剂定位于表达 CTLA-4 的细胞。双特异性抗体可以制备为全长抗体或抗体片段。

[0496] 用于制备多特异性抗体的技术包括但不限于对具有不同特异性的两个免疫球蛋白重链-轻链对进行重组共表达 (参见 Milstein 和 Cuellar, *Nature* 305:537 (1983)), WO 93/08829, 和 Trautner 等人, *EMBO J.* 10:3655 (1991), 和“杆臼”改造 (参见例如美国专利号 5,731,168)。也可以通过以下制备多特异性抗体: 改造用于制备抗体 Fc-异源二聚体分子的静电转向效应 (WO 2009/089004A1); 交联两个或多个抗体或片段 (参见, 例如, 美国专利号 4,676,980 和 Brennan 等人, *Science*, 229:81 (1985)); 使用亮氨酸拉链产生双特异性抗体 (参见, 例如, Kostelny 等人, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992)); 使用“双抗体”技术制备双特异性抗体片段 (参见, 例如, Hollinger 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993)); 和使用单链 Fv (scFv) 二聚体 (参见, 例如, Gruber 等人, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994)); 和例如在 Tutt 等人, *J. Immunol.* 147:60 (1991) 描述的制备三特异性抗体。

[0497] 本文还包括具有三个或更多个功能性抗原结合位点的改造抗体, 包括“章鱼抗体” (参见例如 US2006/0025576A1)。

[0498] 本文的抗体或片段还包括“双作用 Fab”或“DAF”, 其包含结合 CTLA-4 以及另一种不同抗原的抗原结合位点 (参见, 例如, US2008/0069820)。

[0499] 7. 抗体变体

[0500] 在某些实施方案中, 考虑了本文提供的抗体的氨基酸序列变体。例如, 可能需要提高抗体的结合亲和力和/或其他生物学特性。可以通过将适当的修饰引入编码抗体的核苷

酸序列中或通过肽合成来制备抗体的氨基酸序列变体。此类修饰包括,例如,抗体的氨基酸序列内残基的缺失和/或插入和/或取代。可以进行缺失、插入和取代的任何组合以获得最终构建体,前提是最终构建体具有所需特征,例如抗原结合。

[0501] a) 取代、插入和缺失变体

[0502] 在某些实施方案中,提供了具有一个或多个氨基酸取代的抗体变体。取代突变的目标位点包括HVR和FR。在“优选取代”的标题下的表1中示出了保守取代。在“示例性取代”标题下的表1中提供了更多实质改变,并在下文参考氨基酸侧链类别进行了进一步描述。可以将氨基酸取代引入目的抗体,并筛选产物的所需活性,例如保留/改善的抗原结合、降低的免疫原性或改善的ADCC或CDC。

[0503] [表1]

原始残基	示例性取代	优选取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg

	原始残基	示例性取代	优选取代
[0505]	Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正亮氨酸	Leu
	Leu (L)	正亮氨酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
	Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
	Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
	Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
	Pro (P)	Ala	Ala
	Ser (S)	Thr	Thr
	Thr (T)	Val; Ser	Ser
	Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
	Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
	Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正亮氨酸	Leu

[0506] 氨基酸可根据其共同的侧链性质分为几组：

[0507] (1) 疏水性：正亮氨酸、甲硫氨酸 (Met)、丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu) 和异亮氨酸 (Ile)；

[0508] (2) 中性和亲水性：半胱氨酸 (Cys)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)、天冬酰胺 (Asn) 和谷氨酰胺 (Gln)；

[0509] (3) 酸性：天冬氨酸 (Asp) 和谷氨酸 (Glu)；

[0510] (4) 碱性：组氨酸 (His)、赖氨酸 (Lys) 和精氨酸 (Arg)；

[0511] (5) 影响链取向的残基：甘氨酸 (Gly) 和脯氨酸 (Pro)；和

[0512] (6) 芳香族：色氨酸 (Trp)、酪氨酸 (Tyr) 和苯丙氨酸 (Phe)。

[0513] 非保守取代是指将这些类别之一的成员替换为另一类别的成员。

[0514] 一种类型的取代变体涉及取代亲本抗体 (例如, 人源化或人抗体) 的一个或多个高变区残基。通常, 选择用于进一步研究的所得变体相对于亲本抗体将在某些生物学特性 (例如, 增加的亲和力、降低的免疫原性) 方面具有修饰 (例如, 改进) 和/或将基本上保留该亲本抗体的某些生物学特性。示例性取代变体是亲和力成熟的抗体, 其可以例如, 使用基于噬菌体展示的亲和力成熟技术, 如本文所述的那些技术方便地产生。简言之, 一个或多个HVR残基被突变, 并且变体抗体在噬菌体上展示并筛选特定的生物学活性 (例如, 结合亲和力)。

[0515] 可以在HVR中进行改变 (例如取代), 例如以提高抗体亲和力。这样的改变可以在HVR“热点”, 即, 由在体细胞成熟过程中经历高频突变的密码子编码的残基 (参见, 例如, Chowdhury, Methods Mol.Biol. 207:179-196 (2008)), 和/或接触抗原的残基中进行, 其中测

试所得变体VH或VL的结合亲和力。例如已经在Hoogenboom等人, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人, 编辑, Human Press, Totowa, NJ, (2001)) 中描述了通过从二级文库构建和重新选择的亲和力成熟。在亲和力成熟的一些实施方案中, 通过多种方法中的任一种 (例如, 易错PCR、链改组或寡核苷酸定向诱变) 将多样性引入选择用于成熟的可变基因中。然后创建二级文库。然后筛选文库以鉴定具有所需亲和力的任何抗体变体。引入多样性的另一种方法涉及HVR定向的方法, 其中几个HVR残基 (例如, 一次4-6个残基) 被随机化。例如, 可以使用丙氨酸扫描诱变或建模特异性鉴定参与抗原结合的HVR残基。特别地, CDR-H3和CDR-L3经常被靶向。

[0516] 在某些实施方案中, 取代、插入或缺失可在一个或多个HVR内发生, 只要此类改变基本上不降低抗体结合抗原的能力。例如, 可以在HVR中进行不显著降低结合亲和力的保守改变 (例如, 本文提供的保守取代)。例如, 这种改变可以在HVR中的抗原接触残基之外。在上面提供的变体VH和VL序列的某些实施方案中, 每个HVR或者是未改变的, 或者含有不超过一个、两个或三个氨基酸取代。

[0517] 如Cunningham和Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085所述, 用于鉴定可被靶向用于诱变的抗体的残基或区域的有用方法被称为“丙氨酸扫描诱变”。在该方法中, 鉴定残基或一组靶残基 (例如, 带电荷的残基, 如arg、asp、his、lys和glu) 并用中性或带负电荷的氨基酸 (例如, 丙氨酸或苯丙氨酸) 替换, 以确定抗体与抗原的相互作用是否受到影响。可以在显示对初始取代的功能敏感性的氨基酸位置处引入进一步的取代。备选地或另外, 可以分析抗原-抗体复合物的晶体结构以鉴定抗体和抗原之间的接触点。此类接触残基和相邻残基可以作为取代的候选物被靶向或消除。可以筛选变体以确定它们是否含有所需的特性。

[0518] 氨基酸序列插入包括长度从一个残基到含有一百个或更多残基的多肽的氨基和/或羧基末端融合, 以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的例子包括具有N-末端甲硫氨酰残基的抗体。抗体分子的其他插入变体包括酶 (例如, 对于ADEPT) 或增加抗体血浆半衰期的多肽与抗体的N末端或C末端的融合。

[0519] b) 糖基化变体

[0520] 在某些实施方案中, 改变本文提供的抗体以增加或降低抗体被糖基化的程度。对抗体的糖基化位点的添加或缺失可以通过改变氨基酸序列以产生或去除一个或多个糖基化位点来方便地完成。

[0521] 在抗体包含Fc区的情况下, 可以改变与其连接的碳水化合物。哺乳动物细胞产生的天然抗体通常包含分支的双触角寡糖, 该寡糖通常通过N连接键连接到Fc区CH2结构域的Asn297。参见, 例如, Wright等人, *TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡糖可以包括多种碳水化合物, 例如甘露糖、N-乙酰氨基葡萄糖 (GlcNAc)、半乳糖和唾液酸, 以及在双触角寡糖结构的“茎”中与GlcNAc连接的岩藻糖。在一些实施方案中, 可以对本发明的抗体中的寡糖进行修饰以产生具有某些改进特性的抗体变体。

[0522] 在一个实施方案中, 提供了具有碳水化合物结构的抗体变体, 所述碳水化合物结构缺乏 (直接或间接) 连接至Fc区的岩藻糖。例如, 此类抗体中岩藻糖的量可为1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。岩藻糖的量通过计算相对于通过MALDI-TOF质谱法测定的与Asn 297连接的所有糖结构 (例如, 复合物、杂合和高甘露糖结构) 的总和, Asn297处糖链内岩藻糖的平均量来确定, 例如, 如WO 2008/077546中所述。Asn297是指位于Fc区中约

位置297的天冬酰胺残基(Fc区残基的EU编号);然而,由于抗体中的微小序列变异,Asn297也可能位于位置297上游或下游约+/-3个氨基酸,即位置294和300之间。这种岩藻糖基化变体可能具有改善的ADCC功能。参见,例如,美国专利公开号US 2003/0157108(Presta,L.);US2004/0093621(Kyowa Hakko Kogyo Co.,Ltd)。与“去岩藻糖基化”或“岩藻糖缺陷”抗体变体相关的出版物的例子包括:US2003/0157108;WO 2000/61739;WO 2001/29246;US 2003/0115614;US2002/0164328;US2004/0093621;US2004/0132140;US2004/0110704;US2004/0110282;US2004/0109865;WO 2003/085119;WO 2003/084570;WO 2005/035586;WO 2005/035778;WO2005/053742;WO2002/031140;Okazaki等人,J.Mol.Biol.336:1239-1249(2004);Yamane-Ohnuki等人,Biotech.Bioeng.87:614(2004)。能够产生去岩藻糖基化抗体的细胞系的实例包括蛋白质岩藻糖基化缺陷的Lec13 CHO细胞(Ripka等人,Arch.Biochem.Biophys.249:533-545(1986);美国专利申请号US2003/0157108 A1,Presta,L;和WO 2004/056312 A1,Adams等人,尤其是在实施例11中),以及敲除细胞系,例如 α 1,6-岩藻糖基转移酶基因FUT8敲除CHO细胞(参见,例如,Yamane-Ohnuki等人,Biotech.Bioeng.87:614(2004);Kanda,Y.等人,Biotechnol.Bioeng.,94(4):680-688(2006);和WO 2003/085107)。

[0523] 抗体变体还提供有二等分的寡糖,例如,其中连接到抗体的Fc区的双触角寡糖被GlcNAc二等分。此类抗体变体可能具有减少的岩藻糖基化和/或改善的ADCC功能。此类抗体变体的例子在例如WO 2003/011878(Jean-Mairet等人);美国专利号6,602,684(Umana等人);和US 2005/0123546(Umana等人)中有所描述。还提供了在与Fc区连接的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体变体。此类抗体变体可能具有改善的CDC功能。此类抗体变体描述于例如WO 1997/30087(Patel等人);WO 1998/58964(Raju,S.);和WO 1999/22764(Raju,S.)中。

[0524] c)Fc区变体

[0525] 在某些实施方案中,可以将一种或多种氨基酸修饰引入本文提供的抗体的Fc区,从而产生Fc区变体。Fc区变体可包含在一个或多个氨基酸位置包含氨基酸修饰(例如,取代)的人Fc区序列(例如,人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区)。

[0526] 在某些实施方案中,本发明考虑了这样的抗体变体,其具有一些但不是所有的效应子功能,这使其成为应用的理想候选者,在所述应用中抗体在体内的半衰期很重要但某些效应子功能(如补体和ADCC)是不必要的或有害的。可以进行体外和/或体内细胞毒性测定以确认CDC和/或ADCC活性的降低/消耗。例如,可以进行Fc受体(FcR)结合测定以确保抗体缺乏Fc γ R结合(因此可能缺乏ADCC活性),但保留FcRn结合能力。介导ADCC的原代细胞NK细胞仅表达Fc γ RIII,而单核细胞表达Fc γ RI、Fc γ RII和Fc γ RIII。造血细胞上的FcR表达总结在Ravetch和Kinet,Annu.Rev.Immunol.9:457-492(1991)的第464页的表3中。在美国专利号5,500,362(参见例如Hellstrom,I.等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 83:7059-7063(1986))和Hellstrom,I等人,Proc.Nat-7063(1986)82:1499-1502(1985);5,821,337(参见Bruggemann,M.等人,J.Exp.Med.166:1351-1361(1987))中描述了评估目的分子的ADCC活性的体外测定的非限制性例子。或者,可以使用非放射性测定方法(参见例如用于流式细胞术的ACT1TM非放射性细胞毒性测定(CellTechnology,Inc.Mountain View,CA;和CytoTox 96(注册商标)非放射性细胞毒性测定(Promega,Madison,WI)。用于此类测定的有用的效应

子细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。或者或另外地,可在体内,例如在Clynes等人,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 95:652-656(1998)公开的动物模型中评估目的分子的ADCC活性。也可以进行C1q结合测定以确认抗体不能结合C1q,并因此缺乏CDC活性。参见例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为了评估补体活化,可以进行CDC测定(参见例如Gazzano-Santoro等人,J.Immunol.Methods 202:163(1996);Cragg,M.S.等人,Blood 101:1045-1052(2003);和Cragg,M.S.和M.J.Glennie,Blood 103:2738-2743(2004))。还可以使用本领域已知的方法进行FcRn结合和体内清除率/半衰期测定(参见例如Petkova,S.B.等人,Int'l.Immunol.18(12):1759-1769(2006))。

[0527] 具有降低的效应子功能的抗体包括Fc区残基238、265、269、270、297、327和329中的一个或多个被取代的那些(美国专利号6,737,056)。此类Fc突变体包括在氨基酸位置265、269、270、297和327的两个或多个处具有取代的Fc突变体,包括将残基265和297取代为丙氨酸的所谓“DANA”Fc突变体(美国专利号7,332,581)。

[0528] 描述了与FcR结合增加或减少的某些抗体变体(参见,例如,美国专利号6,737,056;WO 2004/056312和Shields等人,J.Biol.Chem.9(2):6591-6604(2001))。

[0529] 在某些实施方案中,抗体变体包含具有改进ADCC的一个或多个氨基酸取代,例如,在Fc区的位置298、333和/或334(残基的EU编号)处的取代的Fc区。

[0530] 在一些实施方案中,在Fc区中进行改变,导致改变(即增加或减少)的C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性(CDC),例如,如美国专利号6,194,551、WO 99/51642和Idusogie等人,J.Immunol.164:4178-4184(2000)中所述。

[0531] 在US2005/0014934A1(Hinton等人)中描述了半衰期增加和与新生儿Fc受体(FcRn)结合增加的抗体,所述新生儿Fc受体负责将母体IgG转移至胎儿(Guyer等人,J.Immunol.117:587(1976);和Kim等人,J.Immunol.24:249(1994))。那些抗体包含其中具有一个或多个取代的Fc区,所述取代增加了Fc区与FcRn的结合。这样的Fc变体包括在Fc区残基:238,256,265,272,286,303,305,307,311,312,317,340,356,360,362,376,378,380,382,413,424或434的一个或多个处具有取代的那些,例如Fc区残基434的取代(美国专利号7,371,826)。

[0532] 涉及Fc区变体的其他例子还参见Duncan&Winter,Nature 322:738-740(1988);美国专利号5,648,260;美国专利号5,624,821;和WO 94/29351。

[0533] d) 半胱氨酸改造的抗体变体

[0534] 在某些实施方案中,想要产生半胱氨酸改造的抗体,例如“thioMAb”,其中抗体的一个或多个残基被半胱氨酸残基取代。在特定实施方案中,取代的残基出现在抗体的可接近位点。通过用半胱氨酸取代那些残基,反应性硫醇基团由此定位在抗体的可接近位点并且可用于将抗体缀合至其他部分,例如药物部分或接头-药物部分,以产生免疫缀合物,如本文进一步描述的。在某些实施方案中,任何一个或多个以下残基可以被半胱氨酸取代:轻链的V205(Kabat编号);重链的A118(EU编号);重链Fc区的S400(EU编号)。半胱氨酸改造的抗体可以如例如美国专利号7,521,541中所述产生。

[0535] e) 抗体衍生物

[0536] 在某些实施方案中,本文提供的抗体可进一步修饰以含有本领域已知且容易获得的额外的非蛋白质部分。适用于衍生抗体的部分包括但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合

物的非限制性实例包括但不限于聚乙二醇 (PEG)、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或无规共聚物中的任一个)和葡聚糖或聚(n-乙烯基吡咯烷酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由于其在水中的稳定性而在制造中可能具有优势。聚合物可以具有任何分子量,并且可以是支链或非支链的。连接至抗体上的聚合物的数量可能会有所不同,如果连接多于一个聚合物,它们可以是相同或不同的分子。一般而言,用于衍生化的聚合物的数量和/或类型可以基于这样的考虑来确定,所述考虑包括但不限于待改进的抗体的特定性质或功能、限定条件下抗体衍生物是否将用于治疗等。

[0537] 在另一个实施方案中,提供了可以通过暴露于辐射而选择性加热的抗体和非蛋白质部分的缀合物。在一个实施方案中,非蛋白质部分是碳纳米管(Kam等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:11600-11605 (2005))。辐射可以是任何波长,并且包括但不限于不伤害普通细胞但将非蛋白质部分加热到接近抗体-非蛋白质部分的细胞被杀死的温度的波长。

[0538] 本文的抗CTLA-4抗体可以与各种现有技术相结合。与技术结合的一种非限制性实施方案是,例如,利用抗CTLA-4抗体生产表达嵌合抗原受体(CAR)的细胞。这里所述细胞的例子包括T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、NK细胞、NKT细胞、细胞因子诱导杀伤(CIK)细胞和巨噬细胞(*Int J Mol Sci.* (2019) 20(11), 2839, *Nat Rev Drug Discov.* (2020) 19(5), 308)。产生表达CAR的T细胞(CAR-T)的方法的一个非限制性实例包括通过基因修饰技术将CAR引入效应细胞如T细胞的方法,所述CAR包含抗CTLA-4抗体的抗原结合结构域(例如scFv)、TCR的跨膜结构域和共刺激分子如CD28的信号传导结构域以增强T细胞活化。

[0539] 非限制性技术实例可与本文中的抗CTLA-4抗体联合,包括利用抗CTLA-4抗体生产T细胞重定向抗体(*Nature* (1985) 314(6012), 628-31, *Int J Cancer* (1988) 41(4), 609-15, *Proc Natl Acad Sci USA* (1986) 83(5), 1453-7)。T细胞重定向抗体的一个非限制性实施方案是双特异性抗体,所述双特异性抗体包含:针对构成T细胞上的T细胞受体(TCR)复合物的任何亚基的结合结构域,特别是针对CD3中的CD3 ϵ 链的结合结构域;和抗CTLA-4抗体的抗原结合结构域。

[0540] B. 重组方法和组合物

[0541] 可以使用重组方法和组合物产生抗体,例如,如美国专利号4,816,567中所述。在一个实施方案中,提供了编码本文所述的抗CTLA-4抗体的分离的核酸。此类核酸可编码包含抗体的VL的氨基酸序列和/或包含VH的氨基酸序列(例如,抗体的轻链和/或重链)。在进一步的实施方案中,提供了包含此类核酸的一种或多种载体(例如,表达载体)。在进一步的实施方案中,提供了包含这种核酸的宿主细胞。在一个这样的实施方案中,宿主细胞包括(例如,已经用):(1)载体,其包含编码包含抗体的VL的氨基酸序列和包含抗体的VH的氨基酸序列的核酸,或(2)第一载体,其包含编码抗体的VL的氨基酸序列的核酸,和第二载体,其包含编码包含抗体的VH的氨基酸序列的核酸。在一个实施方案中,宿主细胞是真核细胞,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或淋巴样细胞(例如Y0、NS0、Sp2/0细胞)。在一个实施方案中,提供了制备抗CTLA-4抗体的方法,其中所述方法包括在适合于表达抗CTLA-4抗体的条件下培养包含编码上文提供的抗体的核酸的宿主细胞,以及任选地从宿主细胞(或宿主细胞培养

基)中回收抗体。

[0542] 对于抗CTLA-4抗体的重组生产,例如如上所述,分离编码抗体的核酸并将其插入到一种或多种载体中以便在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。使用常规程序(例如,通过使用能够特异性结合编码抗体重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)可以容易地分离和测序此类核酸。

[0543] 用于克隆或表达编码抗体的载体的合适宿主细胞包括本文所述的原核或真核细胞。例如,可以在细菌中产生抗体,特别是当不需要糖基化和Fc效应子功能时。对于抗体片段和多肽在细菌中的表达,参见例如美国专利号5,648,237、5,789,199和5,840,523(也参见Charlton, *Methods in Molecular Biology*, 卷248 (B.K.C.Lo, 编辑, Humana Press, Totowa, NJ, 2003), 245-254页, 描述了抗体片段在大肠杆菌中的表达)。表达后,抗体可以从细菌细胞沉淀中以可溶性级分分离,并可以进一步纯化。

[0544] 除原核生物外,真核微生物如丝状真菌或酵母是用于抗体编码载体的合适克隆或表达宿主,包括其糖基化途径已“人源化”的真菌和酵母菌株,从而产生具有部分或完全人糖基化模式的抗体。参见Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004), 和Li等人, *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

[0545] 用于表达糖基化抗体的合适宿主细胞也来源于多细胞生物(无脊椎动物和脊椎动物)。无脊椎动物细胞的例子包括植物和昆虫细胞。已鉴定出许多杆状病毒株,其可与昆虫细胞结合使用,特别是用于草地贪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) 细胞的转染。

[0546] 植物细胞培养物也可以用作宿主。参见例如美国专利号5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978和6,417,429(描述用于在转基因植物中产生抗体的PLANTIBODIES™技术)。

[0547] 脊椎动物细胞也可以用作宿主。例如,适合于悬浮生长的哺乳动物细胞系可能是有用的。有用的哺乳动物宿主细胞系的其他例子是由SV40 (COS-7) 转化的猴肾CV1细胞系;人胚胎肾系(例如Graham等人, *J. Gen. Virol.* 36:59 (1977) 中所述的293或293细胞);幼仓鼠肾细胞(BHK);小鼠支持细胞(例如, Mather, *Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980) 中所述的TM4细胞);猴肾细胞(CV1);非洲绿猴肾细胞(VERO-76);人宫颈癌细胞(HELA);犬肾细胞(MDCK);buffalo大鼠肝细胞(BRL 3A);人肺细胞(W138);人肝细胞(Hep G2);小鼠乳腺肿瘤(MMT 060562);例如Mather等人, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982) 中描述的TRI细胞;MRC 5细胞;和FS4细胞。其他有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,包括DHFR⁻CHO细胞(Urlaub等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980));和骨髓瘤细胞系,如Y0、NS0和Sp2/0。对于适用于抗体生产的某些哺乳动物宿主细胞系的综述,参见例如Yazaki和Wu, *Methods in Molecular Biology*, 卷248 (B.K.C.Lo, 编辑, Humana Press, Totowa, NJ), 255-268页 (2003)。

[0548] 多克隆抗体优选通过相关抗原和佐剂的多次皮下(sc)或腹腔(ip)注射在动物中产生。使用双功能或衍生剂,例如马来酰亚胺苯甲酰基磺基琥珀酰亚胺酯(通过半胱氨酸残基缀合)、N-羟基琥珀酰亚胺(通过赖氨酸残基)、戊二醛、琥珀酸酐、SOCl₂或R¹N=C=NR(其中R和R¹是不同的烷基)将相关抗原与在待免疫物种中具有免疫原性的蛋白质,例如匙孔血蓝蛋白、血清白蛋白、牛甲状腺球蛋白或大豆胰蛋白酶抑制剂缀合可能是有用的。

[0549] 通过组合例如100μg或5μg蛋白质或缀合物(分别对于兔或小鼠)与3体积的弗氏完

全佐剂并在多个位点皮内注射溶液来用抗原、免疫原性缀合物或衍生物免疫动物(通常是非人哺乳动物)。一个月后,通过在多个位点皮下注射,用弗氏完全佐剂中1/5至1/10初始量的肽或缀合物对动物进行加强免疫。7至14天后,从动物取血,并测定血清的抗体滴度。加强动物直到滴度平台期。优选地,用相同抗原,但缀合到不同的蛋白质和/或通过不同交联剂的缀合物加强动物。缀合物也可以在重组细胞培养物中制备为蛋白质融合物。此外,聚集剂如明矾也适用于增强免疫反应。

[0550] 单克隆抗体从基本上同质的抗体群体获得,即构成群体的个体抗体是相同的,除了可能少量存在的天然突变和/或翻译后修饰(例如异构化、酰胺化)。因此,修饰语“单克隆”表明抗体不是离散抗体的混合物的特征。

[0551] 例如,可以使用由Kohler等人,Nature 256(5517):495-497(1975)首次描述的杂交瘤方法制备单克隆抗体。在杂交瘤方法中,如上所述免疫小鼠或其他合适的宿主动物,如仓鼠,以引发产生或能够产生与用于免疫的蛋白质特异性结合的抗体的淋巴细胞。或者,可以在体外免疫淋巴细胞。

[0552] 免疫剂通常包括抗原蛋白或其融合变体。通常,如果需要人类来源的细胞,则使用外周血淋巴细胞(PBL),如果需要非人哺乳动物来源,则使用脾细胞或淋巴结细胞。然后使用合适的融合剂如聚乙二醇将淋巴细胞与永生化细胞系融合以形成杂交瘤细胞(Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press(1986), 59-103页)。

[0553] 永生化细胞系通常是转化的哺乳动物细胞,特别是啮齿动物、牛和人类来源的骨髓瘤细胞。通常,使用大鼠或小鼠骨髓瘤细胞系。在合适的培养基中接种并培养如此制备的杂交瘤细胞,所述培养基优选含有抑制未融合的亲代骨髓瘤细胞生长或存活的一种或多种物质。例如,如果亲代骨髓瘤细胞缺乏酶次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶(HGPRT或HPRT),则用于杂交瘤的培养基通常会包含次黄嘌呤、氨基蝶呤和胸苷(HAT培养基),其是阻止HGPRT-缺陷细胞生长的物质。

[0554] 优选的永生化骨髓瘤细胞是有效融合、支持所选抗体产生细胞稳定地高水平产生抗体并且对培养基如HAT培养基敏感的那些细胞。其中,优选的是鼠骨髓瘤系,如源自Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, California USA的MOPC-21和MPC-11小鼠肿瘤,以及可从美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, Manassas, Virginia USA)获得的SP-2细胞(及其衍生物,例如,X63-Ag8-653)。人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤细胞系也已被描述用于产生人单克隆抗体(Kozbor等人, J. Immunol. 133(6):3001-3005(1984); Brodeur等人, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, Marcel Dekker, Inc., New York, 51-63页(1987))。

[0555] 测定杂交瘤细胞在其中生长的培养基中针对抗原的单克隆抗体的产生。优选地,由杂交瘤细胞产生的单克隆抗体的结合特异性通过免疫沉淀或通过体外结合测定,如放射免疫测定(RIA)或酶联免疫吸附测定(ELISA)来确定。这样的技术和测定是本领域已知的。例如,结合亲和力可以通过Munson, Anal. Biochem. 107(1):220-239(1980)的Scatchard分析来确定。

[0556] 在鉴定产生具有所需特异性、亲和力和/或活性的抗体的杂交瘤细胞后,可以通过有限稀释程序将克隆亚克隆并通过标准方法(Goding, 同上)进行培养。用于此目的合适培养基包括例如D-MEM或RPMI-1640培养基。此外,杂交瘤细胞可以在哺乳动物体内作为肿

瘤生长。

[0557] 由亚克隆分泌的单克隆抗体通过常规的免疫球蛋白纯化程序,如例如蛋白A-琼脂糖、羟基磷灰石层析、凝胶电泳、透析或亲和层析从培养基、腹水或血清中适当分离。

[0558] 可以通过用抗原免疫适当的宿主动物来产生抗体。在一个实施方案中,抗原是包含全长CTLA-4的多肽。在一个实施方案中,抗原是包含可溶性CTLA-4的多肽。在一个实施方案中,抗原是包含对应于人CTLA-4的位置97(Glu)至位置106(Leu)的氨基酸的区域(胞外结构域,SEQ ID NO:28)的多肽。在一个实施方案中,抗原是包含对应于人CTLA-4的位置99(Met)至位置106(Leu)的氨基酸的区域(胞外结构域,SEQ ID NO:28)的多肽。本发明还包括的是通过用抗原免疫动物而产生的抗体。如上文“示例性抗CTLA-4抗体”中所述,抗体可以单独或组合结合任何特征。

[0559] C. 测定

[0560] 本文提供的抗CTLA-4抗体可以通过本领域已知的多种测定来鉴定、筛选或表征它们的物理/化学性质和/或生物学活性。

[0561] 1. 结合测定和其他测定

[0562] 在一方面,例如通过已知方法如ELISA、蛋白质印迹、表面等离子共振测定等测试本发明的抗体的抗原结合活性。

[0563] 在另一方面,竞争测定可用于鉴定与本文所述的抗CTLA-4抗体(例如,表17、表22、表27和表32中所述的抗CTLA-4抗体)竞争结合CTLA-4的抗体。在某些实施方案中,如果此类竞争性抗体过度存在,则参考抗体与CTLA-4的结合被阻止(例如,降低)至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或以上。在一些实施方案中,结合被阻止至少80%、85%、90%、95%或以上。在某些实施方案中,这种竞争性抗体结合与本文所述的抗CTLA-4抗体(例如,表17、表22、表27和表32中所述的抗CTLA-4抗体)结合的表位相同的表位(例如,线性或构象表位)。在Morris(1996)“Epitope Mapping Protocols,”Methods in Molecular Biology vol 66(Humana Press,Totowa,NJ)中提供了用于绘制抗体结合的表位的详细示例性方法。

[0564] 在示例性竞争测定中,将固定的CTLA-4在包含与CTLA-4结合的第一标记抗体和正在测试其与第一抗体竞争结合CTLA-4的能力的第二未标记抗体的溶液中温育。第二抗体可以存在于杂交瘤上清液中。作为对照,固定的CTLA-4在包含第一标记抗体但不包含第二未标记抗体的溶液中温育。在允许第一抗体与CTLA-4结合的条件下温育后,去除多余的未结合抗体,并测定与固定的CTLA-4结合的标记量。如果与对照样品相比,测试样品中与固定的CTLA-4结合的标记量显著减少,则表明第二抗体与第一抗体竞争结合CTLA-4。参见Harlow和Lane(1988)Antibodies:A Laboratory Manual ch.14(Cold Spring Harbor Laboratory,Cold Spring Harbor,NY)。

[0565] 2. 活性测定

[0566] 在一方面,提供了用于鉴定其具有生物学活性的抗CTLA-4抗体的测定。生物学活性可以包括例如细胞增殖抑制活性、细胞毒活性(例如ADCC/CDC活性和ADCP活性)、免疫刺激活性和CTLA-4抑制活性。还提供了在体内和/或体外具有这种生物学活性的抗体。

[0567] 在某些实施方案中,测试本发明的抗体的此类生物学活性。

[0568] 在某些实施方案中,测试了本发明的抗体在体外抑制细胞生长或增殖的能力。抑

制细胞生长或增殖的测定方法在本领域中是众所周知的。某些细胞增殖测定法,例如本文所述的“细胞杀伤”测定法,测量细胞活力。一种这样的测定是CellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay,其可从Promega (Madison, WI) 商购。该测定基于存在的ATP的定量确定培养物中活细胞的数量,这是代谢活跃细胞的指示。参见Crouch等人(1993) *J. Immunol. Meth.* 160:81-88, US Pat. No. 6602677。该测定可以以96孔或384孔形式进行,使其适用于自动高通量筛选 (HTS)。参见Cree等人(1995) *AntiCancer Drugs* 6:398-404。测定程序涉及直接向培养细胞中添加单一试剂 (CellTiter-Glo (注册商标) 试剂)。这导致细胞裂解并通过荧光素酶反应产生的发光信号的产生。发光信号与存在的ATP量成正比,后者与培养物中存在的活细胞数量成正比。数据可以通过光度计或CCD相机成像设备记录。发光输出表示为相对光单位 (RLU)。

[0569] 用于细胞增殖的另一种测定是“MTT”测定,其是测定溴化3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑通过线粒体还原酶氧化为甲臞的比色测定。与CellTiter-Glo™测定一样,该测定表明细胞培养物中存在的代谢活跃细胞的数量。参见,例如, Mosmann (1983) *J. Immunol. Meth.* 65:55-63, 和Zhang等人 (2005) *Cancer Res.* 65:3877-3882。

[0570] 用于上述任何体外测定的细胞包括天然表达CTLA-4或已被改造以表达CTLA-4的细胞或细胞系。此类细胞还包括表达CTLA-4的细胞系和通常不表达CTLA-4但已用编码CTLA-4的核酸转染的细胞系。

[0571] 在一方面,测试抗CTLA-4抗体在体内抑制细胞生长或增殖的能力。在某些实施方案中,测试抗CTLA-4抗体在体内抑制肿瘤生长的能力。体内模型系统,如异种移植模型,可用于此类测试。在示例性异种移植系统中,将人肿瘤细胞引入适当免疫受损的非人动物,例如无胸腺 (athymic) “裸”小鼠。将本发明的抗体施用于动物。测定抗体抑制或减少肿瘤生长的能力。在上述异种移植系统的某些实施方案中,人肿瘤细胞是来自人类患者的肿瘤细胞。此类异种移植模型可从Oncotest GmbH (Frieberg, Germany) 商购获得。在某些实施方案中,通过皮下注射或通过移植到合适的位点,如乳腺脂肪垫,将人肿瘤细胞引入到适当免疫受损的非人动物中。

[0572] 应当理解,可以使用本发明的免疫缀合物代替抗CTLA-4抗体或除抗CTLA-4抗体之外进行任何上述测定。

[0573] 用于测定治疗性抗体的ADCC活性的典型测定基于⁵¹Cr释放测定,并包括以下步骤:用[⁵¹Cr]Na₂CrO₄标记靶细胞;用抗体调理 (opsonizing) 在其细胞表面表达抗原的靶细胞;在存在或不存在测试抗体的情况下,将经调理的放射性标记的靶细胞与效应子细胞以适当的比例在微量滴定板中组合;将细胞混合物优选在37℃下温育优选16小时至18小时;收集上清液;并分析上清液样品中的放射性。然后,例如通过以下等式确定测试抗体的细胞毒性:比细胞毒性率(%) = (存在抗体时的放射性 - 不存在抗体时的放射性) / (最大放射性 - 不存在抗体时的放射性) × 100。可以通过改变靶细胞与效应子细胞的比率或抗体浓度来生成图表。

[0574] 为了评估补体激活,可以进行补体依赖性细胞毒性 (CDC) 测定,如在例如Gazzano-Santoro等人, *J. Immunol. Methods* 202:163 (1996) 中所述。简言之,用缓冲液稀释多种浓度的多肽变体和人补体。表达与多肽变体结合的抗原的细胞被稀释至约1 × 10⁶细胞/ml的密度。将多肽变体、稀释的人补体和抗原表达细胞的混合物添加到平底组织培养96孔板中,并

在37℃和5%CO₂下温育2小时以促进补体介导的细胞裂解。然后,将50μL Alamar Blue (Accumed International) 添加到每个孔中,并在37℃下温育过夜。使用在530nm激发,在590nm发射的96孔荧光计,测定吸光度。结果以相对荧光单位(RFU)表示。可以从标准曲线计算样品浓度,并为目的多肽变体报道与非变体多肽相比的活性百分比。

[0575] ADCP活性的示例性测定方法可以包括以下:用测试抗体包被靶生物颗粒,如用FITC(Molecular Probes)或金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)-FITC标记的大肠杆菌(*E. coli*);形成调理颗粒;将上述调理颗粒以1:1、10:1、30:1、60:1、75:1或100:1的比例添加到THP-1效应子细胞(单核细胞系,可从ATCC获得)中以诱导FcγR-介导的吞噬作用;优选将细胞和大肠杆菌-FITC/抗体在37℃温育1.5小时;温育后,向细胞中加入台盼蓝(优选在室温下放置两到三分钟),以淬灭尚未掺入细胞并已附着在细胞表面外部的细菌的荧光;将细胞转移到FACS缓冲液中(例如,PBS中的0.1%BSA和0.1%叠氮化钠),以使用FACS(例如,BD FACS Calibur)测定THP-1细胞的荧光。为了测定ADCP的程度,优选在THP-1细胞上设置门并测定中值荧光强度。在最优选的实施方案中,使用培养基(对照)中的大肠杆菌-FITC;大肠杆菌-FITC和THP-1细胞(用作FcγR非依赖性ADCP活性);和大肠杆菌-FITC、THP-1细胞和测试抗体(用作FcγR依赖性ADCP活性)进行ADCP测定。

[0576] 抗体的细胞毒活性通常涉及抗体与细胞表面的结合。抗原是否在靶细胞表面上表达可以通过本领域技术人员已知的方法,如FACS来适当地确认。

[0577] 免疫性的活化可以通过使用细胞或体液免疫反应作为指标来检测。免疫性的活化具体包括细胞因子(例如,IL-6、G-CSF、IL-12、TNF1和IFN1)或其受体的表达水平增加,促进免疫细胞(例如,B细胞、T细胞、NK细胞、巨噬细胞和单核细胞)的增殖、活化状态升高、功能升高和细胞毒活性增强。特别是,可以通过测定活化标志物如CD25、CD69和ICOS的升高的表达来检测T细胞活化。例如,已知施用抗CTLA-4抗体伊匹单抗的患者在施用后外周血中具有增加的ICOS⁺CD4⁺T细胞,这被认为是全身免疫状态通过施用抗CTLA-4抗体的活化效果(Cancer Immunol.Res.(2013)1(4):229-234)。

[0578] T细胞活化不仅需要通过抗原受体(TCR)进行刺激,还需要通过CD28进行辅助刺激。当T细胞表面上的CD28与抗原呈递细胞表面上的B7-1(CD80)或B7-2(CD86)结合时,辅助信号传递给T细胞,然后T细胞被活化。另一方面,CTLA-4在活化的T细胞表面表达。由于CTLA-4以比与CD28更强的亲和力结合CD80和CD86,因此它优先于CD28与CD80和CD86相互作用,导致T细胞活化的抑制。

[0579] 基于这种作用机制,针对CTLA-4的抑制活性可以测定为抑制CTLA-4与CD80或CD86结合的活性。在一个实施方案中,用于测定对CTLA-4的抑制活性的测定包括以下步骤:使纯化的CTLA-4蛋白与支持物如微量滴定板或磁珠结合;添加测试抗体和标记的可溶性CD80或CD86;洗掉未结合的成分;并定量结合的标记的CD80或CD86。测试抗体是否与CD28发生交叉反应可以通过使用其中CD28代替CTLA-4的类似测定来确认。此外,在另一个实施方案中,如上所述检测T细胞活化的功能测定也可用于测定对CTLA-4的抑制活性。例如,当将具有CTLA-4抑制活性的测试抗体添加到系统(其中通过用表达CD80或CD86的细胞刺激T细胞群来测定T细胞活化)中时,T细胞活化进一步被增强。

[0580] D. 免疫缀合物

[0581] 本发明还提供了免疫缀合物,其包含与一种或多种细胞毒性剂,例如化学治疗剂

或药物、生长抑制剂、毒素(例如蛋白质毒素,细菌、真菌、植物或动物来源的酶活性毒素,或其片段),或放射性同位素缀合的本文的抗CTLA-4抗体。

[0582] 在一个实施方案中,免疫缀合物是抗体-药物缀合物(ADC),其中抗体与一种或多种药物缀合,包括但不限于美登素(参见美国专利号5,208,020、5,416,064和欧洲专利EP 0 425 235 B1);澳瑞他汀(auristatin),如单甲基澳瑞他汀药物部分DE和DF(MMAE和MMAF)(参见美国专利号5,635,483和5,780,588以及7,498,298);多拉司他丁;加利车霉素或其衍生物(参见美国专利号5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001和5,877,296;Hinman等人,Cancer Res.53:3336-3342(1993);和Lode等人,Cancer Res.58:2925-2928(1998));蒽环类药物,如道诺霉素或多柔比星(参见Kratz等人,Current Med.Chem.13:477-523(2006);Jeffrey等人,Bioorganic&Med.Chem.Letters 16:358-362(2006);Torgov等人,Bioconj.Chem.16:717-721(2005);Nagy等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97:829-834(2000);Dubowchik等人,Bioorg.&Med.Chem.Letters 12:1529-1532(2002);King等人,J.Med.Chem.45:4336-4343(2002);和美国专利号6,630,579);甲氨蝶呤;长春地辛;紫杉烷,例如多西他赛、紫杉醇、拉罗他赛、特西他赛和奥塔紫杉醇;单端孢霉烯;和CC1065。

[0583] 在另一个实施方案中,免疫缀合物包含与酶促活性毒素或其片段缀合的如本文所述的抗体,所述酶促活性毒素或其片段包括但不限于白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A链(来自铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*))、蓖麻毒蛋白A链、相思豆毒蛋白(abrin)A链、塑莲根毒蛋白(modeccin)A链、 α -帚曲霉素(α -sarcin)、油桐(*Aleurites fordii*)蛋白、香石竹毒蛋白(dianthin)、美洲商陆(*Phytolacca americana*)蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜(*Momordica charantia*)抑制剂、麻风树毒蛋白(curcin)、巴豆毒蛋白(crotonin)、肥皂草(*Saponaria officinalis*)抑制剂、多花白树毒蛋白(gelonin)、mitogellin、局限曲菌素、酚霉素、伊诺霉素和单端孢菌素。

[0584] 在另一个实施方案中,免疫缀合物包含与放射性原子缀合以形成放射性缀合物的如本文所述的抗体。多种放射性同位素可用于产生放射性缀合物。实例包括 ^{211}At 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{90}Y 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{153}Sm 、 ^{212}Bi 、 ^{32}P 、 ^{212}Pb 和Lu的放射性同位素。当放射性缀合物用于检测时,它可以包含用于闪烁扫描研究的放射性原子,例如Tc-99m或 ^{123}I ,或用于核磁共振(NMR)成像(也称为磁共振成像,MRI)的自旋标记,如碘123、碘131、钆111、氟19、碳13、氮15、氧17、钆、锰或铁。

[0585] 抗体和细胞毒性剂的缀合物可以使用多种双功能蛋白偶联剂制备,所述双功能蛋白偶联剂如N-琥珀酰亚胺-3-(2-吡啶二硫代)丙酸酯(SPDP)、琥珀酰亚胺-4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸酯(SMCC)、亚氨基硫烷(IT)、亚氨基酯的双功能衍生物(如二甲基己二亚酰胺HCl)、活性酯(如辛二酸二琥珀酰亚胺酯)、醛类(如戊二醛)、双叠氮基化合物(如双(对叠氮基苯甲酰基)己二胺)、双-重氮衍生物(如双-(对-重氮苯甲酰基)-乙二胺)、二异氰酸酯(如甲苯2,6-二异氰酸酯)和双活性氟化合物(如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如,可以如Vitetta等人,Science 238:1098(1987)中所述制备蓖麻毒蛋白免疫毒素。碳14标记的1-异硫氰酸根合苄基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)是用于将放射性核素与抗体缀合的示例性螯合剂。参见WO 94/11026。接头可以是促进细胞中毒性药物释放的“可切割接头”。可以使用例如,酸不稳定接头、肽酶敏感接头、光不稳定接头、二甲基接头或

含二硫键的接头 (Chari 等人, Cancer Res. 52:127-131 (1992); 美国专利号 5,208,020)。

[0586] 本文中的免疫缀合物或 ADC 明确考虑但不限于用交联试剂制备的此类缀合物, 所述交联试剂包括但不限于可商购的 BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC 和磺基-SMPB 和 SVSB (琥珀酰亚胺基-(4-乙烯基砒) 苯甲酸酯) (例如, 来自 Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A)。

[0587] E. 用于诊断和检测的方法和组合物

[0588] 在某些实施方案中, 本文提供的任何抗 CTLA-4 抗体可用于检测生物样品中 CTLA-4 的存在。如本文所用, 术语“检测”包括定量或定性检测。在某些实施方案中, 生物样品包括细胞或组织, 如血清、全血、血浆、活检样品、组织样品、细胞悬浮液、唾液、痰液、口腔液、脑液、羊水、腹水、乳汁、初乳、乳腺分泌物、淋巴液、尿液、汗液、泪液、胃液、滑液、腹水、眼液和粘液。

[0589] 在一个实施方案中, 提供了用于诊断或检测方法的抗 CTLA-4 抗体。在其他方面, 提供了检测生物样品中 CTLA-4 的存在的方法。在某些实施方案中, 该方法包括在允许抗 CTLA-4 抗体与 CTLA-4 结合的条件下使生物样品与本文所述的抗 CTLA-4 抗体接触, 并检测抗 CTLA-4 抗体和 CTLA-4 之间是否形成复合物。这种方法可以是体外或体内方法。在一个实施方案中, 抗 CTLA-4 抗体用于选择适合用抗 CTLA-4 抗体治疗的受试者, 例如, 其中 CTLA-4 是用于选择患者的生物标志物。

[0590] 本发明的抗体可用于例如检查免疫反应状态和诊断免疫系统功能障碍。

[0591] 在某些实施方案中, 提供了标记的抗 CTLA-4 抗体。标记包括但不限于直接检测的标记或部分 (如荧光、发色团、电子致密、化学发光和放射性标记), 以及间接检测, 例如, 通过酶促反应或分子相互作用检测的部分, 如酶或配体。示例性标记包括但不限于放射性同位素 ^{32}P 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^3H 和 ^{131}I , 荧光团如稀土螯合物或荧光素及其衍生物, 罗丹明及其衍生物, 丹磺酰、伞形酮、荧光素酶, 例如萤火虫荧光素酶和细菌荧光素酶 (美国专利号 4,737,456)、荧光素、2,3-二氢酞嗪二酮、辣根过氧化物酶 (HRP)、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶、葡萄糖淀粉酶、溶菌酶、糖氧化酶, 例如葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶, 杂环氧化酶, 如尿酸酶和黄嘌呤氧化酶, 与使用过氧化氢来氧化染料前体的酶 (如 HRP、乳过氧化物酶或微过氧化物酶) 偶联的那些、生物素/抗生物素蛋白、自旋标记、噬菌体标记、稳定自由基等。

[0592] F. 药物制剂

[0593] 本文所述的抗 CTLA-4 抗体的药物制剂通过将具有所需纯度的此类抗体与一种或多种任选的药学上可接受的载体 (Remington's Pharmaceutical Sciences 第 16 版, Osol, A. 编辑 (1980)) 混合以冻干制剂或水溶液的形式来制备。药学上可接受的载体在所采用的剂量和浓度下通常对接受者无毒, 包括但不限于: 缓冲液, 如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸; 抗氧化剂, 包括抗坏血酸和甲硫氨酸; 防腐剂 (如十八烷基二甲基苄基氯化铵; 氯己双铵; 苯扎氯铵; 苄索氯铵; 苯酚、丁醇或苯甲醇; 对羟基苯甲酸烷基酯, 如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯; 邻苯二酚; 间苯二酚; 环己醇; 3-戊醇; 和间甲酚); 低分子量 (少于约 10 个残基) 多肽; 蛋白质, 如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白; 亲水性聚合物, 如聚乙烯吡咯烷酮; 氨基酸, 如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸; 单糖、二糖和其他

碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖,如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇;形成盐的反离子,如钠;金属络合物(例如,锌-蛋白质络合物);和/或非离子表面活性剂,如聚乙二醇(PEG)。本文的示例性药学上可接受的载体进一步包括间质药物分散剂,如可溶性中性活性透明质酸酶糖蛋白(sHASEGP)。某些示例性sHASEGP和使用方法,描述于美国专利公开号2005/0260186和2006/0104968中。在一个方面,sHASEGP与一种或多种另外的糖胺聚糖酶如软骨素酶组合。

[0594] 示例性冻干抗体制剂描述于美国专利号6,267,958中。水性抗体制剂包括在美国专利号6,171,586和WO 2006/044908中描述的那些,后者的制剂包括组氨酸-乙酸盐缓冲液。

[0595] 如治疗的特定适应症所必需,本文的制剂还可以含有多于一种活性成分,优选具有不会相互产生不利影响的互补活性的那些活性成分。此类活性成分适当地以对预期目的有效的量组合存在。

[0596] 活性成分可以包埋在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中,例如分别在胶体药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)或大乳液中的羟甲基纤维素或明胶-微胶囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。此类技术公开于Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.编辑(1980)。

[0597] 可以制备缓释制剂。缓释制剂的合适例子包括含有抗体的固体疏水性聚合物的半透性基质,所述基质是成形制品的形式,例如薄膜或微胶囊。

[0598] 用于体内施用的制剂通常是无菌的。无菌可以很容易地实现,例如通过无菌过滤膜过滤。

[0599] G. 治疗方法和组合物

[0600] 本文提供的任何抗CTLA-4抗体可用于治疗方法。

[0601] 在一方面,提供了用作药物的抗CTLA-4抗体。在其他方面,提供了用于治疗肿瘤的抗CTLA-4抗体。在某些实施方案中,提供了用于治疗方法的抗CTLA-4抗体。在某些实施方案中,本发明提供了用于治疗患有肿瘤的个体的方法中的抗CTLA-4抗体,所述方法包括向个体施用有效量的抗CTLA-4抗体。在一个这样的实施方案中,该方法还包括向个体施用有效量的至少一种另外的治疗剂,例如如下所述。在其他实施方案中,本发明提供了用于损伤细胞的抗CTLA-4抗体。在某些实施方案中,本发明提供了用于损伤个体中细胞的方法中的抗CTLA-4抗体,该方法包括向个体施用有效量的抗CTLA-4抗体以损伤细胞。在其他实施方案中,本发明提供了用于免疫活化的抗CTLA-4抗体。在某些实施方案中,本发明提供了用于在个体中激活免疫的方法中的抗CTLA-4抗体,该方法包括向个体施用有效量的抗CTLA-4抗体以激活免疫。根据任何上述实施方案的“个体”优选是人。

[0602] 在一些实施方案中,肿瘤是实体瘤。在实体瘤中,肿瘤细胞通常增殖形成群体,而肿瘤组织主要由这些细胞形成。此外,活生物体内的肿瘤组织经常被免疫细胞如淋巴细胞浸润,所述免疫细胞也构成了肿瘤组织的一部分。在一些实施方案中,肿瘤组织被免疫细胞,特别是调节性T(Treg)细胞浸润。在一个实施方案中,对细胞的损伤由ADCC活性、CDC活性或ADCP活性引发。在一个实施方案中,在其细胞表面上表达CTLA-4的细胞受损。在其他实施方案中,待受损的细胞是Treg细胞。在某些实施方案中,已经浸润到肿瘤组织中的Treg细胞受到损伤。在一个实施方案中,通过对Treg细胞的损伤激活免疫(Treg细胞的免疫抑制被

取消)。在其他实施方案中,肿瘤组织中的免疫(特别是抗肿瘤免疫)被活化。在一些实施方案中,免疫活化是T细胞活化。

[0603] 在其他方面,由本发明的抗CTLA-4抗体作为药物产生的作用程度根据个体的组织而变化。在某些实施方案中,该作用程度根据组织中含腺苷化合物的浓度而变化。在进一步的实施方案中,与具有低浓度的含腺苷化合物的组织相比,具有高浓度的含腺苷化合物的组织中的效果增加。具有高浓度含腺苷化合物的组织包括例如肿瘤组织。具有低浓度含腺苷化合物的组织包括,例如,非肿瘤组织如正常组织。在一些实施方案中,免疫在肿瘤组织中比在非肿瘤组织中被更强烈地活化。不需要针对所有剂量的抗CTLA-4抗体观察到这种反应差异,而只需要针对特定剂量范围观察到这种反应差异。在另一个实施方案中,免疫在肿瘤组织中以比在非肿瘤组织中在更低的剂量被活化。此外,在另一个实施方案中,以低于观察到副作用的剂量观察到治疗效果。在某些实施方案中,治疗效果是抗肿瘤效果的表达(例如,肿瘤消退和细胞死亡诱导或对肿瘤细胞的生长抑制),副作用是自身免疫性疾病(包括由于过度的免疫反应导致对正常组织的损伤)的发展。

[0604] 在另一方面,由本发明的抗CTLA-4抗体产生的作为药物的作用程度根据它是否具有依赖于含腺苷化合物的与CTLA-4的结合活性而变化(即,根据含腺苷化合物的浓度而变化)。在一些实施方案中,本发明的抗CTLA-4抗体是其与CTLA-4的结合活性随着含腺苷化合物浓度的升高而增加的抗体。在一些实施方案中,对照抗CTLA-4抗体是不具有依赖于含腺苷化合物浓度的CTLA-4结合活性的抗体。在某些实施方案中,不具有依赖于含腺苷化合物的浓度的CTLA-4结合活性的抗体是指其中在该化合物的存在和不存在下的CTLA-4结合活性的差异为,例如小于2倍、小于1.8倍、小于1.5倍、小于1.3倍、小于1.2倍或小于1.1倍的抗体。希望本发明的抗CTLA-4抗体和对照抗CTLA-4抗体在足量的含腺苷化合物的存在下彼此具有大致相同的CTLA-4结合活性。

[0605] 在某些方面,本发明的抗CTLA-4抗体和对照抗CTLA-4抗体作为药物由每种抗体产生的效果不同。在某些实施方案中,它们在具有低浓度含腺苷化合物的组织中作为药物的效果不同。具有低浓度含腺苷化合物的组织包括,例如,非肿瘤组织如正常组织。抗CTLA-4抗体也可以作为包含该抗体的药物制剂提供。在一些实施方案中,在具有低浓度含腺苷化合物的组织中,与对照抗CTLA-4抗体相比,本发明的抗CTLA-4抗体显示出低水平的免疫活化。在一些实施方案中,在具有低浓度含腺苷化合物的组织中,与对照抗CTLA-4抗体相比,活化免疫所需的本发明抗CTLA-4抗体的剂量高。在一些实施方案中,在具有低浓度含腺苷化合物的组织中,与对照抗CTLA-4抗体相比,本发明的抗CTLA-4抗体具有低水平的副作用。在一些实施方案中,在具有低浓度含腺苷化合物的组织中,与对照抗CTLA-4抗体相比,观察到副作用的本发明抗CTLA-4抗体的剂量高。不需要在所有组织(例如,具有低浓度含腺苷化合物的所有组织)中观察到这种反应差异,而只需要在一些组织中观察到。在某些实施方案中,副作用是自身免疫性疾病(包括由于过度免疫反应导致对正常组织的损伤)。

[0606] 在某些方面,本发明的抗CTLA-4抗体和对照抗CTLA-4抗体作为药物各自产生基本相同的效果。在某些实施方案中,它们在具有高浓度含腺苷化合物的组织中作为药物产生基本相同的效果。具有高浓度含腺苷化合物的组织包括例如肿瘤组织。抗CTLA-4抗体也可以作为包含抗体的药物制剂提供。在一些实施方案中,在具有高浓度含腺苷化合物的组织中,本发明的抗CTLA-4抗体和对照抗CTLA-4抗体显示出基本上相等水平的免疫活化。在一

些实施方案中,在具有高浓度含腺苷化合物的组织中,本发明的抗CTLA-4抗体和对照抗CTLA-4抗体在活化免疫所需的剂量上基本相等。在一些实施方案中,在具有高浓度含腺苷化合物的组织中,本发明的抗CTLA-4抗体和对照抗CTLA-4抗体具有基本相同水平的治疗效果。在一些实施方案中,在具有高浓度含腺苷化合物的组织中,本发明的抗CTLA-4抗体和对照抗CTLA-4抗体在观察到治疗效果的剂量上基本相等。在某些实施方案中,治疗效果是抗肿瘤效果的表达(例如,肿瘤消退和细胞死亡诱导或对肿瘤细胞的生长抑制)。

[0607] 在一些实施方案中,肿瘤可以从癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病组成的组中任意选择。在进一步的实施方案中,肿瘤可以从肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、大肠癌、直肠癌、结肠癌、乳腺癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、肾癌、前列腺癌、卵巢癌、甲状腺癌、胆管癌、腹膜癌、间皮瘤、鳞状细胞癌、宫颈癌、子宫内膜癌、膀胱癌、食道癌、头颈部癌、鼻咽癌、唾液腺肿瘤、胸腺瘤、皮肤癌、基底细胞瘤、黑色素瘤、恶性黑色素瘤、肛门癌、阴茎癌、睾丸癌、肾母细胞瘤、急性骨髓性白血病(包括急性骨髓性白血病、急性粒细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、急性粒单核细胞性白血病和急性单核细胞白血病)、慢性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴性白血病、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括伯基特淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、蕈样肉芽肿、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、毛细胞白血病浆细胞瘤、外周T细胞淋巴瘤和成人T细胞白血病/淋巴瘤)、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、脑肿瘤(包括神经胶质瘤,星形胶质瘤,胶质母细胞瘤,脑膜瘤和室管膜瘤)、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、骨肉瘤、卡波西肉瘤、尤文氏肉瘤、血管肉瘤和血管外皮细胞瘤组成的组中任意选择。在特定实施方案中,肿瘤可以从肺癌,大肠癌,结肠癌,乳腺癌,肝癌,胰腺癌,肾癌,膀胱癌,头颈部癌和黑素瘤组成的组中任意选择。

[0608] 在其他方面,本发明提供抗CTLA-4抗体在制造或制备药物中的用途。在一个实施方案中,该药物用于治疗肿瘤。在进一步的实施方案中,所述药物用于治疗肿瘤的方法中,所述方法包括向患有肿瘤的个体施用有效量的药物。在一个这样的实施方案中,该方法还包括向个体施用有效量的至少一种另外的治疗剂,例如如下所述。在进一步的实施方案中,药物用于损伤细胞。在进一步的实施方案中,药物用于损伤个体中细胞的方法,其包括向个体施用有效量的药物以损伤细胞。在进一步的实施方案中,所述药物用于活化免疫。在进一步的实施方案中,药物用于在个体中活化免疫的方法中,其包括向个体施用有效量的药物以活化免疫。根据任何上述实施方案的“个体”可以是人。

[0609] 在其他方面,本发明提供了用于治疗肿瘤的方法。在一个实施方案中,所述方法包括向患有这种肿瘤的个体施用有效量的抗CTLA-4抗体。在一个这样的实施方案中,该方法进一步包括向个体施用有效量的至少一种另外的治疗剂,如下所述。根据任何上述实施方案的“个体”可以是人。

[0610] 在其他方面,本发明提供了损伤个体中细胞的方法。在一个实施方案中,所述方法包括向个体施用有效量的抗CTLA-4抗体以损伤细胞。在其他方面,本发明提供了活化个体中免疫的方法。在一个实施方案中,所述方法包括向个体施用有效量的抗CTLA-4抗体以活化免疫。在一个实施方案中,“个体”是人。

[0611] 在其他方面,本发明提供了包含本文提供的任何抗CTLA-4抗体的药物制剂(药物组合物),例如用于任何上述治疗方法。在一个实施方案中,药物制剂(药物组合物)包含本

文提供的任何抗CTLA-4抗体和药学上可接受的载体。在一个实施方案中,本发明提供了用于治疗肿瘤的药物制剂(药物组合物)。在一个实施方案中,本发明提供了用于损伤细胞的药物制剂(药物组合物)。在一个实施方案中,本发明提供了用于活化免疫的药物制剂(药物组合物)。在另一个实施方案中,药物制剂(药物组合物)包含本文提供的任何抗CTLA-4抗体和至少一种另外的治疗剂,例如,如下所述。

[0612] 在其他方面,本发明提供了用于制备药物或药物制剂(例如,用于任何上述治疗方法)的方法,其包括将本文提供的任何抗CTLA-4抗体与药学上的可接受的载体混合。在一个实施方案中,用于制备药物或药物制剂的方法还包括向药物或药物制剂中添加至少一种另外的治疗剂。

[0613] 本发明的抗体在治疗中可以单独使用或与其他试剂组合使用。例如,本发明的抗体可以与至少一种另外的治疗剂共同施用。在某些实施方案中,另外的治疗剂是免疫检查点抑制剂、EGFR抑制剂、HER2抑制剂或化学治疗剂。免疫检查点抑制剂可以包括例如抗CTLA-4抑制剂、抗PD-1抑制剂、抗PD-L1抑制剂、抗PD-L2抑制剂、抗TIM-3抑制剂、抗LAG-3抑制剂、抗TIGIT抑制剂、抗BTLA抑制剂和抗VISTA抑制剂。抗CTLA-4抑制剂可以包括,例如,伊匹单抗和曲美木单抗(tremelimumab)。抗PD-1抑制剂可以包括,例如,纳武单抗(nivolumab)和帕博利珠单抗(pembrolizumab)。抗PD-L1抑制剂可以包括,例如,阿特珠单抗(atezolizumab)、度伐利尤单抗(durvalumab)和阿维单抗(avelumab)。抗PD-L2抑制剂可以包括,例如,抗PD-L2抑制抗体。抗TIM-3抑制剂可以包括,例如,抗TIM-3抑制抗体。抗LAG-3抑制剂可以包括,例如,抗LAG-3抑制抗体。抗TIGIT抑制剂可以包括,例如,抗TIGIT抑制抗体。抗BTLA抑制剂可以包括,例如,抗BTLA抑制抗体。抗VISTA抑制剂可以包括,例如,抗VISTA抑制抗体。EGFR抑制剂可以包括,例如,西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、奈昔妥珠单抗(necitumumab)和扎芦木单抗(zalutumumab)。HER2抑制剂可以包括例如曲妥珠单抗(trastuzumab)、恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine)和帕妥珠单抗(pertuzumab)。

[0614] 上述此类联合治疗包括组合施用(其中两种或更多种治疗剂包含在相同或单独的制剂中)和单独施用,在这种情况下,本发明的抗体的施用可以在另外的一种或多种治疗剂或多种药剂的施用之前、同时和/或之后发生。在一个实施方案中,抗CTLA-4抗体的施用和另外的治疗剂的施用各自发生在约一个月内,或约一、二或三周内,或约一、二、三、四、五或六天之内。本发明的抗体也可以与放射疗法组合使用。

[0615] 本发明的抗体(和任何另外的治疗剂)可以通过任何合适的方式施用,包括肠胃外、肺内和鼻内,并且如果需要用于局部治疗、病灶内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。可以通过任何合适的途径,例如通过注射,如静脉内或皮下注射给药,部分取决于施用是短暂的还是长期的。本文考虑了多种给药方案,包括但不限于在多个时间点的单次或多次施用、推注施用和脉冲输注。

[0616] 本发明的抗体将以与良好医学实践一致的方式配制、给药和施用。在这种情况下考虑的因素包括正在治疗的特定病症、正在治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、病症的原因、试剂的递送部位、施用方法、施用时间安排,以及医生已知的其他因素。抗体不需要但任选地与目前用于预防或治疗所讨论病症的一种或多种试剂一起配制。此类其他试剂的有效量取决于制剂中存在的抗体量、病症或治疗的类型以及上文讨论的其他因素。这些

通常以与本文所述相同的剂量和施用途径,或以本文所述剂量的约1%至99%,或以通过经验/临床确定为合适的任何剂量和任何途径使用。

[0617] 对于疾病的预防或治疗,本发明的抗体的适当剂量(当单独使用或与一种或多种其他另外的治疗剂组合使用时)将取决于待治疗的疾病的类型、抗体的类型、疾病的严重程度和病程、抗体是用于预防还是治疗目的、先前的治疗、患者的临床病史和对抗体的反应,以及主治医师的判断。抗体适合一次或在一系列治疗中施用于患者。根据疾病的类型和严重程度,约1 μ g/kg至15mg/kg(例如,0.1mg/kg-10mg/kg)的抗体可以是用于向患者施用的初始候选剂量,无论是例如,通过一次或多次单独施用,或通过连续输注。根据上述因素,一种典型的日剂量可能在约1 μ g/kg至100mg/kg或更高的范围内变化。对于几天或更长时间的重复施用,取决于病情,治疗通常会持续直至出现疾病症状所需的抑制。抗体的一种示例性剂量将在约0.05mg/kg至约10mg/kg的范围内。因此,可以向患者施用约0.5mg/kg、2.0mg/kg、4.0mg/kg或10mg/kg(或其任何组合)的一种或多种剂量。此类剂量可以间歇施用,例如每周或每三周(例如,使得患者接受约2至约20,或例如约6剂量的抗体)。可以施用初始较高负荷剂量,随后施用一个或多个较低剂量。这种治疗的进展很容易通过常规技术和测定来监测。

[0618] 应当理解,可以使用本发明的免疫缀合物代替抗CTLA-4抗体或除抗CTLA-4抗体之外进行任何上述制剂或治疗方法。

[0619] 本文中的抗CTLA-4抗体可以通过使用载体等在体内施用或整合编码抗CTLA-4抗体的核酸并直接在体内表达抗CTLA-4抗体的方法施用,或者可以不使用载体施用。载体的示例包括病毒载体和质粒载体,并进一步包括腺病毒载体。编码抗CTLA-4抗体的核酸可以直接在体内施用,或者引入编码抗CTLA-4抗体的核酸的细胞可以在体内施用。例如,抗CTLA-4抗体可以通过将编码抗CTLA-4抗体的mRNA(经过化学修饰以增强mRNA在体内的稳定性)直接施用于人体内以表达抗CTLA-4抗体(见EP2101823B和W02013/120629)。可施用引入编码抗CTLA-4抗体的核酸的B细胞(Sciimmunol. (2019) 4 (35), eaax0644)。可施用引入编码抗CTLA-4抗体的核酸的细菌(Nature Reviews Cancer (2018) 18, 727-743)。

[0620] 可与本文的抗CTLA-4抗体结合的技术的非限制性实例包括利用抗CTLA-4抗体生产分泌T细胞重定向抗体的T细胞(Trends Immunol. (2019) 40 (3) 243-257)。一种非限制性生产方法是通过基因修饰技术,将编码双特异性抗体的核酸导入效应子细胞(如T细胞),该抗体包含针对构成T细胞上的T细胞受体(TCR)复合物的任何亚基的结合结构域,特别是针对CD3中CD3 ϵ 链的结合结构域,以及抗CTLA-4抗体的抗原结合结构域。

[0621] H. 制品

[0622] 在本发明的另一个方面,提供了含有用于治疗、预防和/或诊断上述病症的材料的制品。制品包括容器和容器上的标签或与容器相关的包装插页。合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、IV(静脉内)溶液袋等。容器可以由多种材料如玻璃或塑料形成。容器容纳组合物,其单独或与有效治疗、预防和/或诊断病症的另一种组合物组合,并且所述容器可以具有无菌入口(例如,容器可以是静脉注射溶液袋或具有可被皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。组合物中的至少一种活性成分是本发明的抗体。标签或包装插页表明该组合物用于治疗所选择的病症。此外,所述制品可以包含(a)其中含有组合物的第一容器,其中所述组合物包含本发明的抗体;和(b)其中含有组合物的第二容器,其中所述组合物包含其他细胞毒性剂或其他治疗剂。本发明的该实施方案中的制品还可包括包装插页,其表明所述组合物

可用于治疗特定病症。或者或另外地,制品还可包含第二(或第三)容器,其包含药学上可接受的缓冲液,如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。它还可以包括从商业和用户角度看需要的其他材料,包括其他缓冲液、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0623] 应当理解,任何上述制品可以包括本发明的免疫缀合物来代替抗CTLA-4抗体或除了抗CTLA-4抗体之外。

[0624] 在一方面,本发明提供了包含变体Fc区的分离的多肽。在一些方面,多肽是抗体。在一些方面,多肽是Fc融合蛋白。在某些实施方案中,与天然序列或参考变体序列的Fc区(本文可统称为“亲本”Fc区)中的相应序列相比,变体Fc区包含至少一个氨基酸残基改变(例如,取代)。天然序列的Fc区通常由两条相同的多肽链组成的同型二聚体组成。本发明的变体Fc区中的氨基酸改变可以引入到亲本Fc区的两条多肽链中的任意一条中,或者引入两条多肽链中的两条中。

[0625] 在一些方面,本发明提供了与亲本Fc区相比其功能已被修饰的变体Fc区。在某些方面,本发明中的变体Fc区与亲本Fc区相比对Fc γ 受体具有增强的结合活性。在某些实施方案中,与亲本Fc区相比,本发明中的变体Fc区对选自Fc γ RIa、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb和Fc γ RIIIa的至少一种Fc γ 受体具有增强的结合活性。在一些实施方案中,本发明中的变体Fc区对Fc γ RIIa具有增强的结合活性。在一些实施方案中,本发明中的变体Fc区对Fc γ RIIIa具有增强的结合活性。在进一步的实施方案中,本发明中的变体Fc区对Fc γ RIIa和Fc γ RIIIa具有增强的结合活性。在另一方面,与亲本Fc区相比,本发明中的变体Fc区具有增强的ADCC活性、CDC活性或ADCP活性。

[0626] 在一些实施方案中,本发明中的变体Fc区在选自根据EU编号的位置234、235、236、298、330、332和334的至少一个位置处包含至少一个氨基酸改变。或者,诸如在WO 2013/002362和WO 2014/104165中描述的氨基酸改变可以类似地用于本发明。

[0627] 在某些实施方案中,亲本Fc区和变体Fc区的结合活性可以用KD(解离常数)值表示。在一个实施方案中,[亲本Fc区对Fc γ RIIa的KD值]/[变体Fc区对Fc γ RIIa的KD值]的比率的值例如为1.5或更高、2或更高、3或更高、4或更高、5或更高、6或更高、7或更高、8或更高、9或更高、10或更高、15或更高、20或更高、25或更高、30或更高、40或更高、或50或更高。在进一步的实施方案中,Fc γ RIIa可以是Fc γ RIIa R或Fc γ RIIa H,或者也可以是两者。因此,Fc γ RIIa的Fc区的KD值可以是Fc γ RIIa R的Fc区的KD值,也可以是Fc γ RIIa H的Fc区的KD值,或者两者的和或平均值。在一个实施方案中,[亲本Fc区与Fc γ RIIIa的结合活性]/[变体Fc区与Fc γ RIIIa的结合活性]的比率的值例如为2或更高、3或更高、5或更高、10或更高、20或更高、30或更高、50或更高、100或更高、200或更高、300或更高、500或更高、 1×10^3 或更高、 2×10^3 或更高、 3×10^3 或更高、或 5×10^3 或更高。在进一步的实施方案中,Fc γ RIIIa可以是Fc γ RIIIa F或Fc γ RIIIa V,或者也可以是两者。因此,Fc区针对Fc γ RIIIa的KD值可以是Fc区针对Fc γ RIIIa F的KD值,也可以是Fc区针对Fc γ RIIIa V的KD值,或者两者的和或平均值。

[0628] 在一个实施方案中，变体Fc区对Fc γ R IIa的KD值例如为 1.0×10^{-6} M或更低、 5.0×10^{-7} M或更低、 3.0×10^{-7} M或更低、 2.0×10^{-7} M或更低、 1.0×10^{-7} M或更低、 5.0×10^{-8} M或更低、 3.0×10^{-8} M或更低、 2.0×10^{-8} M或更低、 1.0×10^{-8} M或更低、 5.0×10^{-9} M或更低、 3.0×10^{-9} M或更低、 2.0×10^{-9} M或更低、 1.0×10^{-9} M或更低、 5.0×10^{-10} M或更低、 3.0×10^{-10} M或更低、 2.0×10^{-10} M或更低、 1.0×10^{-10} M或更低。

^{-9}M 或更低、或 $1.0\times 10^{-9}\text{M}$ 或更低。在其他实施方案中,Fc γ RIIa可以是Fc γ RIIa R或Fc γ RIIa H,或者也可以是两者。在一个实施方案中,变体Fc区对Fc γ RIIIa的KD值例如为 $1.0\times 10^{-6}\text{M}$ 或更低、 $5.0\times 10^{-7}\text{M}$ 或更低、 $3.0\times 10^{-7}\text{M}$ 或更低、 $2.0\times 10^{-7}\text{M}$ 或更低、 $1.0\times 10^{-7}\text{M}$ 或更低、 $5.0\times 10^{-8}\text{M}$ 或更低、 $3.0\times 10^{-8}\text{M}$ 或更低、 $2.0\times 10^{-8}\text{M}$ 或更低、 $1.0\times 10^{-8}\text{M}$ 或更低、 $5.0\times 10^{-9}\text{M}$ 或更低、 $3.0\times 10^{-9}\text{M}$ 或更低、 $2.0\times 10^{-9}\text{M}$ 或更低、 $1.0\times 10^{-9}\text{M}$ 或更低、 $5.0\times 10^{-10}\text{M}$ 或更低、 $3.0\times 10^{-10}\text{M}$ 或更低、 $2.0\times 10^{-10}\text{M}$ 或更低、或 $1.0\times 10^{-10}\text{M}$ 或更低。在其他实施方案中,Fc γ RIIIa可以是Fc γ RIIIa F或Fc γ RIIIa V,或者也可以是两者。

[0629] 在另一个实施方案中,亲本和变体Fc区的结合活性可以用kd(解离速率常数)值代替KD值来表示。

[0630] 在另一个实施方案中,亲本和变体Fc区的结合活性可以通过每单位量Fc区与Fc γ 受体的结合量来表示。例如,在表面等离子共振测定中,将固定在传感器芯片上的Fc区的结合量和进一步与其结合的Fc γ 受体的结合量各自测定为共振单位(RU)。可以将Fc γ 受体的结合量除以Fc区的结合量所得的值定义为每单位量的Fc区与Fc γ 受体的结合量。用于测定和计算这种结合量的具体方法描述在以下实施例。在一些实施方案中,[变体Fc区与Fc γ RIIa的结合量]/[亲本Fc区与Fc γ RIIa的结合量]的比率的值例如为1.5或更高、2或更高、3或更高、4或更高、5或更高、6或更高、7或更高、8或更高、9或更高、10或更高、15或更高、20或更高、25或更高、30或更高、或40或更高、或50或更高。在一些实施方案中,[变体Fc区与Fc γ RIIIa的结合量]/[亲本Fc区与Fc γ RIIIa的结合量]的比率的值例如为2或更高、3或更高、5或更高、10或更高、20或更高、30或更高、50或更高、100或更高、200或更高、300或更高、500或更高、 1×10^3 或更高、 2×10^3 或更高、 3×10^3 或更高、或 5×10^3 或更高。

[0631] 在某些实施方案中,通过在25℃或37℃下进行表面等离子共振测定来测定或计算本文所述的KD值、kd值、结合量值等(参见例如本文的参考实施例8)。

[0632] 在某些方面,与亲本Fc区相比,本发明中的变体Fc区在活化和抑制性Fc γ 受体之间具有提高的选择性。换言之,与亲本Fc区相比,本发明中的变体Fc区对活化性Fc γ 受体的结合活性比对抑制性Fc γ 受体的结合活性大幅提高。在某些实施方案中,活化性Fc γ 受体是选自Fc γ RIa、Fc γ RIIa R、Fc γ RIIa H、Fc γ RIIIa F和Fc γ RIIIa V的至少一种Fc γ 受体,并且抑制性Fc γ 受体是Fc γ RIIb。在一些实施方案中,本发明中的变体Fc区在Fc γ RIIa和Fc γ RIIb之间具有提高的选择性。在一些实施方案中,本发明中的变体Fc区在Fc γ RIIIa和Fc γ RIIb之间具有提高的选择性。在其他实施方案中,本发明中的变体Fc区在Fc γ RIIa和Fc γ RIIb之间以及在Fc γ RIIIa和Fc γ RIIb之间具有提高的选择性。

[0633] 在一些实施方案中,本发明中的变体Fc区在选自根据EU编号的位置236、239、268、270和326的至少一个位置处包含至少一个氨基酸改变。或者,WO 2013/002362和WO 2014/104165中描述的氨基酸改变可以类似地用于本发明。

[0634] 在某些实施方案中,亲本和变体Fc区的结合活性可以由KD(解离常数)值表示。对Fc γ RIIa和Fc γ RIIIa的结合活性的实施方案如上所述。在一个实施方案中,[亲本Fc区对Fc γ RIIb的KD值]/[变体Fc区对Fc γ RIIb的KD值]的比率的值例如为10或更低、5或更低、3或更低、2或更低、1或更低、0.5或更低、0.3或更低、0.2或更低、或0.1或更低。在另一个实施方案中,亲本和变体Fc区的结合活性可以用kd(解离速率常数)值代替KD值来表示。

[0635] 在另一个实施方案中,亲本和变体Fc区的结合活性可以由每单位量的Fc区与Fc γ

受体的上述结合量来表示。在一些实施方案中, [变体Fc区与Fc γ RIIb的结合量]/[亲本Fc区与Fc γ RIIb的结合量]的比率的值例如为10或更低、5或更低、3或更低、2或更低、1或更低、0.5或更低、0.3或更低、0.2或更低、或0.1或更低。在一些实施方案中, 变体Fc区与Fc γ RIIb的结合量例如为0.5或更低、0.3或更低、0.2或更低、0.1或更低、0.05或更低、0.03或更低、0.02或更低、0.01或更低、0.005或更低、0.003或更低、0.002或更低、或0.001或更低。

[0636] 在某些实施方案中, 活化性Fc γ 受体和抑制性Fc γ 受体之间选择性的改善是与抑制性Fc γ 受体的结合活性相比, 活化性Fc γ 受体结合活性的选择性增强, 或者换句话说, 活化性Fc γ 受体结合活性与抑制性Fc γ 受体结合活性的比率(A/I比率)的增加。这一比率(A/I比率)是发挥优秀效应子功能的指标。具有高A/I比率的多肽可以被评价为具有良好的效应子功能。亲本Fc区和变体Fc区与Fc γ 受体的结合活性可以用KD值、kd值或单位量Fc区与Fc γ 受体的结合量来表示。A/I比率可以用KD值、kd值或结合量表示如下: [抑制性Fc γ 受体的KD值]/[活化性Fc γ 受体的KD值], [抑制性Fc γ 受体的kd值]/[活化性Fc γ 受体的kd值], 或[与活化性Fc γ 受体的结合量]/[与抑制性Fc γ 受体的结合量]。

[0637] 在一个实施方案中, 本发明变体Fc区的A/I比率比亲本区的A/I比率增加1.1倍或更多、1.2倍或更多、1.3倍或更多、1.4倍或更多、1.5倍或更多、1.6倍或更多、1.7倍或更多、1.8倍或更多、1.9倍或更多、2倍或更多、3倍或更多、4倍或更多、5倍或更多、6倍或更多、7倍或更多、8倍或更多、9倍或更多、10倍或更多、20倍或更多、30倍或更多、40倍或更多、50倍或更多、60倍或更多、70倍或更多、80倍或更多、90倍或更多、100倍或更多、200倍或更多、300倍或更多、400倍或更多、500倍或更多、600倍或更多、700倍或更多、800倍或更多、900倍或更多、1000倍或更多、2000倍或更多、3000倍或更多、4000倍或更多、5000倍或更多、6000倍或更多、7000倍或更多、8000倍或更多、9000倍或更多, 或10000倍或更多。在一个实施方案中, 本发明的变体Fc区的A/I比率为10或更高、20或更高、30或更高、40或更高、50或更高、60或更高、70或更高、80或更高、90或更高、100或更高、200或更高、300或更高、400或更高、500或更高、600或更高、700或更高、800或更高、900或更高、1000或更高、2000或更高、3000或更高、4000或更高、5000或更高、6000或更高、7000或更高、8000或更高、9000或更高、10000或更高、11000或更高、12000或更高、13000或更高、14000或更高, 或15000或更高。在一个实施方案中, A/I比率是对Fc γ RIIa的结合活性与对Fc γ RIIb的结合活性的比率, 对Fc γ RIIa的结合活性与对Fc γ RIIb的结合活性的比率、对Fc γ RIIIa的结合活性与对Fc γ RIIb的结合活性的比率, 或[对Fc γ RIIa的结合活性、对Fc γ RIIa的结合活性和对Fc γ RIIIa的结合活性中的两个或三个的和或平均值]与对Fc γ RIIb的结合活性的比率。在某个实施方案中, Fc γ RIIa为Fc γ RIIa R、Fc γ RIIa H, 或两者兼而有之。因此, 与Fc γ RIIa的结合活性为与Fc γ RIIa R的结合活性, 与Fc γ RIIa H的结合活性, 或两者的总和或平均值。在某个实施方案中, Fc γ RIIIa为Fc γ RIIIa F、Fc γ RIIIa V, 或两者兼而有之。因此, 与Fc γ RIIIa的结合活性为与Fc γ RIIIa F的结合活性, 与Fc γ RIIIa V的结合活性, 或两者的总和或平均值。

[0638] 在一些实施方案中, 本发明的变体Fc区包括以下位置的氨基酸改变:

[0639] (ii) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270和298; 和

[0640] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置270、298、326和334。

[0641] 在某些实施方案中, 本发明的变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第一多肽中根据

EU编号的位置326处的氨基酸改变。在某些实施方案中,本发明的变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236处的氨基酸改变。在某些实施方案中,本发明的变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置332处的氨基酸改变。在某些实施方案中,本发明的变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置330处的氨基酸改变。在某些实施方案中,本发明的变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置332处的氨基酸改变。在某些实施方案中,本发明的变体Fc区进一步包含在亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置330处的氨基酸改变。或者,在国际公开W0 2013/002362和W0 2014/104165中描述的氨基酸改变也可以类似地用于本发明。

[0642] 在一些实施方案中,本发明的变体Fc区包括以下位置的氨基酸改变:

[0643] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298和330;和

[0644] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置270、298、326、330和334。

[0645] 在具体的实施方案中,本发明的变体Fc区在亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置326处包含氨基酸改变。在具体的实施方案中,本发明的变体Fc区在亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236处包含氨基酸改变。在具体的实施方案中,本发明的变体Fc区在亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置332处包含氨基酸改变。在具体的实施方案中,本发明的变体Fc区在亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置332处包含氨基酸改变。在具体的实施方案中,W0 2013/002362和W0 2014/104165中描述的氨基酸改变也可以类似地用于本发明。

[0646] 在某些方面,本发明中的变体Fc区与亲本Fc区相比具有改进的稳定性。在某些实施方案中,稳定性是热力学稳定性。例如,可以通过使用Tm值作为指标来判断多肽的热力学稳定性。可以使用本领域技术人员已知的技术,如圆二色性法(CD)、差示扫描量热仪(DSC)和差示扫描荧光法(DSF)来测定Tm值。在一个实施方案中,与亲本Fc区中的相比,在本发明的变体Fc区中,CH2区的Tm值增加0.1度或更高、0.2度或更高、0.3度或更高、0.4度或更高、0.5度或更高、1度或更高、2度或更高、3度或更高、4度或更高、5度或更高、或10度或更高。

[0647] 在一些实施方案中,本发明中的变体Fc区在选自亲本Fc区的第一多肽和/或第二多肽中的根据EU编号的位置250和307的至少一个位置处包含至少一个氨基酸改变。或者,W0 2013/118858中描述的氨基酸改变可以类似地用于本发明。

[0648] 在某些方面,本发明中的变体Fc区由彼此具有不同序列的两条多肽链构成。在其他方面,在本发明的变体Fc区中,已促进了第一多肽和第二多肽之间的异源二聚体化。当使用重组方法产生异源二聚体蛋白质时,优选彼此不同的肽链优先结合以形成异源二聚体,而不是相同的肽链结合以形成同型二聚体。例如,通过色谱法等技术从产生的变体Fc区中分离同型二聚体和异源二聚体,并通过确定各组分的比例,可以判断是否促进了变体Fc区中的异源二聚体化。

[0649] 在一些实施方案中,本发明中的变体Fc区在选自亲本Fc区的第一多肽和/或第二多肽中的根据EU编号的位置349、356、366、368、407和439的至少一个位置处包含至少一个氨基酸改变。或者,W0 2006/106905和W0 1996/027011中描述的氨基酸改变可以类似地用于本发明。

[0650] 在某些方面,本发明中的变体Fc区在酸性pH下对FcRn具有增强的结合活性。在一

些实施方案中,酸性pH是指pH 4.0至6.5。在其他实施方案中,酸性pH是选自pH 4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4和6.5的至少一个pH。在某些实施方案中,酸性pH为pH 5.8。

[0651] 在一些实施方案中,本发明中的变体Fc区在选自亲本Fc区的第一多肽和/或第二多肽中的根据EU编号的位置428、434、436、438和440的至少一个位置处包含至少一个氨基酸改变。或者,WO 2016/125495中描述的氨基酸改变可以类似地用于本发明。

[0652] 在一方面,本发明中的变体Fc区在选自根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、326、330、332、334、349、356、366、368、407、428、434、436、438、439和440的至少一个位置处包含至少一个氨基酸改变。

[0653] 在一个实施方案中,本发明中的变体Fc区在根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298、326和334处包含氨基酸改变。在某些实施方案中,变体Fc区在(i)亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270和298,和(ii)亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置270、298、326和334处包含氨基酸改变。在另一些实施方案中,变体Fc区在(i)亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298和326,和(ii)亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236、270、298、326和334处包含氨基酸改变。

[0654] 在一个实施方案中,本发明中的变体Fc区在根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298、326、330和334处包含氨基酸改变。在具体实施方案中,本发明中的变体Fc区在(i)亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298和330,和(ii)亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置270、298、326、330和334处包含氨基酸改变。

[0655] 在一个实施方案中,本发明中的变体Fc区在根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、326和334处包含氨基酸改变。在某些实施方案中,本发明中的变体Fc区在(i)亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298和307,和(ii)亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置250、270、298、307、326和334处包含氨基酸改变。在另一些实施方案中,本发明中的变体Fc区在(i)亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298、307和326,和(ii)亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236、250、270、298、307、326和334处包含氨基酸改变。

[0656] 在一个实施方案中,本发明中的变体Fc区在根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298、326、330、332和334处包含氨基酸改变。在某些实施方案中,本发明的变体Fc区在(i)亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298、330和332,和(ii)亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236、270、298、326、330、332和334处包含氨基酸改变。

[0657] 在一个实施方案中,本发明中的变体Fc区在根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、326、330、332和334处包含氨基酸改变。在某些实施方案中,本发明的变体Fc区在(i)亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、330和332,和(ii)亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236、250、270、298、307、326、330、332和334处包含氨基酸改变。在另一些实施方案中,本发明的变体Fc区包含在(i)亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298、307和326,和(ii)亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236、250、270、298、307、326、

330、332和334处包含氨基酸改变。

[0658] 在一个实施方案中,本发明的变体Fc区在根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、326、332和334处包含氨基酸改变。在某些实施方案中,本发明的变体Fc区在(i)亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、326和332,和(ii)亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置236、250、270、298、307、326、332和334处包含氨基酸改变。

[0659] 在一个实施方案中,本发明中的变体Fc区在根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、326、332和334处包含氨基酸改变。在某些实施方案中,本发明的变体Fc区在(i)亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298、307和332,和(ii)亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置250、270、298、307、326、332和334处包含氨基酸改变。

[0660] 在一个实施方案中,本发明中的变体Fc区在根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298、307、326、330和334处包含氨基酸改变。在某些实施方案中,本发明的变体Fc区在(i)亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、250、268、270、298、307和330,和(ii)亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置250、270、298、307、326、330和334处包含氨基酸改变。

[0661] 在其他实施方案中,本发明中的变体Fc区包含选自以下组成的组中的至少一个氨基酸改变:(i)亲本Fc区中第一多肽中根据EU编号的位置234处的Tyr或Phe、位置235处的Gln或Tyr、位置236处的Trp、位置239处的Met、位置250处的Val、位置268处的Asp、位置270处的Glu、位置298处的Ala、位置307处的Pro、位置326处的Asp、位置330处的Met、位置332处的Glu;和(ii)亲本Fc区中的第二多肽中根据EU编号的位置236处的Ala、位置250处的Val、位置270处的Glu、位置298处的Ala、位置307处的Pro、位置326处的Asp、位置330处的Met或Lys、位置332处的Asp或Glu、位置334处的Glu。

[0662] 在进一步的实施方案中,本发明中的变体Fc区进一步包含以下氨基酸改变(a)至(f)中的任一项:

[0663] (a) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置356处的Lys,亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置439处的Glu;

[0664] (b) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置439处的Glu,亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置356处的Lys;

[0665] (c) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置366处的Trp,亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置366处的Ser、位置368处的Ala、位置407处的Val;

[0666] (d) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置366处的Ser、位置368处的Ala、位置407处的Val,亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置366处的Trp;

[0667] (e) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置349处的Cys、位置366处的Trp,亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置356处的Cys、位置366处的Ser、位置368处的Ala、位置407处的Val;

[0668] (f) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置356处的Cys、位置366处的Ser、位置368处的Ala、位置407处的Val,亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置349处的Cys、位置366处的Trp。

[0669] 在其他方面,本发明中的变体Fc区进一步包含亲本Fc区的第一多肽和/或第二多肽中以下氨基酸改变(a)至(d)中的任一项:

[0670] (a) 根据EU编号的位置434处的Ala;

[0671] (b) 根据EU编号的位置434处的Ala、位置436处的Thr、位置438处的Arg,和位置440处的Glu;

[0672] (c) 根据EU编号的位置428处的Leu、位置434处的Ala、位置436处的Thr、位置438处的Arg,和位置440处的Glu;和

[0673] (d) 根据EU编号的位置428处的Leu、位置434处的Ala、位置438处的Arg,和位置440处的Glu。

[0674] 在具体实施方案中,包含本发明的变体Fc区的多肽是抗体重链恒定区。

[0675] 在其他实施方案中,本发明提供了包含SEQ ID NO:280、281、283至305、308、309、311至333中任一项的氨基酸序列的多肽。

[0676] 在其他实施方案中,本发明提供了包含SEQ ID NO:308和309的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:311和312的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:313和314的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:315和316的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:317和318的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:319和320的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:321和322的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:323和324的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:325和326的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:327和328的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:330和331的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:332和333的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:343和344的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:345和347的多肽链的重链恒定区;包含SEQ ID NO:346和348的多肽链的重链恒定区;和包含SEQ ID NO:350和351的多肽链的重链恒定区。

[0677] “Fc γ 受体”(本文称为Fc γ 受体,Fc γ R或Fc γ R)是指可以结合IgG1、IgG2、IgG3和IgG4单克隆抗体的Fc区的受体,并且实际上是指Fc γ 受体基因编码的蛋白质家族的任何成员。在人类中,该家族包括Fc γ RI (CD64),包括同种型Fc γ RIa、Fc γ RIb和Fc γ RIc;Fc γ RII (CD32),包括同种型Fc γ RIIa(包括同种异型H131(H型)和R131(R型))、Fc γ RIIb(包括Fc γ RIIb-1和Fc γ RIIb-2)和Fc γ RIc;以及Fc γ RIII (CD16),包括同种型Fc γ RIIIa(包括同种异型V158和F158),和Fc γ RIIIb(包括同种异型Fc γ RIIIb-NA1和Fc γ RIIIb-NA2),以及尚未发现的任何人Fc γ R、Fc γ R同种型或同种异型,但不限于此。Fc γ RIIb1和Fc γ RIIb2已被报道为人Fc γ RIIb的剪接变体。此外,已报道了名为Fc γ RIIb3的剪接变体(J Exp Med, 1989,170:1369-1385)。除了这些剪接变体外,人Fc γ RIIb还包括在NCBI中注册的所有剪接变体,即NP_001002273.1、NP_001002274.1、NP_001002275.1、NP_001177757.1和NP_003992.3。此外,人Fc γ RIIb包括每个先前报道的遗传多态性,以及Fc γ RIIb(Arthritis Rheum.48:3242-3252(2003);Kono等人,Hum.Mol.Genet.14:2881-2892(2005);和Kyogoju等人,Arthritis Rheum.46:1242-1254(2002)),以及未来将报道的每一种遗传多态性。

[0678] 在Fc γ RIIa中,有两种同种异型,一种是其中Fc γ RIIa的位置131处的氨基酸是组氨酸(H型),另一种是其中位置131处的氨基酸被精氨酸(R型)取代(Warrmerdam, J.Exp.Med.172:19-25(1990))。

[0679] Fc γ R包括来源于人、小鼠、大鼠、兔和猴的Fc γ R,但不限于此,可以来源于任何生

物体。小鼠Fc γ R包括Fc γ RI (CD64)、Fc γ RII (CD32)、Fc γ RIII (CD16) 和Fc γ RIII-2 (CD16-2), 以及任何小鼠Fc γ R或Fc γ R同种型, 但不限于此。

[0680] 人Fc γ RI的氨基酸序列如SEQ ID NO:131 (NP_000557.1) 所示; 人Fc γ RIIa的氨基酸序列如SEQ ID NO:132 (AAH20823.1)、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143或SEQ ID NO:150 所示; 人Fc γ RIIb的氨基酸序列如SEQ ID NO:151 (AAI46679.1)、SEQ ID NO:169或SEQ ID NO:172所示; 人Fc γ RIIIa的氨基酸序列如SEQ ID NO:174 (AAH33678.1)、SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:176或SEQ ID NO:177所示; 人Fc γ RIIIb的氨基酸序列如SEQ ID NO:178 (AAI28563.1) 所示。

[0681] 与属于免疫球蛋白超家族的Fc γ 受体不同, 人FcRn在结构上与I类主要组织相容性复合体 (MHC) 的多肽相似, 与I类MHC分子展示22%至29%的序列同一性 (Ghetie等人, Immunol.Today (1997) 18 (12):592-598)。FcRn表达为由可溶性 β 链或轻链 (β 2微球蛋白) 与跨膜 α 链或重链复合的异源二聚体。与MHC一样, FcRn R链包含三个胞外结构域 (α 1、 α 2和 α 3), 其胞质短结构域将蛋白固定在细胞表面。 α 1和 α 2结构域与抗体Fc区的FcRn结合结构域相互作用 (Raghavan et al., Immunity (1994) 1:303-315)。人FcRn的氨基酸序列如SEQ ID NO:179 (NP_004098.1) 所示, β 2微球蛋白的氨基酸序列如SEQ ID NO:180 (NP_004039.1) 所示。

[0682] 如本文所用, “亲本Fc区”是指在引入本文所述的氨基酸改变之前的Fc区。在一些实施方案中, 亲本Fc区是天然序列的Fc区 (或天然抗体的Fc区)。抗体包括例如IgA (IgA1、IgA2)、IgD、IgE、IgG (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4) 和IgM。抗体可以来源于人或猴 (例如, 食蟹猴、恒河猴、狨猴、黑猩猩或狒狒)。天然抗体可以包括天然发生的突变。由于遗传多态性导致的IgG的多个同种异型序列描述于“Sequences of protein of immunological Interest”, NIH Publication No.91-3242中, 并且它们中的任何一个都可以用于本发明。特别地, 对于人IgG1, 位置356至358 (EU编号) 处的氨基酸序列可以是DEL或EEM。此外, 对于人IgG1, 根据EU编号在位置214处的氨基酸可以是K或R。在某些实施方案中, 亲本Fc区是衍生自人IgG1 (SEQ ID NO:249)、人IgG2 (SEQ ID NO:250)、人IgG3 (SEQ ID NO:251), 或人IgG4 (SEQ ID NO:252) 的重链恒定区的Fc区。在另一个实施方案中, 亲本Fc区是衍生自SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:158或SEQ ID NO:334的重链恒定区的Fc区。在其他实施方案中, 亲本Fc区可以通过向天然序列的Fc区 (参考变体序列的Fc区) 中添加除本文所述的氨基酸改变之外的氨基酸改变而产生的Fc区。天然序列的Fc区通常构成为由两条相同的多肽链组成的同型二聚体。

[0683] 此外, 为了其他目的而进行的氨基酸改变可以组合在本文所述的变体Fc区中。例如, 可以添加提高FcRn结合活性的氨基酸取代 (Hinton等人, J. Immunol. 176 (1):346-356 (2006); Dall'Acqua等人, J. Biol. Chem. 281 (33):23514-23524 (2006); Petkova等人, Intl. Immunol. 18 (12):1759-1769 (2006); Zalevsky等人, Nat. Biotechnol. 28 (2):157-159 (2010); WO 2006/019447; WO 2006/053301; 和WO 2009/086320), 以及用于改善抗体异质性或稳定性的氨基酸取代 (WO 2009/041613)。或者, WO 2011/122011、WO 2012/132067、WO 2013/046704或WO 2013/180201中描述的具有促进抗原清除特性的多肽, WO 2013/180200中描述的具有与靶组织特异性结合特性的多肽, WO 2009/125825、WO 2012/073992或WO 2013/047752中描述的具有与多个抗原分子重复结合特性的多肽可以与本文所述的变体Fc

区组合。或者,为了赋予与其他抗原结合能力的目的,EP1752471和EP1772465中公开的氨基酸改变可以组合在本文所述的变体Fc区的CH3中。或者,为了增加血浆保留的目的,降低恒定区的pI的氨基酸改变(WO 2012/016227)可以组合在本文所述的变体Fc区中。或者,为了促进摄取到细胞的目的,增加恒定区的pI的氨基酸改变(WO 2014/145159)可以组合在本文所述的变体Fc区中。或者,为了促进靶分子从血浆中清除的目的,增加恒定区的pI的氨基酸改变(WO 2016/125495)可以组合在本文所述的变体Fc区中。在一个实施方案中,这种改变可以包括例如在选自根据EU编号的位置311、343、384、399、400和413的至少一个位置处的取代。在其他实施方案中,这种取代可以是在每个位置用Lys或Arg进行的氨基酸替换。

[0684] 生产异二聚化抗体的方法并不局限于这些,但这种抗体可以通过杵臼(knob-in-hole)技术(例如,参见Nat.Biotechnol., (16);677-681(1998)和美国专利号5,731,168))或通过工程静电转向效应(WO2006/106905,WO2009/089004A1,J.Biol.Chem., (285), 19637-19646(2010)等)生产。

[0685] 对于包含变体Fc区域的异源多肽的结合,可以应用一种技术,通过在Fc区的CH2或CH3结构域的界面引入静电斥力来抑制包含变体Fc区域的同源多肽的非预期结合,如WO 2006/106905所述。

[0686] 在Fc区CH2或CH3结构域的界面处接触的氨基酸残基的实例包括CH3结构域中位置356处(EU编号)的残基、位置439处(EU编号)的残基、位置357处(EU编号)的残基、位置370处(EU编号)的残基、位置399处(EU编号)的残基和位置409处(EU编号)的残基。

[0687] 更具体地说,例如,可以生产Fc区,其中从以下(1)至(3)中选出的一至三对氨基酸残基具有相同电荷:(1)CH3结构域中位置356和位置439处(EU编号)的氨基酸残基;(2)CH3结构域中位置357和位置370处(EU编号)的氨基酸残基;(3)CH3结构域中位置399和位置409处(EU编号)的氨基酸残基。

[0688] 此外,生产包含变体Fc区的异源多肽,其中选自上述(1)至(3)的一至三对氨基酸残基在第一Fc区的CH3结构域中具有相同的电荷,选自上述第一Fc区的氨基酸残基对在第二Fc区的CH3结构域中也具有相同的电荷,前提是第一和第二Fc区的电荷相反。

[0689] 例如,在上述Fc区中,带负电荷的氨基酸残基优选选自谷氨酸(E)和天冬氨酸(D),带正电荷的氨基酸残基优选选自赖氨酸(K)、精氨酸(R)和组氨酸(H)。

[0690] 此外,还可以使用其他已知技术来结合包含变体Fc区的异源多肽。具体来说,这种技术是通过用较大的侧链(杵;意为“凸起”)取代Fc区之一中的氨基酸侧链,并用较小的侧链(臼;意为“孔洞”)取代Fc区中的氨基酸侧链,从而将杵置于臼内。这可以促进氨基酸序列彼此不同的含Fc区的多肽之间的有效结合(WO 1996/027011;Ridgway等人,Prot.Eng.9: 617-621(1996);Merchant等人,Nat.Biotech.16,677-681(1998))。

[0691] 此外,其他已知技术也可用于包含变体Fc区的多肽的异源结合。使用链交换工程结构域CH3异二聚体可有效诱导包含Fc区的多肽的结合(Davis等人,Prot.Eng.Des.&Sel., 23:195-202(2010))。这种技术还可用于有效诱导具有不同氨基酸序列的含Fc区的多肽之间的结合。

[0692] 此外,还可以使用WO 2011/028952中描述的使用抗体CH1和CL的缔合以及VH和VL的缔合的异源二聚体化抗体产生技术。

[0693] 如利用WO 2008/119353和WO 2011/131746中描述的方法,还可以使用通过预先产

生两种类型的同源二聚化抗体,在还原条件下温育抗体以将它们解离,并允许它们再次结合来产生异源二聚体化抗体的技术。

[0694] 此外,如利用WO 2012/058768中描述的方法,也可以使用通过向CH2和CH3结构域添加改变来产生异源二聚体化抗体的技术。

[0695] 当同时表达两种包含具有不同氨基酸序列的变体Fc区的多肽时,为了产生包含异源变体Fc区的多肽,包含同源变体Fc区的多肽通常也作为杂质产生。在这种情况下,包含异源变体Fc区的多肽可以通过使用已知技术从包含同源变体Fc区的多肽中分离和纯化它们而有效地获得。已报道使用离子交换色谱法从同源二聚化抗体中有效分离和纯化异源二聚体化抗体的方法,该方法通过将氨基酸改变引入两种类型抗体重链的可变区以在同源二聚化抗体和异源二聚体化抗体之间产生等电点差异(WO 2007/114325)。已经报道了另一种方法通过构建包含源自结合蛋白A的小鼠IgG2a和不结合蛋白A的大鼠IgG2b的两种类型的重链的异源二聚体化抗体,使用蛋白A色谱法来纯化异源二聚体化抗体(WO 1998/050431和WO 1995/033844)。

[0696] 此外,可以通过用氨基酸如Tyr或His取代位于抗体重链的蛋白A结合位点的位置435和436(EU编号)的氨基酸残基产生不同的蛋白A结合亲和力,使用蛋白A色谱法来有效纯化异源二聚体化抗体。

[0697] 在本发明中,氨基酸改变是指取代、缺失、添加、插入和修饰中的任一种,或其组合。在本发明中,氨基酸改变可以重新表述为氨基酸突变。

[0698] 引入Fc区的氨基酸改变的数量不受限制。在某些实施方案中,它可以是1、2或更少、3或更少、4或更少、5或更少、6或更少、8或更少、10或更少、12或更少、14或更少、16或更少、18或更少、20或更少、22或更少、24或更少、26或更少、28或更少或30或更少。

[0699] 在一方面,本发明提供了产生包含变体Fc区的多肽的方法。在其他方面,本发明提供了产生包含其功能已被修饰的变体Fc区的多肽的方法。在其他方面,本发明提供了改变包含Fc区的多肽的功能的方法。在一些方面,多肽是抗体。在一些方面,多肽是Fc融合蛋白。在某些实施方案中,那些方法包括将至少一个氨基酸改变引入亲本Fc区。在某些实施方案中,那些方法包括:(i)提供包含亲本Fc区的多肽;和(ii)将至少一个氨基酸改变引入亲本Fc区。在某些实施方案中,那些方法可以进一步包括(iii)测定包含变体Fc区的多肽的功能。天然Fc区通常由两条相同的多肽链构成。可将亲本Fc区的氨基酸改变引入亲本Fc区的两条多肽链之一,或两条多肽链两者中。

[0700] 在另一个实施方案中,产生包含变体Fc区的多肽的方法包括:(i)提供编码包含亲本Fc区的多肽的一种或多种核酸;(ii)将至少一个突变引入核酸中编码亲本Fc区的区域;(iii)将(ii)中产生的核酸引入宿主细胞;(iv)培养(iii)中所述的细胞以便表达包含变体Fc区的多肽。在某些实施方案中,上述方法可以进一步包括(v)从(iv)中描述的宿主细胞培养物中收集包含变体Fc区的多肽。

[0701] 在某些实施方案中,(ii)中产生的核酸可以包括在一种或多种载体(例如,表达载体)中。

[0702] 在一些实施方案中,在本发明的生产方法中使用的氨基酸改变选自:选自可以包含在上述变体Fc区中的氨基酸改变的任何单个改变、单个改变的组合、或表39至44中列出的组合的改变。

[0703] 可以通过在使用蛋白酶如胃蛋白酶部分消化IgG1、IgG2、IgG3、IgG4单克隆抗体等之后重新洗脱吸附在蛋白A柱上的级分来获得Fc区。蛋白酶没有特别限定,只要它能够消化全长抗体,以便通过适当设定酶反应条件,如pH以限制性方式产生Fab和F(ab')₂,并且例子包括胃蛋白酶和木瓜蛋白酶。

[0704] 除了上述生产方法以外,还可以通过本领域已知的其他方法产生本发明的包含变体Fc区的多肽。通过本文所述的生产方法产生的包含变体Fc区的多肽也包括在本发明中。

[0705] 在一个实施方案中,提供了编码包含本发明的变体Fc区的多肽的分离的核酸。这种核酸可编码包含变体Fc区的第一多肽的氨基酸序列和/或包含变体Fc区的第二多肽的氨基酸序列。在进一步的实施方案中,提供了包含此类核酸的一种或多种载体(例如,表达载体)。在进一步的实施方案中,提供了包含这种核酸的宿主细胞。在一个这样的实施方案中,宿主细胞包含(例如,已经用以下物质转化):(1)载体,其包含编码变体Fc区的第一多肽的氨基酸序列和编码变体Fc区的第二多肽的氨基酸序列的核酸,或(2)第一载体,其包含编码变体Fc区的第一多肽的氨基酸序列的核酸,和第二载体,其包含编码变体Fc区的第二多肽的氨基酸序列的核酸。在一个实施方案中,宿主细胞是真核细胞,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或淋巴样细胞(例如Y0、NS0、Sp2/0细胞)。在一个实施方案中,提供了制备包含本发明的变体Fc区的多肽的方法,其中所述方法包括在适合表达多肽的条件下培养包含编码包含本发明的变体Fc区的多肽的核酸的宿主细胞,以及任选地从宿主细胞(或宿主细胞培养基)中回收多肽。

[0706] 对于包含本发明的变体Fc区的多肽的重组产生,分离编码多肽的核酸并将其插入到一种或多种载体中以在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。使用常规程序(例如,通过使用能够特异性结合编码抗体Fc区的基因的寡核苷酸探针)可以容易地分离和测序此类核酸。

[0707] 用于克隆或表达编码包含本发明的变体Fc区的多肽的载体的合适宿主细胞包括原核细胞或真核细胞。

[0708] 除原核生物外,真核微生物如丝状真菌或酵母,也是编码包含本发明的变体Fc区的多肽的载体的合适克隆或表达宿主,包括其糖基化途径已“人源化”的真菌和酵母菌株,从而产生具有部分或完全人类糖基化模式的抗体Fc区。参见Gerngross, Nat. Biotech. 22: 1409-1414 (2004), 和Li等人, Nat. Biotech. 24: 210-215 (2006)。

[0709] 用于表达糖基化抗体Fc区的合适宿主细胞也来源于多细胞生物(无脊椎动物和脊椎动物)。无脊椎动物细胞的例子包括植物和昆虫细胞。已鉴定出许多杆状病毒株,其可与昆虫细胞结合使用,特别是用于草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)细胞的转染。

[0710] 植物细胞培养物也可以用作宿主。参见,例如美国专利号5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978和6,417,429。

[0711] 脊椎动物细胞也可以用作宿主。例如,适合于悬浮生长的哺乳动物细胞系可能是有用的。有用的哺乳动物宿主细胞系的其他例子是由SV40(COS-7)转化的猴肾CV1细胞系;人胚胎肾系(例如Graham等人, J. Gen. Virol. 36: 59 (1977) 中所述的293或293细胞);幼仓鼠肾细胞(BHK);小鼠支持细胞(例如, Mather, Biol. Reprod. 23: 243-251 (1980) 中所述的TM4细胞);猴肾细胞(CV1);非洲绿猴肾细胞(VERO-76);人宫颈癌细胞(HELA);犬肾细胞(MDCK);buffalo大鼠肝细胞(BRL3A);人肺细胞(W138);人肝细胞(Hep G2);小鼠乳腺肿瘤

(MMT 060562);如Mather等人,Annals N.Y.Acad.Sci.383:44-68(1982)所描述的TRI细胞;MRC5细胞;和FS4细胞。其他有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,包括DHFR⁻CHO细胞(Urlaub等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216(1980));和骨髓瘤细胞系,如Y0、NS0和Sp2/0。

[0712] 本文所述的测定方法或本领域已知的多种测定方法可用于鉴定或筛选本文提供的变体Fc区,或用于阐明它们的物理或化学性质或生物学活性。

[0713] 用于确定含有变体Fc区的多肽与一个或多个FcR家族成员的结合活性的检测方法在本文中有所描述,或为本领域所熟知。此类结合测定包括但不限于表面等离子共振测定、放大发光近似均相测定(ALPHA)筛选、ELISA和荧光激活细胞分选(FACS)(Lazar等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA(2006)103(11):4005-4010)。

[0714] 在一个实施方案中,包含变体Fc区的多肽与FcR家族成员的结合活性可以使用表面等离子共振测定来测定。例如,多种FcR可以作为分析物与包含变体Fc区的多肽进行相互作用,所述多肽通过使用已知的方法和试剂(例如,蛋白A、蛋白L、蛋白A/G、蛋白G、抗- λ 链抗体、抗 κ 链抗体、抗原肽和抗原蛋白)被固定或捕获到传感器芯片上。或者,可以将FcR固定或捕获到传感器芯片上,并且包含变体Fc区的多肽可以用作分析物。作为这种相互作用的结果,获得了结合传感图,并且通过分析它们,可以计算这种结合的解离常数(KD)值。此外,与FcR进行相互作用(即,FcR的结合量)之前和之后的传感图中的共振单位(RU)值的差可以用作包含变体Fc区的多肽与FcR的结合活性的指标。此外,通过将FcR的上述结合量(即,包含变体Fc区的多肽的结合量)除以包含变体Fc区的多肽被固定或捕获到传感器芯片上之前和之后的传感图中的RU值的差而获得的校正值(即,校正值是每单位量包含变体Fc区的多肽的FcR的结合量)可以用作结合活性的指标。

[0715] 本文提供的任何包含变体Fc区的多肽可用于治疗方法。

[0716] 在一方面,提供了用作药物的包含变体Fc区的多肽。在其他方面,提供了用于治疗肿瘤的包含变体Fc区的多肽。在某些实施方案中,提供了用于治疗方法的包含变体Fc区的多肽。在某些实施方案中,本发明提供了用于治疗患有肿瘤的个体的方法中的包含变体Fc区的多肽,所述方法包括向个体施用有效量的包含变体Fc区的多肽。在一个这样的实施方案中,该方法进一步包括向个体施用有效量的至少一种另外的治疗剂。在其他实施方案中,本发明提供了用于破坏细胞的包含变体Fc区的多肽。在某些实施方案中,本发明提供了用于破坏个体中细胞的方法中的包含变体Fc区的多肽,该方法包括向个体施用有效量的包含变体Fc区的多肽以破坏细胞。根据任何上述实施方案的“个体”优选是人。

[0717] 在一些实施方案中,肿瘤是实体瘤。在实体瘤中,肿瘤细胞通常增殖形成群体,而肿瘤组织主要由这些细胞形成。此外,活生物体内的肿瘤组织经常被免疫细胞如淋巴细胞浸润,所述免疫细胞也构成了肿瘤组织的一部分。在一个实施方案中,对细胞的损伤由ADCC活性、CDC活性或ADCP活性引发。

[0718] 在其他方面,本发明提供包含变体Fc区的多肽在制造或制备药物中的用途。在一个实施方案中,该药物用于治疗肿瘤。在其他实施方案中,所述药物用于治疗肿瘤的方法中,所述方法包括向患有肿瘤的个体施用有效量的药物。在一个这样的实施方案中,该方法进一步包括向个体施用有效量的至少一种另外的治疗剂。在其他实施方案中,药物用于破坏细胞。在其他实施方案中,药物用于破坏个体中细胞的方法,其包括向个体施用有效量的

药物以破坏细胞。根据任何上述实施方案的“个体”可以是人。

[0719] 在其他方面,本发明提供了用于治疗肿瘤的方法。在一个实施方案中,所述方法包括向患有这种肿瘤的个体施用有效量的包含变体Fc区的多肽。在一个这样的实施方案中,该方法进一步包括向个体施用有效量的至少一种另外的治疗剂。根据任何上述实施方案的“个体”可以是人。

[0720] 在其他方面,本发明提供了破坏个体中细胞的方法。在一个实施方案中,所述方法包括向个体施用有效量的包含变体Fc区的多肽以破坏细胞。在一个实施方案中,“个体”是人。

[0721] 在其他方面,本发明提供了药物制剂(药物组合物),其包含本文提供的包含变体Fc区的任何多肽。在一个实施方案中,上述药物制剂(药物组合物)还包括药学上可接受的载体。在一个实施方案中,本发明提供了用于治疗肿瘤的药物制剂(药物组合物)。在一个实施方案中,本发明提供了用于破坏细胞的药物制剂(药物组合物)。在另一个实施方案中,药物制剂(药物组合物)包含包含本文提供的变体Fc区的多肽和至少一种另外的治疗试剂。

[0722] <包含变体Fc区的抗CTLA-4抗体>

[0723] 一方面,本发明提供了结合CTLA-4并包含变体Fc区的分离的抗体。在一些实施方案中,本发明的抗CTLA-4抗体包含可变区,所述可变区具有依赖于含腺苷化合物的浓度的CTLA-4结合活性。在一些实施方案中,本发明的抗CTLA-4抗体包括变体Fc区,该变体Fc区包括亲本Fc区中的多个氨基酸改变,其中变体Fc区包括在根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298、326、330和334处包含氨基酸改变。在具体的实施方案中,本发明提供了抗CTLA-4抗体,其包括:

[0724] (A) 可变区,其具有取决于含腺苷化合物的浓度的CTLA-4结合活性;以及

[0725] (B) 变体Fc区,其包含亲本Fc区中的多个氨基酸改变,其中亲本Fc区由两条多肽链构成,并且其中所述变体Fc区在以下位置包含氨基酸改变:

[0726] (i) 亲本Fc区的第一多肽中根据EU编号的位置234、235、236、239、268、270、298和330;以及

[0727] (ii) 亲本Fc区的第二多肽中根据EU编号的位置270、298、326、330和334。

[0728] 在一个实施方案中,本发明提供了抗CTLA-4抗体,其包含SEQ ID NO:352的第一H链多肽,SEQ ID NO:353的第二H链多肽和SEQ ID NO:161的L链多肽。在一个实施方案中,本发明提供了抗CTLA-4抗体,其包含SEQ ID NO:335的第一H链多肽,SEQ ID NO:336的第二H链多肽和SEQ ID NO:161的L链多肽。

[0729] 下面举例说明本发明所包含的实施方案。应当理解,鉴于上述一般描述,可以执行多种其他实施方案。

[0730] [实施例0] 仅在癌症微环境下对调节性T细胞的细胞表面标志物发挥抗体依赖性细胞毒活性的开关抗体的概念

[0731] 伊匹单抗被认为是通过抑制通过效应子T细胞表面上表达的CTLA4对效应T细胞活化来发挥其抗肿瘤作用;然而,最近报道了针对表达CTLA4的T细胞的抗体依赖性细胞毒活性(ADCC活性)是重要的,并且已发现肿瘤中调节性T细胞的去除和ADCC活性是抗CTLA4抗体的抗肿瘤作用的重要作用机制。

[0732] 此外,已知IgG1抗体的ADCC活性是由于抗体恒定区与NK细胞和巨噬细胞的Fc γ R

结合而诱导细胞毒活性的结果,并且具有被修饰以增强这种结合的恒定区的抗体诱导较强的细胞毒活性,发挥抗肿瘤作用。

[0733] 另一方面,据报道全身调节性T细胞的去除引起自身免疫性疾病样全身反应,并认为用于发挥抗肿瘤作用的细胞毒活性与全身反应之间的平衡的调节是很重要的。

[0734] 更具体地说,当抗体可以强烈结合调节性T细胞或癌症微环境中耗尽的T细胞时,抗体有望发挥更有效的细胞毒活性并能够抑制全身反应,通过细胞毒活性去除调节性T细胞或耗尽的T细胞发挥有效的抗肿瘤作用,并限制仅对癌症微环境的反应。具有这种作用机制的抗体尚未见报道。因此,我们实际上生成并验证了这样的抗体(CTLA4开关抗体),其仅在肿瘤局部作用于CTLA4并且包含与NK细胞和巨噬细胞上表达的Fc γ R(s)具有增强的结合的恒定区。

[0735] [实施例1]制备用于各种体外试验的具有修饰的Fc区的抗人CTLA4开关抗体

[0736] 含Fc区修饰的抗CTLA4开关抗体(04H1654-KT498/04L1610-lam1//04H1656-HT518/04L1610-lam1,简称SW1610-ART12;和04H1389-Kp473/04L1305-k0MT//04H1389-Hp451/04L1305-k0MT,简称SW1389-ART5+ACT1)各自由参考例6和7中引入修饰的Fc区与参考实施例4中产生的抗CTLA4开关抗体的可变区组合来生产。

[0737] 对于SW1610-ART12抗体的一条重链,产生了抗体重链04H1654-KT498(SEQ ID NO:335)的基因,其去除了人IgG1(IGHG1*03)C末端的Gly和Lys,CH2区具有与参考实施例7中描述的Kn498相同的修饰,CH3区具有WO 2006/106905中披露的促进异源二聚化的修饰E356K,并且包含04H1654(SEQ ID NO:140)作为重链可变区。同样地,产生了抗体重链04H1656-HT518(SEQ ID NO:336)的基因,其去除了人IgG1(IGHG1*03)C末端的Gly和Lys,CH2区域具有与参考实施例7中描述的H1518相同的修饰,CH3区域具有WO 2006/106905中披露的促进异源二聚化的修饰K439E,并且包含04H1656(SEQ ID NO:141)作为重链可变区。作为轻链,使用04L1610-lam1(SEQ ID NO:161),抗体通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化。

[0738] 对于SW1389-ART5+ACT1抗体的一条重链,产生了抗体重链04H1389-Kp462(SEQ ID NO:337)的基因,其去除了人IgG1(IGHG1*03)C端的Gly和Lys,CH2区具有与参考实施例7中描述的Kn462相同的修饰,CH3区具有促进异源二聚化的S354C/T366W修饰,并且包含04H1389(SEQ ID NO:29)作为重链可变区。此外,引入了Mabs,2017,9,844-853中公开的改进抗体血液动力学的修饰组合。具体地说,产生了04H1389-Kp473(SEQ ID NO:338)的基因,其中04H1389-Kp462的CH3区引入了N434A/Y436T/Q438R/S440E,这是在酸性条件下增强与人FcRn结合和减少与类风湿因子结合的修饰组合。同样,在抗体重链04H1389-Hp441(SEQ ID NO:339)中引入相同的修饰,其去除了人IgG1(IGHG1*03)C末的端Gly和Lys,CH2区具有与参考实施例7中描述的H1441相同的修饰,CH3区具有促进异源二聚化的Y349C/T366S/L368A/Y407V修饰,并包括04H1389(SEQ ID NO:29)作为重链可变区,产生04H1389-Hp451(SEQ ID NO:340)基因。作为轻链,使用04L1305-k0MT(SEQ ID NO:275),抗体通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化。

[0739] 此外,还制备了对照抗体MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT(缩写为伊匹单抗)和IC17HdK-G1m/IC17L-k0(缩写为KLH-G1m),在体内模拟IgG1。通过使用MDX10D1H-G1m(SEQ ID NO:210)作为重链,MDX10D1L-k0MT(SEQ ID NO:211)作为轻链,伊匹单抗通过本领域技术人员已知的方法进行表达和纯化。通过使用IC17HdK-G1m(SEQ ID NO:341)作为重链,

IC17L-k0 (SEQ ID NO:342) 作为轻链, KLH-G1m 通过本领域技术人员已知的方法进行表达和纯化。

[0740] 在本说明书中, 异源二聚体化抗体 (具有两条不同重链多肽和/或两条不同轻链多肽的抗体) 在本文中根据以下规则命名: (第一重链可变区) - (第一重链恒定区) / (第一轻链可变区) - (第一轻链恒定区) // (第二重链可变区) - (第二重链恒定区) / (第二轻链可变区) - (第二轻链恒定区)。例如, 抗体名称 04H1654-KT456/04L1610-1am1//04H1656-HT446/04L1610-1am1 表示抗体的第一重链可变区是 04H1654, 第一重链恒定区是 KT456, 第一轻链可变区是 04L1610, 第一轻链恒定区是 1am1, 第二重链可变区是 04H1656, 第二重链恒定区是 HT446, 第二轻链可变区是 04L1610, 第二轻链恒定区是 1am1。

[0741] 本文使用的各重链恒定区名称与 SEQ ID NO 之间的对应关系如下: KT498 (SEQ ID NO:343)、HT518 (SEQ ID NO:344)、Kp462 (SEQ ID NO:345)、Kp473 (SEQ ID NO:346)、Hp441 (SEQ ID NO:347)、Hp451 (SEQ ID NO:348)、KT456 (SEQ ID NO:350) 和 HT446 (SEQ ID NO:351)。

[0742] 对于 SW1610-ART4 抗体的一条重链, 产生了抗体重链 04H1654-KT456 (SEQ ID NO:352) 的基因, 其去除了人 IgG1 (IGHG1*03) C 末端的 Gly 和 Lys, CH2 区具有与参考实施例 7 中描述的 Kn456 相同的修饰, CH3 区具有 WO 2006/106905 中披露的促进异源二聚化的修饰 E356K, 包括 04H1654 (SEQ ID NO:140) 作为重链可变区。类似地, 产生了抗体重链 04H1656-HT446 (SEQ ID NO:353) 的基因, 其去除了人 IgG1 (IGHG1*03) 的 C 末端的 Gly 和 Lys, CH3 区中具有与参考实施例 7 中描述的 H1446 相同的改变, 在 CH3 区具有 WO 2006/106905 中公开的促进异源二聚体化的改变 K439E, 并且包含 04H1656 (SEQ ID NO:141) 作为重链可变区。作为轻链, 使用 04L1610-1am1 (SEQ ID NO:161), 抗体通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化。

[0743] [实施例 2] 在移植有多种同系肿瘤系的小鼠模型中评估抗 CTLA4 开关抗体的体内药效

[0744] (2-1) 在使用野生型小鼠的同系肿瘤细胞移植模型 (结肠癌模型) 中评估抗 CTLA4 开关抗体的药效

[0745] (2-1-1) 同系肿瘤系移植小鼠模型的细胞系和制备

[0746] 小鼠结肠癌细胞系 CT26 购自 ATCC 并用于实验。CT26 细胞在含有 10% FBS (SIGMA)、1mm 丙酮酸钠 (GIBCO)、10mm HEPES (SIGMA) 和 0.45% D-葡萄糖 (SIGMA) 的 RPMI1640 培养基 (SIGMA) 中维持并传代。使用的小鼠是从 CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC. 购买的 BALB/c 小鼠 (7 周龄, 雌性)。

[0747] 移植肿瘤的体积通过以下公式计算。

[0748] 肿瘤体积 = 长直径 × 短直径 × 短直径 / 2

[0749] (2-1-2) 用于施用的试剂的制备

[0750] 将参考实施例 3-4 中制备的抗小鼠 CTLA4 对照抗体 (mNS-mFa55) 和抗 CTLA4 开关抗体 (SW1208-mFa55) 作为用于施用的试剂施用至 CT26 细胞移植模型。使用 His 缓冲液 (20mM His-HCl, 150mM NaCl, pH 6.0), 分别将 mNS-mFa55 调整为 0.1mg/mL、0.2mg/mL、0.4mg/mL 和 0.8mg/mL, 将 SW1208-mFa55 调整为 3mg/mL。

[0751] (2-1-3) 用于抗肿瘤效果测定的试剂的施用

[0752] 在移植后第 8 天, 分别向小鼠施用 1mg/kg、2mg/kg、4mg/kg 和 8mg/kg 剂量的 mNS-

mFa55和30mg/kg剂量的SW1208-mFa55。通过尾静脉将制备的施用溶液以20mL/kg的体积施用。

[0753] 表2显示了用于测定抗肿瘤效果的试剂的治疗细节。

[0754] [表2]

[0755]

组	头数	药物	剂量	施用途径	施用日期
1	4	赋形剂	-	尾静脉	施用后第8天
2	4	mNS-mFa55	1	尾静脉	施用后第8天
3	4	mNS-mFa55	2	尾静脉	施用后第8天
4	4	mNS-mFa55	4	尾静脉	施用后第8天
5	4	mNS-mFa55	8	尾静脉	施用后第8天
6	4	SW1208-mFa55	30	尾静脉	施用后第8天

[0756] (2-1-5) 抗肿瘤效果的评估

[0757] 通过实施例2-1-1中提供的计算公式计算的肿瘤体积来评估抗肿瘤效果。

[0758] 通过以下计算公式计算肿瘤生长抑制(TGI)值:

[0759] $TGI(\%) = (1 - (\text{测定时试验组中肿瘤体积的平均值} - \text{初始施用时试验组中肿瘤体积的平均值}) / (\text{测定时对照组中肿瘤体积的平均值} - \text{初始施用时对照组中肿瘤体积的平均值})) \times 100$

[0760] 结果,在施用后第13天,剂量为1、2、4和8mg/kg的mNS-mFa55和剂量为30mg/kg的SW1208-mFa55显示TGI为50%或更高的药效(图1)。

[0761] (2-2) 在使用野生型小鼠的同系肿瘤细胞移植模型(膀胱癌模型)中评估抗CTLA4开关抗体的药效

[0762] (2-2-1) 同系肿瘤系移植小鼠模型的细胞系和制备

[0763] 小鼠膀胱癌系MBT2细胞购自JCRB细胞库并用于实验。MBT2细胞在含有10%FBS(SIGMA)的E-MEM培养基(SIGMA)中维持并传代。使用的小鼠为购自CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.的C3H/HeN小鼠(7周龄,雌性)。

[0764] 移植肿瘤的体积通过以下公式计算:

[0765] 肿瘤体积=长直径×短直径×短直径/2

[0766] (2-2-2) 用于施用的试剂的制备

[0767] 将参考实施例3-4中制备的抗小鼠CTLA4对照抗体(mNS-mFa55)和抗CTLA4开关抗体(SW1208-mFa55)作为施用试剂施用至MBT2细胞移植模型。使用His缓冲液(20mM His-HCl, 150mM NaCl, pH 6.0), 分别将mNS-mFa55调整为0.1mg/mL, 将SW1208-mFa55调整为3mg/mL。

[0768] (2-2-3) 用于抗肿瘤效果测定的试剂的施用

[0769] 在移植后第8天,分别向小鼠施用1mg/kg剂量的mNS-mFa55和30mg/kg剂量的SW1208-mFa55。通过尾静脉将制备的施用溶液以20mL/kg的体积施用。

[0770] 表3显示了用于测定抗肿瘤效果的试剂的治疗细节。

[0771] [表3]

[0772]

组	头数	药物	剂量	施用途径	施用日期
1	4	赋形剂	-	尾静脉	移植后第8天

2	4	mNS-mFa55	1	尾静脉	移植后第8天
3	4	SW1208-mFa55	30	尾静脉	移植后第8天

[0773] (2-2-4) 抗肿瘤效果的评估

[0774] 通过实施例2-2-1中提供的计算公式计算的肿瘤体积来评估抗肿瘤效果。

[0775] 通过以下计算公式计算肿瘤生长抑制(TGI)值:

[0776] $TGI(\%) = (1 - (\text{测定时试验组中肿瘤体积的平均值} - \text{初始施用时试验组中肿瘤体积的平均值}) / (\text{测定时对照组中肿瘤体积的平均值} - \text{初始施用时对照组中肿瘤体积的平均值})) \times 100$

[0777] 结果,在施用后第9天,剂量为1mg/kg的mNS-mFa55和剂量为30mg/kg的SW1208-mFa55显示TGI=51%和37%的药效(图2)。

[0778] (2-3) 在使用人CTLA4敲入、人CD3转基因小鼠的同系肿瘤细胞移植模型(结肠癌模型)中评估抗CTLA4开关抗体的药效

[0779] (2-3-1) 细胞系

[0780] 小鼠结肠癌系Colon 38细胞由日本癌症研究基金会根据NCI(国立癌症研究所)的协议赠送并用于实验。Colon 38细胞在含有10%FBS(SIGMA)的RPMI1640培养基(SIGMA)中维持并传代。

[0781] (2-3-2) 同系肿瘤系移植小鼠模型的生产

[0782] 使用人CTLA4 KI,人CD3 EDG替换小鼠(hCTLA4 KI hCD3 EDG替换小鼠)(12周龄,雄性),其是人CTLA4敲入小鼠(Blood(2005)106(9):3127-3133)和内部产生的人CD3 EDG替换小鼠(Sci Rep(2017)7:45839)的杂交种。

[0783] 移植肿瘤的体积通过以下公式计算:

[0784] 肿瘤体积=长直径×短直径×短直径/2

[0785] (2-3-3) 用于施用的试剂的制备

[0786] 将参考实施例5-2中制备的抗CTLA4开关抗体(SW1610-mFa55或SW1612-mFa55)或参考实施例4-2中制备的抗人CTLA4对照抗体(hNS-mFa55)作为用于施用的试剂施用至Colon 38细胞移植模型。使用His缓冲液(150mM NaCl/20mM His-HCl缓冲液,pH 6.0),分别将开关抗体(SW1610-mFa55和SW1612-mFa55)和对照抗体调整为0.03、0.1和1mg/mL,0.03、0.1和1mg/mL,和0.01、0.03和0.1mg/mL。

[0787] (2-3-4) 用于抗肿瘤效果测定的试剂的使用

[0788] 在移植后第10天,经尾静脉以0.3mg/kg、1mg/kg和10mg/kg向小鼠施用SW1610-mFa55,以0.3mg/kg、1mg/kg和10mg/kg施用SW1612-mFa55,以及以0.1mg/kg、0.3mg/kg和1mg/kg施用hNS-mFa55。表4显示了用于测定抗肿瘤效果的试剂的治疗细节。

[0789] [表4]

[0790]

组	头数	药物	剂量	施用途径	施用日期
1	4	His缓冲液	-	尾静脉	移植后第10天
2	4	hNS-mFa55	0.1	尾静脉	移植后第10天
3	4	hNS-mFa55	0.3	尾静脉	移植后第10天
4	4	hNS-mFa55	1	尾静脉	移植后第10天
5	4	SW1610-mFa55	0.3	尾静脉	移植后第10天

6	4	SW1610-mFa55	1	尾静脉	移植后第10天
7	4	SW1610-mFa55	10	尾静脉	移植后第10天
8	4	SW1612-mFa55	0.3	尾静脉	移植后第10天
9	4	SW1612-mFa55	1	尾静脉	移植后第10天
10	4	SW1612-mFa55	10	尾静脉	移植后第10天

[0791] (2-3-5) 抗肿瘤效果的评估

[0792] 通过实施例2-3-2中提供的计算公式计算的肿瘤体积来评估抗肿瘤效果。

[0793] 通过以下计算公式计算肿瘤生长抑制(TGI)值:

[0794] $TGI(\%) = (1 - (\text{测定时试验组中肿瘤体积的平均值} - \text{施用抗体前肿瘤体积的平均值}) / (\text{测定时对照组中肿瘤体积的平均值} - \text{施用抗体前肿瘤体积的平均值})) \times 100$

[0795] 结果,在施用后第21天,剂量为0.3mg/kg或更高的hNS-mFa55,剂量为1mg/kg或更高的SW1610-mFa55和SW1612-mFa55显示TGI=55%或更高的药效。hMS-mFa55的结果示于如图3中,SW1610-mFa55的结果示于图4中,SW1612-mFa55的结果示于图5中。

[0796] (2-4) 在使用人CTLA4敲入、人CD3转基因小鼠的同系肿瘤细胞移植模型(乳腺癌模型)中评估抗CTLA4开关抗体的药效

[0797] (2-4-1) 细胞系

[0798] 小鼠乳腺癌细胞系A755由日本国立癌症中心的Iigo博士赠送并用于实验。维持A755细胞并通过体内传代进行传代。

[0799] (2-4-2) 同系肿瘤系移植小鼠模型的制备

[0800] 使用人CTLA4 KI,人CD3 EDG替换小鼠(hCTLA4 KI hCD3 EDG替换小鼠)(19周龄,雌性),其是人CTLA4敲入小鼠(Blood (2005) 106(9):3127-3133)和内部产生的人CD3 EDG替换小鼠(Sci Rep(2017) 7:45839)的杂交种。

[0801] 移植肿瘤的体积通过以下计算公式计算:

[0802] 肿瘤体积=长直径×短直径×短直径/2

[0803] (2-4-3) 用于施用的试剂的制备

[0804] 将参考实施例3-4和参考实施例5-2中制备的抗CTLA4开关抗体(SW1610-mFa55或W1389-mFa55)或参考实施例4-2中制备的抗人CTLA4对照抗体(hNS-mFa55)作为施用试剂施用至A755细胞移植模型。使用His缓冲液(150mM NaCl/20mM His-HCl缓冲液,pH 6.0),分别将开关抗体(SW1610-mFa55和SW1389-mFa55)和对照抗体调整为3mg/mL,3mg/mL和1mg/mL。

[0805] (2-4-4) 用于抗肿瘤效果测定的试剂的施用

[0806] 在移植后第7天,经尾静脉以30mg/kg向小鼠施用SW1610-mFa55,以10mg/kg施用SW1389-mFa55,以及以10mg/kg施用hNS-mFa55。表5显示了用于测定抗肿瘤效果的试剂的治疗细节。

[0807] [表5]

[0808]

组	头数	药物	剂量	施用途径	施用日期
1	4	赋形剂	-	尾静脉	移植后第7天
2	4	SW1389-mFa55	30	尾静脉	移植后第7天
3	4	SW1610-mFa55	30	尾静脉	移植后第7天
4	4	hNS-mFa55	10	尾静脉	移植后第7天

[0809] (2-4-5) 抗肿瘤效果的评估

[0810] 通过实施例2-4-2中提供的计算公式计算的肿瘤体积来评估抗肿瘤效果。

[0811] 通过以下计算公式计算肿瘤生长抑制(TGI)值:

[0812] $TGI(\%) = (1 - (\text{测定时试验组中肿瘤体积的平均值} - \text{施用抗体前肿瘤体积的平均值}) / (\text{测定时对照组中肿瘤体积的平均值} - \text{施用抗体前肿瘤体积的平均值})) \times 100$

[0813] 结果,在施用后第10天,剂量为10mg/kg的hNS-mFa55,剂量为30mg/kg的SW1610-mFa55和剂量为30mg/kg的SW1389-mFa55显示TGI=46%或更高的药效(图6)。

[0814] (2-5) 在使用人CTLA4敲入、人CD3转基因小鼠的同系肿瘤细胞移植模型(黑素瘤模型)中评估抗CTLA4开关抗体的药效

[0815] (2-5-1) 细胞系

[0816] 小鼠黑素瘤系B16F1购自ATCC(CRL-6323),并用鸡卵清蛋白(OVA, SEQ ID NO:349)基因转染以组成型表达。将这些细胞克隆并用于实验。B16F1/OVA细胞在含有10%FBS(SIGMA)和0.5mg/mL G-418(NACALAI TESQUE, INC.)的D-MEM(高葡萄糖)培养基(SIGMA)中维持并传代。

[0817] (2-5-2) 同系肿瘤系移植小鼠模型的生产

[0818] 使用人CTLA4 KI,人CD3 EDG替换小鼠(hCTLA4 KI hCD3 EDG替换小鼠)(17周龄,雌性),其是人CTLA4敲入小鼠(Blood(2005)106(9):3127-3133)和内部产生的人CD3 EDG替换小鼠(Sci Rep(2017)7:45839)的杂交种。

[0819] 移植肿瘤的体积通过以下公式计算:

[0820] 肿瘤体积=长直径×短直径×短直径/2

[0821] (2-5-3) 用于施用的试剂的制备

[0822] 将参考实施例3-4和参考实施例5-2中制备的抗CTLA4开关抗体(SW1610-mFa55或SW1389-mFa55)或参考实施例4-2中制备的抗人CTLA4对照抗体(hNS-mFa55)作为用于施用的试剂施用至B16F1/OVA细胞移植模型。使用His缓冲液(150mM NaCl/20mM His-HCl缓冲液,pH6.0),分别将开关抗体(SW1610-mFa55和SW1389-mFa55)和对照抗体调整为10mg/mL,10mg/mL和1mg/mL。

[0823] (2-5-4) 用于抗肿瘤效果测定的试剂的使用

[0824] 在移植后第7天,经尾静脉以100mg/kg向小鼠施用SW1610-mFa55,以100mg/kg施用SW1389-mFa55,以及以10mg/kg施用hNS-mFa55。表6显示了用于测定抗肿瘤效果的试剂的治疗细节。

[0825] [表6]

[0826]

组	头数	药物	剂量	施用途径	施用日期
1	4	赋形剂	-	尾静脉	移植后第7天
2	4	SW1389-mFa55	100	尾静脉	移植后第7天
3	4	SW1610-mFa55	100	尾静脉	移植后第7天
4	4	hNS-mFa55	10	尾静脉	移植后第7天

[0827] (2-5-5) 抗肿瘤效果的评估

[0828] 通过实施例2-5-2中提供的计算公式计算的肿瘤体积来评估抗肿瘤效果。

[0829] 通过以下计算公式计算TGI(肿瘤生长抑制)值:

[0830] $TGI(\%) = (1 - (\text{测定时试验组中肿瘤体积的平均值} - \text{施用抗体前肿瘤体积的平均值}) / (\text{测定时对照组中肿瘤体积的平均值} - \text{施用抗体前肿瘤体积的平均值})) \times 100$

[0831] 结果,在施用后第11天,剂量为10mg/kg的hNS-mFa55,剂量为30mg/kg的SW1610-mFa55和剂量为30mg/kg的SW1389-mFa55显示TGI=47%或更高的药效(图7)。

[0832] [实施例3]使用人患者PBMC评估具有修饰的Fc区的抗CTLA4开关抗体的体外Treg耗竭活性

[0833] 评估了在实施1中产生的具有修饰的Fc的抗CTLA4开关抗体(SW1610-ART12和SW1389-ART5+ACT1)或伊匹单抗对CTLA4阳性调节性T细胞(CD3+CD4+FoxP3^{high} CD45RA-CTLA4^{high})的体外细胞毒活性。将来源于癌症患者的PBMC(外周血单核细胞,Discovery Life Sciences)冷冻解冻,以 5×10^6 个细胞/ml的细胞密度悬浮于200U/ml白细胞介素2(IL-2)/RPMI/10%FBS中,并在37℃,5%CO₂培养箱中培养4天。4天后,收获细胞,重悬于RPMI/10%FBS中,然后在96孔V形底板的每孔中接种50μL($3-10 \times 10^5$ 个细胞/孔)。将抗KLH抗体(KLH-G1m)溶液用RPMI/10%FBS调整至4mg/ml,每孔加50μL,随后将用RPMI/10%FBS调整至各浓度(0、40、200μg/ml)的抗体溶液以50μL添加至96孔V型底板的每孔中。再加入用RPMI/10%FBS调整为400μM的ATP溶液,每次50μL,使细胞充分悬浮,然后在37℃,CO₂培养箱中静置6小时(每次加入5μL调整为4000μM的ATP溶液,共两次,每次间隔两小时)。6小时后,收集PBMC,用自动MACS冲洗液(Milteny)洗涤,然后与以下抗体反应,用FACS分析现有免疫细胞级分:测定活力的试剂(Biolegend,Zombie NIR)、抗CD3抗体(BD,克隆:UCHT1)、抗CD4抗体(BD,克隆:RPA-T4)、抗CD45RA抗体(Biolegend,克隆:HI100)、抗FoxP3抗体(eBioscience,克隆:236A/E7)、抗CTLA4抗体(BD,克隆:BNI3)。采用BD FACSCelesta(BD)进行FACS分析。在每种抗体浓度下活细胞中CD45RA-FoxP3^{high}片段对应的调节性T细胞中,约10%的CTLA4表达强度最高的调节性T细胞进行门控,并作为评估每种抗体细胞毒活性的指标。所得结果示于图8(大肠癌患者)、图9(头颈部癌患者)、图10(胰腺癌患者)、图11(肾癌患者)、图12(肺癌患者)。

[0834] 从这些结果可以证实,在ATP存在的情况下,具有修饰的Fc的抗CTLA4开关抗体对来自癌症患者的PBMC中CTLA4高表达的调节性T细胞具有细胞毒活性。

[0835] [实施例4]在移植有多种同系肿瘤系的小鼠模型中评估组合使用抗CTLA4开关抗体与多种化疗试剂的体内疗效

[0836] (4-1) 在使用野生型小鼠的同系肿瘤细胞移植模型(结肠癌模型)中评估组合使用抗CTLA4开关抗体与多种化疗试剂的疗效

[0837] (4-1-1) 同系肿瘤系移植小鼠模型的细胞系和制备

[0838] 小鼠结肠癌细胞系CT26.WT购自ATCC并用于实验。CT26.WT细胞在含有10%FBS(CORNING),1mM的丙酮酸钠(GIBCO),10mM的HEPES(SIGMA)和0.45%的D-葡萄糖(SIGMA)的RPMI1640培养基(NACALAI TESQUE, INC.)中维持和传代。所用小鼠为购自CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC的BALB/c小鼠(7周龄,雌性)。

[0839] 移植肿瘤的体积通过以下公式计算:

[0840] 肿瘤体积=长直径×短直径×短直径/2

[0841] (4-1-2) 用于施用的试剂的制备

[0842] 将参考实施例3-4中制备的抗小鼠CTLA4开关抗体(SW1208-mFa55)和作为化疗试

剂的卡铂、紫杉醇或吉西他滨作为施用试剂施用至CT26细胞移植模型。使用D-PBS以10mg/mL制备SW1208-mFa55。使用生理盐水以8mg/mL制备卡铂,使用生理盐水以12mg/mL制备吉西他滨,使用乙醇、聚氧乙烯蓖麻油EL和生理盐水(1:1:18)以2mg/mL制备紫杉醇。

[0843] (4-1-3) 用于抗肿瘤效果测定的试剂的施用

[0844] 化疗试剂于移植后第9天施用,SW1208-mFa55于移植后第10天施用。对小鼠施用剂量为100mg/kg的SW1208-mFa55,施用剂量为80mg/kg的卡铂,施用剂量为120mg/kg的吉西他滨,施用剂量为20mg/kg的紫杉醇。通过尾静脉以10mL/kg的体积施用制备的施用溶液。

[0845] 表7显示了用于测定抗肿瘤效果的试剂的治疗细节。

[0846] [表7]

[0847]	组	头 数	药物 1	剂量 (mg/kg)	施用日期 (移植后)	药物 2	剂量 (mg/kg)	施用日期 (移植后)
[0848]	1	5	赋形剂	-	第 10 天	-	-	第 9 天
	2	5	SW1208-mFa55	100	第 10 天	-	-	第 9 天
	3	5	-	-	第 10 天	卡铂	80	第 9 天
	4	5	SW1208-mFa55	100	第 10 天	卡铂	80	第 9 天
	5	5	-	-	第 10 天	紫杉醇	20	第 9 天
	6	5	SW1208-mFa55	100	第 10 天	紫杉醇	20	第 9 天
	7	5	-	-	第 10 天	吉西他滨	120	第 9 天
	8	5	SW1208-mFa55	100	第 10 天	吉西他滨	120	第 9 天

[0849] (4-1-4) 抗肿瘤效果的评估

[0850] 通过实施例4-1-1中提供的计算公式计算的肿瘤体积来评估抗肿瘤效果。

[0851] 通过以下计算公式计算肿瘤生长抑制(TGI)值:

[0852]
$$TGI(\%) = (1 - (\text{测定时试验组中肿瘤体积的平均值} - \text{初始施用时试验组中肿瘤体积的平均值}) / (\text{测定时对照组中肿瘤体积的平均值} - \text{初始施用时对照组中肿瘤体积的平均值})) \times 100$$

[0853] 因此,100mg/kg SW1208-mFa55联合80mg/kg卡铂、120mg/kg吉西他滨和20mg/kg紫杉醇联合治疗的抗肿瘤效果比单一治疗更强(表8)。

[0854] [表8]

[0855]	药物	施用开始后第9天的TGI(%)
	SW1208-mFa55	3
	卡铂	46
	卡铂+SW1208-mFa55联合	72
	紫杉醇	0
	紫杉醇+SW1208-mFa55联合	14
	吉西他滨	70

吉西他滨+SW1208-mFa55联合

92

[0856] (4-2) 在使用野生型小鼠的同系肿瘤细胞移植模型(黑素瘤模型)中评估组合使用抗CTLA4开关抗体与多种化疗试剂的疗效

[0857] (4-2-1) 同系肿瘤系移植小鼠模型的细胞系和制备

[0858] 小鼠黑素瘤系B16F1购自ATCC(CRL-6323),并用鸡卵清蛋白(OVA,SEQ ID NO:349)基因转染以组成型表达。将这些细胞克隆并用于实验。B16F1/OVA细胞在含有10%FBS(CORNING)和0.5mg/mL G-418(NACALAI TESQUE, INC.)的D-MEM(高葡萄糖)培养基(NACALAI TESQUE, INC.)中维持和传代。所用小鼠为购自CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.的C57BL/6J小鼠(7周龄,雌性)。

[0859] 移植肿瘤的体积通过以下公式计算:

[0860] 肿瘤体积=长直径×短直径×短直径/2

[0861] (4-2-2) 用于施用的试剂的制备

[0862] 将参考实施例3-4中制备的抗小鼠CTLA4开关抗体(SW1208-mFa55)和作为化疗试剂的卡铂、紫杉醇或吉西他滨作为施用试剂施用至B16F1/OVA细胞移植模型。使用D-PBS以10mg/mL制备SW1208-mFa55。使用生理盐水以6mg/mL制备卡铂,使用生理盐水以12mg/mL制备吉西他滨,使用乙醇、聚氧乙烯蓖麻油EL和生理盐水(1:1:18)以2mg/mL制备紫杉醇。

[0863] (4-2-3) 用于抗肿瘤效果测定的试剂的使用

[0864] 化疗试剂在移植后第8天施用,SW1208-mFa55在移植后的第9天施用。对小鼠施用剂量为100mg/kg的SW1208-mFa55,施用剂量为60mg/kg的卡铂,施用剂量为120mg/kg的吉西他滨,施用剂量为20mg/kg的紫杉醇。通过尾静脉以10mL/kg的体积施用制备的施用溶液。

[0865] 表9显示了用于测定抗肿瘤效果的试剂的治疗细节。

[0866] [表9]

[0867]

组	头数	药物 1	剂量 (mg/kg)	施用日期 (移植后)	药物 2	剂量 (mg/kg)	施用日期 (移植后)
1	5	赋形剂	-	第 9 天	-	-	第 8 天
2	5	SW1208-mFa55	100	第 9 天	-	-	第 8 天
3	5	-	-	第 9 天	卡铂	60	第 8 天
4	5	SW1208-mFa55	100	第 9 天	卡铂	60	第 8 天
5	5	-	-	第 9 天	紫杉醇	20	第 8 天
6	5	SW1208-mFa55	100	第 9 天	紫杉醇	20	第 8 天
7	5	-	-	第 9 天	吉西他滨	120	第 8 天
8	5	SW1208-mFa55	100	第 9 天	吉西他滨	120	第 8 天

[0868] (4-2-4) 抗肿瘤效果的评估

[0869] 通过实施例4-2-1中提供的计算公式计算的肿瘤体积评估抗肿瘤效果。

[0870] 通过以下计算公式计算肿瘤生长抑制(TGI)值:

[0871] $TGI(\%) = (1 - (\text{测定时试验组中肿瘤体积的平均值} - \text{初始施用时试验组中肿瘤体$

积的平均值)/(测定时对照组中肿瘤体积的平均值-初始施用时对照组中肿瘤体积的平均值)) $\times 100$

[0872] 因此,100mg/kg SW1208-mFa55与120mg/kg吉西他滨的联合疗法显示出比单一疗法更有效的抗肿瘤效果(表10)。

[0873] [表10]

药物	开始施用后第9天的TGI (%)
SW1208-mFa55	24
卡铂	18
卡铂+SW1208-mFa55联合	32
紫杉醇	-1
紫杉醇+SW1208-mFa55联合	11
吉西他滨	18
吉西他滨+SW1208-mFa55联合	36

[0875] (4-3) 在使用野生型小鼠的同系肿瘤细胞移植模型(肺癌模型)中评估组合物使用抗CTLA4开关抗体与多种化疗试剂的疗效

[0876] (4-3-1) 同系肿瘤系移植小鼠模型的细胞系和制备

[0877] 小鼠肺癌系LLC1购自ATCC (CRL-1642),并用鸡卵清蛋白(OVA,SEQ ID NO:349)基因转染以组成型表达。将这些细胞克隆并用于实验。LLC1/OVA细胞在含有10%FBS(CORNING)和0.5mg/mL G-418(NACALAI TESQUE, INC.)的D-MEM(高葡萄糖)培养基(NACALAI TESQUE, INC.)中维持和传代。所用小鼠为购自CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.的C57BL/6J小鼠(6周龄,雌性)。

[0878] 移植肿瘤的体积通过以下公式计算:

[0879] 肿瘤体积=长直径 $\times$ 短直径 $\times$ 短直径/2

[0880] (4-3-2) 用于施用的试剂的制备

[0881] 将参考实施例3-4中制备的抗小鼠CTLA4开关抗体(SW1208-mFa55)和作为化疗试剂的卡铂、紫杉醇或吉西他滨作为施用试剂施用至LLC1/OVA细胞移植模型。使用D-PBS以10mg/mL制备SW1208-mFa55。使用生理盐水以8mg/mL制备卡铂,使用生理盐水以12mg/mL制备吉西他滨,使用乙醇、聚氧乙烯蓖麻油EL和生理盐水(1:1:18)以2mg/mL制备紫杉醇。

[0882] (4-3-3) 用于抗肿瘤效果测定的试剂的施用

[0883] 化疗药剂在移植后第11天施用,SW1208-mFa55在移植后的第12天施用。向小鼠施用剂量为100mg/kg的SW1208-mFa55,施用剂量为80mg/kg的卡铂,施用剂量为120mg/kg的吉西他滨,施用剂量为20mg/kg的紫杉醇。通过尾静脉以10mL/kg的体积施用制备的施用溶液。

[0884] 表11显示了用于测定抗肿瘤效果的试剂的治疗细节。

[0885] [表11]

[0886]

组	头数	药物 1	剂量 (mg/kg)	施用日期 (移植后)	药物 2	剂量 (mg/kg)	施用日期 (移植后)
1	5	赋形剂	-	第 12 天	-	-	第 11 天
2	5	SW1208-mFa55	100	第 12 天	-	-	第 11 天
3	5	-	-	第 12 天	卡铂	80	第 11 天
4	5	SW1208-mFa55	100	第 12 天	卡铂	80	第 11 天
5	5	-	-	第 12 天	紫杉醇	20	第 11 天
6	5	SW1208-mFa55	100	第 12 天	紫杉醇	20	第 11 天
7	5	-	-	第 12 天	吉西他滨	120	第 11 天
8	5	SW1208-mFa55	100	第 12 天	吉西他滨	120	第 11 天

[0887] (4-3-4) 抗肿瘤效果的评估

[0888] 通过实施例4-3-1中提供的计算公式计算的肿瘤体积来评估抗肿瘤效果。

[0889] 通过以下计算公式计算肿瘤生长抑制(TGI)值：

[0890] $TGI(\%) = (1 - (\text{测定时试验组中肿瘤体积的平均值} - \text{初始施用时试验组中肿瘤体积的平均值}) / (\text{测定时对照组中肿瘤体积的平均值} - \text{初始施用时对照组中肿瘤体积的平均值})) \times 100$

[0891] 因此,100mg/kg SW1208-mFa55与80mg/kg卡铂和120mg/kg吉西他滨的联合疗法显示出比单一疗法更有效的抗肿瘤效果(表12)。

[0892] [表12]

[0893]

药物	开始施用后第 15 天的 TGI (%)
SW1208-mFa55	23
卡铂	34
卡铂 + SW1208-mFa55 联合	50
紫杉醇	14
紫杉醇+ SW1208-mFa55 联合	22
吉西他滨	36
吉西他滨+ SW1208-mFa55 联合	51

[0894]

[0895] [实施例5]在移植有同系肿瘤系的小鼠模型中评估组合使用抗CTLA4开关抗体和免疫检查点抑制剂的体内疗效

[0896] (5-1) 在使用人CTLA4敲入、人CD3转基因小鼠的同系肿瘤细胞移植模型(结肠癌模型)中评估组合使用抗CTLA4开关抗体和抗小鼠PDL1抗体的疗效

[0897] (5-1-1) 细胞系

[0898] 小鼠结肠癌细胞系Colon 38由日本癌症研究基金会根据NCI(国立癌症研究所)的协议赠送并用于实验。Colon 38细胞在含有10%FBS(CORNING)的RPMI1640培养基(NACALAI TESQUE, INC.)中维持并传代。

[0899] (5-1-2) 同系肿瘤系移植小鼠模型的制备

[0900] 使用人CTLA4 KI、人CD3 EDG替换的小鼠(hCTLA4-KI-hCD3 EDG取代的小鼠)(12周龄,雄性,或7周龄,雌性),其是人CTLA4-敲入小鼠(Blood (2005) 106 (9) :3127-1333)和内部产生的人CD3 EDG替换小鼠(Sci Rep (2017) 7:45839)的杂交种。

[0901] 移植肿瘤的体积通过以下公式计算:

[0902] 肿瘤体积=长直径×短直径×短直径/2

[0903] (5-2-1) 用于施用的试剂的制备

[0904] 将参考实施例3-4和参考实施例5-2中制备的抗CTLA4开关抗体(SW1610-mFa55或SW1389-mFa55)作为施用试剂施用至Colon 38细胞移植模型。使用D-PBS分别以0.03mg/mL和0.1mg/mL制备开关抗体(SW1610-mFa55、SW1389-mFa55),并以1mg/mL制备抗小鼠PDL1抗体(Bio X Cell, InVivoMAb抗小鼠PD-L1 (B7-H1), #BE0101)。

[0905] (5-1-4) 用于抗肿瘤效果测定的试剂的施用

[0906] 在移植后第14天,通过尾静脉向小鼠施用0.3mg/kg剂量的SW1610-mFa55和1mg/kg剂量的SW1389-mFa55。在移植后的第14天、第17天和第20天,或第14天和第17天,在抗PDL1抗体单次施用组和联合施用组中,通过尾静脉向小鼠施用10mg/kg的抗PDL1抗体(aPDL1)。

[0907] 表13和表14显示了用于测定抗肿瘤效果的试剂的治疗细节。

[0908] [表13]

组	头数	药物 1	剂量 (mg/kg)	施用日期 (移植后)	药物 2	剂量 (mg/kg)	施用日期 (移植后)
1	5	赋形剂	-	第 14 天	赋形剂	-	第 14、17 和 20 天
2	5	SW1610-mFa55	0.3	第 14 天	赋形剂	-	第 14、17 和 20 天
3	5	赋形剂	-	第 14 天	aPDL1	10	第 14、17 和 20 天
4	5	SW1610-mFa55	0.3	第 14 天	aPDL1	10	第 14、17 和 20 天

[0910] [表14]

	组	头数	药物 1	剂量 (mg/kg)	施用日期(移植后)	药物 2	剂量 (mg/kg)	施用日期(移植后)
[0911]	1	5	赋形剂	-	第 14 天	赋形剂	-	第 14 和 17 天
	2	5	SW1389-mFa55	1	第 14 天	赋形剂	-	第 14 和 17 天
	3	5	赋形剂	-	第 14 天	aPDL1	10	第 14 和 17 天
	4	5	SW1389-mFa55	1	第 14 天	aPDL1	10	第 14 和 17 天

[0912] (5-1-5) 抗肿瘤效果的评估

[0913] 通过实施例5-1-2中提供的计算公式计算的肿瘤体积来评估抗肿瘤效果。

[0914] TGI (肿瘤生长抑制) 值通过以下计算公式计算。

[0915]
$$TGI = (1 - (\text{测定时试验组中肿瘤体积的平均值} - \text{抗体施用前肿瘤体积的平均值}) / (\text{测定时对照组中肿瘤体积的平均值} - \text{抗体施用前肿瘤体积的平均值})) \times 100$$

[0916] 因此,对于SW1610-mFa55和1389-mFa55两者,与抗PDL1抗体的联合疗法显示出比单一疗法更有效的抗肿瘤效果。SW1610-mFa55和SW1389-mFa55的结果分别示于图13和14。

[0917] [参考实施例1] 使用噬菌体展示技术从幼稚 (naive) 文库和合理设计的抗体文库中获取在ATP或其代谢物存在下与抗原结合的抗体

[0918] (1-1) 制备抗原以获得在小分子存在下与抗原结合的抗体

[0919] 制备生物素化小鼠CTLA4胞外区 (mCTLA4)、人CTLA4胞外区 (hCTLA4) 和Abatacept作为抗原。具体而言,关于hCTLA4胞外区,合成了hCTLA4-His-BAP的基因 (SEQ ID NO:1), 其中His标签和BAP标签融合到hCTLA4胞外区的C末端,并且将所述基因插入动物表达质粒。使用以下方法表达和纯化抗原蛋白。将制备的质粒通过脂质转染法引入人胚胎肾细胞来源的FreeStyle 293-F系 (Invitrogen), 该系在已经以 1.33×10^6 细胞/mL的细胞密度悬浮在FreeStyle 293表达培养基 (Invitrogen) 中后接种到烧瓶中。引入质粒后3小时,加入生物素至100 μ M的终浓度,在CO₂培养箱 (37 $^{\circ}$ C, 8% CO₂, 125rpm) 中培养4天,并通过本领域技术人员已知的方法从培养物上清液中纯化抗原。使用分光光度计测定纯化的抗原溶液在280nm处的吸光度。使用通过PACE法 (Protein Science (1995) 4, 2411-2423) 计算的消光系数,从获得的测定值计算纯化抗原的浓度。另一方面,通过胺偶联法 (PIERCE Cat.No. 21329) 将mCTLA4-His (Sino Biologicals Inc. 50503-M08H, 登录号NP_033973.2) (其中将His标签融合到mCTLA4的胞外区), 和Abatacept (Alfresa Corporation) (其中人IgG1恒定区与hCTLA4融合) 生物素化。

[0920] (1-2) 在存在小分子的情况下,通过珠粒淘选从幼稚人抗体库中获取与小鼠CTLA4结合的抗体

[0921] 根据本领域技术人员已知的方法,使用由人PBMC制备的聚A RNA、商业上可用的人聚A RNA等作为模板,构建由多个噬菌体组成的人抗体噬菌体展示文库,所述噬菌体呈现彼

此不同的人抗体序列的Fab结构域。

[0922] 从构建的幼稚人抗体噬菌体展示文库中,筛选出在存在和不存在小分子的情况下与小鼠CTLA4 (mCTLA4) 胞外区的结合活性变化的抗体。更具体地,收集呈递抗体的噬菌体,所述抗体在小分子存在下显示与在珠粒上捕获的mCTLA4的结合活性。在不存在小分子的情况下,从珠粒洗脱的噬菌体洗脱液中回收噬菌体。在该获取方法中,使用生物素标记的mCTLA4 (mCTLA4-His-生物素) 作为抗原。

[0923] 通过一般方法纯化从携带用于噬菌体展示的构建噬菌粒的大肠杆菌产生的噬菌体。然后,获得针对TBS透析的噬菌体文库溶液。使用固定在磁珠上的抗原进行淘选。NeutrAvidin包被的珠粒 (Sera-Mag SpeedBeads NeutrAvidin包被的) 或链霉亲和素包被的珠粒 (Dynabeads M-280链霉亲和素) 用作磁珠。

[0924] 为了有效获得可在癌组织中作为开关的小分子依赖性小分子开关抗体,参照在现有专利文献W0 2013/180200中所示的方法进行淘选。这种淘选方法富集了在5'-三磷酸腺苷(ATP) 和ATP代谢物存在的情况下与抗原结合,但在不存在ATP的情况下不与抗原结合的抗体。

[0925] (1-3) 在存在和不存在小分子的情况下通过噬菌体ELISA评估结合活性

[0926] 根据常规方法 (Methods Mol. Biol. (2002) 178, 133-145), 从(1-2) 中获得的大肠杆菌单菌落中回收含有噬菌体的培养物上清液。将使用NucleoFast 96 (MACHERY-NAGEL) 回收的培养物上清液进行超滤。将100 μ L的每种培养物上清液加到NucleoFast 96的每个孔中,并以4,500g离心45分钟以去除流穿液。加入100 μ L的H₂O,并通过以4500g离心30分钟再次洗涤。然后加入100 μ L TBS,并将混合物在室温下静置5分钟,然后回收上清液中所含的噬菌体溶液。

[0927] 通过以下程序对其中添加了TBS的纯化噬菌体进行ELISA。用100 μ L含有mCTLA4-His-生物素的TBS过夜包被StreptaWell 96微量滴定板 (Roche)。用TBST清洗每个孔以去除未与板结合的mCTLA4-His-生物素后,用250 μ L 2%脱脂牛奶-TBS封闭孔1小时或更长时间。除去2%脱脂牛奶-TBS后,将制备好的纯化噬菌体加入每个孔中,并将板在室温下静置1小时,从而在ATP不存在或存在的情况下使抗体呈递噬菌体与每个孔中存在的mCTLA4-His-生物素结合。用TBST或ATP/TBST清洗每个孔后,向其中加入用TBS或ATP/TBS稀释的HRP缀合的抗M13抗体 (Amersham Pharmacia Biotech),并将板温育1小时。用TBST或ATP/TBST洗涤后,通过加入硫酸终止在其中加入TMB单一溶液 (ZYMED) 的每个孔中的溶液的显色反应,然后通过450nm处的吸光度测定显色。结果,证实了仅在ATP存在下与mCTLA4结合的多种抗体。噬菌体ELISA的结果示于表15。在本文中,在存在ATP的情况下吸光度高于0.2的克隆被确定为阳性,在存在/不存在ATP的情况下吸光度比高于2的克隆被确定为具有ATP依赖性抗原结合能力的克隆 (开关克隆)。在本实施例中,SM可用作小分子/低重量分子 (如ATP) 的缩写。

[0928] [表15]

[0929]		总数
	进行ELISA的克隆的数量	192
	阳性克隆的数量 (吸光度>0.2)	103
	开关克隆的数量 (SM+/-比率>2)	28

[0930] (1-4) 使用ATP或其代谢物从合理设计文库中获取在存在小分子的情况下与抗原

结合的抗体

[0931] 从现有专利文献W0 2015/083764中构建的合理设计抗体噬菌体展示文库中,获得了在存在ATP或ATP代谢物(例如,ADP、AMP、腺苷(ADO)等)的条件下显示抗原结合活性的抗体。对于抗体获取,收集在存在ATP或ATP代谢物的情况下显示与捕获到珠粒上的抗原的结合能力的噬菌体呈递抗体,然后在不存在ATP或ATP代谢物的条件下从珠粒洗脱的洗脱液中回收噬菌体。

[0932] 通过一般方法从携带用于噬菌体展示的构建的噬菌粒的大肠杆菌产生噬菌体。通过用TBS稀释噬菌体群来获得噬菌体文库溶液,其中通过将2.5M NaCl/10%PEG添加到产生噬菌体的大肠杆菌的培养溶液中来沉淀所述噬菌体群体。接下来,将BSA添加到噬菌体文库溶液中,以使其最终浓度为4%。使用固定在磁珠上的抗原进行淘选。NeutrAvidin包被的珠粒(Sera-Mag SpeedBeads NeutrAvidin包被的)或链霉亲和素包被的珠粒(Dynabeads M-280链霉亲和素)用作磁珠。生物素化的Abatacept (Abatacept-生物素)用作抗原。

[0933] 为了有效获得可在癌组织中充当开关的小分子依赖性小分子开关抗体,参照在现有专利文献W0 2015/083674中所示的方法进行淘选以富集在5'-三磷酸腺苷(ATP)或ATP代谢物存在的情况下与抗原结合,而在不存在ATP或ATP代谢物的情况下不与抗原结合的抗体。

[0934] (1-5)通过噬菌体ELISA评估在ATP或其代谢物存在和不存在的情况下的结合活性

[0935] 根据常规方法(Methods Mol.Biol.(2002)178,133-145),从通过上述方法获得的大肠杆菌的单菌落中回收含有噬菌体的培养物上清液。使用NucleoFast 96 (MACHEREY-NAGEL)对回收的培养物上清液进行超滤。通过向每个孔中加入100μL培养物上清液的NucleoFast 96进行离心(4,500g,45分钟)去除流穿液。向每个孔中添加100μL H₂O的NucleoFast 96再次通过离心(4500g,30分钟)进行洗涤。最后,加入100μL的TBS,并回收已经在室温下静置5分钟的NucleoFast 96的每孔的上清液中含有的噬菌体溶液。

[0936] 将TBS或含有ATP或其代谢物的TBS(SM/TBS)加入纯化的噬菌体中,并通过以下程序对噬菌体进行ELISA。用参考实施例1-1中制备的含有生物素标记抗原(Abatacept-生物素)的100μL TBS过夜包被StreptaWell 96微量滴定板(Roche)。在通过用TBST清洗板的每个孔来去除游离的Abatacept-生物素后,用250μL的2%脱脂牛奶-TBS将孔封闭1小时或更长时间。除去2%脱脂牛奶-TBS后,将制备好的纯化噬菌体加入每个孔中,并将板在37℃下静置1小时,从而允许在ATP或其代谢物不存在或存在的情况下噬菌体呈递抗体与每个孔中存在的Abatacept-生物素结合。用TBST或含有ATP或其代谢物的TBST(SM/TBST)洗涤板的每个孔后,向其中加入用TBS或SM/TBST稀释的HRP缀合的抗M13抗体(Amersham Pharmacia Biotech),并将该板温育1小时。用TBST或SM/TBST洗涤孔后,通过加入硫酸终止在其中加入TMB单一溶液(ZYMED)的每个孔中的溶液的显色反应,然后通过450nm处的吸光度测定显色。结果,证实了在存在和不存在ATP或其代谢物的情况下其与Abatacept的结合活性改变的多种抗体。噬菌体ELISA的结果示于表16。在本文中,在存在ATP或其代谢物的情况下吸光度S/N比高于2的克隆被确定为阳性,在存在/不存在ATP或其代谢物的情况下吸光度比高于2的克隆被确定为具有依赖于ATP或其代谢物的抗原结合能力的克隆(开关克隆)。

[0937] [表16]

	第 4 次测试	第 5 次测试	总数
[0938] 进行 ELISA 的克隆的数量	288	288	576
阳性克隆的数量 (S/N 比例>2)	157	159	316
开关克隆的数量 (SM+/-比率>2)	6	16	22

[0939] (1-6) 其抗原结合活性根据ATP及其代谢物的存在或不存在而变化的开关抗体的序列分析

[0940] 分析了使用特异性引物1acPF (SEQ ID NO:2) 和G1seqR (SEQ ID NO:3) 从克隆中扩增的基因的核苷酸序列,所述克隆在存在ATP及其代谢物的条件下由噬菌体ELISA确定为具有抗原结合活性。作为分析的结果,获得了克隆ABADh11-4_020、ABADh11-4_086、ABADh12-4_014、ABADh12-5_001、ABADh12-5_046和ABADh5_041,其被判断为在存在ATP及其代谢物的情况下对生物素标记的abatacept具有结合活性。克隆名称分别重新分配为ABAM001、ABAM002、ABAM003、ABAM004、ABAM005和ABAM006 (表17)。

[0941] [表17]

	克隆名称	抗体名称	VH SEQ ID NO:	VL SEQ ID NO:
[0942]	ABADh11-4_020	ABAM001	4	5
	ABADh11-4_086	ABAM002	6	7
	ABADh12-4_014	ABAM003	8	9
[0943]	ABADh12-5_001	ABAM004	10	11
	ABADh12-5_046	ABAM005	12	13
	ABADh5-5_041	ABAM006	14	15

[0944] (1-7) 其抗原结合活性根据ATP及其代谢物的存在或不存在而变化的开关抗体的表达和纯化

[0945] 将从人合理设计噬菌体文库中获得的编码ABAM001、ABAM002、ABAM003、ABAM004、ABAM005和ABAM006的可变区的基因插入到动物表达质粒人IgG1/Lambda中。使用以下方法表达抗体。将制备的质粒通过脂质转染法引入人胚肾细胞来源的FreeStyle 293-F系 (Invitrogen) 中,该系已以 1.33×10^6 细胞/mL的细胞密度悬浮在FreeStyle 293表达培养基 (Invitrogen) 中,并以3ml/孔接种在6孔板的每个孔中。通过本领域技术人员已知的方法,使用rProtein A Sepharose™ Fast Flow (Amersham Biosciences) 从在CO₂培养箱 (37℃, 8% CO₂, 90rpm) 中培养4天的培养物上清液中纯化抗体。使用分光光度计测定纯化的抗体溶液在280nm处的吸光度。使用通过PACE法 (Protein Science (1995) 4, 2411-2423) 计算的消光系数,从所获得的测定值计算纯化抗体的浓度。

[0946] (1-8) 通过IgG ELISA评估在存在和不存在AMP的情况下获得的抗体对hCTLA4的结合活性

[0947] 将获得的六种抗体ABAM001、ABAM002、ABAM003、ABAM004、ABAM005、ABAM006进行IgG ELISA。适当制备表18中所示的缓冲液。生物素标记的人CTLA4(hCTLA4-His-生物素)用作抗原。

[0948] [表18]

[0949]	缓冲液	组分
	洗涤缓冲液	TBS, 0.1 %吐温20
	封闭缓冲液	TBS, 2 % BSA
	样品缓冲液	TBS, 1mM AMP

[0950] 首先,在室温下用100 μ L含有hCTLA4-His-生物素的TBS包被StreptaWell 96微量滴定板(Roche) 1小时或更长时间。在用洗涤缓冲液洗涤板的每个孔以去除未与板结合的hCTLA4-His-生物素后,用250 μ L封闭缓冲液将孔封闭1小时或更长时间。向除去封闭缓冲液的每个孔中加入在含有终浓度1mM的AMP的样品缓冲液中制备成2.5 μ g/mL的100 μ L的每种纯化的IgG,并将板在室温下静置1小时,从而允许每个IgG与每个孔中存在的hCTLA4-His-生物素结合。用含有终浓度1mM的AMP的洗涤缓冲液洗涤后,将已经用样品缓冲液稀释的HRP缀合的抗人IgG抗体(BIOSOURCE)添加到每个孔中的板温育1小时。用含有各小分子的洗涤缓冲液洗涤后,通过加入硫酸终止向其中加入TMB单一溶液(ZYMED)的每个孔中溶液的显色反应,然后通过450nm处的吸光度测定显色反应。含有表18所示组分的缓冲液用作缓冲液。

[0951] 测定结果示于表19中。具有溢值的孔假定为5.00。结果表明,在ABAM001、ABAM002、ABAM003、ABAM004、ABAM005和ABAM006的所有克隆中,不存在AMP时的吸光度明显低于存在AMP时的吸光度。从该结果确认了ABAM001、ABAM002、ABAM003、ABAM004、ABAM005、ABAM006的所有克隆都具有根据小分子的存在或不存在而改变与抗原的结合的性质。

[0952] [表19]

抗体名称	450nm 吸光度		
	存在小分子	不存在小分子	S/N
ABAM001	5.000	3.455	1.45
ABAM002	5.000	0.139	35.97
ABAM003	5.000	3.180	1.57
ABAM004	5.000	0.643	7.78
ABAM005	0.303	0.069	4.46
ABAM006	2.995	0.776	3.86

[0954] (1-9) 通过表面等离子共振评估ATP及其代谢物对与人CTLA4结合的影响

[0955] ABAM004被进一步评估为CTLA4开关抗体。

[0956] 使用Biacore T200(GE Healthcare)分析ABAM004和hCTLA4-His-BAP之间的抗原-抗体反应的相互作用。允许ABAM004通过胺偶联法被其上固定有适量蛋白质A/G(Pierce)的

传感器芯片CM5 (GE Healthcare) 捕获,并允许与参考实施例1-1中制备的抗原hCTLA4-His-BAP相互作用。TBS用作运行缓冲液,10mM Glycine-HCl (pH 1.5) 用作再生溶液。

[0957] 捕获在TBS中悬浮的1 μ g/mL ABAM004后,将含有500nM hCTLA4-His-BAP和以4的常用比例从4000 μ M稀释的10种浓度的ATP、ADP或AMP,将2mM MgCl₂以10 μ L/min的流速注射到每个流动池中,持续3分钟。这3分钟用作hCTLA4-His-BAP的结合阶段。结合阶段完成之后,将注射切换到运行缓冲液2分钟,其用作hCTLA4-His-BAP的解离阶段。解离阶段完成后,以30 μ L/min的流速注射再生溶液30秒。以上作为ABAM004的结合活性测定循环。在结合阶段与ABAM004相互作用的hCTLA4-His-BAP的结合量针对捕获的抗体量进行了校正。Biacore T200评估软件版本:2.0和Microsoft Excel 2013 (Microsoft) 用于分析和绘制数据。

[0958] 图15显示了通过该测定获得的在存在ATP及其代谢物的情况下ABAM004和hCTLA4-His-BAP的结合量。

[0959] 如图15所示,确认ABAM004具有不仅使用ATP还使用ATP代谢物作为开关与hCTLA4结合的特性。此外,显示该抗体具有最强的结合活性,尤其是在存在AMP的情况下。

[0960] (1-10) 抗体与人CTLA4表达细胞结合的评估

[0961] 流式细胞仪用于评估ABAM004和人CTLA4之间的抗原-抗体相互作用在存在和不存在AMP的情况下如何变化。以适当的浓度制备稳定表达人CTLA4的CHO细胞 (hCTLA4-CHO细胞)。此时,含有0.1% BSA的PBS (FACS缓冲液) 用于悬浮。向100 μ L细胞溶液中加入抗体至10mg/mL的终浓度,然后加入AMP至0、0.4、4、40、200和1000 μ M的终浓度,并在4 $^{\circ}$ C静置30分钟。之后,用洗涤缓冲液洗涤细胞系,所述洗涤缓冲液是含有终浓度0、0.4、4、40、200和1000 μ M的AMP的FACS缓冲液,然后加入FITC标记的二抗 (山羊F(ab')₂ 抗人IgG小鼠ads-FITC, Beckman, 732598) 并在黑暗中再次在4 $^{\circ}$ C下静置30分钟。再次进行洗涤操作后,使用流式细胞仪 (FACS CyAnTM ADP) 进行测定和分析。结果示于图16中。

[0962] 上述结果表明ABAM004对hCTLA4表达细胞表现出AMP浓度依赖性结合活性,并且不仅对可溶性抗原,还对膜类型抗原显示出AMP浓度依赖性结合活性。

[0963] (1-11) 使用人外周血单核细胞作为效应子细胞的测试抗体的ADCC活性

[0964] 根据以下方法测定以ATP依赖性方式与抗原结合的抗体的抗体浓度依赖性ADCC活性。此时,使用人外周血单核细胞 (以下称为人PBMC) 作为效应子细胞,如下测定测试抗体的ADCC活性。

[0965] 首先,制备人PBMC溶液。使用已经含有200 μ L 1000单位/mL肝素溶液 (Novo-肝素注射液5000单位,Novo Nordisk) 的注射器从健康志愿者 (成年男性) 中收集50mL外周血。将用PBS (-) 稀释2倍的外周血分成4等份,并加入到预注射15ml Ficoll-Paque PLUS后已经离心的Leucosep淋巴细胞分离管 (Greiner Bio-One) 中。将分装了外周血的分离管在室温下以2150rpm离心10分钟,然后分离单核细胞级分。用含有10% FBS的RPMI-1640 (Nacalai Tesque) (以下称为10% FBS/RPMI) 将级分中包含的细胞洗涤一次后,将细胞悬浮在10% FBS/RPMI中至1 $\times 10^7$ 细胞/mL的细胞密度。细胞悬浮液用作后续实验的人PBMC溶液。

[0966] 接着,作为靶细胞,将通过在CHO细胞中强制表达人CTLA4胞外区制备的hCTLA4-CHO细胞悬浮并制备在10% FBS/RPMI中以达到2 $\times 10^5$ 细胞/mL。此外,使用RPMI稀释至4mM的AMP (Sigma) 用作后续测试的AMP溶液。

[0967] 通过LDH (乳酸脱氢酶) 释放评估ADCC活性。首先,将以各浓度 (0、0.04、0.4、4、40 μ

g/mL) 制备的50 μ L抗体溶液加入到96孔U形底板的每孔中,其中接种了靶细胞各50 μ L (1×10^4 细胞/孔)。此外,向每个孔中加入50 μ L的AMP溶液,然后将混合物在室温下静置15分钟。向每个孔中加入50 μ L (5×10^5 个细胞/孔) 人PBMC溶液,然后将平板离心,然后在37 $^{\circ}$ C, 5%二氧化碳培养箱中静置4小时。反应完成后,收集100 μ L培养物上清液,转移到96孔板中进行测定,然后将附在LDH检测试剂盒 (TaKaRa) 上的催化剂 (C) 和染料溶液 (D) 以1:45混合,并添加100 μ L该混合物。在室温下反应15分钟后,加入50 μ L 1N HCl以停止反应。测定492nm处的吸光度,并通过LDH释放测定ADCC活性。ADCC活性基于以下公式确定。

[0968] $ADCC \text{ 活性 } (\%) = \{(A-D) - (C-D)\} \times 100 / \{(B-D) - (C-D)\}$

[0969] 上述公式中,A表示向其中添加了各测试抗体的孔中LDH活性 (OD 492nm) 的平均值。B表示反应后向其中添加了10 μ L 20% Triton-X水溶液的孔中LDH活性 (OD 492nm) 的平均值。C表示向靶细胞中添加了150 μ L 10% FBS/RPMI或100 μ L 10% FBS/RPMI和50 μ L AMP溶液的孔中LDH活性 (OD 492nm) 的平均值。D表示仅含有10% FBS/RPMI的孔中LDH活性 (OD 492nm) 的平均值。一式两份进行测试,并计算反映测试抗体的ADCC活性的测试中ADCC活性 (%) 的平均值。结果示于图17中。

[0970] 以上结果显示,抗体ABAM004在存在AMP的情况下具有抗原结合活性,并具有通过发挥ADCC活性来杀伤靶细胞的能力。

[0971] [参考实施例2] 具有ATP依赖性结合特性的抗CTLA4抗体的晶体结构分析

[0972] (2-1) 使用AMP作为开关的抗CTLA4结合抗体ABAM004的X射线晶体结构分析

[0973] 对于使用AMP作为开关并从参考实施例1的文库中获得的hCTLA4结合抗体ABAM004,分析了ABAM004的Fab片段单独、ABAM004的Fab片段和AMP的复合物,以及ABAM004的Fab片段、AMP和hCTLA4胞外结构域的复合物的晶体结构。

[0974] (2-2) 用于结晶的ABAM004全长抗体的制备

[0975] 通过本领域技术人员已知的方法进行用于结晶的ABAM004全长抗体的制备和纯化。

[0976] (2-3) 用于ABAM004 Fab片段的晶体结构分析的Fab片段的制备

[0977] 通过用rLys-C (Promega, 目录号V1671) 进行限制性消化的常规方法制备ABAM004 Fab片段,然后加载到蛋白A柱 (MabSelect SuRe, GE Healthcare)、阳离子交换柱 (HiTrap SP HP, GE Healthcare) 和凝胶过滤柱 (Superdex200 16/60, GE Healthcare) 用于去除Fc片段。将含有Fab片段的级分合并并储存在-80 $^{\circ}$ C。

[0978] (2-4) ABAM004 Fab片段晶体的产生

[0979] 将通过2-3方法纯化的用于结晶的ABAM004的Fab片段浓缩至约13mg/mL,并通过坐滴气相扩散技术在20 $^{\circ}$ C结晶。储存溶液由0.1M MES, pH 6.5、25% w/v聚乙二醇4000组成。将所得晶体浸入0.08MES, pH 6.5、20% w/v聚乙二醇4000和20% 乙二醇的溶液中。

[0980] (2-5) ABAM004 Fab片段晶体的X射线衍射数据收集和结构确定

[0981] X射线衍射数据由High Energy Accelerator Research Organization的辐射设施Photon Factory的BL-17A测定。在测定过程中,晶体在-178 $^{\circ}$ C的氮气流下一直保持冷冻,并使用连接到光束线的Quantum 270 CCD检测器 (ADSC),同时一次旋转晶体0.5 $^{\circ}$ 收集总共360张X射线衍射图像。使用Xia2程序 (J. Appl. Cryst. 43:186-190 (2010))、XDS包 (Acta. Cryst. D66:125-132 (2010)) 和Scala (Acta. Cryst. D62:72-82 (2006)) 完成细胞参数

的确定、衍射点的索引,以及衍射图像中衍射数据的加工,并最终获得了分辨率高达 $1.70 \text{ \AA}$ 的衍射强度数据。晶体学数据统计示于表20中。

[0982] 使用程序Phaser(J.Appl.Cryst.(2007)40,658-674)通过分子取代法确定结构。Fab片段搜索模型源自公开的Fab晶体结构(PDB代码:4NKI)。使用Coot程序(Acta Cryst.D66:486-501(2010))构建模型,并使用程序Refmac5(Acta Cryst.D67:355-467(2011))进行细化。 $52.92\text{-}1.70 \text{ \AA}$ 衍射强度数据的晶体学可靠性因子(R)为16.92%,Free R值为21.22%。结构细化统计示于表20中。

[0983] [表20]

[0984] X射线数据收集和细化统计

[0985]	数据收集	ABAM004fab	ABAM004fab-AMP	ABAM004fab-AMP -CTLA4
	空间群	$P2_12_12_1$	$P4_22_12$	$P4_12_12$
	晶胞大小			
	$a, b, c (\text{\AA})$	64.27, 70.86, 79.59	135.75, 135.75, 66.04	72.29, 72.29, 309.31
	$\alpha, \beta, \gamma (^\circ)$	90.00, 90.00, 90.00	90.00, 90.00, 90.00	90.00, 90.00, 90.00
[0986]	分辨率 ($\text{\AA}$)	52.92-1.70	47.33-2.89	52.81-3.09
	总反射数	296585	181799	157732
	独特反射数	40500	14366	16037
	完整性 (最外层)	99.6(98.8)	100.0(100.0)	99.9(99.9)
	$R_{\text{合并}}^a$ (最外层) (%)	5.8(67.6)	17.3(88.7)	14.1(63.2)
	精化			
	分辨率 ($\text{\AA}$)	52.92-1.70	47.33-2.89	52.81-3.09
	反射数	38523	13658	15145
	R 因子 ^b (R_{free}^c) (%)	16.92(21.22)	19.97(25.62)	23.49(31.02)
	与理想值的 rms 偏离			
	键长 ($\text{\AA}$)	0.0128	0.0037	0.0038
	键角 ($^\circ$)	1.7102	0.9275	0.8442

[0987] $a: R_{\text{合并}} = \sum hkl \sum j |I_j(hkl) - \langle I(hkl) \rangle| / \sum hkl \sum j |I_j(hkl)|$, 这里 $I_j(hkl)$ 和 $\langle I(hkl) \rangle$ 分别是测量 j 的强度和具有指数 hkl 的平均反射强度。

[0988] $b:R_{\text{因子}} = \sum |F_{\text{calc}}(hk1)| - |F_{\text{obs}}(hk1)| / \sum |F_{\text{calc}}(hk1)|$, 这里 F_{obs} 和 F_{calc} 分别是结构因子的观察的和计算的振幅。

[0989] $c:R_{\text{free}}$ 是从随机不使用的5%反射计算的。

[0990] (2-6) 从全长抗体制备ABAM004Fab片段,用于ABAM004Fab片段和AMP的复合物以及ABAM004 Fab片段、AMP和hCTLA4的复合物的晶体结构分析

[0991] 通过木瓜蛋白酶(Roche Diagnostics, 货号1047825)限制性消化的常规方法制备ABAM004的Fab片段,然后上样到蛋白A柱(MabSelect SuRe, GE Healthcare)、阳离子交换柱(HiTrap SP HP, GE Healthcare)和凝胶过滤柱(Superdex200 16/60, GE Healthcare)上用于去除Fc片段。将含有Fab片段的级分合并并储存在-80℃。

[0992] (2-7) ABAM004 Fab片段和AMP的复合物的晶体的产生

[0993] 将通过2-6的方法纯化的用于结晶的ABAM004的Fab片段浓缩至约13mg/mL,向其中加入AMP使终浓度为2mM,并在20℃通过坐滴气相扩散(sitting-drop vapor-diffusion)技术进行结晶。储存溶液(reservoir solution)由0.1M Morpheus缓冲液2, pH 7.5、37.5% w/v MPD_P1K_P3350、10% Morpheus羧酸(Morpheus, Molecular Dimensions)组成。

[0994] (2-8) ABAM004Fab片段和AMP复合物的晶体的X射线衍射数据收集和结构确定

[0995] X射线衍射数据由High Energy Accelerator Research Organization的辐射设施Photon Factory的BL-1A测定。在测定过程中,晶体在-178℃的氮气流下一直保持冷冻,并使用连接到光束线的Pilatus 2M检测器(DECTRIS),同时一次旋转晶体0.25°收集720张X射线衍射图像。使用Xia2程序(J. Appl. Cryst. 43:186-190 (2010))、XDS包(Acta Cryst. D66:125-132 (2010))和Scala(Acta Cryst. D62:72-82 (2006))完成细胞参数的确定、衍射点的索引,以及衍射图像中衍射数据的加工,并最终获得了分辨率高达1.70 Å的衍射强度数据。晶体学数据统计示于表20中。

[0996] 使用程序Phaser(J. Appl. Cryst. (2007) 40, 658-674)通过分子取代法确定结构。Fab片段搜索模型源自公开的Fab晶体结构(PDB代码:4NKI)。使用Coot程序(Acta Cryst. D66:486-501 (2010))构建模型,并使用程序Refmac5(Acta Cryst. D67:355-367 (2011))进行细化。47.33-2.89 Å衍射强度数据的晶体学可靠性因子(R)为19.97%, Free R值为25.62%。结构细化统计示于表20中。

[0997] (2-9) hCTLA4胞外结构域的制备

[0998] 通过内切蛋白酶Lys-C(Roche, 目录号11047825001)限制性消化abatacept的常规方法制备hCTLA4的胞外结构域,然后上样到蛋白A柱(MabSelect SuRe, GE Healthcare)和凝胶过滤柱(Superdex200 10/300, GE Healthcare)用于去除Fc片段。将含有hCTLA4胞外结构域的级分合并并储存在-80℃。

[0999] (2-10) ABAM004 Fab片段、AMP和hCTLA4胞外结构域的复合物的制备

[1000] 将通过2-9的方法纯化的hCTLA4胞外结构域与通过2-6的方法纯化的ABAM004的Fab片段以1.5:1的摩尔比例混合,并向其中加入AMP使终浓度为2mM。使用用25mM HEPES, pH 7.5、100mM NaCl、2mM AMP平衡的柱,通过凝胶过滤色谱法(Superdex200 10/300, GE Healthcare)纯化复合物。

[1001] (2-11) ABAM004Fab片段、AMP和hCTLA4胞外结构域的复合物的晶体产生

[1002] 将纯化的复合物浓缩至约8mg/mL并在20℃下通过坐滴汽相扩散技术结合加晶种

法进行结晶。储存溶液由0.1M Morpheus缓冲液1,pH 6.5、37.5%w/v M1K3350、10%卤素(Morpheus,Molecular Dimensions)组成。

[1003] (2-12) ABAM004 Fab片段、AMP和hCTLA4胞外结构域的复合物的晶体的X射线衍射数据收集和结构确定

[1004] X射线衍射数据用SPRing-8的BL32XU测定。在测定过程中,晶体在-178℃的氮气流下一直保持冷冻,并使用连接到光束线的MX-225HS CCD检测器(RAYONIX),同时一次旋转晶体1.0°收集总共180张X射线衍射图像。使用Xia2程序(J.Appl.Cryst.43:186-190(2010))、XDS包(Acta.Cryst.D66:125-132(2010))和Scala(Acta.Cryst.D62:72-82(2006))完成细胞参数的确定、衍射点的索引,以及衍射图像中衍射数据的加工,并最终获得了分辨率高达1.70 Å的衍射强度数据。晶体学数据统计示于表20中。

[1005] 使用程序Phaser(J.Appl.Cryst.(2007)40,658-674)通过分子取代法确定结构。Fab片段搜索模型源自已公开的Fab晶体结构(PDB代码:4NKI),并且hCTLA4胞外结构域搜索模型源自已公开的人hCTLA4晶体结构(PDB代码:3OSK,J.Biol.Chem.286:6685-6696(2011))。使用Coot程序(Acta Cryst.D66:486-501(2010))构建模型,并使用程序Refmac5(Acta Cryst.D67:355-367(2011))进行细化。52.81-3.09 Å衍射强度数据的晶体学可靠性因子(R)为23.49%,Free R值为31.02%。结构细化统计示于表20中。

[1006] (2-13) ABAM004与AMP之间相互作用位点的鉴定

[1007] 晶体结构揭示AMP主要被抗体的重链识别。

[1008] AMP的腺嘌呤环部分被重链CDR1和CDR3识别,核糖部分和磷酸基团部分被CDR1和CDR2识别。

[1009] 具体而言,如图18所示,AMP的腺嘌呤环部分被属于重链CDR1的T33和属于CDR3的Y95L、100B和W100C的侧链,以及抗体的G96和M100A的主链识别。特别是发现G96和M100A的主链中的羰基氧在AMP的位置6处与N形成氢键,W100C的主链酰胺NH基团在位置1处与N形成氢键,并且Y95、L100B和W100C的侧链使用腺嘌呤环部分的 π 电子形成相互作用,从而使抗体强烈识别腺嘌呤环部分。核糖部分通过范德华相互作用和通过Y56的 π 电子的相互作用被属于重链CDR1的T33和属于CDR2的Y56和Y58的每个侧链识别。此外,磷酸基团部分被属于重链CDR1的T33和属于CDR2的S52、S52A和R53的侧链以及S52A的主链中的每一个识别。特别是,认为T33的侧链和S52A的主链酰胺NH基团与磷酸基团部分形成的氢键以及S52和R53的范德华相互作用在识别磷酸基团部分中起重要作用。Fab的氨基酸残基编号基于Kabat编号方案。

[1010] (2-14) ABAM004表位的鉴定

[1011] 在图19和20中,ABAM004 Fab接触区的表位分别在hCTLA4晶体结构和氨基酸序列中作图。表位含有hCTLA4的氨基酸残基,其含有位于晶体结构中ABAM004 Fab或AMP的任一部分的4.2 Å内的一个或多个非氢原子。

[1012] 从晶体结构可以清楚地看出,至少抗原的M3、E33、R35、T53、E97、M99、Y100、P101、P102、P103、Y104、Y105和L106被抗体的重链CDR2和CDR3以及轻链CDR1和CDR3,和AMP识别。特别是,由抗原的M99至Y104组成的环以埋在抗体的CDR环中的方式被抗体强烈地识别,并且认为该环在抗原被抗体的识别中起主要作用。

[1013] (2-15)AMP依赖性抗原结合机制

[1014] 从ABAM004 Fab单独的晶体结构、ABAM004 Fab和AMP的复合物的晶体结构,以及ABAM004 Fab、AMP和CTLA4组成的三元复合物的晶体结构中提取抗体的可变区,并且图21是以重链为中心提取的可变区的叠加图。对于AMP依赖性抗原结合,不仅参考实施例2-14中所示的AMP与CTLA4之间的直接相互作用,而且与AMP结合相关的抗体的结构变化也被认为是重要的。

[1015] 如图21所示,通过将抗体单独的晶体结构与AMP结合的抗体的晶体结构进行比较,揭示了重链CDR3和轻链CDR3的环结构,以及抗体可变区的重链和轻链之间的扭转角也发生了变化。此外,比较与AMP结合的抗体的晶体结构与由抗体、AMP和CTLA4组成的三元复合物的晶体结构,还认识到重链CDR3和轻链CDR1的结构被抗原-结合进一步改变,显示抗原依赖性结构变化。另一方面,由于轻链CDR3环结构和重链和轻链之间的扭转角没有变化,因此认为AMP结合可能已将抗体结构改变为接近于抗原结合时的结构的状态。因此,认为与AMP结合相关的结构变化对于形成合适的结构用于抗原结合是必要的,并且在AMP依赖性抗原结合中起重要作用。

[1016] [参考实施例3]改变的CTLA4抗体的产生及其活性评估

[1017] (3-1)ABAM004抗体的CTLA4结合活性增强变体的产生

[1018] 改变从参考实施例1中描述的人合理设计噬菌体文库获得的ABAM004的氨基酸序列(VH SEQ ID NO:10,VL SEQ ID NO:11)以在不存在ATP类似物的情况下降低所述序列的CTLA4结合活性,在存在ATP类似物的情况下增强人CTLA4结合活性,并增强与ATP和ATP类似物的结合。为了实现这一点,基于通过参考实施例2中所述方法获得的ABAM004和AMP的共晶结构以及ABAM004、AMP和人CTLA4的共晶结构产生了在预期参与结合的残基中具有点突变的变体。此外,还产生了其中CDR中含有的每个氨基酸被Ala或Pro替换的变体。通过Biacore T200或Biacore 4000(GE Healthcare)测定点突变变体在不存在ATP和存在ATP、ADP或AMP的情况下的人CTLA4(Abatecept和hCTLA4-His-BAP)结合活性,以筛选增强结合活性的突变。通过组合增强结合活性的突变制备变体,并通过Biacore计算KD值。结果,令人清晰的是将H32A和S52aT的取代引入ABAM004的重链和将T24D、T26P和E50F引入轻链(根据Kabat编号)增强了ABAM004的结合特性。该变体称为04H0150/04L0072(VH SEQ ID NO:47,VL SEQ ID NO:48)。

[1019] (3-2)通过表面等离子共振测定ATP及其代谢物对ABAM004和04H0150/04L0072的人CTLA4结合活性的影响

[1020] 首先,为Biacore T200测定创建芯片。Biacore T200的温度设置为25℃,流速设置为10μL/min。HBS-EP+用作运行缓冲液。将等体积的NHS(N-羟基琥珀酰亚胺)和EDC(N-乙基-N'-(二甲基氨基丙基)碳二亚胺)的混合物以10μL/min的流速添加到传感器芯片CM5(GE Healthcare)中,持续10分钟以激活流动池。接下来,加入悬浮在10mM醋酸钠pH 4.0中的25μg/mL蛋白A/G(Pierce),并允许以10μL/min结合30分钟。然后以10μL/min添加1M乙醇胺-HCl,持续10分钟来封闭流动池上的过量活性基团。

[1021] 接下来,测定了ATP及其代谢物对靶抗体与人CTLA4结合的影响。设定温度为25℃,以TBS作为运行缓冲液。以10mM甘氨酸-HCl(pH 1.5)作为再生液。在允许悬浮在TBS中的抗体被捕获后,以10μL/min的流速,用含有500nM hCTLA4-His-BAP、以4的常见比例从4000μM

稀释的10种浓度的ATP、ADP或AMP和2mM MgCl₂的TBS溶液注射到每个流动池,持续3分钟。这3分钟用作hCTLA4-His-BAP的结合阶段。结合阶段完成后,将注射切换到运行缓冲液2分钟,其用作解离阶段。解离阶段完成后,以30μL/min的流速注射再生溶液30秒,以上作为结合活性测定周期。在结合阶段与ABAM004或04H0150/04L0072相互作用的hCTLA4-His-BAP的结合量用捕获的抗体量进行校正。结果示于图22中。另外,在ABAM004与04H0150/04L0072的结合测定中,结合阶段的小分子浓度维持在62.5μM或1mM,以2的常见比例从2000nM稀释的8种浓度的hCTLA4-His-BAP用于结合阶段。分析hCTLA4-His-BAP的结合量获得的KD值示于表21。Biacore T200评估软件版本:2.0和Microsoft Excel 2013(Microsoft)用于分析和绘制数据。稳态亲和力模型用于计算KD值。

[1022] [表21]

[1023]	配体	测试样品	KD (M)	
			SM 62.5μM	SM 1mM
	04H0150/04L0072	hCTLA4_AMP	6.9E-07	2.3E-07
[1024]	ABAM004	hCTLA4_ADG	4.2E-07	3.2E-07
		hCTLA4_ATP	8.1E-07	3.2E-07
		hCTLA4_AMP	4.3E-06	1.4E-06
		hCTLA4_ADG	2.5E-06	1.5E-06
		hCTLA4_ATP	5.5E-06	2.3E-06

[1025] SM代表每次测定中使用的小分子(ATP、ADP或AMP)。

[1026] (3-3) 通过引入全面改变增强结合能力

[1027] 为了产生更好的抗CTLA4抗体,将氨基酸改变全面引入04H0150/04L0072中,其是参考实施例3-1中制备的抗人CTLA4抗体的可变区。通过本领域技术人员已知的方法如PCR产生变体,其中在04H0150和04L0072的所有CDR中对除半胱氨酸外的每18个氨基酸进行氨基酸取代。使用Biacore 4000进行为与人CTLA4结合而产生的约1200个变体的测定。将蛋白质A/G(Thermo Fisher Scientific)固定在S系列传感器芯片CM5(GE Healthcare)上,并通过与含有抗体变体的培养物上清液相互作用,将抗体捕获到芯片上。接着,允许添加了小分子(ATP、ADP或AMP)的人CTLA4溶液或未添加小分子的人CTLA4溶液与抗体相互作用,以评估抗体与人CTLA4在存在或不存在小分子的情况下的结合能力。使用Tris缓冲盐水,0.02% PS20作为运行缓冲液,在25℃下进行测定。

[1028] 组合在存在小分子的情况下增强与人CTLA4结合的改变和在不存在小分子的情况下减少与人CTLA4结合的改变(使用上述方法发现的改变)以产生显示更好特性的抗人CTLA4抗体。对于抗体重链04H0150-G1m(SEQ ID NO:209)基因(其具有04H0150作为重链可变区,和其中人IgG1的C末端Gly和Lys已被去除的G1m(SEQ ID NO:82)作为重链恒定区),将通过引入全面改变和对框架的改变而发现的改变组合以制备抗体重链基因。对于抗体轻链04L0072-lam1(SEQ ID NO:208)(其具有04L0072作为轻链可变区,人λ链lam1(SEQ ID NO:

87) 作为轻链恒定区), 将发现的改变组合以产生抗体轻链基因。此外, 还产生了这样的变体, 其中轻链可变区的框架和恒定区被人 κ 链的序列替换。为了比较, 产生了具有W0 0114424中描述的现有抗人CTLA4抗体的重链可变区MDX10D1H(SEQ ID NO:154)的抗体重链MDX10D1H-G1m(SEQ ID NO:210)的基因和具有轻链可变区MDX10D1L(SEQ ID NO:155)的抗体轻链MDX10D1L-k0MT(SEQ ID NO:211)的基因。通过本领域技术人员已知的方法通过组合这些基因以产生目的抗CTLA4抗体来表达和纯化抗体。表22列出了产生的抗体的重链可变区、轻链可变区、重链恒定区、轻链恒定区和高变区的SEQ ID NO。

[1029] 本文中抗体的命名规则如下: (重链可变区) - (重链恒定区) / (轻链可变区) - (轻链恒定区)。例如, 其表示如果抗体名称为04H0150-G1m/04L0072-lam1, 则该抗体的重链可变区为04H0150, 重链恒定区为G1m, 轻链可变区为04L0072, 轻链恒定区是lam1。

[1030] 重链、轻链及其高变区的氨基酸序列 (由SEQ ID NO:表示)

[1031] [表22]

[1032]

抗体名称	可变区		恒定区		高变区 (HVR)					
	重链	轻链	重链	轻链	H1	H2	H3	L1	L2	L3
04H0150-G1m/04L0072-lam1	98	99	82	87	103	104	102	116	117	115
04H1077-G1m/04L1041-lam1	83	88	82	87	105	106	102	118	117	115
04H1077-G1m/04L1063-lam1	83	89	82	87	105	106	102	116	117	133
04H1077-G1m/04L1027-lam1	83	90	82	87	105	106	102	119	117	115
04H1077-G1m/04L1034-lam1	83	91	82	87	105	106	102	120	117	115
04H1077-G1m/04L1066-lam1	83	92	82	87	105	106	102	121	117	115
04H1077-G1m/04L1067-lam1	83	93	82	87	105	106	102	122	117	115
04H1077-G1m/04L1068-lam1	83	94	82	87	105	106	102	118	117	133
04H1077-G1m/04L1086-lam1	83	97	82	87	105	106	102	122	117	133
04H1077-G1m/04L1305-k0MT	83	95	82	96	105	106	102	122	117	133
04H1206-G1m/04L1086-lam1	84	97	82	87	105	106	102	122	117	133
04H1207-G1m/04L1086-lam1	85	97	82	87	107	106	102	122	117	133
04H1208-G1m/04L1086-lam1	86	97	82	87	107	108	102	122	117	133
04H1208-G1m/04L1407-k0MT	86	134	82	96	107	108	102	121	123	153

[1033] Biacore T200用于测定产生的抗体与人CTLA4的结合。将20mM ACES (pH 7.4)、150mM NaCl、2mM MgCl₂、0.05%吐温20以及添加到所需浓度的ATP用作运行缓冲液, 并在37℃下进行测定。首先, 将蛋白质G (CALBIOCHEM) 固定在S序列传感器芯片CM3 (GE Healthcare) 上, 并通过使在无ATP运行缓冲液中制备的抗体溶液与芯片相互作用来捕获抗体。接下来, 通过与在含有ATP至所需浓度的运行缓冲液中制备的人CTLA4溶液或在不含ATP的运行缓冲液中制备的人CTLA4溶液相互作用, 评估在存在或不存在ATP的情况下抗体与人

CTLA4的结合能力。用25mM NaOH和10mM Glycine-HCl (pH 1.5) 再生芯片,并通过反复捕获抗体进行测定。使用Biacore T200评估软件2.0计算每种抗体对CTLA4的解离常数。具体而言,结合速率常数 k_a (L/mol/s) 和解离速率常数 k_d (1/s) 通过使用1:1Langmuir结合模型通过全局拟合测定获得的传感图来计算。从这些值计算解离常数 K_D (mol/L)。或者,通过稳态模型计算解离常数 K_D (mol/L)。此外,每单位抗体量的CTLA4结合量是通过用捕获在芯片表面上的抗体量校正由测定获得的传感图计算的结合的CTLA4量来计算的。表23显示了这些测定的结果。

[1034] 改变的抗体与人CTLA4的结合分析

[1035] [表23]

[1036]

抗体名称	与人CTLA4的结合				人CTLA4的 K_D (M)		
	无ATP	ATP = 1 μ M	ATP = 10 μ M	ATP = 100 μ M	无ATP	ATP = 10 μ M	ATP = 100 μ M
MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-kOMT	0.189	0.189	0.181	0.170	4.8E-08	4.9E-08	4.5E-08
04H0150-G1m/04L0072-lam1	0.001	0.001	0.010	0.056	N.A.	N.A.	1.9E-06
04H1077-G1m/04L1041-lam1	0.006	0.023	0.094	0.172	N.A.	7.3E-07	1.4E-07
04H1077-G1m/04L1063-lam1	0.001	0.003	0.029	0.105	N.A.	N.A.	5.9E-07
04H1077-G1m/04L1027-lam1	0.000	0.001	0.024	0.099	N.A.	N.A.	6.7E-07
04H1077-G1m/04L1034-lam1	0.004	0.007	0.041	0.114	N.A.	N.A.	3.2E-07
04H1077-G1m/04L1066-lam1	0.020	0.057	0.142	0.185	*6.9E-06	2.8E-07	4.8E-08
04H1077-G1m/04L1067-lam1	0.012	0.041	0.131	0.192	N.A.	4.0E-07	7.6E-08
04H1077-G1m/04L1068-lam1	0.005	0.018	0.080	0.165	N.A.	8.8E-07	1.5E-07
04H1077-G1m/04L1086-lam1	0.010	0.031	0.106	0.181	N.A.	6.9E-07	1.1E-07
04H1077-G1m/04L1305-kOMT	0.018	0.046	0.128	0.185	*6.5E-06	3.6E-07	5.6E-08
04H1206-G1m/04L1086-lam1	0.010	0.029	0.103	0.179	N.A.	6.8E-07	1.2E-07
04H1207-G1m/04L1086-lam1	0.013	0.047	0.137	0.196	N.A.	3.3E-07	5.9E-08
04H1208-G1m/04L1086-lam1	0.005	0.030	0.108	0.170	N.A.	4.5E-07	7.4E-08
04H1208-G1m/04L1407-kOMT	0.138	0.175	0.200	0.214	*4.3E-07	2.3E-08	6.2E-09

N.A.: 对于测定 K_D 值极其弱
* 通过稳态模型测定 K_D 值。

[1037] 表中“与人CTLA4的结合”的值表示当允许人CTLA4在每种列出的ATP浓度条件下以1000nM下相互作用时每单位量抗体的人CTLA4结合量,“人CTLA4的 K_D (M)”表示在每个ATP浓度条件下人CTLA4的解离常数。表中*标记的 K_D 值是使用稳态模型计算的。其显示与04H0150-G1m/04L0072-lam1相比,使用04H0150-G1m/04L0072-lam1作为亲本抗体制备的所有变体在存在ATP的情况下具有增强的结合。此外,因为04H0150-G1m/04L0072-lam1和这些

变体,在ATP以10 μ M而非1 μ M存在的条件下具有更高的结合量;并且在ATP以100 μ M存在下的结合量还更高,所以观察到了以ATP浓度依赖性方式与人CTLA4结合。另一方面,比较性MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT没有显示出与人CTLA4的这种ATP浓度依赖性结合。尽管与04H1077-G1m/04L1086-lam1相比,其中04H1077-G1m/04L1086-lam1的轻链框架和恒定区被人 κ 链取代的04H1077-G1m/04L1305-k0MT在不存在ATP的情况下与人CTLA4具有增强的结合,但ATP浓度依赖性结合也增强了。这些结果表明,以ATP依赖性方式与人CTLA4结合的特性即使在用人 κ 链序列替换序列时也得以保持。在本文产生的抗体中,04H1077-G1m/04L1066-lam1、04H1077-G1m/04L1305-k0MT和04H1207-G1m/04L1086-lam1在当ATP以100 μ M存在的条件下显示出与现有抗人CTLA4抗体MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT几乎相同的结合活性,04H1208-G1m/04L1407-k0MT在当ATP以10 μ M或更多存在的条件下显示出比MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT更强的结合活性。

[1038] 接着,在表23中制备的抗体中,评估了04H1077-G1m/04L1086-lam1和04H1208-G1m/04L1407-k0MT与小鼠CTLA4的结合。为了比较,产生了具有抗小鼠CTLA4抗体的重链可变区hUH02(SEQ ID NO:156)的抗体重链hUH02-G1d(SEQ ID NO:212)的基因和具有轻链可变区hUL01(SEQ ID NO:157)的抗体轻链hUL01-k0(SEQ ID NO:213)的基因,并表达、纯化和使用所述抗体。在与测定与人CTLA4结合的相同条件下使用Biacore T200进行测定,除了使用小鼠CTLA4作为样品(表24)。如下制备小鼠CTLA4。

[1039] 合成与His-标签(mCTLA4-His)(SEQ ID NO:49)连接的小鼠CTLA4胞外区的基因并插入到动物表达质粒中。将制备的质粒通过脂质转染法引入人胚胎肾细胞来源的FreeStyle 293-F系(Invitrogen),该系在已经以1.33 $\times 10^6$ 细胞/mL的细胞密度悬浮在FreeStyle 293表达培养基(Invitrogen)中后接种到烧瓶中。使用分光光度计测定纯化的抗原溶液在280nm处的吸光度。使用通过PACE法(Protein Science(1995)4,2411-2423)计算的消光系数,从所获得的测定值计算纯化的抗原的浓度。

[1040] 改变的抗体对小鼠CTLA4的结合分析

[1041] [表24]

抗体名称	与小鼠CTLA4的结合				小鼠CTLA4的 K _D (M)	
	无ATP	ATP = 1 μ M	ATP = 10 μ M	ATP = 100 μ M	ATP = 10 μ M	ATP = 100 μ M
hUH02-G1d/hUL01-k0	0.155	0.160	0.159	0.157	1.1E-07	1.1E-07
04H1077-G1m/04L1086-lam1	N.D.	0.001	0.024	0.093	4.1E-06	5.9E-07
04H1208-G1m/04L1407-k0MT	0.023	0.099	0.153	0.175	8.4E-08	1.6E-08

[1043] N.D.;对于检测结合极其微弱

[1044] 表中“与小鼠CTLA4的结合”的值表示当允许小鼠CTLA4在每种列出的ATP浓度条件下以1000nM下相互作用时每单位量抗体的小鼠CTLA4结合量,“小鼠CTLA4的K_D(M)”表示在每个ATP浓度条件下小鼠CTLA4的解离常数。显示hUH02-G1d/hUL01-k0与小鼠CTLA4的结合程度相同,与ATP浓度无关,而显示04H1077-G1m/04L1086-lam1和04H1208-G1m/04L1407-k0MT以ATP浓度依赖性方式与小鼠CTLA4结合。与表23所示与人CTLA4的结合能力相比,4H1077-G1m/04L1086-lam1与小鼠CTLA4的结合能力比与人CTLA4的结合能力弱约5倍,在存

在100 μ M ATP的情况下,04H1208-G1m/04L1407-kOMT与小鼠CTLA4的结合能力比与人CTLA4的结合能力弱约2倍。

[1045] (3-4) 抗mCTLA4对照抗体和抗mCTLA4开关抗体的产生

[1046] 产生了抗mCTLA4对照抗体(hUH02-mFa55/hUL01-mk1,缩写:mNS-mFa55)和抗CTLA4开关(04H1077-mFa55/04L1086-m10r,缩写:SW1077-mFa55;和04H1208-mFa55/04L1407s-mk1,缩写:SW1208-mFa55)。在mNS-mFa55抗体中,使用重链可变区hUH02(SEQ ID NO:16)和轻链可变区hUL01(SEQ ID NO:17),并且对于恒定区,使用小鼠重链恒定区mFa55(SEQ ID NO:18)和野生型小鼠轻链恒定区mk1(SEQ ID NO:19)。此时,使用添加了增强与Fc γ 受体的结合的改变的小鼠重链恒定区。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1047] 在SW1077-mFa55抗体中,使用重链可变区04H1077(SEQ ID NO:20)和轻链可变区04L1086(SEQ ID NO:21),并且对于恒定区,使用小鼠重链恒定区mFa55(SEQ ID NO:18)和野生型小鼠轻链恒定区m10r(SEQ ID NO:22)。此时,使用添加了增强与Fc γ 受体的结合的改变的小鼠重链恒定区。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1048] 在SW1208-mFa55抗体中,使用重链可变区04H1208(SEQ ID NO:23)和轻链可变区04L1407s(SEQ ID NO:24),并且对于恒定区,使用小鼠重链恒定区mFa55(SEQ ID NO:18)和野生型小鼠轻链恒定区mk1(SEQ ID NO:19)。此时,使用添加了增强与Fc γ 受体的结合的改变的小鼠重链恒定区。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1049] (3-6) CTLA4开关抗体的中和活性的评估

[1050] 参考实施例3-4中制备的抗CTLA4开关抗体(SW1077-mFa55)的中和活性通过竞争性ELISA方法进行了评估。用0.1M NaHCO₃、0.05%NaN₃将人恒定区与mCTLA4连接的mCTLA4-Fc(SEQ ID NO:25)稀释至5 μ g/mL(55nM),制备mCTLA4-Fc溶液。将制备的mCTLA4-Fc溶液各100 μ L添加到96孔板中,并将板在4 $^{\circ}$ C静置过夜以将mCTLA4-Fc固定在板表面上。用TBS洗涤3次后,向每孔加入0.1%吐温20,用TBS稀释至2%的250 μ L BSA溶液,以进行板表面的封闭。之后,将板洗涤3次。将mCD86-Fc-His(Sino Biologicals Inc.50068-M03H,登录号NP_062261.3)(其中人恒定区和His-标签与用TBS稀释至终浓度为55nM的小鼠CD86融合)、稀释至最终浓度为6.25、1.56、0.390、0.0977、0.0061和0 μ g/mL的SW1077-mFa55抗体溶液,和稀释至最终浓度为0、1、10和100 μ M的ATP溶液各自混合以具有共100 μ L,将混合物加入每个孔中,并将板在37 $^{\circ}$ C下静置1小时。然后将每个孔用TBS、0.1%吐温20洗涤3次,以制备成含有与向每个孔中添加的溶液相同的ATP浓度。向每个孔中添加用封闭缓冲液稀释10000倍的100 μ L抗-His标签mAb-HRP-Direct(MBL Life Sciences)以含有与向每个孔中添加的溶液相同的ATP浓度,并将板在37 $^{\circ}$ C下静置1小时。然后将每个孔用TBS、0.1%吐温20洗涤3次,以制备成含有与向每个孔中添加的溶液相同的ATP浓度。向每个孔中添加100 μ L TMB溶液,并将板在37 $^{\circ}$ C下静置1小时。向每个孔中添加50 μ L 1M H₂SO₄以终止反应,并用吸光度酶标仪(Wako Sunrise)检测450nm处的吸光度。

[1051] 在相同ATP浓度条件下的无抗体孔的吸光度值作为100%的mCTLA4-mCD86结合率,并评估添加抗体后结合率降低了多少。结果示于图23中。

[1052] 这些结果显示,SW1077抗体对mCTLA4-mCD86相互作用的中和活性随着测定中ATP浓度的增加而变得更强。这些结果证实了SW1077抗体具有ATP依赖性中和活性。

[1053] (3-7) 抗CTLA4开关抗体在同系肿瘤细胞移植小鼠模型中的功效、肿瘤中调节性T

(Treg)细胞的增加/减少,和脾脏中全身反应标志物的变化

[1054] (3-7-1) 细胞系和同系肿瘤系移植小鼠模型的制备

[1055] 使用的细胞是购自RIKEN的小鼠乳腺癌系FM3A细胞。FM3A细胞在含有10%牛血清(Thermo Fisher Scientific)的RPMI 1640培养基(Sigma)中维持和传代。作为小鼠,使用从Charles River Laboratories, Japan购买的C3H/HeN小鼠(7周龄,雌性)。将FM3A细胞移植到小鼠腹部皮肤下,并且当移植的肿瘤的体积从约150mm³变成约300mm³时确定建立了模型。

[1056] 移植肿瘤的体积通过下式计算。

[1057] 肿瘤体积=长直径×短直径×短直径/2

[1058] (3-7-2) 用于施用的药物的制备

[1059] 待向FM3A细胞移植模型施用的药物是参考实施例3-4中制备的抗小鼠CTLA4对照抗体(mNS-mFa55)和抗CTLA4开关抗体(SW1208-mFa55)。使用His-缓冲液(20mM His-HCl, 150mM NaCl, pH 6.0), 分别将mNS-mFa55制备为0.0005mg/mL、0.005mg/mL、0.0125mg/mL、0.05mg/mL、0.5mg/mL、1.5mg/mL和5mg/mL, 将SW1208-mFa55制备为0.005mg/mL、0.05mg/mL、0.5mg/mL、5mg/mL和25mg/mL。

[1060] (3-7-3) 用于测定抗肿瘤效果的药物施用

[1061] 在移植后第9天, 分别将mNS-mFa55以0.01mg/kg、0.1mg/kg、0.25mg/kg、1mg/kg、10mg/kg、30mg/kg和100mg/kg的剂量施用至小鼠, 将SW1208-mFa55以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg、100mg/kg和500mg/kg的剂量施用。用于施用的制备溶液以20mL/kg的剂量通过尾静脉施用。

[1062] 表25显示了当测定抗肿瘤效果时的药物治疗细节。

[1063] FM3A细胞移植模型中抗肿瘤效果的测定

[1064] [表25]

[1065]

组	头数	药物	剂量	施用途径	施用日期
1	4	His缓冲液	-	尾静脉	移植后第9天
2	4	mNS-mFa55	0.01mg/kg	尾静脉	移植后第9天
3	4	mNS-mFa55	0.1mg/kg	尾静脉	移植后第9天
4	4	mNS-mFa55	0.25mg/kg	尾静脉	移植后第9天
5	4	mNS-mFa55	1mg/kg	尾静脉	移植后第9天
6	4	mNS-mFa55	10mg/kg	尾静脉	移植后第9天
7	4	mNS-mFa55	30mg/kg	尾静脉	移植后第9天
8	4	mNS-mFa55	100mg/kg	尾静脉	移植后第9天
9	4	SW1208-mFa55	0.1mg/kg	尾静脉	移植后第9天
10	4	SW1208-mFa55	1mg/kg	尾静脉	移植后第9天
11	4	SW1208-mFa55	10mg/kg	尾静脉	移植后第9天
12	4	SW1208-mFa55	100mg/kg	尾静脉	移植后第9天
13	4	SW1208-mFa55	500mg/kg	尾静脉	移植后第9天

[1066] (3-7-4) 抗肿瘤效果的评估

[1067] 通过(3-7-1)描述的式计算的肿瘤体积评估抗肿瘤效果。

[1068] 通过下式计算肿瘤生长抑制率(TGI:Tumor Growth Inhibition)值。

[1069] $TGI(\%) = (1 - (\text{测定时目的组中的平均肿瘤体积} - \text{初始施用时目的组中的平均肿瘤体积}) / (\text{测定时对照组中的平均肿瘤体积} - \text{初始施用时对照组中的平均肿瘤体积})) \times 100$

[1070] 结果,mNS-mFa55以0.1mg/kg或更高剂量和SW1208-mFa55以1mg/kg或更高剂量施用后第13天显示出TGI=60%或更高的药效(图24和25)。

[1071] (3-7-5)用于肿瘤中Treg细胞评估及脾脏中全身效应验证的药物施用

[1072] 移植后第7天,经尾静脉以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg和100mg/kg施用抗小鼠CTLA4对照抗体(mNS-mFa55),经尾静脉以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg、100mg/kg和500mg/kg施用抗CTLA开关抗体(SW1208-mFa55)。表26显示了用于评估肿瘤中的Treg细胞和验证脾脏中的全身效应的药物治疗细节。

[1073] 在FM3A细胞移植模型中验证肿瘤内和全身效应(mNS-mFa55和SW1208-mFa55)

[1074] [表26]

[1075]

组	头数	药物	剂量	施用途径	施用日期
1	3	His缓冲液	-	尾静脉	移植后第7天
2	3	mNS-mFa55	0.01mg/kg	尾静脉	移植后第7天
3	3	mNS-mFa55	1mg/kg	尾静脉	移植后第7天
4	3	mNS-mFa55	10mg/kg	尾静脉	移植后第7天
5	3	mNS-mFa55	100mg/kg	尾静脉	移植后第7天
6	3	SW1208-mFa55	0.1mg/kg	尾静脉	移植后第7天
7	3	SW1208-mFa55	1mg/kg	尾静脉	移植后第7天
8	3	SW1208-mFa55	10mg/kg	尾静脉	移植后第7天
9	3	SW1208-mFa55	100mg/kg	尾静脉	移植后第7天
10	3	SW1208-mFa55	500mg/kg	尾静脉	移植后第7天

[1076] (3-7-6)FM3A细胞移植模型小鼠的肿瘤和脾脏的切除术

[1077] 抗体施用后第6天,将小鼠在麻醉下安乐死,切除肿瘤和脾脏。从切除的脾脏中,使用含有10%FBS(SIGMA)的RPMI-1640培养基(SIGMA)制备细胞悬浮液,然后使用小鼠红细胞裂解试剂盒(R&D)进行溶血以制备脾细胞。使用肿瘤解离Kt,小鼠(Miltenyi)破碎切除的肿瘤。脾细胞和破碎的肿瘤均与以下抗体反应,并通过FACS分析分析存在的免疫细胞级分:抗CD45抗体(BD,克隆:30-F11)、抗CD3抗体(BD,克隆:145-2C11)、抗CD4抗体(BD,克隆:RM4-5)、抗FoxP3抗体(eBioscience,克隆:FJK-16s)、抗ICOS抗体(eBioscience,克隆:7E17G9)、抗KLRG1抗体(Biolegend,克隆:2F1/KLRG1)。FACS分析由BD LSR Fortessa X-20(BD)进行。

[1078] (3-7-7)FM3A细胞移植模型中的肿瘤Treg评估

[1079] 评估了施用抗小鼠CTLA4对照抗体(mNS-mFa55)或抗CTLA4开关抗体(SW1208-mFa55)后肿瘤中效应Treg细胞(CD4⁺FoxP3⁺KLRG1⁺)的变化。结果,mNS-mFa55和SW1208-mFa55在1mg/kg和更高剂量下将效应Treg的比例降低到小于0.2%的CD45阳性细胞(图26)。

[1080] (3-7-8)FM3A细胞移植模型中对脾脏的全身效应的评估

[1081] 通过FACS分析评估施用mNS-mFa55或SW1208-mFa55后脾脏中活化的辅助T细胞(CD4⁺Foxp3⁻ICOS⁺)的变化。结果,当施用mNS-mFa55时,脾脏中活化的辅助T细胞与CD45阳性

细胞的比例显著增加,但即使当SW1208-mFa55的施用剂量增加时,脾脏中活化的辅助T细胞与CD45阳性细胞的比例也没有显著增加(图27)。已证实,虽然开关抗体显示出与对照抗体相同的功效,但它不会在肿瘤以外的组织中引起反应,并且在小鼠体内证实了仅在肿瘤中局部显示活性的理念。

[1082] [参考实施例4]改变的CTLA4抗体的产生及其活性评估

[1083] 进行在参考实施例3中产生的抗CTLA4开关抗体的进一步改变和评估。

[1084] (4-1) 通过增强与ATP结合的改变来增强与CTLA4的结合能力

[1085] 从参考实施例2-1中进行的结构分析的结果显示,抗体重链的CDR2与AMP的磷酸基团相互作用。认为当小分子为ATP时, γ -磷酸基团可能对重链CDR2造成空间位阻。然后,取代该区域中的氨基酸以检查与ATP结合能力的增强。具体而言,通过将R53Q和G55H的改变引入参考实施例3中产生的04H1207-G1m/04L1086-lam1和04H1208-G1m/04L1086-lam1的重链可变区中来产生04H1389-G1m/04L1086-lam1和04H1382-G1m/04L1086-lam1。此外,通过用人 κ 链的序列取代04H1389-G1m/04L1086-lam1的轻链来产生04H1389-G1m/04L1305-k0MT。表27列出了这些抗体的重链可变区、轻链可变区、重链恒定区、轻链恒定区和高变区的SEQ ID NO。

[1086] 重链、轻链及其高变区的氨基酸序列(由SEQ ID NO:表示)

[1087] [表27]

抗体名称	可变区		恒定区		高变区(HVR)					
	重链	轻链	重链	轻链	H1	H2	H3	L1	L2	L3
[1088] 04H1389-G1m/04L1086-lam1	136	97	82	87	107	110	102	122	117	133
04H1382-G1m/04L1086-lam1	135	97	82	87	107	109	102	122	117	133
04H1389-G1m/04L1305-k0MT	136	95	82	96	107	110	102	122	117	133

[1089] Biacore T200用于评估产生的变体与ATP以及人CTLA4的结合。在37℃下使用20mMACES(pH 7.4)、150mM NaCl、2mM MgCl2、0.05%吐温20作为运行缓冲液进行与ATP结合的测定。首先,将Sure Protein A(GE Healthcare)固定在S系列传感器芯片CM3(GE Healthcare)上,通过与在运行缓冲液中制备的抗体溶液相互作用,将抗体捕获到芯片上。接下来,通过与在运行缓冲液中制备的ATP溶液相互作用来评估与抗体的结合能力。用25mM NaOH和10mM Glycine-HCl(pH 1.5)再生芯片,并通过反复捕获抗体进行测定。对于各抗体与ATP的结合量,通过用捕获在芯片表面上的抗体量校正将ATP以100nM的浓度注射时的结合量来计算每单位量抗体的ATP结合量。通过参考实施例3-3中描述的方法,使用Biacore T200测定与人CTLA4的结合。表28显示了这些测定的结果。

[1090] 与ATP和人CTLA4的结合的分析

[1091] [表28]

[1092]

抗体名称	与ATP的结合	与人CTLA4的结合				人CTLA4的K _D (M)		
		无ATP	ATP = 1 μM	ATP = 10 μM	ATP = 100 μM	无ATP	ATP = 10 μM	ATP = 100 μM
04H1207-G1m/04L1086-lam1	0.00013	0.010	0.037	0.111	0.166	N.A.	4.0E-07	7.6E-08
04H1208-G1m/04L1086-lam1	0.00018	0.003	0.022	0.084	0.139	N.A.	5.1E-07	9.1E-08
04H1389-G1m/04L1086-lam1	0.00243	0.022	0.138	0.189	0.193	*5.1E-06	4.3E-08	2.1E-08
04H1382-G1m/04L1086-lam1	0.00204	0.008	0.090	0.152	0.159	N.A.	4.6E-08	1.4E-08
04H1389-G1m/04L1305-kOMT	0.00190	0.030	0.120	0.154	0.151	*3.2E-06	1.9E-08	5.4E-09

N.A.; 对于测定KD值极其微弱
* 通过稳态模型确定的KD值

[1093] 与未引入R53Q/G55H的亲本抗体04H1207-G1m/04L1086-lam1和04H1208-G1m/04L1086-lam1相比,04H1389-G1m/04L1086-lam1和04H1382-G1m/04L1086-lam1对ATP的结合能力增强。与未引入R53Q/G55H的亲本抗体04H1207-G1m/04L1086-lam1和04H1208-G1m/04L1086-lam1相比,04H1389-G1m/04L1086-lam1和04H1382-G1m/04L1086-lam1与人CTLA4的结合能力在存在10μM ATP的情况下增加了约10倍。结合量的比较显示,在较低ATP浓度下

与人CTLA4的结合能力增强了。也显示04H1389-G1m/04L1305-k0MT (其中04H1389-G1m/04L1086-lam1的轻链被人 κ 链的序列取代) 具有与04H1389-G1m/04L1086-lam1等同的ATP结合能力和ATP依赖性人CTLA4结合能力。

[1094] (4-2) 抗人CTLA4对照抗体和抗CTLA4开关抗体的产生及其结合能力的评估

[1095] 产生了抗人CTLA4对照抗体 (MDX10D1H-mFa55/MDX10D1L-mk1, 缩写:hNS-mFa55) 和抗CTLA4开关抗体 (04H1389-mFa55/04L1305-mk1, 缩写:SW1389-mFa55)。在hNS-mFa55抗体中,使用重链可变区MDX10D1H(SEQ ID NO:26) 和轻链可变区MDX10D1L(SEQ ID NO:27), 并且对于恒定区,使用小鼠重链恒定区mFa55 (SEQ ID NO:18) 和野生型小鼠轻链恒定区mk1 (SEQ ID NO:19)。此时,使用添加了增强与Fc γ 受体的结合的改变的小鼠重链恒定区。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1096] 在SW1389-mFa55抗体中,使用重链可变区04H1389 (SEQ ID NO:29) 和轻链可变区04L1305 (SEQ ID NO:30), 并且对于恒定区,使用小鼠重链恒定区mFa55 (SEQ ID NO:18) 和野生型小鼠轻链恒定区mk1 (SEQ ID NO:19)。此时,使用添加了增强与Fc γ 受体的结合的改变的小鼠重链恒定区。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1097] 评估了产生的hNS-mFa55和SW1389-mFa55与人CTLA4的结合。将20mMACES (pH 7.4)、150mM NaCl、2mM MgCl₂、0.05%吐温20 与添加至所需浓度的ATP用作运行缓冲液,并在37°C下进行测定。首先,将兔抗小鼠IgG (Thermo Fisher Scientific) 固定在S系列传感器芯片CM5 (GE Healthcare) 上,并通过与在无ATP运行缓冲液中制备的抗体溶液相互作用,将抗体捕获到芯片上。接下来,在存在或不存在ATP的情况下,抗体与人CTLA4的结合能力通过与在具有添加至所需浓度的ATP的运行缓冲液中制备的人CTLA4溶液或在无ATP运行缓冲液中制备的人CTLA4溶液的相互作用来评估。用25mM NaOH和10mM Glycine-HCl (pH 1.5) 再生芯片,并通过反复捕获抗体进行测定。使用Biacore T200评估软件2.0计算每种抗体对CTLA4的解离常数。具体而言,使用1:1Langmuir结合模型通过全局拟合测定获得的传感图来计算结合速率常数ka (L/mol/s) 和解离速率常数kd (1/s), 并由这些值计算解离常数KD (mol/L)。表29显示了这些测定的结果。

[1098] 具有小鼠恒定区的变体与人CTLA4的结合分析

[1099] [表29]

抗体名称	人CTLA4的K _D (M)		
	ATP = 1 μ M	ATP = 10 μ M	ATP = 100 μ M
MDX10D1H-mFa55/MDX10D1L-mk1	3.2E-08	3.8E-08	3.6E-08
04H1389-mFa55/04L1305-mk1	5.1E-08	1.8E-08	8.9E-09

[1101] 证实使用小鼠恒定区产生的两种抗体均与人CTLA4结合。还显示SW1389-mFa55以ATP依赖性方式与人CTLA4结合,类似于使用表28中所示的相同可变区和人恒定区产生的04H1389-G1m/04L1305-k0MT。

[1102] (4-3) 抗CTLA4开关抗体和抗CTLA4非开关抗体各自在使用人CTLA4敲入、人CD3转基因小鼠的同系肿瘤细胞移植模型中的功效,肿瘤中Treg细胞的增加/减少和脾脏中全身反应标志物的变化

[1103] (4-3-1) 细胞系

[1104] 使用Hepa1-6/hGPC3细胞。该细胞系是通过从ATCC购买小鼠肝癌系Hepa1-6细胞,通过转染组成型表达人磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(hGPC3,SEQ ID NO:181)基因,并进行克隆获得的。Hepa1-6/hGPC3细胞在含有10%FBS(SIGMA)和600 μ g/mL GENETICIN(Gibco)的D-MEM(高葡萄糖)培养基(SIGMA)中维持和传代。

[1105] (4-3-2) 同系肿瘤系移植小鼠模型的制备

[1106] 使用人CTLA4 KI,人CD3 EDG替换小鼠(hCTLA4 KI hCD3 EDG-替换小鼠),其是人CTLA4敲入小鼠(Blood(2005)106(9):3127-3133)和内部产生的人CD3 EDG替换小鼠(Sci Rep(2017)7:45839)的杂交种。将Hepa1-6/hGPC3细胞皮下移植到hCTLA4 KI hCD3 EDG替换小鼠中,并当移植肿瘤的平均体积达到约200mm³至约400mm³时确定建立模型。

[1107] 移植肿瘤的体积通过下式计算。

[1108] 肿瘤体积=长直径 $\times$ 短直径 $\times$ 短直径/2

[1109] (4-3-3) 用于施用的药物的制备

[1110] 作为向Hepa1-6/hGPC3细胞移植模型施用的药物,使用His缓冲液(150mM NaCl/20mM His-HCl缓冲液,pH 6.0),分别以0.01、0.1、1、5、10和20mg/mL以及0.01、0.1、1和3mg/mL制备参考实施例4-2中制备的抗CTLA4开关抗体(SW1389-mFa55)和抗人CTLA4对照抗体(hNS-mFa55)。

[1111] (4-3-4) 用于测定抗肿瘤效果的药物施用

[1112] 移植后第7天,经过尾静脉以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg和100mg/kg向小鼠施用SW1389-mFa55,并以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg和30mg/kg施用hNS-mFa55。表30显示了测定抗肿瘤效果中的药物治疗的细节。

[1113] Hepa1-6/hGPC3细胞移植模型中抗肿瘤效果的测定

[1114] [表30]

[1115]

组	头数	药物	剂量	施用途径	施用途径
1	4	His缓冲液	-	尾静脉	移植后第7天
2	4	hNS-mFa55	0.01mg/kg	尾静脉	移植后第7天
3	4	hNS-mFa55	1mg/kg	尾静脉	移植后第7天
4	4	hNS-mFa55	10mg/kg	尾静脉	移植后第7天
5	4	hNS-mFa55	30mg/kg	尾静脉	移植后第7天
6	4	SW1389-mFa55	0.1mg/kg	尾静脉	移植后第7天
7	4	SW1389-mFa55	1mg/kg	尾静脉	移植后第7天
8	4	SW1389-mFa55	10mg/kg	尾静脉	移植后第7天
9	4	SW1389-mFa55	100mg/kg	尾静脉	移植后第7天

[1116] (4-3-5) 抗肿瘤效果的评估

[1117] 通过(4-3-2)中描述的公式计算的肿瘤体积评估抗肿瘤效果。JMP 11.2.1(SAS Institute Inc.)用于统计分析。

[1118] TGI(肿瘤生长抑制)值通过以下公式计算。

[1119] $TGI = (1 - (\text{测定时目的组中肿瘤体积平均值} - \text{抗体施用前肿瘤体积的平均值}) / (\text{测定时对照组中肿瘤体积的平均值} - \text{抗体施用前肿瘤体积的平均值})) \times 100$

[1120] 结果,hNS-mFa55和SW1389-mFa55均在以1mg/kg或更高剂量施用后第18天显示出TGI=60或更高的药效(图28和29)。

[1121] (4-3-6)用于肿瘤中Treg细胞评估及脾脏中全身效应验证的药物施用

[1122] 在移植后第7天,将SW1389-mFa55以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg、100mg/kg和500mg/kg经过尾静脉,hNS-mFa55以0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg和30mg/kg经过尾静脉向小鼠施用。表31显示了用于评估肿瘤中的Treg细胞和验证脾脏中的全身效应的药物治疗的细节。

[1123] 在Hepa1-6/hGPC3细胞移植模型中肿瘤内和全身效果的验证(hNS-mFa55和SW1389-mFa55)

[1124] [表31]

组	头数	药物	剂量	施用途径	施用途径
1	3	His缓冲液	-	尾静脉	移植后第7天
2	3	hNS-mFa55	0.01mg/kg	尾静脉	移植后第7天
3	3	hNS-mFa55	1mg/kg	尾静脉	移植后第7天
4	3	hNS-mFa55	10mg/kg	尾静脉	移植后第7天
5	3	hNS-mFa55	30mg/kg	尾静脉	移植后第7天
6	3	SW1389-mFa55	0.1mg/kg	尾静脉	移植后第7天
7	3	SW1389-mFa55	1mg/kg	尾静脉	移植后第7天
8	3	SW1389-mFa55	10mg/kg	尾静脉	移植后第7天
9	3	SW1389-mFa55	100mg/kg	尾静脉	移植后第7天
10	3	SW1389-mFa55	500mg/kg	尾静脉	移植后第7天

[1126] (4-3-7)Hepa1-6/hGPC3细胞移植模型小鼠肿瘤和脾脏的切除术

[1127] 抗体施用后第6天,将小鼠在麻醉下安乐死,切除肿瘤和脾脏。从切除的脾脏中,使用含有10%FBS(SIGMA)的RPMI-1640培养基(SIGMA)制备细胞悬浮液,然后使用小鼠红细胞裂解试剂盒(R&D)进行溶血以制备脾细胞。使用肿瘤解离Kt,小鼠(Miltenyi)破碎切除的肿瘤。脾细胞和破碎的肿瘤均与以下抗体反应,并通过FACS分析存在的免疫细胞级分:抗CD45抗体(BD,克隆:30-F11)、抗CD3抗体(BD,克隆:UCHT1)、抗CD4抗体(BD,克隆:RM4-5)、抗FoxP3抗体(eBioscience,克隆:FJK-16s)、抗ICOS抗体(eBioscience,克隆:7E17G9)、抗CCR7抗体(Biolegend,克隆:4B12)、抗KLRG1抗体(Biolegend,克隆:2F1/KLRG1)。FACS分析通过BD LSR Fortessa X-20(BD)进行。

[1128] (4-3-8)Hepa1-6/hGPC3细胞移植模型中的肿瘤Treg评估

[1129] 评估了施用SW1389-mFa55或hNS-mFa55后肿瘤中效应Treg细胞($CD4^+FoxP3^+CCR7^{low}KLRG1^+$)的变化。结果,hNS-mFa55和SW1389-mFa55在1mg/kg或更高的剂量下将效应Treg的比例降低到低于0.2%的CD45阳性细胞(图30)。

[1130] (4-3-9)Hepa1-6/hGPC3细胞移植模型中脾脏中全身效应的评估

[1131] 通过FACS分析评估施用hNS-mFa55或SW1389-mFa55后脾脏中活化的辅助T细胞($CD4^+Foxp3^+ICOS^+$)的变化。结果,当施用hNS-mFa55时,脾脏中活化的辅助T细胞与CD45阳性细胞的比例显著增加,但当施用SW1389-mFa55时,即使当施用剂量增加时,脾脏中活化的辅助T细胞也没有显著增加(图31)。这证实,开关抗体显示与对照抗体相同的功效,但它不会

在肿瘤以外的组织中引起反应。因此,在人CTLA4 KI小鼠体内证实了仅在肿瘤中局部显示活性的理念。

[1132] [参考实施例5]改变的CTLA4抗体的产生及其活性评估

[1133] 对参考实施例4中制备的抗CTLA4开关抗体进行了进一步的改变和评估。

[1134] (5-1) 通过引入框架的全面改变和取代进行抗体优化

[1135] 将氨基酸改变全面引入04H1389-G1m/04L1086-lam1的CDR中,并探索具有更好特性的改变。使用参考实施例3-3中描述的方法进行氨基酸改变的全面引入和评估。产生了其中引入了本文发现的改变的组合并取代了框架的变体。表32列出了这些抗体的重链可变区、轻链可变区、重链恒定区、轻链恒定区和高变区的SEQ ID NO。表32中的轻链04L1594-lam1、04L1581-lam1、04L1610-lam1、04L1612-lam1和04L1610-lam1与亲本抗体轻链04L1086-lam1相比引入了CDR和框架中的改变,并且具有人λ链的种系序列的框架和恒定区。此外,04L1615-k0MT、04L1616-k0MT和04L1617-k0MT具有引入到04L1086-lam1的CDR中的改变,并具有人κ链的种系序列的框架和恒定区。重链可变区04H1389v373是在亲本抗体的重链可变区04H1389的CDR中引入改变的一种。重链可变区04H1637、04H1643、04H1654、04H1656、04H1642和04H1735具有引入到04H1389的CDR中的改变,以及用不同种系的那些对框架序列的取代。

[1136] 重链、轻链及其高变区的氨基酸序列(由SEQ ID NO:表示)

[1137] [表32]

[1138]

抗体名称	可变区		恒定区		高变区(HVR)					
	重链	轻链	重链	轻链	H1	H2	H3	L1	L2	L3
04H1389v373-G1m/04L1086-lam1	137	97	82	87	107	111	102	122	117	133
04H1637-G1m/04L1086-lam1	138	97	82	87	107	111	102	122	117	133
04H1637-G1m/04L1594-lam1	138	144	82	87	107	111	102	124	125	133
04H1637-G1m/04L1581-lam1	138	145	82	87	107	111	102	126	127	133
04H1637-G1m/04L1610-lam1	138	146	82	87	107	111	102	128	117	133
04H1643-G1m/04L1610-lam1	139	146	82	87	107	111	102	128	117	133
04H1654-G1m/04L1610-lam1	140	146	82	87	107	112	102	128	117	133
04H1656-G1m/04L1610-lam1	141	146	82	87	107	111	152	128	117	133
04H1654-G1m/04L1612-lam1	140	147	82	87	107	112	102	129	117	133
04H1656-G1m/04L1612-lam1	141	147	82	87	107	111	152	129	117	133
04H1654-G1m/04L1606-lam1	140	148	82	87	107	112	102	124	117	133
04H1656-G1m/04L1606-lam1	141	148	82	87	107	111	152	124	117	133
04H1839-G1m/04L1615-k0MT	136	149	82	96	107	110	102	130	117	133

[1139] 产生的变体与人CTLA4的结合活性通过参考实施例3-3中描述的方法进行评估(表33)。

[1140] 与人CTLA4的结合的分析

[1141] [表33]

[1142]

抗体名称	人CTLA4的 K_D (M)		
	无ATP	ATP = 1 μ M	ATP = 10 μ M
MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT	4.8E-08	5.0E-08	4.9E-08
04H1389-G1m/04L1086-lam1	* 5.7E-06	1.8E-07	3.7E-08
04H1389v373-G1m/04L1086-lam1	* 5.3E-06	1.4E-07	2.8E-08
04H1637-G1m/04L1086-lam1	* 5.3E-06	1.6E-07	3.0E-08
04H1637-G1m/04L1594-lam1	* 4.3E-06	1.4E-07	2.8E-08
04H1637-G1m/04L1581-lam1	* 3.2E-06	8.9E-08	1.7E-08
04H1637-G1m/04L1610-lam1	* 3.3E-06	1.0E-07	1.8E-08
04H1643-G1m/04L1610-lam1	* 2.8E-06	8.9E-08	1.4E-08
04H1654-G1m/04L1610-lam1	* 5.3E-06	1.2E-07	1.9E-08
04H1656-G1m/04L1610-lam1	* 2.2E-06	9.8E-08	1.9E-08
04H1654-G1m/04L1612-lam1	* 4.8E-06	2.0E-07	3.3E-08
04H1656-G1m/04L1612-lam1	* 7.6E-06	1.6E-07	3.2E-08
04H1654-G1m/04L1606-lam1	* 6.8E-06	1.4E-07	2.5E-08
04H1656-G1m/04L1606-lam1	* 2.3E-06	9.5E-08	1.9E-08
04H1389-G1m/04L1305-k0MT	* 2.4E-06	8.2E-08	1.5E-08
04H1389-G1m/04L1615-k0MT	* 2.0E-06	7.2E-08	1.5E-08

[1143] *:通过稳态模型确定KD值

[1144] 表中标有*的KD值是使用稳态模型计算的。使用04H1389-G1m/04L1086-lam1作为亲本抗体制备的所有变体显示以ATP依赖性方式结合人CTLA4并在当ATP以10 μ M存在时的条件下具有比亲本抗体更强的结合能力,KD为 3.7×10^{-8} M。还显示,在当ATP以10 μ M存在时的条件下,所有这些抗体都具有比现有抗人CTLA4抗体MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT更强的结合能力。

[1145] 通过Biacore T200评估产生的变体在存在ADP或AMP的情况下与人CTLA4的结合能力,并与在存在ATP的情况下的结合能力进行比较。使用参考实施例3-3中描述的方法测定在存在ADP或AMP的情况下与人CTLA4的结合能力,如在存在ATP的情况下评估结合能力,但使用ADP或AMP代替ATP(表34)。

[1146] ATP、ADP和AMP依赖性的评估

[1147] [表34]

[1148]

抗体名称	ATP = 10 μM						ADP = 10 μM						AMP = 10 μM					
	K_d (M)		k_d (s ⁻¹)		K_D (M)		k_d (s ⁻¹)		K_D (M)		k_d (s ⁻¹)		K_D (M)		k_d (s ⁻¹)		K_D (M)	
	k_a (M ⁻¹ s ⁻¹)	K_D (M)	k_d (s ⁻¹)	K_D (M)	k_a (M ⁻¹ s ⁻¹)	K_D (M)	k_d (s ⁻¹)	K_D (M)	k_a (M ⁻¹ s ⁻¹)	K_D (M)	k_d (s ⁻¹)	K_D (M)	k_a (M ⁻¹ s ⁻¹)	K_D (M)	k_d (s ⁻¹)	K_D (M)	k_a (M ⁻¹ s ⁻¹)	K_D (M)
MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-kOMT	2.9E+05	1.3E-02	3.2E-03	3.2E-08	3.6E+05	1.3E-02	3.6E-08	3.6E-08	3.4E+05	1.3E-02	3.6E-08	3.6E-08	3.4E+05	1.3E-02	3.6E-08	3.6E-08	3.4E+05	1.3E-02
04H1389-G1m/04L1086-lam1	1.0E+05	3.2E-03	3.2E-08	3.2E-08	1.4E+05	1.3E-03	3.2E-08	3.2E-08	1.4E+05	1.3E-03	3.2E-08	3.2E-08	1.4E+05	1.3E-03	3.2E-08	3.2E-08	1.4E+05	1.3E-08
04H1637-G1m/04L1610-lam1	1.2E+05	1.9E-03	1.9E-08	1.5E-08	1.6E+05	1.9E-03	1.9E-08	1.5E-08	1.6E+05	1.9E-03	1.9E-08	1.5E-08	1.6E+05	1.9E-03	1.9E-08	1.5E-08	1.6E+05	1.9E-08
04H1654-G1m/04L1610-lam1	7.1E+04	1.4E-03	1.4E-03	1.9E-08	8.8E+04	1.4E-03	1.4E-03	1.9E-08	8.8E+04	1.4E-03	1.4E-03	1.9E-08	8.8E+04	1.4E-03	1.4E-03	1.9E-08	8.8E+04	1.4E-08
04H1656-G1m/04L1610-lam1	1.3E+05	1.9E-03	1.9E-03	1.5E-08	1.7E+05	1.9E-03	1.9E-03	1.5E-08	1.7E+05	1.9E-03	1.9E-03	1.5E-08	1.7E+05	1.9E-03	1.9E-03	1.5E-08	1.7E+05	1.9E-08
04H1654-G1m/04L1612-lam1	7.4E+04	2.7E-03	2.7E-03	3.6E-08	8.9E+04	2.7E-03	2.7E-03	3.6E-08	8.9E+04	2.7E-03	2.7E-03	3.6E-08	8.9E+04	2.7E-03	2.7E-03	3.6E-08	8.9E+04	2.7E-08
04H1656-G1m/04L1612-lam1	1.1E+05	2.9E-03	2.9E-03	2.6E-08	1.5E+05	2.9E-03	2.9E-03	2.6E-08	1.5E+05	2.9E-03	2.9E-03	2.6E-08	1.5E+05	2.9E-03	2.9E-03	2.6E-08	1.5E+05	2.9E-08
04H1654-G1m/04L1606-lam1	6.5E+04	1.3E-03	1.3E-03	2.1E-08	8.0E+04	1.3E-03	1.3E-03	2.1E-08	8.0E+04	1.3E-03	1.3E-03	2.1E-08	8.0E+04	1.3E-03	1.3E-03	2.1E-08	8.0E+04	1.3E-08
04H1656-G1m/04L1606-lam1	1.2E+05	2.2E-03	2.2E-03	1.9E-08	1.6E+05	2.2E-03	2.2E-03	1.9E-08	1.6E+05	2.2E-03	2.2E-03	1.9E-08	1.6E+05	2.2E-03	2.2E-03	1.9E-08	1.6E+05	2.2E-08
04H1389-G1m/04L1305-kOMT	1.1E+05	1.9E-03	1.9E-03	1.7E-08	1.6E+05	1.9E-03	1.9E-03	1.7E-08	1.6E+05	1.9E-03	1.9E-03	1.7E-08	1.6E+05	1.9E-03	1.9E-03	1.7E-08	1.6E+05	1.9E-08
04H1389-G1m/04L1615-kOMT	1.3E+05	1.5E-03	1.5E-03	1.1E-08	1.8E+05	1.5E-03	1.5E-03	1.1E-08	1.8E+05	1.5E-03	1.5E-03	1.1E-08	1.8E+05	1.5E-03	1.5E-03	1.1E-08	1.8E+05	1.5E-08

[1149] 现有的人CTLA4抗体MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-kOMT无论小分子的类型和存在如何都显示出相似的动力学参数,而所有ATP依赖性抗CTLA4抗体不仅在ATP存在下,还在ADP或AMP存在下都与CTLA4结合,并且在这些小分子存在下的结合能力比在不存在表33中所示小分子时的结合能力高。因此,显示这些抗体是以ATP、ADP和AMP依赖性方式与CTLA4结合的抗体。这些抗体在存在ATP的情况下具有最高的结合能力,其次是在存在ADP的情况下的最高结合能力,在存在AMP的情况下的最低结合能力。在所有情况下,在存在ADP的情况下的结合能力比在存在AMP的情况下的结合能力强约3倍,并且在存在ATP的情况下的结合能力比在存在AMP的情况下的结合能力强约5倍。在存在任何小分子的情况下的ka值相似,但kd值存在差异。由于在存在ADP的情况下的解离比在存在ATP的情况下更快,并且在存在AMP的情况下的进一步解离比在存在ADP的情况下更快,显示依赖于小分子的类型的KD值的差异是因为解离速率的差异。

[1150] 接下来,评估了一些变体与小鼠CTLA4和食蟹猴CTLA4的结合能力。通过参考实施例3-3中描述的方法,使用Biacore T200评估与CTLA4、小鼠CTLA4和食蟹猴CTLA4的结合活性(表35)。通过以下方法制备食蟹猴CTLA4。

[1151] 合成了CyCTLA4-His-BAP(SEQ ID NO:50)的基因(其是食蟹猴CTLA4的胞外区C末端的His标签和BAP标签的融合体),并将其插入到动物表达质粒中。将制备的质粒通过脂质转染法引入人胚胎肾细胞来源的FreeStyle 293-F系(Invitrogen),该系在已经以 1.33×10^6 细胞/mL的细胞密度悬浮在FreeStyle 293表达培养基(Invitrogen)中后接种到烧瓶中。转染质粒后3小时,将生物素添加至100 μ M的终浓度,并将细胞在CO₂培养箱(37℃, 8%CO₂, 125rpm)中培养4天,通过本领域技术人员已知的方法从每个样品的培养物上清液中纯化抗原。使用分光光度计测定纯化的抗原溶液在280nm处的吸光度。使用通过PACE法(Protein Science(1995)4,2411-2423)计算的消光系数,从所获得的测定值计算纯化抗原的浓度。

[1152] 与人、小鼠和食蟹猴CTLA4的结合的分析

[1153] [表35]

[1154]

抗体名称	人CTLA4的K _D (M)			小鼠CTLA4的K _D (M)			猴CTLA4的K _D (M)		
	ATP = 1 μ M	ATP = 10 μ M	ATP = 100 μ M	ATP = 1 μ M	ATP = 10 μ M	ATP = 100 μ M	ATP = 1 μ M	ATP = 10 μ M	ATP = 100 μ M
MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-kOMT	4.7E-08	5.3E-08	5.4E-08	N.T.	N.T.	N.T.	1.6E-07	1.2E-07	1.2E-07
04H1389-G1m/04L1305-kOMT	7.2E-08	1.4E-08	4.6E-09	2.1E-07	3.2E-08	1.2E-08	1.4E-07	2.6E-08	1.2E-08
04H1654-G1m/04L1610-lam1	1.1E-07	1.5E-08	4.4E-09	1.8E-07	2.7E-08	1.0E-08	1.8E-07	2.8E-08	8.1E-09
04H1656-G1m/04L1610-lam1	7.9E-08	1.6E-08	6.2E-09	2.3E-07	3.7E-08	1.4E-08	1.2E-07	2.6E-08	1.0E-08
04H1654-G1m/04L1612-lam1	1.7E-07	3.0E-08	1.1E-08	3.9E-07	4.8E-08	1.8E-08	3.1E-07	5.4E-08	2.1E-08
04H1656-G1m/04L1612-lam1	9.5E-08	2.5E-08	7.8E-09	3.2E-07	5.4E-08	2.1E-08	1.6E-07	4.1E-08	1.6E-08
04H1389-G1m/04L1615-kOMT	5.8E-08	1.2E-08	5.0E-09	1.6E-07	2.6E-08	1.0E-08	1.1E-07	2.1E-08	9.3E-09

NT: 未测试

[1155] 显示评估的所有六种小分子依赖性CTLA4抗体不仅与人CTLA4结合,而且以ATP依赖性方式与小鼠CTLA4和食蟹猴CTLA4结合。

[1156] (5-2)改变的抗CTLA4开关抗体和阴性对照抗体的产生

[1157] 产生了改变的抗CTLA4开关抗体(04H1654-mFa55m2P1/04L1610-m10r//04H1656-mFa55m2N1/04L1610-m10r,缩写:SW1610-mFa55;04H1654-mFa55m2P1/04L1612-m10r//04H1656-mFa55m2N1/04L1612-m10r,缩写:SW1612-mFa55;和04H1389-mFa55/04L1615-mk1,缩写:SW1615-mFa55)和阴性对照抗体(IC17Hdk-mFa55/IC17L-mk1,缩写:KLH-mFa55)。

[1158] 在SW1615-mFa55抗体中,使用重链可变区04H1389(SEQ ID NO:29)和轻链可变区04L1615(SEQ ID NO:34),并且对于恒定区,使用小鼠重链恒定区mFa55(SEQ ID NO:18)和野生型小鼠轻链恒定区mk1(SEQ ID NO:19)。此时,使用添加了增强与Fc γ 受体的结合的改变的小鼠重链恒定区。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1159] 在SW1610-mFa55抗体中,作为恒定区,一个重链可变区04H1654(SEQ ID NO:35)与小鼠重链恒定区mFa55m2P1(SEQ ID NO:36)连接,另一个重链可变区04H1656(SEQ ID NO:37)与小鼠重链恒定区mFa55m2N1(SEQ ID NO:38)连接,并且对于轻链可变区04L1610(SEQ ID NO:39),使用野生型小鼠轻链恒定区m10r(SEQ ID NO:22)。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1160] 在SW1612-mFa55抗体中,作为恒定区,一个重链可变区04H1654(SEQ ID NO:35)与小鼠重链恒定区mFa55m2P1(SEQ ID NO:36)连接,另一个重链可变区04H1656(SEQ ID NO:37)与小鼠重链恒定区mFa55m2N1(SEQ ID NO:38)连接,并且对于轻链可变区04L1612(SEQ ID NO:40),使用野生型小鼠轻链恒定区m10r(SEQ ID NO:22)。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1161] 在阴性对照抗体中,作为恒定区,重链可变区IC17Hdk(SEQ ID NO:51)与小鼠重链恒定区mFa55(SEQ ID NO:18)连接,并且对于轻链可变区IC17L(SEQ ID NO:52),使用野生型小鼠轻链恒定区mk1(SEQ ID NO:19)。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1162] (5-3)具有小鼠恒定区的抗体与人CTLA4的结合能力的评估

[1163] 具有小鼠恒定区的抗CTLA4抗体结合抗原的能力通过参考实施例4-2中描述的方法进行评估(表36)。具有小鼠恒定区的所有这些抗体显示出与表35中所示的具有相同可变区但具有人恒定区的抗体具有与人CTLA4相同的ATP依赖性结合能力。

[1164] 具有小鼠恒定区的变体与人CTLA4的结合分析

[1165] [表36]

抗体名称	对人CTLA4的 K_D (M)		
	ATP = 1 μ M	ATP = 10 μ M	ATP = 100 μ M
MDX10D1H-mFa55/MDX10D1L-mk1	3.2E-08	3.8E-08	3.6E-08
04H1654-mFa55m2P1/04L1610-m10r	5.8E-08	1.7E-08	8.5E-09
04H1656-mFa55m2N1/04L1610-m10r	4.7E-08	1.3E-08	7.4E-09
04H1654-mFa55m2P1/04L1612-m10r	9.4E-08	2.9E-08	1.2E-08
04H1656-mFa55m2N1/04L1612-m10r	6.7E-08	2.0E-08	1.0E-08
04H1389-mFa55/04L1615-mk1	4.5E-08	1.5E-08	8.7E-09

[1167] (5-4)抗CTLA4开关抗体在使用人CTLA4敲入、人CD3转基因小鼠的同系肿瘤细胞移植模型中的功效、肿瘤中Treg细胞的增加/减少,和脾脏中全身反应标志物的变化

[1168] (5-4-1) 细胞系

[1169] 使用Hepa1-6/hGPC3细胞。该细胞系是通过从ATCC购买小鼠肝癌细胞系Hepa1-6细胞,通过转染组成型表达人磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(hGPC3)基因,并进行克隆获得的。Hepa1-6/hGPC3细胞在含有10%FBS(Sigma)和0.6mg/mL G418(Nacalai Tesque)的D-MEM(高葡萄糖)培养基(SIGMA)中维持和传代。

[1170] (5-4-2) 同系肿瘤系移植小鼠模型的产生

[1171] 使用人CTLA4 KI,人CD3 EDG替换小鼠(hCTLA4 KI hCD3 EDG-替换小鼠),其是人CTLA4敲入小鼠(Blood(2005)106(9):3127-3133)和内部产生的人CD3 EDG替换小鼠(Sci Rep(2017)7:45839)的杂交种。将Hepa1-6/hGPC3细胞皮下移植到hCTLA4 KI hCD3 EDG替换小鼠中,并当移植肿瘤的平均体积达到约200mm³至约400mm³时确定建立模型。

[1172] 移植肿瘤的体积通过以下公式计算。

[1173] 肿瘤体积=长直径×短直径×短直径/2

[1174] (5-4-3) 用于施用的药物的制备

[1175] 待向Hepa1-6/hGPC3细胞移植模型施用的药物是参考实施例5-2制备的抗CTLA4开关抗体(SW1610-mFa55、SW1612-mFa55、SW1615-mFa55)。使用His缓冲液(20mM His-HCl、150mM NaCl、pH 6.0)制备用于施用的药物,以达到0.03mg/mL、0.1mg/mL和0.3mg/mL。

[1176] (5-4-4) 用于测定抗肿瘤效果的药物施用

[1177] 在移植后的第8天,分别以0.3mg/kg、1mg/kg和3mg/kg经过尾静脉向小鼠施用抗CTLA4开关抗体的三个样品。表37显示了测定抗肿瘤效果中的药物治疗的细节。

[1178] 在Hepa1-6/hGPC3细胞移植模型中测定抗肿瘤效果(抗CTLA4开关抗体)

[1179] [表37]

组	头数	药物	剂量	施用途径	施用途径
1	5	His缓冲液	-	尾静脉	移植后第8天
2	5	SW1610-mFa55	0.3mg/kg	尾静脉	移植后第8天
3	5	SW1610-mFa55	1mg/kg	尾静脉	移植后第8天
4	5	SW1610-mFa55	3mg/kg	尾静脉	移植后第8天
5	5	SW1612-mFa55	0.3mg/kg	尾静脉	移植后第8天
6	5	SW1612-mFa55	1mg/kg	尾静脉	移植后第8天
7	5	SW1612-mFa55	3mg/kg	尾静脉	移植后第8天
8	5	SW1615-mFa55	0.3mg/kg	尾静脉	移植后第8天
9	5	SW1615-mFa55	1mg/kg	尾静脉	移植后第8天
10	5	SW1615-mFa55	3mg/kg	尾静脉	移植后第8天

[1181] (5-4-5) 抗肿瘤效果的评估

[1182] 通过(5-4-2)中描述的公式计算的肿瘤体积评估抗肿瘤效果。

[1183] 由下式计算肿瘤生长抑制率(TGI:Tumor Growth Inhibition)值。

[1184]
$$TGI(\%) = (1 - (\text{测定时目的组中肿瘤体积的平均值} - \text{初始施用时目的组中肿瘤体积的平均值}) / (\text{测定时对照组中肿瘤体积的平均值} - \text{初始施用时对照组中肿瘤体积的平均值})) \times 100$$

[1185] 结果,SW1610-mFa55和SW1612-mFa55在以1mg/kg或更高剂量,SW1615-mFa55以

3mg/kg或更高施用后第16天显示出TGI=60%或更高的药效(图32至34)。

[1186] (5-4-6)用于肿瘤中Treg细胞评估和脾脏中全身效应验证的药物施用

[1187] 在移植后第10天,经尾静脉以50mg/kg、100mg/kg和200mg/kg向小鼠施用SW1610-mFa55,以50mg/kg、100mg/kg和200mg/kg施用SW1612-mFa55,以及以50mg/kg、100mg/kg、200mg/kg和400mg/kg施用SW1615-mFa55。此外,对于对照组,经尾静脉以400mg/kg施用阴性对照抗体IC17Hdk-mFa55/IC17L-mk1(缩写:KLH-mFa55)。表38显示了用于评估肿瘤中的Treg细胞和验证脾脏中的全身效应的药物治疗的细节。

[1188] Hepa1-6/hGPC3细胞移植模型中的肿瘤内和全身效应的验证(抗CTLA4开关抗体)

[1189] [表38]

组	头数	药物	剂量	施用途径	施用日期
[1190]	1	KLH-mFa55	400 mg/kg	尾静脉	移植后第 10 天
	2	SW1610-mFa55	50 mg/kg	尾静脉	移植后第 10 天
	3	SW1610-mFa55	100 mg/kg	尾静脉	移植后第 10 天
	4	SW1610-mFa55	200 mg/kg	尾静脉	移植后第 10 天
	5	SW1612-mFa55	50 mg/kg	尾静脉	移植后第 10 天
	6	SW1612-mFa55	100 mg/kg	尾静脉	移植后第 10 天
	7	SW1612-mFa55	200 mg/kg	尾静脉	移植后第 10 天
	8	SW1615-mFa55	50 mg/kg	尾静脉	移植后第 10 天
[1191]	9	SW1615-mFa55	100 mg/kg	尾静脉	移植后第 10 天
	10	SW1615-mFa55	200 mg/kg	尾静脉	移植后第 10 天
	11	SW1615-mFa55	400 mg/kg	尾静脉	移植后第 10 天

[1192] (5-4-7)Hepa1-6/hGPC3细胞移植模型小鼠的肿瘤和脾脏的切除术

[1193] 抗体施用后第6天,将小鼠在麻醉下安乐死,切除肿瘤和脾脏。从切除的脾脏中,使用含有10%FBS(SIGMA)的RPMI-1640培养基(SIGMA)制备细胞悬浮液,然后使用小鼠红细胞裂解试剂盒(R&D)进行溶血以制备脾细胞。使用肿瘤解离Kt,小鼠(Miltenyi)破碎切除的肿瘤。脾细胞和破碎的肿瘤均与以下抗体反应,并通过FACS分析存在的免疫细胞级分:抗CD45抗体(BD,克隆:30-F11)、抗CD3抗体(BD,克隆:UCHT1)、抗CD4抗体(BD,克隆:RM4-5)、抗FoxP3抗体(eBioscience,克隆:FJK-16s)、抗ICOS抗体(eBioscience,克隆:7E17G9)、抗CCR7抗体(Biolegend,克隆:4B12)、抗KLRG1抗体(Biolegend,克隆:2F1/KLRG1)。FACS分析通过BD LSR Fortessa X-20(BD)进行。

[1194] (5-4-8)Hepa1-6/hGPC3细胞移植模型中的肿瘤Treg评估

[1195] 评估了施用抗CTLA4开关抗体后肿瘤中效应Treg细胞($CD4^{+}$ FoxP3 $^{+}$ CCR7 ^{low} KLRG1 $^{+}$)的变化。结果,在所有施用剂量中,SW1610-mFa55、SW1612-mFa55和SW1615-mFa55将效应Treg的比例降低到小于0.2%的CD45阳性细胞(图35)。

[1196] (5-4-9)Hepa1-6/hGPC3细胞移植模型中的脾脏中全身效应的评估

[1197] 通过FACS分析评估施用抗CTLA4开关抗体后脾脏中活化的辅助T细胞($CD4^+Foxp3^-ICOS^+$)的变化。结果,在SW1610-mFa55和SW1612-mFa55的评估剂量为50mg/kg和在SW1615-mFa55的评估剂量为200mg/kg或更少时,脾脏中活化的辅助T细胞与CD45阳性细胞的比例没有显著增加。使用JMP 11.2.1(SAS Institute Inc.)对KLH-mFa55施用组进行Dunnett检验以进行显著性检验(图36)。确认虽然所有的开关抗体都显示出功效,但它们不会在肿瘤以外的组织中引起反应,并且它们具有仅在肿瘤局部显示活性的特性。

[1198] [参考实施例6]能够增强ADCC/ADCP活性的变体Fc的产生

[1199] 为了产生具有增强的ADCC和ADCP(它们是细胞毒性效应子功能)的抗体,研究了与活化性Fc γ Rs Fc γ RIIIa和Fc γ RIIa具有增强的结合能力的Fc区变体的制备。

[1200] (6-1)与Fc γ R结合增强的变体的产生和评估

[1201] 产生了异源二聚体化抗体04H1637-Kn125/04L1610-1am1//04H1637-H1076/04L1610-1am1,其具有WO 2013/002362中描述的与Fc γ R具有增强的结合能力的重链恒定区Kn125和H1076,并且具有04H1637作为重链可变区和04L1610-1am1作为轻链。具体而言,产生了用于抗体重链04H1637-Kn125(SEQ ID NO:162)的基因,其包含04H1637(SEQ ID NO:138)作为一个重链可变区,并且在G1d(SEQ ID NO:158)中引入了L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A,去除了人IgG1重链恒定区C末端的Gly和Lys,并且在CH3区也具有促进异源二聚体化的改变Y349C/T366W。类似地,产生了用于抗体重链04H1637-H1076(SEQ ID NO:163)的基因,其包含04H1637(SEQ ID NO:138)作为另一个重链可变区,并且具有引入人IgG1重链恒定区G1d(SEQ ID NO:158)中的D270E/K326D/A330M/K334E,并且在CH3区中也具有促进异源二聚体化的改变D356C/T366S/L368A/Y407V。使用04L1610-1am1(SEQ ID NO:161)作为抗体轻链,通过本领域技术人员已知的方法产生异源二聚体04H1637-Kn125/04L1610-1am1//04H1637-H1076/04L1610-1am1。产生了抗体重链04H1637-Kn462(SEQ ID NO:164)、04H1637-H1441(SEQ ID NO:165)、04H1637-H1445(SEQ ID NO:166)、04H1637-Kn461(SEQ ID NO:167),和04H1637-H1443(SEQ ID NO:168)的基因,其除了L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A/K326D和K334E之外,具有在WO 2013/002362中报道的改变与Fc γ R结合的引入CH2区中的改变L234F和A330K作为改变;在Mol. Cancer Ther., 2008, 7, 2517-2527和WO 2004/029207中报告的G236A/I332E和I332D;和在WO 2013/118858中报告的T250V和T307P作为改变,以组合提高稳定性。此外,产生了用于抗体重链的04H1654-KT462(SEQ ID NO:182)基因,其去除了人IgG1(IGHG1*03)的C末端的Gly和Lys,具有与CH2区中的Kn462相同的改变,在CH3区具有如WO 2006/106905所述促进异源二聚体化的改变E356K,并且包含04H1654(SEQ ID NO:140)作为重链可变区。类似地,产生了抗体重链04H1656-HT441(SEQ ID NO:170)的基因,其去除了人IgG1(IGHG1*03)的C末端的Gly和Lys,具有与CH2区中的H1441相同的改变,在CH3区具有如WO 2006/106905中所述促进异源二聚体化的改变K439E,并且包含04H1656(SEQ ID NO:141)作为重链可变区。类似地,产生了04H1656-HT445(SEQ ID NO:171)、04H1654-KT461(SEQ ID NO:183)和04H1656-HT443(SEQ ID NO:173)的基因。此外,研究了改变组合,以如Mabs, 2017, 9, 844-853中所述提高抗体的血液动力学。具体而言,产生了用于04H1654-KT473(SEQ ID NO:184)的基因,其将N434A/Y436T/Q438R/S440E引入04H1654-KT462(SEQ ID NO:182)的CH3区,其是在酸性条件下增强与人FcRn的结合的改变与减少与类风湿因子结合的改变的组合。类似地,产生了用

于04H1656-HT482 (SEQ ID NO:185) 的基因, 将其N434A/Y436T/Q438R/S440E引入04H1656-HT445 (SEQ ID NO:171)。类似地, 分别通过将相同的改变引入04H1654-KT461和04H1656-HT443产生抗体重链04H1654-KT481 (SEQ ID NO:186) 和抗体重链04H1656-HT498 (SEQ ID NO:187)。通过组合这些重链并使用04L1610-lam1或04L1612-lam1 (SEQ ID NO:188) 作为轻链, 产生了所需的异源二聚体化抗体。

[1202] 通过以下方法制备Fc γ R的胞外结构域。首先, 通过本领域技术人员已知的方法合成Fc γ R的胞外结构域的基因。此时, 基于NCBI中登记的信息制备各Fc γ R的序列。具体而言, 基于NCBI登录号#NM_000566.3的序列制备Fc γ RI, 基于NCBI登录号#NM_001136219.1的序列制备Fc γ RIIa, 基于NCBI登录号#NM_004001.3的序列制备Fc γ RIIb, 基于NCBI登录号#NM_001127593.1的序列制备Fc γ RIIIa, 并在C末端添加His标签。参考J. Exp. Med., 1990, 172, 19-25制备Fc γ RIIa的多态性位点, 参考J. Clin. Invest., 1997, 100, 1059-1070制备Fc γ RIIIa的多态性位点。通过将获得的基因片段插入动物细胞表达载体来制备表达载体。将制备的表达载体瞬时引入人胚胎肾癌细胞衍生的FreeStyle293细胞 (Invitrogen) 以表达目的蛋白。收集培养物上清液后, 原则上通过0.22 μ m的过滤器, 按照以下4个步骤进行纯化。第一步为阳离子交换柱层析 (SP Sepharose FF), 第二步为针对His标签的亲和柱层析 (HisTrap HP), 第三步为凝胶过滤柱层析 (Superdex200), 第四步为无菌过滤。然而, 对于Fc γ RI, 在第一步中进行了使用Q sepharose FF的阴离子交换柱层析。通过使用分光光度计测定280nm处的吸光度并使用通过诸如PACE (Protein Science, 1995, 4, 2411-2423) 等方法获得的值计算的消光系数来计算纯化蛋白质的浓度。通过WO 2010/107110中描述的方法制备人FcRn。

[1203] 使用Biacore T200通过以下方法分析产生的抗体与人Fc γ R之间的相互作用。50mM磷酸钠、150mM NaCl、0.05%吐温20 (pH 7.4) 用作运行缓冲液, 并在25 $^{\circ}$ C下进行测定。对于传感器芯片, 使用其上固定了CaptureSelect人Fab-lambda动力生物素缀合物 (Thermo Fisher Scientific) 的S系列SA (GE Healthcare) 芯片。目的抗体被捕获到这些芯片上, 并允许在运行缓冲液中稀释的每种Fc γ R与它们相互作用。用10mM Glycine-HCl (pH 1.5) 和25mM NaOH再生芯片, 并通过反复捕获抗体进行测定。使用Biacore T200评估软件2.0, 对于Fc γ RIa和Fc γ RIIIa使用1:1Langmuir结合模型, 对于Fc γ RIIa使用稳态亲和力模型来计算每种抗体对Fc γ R的解离常数KD (mol/L)。对于Fc γ RIIb, 通过用捕获到芯片表面的抗体量校正由测定获得的传感图获得的Fc γ RIIb的结合量来计算每单位量的抗体的Fc γ RIIb的结合量。

[1204] 使用Biacore T200通过以下方法分析产生的抗体与人Fc γ Rn之间的相互作用。使用50mM磷酸钠、150mM NaCl、0.05%吐温20 (pH 6.0) 作为运行缓冲液, 并在25 $^{\circ}$ C下进行测定。对于传感器芯片, 使用其上固定了CaptureSelect人Fab-lambda动力生物素缀合物 (Thermo Fisher Scientific) 的S系列SA (GE Healthcare) 芯片。目的抗体被捕获到这些芯片上, 并允许在运行缓冲液中稀释的FcRn与它们相互作用。用10mM Glycine-HCl (pH 1.5) 和25mM NaOH再生芯片, 并通过反复捕获抗体进行测定。使用稳态模型, 使用Biacore T200评估软件2.0计算每种抗体的FcRn解离常数。

[1205] 表39显示了这些测定结果。

[1206] Fc区变体与人Fc γ R和FcRn的结合分析

[1207] [表39]

[1208]

抗体名称	向hFcRn的CH2结构域或CD280引入的取代	hFcRn的KD(M)	G1m与hFcRn的KD(M)	hFcRn的KD						G1m与hFcRn之间与KD的相对值						结合量	相对结合量
				hFcRn Ia	hFcRn IIa F	hFcRn IIa H	hFcRn IIa V	hFcRn Ia	hFcRn IIa F	hFcRn IIa H	hFcRn IIa V	hFcRn Ia	hFcRn IIa F	hFcRn IIa H	hFcRn IIa V		
04H1637-G1m/04L1610-lam1	L234F/L235Q/G238W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	1.3E-06	1.0	4.9E-11	2.0E-06	1.5E-06	1.4E-06	2.4E-07	1.9E-09	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
04H1637-Kn125/04L1610-lam1	L234F/L235Q/G238W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	N.T	N.T	4.0E-11	1.2E-06	4.1E-07	3.4E-09	1.9E-09	0.007	1.2	1.6	3.6	406.3	125.6	0.9		
04H1637-Kn462/04L1610-lam1	L234F/L235Q/G238W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	N.T	N.T	1.5E-10	2.2E-07	7.0E-08	1.7E-09	5.2E-09	0.013	0.3	9.2	20.9	79.5	45.8	1.6		
04H1637-Kn441/04L1610-lam1	L234F/L235Q/G238W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	N.T	N.T	7.6E-11	1.1E-07	3.9E-08	3.6E-09	1.8E-09	0.030	0.6	18.7	37.5	382.2	130.7	3.7		
04H1637-Kn461/04L1610-lam1	L234F/L235Q/G238W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	N.T	N.T	4.2E-11	1.9E-07	1.3E-07	2.2E-09	1.1E-09	0.025	1.2	10.7	11.1	616.5	225.7	3.1		
04H1637-Kn443/04L1610-lam1	L234F/L235Q/G238W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	1.5E-06	0.9	3.0E-11	1.0E-07	1.1E-07	3.3E-09	2.2E-09	0.025	1.6	13.0	13.9	414.7	109.6	3.1		
04H1654-KT462/04L1612-lam1	L234F/L235Q/G238W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	1.5E-06	0.9	3.2E-11	2.4E-07	2.0E-07	2.6E-09	1.5E-09	0.025	1.5	8.4	7.3	525.5	156.1	3.1		
04H1654-KT461/04L1612-lam1	L234F/L235Q/G238W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	1.5E-06	0.9	3.2E-11	2.4E-07	2.0E-07	2.6E-09	1.5E-09	0.025	1.5	8.4	7.3	525.5	156.1	3.1		
04H1654-KT473/04L1612-lam1	L234F/L235Q/G238W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	5.8E-07	2.3	4.6E-11	1.5E-07	8.1E-08	3.8E-09	2.1E-09	0.026	1.1	13.9	18.0	363.4	114.6	3.2		
04H1654-KT482/04L1612-lam1	L234F/L235Q/G238W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	5.7E-07	2.3	3.3E-11	2.6E-07	2.3E-07	2.8E-09	1.6E-09	0.022	1.5	7.7	6.5	495.2	152.0	2.7		
04H1654-KT481/04L1612-lam1	L234F/L235Q/G238W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	1.6E-06	0.8	4.1E-11	1.4E-07	9.1E-08	3.4E-09	2.3E-09	0.028	1.2	14.2	16.1	408.0	105.7	3.4		
04H1654-KT486/04L1612-lam1	L234F/L235Q/G238W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	1.6E-06	0.8	3.9E-11	2.5E-07	2.1E-07	2.6E-09	1.5E-09	0.025	1.3	8.2	7.1	536.8	158.8	3.1		
04H1654-KT474/04L1612-lam1	L234F/L235Q/G238W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	6.2E-07	2.1	4.8E-11	1.5E-07	9.1E-08	3.9E-09	2.2E-09	0.026	1.0	13.8	16.2	354.6	110.0	3.2		
04H1654-KT488/04L1612-lam1	L234F/L235Q/G238W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	6.0E-07	2.2	4.3E-11	2.7E-07	2.3E-07	2.9E-09	1.7E-09	0.022	1.1	7.6	6.4	479.2	145.2	2.8		

N.T.: 未测试

[1209] 表中的“hFcRn的KD(M)”和“hFc γ Rs的KD(M)”的值分别表示hFcRn和各Fc γ R的解离常数,“结合量”显示当允许Fc γ RIIb以1000nM相互作用时每单位量抗体的Fc γ RIIb的结合量。“G1m和hFcRn之间与KD的相对值”和“G1m和hFc γ Rs之间与KD的相对值”是分别通过将04H1637-G1m/04L1610-lam1对hFcRn和各种Fc γ R的KD值除以各变体的KD值而获得的值。“相对结合量”是指各变体与Fc γ RIIb的结合量除以04H1637-G1m/04L1610-lam1的结合量获得的值。抗体重链04H1637-G1m和抗体轻链04L1610-lam1的氨基酸序列分别显示在SEQ ID NO:160和161中。其表明,与具有天然人IgG1的恒定区的04H1637-G1m/04L1610-lam1相比,所有产生的异源二聚体抗体都具有与Fc γ RIIa和Fc γ RIIIa的增强的结合。此外,与具有W0 2013/002362中报道的Fc区变体的04H1637-Kn125/04L1610-lam1//04H1637-H1076/04L1610-lam1相比,04H1637-Kn462/04L1610-lam1//04H1637-H1441/04L1610-lam1、04H1637-Kn462/04L1610-lam1//04H1637-H1445/04L1610-lam1和04H1637-Kn461/04L1610-lam1//04H1637-H1443/04L1610-lam1全部显示具有与Fc γ RIIa的增强的结合。显示04H1637-Kn462/04L1610-lam1//04H1637-H1445/04L1610-lam1与Fc γ RIIIa的结合能力

等于04H1637-Kn125/04L1610-1am1//04H1637-H1076/04L1610-1am1,并且与04H1637-Kn125/04L1610-1am1//04H1637-H1076/04L1610-1am1相比,04H1637-Kn461/04L1610-1am1//04H1637-H1443/04L1610-1am1与Fc γ RIIa的结合能力显示增强了。类似地,在IGHG1*03的恒定区和CH3区中具有用于异源二聚体化的不同改变的04H1654-KT462/04L1610-1am1//04H1656-HT445/04L1610-1am1和04H1654-KT462/04L1612-1am1//04H1656-HT445/04L1610-1am1与04H1637-Kn462/04L1610-1am1//04H1637-H1445/04L1610-1am1显示相当的Fc γ R结合特性,并且04H1654-KT461/04L1610-1am1//04H1656-HT443/04L1610-1am1和04H1654-KT461/04L1612-1am1//04H1656-HT443/04L1610-1am1显示具有与04H1637-Kn461/04L1610-1am1//04H1637-H1443/04L1610-1am1相当的Fc γ R结合特性。此外,与引入改变以提高血液动力学的之前的那些抗体相比,引入改变以提高血液动力学的04H1654-KT473/04L1610-1am1//04H1656-HT482/04L1610-1am1、04H1654-KT481/04L1610-1am1//04H1656-HT498/04L1610-1am1、04H1654-KT473/04L1612-1am1//04H1656-HT482/04L1612-1am1和04H1654-KT481/04L1612-1am1//04H1656-HT498/04L1612-1am1显示具有与人FcRn提高的结合能力以及与Fc γ Rs相当的结合能力。

[1210] 此外,产生了04H1656-HT451 (SEQ ID NO:272) 的基因,其中将N434A/Y436T/Q438R/S440E引入04H1656-HT441,这是在酸性条件下增强与人FcRn结合的改变和减少与类风湿因子结合的改变的组合。抗体重链HT451的氨基酸序列示于SEQ ID NO:276。通过组合04H1654-KT473和04H1656-HT451并使用04L1610-1am1作为抗体轻链来产生异源二聚体化抗体。表40显示了产生的抗体与人FcRn和人Fc γ R的相互作用分析的结果。

[1211] Fc区变体与人Fc γ R和FcRn的结合分析

[1212] [表40]

[1213]

抗体名称	对hFcRn 的K _D (M)	G1m与 hFcRn之间 与K _D 的 相对值	对hFcγRn的K _D (M)					G1m与hFcγRn之间 K _D 的相对值					相对结 合量
			hFcγR Ia	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR Ia	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	
04H1656-G1m/04L1610-lam1	1.7E-06	1.0	9.2E-11	1.6E-06	1.3E-06	1.0E-06	*9.7E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
04H1654-KT462/04L1610-lam1// 04H1656-HT441/04L1610-lam1	2.0E-06	0.9	1.2E-10	1.8E-07	9.9E-08	1.7E-08	4.4E-09	0.8	9.0	13.5	58.1	218.3	1.7
04H1654-KT473/04L1610-lam1// 04H1656-HT451/04L1610-lam1	5.4E-07	3.2	1.4E-10	1.8E-07	9.2E-08	2.0E-08	5.1E-09	0.6	8.9	14.5	50.8	190.3	1.5

* 通过稳态模型确定的KD值。

[1214] 与具有天然人IgG1恒定区的04H1656-G1m/04L1610-lam1相比,产生的异源二聚体化抗体04H1654-KT462/04L1610-lam1//04H1656-HT441/04L1610-lam1和04H1654-KT473/04L1610-lam1//04H1656-HT451/04L1610-lam1均显示与活化性Fc γ Rs Fc γ RIIa和Fc γ RIIIa具有增强的结合。此外,与作为抑制性Fc γ R的Fc γ RIIb的结合在这两种抗体中维持

在与04H1656-G1m/04L1610-1am1相同的水平上。与引入改变之前相比,04H1654-KT473/04L1610-1am1//04H1656-HT451/04L1610-1am1(其中将N434A/Y436T/Q438R/S440E引入04H1654-KT462/04L1610-1am1//04H1656-HT441/04L1610-1am1中)显示与人Fc γ Rn具有增强的结合能力。

[1215] 接下来,评估使用Nat.Biotechnol.,1998,16,677-681中所述用于异源二聚体化的不同改变产生的Fc γ R结合增强变体与人Fc γ Rn和Fc γ R的结合活性。产生了抗体重链04H1389-Ks462(SEQ ID NO:191)和04H1389-Km462(SEQ ID NO:199)的基因,其包含04H1389(SEQ ID NO:136)作为重链可变区,并且具有重链恒定区(其与引入恒定区的CH2区中的KT462具有相同的改变,所述恒定区去除了人IgG1(IGHG1*03)C末端的Gly和Lys,并进一步在CH3区中具有作为用于04H1389-Ks462异源二聚体化的改变而被引入的T366W,和Y349C/T366W用作用于04H1389-Km462异源二聚体化的改变)。此外,产生了抗体重链04H1389-Hs445(SEQ ID NO:192)和04H1389-Hm445(SEQ ID NO:200)的基因,其与引入CH2区的HT445具有相同的改变,并且进一步在CH3区中具有作为改变引入的用于04H1389-Hs445的异源二聚体化的T366S/L368A/Y407V,以及用于04H1389-Hm445异源二聚体化的改变的E356C/T366S/L368A/Y407V。类似地,产生了04H1389-Ks461(SEQ ID NO:193)、04H1389-Km461(SEQ ID NO:201)、04H1389-Hs443(SEQ ID NO:194)和04H1389-Hm443(SEQ ID NO:202),其与CH2区中的KT461和HT443具有相同的改变。此外,产生了抗体重链04H1389-Ks473(SEQ ID NO:195)、04H1389-Hs482(SEQ ID NO:196)、04H1389-Ks481(SEQ ID NO:197)、04H1389-Hs498(SEQ ID NO:198)、04H1389-Km473(SEQ ID NO:203)、04H1389-Hm482(SEQ ID NO:204)、04H1389-Km481(SEQ ID NO:205)和04H1389-Hm498(SEQ ID NO:206)的基因,其具有被引入上述抗体重链恒定区Ks462、Hs445、Ks461、Hs443、Km462、Hm445、Km461和Hm443中提高血液动力学的改变N434A/Y436T/Q438R/S440E,并且具有04H1389作为可变区。04L1615-k0MT(SEQ ID NO:190)用作轻链,并产生了目的异源二聚体。为了比较,产生了具有04H1389-G1m(SEQ ID NO:189)的同型二聚体04H1389-G1m/04L1615k0MT。使用Biacore T200分析产生的抗体和人Fc γ R之间的相互作用。50mM磷酸钠、150mM NaCl、0.05%吐温20(pH 7.4)用作运行缓冲液,并在25℃下进行测定。对于传感器芯片,使用其上固定了CaptureSelect人Fab-lambda动力学生物素缀合物(Thermo Fisher Scientific)的S系列SA(GE Healthcare)芯片。目的抗体被捕获到这些芯片上,并允许在运行缓冲液中稀释的每种Fc γ R与它们相互作用。用10mM Glycine-HCl(pH 1.5)和25mM NaOH再生芯片,并通过反复捕获抗体进行测定。使用Biacore T200评估软件2.0,对于Fc γ RIa和Fc γ RIIIa使用1:1Langmuir结合模型,对于Fc γ RIIa使用稳态亲和力模型来计算每种抗体对Fc γ R的解离常数KD(mol/L)。对于Fc γ RIIb,通过用捕获到芯片表面的抗体量校正由测定获得的传感图获得的Fc γ RIIb的结合量来计算每单位量的抗体的Fc γ RIIb的结合量。为了测定与Fc γ Rn的结合,使用50mM磷酸钠、150mM NaCl、0.05%吐温20(pH 6.0)作为运行缓冲液,并通过稳态模型计算解离常数KD(mol/L)(表41)。在表41中的Fc γ RIIIa的解离常数中,由“*”表示的值是通过稳态亲和模型计算的。

[1216] Fc区变体与人Fc γ R和Fc γ Rn的结合的分析

[1217] [表41]

[1218]

抗体名称	hFcRn 的K _D (M)	G1m与hFcRn 之间与K _D 的 相对值	hFcγRn的K _D						结合量		G1m与hFcγRn之K _D 的相对值			相对 结合量
			hFcγRn的K _D						结合量		G1m与hFcγRn之K _D 的相对值			
			hFcγ RIa	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb	hFcγR Ia	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb	
04H1389-G1m/04L1615-kOMT	1.3E-06	1.0	4.5E-11	1.5E-06	1.1E-06	N.T.	9.1E-07	0.011	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
04H1389-Ks462/04L1615-kOMT// 04H1389-Hs445/04L1615-kOMT	1.6E-06	0.8	4.7E-11	1.6E-07	6.7E-08	2.1E-09	1.1E-09	0.030	1.0	9.1	15.8	829.9		2.6
04H1389-Ks461/04L1615-kOMT// 04H1389-Hs443/04L1615-kOMT	1.7E-06	0.8	3.0E-11	2.5E-07	1.6E-07	1.2E-09	5.6E-10	0.024	1.5	5.9	6.7	1627.2		2.1
04H1389-Ks473/04L1615-kOMT// 04H1389-Hs482/04L1615-kOMT	4.5E-07	2.9	5.1E-11	1.6E-07	7.5E-08	2.3E-09	1.2E-09	0.026	0.9	9.0	14.1	760.2		2.3
04H1389-Ks481/04L1615-kOMT// 04H1389-Hs498/04L1615-kOMT	4.6E-07	2.8	2.8E-11	2.6E-07	1.9E-07	1.3E-09	6.0E-10	0.023	1.6	5.6	5.6	1500.7		2.0
04H1389-Km462/04L1615-kOMT// 04H1389-Hm445/04L1615-kOMT	1.7E-06	0.8	4.8E-11	1.6E-07	7.4E-08	2.2E-09	1.1E-09	0.029	0.9	9.5	14.4	810.6		2.6
04H1389-Km461/04L1615-kOMT// 04H1389-Hm443/04L1615-kOMT	1.7E-06	0.7	2.5E-11	2.6E-07	1.9E-07	1.2E-09	5.6E-10	0.024	1.8	5.8	5.7	1620.3		2.1
04H1389-Km473/04L1615-kOMT// 04H1389-Hm482/04L1615-kOMT	4.6E-07	2.8	6.2E-11	1.8E-07	8.7E-08	2.6E-09	1.3E-09	0.024	0.7	8.2	12.3	705.1		2.1
04H1389-Km481/04L1615-kOMT// 04H1389-Hm498/04L1615-kOMT	4.7E-07	2.8	4.2E-11	2.9E-07	2.1E-07	1.4E-09	6.2E-10	0.021	1.1	5.1	5.0	1469.1		1.9

*：通过稳态模型确定的K_D值

NT：未测试

[1219] 与04H1389-G1m/04L1615-kOMT相比,此处产生的所有异源二聚体化抗体都与Fc γ RIIa和Fc γ RIIIa具有增强的结合活性。此外,与引入改变之前的亲本抗体相比,所有

04H1389-Ks473/04L1615-k0MT//04H1389-Hs482/04L1615-k0MT、04H1389-Ks481/04L1615-k0MT//04H1389-Hs498/04L1615-k0MT、04H1389-Km473/04L1615-k0MT//04H1389-Hm482/04L1615-k0MT和04H1389-Km481/04L1615-k0MT//04H1389-Hm498/04L1615-k0MT(其具有引入以提高抗体的血液动力学的改变)与人FcRn具有增强的结合活性,并且对于Fc γ R结合活性,它们与亲本抗体具有相同的结合特性。

[1220] 此外,产生了04H1389-Hm441 (SEQ ID NO:273) 基因,其包含04H1389 (SEQ ID NO:136) 作为重链可变区,与被引入重链CH2区的HT441具有相同的改变,并具有Y349C/366W用作CH3区中用于异源二聚体化的改变。相反,产生了04H1389-Hm451 (SEQ ID NO:274),其中引入了N434A/Y436T/Q438R/S440E,这是在酸性条件下增强与人FcRn结合的改变和减少与类风湿因子结合的改变的组合。抗体重链Hm441和Hm451的氨基酸序列分别显示在SEQ ID NO:277和278中。使用04H1389-Km473、04H1389-Hm451或04H1389-Hm482作为抗体重链和04L1305-k0MT作为抗体轻链产生异源二聚体化抗体。表42显示了产生的抗体与人FcRn和人Fc γ R的相互作用分析的结果。

[1221] Fc区变体与人Fc γ R和FcRn的结合的分析

[1222] [表42]

[1223]

抗体名称	hFcRn 的K _D (M)	G1m与hFcRn 之间 K _D 的 相对值	hFcγRn的K _D						G1m与hFcγRn之间 K _D 的相对 值						I 相对 结合量
			hFcγR Ia	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb	hFcγR Ia	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb	
04H1389-G1m/04L1305-kOMT	1.0E-06	1.0	6.9E-11	1.6E-06	1.1E-06	6.9E-07	*8.8E-07	0.011	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
04H1389-Km473/04L1305-kOMT// 04H1389-Hm451/04L1305-kOMT	3.3E-07	3.0	1.5E-10	1.6E-07	5.3E-08	1.7E-08	3.9E-09	0.015	0.5	9.7	20.0	41.3	224.7		1.3
04H1389-Km473/04L1305-kOMT// 04H1389-Hm482/04L1305-kOMT	3.7E-07	2.7	6.1E-11	8.6E-08	3.5E-08	2.7E-09	9.5E-10	0.034	1.1	18.5	30.8	258.1	930.5		3.0

*通过稳态模型确定的KD值

[1224] 与具有天然人IgG1恒定区的04H1389-G1m/04L1305-kOMT相比,产生的异源二聚体
化抗体04H1389-Km473/04L1305-kOMT//04H1389-Hm451/04L1305-kOMT和04H1389-Km473/

04L1305-k0MT//04H1389-Hm482/04L1305-k0MT均显示与活化性Fc γ Rs Fc γ RIIa和Fc γ RIIIa具有增强的结合。还显示,与04H1389-G1m/04L1305-k0MT相比,这两种抗体都与FcRn具有增强的结合能力。

[1225] 接下来,将此处发现的与Fc γ R具有增强结合的恒定区变体与现有的Fc γ R结合增强变体进行比较。产生了抗体重链MDX10D1H-Kn125 (SEQ ID NO:217)、MDX10D1H-H1076 (SEQ ID NO:218)、MDX10D1H-Kn462 (SEQ ID NO:219)、MDX10D1H-H1445 (SEQ ID NO:220)、MDX10D1H-Kn461 (SEQ ID NO:221)和MDX10D1H-H1443 (SEQ ID NO:222)的基因(其包含MDX10D1H (SEQ ID NO:154)作为重链可变区,以及表39中列出的重链恒定区),以及包含天然人IgG1的CH2区的MDX10D1H-G1m (SEQ ID NO:210)的基因。产生了抗体重链MDX10D1H-GASDIE (SEQ ID NO:215)的基因,其具有如Mol.Cancer Ther.,2008,7,2517-2527所述在CH2区中的改变G236A/S239D/I332E作为与Fc γ RIIa具有增强结合的变体。此外,还产生了抗体重链MDX10D1H-GASDALIE (SEQ ID NO:216)的基因,其具有如J.Struct.Biol.,2016,194,78-89所述在CH2区的G236A/S239D/A330L/I332E作为与Fc γ RIIIa具有增强的结合的变体。MDX10D1L-k0MT (SEQ ID NO:211)用作抗体轻链,并且产生了目的抗体。通过上述方法使用CaptureSelect人Fab-kappa动力学生物素缀合物测定这些抗体与人Fc γ R的结合活性(表43)。

[1226] Fc区变体与人Fc γ R结合的分析

[1227] [表43]

[1228]

抗体名称	hFcγR的K _D (M)					结合量	G1m与hFcγRs之间K _D 的相对值				相对结合量
	hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa F	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb		hFcγR IIa R	hFcγR IIa H	hFcγR IIIa V	hFcγR IIb	
MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT	1.5E-06	1.0E-06	N.T.	*9.5E-07	0.012		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
MDX10D1H-GASDIE/MDX10D1L-k0MT	6.1E-08	5.5E-08	2.3E-08	1.4E-08	0.072		24.2	18.9	68.2	5.8	
MDX10D1H-GASDIE/MDX10D1L-k0MT	7.9E-07	9.7E-07	1.2E-08	6.9E-09	0.044		1.9	1.1	138.1	3.6	
MDX10D1H-Kn125/MDX10D1H-HI076/MDX10D1L-k0MT	9.6E-07	2.7E-07	1.9E-09	1.1E-09	0.009		1.5	3.8	898.8	0.7	
MDX10D1H-Kn462/MDX10D1H-HI445/MDX10D1L-k0MT	1.0E-07	2.8E-08	2.7E-09	1.2E-09	0.037		14.9	37.3	807.1	3.0	
MDX10D1H-Kn461/MDX10D1H-HI443/MDX10D1L-k0MT	1.7E-07	8.8E-08	1.4E-09	5.7E-10	0.031		9.0	11.8	1676.4	2.5	

* 通过稳态模型确定的K_D值。
N.T. ; 未检测

[1229] 表中的“hFc γ R的K_D(M)”的值表示每种所列Fc γ R的解离常数,“结合量”表示当允许Fc γ RI Ib以1000nM相互作用时每单位量抗体的Fc γ RI Ib的结合量。“G1m和hFc γ Rn之间

KD的相对值”表示通过将MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT对各种Fc γ R的KD值除以各变体的KD值而获得的值,并且“相对结合量”表示各变体与Fc γ RIIb的结合量除以MDX10D1H-G1m/MDX10D1L-k0MT的结合量而获得的值。

[1230] 与现有Fc γ R结合增强抗体MDX10D1H-GASDIE/MDX10D1L-k0MT和MDX10D1H-GASDALIE/MDX10D1L-k0MT相比,产生的异源二聚体MDX10D1H-Kn125/MDX10D1H-H1076/MDX10D1L-k0MT、MDX10D1H-Kn462/MDX10D1H-H1445/MDX10D1L-k0MT和MDX10D1H-Kn461/MDX10D1H-H1443/MDX10D1L-k0MT均与Fc γ RIIa具有增强的结合。还显示了与现有Fc γ RIIa增强抗体MDX10D1H-GASDIE/MDX10D1L-k0MT相比,MDX10D1H-Kn462/MDX10D1H-H1445/MDX10D1L-k0MT与Fc γ RIIaH具有约2倍的增强的结合。

[1231] (6-2) 具有改变的恒定区的多种抗体的体外ADCC活性的评估

[1232] hFc γ RIIaV ADCC Reporter Bioassay, Core Kit (Promega) 用于体外ADCC活性测定。向96孔板的每孔中加入使用培养基将其浓度制备成 2×10^6 /mL的25 μ L hCTLA4-CHO细胞作为靶细胞,并使用测定缓冲液(90% RPMI1640, 10% FBS)作为培养基。下一步,添加25 μ L用测定缓冲液稀释的各抗体溶液,使终浓度为0、0.001、0.01、0.1和1 μ g/mL。最后,加入25 μ L用培养基制备成 6×10^6 /mL的表达hFc γ RIIaV的Jurkat细胞(包括在试剂盒中)作为效应子细胞溶液,使溶液混合至总共75 μ L。将板在5% CO₂培养箱中于37℃静置过夜。然后将板在室温下静置15分钟,将75 μ L Bio-Glo试剂加入到每个孔中。Bio-glo荧光素酶测定系统(缓冲液和底物)用作Bio-Glo试剂。然后用读板器测定每个孔的发光。将各孔的发光值除以无抗体孔的发光值所获得的值定义为诱导倍数,其用作评估各抗体的ADCC的指标。所获得的结果示于图37。在图中,诱导倍数表示为相对发光单位(RLU)。

[1233] 这些结果显示,具有改变的Fc的抗体对hCTLA4-CHO细胞的ADCC活性强于野生型人IgG1恒定区的ADCC活性。

[1234] (6-3) 具有改变的恒定区的多种抗体的体外ADCP活性的评估

[1235] hFc γ RIIaH ADCP Reporter Bioassay, Core Kit (Promega) 用于体外ADCP活性测定。向96孔板的每孔中加入使用培养基将其浓度制备成 1×10^6 /mL的25 μ L hCTLA4-CHO细胞作为靶细胞,并使用测定缓冲液(RPMI1640中4%低IgG血清)作为培养基。下一步,添加25 μ L用测定缓冲液稀释的各抗体溶液,使终浓度为0、0.001、0.01、0.1和1 μ g/mL。最后,加入25 μ L试剂盒中包括的表达hFc γ RIIaH的Jurkat细胞作为效应子细胞溶液,使溶液混合至总共75 μ L。将板在5% CO₂培养箱中于37℃静置过夜。表达hFc γ RIIaH的Jurkat细胞的细胞溶液密度是 8.25×10^5 /mL。然后将板在室温下静置15分钟,将75 μ L Bio-Glo试剂加入到每个孔中。Bio-glo荧光素酶测定系统(缓冲液和底物)用作Bio-Glo试剂。然后用读板器测定每个孔的发光。将各孔的发光值除以无抗体孔的发光值所获得的值定义为诱导倍数,其用作评估各抗体的ADCP的指标。所获得的结果示于图38中。在图中,诱导倍数表示为相对发光单位(RLU)。

[1236] 结果显示,具有改变的Fc的抗体对hCTLA4-CHO细胞的ADCP活性强于野生型人IgG1恒定区的ADCP活性。

[1237] (6-4) 具有改变的Fc的抗CTLA4开关抗体的体外ADCC活性的评估

[1238] 产生了具有改变的Fc的抗CTLA4开关抗体(04H1654-Kn462/04L1610-1am1//04H1656-H1445/04L1610-1am1,缩写:SW1610-ART6;04H1654-Kn462/04L1612-1am1//

04H1656-H1445/04L1612-lam1,缩写:SW1612-ART6;和04H1389-Kn462/04L1305-kOMT//04H1389-H1445/04L1305-kOMT,缩写:SW1389-ART6)。

[1239] 在SW1610-ART6抗体中,一个重链可变区04H1654(SEQ ID NO:35)与人重链恒定区Kn462(SEQ ID NO:43)连接,另一个重链可变区04H1656(SEQ ID NO:37)与作为恒定区的人重链恒定区H1445(SEQ ID NO:44)连接,并且对于轻链可变区04L1610(SEQ ID NO:39),使用野生型人轻链恒定区lam1(SEQ ID NO:53)。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1240] 在SW1612-ART6抗体中,一个重链可变区04H1654(SEQ ID NO:35)与人重链恒定区Kn462(SEQ ID NO:43)连接,另一个重链可变区04H1656(SEQ ID NO:37)与作为恒定区的人重链恒定区H1445(SEQ ID NO:44)连接,并且对于轻链可变区04L1612(SEQ ID NO:40),使用野生型人轻链恒定区lam1(SEQ ID NO:53)。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1241] 在SW1389-ART6抗体中,两个重链可变区04H1389(SEQ ID NO:29)分别与人重链恒定区Kn462(SEQ ID NO:43)和作为恒定区的人重链恒定区H1445(SEQ ID NO:44)连接,并且进一步对于轻链可变区04L1305(SEQ ID NO:30),使用野生型人轻链恒定区kOMT(SEQ ID NO:33)。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1242] hFc γ RIIIIaV ADCC Reporter Bioassay,Core Kit(Promega)用于体外ADCC活性测定。向96孔板的每孔中加入通过培养基将其浓度制备成 2×10^6 /mL的12.5 μ L hCTLA4-CHO细胞作为靶细胞,并使用测定缓冲液(RPMI1640中4%低IgG血清)作为培养基。下一步,顺序加入用测定缓冲液稀释使其终浓度为0和100 μ M的ATP溶液,以及用测定缓冲液稀释使其终浓度为0、0.001、0.01、0.1、1和10 μ g/mL的SW1389-ART6、SW1610-ART6和SW1612-ART6抗体溶液。最后,加入25 μ L用培养基制备成 3×10^6 /mL的表达hFc γ RIIIIaV的Jurkat细胞(包括在试剂盒中)作为效应子细胞溶液,使溶液混合至总共75 μ L。将板在5%CO₂培养箱中于37℃静置过夜。然后将板在室温下静置15分钟,将75 μ L Bio-Glo试剂加入到每个孔中。Bio-glo荧光素酶测定系统(缓冲液和底物)用作Bio-Glo试剂。然后用读板器测定每个孔的发光。将各孔的发光值除以无抗体孔的发光值所获得的值定义为诱导倍数,其用作评估各抗体的ADCC的指标。所获得的结果示于图39(SW1389-ART6)、图40(SW1610-ART6)和图41(SW1612-ART6)。在图中,诱导倍数表示为相对发光单位(RLU)。

[1243] 从这些结果,确认了具有改变的Fc的抗CTLA4开关抗体对hCTLA4-CHO细胞的ADCC活性在ATP的存在和不存在之间不同,并且对于hCTLA4-CHO细胞存在ATP依赖性细胞毒性。

[1244] (6-5)抗CTLA4开关抗体的体外中和活性评估

[1245] 作为改变的抗CTLA4开关抗体,产生了具有SW1389、SW1610、SW1612和SW1615的可变区的人抗体。

[1246] 对于SW1389抗体,04H1389(SEQ ID NO:29)用作重链可变区,04L1305(SEQ ID NO:30)用作轻链可变区。在可变区与人恒定区连接后,通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1247] 对于SW1610抗体,04H1654(SEQ ID NO:35)和04H1656(SEQ ID NO:37)用作重链可变区,04L1610(SEQ ID NO:39)用作轻链可变区。在可变区与人恒定区连接后,通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1248] 对于SW1612抗体,04H1654(SEQ ID NO:35)和04H1656(SEQ ID NO:37)用作重链可变区,04L1612(SEQ ID NO:40)用作轻链可变区。在可变区与人恒定区连接后,通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1249] 对于SW1615抗体,04H1389(SEQ ID NO:29)用作重链可变区,04L1615(SEQ ID NO:34)用作轻链可变区。在可变区与人恒定区连接后,通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1250] CTLA-4Blockade Bioassay(Promega)用于测定体外中和活性。向96孔板的每个孔中,加入试剂盒所附的通过培养基将其浓度制备成 1×10^6 /mL的25 μ L aAPC-Raji细胞作为靶细胞,测定缓冲液(RPMI1640中10%FBS)用作培养基。下一步,顺序加入用测定缓冲液稀释使其终浓度为0和100 μ M的ATP溶液,然后加入用测定缓冲液稀释使其终浓度为0、0.001、0.01、0.1、1和10 μ g/mL的具有SW1389、SW1610、SW1612和SW1615的可变区的抗体溶液。最后,加入25 μ L用培养基制备成 2×10^6 /mL的IL2-luc2-CTLA4-Jurkat细胞(包括在试剂盒中)作为效应子细胞溶液,使溶液混合至总共75 μ L。将板在5%CO₂培养箱中于37℃静置6小时。然后将板在室温下静置15分钟,将75 μ L Bio-Glo试剂加入到每个孔中。Bio-glo荧光素酶测定系统(缓冲液和底物)用作Bio-Glo试剂。然后用读板器测定每个孔的发光。将各孔的发光值除以无抗体孔的发光值所获得的值定义为诱导倍数,其用作评估各抗体的中和活性的指标。所获得的结果示于图42(SW1389)、图43(SW1610)、图44(SW1612)和图45(SW1615)。在图中,诱导倍数表示为相对发光单位(RLU)。

[1251] 从这些结果,确认了抗CTLA4开关抗体对hCTLA4表达细胞的中和活性在ATP存在和不存在时不同,并且存在ATP依赖性中和活性。

[1252] (6-6)抗CTLA4开关抗体对CTLA4阳性调节性T细胞的体外细胞毒活性的评估

[1253] 产生了具有改变的Fc的抗CTLA4开关抗体(04H1654-KT473/04L1610-1am1//04H1656-HT451/04L1610-1am1,缩写:SW1610-ART5+ACT1;04H1654-KT473/04L1610-1am1//04H1656-HT482/04L1610-1am1,缩写:SW1610-ART6+ACT1;04H1389-Km473/04L1305-k0MT//04H1389-Hm451/04L1305-k0MT,缩写:SW1389-ART5+ACT1;04H1389-Km473/04L1305-k0MT//04H1389-Hm482/04L1305-k0MT,缩写:SW1389-ART6+ACT1)。

[1254] 对于SW1610-ART5+ACT1抗体,04H1654-KT473(SEQ ID NO:184)用作一条重链,04H1656-HT451(SEQ ID NO:272)用作另一条重链,04L1610-1am1(SEQ ID NO:161)用作轻链。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1255] 对于SW1610-ART6+ACT1抗体,04H1654-KT473(SEQ ID NO:184)用作一条重链,04H1656-HT482(SEQ ID NO:185)用作另一条重链,04L1610-1am1(SEQ ID NO:161)用作轻链。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1256] 对于SW1389-ART5+ACT1抗体,04H1389-Km473(SEQ ID NO:203)用作一条重链,04H1389-Hm451(SEQ ID NO:274)用作另一条重链,04L1305-k0MT(SEQ ID NO:275)用作轻链。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1257] 对于SW1389-ART6+ACT1抗体,04H1389-Km473(SEQ ID NO:203)用作一条重链,04H1389-Hm482(SEQ ID NO:204)用作另一条重链,04L1305-k0MT(SEQ ID NO:275)用作轻链。通过本领域技术人员已知的方法表达和纯化抗体。

[1258] 评估了产生的具有改变的Fc的抗CTLA4开关抗体对CTLA4阳性调节性T细胞(CD3⁺

CD4⁺CD25⁺CD45RA⁻CTLA4⁺)的体外细胞毒活性。首先,将人PBMC(CTL冷冻保存人PBMC,CTL)冻融并悬浮在50U/ml白介素2(IL-2)/RPMI/10%FBS中,使细胞密度为 2×10^6 细胞/mL,并且在5%CO₂培养箱中37℃培养4天。4天后,收集细胞并用RPMI/10%FBS洗涤两次,然后以100μL接种到96孔U形底板的每个孔中(8×10^5 细胞/孔,或 5×10^5 细胞/孔),向每孔加入25μL用RPMI/10%FBS调整至8mg/ml的KLH-G1m溶液。然后,向96孔U型底板的每个孔中加入在RPMI/10%FBS中制备成每种浓度(0、2.4、8、24和80μg/mL,或0、0.8、8、80和800μg/mL)的25μL每种抗体溶液。此外,加入50μL在RPMI/10%FBS中调整为0或400μM的ATP溶液,将混合物充分悬浮,然后在CO₂培养箱(调整为0或4000μM的5μL ATP溶液每2小时添加一次,共2次)中37℃静置6小时。6小时后,收集PBMC,用auto MACS冲洗溶液(Miltenyi)洗涤两次,与以下抗体反应,并通过FACS分析分析存在的免疫细胞级分:用于确定成活力的试剂(Biolegend,Zombie Aqua)、抗CD3抗体(BD,克隆:UCHT1)、抗CD4抗体(BD,克隆:RPA-T4)、抗CD8抗体(BD,克隆:SK1)、抗CD45RA抗体(Biolegend,克隆:HI100)、抗CD25抗体(BD,克隆:2A3)、抗CD16抗体(Biolegend,克隆:3G8)、抗CD56抗体(Biolegend,克隆:HCD56)、抗CTLA4抗体(Biolegend,克隆:BNI3)。FACS分析通过BD LSR Fortessa X-20(BD)进行。计算各抗体浓度下CTLA4阳性调节性T细胞在活细胞中的比率,相对值(抗体浓度为0时的值为100%)定义为CTLA4阳性调节性T细胞的存活率(%),并且这被用作评估每种抗体的细胞毒活性时的指标。所获得的结果示于图46(SW1389-ART5+ACT1)、图47(SW1389-ART6+ACT1)、图48(SW1610-ART5+ACT1)和图49(SW1610-ART6+ACT1)中。

[1259] 从这些结果,确认了具有改变的Fc的抗CTLA4开关抗体对CTLA4阳性调节性T细胞的细胞毒活性在ATP存在和不存在时不同,并且对CTLA4-阳性调节性T细胞存在ATP依赖性细胞毒活性。

[1260] [参考实施例7]具有增强的Fc γ R结合能力的Fc区变体的制备

[1261] 尽管先前报道了用于增强细胞毒性效应子功能ADCC和ADCP的Fc变体,但具有对称工程化CH2结构域的变体和通过糖链修饰产生的低岩藻糖抗体仍有进一步增强Fc γ R结合的空间。此外,尽管W020130002362和W02014104165中描述的具有不对称工程化CH2结构域的变体与对称工程化Fc区变体相比具有显著增强的Fc γ R结合能力,但它们还有进一步改进的空间。具体来说,在W02013002362和W02014104165中描述的Fc区变体Kn125/H1076(本文简称:ART1)对Fc γ RIIa的结合能力有很强的增强,但与IgG1相比,其Fc γ RIIa的结合能力仅增强了几倍,因此似乎有必要进一步增强以表现出较强的ADCP活性。Kn120/H1068(本文缩写为ART2)与Fc γ RIIa和Fc γ RIIIa的结合都增强,并有望显示出较强的ADCC和ADCP活性。然而,它对抑制性Fc γ RIIb的结合能力也增强了,因此它的A/I比率(一个发挥优异效应子功能的指标)较低。因此,现有的方法并没有达到最理想的效果,即“抗体修饰技术可以更强地结合活化性Fc γ RIIa和Fc γ RIIIa,并抑制与抑制性Fc γ RIIb的结合”。因此,在本发明中,研究了修饰的进一步组合,并研究了具有优异特征的Fc区变体的制备,其将克服上述问题。

[1262] 将用作比较参考的现有Fc区变体制备如下:首先,产生如W02014104165中所述的抗体重链基因H240-G1d(SEQ ID NO:279),其具有针对人表皮调节素的重链可变区和人IgG1的重链恒定区序列。G1d是通过从天然人IgG1的重链恒定区序列中删除C末端Lys和Gly而获得的序列。将作为促进异二聚化的修饰的杵臼修饰(Nat.Biotechnol.,1998,16777)引

入H240-G1d的CH3结构域,并将用于增强Fc γ R结合的修饰不对称引入CH2结构域,以产生Fc区变体,用作比较的参考,ART1和ART2。ART1是在W02013002362和W02014104165中描述的具有增强的Fc γ RIIa结合的Fc区变体,其产生如下:将用于增强Fc γ R结合的修饰L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A引入H240-G1d的CH2结构域,并将Y349C/T366W引入CH3结构域,以产生H240-Kn125 (SEQ ID NO:280)。此外,将D270E/K326D/A330M/K334E引入H240-G1d的CH2结构域,并将D356C/T366S/L368A/Y407V引入CH3结构域,以产生H240-H1076 (SEQ ID NO:281)。将含有H240-Kn125、H240-H1076和抗人表皮调节素抗体的轻链基因L73-k0 (SEQ ID NO:282)的质粒混合,并通过脂质转染将其引入人胚胎肾细胞衍生的Expi293细胞系 (Invitrogen) 中。培养4天后,通过本领域技术人员已知的方法使用rProtein a Sepharose™ Fast Flow (Amersham Biosciences) 对上清液进行纯化,以获得针对人表皮调节素的Fc变体抗体 (H240-Kn125/L73-k0//H240-H1076/L73-k0, 缩写抗体名称:EGL-ART1)。使用分光光度计测量纯化的抗体溶液的280nm吸光度。使用通过PACE法 (Protein Science (1995) 4, 2411-2423) 计算的消光系数,从获得的测定值计算纯化抗体的浓度。

[1263] 类似地,产生了在W02013002362和W02014104165中描述的与Fc γ RIIa和Fc γ RIIIa结合增强的Fc区变体EGL-ART2 (H240-Kn120/L73-k0//H240-H1068/L73-k0)。此外,将Fc γ R结合增强修饰的不同组合G236A、S239D、A330L和I332E对称引入CH2结构域中,以产生已知的Fc γ R结合增强抗体EGL-SDALIE (H240-Kn032/L73-k0//H240-H1032/L73-k0)、EGL-GASDIE (H240-Kn037/L73-k0/H240-H1036/L73-k0) 和EGL-GASDALIE (H240-GASDALIE/L73-k0)。除此之外,还制备了据报道与Fc γ RIIIa结合增强的非岩藻糖基化抗体EGL-非岩藻糖基 (Glycobiol. Vol17 no1, 104-118 (2006) 页等),作为对比的参考。在岩藻糖转运蛋白基因在两条同源染色体上的表达均被人工抑制的细胞中,岩藻糖运输蛋白的功能被抑制。这些细胞可用于获得岩藻糖缺陷抗体 (W02006/067913等)。岩藻糖缺陷抗体也可以通过在被迫表达 β 1,4-N-乙酰葡萄糖胺基转移酶III和高尔基-基I甘露糖苷酶II的细胞中产生抗体来获得 (Biotechnol, Bioeng. (2006) 93 (5), 851-861)。使用本领域技术人员已知的这些方法,制备EGL-非岩藻糖基 (H240-G1d/L73-k-glycomab)。

[1264] 为了产生优于这些现有变体的Fc区变体,产生了表44中所示的新的Fc区变体,即ART3、ART4、ART5、ART6、ART8、ART10、ART11和ART12。这些变体都将L234F、L235Q、G236W、S239M、H268D、D270E和S298A引入其中一条重链,并将D270E、S298A、K326D和334E引入另一条重链,并且除了这些核心不对称修饰外,还通过引入用于改变Fc γ R结合的修饰组合来产生。具体地,对于引入L234F/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A的链,检查K326D、A330M和I332E的进一步引入。对于引入D270E/S298A/K326D/K334E的链,检查G236A、I332E、I332D和A330M的进一步引入。除了这些Fc γ R结合增强修饰外,将T250V和T307P引入ART4、ART5、ART6、ART8、ART10、ART11和ART12的两条链中,T250V和T307P是W02013118858中描述的用于提高抗体稳定性的修饰。

[1265] 如本文所用,每个重链恒定区的名称对应于如下的SEQ ID NO:G1d (SEQ ID NO:307),Kn125 (SEQ ID NO:308),H1076 (SEQ ID NO:309),k0 (SEQ ID NO:310),Kn120 (SEQ ID NO:311),H1068 (SEQ ID NO:312),Kn443 (SEQ ID NO:313),H1408 (SEQ ID NO:314),Kn456 (SEQ ID NO:315),H1446 (SEQ ID NO:316),Kn462 (SEQ ID NO:317),H1441 (SEQ ID NO:

318),Kn462(SEQ ID NO:319),H1445(SEQ ID NO:320),Kn461(SEQ ID NO:321),H1443(SEQ ID NO:322),Kn494(SEQ ID NO:323),H1514(SEQ ID NO:324),Kn496(SEQ ID NO:325),H1516(SEQ ID NO:326),Kn498(SEQ ID NO:327),H1518(SEQ ID NO:328),GASDALIE(SEQ ID NO:329),Kn032(SEQ ID NO:330),H1032(SEQ ID NO:331),Kn037(SEQ ID NO:332),H1036(SEQ ID NO:333),G4d(SEQ ID NO:334)。

[1266] 产生Fc区变体并引入修饰

[1267] [表44]

[1268]

抗体的缩写名称	重链名称	SEQ ID NO:	引入C1d的CH2结构域的修饰	引入C1d的CH3结构域的修饰
EGL-G1d	H240-G1d	279		
EGL-ART1	H240-Kn125	280	L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A	Y349C/T366W
	H240-HI076	281	D270E/K326D/A330M/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART2	H240-Kn120	283	L234Y/L235Y/G236W/S239M/H268D/S298A/A327D	Y349C/T366W
	H240-HI068	284	D270E/K326D/A330K/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART3	H240-Kn443	285	L234F/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A/K326D	Y349C/T366W
	H240-HI408	286	G236A/D270E/S298A/K326D/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART4	H240-Kn456	287	L234F/L235Q/G236W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/A330M/I332E	Y349C/T366W
	H240-HI446	288	G236A/T250V/D270E/S298A/T307P/K326D/A330M/I332E/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART5	H240-Kn462	289	L234F/L235Q/G236W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D	Y349C/T366W
	H240-HI441	290	G236A/T250V/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART6	H240-Kn462	291	L234F/L235Q/G236W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D	Y349C/T366W
	H240-HI445	292	G236A/T250V/D270E/S298A/T307P/K326D/A330K/I332D/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART8	H240-Kn461	293	L234F/L235Q/G236W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/K326D/I332E	Y349C/T366W
	H240-HI443	294	G236A/T250V/D270E/S298A/T307P/K326D/I332E/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART10	H240-Kn494	295	L234F/L235Q/G236W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/I332E	Y349C/T366W
	H240-HI514	296	T250V/D270E/S298A/T307P/K326D/I332E/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART11	H240-Kn496	297	L234F/L235Q/G236W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P	Y349C/T366W
	H240-HI516	298	T250V/D270E/S298A/T307P/K326D/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL-ART12	H240-Kn498	299	L234F/L235Q/G236W/S239M/T250V/H268D/D270E/S298A/T307P/A330M	Y349C/T366W
	H240-HI518	300	T250V/D270E/S298A/T307P/K326D/A330M/K334E	D356C/T366S/L368A/Y407V

[1269]

EGL - GASDAL IE	H240 - GASDAL IE	301	G236A/S239D/A330L/I332E	
EGL -SDAL IE	H240-Kn032	302	S239D/A330L/I332E	Y349C/T366W
	H240-HI032	303	S239D/A330L/I332E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL -GASD IE	H240-Kn037	304	G236A/S239D/I332E	Y349C/T366W
	H240-HI036	305	G236A/S239D/I332E	D356C/T366S/L368A/Y407V
EGL - 非岩藻糖基	H240-G1d	1		

[1270] [参考实施例8]Fc区变体的Fc γ R结合的评价

[1271] Fc γ R的胞外结构域通过W02014104165中描述的方法产生。使用Biacore 8K+通过以下方法分析产生的抗体与人Fc γ R之间的相互作用。对于运行缓冲液,使用50mM磷酸钠、150mM NaCl和0.05%吐温20 (pH 7.4),并在25℃下进行测量。所使用的传感器芯片是S系列SA芯片(GE Healthcare),CaptureSelect人Fabκ动力学生物素缀合物(Thermo Fisher Scientific)固定在该芯片上。目的抗体被捕获到芯片上,并允许在电泳缓冲液中稀释的每种Fc γ R与抗体相互作用。使用10mM甘氨酸HCl (pH 1.5)再生芯片,并重复用于捕获抗体和进行测量。使用Biacore Insight评估软件计算每种抗体对Fc γ R的解离常数KD(mol/L),其中Fc γ RI Ib的离解常数使用稳态亲和力模型,其他Fc γ R的解离常数使用1:1Langmuir结合

模型(表45)。

[1272] 产生的变体与人Fc γ R结合的测量

[1273] [表45]

[1274]

恒定区的 缩写名称	抗体名称	hFc γ Rs的K _D (M)								G1d和hFc γ Rs之间的K _D 相对值								A1比率 (Fc γ R1b的K _D 除以 每种Fc γ R的K _D)			
		hFc γ R Ia	hFc γ R IIa H	hFc γ R IIa R	hFc γ R IIb	hFc γ R IIIa F	hFc γ R IIIa V	hFc γ R Ia	hFc γ R IIa H	hFc γ R IIa R	hFc γ R IIb	hFc γ R IIIa F	hFc γ R IIIa V	hFc γ R IIa H	hFc γ R IIa R	hFc γ R IIIa F	hFc γ R IIIa V	hFc γ R IIa H	hFc γ R IIa R	hFc γ R IIIa F	hFc γ R IIIa V
G1d	H240-G1d/L73-k0	9.01E-11	1.12E-06	1.66E-06	1.01E-06	1.01E-05	2.96E-06	3.58E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	8.9	6.1	3.4	28.1				
ART1	H240-Kn125/L73-k0//																				
	H240-HI076/L73-k0	3.02E-11	2.64E-07	1.01E-06	1.25E-05	2.53E-09	1.11E-09	1.11E-09	4.3	1.6	0.8	1170.2	322.8	47.4	12.4	4947.2	11261.3				
ART2	H240-Kn120/L73-k0//																				
	H240-HI068/L73-k0	2.64E-11	7.64E-08	3.38E-08	4.40E-07	6.43E-09	1.67E-09	1.67E-09	14.7	49	22.8	459.6	214.6	5.8	13.0	68.4	263.7				
ART3	H240-Kn443/L73-k0//																				
	H240-HI408/L73-k0	1.72E-10	3.50E-08	1.21E-07	6.33E-06	1.60E-08	3.16E-09	3.16E-09	32.1	13.7	1.6	185.2	113.5	180.7	52.4	396.1	2003.7				
ART4	H240-Kn456/L73-k0//																				
	H240-HI446/L73-k0	3.05E-11	1.79E-07	5.18E-07	1.17E-05	1.17E-05	7.75E-10	7.75E-10	6.3	3.2	0.9	2519.9	462.2	65.2	22.5	9943.2	15047.3				
ART5	H240-Kn462/L73-k0//																				
	H240-HI441/L73-k0	1.69E-10	3.32E-08	1.60E-07	7.96E-06	2.00E-08	3.86E-09	3.86E-09	33.9	10.4	1.3	148.1	92.9	240.1	49.9	398.8	2064.8				
ART6	H240-Kn462/L73-k0//																				
	H240-HI445/L73-k0	7.37E-11	9.52E-09	6.89E-08	2.92E-06	3.00E-09	1.11E-09	1.11E-09	118.0	24.1	3.4	986.7	321.9	307.0	42.4	975.5	2625.7				
ART8	H240-Kn461/L73-k0//																				
	H240-HI443/L73-k0	2.80E-11	7.49E-08	1.26E-07	3.53E-06	1.50E-09	5.16E-10	5.16E-10	15.0	13.2	2.8	1966.7	694.9	47.2	28.1	2350.3	6852.0				
ART10	H240-Kn494/L73-k0//																				
	H240-HI514/L73-k0	2.67E-11	4.20E-07	1.10E-06	7.25E-06	2.29E-09	6.34E-10	6.34E-10	3.4	2.7	1.5	1289.2	565.5	17.3	6.6	3159.9	11436.1				

[1275]

ART11	H240-Kn496/L 73-k0// H240-HI516/L 73-k0	3.81E-11	2.31E-07	1.27E-06	1.46E-05	2.10E-08	3.67E-09	2.4	4.9	1.3	0.7	140.6	97.5	63.3	11.5	694.1	3974.6
ART12	H240-Kn498/L 73-k0// H240-HI518/L 73-k0	2.61E-11	3.66E-07	1.72E-06	2.21E-05	5.12E-09	2.27E-09	3.4	3.1]	1.0	0.5	577.5	157.9	60.3	12.8	4309.9	9721.0
GASDALI E	H240-GASDALIE/L 73- k0	4.23E-12	1.62E-07	1.61E-07	2.67E-06	2.98E-08	1.52E-08	21.3	6.9	10.3	3.8	99.1	23.6	16.5	16.5	89.3	175.7
SDAL IE	H240-Kn032/L 73-k0// H240-HI032/L 73-k0	1.66E-12	1.18E-06	9.35E-07	2.59E-06	2.62E-08	9.73E-09	54.3	1.0	1.8	3.9	112.7	36.8	2.2	2.8	98.7	266.1
GASDIE	H240-Kn037/L 73-k0// H240-HI036/L 73-k0	1.45E-11	6.86E-08	6.70E-08	1.25E-06	6.61E-08	2.38E-08	6.2	16.4	24.7	8.0	44.7	15.1	18.2	18.6	18.9	52.6
非岩藻 糖基	H240-G1d/L 73- k_glycomab	6.51E-11	9.99E-07	9.46E-07	5.65E-06	1.23E-07	1.90E-08	1.4	1.1	1.8	1.8	24.0	18.9	5.7	6.0	46.0	298.1

[1276] 在表中,“G1d和hFc γ R之间的KD相对值”是通过将G1d对每种Fc γ R的KD值除以每种抗体对每种Fc γ R的KD值而获得的值,表明与G1d相比,每种抗体增强了多少。“A/I比率”是通过将每种抗体对Fc γ RIIb的KD除以对每种Fc γ R的KD而获得的值,表明与活化性Fc γ R

的结合比与抑制性Fc γ R的结合选择性增强了多少。

[1277] 与G1d相比,本发明中产生的ART3、ART4、ART5、ART6、ART8、ART10、ART11和ART12对Fc γ RIIaF和Fc γ RIIaV的结合均增强。这些变体也比现有的对称修饰的Fc γ R增强抗体GASDALIE、SDALIE、GASDIE和非岩藻糖基抗体对Fc γ RIIaF和Fc γ RIIaV两者的结合更强。此外,ART4(2519.9倍)、ART6(986.7倍)、ART8(1966.7倍)、ART10(1289.2倍)和ART12(577.5倍)的Fc γ RIIaF结合比在W02014104165中描述的ART2(459.6倍)更强。此外,即使与Fc γ RIIaF的结合比ART2更强的ART1(1170.2倍)相比,ART4、ART8和ART10的Fc γ RIIaF结合也更加增强。类似地,对于Fc γ RIIaV,ART4(462.2倍)、ART6(321.9倍)、ART8(694.9倍)和ART10(565.5倍)的结合比ART2(214.6倍)更强,并且即使与ART1(322.8倍)相比,ART4、ART8和ART10的结合也更强。ART6的Fc γ RIIaV结合与ART1的结合相当。

[1278] 与G1d相比,ART3(32.1倍)、ART4(6.3倍)、ART5(33.9倍)、ART6(118.0倍)、ART 8(15.0倍)、ART 10(2.7倍)、ART 11(4.9倍)和ART12(3.1倍)对Fc γ RIIaH的结合均增强。特别地,即使与ART2(14.7倍)相比,ART3、ART5、ART6和ART8也更增强,ART2是一种Fc γ RIIa增强的抗体,具有不对称修饰的CH2结构域,如W02014104165中所述。此外,即使与现有的对称修饰的Fc γ RIIa增强抗体GASDIE(16.4倍)相比,ART3、ART5和ART6也更增强,因此预计比任何现有变体都显示出更强的ADCP活性。对于与Fc γ RIIaR的结合,与G1d相比,ART3(13.7倍)、ART4(3.2倍)、ART5(10.4倍)、ART6(24.1倍)、ART8(13.2倍)、ART 10(1.5倍)和ART11(1.3倍)均增强,但现有变体GASDIE(24.7倍)和ART 2(49.0倍)比这些变体增强得更多。然而,这里应该注意的对活化性Fc γ R的选择性。由于抑制性受体Fc γ RIIb诱导细胞内信号抑制免疫反应,与活化性Fc γ R相反,因此预计它会抑制活化性Fc γ R的信号。事实上,据报道,抗体的抗肿瘤作用在Fc γ RIIb敲除小鼠中增加(Nature Medicine 2000,6,443-436)。此外,在小鼠IgG的每个亚类中,观察到抗肿瘤作用与结合活化性Fc γ R和抑制性Fc γ R的比率(A/I比率)之间的相关性(Science,2005,310,1510-1512)。因此,为了发挥更强的效应子功能,可能需要与活化性Fc γ R结合增强、与Fc γ RIIb结合减少的抗体。然而,Fc γ RIIaR与Fc γ RIIb的高序列同源性使其难以赋予选择性,事实上,很难说先前报道的变体具有优异的选择性。结果表明,在本发明中产生的新变体ART10(A/I比率:6.6)、ART11(A/I比率:11.5)、ART12(A/I比率:12.8)、ART4(A/I比率:22.5)、ART8(A/I比率:28.1)、ART6(A/I比率:42.4)、ART5(A/I比率:49.9)和ART3(A/I比率:52.4)在对Fc γ RIIaR的A/I比率方面均优于G1d(A/I比率:6.1),其中ART4、ART8、ART6、ART5和ART3优于ART2(A/I比率:13.0)和GASDIE(A/I比率:18.6)。类似地,在对Fc γ RIIaH的A/I比率方面,ART10(A/I比率:17.3)、ART8(A/I比率:47.2)、ART12(A/I比率:60.3)、ART11(A/I比率:63.3)、ART4(A/I比率:65.2)、ART3(A/I比率:180.7)、ART5(A/I比率:240.1)和ART6(A/I比率:307.0)优于G1d(A/I比率:8.9),其中ART8、ART12、ART11、ART4、ART3、ART5和ART6的A/I比率优于ART2(A/I比率:5.8)和GASDIE(A/I比率:18.2)。从以上结果可以看出,ART4、ART8、ART3、ART5和ART6比现有的Fc γ RIIaR增强抗体具有更好的A/I比率。此外,可以说ART3、ART5和ART6是比现有的Fc γ RIIaH增强的抗体具有更好的结合能力和A/I比率的抗体。

[1279] 对Fc γ RIIaF,ART3(A/I比率:396.1)、ART5(A/I比率:398.8)、ART11(A/I比率:694.1)、ART6(A/I比率:975.5)、ART8(A/I比率:2350.3)、ART10(A/I比率:3159.9)、ART12(A/I比率:4309.9)和ART4(A/I比率:9943.2)的A/I比率均优于G1d(A/I比率:3.4)。其中,

ART4显示出比ART1更好的A/I比率(A/I比率:4947.2),ART1是W02014104165中描述的Fc γ RIIIIa特异性增强变体。类似地,对于Fc γ RIIIIaV,ART3(A/I比率:2003.7)、ART5(A/I比率:2064.8)、ART6(A/I比率:2625.7)、ART11(A/I比率:3974.6)、ART8(A/I比率:6852.0)、ART12(A/I比率:9721.0)、ART10(A/I比率:11436.1)和ART4(A/I比率:15047.3)的A/I比率均优于G1d(A/I比率:28.1)和现有的增强变体非岩藻糖基(Afucosyl)(A/I比率:298.1)。其中,ART4和ART10显示出比ART1更好的A/I比率(A/I比率:11261.3),ART1是W02014104165中描述的Fc γ RIIIIa特异性增强变体。从以上结果可以看出,与现有的增强型抗体ART1相比,ART4是对Fc γ RIIIIaF和Fc γ RIIIIaV都具有更优异的结合能力和A/I比率的抗体。

[1280] [参考实施例9]通过ADCC报告子生物测定评价具有修饰的Fc区的抗体

[1281] (9-1)表达人表皮调节素的细胞(Hepa1-6/hEREG)的制备

[1282] 小鼠肝癌细胞系Hepa1-6购自ATCC。通过转染将人EREG(hEREG)基因引入细胞中,并选择组成型表达的克隆。使用博来霉素选择hEREG基因。Hepa1-6/hEREG细胞在含有10% FBS(SIGMA)和400 μ g/mL博来霉素的D-MEM(高葡萄糖)培养基(SIGMA)中维持和传代。

[1283] (9-2)ADCC报告子生物测定评价

[1284] 为了测量体外ADCC活性,使用hFc γ RIIIIaV ADCC报告子生物测定、效应子细胞、增殖模型(Promega)。将10 μ L用培养基调节至 5×10^5 个细胞/mL的Hepa1-6/hEREG细胞作为靶细胞加入384孔板的每个孔中。所用的培养基是测定缓冲液(96% RPMI, 4% FBS)。接下来,将参考实施例7中产生的抗体和作为阴性对照的具有人IgG4序列的EGL-G4d(重链SEQ ID NO: 306,轻链SEQ ID NO: 282)各自用测定缓冲液稀释,以从1 μ g/mL的最终浓度开始以10的共同比例得到11个系列稀释液,然后各自加入10 μ L。最后,加入10 μ L用培养基调节至 3×10^6 个细胞/mL的表达hFc γ RIIIIaV的Jurkat细胞作为效应子细胞溶液,并混合总共30 μ L。然后将混合物在37 $^{\circ}$ C的5%CO₂培养箱中静置过夜。然后将板在室温下静置15分钟,将30 μ L Bio-Glo试剂加入到每个孔中。对于Bio-Glo试剂,使用Bio-Glo荧光素酶测定系统(缓冲液和底物)。然后用读板器测定每个孔的发光。

[1285] 将各孔的发光值除以无抗体添加的孔的发光值所获得的值定义为诱导倍数,其用作评估各抗体的ADCC的指标。获得的结果示于图50中。使用JMP 11.2.1(SAS Institute Inc.)计算每个样品的EC₅₀值,如表46所示。

[1286] 每种含修饰的Fc的抗体的hFc γ RIIIIaV介导的报告基因诱导活性的EC₅₀值

[1287] [表46]

[1288]

抗体的缩写名称	EC ₅₀ 值(μ g/mL)
EGL-G1d	4.63E-02
EGL-ART1	7.16E-04
EGL-ART2	1.35E-03
EGL-ART3	1.53E-03
EGL-ART4	7.89E-04
EGL-ART5	1.67E-03
EGL-ART6	1.50E-03
EGL-ART8	1.07E-03
EGL-ART10	1.07E-04

EGL-ART11	4.13E-04
EGL-ART12	3.04E-04
EGL-GASDALIE	2.08E-03
EGL-SDALIE	1.78E-03
EGL-GASDIE	3.70E-03
EGL-G4d	N/A
EGL-非岩藻糖基	5.16E-03

[1289] 这些结果表明,与野生型人IgG1恒定区相比,这次产生的具有修饰的Fc的抗体对Hepa1-6/hEREG细胞表现出更强的报告基因诱导活性。表46的结果还显示,所有这些变体在比具有对称工程化CH2结构域和通过糖链修饰产生的低岩藻糖抗体的变体在更低的浓度下表现出活性。在这次产生的变体中,ART3、ART4、ART5、ART6、ART8、ART10、ART11和ART12与ART2相比在大约相同或更低的浓度下显示出活性。特别是,即使与ART1相比,ART4、ART10、ART11和ART12在较低浓度下也表现出活性,ART1比ART2具有更强的hFc γ RIIaV结合。

[1290] [参考实施例10]通过ADCP报告子生物测定评价具有修饰的Fc区的抗体

[1291] 体外测定ADCP活性,采用hFc γ RIIaH ADCP报告子生物测定核心试剂盒(Promega)。在384孔板的每孔中加入10 μ L用培养基调节至 1×10^6 个细胞/mL的Hepa1-6/hEREG细胞。使用测定缓冲液(96%RPMI,4%FBS)作为培养基。接下来,将参考实施例7中产生的抗体分别用测定缓冲液稀释至0、0.001、0.01、0.1、1和10 μ g/mL的最终浓度,然后分别加入10 μ L。最后,加入10 μ L试剂盒附带的表达hFc γ RIIaH的Jurkat细胞作为效应子细胞溶液,并混合总共30 μ L。然后将混合物在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂培养箱中静置6小时。表达hF γ RIIaH的Jurkat细胞的细胞密度为 9.68×10^5 细胞/mL。然后将板在室温下静置15分钟,将30 μ L Bio-Glo试剂加入到每个孔中。对于Bio-Glo试剂,使用Bio-Glo荧光素酶测定系统(缓冲液和底物)。然后用读板器测定每个孔的发光。将各孔的发光值除以无抗体添加的孔的发光值所获得的值定义为诱导倍数,其用作评估各抗体的ADCP的指标。获得的结果示于图51中。使用JMP 11.2.1(SAS Institute Inc.)计算每个样品的EC₅₀值,如表47所示。

[1292] 每种含修饰的Fc的抗体的hFc γ RIIaH介导的报告基因诱导活性的EC₅₀值

[1293] [表47]

[1294]	抗体的缩写名称	EC50 值 ($\mu\text{g/mL}$)
	EGL-G1d	N/A
	EGL-ART1	3.53E-02
	EGL-ART2	2.18E-02
	EGL-ART3	1.58E-02
	EGL-ART4	4.32E-02
	EGL-ART5	2.45E-02
	EGL-ART6	1.92E-02
	EGL-ART8	1.71E-02
	EGL-ART10	4.19E-02
	EGL-ART11	3.67E-02
	EGL-ART12	8.50E-02
	EGL-GASDALIE	3.24E-02
[1295]	EGL-SDALIE	N/A
	EGL-GASDIE	1.49E-02
	EGL-G4d	N/A
	EGL-非岩藻糖基	N/A

[1296] 这些结果表明,与野生型人IgG1恒定区相比,这次产生的具有修饰的Fc的抗体对Hepa1-6/hEREG细胞表现出更强的报告基因诱导活性。表47的结果还显示,它们比具有对称工程化CH2结构域和通过糖链修饰产生的低岩藻糖抗体的变体在更低的浓度下表现出活性。此外,在这次产生的变体中,ART2、ART3、ART5、ART6和ART8比ART1在更低的浓度下显示出活性。特别是,即使与具有更增强的hFc γ RIIaH结合的ART2相比,ART3、ART6和ART8在更低的浓度下也表现出活性。

[1297] [参考实施例11]在使用人Fc γ R转基因小鼠的同系肿瘤细胞移植模型中具有修饰的Fc区的抗体的抗肿瘤效果评价

[1298] (11-1) 细胞系

[1299] 参考实施例9-1中生产的Hepa1-6/hEREG细胞在含有10%FBS (SIGMA) 和400 $\mu\text{g/mL}$ 博来霉素的D-MEM (高葡萄糖) 培养基 (SIGMA) 中维持和传代。

[1300] (11-2) 同系肿瘤系移植小鼠模型的制备

[1301] 对于疗效测试,使用人Fc γ R转基因小鼠 (Proc Natl Acad Sci USA., 2012年4月17日; 109 (16): 6181-6186)。16周龄的雄性小鼠腹膜内给予100 μL /头的抗亚洲人GM1抗体 (aGM1, WAKO), 以提高细胞移植率。在aGM1施用的第二天,皮下给予Hepa1-6/hEREG细胞和基

质凝胶 (CORNING) 以 1:1 混合的细胞溶液以移植 1×10^7 细胞。当移植肿瘤的平均体积达到约 300mm^3 至 500mm^3 时, 确定建立模型。

[1302] 移植肿瘤的体积通过以下公式计算:

[1303] 肿瘤体积 = 长直径 $\times$ 短直径 $\times$ 短直径 / 2

[1304] (11-3) 待施用制剂的制备

[1305] 考虑到参考实施例 8 中的 A/I 比率结果和参考实施例 9 和 10 中的报告基因诱导活性的强度, 本发明中生产的 EGL-ART6 预计具有最有效的抗肿瘤活性。因此, 待施用至 Hepa1-6/hREG 细胞移植模型的试剂是抗 hREG 对照抗体 (EGL-G1d) 和具有增强 Fc γ R 结合的 Fc 的抗 hREG 抗体 (EGL-非岩藻糖基和 EGL-ART6), 制备方法与参考实施例 7 相同, 均使用 His 缓冲液 (150mM NaCl, 20mM His-HCl 缓冲液, pH6.0) 以 1mg/mL 制备。

[1306] (11-4) 抗肿瘤作用测定中的试剂施用

[1307] 移植 7 天后, 通过尾静脉以 10mg/kg 的剂量施用 EGL-G1d、EGL-非岩藻糖基和 EGL-ART6。

[1308] 抗肿瘤作用测定中的试剂处理的详细情况如表 48 所示。

[1309] Hepa1-6/hREG 细胞移植模型中抗肿瘤作用的测定

[1310] [表 48]

[1311]	组	头数	试剂	剂量	施用途径	施用日期
	1	5	His 缓冲液	-	尾静脉	移植后第 7 天
	2	5	EGL-G1d	10 mg/kg		
	3	5	EGL-非岩藻糖基	10 mg/kg		
	4	5	EGL-ART6	10 mg/kg		

[1312] (11-5) 抗肿瘤作用的评估

[1313] 通过使用 (4-11-2) 中所示的公式计算的肿瘤体积来评估抗肿瘤作用。

[1314] TGI (肿瘤生长抑制) 值通过以下公式计算:

[1315]
$$\text{TGI} = (1 - (\text{测定时目的组中的平均肿瘤体积} - \text{抗体施用前的平均肿瘤体积}) / (\text{测定时对照组中的平均肿瘤体积} - \text{抗体施用前的平均肿瘤体积})) \times 100$$

[1316] 结果, 在施用后第 19 天, 以 10mg/kg 施用的 Fc γ R 结合增强的抗体 EGL 非岩藻糖基和 EGL-ART6 均显示出 TGI = 80 或更高的疗效。另一方面, 对照抗体 EGL-G1d 显示 TGI = 31 (图 52)。这证实了如所预期的, 与 EGL-非岩藻糖基相比, 本发明中产生的 EGL-ART6 的体内抗肿瘤作用也得到增强。

[1317] [参考实施例 12] 具有修饰的 Fc 区的抗体的 C1q 结合活性的评价

[1318] 虽然已报道抗体的 CDC 活性有助于抗肿瘤作用 (Nat. Immunol., 2017, 18, 889), 但已知其会引起源自 CDC 活性的副作用, 如输注相关反应所代表的 (J. Immunol. 2008, 180, 2294-2298 和 Br. J. Haematol. 2001, 115, 807-811)。因此, 即使在开发具有增强的 ADCC 活性和 ADCP 活性的抗体药物时, 也优选可以根据靶疾病来选择 CDC 活性的程度。补体和 Fc 之间的相互作用是由 C1q 介导的。根据分析 C1q 和 Fc 之间相互作用的报告 (Science, 2018, 359, 794-797 和 Molecular Immunology 2012, 51, 66-72), Fc 区上的 Fc γ R 和 C1q 相互作用位点似乎部

分重叠。这些文章报道了Fc上EU编号位置329、330和331的残基对于与C1q的相互作用是重要的,此外,EU编号位置268、270和298的残基也有助于与C1q结合。这些位置和周围的残基在本发明中被修饰以增强Fc γ R结合。因此,所产生的Fc区变体可能也具有增强的或减少的与C1q的结合,因此在开发抗体药物时可能控制CDC活性。因此,评估所产生的Fc区变体与C1q的结合。

[1319] 对参考实施例7和9中产生的抗人表皮调节素抗体进行ELISA。此外,根据需要制备表49中所示的缓冲液。所使用的抗原是人C1q蛋白(hC1q)。

[1320] 用于人C1q ELISA的缓冲液的组成

[1321] [表49]

[1322]	缓冲液	组分
	封闭/稀释缓冲液	TBS,0.1%吐温20,0.5%BSA,1 $\times$ Block ace粉末
	洗涤缓冲液	PBST,pH7.4
	终止缓冲液	0.5mol/L硫酸

[1323] 首先,将96孔maxisorp板(Thermo-fisher)在4 $^{\circ}$ C下用50 μ L含有在PBS中以30、10、3、1、0.3、0.1和0.03 μ g/mL制备的每种抗体的溶液包被过夜。用洗涤缓冲液洗涤板的每个孔以去除未结合到板上的抗体,然后在室温下用200 μ L封闭/稀释缓冲液封闭孔2小时或更长时间。从每个孔中去除封闭/稀释缓冲液后,制备hC1q(Calbiochem),使最终浓度为3 μ g/mL,每孔加入50 μ L封闭/稀释缓冲液。然后使板在室温下静置1小时,以使hC1q与每个孔内的抗体结合。用洗涤缓冲液洗涤后,向每个孔中加入50 μ L用封闭/稀释缓冲液稀释的HRP缀合的抗hC1q抗体(AbDSerotec),静置孵育1小时。用洗涤缓冲液洗涤后,加入TMB单溶液(Invitrogen)。通过向每个孔中添加终止缓冲液使其溶液显色反应终止,然后通过450nm和690nm处的吸光度测量显色效果。所使用的缓冲液包含表49所示的成分。测定结果示于图53和图54中。

[1324] 如图53和图54所示,在评估的变体中,与G1d相比,ART3、ART5和ART11具有增强的C1q结合能力。Afucosyl与ART8的结合能力与G1d相当。此外,与G1d相比,ART1、ART2、ART4、ART6、ART10、ART12、GASDALIE、SDALIE和GASDIE的C1q结合减少。其中,ART1、ART2、ART4、ART6、ART12、GASDALIE、SDALIE和GASDIE的C1q结合能力降低到与具有人IgG4序列的G4d相同的水平。由于人IgG4被认为具有很小的CDC活性(J.Immunol.Methods 2005,306,151-160),这些与C1q的结合被降低到与G4d的结合水平相同的变体将具有与IgG4一样的很少的CDC活性。C1q结合大大减少的这些变体共有的常见氨基酸修饰包括Ala330处的修饰或Ile332处的修饰。这些区域,特别是Ala330,是与C1q相互作用的非常重要的区域。这就推断出,正是引入该位点的修饰大大减少了与C1q的结合。另一方面,与G1d相比,具有增强的C1q结合的ART3、ART5和ART11在位置330或位置332处没有引入修饰,这表明增强的结合是由于S298A修饰或位置326处的修饰的作用,其被认为改善了与C1q的结合(Science,2018,359,794-797)。

[1325] 尽管出于帮助清楚理解的目的,已经参照图示和实施例对上述发明进行了详细描述,但是本文的描述和实施例不应被解释为限制本发明的范围。本文全文引用的所有专利和科学文献的公开内容通过引用明确并入本文。

[1326] 工业实用性

[1327] 本公开的抗CTLA-4抗体及其使用方法可用于副作用少的药物的开发、生产、供应、使用等,因为本公开的抗体虽然具有免疫细胞激活活性、细胞毒活性和/或抗肿瘤活性,但对非肿瘤组织如正常组织具有很低的影响。此外,含有本公开的变体Fc区的多肽及其生产和使用方法可用于药物的开发、生产、提供、使用等,所述药物由于与活化性Fc γ RIIa和Fc γ RIIIa的强结合以及与抑制性Fc γ RIIb的结合减少,具有高ADCC/ADCP活性和/或抗肿瘤作用。

[0001]	序列表															
[0002]	<110>	中外制药株式会社														
[0003]	<120>	抗CTLA-4抗体的用途														
[0004]	<130>	C1-A2111P														
[0005]	<150>	JP 2021-105823														
[0006]	<151>	2021-06-25														
[0007]	<160>	353														
[0008]	<170>	PatentIn version 3.5														
[0009]	<210>	1														
[0010]	<211>	188														
[0011]	<212>	PRT														
[0012]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[0013]	<220>															
[0014]	<223>	CTLA4														
[0015]	<400>	1														
[0016]	Met	Ala	Cys	Leu	Gly	Phe	Gln	Arg	His	Lys	Ala	Gln	Leu	Asn	Leu	Ala
[0017]	1			5						10					15	
[0018]	Thr	Arg	Thr	Trp	Pro	Cys	Thr	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Leu	Phe	Ile	Pro
[0019]				20						25					30	
[0020]	Val	Phe	Cys	Lys	Ala	Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala
[0021]				35						40					45	
[0022]	Ser	Ser	Arg	Gly	Ile	Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly
[0023]				50						55					60	
[0024]	Lys	Ala	Thr	Glu	Val	Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln
[0025]	65					70						75				80
[0026]	Val	Thr	Glu	Val	Cys	Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr
[0027]						85						90				95
[0028]	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser	Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val
[0029]						100						105				110
[0030]	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln	Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile
[0031]						115									120	125
[0032]	Cys	Lys	Val	Glu	Leu	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly
[0033]						130									135	140
[0034]	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile	Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser
[0035]	145									150					155	160
[0036]	Asp	Phe	His	His	His	His	His	His	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Leu	Asn
[0037]										165					170	175
[0038]	Asp	Ile	Phe	Glu	Ala	Gln	Lys	Ile	Glu	Trp	His	Glu				

[0039]	180	185	
[0040]	<210>	2	
[0041]	<211>	20	
[0042]	<212>	DNA	
[0043]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[0044]	<220>		
[0045]	<223>	引物	
[0046]	<400>	2	
[0047]	cgcaacgcaa ttaatgtgag		20
[0048]	<210>	3	
[0049]	<211>	21	
[0050]	<212>	DNA	
[0051]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[0052]	<220>		
[0053]	<223>	引物	
[0054]	<400>	3	
[0055]	tgagttccac gacaccgtca c		21
[0056]	<210>	4	
[0057]	<211>	122	
[0058]	<212>	PRT	
[0059]	<213>	智人(Homo sapiens)	
[0060]	<400>	4	
[0061]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly		
[0062]	1	5	10
[0063]	Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[0064]	20	25	30
[0065]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0066]	35	40	45
[0067]	Ser Ser Ile Ser Ser Arg Ser Arg Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[0068]	50	55	60
[0069]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[0070]	65	70	75
[0071]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0072]	85	90	95
[0073]	Ala Arg Phe Gly Ile Lys Asn Lys Arg Asn Trp Val Leu Asp Tyr Trp		
[0074]	100	105	110
[0075]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0076]	115	120	
[0077]	<210>	5	

[0078]	<211>	110
[0079]	<212>	PRT
[0080]	<213>	智人(Homo sapiens)
[0081]	<400>	5
[0082]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln	
[0083]	1	5 10 15
[0084]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Thr Asp Val Gly Ala Tyr	
[0085]	20	25 30
[0086]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu	
[0087]	35	40 45
[0088]	Met Ile Tyr Gln Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe	
[0089]	50	55 60
[0090]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu	
[0091]	65	70 75 80
[0092]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Leu Tyr Thr Thr Arg	
[0093]	85	90 95
[0094]	Pro Gln Leu Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[0095]	100	105 110
[0096]	<210>	6
[0097]	<211>	122
[0098]	<212>	PRT
[0099]	<213>	智人(Homo sapiens)
[0100]	<400>	6
[0101]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[0102]	1	5 10 15
[0103]	Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[0104]	20	25 30
[0105]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[0106]	35	40 45
[0107]	Ser Ser Ile Ser Ser Arg Ser Thr Tyr Ala His Tyr Ala Asp Ser Val	
[0108]	50	55 60
[0109]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
[0110]	65	70 75 80
[0111]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0112]	85	90 95
[0113]	Ala Arg Phe Gly Gly Arg Gly His Leu Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp	
[0114]	100	105 110
[0115]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[0116]	115	120

[0156]	115	120
[0157]	<210> 9	
[0158]	<211> 110	
[0159]	<212> PRT	
[0160]	<213> 智人(Homo sapiens)	
[0161]	<400> 9	
[0162]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln	
[0163]	1 5 10 15	
[0164]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asp Tyr	
[0165]	20 25 30	
[0166]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu	
[0167]	35 40 45	
[0168]	Met Ile Tyr Gly Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe	
[0169]	50 55 60	
[0170]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu	
[0171]	65 70 75 80	
[0172]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Thr Val Ser Thr Ser	
[0173]	85 90 95	
[0174]	His Ser Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[0175]	100 105 110	
[0176]	<210> 10	
[0177]	<211> 122	
[0178]	<212> PRT	
[0179]	<213> 智人(Homo sapiens)	
[0180]	<400> 10	
[0181]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[0182]	1 5 10 15	
[0183]	Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His	
[0184]	20 25 30	
[0185]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[0186]	35 40 45	
[0187]	Ser Ser Ile Ser Ser Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[0188]	50 55 60	
[0189]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
[0190]	65 70 75 80	
[0191]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0192]	85 90 95	
[0193]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp	
[0194]	100 105 110	

[0195]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0196]	115 120
[0197]	<210> 11
[0198]	<211> 110
[0199]	<212> PRT
[0200]	<213> 智人(Homo sapiens)
[0201]	<400> 11
[0202]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[0203]	1 5 10 15
[0204]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr
[0205]	20 25 30
[0206]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[0207]	35 40 45
[0208]	Met Ile Tyr Glu Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
[0209]	50 55 60
[0210]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
[0211]	65 70 75 80
[0212]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Thr Tyr Ala Ala Pro
[0213]	85 90 95
[0214]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[0215]	100 105 110
[0216]	<210> 12
[0217]	<211> 122
[0218]	<212> PRT
[0219]	<213> 智人(Homo sapiens)
[0220]	<400> 12
[0221]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
[0222]	1 5 10 15
[0223]	Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
[0224]	20 25 30
[0225]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0226]	35 40 45
[0227]	Ser Ser Ile Ser Ser Arg Ser Asn Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val
[0228]	50 55 60
[0229]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[0230]	65 70 75 80
[0231]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0232]	85 90 95
[0233]	Ala Arg Tyr Gly Ala Leu Asn His Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp

[0234]	100							105				110				
[0235]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[0236]	115							120								
[0237]	<210>	13														
[0238]	<211>	110														
[0239]	<212>	PRT														
[0240]	<213>	智人(Homo sapiens)														
[0241]	<400>	13														
[0242]	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln
[0243]	1	5			10					15						
[0244]	Thr	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Thr	Asp	Val	Gly	Ala	Tyr
[0245]	20				25					30						
[0246]	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu
[0247]	35				40					45						
[0248]	Met	Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Lys	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe
[0249]	50			55					60							
[0250]	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Gly	Leu
[0251]	65	70				75					80					
[0252]	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	Ser	Leu	Tyr	Arg	Tyr	Ala
[0253]	85				90					95						
[0254]	Gln	Gly	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu		
[0255]	100				105					110						
[0256]	<210>	14														
[0257]	<211>	122														
[0258]	<212>	PRT														
[0259]	<213>	智人(Homo sapiens)														
[0260]	<400>	14														
[0261]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Asp	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[0262]	1	5			10					15						
[0263]	Gly	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr
[0264]	20				25					30						
[0265]	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[0266]	35				40					45						
[0267]	Ser	Ser	Ile	Ser	Ser	Arg	Ser	Gly	His	Ala	His	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[0268]	50			55					60							
[0269]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[0270]	65	70				75					80					
[0271]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0272]	85				90					95						

[0273]	Ala Arg Phe Gly Arg Lys Lys Lys Arg Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
[0274]	100 105 110
[0275]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0276]	115 120
[0277]	<210> 15
[0278]	<211> 110
[0279]	<212> PRT
[0280]	<213> 智人(Homo sapiens)
[0281]	<400> 15
[0282]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[0283]	1 5 10 15
[0284]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Thr Asp Val Gly Phe Tyr
[0285]	20 25 30
[0286]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[0287]	35 40 45
[0288]	Met Ile Tyr Gln Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
[0289]	50 55 60
[0290]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
[0291]	65 70 75 80
[0292]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Thr Asn Arg Ala Ala
[0293]	85 90 95
[0294]	Arg Ser Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[0295]	100 105 110
[0296]	<210> 16
[0297]	<211> 116
[0298]	<212> PRT
[0299]	<213> 褐家鼠(Rattus norvegicus)
[0300]	<400> 16
[0301]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[0302]	1 5 10 15
[0303]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
[0304]	20 25 30
[0305]	Tyr Gly Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[0306]	35 40 45
[0307]	Ile Gly Phe Ile Tyr Tyr Glu Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Ile
[0308]	50 55 60
[0309]	Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
[0310]	65 70 75 80
[0311]	Leu Gln Val Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

[0312]		85		90		95
[0313]	Ala Arg Gln Thr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val					
[0314]		100		105		110
[0315]	Thr Val Ser Ser					
[0316]		115				
[0317]	<210>	17				
[0318]	<211>	113				
[0319]	<212>	PRT				
[0320]	<213>	褐家鼠 (Rattus norvegicus)				
[0321]	<400>	17				
[0322]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly					
[0323]	1	5		10		15
[0324]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser					
[0325]		20		25		30
[0326]	Asn Ala Lys Thr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln					
[0327]		35		40		45
[0328]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val					
[0329]		50		55		60
[0330]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr					
[0331]	65	70		75		80
[0332]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln					
[0333]		85		90		95
[0334]	Trp Tyr Asp Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile					
[0335]		100		105		110
[0336]	Lys					
[0337]	<210>	18				
[0338]	<211>	330				
[0339]	<212>	PRT				
[0340]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)				
[0341]	<400>	18				
[0342]	Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly					
[0343]	1	5		10		15
[0344]	Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr					
[0345]		20		25		30
[0346]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser					
[0347]		35		40		45
[0348]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu					
[0349]		50		55		60
[0350]	Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile					

[0351]	65	70	75	80
[0352]	Thr Cys Asn Val	Ala His Pro Ala Ser Ser	Thr Lys Val Asp Lys Lys	
[0353]		85	90	95
[0354]	Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys			
[0355]		100	105	110
[0356]	Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Ile Phe Pro Pro			
[0357]		115	120	125
[0358]	Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys			
[0359]		130	135	140
[0360]	Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp			
[0361]		145	150	155
[0362]	Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg			
[0363]		165	170	175
[0364]	Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln			
[0365]		180	185	190
[0366]	His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn			
[0367]		195	200	205
[0368]	Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly			
[0369]		210	215	220
[0370]	Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu			
[0371]		225	230	235
[0372]	Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met			
[0373]		245	250	255
[0374]	Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu			
[0375]		260	265	270
[0376]	Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe			
[0377]		275	280	285
[0378]	Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn			
[0379]		290	295	300
[0380]	Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr			
[0381]		305	310	315
[0382]	Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys			
[0383]		325	330	
[0384]	<210>	19		
[0385]	<211>	107		
[0386]	<212>	PRT		
[0387]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)		
[0388]	<400>	19		
[0389]	Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu			

[0390]	1	5	10	15
[0391]	Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe			
[0392]	20	25	30	
[0393]	Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg			
[0394]	35	40	45	
[0395]	Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
[0396]	50	55	60	
[0397]	Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu			
[0398]	65	70	75	80
[0399]	Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser			
[0400]	85	90	95	
[0401]	Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys			
[0402]	100	105		
[0403]	<210> 20			
[0404]	<211> 122			
[0405]	<212> PRT			
[0406]	<213> 智人(Homo sapiens)			
[0407]	<400> 20			
[0408]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly			
[0409]	1	5	10	15
[0410]	Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Arg			
[0411]	20	25	30	
[0412]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[0413]	35	40	45	
[0414]	Ser Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val			
[0415]	50	55	60	
[0416]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[0417]	65	70	75	80
[0418]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0419]	85	90	95	
[0420]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp			
[0421]	100	105	110	
[0422]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[0423]	115	120		
[0424]	<210> 21			
[0425]	<211> 110			
[0426]	<212> PRT			
[0427]	<213> 智人(Homo sapiens)			
[0428]	<400> 21			

[0429]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[0430]	1 5 10 15
[0431]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
[0432]	20 25 30
[0433]	Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[0434]	35 40 45
[0435]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
[0436]	50 55 60
[0437]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
[0438]	65 70 75 80
[0439]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
[0440]	85 90 95
[0441]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[0442]	100 105 110
[0443]	<210> 22
[0444]	<211> 106
[0445]	<212> PRT
[0446]	<213> 小家鼠 (Mus musculus)
[0447]	<400> 22
[0448]	Gly Gln Pro Lys Ser Ser Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
[0449]	1 5 10 15
[0450]	Glu Glu Leu Glu Thr Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Thr Ile Thr Asp
[0451]	20 25 30
[0452]	Phe Tyr Pro Gly Val Val Thr Val Asp Trp Lys Val Asp Gly Thr Pro
[0453]	35 40 45
[0454]	Val Thr Gln Gly Met Glu Thr Thr Gln Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
[0455]	50 55 60
[0456]	Lys Tyr Met Ala Ser Ser Tyr Leu Thr Leu Thr Ala Arg Ala Trp Glu
[0457]	65 70 75 80
[0458]	Arg His Ser Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly His Thr Val
[0459]	85 90 95
[0460]	Glu Lys Ser Leu Ser Arg Ala Asp Cys Ser
[0461]	100 105
[0462]	<210> 23
[0463]	<211> 122
[0464]	<212> PRT
[0465]	<213> 智人 (Homo sapiens)
[0466]	<400> 23
[0467]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

[0468]	1	5	10	15
[0469]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys			
[0470]	20	25	30	
[0471]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[0472]	35	40	45	
[0473]	Ser Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val			
[0474]	50	55	60	
[0475]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[0476]	65	70	75	80
[0477]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0478]	85	90	95	
[0479]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp			
[0480]	100	105	110	
[0481]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[0482]	115	120		
[0483]	<210>	24		
[0484]	<211>	111		
[0485]	<212>	PRT		
[0486]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[0487]	<400>	24		
[0488]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			
[0489]	1	5	10	15
[0490]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp			
[0491]	20	25	30	
[0492]	Tyr Asn Trp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg			
[0493]	35	40	45	
[0494]	Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ser Lys Pro Glu Gly Val Pro Asp Arg			
[0495]	50	55	60	
[0496]	Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg			
[0497]	65	70	75	80
[0498]	Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala			
[0499]	85	90	95	
[0500]	Pro Leu Gly Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
[0501]	100	105	110	
[0502]	<210>	25		
[0503]	<211>	356		
[0504]	<212>	PRT		
[0505]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[0506]	<220>			

[0507]	<223>	CTLA4
[0508]	<400>	25
[0509]	Glu Ala Ile Gln Val Thr Gln Pro Ser Val Val Leu Ala Ser Ser His	
[0510]	1	5 10 15
[0511]	Gly Val Ala Ser Phe Pro Cys Glu Tyr Ser Pro Ser His Asn Thr Asp	
[0512]	20	25 30
[0513]	Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Thr Asn Asp Gln Met Thr Glu	
[0514]	35	40 45
[0515]	Val Cys Ala Thr Thr Phe Thr Glu Lys Asn Thr Val Gly Phe Leu Asp	
[0516]	50	55 60
[0517]	Tyr Pro Phe Cys Ser Gly Thr Phe Asn Glu Ser Arg Val Asn Leu Thr	
[0518]	65	70 75 80
[0519]	Ile Gln Gly Leu Arg Ala Val Asp Thr Gly Leu Tyr Leu Cys Lys Val	
[0520]	85	90 95
[0521]	Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Phe Val Gly Met Gly Asn Gly Thr	
[0522]	100	105 110
[0523]	Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser Asp Phe Asp	
[0524]	115	120 125
[0525]	Ile Glu Gly Arg Met Asp Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro	
[0526]	130	135 140
[0527]	Glu Val Ser Asp Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu	
[0528]	145	150 155 160
[0529]	Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser	
[0530]	165	170 175
[0531]	Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu	
[0532]	180	185 190
[0533]	Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr	
[0534]	195	200 205
[0535]	Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn	
[0536]	210	215 220
[0537]	Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro	
[0538]	225	230 235 240
[0539]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln	
[0540]	245	250 255
[0541]	Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val	
[0542]	260	265 270
[0543]	Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val	
[0544]	275	280 285
[0545]	Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln	

[0546]	290	295	300
[0547]	Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn		
[0548]	305	310	315
[0549]	Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val		
[0550]	325	330	335
[0551]	Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His		
[0552]	340	345	350
[0553]	Ser Pro Gly Lys		
[0554]	355		
[0555]	<210> 26		
[0556]	<211> 118		
[0557]	<212> PRT		
[0558]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[0559]	<400> 26		
[0560]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[0561]	1	5	10
[0562]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[0563]	20	25	30
[0564]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0565]	35	40	45
[0566]	Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[0567]	50	55	60
[0568]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[0569]	65	70	75
[0570]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys		
[0571]	85	90	95
[0572]	Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
[0573]	100	105	110
[0574]	Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0575]	115		
[0576]	<210> 27		
[0577]	<211> 108		
[0578]	<212> PRT		
[0579]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[0580]	<400> 27		
[0581]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[0582]	1	5	10
[0583]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser		
[0584]	20	25	30

[0585]	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu
[0586]		35						40					45			
[0587]	Ile	Tyr	Gly	Ala	Phe	Ser	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
[0588]		50						55				60				
[0589]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu
[0590]	65					70					75				80	
[0591]	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro
[0592]					85					90					95	
[0593]	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
[0594]					100					105						
[0595]	<210>	28														
[0596]	<211>	127														
[0597]	<212>	PRT														
[0598]	<213>	智人 (Homo sapiens)														
[0599]	<400>	28														
[0600]	Lys	Ala	Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Arg
[0601]	1			5						10				15		
[0602]	Gly	Ile	Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr
[0603]				20						25				30		
[0604]	Glu	Val	Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln	Val	Thr	Glu
[0605]			35						40					45		
[0606]	Val	Cys	Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr	Phe	Leu	Asp
[0607]		50						55				60				
[0608]	Asp	Ser	Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val	Asn	Leu	Thr
[0609]	65					70					75				80	
[0610]	Ile	Gln	Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile	Cys	Lys	Val
[0611]					85					90					95	
[0612]	Glu	Leu	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly	Asn	Gly	Thr
[0613]					100					105				110		
[0614]	Gln	Ile	Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	Asp	Phe	
[0615]				115						120				125		
[0616]	<210>	29														
[0617]	<211>	122														
[0618]	<212>	PRT														
[0619]	<213>	智人 (Homo sapiens)														
[0620]	<400>	29														
[0621]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[0622]	1			5						10				15		
[0623]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys

[0663]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[0664]				20					25					30		
[0665]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[0666]				35					40					45		
[0667]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[0668]				50					55					60		
[0669]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[0670]	65								70					75		80
[0671]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[0672]																
[0673]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[0674]																
[0675]	Pro	Ala	Pro	Glu	Tyr	Gln	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[0676]																
[0677]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[0678]																
[0679]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[0680]	145															
[0681]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[0682]																
[0683]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
[0684]																
[0685]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[0686]																
[0687]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[0688]																
[0689]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
[0690]	225															
[0691]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[0692]																
[0693]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[0694]																
[0695]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[0696]																
[0697]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[0698]																
[0699]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[0700]	305															
[0701]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								

[0702]		325	
[0703]	<210>	32	
[0704]	<211>	328	
[0705]	<212>	PRT	
[0706]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[0707]	<400>	32	
[0708]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[0709]	1	5	10 15
[0710]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[0711]		20	25 30
[0712]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[0713]		35	40 45
[0714]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[0715]		50	55 60
[0716]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[0717]	65	70	75 80
[0718]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[0719]		85	90 95
[0720]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[0721]		100	105 110
[0722]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[0723]		115	120 125
[0724]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[0725]		130	135 140
[0726]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[0727]	145	150	155 160
[0728]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[0729]		165	170 175
[0730]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
[0731]		180	185 190
[0732]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[0733]		195	200 205
[0734]	Asp Ala Leu Pro Met Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[0735]		210	215 220
[0736]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu		
[0737]	225	230	235 240
[0738]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr		
[0739]		245	250 255
[0740]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		

[0741]	260							265							270						
[0742]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe					
[0743]	275							280							285						
[0744]	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn					
[0745]	290							295							300						
[0746]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr					
[0747]	305							310							315						
[0748]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro													
[0749]	325																				
[0750]	<210>	33																			
[0751]	<211>	107																			
[0752]	<212>	PRT																			
[0753]	<213>	智人(Homo sapiens)																			
[0754]	<400>	33																			
[0755]	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu					
[0756]	1			5				10				15									
[0757]	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe					
[0758]	20							25							30						
[0759]	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln					
[0760]	35							40							45						
[0761]	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser					
[0762]	50							55							60						
[0763]	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu					
[0764]	65			70				75				80									
[0765]	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser					
[0766]	85							90							95						
[0767]	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
[0768]	100							105													
[0769]	<210>	34																			
[0770]	<211>	111																			
[0771]	<212>	PRT																			
[0772]	<213>	智人(Homo sapiens)																			
[0773]	<400>	34																			
[0774]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly					
[0775]	1			5				10				15									
[0776]	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Gln	Gly	Pro	Ser	Thr	Gly	Val	Gly	Asp					
[0777]	20							25							30						
[0778]	Tyr	Asn	Tyr	Val	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg					
[0779]	35							40							45						

[0780]	Leu	Leu	Ile	Tyr	Phe	Thr	Ser	Lys	Lys	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg
[0781]	50						55					60				
[0782]	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg
[0783]	65					70					75				80	
[0784]	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Thr	Tyr	Ala	Ala
[0785]					85					90					95	
[0786]	Pro	Leu	Gly	Pro	Met	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
[0787]				100					105						110	
[0788]	<210>	35														
[0789]	<211>	122														
[0790]	<212>	PRT														
[0791]	<213>	智人 (Homo sapiens)														
[0792]	<400>	35														
[0793]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[0794]	1			5					10					15		
[0795]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[0796]				20					25					30		
[0797]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[0798]			35					40					45			
[0799]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Arg	Ser	Val
[0800]	50						55					60				
[0801]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[0802]	65					70					75				80	
[0803]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0804]					85					90					95	
[0805]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[0806]				100					105						110	
[0807]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[0808]			115						120							
[0809]	<210>	36														
[0810]	<211>	330														
[0811]	<212>	PRT														
[0812]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)														
[0813]	<400>	36														
[0814]	Ala	Lys	Thr	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Val	Cys	Gly
[0815]	1			5					10					15		
[0816]	Asp	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr
[0817]				20					25					30		
[0818]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Leu	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser

[0819]	35	40	45
[0820]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu		
[0821]	50	55	60
[0822]	Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile		
[0823]	65	70	75
[0824]	Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys		
[0825]	85	90	95
[0826]	Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys		
[0827]	100	105	110
[0828]	Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Ile Phe Pro Pro		
[0829]	115	120	125
[0830]	Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys		
[0831]	130	135	140
[0832]	Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp		
[0833]	145	150	155
[0834]	Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg		
[0835]	165	170	175
[0836]	Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln		
[0837]	180	185	190
[0838]	His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn		
[0839]	195	200	205
[0840]	Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly		
[0841]	210	215	220
[0842]	Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu		
[0843]	225	230	235
[0844]	Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met		
[0845]	245	250	255
[0846]	Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu		
[0847]	260	265	270
[0848]	Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Arg Ser Asp Gly Ser Tyr Phe		
[0849]	275	280	285
[0850]	Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn		
[0851]	290	295	300
[0852]	Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr		
[0853]	305	310	315
[0854]	Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys		
[0855]	325	330	
[0856]	<210> 37		
[0857]	<211> 122		

[0858]	<212>	PRT
[0859]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[0860]	<400>	37
[0861]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly	
[0862]	1	5 10 15
[0863]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys	
[0864]	20	25 30
[0865]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[0866]	35	40 45
[0867]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val	
[0868]	50	55 60
[0869]	Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
[0870]	65	70 75 80
[0871]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0872]	85	90 95
[0873]	Ala Arg Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp	
[0874]	100	105 110
[0875]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[0876]	115	120
[0877]	<210>	38
[0878]	<211>	330
[0879]	<212>	PRT
[0880]	<213>	小家鼠 (Mus musculus)
[0881]	<400>	38
[0882]	Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly	
[0883]	1	5 10 15
[0884]	Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr	
[0885]	20	25 30
[0886]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser	
[0887]	35	40 45
[0888]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu	
[0889]	50	55 60
[0890]	Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile	
[0891]	65	70 75 80
[0892]	Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys	
[0893]	85	90 95
[0894]	Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys	
[0895]	100	105 110
[0896]	Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Ile Phe Pro Pro	

[0897]	115	120	125
[0898]	Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys		
[0899]	130	135	140
[0900]	Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp		
[0901]	145	150	155
[0902]	Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg		
[0903]	165	170	175
[0904]	Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln		
[0905]	180	185	190
[0906]	His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn		
[0907]	195	200	205
[0908]	Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly		
[0909]	210	215	220
[0910]	Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu		
[0911]	225	230	235
[0912]	Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met		
[0913]	245	250	255
[0914]	Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu		
[0915]	260	265	270
[0916]	Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe		
[0917]	275	280	285
[0918]	Met Tyr Ser Glu Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn		
[0919]	290	295	300
[0920]	Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr		
[0921]	305	310	315
[0922]	Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys		
[0923]	325	330	
[0924]	<210> 39		
[0925]	<211> 110		
[0926]	<212> PRT		
[0927]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[0928]	<400> 39		
[0929]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln		
[0930]	1	5	10
[0931]	Ser Val Thr Ile Ser Cys Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr		
[0932]	20	25	30
[0933]	Asn Trp Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu		
[0934]	35	40	45
[0935]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe		

[0936]	50	55	60
[0937]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu		
[0938]	65	70	75 80
[0939]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro		
[0940]	85	90	95
[0941]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[0942]	100	105	110
[0943]	<210> 40		
[0944]	<211> 110		
[0945]	<212> PRT		
[0946]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[0947]	<400> 40		
[0948]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln		
[0949]	1 5 10 15		
[0950]	Ser Val Thr Ile Ser Cys Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr		
[0951]	20 25 30		
[0952]	Thr Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu		
[0953]	35 40 45		
[0954]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe		
[0955]	50 55 60		
[0956]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu		
[0957]	65 70 75 80		
[0958]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro		
[0959]	85 90 95		
[0960]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[0961]	100 105 110		
[0962]	<210> 41		
[0963]	<211> 328		
[0964]	<212> PRT		
[0965]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[0966]	<400> 41		
[0967]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[0968]	1 5 10 15		
[0969]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[0970]	20 25 30		
[0971]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[0972]	35 40 45		
[0973]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[0974]	50 55 60		

[0975]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[0976]	65 70 75 80
[0977]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[0978]	85 90 95
[0979]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[0980]	100 105 110
[0981]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
[0982]	115 120 125
[0983]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[0984]	130 135 140
[0985]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[0986]	145 150 155 160
[0987]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[0988]	165 170 175
[0989]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[0990]	180 185 190
[0991]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[0992]	195 200 205
[0993]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[0994]	210 215 220
[0995]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[0996]	225 230 235 240
[0997]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[0998]	245 250 255
[0999]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[1000]	260 265 270
[1001]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[1002]	275 280 285
[1003]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[1004]	290 295 300
[1005]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[1006]	305 310 315 320
[1007]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[1008]	325
[1009]	<210> 42
[1010]	<211> 328
[1011]	<212> PRT
[1012]	<213> 智人(Homo sapiens)
[1013]	<400> 42

[1014]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[1015]	1				5					10					15	
[1016]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[1017]				20					25					30		
[1018]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[1019]			35					40					45			
[1020]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[1021]		50					55					60				
[1022]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[1023]	65					70					75				80	
[1024]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[1025]				85						90					95	
[1026]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[1027]				100					105					110		
[1028]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Asp	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[1029]			115					120					125			
[1030]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[1031]		130					135					140				
[1032]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[1033]	145					150					155				160	
[1034]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[1035]				165					170					175		
[1036]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
[1037]			180					185					190			
[1038]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[1039]			195				200					205				
[1040]	Lys	Ala	Leu	Pro	Leu	Pro	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[1041]		210					215				220					
[1042]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
[1043]	225					230					235				240	
[1044]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[1045]				245					250					255		
[1046]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[1047]			260					265					270			
[1048]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[1049]			275					280					285			
[1050]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[1051]		290					295				300					
[1052]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr

[1053]	305	310	315	320
[1054]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
[1055]	325			
[1056]	<210> 43			
[1057]	<211> 328			
[1058]	<212> PRT			
[1059]	<213> 智人(Homo sapiens)			
[1060]	<400> 43			
[1061]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
[1062]	1	5	10	15
[1063]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[1064]	20 25 30			
[1065]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[1066]	35 40 45			
[1067]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[1068]	50 55 60			
[1069]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
[1070]	65 70 75 80			
[1071]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[1072]	85 90 95			
[1073]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[1074]	100 105 110			
[1075]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[1076]	115 120 125			
[1077]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[1078]	130 135 140			
[1079]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
[1080]	145 150 155 160			
[1081]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[1082]	165 170 175			
[1083]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu			
[1084]	180 185 190			
[1085]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[1086]	195 200 205			
[1087]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[1088]	210 215 220			
[1089]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu			
[1090]	225 230 235 240			
[1091]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			

[1092]					245					250					255		
[1093]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
[1094]					260					265					270		
[1095]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
[1096]					275					280					285		
[1097]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
[1098]					290					295					300		
[1099]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
[1100]	305						310				315					320	
[1101]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro									
[1102]					325												
[1103]	<210>	44															
[1104]	<211>	328															
[1105]	<212>	PRT															
[1106]	<213>	智人 (Homo sapiens)															
[1107]	<400>	44															
[1108]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	
[1109]	1				5					10					15		
[1110]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	
[1111]					20					25					30		
[1112]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	
[1113]					35					40					45		
[1114]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	
[1115]					50					55					60		
[1116]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	
[1117]	65					70					75					80	
[1118]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
[1119]					85					90					95		
[1120]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
[1121]					100					105					110		
[1122]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
[1123]					115					120					125		
[1124]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
[1125]					130					135					140		
[1126]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
[1127]	145					150					155					160	
[1128]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
[1129]					165					170					175		
[1130]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	

[1170]	115	120	125
[1171]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[1172]	130	135	140
[1173]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[1174]	145	150	155
[1175]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[1176]	165	170	175
[1177]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[1178]	180	185	190
[1179]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[1180]	195	200	205
[1181]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[1182]	210	215	220
[1183]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
[1184]	225	230	235
[1185]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[1186]	245	250	255
[1187]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[1188]	260	265	270
[1189]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[1190]	275	280	285
[1191]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[1192]	290	295	300
[1193]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[1194]	305	310	315
[1195]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[1196]	325		
[1197]	<210> 46		
[1198]	<211> 328		
[1199]	<212> PRT		
[1200]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[1201]	<400> 46		
[1202]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[1203]	1	5	10
[1204]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[1205]	20	25	30
[1206]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[1207]	35	40	45
[1208]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		

[1209]	50	55	60
[1210]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[1211]	65	70	75
[1212]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		80
[1213]	85	90	95
[1214]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[1215]	100	105	110
[1216]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[1217]	115	120	125
[1218]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[1219]	130	135	140
[1220]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[1221]	145	150	155
[1222]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[1223]	165	170	175
[1224]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[1225]	180	185	190
[1226]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[1227]	195	200	205
[1228]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[1229]	210	215	220
[1230]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu		
[1231]	225	230	235
[1232]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr		
[1233]	245	250	255
[1234]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[1235]	260	265	270
[1236]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[1237]	275	280	285
[1238]	Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[1239]	290	295	300
[1240]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[1241]	305	310	315
[1242]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		320
[1243]	325		
[1244]	<210> 47		
[1245]	<211> 122		
[1246]	<212> PRT		
[1247]	<213> 智人(Homo sapiens)		

[1248]	<400>	47
[1249]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[1250]	1	5 10 15
[1251]	Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ala	
[1252]		20 25 30
[1253]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[1254]		35 40 45
[1255]	Ser Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[1256]		50 55 60
[1257]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
[1258]	65	70 75 80
[1259]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1260]		85 90 95
[1261]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp	
[1262]		100 105 110
[1263]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1264]		115 120
[1265]	<210>	48
[1266]	<211>	110
[1267]	<212>	PRT
[1268]	<213>	智人(Homo sapiens)
[1269]	<400>	48
[1270]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln	
[1271]	1	5 10 15
[1272]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr	
[1273]		20 25 30
[1274]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu	
[1275]		35 40 45
[1276]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe	
[1277]		50 55 60
[1278]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu	
[1279]	65	70 75 80
[1280]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Thr Tyr Ala Ala Pro	
[1281]		85 90 95
[1282]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[1283]		100 105 110
[1284]	<210>	49
[1285]	<211>	168
[1286]	<212>	PRT

[1287]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)															
[1288]	<220>																
[1289]	<223>	CTLA4															
[1290]	<400>	49															
[1291]	Met	Ala	Cys	Leu	Gly	Leu	Arg	Arg	Tyr	Lys	Ala	Gln	Leu	Gln	Leu	Pro	
[1292]	1			5					10						15		
[1293]	Ser	Arg	Thr	Trp	Pro	Phe	Val	Ala	Leu	Leu	Thr	Leu	Leu	Phe	Ile	Pro	
[1294]				20					25						30		
[1295]	Val	Phe	Ser	Glu	Ala	Ile	Gln	Val	Thr	Gln	Pro	Ser	Val	Val	Leu	Ala	
[1296]			35						40					45			
[1297]	Ser	Ser	His	Gly	Val	Ala	Ser	Phe	Pro	Cys	Glu	Tyr	Ser	Pro	Ser	His	
[1298]		50						55					60				
[1299]	Asn	Thr	Asp	Glu	Val	Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Thr	Asn	Asp	Gln	
[1300]	65					70					75					80	
[1301]	Met	Thr	Glu	Val	Cys	Ala	Thr	Thr	Phe	Thr	Glu	Lys	Asn	Thr	Val	Gly	
[1302]					85						90				95		
[1303]	Phe	Leu	Asp	Tyr	Pro	Phe	Cys	Ser	Gly	Thr	Phe	Asn	Glu	Ser	Arg	Val	
[1304]				100						105					110		
[1305]	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln	Gly	Leu	Arg	Ala	Val	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Leu	
[1306]			115						120				125				
[1307]	Cys	Lys	Val	Glu	Leu	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Phe	Val	Gly	Met	Gly	
[1308]		130						135					140				
[1309]	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile	Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser	
[1310]	145					150					155					160	
[1311]	Asp	Phe	His	His	His	His	His	His									
[1312]				165													
[1313]	<210>	50															
[1314]	<211>	188															
[1315]	<212>	PRT															
[1316]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)															
[1317]	<220>																
[1318]	<223>	CTLA4															
[1319]	<400>	50															
[1320]	Met	Ala	Cys	Leu	Gly	Phe	Gln	Arg	His	Lys	Ala	Arg	Leu	Asn	Leu	Ala	
[1321]	1			5						10					15		
[1322]	Thr	Arg	Thr	Arg	Pro	Tyr	Thr	Leu	Leu	Phe	Ser	Leu	Leu	Phe	Ile	Pro	
[1323]				20						25					30		
[1324]	Val	Phe	Ser	Lys	Ala	Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala	
[1325]			35							40				45			

[1326]	Asn Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly
[1327]	50 55 60
[1328]	Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln
[1329]	65 70 75 80
[1330]	Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr
[1331]	85 90 95
[1332]	Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val
[1333]	100 105 110
[1334]	Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile
[1335]	115 120 125
[1336]	Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Met Gly Ile Gly
[1337]	130 135 140
[1338]	Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
[1339]	145 150 155 160
[1340]	Asp Phe His His His His His His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Asn
[1341]	165 170 175
[1342]	Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
[1343]	180 185
[1344]	<210> 51
[1345]	<211> 116
[1346]	<212> PRT
[1347]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1348]	<220>
[1349]	<223> VH
[1350]	<400> 51
[1351]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala
[1352]	1 5 10 15
[1353]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
[1354]	20 25 30
[1355]	Trp Met His Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[1356]	35 40 45
[1357]	Gly Met Ile Asp Pro Ser Tyr Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe
[1358]	50 55 60
[1359]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[1360]	65 70 75 80
[1361]	Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[1362]	85 90 95
[1363]	Ala Leu Tyr Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
[1364]	100 105 110

[1365]	Thr Val Ser Ser
[1366]	115
[1367]	<210> 52
[1368]	<211> 107
[1369]	<212> PRT
[1370]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1371]	<220>
[1372]	<223> VL
[1373]	<400> 52
[1374]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly
[1375]	1 5 10 15
[1376]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
[1377]	20 25 30
[1378]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[1379]	35 40 45
[1380]	Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1381]	50 55 60
[1382]	Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
[1383]	65 70 75 80
[1384]	Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Tyr
[1385]	85 90 95
[1386]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys
[1387]	100 105
[1388]	<210> 53
[1389]	<211> 106
[1390]	<212> PRT
[1391]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1392]	<220>
[1393]	<223> CL
[1394]	<400> 53
[1395]	Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
[1396]	1 5 10 15
[1397]	Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
[1398]	20 25 30
[1399]	Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
[1400]	35 40 45
[1401]	Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
[1402]	50 55 60
[1403]	Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

[1404]	65	70	75	80
[1405]	Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val			
[1406]		85	90	95
[1407]	Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser			
[1408]		100	105	
[1409]	<210>	54		
[1410]	<400>	54		
[1411]	000			
[1412]	<210>	55		
[1413]	<400>	55		
[1414]	000			
[1415]	<210>	56		
[1416]	<400>	56		
[1417]	000			
[1418]	<210>	57		
[1419]	<400>	57		
[1420]	000			
[1421]	<210>	58		
[1422]	<400>	58		
[1423]	000			
[1424]	<210>	59		
[1425]	<400>	59		
[1426]	000			
[1427]	<210>	60		
[1428]	<400>	60		
[1429]	000			
[1430]	<210>	61		
[1431]	<400>	61		
[1432]	000			
[1433]	<210>	62		
[1434]	<400>	62		
[1435]	000			
[1436]	<210>	63		
[1437]	<211>	107		
[1438]	<212>	PRT		
[1439]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[1440]	<220>			
[1441]	<223>	CL		
[1442]	<400>	63		

[1443]	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
[1444]	1				5					10					15	
[1445]	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
[1446]					20					25					30	
[1447]	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
[1448]					35					40					45	
[1449]	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
[1450]					50					55					60	
[1451]	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
[1452]	65									70					75	
[1453]	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
[1454]										85					90	
[1455]	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
[1456]										100					105	
[1457]	<210>	64														
[1458]	<400>	64														
[1459]	000															
[1460]	<210>	65														
[1461]	<211>	328														
[1462]	<212>	PRT														
[1463]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[1464]	<220>															
[1465]	<223>	CH														
[1466]	<400>	65														
[1467]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[1468]	1					5					10				15	
[1469]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[1470]						20					25				30	
[1471]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[1472]						35					40				45	
[1473]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[1474]						50					55				60	
[1475]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[1476]	65										70				75	
[1477]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[1478]											85				90	
[1479]	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[1480]											100				105	
[1481]	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro

[1482]	115	120	125
[1483]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[1484]	130	135	140
[1485]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[1486]	145	150	155
[1487]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[1488]	165	170	175
[1489]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[1490]	180	185	190
[1491]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[1492]	195	200	205
[1493]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[1494]	210	215	220
[1495]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
[1496]	225	230	235
[1497]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[1498]	245	250	255
[1499]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[1500]	260	265	270
[1501]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[1502]	275	280	285
[1503]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[1504]	290	295	300
[1505]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr		
[1506]	305	310	315
[1507]	Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro		320
[1508]	325		
[1509]	<210> 66		
[1510]	<211> 328		
[1511]	<212> PRT		
[1512]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1513]	<220>		
[1514]	<223> CH		
[1515]	<400> 66		
[1516]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[1517]	1	5	10
[1518]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		15
[1519]	20	25	30
[1520]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		

[1521]	35	40	45
[1522]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[1523]	50	55	60
[1524]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[1525]	65	70	75
[1526]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[1527]	85	90	95
[1528]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[1529]	100	105	110
[1530]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[1531]	115	120	125
[1532]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[1533]	130	135	140
[1534]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[1535]	145	150	155
[1536]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[1537]	165	170	175
[1538]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[1539]	180	185	190
[1540]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[1541]	195	200	205
[1542]	Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[1543]	210	215	220
[1544]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu		
[1545]	225	230	235
[1546]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr		
[1547]	245	250	255
[1548]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[1549]	260	265	270
[1550]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[1551]	275	280	285
[1552]	Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[1553]	290	295	300
[1554]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr		
[1555]	305	310	315
[1556]	Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro		
[1557]	325		
[1558]	<210> 67		
[1559]	<400> 67		

[1560]	000	
[1561]	<210>	68
[1562]	<400>	68
[1563]	000	
[1564]	<210>	69
[1565]	<400>	69
[1566]	000	
[1567]	<210>	70
[1568]	<400>	70
[1569]	000	
[1570]	<210>	71
[1571]	<400>	71
[1572]	000	
[1573]	<210>	72
[1574]	<400>	72
[1575]	000	
[1576]	<210>	73
[1577]	<400>	73
[1578]	000	
[1579]	<210>	74
[1580]	<400>	74
[1581]	000	
[1582]	<210>	75
[1583]	<400>	75
[1584]	000	
[1585]	<210>	76
[1586]	<400>	76
[1587]	000	
[1588]	<210>	77
[1589]	<400>	77
[1590]	000	
[1591]	<210>	78
[1592]	<400>	78
[1593]	000	
[1594]	<210>	79
[1595]	<400>	79
[1596]	000	
[1597]	<210>	80
[1598]	<400>	80

[1599]	000
[1600]	<210> 81
[1601]	<211> 328
[1602]	<212> PRT
[1603]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1604]	<220>
[1605]	<223> CH
[1606]	<400> 81
[1607]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[1608]	1 5 10 15
[1609]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[1610]	20 25 30
[1611]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[1612]	35 40 45
[1613]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[1614]	50 55 60
[1615]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[1616]	65 70 75 80
[1617]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[1618]	85 90 95
[1619]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[1620]	100 105 110
[1621]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[1622]	115 120 125
[1623]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[1624]	130 135 140
[1625]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[1626]	145 150 155 160
[1627]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[1628]	165 170 175
[1629]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
[1630]	180 185 190
[1631]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[1632]	195 200 205
[1633]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[1634]	210 215 220
[1635]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[1636]	225 230 235 240
[1637]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr

[1638]		245		250		255
[1639]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn					
[1640]		260		265		270
[1641]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe					
[1642]		275		280		285
[1643]	Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn					
[1644]		290		295		300
[1645]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr					
[1646]	305		310		315	320
[1647]	Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro					
[1648]		325				
[1649]	<210>	82				
[1650]	<211>	328				
[1651]	<212>	PRT				
[1652]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)				
[1653]	<220>					
[1654]	<223>	CH				
[1655]	<400>	82				
[1656]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys					
[1657]	1	5		10		15
[1658]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr					
[1659]		20		25		30
[1660]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser					
[1661]		35		40		45
[1662]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser					
[1663]		50		55		60
[1664]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr					
[1665]	65		70		75	80
[1666]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys					
[1667]		85		90		95
[1668]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys					
[1669]		100		105		110
[1670]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro					
[1671]		115		120		125
[1672]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys					
[1673]		130		135		140
[1674]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp					
[1675]	145		150		155	160
[1676]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu					

[1677]					165					170						175
[1678]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
[1679]					180					185						190
[1680]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[1681]					195					200						205
[1682]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[1683]					210					215						220
[1684]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
[1685]					225					230						240
[1686]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[1687]					245					250						255
[1688]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[1689]					260					265						270
[1690]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[1691]					275					280						285
[1692]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[1693]					290					295						300
[1694]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[1695]					305					310						320
[1696]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[1697]						325										
[1698]	<210>	83														
[1699]	<211>	122														
[1700]	<212>	PRT														
[1701]	<213>	智人 (Homo sapiens)														
[1702]	<400>	83														
[1703]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Asp	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[1704]	1				5					10					15	
[1705]	Gly	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Arg
[1706]					20					25					30	
[1707]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1708]					35					40					45	
[1709]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[1710]					50					55					60	
[1711]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[1712]					65					70					75	
[1713]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1714]						85				90					95	
[1715]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp

[1716]		100		105		110
[1717]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
[1718]		115		120		
[1719]	<210>	84				
[1720]	<211>	122				
[1721]	<212>	PRT				
[1722]	<213>	智人(Homo sapiens)				
[1723]	<400>	84				
[1724]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly					
[1725]	1	5		10		15
[1726]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Arg					
[1727]		20		25		30
[1728]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[1729]		35		40		45
[1730]	Ser Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val					
[1731]	50		55		60	
[1732]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr					
[1733]	65		70		75	80
[1734]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[1735]		85		90		95
[1736]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp					
[1737]		100		105		110
[1738]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
[1739]		115		120		
[1740]	<210>	85				
[1741]	<211>	122				
[1742]	<212>	PRT				
[1743]	<213>	智人(Homo sapiens)				
[1744]	<400>	85				
[1745]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly					
[1746]	1	5		10		15
[1747]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys					
[1748]		20		25		30
[1749]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[1750]		35		40		45
[1751]	Ser Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val					
[1752]	50		55		60	
[1753]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr					
[1754]	65		70		75	80

[1755]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1756]					85					90						95
[1757]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[1758]					100					105						110
[1759]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[1760]					115					120						
[1761]	<210>				86											
[1762]	<211>				122											
[1763]	<212>				PRT											
[1764]	<213>				智人 (Homo sapiens)											
[1765]	<400>				86											
[1766]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[1767]	1				5					10					15	
[1768]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[1769]					20					25					30	
[1770]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1771]					35					40					45	
[1772]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Arg	Ser	Val
[1773]					50					55					60	
[1774]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[1775]	65									70					75	80
[1776]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1777]					85					90						95
[1778]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[1779]					100					105						110
[1780]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[1781]					115					120						
[1782]	<210>				87											
[1783]	<211>				106											
[1784]	<212>				PRT											
[1785]	<213>				人工序列 (Artificial Sequence)											
[1786]	<220>															
[1787]	<223>				CL											
[1788]	<400>				87											
[1789]	Gly	Gln	Pro	Lys	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser
[1790]	1				5					10					15	
[1791]	Glu	Glu	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp
[1792]					20					25					30	
[1793]	Phe	Tyr	Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro

[1794]	35	40	45
[1795]	Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn		
[1796]	50	55	60
[1797]	Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys		
[1798]	65	70	75
[1799]	Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val		
[1800]	85	90	95
[1801]	Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
[1802]	100	105	
[1803]	<210> 88		
[1804]	<211> 110		
[1805]	<212> PRT		
[1806]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[1807]	<400> 88		
[1808]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln		
[1809]	1	5	10
[1810]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr		
[1811]	20	25	30
[1812]	Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu		
[1813]	35	40	45
[1814]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe		
[1815]	50	55	60
[1816]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu		
[1817]	65	70	75
[1818]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Thr Tyr Ala Ala Pro		
[1819]	85	90	95
[1820]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[1821]	100	105	110
[1822]	<210> 89		
[1823]	<211> 110		
[1824]	<212> PRT		
[1825]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[1826]	<400> 89		
[1827]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln		
[1828]	1	5	10
[1829]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr		
[1830]	20	25	30
[1831]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu		
[1832]	35	40	45

[1833]	Met	Ile	Tyr	Phe	Thr	Ser	Lys	Lys	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe
[1834]	50						55					60				
[1835]	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Gly	Leu
[1836]	65					70					75					80
[1837]	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	Gln	Thr	Tyr	Ala	Ala	Pro
[1838]					85					90					95	
[1839]	Leu	Gly	Pro	Met	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu		
[1840]				100					105						110	
[1841]	<210>	90														
[1842]	<211>	110														
[1843]	<212>	PRT														
[1844]	<213>	智人 (Homo sapiens)														
[1845]	<400>	90														
[1846]	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln
[1847]	1				5					10					15	
[1848]	Thr	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Asp	Gly	Pro	Ser	Thr	Gly	Val	Gly	Asp	Tyr
[1849]				20					25					30		
[1850]	Asn	Tyr	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu
[1851]			35					40					45			
[1852]	Met	Ile	Tyr	Phe	Thr	Ser	Lys	Lys	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe
[1853]	50						55					60				
[1854]	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	Leu	Thr	Val	Ser	Gly	Leu
[1855]	65					70					75					80
[1856]	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	Ser	Thr	Tyr	Ala	Ala	Pro
[1857]					85					90					95	
[1858]	Leu	Gly	Pro	Met	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu		
[1859]				100					105						110	
[1860]	<210>	91														
[1861]	<211>	110														
[1862]	<212>	PRT														
[1863]	<213>	智人 (Homo sapiens)														
[1864]	<400>	91														
[1865]	Gln	Ser	Ala	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Ser	Pro	Gly	Gln
[1866]	1				5					10					15	
[1867]	Thr	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Asp	Gly	Pro	Ser	Thr	Asp	Val	Gly	Asp	Tyr
[1868]				20					25					30		
[1869]	Asn	Trp	Val	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu
[1870]			35					40					45			
[1871]	Met	Ile	Tyr	Phe	Thr	Ser	Lys	Lys	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe

[1872]	50	55	60
[1873]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu		
[1874]	65	70	75
[1875]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Thr Tyr Ala Ala Pro		80
[1876]	85	90	95
[1877]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[1878]	100	105	110
[1879]	<210> 92		
[1880]	<211> 110		
[1881]	<212> PRT		
[1882]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[1883]	<400> 92		
[1884]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln		
[1885]	1	5	10
[1886]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr		15
[1887]	20	25	30
[1888]	Asn Trp Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu		
[1889]	35	40	45
[1890]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe		
[1891]	50	55	60
[1892]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu		
[1893]	65	70	75
[1894]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Thr Tyr Ala Ala Pro		80
[1895]	85	90	95
[1896]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[1897]	100	105	110
[1898]	<210> 93		
[1899]	<211> 110		
[1900]	<212> PRT		
[1901]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[1902]	<400> 93		
[1903]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln		
[1904]	1	5	10
[1905]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr		15
[1906]	20	25	30
[1907]	Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu		
[1908]	35	40	45
[1909]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe		
[1910]	50	55	60

[1911]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
[1912]	65 70 75 80
[1913]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Thr Tyr Ala Ala Pro
[1914]	85 90 95
[1915]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[1916]	100 105 110
[1917]	<210> 94
[1918]	<211> 110
[1919]	<212> PRT
[1920]	<213> 智人(Homo sapiens)
[1921]	<400> 94
[1922]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[1923]	1 5 10 15
[1924]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr
[1925]	20 25 30
[1926]	Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[1927]	35 40 45
[1928]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
[1929]	50 55 60
[1930]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
[1931]	65 70 75 80
[1932]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
[1933]	85 90 95
[1934]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[1935]	100 105 110
[1936]	<210> 95
[1937]	<211> 111
[1938]	<212> PRT
[1939]	<213> 智人(Homo sapiens)
[1940]	<400> 95
[1941]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[1942]	1 5 10 15
[1943]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp
[1944]	20 25 30
[1945]	Tyr Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
[1946]	35 40 45
[1947]	Leu Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
[1948]	50 55 60
[1949]	Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg

[1950]	65	70	75	80
[1951]	Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala			
[1952]		85	90	95
[1953]	Pro Leu Gly Pro Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[1954]		100	105	110
[1955]	<210>	96		
[1956]	<211>	107		
[1957]	<212>	PRT		
[1958]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[1959]	<220>			
[1960]	<223>	CL		
[1961]	<400>	96		
[1962]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu			
[1963]	1	5	10	15
[1964]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe			
[1965]		20	25	30
[1966]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
[1967]		35	40	45
[1968]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
[1969]		50	55	60
[1970]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
[1971]	65	70	75	80
[1972]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
[1973]		85	90	95
[1974]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[1975]		100	105	
[1976]	<210>	97		
[1977]	<211>	110		
[1978]	<212>	PRT		
[1979]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[1980]	<400>	97		
[1981]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln			
[1982]	1	5	10	15
[1983]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr			
[1984]		20	25	30
[1985]	Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu			
[1986]		35	40	45
[1987]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe			
[1988]		50	55	60

[1989]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
[1990]	65 70 75 80
[1991]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
[1992]	85 90 95
[1993]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[1994]	100 105 110
[1995]	<210> 98
[1996]	<211> 122
[1997]	<212> PRT
[1998]	<213> 智人(Homo sapiens)
[1999]	<400> 98
[2000]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
[2001]	1 5 10 15
[2002]	Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ala
[2003]	20 25 30
[2004]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2005]	35 40 45
[2006]	Ser Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2007]	50 55 60
[2008]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[2009]	65 70 75 80
[2010]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2011]	85 90 95
[2012]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
[2013]	100 105 110
[2014]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2015]	115 120
[2016]	<210> 99
[2017]	<211> 110
[2018]	<212> PRT
[2019]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2020]	<400> 99
[2021]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[2022]	1 5 10 15
[2023]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr
[2024]	20 25 30
[2025]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[2026]	35 40 45
[2027]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

[2028]	50	55	60
[2029]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu		
[2030]	65	70	75 80
[2031]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Thr Tyr Ala Ala Pro		
[2032]	85	90	95
[2033]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu		
[2034]	100	105	110
[2035]	<210> 100		
[2036]	<211> 5		
[2037]	<212> PRT		
[2038]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[2039]	<400> 100		
[2040]	Ser His Thr Met Asn		
[2041]	1	5	
[2042]	<210> 101		
[2043]	<211> 17		
[2044]	<212> PRT		
[2045]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[2046]	<400> 101		
[2047]	Ser Ile Ser Ser Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
[2048]	1	5	10 15
[2049]	Gly		
[2050]	<210> 102		
[2051]	<211> 13		
[2052]	<212> PRT		
[2053]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[2054]	<400> 102		
[2055]	Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr		
[2056]	1	5	10
[2057]	<210> 103		
[2058]	<211> 5		
[2059]	<212> PRT		
[2060]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[2061]	<400> 103		
[2062]	Ser Ala Thr Met Asn		
[2063]	1	5	
[2064]	<210> 104		
[2065]	<211> 17		
[2066]	<212> PRT		

[2067]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2068]	<400>	104
[2069]	Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
[2070]	1	5 10 15
[2071]	Gly	
[2072]	<210>	105
[2073]	<211>	5
[2074]	<212>	PRT
[2075]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2076]	<400>	105
[2077]	Ser Arg Thr Met Asn	
[2078]	1	5
[2079]	<210>	106
[2080]	<211>	17
[2081]	<212>	PRT
[2082]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2083]	<400>	106
[2084]	Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys	
[2085]	1	5 10 15
[2086]	Gly	
[2087]	<210>	107
[2088]	<211>	5
[2089]	<212>	PRT
[2090]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2091]	<400>	107
[2092]	Ser Lys Thr Met Asn	
[2093]	1	5
[2094]	<210>	108
[2095]	<211>	17
[2096]	<212>	PRT
[2097]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2098]	<400>	108
[2099]	Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val Lys	
[2100]	1	5 10 15
[2101]	Gly	
[2102]	<210>	109
[2103]	<211>	17
[2104]	<212>	PRT
[2105]	<213>	智人 (Homo sapiens)

[2106]	<400>	109															
[2107]	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Arg	Ser	Val	Lys	
[2108]	1				5					10						15	
[2109]	Gly																
[2110]	<210>	110															
[2111]	<211>	17															
[2112]	<212>	PRT															
[2113]	<213>	智人 (Homo sapiens)															
[2114]	<400>	110															
[2115]	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys	
[2116]	1				5					10						15	
[2117]	Gly																
[2118]	<210>	111															
[2119]	<211>	17															
[2120]	<212>	PRT															
[2121]	<213>	智人 (Homo sapiens)															
[2122]	<400>	111															
[2123]	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Arg	
[2124]	1				5					10						15	
[2125]	Gly																
[2126]	<210>	112															
[2127]	<211>	17															
[2128]	<212>	PRT															
[2129]	<213>	智人 (Homo sapiens)															
[2130]	<400>	112															
[2131]	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Arg	Ser	Val	Arg	
[2132]	1				5					10						15	
[2133]	Gly																
[2134]	<210>	113															
[2135]	<211>	14															
[2136]	<212>	PRT															
[2137]	<213>	智人 (Homo sapiens)															
[2138]	<400>	113															
[2139]	Thr	Gly	Thr	Ser	Thr	Asp	Val	Gly	Asp	Tyr	Asn	Tyr	Val	Ser			
[2140]	1				5					10							
[2141]	<210>	114															
[2142]	<211>	7															
[2143]	<212>	PRT															
[2144]	<213>	智人 (Homo sapiens)															

[2145]	<400>	114
[2146]	Glu Thr Ser Lys Lys Pro Ser	
[2147]	1	5
[2148]	<210>	115
[2149]	<211>	10
[2150]	<212>	PRT
[2151]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2152]	<400>	115
[2153]	Ser Thr Tyr Ala Ala Pro Leu Gly Pro Met	
[2154]	1	5 10
[2155]	<210>	116
[2156]	<211>	14
[2157]	<212>	PRT
[2158]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2159]	<400>	116
[2160]	Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr Asn Tyr Val Ser	
[2161]	1	5 10
[2162]	<210>	117
[2163]	<211>	7
[2164]	<212>	PRT
[2165]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2166]	<400>	117
[2167]	Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser	
[2168]	1	5
[2169]	<210>	118
[2170]	<211>	14
[2171]	<212>	PRT
[2172]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2173]	<400>	118
[2174]	Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr Asn Tyr Val His	
[2175]	1	5 10
[2176]	<210>	119
[2177]	<211>	14
[2178]	<212>	PRT
[2179]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2180]	<400>	119
[2181]	Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr Asn Tyr Val Ser	
[2182]	1	5 10
[2183]	<210>	120

[2184]	<211>	14
[2185]	<212>	PRT
[2186]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2187]	<400>	120
[2188]	Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr Asn Trp Val Ser	
[2189]	1	5 10
[2190]	<210>	121
[2191]	<211>	14
[2192]	<212>	PRT
[2193]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2194]	<400>	121
[2195]	Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr Asn Trp Val His	
[2196]	1	5 10
[2197]	<210>	122
[2198]	<211>	14
[2199]	<212>	PRT
[2200]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2201]	<400>	122
[2202]	Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr Asn Tyr Val His	
[2203]	1	5 10
[2204]	<210>	123
[2205]	<211>	7
[2206]	<212>	PRT
[2207]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2208]	<400>	123
[2209]	Tyr Thr Ser Ser Lys Pro Glu	
[2210]	1	5
[2211]	<210>	124
[2212]	<211>	14
[2213]	<212>	PRT
[2214]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2215]	<400>	124
[2216]	Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr Asn Trp Val His	
[2217]	1	5 10
[2218]	<210>	125
[2219]	<211>	7
[2220]	<212>	PRT
[2221]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2222]	<400>	125

[2223]	Phe Thr Ser Lys Lys Pro Lys
[2224]	1 5
[2225]	<210> 126
[2226]	<211> 14
[2227]	<212> PRT
[2228]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2229]	<400> 126
[2230]	Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr Thr Trp Val His
[2231]	1 5 10
[2232]	<210> 127
[2233]	<211> 7
[2234]	<212> PRT
[2235]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2236]	<400> 127
[2237]	Phe Thr Ile Lys Lys Pro Lys
[2238]	1 5
[2239]	<210> 128
[2240]	<211> 14
[2241]	<212> PRT
[2242]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2243]	<400> 128
[2244]	Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr Asn Trp Val His
[2245]	1 5 10
[2246]	<210> 129
[2247]	<211> 14
[2248]	<212> PRT
[2249]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2250]	<400> 129
[2251]	Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr Thr Tyr Val His
[2252]	1 5 10
[2253]	<210> 130
[2254]	<211> 14
[2255]	<212> PRT
[2256]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2257]	<400> 130
[2258]	Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr Asn Tyr Val His
[2259]	1 5 10
[2260]	<210> 131
[2261]	<211> 374

[2262]	<212>	PRT
[2263]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2264]	<400>	131
[2265]	Met Trp Phe Leu Thr Thr Leu Leu Leu Trp Val Pro Val Asp Gly Gln	
[2266]	1 5 10 15	
[2267]	Val Asp Thr Thr Lys Ala Val Ile Thr Leu Gln Pro Pro Trp Val Ser	
[2268]	20 25 30	
[2269]	Val Phe Gln Glu Glu Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val Leu His Leu	
[2270]	35 40 45	
[2271]	Pro Gly Ser Ser Ser Thr Gln Trp Phe Leu Asn Gly Thr Ala Thr Gln	
[2272]	50 55 60	
[2273]	Thr Ser Thr Pro Ser Tyr Arg Ile Thr Ser Ala Ser Val Asn Asp Ser	
[2274]	65 70 75 80	
[2275]	Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Arg Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Pro Ile	
[2276]	85 90 95	
[2277]	Gln Leu Glu Ile His Arg Gly Trp Leu Leu Leu Gln Val Ser Ser Arg	
[2278]	100 105 110	
[2279]	Val Phe Thr Glu Gly Glu Pro Leu Ala Leu Arg Cys His Ala Trp Lys	
[2280]	115 120 125	
[2281]	Asp Lys Leu Val Tyr Asn Val Leu Tyr Tyr Arg Asn Gly Lys Ala Phe	
[2282]	130 135 140	
[2283]	Lys Phe Phe His Trp Asn Ser Asn Leu Thr Ile Leu Lys Thr Asn Ile	
[2284]	145 150 155 160	
[2285]	Ser His Asn Gly Thr Tyr His Cys Ser Gly Met Gly Lys His Arg Tyr	
[2286]	165 170 175	
[2287]	Thr Ser Ala Gly Ile Ser Val Thr Val Lys Glu Leu Phe Pro Ala Pro	
[2288]	180 185 190	
[2289]	Val Leu Asn Ala Ser Val Thr Ser Pro Leu Leu Glu Gly Asn Leu Val	
[2290]	195 200 205	
[2291]	Thr Leu Ser Cys Glu Thr Lys Leu Leu Leu Gln Arg Pro Gly Leu Gln	
[2292]	210 215 220	
[2293]	Leu Tyr Phe Ser Phe Tyr Met Gly Ser Lys Thr Leu Arg Gly Arg Asn	
[2294]	225 230 235 240	
[2295]	Thr Ser Ser Glu Tyr Gln Ile Leu Thr Ala Arg Arg Glu Asp Ser Gly	
[2296]	245 250 255	
[2297]	Leu Tyr Trp Cys Glu Ala Ala Thr Glu Asp Gly Asn Val Leu Lys Arg	
[2298]	260 265 270	
[2299]	Ser Pro Glu Leu Glu Leu Gln Val Leu Gly Leu Gln Leu Pro Thr Pro	
[2300]	275 280 285	

[2301]	Val Trp Phe His Val Leu Phe Tyr Leu Ala Val Gly Ile Met Phe Leu
[2302]	290 295 300
[2303]	Val Asn Thr Val Leu Trp Val Thr Ile Arg Lys Glu Leu Lys Arg Lys
[2304]	305 310 315 320
[2305]	Lys Lys Trp Asp Leu Glu Ile Ser Leu Asp Ser Gly His Glu Lys Lys
[2306]	325 330 335
[2307]	Val Ile Ser Ser Leu Gln Glu Asp Arg His Leu Glu Glu Glu Leu Lys
[2308]	340 345 350
[2309]	Cys Gln Glu Gln Lys Glu Glu Gln Leu Gln Glu Gly Val His Arg Lys
[2310]	355 360 365
[2311]	Glu Pro Gln Gly Ala Thr
[2312]	370
[2313]	<210> 132
[2314]	<211> 316
[2315]	<212> PRT
[2316]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2317]	<400> 132
[2318]	Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
[2319]	1 5 10 15
[2320]	Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
[2321]	20 25 30
[2322]	Ser Gln Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp
[2323]	35 40 45
[2324]	Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Ala
[2325]	50 55 60
[2326]	Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu
[2327]	65 70 75 80
[2328]	Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn
[2329]	85 90 95
[2330]	Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp
[2331]	100 105 110
[2332]	Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro
[2333]	115 120 125
[2334]	His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser
[2335]	130 135 140
[2336]	Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys
[2337]	145 150 155 160
[2338]	Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln Ala
[2339]	165 170 175

[2340]	Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr
[2341]	180 185 190
[2342]	Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro Ser
[2343]	195 200 205
[2344]	Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Val Ile Val Ala Val Val Ile Ala
[2345]	210 215 220
[2346]	Thr Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys
[2347]	225 230 235 240
[2348]	Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Ser Thr Asp Pro Val Lys Ala Ala
[2349]	245 250 255
[2350]	Gln Phe Glu Pro Pro Gly Arg Gln Met Ile Ala Ile Arg Lys Arg Gln
[2351]	260 265 270
[2352]	Leu Glu Glu Thr Asn Asn Asp Tyr Glu Thr Ala Asp Gly Gly Tyr Met
[2353]	275 280 285
[2354]	Thr Leu Asn Pro Arg Ala Pro Thr Asp Asp Asp Lys Asn Ile Tyr Leu
[2355]	290 295 300
[2356]	Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn
[2357]	305 310 315
[2358]	<210> 133
[2359]	<211> 10
[2360]	<212> PRT
[2361]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2362]	<400> 133
[2363]	Gln Thr Tyr Ala Ala Pro Leu Gly Pro Met
[2364]	1 5 10
[2365]	<210> 134
[2366]	<211> 111
[2367]	<212> PRT
[2368]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2369]	<400> 134
[2370]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[2371]	1 5 10 15
[2372]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp
[2373]	20 25 30
[2374]	Tyr Asn Trp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
[2375]	35 40 45
[2376]	Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Ser Lys Pro Glu Gly Val Pro Asp Arg
[2377]	50 55 60
[2378]	Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg

[2379]	65	70	75	80
[2380]	Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala			
[2381]		85	90	95
[2382]	Pro Leu Gly Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[2383]		100	105	110
[2384]	<210>	135		
[2385]	<211>	122		
[2386]	<212>	PRT		
[2387]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[2388]	<400>	135		
[2389]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly			
[2390]	1	5	10	15
[2391]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys			
[2392]		20	25	30
[2393]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[2394]		35	40	45
[2395]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val			
[2396]	50	55	60	
[2397]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[2398]	65	70	75	80
[2399]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[2400]		85	90	95
[2401]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp			
[2402]		100	105	110
[2403]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[2404]		115	120	
[2405]	<210>	136		
[2406]	<211>	122		
[2407]	<212>	PRT		
[2408]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[2409]	<400>	136		
[2410]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly			
[2411]	1	5	10	15
[2412]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys			
[2413]		20	25	30
[2414]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[2415]		35	40	45
[2416]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val			
[2417]	50	55	60	

[2418]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[2419]	65 70 75 80
[2420]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2421]	85 90 95
[2422]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
[2423]	100 105 110
[2424]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2425]	115 120
[2426]	<210> 137
[2427]	<211> 122
[2428]	<212> PRT
[2429]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2430]	<400> 137
[2431]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[2432]	1 5 10 15
[2433]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
[2434]	20 25 30
[2435]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2436]	35 40 45
[2437]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[2438]	50 55 60
[2439]	Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[2440]	65 70 75 80
[2441]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2442]	85 90 95
[2443]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
[2444]	100 105 110
[2445]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2446]	115 120
[2447]	<210> 138
[2448]	<211> 122
[2449]	<212> PRT
[2450]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2451]	<400> 138
[2452]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[2453]	1 5 10 15
[2454]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
[2455]	20 25 30
[2456]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[2457]	35	40	45
[2458]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val		
[2459]	50	55	60
[2460]	Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[2461]	65	70	75
[2462]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2463]	85	90	95
[2464]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp		
[2465]	100	105	110
[2466]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[2467]	115	120	
[2468]	<210> 139		
[2469]	<211> 122		
[2470]	<212> PRT		
[2471]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[2472]	<400> 139		
[2473]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly		
[2474]	1	5	10
[2475]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys		
[2476]	20	25	30
[2477]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[2478]	35	40	45
[2479]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val		
[2480]	50	55	60
[2481]	Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[2482]	65	70	75
[2483]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2484]	85	90	95
[2485]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp		
[2486]	100	105	110
[2487]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[2488]	115	120	
[2489]	<210> 140		
[2490]	<211> 122		
[2491]	<212> PRT		
[2492]	<213> 智人(Homo sapiens)		
[2493]	<400> 140		
[2494]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly		
[2495]	1	5	10

[2496]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[2497]				20					25					30		
[2498]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[2499]			35					40					45			
[2500]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Arg	Ser	Val
[2501]		50					55					60				
[2502]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[2503]	65					70					75				80	
[2504]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2505]				85					90					95		
[2506]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[2507]			100					105					110			
[2508]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[2509]			115					120								
[2510]	<210>	141														
[2511]	<211>	122														
[2512]	<212>	PRT														
[2513]	<213>	智人 (Homo sapiens)														
[2514]	<400>	141														
[2515]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[2516]	1			5					10					15		
[2517]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[2518]			20						25					30		
[2519]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[2520]			35					40					45			
[2521]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[2522]		50					55					60				
[2523]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[2524]	65					70					75				80	
[2525]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2526]				85					90					95		
[2527]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Ala	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[2528]			100					105					110			
[2529]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[2530]			115					120								
[2531]	<210>	142														
[2532]	<211>	317														
[2533]	<212>	PRT														
[2534]	<213>	智人 (Homo sapiens)														

[2535]	<400> 142															
[2536]	Met	Thr	Met	Glu	Thr	Gln	Met	Ser	Gln	Asn	Val	Cys	Pro	Arg	Asn	Leu
[2537]	1			5			10			15						
[2538]	Trp	Leu	Leu	Gln	Pro	Leu	Thr	Val	Leu	Leu	Leu	Leu	Ala	Ser	Ala	Asp
[2539]	20				25				30							
[2540]	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Pro	Pro	Lys	Ala	Val	Leu	Lys	Leu	Glu	Pro	Pro
[2541]	35				40				45							
[2542]	Trp	Ile	Asn	Val	Leu	Gln	Glu	Asp	Ser	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Gln	Gly
[2543]	50			55			60									
[2544]	Ala	Arg	Ser	Pro	Glu	Ser	Asp	Ser	Ile	Gln	Trp	Phe	His	Asn	Gly	Asn
[2545]	65		70				75				80					
[2546]	Leu	Ile	Pro	Thr	His	Thr	Gln	Pro	Ser	Tyr	Arg	Phe	Lys	Ala	Asn	Asn
[2547]	85				90				95							
[2548]	Asn	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Thr	Cys	Gln	Thr	Gly	Gln	Thr	Ser	Leu	Ser
[2549]	100				105				110							
[2550]	Asp	Pro	Val	His	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Glu	Trp	Leu	Val	Leu	Gln	Thr
[2551]	115				120				125							
[2552]	Pro	His	Leu	Glu	Phe	Gln	Glu	Gly	Glu	Thr	Ile	Met	Leu	Arg	Cys	His
[2553]	130			135				140								
[2554]	Ser	Trp	Lys	Asp	Lys	Pro	Leu	Val	Lys	Val	Thr	Phe	Phe	Gln	Asn	Gly
[2555]	145		150				155				160					
[2556]	Lys	Ser	Gln	Lys	Phe	Ser	His	Leu	Asp	Pro	Thr	Phe	Ser	Ile	Pro	Gln
[2557]	165				170				175							
[2558]	Ala	Asn	His	Ser	His	Ser	Gly	Asp	Tyr	His	Cys	Thr	Gly	Asn	Ile	Gly
[2559]	180				185				190							
[2560]	Tyr	Thr	Leu	Phe	Ser	Ser	Lys	Pro	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Val	Pro
[2561]	195			200				205								
[2562]	Ser	Met	Gly	Ser	Ser	Ser	Pro	Met	Gly	Ile	Ile	Val	Ala	Val	Val	Ile
[2563]	210			215				220								
[2564]	Ala	Thr	Ala	Val	Ala	Ala	Ile	Val	Ala	Ala	Val	Val	Ala	Leu	Ile	Tyr
[2565]	225		230				235				240					
[2566]	Cys	Arg	Lys	Lys	Arg	Ile	Ser	Ala	Asn	Ser	Thr	Asp	Pro	Val	Lys	Ala
[2567]	245				250				255							
[2568]	Ala	Gln	Phe	Glu	Pro	Pro	Gly	Arg	Gln	Met	Ile	Ala	Ile	Arg	Lys	Arg
[2569]	260				265				270							
[2570]	Gln	Leu	Glu	Glu	Thr	Asn	Asn	Asp	Tyr	Glu	Thr	Ala	Asp	Gly	Gly	Tyr
[2571]	275			280				285								
[2572]	Met	Thr	Leu	Asn	Pro	Arg	Ala	Pro	Thr	Asp	Asp	Asp	Lys	Asn	Ile	Tyr
[2573]	290		295				300									

[2574]	Leu Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn
[2575]	305 310 315
[2576]	<210> 143
[2577]	<211> 218
[2578]	<212> PRT
[2579]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2580]	<400> 143
[2581]	Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
[2582]	1 5 10 15
[2583]	Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
[2584]	20 25 30
[2585]	Ser Gln Ala Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro
[2586]	35 40 45
[2587]	Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly
[2588]	50 55 60
[2589]	Ala Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn
[2590]	65 70 75 80
[2591]	Leu Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn
[2592]	85 90 95
[2593]	Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser
[2594]	100 105 110
[2595]	Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr
[2596]	115 120 125
[2597]	Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His
[2598]	130 135 140
[2599]	Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly
[2600]	145 150 155 160
[2601]	Lys Ser Gln Lys Phe Ser Arg Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln
[2602]	165 170 175
[2603]	Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly
[2604]	180 185 190
[2605]	Tyr Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro
[2606]	195 200 205
[2607]	Ser Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
[2608]	210 215
[2609]	<210> 144
[2610]	<211> 110
[2611]	<212> PRT
[2612]	<213> 智人(Homo sapiens)

[2613]	<400>	144
[2614]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln	
[2615]	1	5 10 15
[2616]	Ser Val Thr Ile Ser Cys Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr	
[2617]	20	25 30
[2618]	Asn Trp Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu	
[2619]	35	40 45
[2620]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Lys Gly Val Pro Asp Arg Phe	
[2621]	50	55 60
[2622]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu	
[2623]	65	70 75 80
[2624]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro	
[2625]	85	90 95
[2626]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[2627]	100	105 110
[2628]	<210>	145
[2629]	<211>	110
[2630]	<212>	PRT
[2631]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2632]	<400>	145
[2633]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln	
[2634]	1	5 10 15
[2635]	Ser Val Thr Ile Ser Cys Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr	
[2636]	20	25 30
[2637]	Thr Trp Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu	
[2638]	35	40 45
[2639]	Met Ile Tyr Phe Thr Ile Lys Lys Pro Lys Gly Val Pro Asp Arg Phe	
[2640]	50	55 60
[2641]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu	
[2642]	65	70 75 80
[2643]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro	
[2644]	85	90 95
[2645]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu	
[2646]	100	105 110
[2647]	<210>	146
[2648]	<211>	110
[2649]	<212>	PRT
[2650]	<213>	智人(Homo sapiens)
[2651]	<400>	146

[2652]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[2653]	1 5 10 15
[2654]	Ser Val Thr Ile Ser Cys Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
[2655]	20 25 30
[2656]	Asn Trp Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[2657]	35 40 45
[2658]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
[2659]	50 55 60
[2660]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
[2661]	65 70 75 80
[2662]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
[2663]	85 90 95
[2664]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[2665]	100 105 110
[2666]	<210> 147
[2667]	<211> 110
[2668]	<212> PRT
[2669]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2670]	<400> 147
[2671]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
[2672]	1 5 10 15
[2673]	Ser Val Thr Ile Ser Cys Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr
[2674]	20 25 30
[2675]	Thr Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
[2676]	35 40 45
[2677]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
[2678]	50 55 60
[2679]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
[2680]	65 70 75 80
[2681]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro
[2682]	85 90 95
[2683]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
[2684]	100 105 110
[2685]	<210> 148
[2686]	<211> 110
[2687]	<212> PRT
[2688]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2689]	<400> 148
[2690]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

[2691]	1	5	10	15
[2692]	Ser Val Thr Ile Ser Cys Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr			
[2693]	20	25	30	
[2694]	Asn Trp Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu			
[2695]	35	40	45	
[2696]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe			
[2697]	50	55	60	
[2698]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu			
[2699]	65	70	75	80
[2700]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro			
[2701]	85	90	95	
[2702]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu			
[2703]	100	105	110	
[2704]	<210>	149		
[2705]	<211>	111		
[2706]	<212>	PRT		
[2707]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[2708]	<400>	149		
[2709]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly			
[2710]	1	5	10	15
[2711]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp			
[2712]	20	25	30	
[2713]	Tyr Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg			
[2714]	35	40	45	
[2715]	Leu Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg			
[2716]	50	55	60	
[2717]	Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg			
[2718]	65	70	75	80
[2719]	Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala			
[2720]	85	90	95	
[2721]	Pro Leu Gly Pro Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[2722]	100	105	110	
[2723]	<210>	150		
[2724]	<211>	218		
[2725]	<212>	PRT		
[2726]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[2727]	<400>	150		
[2728]	Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu			
[2729]	1	5	10	15

[2730]	Trp	Leu	Leu	Gln	Pro	Leu	Thr	Val	Leu	Leu	Leu	Leu	Ala	Ser	Ala	Asp
[2731]				20					25					30		
[2732]	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Pro	Pro	Lys	Ala	Val	Leu	Lys	Leu	Glu	Pro	Pro
[2733]				35				40					45			
[2734]	Trp	Ile	Asn	Val	Leu	Gln	Glu	Asp	Ser	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Gln	Gly
[2735]		50					55					60				
[2736]	Ala	Arg	Ser	Pro	Glu	Ser	Asp	Ser	Ile	Gln	Trp	Phe	His	Asn	Gly	Asn
[2737]	65					70					75				80	
[2738]	Leu	Ile	Pro	Thr	His	Thr	Gln	Pro	Ser	Tyr	Arg	Phe	Lys	Ala	Asn	Asn
[2739]					85					90					95	
[2740]	Asn	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Thr	Cys	Gln	Thr	Gly	Gln	Thr	Ser	Leu	Ser
[2741]				100					105					110		
[2742]	Asp	Pro	Val	His	Leu	Thr	Val	Leu	Ser	Glu	Trp	Leu	Val	Leu	Gln	Thr
[2743]				115					120					125		
[2744]	Pro	His	Leu	Glu	Phe	Gln	Glu	Gly	Glu	Thr	Ile	Met	Leu	Arg	Cys	His
[2745]		130						135				140				
[2746]	Ser	Trp	Lys	Asp	Lys	Pro	Leu	Val	Lys	Val	Thr	Phe	Phe	Gln	Asn	Gly
[2747]	145					150					155				160	
[2748]	Lys	Ser	Gln	Lys	Phe	Ser	His	Leu	Asp	Pro	Thr	Phe	Ser	Ile	Pro	Gln
[2749]					165					170					175	
[2750]	Ala	Asn	His	Ser	His	Ser	Gly	Asp	Tyr	His	Cys	Thr	Gly	Asn	Ile	Gly
[2751]				180					185					190		
[2752]	Tyr	Thr	Leu	Phe	Ser	Ser	Lys	Pro	Val	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Val	Pro
[2753]				195					200					205		
[2754]	Ser	Met	Gly	Ser	Ser	Ser	Pro	Met	Gly	Ile						
[2755]		210							215							
[2756]	<210>	151														
[2757]	<211>	291														
[2758]	<212>	PRT														
[2759]	<213>	智人(Homo sapiens)														
[2760]	<400>	151														
[2761]	Met	Gly	Ile	Leu	Ser	Phe	Leu	Pro	Val	Leu	Ala	Thr	Glu	Ser	Asp	Trp
[2762]	1				5					10					15	
[2763]	Ala	Asp	Cys	Lys	Ser	Pro	Gln	Pro	Trp	Gly	His	Met	Leu	Leu	Trp	Thr
[2764]					20					25				30		
[2765]	Ala	Val	Leu	Phe	Leu	Ala	Pro	Val	Ala	Gly	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Pro
[2766]				35					40					45		
[2767]	Lys	Ala	Val	Leu	Lys	Leu	Glu	Pro	Gln	Trp	Ile	Asn	Val	Leu	Gln	Glu
[2768]		50							55				60			

[2769]	Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
[2770]	65 70 75 80
[2771]	Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
[2772]	85 90 95
[2773]	Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
[2774]	100 105 110
[2775]	Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
[2776]	115 120 125
[2777]	Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu
[2778]	130 135 140
[2779]	Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
[2780]	145 150 155 160
[2781]	Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
[2782]	165 170 175
[2783]	Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
[2784]	180 185 190
[2785]	Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
[2786]	195 200 205
[2787]	Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
[2788]	210 215 220
[2789]	Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala
[2790]	225 230 235 240
[2791]	Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Pro
[2792]	245 250 255
[2793]	Thr Asn Pro Asp Glu Ala Asp Lys Val Gly Ala Glu Asn Thr Ile Thr
[2794]	260 265 270
[2795]	Tyr Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro Asp Asp Gln
[2796]	275 280 285
[2797]	Asn Arg Ile
[2798]	290
[2799]	<210> 152
[2800]	<211> 13
[2801]	<212> PRT
[2802]	<213> 智人(Homo sapiens)
[2803]	<400> 152
[2804]	Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr
[2805]	1 5 10
[2806]	<210> 153
[2807]	<211> 10

[2808]	<212>	PRT
[2809]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[2810]	<400>	153
[2811]	Gln Thr Tyr Ala Ala Pro Leu Gly Pro Thr	
[2812]	1	5 10
[2813]	<210>	154
[2814]	<211>	118
[2815]	<212>	PRT
[2816]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)
[2817]	<220>	
[2818]	<223>	VH
[2819]	<400>	154
[2820]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[2821]	1	5 10 15
[2822]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[2823]		20 25 30
[2824]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[2825]		35 40 45
[2826]	Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[2827]		50 55 60
[2828]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[2829]		65 70 75 80
[2830]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys	
[2831]		85 90 95
[2832]	Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
[2833]		100 105 110
[2834]	Leu Val Thr Val Ser Ser	
[2835]		115
[2836]	<210>	155
[2837]	<211>	108
[2838]	<212>	PRT
[2839]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)
[2840]	<220>	
[2841]	<223>	VL
[2842]	<400>	155
[2843]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[2844]	1	5 10 15
[2845]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser	
[2846]		20 25 30

[2847]	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu
[2848]			35					40					45			
[2849]	Ile	Tyr	Gly	Ala	Phe	Ser	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
[2850]			50					55				60				
[2851]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu
[2852]	65					70					75					80
[2853]	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro
[2854]					85					90					95	
[2855]	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
[2856]					100					105						
[2857]	<210>		156													
[2858]	<211>		116													
[2859]	<212>		PRT													
[2860]	<213>		人工序列(Artificial Sequence)													
[2861]	<220>															
[2862]	<223>		VH													
[2863]	<400>		156													
[2864]	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
[2865]	1				5					10					15	
[2866]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly
[2867]					20					25					30	
[2868]	Tyr	Gly	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp
[2869]					35					40				45		
[2870]	Ile	Gly	Phe	Ile	Tyr	Tyr	Glu	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Ile
[2871]					50					55				60		
[2872]	Lys	Ser	Arg	Ile	Ser	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Phe
[2873]	65					70					75					80
[2874]	Leu	Gln	Val	Asn	Ser	Val	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
[2875]					85					90					95	
[2876]	Ala	Arg	Gln	Thr	Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
[2877]					100					105					110	
[2878]	Thr	Val	Ser	Ser												
[2879]					115											
[2880]	<210>		157													
[2881]	<211>		113													
[2882]	<212>		PRT													
[2883]	<213>		人工序列(Artificial Sequence)													
[2884]	<220>															
[2885]	<223>		VL													

[2886]	<400>	157
[2887]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
[2888]	1 5 10 15	
[2889]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser	
[2890]	20 25 30	
[2891]	Asn Ala Lys Thr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
[2892]	35 40 45	
[2893]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val	
[2894]	50 55 60	
[2895]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	
[2896]	65 70 75 80	
[2897]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln	
[2898]	85 90 95	
[2899]	Trp Tyr Asp Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile	
[2900]	100 105 110	
[2901]	Lys	
[2902]	<210>	158
[2903]	<211>	328
[2904]	<212>	PRT
[2905]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2906]	<220>	
[2907]	<223>	CH
[2908]	<400>	158
[2909]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys	
[2910]	1 5 10 15	
[2911]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	
[2912]	20 25 30	
[2913]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
[2914]	35 40 45	
[2915]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
[2916]	50 55 60	
[2917]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr	
[2918]	65 70 75 80	
[2919]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
[2920]	85 90 95	
[2921]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
[2922]	100 105 110	
[2923]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
[2924]	115 120 125	

[2925]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[2926]	130						135					140				
[2927]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[2928]	145					150				155					160	
[2929]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[2930]				165					170					175		
[2931]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
[2932]				180				185						190		
[2933]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[2934]		195					200					205				
[2935]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[2936]	210					215					220					
[2937]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
[2938]	225					230				235					240	
[2939]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[2940]				245					250					255		
[2941]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[2942]				260					265					270		
[2943]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[2944]		275						280					285			
[2945]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[2946]	290					295					300					
[2947]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[2948]	305					310				315					320	
[2949]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[2950]				325												
[2951]	<210>	159														
[2952]	<211>	107														
[2953]	<212>	PRT														
[2954]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[2955]	<220>															
[2956]	<223>	CL														
[2957]	<400>	159														
[2958]	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
[2959]	1			5					10					15		
[2960]	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
[2961]				20					25					30		
[2962]	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
[2963]				35				40					45			

[2964]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[2965]	50 55 60
[2966]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[2967]	65 70 75 80
[2968]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[2969]	85 90 95
[2970]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2971]	100 105
[2972]	<210> 160
[2973]	<211> 450
[2974]	<212> PRT
[2975]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2976]	<220>
[2977]	<223> Hch
[2978]	<400> 160
[2979]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[2980]	1 5 10 15
[2981]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
[2982]	20 25 30
[2983]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2984]	35 40 45
[2985]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[2986]	50 55 60
[2987]	Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[2988]	65 70 75 80
[2989]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2990]	85 90 95
[2991]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
[2992]	100 105 110
[2993]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[2994]	115 120 125
[2995]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[2996]	130 135 140
[2997]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[2998]	145 150 155 160
[2999]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[3000]	165 170 175
[3001]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[3002]	180 185 190

[3003]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[3004]			195					200					205			
[3005]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[3006]			210					215					220			
[3007]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[3008]	225							230				235				240
[3009]	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
[3010]								245				250				255
[3011]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[3012]								260				265			270	
[3013]	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[3014]								275					280			285
[3015]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
[3016]								290					295			300
[3017]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[3018]	305							310					315			320
[3019]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
[3020]								325					330			335
[3021]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[3022]								340					345			350
[3023]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[3024]								355					360			365
[3025]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[3026]								370					375			380
[3027]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
[3028]	385							390					395			400
[3029]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
[3030]								405					410			415
[3031]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[3032]								420					425			430
[3033]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
[3034]								435					440			445
[3035]	Ser	Pro														
[3036]								450								
[3037]	<210>	161														
[3038]	<211>	216														
[3039]	<212>	PRT														
[3040]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[3041]	<220>															

[3042]	<223>	Lch
[3043]	<400>	161
[3044]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln	
[3045]	1	5 10 15
[3046]	Ser Val Thr Ile Ser Cys Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr	
[3047]		20 25 30
[3048]	Asn Trp Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu	
[3049]		35 40 45
[3050]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe	
[3051]		50 55 60
[3052]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu	
[3053]		65 70 75 80
[3054]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro	
[3055]		85 90 95
[3056]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln	
[3057]		100 105 110
[3058]	Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu	
[3059]		115 120 125
[3060]	Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr	
[3061]		130 135 140
[3062]	Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys	
[3063]		145 150 155 160
[3064]	Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr	
[3065]		165 170 175
[3066]	Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His	
[3067]		180 185 190
[3068]	Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys	
[3069]		195 200 205
[3070]	Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser	
[3071]		210 215
[3072]	<210>	162
[3073]	<211>	450
[3074]	<212>	PRT
[3075]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3076]	<220>	
[3077]	<223>	Hch
[3078]	<400>	162
[3079]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[3080]	1	5 10 15

[3081]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[3082]				20					25					30		
[3083]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3084]			35					40					45			
[3085]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[3086]		50					55				60					
[3087]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[3088]	65					70					75				80	
[3089]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3090]				85						90				95		
[3091]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[3092]			100						105				110			
[3093]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[3094]			115					120					125			
[3095]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[3096]		130					135					140				
[3097]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[3098]	145					150				155					160	
[3099]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[3100]				165					170						175	
[3101]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[3102]			180						185					190		
[3103]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[3104]			195					200					205			
[3105]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[3106]		210					215					220				
[3107]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Tyr	Gln
[3108]	225					230					235				240	
[3109]	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
[3110]				245					250					255		
[3111]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[3112]				260					265					270		
[3113]	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[3114]			275					280					285			
[3115]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[3116]		290					295					300				
[3117]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[3118]	305					310				315					320	
[3119]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro

[3120]					325					330					335	
[3121]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[3122]					340					345					350	
[3123]	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[3124]					355					360					365	
[3125]	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[3126]					370					375					380	
[3127]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
[3128]	385					390					395					400
[3129]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
[3130]					405					410					415	
[3131]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[3132]					420					425					430	
[3133]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
[3134]					435					440					445	
[3135]	Ser	Pro														
[3136]					450											
[3137]	<210>	163														
[3138]	<211>	450														
[3139]	<212>	PRT														
[3140]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[3141]	<220>															
[3142]	<223>	Hch														
[3143]	<400>	163														
[3144]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[3145]	1				5					10					15	
[3146]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[3147]					20					25					30	
[3148]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3149]					35					40					45	
[3150]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[3151]					50					55					60	
[3152]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[3153]	65					70					75					80
[3154]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3155]					85					90					95	
[3156]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[3157]					100					105					110	
[3158]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro

[3159]	115	120	125
[3160]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
[3161]	130	135	140
[3162]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
[3163]	145	150	155
[3164]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
[3165]	165	170	175
[3166]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
[3167]	180	185	190
[3168]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn		
[3169]	195	200	205
[3170]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser		
[3171]	210	215	220
[3172]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu		
[3173]	225	230	235
[3174]	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
[3175]	245	250	255
[3176]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
[3177]	260	265	270
[3178]	His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
[3179]	275	280	285
[3180]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
[3181]	290	295	300
[3182]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
[3183]	305	310	315
[3184]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Met Pro		
[3185]	325	330	335
[3186]	Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
[3187]	340	345	350
[3188]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
[3189]	355	360	365
[3190]	Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
[3191]	370	375	380
[3192]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
[3193]	385	390	395
[3194]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr		
[3195]	405	410	415
[3196]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
[3197]	420	425	430

[3198]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[3199]	435 440 445
[3200]	Ser Pro
[3201]	450
[3202]	<210> 164
[3203]	<211> 450
[3204]	<212> PRT
[3205]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3206]	<220>
[3207]	<223> Hch
[3208]	<400> 164
[3209]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[3210]	1 5 10 15
[3211]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
[3212]	20 25 30
[3213]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3214]	35 40 45
[3215]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[3216]	50 55 60
[3217]	Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[3218]	65 70 75 80
[3219]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3220]	85 90 95
[3221]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
[3222]	100 105 110
[3223]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[3224]	115 120 125
[3225]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[3226]	130 135 140
[3227]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[3228]	145 150 155 160
[3229]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[3230]	165 170 175
[3231]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[3232]	180 185 190
[3233]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[3234]	195 200 205
[3235]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
[3236]	210 215 220

[3237]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln																		
[3238]	225					230					235							240	
[3239]	Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu																		
[3240]					245					250								255	
[3241]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser																		
[3242]				260					265								270		
[3243]	Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu																		
[3244]			275					280						285					
[3245]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr																		
[3246]	290						295						300						
[3247]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn																		
[3248]	305					310				315								320	
[3249]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro																		
[3250]				325					330									335	
[3251]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln																		
[3252]			340					345									350		
[3253]	Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val																		
[3254]			355					360									365		
[3255]	Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val																		
[3256]	370						375						380						
[3257]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro																		
[3258]	385					390				395								400	
[3259]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr																		
[3260]				405					410									415	
[3261]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val																		
[3262]			420						425								430		
[3263]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu																		
[3264]			435					440									445		
[3265]	Ser Pro																		
[3266]	450																		
[3267]	<210>	165																	
[3268]	<211>	450																	
[3269]	<212>	PRT																	
[3270]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)																	
[3271]	<220>																		
[3272]	<223>	Hch																	
[3273]	<400>	165																	
[3274]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly																		
[3275]	1			5					10								15		

[3276]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[3277]				20					25					30		
[3278]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3279]			35					40					45			
[3280]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[3281]		50					55					60				
[3282]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[3283]	65					70					75				80	
[3284]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3285]				85					90					95		
[3286]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[3287]			100					105					110			
[3288]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[3289]			115					120					125			
[3290]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[3291]		130					135					140				
[3292]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[3293]	145					150				155					160	
[3294]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[3295]				165					170					175		
[3296]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[3297]			180					185					190			
[3298]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[3299]		195					200					205				
[3300]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[3301]		210					215					220				
[3302]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[3303]	225					230				235				240		
[3304]	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[3305]				245					250				255			
[3306]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[3307]			260						265				270			
[3308]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[3309]			275					280					285			
[3310]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[3311]		290					295					300				
[3312]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[3313]	305					310				315				320		
[3314]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro

[3315]					325					330					335	
[3316]	Ile	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[3317]					340					345					350	
[3318]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[3319]					355					360					365	
[3320]	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[3321]					370					375					380	
[3322]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
[3323]	385					390					395					400
[3324]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr
[3325]					405					410						415
[3326]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[3327]					420					425					430	
[3328]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
[3329]					435					440					445	
[3330]	Ser	Pro														
[3331]					450											
[3332]	<210>	166														
[3333]	<211>	450														
[3334]	<212>	PRT														
[3335]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[3336]	<220>															
[3337]	<223>	Hch														
[3338]	<400>	166														
[3339]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[3340]	1				5					10					15	
[3341]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[3342]					20					25					30	
[3343]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3344]					35					40					45	
[3345]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[3346]					50					55					60	
[3347]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[3348]	65					70					75					80
[3349]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3350]					85					90					95	
[3351]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[3352]					100					105					110	
[3353]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro

[3354]	115	120	125
[3355]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
[3356]	130	135	140
[3357]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
[3358]	145	150	155
[3359]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
[3360]	165	170	175
[3361]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
[3362]	180	185	190
[3363]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn		
[3364]	195	200	205
[3365]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser		
[3366]	210	215	220
[3367]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu		
[3368]	225	230	235
[3369]	Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu		
[3370]	245	250	255
[3371]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
[3372]	260	265	270
[3373]	His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
[3374]	275	280	285
[3375]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr		
[3376]	290	295	300
[3377]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
[3378]	305	310	315
[3379]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro		
[3380]	325	330	335
[3381]	Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
[3382]	340	345	350
[3383]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val		
[3384]	355	360	365
[3385]	Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
[3386]	370	375	380
[3387]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
[3388]	385	390	395
[3389]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr		
[3390]	405	410	415
[3391]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
[3392]	420	425	430

[3393]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[3394]	435 440 445
[3395]	Ser Pro
[3396]	450
[3397]	<210> 167
[3398]	<211> 450
[3399]	<212> PRT
[3400]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3401]	<220>
[3402]	<223> Hch
[3403]	<400> 167
[3404]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[3405]	1 5 10 15
[3406]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
[3407]	20 25 30
[3408]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3409]	35 40 45
[3410]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[3411]	50 55 60
[3412]	Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[3413]	65 70 75 80
[3414]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3415]	85 90 95
[3416]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
[3417]	100 105 110
[3418]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[3419]	115 120 125
[3420]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[3421]	130 135 140
[3422]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[3423]	145 150 155 160
[3424]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[3425]	165 170 175
[3426]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[3427]	180 185 190
[3428]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[3429]	195 200 205
[3430]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
[3431]	210 215 220

[3432]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln
[3433]	225					230				235						240
[3434]	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[3435]					245					250					255	
[3436]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[3437]				260					265					270		
[3438]	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Gln
[3439]			275					280					285			
[3440]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[3441]		290					295					300				
[3442]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[3443]	305					310					315					320
[3444]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
[3445]					325					330					335	
[3446]	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[3447]				340					345					350		
[3448]	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[3449]			355					360					365			
[3450]	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[3451]		370					375					380				
[3452]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
[3453]	385					390					395					400
[3454]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
[3455]					405					410					415	
[3456]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[3457]				420					425					430		
[3458]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
[3459]			435					440					445			
[3460]	Ser	Pro														
[3461]		450														
[3462]	<210>	168														
[3463]	<211>	450														
[3464]	<212>	PRT														
[3465]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[3466]	<220>															
[3467]	<223>	Hch														
[3468]	<400>	168														
[3469]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[3470]	1				5					10					15	

[3471]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[3472]				20					25					30		
[3473]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3474]			35					40					45			
[3475]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[3476]		50					55				60					
[3477]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[3478]	65					70					75				80	
[3479]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3480]				85						90				95		
[3481]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[3482]			100						105					110		
[3483]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[3484]			115						120					125		
[3485]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[3486]		130						135				140				
[3487]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[3488]	145					150					155				160	
[3489]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[3490]				165						170					175	
[3491]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[3492]			180						185					190		
[3493]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[3494]			195						200					205		
[3495]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[3496]		210					215					220				
[3497]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[3498]	225					230					235				240	
[3499]	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[3500]				245						250				255		
[3501]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[3502]				260						265				270		
[3503]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[3504]			275						280					285		
[3505]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[3506]		290						295				300				
[3507]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[3508]	305					310					315				320	
[3509]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro

[3510]	325																330				335							
[3511]	Glu	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln												
[3512]	340																345				350							
[3513]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val												
[3514]	355																360				365							
[3515]	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val												
[3516]	370																375				380							
[3517]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro												
[3518]	385																390				395				400			
[3519]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr												
[3520]	405																410				415							
[3521]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val												
[3522]	420																425				430							
[3523]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu												
[3524]	435																440				445							
[3525]	Ser	Pro																										
[3526]	450																											
[3527]	<210>	169																										
[3528]	<211>	310																										
[3529]	<212>	PRT																										
[3530]	<213>	智人(Homo sapiens)																										
[3531]	<400>	169																										
[3532]	Met	Gly	Ile	Leu	Ser	Phe	Leu	Pro	Val	Leu	Ala	Thr	Glu	Ser	Asp	Trp												
[3533]	1	5																10				15						
[3534]	Ala	Asp	Cys	Lys	Ser	Pro	Gln	Pro	Trp	Gly	His	Met	Leu	Leu	Trp	Thr												
[3535]	20																25				30							
[3536]	Ala	Val	Leu	Phe	Leu	Ala	Pro	Val	Ala	Gly	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Pro												
[3537]	35																40				45							
[3538]	Lys	Ala	Val	Leu	Lys	Leu	Glu	Pro	Gln	Trp	Ile	Asn	Val	Leu	Gln	Glu												
[3539]	50																55				60							
[3540]	Asp	Ser	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg	Gly	Thr	His	Ser	Pro	Glu	Ser	Asp												
[3541]	65																70				75				80			
[3542]	Ser	Ile	Gln	Trp	Phe	His	Asn	Gly	Asn	Leu	Ile	Pro	Thr	His	Thr	Gln												
[3543]	85																90				95							
[3544]	Pro	Ser	Tyr	Arg	Phe	Lys	Ala	Asn	Asn	Asn	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Thr												
[3545]	100																105				110							
[3546]	Cys	Gln	Thr	Gly	Gln	Thr	Ser	Leu	Ser	Asp	Pro	Val	His	Leu	Thr	Val												
[3547]	115																120				125							
[3548]	Leu	Ser	Glu	Trp	Leu	Val	Leu	Gln	Thr	Pro	His	Leu	Glu	Phe	Gln	Glu												

[3549]	130	135	140
[3550]	Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu		
[3551]	145	150	155
[3552]	Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg		
[3553]	165	170	175
[3554]	Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly		
[3555]	180	185	190
[3556]	Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys		
[3557]	195	200	205
[3558]	Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile		
[3559]	210	215	220
[3560]	Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala		
[3561]	225	230	235
[3562]	Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Leu Pro		
[3563]	245	250	255
[3564]	Gly Tyr Pro Glu Cys Arg Glu Met Gly Glu Thr Leu Pro Glu Lys Pro		
[3565]	260	265	270
[3566]	Ala Asn Pro Thr Asn Pro Asp Glu Ala Asp Lys Val Gly Ala Glu Asn		
[3567]	275	280	285
[3568]	Thr Ile Thr Tyr Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro		
[3569]	290	295	300
[3570]	Asp Asp Gln Asn Arg Ile		
[3571]	305	310	
[3572]	<210>	170	
[3573]	<211>	450	
[3574]	<212>	PRT	
[3575]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[3576]	<220>		
[3577]	<223>	Hch	
[3578]	<400>	170	
[3579]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly		
[3580]	1	5	10
[3581]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys		
[3582]	20	25	30
[3583]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[3584]	35	40	45
[3585]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val		
[3586]	50	55	60
[3587]	Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		

[3588]	65					70						75				80
[3589]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3590]						85						90				95
[3591]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Ala	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[3592]						100						105				110
[3593]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[3594]						115						120				125
[3595]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[3596]						130						135				140
[3597]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[3598]	145											155				160
[3599]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[3600]						165						170				175
[3601]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[3602]						180						185				190
[3603]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[3604]						195						200				205
[3605]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[3606]						210						220				
[3607]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[3608]	225											235				240
[3609]	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[3610]						245						250				255
[3611]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[3612]						260						265				270
[3613]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[3614]						275						280				285
[3615]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[3616]						290						295				300
[3617]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[3618]	305											315				320
[3619]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
[3620]						325						330				335
[3621]	Ile	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[3622]						340						345				350
[3623]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[3624]						355						360				365
[3625]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[3626]						370						375				380

[3627]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[3628]	385 390 395 400
[3629]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[3630]	405 410 415
[3631]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[3632]	420 425 430
[3633]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu
[3634]	435 440 445
[3635]	Ser Pro
[3636]	450
[3637]	<210> 171
[3638]	<211> 450
[3639]	<212> PRT
[3640]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3641]	<220>
[3642]	<223> Hch
[3643]	<400> 171
[3644]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[3645]	1 5 10 15
[3646]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
[3647]	20 25 30
[3648]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3649]	35 40 45
[3650]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[3651]	50 55 60
[3652]	Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[3653]	65 70 75 80
[3654]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3655]	85 90 95
[3656]	Ala Arg Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
[3657]	100 105 110
[3658]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[3659]	115 120 125
[3660]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[3661]	130 135 140
[3662]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[3663]	145 150 155 160
[3664]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[3665]	165 170 175

[3666]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[3667]	180 185 190
[3668]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[3669]	195 200 205
[3670]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
[3671]	210 215 220
[3672]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[3673]	225 230 235 240
[3674]	Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
[3675]	245 250 255
[3676]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[3677]	260 265 270
[3678]	His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[3679]	275 280 285
[3680]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
[3681]	290 295 300
[3682]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[3683]	305 310 315 320
[3684]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro
[3685]	325 330 335
[3686]	Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[3687]	340 345 350
[3688]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[3689]	355 360 365
[3690]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[3691]	370 375 380
[3692]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[3693]	385 390 395 400
[3694]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[3695]	405 410 415
[3696]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[3697]	420 425 430
[3698]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu
[3699]	435 440 445
[3700]	Ser Pro
[3701]	450
[3702]	<210> 172
[3703]	<211> 217
[3704]	<212> PRT

[3705]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3706]	<400>	172
[3707]	Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp	
[3708]	1	5 10 15
[3709]	Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr	
[3710]		20 25 30
[3711]	Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro	
[3712]		35 40 45
[3713]	Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu	
[3714]	50	55 60
[3715]	Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp	
[3716]	65	70 75 80
[3717]	Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln	
[3718]		85 90 95
[3719]	Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr	
[3720]		100 105 110
[3721]	Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val	
[3722]		115 120 125
[3723]	Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu	
[3724]	130	135 140
[3725]	Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu	
[3726]	145	150 155 160
[3727]	Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg	
[3728]		165 170 175
[3729]	Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly	
[3730]		180 185 190
[3731]	Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys	
[3732]		195 200 205
[3733]	Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro	
[3734]	210	215
[3735]	<210>	173
[3736]	<211>	450
[3737]	<212>	PRT
[3738]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)
[3739]	<220>	
[3740]	<223>	Hch
[3741]	<400>	173
[3742]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly	
[3743]	1	5 10 15

[3744]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[3745]				20					25					30		
[3746]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3747]			35					40					45			
[3748]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[3749]		50					55				60					
[3750]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[3751]	65					70					75				80	
[3752]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3753]				85						90				95		
[3754]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Ala	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[3755]			100					105					110			
[3756]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[3757]			115					120					125			
[3758]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[3759]		130					135					140				
[3760]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[3761]	145					150				155					160	
[3762]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[3763]				165						170					175	
[3764]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[3765]			180					185					190			
[3766]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[3767]		195						200					205			
[3768]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[3769]		210					215					220				
[3770]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[3771]	225					230					235				240	
[3772]	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[3773]				245						250				255		
[3774]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[3775]				260						265				270		
[3776]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[3777]			275					280					285			
[3778]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[3779]		290						295					300			
[3780]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[3781]	305					310					315				320	
[3782]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro

[3783]													325			330				335					
[3784]	Glu	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln									
[3785]													340			345				350					
[3786]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val									
[3787]													355			360				365					
[3788]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val									
[3789]													370			375				380					
[3790]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro									
[3791]													385			390				395			400		
[3792]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr									
[3793]													405			410				415					
[3794]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val									
[3795]													420			425				430					
[3796]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Glu	Ser	Leu	Ser	Leu									
[3797]													435			440				445					
[3798]	Ser	Pro																							
[3799]													450												
[3800]	<210>	174																							
[3801]	<211>	254																							
[3802]	<212>	PRT																							
[3803]	<213>	智人(Homo sapiens)																							
[3804]	<400>	174																							
[3805]	Met	Trp	Gln	Leu	Leu	Leu	Pro	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Leu	Val	Ser	Ala									
[3806]	1													5			10				15				
[3807]	Gly	Met	Arg	Thr	Glu	Asp	Leu	Pro	Lys	Ala	Val	Val	Phe	Leu	Glu	Pro									
[3808]													20			25				30					
[3809]	Gln	Trp	Tyr	Arg	Val	Leu	Glu	Lys	Asp	Ser	Val	Thr	Leu	Lys	Cys	Gln									
[3810]													35			40				45					
[3811]	Gly	Ala	Tyr	Ser	Pro	Glu	Asp	Asn	Ser	Thr	Gln	Trp	Phe	His	Asn	Glu									
[3812]													50			55				60					
[3813]	Ser	Leu	Ile	Ser	Ser	Gln	Ala	Ser	Ser	Tyr	Phe	Ile	Asp	Ala	Ala	Thr									
[3814]													65			70				75			80		
[3815]	Val	Asp	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Arg	Cys	Gln	Thr	Asn	Leu	Ser	Thr	Leu									
[3816]													85			90				95					
[3817]	Ser	Asp	Pro	Val	Gln	Leu	Glu	Val	His	Ile	Gly	Trp	Leu	Leu	Leu	Gln									
[3818]													100			105				110					
[3819]	Ala	Pro	Arg	Trp	Val	Phe	Lys	Glu	Glu	Asp	Pro	Ile	His	Leu	Arg	Cys									
[3820]													115			120				125					
[3821]	His	Ser	Trp	Lys	Asn	Thr	Ala	Leu	His	Lys	Val	Thr	Tyr	Leu	Gln	Asn									

[3822]	130	135	140
[3823]	Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro		
[3824]	145	150	155 160
[3825]	Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val		
[3826]	165	170	175
[3827]	Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln		
[3828]	180	185	190
[3829]	Gly Leu Ser Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln		
[3830]	195	200	205
[3831]	Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly		
[3832]	210	215	220
[3833]	Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile Arg Ser Ser Thr Arg Asp Trp		
[3834]	225	230	235 240
[3835]	Lys Asp His Lys Phe Lys Trp Arg Lys Asp Pro Gln Asp Lys		
[3836]	245	250	
[3837]	<210>	175	
[3838]	<211>	254	
[3839]	<212>	PRT	
[3840]	<213>	智人 (Homo sapiens)	
[3841]	<400>	175	
[3842]	Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala		
[3843]	1	5	10 15
[3844]	Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro		
[3845]	20	25	30
[3846]	Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln		
[3847]	35	40	45
[3848]	Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu		
[3849]	50	55	60
[3850]	Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr		
[3851]	65	70	75 80
[3852]	Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu		
[3853]	85	90	95
[3854]	Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln		
[3855]	100	105	110
[3856]	Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys		
[3857]	115	120	125
[3858]	His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn		
[3859]	130	135	140
[3860]	Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro		

[3861]	145	150	155	160
[3862]	Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Phe			
[3863]		165	170	175
[3864]	Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln			
[3865]		180	185	190
[3866]	Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln			
[3867]		195	200	205
[3868]	Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly			
[3869]		210	215	220
[3870]	Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile Arg Ser Ser Thr Arg Asp Trp			
[3871]	225	230	235	240
[3872]	Lys Asp His Lys Phe Lys Trp Arg Lys Asp Pro Gln Asp Lys			
[3873]		245	250	
[3874]	<210>	176		
[3875]	<211>	208		
[3876]	<212>	PRT		
[3877]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[3878]	<400>	176		
[3879]	Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala			
[3880]	1	5	10	15
[3881]	Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro			
[3882]		20	25	30
[3883]	Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln			
[3884]		35	40	45
[3885]	Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu			
[3886]		50	55	60
[3887]	Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr			
[3888]	65	70	75	80
[3889]	Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu			
[3890]		85	90	95
[3891]	Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln			
[3892]		100	105	110
[3893]	Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys			
[3894]		115	120	125
[3895]	His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn			
[3896]		130	135	140
[3897]	Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro			
[3898]	145	150	155	160
[3899]	Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Phe			

[3900]		165		170		175
[3901]	Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln					
[3902]		180		185		190
[3903]	Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln					
[3904]		195		200		205
[3905]	<210>	177				
[3906]	<211>	208				
[3907]	<212>	PRT				
[3908]	<213>	智人(Homo sapiens)				
[3909]	<400>	177				
[3910]	Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala					
[3911]	1	5		10		15
[3912]	Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro					
[3913]		20		25		30
[3914]	Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln					
[3915]		35		40		45
[3916]	Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu					
[3917]		50		55		60
[3918]	Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr					
[3919]	65	70		75		80
[3920]	Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu					
[3921]		85		90		95
[3922]	Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln					
[3923]		100		105		110
[3924]	Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys					
[3925]		115		120		125
[3926]	His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn					
[3927]		130		135		140
[3928]	Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro					
[3929]	145	150		155		160
[3930]	Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val					
[3931]		165		170		175
[3932]	Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln					
[3933]		180		185		190
[3934]	Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln					
[3935]		195		200		205
[3936]	<210>	178				
[3937]	<211>	233				
[3938]	<212>	PRT				

[3939]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3940]	<400>	178
[3941]	Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala	
[3942]	1 5 10 15	
[3943]	Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro	
[3944]	20 25 30	
[3945]	Gln Trp Tyr Ser Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln	
[3946]	35 40 45	
[3947]	Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu	
[3948]	50 55 60	
[3949]	Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr	
[3950]	65 70 75 80	
[3951]	Val Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu	
[3952]	85 90 95	
[3953]	Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln	
[3954]	100 105 110	
[3955]	Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys	
[3956]	115 120 125	
[3957]	His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn	
[3958]	130 135 140	
[3959]	Gly Lys Asp Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe His Ile Pro	
[3960]	145 150 155 160	
[3961]	Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val	
[3962]	165 170 175	
[3963]	Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln	
[3964]	180 185 190	
[3965]	Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Ser Pro Pro Gly Tyr Gln	
[3966]	195 200 205	
[3967]	Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly	
[3968]	210 215 220	
[3969]	Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile	
[3970]	225 230	
[3971]	<210>	179
[3972]	<211>	365
[3973]	<212>	PRT
[3974]	<213>	智人 (Homo sapiens)
[3975]	<400>	179
[3976]	Met Gly Val Pro Arg Pro Gln Pro Trp Ala Leu Gly Leu Leu Leu Phe	
[3977]	1 5 10 15	

[3978]	Leu	Leu	Pro	Gly	Ser	Leu	Gly	Ala	Glu	Ser	His	Leu	Ser	Leu	Leu	Tyr
[3979]				20					25					30		
[3980]	His	Leu	Thr	Ala	Val	Ser	Ser	Pro	Ala	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Phe	Trp
[3981]			35					40					45			
[3982]	Val	Ser	Gly	Trp	Leu	Gly	Pro	Gln	Gln	Tyr	Leu	Ser	Tyr	Asn	Ser	Leu
[3983]		50					55					60				
[3984]	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Pro	Cys	Gly	Ala	Trp	Val	Trp	Glu	Asn	Gln	Val
[3985]	65					70				75					80	
[3986]	Ser	Trp	Tyr	Trp	Glu	Lys	Glu	Thr	Thr	Asp	Leu	Arg	Ile	Lys	Glu	Lys
[3987]				85					90					95		
[3988]	Leu	Phe	Leu	Glu	Ala	Phe	Lys	Ala	Leu	Gly	Gly	Lys	Gly	Pro	Tyr	Thr
[3989]			100					105						110		
[3990]	Leu	Gln	Gly	Leu	Leu	Gly	Cys	Glu	Leu	Gly	Pro	Asp	Asn	Thr	Ser	Val
[3991]		115					120						125			
[3992]	Pro	Thr	Ala	Lys	Phe	Ala	Leu	Asn	Gly	Glu	Glu	Phe	Met	Asn	Phe	Asp
[3993]		130					135					140				
[3994]	Leu	Lys	Gln	Gly	Thr	Trp	Gly	Gly	Asp	Trp	Pro	Glu	Ala	Leu	Ala	Ile
[3995]	145					150				155					160	
[3996]	Ser	Gln	Arg	Trp	Gln	Gln	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Asn	Lys	Glu	Leu	Thr
[3997]			165					170						175		
[3998]	Phe	Leu	Leu	Phe	Ser	Cys	Pro	His	Arg	Leu	Arg	Glu	His	Leu	Glu	Arg
[3999]			180					185						190		
[4000]	Gly	Arg	Gly	Asn	Leu	Glu	Trp	Lys	Glu	Pro	Pro	Ser	Met	Arg	Leu	Lys
[4001]		195					200						205			
[4002]	Ala	Arg	Pro	Ser	Ser	Pro	Gly	Phe	Ser	Val	Leu	Thr	Cys	Ser	Ala	Phe
[4003]		210					215					220				
[4004]	Ser	Phe	Tyr	Pro	Pro	Glu	Leu	Gln	Leu	Arg	Phe	Leu	Arg	Asn	Gly	Leu
[4005]	225					230				235					240	
[4006]	Ala	Ala	Gly	Thr	Gly	Gln	Gly	Asp	Phe	Gly	Pro	Asn	Ser	Asp	Gly	Ser
[4007]			245					250						255		
[4008]	Phe	His	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Thr	Val	Lys	Ser	Gly	Asp	Glu	His	His
[4009]			260					265						270		
[4010]	Tyr	Cys	Cys	Ile	Val	Gln	His	Ala	Gly	Leu	Ala	Gln	Pro	Leu	Arg	Val
[4011]		275					280						285			
[4012]	Glu	Leu	Glu	Ser	Pro	Ala	Lys	Ser	Ser	Val	Leu	Val	Val	Gly	Ile	Val
[4013]		290					295						300			
[4014]	Ile	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Thr	Ala	Ala	Ala	Val	Gly	Gly	Ala	Leu	Leu
[4015]	305					310				315					320	
[4016]	Trp	Arg	Arg	Met	Arg	Ser	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Trp	Ile	Ser	Leu	Arg

[4017]		325		330		335
[4018]	Gly Asp Asp Thr Gly Val Leu Leu Pro Thr Pro Gly Glu Ala Gln Asp					
[4019]		340		345		350
[4020]	Ala Asp Leu Lys Asp Val Asn Val Ile Pro Ala Thr Ala					
[4021]		355		360		365
[4022]	<210>	180				
[4023]	<211>	119				
[4024]	<212>	PRT				
[4025]	<213>	智人(Homo sapiens)				
[4026]	<400>	180				
[4027]	Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser					
[4028]	1	5		10		15
[4029]	Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg					
[4030]		20		25		30
[4031]	His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser					
[4032]		35		40		45
[4033]	Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu					
[4034]	50	55		60		
[4035]	Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp					
[4036]	65	70		75		80
[4037]	Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp					
[4038]		85		90		95
[4039]	Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile					
[4040]		100		105		110
[4041]	Val Lys Trp Asp Arg Asp Met					
[4042]		115				
[4043]	<210>	181				
[4044]	<211>	580				
[4045]	<212>	PRT				
[4046]	<213>	智人(Homo sapiens)				
[4047]	<400>	181				
[4048]	Met Ala Gly Thr Val Arg Thr Ala Cys Leu Val Val Ala Met Leu Leu					
[4049]	1	5		10		15
[4050]	Ser Leu Asp Phe Pro Gly Gln Ala Gln Pro Pro Pro Pro Pro Pro Asp					
[4051]		20		25		30
[4052]	Ala Thr Cys His Gln Val Arg Ser Phe Phe Gln Arg Leu Gln Pro Gly					
[4053]		35		40		45
[4054]	Leu Lys Trp Val Pro Glu Thr Pro Val Pro Gly Ser Asp Leu Gln Val					
[4055]	50	55		60		

[4056]	Cys	Leu	Pro	Lys	Gly	Pro	Thr	Cys	Cys	Ser	Arg	Lys	Met	Glu	Glu	Lys
[4057]	65					70					75					80
[4058]	Tyr	Gln	Leu	Thr	Ala	Arg	Leu	Asn	Met	Glu	Gln	Leu	Leu	Gln	Ser	Ala
[4059]					85					90					95	
[4060]	Ser	Met	Glu	Leu	Lys	Phe	Leu	Ile	Ile	Gln	Asn	Ala	Ala	Val	Phe	Gln
[4061]					100					105					110	
[4062]	Glu	Ala	Phe	Glu	Ile	Val	Val	Arg	His	Ala	Lys	Asn	Tyr	Thr	Asn	Ala
[4063]					115					120					125	
[4064]	Met	Phe	Lys	Asn	Asn	Tyr	Pro	Ser	Leu	Thr	Pro	Gln	Ala	Phe	Glu	Phe
[4065]					130					135					140	
[4066]	Val	Gly	Glu	Phe	Phe	Thr	Asp	Val	Ser	Leu	Tyr	Ile	Leu	Gly	Ser	Asp
[4067]	145					150					155					160
[4068]	Ile	Asn	Val	Asp	Asp	Met	Val	Asn	Glu	Leu	Phe	Asp	Ser	Leu	Phe	Pro
[4069]					165						170					175
[4070]	Val	Ile	Tyr	Thr	Gln	Leu	Met	Asn	Pro	Gly	Leu	Pro	Asp	Ser	Ala	Leu
[4071]					180						185				190	
[4072]	Asp	Ile	Asn	Glu	Cys	Leu	Arg	Gly	Ala	Arg	Arg	Asp	Leu	Lys	Val	Phe
[4073]					195						200				205	
[4074]	Gly	Asn	Phe	Pro	Lys	Leu	Ile	Met	Thr	Gln	Val	Ser	Lys	Ser	Leu	Gln
[4075]					210						215				220	
[4076]	Val	Thr	Arg	Ile	Phe	Leu	Gln	Ala	Leu	Asn	Leu	Gly	Ile	Glu	Val	Ile
[4077]	225					230					235					240
[4078]	Asn	Thr	Thr	Asp	His	Leu	Lys	Phe	Ser	Lys	Asp	Cys	Gly	Arg	Met	Leu
[4079]					245						250					255
[4080]	Thr	Arg	Met	Trp	Tyr	Cys	Ser	Tyr	Cys	Gln	Gly	Leu	Met	Met	Val	Lys
[4081]					260						265					270
[4082]	Pro	Cys	Gly	Gly	Tyr	Cys	Asn	Val	Val	Met	Gln	Gly	Cys	Met	Ala	Gly
[4083]					275						280				285	
[4084]	Val	Val	Glu	Ile	Asp	Lys	Tyr	Trp	Arg	Glu	Tyr	Ile	Leu	Ser	Leu	Glu
[4085]					290						295				300	
[4086]	Glu	Leu	Val	Asn	Gly	Met	Tyr	Arg	Ile	Tyr	Asp	Met	Glu	Asn	Val	Leu
[4087]	305					310					315					320
[4088]	Leu	Gly	Leu	Phe	Ser	Thr	Ile	His	Asp	Ser	Ile	Gln	Tyr	Val	Gln	Lys
[4089]					325						330				335	
[4090]	Asn	Ala	Gly	Lys	Leu	Thr	Thr	Thr	Ile	Gly	Lys	Leu	Cys	Ala	His	Ser
[4091]					340						345				350	
[4092]	Gln	Gln	Arg	Gln	Tyr	Arg	Ser	Ala	Tyr	Tyr	Pro	Glu	Asp	Leu	Phe	Ile
[4093]					355						360				365	
[4094]	Asp	Lys	Lys	Val	Leu	Lys	Val	Ala	His	Val	Glu	His	Glu	Glu	Thr	Leu

[4095]	370	375	380
[4096]	Ser Ser Arg Arg Arg Glu Leu Ile Gln Lys Leu Lys Ser Phe Ile Ser		
[4097]	385	390	395 400
[4098]	Phe Tyr Ser Ala Leu Pro Gly Tyr Ile Cys Ser His Ser Pro Val Ala		
[4099]	405	410	415
[4100]	Glu Asn Asp Thr Leu Cys Trp Asn Gly Gln Glu Leu Val Glu Arg Tyr		
[4101]	420	425	430
[4102]	Ser Gln Lys Ala Ala Arg Asn Gly Met Lys Asn Gln Phe Asn Leu His		
[4103]	435	440	445
[4104]	Glu Leu Lys Met Lys Gly Pro Glu Pro Val Val Ser Gln Ile Ile Asp		
[4105]	450	455	460
[4106]	Lys Leu Lys His Ile Asn Gln Leu Leu Arg Thr Met Ser Met Pro Lys		
[4107]	465	470	475 480
[4108]	Gly Arg Val Leu Asp Lys Asn Leu Asp Glu Glu Gly Phe Glu Ser Gly		
[4109]	485	490	495
[4110]	Asp Cys Gly Asp Asp Glu Asp Glu Cys Ile Gly Gly Ser Gly Asp Gly		
[4111]	500	505	510
[4112]	Met Ile Lys Val Lys Asn Gln Leu Arg Phe Leu Ala Glu Leu Ala Tyr		
[4113]	515	520	525
[4114]	Asp Leu Asp Val Asp Asp Ala Pro Gly Asn Ser Gln Gln Ala Thr Pro		
[4115]	530	535	540
[4116]	Lys Asp Asn Glu Ile Ser Thr Phe His Asn Leu Gly Asn Val His Ser		
[4117]	545	550	555 560
[4118]	Pro Leu Lys Leu Leu Thr Ser Met Ala Ile Ser Val Val Cys Phe Phe		
[4119]	565	570	575
[4120]	Phe Leu Val His		
[4121]	580		
[4122]	<210> 182		
[4123]	<211> 450		
[4124]	<212> PRT		
[4125]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4126]	<220>		
[4127]	<223> Hch		
[4128]	<400> 182		
[4129]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly		
[4130]	1 5 10 15		
[4131]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys		
[4132]	20 25 30		
[4133]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		

[4134]	35	40	45
[4135]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val		
[4136]	50	55	60
[4137]	Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[4138]	65	70	75
[4139]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[4140]	85	90	95
[4141]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp		
[4142]	100	105	110
[4143]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
[4144]	115	120	125
[4145]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
[4146]	130	135	140
[4147]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
[4148]	145	150	155
[4149]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
[4150]	165	170	175
[4151]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
[4152]	180	185	190
[4153]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn		
[4154]	195	200	205
[4155]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser		
[4156]	210	215	220
[4157]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln		
[4158]	225	230	235
[4159]	Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu		
[4160]	245	250	255
[4161]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
[4162]	260	265	270
[4163]	Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
[4164]	275	280	285
[4165]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr		
[4166]	290	295	300
[4167]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
[4168]	305	310	315
[4169]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro		
[4170]	325	330	335
[4171]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
[4172]	340	345	350

[4173]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[4174]				355					360					365		
[4175]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[4176]				370					375					380		
[4177]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
[4178]	385						390					395				400
[4179]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
[4180]					405					410					415	
[4181]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[4182]					420					425				430		
[4183]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
[4184]				435					440					445		
[4185]	Ser	Pro														
[4186]				450												
[4187]	<210>	183														
[4188]	<211>	450														
[4189]	<212>	PRT														
[4190]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[4191]	<220>															
[4192]	<223>	Hch														
[4193]	<400>	183														
[4194]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[4195]	1				5					10					15	
[4196]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[4197]					20					25				30		
[4198]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[4199]					35					40				45		
[4200]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Arg	Ser	Val
[4201]					50					55				60		
[4202]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[4203]	65					70					75				80	
[4204]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[4205]					85						90				95	
[4206]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[4207]					100					105				110		
[4208]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[4209]					115					120				125		
[4210]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[4211]					130					135				140		

[4212]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[4213]	145					150					155					160
[4214]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[4215]					165					170					175	
[4216]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[4217]				180					185					190		
[4218]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[4219]			195					200					205			
[4220]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[4221]		210					215					220				
[4222]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln
[4223]	225					230					235					240
[4224]	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[4225]				245					250						255	
[4226]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[4227]			260						265					270		
[4228]	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[4229]			275					280					285			
[4230]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[4231]		290					295					300				
[4232]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[4233]	305					310					315					320
[4234]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
[4235]				325					330					335		
[4236]	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[4237]			340					345					350			
[4238]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[4239]			355					360					365			
[4240]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[4241]		370					375					380				
[4242]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
[4243]	385					390					395					400
[4244]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
[4245]				405					410					415		
[4246]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[4247]			420						425				430			
[4248]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
[4249]			435					440					445			
[4250]	Ser	Pro														

[4251]	450	
[4252]	<210>	184
[4253]	<211>	450
[4254]	<212>	PRT
[4255]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4256]	<220>	
[4257]	<223>	Hch
[4258]	<400>	184
[4259]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly	
[4260]	1 5 10 15	
[4261]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys	
[4262]	20 25 30	
[4263]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[4264]	35 40 45	
[4265]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Arg Ser Val	
[4266]	50 55 60	
[4267]	Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
[4268]	65 70 75 80	
[4269]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[4270]	85 90 95	
[4271]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp	
[4272]	100 105 110	
[4273]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro	
[4274]	115 120 125	
[4275]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr	
[4276]	130 135 140	
[4277]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr	
[4278]	145 150 155 160	
[4279]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro	
[4280]	165 170 175	
[4281]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr	
[4282]	180 185 190	
[4283]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn	
[4284]	195 200 205	
[4285]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser	
[4286]	210 215 220	
[4287]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln	
[4288]	225 230 235 240	
[4289]	Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu	

[4290]					245					250					255		
[4291]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
[4292]					260					265					270		
[4293]	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
[4294]					275					280					285		
[4295]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	
[4296]					290					295					300		
[4297]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
[4298]	305						310					315				320	
[4299]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
[4300]							325					330				335	
[4301]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
[4302]							340					345				350	
[4303]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
[4304]							355					360				365	
[4305]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
[4306]							370						380				
[4307]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
[4308]	385						390					395				400	
[4309]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
[4310]							405					410				415	
[4311]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	
[4312]							420					425				430	
[4313]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Thr	Thr	Arg	Lys	Glu	Leu	Ser	Leu	
[4314]							435					440				445	
[4315]	Ser	Pro															
[4316]		450															
[4317]	<210>	185															
[4318]	<211>	450															
[4319]	<212>	PRT															
[4320]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)															
[4321]	<220>																
[4322]	<223>	Hch															
[4323]	<400>	185															
[4324]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
[4325]	1				5					10					15		
[4326]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys	
[4327]							20			25				30			
[4328]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	

[4329]	35	40	45
[4330]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val		
[4331]	50	55	60
[4332]	Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[4333]	65	70	75
[4334]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[4335]	85	90	95
[4336]	Ala Arg Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp		
[4337]	100	105	110
[4338]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
[4339]	115	120	125
[4340]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
[4341]	130	135	140
[4342]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
[4343]	145	150	155
[4344]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
[4345]	165	170	175
[4346]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
[4347]	180	185	190
[4348]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn		
[4349]	195	200	205
[4350]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser		
[4351]	210	215	220
[4352]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu		
[4353]	225	230	235
[4354]	Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu		
[4355]	245	250	255
[4356]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
[4357]	260	265	270
[4358]	His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
[4359]	275	280	285
[4360]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr		
[4361]	290	295	300
[4362]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
[4363]	305	310	315
[4364]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro		
[4365]	325	330	335
[4366]	Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
[4367]	340	345	350

[4368]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[4369]				355					360					365		
[4370]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[4371]			370					375					380			
[4372]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
[4373]	385					390					395					400
[4374]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
[4375]					405					410					415	
[4376]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[4377]				420					425					430		
[4378]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Thr	Thr	Arg	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu
[4379]			435					440					445			
[4380]	Ser	Pro														
[4381]		450														
[4382]	<210>	186														
[4383]	<211>	450														
[4384]	<212>	PRT														
[4385]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[4386]	<220>															
[4387]	<223>	Hch														
[4388]	<400>	186														
[4389]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[4390]	1			5					10					15		
[4391]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[4392]				20					25					30		
[4393]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[4394]			35					40					45			
[4395]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Arg	Ser	Val
[4396]		50					55				60					
[4397]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[4398]	65					70					75					80
[4399]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[4400]					85					90					95	
[4401]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[4402]				100					105					110		
[4403]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[4404]				115					120					125		
[4405]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[4406]			130					135					140			

[4407]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[4408]	145					150					155					160
[4409]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[4410]					165					170					175	
[4411]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[4412]				180					185					190		
[4413]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[4414]			195					200					205			
[4415]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[4416]		210					215					220				
[4417]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln
[4418]	225					230					235					240
[4419]	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[4420]				245						250					255	
[4421]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[4422]			260						265					270		
[4423]	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[4424]			275					280					285			
[4425]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[4426]		290					295					300				
[4427]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[4428]	305					310					315					320
[4429]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
[4430]				325						330					335	
[4431]	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[4432]			340						345					350		
[4433]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[4434]		355					360					365				
[4435]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[4436]		370					375					380				
[4437]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
[4438]	385					390					395					400
[4439]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
[4440]				405						410					415	
[4441]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[4442]			420						425				430			
[4443]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Thr	Thr	Arg	Lys	Glu	Leu	Ser	Leu
[4444]			435					440					445			
[4445]	Ser	Pro														

[4446]	450
[4447]	<210> 187
[4448]	<211> 450
[4449]	<212> PRT
[4450]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4451]	<220>
[4452]	<223> Hch
[4453]	<400> 187
[4454]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[4455]	1 5 10 15
[4456]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
[4457]	20 25 30
[4458]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4459]	35 40 45
[4460]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[4461]	50 55 60
[4462]	Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[4463]	65 70 75 80
[4464]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4465]	85 90 95
[4466]	Ala Arg Tyr Gly Ala Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
[4467]	100 105 110
[4468]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[4469]	115 120 125
[4470]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[4471]	130 135 140
[4472]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[4473]	145 150 155 160
[4474]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[4475]	165 170 175
[4476]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[4477]	180 185 190
[4478]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[4479]	195 200 205
[4480]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
[4481]	210 215 220
[4482]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[4483]	225 230 235 240
[4484]	Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu

[4485]		245		250		255
[4486]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser					
[4487]		260		265		270
[4488]	His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu					
[4489]		275		280		285
[4490]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr					
[4491]		290		295		300
[4492]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn					
[4493]	305		310		315	320
[4494]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro					
[4495]		325		330		335
[4496]	Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln					
[4497]		340		345		350
[4498]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val					
[4499]		355		360		365
[4500]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val					
[4501]		370		375		380
[4502]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro					
[4503]	385		390		395	400
[4504]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr					
[4505]		405		410		415
[4506]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val					
[4507]		420		425		430
[4508]	Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu					
[4509]		435		440		445
[4510]	Ser Pro					
[4511]		450				
[4512]	<210>	188				
[4513]	<211>	216				
[4514]	<212>	PRT				
[4515]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)				
[4516]	<220>					
[4517]	<223>	Lch				
[4518]	<400>	188				
[4519]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln					
[4520]	1	5		10		15
[4521]	Ser Val Thr Ile Ser Cys Glu Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp Tyr					
[4522]		20		25		30
[4523]	Thr Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu					

[4524]	35	40	45
[4525]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe		
[4526]	50	55	60
[4527]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu		
[4528]	65	70	75
[4529]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala Pro		
[4530]	85	90	95
[4531]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln		
[4532]	100	105	110
[4533]	Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu		
[4534]	115	120	125
[4535]	Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr		
[4536]	130	135	140
[4537]	Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys		
[4538]	145	150	155
[4539]	Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr		
[4540]	165	170	175
[4541]	Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His		
[4542]	180	185	190
[4543]	Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys		
[4544]	195	200	205
[4545]	Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
[4546]	210	215	
[4547]	<210> 189		
[4548]	<211> 450		
[4549]	<212> PRT		
[4550]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4551]	<220>		
[4552]	<223> Hch		
[4553]	<400> 189		
[4554]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
[4555]	1	5	10
[4556]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys		
[4557]	20	25	30
[4558]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[4559]	35	40	45
[4560]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val		
[4561]	50	55	60
[4562]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		

[4563]	65					70						75				80
[4564]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[4565]						85						90				95
[4566]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[4567]						100						105				110
[4568]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[4569]						115						120				125
[4570]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[4571]						130						135				140
[4572]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[4573]	145											150				155
[4574]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[4575]						165						170				175
[4576]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[4577]						180						185				190
[4578]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[4579]						195						200				205
[4580]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[4581]						210						215				220
[4582]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[4583]	225											230				235
[4584]	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
[4585]						245						250				255
[4586]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[4587]						260						265				270
[4588]	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[4589]						275						280				285
[4590]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
[4591]						290						295				300
[4592]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[4593]	305											310				315
[4594]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
[4595]						325						330				335
[4596]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[4597]						340						345				350
[4598]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[4599]						355						360				365
[4600]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[4601]						370						375				380

[4602]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
[4603]	385	390	395 400
[4604]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
[4605]		405	410 415
[4606]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
[4607]		420	425 430
[4608]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
[4609]		435	440 445
[4610]	Ser Pro		
[4611]	450		
[4612]	<210>	190	
[4613]	<211>	218	
[4614]	<212>	PRT	
[4615]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[4616]	<220>		
[4617]	<223>	Lch	
[4618]	<400>	190	
[4619]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
[4620]	1	5	10 15
[4621]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Gln Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp		
[4622]		20	25 30
[4623]	Tyr Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg		
[4624]		35	40 45
[4625]	Leu Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg		
[4626]		50	55 60
[4627]	Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg		
[4628]	65	70	75 80
[4629]	Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala		
[4630]		85	90 95
[4631]	Pro Leu Gly Pro Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg		
[4632]		100	105 110
[4633]	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		
[4634]		115	120 125
[4635]	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr		
[4636]		130	135 140
[4637]	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
[4638]	145	150	155 160
[4639]	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		
[4640]		165	170 175

[4641]	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
[4642]	180 185 190
[4643]	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
[4644]	195 200 205
[4645]	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4646]	210 215
[4647]	<210> 191
[4648]	<211> 450
[4649]	<212> PRT
[4650]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4651]	<220>
[4652]	<223> Hch
[4653]	<400> 191
[4654]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[4655]	1 5 10 15
[4656]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
[4657]	20 25 30
[4658]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4659]	35 40 45
[4660]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[4661]	50 55 60
[4662]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[4663]	65 70 75 80
[4664]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4665]	85 90 95
[4666]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
[4667]	100 105 110
[4668]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[4669]	115 120 125
[4670]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[4671]	130 135 140
[4672]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[4673]	145 150 155 160
[4674]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[4675]	165 170 175
[4676]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[4677]	180 185 190
[4678]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[4679]	195 200 205

[4680]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
[4681]	210 215 220
[4682]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
[4683]	225 230 235 240
[4684]	Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
[4685]	245 250 255
[4686]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[4687]	260 265 270
[4688]	Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[4689]	275 280 285
[4690]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
[4691]	290 295 300
[4692]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[4693]	305 310 315 320
[4694]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
[4695]	325 330 335
[4696]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[4697]	340 345 350
[4698]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[4699]	355 360 365
[4700]	Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[4701]	370 375 380
[4702]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[4703]	385 390 395 400
[4704]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[4705]	405 410 415
[4706]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[4707]	420 425 430
[4708]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[4709]	435 440 445
[4710]	Ser Pro
[4711]	450
[4712]	<210> 192
[4713]	<211> 450
[4714]	<212> PRT
[4715]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4716]	<220>
[4717]	<223> Hch
[4718]	<400> 192

[4719]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[4720]	1				5					10					15	
[4721]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[4722]				20					25					30		
[4723]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[4724]			35					40					45			
[4725]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[4726]		50					55				60					
[4727]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[4728]	65					70					75					80
[4729]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[4730]				85						90					95	
[4731]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[4732]				100					105					110		
[4733]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[4734]				115					120					125		
[4735]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[4736]		130						135					140			
[4737]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[4738]	145					150					155					160
[4739]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[4740]				165						170					175	
[4741]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[4742]				180						185				190		
[4743]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[4744]			195						200					205		
[4745]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[4746]		210					215					220				
[4747]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[4748]	225					230					235					240
[4749]	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[4750]				245						250					255	
[4751]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[4752]				260						265				270		
[4753]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[4754]			275						280					285		
[4755]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[4756]		290						295					300			
[4757]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn

[4758]	305	310	315	320
[4759]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro			
[4760]		325	330	335
[4761]	Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
[4762]		340	345	350
[4763]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val			
[4764]		355	360	365
[4765]	Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
[4766]		370	375	380
[4767]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
[4768]	385	390	395	400
[4769]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr			
[4770]		405	410	415
[4771]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
[4772]		420	425	430
[4773]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu			
[4774]		435	440	445
[4775]	Ser Pro			
[4776]		450		
[4777]	<210>	193		
[4778]	<211>	450		
[4779]	<212>	PRT		
[4780]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[4781]	<220>			
[4782]	<223>	Hch		
[4783]	<400>	193		
[4784]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly			
[4785]	1	5	10	15
[4786]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys			
[4787]		20	25	30
[4788]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[4789]		35	40	45
[4790]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val			
[4791]		50	55	60
[4792]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[4793]	65	70	75	80
[4794]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[4795]		85	90	95
[4796]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp			

[4797]	100							105							110						
[4798]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro					
[4799]	115							120							125						
[4800]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr					
[4801]	130							135							140						
[4802]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr					
[4803]	145							150							155						
[4804]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro					
[4805]	165							170							175						
[4806]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr					
[4807]	180							185							190						
[4808]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn					
[4809]	195							200							205						
[4810]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser					
[4811]	210							215							220						
[4812]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln					
[4813]	225							230							235						
[4814]	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu					
[4815]	245							250							255						
[4816]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser					
[4817]	260							265							270						
[4818]	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu					
[4819]	275							280							285						
[4820]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr					
[4821]	290							295							300						
[4822]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn					
[4823]	305							310							315						
[4824]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro					
[4825]	325							330							335						
[4826]	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln					
[4827]	340							345							350						
[4828]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val					
[4829]	355							360							365						
[4830]	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val					
[4831]	370							375							380						
[4832]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro					
[4833]	385							390							395						
[4834]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr					
[4835]	405							410							415						

[4836]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[4837]	420 425 430
[4838]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[4839]	435 440 445
[4840]	Ser Pro
[4841]	450
[4842]	<210> 194
[4843]	<211> 450
[4844]	<212> PRT
[4845]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4846]	<220>
[4847]	<223> Hch
[4848]	<400> 194
[4849]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[4850]	1 5 10 15
[4851]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
[4852]	20 25 30
[4853]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[4854]	35 40 45
[4855]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[4856]	50 55 60
[4857]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[4858]	65 70 75 80
[4859]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4860]	85 90 95
[4861]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
[4862]	100 105 110
[4863]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[4864]	115 120 125
[4865]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[4866]	130 135 140
[4867]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[4868]	145 150 155 160
[4869]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[4870]	165 170 175
[4871]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[4872]	180 185 190
[4873]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[4874]	195 200 205

[4875]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
[4876]	210 215 220
[4877]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[4878]	225 230 235 240
[4879]	Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
[4880]	245 250 255
[4881]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[4882]	260 265 270
[4883]	His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[4884]	275 280 285
[4885]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
[4886]	290 295 300
[4887]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[4888]	305 310 315 320
[4889]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
[4890]	325 330 335
[4891]	Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[4892]	340 345 350
[4893]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[4894]	355 360 365
[4895]	Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[4896]	370 375 380
[4897]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[4898]	385 390 395 400
[4899]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
[4900]	405 410 415
[4901]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[4902]	420 425 430
[4903]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[4904]	435 440 445
[4905]	Ser Pro
[4906]	450
[4907]	<210> 195
[4908]	<211> 450
[4909]	<212> PRT
[4910]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4911]	<220>
[4912]	<223> Hch
[4913]	<400> 195

[4914]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[4915]	1				5					10					15	
[4916]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[4917]				20					25					30		
[4918]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[4919]			35					40					45			
[4920]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[4921]		50					55					60				
[4922]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[4923]	65					70					75					80
[4924]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[4925]				85						90					95	
[4926]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[4927]				100					105					110		
[4928]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[4929]				115					120					125		
[4930]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[4931]		130						135						140		
[4932]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[4933]	145					150					155					160
[4934]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[4935]				165						170					175	
[4936]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[4937]				180						185				190		
[4938]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[4939]			195						200					205		
[4940]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[4941]		210					215					220				
[4942]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln
[4943]	225					230					235					240
[4944]	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[4945]				245						250					255	
[4946]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[4947]				260						265				270		
[4948]	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[4949]			275						280					285		
[4950]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[4951]		290						295					300			
[4952]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn

[4953]	305	310	315	320
[4954]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro			
[4955]	325	330	335	
[4956]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
[4957]	340	345	350	
[4958]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val			
[4959]	355	360	365	
[4960]	Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
[4961]	370	375	380	
[4962]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
[4963]	385	390	395	400
[4964]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr			
[4965]	405	410	415	
[4966]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
[4967]	420	425	430	
[4968]	Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu			
[4969]	435	440	445	
[4970]	Ser Pro			
[4971]	450			
[4972]	<210> 196			
[4973]	<211> 450			
[4974]	<212> PRT			
[4975]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[4976]	<220>			
[4977]	<223> Hch			
[4978]	<400> 196			
[4979]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly			
[4980]	1	5	10	15
[4981]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys			
[4982]	20	25	30	
[4983]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[4984]	35	40	45	
[4985]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val			
[4986]	50	55	60	
[4987]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[4988]	65	70	75	80
[4989]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[4990]	85	90	95	
[4991]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp			

[4992]	100							105							110						
[4993]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro					
[4994]	115							120							125						
[4995]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr					
[4996]	130							135							140						
[4997]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr					
[4998]	145							150							155						
[4999]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro					
[5000]	165							170							175						
[5001]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr					
[5002]	180							185							190						
[5003]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn					
[5004]	195							200							205						
[5005]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser					
[5006]	210							215							220						
[5007]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu					
[5008]	225							230							235						
[5009]	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu					
[5010]	245							250							255						
[5011]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser					
[5012]	260							265							270						
[5013]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu					
[5014]	275							280							285						
[5015]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr					
[5016]	290							295							300						
[5017]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn					
[5018]	305							310							315						
[5019]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Lys	Pro					
[5020]	325							330							335						
[5021]	Asp	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln					
[5022]	340							345							350						
[5023]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val					
[5024]	355							360							365						
[5025]	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val					
[5026]	370							375							380						
[5027]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro					
[5028]	385							390							395						
[5029]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr					
[5030]	405							410							415						

[5031]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[5032]	420 425 430
[5033]	Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
[5034]	435 440 445
[5035]	Ser Pro
[5036]	450
[5037]	<210> 197
[5038]	<211> 450
[5039]	<212> PRT
[5040]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5041]	<220>
[5042]	<223> Hch
[5043]	<400> 197
[5044]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[5045]	1 5 10 15
[5046]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
[5047]	20 25 30
[5048]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[5049]	35 40 45
[5050]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[5051]	50 55 60
[5052]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[5053]	65 70 75 80
[5054]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5055]	85 90 95
[5056]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
[5057]	100 105 110
[5058]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[5059]	115 120 125
[5060]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[5061]	130 135 140
[5062]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[5063]	145 150 155 160
[5064]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[5065]	165 170 175
[5066]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[5067]	180 185 190
[5068]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[5069]	195 200 205

[5070]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
[5071]	210 215 220
[5072]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
[5073]	225 230 235 240
[5074]	Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
[5075]	245 250 255
[5076]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[5077]	260 265 270
[5078]	Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[5079]	275 280 285
[5080]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
[5081]	290 295 300
[5082]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[5083]	305 310 315 320
[5084]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
[5085]	325 330 335
[5086]	Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[5087]	340 345 350
[5088]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[5089]	355 360 365
[5090]	Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[5091]	370 375 380
[5092]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[5093]	385 390 395 400
[5094]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[5095]	405 410 415
[5096]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[5097]	420 425 430
[5098]	Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
[5099]	435 440 445
[5100]	Ser Pro
[5101]	450
[5102]	<210> 198
[5103]	<211> 450
[5104]	<212> PRT
[5105]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5106]	<220>
[5107]	<223> Hch
[5108]	<400> 198

[5109]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[5110]	1				5					10					15	
[5111]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[5112]				20					25					30		
[5113]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[5114]			35					40					45			
[5115]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[5116]		50					55				60					
[5117]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[5118]	65					70					75					80
[5119]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[5120]				85						90					95	
[5121]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[5122]				100					105					110		
[5123]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[5124]				115					120					125		
[5125]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[5126]		130						135					140			
[5127]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[5128]	145					150					155					160
[5129]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[5130]				165						170					175	
[5131]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[5132]				180						185				190		
[5133]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[5134]			195					200					205			
[5135]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[5136]		210					215					220				
[5137]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[5138]	225					230					235					240
[5139]	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[5140]				245						250				255		
[5141]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[5142]				260						265				270		
[5143]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[5144]			275						280				285			
[5145]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[5146]		290						295				300				
[5147]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn

[5148]	305	310	315	320
[5149]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro			
[5150]		325	330	335
[5151]	Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
[5152]		340	345	350
[5153]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val			
[5154]		355	360	365
[5155]	Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
[5156]		370	375	380
[5157]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
[5158]	385	390	395	400
[5159]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr			
[5160]		405	410	415
[5161]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
[5162]		420	425	430
[5163]	Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu			
[5164]		435	440	445
[5165]	Ser Pro			
[5166]	450			
[5167]	<210> 199			
[5168]	<211> 450			
[5169]	<212> PRT			
[5170]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[5171]	<220>			
[5172]	<223> Hch			
[5173]	<400> 199			
[5174]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly			
[5175]	1	5	10	15
[5176]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys			
[5177]		20	25	30
[5178]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[5179]		35	40	45
[5180]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val			
[5181]	50	55	60	
[5182]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[5183]	65	70	75	80
[5184]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[5185]		85	90	95
[5186]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp			

[5187]		100		105		110											
[5188]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
[5189]		115		120		125											
[5190]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	
[5191]		130		135		140											
[5192]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	
[5193]	145			150		155											
[5194]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
[5195]		165		170		175											
[5196]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
[5197]		180		185		190											
[5198]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
[5199]		195		200		205											
[5200]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	
[5201]		210		215		220											
[5202]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln	
[5203]	225			230		235											
[5204]	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	
[5205]		245		250		255											
[5206]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
[5207]		260		265		270											
[5208]	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
[5209]		275		280		285											
[5210]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	
[5211]		290		295		300											
[5212]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
[5213]	305			310		315											
[5214]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
[5215]		325		330		335											
[5216]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
[5217]		340		345		350											
[5218]	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
[5219]		355		360		365											
[5220]	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
[5221]		370		375		380											
[5222]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
[5223]	385			390		395											
[5224]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
[5225]		405		410		415											

[5226]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[5227]				420					425					430		
[5228]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
[5229]				435				440					445			
[5230]	Ser	Pro														
[5231]				450												
[5232]	<210>	200														
[5233]	<211>	450														
[5234]	<212>	PRT														
[5235]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[5236]	<220>															
[5237]	<223>	Hch														
[5238]	<400>	200														
[5239]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[5240]	1			5					10					15		
[5241]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[5242]				20					25					30		
[5243]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[5244]				35				40					45			
[5245]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[5246]		50					55				60					
[5247]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[5248]	65					70				75					80	
[5249]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[5250]				85					90					95		
[5251]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[5252]				100					105					110		
[5253]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[5254]				115					120					125		
[5255]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[5256]		130						135					140			
[5257]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[5258]	145					150					155					160
[5259]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[5260]				165						170					175	
[5261]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[5262]				180						185				190		
[5263]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[5264]				195					200					205		

[5265]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
[5266]	210 215 220
[5267]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[5268]	225 230 235 240
[5269]	Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
[5270]	245 250 255
[5271]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[5272]	260 265 270
[5273]	His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[5274]	275 280 285
[5275]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
[5276]	290 295 300
[5277]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[5278]	305 310 315 320
[5279]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro
[5280]	325 330 335
[5281]	Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[5282]	340 345 350
[5283]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[5284]	355 360 365
[5285]	Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[5286]	370 375 380
[5287]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[5288]	385 390 395 400
[5289]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
[5290]	405 410 415
[5291]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[5292]	420 425 430
[5293]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[5294]	435 440 445
[5295]	Ser Pro
[5296]	450
[5297]	<210> 201
[5298]	<211> 450
[5299]	<212> PRT
[5300]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5301]	<220>
[5302]	<223> Hch
[5303]	<400> 201

[5304]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[5305]	1				5					10					15	
[5306]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[5307]				20					25					30		
[5308]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[5309]			35					40					45			
[5310]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[5311]		50					55					60				
[5312]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[5313]	65					70					75					80
[5314]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[5315]				85					90						95	
[5316]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[5317]				100					105					110		
[5318]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[5319]				115					120					125		
[5320]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[5321]		130						135						140		
[5322]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[5323]	145					150					155					160
[5324]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[5325]				165					170						175	
[5326]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[5327]				180					185					190		
[5328]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[5329]			195					200					205			
[5330]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[5331]		210					215					220				
[5332]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln
[5333]	225					230					235					240
[5334]	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[5335]				245					250						255	
[5336]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[5337]				260					265					270		
[5338]	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[5339]				275					280					285		
[5340]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[5341]		290						295					300			
[5342]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn

[5343]	305	310	315	320
[5344]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro			
[5345]		325	330	335
[5346]	Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
[5347]		340	345	350
[5348]	Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val			
[5349]		355	360	365
[5350]	Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
[5351]		370	375	380
[5352]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
[5353]	385	390	395	400
[5354]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr			
[5355]		405	410	415
[5356]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
[5357]		420	425	430
[5358]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu			
[5359]		435	440	445
[5360]	Ser Pro			
[5361]		450		
[5362]	<210>	202		
[5363]	<211>	450		
[5364]	<212>	PRT		
[5365]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[5366]	<220>			
[5367]	<223>	Hch		
[5368]	<400>	202		
[5369]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly			
[5370]	1	5	10	15
[5371]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys			
[5372]		20	25	30
[5373]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[5374]		35	40	45
[5375]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val			
[5376]		50	55	60
[5377]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[5378]	65	70	75	80
[5379]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[5380]		85	90	95
[5381]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp			

[5382]		100		105		110											
[5383]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
[5384]			115						120					125			
[5385]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	
[5386]			130						135					140			
[5387]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	
[5388]			145						150					155			160
[5389]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
[5390]					165					170						175	
[5391]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
[5392]					180					185					190		
[5393]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
[5394]					195					200					205		
[5395]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	
[5396]					210					215					220		
[5397]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	
[5398]					225					230				235			240
[5399]	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	
[5400]					245					250					255		
[5401]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
[5402]					260					265					270		
[5403]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
[5404]					275					280					285		
[5405]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	
[5406]					290					295					300		
[5407]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
[5408]					305					310				315			320
[5409]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
[5410]					325					330					335		
[5411]	Glu	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
[5412]					340					345					350		
[5413]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
[5414]					355					360					365		
[5415]	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
[5416]					370					375					380		
[5417]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
[5418]					385					390				395			400
[5419]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	
[5420]					405					410						415	

[5421]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[5422]	420 425 430
[5423]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[5424]	435 440 445
[5425]	Ser Pro
[5426]	450
[5427]	<210> 203
[5428]	<211> 450
[5429]	<212> PRT
[5430]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5431]	<220>
[5432]	<223> Hch
[5433]	<400> 203
[5434]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
[5435]	1 5 10 15
[5436]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys
[5437]	20 25 30
[5438]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[5439]	35 40 45
[5440]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
[5441]	50 55 60
[5442]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[5443]	65 70 75 80
[5444]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5445]	85 90 95
[5446]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp
[5447]	100 105 110
[5448]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[5449]	115 120 125
[5450]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[5451]	130 135 140
[5452]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[5453]	145 150 155 160
[5454]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[5455]	165 170 175
[5456]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[5457]	180 185 190
[5458]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[5459]	195 200 205

[5460]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
[5461]	210 215 220
[5462]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln
[5463]	225 230 235 240
[5464]	Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
[5465]	245 250 255
[5466]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[5467]	260 265 270
[5468]	Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[5469]	275 280 285
[5470]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
[5471]	290 295 300
[5472]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[5473]	305 310 315 320
[5474]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
[5475]	325 330 335
[5476]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[5477]	340 345 350
[5478]	Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[5479]	355 360 365
[5480]	Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[5481]	370 375 380
[5482]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[5483]	385 390 395 400
[5484]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[5485]	405 410 415
[5486]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[5487]	420 425 430
[5488]	Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
[5489]	435 440 445
[5490]	Ser Pro
[5491]	450
[5492]	<210> 204
[5493]	<211> 450
[5494]	<212> PRT
[5495]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5496]	<220>
[5497]	<223> Hch
[5498]	<400> 204

[5499]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[5500]	1				5					10					15	
[5501]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[5502]				20					25					30		
[5503]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[5504]			35					40					45			
[5505]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[5506]		50					55					60				
[5507]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[5508]	65					70					75					80
[5509]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[5510]				85						90					95	
[5511]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[5512]				100						105				110		
[5513]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[5514]				115						120				125		
[5515]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[5516]		130						135					140			
[5517]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[5518]	145					150					155					160
[5519]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[5520]				165						170					175	
[5521]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[5522]				180						185				190		
[5523]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[5524]			195						200					205		
[5525]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[5526]		210					215					220				
[5527]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[5528]	225					230					235					240
[5529]	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[5530]				245						250					255	
[5531]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[5532]				260						265				270		
[5533]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[5534]			275						280					285		
[5535]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[5536]		290						295					300			
[5537]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn

[5538]	305	310	315	320
[5539]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro			
[5540]		325	330	335
[5541]	Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln			
[5542]		340	345	350
[5543]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val			
[5544]		355	360	365
[5545]	Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val			
[5546]		370	375	380
[5547]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro			
[5548]	385	390	395	400
[5549]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr			
[5550]		405	410	415
[5551]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
[5552]		420	425	430
[5553]	Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu			
[5554]		435	440	445
[5555]	Ser Pro			
[5556]	450			
[5557]	<210> 205			
[5558]	<211> 450			
[5559]	<212> PRT			
[5560]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[5561]	<220>			
[5562]	<223> Hch			
[5563]	<400> 205			
[5564]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly			
[5565]	1	5	10	15
[5566]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys			
[5567]		20	25	30
[5568]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[5569]		35	40	45
[5570]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val			
[5571]	50	55	60	
[5572]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[5573]	65	70	75	80
[5574]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[5575]		85	90	95
[5576]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp			

[5577]		100		105		110											
[5578]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
[5579]			115						120					125			
[5580]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	
[5581]			130						135					140			
[5582]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	
[5583]	145							150				155				160	
[5584]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
[5585]					165					170						175	
[5586]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
[5587]				180						185				190			
[5588]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
[5589]			195						200					205			
[5590]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	
[5591]			210						215					220			
[5592]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln	
[5593]	225							230				235				240	
[5594]	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	
[5595]					245					250					255		
[5596]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
[5597]				260						265				270			
[5598]	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
[5599]			275						280					285			
[5600]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	
[5601]			290						295					300			
[5602]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	
[5603]	305						310					315				320	
[5604]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	
[5605]					325						330				335		
[5606]	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	
[5607]				340						345					350		
[5608]	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	
[5609]				355					360					365			
[5610]	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	
[5611]			370						375					380			
[5612]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	
[5613]	385						390					395				400	
[5614]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	
[5615]					405					410						415	

[5616]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[5617]				420					425					430		
[5618]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Thr	Thr	Arg	Lys	Glu	Leu	Ser	Leu
[5619]				435				440					445			
[5620]	Ser	Pro														
[5621]				450												
[5622]	<210>	206														
[5623]	<211>	450														
[5624]	<212>	PRT														
[5625]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[5626]	<220>															
[5627]	<223>	Hch														
[5628]	<400>	206														
[5629]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[5630]	1			5					10					15		
[5631]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[5632]				20					25					30		
[5633]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[5634]				35				40					45			
[5635]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[5636]		50					55					60				
[5637]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[5638]	65					70				75					80	
[5639]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[5640]				85					90					95		
[5641]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[5642]				100					105					110		
[5643]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[5644]				115					120					125		
[5645]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[5646]		130						135					140			
[5647]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[5648]	145					150					155					160
[5649]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[5650]				165						170					175	
[5651]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[5652]				180						185				190		
[5653]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[5654]				195					200					205		

[5655]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
[5656]	210 215 220
[5657]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[5658]	225 230 235 240
[5659]	Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
[5660]	245 250 255
[5661]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[5662]	260 265 270
[5663]	His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[5664]	275 280 285
[5665]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr
[5666]	290 295 300
[5667]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[5668]	305 310 315 320
[5669]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro
[5670]	325 330 335
[5671]	Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[5672]	340 345 350
[5673]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[5674]	355 360 365
[5675]	Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[5676]	370 375 380
[5677]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[5678]	385 390 395 400
[5679]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
[5680]	405 410 415
[5681]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[5682]	420 425 430
[5683]	Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu
[5684]	435 440 445
[5685]	Ser Pro
[5686]	450
[5687]	<210> 207
[5688]	<211> 328
[5689]	<212> PRT
[5690]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5691]	<220>
[5692]	<223> CH
[5693]	<400> 207

[5694]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[5695]	1				5					10					15	
[5696]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[5697]				20					25					30		
[5698]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[5699]			35					40					45			
[5700]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[5701]		50						55					60			
[5702]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[5703]	65					70					75					80
[5704]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[5705]				85						90					95	
[5706]	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[5707]				100						105					110	
[5708]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[5709]				115						120				125		
[5710]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[5711]		130						135					140			
[5712]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[5713]	145						150				155					160
[5714]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[5715]				165						170					175	
[5716]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu
[5717]				180						185					190	
[5718]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[5719]			195					200					205			
[5720]	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[5721]		210						215					220			
[5722]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu
[5723]	225					230					235					240
[5724]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[5725]				245						250					255	
[5726]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[5727]				260						265					270	
[5728]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[5729]			275					280					285			
[5730]	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[5731]		290						295					300			
[5732]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Thr	Thr

[5733]	305	310	315	320
[5734]	Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro			
[5735]	325			
[5736]	<210>	208		
[5737]	<211>	216		
[5738]	<212>	PRT		
[5739]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[5740]	<220>			
[5741]	<223>	Lch		
[5742]	<400>	208		
[5743]	Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln			
[5744]	1	5	10	15
[5745]	Thr Val Thr Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Asp Val Gly Asp Tyr			
[5746]	20 25 30			
[5747]	Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu			
[5748]	35 40 45			
[5749]	Met Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe			
[5750]	50 55 60			
[5751]	Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu			
[5752]	65 70 75 80			
[5753]	Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Ser Thr Tyr Ala Ala Pro			
[5754]	85 90 95			
[5755]	Leu Gly Pro Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln			
[5756]	100 105 110			
[5757]	Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu			
[5758]	115 120 125			
[5759]	Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr			
[5760]	130 135 140			
[5761]	Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys			
[5762]	145 150 155 160			
[5763]	Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr			
[5764]	165 170 175			
[5765]	Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His			
[5766]	180 185 190			
[5767]	Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys			
[5768]	195 200 205			
[5769]	Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser			
[5770]	210 215			
[5771]	<210>	209		

[5772]	<211>	450
[5773]	<212>	PRT
[5774]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[5775]	<220>	
[5776]	<223>	Hch
[5777]	<400>	209
[5778]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[5779]	1	5 10 15
[5780]	Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Ala	
[5781]	20	25 30
[5782]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[5783]	35	40 45
[5784]	Ser Ser Ile Ser Thr Arg Ser Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[5785]	50	55 60
[5786]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
[5787]	65	70 75 80
[5788]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[5789]	85	90 95
[5790]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp	
[5791]	100	105 110
[5792]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro	
[5793]	115	120 125
[5794]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr	
[5795]	130	135 140
[5796]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr	
[5797]	145	150 155 160
[5798]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro	
[5799]	165	170 175
[5800]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr	
[5801]	180	185 190
[5802]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn	
[5803]	195	200 205
[5804]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser	
[5805]	210	215 220
[5806]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu	
[5807]	225	230 235 240
[5808]	Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu	
[5809]	245	250 255
[5810]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser	

[5811]	260	265	270
[5812]	His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
[5813]	275	280	285
[5814]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr		
[5815]	290	295	300
[5816]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
[5817]	305	310	315
[5818]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro		
[5819]	325	330	335
[5820]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
[5821]	340	345	350
[5822]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val		
[5823]	355	360	365
[5824]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
[5825]	370	375	380
[5826]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
[5827]	385	390	395
[5828]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
[5829]	405	410	415
[5830]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
[5831]	420	425	430
[5832]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
[5833]	435	440	445
[5834]	Ser Pro		
[5835]	450		
[5836]	<210> 210		
[5837]	<211> 446		
[5838]	<212> PRT		
[5839]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[5840]	<220>		
[5841]	<223> Hch		
[5842]	<400> 210		
[5843]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[5844]	1 5 10 15		
[5845]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[5846]	20 25 30		
[5847]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[5848]	35 40 45		
[5849]	Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		

[5850]	50	55	60
[5851]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[5852]	65	70	75
[5853]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys		80
[5854]	85	90	95
[5855]	Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
[5856]	100	105	110
[5857]	Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro		
[5858]	115	120	125
[5859]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly		
[5860]	130	135	140
[5861]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn		
[5862]	145	150	155
[5863]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		
[5864]	165	170	175
[5865]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser		
[5866]	180	185	190
[5867]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser		
[5868]	195	200	205
[5869]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr		
[5870]	210	215	220
[5871]	His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser		
[5872]	225	230	235
[5873]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
[5874]	245	250	255
[5875]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
[5876]	260	265	270
[5877]	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
[5878]	275	280	285
[5879]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
[5880]	290	295	300
[5881]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
[5882]	305	310	315
[5883]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		320
[5884]	325	330	335
[5885]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
[5886]	340	345	350
[5887]	Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
[5888]	355	360	365

[5889]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[5890]	370 375 380
[5891]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[5892]	385 390 395 400
[5893]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[5894]	405 410 415
[5895]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[5896]	420 425 430
[5897]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[5898]	435 440 445
[5899]	<210> 211
[5900]	<211> 215
[5901]	<212> PRT
[5902]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5903]	<220>
[5904]	<223> Lch
[5905]	<400> 211
[5906]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5907]	1 5 10 15
[5908]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
[5909]	20 25 30
[5910]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[5911]	35 40 45
[5912]	Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[5913]	50 55 60
[5914]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[5915]	65 70 75 80
[5916]	Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
[5917]	85 90 95
[5918]	Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[5919]	100 105 110
[5920]	Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[5921]	115 120 125
[5922]	Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[5923]	130 135 140
[5924]	Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[5925]	145 150 155 160
[5926]	Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[5927]	165 170 175

[5928]	Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[5929]	180 185 190
[5930]	Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[5931]	195 200 205
[5932]	Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[5933]	210 215
[5934]	<210> 212
[5935]	<211> 444
[5936]	<212> PRT
[5937]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[5938]	<220>
[5939]	<223> Hch
[5940]	<400> 212
[5941]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[5942]	1 5 10 15
[5943]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Gly
[5944]	20 25 30
[5945]	Tyr Gly Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[5946]	35 40 45
[5947]	Ile Gly Phe Ile Tyr Tyr Glu Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Ile
[5948]	50 55 60
[5949]	Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
[5950]	65 70 75 80
[5951]	Leu Gln Val Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
[5952]	85 90 95
[5953]	Ala Arg Gln Thr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[5954]	100 105 110
[5955]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[5956]	115 120 125
[5957]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[5958]	130 135 140
[5959]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[5960]	145 150 155 160
[5961]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[5962]	165 170 175
[5963]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[5964]	180 185 190
[5965]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[5966]	195 200 205

[5967]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[5968]	210 215 220
[5969]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[5970]	225 230 235 240
[5971]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[5972]	245 250 255
[5973]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[5974]	260 265 270
[5975]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[5976]	275 280 285
[5977]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[5978]	290 295 300
[5979]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[5980]	305 310 315 320
[5981]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[5982]	325 330 335
[5983]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[5984]	340 345 350
[5985]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[5986]	355 360 365
[5987]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[5988]	370 375 380
[5989]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[5990]	385 390 395 400
[5991]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[5992]	405 410 415
[5993]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[5994]	420 425 430
[5995]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[5996]	435 440
[5997]	<210> 213
[5998]	<211> 220
[5999]	<212> PRT
[6000]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6001]	<220>
[6002]	<223> Lch
[6003]	<400> 213
[6004]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[6005]	1 5 10 15

[6006]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser
[6007]	20 25 30
[6008]	Asn Ala Lys Thr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[6009]	35 40 45
[6010]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val
[6011]	50 55 60
[6012]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[6013]	65 70 75 80
[6014]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[6015]	85 90 95
[6016]	Trp Tyr Asp Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Ile
[6017]	100 105 110
[6018]	Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
[6019]	115 120 125
[6020]	Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
[6021]	130 135 140
[6022]	Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
[6023]	145 150 155 160
[6024]	Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
[6025]	165 170 175
[6026]	Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
[6027]	180 185 190
[6028]	Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
[6029]	195 200 205
[6030]	Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[6031]	210 215 220
[6032]	<210> 214
[6033]	<211> 223
[6034]	<212> PRT
[6035]	<213> 智人(Homo sapiens)
[6036]	<400> 214
[6037]	Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala
[6038]	1 5 10 15
[6039]	Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro
[6040]	20 25 30
[6041]	Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala
[6042]	35 40 45
[6043]	Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly
[6044]	50 55 60

[6045]	Lys	Ala	Thr	Glu	Val	Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln
[6046]	65					70				75					80	
[6047]	Val	Thr	Glu	Val	Cys	Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr
[6048]					85					90					95	
[6049]	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser	Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val
[6050]					100					105					110	
[6051]	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln	Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile
[6052]					115					120					125	
[6053]	Cys	Lys	Val	Glu	Leu	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ile	Gly
[6054]					130					135					140	
[6055]	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile	Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser
[6056]	145					150					155				160	
[6057]	Asp	Phe	Leu	Leu	Trp	Ile	Leu	Ala	Ala	Val	Ser	Ser	Gly	Leu	Phe	Phe
[6058]					165					170					175	
[6059]	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Thr	Ala	Val	Ser	Leu	Ser	Lys	Met	Leu	Lys	Lys
[6060]					180					185					190	
[6061]	Arg	Ser	Pro	Leu	Thr	Thr	Gly	Val	Tyr	Val	Lys	Met	Pro	Pro	Thr	Glu
[6062]					195					200					205	
[6063]	Pro	Glu	Cys	Glu	Lys	Gln	Phe	Gln	Pro	Tyr	Phe	Ile	Pro	Ile	Asn	
[6064]					210					215					220	
[6065]	<210>					215										
[6066]	<211>					446										
[6067]	<212>					PRT										
[6068]	<213>					人工序列(Artificial Sequence)										
[6069]	<220>															
[6070]	<223>					Hch										
[6071]	<400>					215										
[6072]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
[6073]	1				5					10					15	
[6074]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[6075]					20					25					30	
[6076]	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[6077]					35					40					45	
[6078]	Thr	Phe	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Asn	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[6079]					50					55					60	
[6080]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[6081]	65					70					75				80	
[6082]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
[6083]					85					90					95	

[6084]	Ala	Arg	Thr	Gly	Trp	Leu	Gly	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
[6085]				100					105					110		
[6086]	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
[6087]				115					120					125		
[6088]	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
[6089]				130					135					140		
[6090]	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
[6091]				145					150					155		160
[6092]	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
[6093]									165					170		175
[6094]	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
[6095]									180					185		190
[6096]	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
[6097]									195					200		205
[6098]	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
[6099]									210					215		220
[6100]	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Asp
[6101]									225					230		235
[6102]	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
[6103]									245					250		255
[6104]	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
[6105]									260					265		270
[6106]	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
[6107]									275					280		285
[6108]	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
[6109]									290					295		300
[6110]	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
[6111]									305					310		315
[6112]	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu	Glu	Lys	Thr
[6113]									325					330		335
[6114]	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
[6115]									340					345		350
[6116]	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
[6117]									355					360		365
[6118]	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
[6119]									370					375		380
[6120]	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
[6121]									385					390		395
[6122]	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser

[6123]	405															410					415									
[6124]	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala														
[6125]	420															425					430									
[6126]	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro																
[6127]	435															440					445									
[6128]	<210>	216																												
[6129]	<211>	446																												
[6130]	<212>	PRT																												
[6131]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)																												
[6132]	<220>																													
[6133]	<223>	Hch																												
[6134]	<400>	216																												
[6135]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg														
[6136]	1	5															10					15								
[6137]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr														
[6138]	20															25					30									
[6139]	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val														
[6140]	35															40					45									
[6141]	Thr	Phe	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Asn	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val														
[6142]	50															55					60									
[6143]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr														
[6144]	65															70					75					80				
[6145]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys														
[6146]	85															90					95									
[6147]	Ala	Arg	Thr	Gly	Trp	Leu	Gly	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr														
[6148]	100															105					110									
[6149]	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro														
[6150]	115															120					125									
[6151]	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly														
[6152]	130															135					140									
[6153]	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn														
[6154]	145															150					155					160				
[6155]	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln														
[6156]	165															170					175									
[6157]	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser														
[6158]	180															185					190									
[6159]	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser														
[6160]	195															200					205									
[6161]	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr														

[6162]	210	215	220
[6163]	His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp		
[6164]	225	230	235 240
[6165]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
[6166]	245	250	255
[6167]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
[6168]	260	265	270
[6169]	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
[6170]	275	280	285
[6171]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
[6172]	290	295	300
[6173]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
[6174]	305	310	315 320
[6175]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr		
[6176]	325	330	335
[6177]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
[6178]	340	345	350
[6179]	Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
[6180]	355	360	365
[6181]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
[6182]	370	375	380
[6183]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
[6184]	385	390	395 400
[6185]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
[6186]	405	410	415
[6187]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
[6188]	420	425	430
[6189]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[6190]	435	440	445
[6191]	<210> 217		
[6192]	<211> 446		
[6193]	<212> PRT		
[6194]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[6195]	<220>		
[6196]	<223> Hch		
[6197]	<400> 217		
[6198]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[6199]	1	5	10 15
[6200]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		

[6201]	20							25							30													
[6202]	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val												
[6203]	35							40							45													
[6204]	Thr	Phe	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Asn	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val												
[6205]	50							55							60													
[6206]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr												
[6207]	65							70							75							80						
[6208]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys												
[6209]	85							90							95													
[6210]	Ala	Arg	Thr	Gly	Trp	Leu	Gly	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr												
[6211]	100							105							110													
[6212]	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro												
[6213]	115							120							125													
[6214]	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly												
[6215]	130							135							140													
[6216]	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn												
[6217]	145							150							155							160						
[6218]	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln												
[6219]	165							170							175													
[6220]	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser												
[6221]	180							185							190													
[6222]	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser												
[6223]	195							200							205													
[6224]	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr												
[6225]	210							215							220													
[6226]	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Tyr	Gln	Trp	Gly	Pro	Met												
[6227]	225							230							235							240						
[6228]	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg												
[6229]	245							250							255													
[6230]	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Glu	Glu	Pro												
[6231]	260							265							270													
[6232]	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala												
[6233]	275							280							285													
[6234]	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val												
[6235]	290							295							300													
[6236]	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr												
[6237]	305							310							315							320						
[6238]	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr												
[6239]	325							330							335													

[6240]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
[6241]	340 345 350
[6242]	Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
[6243]	355 360 365
[6244]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[6245]	370 375 380
[6246]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[6247]	385 390 395 400
[6248]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[6249]	405 410 415
[6250]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[6251]	420 425 430
[6252]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[6253]	435 440 445
[6254]	<210> 218
[6255]	<211> 446
[6256]	<212> PRT
[6257]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6258]	<220>
[6259]	<223> Hch
[6260]	<400> 218
[6261]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[6262]	1 5 10 15
[6263]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[6264]	20 25 30
[6265]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[6266]	35 40 45
[6267]	Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[6268]	50 55 60
[6269]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[6270]	65 70 75 80
[6271]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[6272]	85 90 95
[6273]	Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[6274]	100 105 110
[6275]	Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[6276]	115 120 125
[6277]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[6278]	130 135 140

[6279]	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
[6280]	145					150					155					160
[6281]	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
[6282]					165					170					175	
[6283]	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
[6284]				180						185				190		
[6285]	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
[6286]			195					200					205			
[6287]	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
[6288]		210					215					220				
[6289]	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
[6290]	225					230					235					240
[6291]	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
[6292]				245						250					255	
[6293]	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro
[6294]				260					265					270		
[6295]	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
[6296]			275						280					285		
[6297]	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
[6298]		290					295					300				
[6299]	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
[6300]	305					310					315					320
[6301]	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Met	Pro	Ile	Glu	Glu	Thr
[6302]				325						330				335		
[6303]	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
[6304]			340						345					350		
[6305]	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys
[6306]			355					360					365			
[6307]	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
[6308]		370					375					380				
[6309]	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
[6310]	385					390					395					400
[6311]	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
[6312]				405						410				415		
[6313]	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
[6314]				420					425				430			
[6315]	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro		
[6316]			435					440					445			
[6317]	<210>	219														

[6318]	<211>	446
[6319]	<212>	PRT
[6320]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[6321]	<220>	
[6322]	<223>	Hch
[6323]	<400>	219
[6324]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	
[6325]	1	5 10 15
[6326]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[6327]	20	25 30
[6328]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[6329]	35	40 45
[6330]	Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[6331]	50	55 60
[6332]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[6333]	65	70 75 80
[6334]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys	
[6335]	85	90 95
[6336]	Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
[6337]	100	105 110
[6338]	Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro	
[6339]	115	120 125
[6340]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly	
[6341]	130	135 140
[6342]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn	
[6343]	145	150 155 160
[6344]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln	
[6345]	165	170 175
[6346]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser	
[6347]	180	185 190
[6348]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser	
[6349]	195	200 205
[6350]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr	
[6351]	210	215 220
[6352]	His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met	
[6353]	225	230 235 240
[6354]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg	
[6355]	245	250 255
[6356]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro	

[6357]	260	265	270
[6358]	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
[6359]	275	280	285
[6360]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val		
[6361]	290	295	300
[6362]	Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
[6363]	305	310	315
[6364]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
[6365]	325	330	335
[6366]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu		
[6367]	340	345	350
[6368]	Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys		
[6369]	355	360	365
[6370]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
[6371]	370	375	380
[6372]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
[6373]	385	390	395
[6374]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
[6375]	405	410	415
[6376]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
[6377]	420	425	430
[6378]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[6379]	435	440	445
[6380]	<210> 220		
[6381]	<211> 446		
[6382]	<212> PRT		
[6383]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[6384]	<220>		
[6385]	<223> Hch		
[6386]	<400> 220		
[6387]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[6388]	1	5	10
[6389]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[6390]	20	25	30
[6391]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[6392]	35	40	45
[6393]	Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[6394]	50	55	60
[6395]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		

[6396]	65	70	75	80
[6397]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys			
[6398]	85	90	95	
[6399]	Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
[6400]	100	105	110	
[6401]	Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro			
[6402]	115	120	125	
[6403]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly			
[6404]	130	135	140	
[6405]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn			
[6406]	145	150	155	160
[6407]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln			
[6408]	165	170	175	
[6409]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser			
[6410]	180	185	190	
[6411]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser			
[6412]	195	200	205	
[6413]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr			
[6414]	210	215	220	
[6415]	His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser			
[6416]	225	230	235	240
[6417]	Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg			
[6418]	245	250	255	
[6419]	Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro			
[6420]	260	265	270	
[6421]	Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
[6422]	275	280	285	
[6423]	Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val			
[6424]	290	295	300	
[6425]	Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
[6426]	305	310	315	320
[6427]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr			
[6428]	325	330	335	
[6429]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
[6430]	340	345	350	
[6431]	Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys			
[6432]	355	360	365	
[6433]	Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
[6434]	370	375	380	

[6435]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[6436]	385 390 395 400
[6437]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[6438]	405 410 415
[6439]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[6440]	420 425 430
[6441]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[6442]	435 440 445
[6443]	<210> 221
[6444]	<211> 446
[6445]	<212> PRT
[6446]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[6447]	<220>
[6448]	<223> Hch
[6449]	<400> 221
[6450]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[6451]	1 5 10 15
[6452]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[6453]	20 25 30
[6454]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[6455]	35 40 45
[6456]	Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[6457]	50 55 60
[6458]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[6459]	65 70 75 80
[6460]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[6461]	85 90 95
[6462]	Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[6463]	100 105 110
[6464]	Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[6465]	115 120 125
[6466]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[6467]	130 135 140
[6468]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[6469]	145 150 155 160
[6470]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[6471]	165 170 175
[6472]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[6473]	180 185 190

[6474]	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
[6475]		195						200					205			
[6476]	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
[6477]		210					215					220				
[6478]	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln	Trp	Gly	Pro	Met
[6479]	225					230				235						240
[6480]	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
[6481]				245					250						255	
[6482]	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Glu	Glu	Pro
[6483]			260					265					270			
[6484]	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
[6485]		275					280					285				
[6486]	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
[6487]		290					295				300					
[6488]	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
[6489]	305					310				315						320
[6490]	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu	Glu	Lys	Thr
[6491]				325					330				335			
[6492]	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu
[6493]			340					345					350			
[6494]	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys
[6495]		355					360					365				
[6496]	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
[6497]		370					375					380				
[6498]	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
[6499]	385					390				395						400
[6500]	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser
[6501]				405					410					415		
[6502]	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
[6503]			420					425					430			
[6504]	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro		
[6505]		435					440					445				
[6506]	<210>	222														
[6507]	<211>	446														
[6508]	<212>	PRT														
[6509]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[6510]	<220>															
[6511]	<223>	Hch														
[6512]	<400>	222														

[6513]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
[6514]	1				5					10					15	
[6515]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[6516]				20					25					30		
[6517]	Thr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[6518]			35					40					45			
[6519]	Thr	Phe	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Asn	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[6520]		50					55					60				
[6521]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[6522]	65					70					75				80	
[6523]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
[6524]				85						90					95	
[6525]	Ala	Arg	Thr	Gly	Trp	Leu	Gly	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
[6526]				100					105					110		
[6527]	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
[6528]				115					120					125		
[6529]	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
[6530]		130						135					140			
[6531]	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
[6532]	145					150					155				160	
[6533]	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
[6534]				165						170					175	
[6535]	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
[6536]				180						185					190	
[6537]	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
[6538]			195					200					205			
[6539]	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
[6540]		210						215					220			
[6541]	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser
[6542]	225					230					235				240	
[6543]	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
[6544]				245						250					255	
[6545]	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro
[6546]				260						265				270		
[6547]	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
[6548]			275					280					285			
[6549]	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
[6550]		290						295					300			
[6551]	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr

[6552]	305	310	315	320
[6553]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr			
[6554]	325	330	335	
[6555]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
[6556]	340	345	350	
[6557]	Pro Pro Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys			
[6558]	355	360	365	
[6559]	Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
[6560]	370	375	380	
[6561]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
[6562]	385	390	395	400
[6563]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser			
[6564]	405	410	415	
[6565]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
[6566]	420	425	430	
[6567]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
[6568]	435	440	445	
[6569]	<210>	223		
[6570]	<211>	5		
[6571]	<212>	PRT		
[6572]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[6573]	<220>			
[6574]	<221>	MISC_FEATURE		
[6575]	<222>	(2) .. (2)		
[6576]	<223>	Xaa是His, Ala, Arg,或Lys		
[6577]	<400>	223		
[6578]	Ser Xaa Thr Met Asn			
[6579]	1	5		
[6580]	<210>	224		
[6581]	<211>	17		
[6582]	<212>	PRT		
[6583]	<213>	智人(Homo sapiens)		
[6584]	<220>			
[6585]	<221>	MISC_FEATURE		
[6586]	<222>	(4) .. (4)		
[6587]	<223>	Xaa是Ser或Thr		
[6588]	<220>			
[6589]	<221>	MISC_FEATURE		
[6590]	<222>	(5) .. (5)		

[6591] <223> Xaa是Arg或Gln
 [6592] <220>
 [6593] <221> MISC_FEATURE
 [6594] <222> (7) .. (7)
 [6595] <223> Xaa是Gly或His
 [6596] <220>
 [6597] <221> MISC_FEATURE
 [6598] <222> (13) .. (13)
 [6599] <223> Xaa是Asp, Glu,或Arg
 [6600] <220>
 [6601] <221> MISC_FEATURE
 [6602] <222> (16) .. (16)
 [6603] <223> Xaa是Lys或Arg
 [6604] <400> 224
 [6605] Ser Ile Ser Xaa Xaa Ser Xaa Tyr Ile Tyr Tyr Ala Xaa Ser Val Xaa
 [6606] 1 5 10 15
 [6607] Gly
 [6608] <210> 225
 [6609] <211> 13
 [6610] <212> PRT
 [6611] <213> 智人(Homo sapiens)
 [6612] <220>
 [6613] <221> MISC_FEATURE
 [6614] <222> (3) .. (3)
 [6615] <223> Xaa是Lys或Ala
 [6616] <400> 225
 [6617] Tyr Gly Xaa Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr
 [6618] 1 5 10
 [6619] <210> 226
 [6620] <211> 14
 [6621] <212> PRT
 [6622] <213> 智人(Homo sapiens)
 [6623] <220>
 [6624] <221> MISC_FEATURE
 [6625] <222> (1) .. (1)
 [6626] <223> Xaa是Thr, Asp, Gln,或Glu
 [6627] <220>
 [6628] <221> MISC_FEATURE
 [6629] <222> (3) .. (3)

[6630]	<223>	Xaa是Thr或Pro
[6631]	<220>	
[6632]	<221>	MISC_FEATURE
[6633]	<222>	(6) .. (6)
[6634]	<223>	Xaa是Asp或Gly
[6635]	<220>	
[6636]	<221>	MISC_FEATURE
[6637]	<222>	(11) .. (11)
[6638]	<223>	Xaa是Asn或Thr
[6639]	<220>	
[6640]	<221>	MISC_FEATURE
[6641]	<222>	(12) .. (12)
[6642]	<223>	Xaa是Tyr或Trp
[6643]	<220>	
[6644]	<221>	MISC_FEATURE
[6645]	<222>	(14) .. (14)
[6646]	<223>	Xaa是Ser或His
[6647]	<400>	226
[6648]	Xaa Gly Xaa Ser Thr Xaa Val Gly Asp Tyr Xaa Xaa Val Xaa	
[6649]	1	5 10
[6650]	<210>	227
[6651]	<211>	7
[6652]	<212>	PRT
[6653]	<213>	智人(Homo sapiens)
[6654]	<220>	
[6655]	<221>	MISC_FEATURE
[6656]	<222>	(1) .. (1)
[6657]	<223>	Xaa是Glu, Phe,或Tyr
[6658]	<220>	
[6659]	<221>	MISC_FEATURE
[6660]	<222>	(3) .. (3)
[6661]	<223>	Xaa是Ser或Ile
[6662]	<220>	
[6663]	<221>	MISC_FEATURE
[6664]	<222>	(4) .. (4)
[6665]	<223>	Xaa是Lys或Ser
[6666]	<220>	
[6667]	<221>	MISC_FEATURE
[6668]	<222>	(7) .. (7)

[6669] <223> Xaa是Ser, Glu,或Lys
 [6670] <400> 227
 [6671] Xaa Thr Xaa Xaa Lys Pro Xaa
 [6672] 1 5
 [6673] <210> 228
 [6674] <211> 10
 [6675] <212> PRT
 [6676] <213> 智人(Homo sapiens)
 [6677] <220>
 [6678] <221> MISC_FEATURE
 [6679] <222> (1) .. (1)
 [6680] <223> Xaa是Ser或Gln
 [6681] <220>
 [6682] <221> MISC_FEATURE
 [6683] <222> (10) .. (10)
 [6684] <223> Xaa是Met或Thr
 [6685] <400> 228
 [6686] Xaa Thr Tyr Ala Ala Pro Leu Gly Pro Xaa
 [6687] 1 5 10
 [6688] <210> 229
 [6689] <211> 30
 [6690] <212> PRT
 [6691] <213> 智人(Homo sapiens)
 [6692] <400> 229
 [6693] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [6694] 1 5 10 15
 [6695] Gly Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 [6696] 20 25 30
 [6697] <210> 230
 [6698] <211> 30
 [6699] <212> PRT
 [6700] <213> 智人(Homo sapiens)
 [6701] <400> 230
 [6702] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [6703] 1 5 10 15
 [6704] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 [6705] 20 25 30
 [6706] <210> 231
 [6707] <211> 30

[6708]	<212>	PRT															
[6709]	<213>	智人(Homo sapiens)															
[6710]	<400>	231															
[6711]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly																
[6712]	1			5						10						15	
[6713]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser																
[6714]			20						25							30	
[6715]	<210>	232															
[6716]	<211>	30															
[6717]	<212>	PRT															
[6718]	<213>	智人(Homo sapiens)															
[6719]	<400>	232															
[6720]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly																
[6721]	1			5						10						15	
[6722]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser																
[6723]			20						25							30	
[6724]	<210>	233															
[6725]	<211>	14															
[6726]	<212>	PRT															
[6727]	<213>	智人(Homo sapiens)															
[6728]	<400>	233															
[6729]	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser																
[6730]	1			5						10							
[6731]	<210>	234															
[6732]	<211>	32															
[6733]	<212>	PRT															
[6734]	<213>	智人(Homo sapiens)															
[6735]	<400>	234															
[6736]	Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln																
[6737]	1			5						10						15	
[6738]	Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg																
[6739]			20						25							30	
[6740]	<210>	235															
[6741]	<211>	11															
[6742]	<212>	PRT															
[6743]	<213>	智人(Homo sapiens)															
[6744]	<400>	235															
[6745]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser																
[6746]	1			5						10							

[6786]	35	40	45
[6787]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[6788]	50	55	60
[6789]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[6790]	65	70	75
[6791]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[6792]	85	90	95
[6793]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[6794]	100	105	110
[6795]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[6796]	115	120	125
[6797]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[6798]	130	135	140
[6799]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[6800]	145	150	155
[6801]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[6802]	165	170	175
[6803]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[6804]	180	185	190
[6805]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[6806]	195	200	205
[6807]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[6808]	210	215	220
[6809]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
[6810]	225	230	235
[6811]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[6812]	245	250	255
[6813]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[6814]	260	265	270
[6815]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[6816]	275	280	285
[6817]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[6818]	290	295	300
[6819]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr		
[6820]	305	310	315
[6821]	Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro		
[6822]	325		
[6823]	<210> 240		
[6824]	<211> 15		

[6825]	<212>	PRT															
[6826]	<213>	智人(Homo sapiens)															
[6827]	<400>	240															
[6828]	Trp	Tyr	Gln	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Met	Ile	Tyr		
[6829]	1				5					10					15		
[6830]	<210>	241															
[6831]	<211>	15															
[6832]	<212>	PRT															
[6833]	<213>	智人(Homo sapiens)															
[6834]	<400>	241															
[6835]	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr		
[6836]	1				5					10					15		
[6837]	<210>	242															
[6838]	<211>	32															
[6839]	<212>	PRT															
[6840]	<213>	智人(Homo sapiens)															
[6841]	<400>	242															
[6842]	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	
[6843]	1				5					10					15		
[6844]	Leu	Thr	Val	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Phe	Cys	
[6845]				20					25					30			
[6846]	<210>	243															
[6847]	<211>	32															
[6848]	<212>	PRT															
[6849]	<213>	智人(Homo sapiens)															
[6850]	<400>	243															
[6851]	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Thr	Ala	Ser	
[6852]	1				5					10					15		
[6853]	Leu	Thr	Val	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	
[6854]				20					25					30			
[6855]	<210>	244															
[6856]	<211>	32															
[6857]	<212>	PRT															
[6858]	<213>	智人(Homo sapiens)															
[6859]	<400>	244															
[6860]	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	
[6861]	1				5					10					15		
[6862]	Leu	Lys	Ile	Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[6863]				20					25					30			

327

[6903]	Asp	Phe	Leu	Leu	Trp	Ile	Leu	Val	Ala	Val	Ser	Leu	Gly	Leu	Phe	Phe
[6904]					165					170					175	
[6905]	Tyr	Ser	Phe	Leu	Val	Thr	Ala	Val	Ser	Leu	Ser	Lys	Met	Leu	Lys	Lys
[6906]					180					185					190	
[6907]	Arg	Ser	Pro	Leu	Thr	Thr	Gly	Val	Tyr	Val	Lys	Met	Pro	Pro	Thr	Glu
[6908]					195					200				205		
[6909]	Pro	Glu	Cys	Glu	Lys	Gln	Phe	Gln	Pro	Tyr	Phe	Ile	Pro	Ile	Asn	
[6910]		210						215					220			
[6911]	<210>	248														
[6912]	<211>	223														
[6913]	<212>	PRT														
[6914]	<213>	食蟹猴(Macaca fascicularis)														
[6915]	<400>	248														
[6916]	Met	Ala	Cys	Leu	Gly	Phe	Gln	Arg	His	Lys	Ala	Arg	Leu	Asn	Leu	Ala
[6917]	1				5					10					15	
[6918]	Thr	Arg	Thr	Arg	Pro	Tyr	Thr	Leu	Leu	Phe	Ser	Leu	Leu	Phe	Ile	Pro
[6919]					20					25				30		
[6920]	Val	Phe	Ser	Lys	Ala	Met	His	Val	Ala	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Leu	Ala
[6921]					35					40				45		
[6922]	Asn	Ser	Arg	Gly	Ile	Ala	Ser	Phe	Val	Cys	Glu	Tyr	Ala	Ser	Pro	Gly
[6923]		50						55				60				
[6924]	Lys	Ala	Thr	Glu	Val	Arg	Val	Thr	Val	Leu	Arg	Gln	Ala	Asp	Ser	Gln
[6925]	65					70					75				80	
[6926]	Val	Thr	Glu	Val	Cys	Ala	Ala	Thr	Tyr	Met	Met	Gly	Asn	Glu	Leu	Thr
[6927]					85					90				95		
[6928]	Phe	Leu	Asp	Asp	Ser	Ile	Cys	Thr	Gly	Thr	Ser	Ser	Gly	Asn	Gln	Val
[6929]					100					105				110		
[6930]	Asn	Leu	Thr	Ile	Gln	Gly	Leu	Arg	Ala	Met	Asp	Thr	Gly	Leu	Tyr	Ile
[6931]					115					120				125		
[6932]	Cys	Lys	Val	Glu	Leu	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr	Tyr	Met	Gly	Ile	Gly
[6933]		130						135					140			
[6934]	Asn	Gly	Thr	Gln	Ile	Tyr	Val	Ile	Asp	Pro	Glu	Pro	Cys	Pro	Asp	Ser
[6935]	145					150					155				160	
[6936]	Asp	Phe	Leu	Leu	Trp	Ile	Leu	Ala	Ala	Val	Ser	Ser	Gly	Leu	Phe	Phe
[6937]					165					170					175	
[6938]	Tyr	Ser	Phe	Leu	Leu	Thr	Ala	Val	Ser	Leu	Ser	Lys	Met	Leu	Lys	Lys
[6939]					180					185				190		
[6940]	Arg	Ser	Pro	Leu	Thr	Thr	Gly	Val	Tyr	Val	Lys	Met	Pro	Pro	Thr	Glu
[6941]					195					200				205		

[6942]	Pro	Glu	Cys	Glu	Lys	Gln	Phe	Gln	Pro	Tyr	Phe	Ile	Pro	Ile	Asn
[6943]	210						215					220			
[6944]	<210>	249													
[6945]	<211>	330													
[6946]	<212>	PRT													
[6947]	<213>	智人 (Homo sapiens)													
[6948]	<400>	249													
[6949]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser Lys
[6950]	1			5					10					15	
[6951]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp Tyr
[6952]				20					25					30	
[6953]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr Ser
[6954]				35					40					45	
[6955]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr Ser
[6956]				50					55					60	
[6957]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln Thr
[6958]	65					70					75				80
[6959]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp Lys
[6960]				85							90				95
[6961]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro Cys
[6962]				100							105				110
[6963]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro Pro
[6964]				115							120				125
[6965]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr Cys
[6966]				130							135				140
[6967]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn Trp
[6968]	145					150					155				160
[6969]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg Glu
[6970]				165							170				175
[6971]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val Leu
[6972]				180							185				190
[6973]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser Asn
[6974]				195							200				205
[6975]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys Gly
[6976]				210							215				220
[6977]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp Glu
[6978]	225					230					235				240
[6979]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe Tyr
[6980]				245							250				255

[6981]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[6982]	260 265 270
[6983]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[6984]	275 280 285
[6985]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[6986]	290 295 300
[6987]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[6988]	305 310 315 320
[6989]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6990]	325 330
[6991]	<210> 250
[6992]	<211> 326
[6993]	<212> PRT
[6994]	<213> 智人(Homo sapiens)
[6995]	<400> 250
[6996]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[6997]	1 5 10 15
[6998]	Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[6999]	20 25 30
[7000]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[7001]	35 40 45
[7002]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[7003]	50 55 60
[7004]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
[7005]	65 70 75 80
[7006]	Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[7007]	85 90 95
[7008]	Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[7009]	100 105 110
[7010]	Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[7011]	115 120 125
[7012]	Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[7013]	130 135 140
[7014]	Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[7015]	145 150 155 160
[7016]	Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
[7017]	165 170 175
[7018]	Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
[7019]	180 185 190

[7020]	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro
[7021]			195					200					205			
[7022]	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu
[7023]			210					215					220			
[7024]	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn
[7025]	225						230					235				240
[7026]	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile
[7027]					245						250					255
[7028]	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr
[7029]					260					265					270	
[7030]	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys
[7031]					275					280					285	
[7032]	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys
[7033]					290					295					300	
[7034]	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu
[7035]	305						310					315				320
[7036]	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
[7037]						325										
[7038]	<210>	251														
[7039]	<211>	377														
[7040]	<212>	PRT														
[7041]	<213>	智人 (Homo sapiens)														
[7042]	<400>	251														
[7043]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
[7044]	1				5					10					15	
[7045]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[7046]					20					25					30	
[7047]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[7048]					35					40					45	
[7049]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[7050]					50					55					60	
[7051]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[7052]	65						70				75					80
[7053]	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[7054]					85						90					95
[7055]	Arg	Val	Glu	Leu	Lys	Thr	Pro	Leu	Gly	Asp	Thr	Thr	His	Thr	Cys	Pro
[7056]					100					105					110	
[7057]	Arg	Cys	Pro	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Thr	Pro	Pro	Pro	Cys	Pro	Arg
[7058]					115					120					125	

[7059]	Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
[7060]	130 135 140
[7061]	Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
[7062]	145 150 155 160
[7063]	Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
[7064]	165 170 175
[7065]	Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
[7066]	180 185 190
[7067]	Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
[7068]	195 200 205
[7069]	Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
[7070]	210 215 220
[7071]	Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
[7072]	225 230 235 240
[7073]	Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
[7074]	245 250 255
[7075]	Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
[7076]	260 265 270
[7077]	Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
[7078]	275 280 285
[7079]	Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[7080]	290 295 300
[7081]	Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[7082]	305 310 315 320
[7083]	Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[7084]	325 330 335
[7085]	Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
[7086]	340 345 350
[7087]	Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
[7088]	355 360 365
[7089]	Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7090]	370 375
[7091]	<210> 252
[7092]	<211> 327
[7093]	<212> PRT
[7094]	<213> 智人(Homo sapiens)
[7095]	<400> 252
[7096]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
[7097]	1 5 10 15

[7098]	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[7099]				20					25					30		
[7100]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[7101]				35					40					45		
[7102]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[7103]				50					55					60		
[7104]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
[7105]	65								70					75		80
[7106]	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[7107]									85					90		95
[7108]	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ala	Pro
[7109]									100					105		110
[7110]	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
[7111]									115					120		125
[7112]	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
[7113]									130					135		140
[7114]	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
[7115]	145								150					155		160
[7116]	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
[7117]									165					170		175
[7118]	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
[7119]									180					185		190
[7120]	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
[7121]									195					200		205
[7122]	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
[7123]									210					215		220
[7124]	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
[7125]	225								230					235		240
[7126]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
[7127]									245					250		255
[7128]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
[7129]									260					265		270
[7130]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
[7131]									275					280		285
[7132]	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
[7133]									290					295		300
[7134]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
[7135]	305								310					315		320
[7136]	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									

[7137]		325	
[7138]	<210>	253	
[7139]	<211>	328	
[7140]	<212>	PRT	
[7141]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[7142]	<220>		
[7143]	<223>	CH	
[7144]	<400>	253	
[7145]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[7146]	1	5	10 15
[7147]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[7148]		20	25 30
[7149]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[7150]		35	40 45
[7151]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[7152]		50	55 60
[7153]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[7154]	65	70	75 80
[7155]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[7156]		85	90 95
[7157]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[7158]		100	105 110
[7159]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[7160]		115	120 125
[7161]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[7162]		130	135 140
[7163]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[7164]	145	150	155 160
[7165]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[7166]		165	170 175
[7167]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[7168]		180	185 190
[7169]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[7170]		195	200 205
[7171]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[7172]		210	215 220
[7173]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu		
[7174]	225	230	235 240
[7175]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr		

[7215]					165					170						175
[7216]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu
[7217]					180					185						190
[7218]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[7219]					195					200						205
[7220]	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[7221]					210					215						220
[7222]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Lys	Glu
[7223]					225					230						240
[7224]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[7225]					245					250						255
[7226]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[7227]					260					265						270
[7228]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[7229]					275					280						285
[7230]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[7231]					290					295						300
[7232]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[7233]					305					310						320
[7234]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[7235]					325											
[7236]	<210>				255											
[7237]	<211>				328											
[7238]	<212>				PRT											
[7239]	<213>				人工序列(Artificial Sequence)											
[7240]	<220>															
[7241]	<223>				CH											
[7242]	<400>				255											
[7243]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[7244]	1				5					10					15	
[7245]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[7246]					20					25					30	
[7247]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[7248]					35					40					45	
[7249]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[7250]					50					55					60	
[7251]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[7252]					65					70					75	
[7253]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys

[7254]					85					90						95
[7255]	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[7256]					100					105						110
[7257]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[7258]					115					120						125
[7259]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[7260]					130					135						140
[7261]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[7262]					145					150						155
[7263]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[7264]					165					170						175
[7265]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu
[7266]					180					185						190
[7267]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[7268]					195					200						205
[7269]	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[7270]					210					215						220
[7271]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
[7272]					225					230						235
[7273]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[7274]					245					250						255
[7275]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[7276]					260					265						270
[7277]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[7278]					275					280						285
[7279]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[7280]					290					295						300
[7281]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[7282]					305					310						315
[7283]	Gln	Glu	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								320
[7284]					325											
[7285]	<210>															256
[7286]	<211>															328
[7287]	<212>															PRT
[7288]	<213>															人工序列(Artificial Sequence)
[7289]	<220>															
[7290]	<223>															CH
[7291]	<400>															256
[7292]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys

[7293]	1	5	10	15
[7294]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[7295]	20	25	30	
[7296]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[7297]	35	40	45	
[7298]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[7299]	50	55	60	
[7300]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
[7301]	65	70	75	80
[7302]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[7303]	85	90	95	
[7304]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[7305]	100	105	110	
[7306]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[7307]	115	120	125	
[7308]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[7309]	130	135	140	
[7310]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
[7311]	145	150	155	160
[7312]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[7313]	165	170	175	
[7314]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu			
[7315]	180	185	190	
[7316]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[7317]	195	200	205	
[7318]	Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[7319]	210	215	220	
[7320]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
[7321]	225	230	235	240
[7322]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
[7323]	245	250	255	
[7324]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
[7325]	260	265	270	
[7326]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
[7327]	275	280	285	
[7328]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
[7329]	290	295	300	
[7330]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
[7331]	305	310	315	320

[7332]	Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[7333]	325
[7334]	<210> 257
[7335]	<211> 328
[7336]	<212> PRT
[7337]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[7338]	<220>
[7339]	<223> CH
[7340]	<400> 257
[7341]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[7342]	1 5 10 15
[7343]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[7344]	20 25 30
[7345]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[7346]	35 40 45
[7347]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[7348]	50 55 60
[7349]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[7350]	65 70 75 80
[7351]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[7352]	85 90 95
[7353]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[7354]	100 105 110
[7355]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
[7356]	115 120 125
[7357]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[7358]	130 135 140
[7359]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[7360]	145 150 155 160
[7361]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[7362]	165 170 175
[7363]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
[7364]	180 185 190
[7365]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[7366]	195 200 205
[7367]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[7368]	210 215 220
[7369]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu
[7370]	225 230 235 240

[7371]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[7372]					245					250					255	
[7373]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[7374]					260					265					270	
[7375]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[7376]					275					280					285	
[7377]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[7378]					290					295					300	
[7379]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[7380]	305															320
[7381]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[7382]																
[7383]	<210>	258														
[7384]	<211>	328														
[7385]	<212>	PRT														
[7386]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[7387]	<220>															
[7388]	<223>	CH														
[7389]	<400>	258														
[7390]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[7391]	1				5					10					15	
[7392]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[7393]					20					25					30	
[7394]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[7395]					35					40					45	
[7396]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[7397]					50					55					60	
[7398]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[7399]	65														75	80
[7400]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[7401]					85										95	
[7402]	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[7403]					100					105					110	
[7404]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[7405]					115					120					125	
[7406]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[7407]					130					135					140	
[7408]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[7409]	145									150					155	160

[7410]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[7411]		165	170
[7412]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[7413]		180	185
[7414]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[7415]		195	200
[7416]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[7417]		210	215
[7418]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
[7419]		225	230
[7420]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[7421]		245	250
[7422]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[7423]		260	265
[7424]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[7425]		275	280
[7426]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[7427]		290	295
[7428]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[7429]		305	310
[7430]	Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[7431]		325	
[7432]	<210>	259	
[7433]	<211>	328	
[7434]	<212>	PRT	
[7435]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[7436]	<220>		
[7437]	<223>	CH	
[7438]	<400>	259	
[7439]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[7440]	1	5	10
[7441]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[7442]		20	25
[7443]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[7444]		35	40
[7445]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[7446]		50	55
[7447]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[7448]		65	70
			75
			80

[7449]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[7450]	85 90 95
[7451]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[7452]	100 105 110
[7453]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
[7454]	115 120 125
[7455]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[7456]	130 135 140
[7457]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[7458]	145 150 155 160
[7459]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[7460]	165 170 175
[7461]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
[7462]	180 185 190
[7463]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[7464]	195 200 205
[7465]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[7466]	210 215 220
[7467]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu
[7468]	225 230 235 240
[7469]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[7470]	245 250 255
[7471]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[7472]	260 265 270
[7473]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[7474]	275 280 285
[7475]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[7476]	290 295 300
[7477]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
[7478]	305 310 315 320
[7479]	Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
[7480]	325
[7481]	<210> 260
[7482]	<211> 328
[7483]	<212> PRT
[7484]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[7485]	<220>
[7486]	<223> CH
[7487]	<400> 260

[7488]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[7489]	1				5					10					15	
[7490]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[7491]				20					25					30		
[7492]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[7493]				35					40					45		
[7494]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[7495]		50						55					60			
[7496]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[7497]	65					70					75					80
[7498]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[7499]				85						90					95	
[7500]	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[7501]				100						105					110	
[7502]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[7503]				115						120					125	
[7504]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[7505]		130								135					140	
[7506]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[7507]	145						150				155					160
[7508]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[7509]				165						170					175	
[7510]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu
[7511]				180						185					190	
[7512]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[7513]			195						200					205		
[7514]	Asp	Ala	Leu	Pro	Lys	Pro	Asp	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[7515]		210						215					220			
[7516]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
[7517]	225					230					235					240
[7518]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[7519]				245						250					255	
[7520]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[7521]				260						265					270	
[7522]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[7523]			275						280				285			
[7524]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[7525]		290						295					300			
[7526]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Thr	Thr

[7527]	305	310	315	320
[7528]	Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro			
[7529]	325			
[7530]	<210>	261		
[7531]	<211>	328		
[7532]	<212>	PRT		
[7533]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[7534]	<220>			
[7535]	<223>	CH		
[7536]	<400>	261		
[7537]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
[7538]	1	5	10	15
[7539]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[7540]	20 25 30			
[7541]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[7542]	35 40 45			
[7543]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[7544]	50 55 60			
[7545]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
[7546]	65 70 75 80			
[7547]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[7548]	85 90 95			
[7549]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[7550]	100 105 110			
[7551]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[7552]	115 120 125			
[7553]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[7554]	130 135 140			
[7555]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
[7556]	145 150 155 160			
[7557]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[7558]	165 170 175			
[7559]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu			
[7560]	180 185 190			
[7561]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[7562]	195 200 205			
[7563]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[7564]	210 215 220			
[7565]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			

[7566]	225	230	235	240
[7567]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
[7568]		245	250	255
[7569]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
[7570]		260	265	270
[7571]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
[7572]		275	280	285
[7573]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
[7574]		290	295	300
[7575]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
[7576]	305	310	315	320
[7577]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
[7578]		325		
[7579]	<210>	262		
[7580]	<211>	328		
[7581]	<212>	PRT		
[7582]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[7583]	<220>			
[7584]	<223>	CH		
[7585]	<400>	262		
[7586]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
[7587]	1	5	10	15
[7588]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[7589]		20	25	30
[7590]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[7591]		35	40	45
[7592]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[7593]		50	55	60
[7594]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
[7595]	65	70	75	80
[7596]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[7597]		85	90	95
[7598]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[7599]		100	105	110
[7600]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[7601]		115	120	125
[7602]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[7603]		130	135	140
[7604]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			

[7605]	145	150	155	160
[7606]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[7607]	165	170	175	
[7608]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu			
[7609]	180	185	190	
[7610]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[7611]	195	200	205	
[7612]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[7613]	210	215	220	
[7614]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
[7615]	225	230	235	240
[7616]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
[7617]	245	250	255	
[7618]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
[7619]	260	265	270	
[7620]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
[7621]	275	280	285	
[7622]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
[7623]	290	295	300	
[7624]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
[7625]	305	310	315	320
[7626]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
[7627]	325			
[7628]	<210>	263		
[7629]	<211>	328		
[7630]	<212>	PRT		
[7631]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[7632]	<220>			
[7633]	<223>	CH		
[7634]	<400>	263		
[7635]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
[7636]	1	5	10	15
[7637]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[7638]	20	25	30	
[7639]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[7640]	35	40	45	
[7641]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[7642]	50	55	60	
[7643]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			

[7644]	65	70	75	80
[7645]	Tyr Ile Cys Asn Val	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[7646]		85	90	95
[7647]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[7648]		100	105	110
[7649]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[7650]		115	120	125
[7651]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[7652]		130	135	140
[7653]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
[7654]	145	150	155	160
[7655]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[7656]		165	170	175
[7657]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu			
[7658]		180	185	190
[7659]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[7660]		195	200	205
[7661]	Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[7662]		210	215	220
[7663]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
[7664]	225	230	235	240
[7665]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr			
[7666]		245	250	255
[7667]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
[7668]		260	265	270
[7669]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
[7670]		275	280	285
[7671]	Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
[7672]		290	295	300
[7673]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
[7674]	305	310	315	320
[7675]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
[7676]		325		
[7677]	<210>	264		
[7678]	<211>	328		
[7679]	<212>	PRT		
[7680]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[7681]	<220>			
[7682]	<223>	CH		

[7683]	<400>	264														
[7684]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[7685]	1				5					10					15	
[7686]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[7687]					20					25					30	
[7688]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[7689]					35					40					45	
[7690]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[7691]					50					55					60	
[7692]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[7693]	65									70					75	
[7694]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[7695]					85						90				95	
[7696]	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[7697]					100						105				110	
[7698]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[7699]					115						120				125	
[7700]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[7701]					130						135				140	
[7702]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[7703]	145										150				155	
[7704]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[7705]					165						170				175	
[7706]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu
[7707]					180						185				190	
[7708]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[7709]					195						200				205	
[7710]	Asp	Ala	Leu	Pro	Lys	Pro	Asp	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[7711]					210						215				220	
[7712]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu
[7713]	225										230				235	
[7714]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[7715]					245						250				255	
[7716]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[7717]					260						265				270	
[7718]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[7719]					275						280				285	
[7720]	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[7721]					290						295				300	

[7722]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[7723]	305	310	315 320
[7724]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[7725]		325	
[7726]	<210>	265	
[7727]	<211>	328	
[7728]	<212>	PRT	
[7729]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[7730]	<220>		
[7731]	<223>	CH	
[7732]	<400>	265	
[7733]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[7734]	1	5	10 15
[7735]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[7736]		20	25 30
[7737]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[7738]		35	40 45
[7739]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[7740]		50	55 60
[7741]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[7742]	65	70	75 80
[7743]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[7744]		85	90 95
[7745]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[7746]		100	105 110
[7747]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[7748]		115	120 125
[7749]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[7750]		130	135 140
[7751]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[7752]	145	150	155 160
[7753]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[7754]		165	170 175
[7755]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[7756]		180	185 190
[7757]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[7758]		195	200 205
[7759]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[7760]		210	215 220

[7761]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
[7762]	225					230					235					240
[7763]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[7764]					245					250						255
[7765]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[7766]				260					265						270	
[7767]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[7768]			275					280					285			
[7769]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[7770]		290					295					300				
[7771]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[7772]	305					310					315					320
[7773]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[7774]				325												
[7775]	<210>	266														
[7776]	<211>	328														
[7777]	<212>	PRT														
[7778]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[7779]	<220>															
[7780]	<223>	CH														
[7781]	<400>	266														
[7782]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[7783]	1			5					10					15		
[7784]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[7785]				20					25					30		
[7786]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[7787]			35					40					45			
[7788]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[7789]		50					55					60				
[7790]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[7791]	65					70					75					80
[7792]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[7793]				85						90					95	
[7794]	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[7795]				100					105					110		
[7796]	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[7797]				115					120				125			
[7798]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[7799]		130					135					140				

[7800]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[7801]	145 150 155 160
[7802]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[7803]	165 170 175
[7804]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
[7805]	180 185 190
[7806]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[7807]	195 200 205
[7808]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[7809]	210 215 220
[7810]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[7811]	225 230 235 240
[7812]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[7813]	245 250 255
[7814]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[7815]	260 265 270
[7816]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[7817]	275 280 285
[7818]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[7819]	290 295 300
[7820]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[7821]	305 310 315 320
[7822]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[7823]	325
[7824]	<210> 267
[7825]	<211> 328
[7826]	<212> PRT
[7827]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[7828]	<220>
[7829]	<223> CH
[7830]	<400> 267
[7831]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[7832]	1 5 10 15
[7833]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[7834]	20 25 30
[7835]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[7836]	35 40 45
[7837]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[7838]	50 55 60

[7839]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[7840]	65 70 75 80
[7841]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[7842]	85 90 95
[7843]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[7844]	100 105 110
[7845]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[7846]	115 120 125
[7847]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[7848]	130 135 140
[7849]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[7850]	145 150 155 160
[7851]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[7852]	165 170 175
[7853]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
[7854]	180 185 190
[7855]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[7856]	195 200 205
[7857]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[7858]	210 215 220
[7859]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[7860]	225 230 235 240
[7861]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr
[7862]	245 250 255
[7863]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[7864]	260 265 270
[7865]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[7866]	275 280 285
[7867]	Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[7868]	290 295 300
[7869]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[7870]	305 310 315 320
[7871]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[7872]	325
[7873]	<210> 268
[7874]	<211> 328
[7875]	<212> PRT
[7876]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[7877]	<220>

[7878]	<223>	CH														
[7879]	<400>	268														
[7880]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[7881]	1				5				10					15		
[7882]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[7883]				20				25					30			
[7884]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[7885]			35				40					45				
[7886]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[7887]		50					55				60					
[7888]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[7889]	65					70				75					80	
[7890]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[7891]				85					90					95		
[7892]	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[7893]				100					105					110		
[7894]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[7895]			115					120					125			
[7896]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[7897]		130					135					140				
[7898]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[7899]	145					150					155					160
[7900]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[7901]				165					170						175	
[7902]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu
[7903]				180					185					190		
[7904]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[7905]			195					200					205			
[7906]	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[7907]		210					215					220				
[7908]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu
[7909]	225					230					235					240
[7910]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[7911]				245						250					255	
[7912]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[7913]				260					265					270		
[7914]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[7915]			275					280					285			
[7916]	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn

[7917]	290	295	300
[7918]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[7919]	305	310	315
[7920]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		320
[7921]		325	
[7922]	<210> 269		
[7923]	<211> 328		
[7924]	<212> PRT		
[7925]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[7926]	<220>		
[7927]	<223> CH		
[7928]	<400> 269		
[7929]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[7930]	1	5	10
[7931]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		15
[7932]		20	25
[7933]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		30
[7934]		35	40
[7935]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		45
[7936]		50	55
[7937]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		60
[7938]	65	70	75
[7939]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		80
[7940]		85	90
[7941]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		95
[7942]		100	105
[7943]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro		110
[7944]		115	120
[7945]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		125
[7946]		130	135
[7947]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		140
[7948]	145	150	155
[7949]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		160
[7950]		165	170
[7951]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		175
[7952]		180	185
[7953]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		190
[7954]		195	200
[7955]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		205

[7956]	210	215	220
[7957]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
[7958]	225	230	235 240
[7959]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[7960]	245	250	255
[7961]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[7962]	260	265	270
[7963]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[7964]	275	280	285
[7965]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[7966]	290	295	300
[7967]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr		
[7968]	305	310	315 320
[7969]	Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro		
[7970]	325		
[7971]	<210> 270		
[7972]	<211> 328		
[7973]	<212> PRT		
[7974]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[7975]	<220>		
[7976]	<223> CH		
[7977]	<400> 270		
[7978]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[7979]	1 5 10 15		
[7980]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[7981]	20 25 30		
[7982]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[7983]	35 40 45		
[7984]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[7985]	50 55 60		
[7986]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[7987]	65 70 75 80		
[7988]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[7989]	85 90 95		
[7990]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[7991]	100 105 110		
[7992]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[7993]	115 120 125		
[7994]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		

[7995]	130	135	140
[7996]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[7997]	145	150	155
[7998]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[7999]	165	170	175
[8000]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[8001]	180	185	190
[8002]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[8003]	195	200	205
[8004]	Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[8005]	210	215	220
[8006]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
[8007]	225	230	235
[8008]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr		
[8009]	245	250	255
[8010]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[8011]	260	265	270
[8012]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[8013]	275	280	285
[8014]	Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[8015]	290	295	300
[8016]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr		
[8017]	305	310	315
[8018]	Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro		320
[8019]	325		
[8020]	<210>	271	
[8021]	<211>	328	
[8022]	<212>	PRT	
[8023]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[8024]	<220>		
[8025]	<223>	CH	
[8026]	<400>	271	
[8027]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[8028]	1	5	10
[8029]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[8030]	20	25	30
[8031]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[8032]	35	40	45
[8033]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		

[8034]	50	55	60
[8035]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[8036]	65	70	75
[8037]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[8038]	85	90	95
[8039]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[8040]	100	105	110
[8041]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[8042]	115	120	125
[8043]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[8044]	130	135	140
[8045]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[8046]	145	150	155
[8047]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[8048]	165	170	175
[8049]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[8050]	180	185	190
[8051]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[8052]	195	200	205
[8053]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[8054]	210	215	220
[8055]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
[8056]	225	230	235
[8057]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[8058]	245	250	255
[8059]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[8060]	260	265	270
[8061]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[8062]	275	280	285
[8063]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[8064]	290	295	300
[8065]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr		
[8066]	305	310	315
[8067]	Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro		
[8068]	325		
[8069]	<210> 272		
[8070]	<211> 450		
[8071]	<212> PRT		
[8072]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		

[8073]	<220>																
[8074]	<223> Hch																
[8075]	<400> 272																
[8076]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
[8077]	1			5			10			15							
[8078]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys	
[8079]	20					25					30						
[8080]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
[8081]	35				40				45								
[8082]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	
[8083]	50			55					60								
[8084]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	
[8085]	65			70					75				80				
[8086]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[8087]	85					90					95						
[8088]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Ala	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp	
[8089]	100					105					110						
[8090]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
[8091]	115			120					125								
[8092]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	
[8093]	130			135					140								
[8094]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	
[8095]	145			150					155				160				
[8096]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
[8097]	165					170					175						
[8098]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
[8099]	180					185					190						
[8100]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
[8101]	195			200					205								
[8102]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	
[8103]	210			215					220								
[8104]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	
[8105]	225			230					235				240				
[8106]	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	
[8107]	245					250					255						
[8108]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
[8109]	260					265					270						
[8110]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
[8111]	275			280					285								

[8112]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[8113]	290						295					300				
[8114]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[8115]	305						310					315				320
[8116]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
[8117]						325					330				335	
[8118]	Ile	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[8119]						340				345				350		
[8120]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[8121]						355				360				365		
[8122]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[8123]						370								380		
[8124]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
[8125]	385						390					395				400
[8126]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
[8127]						405					410				415	
[8128]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[8129]						420					425				430	
[8130]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Thr	Thr	Arg	Glu	Glu	Leu	Ser	Leu
[8131]						435					440				445	
[8132]	Ser	Pro														
[8133]	450															
[8134]	<210>	273														
[8135]	<211>	450														
[8136]	<212>	PRT														
[8137]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[8138]	<220>															
[8139]	<223>	Hch														
[8140]	<400>	273														
[8141]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[8142]	1				5					10					15	
[8143]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[8144]						20				25					30	
[8145]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[8146]						35				40				45		
[8147]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[8148]						50				55				60		
[8149]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[8150]	65						70					75				80

[8151]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[8152]					85					90					95	
[8153]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[8154]					100					105					110	
[8155]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[8156]					115					120					125	
[8157]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[8158]					130					135					140	
[8159]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[8160]					145					150					155	
[8161]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[8162]					165					170					175	
[8163]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[8164]					180					185					190	
[8165]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[8166]					195					200					205	
[8167]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[8168]					210					215					220	
[8169]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[8170]					225					230					235	
[8171]	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[8172]					245					250					255	
[8173]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[8174]					260					265					270	
[8175]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[8176]					275					280					285	
[8177]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[8178]					290					295					300	
[8179]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[8180]					305					310					315	
[8181]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
[8182]					325					330					335	
[8183]	Ile	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[8184]					340					345					350	
[8185]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[8186]					355					360					365	
[8187]	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[8188]					370					375					380	
[8189]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro

[8190]	385	390	395	400
[8191]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr			
[8192]	405	410	415	
[8193]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val			
[8194]	420	425	430	
[8195]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu			
[8196]	435	440	445	
[8197]	Ser Pro			
[8198]	450			
[8199]	<210> 274			
[8200]	<211> 450			
[8201]	<212> PRT			
[8202]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[8203]	<220>			
[8204]	<223> Hch			
[8205]	<400> 274			
[8206]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly			
[8207]	1 5 10 15			
[8208]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys			
[8209]	20 25 30			
[8210]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[8211]	35 40 45			
[8212]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val			
[8213]	50 55 60			
[8214]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[8215]	65 70 75 80			
[8216]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[8217]	85 90 95			
[8218]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp			
[8219]	100 105 110			
[8220]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
[8221]	115 120 125			
[8222]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr			
[8223]	130 135 140			
[8224]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
[8225]	145 150 155 160			
[8226]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
[8227]	165 170 175			
[8228]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			

[8229]	180							185							190													
[8230]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn												
[8231]	195							200							205													
[8232]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser												
[8233]	210							215							220													
[8234]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu												
[8235]	225							230							235							240						
[8236]	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu												
[8237]	245							250							255													
[8238]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser												
[8239]	260							265							270													
[8240]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu												
[8241]	275							280							285													
[8242]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr												
[8243]	290							295							300													
[8244]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn												
[8245]	305							310							315							320						
[8246]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro												
[8247]	325							330							335													
[8248]	Ile	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln												
[8249]	340							345							350													
[8250]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val												
[8251]	355							360							365													
[8252]	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val												
[8253]	370							375							380													
[8254]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro												
[8255]	385							390							395							400						
[8256]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr												
[8257]	405							410							415													
[8258]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val												
[8259]	420							425							430													
[8260]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Thr	Thr	Arg	Lys	Glu	Leu	Ser	Leu												
[8261]	435							440							445													
[8262]	Ser	Pro																										
[8263]	450																											
[8264]	<210>	275																										
[8265]	<211>	218																										
[8266]	<212>	PRT																										
[8267]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)																										

[8268]	<220>
[8269]	<223> Lch
[8270]	<400> 275
[8271]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[8272]	1 5 10 15
[8273]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Asp Gly Pro Ser Thr Gly Val Gly Asp
[8274]	20 25 30
[8275]	Tyr Asn Tyr Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
[8276]	35 40 45
[8277]	Leu Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Lys Lys Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
[8278]	50 55 60
[8279]	Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg
[8280]	65 70 75 80
[8281]	Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Ala Ala
[8282]	85 90 95
[8283]	Pro Leu Gly Pro Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[8284]	100 105 110
[8285]	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
[8286]	115 120 125
[8287]	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
[8288]	130 135 140
[8289]	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
[8290]	145 150 155 160
[8291]	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
[8292]	165 170 175
[8293]	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
[8294]	180 185 190
[8295]	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
[8296]	195 200 205
[8297]	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[8298]	210 215
[8299]	<210> 276
[8300]	<211> 328
[8301]	<212> PRT
[8302]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[8303]	<220>
[8304]	<223> CH
[8305]	<400> 276
[8306]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

[8307]	1	5	10	15
[8308]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[8309]	20	25	30	
[8310]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[8311]	35	40	45	
[8312]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[8313]	50	55	60	
[8314]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
[8315]	65	70	75	80
[8316]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[8317]	85	90	95	
[8318]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[8319]	100	105	110	
[8320]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[8321]	115	120	125	
[8322]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[8323]	130	135	140	
[8324]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
[8325]	145	150	155	160
[8326]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[8327]	165	170	175	
[8328]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu			
[8329]	180	185	190	
[8330]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[8331]	195	200	205	
[8332]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[8333]	210	215	220	
[8334]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
[8335]	225	230	235	240
[8336]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
[8337]	245	250	255	
[8338]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
[8339]	260	265	270	
[8340]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
[8341]	275	280	285	
[8342]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
[8343]	290	295	300	
[8344]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr			
[8345]	305	310	315	320

[8346]	Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
[8347]	325
[8348]	<210> 277
[8349]	<211> 328
[8350]	<212> PRT
[8351]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[8352]	<220>
[8353]	<223> CH
[8354]	<400> 277
[8355]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[8356]	1 5 10 15
[8357]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[8358]	20 25 30
[8359]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[8360]	35 40 45
[8361]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[8362]	50 55 60
[8363]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[8364]	65 70 75 80
[8365]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[8366]	85 90 95
[8367]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[8368]	100 105 110
[8369]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[8370]	115 120 125
[8371]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[8372]	130 135 140
[8373]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[8374]	145 150 155 160
[8375]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[8376]	165 170 175
[8377]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
[8378]	180 185 190
[8379]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[8380]	195 200 205
[8381]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[8382]	210 215 220
[8383]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
[8384]	225 230 235 240

[8385]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[8386]					245					250						255
[8387]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[8388]					260					265						270
[8389]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[8390]					275					280						285
[8391]	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[8392]					290					295						300
[8393]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[8394]	305									310						320
[8395]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[8396]																325
[8397]	<210>															278
[8398]	<211>															328
[8399]	<212>															PRT
[8400]	<213>															人工序列(Artificial Sequence)
[8401]	<220>															
[8402]	<223>															CH
[8403]	<400>															278
[8404]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[8405]	1					5					10					15
[8406]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[8407]						20					25					30
[8408]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[8409]						35					40					45
[8410]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[8411]						50					55					60
[8412]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[8413]	65										70					75
[8414]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[8415]						85					90					95
[8416]	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[8417]						100					105					110
[8418]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[8419]						115					120					125
[8420]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[8421]						130					135					140
[8422]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[8423]	145										150					155
																160

[8424]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[8425]		165	170
[8426]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[8427]		180	185
[8428]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[8429]		195	200
[8430]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[8431]		210	215
[8432]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu		
[8433]		225	230
[8434]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr		
[8435]		245	250
[8436]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[8437]		260	265
[8438]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[8439]		275	280
[8440]	Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[8441]		290	295
[8442]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr		
[8443]		305	310
[8444]	Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro		
[8445]		325	
[8446]	<210>	279	
[8447]	<211>	444	
[8448]	<212>	PRT	
[8449]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[8450]	<220>		
[8451]	<223>	Hch	
[8452]	<400>	279	
[8453]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[8454]	1	5	10
[8455]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr		
[8456]		20	25
[8457]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[8458]		35	40
[8459]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe		
[8460]		50	55
[8461]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr		
[8462]		65	70
			75
			80

[8463]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[8464]					85				90					95		
[8465]	Val	Arg	Ser	Gly	Arg	Glu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
[8466]				100				105				110				
[8467]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
[8468]				115				120				125				
[8469]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
[8470]		130					135				140					
[8471]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
[8472]	145					150				155					160	
[8473]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[8474]				165				170				175				
[8475]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[8476]				180				185				190				
[8477]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
[8478]			195				200				205					
[8479]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
[8480]		210				215				220						
[8481]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
[8482]	225					230				235					240	
[8483]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
[8484]				245				250				255				
[8485]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
[8486]				260				265				270				
[8487]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
[8488]			275				280				285					
[8489]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
[8490]		290				295				300						
[8491]	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
[8492]	305					310				315					320	
[8493]	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
[8494]				325				330				335				
[8495]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
[8496]				340				345				350				
[8497]	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
[8498]				355				360				365				
[8499]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
[8500]		370				375				380						
[8501]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp

[8502]	385	390	395	400
[8503]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
[8504]		405	410	415
[8505]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
[8506]		420	425	430
[8507]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
[8508]		435	440	
[8509]	<210>	280		
[8510]	<211>	444		
[8511]	<212>	PRT		
[8512]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[8513]	<220>			
[8514]	<223>	Hch		
[8515]	<400>	280		
[8516]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[8517]	1	5	10	15
[8518]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr			
[8519]		20	25	30
[8520]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[8521]		35	40	45
[8522]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe			
[8523]	50	55	60	
[8524]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr			
[8525]	65	70	75	80
[8526]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[8527]		85	90	95
[8528]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val			
[8529]		100	105	110
[8530]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala			
[8531]		115	120	125
[8532]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu			
[8533]		130	135	140
[8534]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly			
[8535]	145	150	155	160
[8536]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser			
[8537]		165	170	175
[8538]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu			
[8539]		180	185	190
[8540]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr			

[8541]	195	200	205
[8542]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
[8543]	210	215	220
[8544]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Tyr Gln Trp Gly Pro Met Val Phe		
[8545]	225	230	235
[8546]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[8547]	245	250	255
[8548]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val		
[8549]	260	265	270
[8550]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
[8551]	275	280	285
[8552]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[8553]	290	295	300
[8554]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[8555]	305	310	315
[8556]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
[8557]	325	330	335
[8558]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro		
[8559]	340	345	350
[8560]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val		
[8561]	355	360	365
[8562]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
[8563]	370	375	380
[8564]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[8565]	385	390	395
[8566]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[8567]	405	410	415
[8568]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[8569]	420	425	430
[8570]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[8571]	435	440	
[8572]	<210> 281		
[8573]	<211> 444		
[8574]	<212> PRT		
[8575]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[8576]	<220>		
[8577]	<223> Hch		
[8578]	<400> 281		
[8579]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		

[8580]	1	5	10	15
[8581]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr			
[8582]	20	25	30	
[8583]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[8584]	35	40	45	
[8585]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe			
[8586]	50	55	60	
[8587]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr			
[8588]	65	70	75	80
[8589]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[8590]	85	90	95	
[8591]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val			
[8592]	100	105	110	
[8593]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala			
[8594]	115	120	125	
[8595]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu			
[8596]	130	135	140	
[8597]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly			
[8598]	145	150	155	160
[8599]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser			
[8600]	165	170	175	
[8601]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu			
[8602]	180	185	190	
[8603]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr			
[8604]	195	200	205	
[8605]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr			
[8606]	210	215	220	
[8607]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
[8608]	225	230	235	240
[8609]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
[8610]	245	250	255	
[8611]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val			
[8612]	260	265	270	
[8613]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
[8614]	275	280	285	
[8615]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
[8616]	290	295	300	
[8617]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
[8618]	305	310	315	320

[8619]	Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Met Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser
[8620]	325 330 335
[8621]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[8622]	340 345 350
[8623]	Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
[8624]	355 360 365
[8625]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[8626]	370 375 380
[8627]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[8628]	385 390 395 400
[8629]	Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[8630]	405 410 415
[8631]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[8632]	420 425 430
[8633]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[8634]	435 440
[8635]	<210> 282
[8636]	<211> 213
[8637]	<212> PRT
[8638]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[8639]	<220>
[8640]	<223> Lch
[8641]	<400> 282
[8642]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[8643]	1 5 10 15
[8644]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile His Lys Tyr
[8645]	20 25 30
[8646]	Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[8647]	35 40 45
[8648]	Gln Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[8649]	50 55 60
[8650]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[8651]	65 70 75 80
[8652]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Glu Gln Leu Arg Thr
[8653]	85 90 95
[8654]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
[8655]	100 105 110
[8656]	Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
[8657]	115 120 125

[8658]	Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
[8659]	130 135 140
[8660]	Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
[8661]	145 150 155 160
[8662]	Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
[8663]	165 170 175
[8664]	Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
[8665]	180 185 190
[8666]	Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
[8667]	195 200 205
[8668]	Asn Arg Gly Glu Cys
[8669]	210
[8670]	<210> 283
[8671]	<211> 444
[8672]	<212> PRT
[8673]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[8674]	<220>
[8675]	<223> Hch
[8676]	<400> 283
[8677]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[8678]	1 5 10 15
[8679]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[8680]	20 25 30
[8681]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[8682]	35 40 45
[8683]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
[8684]	50 55 60
[8685]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
[8686]	65 70 75 80
[8687]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[8688]	85 90 95
[8689]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8690]	100 105 110
[8691]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[8692]	115 120 125
[8693]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[8694]	130 135 140
[8695]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[8696]	145 150 155 160

[8697]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[8698]					165					170					175	
[8699]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[8700]					180					185					190	
[8701]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
[8702]					195					200					205	
[8703]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
[8704]		210							215						220	
[8705]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe
[8706]	225					230						235				240
[8707]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
[8708]					245					250						255
[8709]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
[8710]					260					265					270	
[8711]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
[8712]					275					280					285	
[8713]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
[8714]		290							295						300	
[8715]	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
[8716]	305					310						315				320
[8717]	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
[8718]					325					330						335
[8719]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro
[8720]					340					345					350	
[8721]	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val
[8722]					355					360					365	
[8723]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
[8724]		370								375					380	
[8725]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
[8726]	385					390						395				400
[8727]	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
[8728]					405					410					415	
[8729]	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
[8730]					420					425					430	
[8731]	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro				
[8732]					435					440						
[8733]	<210>	284														
[8734]	<211>	444														
[8735]	<212>	PRT														

[8736]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)															
[8737]	<220>																
[8738]	<223>	Hch															
[8739]	<400>	284															
[8740]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala																
[8741]	1	5				10				15							
[8742]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr																
[8743]		20				25				30							
[8744]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met																
[8745]		35				40				45							
[8746]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe																
[8747]		50				55				60							
[8748]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr																
[8749]	65	70				75				80							
[8750]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys																
[8751]		85				90				95							
[8752]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val																
[8753]		100				105				110							
[8754]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala																
[8755]		115				120				125							
[8756]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu																
[8757]		130				135				140							
[8758]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly																
[8759]	145	150				155				160							
[8760]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser																
[8761]		165				170				175							
[8762]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu																
[8763]		180				185				190							
[8764]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr																
[8765]		195				200				205							
[8766]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr																
[8767]		210				215				220							
[8768]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe																
[8769]	225	230				235				240							
[8770]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro																
[8771]		245				250				255							
[8772]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val																
[8773]		260				265				270							
[8774]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr																

[8775]	275	280	285
[8776]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[8777]	290	295	300
[8778]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[8779]	305	310	315
[8780]	Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser		
[8781]	325	330	335
[8782]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
[8783]	340	345	350
[8784]	Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val		
[8785]	355	360	365
[8786]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
[8787]	370	375	380
[8788]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[8789]	385	390	395
[8790]	Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[8791]	405	410	415
[8792]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[8793]	420	425	430
[8794]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[8795]	435	440	
[8796]	<210>	285	
[8797]	<211>	444	
[8798]	<212>	PRT	
[8799]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[8800]	<220>		
[8801]	<223>	Hch	
[8802]	<400>	285	
[8803]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[8804]	1	5	10
[8805]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr		
[8806]	20	25	30
[8807]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[8808]	35	40	45
[8809]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe		
[8810]	50	55	60
[8811]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr		
[8812]	65	70	75
[8813]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		

[8814]					85					90					95		
[8815]	Val	Arg	Ser	Gly	Arg	Glu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	
[8816]					100					105					110		
[8817]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	
[8818]					115					120					125		
[8819]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	
[8820]					130					135					140		
[8821]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	
[8822]	145						150					155				160	
[8823]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	
[8824]					165					170					175		
[8825]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	
[8826]					180					185					190		
[8827]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	
[8828]					195					200					205		
[8829]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	
[8830]					210					215					220		
[8831]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	
[8832]	225						230					235				240	
[8833]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
[8834]					245					250					255		
[8835]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	
[8836]					260					265					270		
[8837]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	
[8838]					275					280					285		
[8839]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	
[8840]					290					295					300		
[8841]	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	
[8842]	305						310					315				320	
[8843]	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	
[8844]					325					330					335		
[8845]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	
[8846]					340					345					350		
[8847]	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	
[8848]					355					360					365		
[8849]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	
[8850]					370					375					380		
[8851]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	
[8852]	385						390					395				400	

[8853]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[8854]	405 410 415
[8855]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[8856]	420 425 430
[8857]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[8858]	435 440
[8859]	<210> 286
[8860]	<211> 444
[8861]	<212> PRT
[8862]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[8863]	<220>
[8864]	<223> Hch
[8865]	<400> 286
[8866]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[8867]	1 5 10 15
[8868]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[8869]	20 25 30
[8870]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[8871]	35 40 45
[8872]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
[8873]	50 55 60
[8874]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
[8875]	65 70 75 80
[8876]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[8877]	85 90 95
[8878]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[8879]	100 105 110
[8880]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[8881]	115 120 125
[8882]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[8883]	130 135 140
[8884]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[8885]	145 150 155 160
[8886]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[8887]	165 170 175
[8888]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[8889]	180 185 190
[8890]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[8891]	195 200 205

[8892]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[8893]	210 215 220
[8894]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe
[8895]	225 230 235 240
[8896]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[8897]	245 250 255
[8898]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val
[8899]	260 265 270
[8900]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[8901]	275 280 285
[8902]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[8903]	290 295 300
[8904]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[8905]	305 310 315 320
[8906]	Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser
[8907]	325 330 335
[8908]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[8909]	340 345 350
[8910]	Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
[8911]	355 360 365
[8912]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[8913]	370 375 380
[8914]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[8915]	385 390 395 400
[8916]	Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[8917]	405 410 415
[8918]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[8919]	420 425 430
[8920]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[8921]	435 440
[8922]	<210> 287
[8923]	<211> 444
[8924]	<212> PRT
[8925]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[8926]	<220>
[8927]	<223> Hch
[8928]	<400> 287
[8929]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[8930]	1 5 10 15

[8931]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr
[8932]				20					25					30		
[8933]	Tyr	Ile	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[8934]			35					40					45			
[8935]	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Leu	Arg	Lys	Gln	Thr	Lys	Tyr	Arg	Glu	Lys	Phe
[8936]		50					55					60				
[8937]	Glu	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr
[8938]	65					70					75				80	
[8939]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[8940]				85					90					95		
[8941]	Val	Arg	Ser	Gly	Arg	Glu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
[8942]				100					105					110		
[8943]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
[8944]				115					120					125		
[8945]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
[8946]		130						135					140			
[8947]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
[8948]	145					150					155				160	
[8949]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[8950]					165					170					175	
[8951]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[8952]				180					185					190		
[8953]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
[8954]			195					200					205			
[8955]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
[8956]		210					215					220				
[8957]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe
[8958]	225					230					235				240	
[8959]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
[8960]					245					250					255	
[8961]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val
[8962]				260					265					270		
[8963]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
[8964]			275					280					285			
[8965]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
[8966]		290						295				300				
[8967]	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
[8968]	305					310					315				320	
[8969]	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Met	Pro	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser

[8970]	325							330							335				
[8971]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro			
[8972]	340							345							350				
[8973]	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val			
[8974]	355							360							365				
[8975]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly			
[8976]	370							375							380				
[8977]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp			
[8978]	385							390							395			400	
[8979]	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp			
[8980]	405							410							415				
[8981]	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His			
[8982]	420							425							430				
[8983]	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro							
[8984]	435							440											
[8985]	<210>	288																	
[8986]	<211>	444																	
[8987]	<212>	PRT																	
[8988]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)																	
[8989]	<220>																		
[8990]	<223>	Hch																	
[8991]	<400>	288																	
[8992]	Gln	Asp	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala			
[8993]	1	5							10							15			
[8994]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr			
[8995]	20							25							30				
[8996]	Tyr	Ile	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met			
[8997]	35							40							45				
[8998]	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Leu	Arg	Lys	Gln	Thr	Lys	Tyr	Arg	Glu	Lys	Phe			
[8999]	50							55							60				
[9000]	Glu	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr			
[9001]	65							70							75			80	
[9002]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
[9003]	85							90							95				
[9004]	Val	Arg	Ser	Gly	Arg	Glu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val			
[9005]	100							105							110				
[9006]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala			
[9007]	115							120							125				
[9008]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu			

[9009]	130	135	140
[9010]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
[9011]	145	150	155
[9012]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		160
[9013]		165	170
[9014]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		175
[9015]		180	185
[9016]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		190
[9017]		195	200
[9018]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		205
[9019]	210	215	220
[9020]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe		
[9021]	225	230	235
[9022]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		240
[9023]		245	250
[9024]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val		255
[9025]		260	265
[9026]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		270
[9027]		275	280
[9028]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		285
[9029]	290	295	300
[9030]	Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[9031]	305	310	315
[9032]	Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Met Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser		320
[9033]		325	330
[9034]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		335
[9035]		340	345
[9036]	Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val		350
[9037]		355	360
[9038]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		365
[9039]	370	375	380
[9040]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[9041]	385	390	395
[9042]	Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		400
[9043]		405	410
[9044]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		415
[9045]		420	425
[9046]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		430
[9047]	435	440	

[9048]	<210>	289	
[9049]	<211>	444	
[9050]	<212>	PRT	
[9051]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[9052]	<220>		
[9053]	<223>	Hch	
[9054]	<400>	289	
[9055]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[9056]	1	5	10 15
[9057]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr		
[9058]		20	25 30
[9059]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[9060]		35	40 45
[9061]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe		
[9062]		50	55 60
[9063]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr		
[9064]		65	70 75 80
[9065]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[9066]		85	90 95
[9067]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
[9068]		100	105 110
[9069]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
[9070]		115	120 125
[9071]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
[9072]		130	135 140
[9073]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
[9074]		145	150 155 160
[9075]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
[9076]		165	170 175
[9077]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		
[9078]		180	185 190
[9079]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
[9080]		195	200 205
[9081]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
[9082]		210	215 220
[9083]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe		
[9084]		225	230 235 240
[9085]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[9086]		245	250 255

[9087]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val
[9088]	260 265 270
[9089]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[9090]	275 280 285
[9091]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[9092]	290 295 300
[9093]	Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[9094]	305 310 315 320
[9095]	Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[9096]	325 330 335
[9097]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
[9098]	340 345 350
[9099]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
[9100]	355 360 365
[9101]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[9102]	370 375 380
[9103]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[9104]	385 390 395 400
[9105]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[9106]	405 410 415
[9107]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[9108]	420 425 430
[9109]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[9110]	435 440
[9111]	<210> 290
[9112]	<211> 444
[9113]	<212> PRT
[9114]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[9115]	<220>
[9116]	<223> Hch
[9117]	<400> 290
[9118]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[9119]	1 5 10 15
[9120]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[9121]	20 25 30
[9122]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[9123]	35 40 45
[9124]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
[9125]	50 55 60

[9126]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
[9127]	65 70 75 80
[9128]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9129]	85 90 95
[9130]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9131]	100 105 110
[9132]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[9133]	115 120 125
[9134]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[9135]	130 135 140
[9136]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[9137]	145 150 155 160
[9138]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[9139]	165 170 175
[9140]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[9141]	180 185 190
[9142]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[9143]	195 200 205
[9144]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[9145]	210 215 220
[9146]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe
[9147]	225 230 235 240
[9148]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[9149]	245 250 255
[9150]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val
[9151]	260 265 270
[9152]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[9153]	275 280 285
[9154]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[9155]	290 295 300
[9156]	Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[9157]	305 310 315 320
[9158]	Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser
[9159]	325 330 335
[9160]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[9161]	340 345 350
[9162]	Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
[9163]	355 360 365
[9164]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

[9165]	370	375	380
[9166]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[9167]	385	390	395 400
[9168]	Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[9169]	405	410	415
[9170]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[9171]	420	425	430
[9172]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[9173]	435	440	
[9174]	<210> 291		
[9175]	<211> 444		
[9176]	<212> PRT		
[9177]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[9178]	<220>		
[9179]	<223> Hch		
[9180]	<400> 291		
[9181]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[9182]	1 5 10 15		
[9183]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr		
[9184]	20 25 30		
[9185]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[9186]	35 40 45		
[9187]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe		
[9188]	50 55 60		
[9189]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr		
[9190]	65 70 75 80		
[9191]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[9192]	85 90 95		
[9193]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
[9194]	100 105 110		
[9195]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
[9196]	115 120 125		
[9197]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
[9198]	130 135 140		
[9199]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
[9200]	145 150 155 160		
[9201]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
[9202]	165 170 175		
[9203]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		

[9204]		180		185		190											
[9205]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	
[9206]			195						200					205			
[9207]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	
[9208]			210						215					220			
[9209]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	
[9210]			225						230					235			240
[9211]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
[9212]					245						250					255	
[9213]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	
[9214]					260						265					270	
[9215]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	
[9216]					275									280			285
[9217]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	
[9218]					290									295			300
[9219]	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	
[9220]					305									310			315
[9221]	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	
[9222]					325									330			335
[9223]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	
[9224]					340									345			350
[9225]	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	
[9226]					355									360			365
[9227]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	
[9228]					370									375			380
[9229]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	
[9230]					385									390			395
[9231]	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	
[9232]					405									410			415
[9233]	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	
[9234]					420									425			430
[9235]	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro					
[9236]					435									440			
[9237]	<210>	292															
[9238]	<211>	444															
[9239]	<212>	PRT															
[9240]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)															
[9241]	<220>																
[9242]	<223>	Hch															

[9243]	<400>	292														
[9244]	Gln	Asp	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[9245]	1				5					10					15	
[9246]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr
[9247]				20					25					30		
[9248]	Tyr	Ile	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[9249]			35					40					45			
[9250]	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Leu	Arg	Lys	Gln	Thr	Lys	Tyr	Arg	Glu	Lys	Phe
[9251]		50					55					60				
[9252]	Glu	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr
[9253]	65					70					75					80
[9254]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[9255]				85						90					95	
[9256]	Val	Arg	Ser	Gly	Arg	Glu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
[9257]				100					105					110		
[9258]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
[9259]			115					120					125			
[9260]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
[9261]		130					135					140				
[9262]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
[9263]	145					150					155					160
[9264]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[9265]				165						170					175	
[9266]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[9267]				180					185					190		
[9268]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
[9269]			195					200					205			
[9270]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
[9271]		210					215					220				
[9272]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
[9273]	225					230					235					240
[9274]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
[9275]				245						250					255	
[9276]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val
[9277]				260					265					270		
[9278]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
[9279]			275					280					285			
[9280]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
[9281]		290					295					300				

[9282]	Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[9283]	305 310 315 320
[9284]	Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr Ile Ser
[9285]	325 330 335
[9286]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[9287]	340 345 350
[9288]	Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
[9289]	355 360 365
[9290]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[9291]	370 375 380
[9292]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[9293]	385 390 395 400
[9294]	Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[9295]	405 410 415
[9296]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[9297]	420 425 430
[9298]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[9299]	435 440
[9300]	<210> 293
[9301]	<211> 444
[9302]	<212> PRT
[9303]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[9304]	<220>
[9305]	<223> Hch
[9306]	<400> 293
[9307]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[9308]	1 5 10 15
[9309]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[9310]	20 25 30
[9311]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[9312]	35 40 45
[9313]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
[9314]	50 55 60
[9315]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
[9316]	65 70 75 80
[9317]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9318]	85 90 95
[9319]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9320]	100 105 110

[9321]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
[9322]			115					120					125			
[9323]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
[9324]			130					135					140			
[9325]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
[9326]	145						150					155				160
[9327]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[9328]					165					170						175
[9329]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[9330]				180						185					190	
[9331]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
[9332]				195						200					205	
[9333]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
[9334]			210					215					220			
[9335]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe
[9336]	225					230					235					240
[9337]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
[9338]					245						250					255
[9339]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val
[9340]				260							265				270	
[9341]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
[9342]				275						280					285	
[9343]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
[9344]			290							295					300	
[9345]	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
[9346]	305					310						315				320
[9347]	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
[9348]					325						330					335
[9349]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro
[9350]				340						345					350	
[9351]	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val
[9352]				355						360					365	
[9353]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
[9354]			370							375					380	
[9355]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
[9356]	385						390					395				400
[9357]	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
[9358]					405						410					415
[9359]	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His

[9360]	420	425	430
[9361]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[9362]	435	440	
[9363]	<210> 294		
[9364]	<211> 444		
[9365]	<212> PRT		
[9366]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[9367]	<220>		
[9368]	<223> Hch		
[9369]	<400> 294		
[9370]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[9371]	1 5 10 15		
[9372]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr		
[9373]	20 25 30		
[9374]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[9375]	35 40 45		
[9376]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe		
[9377]	50 55 60		
[9378]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr		
[9379]	65 70 75 80		
[9380]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[9381]	85 90 95		
[9382]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
[9383]	100 105 110		
[9384]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
[9385]	115 120 125		
[9386]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
[9387]	130 135 140		
[9388]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
[9389]	145 150 155 160		
[9390]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
[9391]	165 170 175		
[9392]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		
[9393]	180 185 190		
[9394]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
[9395]	195 200 205		
[9396]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
[9397]	210 215 220		
[9398]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe		

[9399]	225	230	235	240
[9400]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
[9401]		245	250	255
[9402]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val			
[9403]		260	265	270
[9404]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
[9405]		275	280	285
[9406]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
[9407]		290	295	300
[9408]	Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
[9409]	305	310	315	320
[9410]	Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Glu Thr Ile Ser			
[9411]		325	330	335
[9412]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
[9413]		340	345	350
[9414]	Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val			
[9415]		355	360	365
[9416]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly			
[9417]		370	375	380
[9418]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp			
[9419]	385	390	395	400
[9420]	Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
[9421]		405	410	415
[9422]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
[9423]		420	425	430
[9424]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
[9425]		435	440	
[9426]	<210>	295		
[9427]	<211>	444		
[9428]	<212>	PRT		
[9429]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[9430]	<220>			
[9431]	<223>	Hch		
[9432]	<400>	295		
[9433]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[9434]	1	5	10	15
[9435]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr			
[9436]		20	25	30
[9437]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			

[9438]	35	40	45
[9439]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe		
[9440]	50	55	60
[9441]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr		
[9442]	65	70	75
[9443]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[9444]	85	90	95
[9445]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
[9446]	100	105	110
[9447]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
[9448]	115	120	125
[9449]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
[9450]	130	135	140
[9451]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
[9452]	145	150	155
[9453]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
[9454]	165	170	175
[9455]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		
[9456]	180	185	190
[9457]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
[9458]	195	200	205
[9459]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
[9460]	210	215	220
[9461]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe		
[9462]	225	230	235
[9463]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[9464]	245	250	255
[9465]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val		
[9466]	260	265	270
[9467]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
[9468]	275	280	285
[9469]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[9470]	290	295	300
[9471]	Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[9472]	305	310	315
[9473]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser		
[9474]	325	330	335
[9475]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro		
[9476]	340	345	350

[9477]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
[9478]	355 360 365
[9479]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[9480]	370 375 380
[9481]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[9482]	385 390 395 400
[9483]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[9484]	405 410 415
[9485]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[9486]	420 425 430
[9487]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[9488]	435 440
[9489]	<210> 296
[9490]	<211> 444
[9491]	<212> PRT
[9492]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[9493]	<220>
[9494]	<223> Hch
[9495]	<400> 296
[9496]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[9497]	1 5 10 15
[9498]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[9499]	20 25 30
[9500]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[9501]	35 40 45
[9502]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
[9503]	50 55 60
[9504]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
[9505]	65 70 75 80
[9506]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9507]	85 90 95
[9508]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9509]	100 105 110
[9510]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[9511]	115 120 125
[9512]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[9513]	130 135 140
[9514]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[9515]	145 150 155 160

[9516]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[9517]					165					170					175	
[9518]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[9519]					180					185					190	
[9520]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
[9521]					195					200					205	
[9522]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
[9523]			210							215					220	
[9524]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
[9525]	225						230					235				240
[9526]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
[9527]					245						250					255
[9528]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val
[9529]					260						265					270
[9530]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
[9531]					275						280					285
[9532]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
[9533]					290										300	
[9534]	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
[9535]	305						310					315				320
[9536]	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser
[9537]					325						330					335
[9538]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
[9539]					340						345					350
[9540]	Ser	Arg	Cys	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val
[9541]					355						360					365
[9542]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
[9543]					370							375				380
[9544]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
[9545]	385						390					395				400
[9546]	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
[9547]					405						410					415
[9548]	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
[9549]					420						425					430
[9550]	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro				
[9551]					435											440
[9552]	<210>	297														
[9553]	<211>	444														
[9554]	<212>	PRT														

[9555]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)																		
[9556]	<220>																		
[9557]	<223> Hch																		
[9558]	<400> 297																		
[9559]	Gln	Asp	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala			
[9560]	1				5					10					15				
[9561]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr			
[9562]				20					25					30					
[9563]	Tyr	Ile	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met			
[9564]			35					40					45						
[9565]	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Leu	Arg	Lys	Gln	Thr	Lys	Tyr	Arg	Glu	Lys	Phe			
[9566]		50					55					60							
[9567]	Glu	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr			
[9568]	65					70					75					80			
[9569]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
[9570]					85					90					95				
[9571]	Val	Arg	Ser	Gly	Arg	Glu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val			
[9572]				100					105					110					
[9573]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala			
[9574]			115					120					125						
[9575]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu			
[9576]		130					135					140							
[9577]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly			
[9578]	145					150					155					160			
[9579]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser			
[9580]				165					170					175					
[9581]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu			
[9582]				180					185					190					
[9583]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr			
[9584]			195					200					205						
[9585]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr			
[9586]		210					215					220							
[9587]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe			
[9588]	225					230					235					240			
[9589]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro			
[9590]				245						250					255				
[9591]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val			
[9592]				260					265					270					
[9593]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr			

[9594]	275	280	285
[9595]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[9596]	290	295	300
[9597]	Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[9598]	305	310	315
[9599]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
[9600]	325	330	335
[9601]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro		
[9602]	340	345	350
[9603]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val		
[9604]	355	360	365
[9605]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
[9606]	370	375	380
[9607]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[9608]	385	390	395
[9609]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[9610]	405	410	415
[9611]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[9612]	420	425	430
[9613]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[9614]	435	440	
[9615]	<210> 298		
[9616]	<211> 444		
[9617]	<212> PRT		
[9618]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[9619]	<220>		
[9620]	<223> Hch		
[9621]	<400> 298		
[9622]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[9623]	1 5 10 15		
[9624]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr		
[9625]	20 25 30		
[9626]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[9627]	35 40 45		
[9628]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe		
[9629]	50 55 60		
[9630]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr		
[9631]	65 70 75 80		
[9632]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		

[9633]					85					90					95		
[9634]	Val	Arg	Ser	Gly	Arg	Glu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	
[9635]					100					105					110		
[9636]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	
[9637]					115					120					125		
[9638]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	
[9639]					130					135					140		
[9640]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	
[9641]					145					150					155		160
[9642]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	
[9643]					165					170					175		
[9644]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	
[9645]					180					185					190		
[9646]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	
[9647]					195					200					205		
[9648]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	
[9649]					210					215					220		
[9650]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	
[9651]					225					230					235		240
[9652]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
[9653]					245					250					255		
[9654]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	
[9655]					260					265					270		
[9656]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	
[9657]					275					280					285		
[9658]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	
[9659]					290					295					300		
[9660]	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	
[9661]					305					310					315		320
[9662]	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	
[9663]					325					330					335		
[9664]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	
[9665]					340					345					350		
[9666]	Ser	Arg	Cys	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	
[9667]					355					360					365		
[9668]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	
[9669]					370					375					380		
[9670]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	
[9671]					385					390					395		400

[9672]	Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[9673]	405 410 415
[9674]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[9675]	420 425 430
[9676]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[9677]	435 440
[9678]	<210> 299
[9679]	<211> 444
[9680]	<212> PRT
[9681]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[9682]	<220>
[9683]	<223> Hch
[9684]	<400> 299
[9685]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[9686]	1 5 10 15
[9687]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[9688]	20 25 30
[9689]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[9690]	35 40 45
[9691]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
[9692]	50 55 60
[9693]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
[9694]	65 70 75 80
[9695]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9696]	85 90 95
[9697]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9698]	100 105 110
[9699]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[9700]	115 120 125
[9701]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[9702]	130 135 140
[9703]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[9704]	145 150 155 160
[9705]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[9706]	165 170 175
[9707]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[9708]	180 185 190
[9709]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[9710]	195 200 205

[9711]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[9712]	210 215 220
[9713]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe
[9714]	225 230 235 240
[9715]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[9716]	245 250 255
[9717]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val
[9718]	260 265 270
[9719]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[9720]	275 280 285
[9721]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[9722]	290 295 300
[9723]	Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[9724]	305 310 315 320
[9725]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Met Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[9726]	325 330 335
[9727]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
[9728]	340 345 350
[9729]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
[9730]	355 360 365
[9731]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[9732]	370 375 380
[9733]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[9734]	385 390 395 400
[9735]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[9736]	405 410 415
[9737]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[9738]	420 425 430
[9739]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[9740]	435 440
[9741]	<210> 300
[9742]	<211> 444
[9743]	<212> PRT
[9744]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[9745]	<220>
[9746]	<223> Hch
[9747]	<400> 300
[9748]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[9749]	1 5 10 15

[9750]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr
[9751]				20					25					30		
[9752]	Tyr	Ile	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[9753]			35					40					45			
[9754]	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Leu	Arg	Lys	Gln	Thr	Lys	Tyr	Arg	Glu	Lys	Phe
[9755]		50					55					60				
[9756]	Glu	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr
[9757]	65					70					75				80	
[9758]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[9759]				85					90					95		
[9760]	Val	Arg	Ser	Gly	Arg	Glu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
[9761]			100					105					110			
[9762]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
[9763]			115					120					125			
[9764]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
[9765]		130					135					140				
[9766]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
[9767]	145					150				155					160	
[9768]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[9769]				165					170					175		
[9770]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[9771]			180					185					190			
[9772]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
[9773]			195					200					205			
[9774]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
[9775]		210					215					220				
[9776]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
[9777]	225					230					235				240	
[9778]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
[9779]				245					250					255		
[9780]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val
[9781]			260					265					270			
[9782]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
[9783]			275					280					285			
[9784]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
[9785]		290					295					300				
[9786]	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
[9787]	305					310					315				320	
[9788]	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Met	Pro	Ile	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser

[9789]					325					330					335	
[9790]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
[9791]					340					345					350	
[9792]	Ser	Arg	Cys	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val
[9793]					355					360					365	
[9794]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
[9795]					370					375					380	
[9796]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
[9797]	385						390					395				400
[9798]	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
[9799]					405					410						415
[9800]	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
[9801]					420					425					430	
[9802]	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro				
[9803]					435					440						
[9804]	<210>	301														
[9805]	<211>	444														
[9806]	<212>	PRT														
[9807]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[9808]	<220>															
[9809]	<223>	Hch														
[9810]	<400>	301														
[9811]	Gln	Asp	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[9812]	1				5					10					15	
[9813]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Thr
[9814]					20					25					30	
[9815]	Tyr	Ile	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[9816]					35					40					45	
[9817]	Gly	Arg	Ile	Asp	Pro	Leu	Arg	Lys	Gln	Thr	Lys	Tyr	Arg	Glu	Lys	Phe
[9818]					50					55					60	
[9819]	Glu	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr
[9820]	65						70					75				80
[9821]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[9822]					85					90					95	
[9823]	Val	Arg	Ser	Gly	Arg	Glu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
[9824]					100					105					110	
[9825]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
[9826]					115					120					125	
[9827]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu

[9828]	130	135	140
[9829]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
[9830]	145	150	155
[9831]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
[9832]	165	170	175
[9833]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		
[9834]	180	185	190
[9835]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
[9836]	195	200	205
[9837]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
[9838]	210	215	220
[9839]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp Val Phe		
[9840]	225	230	235
[9841]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[9842]	245	250	255
[9843]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
[9844]	260	265	270
[9845]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
[9846]	275	280	285
[9847]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[9848]	290	295	300
[9849]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[9850]	305	310	315
[9851]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser		
[9852]	325	330	335
[9853]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
[9854]	340	345	350
[9855]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
[9856]	355	360	365
[9857]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
[9858]	370	375	380
[9859]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[9860]	385	390	395
[9861]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[9862]	405	410	415
[9863]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[9864]	420	425	430
[9865]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[9866]	435	440	

[9867]	<210>	302	
[9868]	<211>	444	
[9869]	<212>	PRT	
[9870]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[9871]	<220>		
[9872]	<223>	Hch	
[9873]	<400>	302	
[9874]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[9875]	1	5	10 15
[9876]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr		
[9877]		20	25 30
[9878]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[9879]		35	40 45
[9880]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe		
[9881]		50	55 60
[9882]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr		
[9883]	65	70	75 80
[9884]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[9885]		85	90 95
[9886]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
[9887]		100	105 110
[9888]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
[9889]		115	120 125
[9890]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
[9891]		130	135 140
[9892]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
[9893]	145	150	155 160
[9894]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
[9895]		165	170 175
[9896]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		
[9897]		180	185 190
[9898]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
[9899]		195	200 205
[9900]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
[9901]		210	215 220
[9902]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe		
[9903]	225	230	235 240
[9904]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[9905]		245	250 255

[9906]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[9907]	260 265 270
[9908]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[9909]	275 280 285
[9910]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[9911]	290 295 300
[9912]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[9913]	305 310 315 320
[9914]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
[9915]	325 330 335
[9916]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
[9917]	340 345 350
[9918]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
[9919]	355 360 365
[9920]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[9921]	370 375 380
[9922]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[9923]	385 390 395 400
[9924]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[9925]	405 410 415
[9926]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[9927]	420 425 430
[9928]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[9929]	435 440
[9930]	<210> 303
[9931]	<211> 444
[9932]	<212> PRT
[9933]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[9934]	<220>
[9935]	<223> Hch
[9936]	<400> 303
[9937]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[9938]	1 5 10 15
[9939]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[9940]	20 25 30
[9941]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[9942]	35 40 45
[9943]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
[9944]	50 55 60

[9945]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
[9946]	65 70 75 80
[9947]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9948]	85 90 95
[9949]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9950]	100 105 110
[9951]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[9952]	115 120 125
[9953]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[9954]	130 135 140
[9955]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[9956]	145 150 155 160
[9957]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[9958]	165 170 175
[9959]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[9960]	180 185 190
[9961]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[9962]	195 200 205
[9963]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[9964]	210 215 220
[9965]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe
[9966]	225 230 235 240
[9967]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[9968]	245 250 255
[9969]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[9970]	260 265 270
[9971]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[9972]	275 280 285
[9973]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[9974]	290 295 300
[9975]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[9976]	305 310 315 320
[9977]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
[9978]	325 330 335
[9979]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[9980]	340 345 350
[9981]	Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
[9982]	355 360 365
[9983]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

[9984]	370	375	380
[9985]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[9986]	385	390	395 400
[9987]	Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[9988]	405	410	415
[9989]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[9990]	420	425	430
[9991]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[9992]	435	440	
[9993]	<210> 304		
[9994]	<211> 444		
[9995]	<212> PRT		
[9996]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[9997]	<220>		
[9998]	<223> Hch		
[9999]	<400> 304		
[10000]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[10001]	1 5 10 15		
[10002]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr		
[10003]	20 25 30		
[10004]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[10005]	35 40 45		
[10006]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe		
[10007]	50 55 60		
[10008]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr		
[10009]	65 70 75 80		
[10010]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[10011]	85 90 95		
[10012]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
[10013]	100 105 110		
[10014]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala		
[10015]	115 120 125		
[10016]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
[10017]	130 135 140		
[10018]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
[10019]	145 150 155 160		
[10020]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
[10021]	165 170 175		
[10022]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		

[10101]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[10102]	305 310 315 320
[10103]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser
[10104]	325 330 335
[10105]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[10106]	340 345 350
[10107]	Ser Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
[10108]	355 360 365
[10109]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[10110]	370 375 380
[10111]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[10112]	385 390 395 400
[10113]	Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[10114]	405 410 415
[10115]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[10116]	420 425 430
[10117]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[10118]	435 440
[10119]	<210> 306
[10120]	<211> 441
[10121]	<212> PRT
[10122]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[10123]	<220>
[10124]	<223> Hch
[10125]	<400> 306
[10126]	Gln Asp Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[10127]	1 5 10 15
[10128]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
[10129]	20 25 30
[10130]	Tyr Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[10131]	35 40 45
[10132]	Gly Arg Ile Asp Pro Leu Arg Lys Gln Thr Lys Tyr Arg Glu Lys Phe
[10133]	50 55 60
[10134]	Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
[10135]	65 70 75 80
[10136]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10137]	85 90 95
[10138]	Val Arg Ser Gly Arg Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[10139]	100 105 110

[10140]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
[10141]			115					120					125			
[10142]	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
[10143]			130					135					140			
[10144]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
[10145]	145					150					155					160
[10146]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[10147]					165					170					175	
[10148]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[10149]				180					185					190		
[10150]	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
[10151]			195					200					205			
[10152]	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro
[10153]			210					215				220				
[10154]	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro
[10155]	225					230					235					240
[10156]	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr
[10157]					245					250					255	
[10158]	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn
[10159]				260					265					270		
[10160]	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg
[10161]			275					280					285			
[10162]	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val
[10163]			290					295				300				
[10164]	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser
[10165]	305					310					315					320
[10166]	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys
[10167]				325					330					335		
[10168]	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu
[10169]				340					345					350		
[10170]	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe
[10171]			355					360					365			
[10172]	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu
[10173]			370					375				380				
[10174]	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe
[10175]	385					390					395					400
[10176]	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly
[10177]				405					410					415		
[10178]	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr

[10179]		420		425		430
[10180]	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser
[10181]		435		440		
[10182]	<210>	307				
[10183]	<211>	328				
[10184]	<212>	PRT				
[10185]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)				
[10186]	<220>					
[10187]	<223>	CH				
[10188]	<400>	307				
[10189]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[10190]	1		5		10	
[10191]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[10192]		20		25		30
[10193]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[10194]		35		40		45
[10195]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[10196]		50		55		60
[10197]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[10198]	65		70		75	
[10199]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[10200]		85		90		95
[10201]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[10202]		100		105		110
[10203]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[10204]		115		120		125
[10205]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
[10206]		130		135		140
[10207]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[10208]	145		150		155	
[10209]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[10210]		165		170		175
[10211]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
[10212]		180		185		190
[10213]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[10214]		195		200		205
[10215]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
[10216]		210		215		220
[10217]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln

[10218]	225	230	235	240
[10219]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
[10220]		245	250	255
[10221]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
[10222]		260	265	270
[10223]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
[10224]		275	280	285
[10225]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
[10226]		290	295	300
[10227]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
[10228]	305	310	315	320
[10229]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
[10230]		325		
[10231]	<210>	308		
[10232]	<211>	328		
[10233]	<212>	PRT		
[10234]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[10235]	<220>			
[10236]	<223>	CH		
[10237]	<400>	308		
[10238]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
[10239]	1	5	10	15
[10240]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[10241]		20	25	30
[10242]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[10243]		35	40	45
[10244]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[10245]		50	55	60
[10246]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
[10247]	65	70	75	80
[10248]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[10249]		85	90	95
[10250]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[10251]		100	105	110
[10252]	Pro Ala Pro Glu Tyr Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[10253]		115	120	125
[10254]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[10255]		130	135	140
[10256]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			

[10257]	145	150	155	160
[10258]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[10259]	165	170	175	
[10260]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
[10261]	180	185	190	
[10262]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[10263]	195	200	205	
[10264]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[10265]	210	215	220	
[10266]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu			
[10267]	225	230	235	240
[10268]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
[10269]	245	250	255	
[10270]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
[10271]	260	265	270	
[10272]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
[10273]	275	280	285	
[10274]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
[10275]	290	295	300	
[10276]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
[10277]	305	310	315	320
[10278]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
[10279]	325			
[10280]	<210> 309			
[10281]	<211> 328			
[10282]	<212> PRT			
[10283]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[10284]	<220>			
[10285]	<223> CH			
[10286]	<400> 309			
[10287]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
[10288]	1 5 10 15			
[10289]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[10290]	20 25 30			
[10291]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[10292]	35 40 45			
[10293]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[10294]	50 55 60			
[10295]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			

[10296]	65	70	75	80
[10297]	Tyr Ile Cys Asn Val	Asn His Lys Pro Ser	Asn Thr Lys Val	Asp Lys
[10298]		85	90	95
[10299]	Lys Val Glu Pro Lys	Ser Cys Asp Lys Thr	His Thr Cys Pro	Pro Cys
[10300]		100	105	110
[10301]	Pro Ala Pro Glu Leu	Leu Gly Gly Pro Ser	Val Phe Leu Phe	Pro Pro
[10302]		115	120	125
[10303]	Lys Pro Lys Asp Thr	Leu Met Ile Ser Arg	Thr Pro Glu Val	Thr Cys
[10304]		130	135	140
[10305]	Val Val Val Asp Val	Ser His Glu Glu Pro	Glu Val Lys Phe	Asn Trp
[10306]	145	150	155	160
[10307]	Tyr Val Asp Gly Val	Glu Val His Asn Ala	Lys Thr Lys Pro	Arg Glu
[10308]		165	170	175
[10309]	Glu Gln Tyr Asn Ser	Thr Tyr Arg Val Val	Ser Val Leu Thr	Val Leu
[10310]		180	185	190
[10311]	His Gln Asp Trp Leu	Asn Gly Lys Glu Tyr	Lys Cys Lys Val	Ser Asn
[10312]		195	200	205
[10313]	Asp Ala Leu Pro Met	Pro Ile Glu Glu Thr	Ile Ser Lys Ala	Lys Gly
[10314]		210	215	220
[10315]	Gln Pro Arg Glu Pro	Gln Val Tyr Thr Leu	Pro Pro Ser Arg	Cys Glu
[10316]	225	230	235	240
[10317]	Leu Thr Lys Asn Gln	Val Ser Leu Ser Cys	Ala Val Lys Gly	Phe Tyr
[10318]		245	250	255
[10319]	Pro Ser Asp Ile Ala	Val Glu Trp Glu Ser	Asn Gly Gln Pro	Glu Asn
[10320]		260	265	270
[10321]	Asn Tyr Lys Thr Thr	Pro Pro Val Leu Asp	Ser Asp Gly Ser	Phe Phe
[10322]		275	280	285
[10323]	Leu Val Ser Lys Leu	Thr Val Asp Lys Ser	Arg Trp Gln Gln	Gly Asn
[10324]		290	295	300
[10325]	Val Phe Ser Cys Ser	Val Met His Glu Ala	Leu His Asn His	Tyr Thr
[10326]	305	310	315	320
[10327]	Gln Lys Ser Leu Ser	Leu Ser Pro		
[10328]		325		
[10329]	<210>	310		
[10330]	<211>	107		
[10331]	<212>	PRT		
[10332]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[10333]	<220>			
[10334]	<223>	CL		

[10335]	<400>	310	
[10336]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
[10337]	1	5	10 15
[10338]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
[10339]		20	25 30
[10340]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
[10341]		35	40 45
[10342]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
[10343]		50	55 60
[10344]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
[10345]	65	70	75 80
[10346]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
[10347]		85	90 95
[10348]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[10349]		100	105
[10350]	<210>	311	
[10351]	<211>	328	
[10352]	<212>	PRT	
[10353]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[10354]	<220>		
[10355]	<223>	CH	
[10356]	<400>	311	
[10357]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[10358]	1	5	10 15
[10359]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[10360]		20	25 30
[10361]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[10362]		35	40 45
[10363]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[10364]		50	55 60
[10365]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[10366]	65	70	75 80
[10367]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[10368]		85	90 95
[10369]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[10370]		100	105 110
[10371]	Pro Ala Pro Glu Tyr Tyr Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[10372]		115	120 125
[10373]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		

[10374]	130	135	140
[10375]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[10376]	145	150	155
[10377]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[10378]	165	170	175
[10379]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
[10380]	180	185	190
[10381]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[10382]	195	200	205
[10383]	Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[10384]	210	215	220
[10385]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
[10386]	225	230	235
[10387]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[10388]	245	250	255
[10389]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[10390]	260	265	270
[10391]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[10392]	275	280	285
[10393]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[10394]	290	295	300
[10395]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[10396]	305	310	315
[10397]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		320
[10398]	325		
[10399]	<210>	312	
[10400]	<211>	328	
[10401]	<212>	PRT	
[10402]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[10403]	<220>		
[10404]	<223>	CH	
[10405]	<400>	312	
[10406]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[10407]	1	5	10
[10408]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		15
[10409]	20	25	30
[10410]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[10411]	35	40	45
[10412]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		

[10413]	50	55	60
[10414]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[10415]	65	70	75
[10416]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		80
[10417]		85	90
[10418]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		95
[10419]		100	105
[10420]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		110
[10421]		115	120
[10422]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		125
[10423]		130	135
[10424]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		140
[10425]	145	150	155
[10426]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		160
[10427]		165	170
[10428]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		175
[10429]		180	185
[10430]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		190
[10431]		195	200
[10432]	Asp Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		205
[10433]		210	215
[10434]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu		220
[10435]	225	230	235
[10436]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr		240
[10437]		245	250
[10438]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		255
[10439]		260	265
[10440]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		270
[10441]		275	280
[10442]	Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		285
[10443]		290	295
[10444]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		300
[10445]	305	310	315
[10446]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		320
[10447]		325	
[10448]	<210>	313	
[10449]	<211>	328	
[10450]	<212>	PRT	
[10451]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	

[10452]	<220>																
[10453]	<223> CH																
[10454]	<400> 313																
[10455]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	
[10456]	1				5					10						15	
[10457]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	
[10458]				20					25					30			
[10459]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	
[10460]				35				40					45				
[10461]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	
[10462]		50					55					60					
[10463]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	
[10464]	65					70				75						80	
[10465]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
[10466]				85					90						95		
[10467]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	
[10468]				100					105					110			
[10469]	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	
[10470]				115				120					125				
[10471]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	
[10472]		130					135					140					
[10473]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	
[10474]	145					150				155						160	
[10475]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	
[10476]				165					170						175		
[10477]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	
[10478]				180					185					190			
[10479]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
[10480]			195					200				205					
[10481]	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
[10482]		210					215					220					
[10483]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	
[10484]	225					230				235						240	
[10485]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
[10486]				245					250						255		
[10487]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
[10488]				260					265					270			
[10489]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
[10490]			275					280					285				

[10491]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[10492]	290 295 300
[10493]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[10494]	305 310 315 320
[10495]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[10496]	325
[10497]	<210> 314
[10498]	<211> 328
[10499]	<212> PRT
[10500]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[10501]	<220>
[10502]	<223> CH
[10503]	<400> 314
[10504]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[10505]	1 5 10 15
[10506]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[10507]	20 25 30
[10508]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[10509]	35 40 45
[10510]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[10511]	50 55 60
[10512]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[10513]	65 70 75 80
[10514]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[10515]	85 90 95
[10516]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[10517]	100 105 110
[10518]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[10519]	115 120 125
[10520]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[10521]	130 135 140
[10522]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[10523]	145 150 155 160
[10524]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[10525]	165 170 175
[10526]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[10527]	180 185 190
[10528]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[10529]	195 200 205

[10530]	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[10531]	210						215					220				
[10532]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu
[10533]	225					230					235					240
[10534]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[10535]				245						250					255	
[10536]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[10537]			260						265					270		
[10538]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[10539]		275						280					285			
[10540]	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[10541]	290					295					300					
[10542]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[10543]	305					310					315					320
[10544]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[10545]				325												
[10546]	<210>	315														
[10547]	<211>	328														
[10548]	<212>	PRT														
[10549]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[10550]	<220>															
[10551]	<223>	CH														
[10552]	<400>	315														
[10553]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[10554]	1			5					10					15		
[10555]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[10556]			20					25					30			
[10557]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[10558]		35					40					45				
[10559]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[10560]	50					55					60					
[10561]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[10562]	65					70					75					80
[10563]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[10564]				85						90					95	
[10565]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[10566]			100						105					110		
[10567]	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[10568]			115					120					125			

[10569]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[10570]	130						135					140				
[10571]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[10572]	145					150					155					160
[10573]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[10574]					165					170					175	
[10575]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu
[10576]				180					185					190		
[10577]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[10578]			195					200					205			
[10579]	Lys	Ala	Leu	Pro	Met	Pro	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[10580]	210					215						220				
[10581]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
[10582]	225					230					235					240
[10583]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[10584]				245						250					255	
[10585]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[10586]				260						265					270	
[10587]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[10588]			275					280					285			
[10589]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[10590]	290					295						300				
[10591]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[10592]	305					310					315					320
[10593]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[10594]				325												
[10595]	<210>	316														
[10596]	<211>	328														
[10597]	<212>	PRT														
[10598]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[10599]	<220>															
[10600]	<223>	CH														
[10601]	<400>	316														
[10602]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[10603]	1				5				10					15		
[10604]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[10605]				20					25					30		
[10606]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[10607]			35					40					45			

[10608]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[10609]		50					55					60				
[10610]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[10611]	65					70					75					80
[10612]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[10613]					85					90					95	
[10614]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[10615]					100					105					110	
[10616]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[10617]					115					120					125	
[10618]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[10619]					130					135					140	
[10620]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[10621]	145					150					155					160
[10622]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[10623]					165					170						175
[10624]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu
[10625]					180					185						190
[10626]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[10627]					195					200					205	
[10628]	Asp	Ala	Leu	Pro	Met	Pro	Glu	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[10629]					210					215					220	
[10630]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu
[10631]	225					230					235					240
[10632]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[10633]					245					250						255
[10634]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[10635]					260					265					270	
[10636]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[10637]					275					280					285	
[10638]	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[10639]					290					295					300	
[10640]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[10641]	305					310					315					320
[10642]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[10643]					325											
[10644]	<210>	317														
[10645]	<211>	328														
[10646]	<212>	PRT														

[10647]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)																
[10648]	<220>																	
[10649]	<223>	CH																
[10650]	<400>	317																
[10651]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys																	
[10652]	1	5				10				15								
[10653]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr																	
[10654]		20				25				30								
[10655]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser																	
[10656]		35				40				45								
[10657]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser																	
[10658]		50				55				60								
[10659]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr																	
[10660]	65	70				75				80								
[10661]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys																	
[10662]		85				90				95								
[10663]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys																	
[10664]		100				105				110								
[10665]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro																	
[10666]		115				120				125								
[10667]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys																	
[10668]		130				135				140								
[10669]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp																	
[10670]	145	150				155				160								
[10671]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu																	
[10672]		165				170				175								
[10673]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu																	
[10674]		180				185				190								
[10675]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn																	
[10676]		195				200				205								
[10677]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly																	
[10678]		210				215				220								
[10679]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu																	
[10680]	225	230				235				240								
[10681]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr																	
[10682]		245				250				255								
[10683]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn																	
[10684]		260				265				270								
[10685]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe																	

[10686]	275	280	285
[10687]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[10688]	290	295	300
[10689]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[10690]	305	310	315
[10691]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		320
[10692]	325		
[10693]	<210> 318		
[10694]	<211> 328		
[10695]	<212> PRT		
[10696]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[10697]	<220>		
[10698]	<223> CH		
[10699]	<400> 318		
[10700]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[10701]	1	5	10
[10702]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		15
[10703]	20	25	30
[10704]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[10705]	35	40	45
[10706]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[10707]	50	55	60
[10708]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[10709]	65	70	75
[10710]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		80
[10711]	85	90	95
[10712]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[10713]	100	105	110
[10714]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[10715]	115	120	125
[10716]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[10717]	130	135	140
[10718]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[10719]	145	150	155
[10720]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		160
[10721]	165	170	175
[10722]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[10723]	180	185	190
[10724]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		

[10725]	195	200	205
[10726]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[10727]	210	215	220
[10728]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu		
[10729]	225	230	235
[10730]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr		
[10731]	245	250	255
[10732]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[10733]	260	265	270
[10734]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[10735]	275	280	285
[10736]	Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[10737]	290	295	300
[10738]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[10739]	305	310	315
[10740]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		320
[10741]	325		
[10742]	<210> 319		
[10743]	<211> 328		
[10744]	<212> PRT		
[10745]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[10746]	<220>		
[10747]	<223> CH		
[10748]	<400> 319		
[10749]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[10750]	1	5	10
[10751]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		15
[10752]	20	25	30
[10753]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[10754]	35	40	45
[10755]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[10756]	50	55	60
[10757]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[10758]	65	70	75
[10759]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		80
[10760]	85	90	95
[10761]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[10762]	100	105	110
[10763]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro		

[10764]	115	120	125
[10765]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[10766]	130	135	140
[10767]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[10768]	145	150	155
[10769]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[10770]	165	170	175
[10771]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[10772]	180	185	190
[10773]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[10774]	195	200	205
[10775]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[10776]	210	215	220
[10777]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
[10778]	225	230	235
[10779]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[10780]	245	250	255
[10781]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[10782]	260	265	270
[10783]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[10784]	275	280	285
[10785]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[10786]	290	295	300
[10787]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[10788]	305	310	315
[10789]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		320
[10790]	325		
[10791]	<210>	320	
[10792]	<211>	328	
[10793]	<212>	PRT	
[10794]	<213>	人工序列 (Artificial Sequence)	
[10795]	<220>		
[10796]	<223>	CH	
[10797]	<400>	320	
[10798]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[10799]	1	5	10
[10800]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		15
[10801]	20	25	30
[10802]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		

[10803]	35	40	45
[10804]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[10805]	50	55	60
[10806]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[10807]	65	70	75
[10808]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[10809]	85	90	95
[10810]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[10811]	100	105	110
[10812]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[10813]	115	120	125
[10814]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[10815]	130	135	140
[10816]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[10817]	145	150	155
[10818]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[10819]	165	170	175
[10820]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[10821]	180	185	190
[10822]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[10823]	195	200	205
[10824]	Asp Ala Leu Pro Lys Pro Asp Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[10825]	210	215	220
[10826]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu		
[10827]	225	230	235
[10828]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr		
[10829]	245	250	255
[10830]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[10831]	260	265	270
[10832]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[10833]	275	280	285
[10834]	Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[10835]	290	295	300
[10836]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[10837]	305	310	315
[10838]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[10839]	325		
[10840]	<210> 321		
[10841]	<211> 328		

[10842]	<212>	PRT
[10843]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[10844]	<220>	
[10845]	<223>	CH
[10846]	<400>	321
[10847]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys	
[10848]	1 5 10 15	
[10849]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	
[10850]	20 25 30	
[10851]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
[10852]	35 40 45	
[10853]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
[10854]	50 55 60	
[10855]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr	
[10856]	65 70 75 80	
[10857]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
[10858]	85 90 95	
[10859]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
[10860]	100 105 110	
[10861]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro	
[10862]	115 120 125	
[10863]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
[10864]	130 135 140	
[10865]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp	
[10866]	145 150 155 160	
[10867]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
[10868]	165 170 175	
[10869]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu	
[10870]	180 185 190	
[10871]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
[10872]	195 200 205	
[10873]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
[10874]	210 215 220	
[10875]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu	
[10876]	225 230 235 240	
[10877]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
[10878]	245 250 255	
[10879]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
[10880]	260 265 270	

[10881]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[10882]			275					280					285			
[10883]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[10884]			290					295					300			
[10885]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[10886]	305						310				315					320
[10887]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[10888]							325									
[10889]	<210>		322													
[10890]	<211>		328													
[10891]	<212>		PRT													
[10892]	<213>		人工序列(Artificial Sequence)													
[10893]	<220>															
[10894]	<223>		CH													
[10895]	<400>		322													
[10896]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[10897]	1			5					10					15		
[10898]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[10899]				20					25					30		
[10900]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[10901]				35					40					45		
[10902]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[10903]			50						55					60		
[10904]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[10905]	65						70				75					80
[10906]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[10907]				85							90					95
[10908]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[10909]				100							105				110	
[10910]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[10911]				115							120				125	
[10912]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[10913]				130							135				140	
[10914]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[10915]	145										150			155		160
[10916]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[10917]											165				170	175
[10918]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu
[10919]				180							185				190	

[10920]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[10921]			195					200					205			
[10922]	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[10923]			210					215					220			
[10924]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu
[10925]	225						230					235				240
[10926]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[10927]						245						250				255
[10928]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[10929]						260						265			270	
[10930]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[10931]						275							280		285	
[10932]	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[10933]						290							295		300	
[10934]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[10935]	305						310					315				320
[10936]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[10937]							325									
[10938]	<210>		323													
[10939]	<211>		328													
[10940]	<212>		PRT													
[10941]	<213>		人工序列(Artificial Sequence)													
[10942]	<220>															
[10943]	<223>		CH													
[10944]	<400>		323													
[10945]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[10946]	1				5					10					15	
[10947]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[10948]					20					25					30	
[10949]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[10950]					35					40				45		
[10951]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[10952]					50					55				60		
[10953]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[10954]	65						70					75				80
[10955]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[10956]							85					90				95
[10957]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[10958]							100					105				110

[10959]	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[10960]				115				120					125			
[10961]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[10962]			130					135					140			
[10963]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[10964]	145					150					155					160
[10965]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[10966]					165					170					175	
[10967]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu
[10968]				180					185						190	
[10969]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[10970]			195					200					205			
[10971]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[10972]			210					215					220			
[10973]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
[10974]	225					230					235					240
[10975]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[10976]				245						250					255	
[10977]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[10978]				260						265					270	
[10979]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[10980]			275					280					285			
[10981]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[10982]			290					295					300			
[10983]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[10984]	305					310					315					320
[10985]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[10986]				325												
[10987]	<210>			324												
[10988]	<211>			328												
[10989]	<212>			PRT												
[10990]	<213>			人工序列(Artificial Sequence)												
[10991]	<220>															
[10992]	<223>			CH												
[10993]	<400>			324												
[10994]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[10995]	1			5					10					15		
[10996]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[10997]				20					25					30		

[10998]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[10999]			35					40					45			
[11000]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[11001]			50					55					60			
[11002]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[11003]	65					70					75					80
[11004]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[11005]					85					90					95	
[11006]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[11007]					100					105					110	
[11008]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[11009]					115					120					125	
[11010]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[11011]					130					135					140	
[11012]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[11013]	145					150					155					160
[11014]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[11015]					165					170						175
[11016]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu
[11017]					180					185					190	
[11018]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[11019]					195					200					205	
[11020]	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[11021]					210					215					220	
[11022]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu
[11023]	225					230					235					240
[11024]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[11025]					245					250						255
[11026]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[11027]					260					265					270	
[11028]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[11029]					275					280					285	
[11030]	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[11031]					290					295					300	
[11032]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[11033]	305					310					315					320
[11034]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[11035]					325											
[11036]	<210>				325											

[11037]	<211>	328
[11038]	<212>	PRT
[11039]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[11040]	<220>	
[11041]	<223>	CH
[11042]	<400>	325
[11043]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys	
[11044]	1 5 10 15	
[11045]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	
[11046]	20 25 30	
[11047]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
[11048]	35 40 45	
[11049]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
[11050]	50 55 60	
[11051]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr	
[11052]	65 70 75 80	
[11053]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
[11054]	85 90 95	
[11055]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
[11056]	100 105 110	
[11057]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro	
[11058]	115 120 125	
[11059]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
[11060]	130 135 140	
[11061]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp	
[11062]	145 150 155 160	
[11063]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
[11064]	165 170 175	
[11065]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu	
[11066]	180 185 190	
[11067]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
[11068]	195 200 205	
[11069]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
[11070]	210 215 220	
[11071]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu	
[11072]	225 230 235 240	
[11073]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
[11074]	245 250 255	
[11075]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	

[11076]		260		265		270	
[11077]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
[11078]		275		280		285	
[11079]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
[11080]		290		295		300	
[11081]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
[11082]	305			310		315	
[11083]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
[11084]		325					
[11085]	<210>	326					
[11086]	<211>	328					
[11087]	<212>	PRT					
[11088]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)					
[11089]	<220>						
[11090]	<223>	CH					
[11091]	<400>	326					
[11092]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
[11093]	1		5		10		15
[11094]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
[11095]		20		25		30	
[11096]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
[11097]		35		40		45	
[11098]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
[11099]		50		55		60	
[11100]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
[11101]	65			70		75	
[11102]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
[11103]		85		90		95	
[11104]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
[11105]		100		105		110	
[11106]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
[11107]		115		120		125	
[11108]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met
[11109]		130		135		140	
[11110]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[11111]	145			150		155	
[11112]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[11113]		165		170		175	
[11114]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr

[11154]	100	105	110
[11155]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[11156]	115	120	125
[11157]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[11158]	130	135	140
[11159]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[11160]	145	150	155
[11161]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[11162]	165	170	175
[11163]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu		
[11164]	180	185	190
[11165]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[11166]	195	200	205
[11167]	Lys Ala Leu Pro Met Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[11168]	210	215	220
[11169]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
[11170]	225	230	235
[11171]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[11172]	245	250	255
[11173]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[11174]	260	265	270
[11175]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[11176]	275	280	285
[11177]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[11178]	290	295	300
[11179]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[11180]	305	310	315
[11181]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[11182]	325		
[11183]	<210> 328		
[11184]	<211> 328		
[11185]	<212> PRT		
[11186]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[11187]	<220>		
[11188]	<223> CH		
[11189]	<400> 328		
[11190]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[11191]	1	5	10
[11192]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		

[11193]	20																25				30			
[11194]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser								
[11195]	35								40				45											
[11196]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser								
[11197]	50					55					60													
[11198]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr								
[11199]	65		70						75				80											
[11200]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys								
[11201]	85								90				95											
[11202]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys								
[11203]	100								105				110											
[11204]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro								
[11205]	115								120				125											
[11206]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys								
[11207]	130				135						140													
[11208]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp								
[11209]	145		150						155				160											
[11210]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu								
[11211]	165								170				175											
[11212]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu								
[11213]	180								185				190											
[11214]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn								
[11215]	195								200				205											
[11216]	Asp	Ala	Leu	Pro	Met	Pro	Ile	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly								
[11217]	210				215						220													
[11218]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Cys	Glu								
[11219]	225		230						235				240											
[11220]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr								
[11221]	245								250				255											
[11222]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn								
[11223]	260								265				270											
[11224]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe								
[11225]	275								280				285											
[11226]	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn								
[11227]	290				295						300													
[11228]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr								
[11229]	305		310						315				320											
[11230]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro																
[11231]	325																							

[11271]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[11272]	260 265 270
[11273]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[11274]	275 280 285
[11275]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[11276]	290 295 300
[11277]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[11278]	305 310 315 320
[11279]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[11280]	325
[11281]	<210> 330
[11282]	<211> 328
[11283]	<212> PRT
[11284]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[11285]	<220>
[11286]	<223> CH
[11287]	<400> 330
[11288]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[11289]	1 5 10 15
[11290]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[11291]	20 25 30
[11292]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[11293]	35 40 45
[11294]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[11295]	50 55 60
[11296]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[11297]	65 70 75 80
[11298]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[11299]	85 90 95
[11300]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[11301]	100 105 110
[11302]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
[11303]	115 120 125
[11304]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[11305]	130 135 140
[11306]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[11307]	145 150 155 160
[11308]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[11309]	165 170 175

[11310]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[11311]	180 185 190
[11312]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[11313]	195 200 205
[11314]	Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[11315]	210 215 220
[11316]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[11317]	225 230 235 240
[11318]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[11319]	245 250 255
[11320]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[11321]	260 265 270
[11322]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[11323]	275 280 285
[11324]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[11325]	290 295 300
[11326]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[11327]	305 310 315 320
[11328]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[11329]	325
[11330]	<210> 331
[11331]	<211> 328
[11332]	<212> PRT
[11333]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[11334]	<220>
[11335]	<223> CH
[11336]	<400> 331
[11337]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[11338]	1 5 10 15
[11339]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[11340]	20 25 30
[11341]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[11342]	35 40 45
[11343]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[11344]	50 55 60
[11345]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[11346]	65 70 75 80
[11347]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[11348]	85 90 95

[11349]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[11350]	100	105	110
[11351]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro		
[11352]	115	120	125
[11353]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[11354]	130	135	140
[11355]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[11356]	145	150	155
[11357]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[11358]	165	170	175
[11359]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
[11360]	180	185	190
[11361]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[11362]	195	200	205
[11363]	Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[11364]	210	215	220
[11365]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu		
[11366]	225	230	235
[11367]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr		
[11368]	245	250	255
[11369]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[11370]	260	265	270
[11371]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[11372]	275	280	285
[11373]	Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[11374]	290	295	300
[11375]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[11376]	305	310	315
[11377]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[11378]	325		
[11379]	<210>	332	
[11380]	<211>	328	
[11381]	<212>	PRT	
[11382]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[11383]	<220>		
[11384]	<223>	CH	
[11385]	<400>	332	
[11386]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[11387]	1	5	10
			15

[11388]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[11389]				20					25					30		
[11390]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[11391]			35					40				45				
[11392]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[11393]		50					55				60					
[11394]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[11395]	65					70				75					80	
[11396]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[11397]				85					90						95	
[11398]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[11399]			100					105					110			
[11400]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala	Gly	Pro	Asp	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[11401]			115					120					125			
[11402]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[11403]		130					135					140				
[11404]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[11405]	145					150				155					160	
[11406]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[11407]				165					170						175	
[11408]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
[11409]				180				185					190			
[11410]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[11411]			195					200					205			
[11412]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[11413]		210					215					220				
[11414]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
[11415]	225					230				235					240	
[11416]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[11417]				245					250				255			
[11418]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[11419]				260					265				270			
[11420]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[11421]			275					280					285			
[11422]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[11423]		290					295					300				
[11424]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[11425]	305					310					315				320	
[11426]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								

[11427]	325
[11428]	<210> 333
[11429]	<211> 328
[11430]	<212> PRT
[11431]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[11432]	<220>
[11433]	<223> CH
[11434]	<400> 333
[11435]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[11436]	1 5 10 15
[11437]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[11438]	20 25 30
[11439]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[11440]	35 40 45
[11441]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[11442]	50 55 60
[11443]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[11444]	65 70 75 80
[11445]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[11446]	85 90 95
[11447]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[11448]	100 105 110
[11449]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro
[11450]	115 120 125
[11451]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[11452]	130 135 140
[11453]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[11454]	145 150 155 160
[11455]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[11456]	165 170 175
[11457]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[11458]	180 185 190
[11459]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[11460]	195 200 205
[11461]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[11462]	210 215 220
[11463]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu
[11464]	225 230 235 240
[11465]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr

[11466]		245		250		255
[11467]	Pro Ser Asp Ile	Ala Val Glu Trp	Glu Ser Asn Gly	Gln Pro Glu Asn		
[11468]		260		265		270
[11469]	Asn Tyr Lys Thr	Thr Pro Pro Val	Leu Asp Ser Asp	Gly Ser Phe Phe		
[11470]		275		280		285
[11471]	Leu Val Ser Lys	Leu Thr Val Asp	Lys Ser Arg Trp	Gln Gln Gly Asn		
[11472]		290		295		300
[11473]	Val Phe Ser Cys	Ser Val Met His	Glu Ala Leu His	Asn His Tyr Thr		
[11474]	305		310		315	320
[11475]	Gln Lys Ser Leu	Ser Leu Ser Pro				
[11476]		325				
[11477]	<210>	334				
[11478]	<211>	325				
[11479]	<212>	PRT				
[11480]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)				
[11481]	<220>					
[11482]	<223>	CH				
[11483]	<400>	334				
[11484]	Ala Ser Thr Lys	Gly Pro Ser Val	Phe Pro Leu Ala	Pro Cys Ser Arg		
[11485]	1	5		10		15
[11486]	Ser Thr Ser Glu	Ser Thr Ala Ala	Leu Gly Cys Leu	Val Lys Asp Tyr		
[11487]		20		25		30
[11488]	Phe Pro Glu Pro	Val Thr Val Ser	Trp Asn Ser Gly	Ala Leu Thr Ser		
[11489]		35		40		45
[11490]	Gly Val His Thr	Phe Pro Ala Val	Leu Gln Ser Ser	Gly Leu Tyr Ser		
[11491]	50		55		60	
[11492]	Leu Ser Ser Val	Val Thr Val Pro	Ser Ser Ser Leu	Gly Thr Lys Thr		
[11493]	65		70		75	80
[11494]	Tyr Thr Cys Asn	Val Asp His Lys	Pro Ser Asn Thr	Lys Val Asp Lys		
[11495]		85		90		95
[11496]	Arg Val Glu Ser	Lys Tyr Gly Pro	Pro Cys Pro Pro	Cys Pro Ala Pro		
[11497]		100		105		110
[11498]	Glu Phe Leu Gly	Gly Pro Ser Val	Phe Leu Phe Pro	Pro Lys Pro Lys		
[11499]		115		120		125
[11500]	Asp Thr Leu Met	Ile Ser Arg Thr	Pro Glu Val Thr	Cys Val Val Val		
[11501]		130		135		140
[11502]	Asp Val Ser Gln	Glu Asp Pro Glu	Val Gln Phe Asn	Trp Tyr Val Asp		
[11503]	145		150		155	160
[11504]	Gly Val Glu Val	His Asn Ala Lys	Thr Lys Pro Arg	Glu Glu Gln Phe		

[11505]																165			170			175																											
[11506]	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp																																	
[11507]																180			185			190																											
[11508]	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu																																	
[11509]																195			200			205																											
[11510]	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg																																	
[11511]																210			215			220																											
[11512]	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys																																	
[11513]																225			230			235			240																								
[11514]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp																																	
[11515]																245			250			255																											
[11516]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys																																	
[11517]																260			265			270																											
[11518]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser																																	
[11519]																275			280			285																											
[11520]	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser																																	
[11521]																290			295			300																											
[11522]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser																																	
[11523]																305			310			315			320																								
[11524]	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu																																												
[11525]																325																																	
[11526]	<210>	335																																															
[11527]	<211>	450																																															
[11528]	<212>	PRT																																															
[11529]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)																																															
[11530]	<220>																																																
[11531]	<223>	Hch																																															
[11532]	<400>	335																																															
[11533]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly																																	
[11534]	1																5																10																15
[11535]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys																																	
[11536]																20			25			30																											
[11537]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val																																	
[11538]																35			40			45																											
[11539]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Arg	Ser	Val																																	
[11540]																50			55			60																											
[11541]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr																																	
[11542]																65			70			75			80																								
[11543]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys																																	

[11544]					85					90					95				
[11545]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp			
[11546]					100					105					110				
[11547]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro			
[11548]					115					120					125				
[11549]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr			
[11550]					130					135					140				
[11551]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr			
[11552]	145									150					155				
[11553]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro			
[11554]					165					170					175				
[11555]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr			
[11556]					180					185					190				
[11557]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn			
[11558]					195					200					205				
[11559]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser			
[11560]					210					215					220				
[11561]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln			
[11562]	225									230					235				
[11563]	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu			
[11564]					245					250					255				
[11565]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser			
[11566]					260					265					270				
[11567]	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu			
[11568]					275					280					285				
[11569]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr			
[11570]					290					295					300				
[11571]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn			
[11572]	305									310					315				
[11573]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Met	Pro			
[11574]					325					330					335				
[11575]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln			
[11576]					340					345					350				
[11577]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val			
[11578]					355					360					365				
[11579]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val			
[11580]					370					375					380				
[11581]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro			
[11582]	385									390					395				

[11583]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
[11584]						405				410					415	
[11585]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[11586]						420				425					430	
[11587]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
[11588]						435				440					445	
[11589]	Ser	Pro														
[11590]						450										
[11591]	<210>	336														
[11592]	<211>	450														
[11593]	<212>	PRT														
[11594]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[11595]	<220>															
[11596]	<223>	Hch														
[11597]	<400>	336														
[11598]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[11599]	1				5					10					15	
[11600]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[11601]					20					25					30	
[11602]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[11603]					35					40					45	
[11604]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[11605]			50					55					60			
[11606]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[11607]	65					70						75				80
[11608]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[11609]						85					90				95	
[11610]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Ala	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[11611]					100					105					110	
[11612]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[11613]					115					120					125	
[11614]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[11615]					130					135					140	
[11616]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[11617]	145					150					155					160
[11618]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[11619]						165					170					175
[11620]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[11621]						180					185					190

[11622]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[11623]			195					200					205			
[11624]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[11625]			210					215					220			
[11626]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[11627]	225						230				235					240
[11628]	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[11629]							245				250				255	
[11630]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[11631]							260				265				270	
[11632]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[11633]							275							285		
[11634]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[11635]							290							300		
[11636]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[11637]	305						310					315				320
[11638]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Met	Pro
[11639]							325					330				335
[11640]	Ile	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[11641]							340					345			350	
[11642]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[11643]							355					360			365	
[11644]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[11645]							370					375			380	
[11646]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
[11647]	385						390					395				400
[11648]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
[11649]							405					410			415	
[11650]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[11651]							420					425			430	
[11652]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Glu	Ser	Leu	Ser	Leu
[11653]							435					440			445	
[11654]	Ser	Pro														
[11655]			450													
[11656]	<210>	337														
[11657]	<211>	450														
[11658]	<212>	PRT														
[11659]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[11660]	<220>															

[11661]	<223>	Hch
[11662]	<400>	337
[11663]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[11664]	1	5 10 15
[11665]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys	
[11666]	20	25 30
[11667]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[11668]	35	40 45
[11669]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val	
[11670]	50	55 60
[11671]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
[11672]	65	70 75 80
[11673]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[11674]	85	90 95
[11675]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp	
[11676]	100	105 110
[11677]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro	
[11678]	115	120 125
[11679]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr	
[11680]	130	135 140
[11681]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr	
[11682]	145	150 155 160
[11683]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro	
[11684]	165	170 175
[11685]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr	
[11686]	180	185 190
[11687]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn	
[11688]	195	200 205
[11689]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser	
[11690]	210	215 220
[11691]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Gln	
[11692]	225	230 235 240
[11693]	Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu	
[11694]	245	250 255
[11695]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser	
[11696]	260	265 270
[11697]	Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu	
[11698]	275	280 285
[11699]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr	

[11700]	290	295	300
[11701]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
[11702]	305	310	315
[11703]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro		
[11704]		325	330
[11705]	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
[11706]		340	345
[11707]	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val		
[11708]		355	360
[11709]	Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
[11710]	370	375	380
[11711]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
[11712]	385	390	395
[11713]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
[11714]		405	410
[11715]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
[11716]		420	425
[11717]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
[11718]		435	440
[11719]	Ser Pro		
[11720]	450		
[11721]	<210> 338		
[11722]	<211> 450		
[11723]	<212> PRT		
[11724]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[11725]	<220>		
[11726]	<223> Hch		
[11727]	<400> 338		
[11728]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
[11729]	1	5	10
[11730]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys		
[11731]		20	25
[11732]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[11733]		35	40
[11734]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val		
[11735]	50	55	60
[11736]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[11737]	65	70	75
[11738]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		

[11739]					85					90					95			
[11740]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp		
[11741]					100					105					110			
[11742]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro		
[11743]					115					120					125			
[11744]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr		
[11745]					130					135					140			
[11746]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr		
[11747]					145					150					155			160
[11748]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro		
[11749]					165					170					175			
[11750]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr		
[11751]					180					185					190			
[11752]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn		
[11753]					195					200					205			
[11754]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser		
[11755]					210					215					220			
[11756]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln		
[11757]					225					230					235			240
[11758]	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu		
[11759]					245					250					255			
[11760]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser		
[11761]					260					265					270			
[11762]	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu		
[11763]					275					280					285			
[11764]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr		
[11765]					290					295					300			
[11766]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn		
[11767]					305					310					315			320
[11768]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro		
[11769]					325					330					335			
[11770]	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln		
[11771]					340					345					350			
[11772]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val		
[11773]					355					360					365			
[11774]	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val		
[11775]					370					375					380			
[11776]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro		
[11777]					385					390					395			400

[11778]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
[11779]					405					410					415	
[11780]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[11781]					420					425					430	
[11782]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Thr	Thr	Arg	Lys	Glu	Leu	Ser	Leu
[11783]					435					440					445	
[11784]	Ser	Pro														
[11785]					450											
[11786]	<210>	339														
[11787]	<211>	450														
[11788]	<212>	PRT														
[11789]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[11790]	<220>															
[11791]	<223>	Hch														
[11792]	<400>	339														
[11793]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
[11794]	1				5					10					15	
[11795]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[11796]					20					25					30	
[11797]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[11798]					35					40					45	
[11799]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[11800]		50						55					60			
[11801]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[11802]	65					70					75					80
[11803]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[11804]						85					90					95
[11805]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[11806]					100					105					110	
[11807]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[11808]					115					120					125	
[11809]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[11810]					130					135					140	
[11811]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[11812]	145					150					155					160
[11813]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[11814]						165					170					175
[11815]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[11816]						180					185					190

[11817]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[11818]																
[11819]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[11820]																
[11821]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[11822]																
[11823]	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[11824]																
[11825]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[11826]																
[11827]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[11828]																
[11829]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[11830]																
[11831]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[11832]																
[11833]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
[11834]																
[11835]	Ile	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[11836]																
[11837]	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[11838]																
[11839]	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[11840]																
[11841]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
[11842]																
[11843]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr
[11844]																
[11845]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[11846]																
[11847]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
[11848]																
[11849]	Ser	Pro														
[11850]																
[11851]	<210>	340														
[11852]	<211>	450														
[11853]	<212>	PRT														
[11854]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[11855]	<220>															

[11856]	<223>	Hch
[11857]	<400>	340
[11858]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
[11859]	1 5 10 15	
[11860]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Lys	
[11861]	20 25 30	
[11862]	Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[11863]	35 40 45	
[11864]	Ser Ser Ile Ser Thr Gln Ser His Tyr Ile Tyr Tyr Ala Glu Ser Val	
[11865]	50 55 60	
[11866]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
[11867]	65 70 75 80	
[11868]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[11869]	85 90 95	
[11870]	Ala Arg Tyr Gly Lys Arg Glu Asp Met Leu Trp Val Phe Asp Tyr Trp	
[11871]	100 105 110	
[11872]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro	
[11873]	115 120 125	
[11874]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr	
[11875]	130 135 140	
[11876]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr	
[11877]	145 150 155 160	
[11878]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro	
[11879]	165 170 175	
[11880]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr	
[11881]	180 185 190	
[11882]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn	
[11883]	195 200 205	
[11884]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser	
[11885]	210 215 220	
[11886]	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu	
[11887]	225 230 235 240	
[11888]	Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu	
[11889]	245 250 255	
[11890]	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser	
[11891]	260 265 270	
[11892]	His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu	
[11893]	275 280 285	
[11894]	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ala Thr	

[11895]	290	295	300
[11896]	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
[11897]	305	310	315
[11898]	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Asp Ala Leu Pro Ala Pro		
[11899]	325	330	335
[11900]	Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
[11901]	340	345	350
[11902]	Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val		
[11903]	355	360	365
[11904]	Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
[11905]	370	375	380
[11906]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
[11907]	385	390	395
[11908]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr		
[11909]	405	410	415
[11910]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
[11911]	420	425	430
[11912]	Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu		
[11913]	435	440	445
[11914]	Ser Pro		
[11915]	450		
[11916]	<210> 341		
[11917]	<211> 444		
[11918]	<212> PRT		
[11919]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[11920]	<220>		
[11921]	<223> Hch		
[11922]	<400> 341		
[11923]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala		
[11924]	1	5	10
[11925]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr		
[11926]	20	25	30
[11927]	Trp Met His Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[11928]	35	40	45
[11929]	Gly Met Ile Asp Pro Ser Tyr Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe		
[11930]	50	55	60
[11931]	Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[11932]	65	70	75
[11933]	Met Gln Leu Ser Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		

[11934]					85					90					95					
[11935]	Ala	Leu	Tyr	Gly	Asn	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Leu				
[11936]					100					105					110					
[11937]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala				
[11938]					115					120					125					
[11939]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu				
[11940]					130					135					140					
[11941]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly				
[11942]	145					150					155					160				
[11943]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser				
[11944]					165					170					175					
[11945]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu				
[11946]					180					185					190					
[11947]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr				
[11948]					195					200					205					
[11949]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr				
[11950]					210					215					220					
[11951]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe				
[11952]	225					230					235					240				
[11953]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro				
[11954]					245					250					255					
[11955]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val				
[11956]					260					265					270					
[11957]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr				
[11958]					275					280					285					
[11959]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val				
[11960]					290					295					300					
[11961]	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys				
[11962]	305					310					315					320				
[11963]	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser				
[11964]					325					330					335					
[11965]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro				
[11966]					340					345					350					
[11967]	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val				
[11968]					355					360					365					
[11969]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly				
[11970]					370					375					380					
[11971]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp				
[11972]	385					390					395					400				

[11973]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[11974]	405 410 415
[11975]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[11976]	420 425 430
[11977]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[11978]	435 440
[11979]	<210> 342
[11980]	<211> 214
[11981]	<212> PRT
[11982]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[11983]	<220>
[11984]	<223> Lch
[11985]	<400> 342
[11986]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly
[11987]	1 5 10 15
[11988]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
[11989]	20 25 30
[11990]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[11991]	35 40 45
[11992]	Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[11993]	50 55 60
[11994]	Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
[11995]	65 70 75 80
[11996]	Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Tyr
[11997]	85 90 95
[11998]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
[11999]	100 105 110
[12000]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[12001]	115 120 125
[12002]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[12003]	130 135 140
[12004]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[12005]	145 150 155 160
[12006]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[12007]	165 170 175
[12008]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[12009]	180 185 190
[12010]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[12011]	195 200 205

[12012]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys														
[12013]	210														
[12014]	<210> 343														
[12015]	<211> 328														
[12016]	<212> PRT														
[12017]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)														
[12018]	<220>														
[12019]	<223> CH														
[12020]	<400> 343														
[12021]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys														
[12022]	1 5 10 15														
[12023]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr														
[12024]	20 25 30														
[12025]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser														
[12026]	35 40 45														
[12027]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser														
[12028]	50 55 60														
[12029]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr														
[12030]	65 70 75 80														
[12031]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys														
[12032]	85 90 95														
[12033]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys														
[12034]	100 105 110														
[12035]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro														
[12036]	115 120 125														
[12037]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys														
[12038]	130 135 140														
[12039]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp														
[12040]	145 150 155 160														
[12041]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu														
[12042]	165 170 175														
[12043]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu														
[12044]	180 185 190														
[12045]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn														
[12046]	195 200 205														
[12047]	Lys Ala Leu Pro Met Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly														
[12048]	210 215 220														
[12049]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu														
[12050]	225 230 235 240														

[12051]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[12052]					245					250					255	
[12053]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[12054]					260					265					270	
[12055]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[12056]					275					280				285		
[12057]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[12058]					290					295				300		
[12059]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[12060]	305											315				320
[12061]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[12062]																
[12063]	<210>															
[12064]	<211>															
[12065]	<212>															
[12066]	<213>															
[12067]	<220>															
[12068]	<223>															
[12069]	<400>															
[12070]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[12071]	1				5					10					15	
[12072]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[12073]					20					25					30	
[12074]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[12075]					35					40				45		
[12076]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[12077]					50					55				60		
[12078]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[12079]	65									70				75		80
[12080]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[12081]					85						90				95	
[12082]	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[12083]					100					105					110	
[12084]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[12085]					115					120				125		
[12086]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[12087]					130					135				140		
[12088]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[12089]	145									150				155		160

[12090]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[12091]					165					170					175	
[12092]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu
[12093]				180				185							190	
[12094]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[12095]			195					200						205		
[12096]	Asp	Ala	Leu	Pro	Met	Pro	Ile	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[12097]		210					215						220			
[12098]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
[12099]	225					230					235					240
[12100]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[12101]				245						250						255
[12102]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[12103]				260						265					270	
[12104]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[12105]			275						280					285		
[12106]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[12107]		290						295						300		
[12108]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[12109]	305					310					315					320
[12110]	Gln	Glu	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro								
[12111]				325												
[12112]	<210>	345														
[12113]	<211>	328														
[12114]	<212>	PRT														
[12115]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[12116]	<220>															
[12117]	<223>	CH														
[12118]	<400>	345														
[12119]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[12120]	1				5					10					15	
[12121]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[12122]				20					25					30		
[12123]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[12124]			35					40					45			
[12125]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[12126]		50						55					60			
[12127]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[12128]	65					70					75					80

[12129]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[12130]	85 90 95
[12131]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[12132]	100 105 110
[12133]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro
[12134]	115 120 125
[12135]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[12136]	130 135 140
[12137]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[12138]	145 150 155 160
[12139]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[12140]	165 170 175
[12141]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
[12142]	180 185 190
[12143]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[12144]	195 200 205
[12145]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[12146]	210 215 220
[12147]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu
[12148]	225 230 235 240
[12149]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[12150]	245 250 255
[12151]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[12152]	260 265 270
[12153]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[12154]	275 280 285
[12155]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[12156]	290 295 300
[12157]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[12158]	305 310 315 320
[12159]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[12160]	325
[12161]	<210> 346
[12162]	<211> 328
[12163]	<212> PRT
[12164]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[12165]	<220>
[12166]	<223> CH
[12167]	<400> 346

[12168]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[12169]	1				5					10					15	
[12170]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[12171]				20					25					30		
[12172]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[12173]			35					40				45				
[12174]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[12175]		50					55				60					
[12176]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[12177]	65					70				75					80	
[12178]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[12179]				85					90						95	
[12180]	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[12181]				100					105					110		
[12182]	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Gln	Trp	Gly	Pro	Met	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[12183]				115				120				125				
[12184]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[12185]		130					135				140					
[12186]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Asp	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[12187]	145					150				155					160	
[12188]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[12189]				165					170						175	
[12190]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu
[12191]				180				185					190			
[12192]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[12193]			195				200					205				
[12194]	Asp	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[12195]		210					215				220					
[12196]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Cys	Arg	Glu	Glu
[12197]	225					230				235					240	
[12198]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[12199]				245					250					255		
[12200]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[12201]				260					265					270		
[12202]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[12203]			275					280					285			
[12204]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[12205]		290						295				300				
[12206]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Ala	His	Thr	Thr

[12207]	305	310	315	320
[12208]	Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro			
[12209]	325			
[12210]	<210>	347		
[12211]	<211>	328		
[12212]	<212>	PRT		
[12213]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[12214]	<220>			
[12215]	<223>	CH		
[12216]	<400>	347		
[12217]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
[12218]	1	5	10	15
[12219]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[12220]	20		25	30
[12221]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[12222]	35		40	45
[12223]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[12224]	50		55	60
[12225]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
[12226]	65	70	75	80
[12227]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[12228]	85		90	95
[12229]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[12230]	100		105	110
[12231]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[12232]	115		120	125
[12233]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[12234]	130		135	140
[12235]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
[12236]	145	150	155	160
[12237]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[12238]	165		170	175
[12239]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu			
[12240]	180		185	190
[12241]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[12242]	195		200	205
[12243]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[12244]	210		215	220
[12245]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			

[12246]	225	230	235	240
[12247]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr			
[12248]		245	250	255
[12249]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
[12250]		260	265	270
[12251]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
[12252]		275	280	285
[12253]	Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
[12254]		290	295	300
[12255]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
[12256]	305	310	315	320
[12257]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
[12258]		325		
[12259]	<210>	348		
[12260]	<211>	328		
[12261]	<212>	PRT		
[12262]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[12263]	<220>			
[12264]	<223>	CH		
[12265]	<400>	348		
[12266]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
[12267]	1	5	10	15
[12268]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[12269]		20	25	30
[12270]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[12271]		35	40	45
[12272]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[12273]		50	55	60
[12274]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
[12275]	65	70	75	80
[12276]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[12277]		85	90	95
[12278]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[12279]		100	105	110
[12280]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[12281]		115	120	125
[12282]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[12283]		130	135	140
[12284]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			

[12285]	145	150	155	160
[12286]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[12287]		165	170	175
[12288]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu			
[12289]		180	185	190
[12290]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[12291]		195	200	205
[12292]	Asp Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Glu Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[12293]		210	215	220
[12294]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
[12295]		225	230	235
[12296]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr			
[12297]		245	250	255
[12298]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
[12299]		260	265	270
[12300]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
[12301]		275	280	285
[12302]	Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
[12303]		290	295	300
[12304]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr			
[12305]		305	310	315
[12306]	Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro			320
[12307]		325		
[12308]	<210>	349		
[12309]	<211>	324		
[12310]	<212>	PRT		
[12311]	<213>	原鸡(Gallus gallus)		
[12312]	<220>			
[12313]	<221>	misc_feature		
[12314]	<222>	(92) .. (92)		
[12315]	<223>	Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸		
[12316]	<220>			
[12317]	<221>	misc_feature		
[12318]	<222>	(111) .. (111)		
[12319]	<223>	Xaa 可以是任何天然存在的氨基酸		
[12320]	<400>	349		
[12321]	Leu Pro Gly Phe Gly Asp Ser Ile Glu Ala Gln Cys Gly Thr Ser Val			
[12322]	1	5	10	15
[12323]	Asn Val His Ser Ser Leu Arg Asp Ile Leu Asn Gln Ile Thr Lys Pro			

[12324]	20	25	30
[12325]	Asn Asp Val Tyr Ser Phe Ser Leu Ala Ser Arg Leu Tyr Ala Glu Glu		
[12326]	35	40	45
[12327]	Arg Tyr Pro Ile Leu Pro Glu Tyr Leu Gln Cys Val Lys Glu Leu Tyr		
[12328]	50	55	60
[12329]	Arg Gly Gly Leu Glu Pro Ile Asn Phe Gln Thr Ala Ala Asp Gln Ala		
[12330]	65	70	75
[12331]	Arg Glu Leu Ile Asn Ser Trp Val Glu Ser Gln Xaa Asn Gly Ile Ile		
[12332]	85	90	95
[12333]	Arg Asn Val Leu Gln Pro Ser Ser Val Asp Ser Gln Thr Ala Xaa Val		
[12334]	100	105	110
[12335]	Leu Val Asn Ala Ile Val Phe Lys Gly Leu Trp Glu Lys Ala Phe Lys		
[12336]	115	120	125
[12337]	Asp Glu Asp Thr Gln Ala Met Pro Phe Arg Val Thr Glu Gln Glu Ser		
[12338]	130	135	140
[12339]	Lys Pro Val Gln Met Met Tyr Gln Ile Gly Leu Phe Arg Val Ala Ser		
[12340]	145	150	155
[12341]	Met Ala Ser Glu Lys Met Lys Ile Leu Glu Leu Pro Phe Ala Ser Gly		
[12342]	165	170	175
[12343]	Thr Met Ser Met Leu Val Leu Leu Pro Asp Glu Val Ser Gly Leu Glu		
[12344]	180	185	190
[12345]	Gln Leu Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr Ser		
[12346]	195	200	205
[12347]	Ser Asn Val Met Glu Glu Arg Lys Ile Lys Val Tyr Phe Pro Arg Met		
[12348]	210	215	220
[12349]	Lys Met Glu Glu Lys Tyr Asn Leu Thr Ser Val Leu Met Ala Met Gly		
[12350]	225	230	235
[12351]	Ile Thr Asp Val Phe Ser Ser Ser Ala Asn Leu Ser Gly Ile Ser Ser		
[12352]	245	250	255
[12353]	Ala Glu Ser Leu Lys Ile Ser Gln Ala Val His Ala Ala His Ala Glu		
[12354]	260	265	270
[12355]	Ile Asn Glu Ala Gly Arg Glu Val Val Gly Ser Ala Glu Ala Gly Val		
[12356]	275	280	285
[12357]	Asp Ala Ala Ser Val Ser Glu Glu Phe Arg Ala Asp His Pro Phe Leu		
[12358]	290	295	300
[12359]	Phe Cys Ile Lys His Ile Ala Thr Asn Ala Val Leu Phe Phe Gly Arg		
[12360]	305	310	315
[12361]	Cys Val Ser Pro		
[12362]	<210> 350		

[12363]	<211>	328
[12364]	<212>	PRT
[12365]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[12366]	<220>	
[12367]	<223>	CH
[12368]	<400>	350
[12369]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys	
[12370]	1 5 10 15	
[12371]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	
[12372]	20 25 30	
[12373]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
[12374]	35 40 45	
[12375]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
[12376]	50 55 60	
[12377]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr	
[12378]	65 70 75 80	
[12379]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
[12380]	85 90 95	
[12381]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
[12382]	100 105 110	
[12383]	Pro Ala Pro Glu Phe Gln Trp Gly Pro Met Val Phe Leu Phe Pro Pro	
[12384]	115 120 125	
[12385]	Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
[12386]	130 135 140	
[12387]	Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp	
[12388]	145 150 155 160	
[12389]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
[12390]	165 170 175	
[12391]	Glu Gln Tyr Asn Ala Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu	
[12392]	180 185 190	
[12393]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
[12394]	195 200 205	
[12395]	Lys Ala Leu Pro Met Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
[12396]	210 215 220	
[12397]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu	
[12398]	225 230 235 240	
[12399]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
[12400]	245 250 255	
[12401]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	

[12402]		260		265		270	
[12403]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[12404]		275		280		285	
[12405]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[12406]		290		295		300	
[12407]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[12408]	305			310		315	320
[12409]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser Pro
[12410]		325					
[12411]	<210>	351					
[12412]	<211>	328					
[12413]	<212>	PRT					
[12414]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)					
[12415]	<220>						
[12416]	<223>	CH					
[12417]	<400>	351					
[12418]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[12419]	1		5			10	15
[12420]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[12421]		20		25		30	
[12422]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[12423]		35		40		45	
[12424]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[12425]	50			55		60	
[12426]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[12427]	65			70		75	80
[12428]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[12429]		85		90		95	
[12430]	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[12431]		100		105		110	
[12432]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[12433]		115		120		125	
[12434]	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[12435]	130			135		140	
[12436]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His Glu Glu Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[12437]	145			150		155	160
[12438]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[12439]		165		170		175	
[12440]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

[12441]					180				185				190				
[12442]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	
[12443]	195				200				205								
[12444]	Asp	Ala	Leu	Pro	Met	Pro	Glu	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	
[12445]	210				215				220								
[12446]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	
[12447]	225				230				235				240				
[12448]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	
[12449]	245				250				255								
[12450]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	
[12451]	260				265				270								
[12452]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	
[12453]	275				280				285								
[12454]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	
[12455]	290				295				300								
[12456]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	
[12457]	305				310				315				320				
[12458]	Gln	Glu	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro									
[12459]	325																
[12460]	<210>	352															
[12461]	<211>	450															
[12462]	<212>	PRT															
[12463]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)															
[12464]	<220>																
[12465]	<223>	Hch															
[12466]	<400>	352															
[12467]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
[12468]	1	5				10				15							
[12469]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys	
[12470]	20				25				30								
[12471]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
[12472]	35				40				45								
[12473]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Arg	Ser	Val	
[12474]	50				55				60								
[12475]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	
[12476]	65				70				75				80				
[12477]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[12478]	85				90				95								
[12479]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Lys	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp	

[12519]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[12520]				420					425					430		
[12521]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
[12522]				435					440					445		
[12523]	Ser	Pro														
[12524]				450												
[12525]	<210>			353												
[12526]	<211>			450												
[12527]	<212>			PRT												
[12528]	<213>			人工序列 (Artificial Sequence)												
[12529]	<220>															
[12530]	<223>			Hch												
[12531]	<400>			353												
[12532]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[12533]	1			5						10					15	
[12534]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Lys
[12535]				20						25					30	
[12536]	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[12537]				35						40					45	
[12538]	Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Gln	Ser	His	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
[12539]			50					55					60			
[12540]	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
[12541]	65					70					75					80
[12542]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[12543]				85						90					95	
[12544]	Ala	Arg	Tyr	Gly	Ala	Arg	Glu	Asp	Met	Leu	Trp	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp
[12545]				100						105					110	
[12546]	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[12547]				115						120					125	
[12548]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[12549]				130						135					140	
[12550]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[12551]	145					150					155					160
[12552]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[12553]				165						170						175
[12554]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[12555]				180						185						190
[12556]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[12557]				195						200						205

[12558]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[12559]		210					215					220				
[12560]	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu
[12561]	225						230					235				240
[12562]	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu
[12563]							245					250				255
[12564]	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
[12565]							260					265				270
[12566]	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
[12567]							275									285
[12568]	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ala	Thr
[12569]							290									300
[12570]	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Pro	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
[12571]	305						310									320
[12572]	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Ala	Leu	Pro	Met	Pro
[12573]							325									335
[12574]	Glu	Glu	Glu	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
[12575]							340									350
[12576]	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
[12577]							355									365
[12578]	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
[12579]							370									380
[12580]	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
[12581]	385						390									400
[12582]	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
[12583]							405									415
[12584]	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
[12585]							420									430
[12586]	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Glu	Ser	Leu	Ser	Leu
[12587]							435									445
[12588]	Ser	Pro														
[12589]							450									

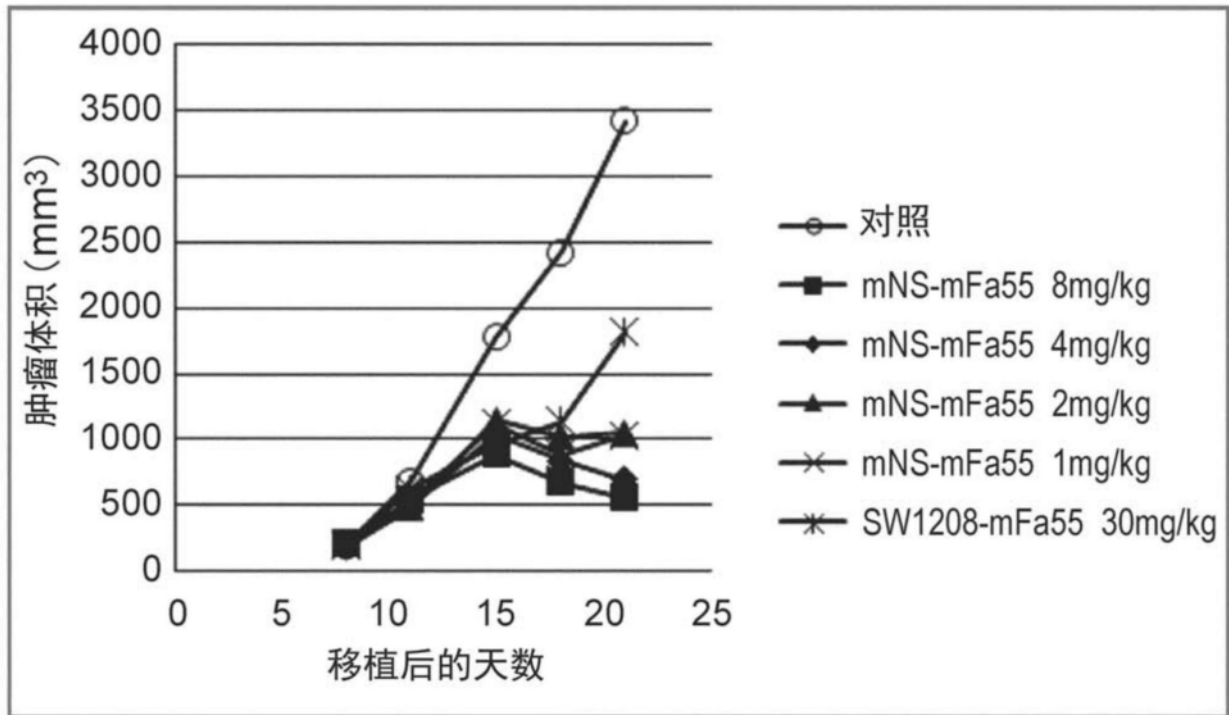


图1

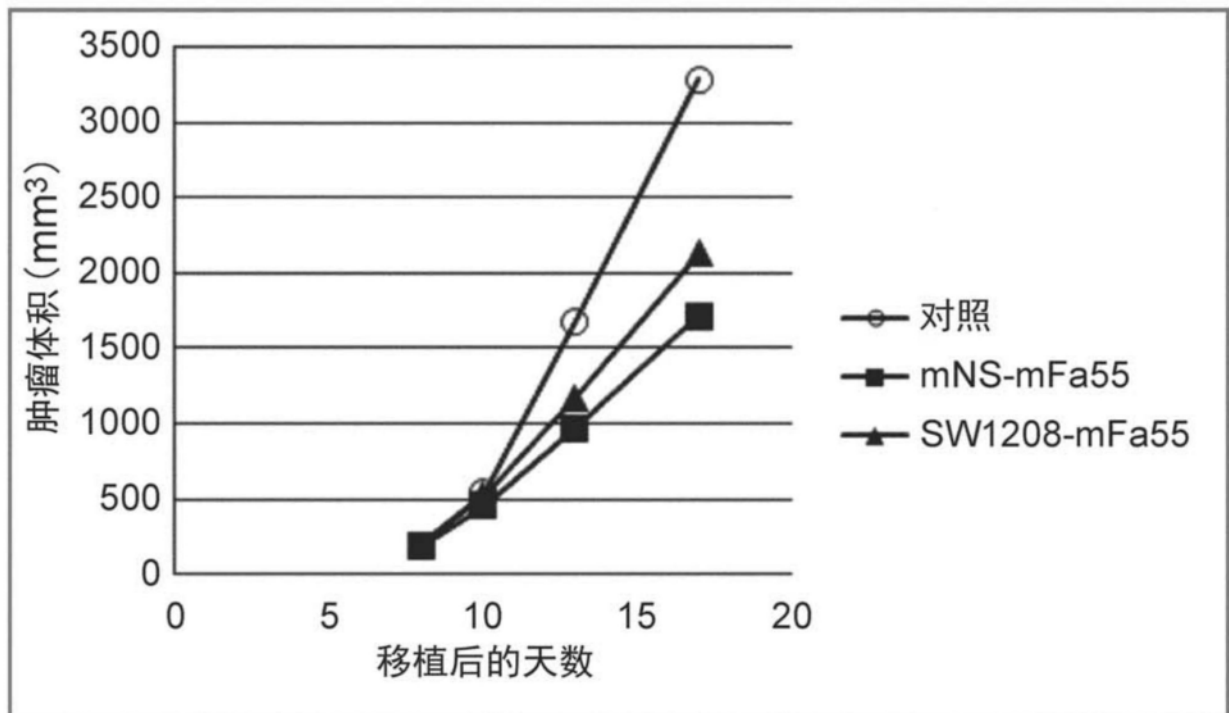


图2

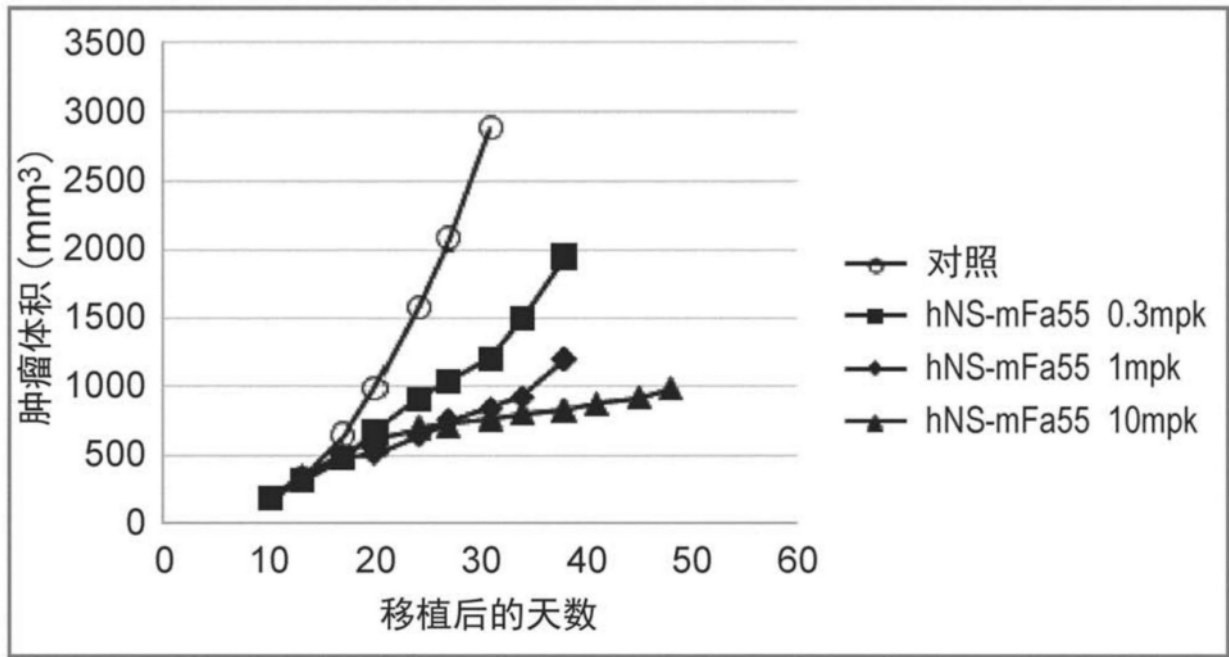


图3

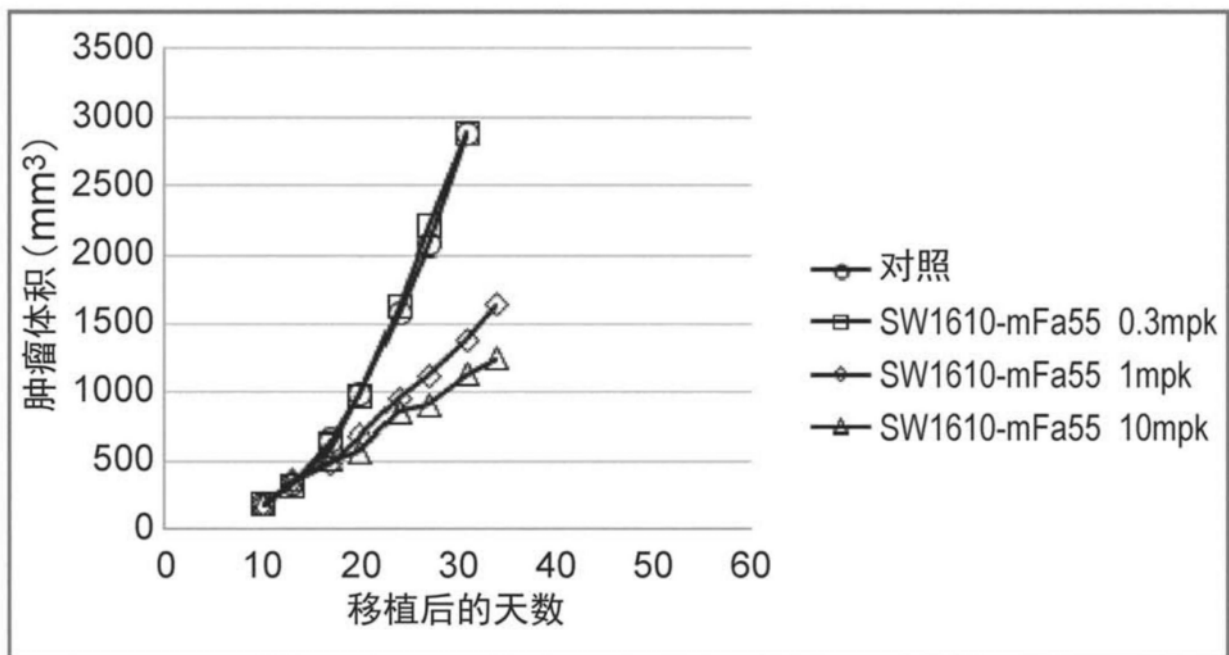


图4

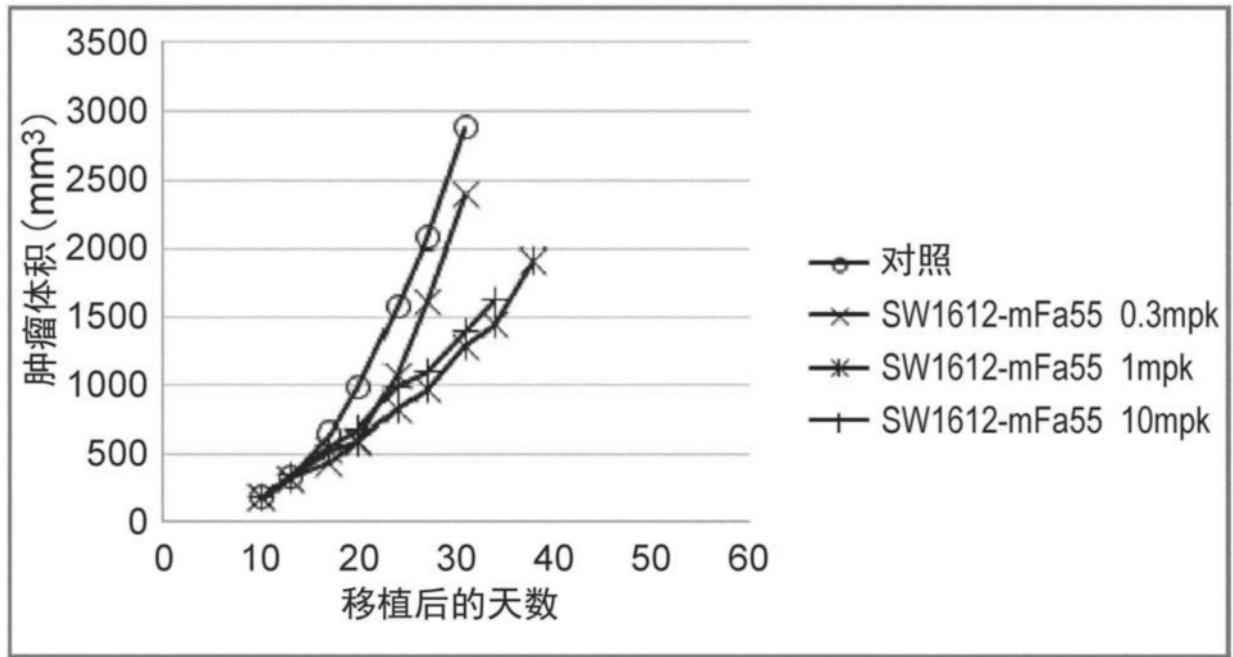


图5

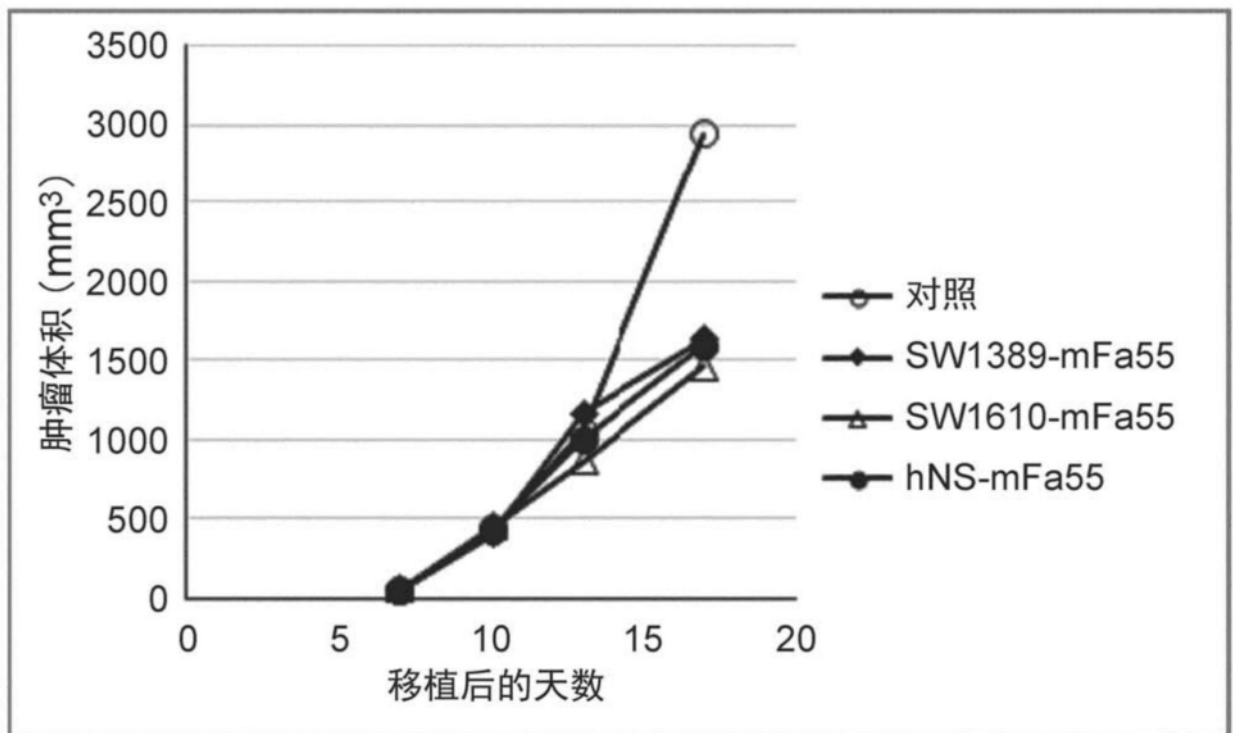


图6

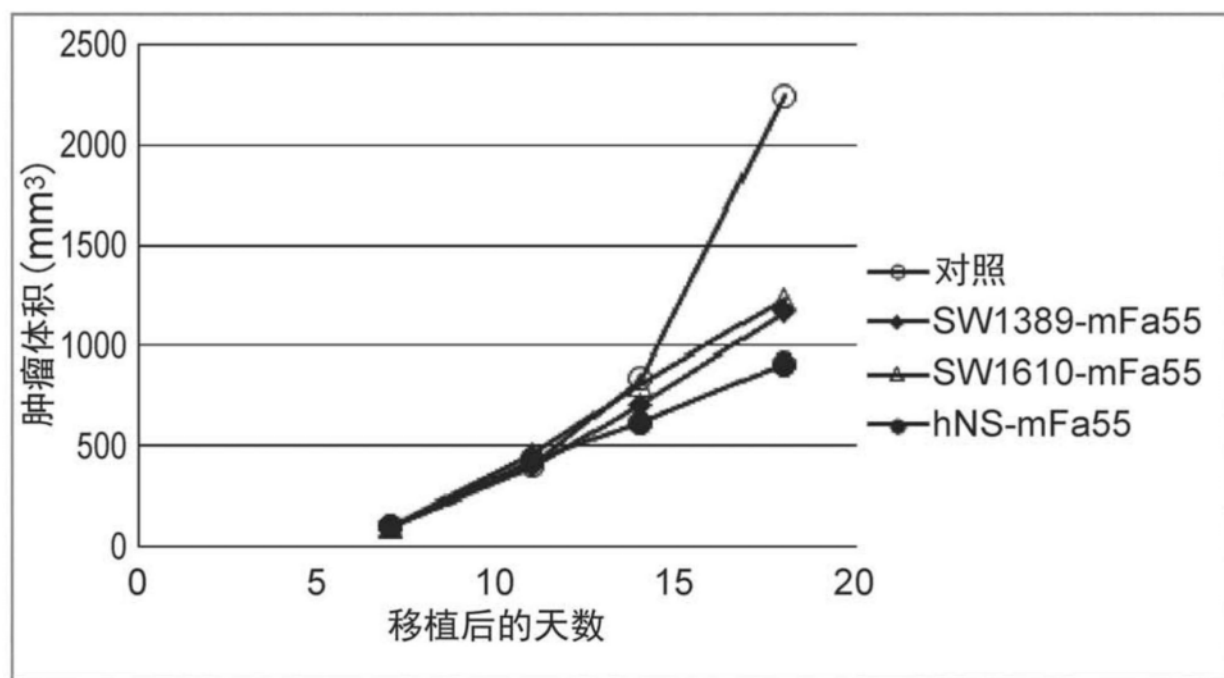


图7

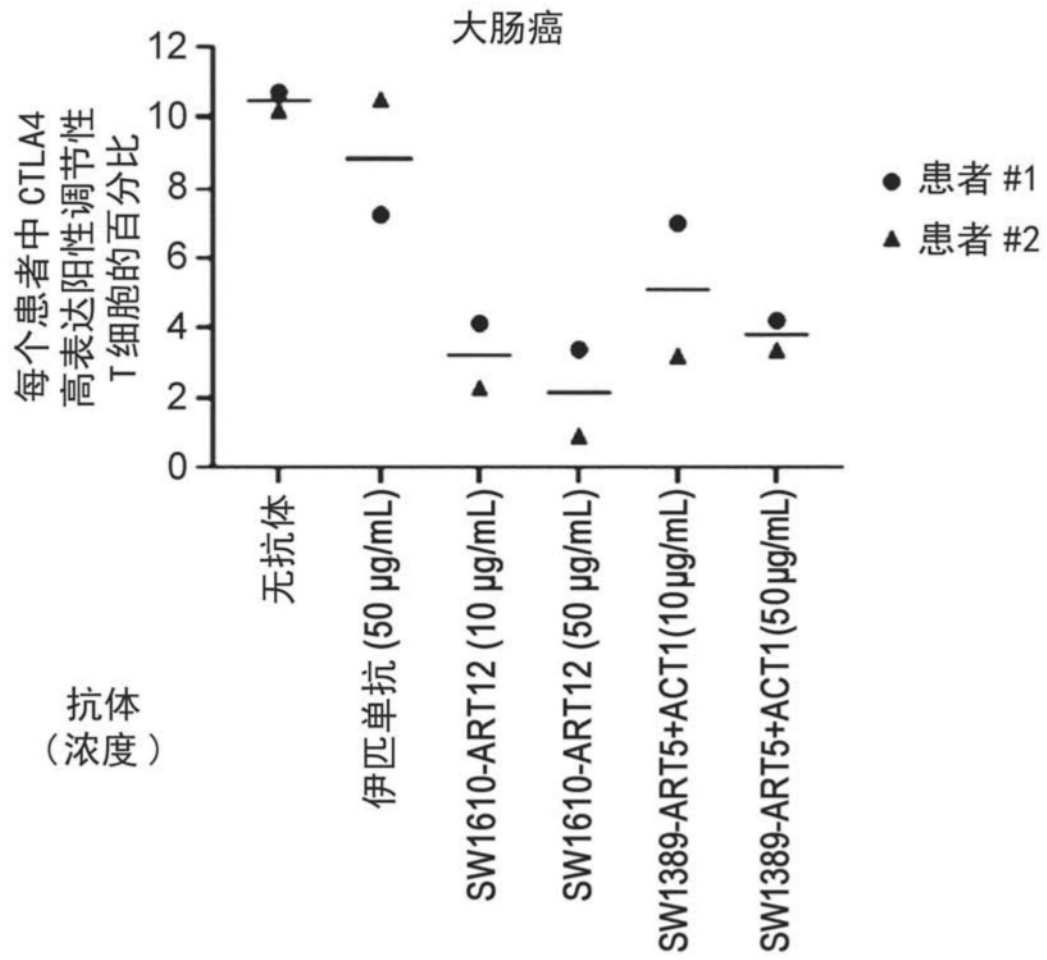


图8

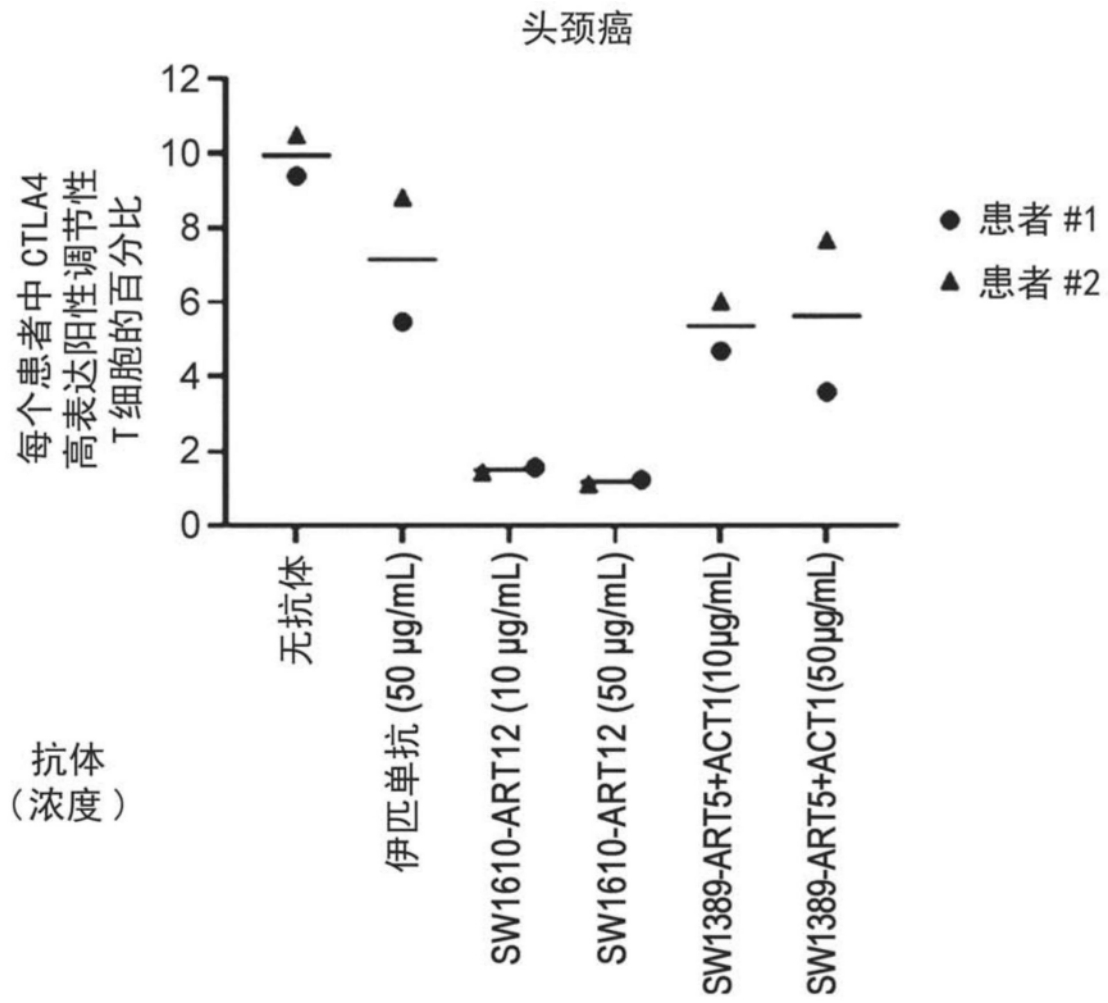


图9

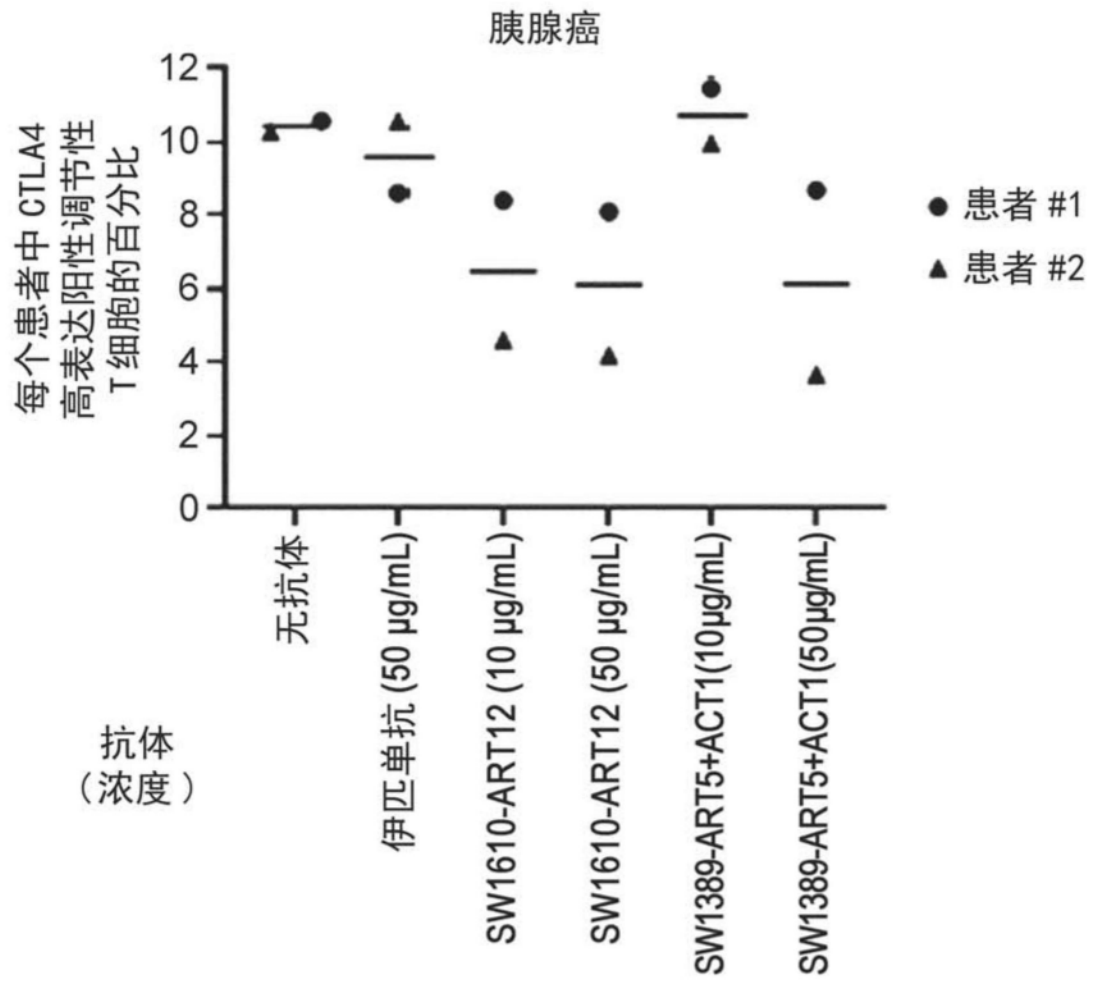


图10

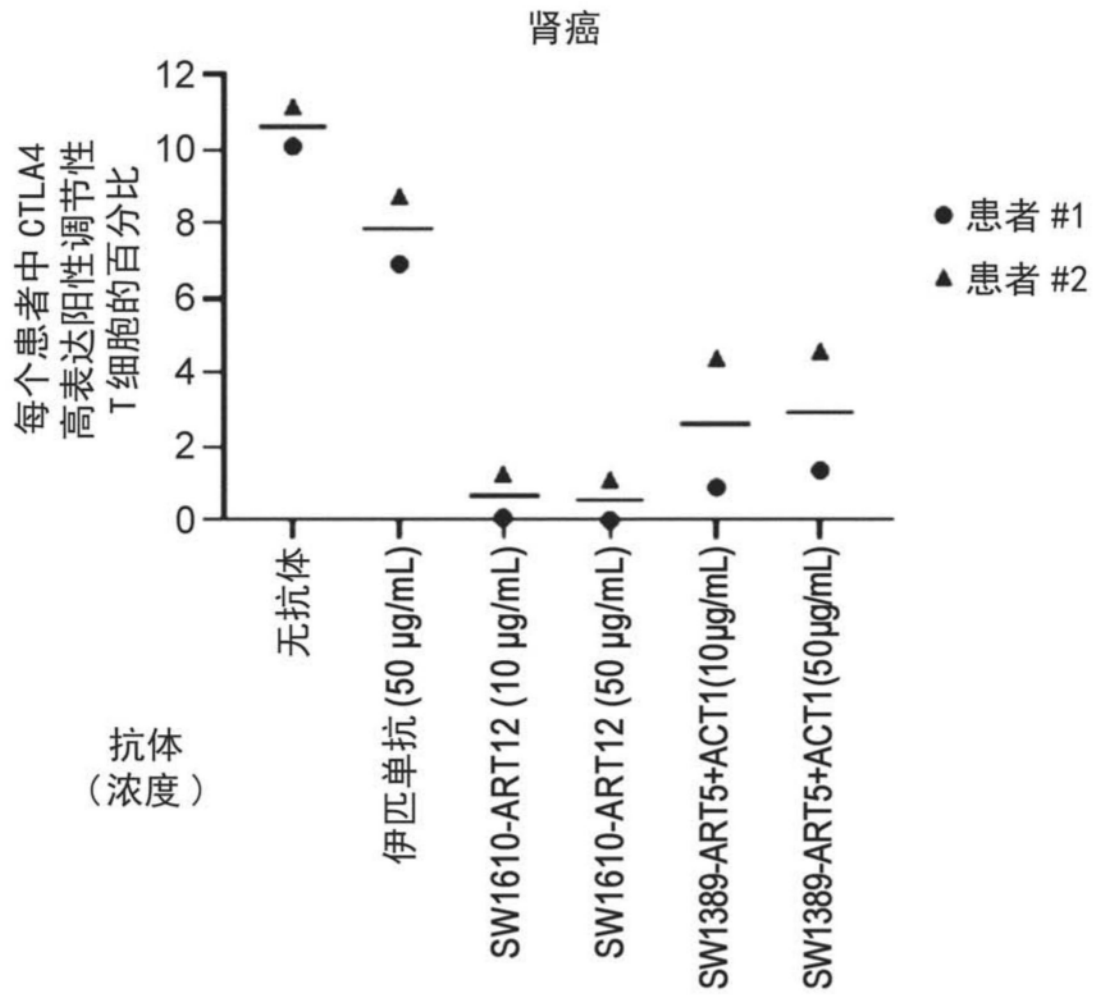


图11

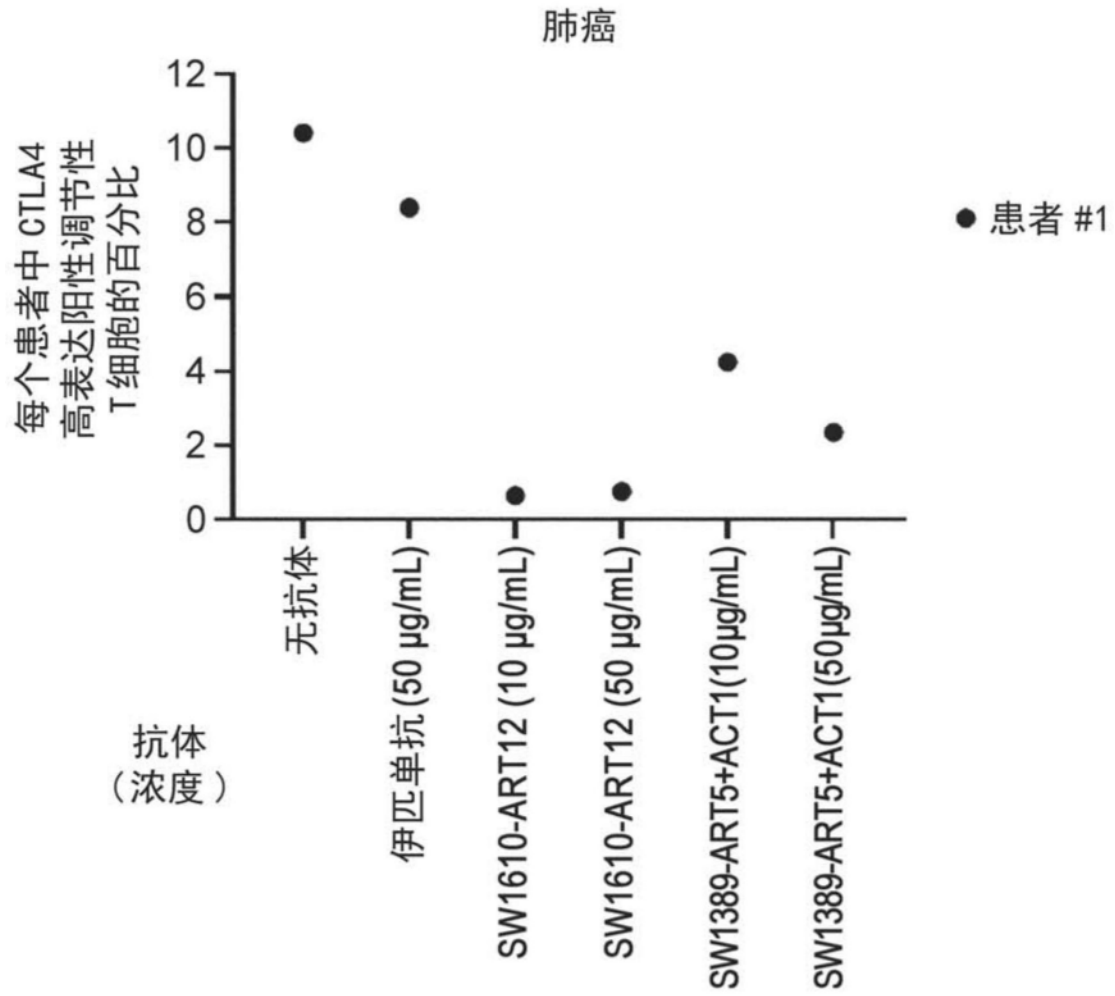


图12

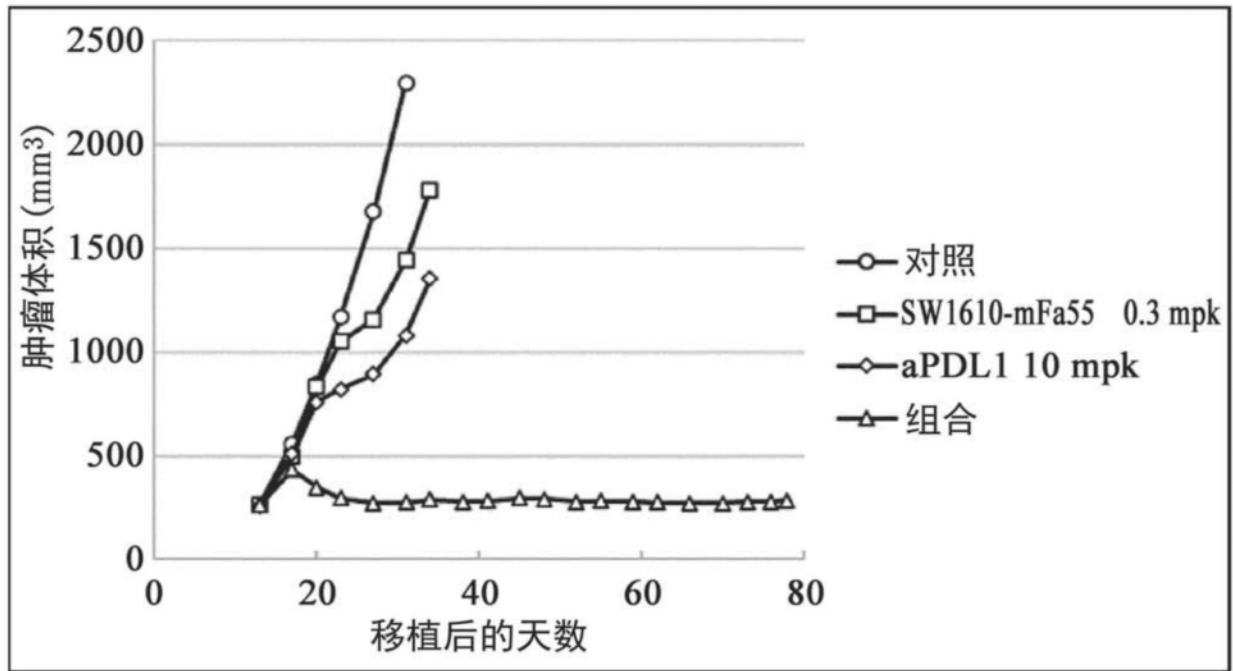


图13

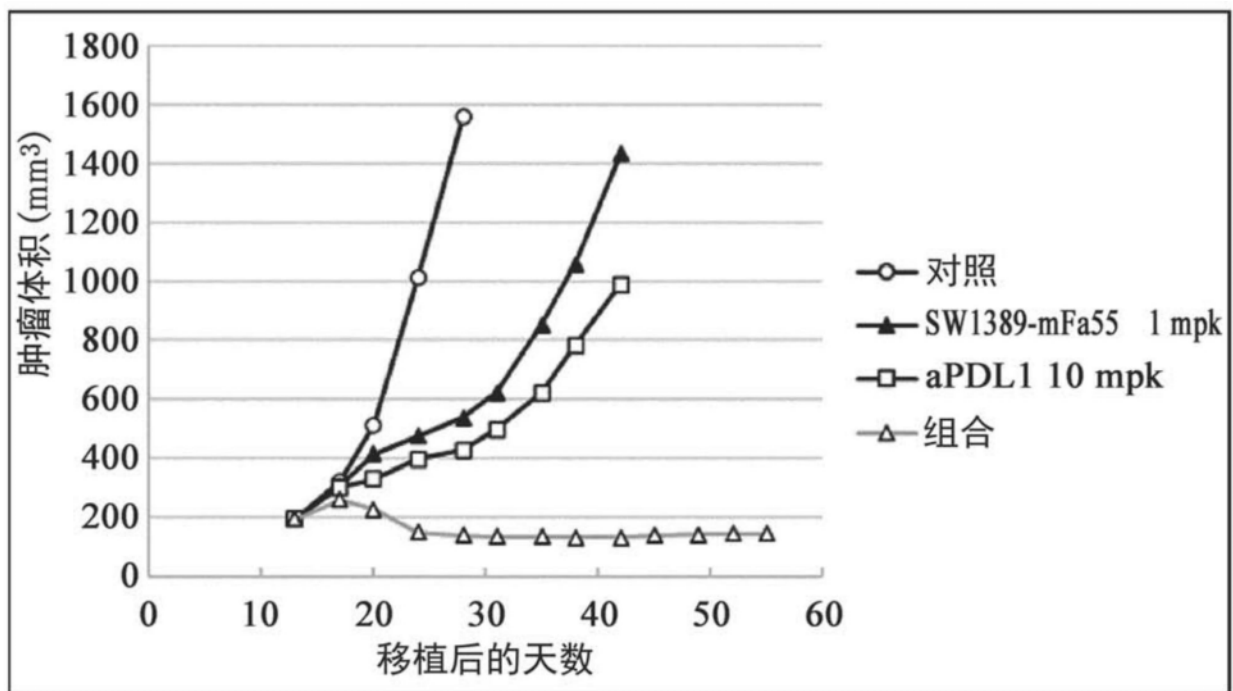


图14

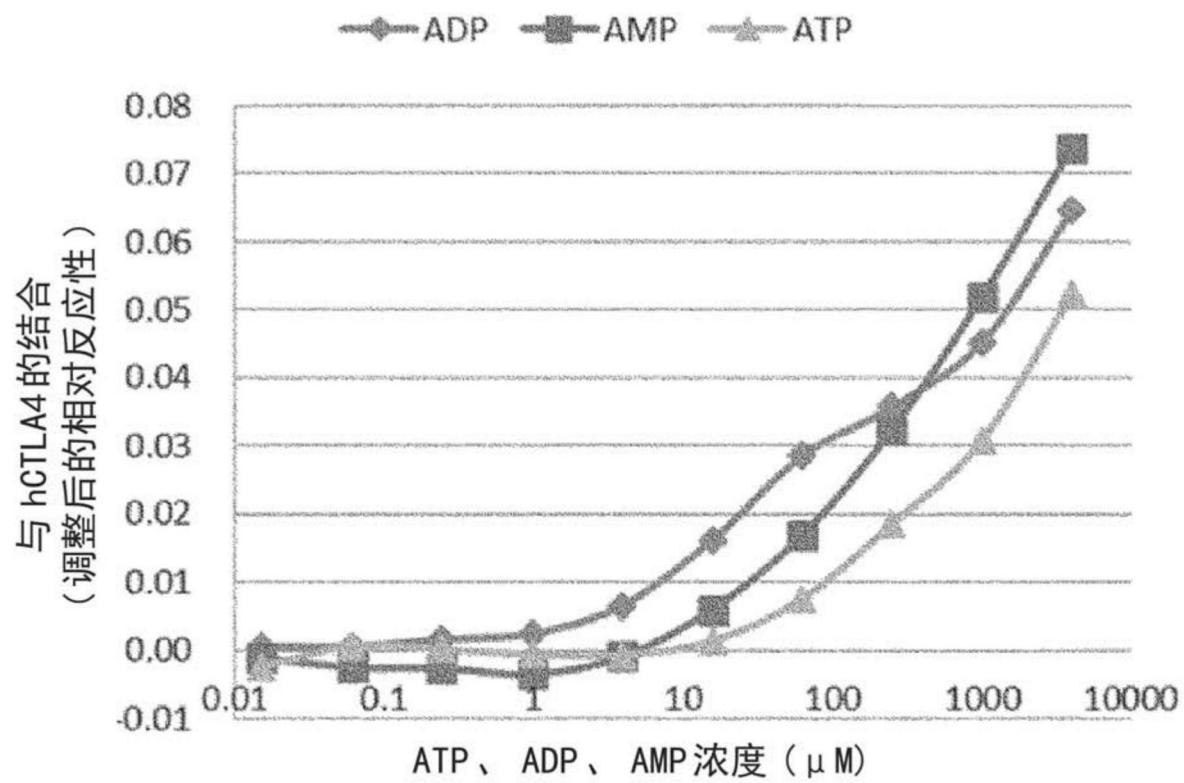


图15

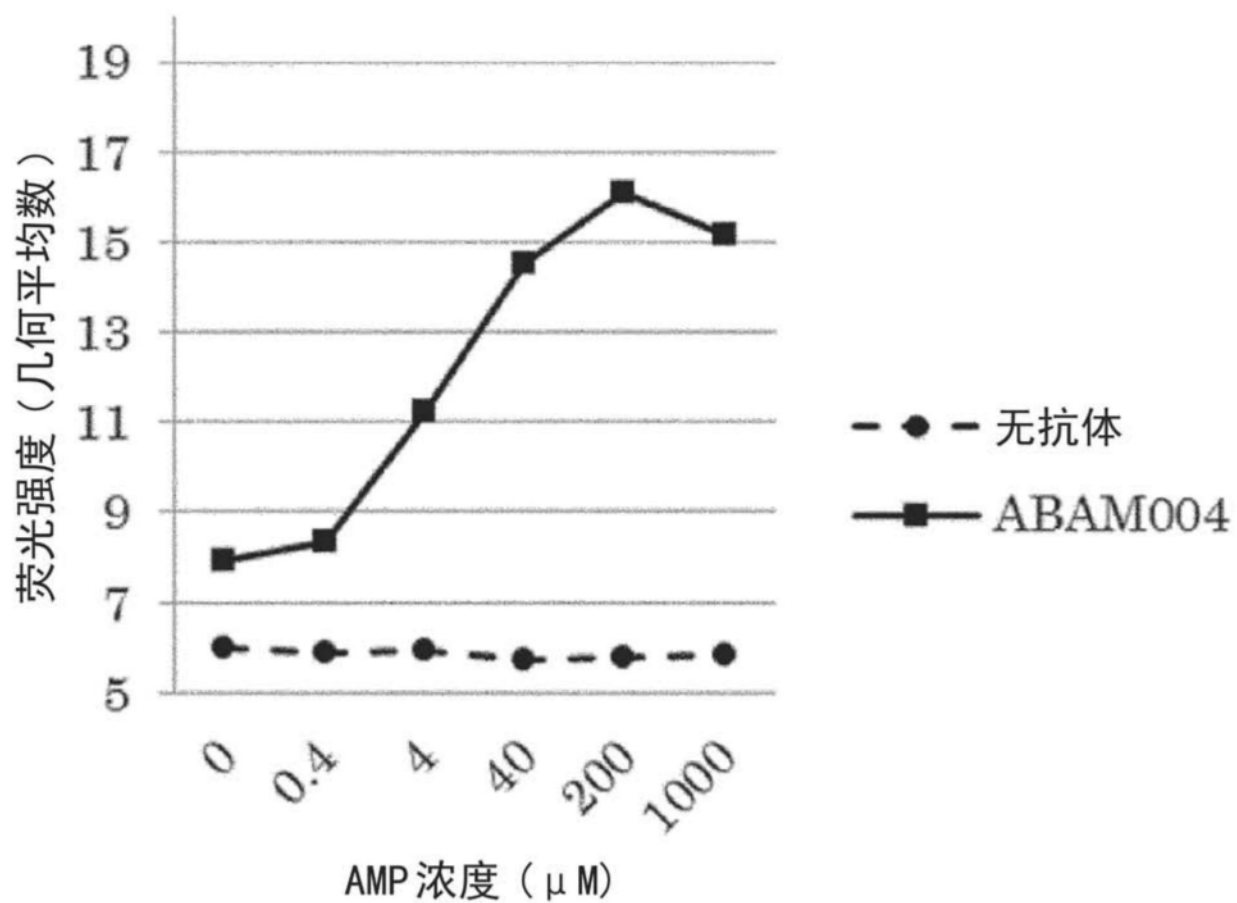


图16

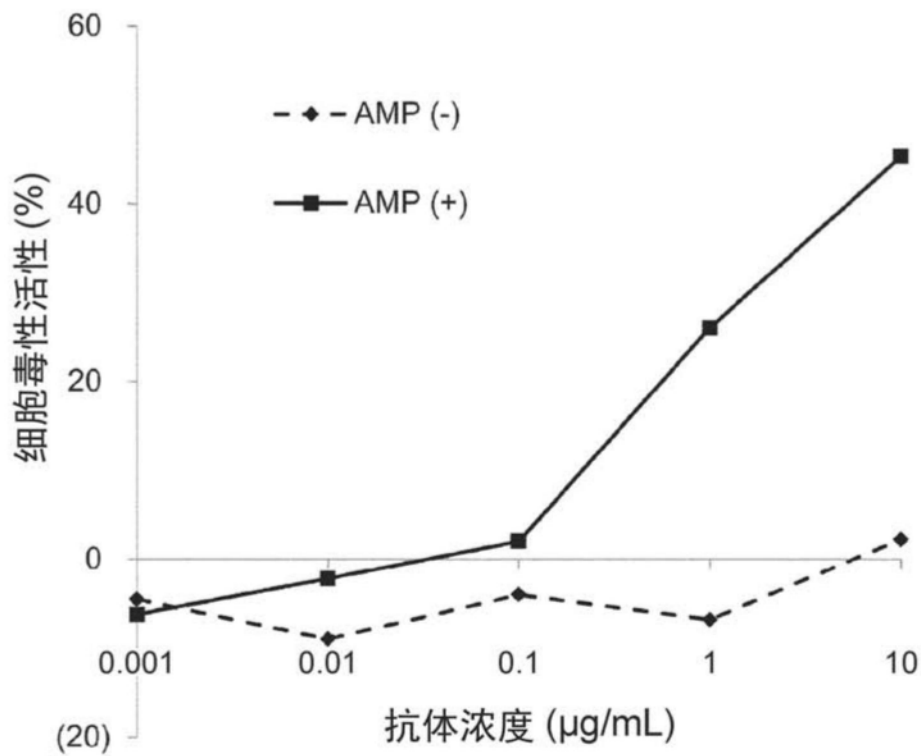


图17

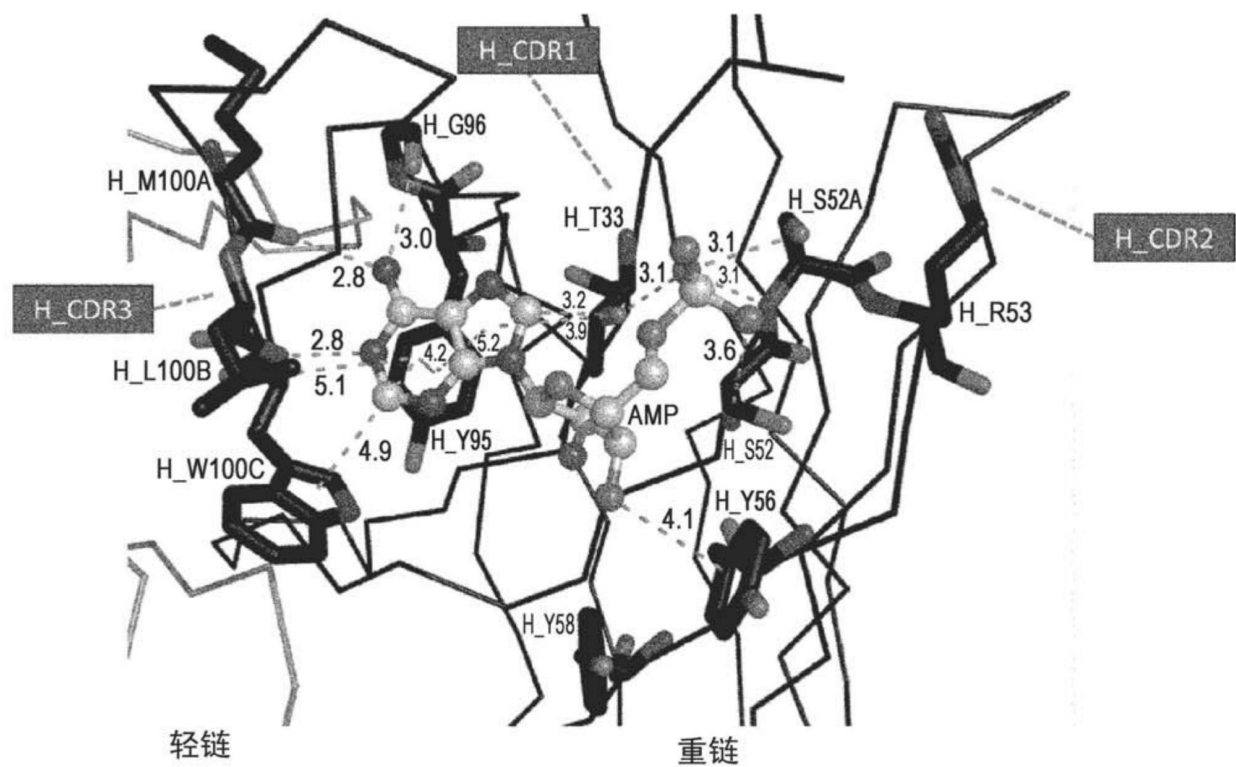


图18

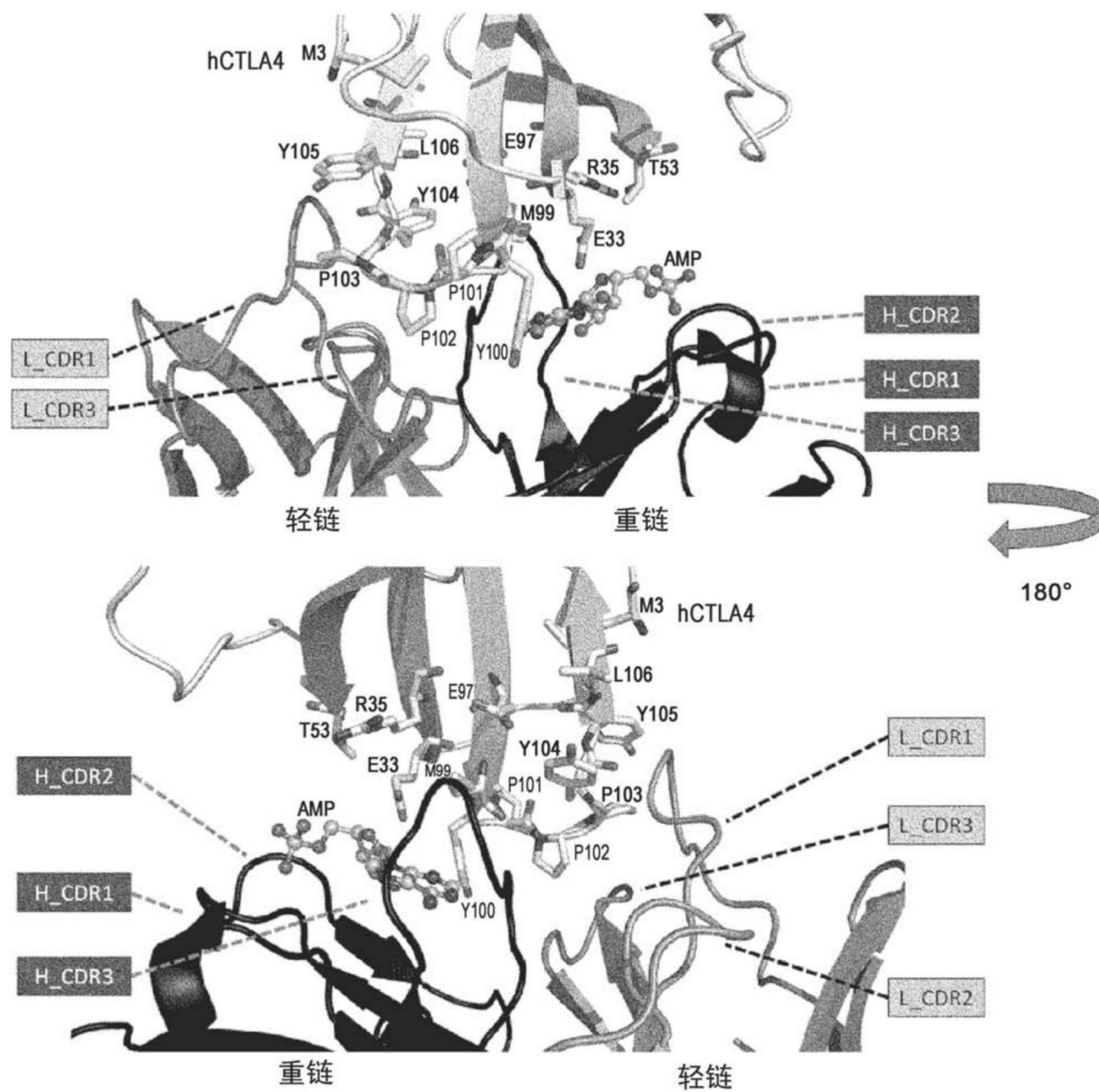


图19

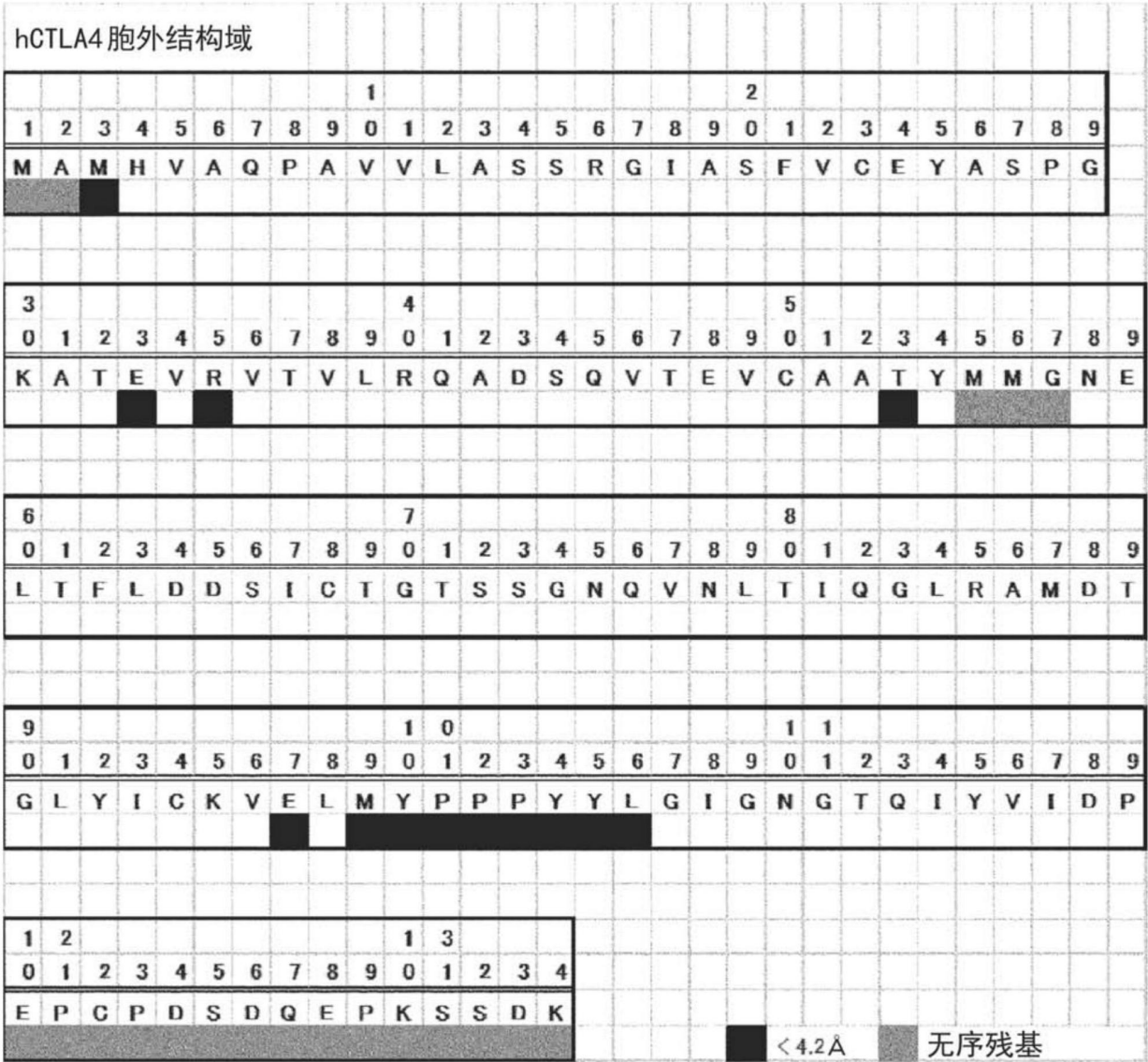


图20

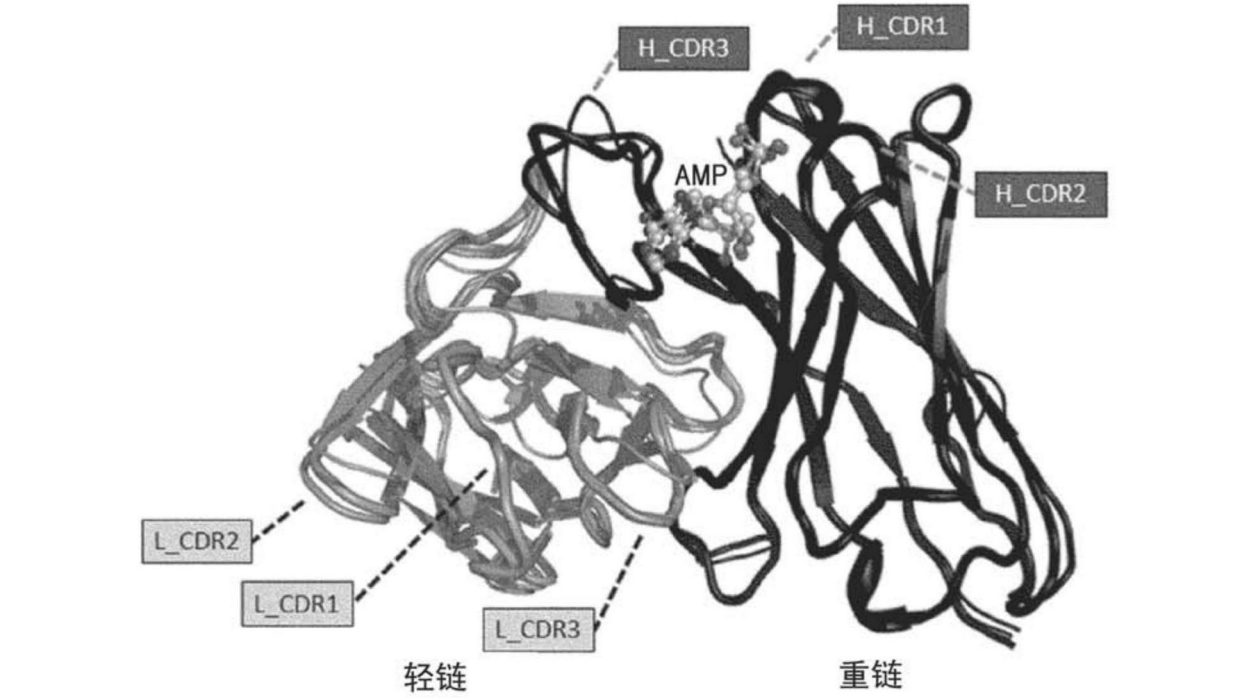


图21

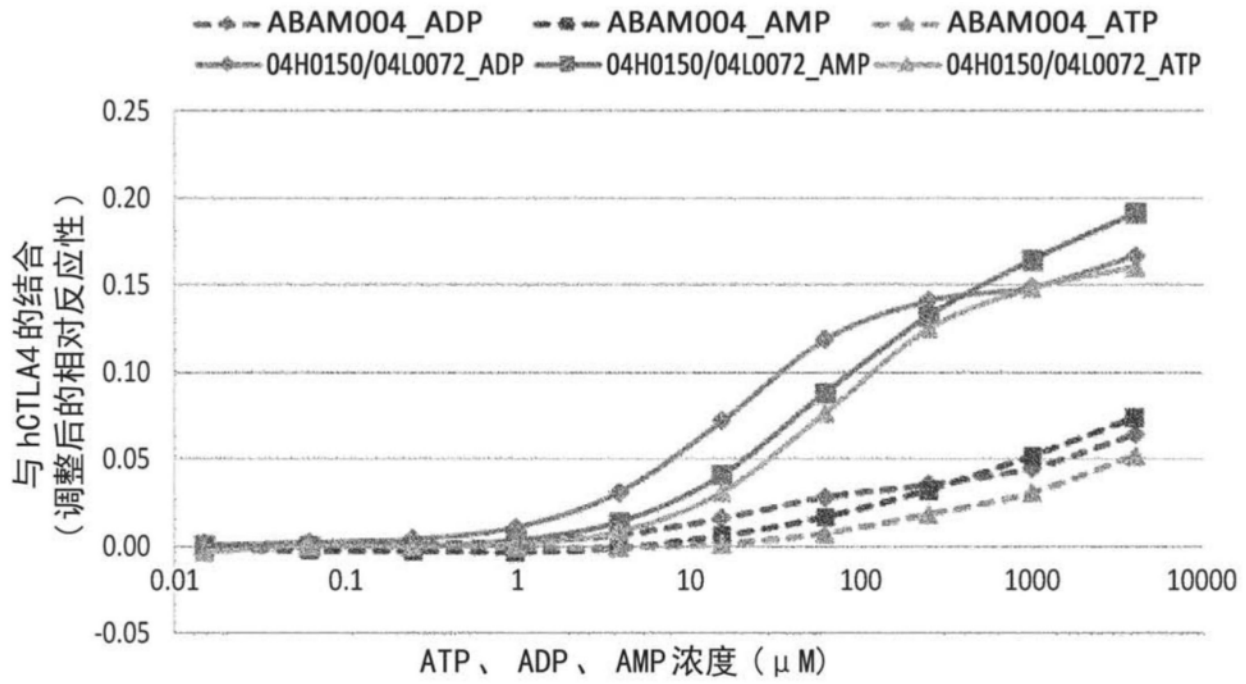


图22

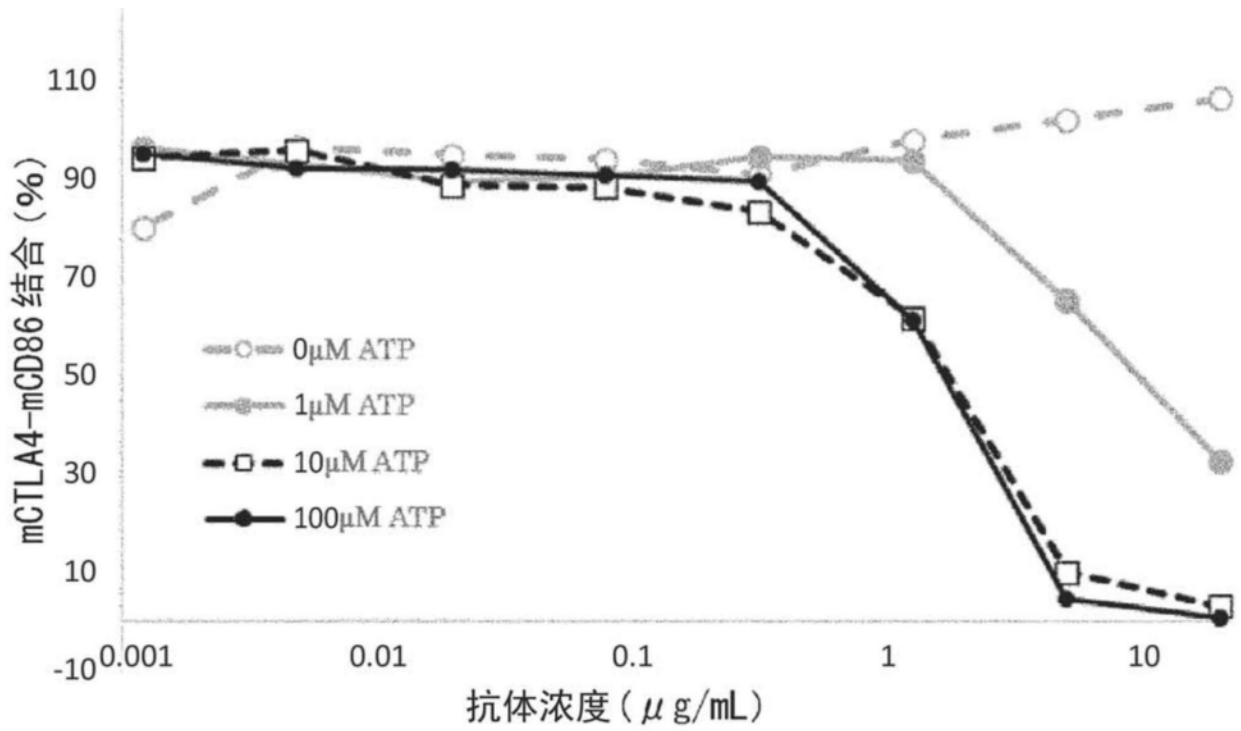


图23

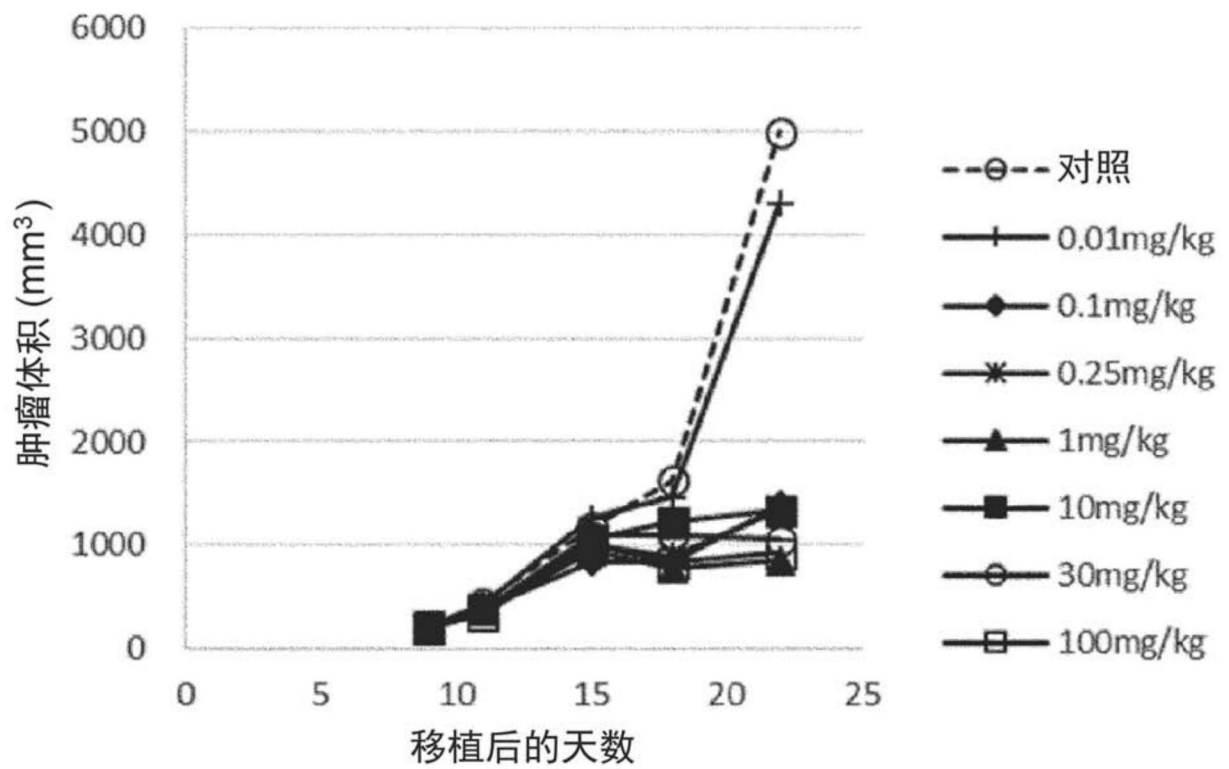


图24

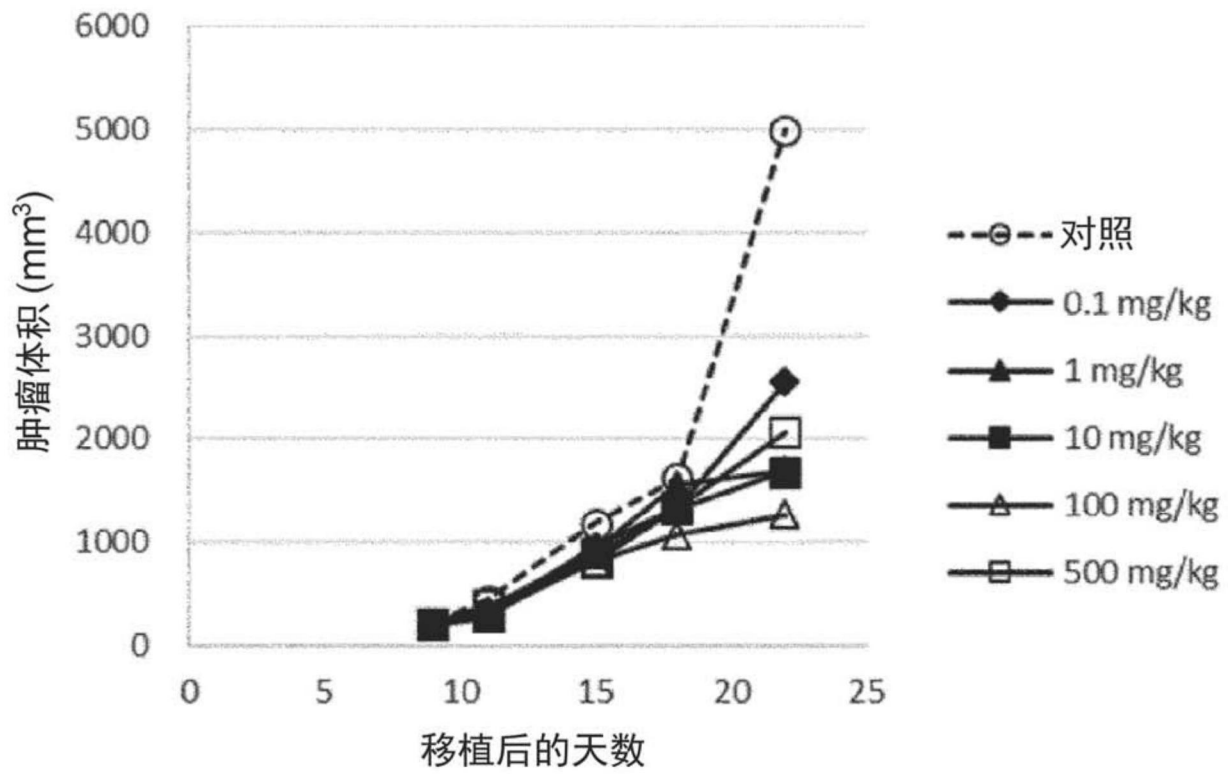


图25

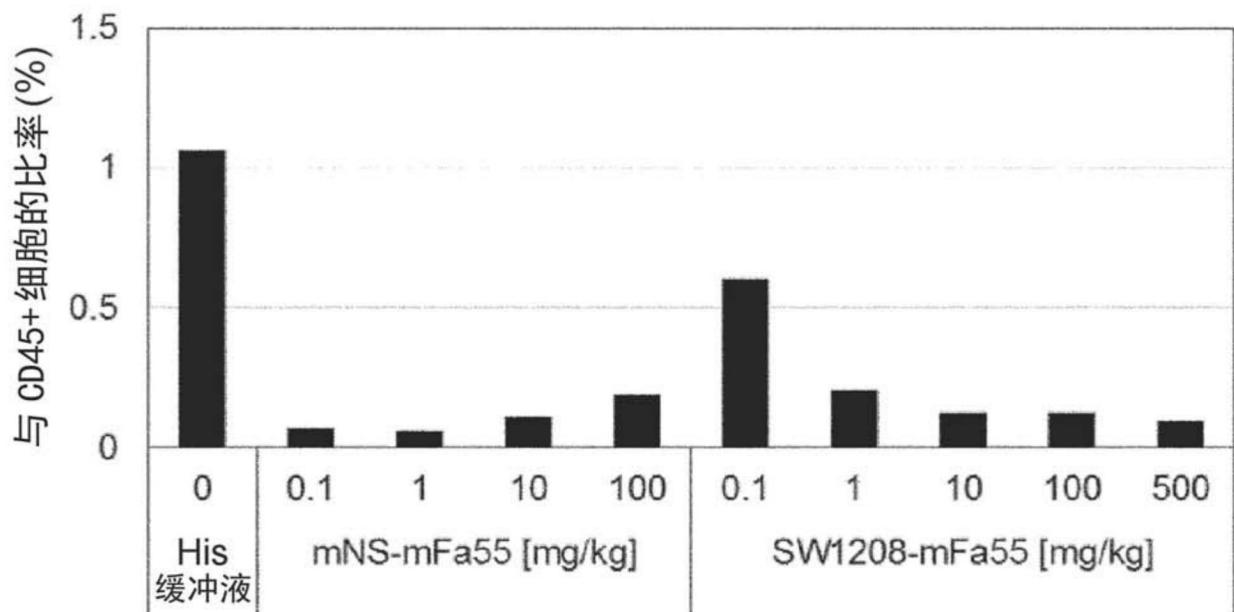


图26

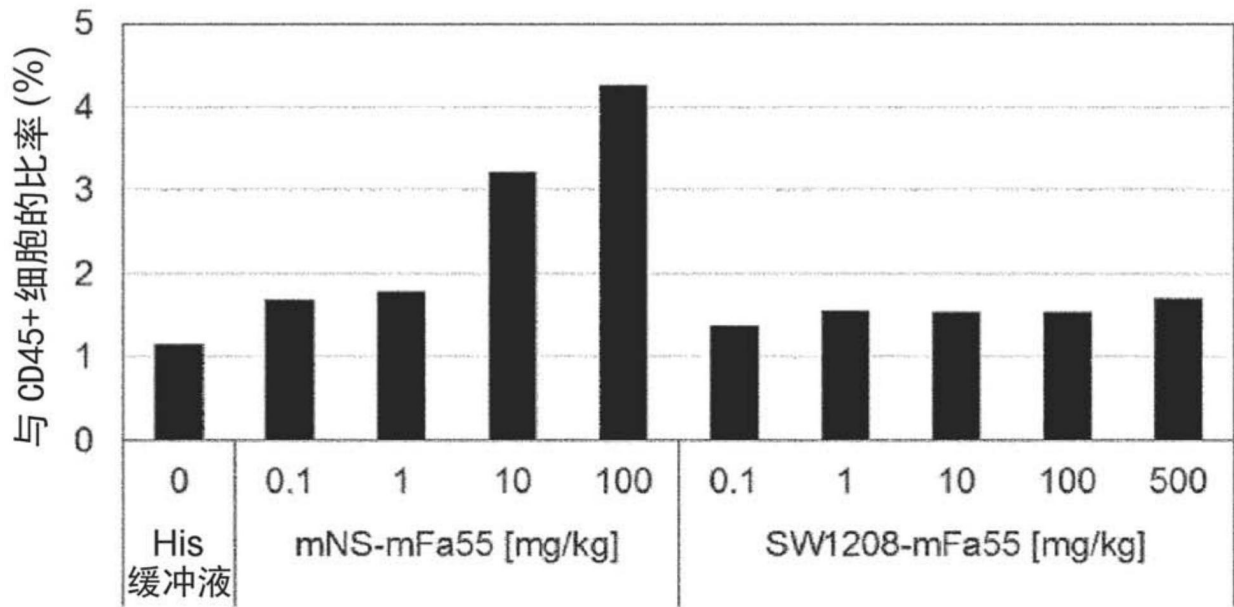


图27

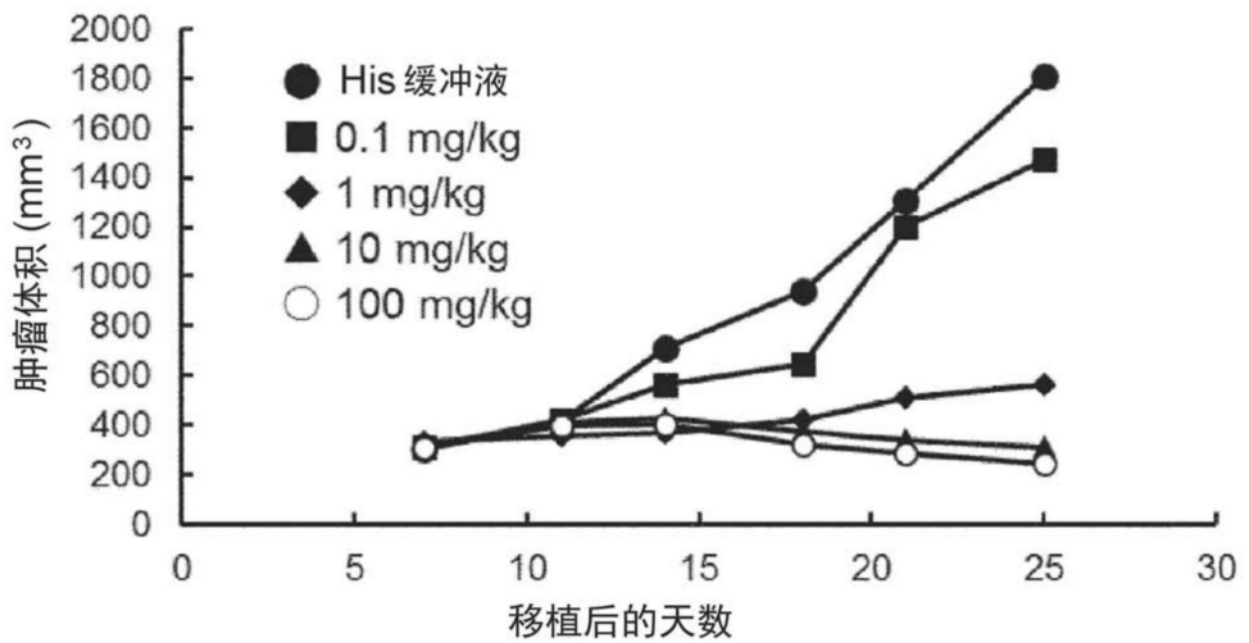


图28

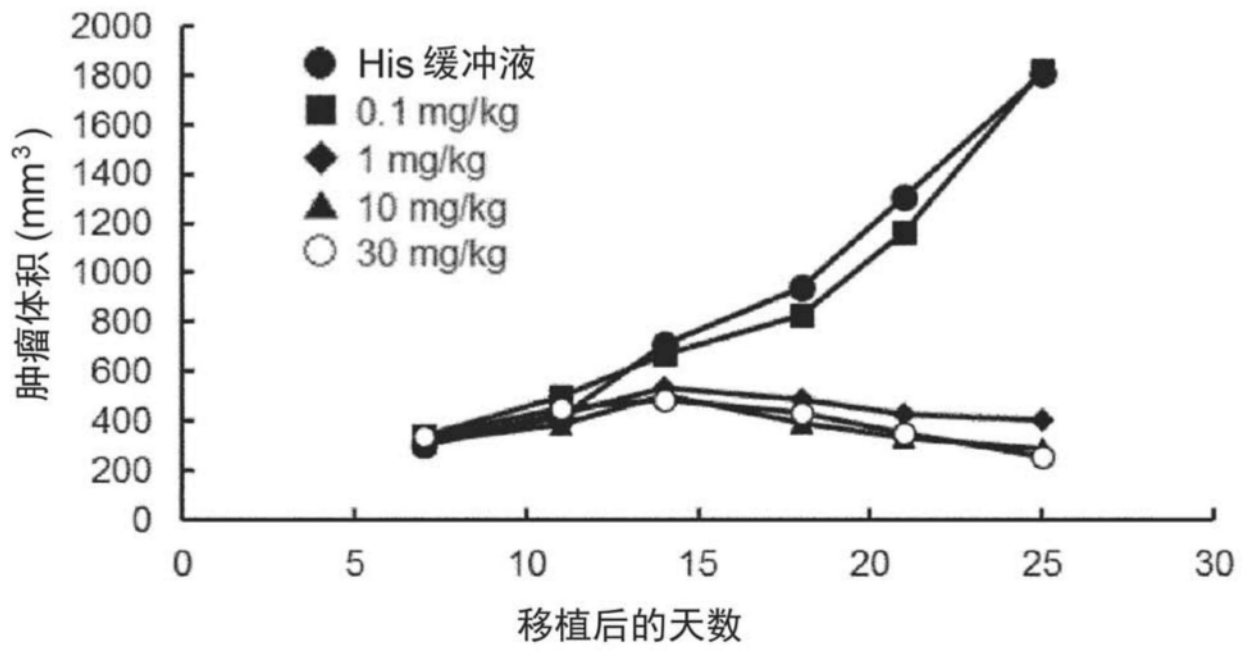


图29

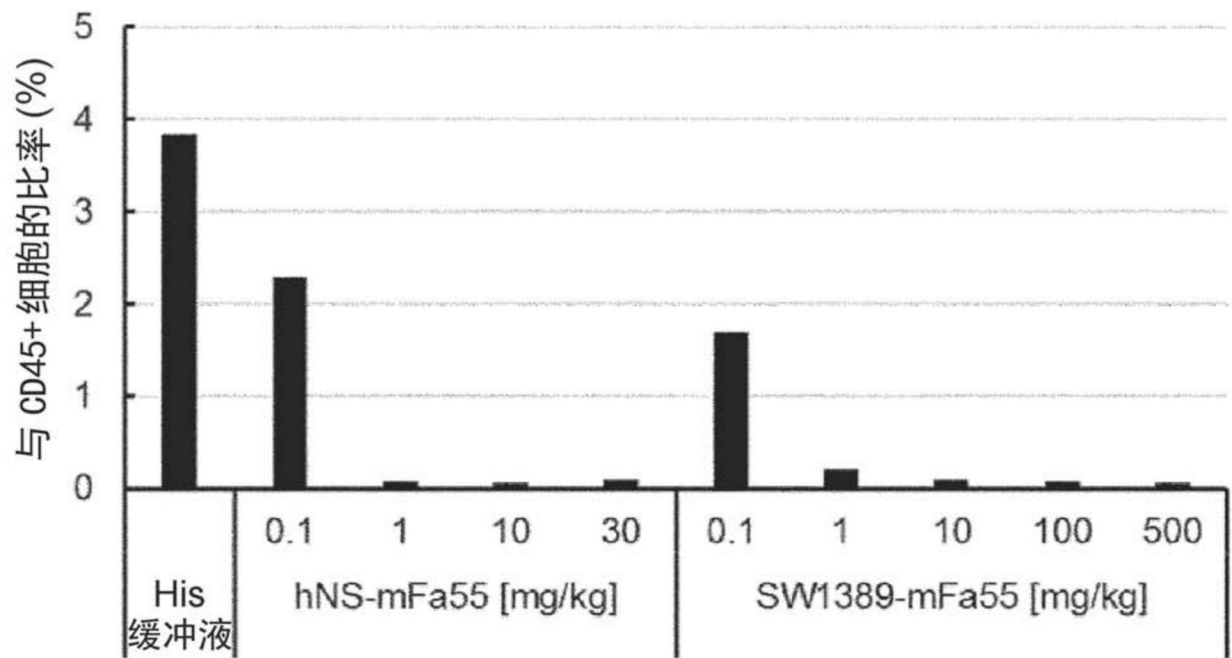


图30

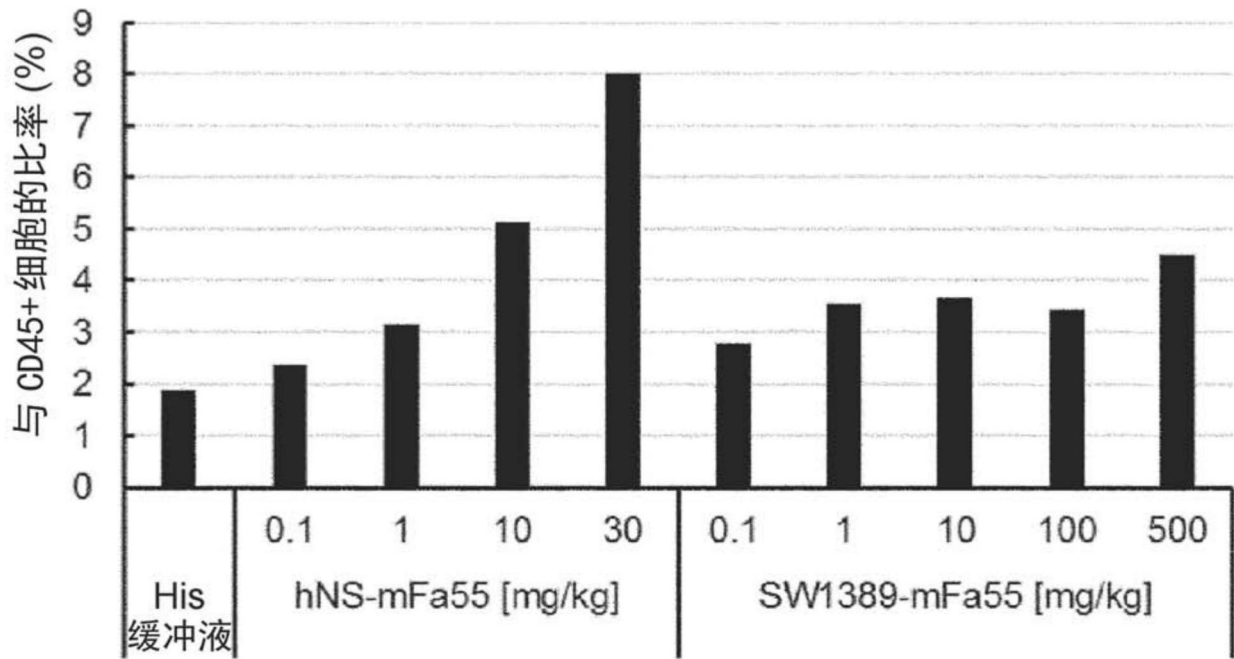


图31

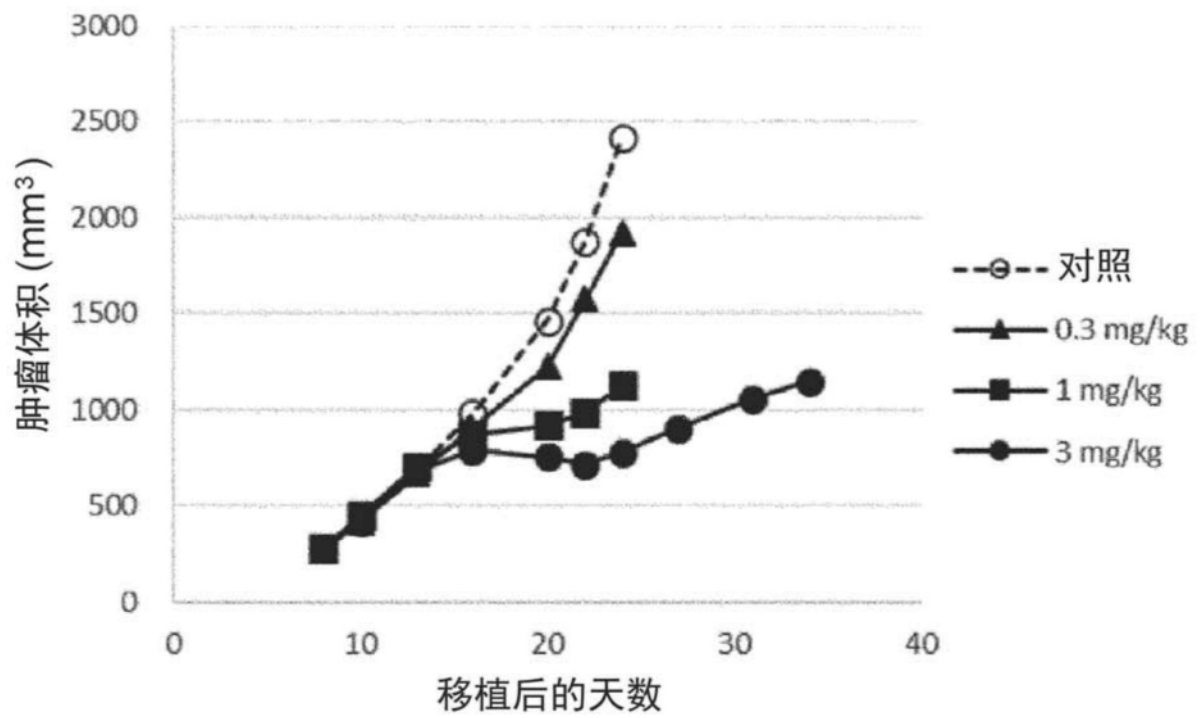


图32

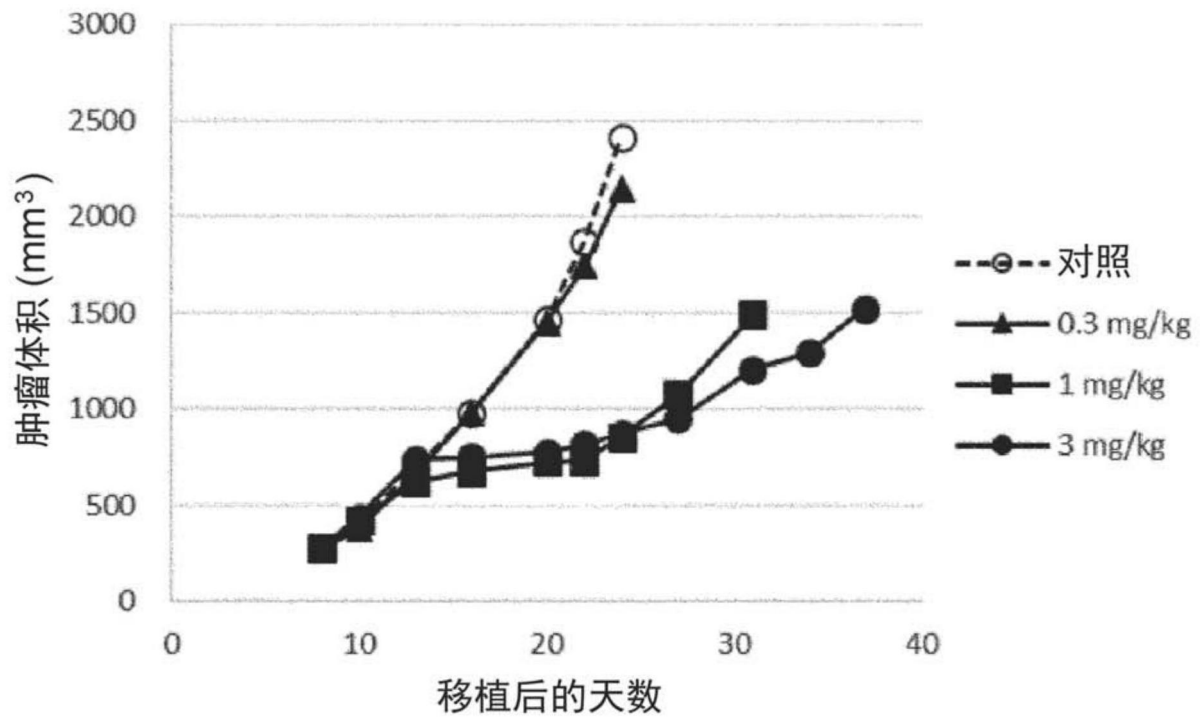


图33

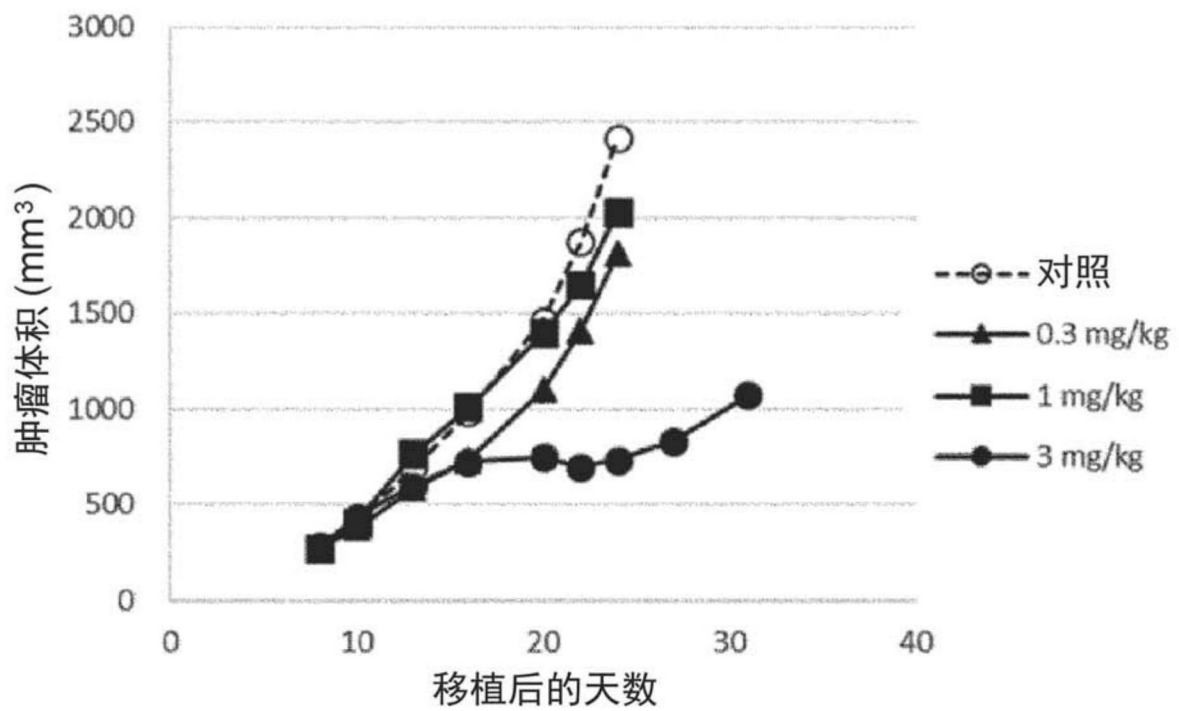


图34

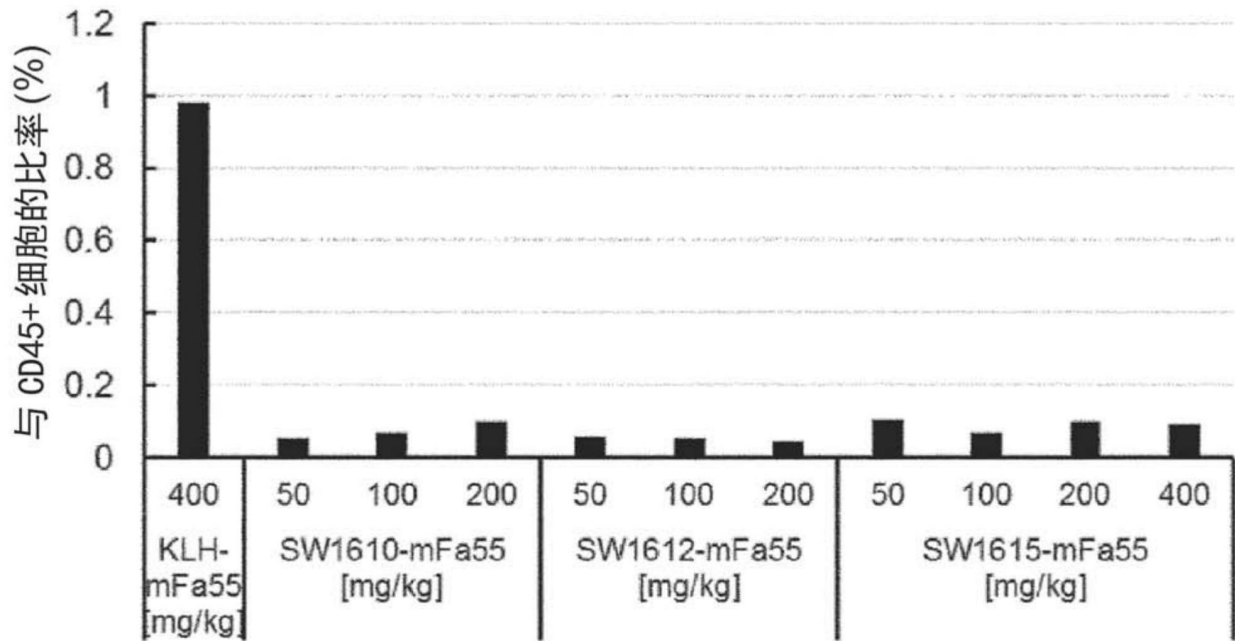


图35

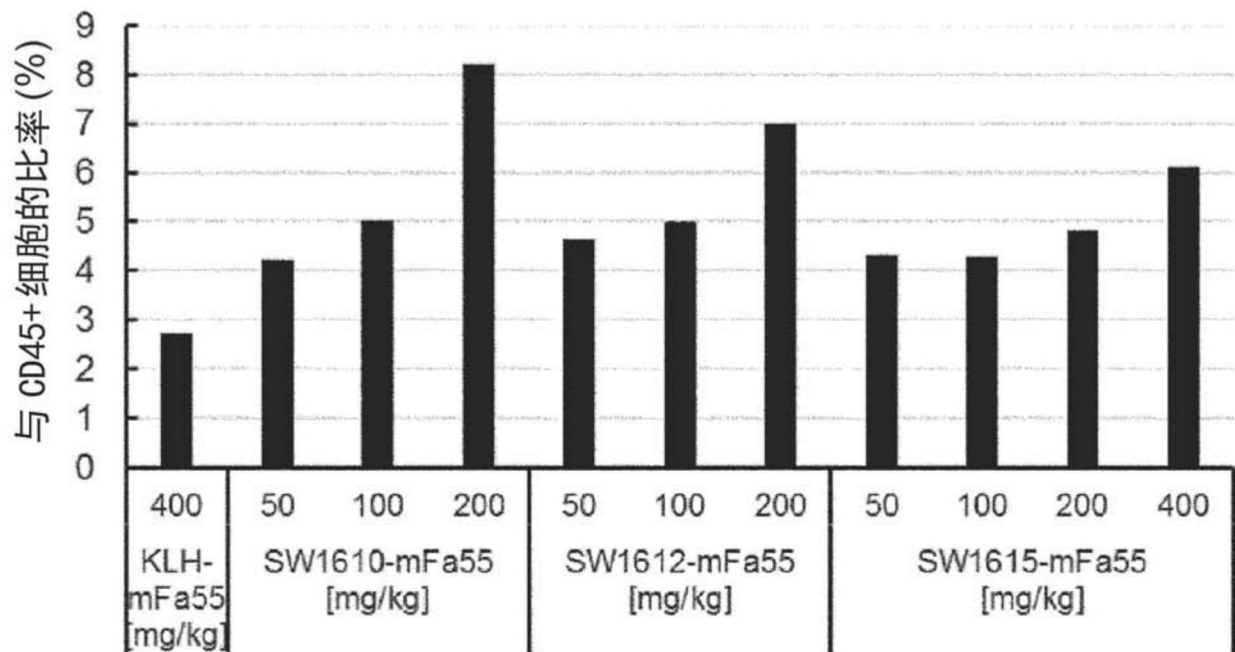


图36

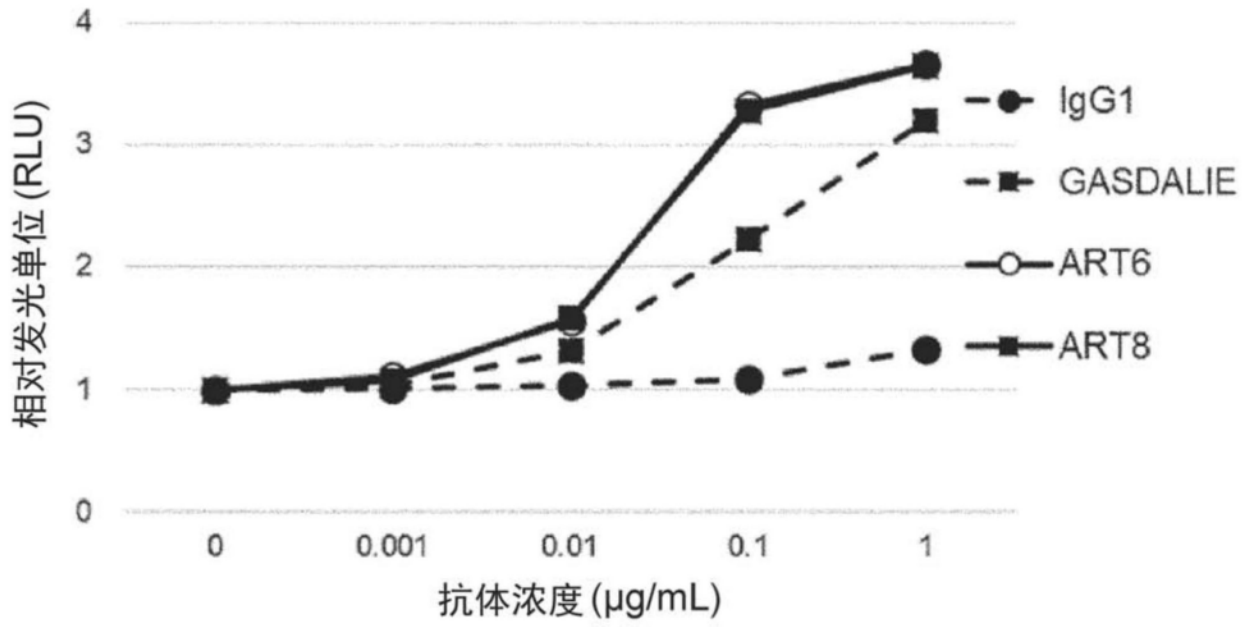


图37

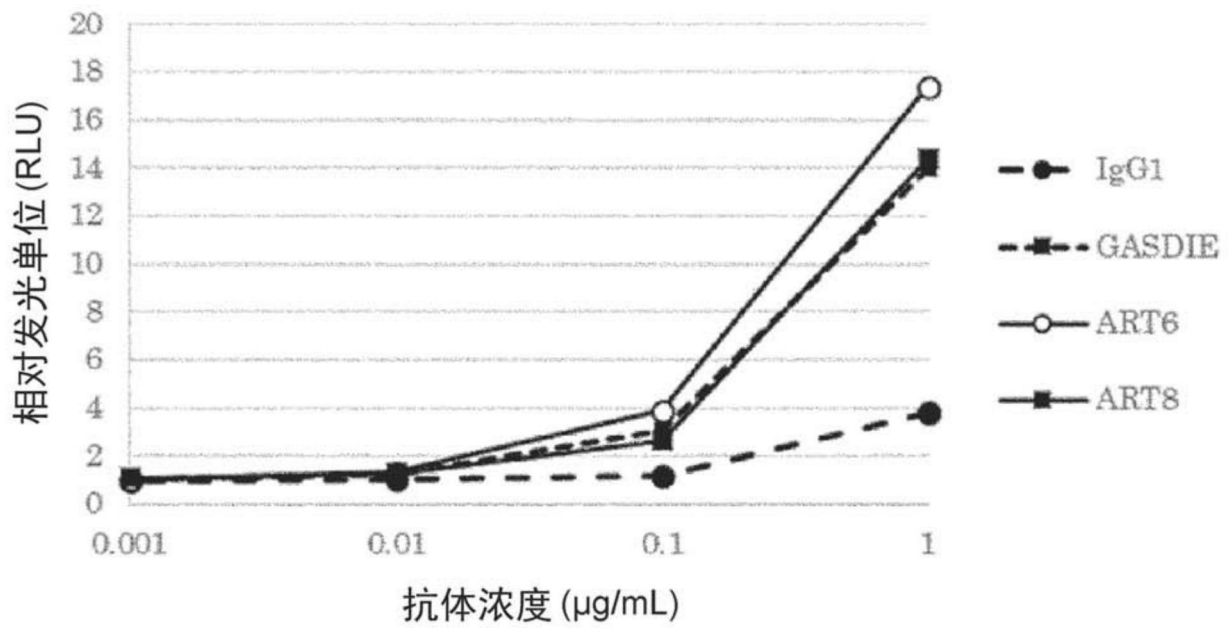


图38

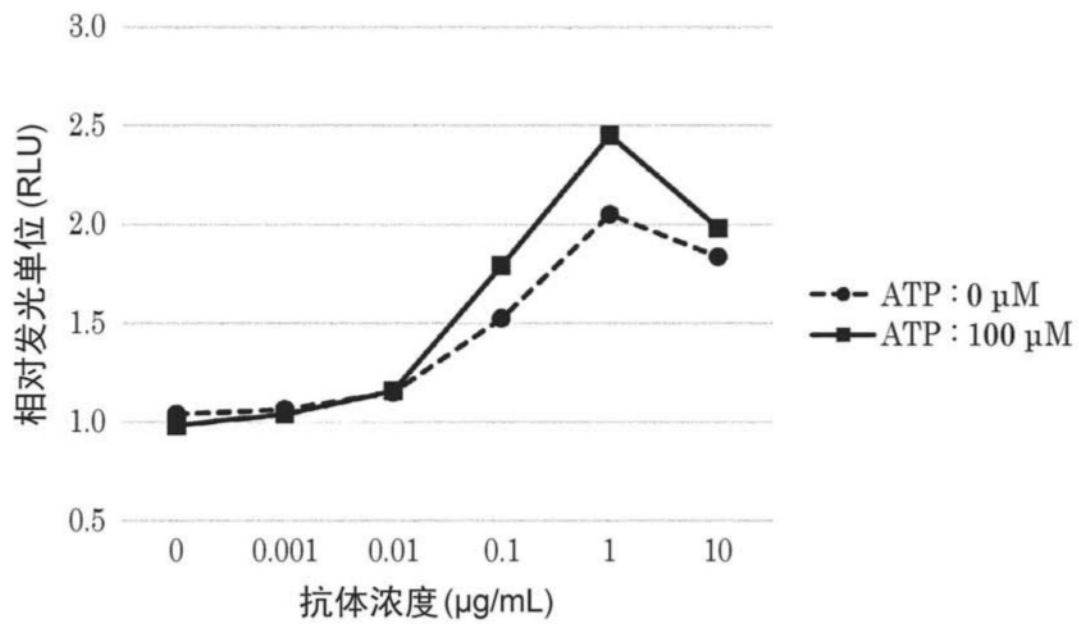


图39

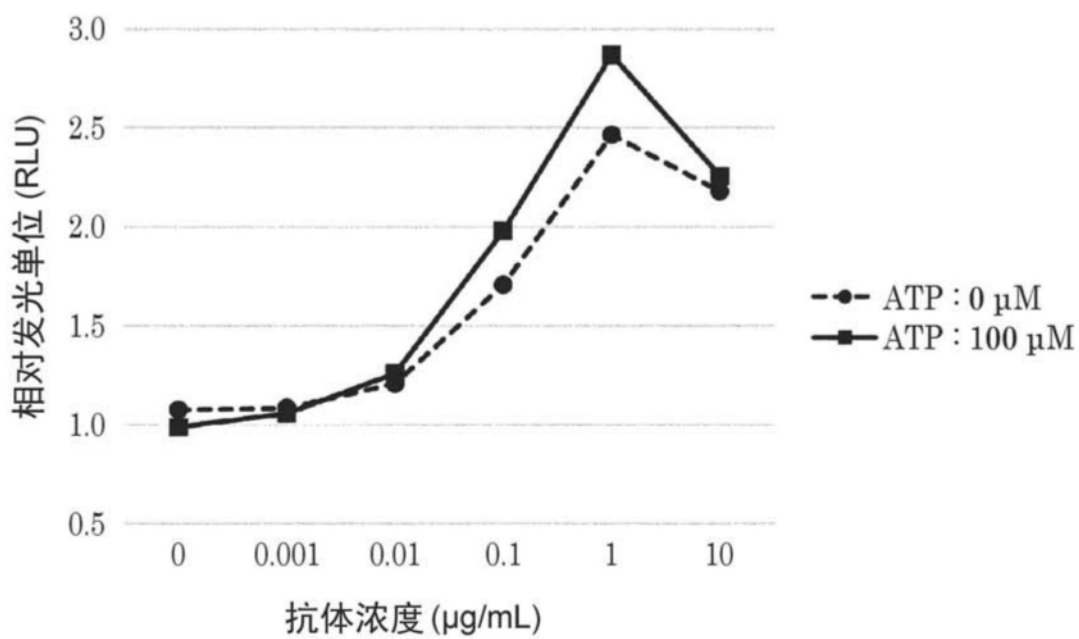


图40

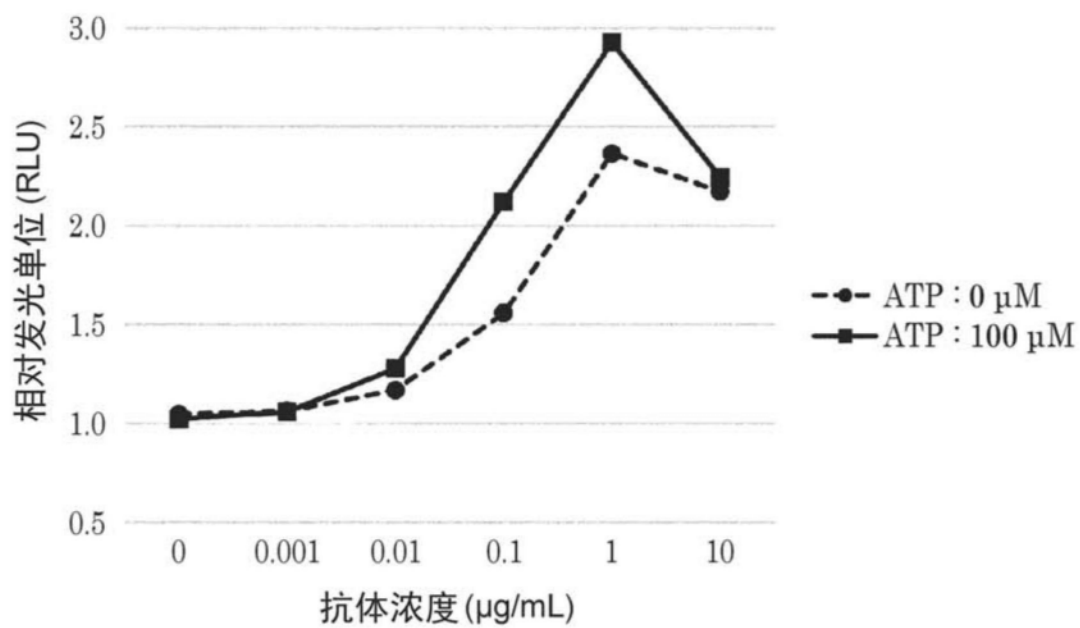


图41

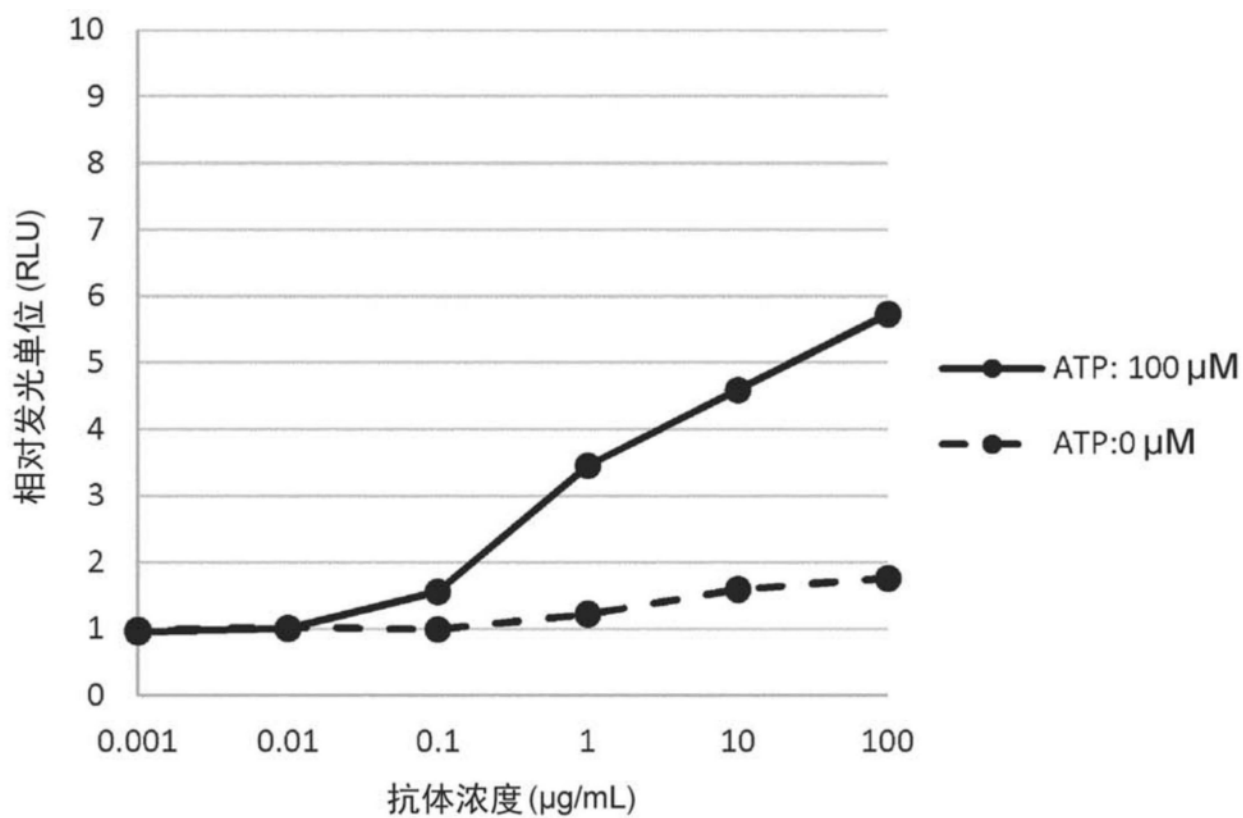


图42

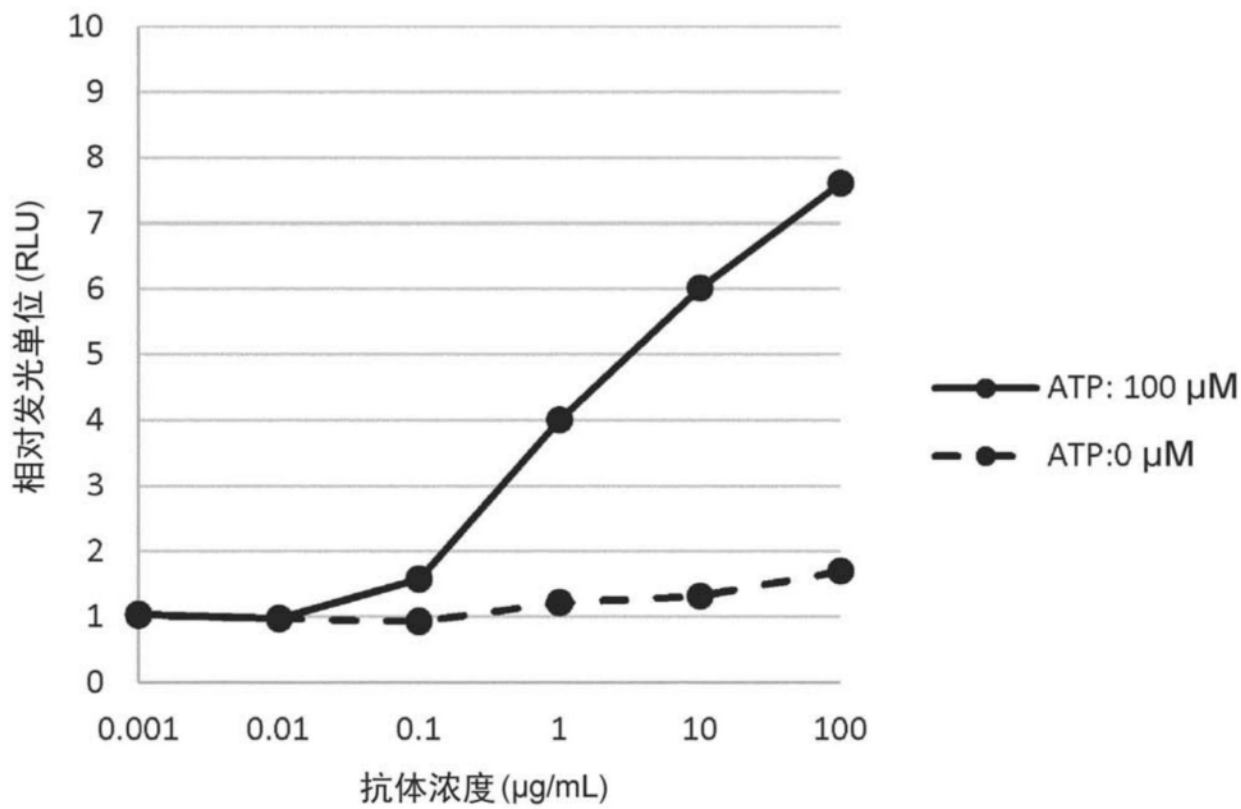


图43

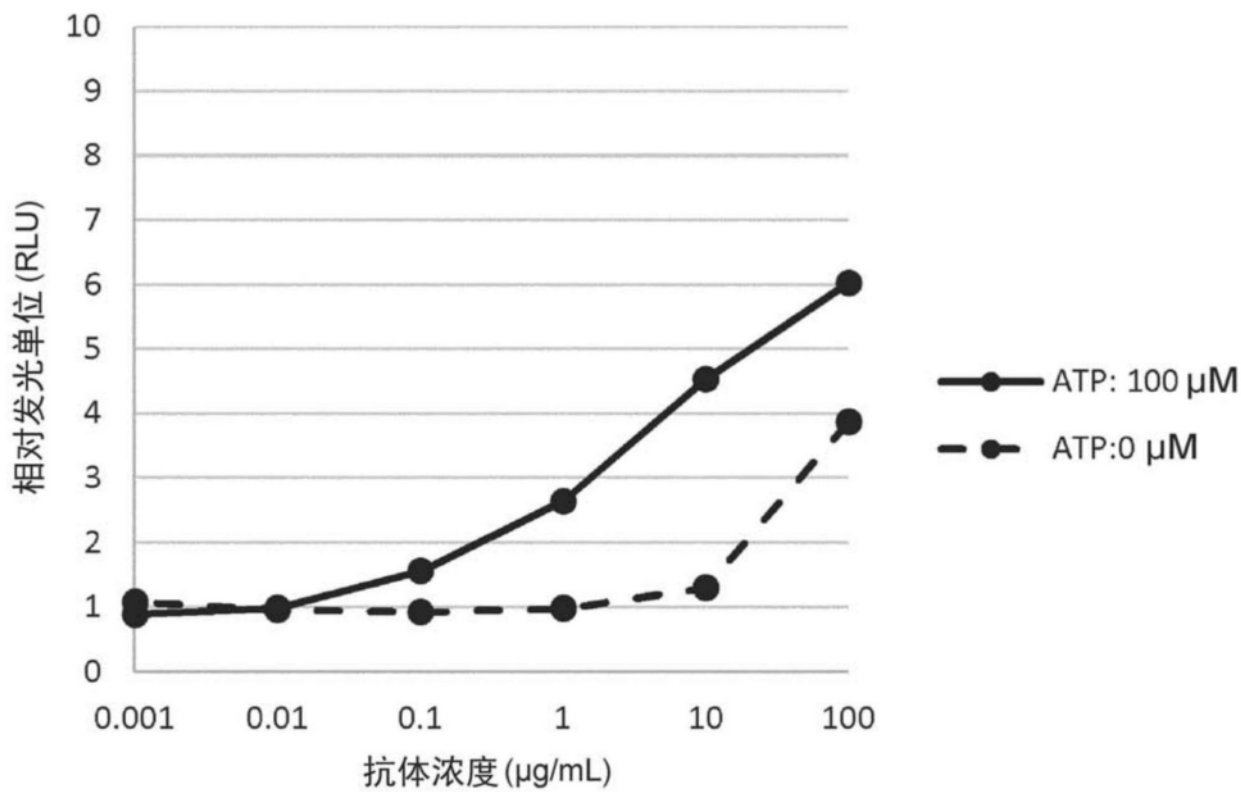


图44

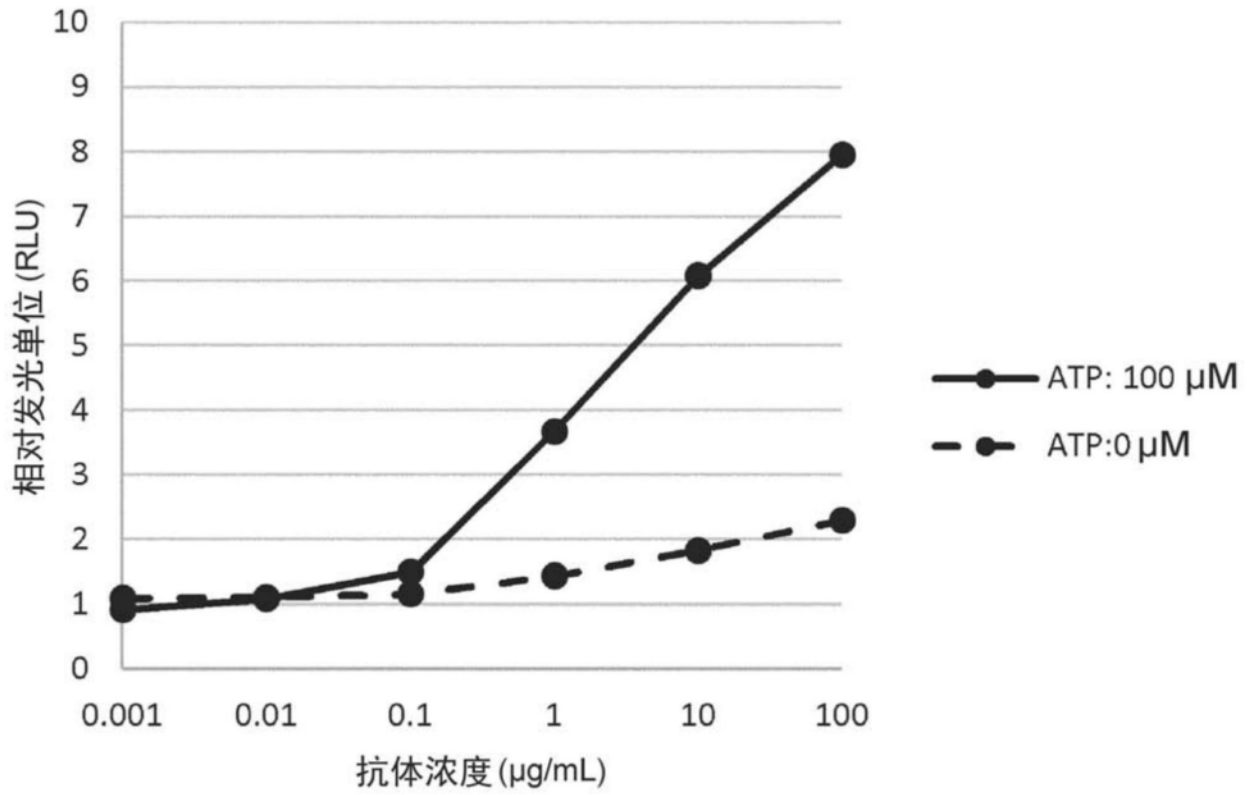


图45

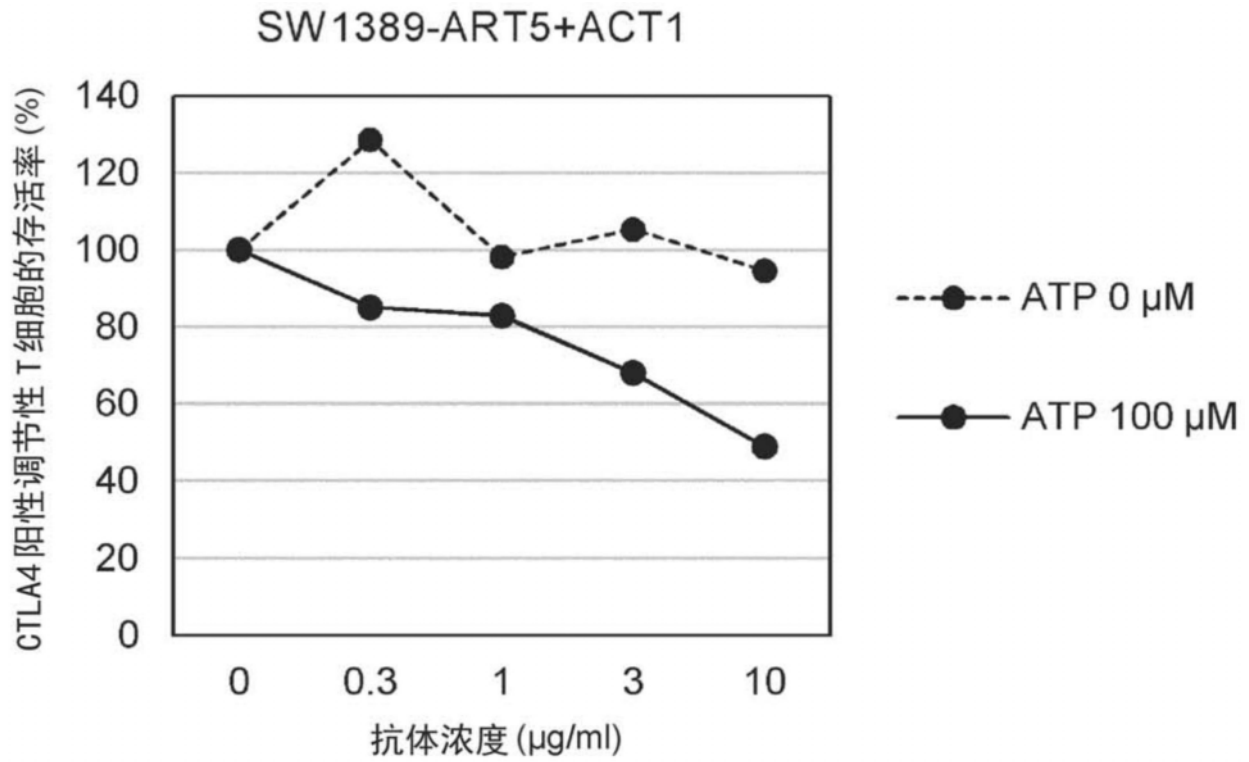


图46

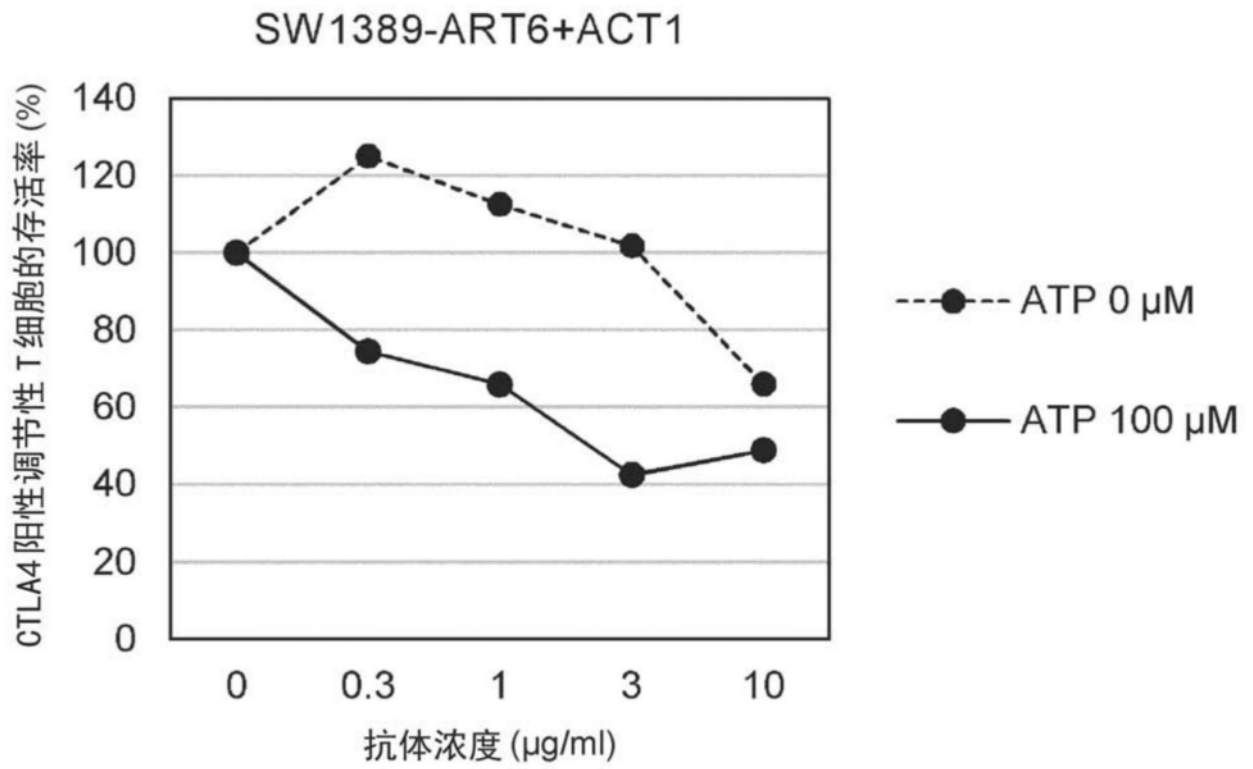


图47

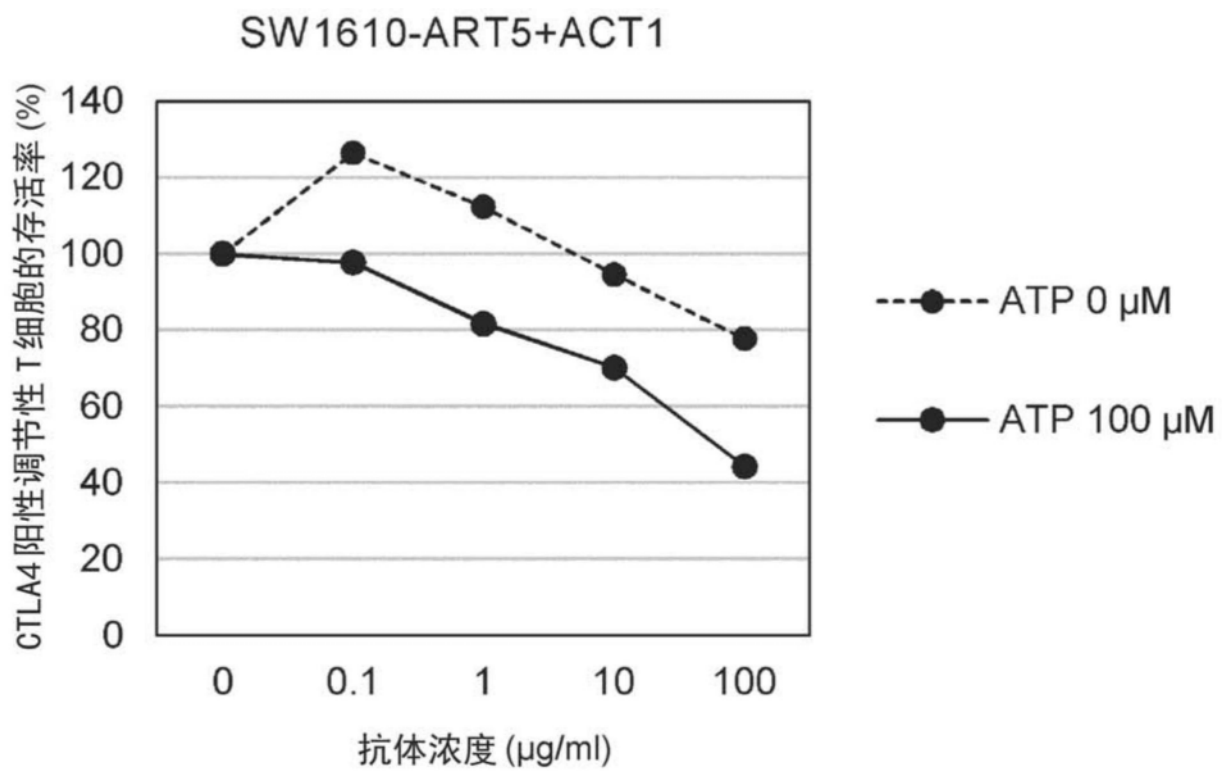


图48

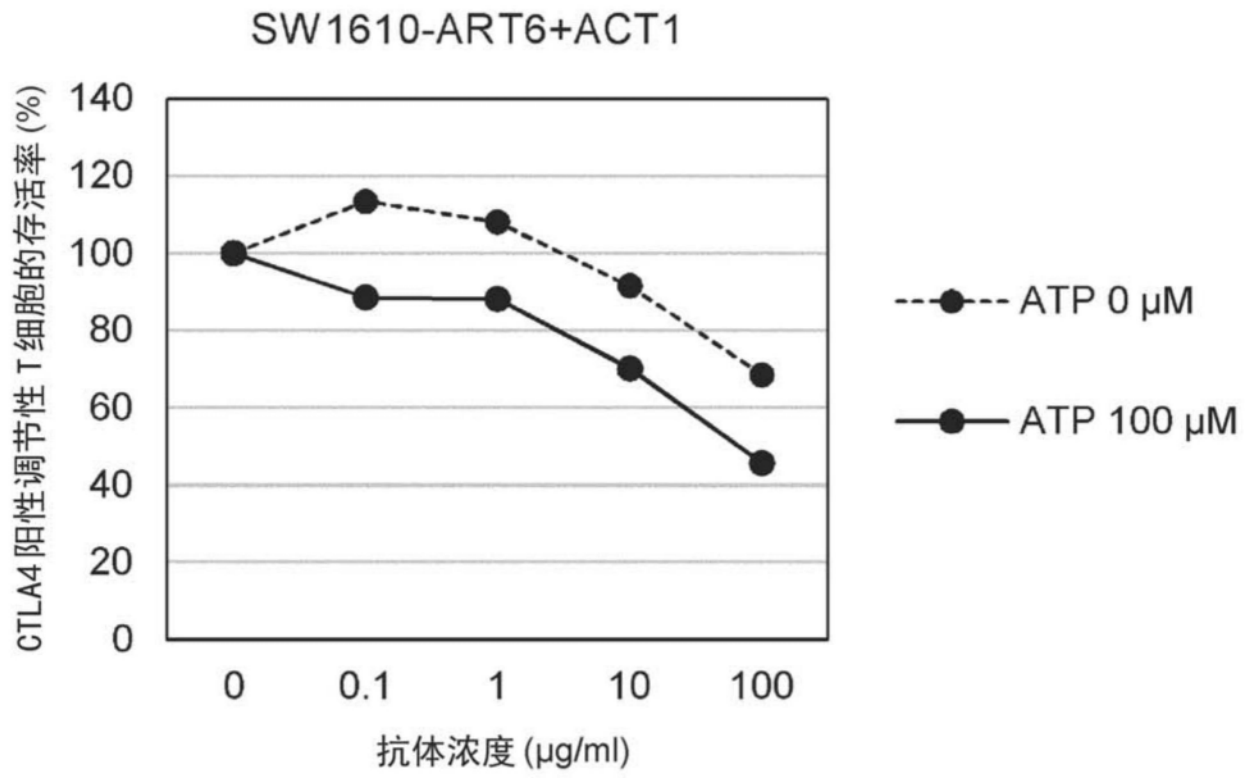


图49

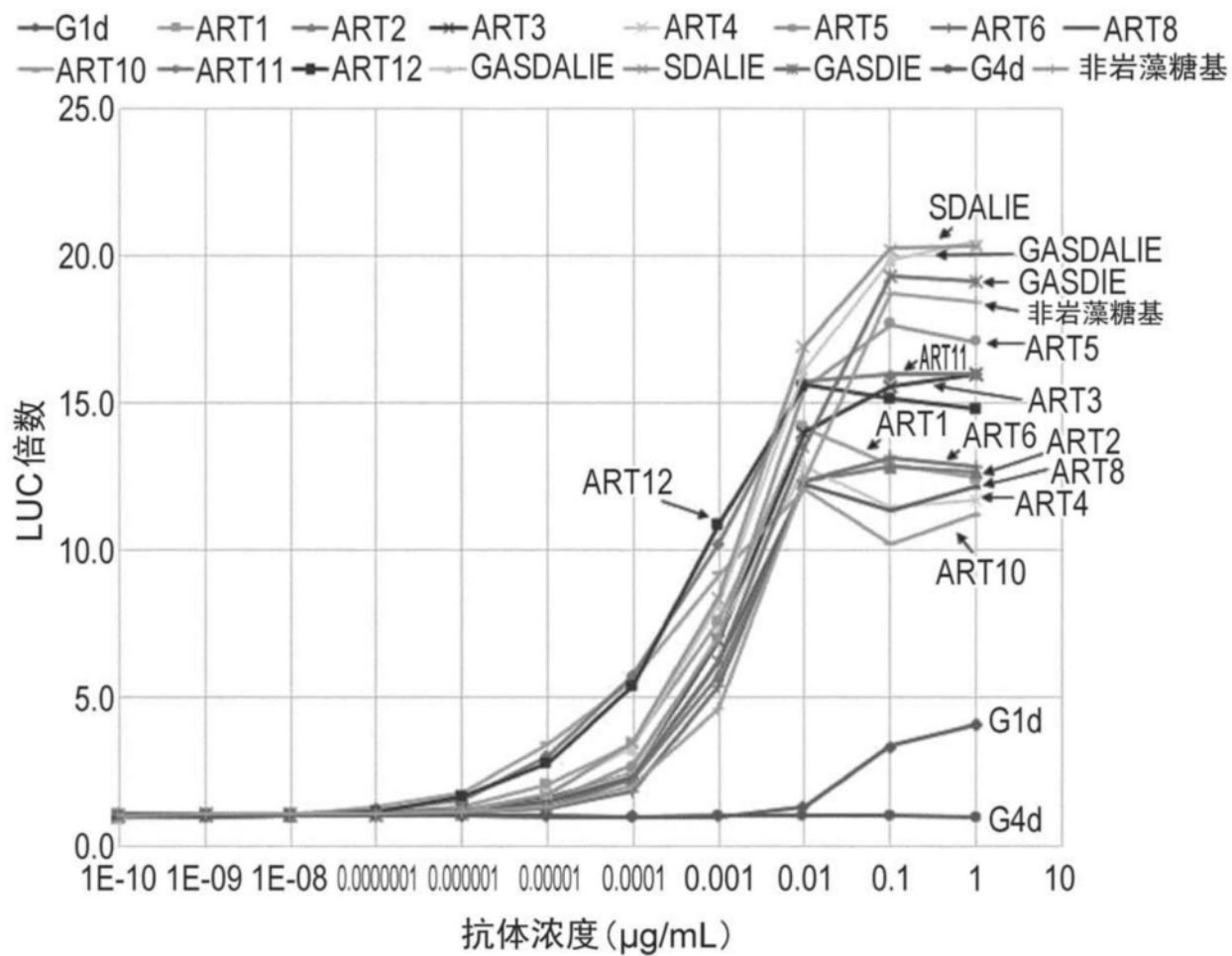


图50

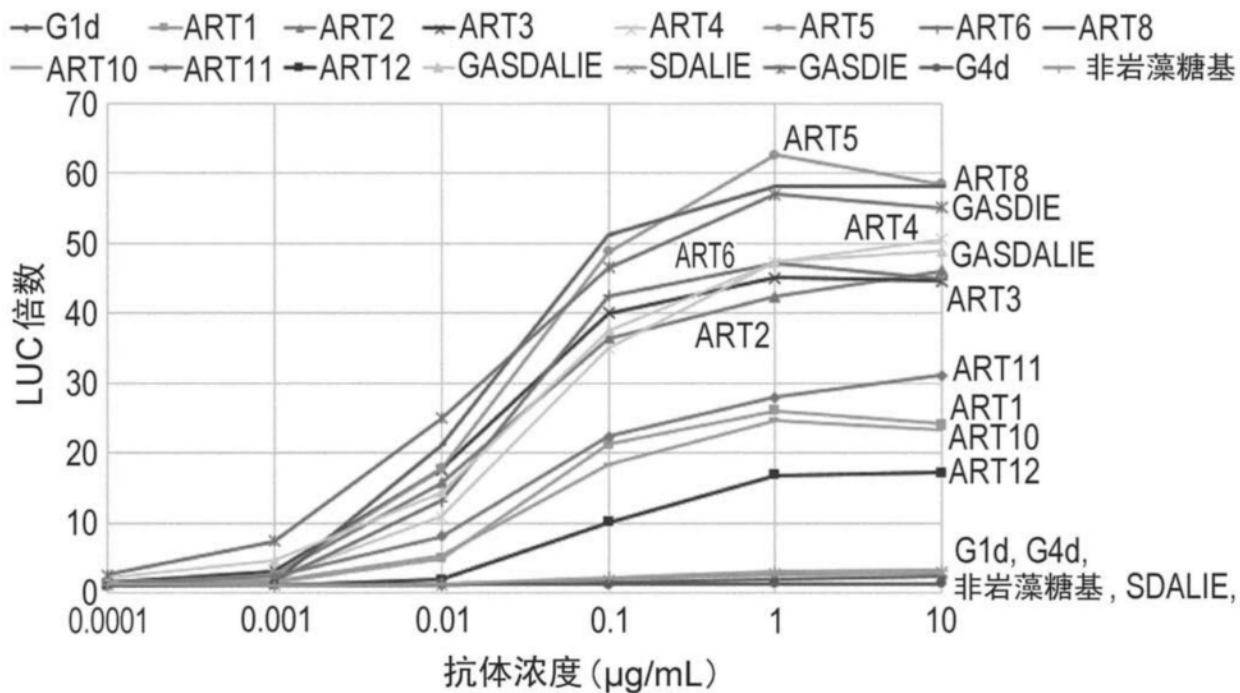


图51

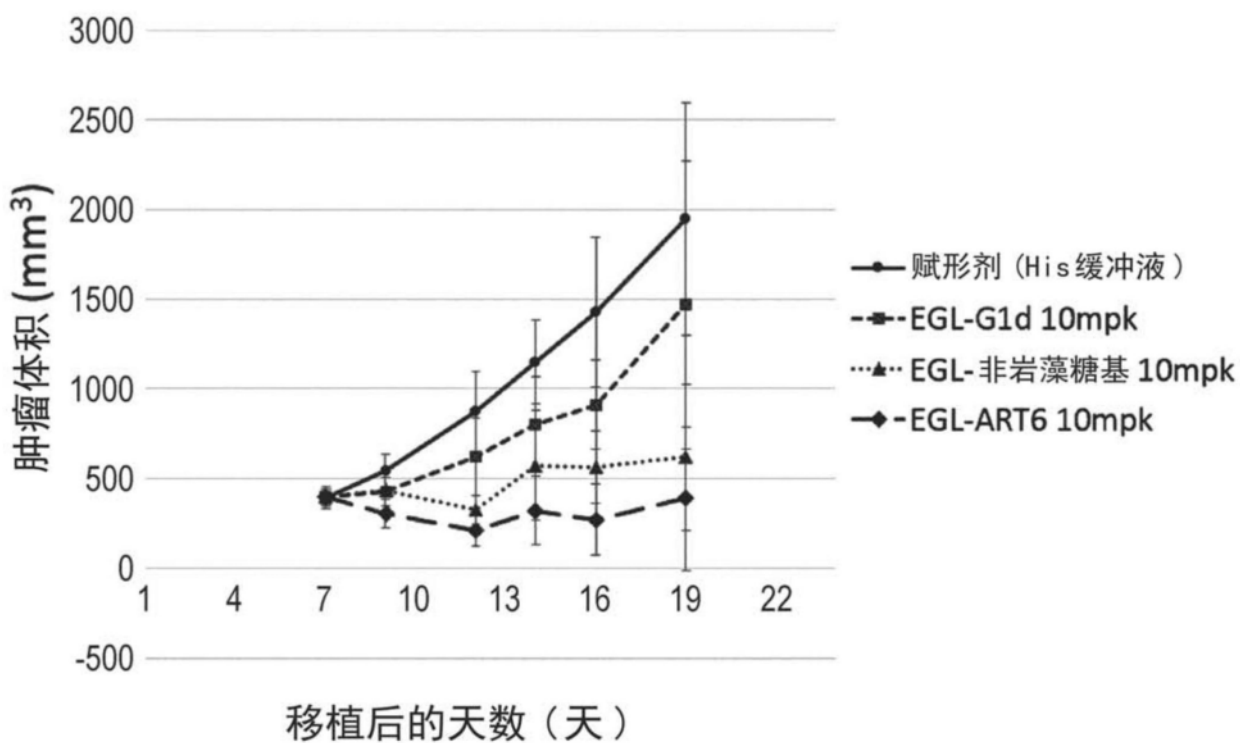


图52

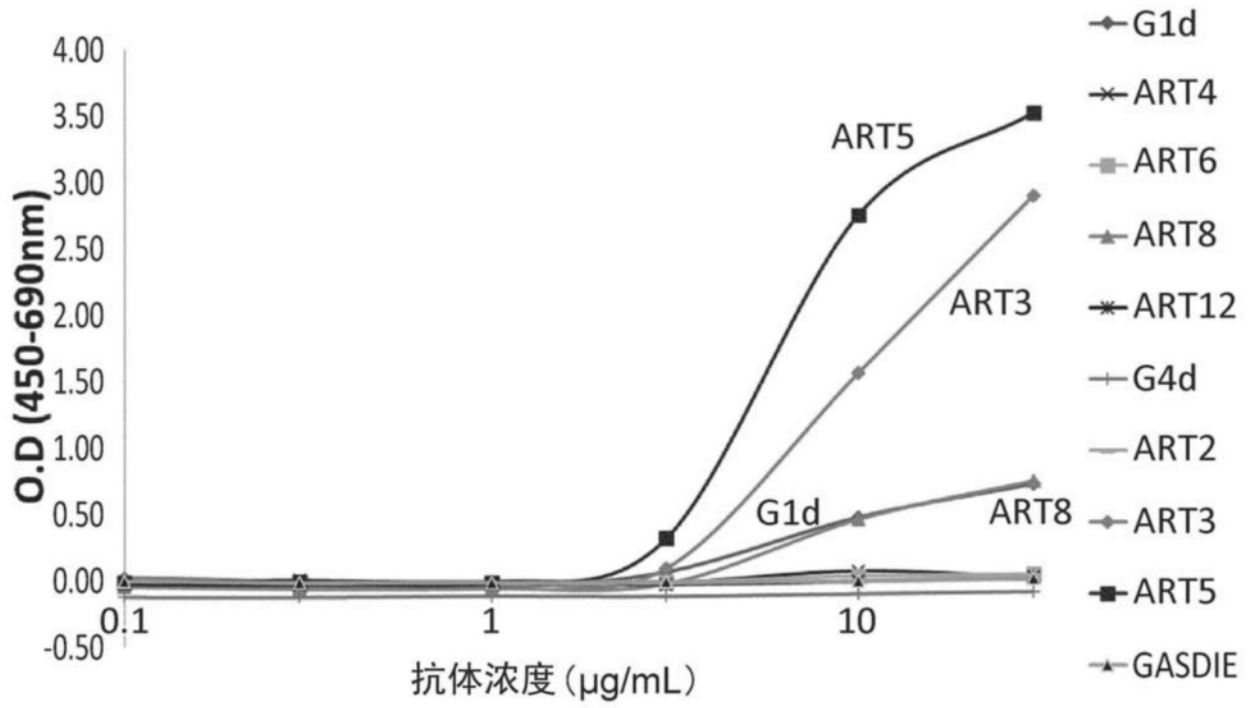


图53

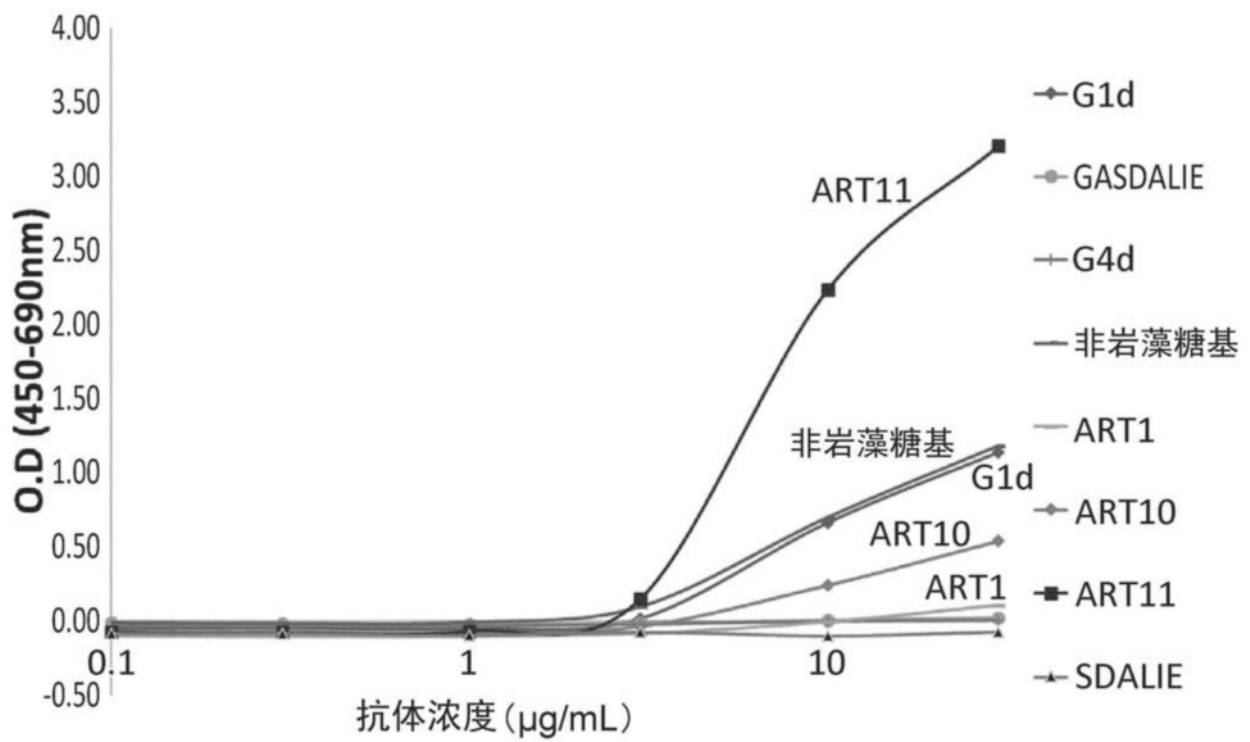


图54