



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111565744 B

(45) 授权公告日 2024. 12. 31

(21) 申请号 201880073220.3

(22) 申请日 2018.09.18

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111565744 A

(43) 申请公布日 2020.08.21

(30) 优先权数据  
62/560,143 2017.09.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.05.12

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2018/051610 2018.09.18

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/056023 EN 2019.03.21

(73) 专利权人 加利福尼亚大学董事会  
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 D·康克林 D·斯拉蒙

N·奥布赖恩 M·帕拉佐洛  
E·冯尤伊

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事  
务所(普通合伙) 11277  
专利代理师 李茂家 石腾飞

(51) Int.Cl.  
A61K 39/00 (2006.01)  
A61K 39/395 (2006.01)  
A61K 51/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 35/04 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)

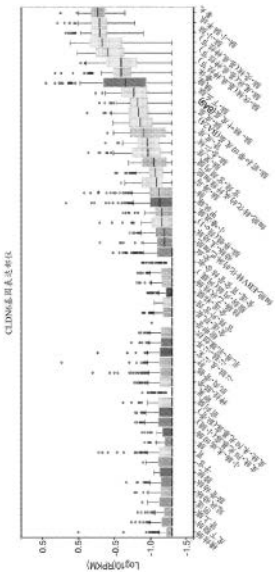
(56) 对比文件  
CN 103748112 A, 2014.04.23  
WO 2012003956 A1, 2012.01.12

审查员 朱晓乐

权利要求书2页 说明书63页  
序列表203页 附图25页

(54) 发明名称  
紧密连接蛋白6抗体和治疗癌症的方法

(57) 摘要  
本公开提供了与紧密连接蛋白-6 (CLDN6) 结合的抗原结合蛋白。在各个方面,所述抗原结合蛋白与CLDN6的胞外结构域的胞外环2 (EL2) 结合。本文还提供了相关多肽、核酸、载体、宿主细胞和缀合物。此外,提供了包含此类实体的试剂盒和药物组合物。还提供了制备抗原结合蛋白的方法和治疗患有癌症的受试者的方法。



1. 一种结合紧密连接蛋白6的抗原结合蛋白,其包含:
  - (a) 由GFTFSNYW组成的HC CDR1序列;
  - (b) 由IRLKSDNYAT组成的HC CDR2序列;
  - (c) 由NDGPPSGX组成的HC CDR3序列,其中X由S、A、C或Y中的任一个组成;
  - (d) 由ENIYSY组成的LC CDR1序列;
  - (e) 由NAK组成的LC CDR2序列;和
  - (f) 由QHHYTPWT组成的LC CDR3序列。
2. 如权利要求1所述的抗原结合蛋白,其中X为S并且HC CDR3序列由NDGPPSGS组成。
3. 如权利要求1所述的抗原结合蛋白,其中X为A并且HC CDR3序列由NDGPPSGA组成。
4. 如权利要求1所述的抗原结合蛋白,其中X为C并且HC CDR3序列由NDGPPSGC组成。
5. 如权利要求1所述的抗原结合蛋白,其中X为Y并且HC CDR3序列由NDGPPSGY组成。
6. 如权利要求1所述的抗原结合蛋白,其中所述抗原结合蛋白是抗体或抗体的抗原结合片段。
7. 如权利要求6所述的抗原结合蛋白,其中所述抗体的抗原结合片段为选自由scFv、F(ab')<sub>2</sub>、Fab和Fv组成的组。
8. 如权利要求1所述的抗原结合蛋白,其中所述抗原结合蛋白是单克隆抗体。
9. 如权利要求1所述的抗原结合蛋白,其中所述抗原结合蛋白是人抗体、嵌合抗体或者人源化抗体。
10. 如权利要求1所述的抗原结合蛋白,其中所述抗原结合蛋白包括SEQ ID NO:387中列出的重链可变区氨基酸序列和SEQ ID NO:389中列出的轻链可变区氨基酸序列。
11. 如权利要求10所述的抗原结合蛋白,其中所述抗原结合蛋白是抗体或抗体的抗原结合片段。
12. 如权利要求11所述的抗原结合蛋白,其中所述抗体的抗原结合片段为选自由scFv、F(ab')<sub>2</sub>、Fab和Fv组成的组。
13. 如权利要求11所述的抗原结合蛋白,其中所述抗体是单克隆抗体。
14. 如权利要求11所述的抗原结合蛋白,其中所述抗体是人抗体、嵌合抗体或者人源化抗体。
15. 一种缀合物,其包含如权利要求1所述的抗原结合蛋白,和细胞毒性剂。
16. 如权利要求15所述的缀合物,其中所述细胞毒性剂为化疗剂。
17. 如权利要求16所述的缀合物,其中所述化疗剂为抗有丝分裂生物碱。
18. 如权利要求16所述的缀合物,其中所述化疗剂为单甲基奥瑞司他汀E(MMAE)。
19. 一种融合蛋白,其包含如权利要求1所述的抗原结合蛋白。
20. 一种融合蛋白,其包含如权利要求10所述的抗原结合蛋白。
21. 一种核酸,其包含编码如权利要求1所述的抗原结合蛋白或包括如权利要求1所述的抗原结合蛋白的融合蛋白的核苷酸序列。
22. 一种核酸,其包含编码如权利要求10所述的抗原结合蛋白或包括如权利要求10所述的抗原结合蛋白的融合蛋白的核苷酸序列。
23. 一种载体,其包含如权利要求21所述的核酸。
24. 一种载体,其包含如权利要求22所述的核酸。

25. 一种宿主细胞,其包含如权利要求21所述的核酸。

26. 一种宿主细胞,其包含如权利要求22所述的核酸。

27. 一种产生与紧密连接蛋白6 (CLDN6) 蛋白结合的抗原结合蛋白的方法,其包括 (i) 在细胞培养基中培养如权利要求25或26所述的宿主细胞,以及 (ii) 从所述细胞培养基收获所述抗原结合蛋白。

28. 一种产生包含与紧密连接蛋白6 (CLDN6) 蛋白结合的抗原结合蛋白的融合蛋白的方法,其包括 (i) 在细胞培养基中培养如权利要求25或26所述的宿主细胞,以及 (ii) 从所述细胞培养基收获所述融合蛋白。

29. 一种产生药物组合物的方法,其包括组合如权利要求1至14中任一项所述的抗原结合蛋白、如权利要求15至18中任一项所述的缀合物、如权利要求19或20所述的融合蛋白、如权利要求21或22所述的核酸、如权利要求23或24所述的载体、如权利要求25或26所述的宿主细胞或它们的组合以及药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。

30. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至14中任一项所述的抗原结合蛋白、如权利要求15至18中任一项所述的缀合物、如权利要求19或20所述的融合蛋白、如权利要求21或22所述的核酸、如权利要求23或24所述的载体、如权利要求25或26所述的宿主细胞或它们的组合以及药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。

31. 如权利要求30所述的药物组合物在制造用于治疗表达CLDN6的癌症的药物中的应用,其中所述癌症选自肺癌、子宫内膜癌、黑素瘤癌、膀胱癌和卵巢癌。

32. 如权利要求31所述的应用,其中所述表达CLDN6的癌症是CLDN6的低过表达者。

33. 如权利要求31所述的应用,其中所述药物组合物诱导肿瘤细胞的凋亡,其中所述肿瘤选自肺肿瘤、子宫内膜肿瘤、黑素瘤肿瘤、膀胱肿瘤和卵巢肿瘤。

34. 如权利要求31所述的应用,其中所述药物组合物诱导表达CLDN6的细胞的凋亡。

35. 一种抑制肿瘤生长的体外或离体方法,其包括以有效抑制肿瘤生长的量使癌细胞与如权利要求30所述的药物组合物接触,其中所述肿瘤选自肺肿瘤、子宫内膜肿瘤、黑素瘤肿瘤、膀胱肿瘤和卵巢肿瘤。

36. 一种用于非诊断目的检测样品中的紧密连接蛋白6 (CLDN6) 的方法,其包括使所述样品与如权利要求1至14中任一项所述的抗原结合蛋白、如权利要求15至18中任一项所述的缀合物或如权利要求19或20所述的融合蛋白接触,并测定包含与CLDN6结合的所述抗原结合蛋白、所述缀合物或所述融合蛋白的免疫复合物。

## 紧密连接蛋白6抗体和治疗癌症的方法

[0001] 以引用方式并入电子提交的材料

[0002] 全文以引用方式并入的是同时随同提交并标识如下的计算机可读核苷酸/氨基酸序列表:创建于2018年9月18日的命名为“51836\_SeqListing.txt”的315,776字节的ASCII (文本)文件。

### 背景技术

[0003] 抗体由于其特异性靶向细胞、细菌、病毒或毒素上不同抗原的能力而构成了以有限副作用为特征的强效治疗剂。1986年,第一种治疗性单克隆抗体Orthoclone OKT3被引入市场。从那时起,这类生物制药产品已显著增长。2014年底,四十七种单克隆抗体产品已在美国或欧洲获得批准以用于治疗多种疾病,包括癌症和炎性、心血管、呼吸道和感染性疾病。

[0004] 美国食品和药物管理局目前批准了十二种以上的单克隆抗体来治疗癌症。这些剂中有指示用于慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 的阿仑单抗(**Campath®**)和用于治疗乳腺癌的曲妥珠单抗(**Herceptin®**)。一些抗体用化疗药物标记,包括例如本妥昔单抗-维多汀(brentuximab vedotin)(**Adcetris®**)和Ado-曲妥珠单抗emtansine(**Kadcyla®**)。其他抗体产品诸如博纳吐单抗(blinatumomab) (Blinicyto) 被设计为识别并结合两种不同的抗原。尽管此类抗体产品可商购获得,但目前的癌症发病率和癌症死亡人数仍然很高。据报道,每年每100,000名男性和女性中癌症发病率大于450,并且每年每100,000名男性和女性中癌症死亡率仅超过170。

### 发明内容

[0005] 本文提供了与紧密连接蛋白-6 (CLDN6) 结合的抗原结合蛋白。在各个方面,本公开的抗原结合蛋白与人CLDN6结合并且任选地与小鼠CLDN6结合。在各个方面,抗原结合蛋白与CLDN6的胞外结构域 (ECD) 结合。在各种情况下,抗原结合蛋白与CLDN6的ECD的胞外环2 (EL2) 结合。在各个方面,抗原结合蛋白与EL2结合并且不与CLDN6的ECD的胞外环1 (EL1) 结合。在各种情况下,抗原结合蛋白与人紧密连接蛋白家族的另外成员包括例如紧密连接蛋白-3 (CLDN3)、紧密连接蛋白-4 (CLDN4) 和紧密连接蛋白-9 (CLDN9) 结合。在各种情况下,抗原结合蛋白与CLDN6以及CLDN4和CLDN9中的至少一者结合。在各种情况下,抗原结合蛋白与CLDN6结合并且不与紧密连接蛋白家族的任何其他成员结合。在各个方面,抗原结合蛋白与人卵巢癌细胞 (例如,OVCA429细胞) 内源性表达的CLDN6结合,并且在使用OVCA429细胞的FACS亲和力测定中表现出小于约1200nM的IC50。在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白在没有任何其他部分附着于抗原结合蛋白的情况下抑制受试者 (例如人) 中的肿瘤生长。在各种情况下,未缀合至异源部分 (例如,未缀合至任何化疗剂、药物或毒性部分) 的抗原结合蛋白抑制受试者 (例如,人) 中的肿瘤生长。

[0006] 在各个方面,抗原结合蛋白与人癌细胞表达的CLDN6结合。在各个方面,抗原结合

蛋白抑制人CLDN6与参考抗CLDN6抗体之间的结合相互作用。不受特定理论的束缚,本文提供的抗原结合蛋白的抑制作用允许此类实体可用于减少肿瘤生长和治疗患有肿瘤或癌症的受试者的方法中。如本文进一步讨论的,在各个方面,抗原结合蛋白为抗体、其抗原结合抗体片段或抗体蛋白产物。

[0007] 本公开还提供了包含特定组的氨基酸序列中的至少3、4、5个或所有氨基酸序列的抗原结合蛋白。在各个方面,抗原结合蛋白包含本文所公开的CLDN6抗体的至少3、4、5或6个互补决定区(CDR)氨基酸序列。

[0008] 本公开还提供了包含如本文详述的氨基酸序列的抗原结合蛋白。在各个方面,如本文进一步所述,抗原结合蛋白包含表A、表A1、表B、表B1、表C或表D或它们的组合中所列的SEQ ID NO:的氨基酸序列。

[0009] 本文还提供了相关多肽、核酸、载体、宿主细胞和缀合物。还考虑了包含此类实体的试剂盒和药物组合物。

[0010] 还提供了制备抗原结合蛋白的方法。在各个实施方案中,该方法包括培养包含编码如本文所述的抗原结合蛋白或多肽的核酸的宿主细胞,以便表达该抗原结合蛋白或多肽。

[0011] 本文另外提供了治疗患有癌症的受试者的方法。在各个实施方案中,该方法包括以有效治疗受试者的癌症的量向受试者施用本公开的药物组合物。

[0012] 还提供了治疗患有表达CLDN6的癌症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的药物组合物。还考虑了抑制受试者中肿瘤生长的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的药物组合物。

[0013] 一种减小受试者中肿瘤大小或预防受试者中癌症复发的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的药物组合物。

[0014] 本文还提供了一种治疗被诊断为CLDN6低过表达者的受试者的癌症的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的药物组合物。

[0015] 在各个实施方案中,施用诱导肿瘤细胞(例如表达CLDN6的细胞)的凋亡。在各个实施方案中,施用诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)或补体依赖性细胞毒性(CDC)、肿瘤坏死和细胞死亡或耗竭、和/或肿瘤细胞粘附的破坏,每一种都导致肿瘤消退或肿瘤生长减慢。

## 附图说明

[0016] 图1表示正常(非癌)组织中CLDN6表达的图。

[0017] 图2表示如通过Agilent44K方法确定的癌细胞系中CLDN6表达的图。

[0018] 图3表示如通过RNASeq确定的癌细胞系中CLDN6表达的图。

[0019] 图4表示描述在不同细胞模型中CLDN6-GFP定位的一组荧光图像。

[0020] 图5表示人CLDN6、人CLDN3、人CLDN4、人CLDN9和小鼠CLDN6的序列比对。示出了EL1和EL2的序列。

[0021] 图6A表示用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、参考Ab2、参考Ab3、AB2和AB3处理后携带子宫内膜肿瘤的小鼠中肿瘤的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )随时间(天)变化的图。图6B表示用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、参考Ab2、参考Ab3、AB2或AB3处理的携带子宫内膜肿瘤的小鼠中肿瘤14

天的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )平均变化图。

[0022] 图7A表示用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、参考Ab2和AB3处理后携带膀胱肿瘤的小鼠中肿瘤的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )随时间(天)变化的图。图7B表示用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、参考Ab2或AB3处理的携带膀胱肿瘤的小鼠中肿瘤35天的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )平均变化图。

[0023] 图8A表示用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、AB2和AB3处理后携带卵巢肿瘤的小鼠中肿瘤的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )随时间(天)变化的图。图8B表示用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、AB2或AB3处理的携带卵巢肿瘤的小鼠中肿瘤20天的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )平均变化图。

[0024] 图9A表示用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、参考Ab2、参考Ab3和AB3处理后携带黑素瘤肿瘤的小鼠中肿瘤的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )随时间(天)变化的图。图9B表示用对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1、参考Ab2、参考Ab3或AB3处理的携带黑素瘤肿瘤的小鼠中肿瘤21天的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )平均变化图。

[0025] 图10A表示相对于用对照抗体处理的小鼠在用AB3处理的荷瘤小鼠中实现的肿瘤生长抑制%的图。图10B表示蛋白质印迹的图像,其显示CLDN6样子宫内膜癌细胞系(ARK2)、膀胱癌细胞系(UMUC4)、卵巢癌细胞系(OV90)和黑素瘤细胞系(M202)以及对照细胞的不同水平。 $\alpha$ -微管蛋白的水平大致相同,表明蛋白质载荷相等。

[0026] 图11表示用媒介物对照、对照抗体、参考Ab1、参考Ab2、参考Ab3和AB3处理的荷瘤小鼠的体重变化%随时间(天)变化的图。

[0027] 图12A表示用媒介物对照、对照IgG2抗体、AB3、参考Ab1或所示抗CLDN6抗体之一处理后携带卵巢肿瘤的小鼠中肿瘤的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )随时间(天)变化的图。图12B表示用媒介物对照、对照IgG2抗体、AB3、参考抗体Ab1或所示抗CLDN6抗体之一处理的携带卵巢肿瘤小鼠中肿瘤28天的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )平均变化图。

[0028] 图13表示用媒介物对照、对照抗体、参考Ab1和所示抗CLDN6抗体处理的荷瘤小鼠的体重变化%随时间(天)变化的图。

[0029] 图14表示本发明的几种抗CLDN6抗体以及参考Ab1和参考2的一系列剂量反应曲线。小鼠IgG用作对照。

[0030] 图15A表示用媒介物对照、对照IgG抗体、小鼠形式的AB3、第一人源化形式的AB3和第二人源化形式的AB3处理的携带膀胱肿瘤的小鼠中肿瘤35天的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )平均变化图。图15B表示图15A中每个组的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )变化的图。

[0031] 图16A表示用媒介物对照、对照IgG抗体、小鼠形式的AB3、第一人源化形式的AB3和第二人源化形式的AB3处理的携带膀胱肿瘤的小鼠中肿瘤35天的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )平均变化图。在该实验中还测试了两种对照抗体(一种小鼠抗体和一种嵌合抗体)。图16B表示图16A中每个组的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )变化的图。

[0032] 图17A表示用媒介物对照、对照IgG抗体、小鼠形式的AB1和人源化形式的AB1处理的携带膀胱肿瘤的小鼠中肿瘤35天的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )平均变化图。图17B表示图17A中每个组的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )变化的图。

[0033] 图18A表示用媒介物对照、对照IgG抗体、小鼠形式的AB4和人源化形式的AB4处理的携带膀胱肿瘤的小鼠中肿瘤35天的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )平均变化图。图18B表示图18A中每个组的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )变化的图。

[0034] 图19A表示用媒介物对照、对照IgG抗体、小鼠形式的AB3、嵌合形式的AB3、第一人

源化形式的AB3、第二人源化形式的AB3、小鼠形式的Ab1、人源化形式的AB1、小鼠形式的AB4、人源化形式的AB4处理的携带膀胱肿瘤的小鼠中肿瘤35天的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )平均变化图,并且在本实验中还测试了四种对照抗体(一种抗体具有小鼠形式或嵌合形式,并且一种抗体具有小鼠或人形式)。图19B表示图19A中每个组的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )变化的图。

[0035] 图20表示在如图19A所述处理的携带膀胱肿瘤的小鼠中肿瘤在第55天的肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )平均变化图。

[0036] 图21表示如图19A所述处理32天的经处理荷瘤小鼠的体重变化%的图。

## 具体实施方式

[0037] 紧密连接蛋白家族

[0038] 紧密连接,也称为闭合连接或小带闭合,是位于两个相邻细胞之间的脊椎动物结构,其调节细胞旁通透性并维持上皮和内皮细胞片层中的细胞极性。紧密连接蛋白(CLDN)基因家族编码膜蛋白,该蛋白为紧密连接的重要组成部分。CLDN蛋白包含四个跨膜(TM)螺旋(TM1、TM2、TM3和TM4)和两个胞外环(EL1和EL2)。相邻细胞的CLDN蛋白的胞外环彼此相互作用以封闭细胞片层并调节管腔与基底外侧空间之间的细胞旁转运。

[0039] CLDN蛋白在各种人类疾病和病理中起作用。例如,CLDN1基因中的突变已显示导致皮肤逐渐剥落以及胆管阻塞。CLDN16基因的突变体引起镁消耗障碍。CLDN19突变可导致眼部病症,例如黄斑缺损和近视,而CLDN14突变可导致非综合征性隐性耳聋。已知CLDN3和CLDN4为肠道中产气荚膜梭菌(*Clostridium perfringens*)肠毒素的表面受体,并且CLDN1、CLDN6和CLDN9为丙型肝炎病毒(HCV)进入的共受体。已显示几种CLDN蛋白在癌症中异常表达。例如,CLDN1在乳腺癌和结肠癌中被下调,而CLDN3和CLDN4在多种癌症中被高度上调。

[0040] 紧密连接蛋白-6(CLDN6)为CLDN家族的成员。编码人CLDN6蛋白的基因位于人16号染色体的p臂16p13.3处,并且在黑猩猩、恒河猴、狗、牛、小鼠、大鼠、斑马鱼和蛙中为保守的。CLDN6通常在人中表达为220个氨基酸的前体蛋白;它的前21个氨基酸构成信号肽。CLDN6前体蛋白的氨基酸序列可在国家生物技术信息中心(NCBI)网站上以NCBI参考序列NP\_067018.2公开获得,并且在本文中提供为SEQ ID NO:1。SEQ ID NO:1的位置143的氨基酸为Ile。在一些情况下,由于编码CLDN6的DNA序列中的单核苷酸多态性(SNP),位置143的氨基酸为Val。在位置143具有Val的人CLDN6的氨基酸序列在本文中提供为SEQ ID NO:178。

[0041] 抗原结合蛋白

[0042] 本文提供了与紧密连接蛋白-6(CLDN6)结合的抗原结合蛋白。本公开的抗原结合蛋白可采取本领域已知的多种形式的抗原结合蛋白中的任一者。在各个实施方案中,本公开的抗原结合蛋白采取抗体或抗原结合抗体片段或抗体蛋白产物的形式。

[0043] 在本公开的各个实施方案中,抗原结合蛋白包含抗体、基本上由抗体组成或由抗体组成。如本文所用,术语“抗体”是指包含重链和轻链并且包含可变区和恒定区的具有常规免疫球蛋白型式的蛋白质。例如,抗体可以是IgG,其为两对相同多肽链的“Y形”结构,每对具有一个“轻”链(通常具有约25kDa的分子量)和一个“重”链(通常具有约50-70kDa的分子量)。抗体具有可变区和恒定区。在IgG型式中,可变区通常为约100至110个或更多个氨基酸,包含三个互补决定区(CDR),主要负责抗原识别,并且在结合不同抗原的其他抗体之间基本上不同。恒定区允许抗体募集免疫系统的细胞和分子。可变区由每条轻链和重链的N-

末端区组成,而恒定区由每条重链和轻链的C-末端部分组成。(Janeway等人,“Structure of the Antibody Molecule and the Immunoglobulin Genes”,Immunobiology:The Immune System in Health and Disease,第4版,Elsevier Science Ltd./Garland出版,(1999))。

[0044] 抗体CDR的一般结构和性质已在本领域中描述。简而言之,在抗体支架中,CDR被嵌入重链和轻链可变区的框架内,在那里它们构成主要负责抗原结合和识别的区域。可变区通常在构架区(由Kabat等人,1991命名为构架区1-4,FR1、FR2、FR3和FR4;还参见Chothia和Lesk,1987,J.Mol.Biol.196:901-917)内包含至少三个重链或轻链CDR(Kabat等人,1991,Sequences of Proteins of Immunological Interest,Public Health Service N.I.H.,Bethesda,Md.;还参见Chothia和Lesk,1987,出处同上;Chothia等人,1989,Nature 342:877-883)。

[0045] 抗体可包含本领域已知的任何恒定区。人轻链分为 $\kappa$ 和 $\lambda$ 轻链。重链分为 $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ 、 $\alpha$ 或 $\epsilon$ ,并分别将抗体的同种型定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。IgG具有几个亚类,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。IgM具有亚类,包括但不限于IgM1和IgM2。本公开的实施方案包括所有此类类别或同种型的抗体。轻链恒定区可以是例如 $\kappa$ 或 $\lambda$ 型轻链恒定区,例如人 $\kappa$ 或 $\lambda$ 型轻链恒定区。重链恒定区可以是例如 $\alpha$ -、 $\delta$ -、 $\epsilon$ -、 $\gamma$ -或 $\mu$ -型重链恒定区,例如人 $\alpha$ -、 $\delta$ -、 $\epsilon$ -、 $\gamma$ -或 $\mu$ -型重链恒定区。因此,在各个实施方案中,抗体为同种型IgA、IgD、IgE、IgG或IgM的抗体,包括IgG1、IgG2、IgG3或IgG4中的任一者。在各个方面,该抗体包含相对于天然存在的对应物包含一个或多个氨基酸修饰以便改善半衰期/稳定性或使抗体更适合于表达/可制造性的恒定区。在各种情况下,抗体包含恒定区,其中存在于天然存在的对应物中的C-末端Lys残基被移除或剪切。

[0046] 抗体可以是单克隆抗体。在一些实施方案中,抗体包含与由哺乳动物(例如小鼠、兔、山羊、马、鸡、仓鼠、人等)产生的天然存在的抗体基本上相似的序列。在这方面,抗体可被认为是哺乳动物抗体,例如,小鼠抗体、兔抗体、山羊抗体、马抗体、鸡抗体、仓鼠抗体、人抗体等。在某些方面,抗原结合蛋白为抗体,例如人抗体。在某些方面,抗原结合蛋白为嵌合抗体或人源化抗体。术语“嵌合抗体”是指含有来自两种或更多种不同抗体的结构域的抗体。嵌合抗体可例如含有来自一个物种的恒定结构域和来自第二物种的可变结构域,或更一般地,可含有来自至少两个物种的氨基酸序列的片段。嵌合抗体还可含有相同物种内的两种或更多种不同抗体的结构域。当相对于抗体使用时,术语“人源化”是指具有至少一个来自非人来源的CDR区的抗体,其被工程改造为具有比原始来源抗体更类似于真实人抗体的结构和免疫功能。例如,人源化可涉及将来自非人抗体(例如小鼠抗体)的CDR移植到人抗体中。人源化还可涉及选择氨基酸取代以使非人序列与人序列更相似。包括人抗体重链和轻链恒定区的序列信息的信息可通过Uniprot数据库以及抗体工程改造和生产领域中众所周知的其他数据库公开获得。例如,IgG2恒定区可从Uniprot数据库以Uniprot编号P01859获得,其以引用方式并入本文。

[0047] 抗体可被酶(例如木瓜蛋白酶和胃蛋白酶)切割成片段。木瓜蛋白酶切割抗体以产生两个Fab片段和单个Fc片段。胃蛋白酶切割抗体以产生F(ab')<sub>2</sub>片段和pFc'片段。在本公开的各个方面中,本公开的抗原结合蛋白为抗体的抗原结合片段(又名抗原结合抗体片段、抗原结合片段、抗原结合部分)。在各种情况下,抗原结合抗体片段为Fab片段或F(ab')<sub>2</sub>片

段。

[0048] 已利用抗体的体系结构来创建越来越多的替代抗体型式,这些型式跨越至少约12至150kDa的分子量范围,并且具有从单体( $n=1$ )到二聚( $n=2$ )、三聚( $n=3$ )、四聚( $n=4$ )和可能更高的化合价( $n$ )范围;此类替代抗体型式在本文中被称作“抗体蛋白产物”。抗体蛋白产物包括基于完整抗体结构的那些和模拟保留完整抗原结合能力的抗体片段的那些,例如scFv、Fabs和VHH/VH(下文讨论)。保留其完整抗原结合位点的最小抗原结合片段为Fv片段,它完全由可变(V)区组成。使用可溶的柔性氨基酸肽接头将V区连接到scFv(单链片段可变)片段以稳定分子,或将恒定(C)结构域添加到V区以生成Fab片段[片段,抗原结合]。scFv和Fab片段均可在宿主细胞(例如原核宿主细胞)中容易地产生。其他抗体蛋白产物包括二硫键稳定的scFv(ds-scFv)、单链Fab(scFab)以及二聚和多聚抗体型式(如二抗体、三抗体和四抗体),或包含由连接到寡聚化结构域的scFv组成的不同型式的微抗体(miniAb)。最小的片段为骆驼重链抗体的VHH/VH以及单结构域抗体(sdAb)。最常用于创建新抗体型式的构件为单链可变(V)结构域抗体片段(scFv),其包含来自通过约15个氨基酸残基的肽接头连接的重链和轻链的V结构域(VH和VL结构域)。肽体或肽-Fc融合体为又一种抗体蛋白质产物。肽体的结构由移植到Fc结构域上的生物活性肽组成。肽体在本领域中有充分的描述。参见例如,Shimamoto等人,mAbs 4(5):586-591(2012)。

[0049] 其他抗体蛋白产物包括单链抗体(SCA)、双抗体、三抗体、四抗体、双特异性或三特异性抗体等。双特异性抗体可分为五个主要类别:BsIgG、附加IgG、双特异性抗体(BsAb)片段、双特异性融合蛋白和BsAb缀合物。参见例如,Spiess等人,Molecular Immunology 67(2)Part A:97-106(2015)。

[0050] 在各种方面,本公开的抗原结合蛋白包含这些抗体蛋白产物中的任一者、基本上由其组成、或由其组成。在各个方面,本公开的抗原结合蛋白包含scFv、Fab VHH/VH、Fv片段、ds-scFv、scFab、二聚抗体、多聚抗体(例如,双抗体、三抗体、四抗体)、miniAb、骆驼重链抗体的肽体VHH/VH、sdAb、双抗体、三抗体、四抗体、双特异性或三特异性抗体、BsIgG、附加IgG、BsAb片段、双特异性融合蛋白和BsAb缀合物中的任一者,基本上由其组成、或由其组成。

[0051] 在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白为单体形式或聚合、寡聚或多聚形式的抗体蛋白质产物。在其中抗体包含两个或更多个不同的抗原结合区片段的某些实施方案中,取决于被抗体识别和结合的不同表位的数量,抗体被认为是双特异性的、三特异性的或多特异性的,或二价的、三价的或多价的。

[0052] 在各个实施方案中,抗CLDN6抗体或其抗体变体选自由以下组成的组:人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、单克隆抗体、重组抗体、抗原结合抗体片段、单链抗体、单体抗体、双抗体、三抗体、四抗体、Fab片段、IgG1抗体、IgG2抗体、IgG3抗体和IgG4抗体。

[0053] 在各个方面,本公开的抗原结合蛋白与治疗剂连接。如下所述,治疗剂可以是本领域已知的任何治疗剂,包括但不限于化疗剂、细胞因子和生长因子、细胞毒性剂等。参见下文的“缀合物”。

[0054] CLDN6和表位

[0055] 本公开的抗原结合蛋白与CLDN6结合。在各个方面,CLDN6为具有以下氨基酸序列的人CLDN6:

MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCALPMWKVTAFIGNSIV  
VAQVVWEGLWMSCVVQSTGQMCKVYDSLALPQDLQAARAL  
[0056] CVIALLVALFGLLVYLAGAKCTTCVEEKDSKARLVLTSGIVFVISG  
VLTLPVCWTAHAXIRDFYNPLVAEAQKRELGASLYLGWAASGL  
LLGGGLLCCTCPSGGSQGPSHYMARYSTSAPAIRGPSEYPTKN  
YV (SEQ ID NO: 202), 其中X为Ile或Val。

[0057] 在各个方面,人CLDN6包含SEQ ID NO:1、178和200-202中任一者的氨基酸序列。

[0058] 在各个方面,本公开的抗原结合蛋白与CLDN6的氨基酸序列内的表位结合。在各个方面,CLDN6为人CLDN6,并且本公开的抗原结合蛋白与人CLDN6的氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:1、178和200-202)内的表位结合。“表位”是指由抗原结合蛋白结合的CLDN6的区域或CLDN6内部的区域。在一些实施方案中,表位是线性表位。“线性表位”是指CLDN6的区域或CLDN6内部的区域,其由抗原结合蛋白结合并且该区域由CLDN6的氨基酸序列的连续氨基酸组成。线性表位的氨基酸在CLDN6的一级结构中彼此相邻。因此,线性表位为抗原(即CLDN6)的氨基酸序列的片段或部分。在其他各个实施方案中,表位为构象或结构表位。“构象表位”或“结构表位”是指由仅当CLDN6处于其适当折叠状态时彼此紧邻的氨基酸组成的表位。与线性表位不同,构象或结构表位的氨基酸在CLDN6一级结构(即氨基酸序列)中彼此不相邻。构象或结构表位不是由抗原(CLDN6)氨基酸序列的连续氨基酸组成。

[0059] 在各个方面,表位位于CLDN6(例如人CLDN6)的胞外结构域(ECD)内。在各个方面,抗原结合蛋白与CLDN6的ECD的具有氨基酸序列WTAHAIRDFYNPLVAEAQKREL (SEQ ID NO:2)胞外环2(EL2)结合。在各个方面,抗原结合蛋白结合的表位在SEQ ID NO:2内。在各个方面,本公开的抗原结合蛋白与SEQ ID NO:2的N-末端部分(例如TAHAIRDFYNPL (SEQ ID NO:3))结合。在各个方面,本公开的抗原结合蛋白与SEQ ID NO:2的C-末端部分(例如LVAEAQKREL (SEQ ID NO:4))结合。在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白与CLDN6的EL2结合,但不与胞外环1(EL1)结合。在各个方面,本公开的抗原结合蛋白所结合的一个或多个表位不同于由包含含有序列SEQ ID NO:185的轻链可变区和含有序列SEQ ID NO:186的重链可变区的抗CLDN6抗体所结合的表位。在各个方面,本公开的抗原结合蛋白所结合的一个或多个表位不同于由包含含有序列SEQ ID NO:181的轻链可变区和含有序列SEQ ID NO:182的重链可变区的抗CLDN6抗体所结合的表位。

[0060] 在各个方面,抗原结合蛋白与人CLDN6和非人CLDN6结合。在各种情况下,非人CLDN6为黑猩猩、恒河猴、狗、牛、小鼠、大鼠、斑马鱼或蛙的CLDN6。在各种情况下,抗原结合蛋白与人CLDN6和小鼠CLDN6结合。

[0061] 亲和力和亲合力

[0062] 本文提供的抗原结合蛋白以非共价且可逆方式与CLDN6结合。在各个实施方案中,抗原结合蛋白与CLDN6的结合强度可根据其亲和力(抗原结合蛋白的结合位点与表位之间的相互作用强度的量度)来描述。在各个方面,本文提供的抗原结合蛋白对CLDN6具有高亲和力和,因此与低亲和力抗原结合蛋白相比,将在更短的时间段内结合更大量的CLDN6。在各个方面,抗原结合蛋白具有为至少 $10^5\text{mol}^{-1}$ 、至少 $10^6\text{mol}^{-1}$ 、至少 $10^7\text{mol}^{-1}$ 、至少 $10^8\text{mol}^{-1}$ 、至少

$10^9 \text{mol}^{-1}$ 、或至少 $10^{10} \text{mol}^{-1}$ 、或至少 $10^{10} \text{mol}^{-1}$ 、至少 $10^{10} \text{mol}^{-1}$ 的平衡缔合常数 $K_A$ 。如本领域普通技术人员所理解的, $K_A$ 可受包括pH、温度和缓冲液组成的因素影响。

[0063] 在各个实施方案中,抗原结合蛋白与CLDN6的结合强度可根据其敏感性来描述。 $K_D$ 为抗原结合蛋白与CLDN6之间的平衡解离常数,即 $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$ 的比率。 $K_D$ 和 $K_A$ 成反比。 $K_D$ 值与抗原结合蛋白的浓度(特定实验所需的抗原结合蛋白的量)有关,因此 $K_D$ 值越低(浓度越低),抗原结合蛋白的亲和力越高。在各个方面,抗原结合蛋白与CLDN6的结合强度可根据 $K_D$ 来描述。在各个方面,本文提供的抗原结合蛋白的 $K_D$ 为约 $10^{-1}$ 、约 $10^{-2}$ 、约 $10^{-3}$ 、约 $10^{-4}$ 、约 $10^{-5}$ 、约 $10^{-6}$ 或更低。在各个方面,本文提供的抗原结合蛋白的 $K_D$ 为微摩尔、纳摩尔、皮摩尔或飞摩尔。在各个方面,本文提供的抗原结合蛋白的 $K_D$ 在约 $10^{-4}$ 至 $10^{-6}$ 、或 $10^{-7}$ 至 $10^{-9}$ 、或 $10^{-10}$ 至 $10^{-12}$ 、或 $10^{-13}$ 至 $10^{-15}$ 的范围内。在各个方面,本文提供的抗原结合蛋白的 $K_D$ 在约 $1.0 \times 10^{-12} \text{M}$ 至约 $1.0 \times 10^{-8} \text{M}$ 的范围内。在各个方面,抗原结合蛋白的 $K_D$ 在约 $1.0 \times 10^{-11} \text{M}$ 至约 $1.0 \times 10^{-9} \text{M}$ 的范围内。

[0064] 在各个方面,使用基于流式细胞术或荧光激活细胞分选(FACS)的测定来测量或分级抗原结合蛋白的亲和力。基于流式细胞术的结合测定在本领域中是已知的。参见例如Cedeno-Arias等人,Sci Pharm 79(3):569-581(2011);Rathanaswami等人,Analytical Biochem 373:52-60(2008);以及Geuijen等人,J Immunol Methods 302(1-2):68-77(2005)。在各个方面,使用如Trikha等人,Int J Cancer 110:326-335(2004)和Tam等人,Circulation 98(11):1085-1091(1998)以及下文所述的竞争测定测量或分级抗原结合蛋白的亲和力。参见以下标题为“竞争测定”的章节。在Trikh等人中,使用表达抗原的细胞进行放射性测定。用悬浮液中的细胞测量 $^{125}\text{I}$ -标记的抗原结合蛋白(例如抗体)与细胞表面抗原的结合。在各个方面,CLDN6抗体的相对亲和力经由基于FACS的测定来确定,其中将不同浓度的缀合至荧光团的CLDN6抗体与表达CLDN6的细胞一起温育,并测定发射的荧光(其为抗体-抗原结合的直接量度)。绘制每种剂量或浓度的荧光曲线。最大值是荧光达到稳定或达到最大值(即发生结合饱和时)的最低浓度。最大值的一半被认为是EC50或IC50,并且具有最低EC50/IC50的抗体被认为相对于以相同方式测试的其他抗体具有最高的亲和力。此类测定在本文实施例5中描述。

[0065] 在各个方面,如在竞争性结合抑制测定中所确定的,IC<sub>50</sub>值近似于抗原结合蛋白的 $K_D$ 。在各种情况下,如下所述,竞争测定是用参考抗体、荧光团缀合的二抗和表达CLDN6的细胞进行的基于FACS的测定。在各个方面,对细胞进行基因工程改造以过表达CLDN6。在一些方面,细胞是用病毒载体转导以表达CLDN6的HEK293T细胞。在替代方面,细胞内源性表达CLDN6。在进行基于FACS的测定之前,在一些方面中,将内源性表达CLDN6的细胞预先确定为低CLDN6表达细胞或高CLDN6表达细胞。在一些方面,细胞是癌细胞或肿瘤细胞。在各个方面,细胞是来自细胞系的细胞,例如卵巢细胞系、子宫内膜细胞系、膀胱细胞系、肺细胞系、胃肠(GI)细胞系、肝细胞系、肺细胞系等。在各个方面,内源性表达CLDN6的细胞选自自由以下组成的组:OVCA429卵巢细胞、ARK2子宫内膜细胞、OAW28卵巢细胞、UMUC-4膀胱细胞、PEO14卵巢细胞、OV177卵巢细胞、H1693肺细胞、MKN7上GI细胞、OV-90卵巢细胞、HUH-7肝细胞、JHOS-4卵巢细胞、H1435肺细胞和NUGC3上GI细胞。在各个方面,抗原结合蛋白抑制由细胞表达的人CLDN6与参考抗体之间的结合相互作用,已知该参考抗体结合CLDN6但不是本公开的抗原结合蛋白。在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白与参考抗体竞争结合人CLDN6,并由

此减少与参考抗体结合的人CLDN6的量,如通过体外竞争性结合测定所确定的。在各个方面,本公开的抗原结合蛋白抑制人CLDN6与参考抗体之间的结合相互作用,并且该抑制由 $IC_{50}$ 表征。在各个方面,抗原结合蛋白表现出抑制人CLDN6与参考抗体之间的结合相互作用的小于约2500nM的 $IC_{50}$ 。在各个方面,抗原结合蛋白表现出小于约2000nM、小于约1500nM、小于约1000nM、小于约900nM、小于约800nM、小于约700nM、小于约600nM、小于约500nM、小于约400nM、小于约300nM、小于约200nM或小于约100nM的 $IC_{50}$ 。在各个方面,抗原结合蛋白表现出小于约90nM、小于约80nM、小于约70nM、小于约60nM、小于约50nM、小于约40nM、小于约30nM、小于约20nM或小于约10nM的 $IC_{50}$ 。在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白与已知结合CLDN6的参考抗体(该参考抗体不同于本公开的任何抗原结合蛋白)竞争结合CLDN6。参见竞争测定下的进一步描述。

[0066] 亲合力给出了抗体-抗原复合物的总体强度的量度。它取决于三个主要参数:抗原结合蛋白对表位的亲和力、抗原结合蛋白和CLDN6两者的效价以及相互作用的的部分的结构排列。抗原结合蛋白的效价(抗原结合位点的数目)越大,它可结合的抗原(CLDN6)的量越大。在各个方面,抗原结合蛋白对CLDN6具有强亲合力。在各个方面,抗原结合蛋白是多价的。在各个方面,抗原结合蛋白是二价的。在各种情况下,抗原抗原结合蛋白是单价的。

[0067] 交叉反应性

[0068] 在各个实施方案中,本公开的抗原结合蛋白与CLDN6结合且不与CLDN家族的任何其他成员结合,例如不与CLDN家族的任何其他成员交叉反应。在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白是CLDN-6特异性的。在各个实施方案中,本公开的抗原结合蛋白对CLDN6的选择性是该抗原结合蛋白对CLDN3、CLDN4、CLDN9或它们的组合的选择性的至少10倍、5倍、4倍、3倍、2倍。在各个实施方案中,本公开的抗原结合蛋白对CLDN6的选择性是该抗原结合蛋白对CLDN3、CLDN4和CLDN9中的每一者的选择性的至少10倍、5倍、4倍、3倍、2倍。选择性可基于抗原结合蛋白对CLDN6或CLDN家族成员所表现出的 $K_D$ ,其中 $K_D$ 可通过本领域已知的技术例如表面等离子体共振、基于FACS的亲和力测定来确定。

[0069] 在各个方面,本公开的抗原结合蛋白与CLDN6结合且不与紧密连接蛋白3 (CLDN3)、紧密连接蛋白4 (CLDN4) 和紧密连接蛋白9 (CLDN9) 中的任一者结合。在各个方面,抗原结合蛋白不与CLDN3、CLDN4和CLDN9中的任一者结合,并且在用内源性表达CLDN6的OVCA429细胞的基于FACS的测定中表现出小于约1200nM (例如,小于约1000nM、小于约750nM、小于约500nM、小于约250nM) 的 $IC_{50}$ 。在各个方面,抗原结合蛋白不与CLDN3、CLDN4和CLDN9中的任一者结合,并且在用内源性表达CLDN6的OVCA429细胞实现50%结合饱和度时的浓度小于约1200nM (例如,小于约1000nM、小于约750nM、小于约500nM、小于约250nM)。在各个方面,抗原结合蛋白对CLDN 6的选择性是对CLDN3、CLDN4和CLDN9的选择性的至少5倍,并且在用内源性表达CLDN6的OVCA429细胞实现50%结合饱和度时的浓度小于约1200nM (例如,小于约1000nM、小于约750nM、小于约500nM、小于约250nM)。在各个方面,抗原结合蛋白对CLDN6人工和内源性模型表现出小于约1200nM (例如,小于约1000nM、小于约750nM、小于约500nM、小于约250nM) 的 $IC_{50}$ ,并且表现出将CLDN6  $IC_{50}$ 与CLDN3、CLDN4和/或CLDN9分开的大于约5倍的比率。在各种情况下,抗原结合蛋白对CLDN6表现出小于约1200nM (例如,小于约1000nM、小于约750nM、小于约500nM、小于约250nM) 的 $IC_{50}$ ,并且对CLDN3、CLDN4和CLDN9中的任一者表现出是该 $IC_{50}$ 至少5倍的 $IC_{50}$ 。

[0070] 在各个实施方案中,本公开的抗原结合蛋白结合CLDN6并与CLDN家族的至少一个其他成员交叉反应(例如结合)。在各个方面,本公开的抗原结合蛋白与CLDN6以及CLDN3、CLDN4和CLDN9中的一者或多者结合。在各个方面,本公开的抗原结合蛋白与CLDN6和CLDN4或CLDN9结合,但不与CLDN3结合。在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白与CLDN6和CLDN4结合,但既不与CLDN3结合也不与CLDN9结合。在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白与CLDN6和CLDN9结合,但不与CLDN3或CLDN4结合。

[0071] 竞争测定

[0072] 在各个实施方案中,抗原结合蛋白抑制人CLDN6与参考抗体之间的结合相互作用,已知该参考抗体结合CLDN6但不是本公开的抗原结合蛋白。在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白与参考抗体竞争结合人CLDN6,并由此减少与参考抗体结合的人CLDN6的量,如通过体外竞争性结合测定所确定的。在各个实施方案中,参考抗体与人CLDN6的胞外结构域的氨基酸序列内(任选地EL2或EL1内)的表位结合。在各个方面,参考抗体包含由SEQ ID NO:179编码的轻链可变序列和由SEQ ID NO:180编码的重链可变序列。在各个方面,参考抗体包含SEQ ID NO:181的轻链可变序列和SEQ ID NO:182的重链可变序列。在各个方面,本公开的抗原结合蛋白抑制人CLDN6与参考抗体之间的结合相互作用,并且该抑制由 $IC_{50}$ 表征。在各个方面,抗原结合蛋白表现出抑制人CLDN6与参考抗体之间的结合相互作用的小于约2500nM的 $IC_{50}$ 。在各个方面,抗原结合蛋白表现出小于约2000nM、小于约1500nM、小于约1000nM、小于约900nM、小于约800nM、小于约700nM、小于约600nM、小于约500nM、小于约400nM、小于约300nM、小于约200nM或小于约100nM的 $IC_{50}$ 。在各个方面,抗原结合蛋白表现出小于约90nM、小于约80nM、小于约70nM、小于约60nM、小于约50nM、小于约40nM、小于约30nM、小于约20nM或小于约10nM的 $IC_{50}$ 。

[0073] 在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白与参考抗体竞争结合人CLDN6,并由此减少与参考抗体结合的人CLDN6的量,如通过体外竞争性结合测定所确定的。在各个方面,体外竞争性结合测定是基于FACS的测定,其中在不存在或存在特定量的本公开的抗原结合蛋白的情况下测量与参考抗体的Fc结合的荧光团缀合的二抗的荧光。此种基于FACS的测定在本文的实施例中描述。在各个方面,用参考抗体、荧光团缀合的二抗和表达CLDN6的细胞进行基于FACS的测定。在各个方面,对细胞进行基因工程改造以过表达CLDN6。在一些方面,细胞是用病毒载体转导以表达CLDN6的HEK293T细胞。在替代方面,细胞内源性表达CLDN6。在进行基于FACS的测定之前,在一些方面中,将内源性表达CLDN6的细胞预先确定为低CLDN6表达细胞或高CLDN6表达细胞。在一些方面,细胞是癌细胞或肿瘤细胞。在各个方面,细胞是来自细胞系的细胞,所述细胞系例如卵巢细胞系、子宫内膜细胞系、膀胱细胞系、肺细胞系、胃肠(GI)细胞系、肝细胞系、肺细胞系等。在各个方面,内源性表达CLDN6的细胞选自以下组成的组:OVCA429卵巢细胞、ARK2子宫内膜细胞、OAW28卵巢细胞、UMUC-4膀胱细胞、PEO14卵巢细胞、OV177卵巢细胞、H1693肺细胞、MKN7上GI细胞、OV-90卵巢细胞、HUH-7肝细胞、JHOS-4卵巢细胞、H1435肺细胞和NUGC3上GI细胞。在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白以高亲和力结合由ARK2细胞、OVCA429细胞、LS513细胞或MCF7细胞中的一者或多者内源性表达的CLDN6。在各个方面,抗原结合蛋白表现出小于约3000nM的 $IC_{50}$ ,如使用ARK2细胞、OVCA429细胞、LS513细胞或MCF7细胞中的一者或多者在基于FACS的竞争性结合抑制测定中所确定的。在各个方面,抗原结合蛋白表现出小于约2500nM、小于约2000nM、小于约1750nM、小于约

1500nM、小于约1250nM、小于约1000nM、小于约750nM或小于约500nM的 $IC_{50}$ ，如使用ARK2细胞、OVCA429细胞、LS513细胞或MCF7细胞中的一者或多者在基于FACS的竞争性结合抑制测定中所确定的。在各个方面，抗原结合蛋白表现出小于约400nM、小于约300nM、小于约200nM、小于约100nM、小于约75nM、小于约50nM、小于约25nM或小于约10nM的 $IC_{50}$ ，如使用ARK2细胞、OVCA429细胞、LS513细胞或MCF7细胞中的一者或多者在基于FACS的竞争性结合抑制测定中所确定的。

[0074] 测试抗体与第二抗体竞争结合抗原或其表位的能力的其他结合测定（例如，竞争性结合测定或竞争测定）在本领域中是已知的。参见例如，Tripathi等人，Int J Cancer 110: 326-335 (2004)；Tam等人，Circulation 98(11):1085-1091 (1998)；美国专利申请公开号US20140178905；Chand等人，Biologicals 46:168-171 (2017)；Liu等人，Anal Biochem 525:89-91 (2017)；以及Goolia等人，J Vet Diagn Invest 29(2):250-253 (2017)。同样，比较两种抗体的其他方法在本领域中是已知的，并且包括例如表面等离子体共振 (SPR)。SPR可用于确定抗体和第二抗体的结合常数，并且可比较这两个结合常数。

[0075] 抗体产生方法和相关方法

[0076] 制备抗原结合蛋白（例如抗体、抗原结合抗体片段和抗体蛋白产物）的合适方法在本领域中是已知的。例如，用于产生抗体的标准杂交瘤方法描述于例如，Harlow和Lane（编辑），Antibodies: A Laboratory Manual, CSH Press (1988) 以及CA. Janeway等人（编辑），Immunobiology, 第5版, Garland Publishing, New York, NY (2001)。本文在实施例中提供了制备本公开的CLDN6单克隆抗体的不同方法。

[0077] 根据宿主物种，可使用各种佐剂来增加免疫应答，从而导致宿主产生更多的抗体。此类佐剂包括但不限于弗氏佐剂、矿物凝胶（诸如氢氧化铝）和表面活性物质（诸如溶血卵磷脂、普朗尼克多元醇、聚阴离子、肽、油乳剂、匙孔血蓝蛋白和二硝基苯酚）。BCG（卡介苗）和短小棒状杆菌是潜在有用的人佐剂。

[0078] 抗体产生的其他方法汇总于表1中。

[0079] 表1

|        |                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | 技术                                   | 各种参考文献                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|        | EBV-杂交瘤方法和噬菌体载体表达系统                  | Haskard 和 Archer, J. Immunol. Methods, 74(2), 361-67 (1984), Roder 等人, Methods Enzymol., 121, 140-67 (1986), 以及 Huse 等人, Science, 246, 1275-81 (1989))。                                                                                                                                |
|        | 非人动物中产生抗体的方法                         | 美国专利 5,545,806、5,569,825 和 5,714,352, 以及美国专利申请公开号 2002/0197266                                                                                                                                                                                                                         |
|        | 诱导淋巴细胞群的体内产生或通过筛选重组免疫球蛋白文库或高特异性结合试剂组 | Orlandi 等人 (Proc Natl Acad Sci 86: 3833-3837; 1989), 以及 Winter G 和 Milstein C (Nature 349: 293-299, 1991)。                                                                                                                                                                             |
| [0080] | 生产重组蛋白的方法                            | Protein production and purification” Nat Methods 5(2): 135-146 (2008)。                                                                                                                                                                                                                 |
|        | 噬菌体展示                                | Janeway 等人, 出处同上, Huse 等人, 出处同上, 以及美国专利 6,265,150)。相关方法也在美国专利号 5,403,484、美国专利号 5,571,698、美国专利号 5,837,500、美国专利号 5,702,892 中有所描述。美国专利号 5,780,279、美国专利号 5,821,047、美国专利号 5,824,520、美国专利号 5,855,885、美国专利号 5,858,657、美国专利号 5,871,907、美国专利号 5,969,108、美国专利号 6,057,098 和美国专利号 6,225,447 中描述的技术 |
|        | 抗体可由转基因小鼠产生                          | 美国专利号 5,545,806 和 5,569,825, 以及 Janeway 等人, 出处同上。                                                                                                                                                                                                                                      |

[0081] 无论抗体如何产生,测试抗体与CLDN6表位结合的能力的方法在本领域中是已知的,并且包括任何抗体-抗原结合测定,例如放射免疫测定(RIA)、ELISA、蛋白质印迹、免疫沉淀、SPR和竞争性抑制测定(参见例如Janeway等人、下文和美国专利申请公开号2002/0197266以及有关竞争测定的以上章节)。

[0082] 序列/结构

[0083] 本文提供了抗原结合蛋白,该抗原结合蛋白包含:(a)表A中列出的重链(HC)互补决定区(CDR)1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:11、17、23、29、35、41、47、53、59、65、71、77、83、89、95、101、107、113、119、125和131、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;(b)表A中列出的HC CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:12、18、24、30、36、42、48、54、60、66、72、78、84、90、86、102、108、114、120、126和132、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;(c)表A中列出的HC CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121、127和133、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;(d)表A中列出的轻链(LC)CDR1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:8、14、20、32、38、44、

50、56、62、68、74、80、86、92、98、104、110、116、122和128、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如, 至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%) 序列同一性的变体序列; (e) 表A中列出的LC CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列: SEQ ID NO: 9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、87、93、99、105、111、117、123和129、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如, 至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%) 序列同一性的变体序列; (f) 表A中列出的LC CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列: SEQ ID NO: 10、16、22、28、34、40、46、52、58、64、70、76、82、88、94、100、106、112、118、124和130、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如, 至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%) 序列同一性的变体序列; 或 (g) (a) - (f) 中任何两者或多者的组合。

[0084] 表A

[0085]

|      | LC CDR1 | LC CDR2 | LC CDR3 | HC CDR1 | HC CDR2 | HC CDR3 |
|------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| AB1  | 8       | 9       | 10      | 11      | 12      | 13      |
| AB2  | 14      | 15      | 16      | 17      | 18      | 19      |
| AB3  | 20      | 21      | 22      | 23      | 24      | 25      |
| AB4  | 26      | 27      | 28      | 29      | 30      | 31      |
| AB5  | 32      | 33      | 34      | 35      | 36      | 37      |
| AB6  | 38      | 39      | 40      | 41      | 42      | 43      |
| AB7  | 44      | 45      | 46      | 47      | 48      | 49      |
| AB8  | 50      | 51      | 52      | 53      | 54      | 55      |
| AB9  | 56      | 57      | 58      | 59      | 60      | 61      |
| AB10 | 62      | 63      | 64      | 65      | 66      | 67      |
| AB11 | 68      | 69      | 70      | 71      | 72      | 73      |
| AB12 | 74      | 75      | 76      | 77      | 78      | 79      |
| AB13 | 80      | 81      | 82      | 83      | 84      | 85      |
| AB14 | 86      | 87      | 88      | 89      | 90      | 91      |
| AB15 | 92      | 93      | 94      | 95      | 96      | 97      |
| AB16 | 98      | 99      | 100     | 101     | 102     | 103     |
| AB17 | 104     | 105     | 106     | 107     | 108     | 109     |
| AB18 | 110     | 111     | 112     | 113     | 114     | 115     |
| AB19 | 116     | 117     | 118     | 119     | 120     | 121     |
| AB20 | 122     | 123     | 124     | 125     | 126     | 127     |
| AB21 | 128     | 129     | 130     | 131     | 132     | 133     |

[0086] 在各个方面, 抗原结合蛋白包含表A中列出的LC CDR1氨基酸序列、LC CDR2氨基酸序列和LC CDR3氨基酸序列以及表A中列出的HC CDR氨基酸序列中的至少1个或2个。在各个方面, 抗原结合蛋白包含表A中列出的HC CDR1氨基酸序列、HC CDR2氨基酸序列和HC CDR3氨基酸序列以及表A中列出的LC CDR氨基酸序列中的至少1个或2个。

[0087] 在各个实施方案中, 抗原结合蛋白包含由表A的单行中的SEQ ID NO: 指定的氨基酸序列中的至少3、4或5个。在各个实施方案中, 抗原结合蛋白包含由表A的单行的SEQ ID NO: 指定的LC CDR氨基酸序列中的每一个和由表A的单行中的SEQ ID NO: 指定的HC CDR氨基酸序列中的至少1或2个。在各个实施方案中, 抗原结合蛋白包含由表A的单行的SEQ ID NO: 指定的HC CDR氨基酸序列中的每一个和由表A的单行的SEQ ID NO: 指定的LC CDR氨基

酸序列中的至少1或2个。在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含由表A的单行的SEQ ID NO:指定的CDR氨基酸序列中的所有6个。在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的六个CDR氨基酸序列:(a)SEQ ID NO:74-79;(b)SEQ ID NO:50-55;(c)SEQ ID NO:122-127;(d)SEQ ID NO:26-31;(e)SEQ ID NO:128-133;(f)SEQ ID NO:38-43;(g)SEQ ID NO:62-67;(h)SEQ ID NO:80-85;(i)SEQ ID NO:44-49;(j)SEQ ID NO:86-91;(k)SEQ ID NO:104-109;(l)SEQ ID NO:56-61;(m)SEQ ID NO:32-37;(n)SEQ ID NO:110-115;(o)SEQ ID NO:98-103;(p)SEQ ID NO:92-97;(q)SEQ ID NO:116-121;(r)SEQ ID NO:8-13;(s)SEQ ID NO:68-73;(t)SEQ ID NO:14-19;和(u)SEQ ID NO:20-25。

[0088] 在各种情况下,表A的氨基酸序列被至少一个或多个(例如,至少2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)插入的氨基酸分开。在各种情况下,LC CDR1与LC CDR2的序列之间存在约10至约20个氨基酸,并且LC CDR2与LC CDR3的序列之间存在约25至约40个氨基酸。在各种情况下,LC CDR1与LC CDR2的序列之间存在约14至约16个氨基酸,并且LC CDR2与LC CDR3的序列之间存在约30至约35个氨基酸。在各种情况下,HC CDR1与HC CDR2的序列之间存在约10至约20个氨基酸,并且HC CDR2与HC CDR3的序列之间存在约25至约40个氨基酸。在各种情况下,HC CDR1与HC CDR2的序列之间存在约14至约16个氨基酸,并且HC CDR2与HC CDR3的序列之间存在约30至约35个氨基酸。

[0089] 在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含(a)表B中列出的重链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173和175、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;或(b)表B中列出的轻链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174和176、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;或(c)(a)和(b)两者。

[0090] 表B

[0091]

|      | 轻链可变区 | 重链可变区 |
|------|-------|-------|
| AB1  | 134   | 135   |
| AB2  | 136   | 137   |
| AB3  | 138   | 139   |
| AB4  | 140   | 141   |
| AB5  | 142   | 143   |
| AB6  | 144   | 145   |
| AB7  | 146   | 147   |
| AB8  | 148   | 149   |
| AB9  | 150   | 151   |
| AB10 | 152   | 153   |
| AB11 | 154   | 155   |
| AB12 | 156   | 157   |
| AB13 | 158   | 159   |

|      |     |     |
|------|-----|-----|
| AB14 | 160 | 161 |
| AB15 | 162 | 163 |
| AB16 | 164 | 165 |
| AB17 | 166 | 167 |
| AB18 | 168 | 169 |
| AB19 | 170 | 171 |
| AB20 | 172 | 173 |
| AB21 | 174 | 175 |

[0092] 在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含选自以下组成的组的一对氨基酸序列:  
(a) SEQ ID NO:156和157; (b) SEQ ID NO:148和149; (c) SEQ ID NO:172和173; (d) SEQ ID NO:140和141; (e) SEQ ID NO:174和175; (f) SEQ ID NO:144和145; (g) SEQ ID NO:152和153; (h) SEQ ID NO:158和159; (i) SEQ ID NO:146和147; (j) SEQ ID NO:160和161; (k) SEQ ID NO:166和167; (l) SEQ ID NO:150和151; (m) SEQ ID NO:142和143; (n) SEQ ID NO:168和169; (o) SEQ ID NO:164和165; (p) SEQ ID NO:162和163; (q) SEQ ID NO:170和171; (r) SEQ ID NO:134和135; (s) SEQ ID NO:154和155; (t) SEQ ID NO:136和137;以及 (u) SEQ ID NO:138和139。

[0093] 在各个方面,抗原结合蛋白不包含由序列SEQ ID NO:179和180编码的一对氨基酸序列。在各个方面,抗原结合蛋白不包含SEQ ID NO:181和182的一对氨基酸序列。在各个方面,抗原结合蛋白不包含由序列SEQ ID NO:183和184编码的一对氨基酸序列。在各个方面,抗原结合蛋白不包含SEQ ID NO:185和186的一对氨基酸序列。

[0094] 在各个方面,抗原结合蛋白包含与上述氨基酸序列相似的氨基酸序列,但抗原结合蛋白基本上保留其生物学功能,例如其与人CLDN6结合、减少肿瘤生长、治疗癌症的能力。

[0095] 在各个方面,抗原结合蛋白包含相对于上述一个或多个氨基酸序列仅相差1、2、3、4、5、6个或更多个氨基酸的氨基酸序列。在各个方面,抗原结合蛋白包含所述序列的变体序列,该变体序列相对于所述序列仅相差一个或两个氨基酸。在各个方面,抗原结合蛋白包含发生在CDR之外的一个或多个氨基酸取代,例如,发生在重链或轻链的一个或多个构架区内的一个或多个氨基酸取代。在各个方面,抗原结合蛋白包含一个或多个氨基酸取代,但该抗原结合蛋白保留六个CDR的氨基酸序列。在各个方面,抗原结合蛋白包含相对于上述氨基酸序列仅具有1、2、3、4、5、6个或更多个保守氨基酸取代的氨基酸序列。如本文所用,术语“保守氨基酸取代”是指一种氨基酸被具有类似性质(例如,大小、电荷、疏水性、亲水性和/或芳香性)的另一种氨基酸取代,并且包括在以下五组之一内的交换:

[0096] I. 小的脂肪族、非极性或非极性残基:

[0097] Ala、Ser、Thr、Pro、Gly;

[0098] II. 极性、带负电荷的残基及其酰胺和酯:

[0099] Asp、Asn、Glu、Gln、磺基丙氨酸和同型磺基丙氨酸;

[0100] III. 极性、带正电荷的残基:

[0101] His、Arg、Lys; 鸟氨酸 (Orn)

[0102] IV. 大的脂肪族、非极性残基:

[0103] Met、Leu、Ile、Val、Cys、正亮氨酸 (Nle)、同型半胱氨酸

[0104] V.大的芳族残基:

[0105] Phe、Tyr、Trp、乙酰苯丙氨酸

[0106] 在各个方面,保守氨基酸取代是在以下氨基酸组之一内的交换:

[0107] I. 脂族氨基酸:Gly、Ala、Val、Leu、Ile

[0108] II. 包含侧链羟基的非芳族氨基酸:Serc、Thr

[0109] III. 包含硫侧链的氨基酸:Cys、Met

[0110] IV:包含侧链芳环的氨基酸:Phe、Tyr、Trp

[0111] V:酸性氨基酸:Glu;Asp

[0112] VI:碱性氨基酸:Arg;Lys

[0113] VII:包含侧链酰胺的氨基酸:Gln、Asn

[0114] VIII:包含侧链咪唑的氨基酸:His、 $\alpha$ -二甲基咪唑乙酸 (DMIA)

[0115] IX:亚氨基酸:Pro、4-羟基-Pro、4-氨基-Pro

[0116] 在各个方面,抗原结合蛋白包含与上述氨基酸序列具有大于或约30%、大于或约50%、或大于或约70%的序列同一性的氨基酸序列。在各个方面,抗原结合蛋白包含与上述氨基酸序列具有至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%或具有大于90%的序列同一性的氨基酸序列。在各个方面,抗原结合蛋白包含沿上述氨基酸序列的全长具有至少70%、至少80%、至少85%、至少90%或具有大于90%的序列同一性的氨基酸序列。在各个方面,抗原结合蛋白包含沿上述氨基酸序列的全长具有至少95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性的氨基酸序列。

[0117] 在各个方面,抗原结合蛋白包含所述序列的变体序列,所述变体序列相对于上述序列具有至少或约70%序列同一性。在各个方面,抗原结合蛋白包含所述序列的变体序列,所述变体序列相对于上述序列具有至少或约80%序列同一性。在各个方面,抗原结合蛋白包含所述序列的变体序列,所述变体序列相对于上述序列具有至少或约90%序列同一性。在各个方面,抗原结合蛋白包含所述序列的变体序列,所述变体序列相对于上述序列具有至少或约95%序列同一性。

[0118] 在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含表A的单行中的SEQ ID NO的一、二、三、四或五个序列和与SEQ ID NO:8-133中的任一者具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%) 序列同一性的至少一个变体序列。在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含选自以下的一组序列中的一、二、三、四或五个序列:(a) SEQ ID NO:74-79; (b) SEQ ID NO:50-55; (c) SEQ ID NO:122-127; (d) SEQ ID NO:26-31; (e) SEQ ID NO:128-133; (f) SEQ ID NO:38-43; (g) SEQ ID NO:62-67; (h) SEQ ID NO:80-85; (i) SEQ ID NO:44-49; (j) SEQ ID NO:86-91; (k) SEQ ID NO:104-109; (l) SEQ ID NO:56-61; (m) SEQ ID NO:32-37; (n) SEQ ID NO:110-115; (o) SEQ ID NO:98-103; (p) SEQ ID NO:92-97; (q) SEQ ID NO:116-121; (r) SEQ ID NO:8-13; (s) SEQ ID NO:68-73; (t) SEQ ID NO:14-19; 和 (u) SEQ ID NO:20-25,其中抗原结合蛋白还包含与该组序列中的至少一者具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%) 序列同一性的变体序列。例如,在各个方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:74-79中的四个序列,即SEQ ID NO:74-77,其中抗原结合蛋白包含两个变体序列:一个变体序列与SEQ ID NO:78具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%) 的序列同一性并且另一变体序列与SEQ ID

N0:79具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)的序列同一性。

[0119] 在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含与SEQ ID NO:134-175中的任一者具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的一对变体序列。在各种情况下,抗原结合蛋白包含与以下项具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的一对变体序列:(a) SEQ ID NO:156和157;(b) SEQ ID NO:148和149;(c) SEQ ID NO:172和173;(d) SEQ ID NO:140和141;(e) SEQ ID NO:174和175;(f) SEQ ID NO:144和145;(g) SEQ ID NO:152和153;(h) SEQ ID NO:158和159;(i) SEQ ID NO:146和147;(j) SEQ ID NO:160和161;(k) SEQ ID NO:166和167;(l) SEQ ID NO:150和151;(m) SEQ ID NO:142和143;(n) SEQ ID NO:168和169;(o) SEQ ID NO:164和165;(p) SEQ ID NO:162和163;(q) SEQ ID NO:170和171;(r) SEQ ID NO:134和135;(s) SEQ ID NO:154和155;(t) SEQ ID NO:136和137;以及(u) SEQ ID NO:138和139。在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含一对序列:表B的一个序列和另一序列,该另一序列为与SEQ ID NO:134-175中的任一者具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列。在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含一对序列:选自以下项的一个序列:(a) SEQ ID NO:156和157;(b) SEQ ID NO:148和149;(c) SEQ ID NO:172和173;(d) SEQ ID NO:140和141;(e) SEQ ID NO:174和175;(f) SEQ ID NO:144和145;(g) SEQ ID NO:152和153;(h) SEQ ID NO:158和159;(i) SEQ ID NO:146和147;(j) SEQ ID NO:160和161;(k) SEQ ID NO:166和167;(l) SEQ ID NO:150和151;(m) SEQ ID NO:142和143;(n) SEQ ID NO:168和169;(o) SEQ ID NO:164和165;(p) SEQ ID NO:162和163;(q) SEQ ID NO:170和171;(r) SEQ ID NO:134和135;(s) SEQ ID NO:154和155;(t) SEQ ID NO:136和137;以及(u) SEQ ID NO:138和139,以及另一序列,该另一序列为与(a) - (u)的序列具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列。例如,在各个方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:134的序列,并且抗原结合蛋白还包含与SEQ ID NO 135具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列。

[0120] 在各种情况下,抗原结合蛋白包含具有一个或多个氨基酸取代的上述氨基酸序列的氨基酸序列,以减少或消除反应性氨基酸,从而减少或防止不希望的侧链反应。例如,抗原结合蛋白包含上述氨基酸序列的具有以下一者或多者的氨基酸序列:(i) Trp残基被His、Tyr或Phe取代;(ii) Asn残基被Gln、Ser、Ala或Asp取代;(iii) 紧邻出现在Pro残基之前的Asp残基被Ala、Ser或Glu取代;(iv) Asn残基被Gln、Ser或Ala取代;和/或(v) Cys残基被Tyr、Ser或Ala取代。在各个方面,抗原结合蛋白包含上述氨基酸序列的具有这种氨基酸取代的氨基酸序列,该氨基酸取代基于SHM事件或基于大量其他类似抗体序列的统计学分析被预测具有更高的结合亲和力、更高的稳定性或其他积极属性。在一些方面,抗原结合蛋白包含(a) 表A1中列出的HC CDR1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:452、455、461、465、71和472、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;(b) 表A1中列出的HC CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:475、456、462、466、468和473、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约

90%、至少约95%)序列同一性的变体序列; (c) 表A1中列出的HC CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:453、457、463、467、469和474、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列; (d) 表A1中列出的LC CDR1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:449、476、458、464、68和470、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列; (e) 表A1中列出的LC CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:450、477、459、57、69和471、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列; (f) 表A1中列出的LC CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:451、454、460、58、70和112、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列,或 (g) (a) - (f) 中的任何两者或多者的组合。

[0121] 表A1

|              | LC CDR1 | LC CDR2 | LC CDR3 | HC CDR1 | HC CDR2 | HC CDR3 |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>AB1*</b>  | 449     | 450     | 451     | 452     | 475     | 453     |
| <b>AB3*</b>  | 476     | 477     | 454     | 455     | 456     | 457     |
| <b>AB4*</b>  | 458     | 459     | 460     | 461     | 462     | 463     |
| <b>AB9*</b>  | 464     | 57      | 58      | 465     | 466     | 467     |
| <b>AB11*</b> | 68      | 69      | 70      | 71      | 468     | 469     |
| <b>AB18*</b> | 470     | 471     | 112     | 472     | 473     | 474     |

[0123] 在一些方面,HC CDR1包含SEQ ID NO:452的紧邻N-末端的Gly,并且任选地,在一些方面,HC CDR1包含SEQ ID NO:452的紧邻C-末端的MX,其中X为H、N或S。在各个方面,HC CDR3包含SEQ ID NO:453的紧邻N-末端的Ala。在各个方面,LC CDR1还包含SEQ ID NO:449的紧邻N-末端的TAS和任选地SEQ ID NO:449的紧邻C-末端的XH,其中X为H、S、Y或Q。在一些方面,如下所述,SEQ ID NO:449的第一氨基酸为S或Q。在一些方面,如下所述,SEQ ID NO:451的第一氨基酸为S或Q。

[0124] 在各个方面,HC CDR1包含SEQ ID NO:455的紧邻N-末端的Gly,并且任选地,在各个方面,HC CDR1包含SEQ ID NO:455的紧邻C-末端的MX,其中X为N、S或H。在一些方面,HC CDR2包含SEQ ID NO:SEQ ID NO:456的紧邻N-末端的Gln和任选地SEQ ID NO:456的紧邻C-末端的H。在各个方面,LC CDR1包含SEQ ID NO:476的紧邻N-末端的RIS,并且任选地包含SEQ ID NO:476的紧邻C-末端的LA。在各个方面,LC CDR2包含SEQ ID NO:477的紧邻C-末端的XLVE,其中X为I或S。

[0125] 在各个方面,HC CDR1包含SEQ ID NO:461的紧邻C-末端的MH。在各个方面,HC CDR2包含SEQ ID NO:462的紧邻N-末端的Tyr,并且任选地包含SEQ ID NO:462的紧邻C-末端的TH。在示例性方面,HC CDR3不包括SEQ ID NO:463的前两个氨基酸。在各个方面,LC CDR1包含SEQ ID NO:458的紧邻N-末端的RSS和任选地SEQ ID NO:458的紧邻C-末端的LN。在各个方面,LC CDR2包含SEQ ID NO:459的紧邻C-末端的XRFS,其中X为Q、S、A或D。

[0126] 在各个方面,HC CDR1包含SEQ ID NO:465的紧邻C-末端的MH。在各个方面,HC

CDR2包含SEQ ID NO:466的紧邻N-末端的YI,并且任选地包含SEQ ID NO:466的紧邻C-末端的Xaa,其中Xaa为N、S、Q或A。在各个方面,LC CDR1包含SEQ ID NO:464的紧邻N-末端的LAS和任选地SEQ ID NO:464的紧邻C-末端的LA。在各个方面,LC CDR2包含SEQ ID NO:57的紧邻C-末端的SLAD。

[0127] 在各个方面,HC CDR1包含SEQ ID NO:71的紧邻C-末端的MH。在各个方面,HC CDR2包含SEQ ID NO:468的紧邻N-末端的Tyr,并且任选地包含SEQ ID NO:468的紧邻C-末端的IY。在各个方面,LC CDR1包含SEQ ID NO:68的紧邻N-末端的RAS和任选地SEQ ID NO:68的紧邻C-末端的SYIH。在各个方面,LC CDR2包含SEQ ID NO:69的紧邻C-末端的XLES,其中X为N、Q、S、A或D。

[0128] 在各个方面,LC CDR1包含SEQ ID NO:470的紧邻N-末端的KSS和SEQ 470的紧邻C-末端的YLA。在各个方面,LC CDR2包含SEQ ID NO:471的紧邻C-末端的TRES。在各个方面,HC CDR1包含SEQ ID NO:472的紧邻C-末端的MN。在各个方面,HC CDR2包含SEQ 473的紧邻N-末端的Xaa,其中Xaa为N、Q、S或A;和任选地SEQ 473的紧邻C-末端的Thr。

[0129] 在各个方面,抗原结合蛋白包含表A1中列出的LC CDR1氨基酸序列、LC CDR2氨基酸序列和LC CDR3氨基酸序列以及表A1中列出的HC CDR氨基酸序列中的至少1个或2个。在各个方面,抗原结合蛋白包含表A1中列出的HC CDR1氨基酸序列、HC CDR2氨基酸序列和HC CDR3氨基酸序列以及表A1中列出的LC CDR氨基酸序列中的至少1个或2个。

[0130] 在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含由表A1的单行中的SEQ ID NO:指定的氨基酸序列中的至少3、4或5个。在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含由表A1的单行的SEQ ID NO:指定的LC CDR氨基酸序列中的每一个和由表A1的单行的SEQ ID NO:指定的HC CDR氨基酸序列中的至少1个或2个。在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含由表A1的单行的SEQ ID NO:指定的HC CDR氨基酸序列中的每一个和由表A1的单行的SEQ ID NO:指定的LC CDR氨基酸序列中的至少1或2个。在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含由表A1的单行的SEQ ID NO:指定的CDR氨基酸序列中的所有6个。在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的六个CDR氨基酸序列:(a) SEQ ID NO:449-453和475;(b) SEQ ID NO:476-477、454-457;(c) SEQ ID NO:458-463;(d) SEQ ID NO:57、58、464-467;(e) SEQ ID NO:68-71和468-469;以及(f) SEQ ID NO:112和470-474。

[0131] 在各种情况下,表A1的氨基酸序列被至少一个或多个(例如,至少2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)插入的氨基酸分开。在各种情况下,LC CDR1与LC CDR2的序列之间存在约10至约20个氨基酸,并且LC CDR2与LC CDR3的序列之间存在约25至约40个氨基酸。在各种情况下,LC CDR1与LC CDR2的序列之间存在约14至约16个氨基酸,并且LC CDR2与LC CDR3的序列之间存在约30至约35个氨基酸。在各种情况下,HC CDR1与HC CDR2的序列之间存在约10至约20个氨基酸,并且HC CDR2与HC CDR3的序列之间存在约25至约40个氨基酸。在各种情况下,HC CDR1与HC CDR2的序列之间存在约14至约16个氨基酸,并且HC CDR2与HC CDR3的序列之间存在约30至约35个氨基酸。

[0132] 在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含(a)表B1中列出的重链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:478、480、482、484、486和488、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%(例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%)序列同一性的变体序列;或(b)表B1中列出的轻链可变区氨基酸序列或选自由以下组

成的组的序列:SEQ ID NO:479、481、483、485、487和489、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%) 序列同一性的变体序列;或(c) (a) 和(b) 两者。

[0133] 表B1

[0134]

|       | HC可变区 | LC可变区 |
|-------|-------|-------|
| AB1*  | 478   | 479   |
| AB3*  | 480   | 481   |
| AB4*  | 482   | 483   |
| AB9*  | 488   | 489   |
| AB11* | 486   | 487   |
| AB18* | 484   | 485   |

[0135] 在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的一对氨基酸序列:(a) SEQ ID NO:478和479;(b) SEQ ID NO:480和481;(c) SEQ ID NO:482和483;(d) SEQ ID NO:484和485;(e) SEQ ID NO:486和487;以及(f) SEQ ID NO:488和489。在各个方面,抗原结合蛋白包含与具有表B1中所列的SEQ ID NO:的序列的变体序列,所述变体序列仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%) 序列同一性,其中该一个或多个不同的氨基酸出现在下述“人源化抗体”中的位置。

[0136] 人源化抗体

[0137] 在各个方面,抗原结合蛋白为表A、表A1、表B或表B1中所述的抗原结合蛋白的人源化形式。

[0138] 人源化AB1

[0139] 在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB1的人源化形式,其在重链可变区中的一个或多个以下位置具有一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或35个)氨基酸取代:5、8、11、12、13、20、31、33、35、38、40、48、50、55、57、59、61、65、66、67、68、70、72、74、76、79、80、82、87、90、91、98、101和116。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:428的氨基酸序列。在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB1的人源化形式,其在重链可变区中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个)以下位置具有一个或多个氨基酸取代:20、31、35、48、50、59、67、70、74、79、98、101。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:429的氨基酸序列。在各个方面,上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸:

[0140]

| 位置  | 氨基酸       | 位置 | 氨基酸     | 位置  | 氨基酸       |
|-----|-----------|----|---------|-----|-----------|
| 5   | Q、V       | 8  | A、G     | 11  | L、V       |
| 12  | A、K       | 13 | R、K     | 20  | M、V       |
| 31  | S、T、V、D   | 33 | Y、T     | 35  | H、N、S     |
| 38  | K、R       | 40 | R、A     | 48  | I、M       |
| 50  | F、V、T、Y、I | 55 | G、S     | 57  | S、Y       |
| 59  | D、E、N、S   | 61 | N、A     | 65  | K、Q       |
| 66  | D、G       | 67 | R、Q、N、K | 68  | T、V       |
| 70  | L、M       | 72 | R、A     | 74  | K、T       |
|     |           | 79 | V、D、S、A | 82  | Q、E       |
| 87  | T、R       | 91 | S、T     | 98  | N、Q、H、D、R |
| 101 | Y         | 76 | ST      | 116 | A、S       |

[0141] 在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB1的人源化形式,其在轻链可变区中的一个或多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40或41个)以下位置具有一个或多个氨基酸取代:1、3、4、9、10、11、15、17、21、24、27、29、32、34、35、43、44、48、51、52、53、54、55、56、61、67、71、72、73、79、80、81、84、90、92、93、94、95、96、101、107。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:430的氨基酸序列。在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB1的人源化形式,其在轻链可变区中的一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个)以下位置具有一个或多个氨基酸取代:4、21、32、34、48、51、53、61、67、79、84、91和93。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:431的氨基酸序列。在各个方面,上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸:

[0142]

| 位置 | 氨基酸         | 位置  | 氨基酸           | 位置  | 氨基酸           |
|----|-------------|-----|---------------|-----|---------------|
| 1  | Q、D         | 3   | V、Q           | 4   | L、M           |
| 9  | A、S         | 10  | I、S           | 11  | M、L           |
| 15 | L、V         | 17  | E、D           | 21  | M、I           |
| 24 | T、R         | 27  | S、Q           | 32  | T、V、F、<br>D、S |
| 34 | F、L         | 35  | H、S、Y、<br>Q、N | 43  | S、K           |
| 44 | S、A         | 48  | W、L           | 51  | S、T、Q、<br>A   |
| 52 | T、A         | 53  | S、T、D、<br>Q   | 54  | N、S           |
|    |             | 56  | A、Q           | 61  | R、Q、S、<br>D   |
| 67 | A、S、T、<br>G | 71  | S、D           | 72  | Y、F           |
| 73 | S、T         | 79  | M、L           | 80  | E、Q           |
| 81 | A、P         | 84  | A、F           | 90  | H、Q           |
| 91 | Q、H、S       | 93  | H、Q、S、<br>Y   | 94  | R、S           |
| 97 | L、P         | 101 | A、Q           | 107 | L、I           |
| 29 | V、I         | 92  | Y、S           | 95  | S、T           |

[0143] 人源化AB3

[0144] 在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB3的人源化形式,其在重链可变区中的一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32或33个)以下位置具有一个或多个氨基酸取代:3、5、18、19、23、31、33、35、40、42、49、50、52、53、54、55、56、57、58、59、61、64、76、79、80、81、87、94、95、99、106、112、114。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:432的氨基酸序列。在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB3的人源化形式,其在重链可变区中的一个或多个(例如1、2、3、4、5、6或7个)以下位置具有一个或多个氨基酸取代:31、35、50、55、79、99、106。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:433的氨基酸序列。在各个方面,上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸:

[0145]

| 位置  | 氨基酸           | 位置  | 氨基酸           | 位置  | 氨基酸           |
|-----|---------------|-----|---------------|-----|---------------|
| 3   | K、Q           | 5   | E、L           | 18  | M、L           |
| 19  | K、R           | 23  | V、A           | 31  | N、S、R         |
| 33  | W、A           | 35  | N、S、H         | 40  | S、A           |
| 42  | E、G           | 49  | A、S           | 50  | Q、S、N、<br>H、A |
|     |               | 52  | R、S           | 53  | L、G           |
| 54  | K、S           | 55  | S、N、T、<br>A、G | 56  | D、G           |
|     |               |     |               | 59  | A、S           |
| 61  | H、Y           | 64  | E、D           | 76  | D、N           |
| 79  | R、N、Q、<br>D、S | 80  | S、T           | 81  | V、L           |
| 87  | N、S           | 94  | G、A           | 95  | T、V、I         |
| 99  | N、D、T、<br>K、A | 106 | C、Y、A、<br>S、T | 112 | T、L           |
| 114 | I、T           |     |               |     |               |

[0146] 在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB3的人源化形式,其在轻链可变区中的一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或29个)以下位置具有一个或多个氨基酸取代:9、17、18、25、27、28、30、34、40、43、45、48、50、52、53、55、56、70、72、74、76、84、85、90、91、93、94、97和100。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:434的氨基酸序列。在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB3的人源化形式,其在轻链可变区中的一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8或9个)以下位置具有一个或多个氨基酸取代:25、34、48、53、55、84、85、90和93。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:435的氨基酸序列。在各个方面,上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸:

[0147]

| 位置 | 氨基酸           | 位置  | 氨基酸           | 位置 | 氨基酸         |
|----|---------------|-----|---------------|----|-------------|
| 9  | A、S           | 17  | E、D           | 18 | T、R         |
| 25 | I、V、L、<br>T、A | 34  | A、S、N         | 40 | Q、P         |
| 43 | S、A           | 45  | Q、K           | 48 | V、I         |
| 53 | I、V、L、<br>T、S | 55  | V、T、L、<br>A、Q | 70 | Q、D         |
| 72 | S、T           | 74  | K、T           | 76 | N、S         |
| 84 | G、A           | 85  | N、Q、S、<br>T   | 90 | H、Q、S、<br>T |
| 93 | T、S、N、<br>G   | 100 | G、Q           | 27 | E、Q         |
| 28 | N、S           | 30  | Y、S           | 50 | N、A         |
| 52 | K、S           | 56  | E、S           | 91 | H、S         |
| 94 | V、T           | 97  | T、P           |    |             |

## [0148] 人源化AB4

[0149] 在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB4的人源化形式,其在重链可变区中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36个)以下位置具有一个或多个氨基酸取代:5、11、12、13、20、29、31、33、37、38、40、45、48、50、55、56、57、59、61、62、65、66、67、68、70、72、74、76、79、82、84、87、91、97、101、117。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO: 436的氨基酸序列。在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB4的人源化形式,其在重链可变区中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19个)以下位置具有一个或多个氨基酸取代:20、29、31、37、45、48、56、59、61、62、65、66、68、70、74、79、84、97和101。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:437的氨基酸序列。在各个方面,上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸:

[0150]

| 位置  | 氨基酸       | 位置 | 氨基酸         | 位置  | 氨基酸     |
|-----|-----------|----|-------------|-----|---------|
| 5   | Q、V       | 11 | L、V         | 12  | A、K     |
| 13  | R、K       | 20 | M、V         | 33  | T、Y     |
| 37  | I、V、F、Y   | 38 | K、R         | 40  | R、A     |
| 45  | Q、L、V、T、N | 48 | I、M         | 50  | Y、I     |
| 55  | S、G       | 56 | T、G、S、V、D   | 57  | Y、S     |
| 59  | H、K、S、Q、N | 61 | I、A、N、F、Y、V | 62  | K、Q     |
| 65  | K、Q       | 66 | D、G         | 67  | K、R     |
| 68  | A、V       | 70 | L、M         | 72  | A、R     |
| 74  | T、K       | 76 | S、T         | 79  | A、V     |
| 82  | Q、E       | 84 | R、S、Q、D     | 87  | T、R     |
| 91  | S、T       | 97 | S、A、T、V     | 101 | L、V、F   |
| 117 | A、S       | 29 | F、Y、S、T     | 31  | S、T、Y、D |

[0151] 在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB4的人源化形式,其在轻链可变区中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个)以下位置具有一个或多个氨基酸取代:7、14、17、18、31、33、39、41、42、44、50、51、55、57、60、81、88、92、94、95、96、99、100、105。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:438的氨基酸序列。在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB4的人源化形式,其在轻链可变区中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6或7个)以下位置具有一个或多个氨基酸取代:33、39、55、57、81、95和96。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:439的氨基酸序列。在各个方面,上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸:

[0152]

| 位置 | 氨基酸     | 位置  | 氨基酸   | 位置 | 氨基酸     |
|----|---------|-----|-------|----|---------|
| 7  | T、S     | 14  | S、T   | 17 | D、Q     |
| 18 | Q、P     | 31  | Y、H   | 33 | D、N、E、Q |
| 39 | H、N、Q、D | 41  | F、Y   | 42 | L、Q     |
| 44 | K、R     | 50  | K、R   | 51 | R、L     |
| 55 | K、R、Q   | 57  | S、T、V | 60 | D、F     |
| 81 | R、S、N、D | 88  | L、V   | 92 | F、Y     |
| 94 | M、S     | 95  | Q、H、T | 96 | S、T、G、D |
| 99 | W、V     | 105 | G、Q   |    |         |

[0153] 人源化AB18

[0154] 在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB18的人源化形式,其在重链可变区中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个)以下位置:5、9、11、12、20、38、40、41、43、44、48、61、65、67、68、70、72、74、76、79、82、84、87、91和116(任选地,一个或多个(例如1、2、3、4或5个)以下位置:20、48、68、70、79)具有一个或多个氨基酸取代。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:440或441的氨基酸序列。在各个方面,上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸:

[0155]

| 位置 | 氨基酸 | 位置 | 氨基酸   | 位置 | 氨基酸 |
|----|-----|----|-------|----|-----|
| 5  | K、V | 9  | P、A   | 11 | L、V |
| 12 | E、K | 20 | I、V   | 38 | K、R |
| 40 | S、A | 41 | N、P   | 43 | K、Q |
| 44 | S、G | 48 | I、V、M | 61 | N、A |
| 65 | T、Q | 67 | K、R   | 68 | A、V |
| 70 | L、M | 72 | V、R   | 74 | K、T |

[0156]

|     |     |    |     |    |     |
|-----|-----|----|-----|----|-----|
| 76  | S、T | 79 | A、V | 82 | Q、E |
| 84  | K、S | 87 | T、R | 91 | S、T |
| 116 | S、L |    |     |    |     |

[0157] 在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB18的人源化形式,其在轻链可变区中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16个)以下位置:1、3、9、15、18、19、21、22、49、51、69、93、84、78、105和111(任选地,一个或多个(例如,1、2或3个)以下位置:19、21或84)具有一个或多个氨基酸取代。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:442或443的氨基酸序列。在各个方面,上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸:

[0158]

| 位置  | 氨基酸 | 位置 | 氨基酸 | 位置  | 氨基酸 |
|-----|-----|----|-----|-----|-----|
| 1   | N、D | 3  | M、V | 9   | S、D |
| 15  | A、L | 18 | K、R | 19  | V、A |
| 21  | M、I | 22 | S、N | 49  | S、P |
| 51  | R、K | 69 | T、S | 83  | N、S |
| 84  | V、L | 89 | L、V | 105 | A、Q |
| 111 | L、I |    |     |     |     |

[0159] 人源化AB9

[0160] 在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB9的人源化形式,其在重链可变区中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或29个)以下位置具有一个或多个氨基酸取代:1、5、9、11、12、20、38、40、41、43、44、48、61、63、65、67、69、70、72、73、74、76、79、84、87、91、93、112和113。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:444的氨基酸序列。在各个方面,上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸:

[0161]

| 位置 | 氨基酸 | 位置 | 氨基酸 | 位置 | 氨基酸 |
|----|-----|----|-----|----|-----|
| 1  | E、Q | 5  | Q、V | 9  | P、A |
| 11 | L、V | 12 | V、K | 20 | M、V |
| 38 | KR, | 40 | S、A | 41 | H、P |

[0162]

|     |     |     |     |    |     |
|-----|-----|-----|-----|----|-----|
| 43  | KQ  | 44  | S、G | 48 | I、M |
| 61  | N、A | 63  | N、K | 65 | K、Q |
| 67  | K、R | 69  | A、V | 70 | L、M |
| 72  | V、R | 73  | N、D | 74 | K、T |
| 76  | S、T | 79  | A、V | 84 | R、S |
| 87  | T、R | 91  | S、T | 93 | A、V |
| 112 | T、L | 113 | L、V |    |     |

[0163] 在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB9的人源化形式,其在轻链可变区中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个)以下位置具有一个或多个氨基酸取代:9、11、15、17、18、43、45、70、72、73、74、80、84、85和100。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:445的氨基酸序列。在各个方面,上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸:

[0164]

| 位置 | 氨基酸 | 位置 | 氨基酸 | 位置  | 氨基酸 |
|----|-----|----|-----|-----|-----|
| 9  | A、S | 11 | Q、L | 15  | L、V |
| 17 | E、D | 18 | S、R | 43  | S、A |
| 45 | Q、K | 70 | R、D | 72  | S、T |
| 73 | F、L | 74 | K、R | 80  | A、P |
| 84 | V、A | 85 | S、T | 100 | G、Q |

[0165] 人源化AB11

[0166] 在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB11的人源化形式,其在重链可变区中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个)以下位置具有一

个或多个氨基酸取代:1、15、18、19、42、49、63、75、76、78、80、84、88和93。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:446的氨基酸序列。在各个方面,上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸:

| [0167] | 位置 | 氨基酸 | 位置 | 氨基酸 | 位置 | 氨基酸 |
|--------|----|-----|----|-----|----|-----|
|        | 1  | D、E | 15 | R、G | 18 | R、L |
|        | 19 | K、R | 42 | E、G | 49 | A、S |
|        | 63 | T、S | 75 | P、A | 76 | T、K |
|        | 78 | T、S | 80 | F、Y | 84 | T、N |
| [0168] | 88 | S、A | 93 | M、V |    |     |

[0169] 在各个方面,抗原结合蛋白为表B或表B1中列出的AB11的人源化形式,其在轻链可变区中的一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个)以下位置:4、9、17、22、64、78、80、81、82、83、84、87、89、104和110(任选地,一个或多个以下位置:4、82、110)具有一个或多个氨基酸取代。在各种情况下,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:447或448的氨基酸序列。在各个方面,上述位置处的氨基酸选自根据下表的氨基酸:

| [0170] | 位置 | 氨基酸 | 位置  | 氨基酸 | 位置  | 氨基酸 |
|--------|----|-----|-----|-----|-----|-----|
|        | 4  | L、M | 9   | A、D | 17  | Q、E |
|        | 22 | S、N | 64  | A、D | 78  | N、T |
|        | 80 | H、S | 81  | P、S | 82  | V、L |
|        | 83 | E、Q | 84  | E、A | 87  | A、V |
|        | 89 | T、V | 104 | A、Q | 110 | L、I |

[0171] 在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含(a)表C中列出的重链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:376-379、384-387、391-396、403-408、412、413、416-419和422-427、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%、或约80%、或约85%、或约90%或约95%序列同一性的变体序列;或(b)表C中列出的轻链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:380-383、388-390、397-402、409-411、414、415、420和421、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%、或约80%、或约85%、或约90%或约95%序列同一性的变体序列;或(c) (a)和(b)两者。

[0172] 表C

| [0173] |     | 人源化轻链可变区        | 人源化重链可变区            |
|--------|-----|-----------------|---------------------|
|        | AB1 | 380、381、382、383 | 376、377、378、379     |
|        | AB3 | 388、389、390     | 384、385、386、387、422 |
|        | AB4 | 397、398、399、    | 391、392、392、        |

[0174]

|      |              |                                         |
|------|--------------|-----------------------------------------|
|      | 400、401、402  | 394、395、396、<br>423、424、425、<br>426、427 |
| AB9  | 409、410、411、 | 403、404、405、<br>406、407、408             |
| AB11 | 414、415      | 412、413                                 |
| AB18 | 420、421      | 416、417、418、<br>419                     |

[0175] 在各个实施方案中,人源化抗原结合蛋白包含表D中所示的一对氨基酸序列。

[0176] 表D

[0177]

| 人源化 AB | HC  | LC  |
|--------|-----|-----|
| 1-1    | 376 | 380 |
| 1-2    | 377 | 380 |
| 1-3    | 377 | 381 |
| 1-4    | 377 | 382 |
| 1-5    | 377 | 383 |
| 1-6    | 378 | 381 |
| 1-7    | 378 | 382 |
| 1-8    | 378 | 383 |
| 1-9    | 379 | 381 |
| 1-10   | 379 | 382 |
| 1-11   | 379 | 383 |
| 3-1    | 384 | 388 |
| 3-2    | 385 | 388 |
| 3-3    | 385 | 389 |
| 3-4    | 386 | 388 |
| 3-5    | 386 | 389 |
| 3-6    | 387 | 388 |
| 3-7    | 387 | 389 |
| 3-8    | 422 | 389 |
| 4-1    | 391 | 397 |
| 4-2    | 392 | 397 |
| 4-3    | 392 | 398 |
| 4-4    | 393 | 398 |
| 4-5    | 394 | 398 |
| 4-6    | 395 | 398 |
| 4-7    | 396 | 398 |
| 4-8    | 423 | 398 |
| 4-9    | 424 | 398 |
| 4-10   | 425 | 398 |
| 4-11   | 426 | 398 |
| 4-12   | 427 | 398 |

|        |        |     |     |
|--------|--------|-----|-----|
| [0178] | 人源化 AB | HC  | LC  |
|        | 9-1    | 403 | 409 |
|        | 9-2    | 404 | 409 |
|        | 9-3    | 405 | 410 |
|        | 9-4    | 405 | 411 |
|        | 9-5    | 406 | 410 |
|        | 9-6    | 406 | 411 |
|        | 9-7    | 407 | 410 |
|        | 9-8    | 407 | 411 |
|        | 9-9    | 408 | 410 |
|        | 9-10   | 408 | 411 |
|        | 11-1   | 412 | 414 |
|        | 11-2   | 413 | 414 |
|        | 11-3   | 413 | 415 |
|        | 18-1   | 416 | 420 |
|        | 18-2   | 417 | 420 |
|        | 18-3   | 417 | 420 |
|        | 18-4   | 417 | 421 |
|        | 18-5   | 418 | 420 |
|        | 18-6   | 418 | 421 |
|        | 18-7   | 419 | 420 |
|        | 18-8   | 419 | 421 |

[0179] 在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含一对变体序列,每个变体序列与表C中所列的SEQ ID NO具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%) 的序列同一性。在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含一对序列:选自表C中所列的SEQ ID NO:的一个序列以及为与具有表D中所列的SEQ ID NO:表C中所列的SEQ ID NO:的序列具有至少或约70% (例如,至少约80%,至少约85%,至少约90%,至少约95%) 序列同一性的变体序列的另一序列。

[0180] 在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含一对序列:选自表D中所列的SEQ ID NO:的一个序列以及为与具有表D中所列的SEQ ID NO:的序列具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%) 序列同一性的变体序列的另一序列。例如,在各个方面,抗原结合蛋白包含SEQ ID NO:419的序列,并且抗原结合蛋白还包含与SEQ ID NO 421具有至少或约70% (例如,至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%) 序列同一性的变体序列。

#### [0181] 核酸

[0182] 本公开还提供了包含编码本公开的抗原结合蛋白的核苷酸序列的核酸。如本文所用的“核酸”包括“多核苷酸”、“寡核苷酸”和“核酸分子”,并且通常是指可以是单链或双链的、合成的或从天然来源获得 (例如分离和/或纯化) 的DNA或RNA的聚合物或其修饰形式,其可包含天然、非天然或改变的核苷酸,并且其可包含天然、非天然或改变的核苷酸间键 (诸如氨基磷酸酯键或硫代磷酸酯键),而不是在未修饰寡核苷酸的核苷酸之间存在的磷酸二酯。核酸可包含编码本公开的任何抗原结合蛋白的任何核苷酸序列。在各个方面,核酸包含编码抗原结合蛋白的核苷酸序列,该抗原结合蛋白包含 (a) 表A或表A1中列出的重链 (HC) 互补决定区 (CDR) 1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:11、17、23、29、35、

41、47、53、59、65、71、77、83、89、95、101、107、113、119、125、131、452、455、461、465和472、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如, 至少或约80%、至少或约85%、至少或约90%、至少或约95%) 序列同一性的变体序列; (b) 表A或表A1中列出的HC CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列: SEQ ID NO: 12、18、24、30、36、42、48、54、60、66、72、78、84、90、86、102、108、114、120、126、132、475、456、462、466、468和473; 或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如, 至少或约80%、至少或约85%、至少或约90%、至少或约95%) 序列同一性的变体序列; (c) 表A或表A1中列出的HC CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列: SEQ ID NO: 13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121、127、133、453、457、463、467、469和474; 或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如, 至少或约80%、至少或约85%、至少或约90%、至少或约95%) 序列同一性的变体序列; (d) 表A或表A1中列出的轻链 (LC) CDR1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列: SEQ ID NO: 8、14、20、32、38、44、50、56、62、68、74、80、86、92、98、104、110、116、122、128、449、476、458、464和470; 或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如, 至少或约80%、至少或约85%、至少或约90%、至少或约95%) 序列同一性的变体序列; (e) 表A或表A1中列出的LC CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列: SEQ ID NO: 9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、87、93、99、105、111、117、123、129、450、477、459和471; 或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如, 至少或约80%、至少或约85%、至少或约90%、至少或约95%) 序列同一性的变体序列; (f) 表A中列出的LC CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列: SEQ ID NO: 10、16、22、28、34、40、46、52、58、64、70、76、82、88、94、100、106、112、118、124、130、451、454和460、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如, 至少或约80%、至少或约85%、至少或约90%、至少或约95%) 序列同一性的其变体序列; 或 (g) (a) - (f) 中任何两者或多者的组合。在各个方面, 核酸包含编码抗原结合蛋白的核苷酸序列, 该抗原结合蛋白包含表A或表A1中列出的LC CDR1氨基酸序列、LC CDR2氨基酸序列和LC CDR3氨基酸序列以及表A或表A1中列出的HC CDR氨基酸序列中的至少1个或2个。在各个方面, 核酸包含编码抗原结合蛋白的核苷酸序列, 该抗原结合蛋白包含表A或表A1中列出的HC CDR1氨基酸序列、HC CDR2氨基酸序列和HC CDR3氨基酸序列以及表A或表A1中列出的LC CDR氨基酸序列中的至少1个或2个。在各个实施方案中, 核酸包含编码抗原结合蛋白的核苷酸序列, 该抗原结合蛋白包含: (a) 由表A或表A1的单行中的SEQ ID NO: 指定的氨基酸序列中的至少3、4或5个, (b) 由表A或表A1的单行的SEQ ID NO: 指定的LC CDR氨基酸序列中的每一个和由表A或表A1的单行中的SEQ ID NO: 指定的HC CDR氨基酸序列中的至少1或2个, (c) 由表A或表A1的单行的SEQ ID NO: 指定的HC CDR氨基酸序列中的每一个和由表A或表A1的单行的SEQ ID NO: 指定的LC CDR氨基酸序列中的至少1或2个, (d) 由表A的单行的SEQ ID NO: 指定的CDR氨基酸序列中的所有6个, 和/或 (e) 选自由以下组成的组的六个CDR氨基酸序列: (a) SEQ ID NO: 74-79; (b) SEQ ID NO: 50-55; (c) SEQ ID NO: 122-127; (d) SEQ ID NO: 26-31; (e) SEQ ID NO: 128-133; (f) SEQ ID NO: 38-43; (g) SEQ ID NO: 62-67; (h) SEQ ID NO: 80-85; (i) SEQ ID NO: 44-49; (j) SEQ ID NO: 86-91; (k) SEQ ID NO: 104-109; (l) SEQ ID NO: 56-61; (m) SEQ ID NO: 32-37; (n) SEQ ID NO: 110-115; (o) SEQ ID NO: 98-103; (p) SEQ ID NO: 92-97; (q) SEQ ID NO: 116-121; (r) SEQ ID NO: 8-13; (s) SEQ ID NO: 68-73; (t) SEQ ID NO: 14-19; (u) SEQ ID NO: 20-25, (v) SEQ ID NO: 449-453和475;

(w) SEQ ID NO:476-477、454-457; (x) SEQ ID NO:458-463; (y) SEQ ID NO:57、58、464-467; (z) SEQ ID NO:68-71和468-469;以及(aa) SEQ ID NO:112和470-474。在各个实施方案中,核酸包含编码抗原结合蛋白的核苷酸序列,该抗原结合蛋白包含(a)表B或表B1中列出的重链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、478、480、482、484、486和488、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少或约80%、至少或约85%、至少或约90%、至少或约95%) 序列同一性的变体序列;或(b)表B或表B1中列出的轻链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、479、481、483、485、487和489、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少或约80%、至少或约85%、至少或约90%、至少或约95%) 序列同一性的变体序列;或(c) (a) 和 (b) 两者。在各个实施方案中,核酸包含编码抗原结合蛋白的核苷酸序列,该抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的一对氨基酸序列:(a) SEQ ID NO:156和157; (b) SEQ ID NO:148和149; (c) SEQ ID NO:172和173; (d) SEQ ID NO:140和141; (e) SEQ ID NO:174和175; (f) SEQ ID NO:144和145; (g) SEQ ID NO:152和153; (h) SEQ ID NO:158和159; (i) SEQ ID NO:146和147; (j) SEQ ID NO:160和161; (k) SEQ ID NO:166和167; (l) SEQ ID NO:150和151; (m) SEQ ID NO:142和143; (n) SEQ ID NO:168和169; (o) SEQ ID NO:164和165; (p) SEQ ID NO:162和163; (q) SEQ ID NO:170和171; (r) SEQ ID NO:134和135; (s) SEQ ID NO:154和155; (t) SEQ ID NO:136和137;以及(u) SEQ ID NO:138和139。在各个实施方案中,核酸包含编码抗原结合蛋白的核苷酸序列,该抗原结合蛋白包含选自由表D中所列的对组成的组的一对氨基酸序列。在各个方面,核酸包含核苷酸序列,该核苷酸序列包含SEQ ID NO:208-375中的任何一者或多者的序列。在一些实施方案中,核酸不包含任何插入、缺失、倒位和/或取代。在其他实施方案中,核酸包含一个或多个插入、缺失、倒位和/或取代。

[0183] 在一些方面,本公开的核酸是重组的。如本文所用,术语“重组”是指(i)通过将天然或合成核酸片段与可在活细胞中复制的核酸分子连接而在活细胞外构建的分子,或(ii)由上述(i)中所述的那些分子复制得到的分子。出于本文的目的,复制可以是体外复制或体内复制。

[0184] 在一些方面,使用本领域已知的方法基于化学合成和/或酶促连接反应来构建核酸。参见,例如,Sambrook等人,出处同上;以及Ausubel等人,出处同上。例如,核酸可使用天然存在的核苷酸或各种被设计用于增加分子的生物稳定性或增加杂交时形成的双链体的物理稳定性的修饰核苷酸(例如,硫代磷酸衍生物和吡啶取代的核苷酸)化学合成。可用于生成核酸的经修饰的核苷酸的示例包括但不限于5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黄嘌呤、黄嘌呤、4-乙酰胞嘧啶、5-(羧羟基甲基)尿嘧啶、5-羧甲基氨甲基-2-硫尿嘧啶、5-羧甲基氨甲基尿嘧啶、二氢尿嘧啶、 $\beta$ -D-半乳糖基Q核昔(beta-D-galactosylqueosine)、肌昔、N<sup>6</sup>-异戊烯基腺嘌呤、1-甲基鸟嘌呤、1-甲基肌昔、2,2-二甲基鸟嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鸟嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、N-取代腺嘌呤、7-甲基鸟嘌呤、5-甲基氨甲基尿嘧啶、5-甲氧基氨甲基-2-硫尿嘧啶、 $\beta$ -D-甘露糖基Q核昔(beta-D-mannosylqueosine)、5'-甲氧基羧甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲硫基代-N<sup>6</sup>-异戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧乙酸(v)、怀丁氧昔(wybutoxosine)、假尿嘧啶、Q核昔(queosine)、

2-硫胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-氧乙酸甲酯、3-(3-氨基-3-N-2-羧丙基)尿嘧啶和2,6-二氨基嘌呤。替代地,本公开的一种或多种核酸可从公司诸如Macromolecular Resources (Fort Collins, CO) 和Synthegen (Houston, TX) 购买。

#### [0185] 载体

[0186] 在一些方面,本公开的核酸被掺入载体中。在这方面,本公开提供了包含任何当前公开的核酸的载体。在各个方面,载体是重组表达载体。出于本文的目的,术语“重组表达载体”是指经遗传修饰的寡核苷酸或多核苷酸构建体,当该构建体包含编码mRNA、蛋白质、多肽或肽的核苷酸序列并且该载体在足以使mRNA、蛋白质、多肽或肽在细胞内表达的条件下与细胞接触时,该构建体允许通过宿主细胞表达mRNA、蛋白质、多肽或肽。本公开的载体整体上不是天然存在的。然而,载体的部分可以是天然存在的。当前公开的载体可包含任何类型的核苷酸,包括但不限于DNA和RNA,其可以是单链或双链的、合成的或部分地从天然来源获得的,并且其可包含天然的、非天然的或改变的核苷酸。载体可包含天然存在的或非天然存在的核苷酸间键,或这两种类型的键。在一些方面,改变的核苷酸或非天然存在的核苷酸间键不阻碍载体的转录或复制。

[0187] 本公开的载体可以是任何合适的载体,并且可用于转导、转化或转染任何合适的宿主。合适的载体包括设计用于繁殖和扩增、或用于表达、或两者的那些,诸如质粒和病毒。载体可以是基于质粒的表达载体。在各个方面,载体选自由以下组成的组:pUC系列(Fermentas Life Sciences)、pBluescript系列(Stratagene, La Jolla, CA)、pET系列(Novagen, Madison, WI)、pGEX系列(Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)和pEX系列(Clontech, Palo Alto, CA)。也可使用噬菌体载体,诸如λGT10、λGT11、λZapII(Stratagene)、λEMBL4和λNM1149。植物表达载体的实例包括pBI01、pBI101.2、pBI101.3、pBI121和pBIN19(Clontech)。动物表达载体的实例包括pEUK-C1、pMAM和pMAMneo(Clontech)。在一些方面,载体是病毒载体,例如逆转录病毒载体。在各个方面,载体是腺病毒载体、腺相关病毒(AAV)载体、单纯疱疹病毒(HSV)载体、水泡性口炎病毒(VSV)载体、牛痘病毒载体或慢病毒载体。参见例如Howarth等人,Cell Biol.Toxicol.26(1):1-20(2010)。在各个方面,载体是感染节肢动物(例如昆虫)的杆状病毒载体。在各个方面,杆状病毒载体是苜蓿银纹夜蛾多核病毒(AcMNPV)或家蚕核型多角体病毒(BmNPV)。参见例如Khan,Adv Pharm Bull3(2):257-263(2013);Miller,Bioessays 11(4):91-96(1989);Atkinson等人,Pestic Sci 28:215-224(1990)。

[0188] 可使用例如在Sambrook等人(出处同上)和Ausubel等人(出处同上)中描述的标准重组DNA技术来制备本公开的载体。可制备环状或线性表达载体的构建体,以含有在原核或真核宿主细胞中起作用的复制系统。复制系统可以衍生自例如CoIE1、2μ质粒、λ、SV40、牛乳头瘤病毒等。

[0189] 在一些方面,载体包含调节序列,诸如转录和翻译起始和终止密码子,其对于载体将被引入的宿主类型(例如,细菌、真菌、植物或动物)是特异的,视情况而定并且考虑载体是基于DNA的还是基于RNA的。

[0190] 载体可包括允许选择转化或转染的宿主的一个或多个标记基因。标记基因包括杀生物剂抗性(例如,对抗生素,重金属等的抗性)、在营养缺陷型宿主中互补以提供原养型

等。用于当前公开的表达载体的合适的标记基因包括例如新霉素/G418抗性基因、潮霉素抗性基因、组氨酸抗性基因、四环素抗性基因和氨苄青霉素抗性基因。

[0191] 载体可包含与编码多肽的核苷酸序列(包括其功能部分和功能变体)或与编码多肽的核苷酸序列互补或杂交的核苷酸序列可操作地连接的天然或规范性启动子。启动子的选择(例如强、弱、可诱导、组织特异性和发育特异性)在本领域技术人员的普通技术范围内。类似地,核苷酸序列与启动子的组合也在本领域技术人员的技术范围内。启动子可以是非病毒启动子或病毒启动子,例如巨细胞病毒(CMV)启动子、SV40启动子、RSV启动子和在鼠干细胞病毒的长末端重复序列中发现的启动子。

[0192] 宿主细胞

[0193] 本文提供了包含本公开的核酸或载体的宿主细胞。如本文所用,术语“宿主细胞”是指可包含当前公开的载体并且能够产生由核酸编码的表达产物(例如,mRNA、蛋白质)的任何类型的细胞。在一些方面,宿主细胞是贴壁细胞或悬浮细胞,即在悬浮液中生长的细胞。在各个方面,宿主细胞是培养的细胞或原代细胞,即直接从生物体(例如人)分离的细胞。宿主细胞可以是任何细胞类型,可源自任何类型的组织,并且可具有任何发育阶段。

[0194] 在各个方面,抗原结合蛋白是糖基化蛋白,并且宿主细胞是糖基化感受态细胞。在各个方面,糖基化感受态细胞是真核细胞,包括但不限于酵母细胞、丝状真菌细胞、原生动物细胞、藻类细胞、昆虫细胞或哺乳动物细胞。此类宿主细胞在本领域中有所描述。参见例如,Frenzel等人,Front Immunol 4:217(2013)。在各个方面,真核细胞是哺乳动物细胞。在各个方面,哺乳动物细胞是非人哺乳动物细胞。在一些方面,细胞是中国仓鼠卵巢(CHO)细胞及其衍生物(例如CHO-K1、CHO pro-3)、小鼠骨髓瘤细胞(例如NS0、GS-NS0、Sp2/0)、经工程改造成二氢叶酸还原酶(DHFR)活性缺陷的细胞(例如,DUKX-X11、DG44)、人胚肾293(HEK293)细胞或其衍生物(例如,HEK293T、HEK293-EBNA)、绿色非洲猴肾细胞(例如,COS细胞、VERO细胞)、人宫颈癌细胞(例如,HeLa)、人骨肉瘤上皮细胞U2-OS、腺癌性人肺泡基底上皮细胞A549、人纤维肉瘤细胞HT1080、小鼠脑肿瘤细胞CAD、胚胎癌细胞P19、小鼠胚胎成纤维细胞NIH 3T3、小鼠成纤维细胞L929、小鼠成神经细胞瘤细胞N2a、人乳腺癌细胞MCF-7、成视网膜细胞瘤细胞Y79、人成视网膜细胞瘤细胞S0-Rb50、人肝癌细胞Hep G2、小鼠B骨髓瘤细胞J558L或小仓鼠肾(BHK)细胞(Gaillet等人2007;Khan,Adv Pharm Bull 3(2):257-263(2013))。

[0195] 为了扩增或复制载体,在一些方面,宿主细胞是原核细胞,例如,细菌细胞。

[0196] 本公开还提供了包含至少一种本文所述的宿主细胞的细胞群。在一些方面,细胞群是包含宿主细胞以及至少一种其他细胞的异质群体,该宿主细胞包含所述载体,该至少一种其他细胞不包含任何载体。替代地,在一些方面,细胞群是基本上同质的群体,其中该群体主要包含宿主细胞,该宿主细胞包含载体(例如,基本上由其组成)。在一些方面,群体是细胞的克隆群体,其中群体的所有细胞是包含载体的单一宿主细胞的克隆,使得群体的所有细胞包含载体。在本公开的各个实施方案中,细胞群是包含宿主细胞的克隆群体,该宿主细胞包含如本文所述的载体。

[0197] 制造方法

[0198] 本文还提供了产生与CLDN6结合的抗原结合蛋白的方法。在各个实施方案中,该方法包括在细胞培养基中培养包含核酸的宿主细胞,该核酸包含编码如本文所述的抗原结合

蛋白的核苷酸序列,并从细胞培养基收获抗原结合蛋白。宿主细胞可以是本文所述的任何宿主细胞。在各个方面,宿主细胞选自由以下组成的组:CHO细胞、NS0细胞、COS细胞、VERO细胞和BHK细胞。在各个方面,培养宿主细胞的步骤包括在生长培养基中培养宿主细胞以支持宿主细胞的生长和扩增。在各个方面,生长培养基以及时的方式增加细胞密度、培养物活力和生产率。在各个方面,生长培养基包含氨基酸、维生素、无机盐、葡萄糖和血清作为生长因子、激素和附着因子的来源。在各个方面,生长培养基是由氨基酸、维生素、微量元素、无机盐、脂质和胰岛素或胰岛素样生长因子组成的完全化学成分确定的培养基。除了营养物之外,生长培养基还帮助维持pH和克分子渗透压浓度。几种生长培养基是可商购的并且在本领域中有所描述。参见例如,Arora,“Cell Culture Media:A Review”MATER METHODS 3:175(2013)。

[0199] 在各个方面,该方法包括在进料培养基中培养宿主细胞。在各个方面,该方法包括以进料分批模式在进料培养基中培养。重组蛋白生产的方法在本领域中是已知的。参见例如,Li等人,“Cell culture processes for monoclonal antibody production”MAbs 2(5):466-477(2010)。

[0200] 制备抗原结合蛋白的方法可包括用于从细胞培养物或其上清液中纯化蛋白质并优选地回收经纯化的蛋白质的一个或多个步骤。在各个方面,该方法包括一个或多个色谱步骤,例如亲和色谱(例如,蛋白A亲和色谱)、离子交换色谱、疏水相互作用色谱。在各个方面,该方法包括使用蛋白A亲和色谱树脂纯化蛋白质。

[0201] 在各个实施方案中,该方法还包括用于配制经纯化的蛋白质等的步骤,从而获得包含经纯化的蛋白质的制剂。这些步骤在Formulation and Process Development Strategies for Manufacturing,编辑Jameel和Hershenson,John Wiley&Sons,Inc.(Hoboken,NJ),2010中有所描述。

[0202] 在各个方面,与多肽连接的抗原结合蛋白以及抗原结合蛋白是融合蛋白的一部分。因此,本公开还提供了产生包含与CLDN6结合的抗原结合蛋白的融合蛋白的方法。在各个实施方案中,该方法包括在细胞培养基中培养包含核酸的宿主细胞,该核酸包含编码如本文所述的融合蛋白的核苷酸序列,并从细胞培养基中收获融合蛋白。

[0203] 缀合物

[0204] 本公开还提供了与第二部分(例如,异源部分、缀合部分)附着、连接或缀合的抗原结合蛋白。因此,本公开提供了包含抗原结合蛋白和异源部分的缀合物。如本文所用,术语“异源部分”与“缀合部分”同义,并且是指不同于本公开的抗原结合蛋白的任何分子(化学或生化的、天然存在或非编码的)。各种异源部分包括但不限于聚合物、碳水化合物、脂质、核酸、寡核苷酸、DNA或RNA、氨基酸、肽、多肽、蛋白质、治疗剂(例如,细胞毒性剂、细胞因子)或诊断剂。

[0205] 在一些实施方案中,异源部分是聚合物。聚合物可以是支链的或非支链的。聚合物可具有任何分子量。在一些实施方案中,聚合物具有在约2kDa至约100kDa之间的平均分子量(术语“约”表示在水溶性聚合物的制备中,一些分子将比所述分子量大,一些分子将比所述分子量小)。在一些方面,聚合物的平均分子量介于约5kDa和约50kDa之间、介于约12kDa和约40kDa之间、或介于约20kDa和约35kDa之间。

[0206] 在一些实施方案中,聚合物被修饰以具有单个反应性基团,诸如用于酰化的活性

酯或用于烷基化的醛,使得可控制聚合度。在一些实施方案中,聚合物是水溶性的,使得其所附着的蛋白质在水性环境(诸如生理环境)中不沉淀。在一些实施方案中,当例如组合物用于治疗用途时,聚合物是药学上可接受的。另外,在一些方面,聚合物是聚合物的混合物,例如共聚物、嵌段共聚物。

[0207] 在一些实施方案中,聚合物选自由以下组成的组:聚酰胺;聚碳酸酯;聚亚烷基及其衍生物,包括聚亚烷基二醇、聚环氧烷、聚亚烷基对苯二甲酸酯;丙烯酸和甲基丙烯酸酯的聚合物,包括聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸异丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)和聚(丙烯酸十八烷基酯);聚乙烯聚合物,包括聚乙烯醇、聚乙烯醚、聚乙烯酯、聚卤乙烯、聚(乙酸乙烯酯)和聚乙烯吡咯烷酮;聚乙交酯、聚硅氧烷、聚氨酯及其共聚物;纤维素,包括烷基纤维素、羟烷基纤维素、纤维素醚、纤维素酯、硝基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丁基甲基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、羧乙基纤维素、三乙酸纤维素、硫酸纤维素钠盐;聚丙烯;聚乙烯,包括聚(乙二醇)、聚(环氧乙烷)和聚(对苯二甲酸乙二醇酯);以及聚苯乙烯。

[0208] 用于本文的特别优选的水溶性聚合物是聚乙二醇(PEG)。如本文所用,聚乙二醇意指涵盖可用于衍生化其他蛋白质的任何形式的PEG,例如单-(C1-C10)烷氧基-或芳氧基-聚乙二醇。PEG是直链或支链的中性聚醚,可以宽范围的分子量获得,并且可溶于水和大多数有机溶剂。

[0209] 在一些实施方案中,异源部分是碳水化合物。在一些实施方案中,碳水化合物是单糖(例如葡萄糖、半乳糖、果糖)、二糖(例如蔗糖、乳糖、麦芽糖)、寡糖(例如棉子糖、水苏糖)、多糖(淀粉、淀粉酶、支链淀粉、纤维素、甲壳质、胍胍质、昆布多糖、木聚糖、甘露聚糖、岩藻依聚糖、半乳甘露聚糖)。

[0210] 在一些实施方案中,异源部分是脂质。在一些实施方案中,脂质是脂肪酸、类二十烷酸、前列腺素、白三烯、血栓烷、N-酰基乙醇胺)、甘油酯(例如单-、二-、三-取代甘油)、甘油磷脂(例如磷脂酰胆碱、磷脂酰肌醇、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸)、鞘脂(例如鞘氨醇、神经酰胺)、固醇脂(例如类固醇、胆固醇)、异戊烯醇脂、糖脂或聚酮、油、蜡、胆固醇、固醇、脂溶性维生素、甘油单酯、甘油二酯、甘油三酯、磷脂。

[0211] 在一些实施方案中,异源部分是治疗剂。治疗剂可以是本领域已知的任何治疗剂。本文考虑的治疗剂的示例包括但不限于天然酶、源自天然来源的蛋白、重组蛋白、天然肽、合成肽、环肽、抗体、受体激动剂、细胞毒性剂、免疫球蛋白、 $\beta$ -肾上腺素能阻断剂、钙通道阻滞剂、冠状血管扩张剂、强心苷、抗心律失常药、抗心律不整剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、利尿剂、正性肌力药、胆固醇和甘油三酯降低剂、胆汁酸螯合剂、贝特类、3-羟基-3-甲基戊二酸(HMG)-辅酶A还原酶抑制剂、烟酸衍生物、抗肾上腺素能剂、 $\alpha$ -肾上腺素能阻断剂、中枢性作用的抗肾上腺素能剂、血管扩张药、保钾剂、噻嗪及相关药物、血管紧张素II受体拮抗剂、外周血管扩张药、抗雄激素、雌激素、抗生素、类维生素A、胰岛素及类似物、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、双胍类、氯茴苯酸类、磺酰脲类、噻唑烷二酮、雄激素、孕激素、骨代谢调节剂、垂体前叶激素、下丘脑激素、垂体后叶激素、促性腺激素、促性腺激素释放激素拮抗剂、排卵刺激剂、选择性雌激素受体调节剂、抗甲状腺剂、甲状腺激素、容积形成剂、轻泻剂、抗

蠕虫药、菌群改良剂、肠道吸附剂、肠道抗感染药、抗食欲药、抗恶病质药、抗暴食症药、食欲抑制剂、抗肥胖药、抗酸药、上胃肠道药、抗胆碱能药、氨基水杨酸衍生物、生物反应调节剂、皮质类固醇、解痉药、5-HT<sub>4</sub>部分激动剂、抗组胺药、大麻素类、多巴胺拮抗剂、血清素拮抗剂、细胞保护剂、组胺H<sub>2</sub>-受体拮抗剂、粘膜保护剂、质子泵抑制剂、幽门螺杆菌根除疗法、促红细胞生成素刺激剂、造血剂、贫血剂、肝素、抗纤溶药、止血药、凝血因子、腺苷二磷酸抑制剂、糖蛋白受体抑制剂、纤维蛋白原-血小板结合抑制剂、血栓烷-A<sub>2</sub>抑制剂、纤溶酶原激活剂、抗血栓形成剂、糖皮质激素、盐皮质激素、皮质类固醇、选择性免疫抑制剂、抗真菌剂、预防性治疗药物、艾滋病相关感染、巨细胞病毒、非核苷类逆转录酶抑制剂、核苷类似物逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、贫血、卡波西肉瘤、氨基糖苷类、碳青霉烯类、头孢菌素、糖肽、林可酰胺类、大环内酯类、恶唑烷酮类、青霉素、链阳菌素、磺酰胺类、甲氧苄啶及衍生物、四环素类、驱虫药、阿米巴霉素、双胍、金鸡纳生物碱、叶酸拮抗剂、喹啉衍生物、卡氏肺孢子虫疗法、酰肼、咪唑、三唑、硝基咪唑、环胺、神经氨酸酶抑制剂、核苷、磷酸盐结合剂、胆碱酯酶抑制剂、辅助疗法、巴比妥类药物及衍生物、苯二氮卓类、 $\gamma$ -氨基丁酸衍生物、乙内酰脲衍生物、亚氨基二苯乙烯衍生物、琥珀酰亚胺衍生物、抗惊厥药、麦角生物碱、抗米格列制剂 (antimigrane preparations)、生物反应调节剂、氨基甲酸酯、三环衍生物、去极化剂、非去极化剂、神经肌肉麻痹剂、CNS刺激剂、多巴胺能试剂、单胺氧化酶抑制剂、COMT抑制剂、烷基磺酸盐、乙烯亚胺、咪唑并四嗪、氮芥类似物、亚硝基脲、含铂化合物、抗代谢物、嘌呤类似物、嘧啶类似物、脲衍生物、蒽环霉素、放线菌素、喜树碱衍生物、表鬼臼毒素、紫杉烷类、长春花生物碱及类似物、抗雄激素、抗雌激素、非甾体芳香酶抑制剂、蛋白激酶抑制剂、抗肿瘤药、氮杂螺癸烷二酮衍生物、抗焦虑药、刺激剂、单胺再摄取抑制剂、选择性血清素再摄取抑制剂、抗抑郁药、苯并异恶唑衍生物、丁苯酮衍生物、二苯并二氮杂卓衍生物、二苯并硫氮杂蒽衍生物、二苯基丁基哌啶衍生物、吩噻嗪类、噻吩并苯并二氮杂卓衍生物、噻吨衍生物、变应原性提取物、非甾体类药物、白三烯受体拮抗剂、黄嘌呤、内皮素受体拮抗剂、前列腺素、肺表面活性剂、粘液溶解剂、抗有丝分裂药、尿酸排泄剂、黄嘌呤氧化酶抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂、甲胺盐、硝基咪唑衍生物、喹诺酮、平滑肌松弛剂、拟副交感神经药、卤代烃、氨基苯甲酸酯、酰胺 (例如利多卡因、盐酸阿替卡因、盐酸布比卡因)、解热药、催眠药和镇静药、环吡咯烷酮、吡唑并嘧啶、非甾体类抗炎药、阿片类药物、对氨基苯酚衍生物、醇脱氢酶抑制剂、肝素拮抗剂、吸附剂、催吐药、阿片类药物拮抗剂、胆碱酯酶再活化剂、烟碱替代疗法、维生素A类似物和拮抗剂、维生素B类似物和拮抗剂、维生素C类似物和拮抗剂、维生素D类似物和拮抗剂、维生素E类似物和拮抗剂、维生素K类似物和拮抗剂。

[0212] 本公开的抗原结合蛋白可与有效抑制肿瘤转移的一种或多种细胞因子和生长因子缀合,并且其中该细胞因子或生长因子已显示出对至少一种细胞群具有抗增殖作用。此类细胞因子、淋巴因子、生长因子或其他造血因子包括但不限于:M-CSF、GM-CSF、TNF、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IFN、TNF $\alpha$ 、TNF1、TNF2、G-CSF、Meg-CSF、GM-CSF、血小板生成素、干细胞因子和促红细胞生成素。用于本文的另外的生长因子包括血管生成素、骨形态发生蛋白-1、骨形态发生蛋白-2、骨形态发生蛋白-3、骨形态发生蛋白-4、骨形态发生蛋白-5、骨形态发生蛋白-6、骨形态发生蛋白-7、骨形态发生蛋白-8、骨形态发生蛋白-9、骨形态发生蛋白-10、骨形态发生蛋白-11、骨形态发生蛋白-12、骨形态发生蛋白-13、骨形态发生蛋白-14、骨

形态发生蛋白-15、骨形态发生蛋白受体IA、骨形态发生蛋白受体IB、脑源性神经营养因子、睫状神经营养因子、睫状神经营养因子受体 $\alpha$ 、细胞因子诱导的嗜中性粒细胞趋化因子1、细胞因子诱导的嗜中性粒细胞趋化因子2 $\alpha$ 、细胞因子诱导的嗜中性粒细胞趋化因子2 $\beta$ 、 $\beta$ 内皮细胞生长因子、内皮素1、上皮源性嗜中性粒细胞引诱剂、神经胶质细胞系源性嗜中性粒细胞因子受体 $\alpha$ 1、神经胶质细胞系源性嗜中性粒细胞因子受体 $\alpha$ 2、生长相关蛋白、生长相关蛋白 $\alpha$ 、生长相关蛋白 $\beta$ 、生长相关蛋白 $\gamma$ 、肝素结合表皮生长因子、肝细胞生长因子、肝细胞生长因子受体、胰岛素样生长因子I、胰岛素样生长因子受体、胰岛素样生长因子II、胰岛素样生长因子结合蛋白、角化细胞生长因子、白血病抑制因子、白血病抑制因子受体 $\alpha$ 、神经生长因子、神经生长因子受体、神经营养蛋白-3、神经营养蛋白-4、前B细胞生长刺激因子、干细胞因子、干细胞因子受体、转化生长因子 $\alpha$ 、转化生长因子 $\beta$ 、转化生长因子 $\beta$ 1、转化生长因子 $\beta$ 1.2、转化生长因子 $\beta$ 2、转化生长因子 $\beta$ 3、转化生长因子 $\beta$ 5、潜在转化生长因子 $\beta$ 1、转化生长因子 $\beta$ 结合蛋白I、转化生长因子 $\beta$ 结合蛋白II、转化生长因子 $\beta$ 结合蛋白III、肿瘤坏死因子受体I型、肿瘤坏死因子受体II型、尿激酶型纤溶酶原活化因子受体以及它们的嵌合蛋白和生物活性或免疫学活性片段。

[0213] 在一些实施方案中,缀合物包含如本文所述的抗原结合蛋白和细胞毒性剂。细胞毒性剂是对细胞有毒性的任何(化学或生化)分子。在一些方面,当细胞毒性剂与本公开的抗原结合蛋白缀合时,获得的结果是协同的。就是说,抗原结合蛋白和细胞毒性剂组合疗法的效果是协同的,即,该效果大于各自的相加个体效果所期望的效果。因此,可减少细胞毒性剂的剂量,并因此伴随降低毒性问题和其他副作用的风险。在一些实施方案中,细胞毒性剂是化学治疗剂。化疗剂在本领域中是已知的,包括但不限于铂配位化合物、拓扑异构酶抑制剂、抗生素、抗有丝分裂生物碱和二氟核苷,如美国专利号6,630,124中所述。

[0214] 在一些实施方案中,化疗剂是铂配位化合物。术语“铂配位化合物”是指任何以离子形式提供铂的抑制肿瘤细胞生长的铂配位化合物。在一些实施方案中,顺铂是用于本公开的组合物和方法中的铂配位化合物。在一些实施方案中,化疗剂是拓扑异构酶抑制剂。在一些方面,拓扑异构酶抑制剂是喜树碱或喜树碱类似物。在本公开的其他实施方案中,化疗剂是抗生素化合物。合适的抗生素包括但不限于阿霉素、丝裂霉素、博来霉素、柔红霉素和链脲霉素。在一些实施方案中,化疗剂是抗有丝分裂生物碱。通常,抗有丝分裂生物碱可从长春花中提取,并且已经显示出作为抗癌化疗剂是有效的。在本公开的其他实施方案中,化疗剂是二氟核苷。2'-脱氧-2',2'-二氟核苷在本领域中已知具有抗病毒活性。此类化合物在美国专利号4,526,988和4,808,614中公开和教导。欧洲专利申请公开184,365公开了这些相同的二氟核苷具有溶瘤活性。

[0215] 本公开还提供了包含与多肽连接的本公开的抗原结合蛋白的缀合物,使得该缀合物是融合蛋白。因此,本公开提供了包含与多肽连接的本公开的抗原结合蛋白的融合蛋白。在各个实施方案中,多肽是诊断标记,例如荧光蛋白(诸如绿色荧光蛋白),或其他标签,例如Myc标签。在各个方面,多肽是细胞因子、淋巴因子、生长因子或上文所列的其他造血因子中的一种。

[0216] 接头

[0217] 在一些实施方案中,缀合物直接连接到异源部分。在替代的实施方案中,缀合物包含将本公开的化合物连接到异源部分的接头。在一些方面,接头包含1至约60、或1至30个原

子或更长、2至5个原子、2至10个原子、5至10个原子、或10至20个原子长的原子链。在一些实施方案中,链原子全部是碳原子。在一些实施方案中,接头的主链中的链原子选自由C、O、N和S组成的组。链原子和接头可根据它们的预期溶解度(亲水性)进行选择,以便提供更可溶的缀合物。在一些实施方案中,接头提供易于被靶组织或器官或细胞中发现的酶或其他催化剂或水解条件裂解的官能团。在一些实施方案中,接头的长度足够长以减少空间位阻的可能性。在一些实施方案中,接头是氨基酸或肽基接头。此类肽基接头可以是任何长度。各种接头的长度为约1至50个氨基酸,长度为5至50、3至5、5至10、5至15或10至30个氨基酸。

[0218] 组合物、药物组合物和制剂

[0219] 本文提供了包含如当前公开的抗原结合蛋白、核酸、载体、宿主细胞或缀合物的组合物。在一些方面,组合物包含呈分离和/或纯化形式的抗原结合蛋白。在一些方面,组合物包含本公开的单一类型(例如,结构)的抗原结合蛋白或包含本公开的两种或更多种抗原结合蛋白的组合,其中该组合包含两种或更多种不同类型(例如,结构)的抗原结合蛋白。

[0220] 在一些方面,组合物包含例如经由在某些温度(例如室温)下稳定抗原结合蛋白、增加保存期限、减少降解(例如氧化蛋白酶介导的降解)、增加抗原结合蛋白的半衰期等来增强抗原结合蛋白的化学-物理特征的剂。在一些方面,组合物包含本文公开的任何试、剂作为异源部分或缀合部分,任选地与本公开的抗原结合蛋白混合或与抗原结合蛋白缀合。

[0221] 在本公开的各个方面,组合物另外包含药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。在一些实施方案中,将如当前公开的抗原结合蛋白、核酸、载体、宿主细胞或缀合物(下文称为“活性剂”)配制成包含活性剂以及药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂的药物组合物。在这方面,本公开还提供了包含旨在施用于受试者(例如哺乳动物)的活性剂的药物组合物。

[0222] 在一些实施方案中,活性剂以适于向患者施用的纯度水平存在于药物组合物中。在一些实施方案中,活性剂具有至少约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%或约99%的纯度水平,以及药学上可接受的稀释剂、载剂或赋形剂。在一些实施方案中,组合物包含浓度为约0.001至约30.0mg/ml的活性剂。

[0223] 在各个方面,药物组合物包含药学上可接受的载剂。如本文所用,术语“药学上可接受的载剂”包括任何标准的药物载剂,诸如磷酸盐缓冲盐溶液、水、乳液(例如油/水或水/油乳液)以及各种类型的润湿剂。该术语还涵盖由美国联邦政府管理机构批准或在美国药典中列出的用于动物(包括人)的任何剂。

[0224] 药物组合物可包含任何药学上可接受的成分,包括例如酸化剂、添加剂、吸附剂、气溶胶推进剂、空气置换剂、碱化剂、抗结块剂、抗凝剂、抗微生物防腐剂、抗氧化剂、防腐剂、碱、粘合剂、缓冲剂、螯合剂、包衣剂、着色剂、干燥剂、洗涤剂、稀释剂、消毒剂、崩解剂、分散剂、溶出增强剂、染料、软化剂、乳化剂、乳液稳定剂、填充剂、成膜剂、增味剂、调味剂、流动增强剂、胶凝剂、制粒剂、湿润剂、润滑剂、粘膜粘合剂、软膏基质、软膏、油质媒介物、有机基质、锭剂基质、颜料、增塑剂、抛光剂、防腐剂、螯合剂、皮肤渗透剂、增溶剂、溶剂、稳定剂、栓剂基质、表面活性剂(surface active agent)、表面活性剂(surfactant)、悬浮剂、甜味剂、治疗剂、增稠剂、张力剂、毒性剂、增粘剂、吸水剂、水混溶性助溶剂、水软化剂或润湿剂。参见例如,Handbook of Pharmaceutical Excipients,第三版,A.H.Kibbe (Pharmaceutical Press,London,UK,2000),其全文以引用方式并入。Remington's Pharmaceutical Sciences,第十六版,E.W.Martin(Mack Publishing Co.,Easton,Pa.,

1980),其全文以引用方式并入。

[0225] 在各个方面,药物组合物包含在所用剂量和浓度下对接受者无毒的制剂材料。在具体的实施方案中,药物组合物包含活性剂和一种或多种药学上可接受的盐、多元醇、表面活性剂、渗透平衡剂、张力剂、抗氧化剂、抗生素、抗真菌剂、填充剂、冻干保护剂、消泡剂、螯合剂、防腐剂、着色剂、止痛药或另外的药剂。在各个方面,任选地除一种或多种赋形剂之外,药物组合物包含一种或多种多元醇和/或一种或多种表面活性剂,包括但不限于药学上可接受的盐、渗透平衡剂(张力剂)、抗氧化剂、抗生素、抗真菌剂、填充剂、冻干保护剂、消泡剂、螯合剂、防腐剂、着色剂和止痛药。

[0226] 在某些实施方案中,药物组合物可包含用于改变、维持或保留例如组合物的pH、克分子渗透压浓度、粘度、澄清度、颜色、等渗性、气味、无菌性、稳定性、溶解或释放速率、吸收或渗透的制剂材料。在此类实施方案中,合适的制剂材料包括但不限于氨基酸(诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸);抗微生物剂;抗氧化剂(诸如抗坏血酸、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠);缓冲剂(诸如硼酸盐、碳酸氢盐、Tris-HCl、柠檬酸盐、磷酸盐或其他有机酸);填充剂(诸如甘露醇或甘氨酸);螯合剂(诸如乙二胺四乙酸(EDTA));络合剂(诸如咖啡因、聚乙烯吡咯烷酮、 $\beta$ -环糊精或羟丙基- $\beta$ -环糊精);填料;单糖;二糖;和其他碳水化合物(诸如葡萄糖、甘露糖或糊精);蛋白质(诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白);着色剂、调味剂和稀释剂;乳化剂;亲水性聚合物(诸如聚乙烯吡咯烷酮);低分子量多肽;成盐抗衡离子(诸如钠);防腐剂(诸如苯扎氯胺、苯甲酸、水杨酸、硫柳汞、苯乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯己定、山梨酸或过氧化氢);溶剂(诸如甘油、丙二醇或聚乙二醇);糖醇(诸如甘露醇或山梨醇);悬浮剂;表面活性剂或润湿剂(诸如普朗尼克(pluronic)、PEG、脱水山梨糖醇酯、聚山梨醇酯(诸如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯)、triton、氨丁三醇、卵磷脂、胆固醇、四丁酚醛);稳定性增强剂(诸如蔗糖或山梨糖醇);张力增强剂(诸如碱金属卤化物,优选氯化钠或氯化钾,甘露糖醇山梨醇);递送媒介物;稀释剂;赋形剂和/或药物佐剂。参见,REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES,第18版,(A.R.Genrmo编辑),1990,Mack Publishing Company。

[0227] 药物组合物可被配制为实现生理相容的pH。在一些实施方案中,药物组合物的pH可例如介于约4或约5和约8.0、或约4.5和约7.5、或约5.0至约7.5之间。在各个实施方案中,药物组合物的pH介于5.5和7.5之间。

[0228] 本公开提供了用于产生药物组合物的方法。在各个方面,该方法包括将抗原结合蛋白、缀合物、融合蛋白、核酸、载体、宿主细胞或它们的组合与药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂组合。

[0229] 施用途径

[0230] 关于本公开,可经由任何合适的施用途径将活性剂或包含活性剂的药物组合物施用于受试者。例如,可经由肠胃外、鼻、口、肺、局部、阴道或直肠施用将活性剂施用于受试者。以下关于施用途径的讨论仅用于举例说明各个实施方案,而不应解释为以任何方式限制范围。

[0231] 适于肠胃外施用的制剂包括:水性和非水性的等渗无菌注射溶液,其可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性的无菌悬浮液,其可包括悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。术语“肠胃外”是指不通过消化

道,而是通过一些其他途径,诸如皮下、肌内、脊柱内或静脉内。本公开的活性剂可在添加或不添加药学上可接受的表面活性剂(诸如皂或洗涤剂)、悬浮剂(诸如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素)或乳化剂和其他药物佐剂的情况下与生理上可接受的稀释剂在药物载体中一起施用,该药物载体诸如无菌液体或液体混合物,包括水、盐水、右旋糖水溶液和相关的糖溶液、醇(诸如乙醇或十六烷醇)、二醇(诸如丙二醇或聚乙二醇)、二甲基亚砷、甘油、缩酮(诸如2,2-二甲基-153-二氧戊环-4-甲醇)、醚、聚(乙二醇)400、油、脂肪酸、脂肪酸酯、或甘油酯、或乙酰化脂肪酸甘油酯。

[0232] 可用于肠胃外制剂的油包括石油、动物油、植物油或合成油。油的具体示例包括花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、矿脂和矿物油。用于肠胃外制剂的合适的脂肪酸包括油酸、硬脂酸和异硬脂酸。油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯是合适的脂肪酸酯的实例。

[0233] 用于肠胃外制剂的合适的皂包括脂肪碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐,并且合适的洗涤剂包括(a)阳离子洗涤剂,例如二甲基二烷基卤化铵和烷基吡啶鎓卤化物,(b)阴离子洗涤剂,例如烷基、芳基和烯基磺酸盐,烷基、烯基、醚和甘油单酯硫酸盐,以及磺基琥珀酸盐,(c)非离子洗涤剂,例如脂肪胺氧化物、脂肪酸链烷醇酰胺和聚氧乙烯聚丙烯共聚物,(d)两性洗涤剂,例如烷基- $\beta$ -氨基丙酸盐和2-烷基-咪唑啉季铵盐,以及(e)它们的混合物。

[0234] 在一些实施方案中,肠胃外制剂在溶液中包含按重量计约0.5%至约25%的本公开的活性剂。可使用防腐剂和缓冲剂。为了最小化或消除注射部位的刺激,此类组合可包含一种或多种亲水-亲脂平衡值(HLB)为约12至约17的非离子表面活性剂。在这类制剂中的表面活性剂的量通常为按重量计约5%至约15%。合适的表面活性剂包括聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯(诸如脱水山梨糖醇单油酸酯)以及通过环氧丙烷与丙二醇的缩合形成的环氧乙烷与疏水性碱的高分子量加合物。在一些方面,肠胃外制剂存在于单位剂量或多剂量密封容器(诸如安瓿和小瓶)中,并且可在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在使用前即刻添加无菌液体赋形剂(例如水)用于注射。在一些方面,临时注射溶液和悬浮液由前述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0235] 可注射制剂是根据本公开的。对于可注射组合物的有效药物载剂的要求是本领域普通技术人员众所周知的(参见例如,Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J.B.Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker和Chalmers编辑,第238-250页(1982),以及ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 第4版,第622-630页(1986))。

[0236] 剂量

[0237] 据信本公开的活性剂可用于抑制肿瘤生长的方法以及如本文进一步描述的其他方法,包括治疗或预防癌症的方法。出于本公开的目的,所施用的活性剂的量或剂量应足以在合理的时间范围内在受试者或动物中实现例如治疗或预防响应。例如,本公开的活性剂的剂量应足以在从施用时间起约1至4分钟、1至4小时、或1至4周或更长(例如5至20周或更多周)的时间段内治疗如本文所述的癌症。在某些实施方案中,时间段可甚至更长。剂量将由特定活性剂的功效和动物(例如,人)的状况以及待治疗动物(例如,人)的体重确定。

[0238] 用于确定施用剂量的许多测定在本领域中是已知的。出于本文的目的,可使用一种测定来确定待施用于哺乳动物的起始剂量,该测定包括在一组哺乳动物中比较将给定剂量的本公开的活性剂施用于哺乳动物后癌症被治疗的程度,该一组哺乳动物中的每组被给

予不同剂量的活性剂。在施用一定剂量后癌症被治疗的程度可由例如在小鼠异种移植模型中用活性剂实现的肿瘤消退程度来表示。测定肿瘤消退的方法在本领域中是已知的,并且本文在实施例中有描述。

[0239] 本公开的活性剂的剂量还将由可能伴随本公开的特定活性剂的施用的任何不良副作用的存在、性质和程度来确定。通常,主治医师将考虑多种因素(诸如年龄、体重、一般健康状况、饮食、性别、待施用的本公开的活性剂、施用途径和被治疗的病症的严重程度)来决定治疗每个个体患者所用的本公开的活性剂的剂量。以举例的方式而非旨在限制本公开,本公开的活性剂的剂量可为约0.0001至约1g/kg被治疗受试者的体重/天、约0.0001至约0.001g/kg体重/天、或约0.01mg至约1g/kg体重/天。

[0240] 控释制剂

[0241] 在一些实施方案中,本文所述的活性剂可被改性为贮库(depot)形式,使得本公开的活性剂释放到其所施用的身体中的方式在时间和体内的位置方面受到控制(参见例如,美国专利号4,450,150)。本公开的活性剂的贮库形式可以是例如包含活性剂和多孔或非多孔材料(诸如聚合物)的可植入组合物,其中活性剂被材料包封或扩散遍及材料和/或非多孔材料的降解。然后将贮库植入受试者体内的期望位置,并且以预定速率从植入物中释放活性剂。

[0242] 在某些方面,包含活性剂的药物组合物被改性为具有任何类型的体内释放曲线。在一些方面,药物组合物是立即释放、控制释放、持续释放、延长释放、延迟释放或双相释放制剂。配制用于控制释放的肽的方法在本领域中是已知的。参见例如,Qian等人,J Pharm 374:46-52(2009),以及国际专利申请公开号W0 2008/130158、W02004/033036、W02000/032218和W0 1999/040942。

[0243] 本发明的组合物还可包含例如胶束或脂质体或一些其他的包封形式,或可以延长释放的形式施用以提供延长的储存和/或递送效果。

[0244] 用途

[0245] 本公开的抗原结合蛋白可用于抑制肿瘤生长。不受特定理论的约束,本文提供的抗原结合蛋白的抑制作用允许此类实体可用于治疗癌症的方法中。

[0246] 因此,本文提供了抑制受试者中肿瘤生长的方法和减小受试者中肿瘤大小的方法。在各个实施方案中,这些方法包括以有效抑制受试者中的肿瘤生长或减小受试者中的肿瘤大小的量向受试者施用本公开的药物组合物。在各个方面,抑制卵巢肿瘤、黑素瘤肿瘤、膀胱肿瘤或子宫内膜肿瘤的生长。在各个方面,卵巢肿瘤、黑素瘤肿瘤、膀胱肿瘤或子宫内膜肿瘤的大小减小。

[0247] 如本文所用,术语“抑制”或“减小”以及由此衍生的词可能不是100%或完全抑制或减小。相反,本领域普通技术人员认识到存在具有潜在益处或治疗效果的不同程度的抑制或减小。在这方面,本公开的抗原结合蛋白可抑制肿瘤生长或将肿瘤大小减小至任何量或水平。在各个实施方案中,由本公开的方法提供的抑制是至少或约10%的抑制(例如,至少或约20%的抑制、至少或约30%的抑制、至少或约40%的抑制、至少或约50%的抑制、至少或约60%的抑制、至少或约70%的抑制、至少或约80%的抑制、至少或约90%的抑制、至少或约95%的抑制、至少或约98%的抑制)。在各个实施方案中,由本公开的方法提供的减小是至少或约10%的减小(例如,至少或约20%的减小、至少或约30%的减小、至少或约

40%的减小、至少或约50%的减小、至少或约60%的减小、至少或约70%的减小、至少或约80%的减小、至少或约90%的减小、至少或约95%的减小、至少或约98%的减小)。

[0248] 本文另外提供了治疗患有癌症(例如表达CLDN6的癌症)的受试者的方法。在各个实施方案中,该方法包括以有效治疗受试者中的癌症的量向受试者施用本公开的药物组合物。

[0249] 出于本文的目的,本文所公开的方法的癌症可以是任何癌症,例如,由异常和不受控制的细胞分裂引起的可通过淋巴系统或血流扩散到身体的其他部分的任何恶性生长或肿瘤。在一些方面,癌症是选自由以下组成的组的癌症:急性淋巴细胞癌,急性髓性白血病,肺泡横纹肌肉瘤,骨癌,脑癌,乳腺癌,肛门、肛管或肛门直肠的癌症,眼癌,肝内胆管癌,关节癌,颈部、胆囊或胸膜的癌症,鼻、鼻腔或中耳的癌症,口腔癌,外阴癌,慢性淋巴细胞白血病,慢性髓细胞癌,结肠癌,食道癌,宫颈癌,胃肠类癌,霍奇金淋巴瘤,下咽癌,肾癌,喉癌,肝癌,肺癌,恶性间皮瘤,黑素瘤,多发性骨髓瘤,鼻咽癌,非霍奇金淋巴瘤,卵巢癌,胰腺癌,腹膜、网膜和肠系膜癌症,咽癌,前列腺癌,直肠癌,肾癌(例如肾细胞癌(RCC)),小肠癌,软组织癌,胃癌,睾丸癌,甲状腺癌,输尿管癌和膀胱癌。在特定方面,癌症选自由以下组成的组:头颈癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌和食管癌、胰腺癌、胃肠癌、胃癌、乳腺癌、子宫内膜癌和结肠直肠癌、肝细胞癌、成胶质细胞瘤、膀胱癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC)、支气管肺泡癌)。在各个方面,癌症是卵巢癌、黑素瘤、膀胱癌、肺癌、肝癌、子宫内膜癌。在各个方面,癌症是特征在于CLDN6的中等至高表达的任何癌症。参见例如图1至图3。在各个方面,癌症是急性髓性白血病、大B细胞淋巴瘤、胃癌、前列腺癌、黑素瘤、结肠癌、直肠癌、膀胱癌、宫颈癌、肝癌、乳腺癌、肾透明细胞癌、头颈癌、肉瘤、肾嫌色细胞癌、低级神经胶质瘤、肾上腺皮质瘤、成胶质细胞瘤、肾乳头状细胞癌、肺鳞状细胞癌、甲状腺癌、肺腺癌、胰腺癌、子宫内膜样癌、子宫癌肉瘤或卵巢癌。在各个方面,癌症选自卵巢癌、子宫内膜样癌、子宫癌、肺癌、胃癌、乳腺癌、头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、宫颈癌和膀胱癌。

[0250] 如本文所用,术语“治疗”以及与之相关的词不一定意味100%或完全治疗。相反,本领域普通技术人员认识到存在具有潜在益处或治疗效果的不同程度的治疗。在这方面,本公开的治疗癌症的方法可提供任何量或任何水平的治疗。此外,由本公开的方法提供的治疗可包括治疗所治疗的癌症的一种或多种病症或症状或体征。此外,由本公开的方法提供的治疗可涵盖减缓癌症的进展。例如,这些方法可通过增强T细胞活性或针对癌症的免疫应答、减少肿瘤或癌症生长、减少肿瘤细胞转移、增加肿瘤或癌细胞的细胞死亡等来治疗癌症。在各个方面,这些方法通过将癌症的发作或复发延迟至少1天、2天、4天、6天、8天、10天、15天、30天、两个月、3个月、4个月、6个月、1年、2年、3年、4年或更长来进行治疗。在各个方面,这些方法通过增加受试者的存活来进行治疗。

[0251] 本公开的抗原结合蛋白还可用于检测样品中的CLDN6或诊断CLDN6阳性癌症。因此,本公开提供了检测样品中的紧密连接蛋白6(CLDN6)的方法。在各个实施方案中,该方法包括使样品与如本文所述的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白接触,并测定包含与CLDN6结合的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白的免疫复合物。本公开还提供了诊断受试者中的紧密连接蛋白6(CLDN6)阳性癌症的方法。在各个实施方案中,该方法包括使包含从受试者获得的细胞或组织的生物样品与如本文所述的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白接触,并测定包含与CLDN6结合的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白的免疫复合物。

**[0252] 受试者**

**[0253]** 在本公开的一些实施方案中,受试者是哺乳动物,包括但不限于:啮齿目哺乳动物,诸如小鼠和仓鼠;以及兔形目哺乳动物,诸如兔;食肉目哺乳动物,包括猫科(猫)和犬科(狗);偶蹄目哺乳动物,包括牛科(牛)和猪科(猪),或奇蹄目哺乳动物,包括马科(马)。在一些方面,哺乳动物是灵长目、Ceboids或Simoids(猴)或类人目(人和猿)。在一些方面,哺乳动物是人。

**[0254] 试剂盒**

**[0255]** 在一些实施方案中,本公开的抗原结合蛋白在试剂盒中提供。在各个方面,试剂盒包含作为单位剂量的一种或多种抗原结合蛋白。出于本文的目的,“单位剂量”是指分散在合适载剂中的离散量。在各个方面,单位剂量是足以为受试者提供期望作用例如抑制肿瘤生长、减小肿瘤大小、治疗癌症的量。因此,本文提供了包含任选地以单位剂量提供的本公开的抗原结合蛋白的试剂盒。在各个方面,试剂盒包含若干单位剂量,例如一周或一月供应的单位剂量,任选地,其中每一者为单独包装的或以其他方式与其他单位剂量分开。在一些实施方案中,试剂盒/单位剂量的组分与用于向患者施用的说明书一起包装。在一些实施方案中,试剂盒包含一个或多个用于向患者施用的装置,例如针和注射器等。在一些方面,本公开的抗原结合蛋白、其药学上可接受的盐、包含抗原结合蛋白的缀合物或包含抗原结合蛋白的多聚体或二聚体以即用型形式预包装,例如注射器、静脉内袋等。在一些方面,试剂盒还包含其他治疗剂或诊断剂或药学上可接受的载剂(例如,溶剂、缓冲液、稀释剂等),包括本文所述的那些中的任一种。在特定方面,试剂盒包含本公开的抗原结合蛋白以及用于化学疗法或放射疗法的剂(例如治疗剂)。

**[0256] 各个实施方案**

**[0257]** 在本公开的各个实施方案中,抗原结合蛋白与人紧密连接蛋白6(CLDN6)蛋白(SEQ ID NO:200)结合,其中(a)抗原结合蛋白与CLDN6的胞外结构域(ECD)的胞外环2(EL2)结合,而不与CLDN6的ECD的胞外环1(EL1)结合;或(b)不与紧密连接蛋白3(CLDN3)、紧密连接蛋白4(CLDN4)和紧密连接蛋白9(CLDN9)中的任一者结合,并以小于约1200nM抑制参考抗体与OVCA429细胞内源性表达的CLDN6的结合;或(c)它们的组合。在各种情况下,抗原结合蛋白与氨基酸序列WTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL(SEQ ID NO:2)内的表位结合,或与CLDN 6的氨基酸序列TAHAIIRDFYNPL(SEQ ID NO:3)或LVAEAQKREL(SEQ ID NO:4)结合。在各个方面,抗原结合蛋白不与紧密连接蛋白3(CLDN3)、紧密连接蛋白4(CLDN4)和紧密连接蛋白9(CLDN9)中的任一者或多者结合。在各种情况下,抗原结合蛋白不与CLDN3结合。在各种情况下,抗原结合蛋白与CLDN6、CLDN4和CLDN9结合,但不与CLDN3结合。在各种情况下,抗原结合蛋白与CLDN6和CLDN4结合,但不与CLDN3或CLDN9结合。在各个方面,抗原结合蛋白与CLDN6和CLDN9结合,但不与CLDN3或CLDN4结合。

**[0258]** 在各种情况下,本公开的抗原结合蛋白以小于约1200nM抑制参考抗体与OVCA429细胞内源性表达的CLDN6的结合,并且参考抗体包含SEQ ID NO:181的轻链可变序列和SEQ ID NO:182的重链可变序列、或SEQ ID NO:185的轻链可变序列和SEQ ID NO:186的重链可变序列。在各个方面,本公开的抗原结合蛋白以小于约1000nM或小于750nM(例如,小于约500nM、小于约250nM、小于约100nM)抑制参考抗体与OVCA429细胞内源性表达的CLDN6的结合,并且参考抗体包含SEQ ID NO:181的轻链可变序列和SEQ ID NO:182的重链可变序列、

或SEQ ID NO:185的轻链可变序列和SEQ ID NO:186的重链可变序列。

[0259] 在各个实施方案中,抗原结合蛋白包含(a)表A或表A1中列出的重链CDR1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:11、17、23、29、35、41、47、53、59、65、71、77、83、89、95、101、107、113、119、125、131、452、455、461、465和472、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少或约85%、至少或约90%) 序列同一性的变体序列; (b) 表A或表A1中列出的重链CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:12、18、24、30、36、42、48、54、60、66、72、78、84、90、86、102、108、114、120、126、132、475、456、462、466、468和473、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少或约85%、至少或约90%) 序列同一性的变体序列; (c) 表A或表A1中列出的重链CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121、127、133、453、457、463、467、469和474、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少或约85%、至少或约90%) 序列同一性的变体序列; (d) 表A或表A1中列出的轻链CDR1氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:8、14、20、32、38、44、50、56、62、68、74、80、86、92、98、104、110、116、122、128、449、476、458、464和470、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少或约85%、至少或约90%) 序列同一性的变体序列; (e) 表A或表A1中列出的轻链CDR2氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、87、93、99、105、111、117、123、129、450、477、459和471、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少或约85%、至少或约90%) 序列同一性的变体序列; (f) 表A或表A1中列出的轻链CDR3氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:10、16、22、28、34、40、46、52、58、64、70、76、82、88、94、100、106、112、118、124、130、451、454和460、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少或约85%、至少或约90%) 序列同一性的变体序列; (g) (a) - (f) 中任何两者或多者的组合。

[0260] 在各个方面,抗原结合蛋白包含表A或表A1中列出的轻链CDR1氨基酸序列、轻链CDR2氨基酸序列和轻链CDR3氨基酸序列以及表A或表A1中列出的重链CDR氨基酸序列中的1个或2个。在一些情况下,抗原结合蛋白包含表A或表A1中列出的重链CDR1氨基酸序列、重链CDR2氨基酸序列和重链CDR3氨基酸序列以及表A或表A1中列出的轻链CDR氨基酸序列中的1个或2个。在各个方面,抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的六个CDR氨基酸序列:(a) SEQ ID NO:74-79; (b) SEQ ID NO:50-55; (c) SEQ ID NO:122-127; (d) SEQ ID NO:26-31; (e) SEQ ID NO:128-133; (f) SEQ ID NO:38-43; (g) SEQ ID NO:62-67; (h) SEQ ID NO:80-85; (i) SEQ ID NO:44-49; (j) SEQ ID NO:86-91; (k) SEQ ID NO:104-109; (l) SEQ ID NO:56-61; (m) SEQ ID NO:32-37; (n) SEQ ID NO:110-115; (o) SEQ ID NO:98-103; (p) SEQ ID NO:92-97; (q) SEQ ID NO:116-121; (r) SEQ ID NO:8-13; (t) SEQ ID NO:68-73; (u) SEQ ID NO:14-19; (v) SEQ ID NO:20-25, (v) SEQ ID NO:449-453和475; (w) SEQ ID NO:476-477、454-457, (x) SEQ ID NO:458-463; (y) SEQ ID NO:57、58、464-467; (z) SEQ ID NO:68-71和468-469;以及(aa) SEQ ID NO:112和470-474。在各个方面,抗原结合蛋白包含(a)表B中列出的重链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列:SEQ ID NO:135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173和175、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70% (例如,至少或约85%、至少或约90%) 序列同一

性的变体序列；(b) 表B中列出的轻链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列：SEQ ID NO:134、136、138、140、142、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、168、170、172、174和176、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%（例如，至少或约85%、至少或约90%）序列同一性的变体序列；或(a)和(b)两者。在各个方面，抗原结合蛋白包含选自由以下组成的组的一对氨基酸序列：(a) SEQ ID NO:156和157；(b) SEQ ID NO:148和149；(c) SEQ ID NO:172和173；(d) SEQ ID NO:140和141；(e) SEQ ID NO:174和175；(f) SEQ ID NO:144和145；(g) SEQ ID NO:152和153；(h) SEQ ID NO:158和159；(i) SEQ ID NO:146和147；(j) SEQ ID NO:160和161；(k) SEQ ID NO:166和167；(l) SEQ ID NO:150和151；(m) SEQ ID NO:142和143；(n) SEQ ID NO:168和169；(o) SEQ ID NO:164和165；(p) SEQ ID NO:162和163；(q) SEQ ID NO:170和171；(r) SEQ ID NO:134和135；(s) SEQ ID NO:154和155；(t) SEQ ID NO:136和137；以及(u) SEQ ID NO:138和139。

[0261] 在各个实施方案中，抗原结合蛋白包含(a)表B1或表C中列出的重链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列：SEQ ID NO:376-379、384-387、391-396、403-408、412、413、416-419、422-427、478、480、482、484、486和488、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%、或约80%、或约90%、或约95%序列同一性的变体序列；(b)表B1或表C中列出的轻链可变区氨基酸序列或选自由以下组成的组的序列：SEQ ID NO:380-383、388-390、397-402、409-411、414、415、420、421和479、481、483、485、487和489、或其仅相差一个或两个氨基酸或具有至少或约70%、或约80%、或约90%或约95%序列同一性的变体序列；或(c) (a)和(b)两者。在各个方面，抗原结合蛋白包含表D中所列的一对氨基酸序列。

[0262] 本公开提供了一种抗原结合蛋白，其包含：(A) HC CDR1，其包含氨基酸序列YTFTXYT (SEQ ID NO:452)，其中X为T、V、D或S，任选地包含氨基酸序列YTFTTYT (SEQ ID NO:11)；(B) HC CDR2，其包含氨基酸序列IXPSSGYT (SEQ ID NO:475)，其中X为Q、S、A或N，任选地包含氨基酸序列INPSSGYT (SEQ ID NO:12)；(C) HC CDR3，其包含氨基酸序列AXGDYYVAY (SEQ ID NO:453)，其中X为N、Q、H或D，任选地包含氨基酸序列ANGDYYVAY (SEQ ID NO:13)；(D) LC CDR1，其包含氨基酸序列SSVSSXY (SEQ ID NO:449)，其中X为T、V、F或D，任选地包含氨基酸序列SSVSSTY (SEQ ID NO:8)；(E) LC CDR2，其包含氨基酸序列XTX (SEQ ID NO:450)，其中位置1的X为S、T、Q或A并且位置3的X为S、T、D或Q，任选地包含氨基酸序列STS (SEQ ID NO:9)；以及(F) LC CDR3，其包含氨基酸序列HXYXRSPLT (SEQ ID NO:451)，其中位置2的X为Q、H或S并且位置4的X为H、Y、Q或S，任选地包含氨基酸序列HQYHRSPLT (SEQ ID NO:10)。

[0263] 一种抗原结合蛋白，其包含：(A) HC CDR1，其包含氨基酸序列FTFSXYX (SEQ ID NO:455)，其中位置5的X为N、S、R、Q或A并且位置7的X为W、H、Y、F，任选地包含氨基酸序列FTFSNYW (SEQ ID NO:23)；(B) HC CDR2，其包含氨基酸序列IRLKXDXYAT (SEQ ID NO:456)，其中位置5的X为S、N、A或T并且位置7的X为Q、S、A、N，任选地包含氨基酸序列IRLKSDNYAT (SEQ ID NO:24)；(C) HC CDR3，其包含氨基酸序列XDGPPSGX (SEQ ID NO:457)，其中位置1的X为N、D或T并且位置8的X为S、T、A、C或Y，任选地包含氨基酸序列NDGPPSGC (SEQ ID NO:25)；(D) LC CDR1，其包含氨基酸序列EXIYSY (SEQ ID NO:476)，其中X为Q、S、A、D或N，任选地包含氨基酸序列ENIYSY (SEQ ID NO:20)；(E) LC CDR2，其包含氨基酸序列XAK (SEQ ID NO:477)，其中位置1的X为Q、S、A、D或N，任选地包含氨基酸序列NAK (SEQ ID NO:21)；以及(F) LC CDR3，其包含氨基酸序列QXHYXVPWT (SEQ ID NO:454)，其中位置2的X为H、Q、S或T并且位置5的X为T、S、

N或G,任选地包含氨基酸序列QHHTVPWT (SEQ ID NO:22)。

[0264] 一种抗原结合蛋白,其包含:(A)HC CDR1,其包含氨基酸序列YTXTXYT (SEQ ID NO:461),其中位置3的X为F、Y、S或T并且位置5的X为S、T、Y或D,任选地包含氨基酸序列YTFTSYT (SEQ ID NO:29);(B)HC CDR2,其包含氨基酸序列IXPSSXYT (SEQ ID NO:462),其中位置2的X为Q、S、A或N并且位置6的X为T、S、V、D或G,任选地包含氨基酸序列INPSSTYT (SEQ ID NO:30);(C)HC CDR3,其包含氨基酸序列XRGEXGGFAY (SEQ ID NO:463),其中位置1的X为S、A、T或V并且位置5的X为L、V或F,任选地包含氨基酸序列SRGELGGFAY (SEQ ID NO:31);(D)LC CDR1,其包含氨基酸序列QSLVHSXGXTY (SEQ ID NO:458),其中位置7的X为D、N、E、Q、S或A并且位置9的X为Q、S、A、D或N,任选地包含氨基酸序列QSLVHSDGNTY (SEQ ID NO:26);(E)LC CDR2,其包含氨基酸序列XVX (SEQ ID NO:459),其中位置1的X为K、Q或R并且位置3的X为S、T或V,任选地包含氨基酸序列KVS (SEQ ID NO:27);以及(F)LC CDR3,其包含氨基酸序列SXXTHVPYT (SEQ ID NO:460),其中位置2的X为Q、H或T并且位置3的X为S、G、T或D,任选地包含氨基酸序列SQSTHVPYT (SEQ ID NO:28)。

[0265] 在各个方面,本公开的抗原结合蛋白为抗体,例如单克隆抗体。在各种情况下,抗原结合蛋白为IgG。在各个方面,抗原结合蛋白在软琼脂3D增殖测定中抑制至少约50%的集落生长或抑制在注射人癌细胞的异种移植小鼠中的肿瘤生长。在各个方面,抗原结合蛋白抑制注射了卵巢癌细胞、黑素瘤癌细胞、膀胱癌细胞或子宫内膜癌细胞的异种移植小鼠中的肿瘤生长。在各种情况下,抗原结合蛋白抑制注射了卵巢癌细胞、膀胱癌细胞或子宫内膜癌细胞的异种移植小鼠中至少50%的肿瘤生长。

[0266] 本公开提供了包含本文所述的抗原结合蛋白和异源部分的缀合物。本公开还提供了包含本文所述的抗原结合蛋白的融合蛋白。本公开还提供了包含编码本公开的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白的核苷酸序列的核酸。本公开提供了包含核酸的载体,该核酸包含编码本公开的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白的核苷酸序列。本公开另外提供了包含本公开的核酸或载体的宿主细胞。

[0267] 本公开提供了产生与紧密连接蛋白6 (CLDN6) 蛋白结合的抗原结合蛋白的方法,该方法包括(i)在细胞培养基中培养本公开的宿主细胞,其中该宿主细胞包含核酸,该核酸包含编码前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白的核苷酸序列,以及(ii)从细胞培养基中收获抗原结合蛋白。另外,提供了产生包含与紧密连接蛋白6 (CLDN6) 蛋白结合的抗原结合蛋白的融合蛋白的方法,该方法包括(i)在细胞培养基中培养本公开的宿主细胞,其中该宿主细胞包含核酸,该核酸包含编码本公开的融合蛋白的核苷酸序列,以及(ii)从细胞培养基中收获融合蛋白。

[0268] 本公开还提供了产生药物组合物的方法,该方法包括组合本公开的抗原结合蛋白、缀合物、融合蛋白、核酸、载体、宿主细胞或它们的组合以及药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。还提供了包含本公开的抗原结合蛋白、缀合物、融合蛋白、核酸、载体、宿主细胞或它们的组合以及药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0269] 本文提供了治疗患有表达CLDN6的癌症的受试者的方法,该方法包括以有效治疗癌症的量向受试者施用本文所述的药物组合物。还提供了抑制受试者中肿瘤生长的方法,该方法包括以有效抑制肿瘤生长的量向受试者施用本文所述的药物组合物。本公开提供了减小受试者中肿瘤大小的方法,该方法包括以有效减小肿瘤大小的量向受试者施用本文所

述的药物组合物。还提供了预防受试者中癌症复发的方法,该方法包括以有效预防癌症复发的量向受试者施用本文所述的药物组合物。

[0270] 本公开提供了检测样品中的紧密连接蛋白6 (CLDN6) 的方法,该方法包括使样品与本公开的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白接触,并测定包含与CLDN6结合的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白的免疫复合物。本文还提供了诊断受试者的紧密连接蛋白6 (CLDN6) 阳性癌症的方法,该方法包括使包含从受试者获得的细胞或组织的生物样品与本公开的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白接触,并测定包含与CLDN6结合的抗原结合蛋白、缀合物或融合蛋白的免疫复合物。

[0271] 本公开还提供了治疗被诊断为CLDN6低过表达的受试者的癌症的方法。在各个实施方案中,该方法包括以有效预防癌症复发的量向受试者施用当前公开的药物组合物。在一些方面,施用诱导肿瘤细胞的凋亡,任选地,施用诱导表达CLDN6的细胞的凋亡。在各个方面,受试者患有肿瘤,并且肿瘤被半定量地分类为四个组之一:高表达者、中等表达者、低表达者和不表达者。在各种情况下,高表达者被定义为CLDN6 RNA大于12log个片段/千碱基对 (FPKM),其中CLDN6RNA通过RNASeq来测量,或如通过免疫组织化学 (IHC) 测量的CLDN6蛋白水平大于3+。在各种情况下,中等表达者被定义为CLDN6 RNA大于10log个FPKM,其中CLDN6 RNA通过RNASeq来测量,或通过IHC测量的CLDN6蛋白水平大于2+。在各种情况下,低表达者被定义为CLDN6 RNA大于6log个FPKM,其中CLDN6RNA通过RNASeq来测量,或通过IHC测量的CLDN6蛋白水平大于1+。在各种情况下,不表达者被定义为CLDN6 RNA小于6log个FPKM,其中CLDN6 RNA通过RNASeq来测量,或CLDN6蛋白水平低于IHC检测极限。在各个方面,患有所述肿瘤的受试者同样被描述为CLDN6的高表达者、中等表达者、低表达者或不表达者。

[0272] 给出以下实施例仅用于举例说明本公开,而不以任何方式限制其范围。

[0273] 实施例

[0274] 实施例1

[0275] 本实施例说明了不同细胞和组织来源中CLDN6 RNA水平的分析。

[0276] 为了建立CLDN6在不同来源材料中表达的基线,测定了患者样品、正常组织和由转化肿瘤研究实验室 (TORL) 创建的细胞系中CLDN6表达的表达水平。

[0277] 使用国家癌症研究所 (NCI) 管理的癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库中包含的信息来测量患者样品中CLDN6 RNA的水平。使用由共同基金维护的基因型-组织表达 (GTEx) 数据库中的信息来测量正常组织中的CLDN6水平。对来自GTEx数据库的组织分析显示,CLDN6在各种部位均可检测到,包括脑、垂体、胰腺、肾、肺、甲状腺和宫颈以及其他组织 (图1)。

[0278] 使用Agilent 44K微阵列 (4x44K阵列芯片,Agilent Technologies,Santa Clara, CA) 和RNA测序 (RNA-seq) 测定测量TORL癌细胞系中的CLDN6表达水平。RNASeq由BGI Americas (Cambridge, MA) 使用其“定量用RNASeq”服务进行。如图2和图3所示,尽管在乳腺癌、肾癌、结肠癌、肉瘤和肝癌细胞中可检测到CLDN6的表达水平,但卵巢癌、头颈癌、肺癌和膀胱癌细胞的CLDN6表达水平最高。

[0279] 实施例2

[0280] 本实施例说明了经工程改造以过表达CLDN6的细胞的产生。

[0281] 生成了经工程改造以过表达CLDN6的模型。这些模型用于确定实施例5中所述的CLDN6抗体的功效。简而言之,将编码CLDN6的核苷酸序列工程改造到具有CMV启动子和脑心

肌炎病毒 (EMCV) 的减毒内部核糖体进入位点 (IRES) 的双顺反子载体中。IRES 位于目的基因 (GOI) cDNA (CLDN6) 与嘌呤霉素 cDNA 之间。土拨鼠转录后调控元件 (WPPE) 位于嘌呤霉素 cDNA 的下游。该载体还表达 GFP 标记序列或 MycDDK 标签。包含 GFP 的表达载体的序列在本文中 SEQ ID NO:189 提供。

[0282] 将表达载体病毒转导到 HEK293T 细胞 (用于筛选目的) 和 NIH3T3 细胞 (用于免疫) 中。基于在含嘌呤霉素 (1 $\mu$ g/ml) 的培养基中的存活选择阳性转导细胞。将阳性细胞亚克隆以获得 CLDN6 过表达细胞的稳定、均一的克隆群体。

[0283] 使用参考 CLDN6 单克隆抗体 (mAb) 在 BD Biosciences Accuri™ 流式细胞仪 (San Jose, CA) 上通过流式细胞术确认亚克隆 CLDN6 的表达。二抗和缀合物: Alexa Fluor®647 山羊抗小鼠 IgG (最小 x 反应性) 抗体 (Biolegend, San Diego, CA; 目录号 405322) 用于检测参考 CLDN6mAb 与亚克隆表达的 CLDN6 之间的结合活性。

[0284] 通过使用 Cellavista® 成像系统 (Synentec (Mountain View, CA) 和表达 CLDN6-绿色荧光蛋白 (GFP) 融合蛋白的细胞, 通过荧光显微镜确定 CLDN6 的细胞定位。如图 4 所示, 在细胞膜中检测到 GFP 的荧光, 证明 CLDN6 位于细胞膜上。

[0285] 实施例 3

[0286] 本实施例说明了参考抗体和对照抗体的产生。

[0287] 通过将抗体重链可变区和轻链可变区克隆到 ExpiCHO™ 表达系统 (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) 中以产生重组小鼠 IgG2A 嵌合抗体, 来制备基准 (参考) CLDN6 特异性抗体和对照抗体。将这些抗体与实施例 5 中所述的新生成的 CLDN6 特异性抗体一起进行测试。

[0288] 简而言之, 根据制造商的方案, 使用 ExpiCHO™ 表达系统 (目录号 A29133, ThermoFisher Scientific, USA) 转染包含对照和基准抗体序列的质粒。转染后第 1 天, 将细胞在 37°C 和 8% CO<sub>2</sub> 下培养, 然后在试剂盒中提供的培养基中于 32°C 和 5% CO<sub>2</sub> 下培养。通过以 1,000g 离心 10 分钟, 然后以 5,000g 离心 30 分钟使 ExpiCHO™ 培养基澄清, 从而纯化抗体。然后使用 0.45 $\mu$ m 过滤器, 随后使用 0.22 $\mu$ m 过滤器过滤上清液。随后, 根据制造商的方案, 使用蛋白 A/G 树脂 (Life Technologies, Carlsbad, CA; 目录号 20424) 对上清液进行亲和纯化。在 ELISA 纯化之前, 粗略测定培养基中的抗体滴度, 以确保所加载的培养基的量占据小于 80% 的树脂结合能力。温育后, 将树脂用 PBS 洗涤, 并用洗脱缓冲液 (Life Technologies, 目录号 21004) 洗脱。通过添加 pH8.0 的 Tris 缓冲液, 立即将洗脱级分调节至生理 pH。随后使用 Amicon Ultra-15 离心过滤器装置 (Life Technologies, 目录号 UFC900324) 在 PBS 缓冲液中对经纯化的抗体进行缓冲液交换和蛋白质浓缩。抗体浓度通过 BCA 蛋白测定来确定。进行 SDS-PAGE 和考马斯染色以测试抗体纯度。将经纯化的蛋白质等分并在 -80°C 下长期储存或在 4°C 下保存以供立即使用。

[0289] 通过 SDS-PAGE, 接着在非还原对还原条件下进行考马斯染色, 验证抗体的完整性; 在非还原条件下, 一个主要的条带在 150kDa 附近, 而在还原条件下, 观察到两个条带, 50kDa 和 25kDa。

[0290] 以基本相同的方式产生对具有序列相似性 (图 5) 的其他 CLDN 家族成员 (即 CLDN3、CLDN4 和 CLDN9) 特异性的抗体, 不同之处在于质粒中所含的抗体序列为对 CLDN3、CLDN4 或 CLDN9 特异性的抗体序列。

## [0291] 实施例4

[0292] 本实施例说明了具有高内源性CLDN6表达的细胞系的表征。

[0293] 通过FACS和蛋白质印迹分析一组癌细胞系的CLDN6内源性表达。简而言之,通过FACS使用过表达CLDN6的细胞(例如,实施例2中描述过的表达CLDN6的HEK293T细胞)和如实施例1中测定的以高或低水平内源性表达CLDN6的细胞系验证抗体与靶标的结合。将表达CLDN6的细胞与参考或对照抗体(实施例3中所述)在冰上温育30分钟,洗涤后,与Alexa Fluor® 647缀合的山羊抗小鼠IgG(最小x反应性)抗体(Biolegne目录号405322)在冰上温育30分钟。通过BD Biosciences Accuri™流式细胞仪(San Jose, CA)读取荧光。

[0294] 用参考和对照抗体在硝酸纤维素上进行蛋白质印迹。简而言之,将来自细胞裂解物的样品煮沸以使蛋白质含量变性。SDS-PAGE(SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳)用于根据多肽的长度分离变性的蛋白质。然后将分离的蛋白质从聚丙烯酰胺凝胶转移到硝酸纤维素膜上。使用2%的牛血清白蛋白(BSA)溶液封闭膜,从而使非特异性抗体结合最小化。将膜与参考或对照抗体一起温育。膜用辣根过氧化物酶(HRP)缀合的二抗染色,该二抗识别参考抗体或对照抗体,并且经由化学发光检测二抗。

[0295] 过表达系用于验证对照和参考抗体,并且一旦经验证,就使用对照和参考抗体来表征该内源性细胞系。这些测定中包括过表达CLDN6的细胞作为阳性对照。

[0296] FACS测定显示,除了子宫内膜癌细胞系、膀胱癌细胞系、肺癌细胞系和上消化道癌细胞系外,还有四个卵巢癌细胞系在表面以高水平表达CLDN6。还通过蛋白质印迹检测到高水平的CLDN6表达。如通过蛋白质印迹所检测的,另外两种卵巢癌细胞系、另外的肝癌细胞系、另外的肺癌细胞系和另外的上消化道癌细胞系显示出在表面上以中等水平表达CLDN6。子宫内膜肿瘤细胞和膀胱肿瘤细胞也表达高水平的CLDN6作为体内异种移植。表2汇总了被测试癌细胞系的CLDN6的内源性表达水平。

[0297] 表2

[0298]

| 细胞_系_名称 | 主要组织学 | CLDN6 RNASeq | 组    | 通过FACS的表面表达 | 通过WB的蛋白质表达(细胞系) | 通过WB的蛋白表达(异种移植) | 致瘤性亚Q | 致瘤性IP(裸) | 致瘤性IP(SCID) |
|---------|-------|--------------|------|-------------|-----------------|-----------------|-------|----------|-------------|
| OVCA429 | 卵巢    | 393.99       | 阳性对照 | ++++        | ++++            |                 | 否     | 缓慢       | TBD         |
| ARK2    | 子宫内膜  | 335.06       | 阳性对照 | ++++        | ++++            | +++             | 是     |          |             |

[0299]

|        |      |        |      |      |      |    |     |     |     |
|--------|------|--------|------|------|------|----|-----|-----|-----|
| OAW28  | 卵巢   | 273.78 | 阳性对照 | ++++ | ++++ |    | 否   | TBD | TBD |
| UMUC-4 | 膀胱   | 242.93 | 阳性对照 | ++++ | ++++ | ++ | 是   | 缓慢  | TBD |
| PEO14  | 卵巢   | 196.63 | 阳性对照 | ++++ | +++  |    | 否   | TBD | TBD |
| OV177  | 卵巢   | 195.53 | 阳性对照 | ++++ | +    |    | 否   | TBD | TBD |
| H1693  | 肺    | 184.12 | 阳性对照 | ++++ | +++  |    | TBD |     |     |
| MKN7   | 上消化道 | 118.6  | 阳性对照 | +++  | ++   |    | TBD |     |     |
| OV-90  | 卵巢   | 108.23 | 阳性对照 | ++   | ++   | +  | 是   |     |     |
| HUH-7  | 肝    | 93.52  | 阳性对照 | ++   | +    |    | 是   |     |     |
| JHOS-4 | 卵巢   | 69.3   | 阳性对照 | ++   | +    |    | 否   | TBD | TBD |
| H1435  | 肺    | 42.8   | 阳性对照 | ++   | +/-  |    | TBD |     |     |
| NUGC 3 | 上消化道 | 41.11  | 阳性对照 | ++   | ++   | +  | 是   |     |     |

[0300]

|         |     |      |      |   |   |   |   |     |     |
|---------|-----|------|------|---|---|---|---|-----|-----|
| RMG-1   | 卵巢  | 0.63 | 阴性对照 | - | - | - | 是 | TBD | TBD |
| COLO704 | 卵巢  | 0.44 | 阴性对照 | - | - | - | 是 | TBD | TBD |
| MCF-7   | 乳房  | 0    | 阴性对照 | - | - | - | 是 |     |     |
| LS513   | 结肠  | 0    | 阴性对照 | - | - | - | 是 |     |     |
| M202    | 黑素瘤 | 0    | 阴性对照 | - | - | - | 是 |     |     |
| M275    | 黑素瘤 | 0    | 阴性对照 | - | - |   | 是 |     |     |
| KOC-7C  | 卵巢  | 0    | 阴性对照 | - | - | - | 是 | 是   | TBD |

[0301] 实施例5

[0302] 本实施例说明了免疫小鼠以产生CLDN6特异性抗体。

[0303] 通过用三种不同肽免疫原的混合物按照Fred Hutchinson癌症研究中心的技术免疫Ba1b/c和CD1小鼠来产生CLDN6-特异性抗体。这三种肽跨越CLDN6胞外结构域的第二环(即,EL2)。这些肽包括全长的EL2,跨越EL2的前(N-末端)一半的肽和跨越EL2的后(C-末端)一半的肽。表3提供了三种肽的序列。

[0304] 表3

[0305]

| 肽免疫原                            | EL2    | SEQ ID NO: |
|---------------------------------|--------|------------|
| Ac-CWTAHAIIRDFYNPLVAEAQKREL- 酰胺 | 全长 EL2 | 2          |
| Ac-CTAHAIIRDFYNPL-酰胺            | N-末端一半 | 3          |
| Ac-LVAEAQKRELGC-酰胺              | C-末端一半 | 4          |

[0306] 还用包含人CLDN6-myc-DDK表达载体的质粒,用过表达全长CLDN6的3T3细胞免疫小鼠。

[0307] 从经免疫的小鼠中收获脾细胞,并通过BTX电融合(BTX,Holliston,MA)与骨髓瘤细胞系融合以生成杂交细胞。生成了7680种原代杂交细胞培养物,并在384孔板中培养。通过使用表达三种不同肽靶标的珠粒的珠粒阵列评估抗体结合肽的能力。将1920种潜在的阳性抗体重新排列到96孔板中,再通过流式细胞术针对内源性和人工细胞系模型进行筛选。

[0308] 然后通过流式细胞术对与靶区域具有序列相似性的蛋白质(例如,其他CLDN蛋白质)的内源性和人工模型反筛选阳性杂交细胞上清液。从二次筛选和反筛选中,选择约20种CLDN6-特异性抗体用于另外的研究。将这些抗体亚克隆,并确定可变的重链和轻链序列。参见表B和序列表。

[0309] 使用ExpiCHO™表达将CLDN6抗体型式化为全长IgG抗体。将抗体的重链和轻链可变区克隆到抗体表达载体中,该抗体表达载体在实验室中基于pcDNA™3.4-TOPO®载体(目录号:A14697,ThermoFisher Scientific,USA)进行工程改造,并通过(根据试剂盒(ExpiCHO™表达系统,目录号:A29133,ThermoFisher Scientific,USA)中提供的方案)转染到CHO细胞中。纯化抗体,并通过FACS测定抗体与CLDN6和抗体IC50的细胞表面结合,其中CLDN6抗体按照制造商的方案与Alexa Fluor® 647NHS酯(琥珀酰亚胺酯)(目录号A20106,ThermoFisher Scientific)直接缀合。在150,000个细胞系统中,以50μl的体积从0.32nM至1000nM(连续稀释度1:5,6个点)测试CLDN6抗体。

[0310] 表达CLDN6的细胞被用于FACS测定中,以确定CLDN6抗体与细胞表面上的CLDN6结合以及与其他CLDN家族成员交叉反应的能力。将经工程改造以表达与GFP融合的人CLDN6、与GFP融合的小鼠CLDN6、CLDN9-GFP、CLDN4-GFP或CLDN3-GFP或单独GFP(不含CLDN6)的HEK293 T细胞用作CLDN6表达的人工模型。ARK2、OVCA429、LS513和MCF7细胞用作CLDN6表达的内源性模型以及用于CLDN3/4表达的模型。

[0311] 对于每种测试的细胞类型和每种mAb,通过EDTA(而不是胰蛋白酶)将细胞从培养瓶表面分离,以保护细胞表面蛋白。然后将分离的细胞与Alexa Fluor®-标记的CLDN6 mAb以预定浓度在黑暗中于冰上温育30分钟。CLDN6 mAb直接用Alexa Fluor® 647NHS酯(琥珀酰亚胺酯)标记。洗涤后,通过BD Accuri™流式细胞仪C6读取细胞,以检测通道FL4H中抗体-抗原蛋白的结合。在不同浓度下测试每种抗体以建立剂量-荧光曲线。使用在线可获得的Very Simple IC50工具包,基于FL4H(以活单线态细胞设门)的值计算抗体的EC50/IC50(最大值的一半时的抗体浓度),该工具包允许对生物剂量-反应数据作图并拟合成曲线类型以得到EC50/IC50。最大值是荧光最大化的最低抗体浓度。还筛选了抗体与其他CLDN蛋白(诸如CLDN9、CLDN3和CLDN4)交叉反应的能力。这些值用于确定测试的抗体组中每种抗体的相对亲和力。使用相似的方法获得交叉反应性数据,但细胞对于CLDN6、CLDN3、CLDN4和CLDN9具有不同的表达谱。

[0312] 以这种方式确定的相对亲和力数据和交叉反应性数据列于表4和表5中。

[0313] 表4

[0314]

| A<br>B<br># | 等<br>级 | HEK293T<br>-CLDN6-<br>mGFP | HEK293T-CL<br>DN6-mGFP<br>人工 CLDN6+ | HEK293<br>T<br>CLDN9- | HEK293<br>T<br>CLDN4- | HEK293<br>T<br>CLDN3- | HEK29<br>3T-mGF<br>P |
|-------------|--------|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
|-------------|--------|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|

[0315]

|               |    | 人工<br>CLDN6+ | (小鼠) | mGFP<br>人工<br>CLDN9+ | mGFP<br>人工<br>CLDN4+ | mGFP<br>人工<br>CLDN3+ | 亲本   |
|---------------|----|--------------|------|----------------------|----------------------|----------------------|------|
| 1             | 1  | 109          | 72   | 2765                 | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 2             | 2  | 182          | 5000 | 5000                 | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 3             | 3  | 604          | 2487 | 5000                 | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 4             | 4  | 17           | 5000 | 1860                 | 739                  | 5000                 | 5000 |
| 5             | 5  | 10           | 11   | 25                   | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 6             | 6  | 1427         | 2222 | 2769                 | 26                   | 5000                 | 5000 |
| 7             | 7  | 579          | 1548 | 1938                 | 2088                 | 5000                 | 5000 |
| 8             | 8  | 1918         | 5000 | 2769                 | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 9             | 9  | 2671         | 5000 | 5000                 | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 10            | 10 | 2757         | 5000 | 246                  | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 11            | 11 | 1696.29      | 2375 | 5000                 | 2238                 | 5000                 | 5000 |
| 12            | 负数 | 5000         | 5000 | 2468                 | 2087                 | 5000                 | 5000 |
| 13            | 负数 | 5000         | 5000 | 5000                 | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 14            | 负数 | 5000         | 5000 | 5000                 | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 16            | 负数 | 5000         | 5000 | 5000                 | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 17            | 负数 | 2,645.95     | 5000 | 5000                 | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 18            | 负数 | 5000         | 5000 | 5000                 | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 15            | 负数 | 5000         | 5000 | 5000                 | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 19            | 负数 | 5000         | 5000 | 5000                 | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 参考<br>Ab<br>2 | 0  | 122          | 46   | 5000                 | 5000                 | 5000                 | 5000 |
| 参考<br>Ab<br>1 | 0  | 57           | 651  | 2943                 | 5000                 | 5000                 | 5000 |

[0316] AB#对应于表A和表B中所列的AB#。

[0317] 表5

[0318]

| AB # | ARK2<br>内源性 | OVCA429<br>内源性 | LS513<br>内源性 | MCF7<br>内源性 |
|------|-------------|----------------|--------------|-------------|
|------|-------------|----------------|--------------|-------------|

[0319]

|           | CLDN6+   | CLDN6+   | CLDN3/4+ | CLDN3/4+ |
|-----------|----------|----------|----------|----------|
| 1         | 105      | 84       | 5000     | 5000     |
| 2         | 1365     | 912      | 5000     | 5000     |
| 3         | 1653     | 1096     | 5000     | 5000     |
| 4         | 48       | 168      | 730      | 653      |
| 5         | 8        | 5        | 781      | 1485     |
| 6         | 765      | 394      | 133      | 1135     |
| 7         | 353      | 531      | 635      | 979      |
| 8         | 1136     | 1090     | 1126     | 1063     |
| 9         | 1140     | 1165     | 1040     | 5000     |
| 10        | 2143     | 2473     | 1947     | 5000     |
| 11        | 362.81   | 834.65   | 492.567  | 427.031  |
| 12        | 1297     | 2294     | 2266     | 5000     |
| 13        | 1147     | 2287     | 1594     | 5000     |
| 14        | 1304     | 1661     | 1161     | 546      |
| 16        | 5000     | 5000     | 5000     | 5000     |
| 17        | 5000     | 5000     | 5000     | 5000     |
| 18        | 1,354.80 | 2,435.18 | 5000     | 5000     |
| 15        | 5000     | 5000     | 5000     | 5000     |
| 19        | 5000     | 5000     | 5000     | 5000     |
| 参考<br>Ab2 | 1115     | 1283     | 2222     | 5000     |
| 参考<br>Ab1 | 162      | 62       | 5000     | 5000     |

[0320] AB#对应于表A和表B中所列的AB#。

[0321] 实施例6

[0322] 本实施例说明了嵌合小鼠IgG mAb的表征。

[0323] 进行软琼脂3D增殖测定和异种移植物结合测定以进一步表征实施例5中所述的mAb。简而言之,将在1x RPMI培养基中的0.6% SeaPlaque琼脂糖中含有10,000个细胞的250  $\mu$ L顶层混合物铺在48孔板的每孔的1x RPMI培养基中的0.6% SeaPlaque琼脂糖的250uL固化底层的顶部。将含有1x RPMI培养基的250uL液体进料层置于固化顶层上方。使用或不使用曲妥珠单抗、CLDN6 mAb或小鼠IgG2a对照制备软琼脂测定的所有三层,起始浓度为150ng/mL (1uM),终止浓度为1.5ng/mL,以1:10稀释。每种测试条件一式两份进行。使细胞形成集落3周,然后用0.05%中性红染色,并在EVOS XL倒置光学显微镜上成像。经处理的细胞系与对照相比,集落数减少 $\geq 20\%$ 被认为是敏感的。

[0324] 如表6所示,当用所示抗体处理时,许多细胞系表现出集落数减少。

[0325] 表6

[0326]

|         | 体外3D活性 |
|---------|--------|
| 参考Ab1** | 70%    |
| 参考Ab2** | 50%    |
| AB1     | 50%    |
| AB2     | 50%    |
| AB3     | 50%    |

|      |     |
|------|-----|
| AB4  | 70% |
| AB5  | 70% |
| AB6  | 70% |
| AB7  | 50% |
| AB8  | 0%  |
| AB9  | 0%  |
| AB10 | 50% |
| AB11 | 50% |
| AB12 | 0%  |
| AB13 | 50% |
| AB14 | 0%  |
| AB19 | 50% |
| AB16 | 25% |
| AB17 | 0%  |
| AB18 | 0%  |
| AB19 | 0%  |

[0327] 在注射了人癌细胞系的异种移植小鼠中进行体内结合研究。简而言之,在六周龄的CD-1无胸腺裸鼠(Charles River Laboratories)中建立人癌细胞系的异种移植模型。对于皮下注射每种细胞系遵循以下条件:ARK2  $0.75 \times 10^7$ , UMUC4  $1.0 \times 10^7$ , OV90  $1.0 \times 10^7$  和 M202  $0.5 \times 10^7$  细胞,均含有50%基质胶(BD Biosciences)。注射足够数量的小鼠以实现每个处理组8只小鼠。当肿瘤达到150至300mm<sup>3</sup>的平均大小时,将小鼠随机分到处理组中。对于处理,将每种治疗性抗体(AB3、AB2、参考Ab1、参考Ab2、参考Ab3(曲妥珠单抗)和非靶向IgG2对照)在无菌盐水中稀释至1mg/ml的工作浓度用于静脉内尾静脉(IV)注射。对于M202研究,在第一个每周循环的5天给药、2天停药时间表中,通过P0以1.0mg/kg(10% Cremaphor, 10% PEG400)给予曲美替尼(DMSO溶剂化物, MedChem Express),然后在剩余的两周给药中降低至0.5mg/kg。每周用测径器测量肿瘤异种移植植物三次,并且通过乘以高度×宽度×长度来确定以mm<sup>3</sup>为单位的肿瘤体积。将小鼠处理2-7周。在研究结束时,使动物安乐死,切除肿瘤组织并将其分开以作为速冻或福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)组织储存,以用于生物标记分析。所有动物工作均根据IACUC和加利福尼亚大学洛杉矶分校动物研究委员会批准的方案进行。使用得自StudyDirector(San Francisco, CA)的StudyLog软件分析数据。结果表示为每组的平均体积。误差条表示平均值的标准误差(SE)。

[0328] 异种移植测定的结果示于图6至图10中。如图6A和图6B所示,在携带子宫内膜肿瘤的小鼠中,相对于对照IgG2抗体,AB2和AB3中的每一个在第14天引起肿瘤体积的实质平均变化。如图7A和图7B所示,在携带膀胱肿瘤的小鼠中,相对于对照IgG2抗体,AB3在第35天引起肿瘤体积的实质平均变化。图8A和图8B显示,在携带卵巢肿瘤的小鼠中,相对于对照IgG2抗体,AB2和AB3中的每一个在第20天引起肿瘤体积的实质平均变化。图9A和图9B表明,AB3以CLDN-特异性方式起作用,因为图9A和图9B中使用的模型不表达CLDN6、CLDN3、CLDN4和CLDN9中的任何一者,因此被用作阴性对照。图9A和图9B的数据还表明,AB3具有比参考Ab1和参考Ab2低的脱靶活性。图10A汇总了图6至图9的结果。如图10A所示,AB3显著降低了携带

子宫内膜、膀胱和卵巢肿瘤的小鼠的肿瘤生长,这些肿瘤均表达CLDN6,但没有降低携带不表达CLDN6的黑素瘤肿瘤的小鼠的肿瘤生长(图10B)。如图11所示,处理期间小鼠体重的平均链没有显著变化,表明处理的安全性。

[0329] 在人卵巢癌细胞系OV90的异种移植模型中进行第二组实验。给小鼠注射实施例5中所述的10种mAbs之一或对照抗体(小鼠IgG2a抗体,参考CLDN6 ab)或PBS媒介物对照。每组8只小鼠,每只动物每4天静脉内注射10mg/kg抗体。如图12A和图12B所示,实施例5中所述的几种抗体减小了携带卵巢肿瘤的小鼠的肿瘤体积。尽管所测试的所有抗体相对于媒介物对照均减小了肿瘤体积,其中表现最好的是AB3、AB4、AB7和AB10。如图13所示,用AB3、AB4、AB7或AB10处理的动物的体重没有明显变化,表明它们的安全性。

[0330] 实施例7

[0331] 本实施例说明了嵌合小鼠IgG mAb的进一步表征。

[0332] 进行内化定量测定。简而言之,由参考抗体Ab1、AB3或AB4结合触发的CLDN6蛋白内化的研究用阳性对照进行,该阳性对照是普遍表达的转铁蛋白受体(TfR),其是已知的在抗体结合后被内化的细胞表面受体。

[0333] TfR和CLDN6抗体用Texas Red<sup>TM</sup>-X琥珀酰亚胺酯(混合异构体,目录号T6134, ThermoFisher Scientific)标记。在抗体处理前一天,将细胞接种在 $\mu$ -载玻片8孔室(目录号80826, ibidi Cells In Focus Inc.)中,以使细胞附着并生长。将细胞与标记的抗体在冰上在黑暗中温育30分钟。然后,在内化之前,通过Echo实验室荧光显微镜读取包含CLDN6或TfR标记细胞的室以收集图像。然后将该室在37℃下温育40分钟以允许内化过程,并通过Echo实验室荧光显微镜再次收集图像。与参考Ab1引起的结果相比,AB3和AB4引起更大程度的CLDN6内化(数据未示出)。

[0334] 实施例8

[0335] 本实施例说明了嵌合小鼠IgG mAb的进一步表征。

[0336] 用实施例5中所述的选择抗体如下进行二维(2D)增殖测定:将细胞以每孔5,000至20,000个细胞一式两份地接种在24孔板中。第二天,将细胞用六种1-5稀释的mAb(以100nM的曲妥珠单抗、Cldn6mAb或小鼠IgG2A对照开始)和固定浓度的1ng/ $\mu$ L单甲基奥瑞司他汀E(MMAE)-缀合的抗小鼠二抗(Moradec, LLC)处理以生成剂量反应曲线。在第1天、抗体处理当天和之后的第6天对未处理的细胞孔进行定量,以确定细胞生长的范围。在第6天对用mAbs处理的孔进行定量,并将每种处理条件下的生长确定为相对于未处理细胞生长的标准化百分比。在Z1粒子计数器(Beckman Coulter, Inc)上进行定量。

[0337] 结果示于图14中。AB2、AB3、AB4和AB5在抑制增殖方面表现出最大的功效。这些抗体中每一种的IC<sub>50</sub>介于0.1nM和1nM之间。AB7、AB10、AB11和AB15中的每一个在此测定中也表现出抑制增殖的能力,尽管程度不及AB2、AB3、AB4和AB5。

[0338] 实施例9

[0339] 本实施例说明了本公开的抗体的人源化。

[0340] 选择表A中所列的抗体亚组用于人源化分析。将AB1、AB3、AB4、AB9、AB11和AB18抗体的重链可变(VH)和轻链可变(VL)序列与来自人VH基因和人VL $\kappa$ 基因的已知人种系序列文库进行比较(IMG<sup>T</sup>® the international ImMunoGeneTics information system® [www.imgt.org](http://www.imgt.org);创始人和总监:Marie-Paule Lefranc, Montpellier, France);所用数据库

为IMGT人VH基因(F+ORF,273种系序列)和IMGT人VL<sub>K</sub>基因(F+ORF,74种系序列)。受体人种系选自与亲本抗体序列最接近的那些。

[0341] 表7提供了每种抗体的每个VH和VL的有关被选作受体序列的人种系序列和所选择的人重链连接区(J基因)的信息。连接区(J基因)选自 **IMGT® the international ImMunoGeneTics information system®** [www.imgt.org](http://www.imgt.org) (创始人和总监:Marie-Paule Lefranc, Montpellier, France) 编译的人连接区序列。

[0342] 表7

|        | 人 HC 种系 | 人 HC 连接区<br>(J 基因) | 人 LC 种系       | 人 LC 连接区<br>(J 基因) |
|--------|---------|--------------------|---------------|--------------------|
| [0343] | AB1     | IGHV1-46(等位基因 1)   | IGHJ4(等位基因 1) | IGLV1-39(等位基因 1)   |
|        | AB3     | IGHV3-23(等位基因 1)   | IGHJ4(等位基因 1) | IGLV1-39(等位基因 1)   |
|        | AB4     | IGHV1-46(等位基因 1)   | IGHJ4(等位基因 1) | IGLV2-30(等位基因 1)   |
|        | AB9     | IGHV1-46(等位基因 1)   | IGHJ4(等位基因 1) | IGLV1-39(等位基因 1)   |
|        | AB11    | IGHV3-48(等位基因 1)   | IGHJ4(等位基因 1) | IGLV4-1(等位基因 1)    |
|        | AB18    | IGHV1-46(等位基因 1)   | IGHJ4(等位基因 1) | IGLV4-1(等位基因 1)    |

[0344] CDR是根据AbM定义来定义的(有关比较CDR定义的表,参见Andrew C.R.Martin博士的网站[www.bioinf.org.uk/abs/](http://www.bioinf.org.uk/abs/))。

[0345] 可能需要将人种系框架(即,VH和VL中的非CDR残基)位置改变为相应的亲本鼠序列以优化人源化抗体的结合。人源化抗体的形式的序列提供为SEQ ID NO:376-421。

[0346] 对于AB1,基于序列和构象,确定HC的CDR2的Asn52(顺序编号)和LC中CDR2的Asn54中的每一个具有低的脱酰胺潜力。

[0347] 对于AB3,基于序列和构象,确定HC的CDR1的Asn31(顺序编号)、HC的CDR2的Asn57、LC的CDR1的Asn28和LC的CDR2的Asn50中的每一个具有低的脱酰胺潜力。确定HC的CDR1的Trp33可能暴露于溶剂,并且具有氧化潜力,尤其是在应激条件下。在HC的CDR3中,确定在CDR中存在游离的Cys106,这在制造抗体时可能会出现问題,因为它很可能暴露于溶剂。建议将该Cys残基改变为Tyr、Ser或Ala。测试了这些经改变的抗体结合的维持。LC的CDR2的Ile53被确定为暴露于溶剂,并且可导致非特异性结合。提议将该Ile残基改变为Ser。测试了这种经改变的抗体结合的维持。

[0348] 对于AB4,基于序列和构象,确定HC的CDR2的Asn52(顺序编号)和LC的CDR2的Asn58具有低的脱酰胺潜力。LC的CDR1中的DGNT序列被确定为有问题的,因为它被确定具有较高的异天冬氨酸形成潜力(在DG序列处)和脱酰胺潜力(在NT序列处)。建议对该序列进行改变。

[0349] 对于AB9,基于序列和构象,HC的CDR1中的Asn33(顺序编号)以及HC的CDR2中的

Asn52和Asn59被确定具有低的脱酰胺潜力。基于序列和构象确定Asn54具有中等脱酰胺潜力。确定HC的CDR2中的NGG序列具有脱酰胺随后形成异天冬氨酸的高/中等潜力。因此,建议改变该氨基酸序列。当制造抗体时,HC的CDR3中的游离Cys106可能是有问题的,因为它被确定为可能暴露于溶剂。提议将该Cys残基改变为Tyr、Ser或Ala。测试了这些经改变的抗体结合的维持。HC的CDR1中的Arg28在人抗体中并不常见。将该残基改变为Thr并测试结合的维持。对于AB 9,LC的CDR1中的Trp32(顺序编号)被确定为可能暴露于溶剂,并且可能经历氧化,尤其是在应激条件下。相同CDR的Leu24在人抗体中并不常见。将该残基改变为Arg并测试结合的维持。

[0350] 对于AB11,确定HC的CDR2中的Asp54-Ser55(顺序编号)具有低的异天冬氨酸形成潜力。基于序列和构象,确定LC的CDR2中的Asn57具有低的脱酰胺潜力。

[0351] 对于AB18,基于序列和构象,确定HC的CDR1中的Asn33和CDR-H2 Asn50(顺序编号)具有低的脱酰胺潜力。在HC的CDR2中,确定Asp-Pro(DP)序列具有在酸性条件下经历断裂的可能性。在VL结构域中,基于序列和构象,确定LC的CDR1中的Asn34和Asn37具有低的脱酰胺潜力。在LC的CDR3中,确定Trp56可能暴露于溶剂,并且可能经历氧化,尤其是在应激条件下。

[0352] 表8示出了用于组合人源化VH和VL的方案。如果没有人源化形式与嵌合mAb等效。优选的对以粗体下划线文本示出。

[0353] 表8

[0354]

| 亲本   | 人源化 Ab #             | VH<br>(SEQ ID NO:) | VL<br>(SEQ ID NO:) |
|------|----------------------|--------------------|--------------------|
| AB1  | AB1-1                | 376                | 380                |
|      | AB1-2                | 377                | 380                |
|      | <b><u>AB1-3</u></b>  | 377                | <b>381</b>         |
|      | <b><u>AB1-4</u></b>  | 377                | <b>382</b>         |
|      | <b><u>AB1-5</u></b>  | 377                | <b>383</b>         |
|      | <b><u>AB1-6</u></b>  | <b>378</b>         | <b>381</b>         |
| AB3  | AB3-1                | 384                | h21G5-L1( 任<br>选)  |
|      | <b><u>AB3-2</u></b>  | <b>385</b>         | <b>388</b>         |
|      | <b><u>AB3-3</u></b>  | <b>385</b>         | <b>389</b>         |
|      | <b><u>AB3-4</u></b>  | <b>386</b>         | <b>388</b>         |
|      | <b><u>AB3-5</u></b>  | <b>386</b>         | <b>389</b>         |
|      | AB3-6                | 387                | 388                |
|      | AB3-7                | 387                | 389                |
| AB4  | AB4-1                | 391                | 397                |
|      | AB4-2                | 392                | 397                |
|      | <b><u>AB4-3</u></b>  | <b>392</b>         | <b>398</b>         |
|      | <b><u>AB4-4</u></b>  | <b>393</b>         | <b>398</b>         |
|      | <b><u>AB4-5</u></b>  | <b>394</b>         | <b>398</b>         |
|      | AB4-6                | 395                | <b>398</b>         |
|      | AB4-7                | 396                | <b>398</b>         |
| AB9  | AB9-1                | 403                | 409                |
|      | AB9-2                | 404                | 409                |
|      | <b><u>AB9-3</u></b>  | <b>405</b>         | <b>410</b>         |
|      | <b><u>AB9-4</u></b>  | <b>405</b>         | <b>411</b>         |
|      | AB9-5                | 406                | 410                |
|      | AB9-6                | 406                | 411                |
|      | AB9-7                | 407                | 410                |
|      | AB9-8                | 407                | 411                |
|      | AB9-9                | 408                | 410                |
|      | AB9-10               | 408                | 411                |
| AB11 | AB11-1               | 412                | 414                |
|      | <b><u>AB11-2</u></b> | <b>413</b>         | <b>414</b>         |
|      | <b><u>AB11-3</u></b> | <b>413</b>         | <b>415</b>         |
| AB18 | AB18-1               | 416                | 420                |
|      | AB18-2               | 417                | 420                |
|      | AB18-3               | 417                | 420                |
|      | AB18-4               | 417                | 421                |
|      | AB18-5               | 418                | 420                |

[0355]

|  |        |     |     |
|--|--------|-----|-----|
|  | AB18-6 | 418 | 421 |
|  | AB18-7 | 419 | 420 |

[0356] 表8中所述的人源化抗体的构建和表达基本上如实施例5所述。FACS测定基本上如实施例5所述进行,以确定人源化抗体的相对抗原结合强度。测试了两种剂量(1.5μg或0.3μg)的人源化抗体与由经工程改造的293T克隆表达的人CLDN6或鼠类CLDN6蛋白的结合。测定

的结果提供于表9中。

[0357] 表9

|        | 人源化 Ab 命名     | 人 CLDN6<br>(1.5 $\mu$ g Ab) | 人 CLDN6<br>(0.3 $\mu$ g Ab) | 小鼠 CLDN6  |
|--------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------|
|        | 仅第二 Ab        | 768.07                      | 768.07                      | 1061.72   |
|        | 64A-chim      | 224297.77                   | 124463.44                   | 170906.13 |
|        | h64A          | 233932.53                   | 93415.06                    | 188577.77 |
|        | SC27-108-chim | 320381.33                   | 150854.98                   | 284326.77 |
|        | AB1-Chim      | 364416.49                   | 311923.02                   | 513665.18 |
|        | AB1-3         | 142182.2                    | 141773.57                   | 89292.21  |
|        | AB1-4         | 197142.08                   | 101763.71                   | 75860.6   |
|        | AB1-5         | 213233.57                   | 137828.05                   | 128498.45 |
|        | AB1-6         | 227152.34                   | 119699.97                   | 77561.34  |
|        | AB1-7         | 207009.91                   | 79207.94                    | 99740.72  |
|        | AB1-8         | 209971.67                   | 98785.97                    | 121717.49 |
|        | AB1-11        | 112923.25                   | 64892.04                    | 101386.62 |
|        | AB3-chim      | 459373.03                   | 267327.83                   | 67927.47  |
| [0358] | AB3-2         | 395813.97                   | 309318.89                   | 31741.02  |
|        | AB3-3         | 339510.79                   | 250519.45                   | 23038.44  |
|        | AB3-4         | 55845.14                    | 11641.7                     | 1521.79   |
|        | AB3-5         | 48550.83                    | 13335.93                    | 783.28    |
|        | AB3-7         | 169209.42                   | 105881.93                   | 56071.82  |
|        | AB3-8         | 151519.51                   | 108419.64                   | 21509.63  |
|        | AB4-chim      | 326603.58                   | 176289.63                   | 3639.29   |
|        | AB4-3         | 47760.08                    | 14309.78                    | 671.08    |
|        | AB4-4         | 48975.26                    | 14081.47                    | 741.03    |
|        | AB4-5         | 43385.34                    | 16765.44                    | 2003.95   |
|        | AB4-6         | 29243.78                    | 10841.68                    | 14205.6   |
|        | AB4-7         | 33342.17                    | 19215.28                    | 6635.91   |
|        | AB4-8         | 77642.77                    | 49310.15                    | 4703.98   |
|        | AB4-9         | 56854.11                    | 37231.13                    | 1778.41   |
|        | AB4-10        | 77159.9                     | 50809.2                     | 2647.29   |
|        | AB4-11        | 61204.92                    | 37798.69                    | 1227.86   |
|        | AB4-12        | 86189.87                    | 71121.12                    | 1133.16   |
|        | AB18-chim     | 135142.76                   | 73775.39                    | 57373.94  |
|        | AB18-3        | 58948.59                    | 30357.27                    | 2512.77   |
|        | AB18-4        | 54378.24                    | 32424.7                     | 4294.94   |
|        | AB18-5        | 51871.17                    | 29448.66                    | 8191.13   |
|        | AB18-6        | 58464.54                    | 26883.47                    | 3680.42   |
| [0359] | AB9-chim      | 72036.29                    | 46694.71                    | 6745.58   |
|        | AB9-3         | 24649.43                    | 9504.6                      | 3175.17   |
|        | AB9-4         | 34309.83                    | 15331.51                    | 1709.25   |
|        | AB11-chim     | 3491.4                      | 1671.35                     | 5490.52   |
|        | AB11-2        | 2557.3                      | 1289.17                     | 7160.15   |
|        | AB11-3        | 2364.44                     | 1009.7                      | 5521.52   |

[0360] 还进行了FACS测定以确定人源化抗体(1.5 $\mu$ g或0.3 $\mu$ g下)用于与由如所示癌细胞系表达的CLDN6结合的相对抗原结合强度。测定的结果提供于表10中。仅第二Ab被用作阴性对照。64A-chim、h64A和SC27-108-chim用作参考抗体。对应的亲本抗体(人源化之前的抗体)用作对照并用“chim”命名。

[0361] 表10

| 人源化 Ab 命名     | OVCA429<br>1.5 $\mu$ g | ARK2<br>1.5 $\mu$ g | ARK2<br>0.3 $\mu$ g | M202<br>1.5 $\mu$ g | M202<br>0.3 $\mu$ g |
|---------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 仅第二 Ab        | 885.77                 | 1351.21             | 1351.21             | 638.83              | 638.83              |
| 64A-chim      | 140378.55              | 80449.93            | 66518.52            | 1456.2              | 628.72              |
| h64A          | 161168.87              | 69118.48            | 90346.66            | 3093.69             | 2467.63             |
| SC27-108-chim | 54987.78               | 25522.86            | 62410.85            | 2293.1              | 742.74              |
| AB1-Chim      | 176836.16              | 51913.52            | 58762.01            | 23377.33            | 9426.64             |
| AB1-3         | 27535.69               | 10776.6             | 2829.25             | 1225.78             | 694.08              |
| AB1-4         | 34551.99               | 10039.46            | 3641.11             | 970.7               | 697.98              |
| AB1-5         | 54331.07               | 22353.67            | 7494.86             | 869.06              | 684.3               |
| AB1-6         | 29949.91               | 7743.19             | 2816.15             | 880.4               | 1423.53             |
| AB1-7         | 44711.89               | 11224.28            | 4443.54             | 876.24              | 611.15              |
| AB1-8         | 65974.83               | 17642.9             | 5805.35             | 583.54              | 1886.84             |
| AB1-11        | 未测试                    | 97659.62            | 53926.71            | 5079.26             | 978.76              |
| AB3-chim      | 138190.1               | 29114.68            | 17055.33            | 1120.39             | 843.5               |
| AB3-2         | 85941.69               | 33618.84            | 14656.49            | 1483.17             | 727.98              |
| AB3-3         | 88679.61               | 54901.39            | 1156.25             | 801.56              | 749.95              |
| AB3-4         | 2955.8                 | 1459.46             | 1315.36             | 839.75              | 563.41              |
| AB3-5         | 2951.18                | 2909.74             | 1275.51             | 713.46              | 611.66              |
| AB3-7         | 未测试                    | 90420.04            | 35995.73            | 7841                | 1742.34             |
| AB3-8         | 未测试                    | 23259.52            | 11856.48            | 1903.05             | 952.71              |
| AB4-chim      | 64796.15               | 38447.83            | 19142.38            | 1343.31             | 1007.71             |
| AB4-3         | 1155.95                | 1522.98             | 1192.96             | 708.25              | 984.95              |

|        |           |          |          |         |         |         |
|--------|-----------|----------|----------|---------|---------|---------|
|        | AB4-4     | 1203.16  | 1398.82  | 1048.05 | 899.25  | 618.43  |
|        | AB4-5     | 1351.27  | 1198.66  | 966.62  | 1203.98 | 653.41  |
|        | AB4-6     | 未测试      | 9842.52  | 3303.34 | 2520.88 | 1281.68 |
|        | AB4-7     | 未测试      | 7563.59  | 2765.93 | 3322.65 | 1444.19 |
|        | AB4-8     | 未测试      | 7313.46  | 3118.74 | 1495.74 | 974.83  |
|        | AB4-9     | 未测试      | 7787.35  | 3058.96 | 1179.5  | 825.33  |
|        | AB4-10    | 未测试      | 20227.28 | 7212.1  | 1392.45 | 546.63  |
|        | AB4-11    | 未测试      | 9167.61  | 6392.04 | 895.77  | 549.19  |
|        | AB4-12    | 未测试      | 24221.65 | 9690.02 | 2015.4  | 1506.93 |
| [0363] | AB18-chim | 25521.37 | 9149.19  | 3442.7  | 1048.6  | 895.4   |
|        | AB18-3    | 2703.41  | 1210.4   | 1079.32 | 684.33  | 592.8   |
|        | AB18-4    | 3220.08  | 1379.11  | 1134.22 | 1231.31 | 762.51  |
|        | AB18-5    | 4273.83  | 1330.44  | 1313.83 | 1001.99 | 594.43  |
|        | AB18-6    | 6753.92  | 1936.48  | 1393.53 | 914.2   | 865.43  |
|        | AB9-chim  | 3569.69  | 4487.55  | 3508.75 | 1331.44 | 680.03  |
|        | AB9-3     | 1257.3   | 1471.97  | 1139.54 | 1659.76 | 1111.31 |
|        | AB9-4     | 1110.93  | 1553.6   | 1116.78 | 1149.55 | 625.38  |
|        | AB11-chim | 2440.63  | 1260.97  | 1315.28 | 973.48  | 610.05  |
|        | AB11-2    | 2694.81  | 1937.51  | 1400.43 | 1766.07 | 872.68  |
|        | AB11-3    | 2201.32  | 1541.47  | 1320.38 | 1134.3  | 940.92  |

[0364] “chim”是抗体的前人源化形式。

[0365] 基于体外抗原结合数据,选择了三种人源化抗体用于进一步的测试和开发。抗体源自AB1、AB3和AB4。

[0366] 基本上如实施例6所述,在注射了膀胱癌细胞系UMUC4的异种移植小鼠中进行AB1、AB3和AB4的人源化形式的体内结合研究。简而言之,在六周龄的CD-1无胸腺裸鼠(Charles River Laboratories)中建立UMUC4的异种移植模型。在肿瘤达到150至300mm<sup>3</sup>的平均大小后,将小鼠随机分到处理组中。将人源化抗体在无菌盐水中稀释至1mg/ml的工作浓度,用于静脉内尾静脉(IV)注射。每周用测径器测量肿瘤异种移植物三次,并且通过乘以高度×宽度×长度来确定以mm<sup>3</sup>为单位的肿瘤体积。将小鼠处理2-7周。在研究结束时,使动物安乐死,切除肿瘤组织并将其分开以作为速冻或福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)组织储存,以用于生物标记分析。

[0367] 异种移植测定的结果示于图15至图21中。图15示出了两种形式的人源化AB3(AB3-2和AB3-4)的异种移植测定结果,其中处理涉及以Q4D施用10mg/kg。对照包括媒介物对照(PBS)、人IgG(10mg/kg Q4D)和鼠形式的AB3(10mg/kg Q4D)。如该图所示,人源化AB3-4在35天的处理期内表现出肿瘤体积的减小。图16示出了与图15所示实验相同处理的异种移植测定结果,不同之处在于进行了另外两个对照(64A MSE及其嵌合形式(64A-CHIM))。如图15一样,图16示出了用人源化AB3-4处理后肿瘤体积的显著减小。

[0368] 图17示出了人源化AB1-5的异种移植测定结果。对照包括媒介物对照(PBS)、人IgG(10mg/kg Q4D)和鼠形式的AB1(10mg/kg Q4D)。如图17所示,用人源化AB1-5处理的小鼠表现出肿瘤体积的显著减小。

[0369] 图18示出了人源化AB4-3的异种移植测定结果。对照包括媒介物对照(PBS)、人IgG(10mg/kg Q4D)和鼠形式的AB4(10mg/kg Q4D)。用人源化AB4-3处理的小鼠没有表现出肿瘤

体积的显著减小。

[0370] 图19至图21表明了异种移植测定的结果,其中测试了图15至图18的所有4种人源化抗体。小鼠和嵌合形式的参考CLDN6抗体用作对照。如图19所示,用人源化AB3-4和AB1-5处理的小鼠表现出肿瘤体积的减小。图20表明了55天的时间过程中的肿瘤体积。测定中小鼠的体重如图21所示。

[0371] 实施例10

[0372] 用不同的AB1、AB3和AB4序列进行计算机分析。特别地,对于每种抗体,比对 (a) 原始亲本克隆、(b) 最接近的小鼠种系序列、(c) 最接近的人种系序列和 (d) 人源化序列的序列。用星号标记被认为已经历亲和力成熟的氨基酸,而用#号标记根据抗体数据库信息与该位置处的氨基酸不同的氨基酸。每个序列的CDR用方框标出。基于该分析,将制备具有表10中所列的序列的几种人源化抗体。

[0373] 表10

[0374]

| 亲本克隆 | 共有序列HC | 共有序列LC |
|------|--------|--------|
| AB1  | 422    | 423    |
| AB3  | 424    | 425    |
| AB4  | 426    | 427    |

[0375] 基本上如实施例5所述制备具有由这些共有序列限定的序列的多重抗体,并经由FACS体外测试抗原结合(基本上如实施例5所述)和体内测试减小小鼠中肿瘤体积的能力(基本上如实施例6所述)。

[0376] 本文所引用的所有参考文献,包括出版物、专利申请和专利,均以引用方式在此并入,其程度如同每篇参考文献单独且具体地指示为以引用方式并入本文并在此全文阐述一样。

[0377] 在描述本公开的上下文中(特别是在下面的权利要求书的上下文中)所使用的术语“一个”、“一个”和“所述”以及类似的指示物应理解为覆盖单数形式和复数形式两者,除非本文另外指明或明显与上下文矛盾。除非另有说明,否则术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”应被理解为开放式术语(即,意味着“包括,但不限于”)。

[0378] 除非本文另有说明,否则本文中对数值范围的叙述仅旨在用作分别指代落在该范围内的每个单独值和每个端点的简写方法,并且每个单独值和端点都被并入说明书中,如同其在本文中被单独列举一样。

[0379] 除非本文另有说明或与上下文明显矛盾,否则本文所述的所有方法可以任何合适的顺序进行。除非另外要求,否则本文提供的任何和所有实例或各种语言(例如“诸如”)的使用仅旨在更好地阐明本公开,并且不对本公开的范围构成限制。说明书中的任何语言都不应被解释为指示任何未要求保护的要素对于本公开的实践是必要的。

[0380] 本文描述了本公开的优选实施方案,包括发明人已知的用于执行本公开的最佳模式。在阅读前述描述后,那些优选实施方案的变型对于本领域普通技术人员而言将变得显而易见。发明人期望技术人员适当地采用这些变型,并且发明人希望本公开以不同于本文具体描述的方式实施。因此,本公开包括适用法律所允许的所附权利要求中叙述的主题的所有修改和等同物。此外,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾,否则本公开涵盖上述元素以其所有可能变化形式的任何组合。

[0001] 序列表  
 [0002] <110> 加利福尼亚大学董事会  
 [0003] <120> 紧密连接蛋白6抗体和治疗癌症的方法  
 [0004] <130> 32424/51836  
 [0005] <150> US 62/560,143  
 [0006] <151> 2017-09-18  
 [0007] <160> 489  
 [0008] <170> PatentIn version 3.5  
 [0009] <210> 1  
 [0010] <211> 220  
 [0011] <212> PRT  
 [0012] <213> 智人  
 [0013] <300>  
 [0014] <308> NCBI / NP\_067018.2  
 [0015] <309> 2017-06-04  
 [0016] <313> (1) .. (220)  
 [0017] <400> 1  
 [0018] Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu  
 [0019] 1 5 10 15  
 [0020] Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val  
 [0021] 20 25 30  
 [0022] Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu  
 [0023] 35 40 45  
 [0024] Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys  
 [0025] 50 55 60  
 [0026] Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala  
 [0027] 65 70 75 80  
 [0028] Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu  
 [0029] 85 90 95  
 [0030] Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp  
 [0031] 100 105 110  
 [0032] Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser  
 [0033] 115 120 125  
 [0034] Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Ile Ile  
 [0035] 130 135 140  
 [0036] Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu  
 [0037] 145 150 155 160  
 [0038] Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu  
 [0039] 165 170 175  
 [0040] Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly  
 [0041] 180 185 190

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [0042] | Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser |
| [0043] | 195 200 205                                                     |
| [0044] | Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val                 |
| [0045] | 210 215 220                                                     |
| [0046] | <210> 2                                                         |
| [0047] | <211> 23                                                        |
| [0048] | <212> PRT                                                       |
| [0049] | <213> 智人                                                        |
| [0050] | <400> 2                                                         |
| [0051] | Trp Thr Ala His Ala Ile Ile Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala |
| [0052] | 1 5 10 15                                                       |
| [0053] | Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu                                     |
| [0054] | 20                                                              |
| [0055] | <210> 3                                                         |
| [0056] | <211> 13                                                        |
| [0057] | <212> PRT                                                       |
| [0058] | <213> 智人                                                        |
| [0059] | <400> 3                                                         |
| [0060] | Thr Ala His Ala Ile Ile Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu             |
| [0061] | 1 5 10                                                          |
| [0062] | <210> 4                                                         |
| [0063] | <211> 10                                                        |
| [0064] | <212> PRT                                                       |
| [0065] | <213> 智人                                                        |
| [0066] | <400> 4                                                         |
| [0067] | Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu                         |
| [0068] | 1 5 10                                                          |
| [0069] | <210> 5                                                         |
| [0070] | <211> 220                                                       |
| [0071] | <212> PRT                                                       |
| [0072] | <213> 智人                                                        |
| [0073] | <300>                                                           |
| [0074] | <308> NCBI / NP_001297.1                                        |
| [0075] | <309> 2017-07-10                                                |
| [0076] | <313> (1) .. (220)                                              |
| [0077] | <400> 5                                                         |
| [0078] | Met Ser Met Gly Leu Glu Ile Thr Gly Thr Ala Leu Ala Val Leu Gly |
| [0079] | 1 5 10 15                                                       |
| [0080] | Trp Leu Gly Thr Ile Val Cys Cys Ala Leu Pro Met Trp Arg Val Ser |
| [0081] | 20 25 30                                                        |
| [0082] | Ala Phe Ile Gly Ser Asn Ile Ile Thr Ser Gln Asn Ile Trp Glu Gly |
| [0083] | 35 40 45                                                        |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [0084] | Leu Trp Met Asn Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys Lys |
| [0085] | 50 55 60                                                        |
| [0086] | Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala Arg |
| [0087] | 65 70 75 80                                                     |
| [0088] | Ala Leu Ile Val Val Ala Ile Leu Leu Ala Ala Phe Gly Leu Leu Val |
| [0089] | 85 90 95                                                        |
| [0090] | Ala Leu Val Gly Ala Gln Cys Thr Asn Cys Val Gln Asp Asp Thr Ala |
| [0091] | 100 105 110                                                     |
| [0092] | Lys Ala Lys Ile Thr Ile Val Ala Gly Val Leu Phe Leu Leu Ala Ala |
| [0093] | 115 120 125                                                     |
| [0094] | Leu Leu Thr Leu Val Pro Val Ser Trp Ser Ala Asn Thr Ile Ile Arg |
| [0095] | 130 135 140                                                     |
| [0096] | Asp Phe Tyr Asn Pro Val Val Pro Glu Ala Gln Lys Arg Glu Met Gly |
| [0097] | 145 150 155 160                                                 |
| [0098] | Ala Gly Leu Tyr Val Gly Trp Ala Ala Ala Ala Leu Gln Leu Leu Gly |
| [0099] | 165 170 175                                                     |
| [0100] | Gly Ala Leu Leu Cys Cys Ser Cys Pro Pro Arg Glu Lys Lys Tyr Thr |
| [0101] | 180 185 190                                                     |
| [0102] | Ala Thr Lys Val Val Tyr Ser Ala Pro Arg Ser Thr Gly Pro Gly Ala |
| [0103] | 195 200 205                                                     |
| [0104] | Ser Leu Gly Thr Gly Tyr Asp Arg Lys Asp Tyr Val                 |
| [0105] | 210 215 220                                                     |
| [0106] | <210> 6                                                         |
| [0107] | <211> 209                                                       |
| [0108] | <212> PRT                                                       |
| [0109] | <213> 智人                                                        |
| [0110] | <300>                                                           |
| [0111] | <308> NCBI / NP_001296.1                                        |
| [0112] | <309> 2017-07-10                                                |
| [0113] | <313> (1) .. (209)                                              |
| [0114] | <400> 6                                                         |
| [0115] | Met Ala Ser Met Gly Leu Gln Val Met Gly Ile Ala Leu Ala Val Leu |
| [0116] | 1 5 10 15                                                       |
| [0117] | Gly Trp Leu Ala Val Met Leu Cys Cys Ala Leu Pro Met Trp Arg Val |
| [0118] | 20 25 30                                                        |
| [0119] | Thr Ala Phe Ile Gly Ser Asn Ile Val Thr Ser Gln Thr Ile Trp Glu |
| [0120] | 35 40 45                                                        |
| [0121] | Gly Leu Trp Met Asn Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys |
| [0122] | 50 55 60                                                        |
| [0123] | Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala |
| [0124] | 65 70 75 80                                                     |
| [0125] | Arg Ala Leu Val Ile Ile Ser Ile Ile Val Ala Ala Leu Gly Val Leu |

|        |                                                                 |     |     |     |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| [0126] |                                                                 | 85  |     | 90  |     | 95  |
| [0127] | Leu Ser Val Val Gly Gly Lys Cys Thr Asn Cys Leu Glu Asp Glu Ser |     |     |     |     |     |
| [0128] |                                                                 | 100 |     | 105 |     | 110 |
| [0129] | Ala Lys Ala Lys Thr Met Ile Val Ala Gly Val Val Phe Leu Leu Ala |     |     |     |     |     |
| [0130] |                                                                 | 115 |     | 120 |     | 125 |
| [0131] | Gly Leu Met Val Ile Val Pro Val Ser Trp Thr Ala His Asn Ile Ile |     |     |     |     |     |
| [0132] |                                                                 | 130 |     | 135 |     | 140 |
| [0133] | Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Ser Gly Gln Lys Arg Glu Met |     |     |     |     |     |
| [0134] | 145                                                             |     | 150 |     | 155 | 160 |
| [0135] | Gly Ala Ser Leu Tyr Val Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu |     |     |     |     |     |
| [0136] |                                                                 | 165 |     | 170 |     | 175 |
| [0137] | Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Asn Cys Pro Pro Arg Thr Asp Lys Pro |     |     |     |     |     |
| [0138] |                                                                 | 180 |     | 185 |     | 190 |
| [0139] | Tyr Ser Ala Lys Tyr Ser Ala Ala Arg Ser Ala Ala Ala Ser Asn Tyr |     |     |     |     |     |
| [0140] |                                                                 | 195 |     | 200 |     | 205 |
| [0141] | Val                                                             |     |     |     |     |     |
| [0142] | <210> 7                                                         |     |     |     |     |     |
| [0143] | <211> 217                                                       |     |     |     |     |     |
| [0144] | <212> PRT                                                       |     |     |     |     |     |
| [0145] | <213> 智人                                                        |     |     |     |     |     |
| [0146] | <300>                                                           |     |     |     |     |     |
| [0147] | <308> NCBI / NP_066192.1                                        |     |     |     |     |     |
| [0148] | <309> 2017-04-15                                                |     |     |     |     |     |
| [0149] | <313> (1) .. (217)                                              |     |     |     |     |     |
| [0150] | <400> 7                                                         |     |     |     |     |     |
| [0151] | Met Ala Ser Thr Gly Leu Glu Leu Leu Gly Met Thr Leu Ala Val Leu |     |     |     |     |     |
| [0152] | 1                                                               | 5   |     | 10  |     | 15  |
| [0153] | Gly Trp Leu Gly Thr Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Leu Trp Lys Val |     |     |     |     |     |
| [0154] |                                                                 | 20  |     | 25  |     | 30  |
| [0155] | Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu |     |     |     |     |     |
| [0156] |                                                                 | 35  |     | 40  |     | 45  |
| [0157] | Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys |     |     |     |     |     |
| [0158] |                                                                 | 50  |     | 55  |     | 60  |
| [0159] | Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala |     |     |     |     |     |
| [0160] | 65                                                              |     | 70  |     | 75  | 80  |
| [0161] | Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Leu Ala Leu Leu Gly Leu Leu |     |     |     |     |     |
| [0162] |                                                                 | 85  |     | 90  |     | 95  |
| [0163] | Val Ala Ile Thr Gly Ala Gln Cys Thr Thr Cys Val Glu Asp Glu Gly |     |     |     |     |     |
| [0164] |                                                                 | 100 |     | 105 |     | 110 |
| [0165] | Ala Lys Ala Arg Ile Val Leu Thr Ala Gly Val Ile Leu Leu Leu Ala |     |     |     |     |     |
| [0166] |                                                                 | 115 |     | 120 |     | 125 |
| [0167] | Gly Ile Leu Val Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Ile Ile |     |     |     |     |     |

|        |                                                                 |     |         |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|---------|
| [0168] | 130                                                             | 135 | 140     |
| [0169] | Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Leu Lys Arg Glu Leu |     |         |
| [0170] | 145                                                             | 150 | 155 160 |
| [0171] | Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ala Leu Leu Met Leu     |     |         |
| [0172] |                                                                 | 165 | 170 175 |
| [0173] | Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Pro Pro Gln Val Glu Arg |     |         |
| [0174] |                                                                 | 180 | 185 190 |
| [0175] | Pro Arg Gly Pro Arg Leu Gly Tyr Ser Ile Pro Ser Arg Ser Gly Ala |     |         |
| [0176] |                                                                 | 195 | 200 205 |
| [0177] | Ser Gly Leu Asp Lys Arg Asp Tyr Val                             |     |         |
| [0178] | 210                                                             | 215 |         |
| [0179] | <210> 8                                                         |     |         |
| [0180] | <211> 7                                                         |     |         |
| [0181] | <212> PRT                                                       |     |         |
| [0182] | <213> 人工序列                                                      |     |         |
| [0183] | <220>                                                           |     |         |
| [0184] | <223> 合成肽                                                       |     |         |
| [0185] | <400> 8                                                         |     |         |
| [0186] | Ser Ser Val Ser Ser Thr Tyr                                     |     |         |
| [0187] | 1                                                               | 5   |         |
| [0188] | <210> 9                                                         |     |         |
| [0189] | <211> 3                                                         |     |         |
| [0190] | <212> PRT                                                       |     |         |
| [0191] | <213> 人工序列                                                      |     |         |
| [0192] | <220>                                                           |     |         |
| [0193] | <223> 合成肽                                                       |     |         |
| [0194] | <400> 9                                                         |     |         |
| [0195] | Ser Thr Ser                                                     |     |         |
| [0196] | 1                                                               |     |         |
| [0197] | <210> 10                                                        |     |         |
| [0198] | <211> 9                                                         |     |         |
| [0199] | <212> PRT                                                       |     |         |
| [0200] | <213> 人工序列                                                      |     |         |
| [0201] | <220>                                                           |     |         |
| [0202] | <223> 合成肽                                                       |     |         |
| [0203] | <400> 10                                                        |     |         |
| [0204] | His Gln Tyr His Arg Ser Pro Leu Thr                             |     |         |
| [0205] | 1                                                               | 5   |         |
| [0206] | <210> 11                                                        |     |         |
| [0207] | <211> 8                                                         |     |         |
| [0208] | <212> PRT                                                       |     |         |
| [0209] | <213> 人工序列                                                      |     |         |

[0210] <220>  
[0211] <223> 合成肽  
[0212] <400> 11  
[0213] Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Thr  
[0214] 1 5  
[0215] <210> 12  
[0216] <211> 8  
[0217] <212> PRT  
[0218] <213> 人工序列  
[0219] <220>  
[0220] <223> 合成肽  
[0221] <400> 12  
[0222] Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr  
[0223] 1 5  
[0224] <210> 13  
[0225] <211> 9  
[0226] <212> PRT  
[0227] <213> 人工序列  
[0228] <220>  
[0229] <223> 合成肽  
[0230] <400> 13  
[0231] Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr  
[0232] 1 5  
[0233] <210> 14  
[0234] <211> 6  
[0235] <212> PRT  
[0236] <213> 人工序列  
[0237] <220>  
[0238] <223> 合成肽  
[0239] <400> 14  
[0240] Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr  
[0241] 1 5  
[0242] <210> 15  
[0243] <211> 3  
[0244] <212> PRT  
[0245] <213> 人工序列  
[0246] <220>  
[0247] <223> 合成肽  
[0248] <400> 15  
[0249] Asn Ala Lys  
[0250] 1  
[0251] <210> 16

|        |                                         |
|--------|-----------------------------------------|
| [0252] | <211> 9                                 |
| [0253] | <212> PRT                               |
| [0254] | <213> 人工序列                              |
| [0255] | <220>                                   |
| [0256] | <223> 合成肽                               |
| [0257] | <400> 16                                |
| [0258] | Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp Thr     |
| [0259] | 1 5                                     |
| [0260] | <210> 17                                |
| [0261] | <211> 8                                 |
| [0262] | <212> PRT                               |
| [0263] | <213> 人工序列                              |
| [0264] | <220>                                   |
| [0265] | <223> 合成肽                               |
| [0266] | <400> 17                                |
| [0267] | Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Trp         |
| [0268] | 1 5                                     |
| [0269] | <210> 18                                |
| [0270] | <211> 10                                |
| [0271] | <212> PRT                               |
| [0272] | <213> 人工序列                              |
| [0273] | <220>                                   |
| [0274] | <223> 合成肽                               |
| [0275] | <400> 18                                |
| [0276] | Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr |
| [0277] | 1 5 10                                  |
| [0278] | <210> 19                                |
| [0279] | <211> 8                                 |
| [0280] | <212> PRT                               |
| [0281] | <213> 人工序列                              |
| [0282] | <220>                                   |
| [0283] | <223> 合成肽                               |
| [0284] | <400> 19                                |
| [0285] | Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys         |
| [0286] | 1 5                                     |
| [0287] | <210> 20                                |
| [0288] | <211> 6                                 |
| [0289] | <212> PRT                               |
| [0290] | <213> 人工序列                              |
| [0291] | <220>                                   |
| [0292] | <223> 合成肽                               |
| [0293] | <400> 20                                |

|        |                                         |
|--------|-----------------------------------------|
| [0294] | Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr                 |
| [0295] | 1 5                                     |
| [0296] | <210> 21                                |
| [0297] | <211> 3                                 |
| [0298] | <212> PRT                               |
| [0299] | <213> 人工序列                              |
| [0300] | <220>                                   |
| [0301] | <223> 合成肽                               |
| [0302] | <400> 21                                |
| [0303] | Asn Ala Lys                             |
| [0304] | 1                                       |
| [0305] | <210> 22                                |
| [0306] | <211> 9                                 |
| [0307] | <212> PRT                               |
| [0308] | <213> 人工序列                              |
| [0309] | <220>                                   |
| [0310] | <223> 合成肽                               |
| [0311] | <400> 22                                |
| [0312] | Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp Thr     |
| [0313] | 1 5                                     |
| [0314] | <210> 23                                |
| [0315] | <211> 8                                 |
| [0316] | <212> PRT                               |
| [0317] | <213> 人工序列                              |
| [0318] | <220>                                   |
| [0319] | <223> 合成肽                               |
| [0320] | <400> 23                                |
| [0321] | Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp         |
| [0322] | 1 5                                     |
| [0323] | <210> 24                                |
| [0324] | <211> 10                                |
| [0325] | <212> PRT                               |
| [0326] | <213> 人工序列                              |
| [0327] | <220>                                   |
| [0328] | <223> 合成肽                               |
| [0329] | <400> 24                                |
| [0330] | Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr |
| [0331] | 1 5 10                                  |
| [0332] | <210> 25                                |
| [0333] | <211> 8                                 |
| [0334] | <212> PRT                               |
| [0335] | <213> 人工序列                              |

|        |                                             |
|--------|---------------------------------------------|
| [0336] | <220>                                       |
| [0337] | <223> 合成肽                                   |
| [0338] | <400> 25                                    |
| [0339] | Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys             |
| [0340] | 1 5                                         |
| [0341] | <210> 26                                    |
| [0342] | <211> 11                                    |
| [0343] | <212> PRT                                   |
| [0344] | <213> 人工序列                                  |
| [0345] | <220>                                       |
| [0346] | <223> 合成肽                                   |
| [0347] | <400> 26                                    |
| [0348] | Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr |
| [0349] | 1 5 10                                      |
| [0350] | <210> 27                                    |
| [0351] | <211> 3                                     |
| [0352] | <212> PRT                                   |
| [0353] | <213> 人工序列                                  |
| [0354] | <220>                                       |
| [0355] | <223> 合成肽                                   |
| [0356] | <400> 27                                    |
| [0357] | Lys Val Ser                                 |
| [0358] | 1                                           |
| [0359] | <210> 28                                    |
| [0360] | <211> 9                                     |
| [0361] | <212> PRT                                   |
| [0362] | <213> 人工序列                                  |
| [0363] | <220>                                       |
| [0364] | <223> 合成肽                                   |
| [0365] | <400> 28                                    |
| [0366] | Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr         |
| [0367] | 1 5                                         |
| [0368] | <210> 29                                    |
| [0369] | <211> 8                                     |
| [0370] | <212> PRT                                   |
| [0371] | <213> 人工序列                                  |
| [0372] | <220>                                       |
| [0373] | <223> 合成肽                                   |
| [0374] | <400> 29                                    |
| [0375] | Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Thr             |
| [0376] | 1 5                                         |
| [0377] | <210> 30                                    |

|        |                                             |
|--------|---------------------------------------------|
| [0378] | <211> 8                                     |
| [0379] | <212> PRT                                   |
| [0380] | <213> 人工序列                                  |
| [0381] | <220>                                       |
| [0382] | <223> 合成肽                                   |
| [0383] | <400> 30                                    |
| [0384] | Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr             |
| [0385] | 1 5                                         |
| [0386] | <210> 31                                    |
| [0387] | <211> 10                                    |
| [0388] | <212> PRT                                   |
| [0389] | <213> 人工序列                                  |
| [0390] | <220>                                       |
| [0391] | <223> 合成肽                                   |
| [0392] | <400> 31                                    |
| [0393] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr     |
| [0394] | 1 5 10                                      |
| [0395] | <210> 32                                    |
| [0396] | <211> 11                                    |
| [0397] | <212> PRT                                   |
| [0398] | <213> 人工序列                                  |
| [0399] | <220>                                       |
| [0400] | <223> 合成肽                                   |
| [0401] | <400> 32                                    |
| [0402] | Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr |
| [0403] | 1 5 10                                      |
| [0404] | <210> 33                                    |
| [0405] | <211> 3                                     |
| [0406] | <212> PRT                                   |
| [0407] | <213> 人工序列                                  |
| [0408] | <220>                                       |
| [0409] | <223> 合成肽                                   |
| [0410] | <400> 33                                    |
| [0411] | Lys Val Ser                                 |
| [0412] | 1                                           |
| [0413] | <210> 34                                    |
| [0414] | <211> 9                                     |
| [0415] | <212> PRT                                   |
| [0416] | <213> 人工序列                                  |
| [0417] | <220>                                       |
| [0418] | <223> 合成肽                                   |
| [0419] | <400> 34                                    |

|        |                                                     |
|--------|-----------------------------------------------------|
| [0420] | Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr                 |
| [0421] | 1 5                                                 |
| [0422] | <210> 35                                            |
| [0423] | <211> 8                                             |
| [0424] | <212> PRT                                           |
| [0425] | <213> 人工序列                                          |
| [0426] | <220>                                               |
| [0427] | <223> 合成肽                                           |
| [0428] | <400> 35                                            |
| [0429] | Gly Tyr Ile Phe Thr His Tyr Ile                     |
| [0430] | 1 5                                                 |
| [0431] | <210> 36                                            |
| [0432] | <211> 8                                             |
| [0433] | <212> PRT                                           |
| [0434] | <213> 人工序列                                          |
| [0435] | <220>                                               |
| [0436] | <223> 合成肽                                           |
| [0437] | <400> 36                                            |
| [0438] | Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr                     |
| [0439] | 1 5                                                 |
| [0440] | <210> 37                                            |
| [0441] | <211> 13                                            |
| [0442] | <212> PRT                                           |
| [0443] | <213> 人工序列                                          |
| [0444] | <220>                                               |
| [0445] | <223> 合成肽                                           |
| [0446] | <400> 37                                            |
| [0447] | Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Pro Tyr Tyr Ser Met Asp Tyr |
| [0448] | 1 5 10                                              |
| [0449] | <210> 38                                            |
| [0450] | <211> 12                                            |
| [0451] | <212> PRT                                           |
| [0452] | <213> 人工序列                                          |
| [0453] | <220>                                               |
| [0454] | <223> 合成肽                                           |
| [0455] | <400> 38                                            |
| [0456] | Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr     |
| [0457] | 1 5 10                                              |
| [0458] | <210> 39                                            |
| [0459] | <211> 3                                             |
| [0460] | <212> PRT                                           |
| [0461] | <213> 人工序列                                          |

|        |                                         |      |
|--------|-----------------------------------------|------|
| [0462] | <220>                                   |      |
| [0463] | <223>                                   | 合成肽  |
| [0464] | <400>                                   | 39   |
| [0465] | Trp Ala Ser                             |      |
| [0466] | 1                                       |      |
| [0467] | <210>                                   | 40   |
| [0468] | <211>                                   | 8    |
| [0469] | <212>                                   | PRT  |
| [0470] | <213>                                   | 人工序列 |
| [0471] | <220>                                   |      |
| [0472] | <223>                                   | 合成肽  |
| [0473] | <400>                                   | 40   |
| [0474] | Lys Gln Ser Tyr Tyr Leu Tyr Thr         |      |
| [0475] | 1                                       | 5    |
| [0476] | <210>                                   | 41   |
| [0477] | <211>                                   | 9    |
| [0478] | <212>                                   | PRT  |
| [0479] | <213>                                   | 人工序列 |
| [0480] | <220>                                   |      |
| [0481] | <223>                                   | 合成肽  |
| [0482] | <400>                                   | 41   |
| [0483] | Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Tyr     |      |
| [0484] | 1                                       | 5    |
| [0485] | <210>                                   | 42   |
| [0486] | <211>                                   | 7    |
| [0487] | <212>                                   | PRT  |
| [0488] | <213>                                   | 人工序列 |
| [0489] | <220>                                   |      |
| [0490] | <223>                                   | 合成肽  |
| [0491] | <400>                                   | 42   |
| [0492] | Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ile             |      |
| [0493] | 1                                       | 5    |
| [0494] | <210>                                   | 43   |
| [0495] | <211>                                   | 10   |
| [0496] | <212>                                   | PRT  |
| [0497] | <213>                                   | 人工序列 |
| [0498] | <220>                                   |      |
| [0499] | <223>                                   | 合成肽  |
| [0500] | <400>                                   | 43   |
| [0501] | Ala Arg Phe Gly Lys Gly Ala Met Asp Tyr |      |
| [0502] | 1                                       | 5 10 |
| [0503] | <210>                                   | 44   |

|        |                                     |
|--------|-------------------------------------|
| [0504] | <211> 7                             |
| [0505] | <212> PRT                           |
| [0506] | <213> 人工序列                          |
| [0507] | <220>                               |
| [0508] | <223> 合成肽                           |
| [0509] | <400> 44                            |
| [0510] | Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr         |
| [0511] | 1 5                                 |
| [0512] | <210> 45                            |
| [0513] | <211> 3                             |
| [0514] | <212> PRT                           |
| [0515] | <213> 人工序列                          |
| [0516] | <220>                               |
| [0517] | <223> 合成肽                           |
| [0518] | <400> 45                            |
| [0519] | Ser Thr Ser                         |
| [0520] | 1                                   |
| [0521] | <210> 46                            |
| [0522] | <211> 9                             |
| [0523] | <212> PRT                           |
| [0524] | <213> 人工序列                          |
| [0525] | <220>                               |
| [0526] | <223> 合成肽                           |
| [0527] | <400> 46                            |
| [0528] | His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr |
| [0529] | 1 5                                 |
| [0530] | <210> 47                            |
| [0531] | <211> 8                             |
| [0532] | <212> PRT                           |
| [0533] | <213> 人工序列                          |
| [0534] | <220>                               |
| [0535] | <223> 合成肽                           |
| [0536] | <400> 47                            |
| [0537] | Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr     |
| [0538] | 1 5                                 |
| [0539] | <210> 48                            |
| [0540] | <211> 8                             |
| [0541] | <212> PRT                           |
| [0542] | <213> 人工序列                          |
| [0543] | <220>                               |
| [0544] | <223> 合成肽                           |
| [0545] | <400> 48                            |

[0546] Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr  
[0547] 1 5  
[0548] <210> 49  
[0549] <211> 12  
[0550] <212> PRT  
[0551] <213> 人工序列  
[0552] <220>  
[0553] <223> 合成肽  
[0554] <400> 49  
[0555] Ala Arg Gly Val Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Thr Tyr  
[0556] 1 5 10  
[0557] <210> 50  
[0558] <211> 11  
[0559] <212> PRT  
[0560] <213> 人工序列  
[0561] <220>  
[0562] <223> 合成肽  
[0563] <400> 50  
[0564] Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr  
[0565] 1 5 10  
[0566] <210> 51  
[0567] <211> 3  
[0568] <212> PRT  
[0569] <213> 人工序列  
[0570] <220>  
[0571] <223> 合成肽  
[0572] <400> 51  
[0573] Lys Val Ser  
[0574] 1  
[0575] <210> 52  
[0576] <211> 9  
[0577] <212> PRT  
[0578] <213> 人工序列  
[0579] <220>  
[0580] <223> 合成肽  
[0581] <400> 52  
[0582] Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr  
[0583] 1 5  
[0584] <210> 53  
[0585] <211> 8  
[0586] <212> PRT  
[0587] <213> 人工序列

|        |                                         |
|--------|-----------------------------------------|
| [0588] | <220>                                   |
| [0589] | <223> 合成肽                               |
| [0590] | <400> 53                                |
| [0591] | Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Thr         |
| [0592] | 1 5                                     |
| [0593] | <210> 54                                |
| [0594] | <211> 8                                 |
| [0595] | <212> PRT                               |
| [0596] | <213> 人工序列                              |
| [0597] | <220>                                   |
| [0598] | <223> 合成肽                               |
| [0599] | <400> 54                                |
| [0600] | Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Ser         |
| [0601] | 1 5                                     |
| [0602] | <210> 55                                |
| [0603] | <211> 10                                |
| [0604] | <212> PRT                               |
| [0605] | <213> 人工序列                              |
| [0606] | <220>                                   |
| [0607] | <223> 合成肽                               |
| [0608] | <400> 55                                |
| [0609] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr |
| [0610] | 1 5 10                                  |
| [0611] | <210> 56                                |
| [0612] | <211> 6                                 |
| [0613] | <212> PRT                               |
| [0614] | <213> 人工序列                              |
| [0615] | <220>                                   |
| [0616] | <223> 合成肽                               |
| [0617] | <400> 56                                |
| [0618] | Gln Thr Ile Gly Thr Trp                 |
| [0619] | 1 5                                     |
| [0620] | <210> 57                                |
| [0621] | <211> 3                                 |
| [0622] | <212> PRT                               |
| [0623] | <213> 人工序列                              |
| [0624] | <220>                                   |
| [0625] | <223> 合成肽                               |
| [0626] | <400> 57                                |
| [0627] | Ala Ala Ala                             |
| [0628] | 1                                       |
| [0629] | <210> 58                                |

[0630] <211> 9  
[0631] <212> PRT  
[0632] <213> 人工序列  
[0633] <220>  
[0634] <223> 合成肽  
[0635] <400> 58  
[0636] Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg Thr  
[0637] 1 5  
[0638] <210> 59  
[0639] <211> 8  
[0640] <212> PRT  
[0641] <213> 人工序列  
[0642] <220>  
[0643] <223> 合成肽  
[0644] <400> 59  
[0645] Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr Asn  
[0646] 1 5  
[0647] <210> 60  
[0648] <211> 8  
[0649] <212> PRT  
[0650] <213> 人工序列  
[0651] <220>  
[0652] <223> 合成肽  
[0653] <400> 60  
[0654] Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr  
[0655] 1 5  
[0656] <210> 61  
[0657] <211> 10  
[0658] <212> PRT  
[0659] <213> 人工序列  
[0660] <220>  
[0661] <223> 合成肽  
[0662] <400> 61  
[0663] Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys  
[0664] 1 5 10  
[0665] <210> 62  
[0666] <211> 11  
[0667] <212> PRT  
[0668] <213> 人工序列  
[0669] <220>  
[0670] <223> 合成肽  
[0671] <400> 62

[0672] Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr  
[0673] 1 5 10  
[0674] <210> 63  
[0675] <211> 3  
[0676] <212> PRT  
[0677] <213> 人工序列  
[0678] <220>  
[0679] <223> 合成肽  
[0680] <400> 63  
[0681] Lys Val Ser  
[0682] 1  
[0683] <210> 64  
[0684] <211> 9  
[0685] <212> PRT  
[0686] <213> 人工序列  
[0687] <220>  
[0688] <223> 合成肽  
[0689] <400> 64  
[0690] Ser Gln Ile Thr His Val Pro Tyr Thr  
[0691] 1 5  
[0692] <210> 65  
[0693] <211> 8  
[0694] <212> PRT  
[0695] <213> 人工序列  
[0696] <220>  
[0697] <223> 合成肽  
[0698] <400> 65  
[0699] Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser  
[0700] 1 5  
[0701] <210> 66  
[0702] <211> 8  
[0703] <212> PRT  
[0704] <213> 人工序列  
[0705] <220>  
[0706] <223> 合成肽  
[0707] <400> 66  
[0708] Ile Ser Thr Glu Thr Gly Glu Pro  
[0709] 1 5  
[0710] <210> 67  
[0711] <211> 10  
[0712] <212> PRT  
[0713] <213> 人工序列

|        |                                         |
|--------|-----------------------------------------|
| [0714] | <220>                                   |
| [0715] | <223> 合成肽                               |
| [0716] | <400> 67                                |
| [0717] | Thr Arg Gly Leu Trp Ser Ser Phe Ala Tyr |
| [0718] | 1 5 10                                  |
| [0719] | <210> 68                                |
| [0720] | <211> 10                                |
| [0721] | <212> PRT                               |
| [0722] | <213> 人工序列                              |
| [0723] | <220>                                   |
| [0724] | <223> 合成肽                               |
| [0725] | <400> 68                                |
| [0726] | Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr |
| [0727] | 1 5 10                                  |
| [0728] | <210> 69                                |
| [0729] | <211> 3                                 |
| [0730] | <212> PRT                               |
| [0731] | <213> 人工序列                              |
| [0732] | <220>                                   |
| [0733] | <223> 合成肽                               |
| [0734] | <400> 69                                |
| [0735] | Leu Ala Ser                             |
| [0736] | 1                                       |
| [0737] | <210> 70                                |
| [0738] | <211> 9                                 |
| [0739] | <212> PRT                               |
| [0740] | <213> 人工序列                              |
| [0741] | <220>                                   |
| [0742] | <223> 合成肽                               |
| [0743] | <400> 70                                |
| [0744] | Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Leu Thr     |
| [0745] | 1 5                                     |
| [0746] | <210> 71                                |
| [0747] | <211> 8                                 |
| [0748] | <212> PRT                               |
| [0749] | <213> 人工序列                              |
| [0750] | <220>                                   |
| [0751] | <223> 合成肽                               |
| [0752] | <400> 71                                |
| [0753] | Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly         |
| [0754] | 1 5                                     |
| [0755] | <210> 72                                |

[0756] <211> 8  
[0757] <212> PRT  
[0758] <213> 人工序列  
[0759] <220>  
[0760] <223> 合成肽  
[0761] <400> 72  
[0762] Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile  
[0763] 1 5  
[0764] <210> 73  
[0765] <211> 11  
[0766] <212> PRT  
[0767] <213> 人工序列  
[0768] <220>  
[0769] <223> 合成肽  
[0770] <400> 73  
[0771] Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr  
[0772] 1 5 10  
[0773] <210> 74  
[0774] <211> 6  
[0775] <212> PRT  
[0776] <213> 人工序列  
[0777] <220>  
[0778] <223> 合成肽  
[0779] <400> 74  
[0780] Gln Asp Ile Gly Gly Asn  
[0781] 1 5  
[0782] <210> 75  
[0783] <211> 3  
[0784] <212> PRT  
[0785] <213> 人工序列  
[0786] <220>  
[0787] <223> 合成肽  
[0788] <400> 75  
[0789] Ser Thr Ser  
[0790] 1  
[0791] <210> 76  
[0792] <211> 9  
[0793] <212> PRT  
[0794] <213> 人工序列  
[0795] <220>  
[0796] <223> 合成肽  
[0797] <400> 76

|        |                                                 |
|--------|-------------------------------------------------|
| [0798] | Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu Thr             |
| [0799] | 1 5                                             |
| [0800] | <210> 77                                        |
| [0801] | <211> 8                                         |
| [0802] | <212> PRT                                       |
| [0803] | <213> 人工序列                                      |
| [0804] | <220>                                           |
| [0805] | <223> 合成肽                                       |
| [0806] | <400> 77                                        |
| [0807] | Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala                 |
| [0808] | 1 5                                             |
| [0809] | <210> 78                                        |
| [0810] | <211> 7                                         |
| [0811] | <212> PRT                                       |
| [0812] | <213> 人工序列                                      |
| [0813] | <220>                                           |
| [0814] | <223> 合成肽                                       |
| [0815] | <400> 78                                        |
| [0816] | Ile Arg Ser Gly Gly Thr Thr                     |
| [0817] | 1 5                                             |
| [0818] | <210> 79                                        |
| [0819] | <211> 12                                        |
| [0820] | <212> PRT                                       |
| [0821] | <213> 人工序列                                      |
| [0822] | <220>                                           |
| [0823] | <223> 合成肽                                       |
| [0824] | <400> 79                                        |
| [0825] | Ala Lys Val Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Met Asp Tyr |
| [0826] | 1 5 10                                          |
| [0827] | <210> 80                                        |
| [0828] | <211> 7                                         |
| [0829] | <212> PRT                                       |
| [0830] | <213> 人工序列                                      |
| [0831] | <220>                                           |
| [0832] | <223> 合成肽                                       |
| [0833] | <400> 80                                        |
| [0834] | Ser Ser Ile Ser Ser Asn Tyr                     |
| [0835] | 1 5                                             |
| [0836] | <210> 81                                        |
| [0837] | <211> 3                                         |
| [0838] | <212> PRT                                       |
| [0839] | <213> 人工序列                                      |

|        |                                                             |
|--------|-------------------------------------------------------------|
| [0840] | <220>                                                       |
| [0841] | <223> 合成肽                                                   |
| [0842] | <400> 81                                                    |
| [0843] | Arg Thr Ser                                                 |
| [0844] | 1                                                           |
| [0845] | <210> 82                                                    |
| [0846] | <211> 9                                                     |
| [0847] | <212> PRT                                                   |
| [0848] | <213> 人工序列                                                  |
| [0849] | <220>                                                       |
| [0850] | <223> 合成肽                                                   |
| [0851] | <400> 82                                                    |
| [0852] | Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro Leu Thr                         |
| [0853] | 1 5                                                         |
| [0854] | <210> 83                                                    |
| [0855] | <211> 8                                                     |
| [0856] | <212> PRT                                                   |
| [0857] | <213> 人工序列                                                  |
| [0858] | <220>                                                       |
| [0859] | <223> 合成肽                                                   |
| [0860] | <400> 83                                                    |
| [0861] | Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Tyr Leu                             |
| [0862] | 1 5                                                         |
| [0863] | <210> 84                                                    |
| [0864] | <211> 8                                                     |
| [0865] | <212> PRT                                                   |
| [0866] | <213> 人工序列                                                  |
| [0867] | <220>                                                       |
| [0868] | <223> 合成肽                                                   |
| [0869] | <400> 84                                                    |
| [0870] | Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr                             |
| [0871] | 1 5                                                         |
| [0872] | <210> 85                                                    |
| [0873] | <211> 15                                                    |
| [0874] | <212> PRT                                                   |
| [0875] | <213> 人工序列                                                  |
| [0876] | <220>                                                       |
| [0877] | <223> 合成肽                                                   |
| [0878] | <400> 85                                                    |
| [0879] | Ala Arg Ser Tyr Phe Gly Arg Ser Tyr Pro Tyr Thr Met Asp Tyr |
| [0880] | 1 5 10 15                                                   |
| [0881] | <210> 86                                                    |

|        |                                         |
|--------|-----------------------------------------|
| [0882] | <211> 10                                |
| [0883] | <212> PRT                               |
| [0884] | <213> 人工序列                              |
| [0885] | <220>                                   |
| [0886] | <223> 合成肽                               |
| [0887] | <400> 86                                |
| [0888] | Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Asn Tyr |
| [0889] | 1 5 10                                  |
| [0890] | <210> 87                                |
| [0891] | <211> 3                                 |
| [0892] | <212> PRT                               |
| [0893] | <213> 人工序列                              |
| [0894] | <220>                                   |
| [0895] | <223> 合成肽                               |
| [0896] | <400> 87                                |
| [0897] | Ala Ala Ser                             |
| [0898] | 1                                       |
| [0899] | <210> 88                                |
| [0900] | <211> 9                                 |
| [0901] | <212> PRT                               |
| [0902] | <213> 人工序列                              |
| [0903] | <220>                                   |
| [0904] | <223> 合成肽                               |
| [0905] | <400> 88                                |
| [0906] | Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr     |
| [0907] | 1 5                                     |
| [0908] | <210> 89                                |
| [0909] | <211> 8                                 |
| [0910] | <212> PRT                               |
| [0911] | <213> 人工序列                              |
| [0912] | <220>                                   |
| [0913] | <223> 合成肽                               |
| [0914] | <400> 89                                |
| [0915] | Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ala         |
| [0916] | 1 5                                     |
| [0917] | <210> 90                                |
| [0918] | <211> 8                                 |
| [0919] | <212> PRT                               |
| [0920] | <213> 人工序列                              |
| [0921] | <220>                                   |
| [0922] | <223> 合成肽                               |
| [0923] | <400> 90                                |

|        |                                                     |
|--------|-----------------------------------------------------|
| [0924] | Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr                     |
| [0925] | 1 5                                                 |
| [0926] | <210> 91                                            |
| [0927] | <211> 13                                            |
| [0928] | <212> PRT                                           |
| [0929] | <213> 人工序列                                          |
| [0930] | <220>                                               |
| [0931] | <223> 合成肽                                           |
| [0932] | <400> 91                                            |
| [0933] | Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Ser Leu Tyr Ala Met Asp Tyr |
| [0934] | 1 5 10                                              |
| [0935] | <210> 92                                            |
| [0936] | <211> 12                                            |
| [0937] | <212> PRT                                           |
| [0938] | <213> 人工序列                                          |
| [0939] | <220>                                               |
| [0940] | <223> 合成肽                                           |
| [0941] | <400> 92                                            |
| [0942] | Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr     |
| [0943] | 1 5 10                                              |
| [0944] | <210> 93                                            |
| [0945] | <211> 3                                             |
| [0946] | <212> PRT                                           |
| [0947] | <213> 人工序列                                          |
| [0948] | <220>                                               |
| [0949] | <223> 合成肽                                           |
| [0950] | <400> 93                                            |
| [0951] | Trp Ala Ser                                         |
| [0952] | 1                                                   |
| [0953] | <210> 94                                            |
| [0954] | <211> 8                                             |
| [0955] | <212> PRT                                           |
| [0956] | <213> 人工序列                                          |
| [0957] | <220>                                               |
| [0958] | <223> 合成肽                                           |
| [0959] | <400> 94                                            |
| [0960] | His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr                     |
| [0961] | 1 5                                                 |
| [0962] | <210> 95                                            |
| [0963] | <211> 8                                             |
| [0964] | <212> PRT                                           |
| [0965] | <213> 人工序列                                          |

|        |                                             |
|--------|---------------------------------------------|
| [0966] | <220>                                       |
| [0967] | <223> 合成肽                                   |
| [0968] | <400> 95                                    |
| [0969] | Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly             |
| [0970] | 1 5                                         |
| [0971] | <210> 96                                    |
| [0972] | <211> 8                                     |
| [0973] | <212> PRT                                   |
| [0974] | <213> 人工序列                                  |
| [0975] | <220>                                       |
| [0976] | <223> 合成肽                                   |
| [0977] | <400> 96                                    |
| [0978] | Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile             |
| [0979] | 1 5                                         |
| [0980] | <210> 97                                    |
| [0981] | <211> 11                                    |
| [0982] | <212> PRT                                   |
| [0983] | <213> 人工序列                                  |
| [0984] | <220>                                       |
| [0985] | <223> 合成肽                                   |
| [0986] | <400> 97                                    |
| [0987] | Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr |
| [0988] | 1 5 10                                      |
| [0989] | <210> 98                                    |
| [0990] | <211> 10                                    |
| [0991] | <212> PRT                                   |
| [0992] | <213> 人工序列                                  |
| [0993] | <220>                                       |
| [0994] | <223> 合成肽                                   |
| [0995] | <400> 98                                    |
| [0996] | Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe     |
| [0997] | 1 5 10                                      |
| [0998] | <210> 99                                    |
| [0999] | <211> 3                                     |
| [1000] | <212> PRT                                   |
| [1001] | <213> 人工序列                                  |
| [1002] | <220>                                       |
| [1003] | <223> 合成肽                                   |
| [1004] | <400> 99                                    |
| [1005] | Ala Ala Ser                                 |
| [1006] | 1                                           |
| [1007] | <210> 100                                   |

|        |                                                     |
|--------|-----------------------------------------------------|
| [1008] | <211> 9                                             |
| [1009] | <212> PRT                                           |
| [1010] | <213> 人工序列                                          |
| [1011] | <220>                                               |
| [1012] | <223> 合成肽                                           |
| [1013] | <400> 100                                           |
| [1014] | Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Leu Thr                 |
| [1015] | 1 5                                                 |
| [1016] | <210> 101                                           |
| [1017] | <211> 8                                             |
| [1018] | <212> PRT                                           |
| [1019] | <213> 人工序列                                          |
| [1020] | <220>                                               |
| [1021] | <223> 合成肽                                           |
| [1022] | <400> 101                                           |
| [1023] | Gly Phe Pro Phe Ser Ser Ser Ala                     |
| [1024] | 1 5                                                 |
| [1025] | <210> 102                                           |
| [1026] | <211> 7                                             |
| [1027] | <212> PRT                                           |
| [1028] | <213> 人工序列                                          |
| [1029] | <220>                                               |
| [1030] | <223> 合成肽                                           |
| [1031] | <400> 102                                           |
| [1032] | Ile Asn Ser Asp Gly Asn Thr                         |
| [1033] | 1 5                                                 |
| [1034] | <210> 103                                           |
| [1035] | <211> 13                                            |
| [1036] | <212> PRT                                           |
| [1037] | <213> 人工序列                                          |
| [1038] | <220>                                               |
| [1039] | <223> 合成肽                                           |
| [1040] | <400> 103                                           |
| [1041] | Thr Arg Asn Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Glu Phe Ala Tyr |
| [1042] | 1 5 10                                              |
| [1043] | <210> 104                                           |
| [1044] | <211> 7                                             |
| [1045] | <212> PRT                                           |
| [1046] | <213> 人工序列                                          |
| [1047] | <220>                                               |
| [1048] | <223> 合成肽                                           |
| [1049] | <400> 104                                           |

|        |                                     |
|--------|-------------------------------------|
| [1050] | Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr         |
| [1051] | 1 5                                 |
| [1052] | <210> 105                           |
| [1053] | <211> 3                             |
| [1054] | <212> PRT                           |
| [1055] | <213> 人工序列                          |
| [1056] | <220>                               |
| [1057] | <223> 合成肽                           |
| [1058] | <400> 105                           |
| [1059] | Ser Thr Ser                         |
| [1060] | 1                                   |
| [1061] | <210> 106                           |
| [1062] | <211> 9                             |
| [1063] | <212> PRT                           |
| [1064] | <213> 人工序列                          |
| [1065] | <220>                               |
| [1066] | <223> 合成肽                           |
| [1067] | <400> 106                           |
| [1068] | His Gln Tyr His Arg Ser Pro Pro Thr |
| [1069] | 1 5                                 |
| [1070] | <210> 107                           |
| [1071] | <211> 8                             |
| [1072] | <212> PRT                           |
| [1073] | <213> 人工序列                          |
| [1074] | <220>                               |
| [1075] | <223> 合成肽                           |
| [1076] | <400> 107                           |
| [1077] | Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Trp     |
| [1078] | 1 5                                 |
| [1079] | <210> 108                           |
| [1080] | <211> 8                             |
| [1081] | <212> PRT                           |
| [1082] | <213> 人工序列                          |
| [1083] | <220>                               |
| [1084] | <223> 合成肽                           |
| [1085] | <400> 108                           |
| [1086] | Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr     |
| [1087] | 1 5                                 |
| [1088] | <210> 109                           |
| [1089] | <211> 12                            |
| [1090] | <212> PRT                           |
| [1091] | <213> 人工序列                          |

|        |                                                 |
|--------|-------------------------------------------------|
| [1092] | <220>                                           |
| [1093] | <223> 合成肽                                       |
| [1094] | <400> 109                                       |
| [1095] | Ala Arg Glu Gly Ile Thr Thr Val Leu Val Asp Tyr |
| [1096] | 1 5 10                                          |
| [1097] | <210> 110                                       |
| [1098] | <211> 12                                        |
| [1099] | <212> PRT                                       |
| [1100] | <213> 人工序列                                      |
| [1101] | <220>                                           |
| [1102] | <223> 合成肽                                       |
| [1103] | <400> 110                                       |
| [1104] | Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr |
| [1105] | 1 5 10                                          |
| [1106] | <210> 111                                       |
| [1107] | <211> 3                                         |
| [1108] | <212> PRT                                       |
| [1109] | <213> 人工序列                                      |
| [1110] | <220>                                           |
| [1111] | <223> 合成肽                                       |
| [1112] | <400> 111                                       |
| [1113] | Trp Ala Ser                                     |
| [1114] | 1                                               |
| [1115] | <210> 112                                       |
| [1116] | <211> 8                                         |
| [1117] | <212> PRT                                       |
| [1118] | <213> 人工序列                                      |
| [1119] | <220>                                           |
| [1120] | <223> 合成肽                                       |
| [1121] | <400> 112                                       |
| [1122] | His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr                 |
| [1123] | 1 5                                             |
| [1124] | <210> 113                                       |
| [1125] | <211> 8                                         |
| [1126] | <212> PRT                                       |
| [1127] | <213> 人工序列                                      |
| [1128] | <220>                                           |
| [1129] | <223> 合成肽                                       |
| [1130] | <400> 113                                       |
| [1131] | Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn                 |
| [1132] | 1 5                                             |
| [1133] | <210> 114                                       |

|        |                                                         |
|--------|---------------------------------------------------------|
| [1134] | <211> 8                                                 |
| [1135] | <212> PRT                                               |
| [1136] | <213> 人工序列                                              |
| [1137] | <220>                                                   |
| [1138] | <223> 合成肽                                               |
| [1139] | <400> 114                                               |
| [1140] | Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser                         |
| [1141] | 1 5                                                     |
| [1142] | <210> 115                                               |
| [1143] | <211> 14                                                |
| [1144] | <212> PRT                                               |
| [1145] | <213> 人工序列                                              |
| [1146] | <220>                                                   |
| [1147] | <223> 合成肽                                               |
| [1148] | <400> 115                                               |
| [1149] | Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr |
| [1150] | 1 5 10                                                  |
| [1151] | <210> 116                                               |
| [1152] | <211> 12                                                |
| [1153] | <212> PRT                                               |
| [1154] | <213> 人工序列                                              |
| [1155] | <220>                                                   |
| [1156] | <223> 合成肽                                               |
| [1157] | <400> 116                                               |
| [1158] | Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Gln Lys Asn Tyr         |
| [1159] | 1 5 10                                                  |
| [1160] | <210> 117                                               |
| [1161] | <211> 3                                                 |
| [1162] | <212> PRT                                               |
| [1163] | <213> 人工序列                                              |
| [1164] | <220>                                                   |
| [1165] | <223> 合成肽                                               |
| [1166] | <400> 117                                               |
| [1167] | Trp Ala Ser                                             |
| [1168] | 1                                                       |
| [1169] | <210> 118                                               |
| [1170] | <211> 8                                                 |
| [1171] | <212> PRT                                               |
| [1172] | <213> 人工序列                                              |
| [1173] | <220>                                                   |
| [1174] | <223> 合成肽                                               |
| [1175] | <400> 118                                               |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [1176] | His Gln Tyr Leu Ser Ser Arg Thr                                 |
| [1177] | 1 5                                                             |
| [1178] | <210> 119                                                       |
| [1179] | <211> 8                                                         |
| [1180] | <212> PRT                                                       |
| [1181] | <213> 人工序列                                                      |
| [1182] | <220>                                                           |
| [1183] | <223> 合成肽                                                       |
| [1184] | <400> 119                                                       |
| [1185] | Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Thr                                 |
| [1186] | 1 5                                                             |
| [1187] | <210> 120                                                       |
| [1188] | <211> 8                                                         |
| [1189] | <212> PRT                                                       |
| [1190] | <213> 人工序列                                                      |
| [1191] | <220>                                                           |
| [1192] | <223> 合成肽                                                       |
| [1193] | <400> 120                                                       |
| [1194] | Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Val Thr                                 |
| [1195] | 1 5                                                             |
| [1196] | <210> 121                                                       |
| [1197] | <211> 16                                                        |
| [1198] | <212> PRT                                                       |
| [1199] | <213> 人工序列                                                      |
| [1200] | <220>                                                           |
| [1201] | <223> 合成肽                                                       |
| [1202] | <400> 121                                                       |
| [1203] | Thr Arg Asp Pro Leu Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Ser Thr Met Asp Tyr |
| [1204] | 1 5 10 15                                                       |
| [1205] | <210> 122                                                       |
| [1206] | <211> 11                                                        |
| [1207] | <212> PRT                                                       |
| [1208] | <213> 人工序列                                                      |
| [1209] | <220>                                                           |
| [1210] | <223> 合成肽                                                       |
| [1211] | <400> 122                                                       |
| [1212] | Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr                     |
| [1213] | 1 5 10                                                          |
| [1214] | <210> 123                                                       |
| [1215] | <211> 3                                                         |
| [1216] | <212> PRT                                                       |
| [1217] | <213> 人工序列                                                      |

|        |                                         |      |    |
|--------|-----------------------------------------|------|----|
| [1218] | <220>                                   |      |    |
| [1219] | <223>                                   | 合成肽  |    |
| [1220] | <400>                                   | 123  |    |
| [1221] | Lys Val Ser                             |      |    |
| [1222] | 1                                       |      |    |
| [1223] | <210>                                   | 124  |    |
| [1224] | <211>                                   | 9    |    |
| [1225] | <212>                                   | PRT  |    |
| [1226] | <213>                                   | 人工序列 |    |
| [1227] | <220>                                   |      |    |
| [1228] | <223>                                   | 合成肽  |    |
| [1229] | <400>                                   | 124  |    |
| [1230] | Ser Gln Ser Thr His Val Pro Tyr Thr     |      |    |
| [1231] | 1                                       | 5    |    |
| [1232] | <210>                                   | 125  |    |
| [1233] | <211>                                   | 8    |    |
| [1234] | <212>                                   | PRT  |    |
| [1235] | <213>                                   | 人工序列 |    |
| [1236] | <220>                                   |      |    |
| [1237] | <223>                                   | 合成肽  |    |
| [1238] | <400>                                   | 125  |    |
| [1239] | Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Thr         |      |    |
| [1240] | 1                                       | 5    |    |
| [1241] | <210>                                   | 126  |    |
| [1242] | <211>                                   | 8    |    |
| [1243] | <212>                                   | PRT  |    |
| [1244] | <213>                                   | 人工序列 |    |
| [1245] | <220>                                   |      |    |
| [1246] | <223>                                   | 合成肽  |    |
| [1247] | <400>                                   | 126  |    |
| [1248] | Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr         |      |    |
| [1249] | 1                                       | 5    |    |
| [1250] | <210>                                   | 127  |    |
| [1251] | <211>                                   | 10   |    |
| [1252] | <212>                                   | PRT  |    |
| [1253] | <213>                                   | 人工序列 |    |
| [1254] | <220>                                   |      |    |
| [1255] | <223>                                   | 合成肽  |    |
| [1256] | <400>                                   | 127  |    |
| [1257] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr |      |    |
| [1258] | 1                                       | 5    | 10 |
| [1259] | <210>                                   | 128  |    |

---

|        |                                     |
|--------|-------------------------------------|
| [1260] | <211> 6                             |
| [1261] | <212> PRT                           |
| [1262] | <213> 人工序列                          |
| [1263] | <220>                               |
| [1264] | <223> 合成肽                           |
| [1265] | <400> 128                           |
| [1266] | Gln Gly Ile Arg Gly Asn             |
| [1267] | 1 5                                 |
| [1268] | <210> 129                           |
| [1269] | <211> 3                             |
| [1270] | <212> PRT                           |
| [1271] | <213> 人工序列                          |
| [1272] | <220>                               |
| [1273] | <223> 合成肽                           |
| [1274] | <400> 129                           |
| [1275] | Ser Thr Ser                         |
| [1276] | 1                                   |
| [1277] | <210> 130                           |
| [1278] | <211> 9                             |
| [1279] | <212> PRT                           |
| [1280] | <213> 人工序列                          |
| [1281] | <220>                               |
| [1282] | <223> 合成肽                           |
| [1283] | <400> 130                           |
| [1284] | Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu Thr |
| [1285] | 1 5                                 |
| [1286] | <210> 131                           |
| [1287] | <211> 8                             |
| [1288] | <212> PRT                           |
| [1289] | <213> 人工序列                          |
| [1290] | <220>                               |
| [1291] | <223> 合成肽                           |
| [1292] | <400> 131                           |
| [1293] | Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala     |
| [1294] | 1 5                                 |
| [1295] | <210> 132                           |
| [1296] | <211> 7                             |
| [1297] | <212> PRT                           |
| [1298] | <213> 人工序列                          |
| [1299] | <220>                               |
| [1300] | <223> 合成肽                           |
| [1301] | <400> 132                           |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [1302] | Ile Arg Ser Gly Gly Ile Thr                                     |
| [1303] | 1 5                                                             |
| [1304] | <210> 133                                                       |
| [1305] | <211> 13                                                        |
| [1306] | <212> PRT                                                       |
| [1307] | <213> 人工序列                                                      |
| [1308] | <220>                                                           |
| [1309] | <223> 合成肽                                                       |
| [1310] | <400> 133                                                       |
| [1311] | Ala Arg Val Ser Thr Ala Thr Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr             |
| [1312] | 1 5 10                                                          |
| [1313] | <210> 134                                                       |
| [1314] | <211> 108                                                       |
| [1315] | <212> PRT                                                       |
| [1316] | <213> 人工序列                                                      |
| [1317] | <220>                                                           |
| [1318] | <223> 合成肽                                                       |
| [1319] | <400> 134                                                       |
| [1320] | Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly |
| [1321] | 1 5 10 15                                                       |
| [1322] | Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr |
| [1323] | 20 25 30                                                        |
| [1324] | Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp |
| [1325] | 35 40 45                                                        |
| [1326] | Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Arg Arg Phe Ser |
| [1327] | 50 55 60                                                        |
| [1328] | Gly Ser Ala Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu |
| [1329] | 65 70 75 80                                                     |
| [1330] | Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro |
| [1331] | 85 90 95                                                        |
| [1332] | Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys                 |
| [1333] | 100 105                                                         |
| [1334] | <210> 135                                                       |
| [1335] | <211> 116                                                       |
| [1336] | <212> PRT                                                       |
| [1337] | <213> 人工序列                                                      |
| [1338] | <220>                                                           |
| [1339] | <223> 合成肽                                                       |
| [1340] | <400> 135                                                       |
| [1341] | Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Ala Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala |
| [1342] | 1 5 10 15                                                       |
| [1343] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr |

|        |                                                                 |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| [1344] | 20                                                              | 25  | 30  |
| [1345] | Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |     |     |
| [1346] | 35                                                              | 40  | 45  |
| [1347] | Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Phe |     |     |
| [1348] | 50                                                              | 55  | 60  |
| [1349] | Lys Asp Arg Thr Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr |     |     |
| [1350] | 65                                                              | 70  | 75  |
| [1351] | Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |
| [1352] | 85                                                              | 90  | 95  |
| [1353] | Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val |     |     |
| [1354] | 100                                                             | 105 | 110 |
| [1355] | Thr Val Ser Ala                                                 |     |     |
| [1356] | 115                                                             |     |     |
| [1357] | <210> 136                                                       |     |     |
| [1358] | <211> 107                                                       |     |     |
| [1359] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [1360] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [1361] | <220>                                                           |     |     |
| [1362] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [1363] | <400> 136                                                       |     |     |
| [1364] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |     |     |
| [1365] | 1                                                               | 5   | 10  |
| [1366] | Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr |     |     |
| [1367] | 20                                                              | 25  | 30  |
| [1368] | Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val |     |     |
| [1369] | 35                                                              | 40  | 45  |
| [1370] | Tyr Asn Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly |     |     |
| [1371] | 50                                                              | 55  | 60  |
| [1372] | Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro |     |     |
| [1373] | 65                                                              | 70  | 75  |
| [1374] | Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp |     |     |
| [1375] | 85                                                              | 90  | 95  |
| [1376] | Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                     |     |     |
| [1377] | 100                                                             | 105 |     |
| [1378] | <210> 137                                                       |     |     |
| [1379] | <211> 117                                                       |     |     |
| [1380] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [1381] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [1382] | <220>                                                           |     |     |
| [1383] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [1384] | <400> 137                                                       |     |     |
| [1385] | Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly |     |     |

|        |                                                                 |     |     |    |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|----|
| [1386] | 1                                                               | 5   | 10  | 15 |
| [1387] | Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr |     |     |    |
| [1388] | 20                                                              | 25  | 30  |    |
| [1389] | Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val |     |     |    |
| [1390] | 35                                                              | 40  | 45  |    |
| [1391] | Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu |     |     |    |
| [1392] | 50                                                              | 55  | 60  |    |
| [1393] | Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Ser |     |     |    |
| [1394] | 65                                                              | 70  | 75  | 80 |
| [1395] | Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Thr Tyr |     |     |    |
| [1396] | 85                                                              | 90  | 95  |    |
| [1397] | Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr |     |     |    |
| [1398] | 100                                                             | 105 | 110 |    |
| [1399] | Leu Ile Val Ser Ser                                             |     |     |    |
| [1400] | 115                                                             |     |     |    |
| [1401] | <210> 138                                                       |     |     |    |
| [1402] | <211> 107                                                       |     |     |    |
| [1403] | <212> PRT                                                       |     |     |    |
| [1404] | <213> 人工序列                                                      |     |     |    |
| [1405] | <220>                                                           |     |     |    |
| [1406] | <223> 合成肽                                                       |     |     |    |
| [1407] | <400> 138                                                       |     |     |    |
| [1408] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |     |     |    |
| [1409] | 1                                                               | 5   | 10  | 15 |
| [1410] | Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr |     |     |    |
| [1411] | 20                                                              | 25  | 30  |    |
| [1412] | Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val |     |     |    |
| [1413] | 35                                                              | 40  | 45  |    |
| [1414] | Tyr Asn Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly |     |     |    |
| [1415] | 50                                                              | 55  | 60  |    |
| [1416] | Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro |     |     |    |
| [1417] | 65                                                              | 70  | 75  | 80 |
| [1418] | Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp |     |     |    |
| [1419] | 85                                                              | 90  | 95  |    |
| [1420] | Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                     |     |     |    |
| [1421] | 100                                                             | 105 |     |    |
| [1422] | <210> 139                                                       |     |     |    |
| [1423] | <211> 117                                                       |     |     |    |
| [1424] | <212> PRT                                                       |     |     |    |
| [1425] | <213> 人工序列                                                      |     |     |    |
| [1426] | <220>                                                           |     |     |    |
| [1427] | <223> 合成肽                                                       |     |     |    |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [1428] | <400> 139                                                       |
| [1429] | Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly |
| [1430] | 1 5 10 15                                                       |
| [1431] | Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr |
| [1432] | 20 25 30                                                        |
| [1433] | Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val |
| [1434] | 35 40 45                                                        |
| [1435] | Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Glu |
| [1436] | 50 55 60                                                        |
| [1437] | Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Arg Ser |
| [1438] | 65 70 75 80                                                     |
| [1439] | Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Thr Tyr |
| [1440] | 85 90 95                                                        |
| [1441] | Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr |
| [1442] | 100 105 110                                                     |
| [1443] | Leu Ile Val Ser Ser                                             |
| [1444] | 115                                                             |
| [1445] | <210> 140                                                       |
| [1446] | <211> 112                                                       |
| [1447] | <212> PRT                                                       |
| [1448] | <213> 人工序列                                                      |
| [1449] | <220>                                                           |
| [1450] | <223> 合成肽                                                       |
| [1451] | <400> 140                                                       |
| [1452] | Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly |
| [1453] | 1 5 10 15                                                       |
| [1454] | Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser |
| [1455] | 20 25 30                                                        |
| [1456] | Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser |
| [1457] | 35 40 45                                                        |
| [1458] | Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro |
| [1459] | 50 55 60                                                        |
| [1460] | Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile |
| [1461] | 65 70 75 80                                                     |
| [1462] | Arg Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser |
| [1463] | 85 90 95                                                        |
| [1464] | Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |
| [1465] | 100 105 110                                                     |
| [1466] | <210> 141                                                       |
| [1467] | <211> 117                                                       |
| [1468] | <212> PRT                                                       |
| [1469] | <213> 人工序列                                                      |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [1470] | <220>                                                           |
| [1471] | <223> 合成肽                                                       |
| [1472] | <400> 141                                                       |
| [1473] | Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala |
| [1474] | 1 5 10 15                                                       |
| [1475] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr |
| [1476] | 20 25 30                                                        |
| [1477] | Thr Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile |
| [1478] | 35 40 45                                                        |
| [1479] | Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe |
| [1480] | 50 55 60                                                        |
| [1481] | Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr |
| [1482] | 65 70 75 80                                                     |
| [1483] | Met Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [1484] | 85 90 95                                                        |
| [1485] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [1486] | 100 105 110                                                     |
| [1487] | Val Thr Val Ser Ala                                             |
| [1488] | 115                                                             |
| [1489] | <210> 142                                                       |
| [1490] | <211> 112                                                       |
| [1491] | <212> PRT                                                       |
| [1492] | <213> 人工序列                                                      |
| [1493] | <220>                                                           |
| [1494] | <223> 合成肽                                                       |
| [1495] | <400> 142                                                       |
| [1496] | Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly |
| [1497] | 1 5 10 15                                                       |
| [1498] | Asp Gln Pro Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser |
| [1499] | 20 25 30                                                        |
| [1500] | Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser |
| [1501] | 35 40 45                                                        |
| [1502] | Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro |
| [1503] | 50 55 60                                                        |
| [1504] | Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile |
| [1505] | 65 70 75 80                                                     |
| [1506] | Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly |
| [1507] | 85 90 95                                                        |
| [1508] | Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys |
| [1509] | 100 105 110                                                     |
| [1510] | <210> 143                                                       |
| [1511] | <211> 120                                                       |

|        |                                                                 |      |
|--------|-----------------------------------------------------------------|------|
| [1512] | <212>                                                           | PRT  |
| [1513] | <213>                                                           | 人工序列 |
| [1514] | <220>                                                           |      |
| [1515] | <223>                                                           | 合成肽  |
| [1516] | <400>                                                           | 143  |
| [1517] | Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala |      |
| [1518] | 1 5 10 15                                                       |      |
| [1519] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr His Tyr |      |
| [1520] | 20 25 30                                                        |      |
| [1521] | Ile Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |      |
| [1522] | 35 40 45                                                        |      |
| [1523] | Gly Cys Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe |      |
| [1524] | 50 55 60                                                        |      |
| [1525] | Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr |      |
| [1526] | 65 70 75 80                                                     |      |
| [1527] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys |      |
| [1528] | 85 90 95                                                        |      |
| [1529] | Ala Arg Tyr Tyr Gly Tyr Pro Tyr Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln |      |
| [1530] | 100 105 110                                                     |      |
| [1531] | Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser                                 |      |
| [1532] | 115 120                                                         |      |
| [1533] | <210>                                                           | 144  |
| [1534] | <211>                                                           | 112  |
| [1535] | <212>                                                           | PRT  |
| [1536] | <213>                                                           | 人工序列 |
| [1537] | <220>                                                           |      |
| [1538] | <223>                                                           | 合成肽  |
| [1539] | <400>                                                           | 144  |
| [1540] | Ala Ile Val Met Phe Gln Ser Pro Ser Ser Leu Val Val Ser Ala Gly |      |
| [1541] | 1 5 10 15                                                       |      |
| [1542] | Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser |      |
| [1543] | 20 25 30                                                        |      |
| [1544] | Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln |      |
| [1545] | 35 40 45                                                        |      |
| [1546] | Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val |      |
| [1547] | 50 55 60                                                        |      |
| [1548] | Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr |      |
| [1549] | 65 70 75 80                                                     |      |
| [1550] | Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln |      |
| [1551] | 85 90 95                                                        |      |
| [1552] | Ser Tyr Tyr Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |      |
| [1553] | 100 105 110                                                     |      |

|        |                                                                 |      |
|--------|-----------------------------------------------------------------|------|
| [1554] | <210>                                                           | 145  |
| [1555] | <211>                                                           | 117  |
| [1556] | <212>                                                           | PRT  |
| [1557] | <213>                                                           | 人工序列 |
| [1558] | <220>                                                           |      |
| [1559] | <223>                                                           | 合成肽  |
| [1560] | <400>                                                           | 145  |
| [1561] | Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Ser Ser Gln |      |
| [1562] | 1 5 10 15                                                       |      |
| [1563] | Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly |      |
| [1564] | 20 25 30                                                        |      |
| [1565] | Tyr Tyr Trp Lys Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp |      |
| [1566] | 35 40 45                                                        |      |
| [1567] | Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu |      |
| [1568] | 50 55 60                                                        |      |
| [1569] | Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe |      |
| [1570] | 65 70 75 80                                                     |      |
| [1571] | Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Lys Tyr Tyr Cys |      |
| [1572] | 85 90 95                                                        |      |
| [1573] | Ala Arg Phe Gly Lys Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser |      |
| [1574] | 100 105 110                                                     |      |
| [1575] | Val Thr Val Ser Ser                                             |      |
| [1576] | 115                                                             |      |
| [1577] | <210>                                                           | 146  |
| [1578] | <211>                                                           | 108  |
| [1579] | <212>                                                           | PRT  |
| [1580] | <213>                                                           | 人工序列 |
| [1581] | <220>                                                           |      |
| [1582] | <223>                                                           | 合成肽  |
| [1583] | <400>                                                           | 146  |
| [1584] | Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly |      |
| [1585] | 1 5 10 15                                                       |      |
| [1586] | Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser |      |
| [1587] | 20 25 30                                                        |      |
| [1588] | Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp |      |
| [1589] | 35 40 45                                                        |      |
| [1590] | Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser |      |
| [1591] | 50 55 60                                                        |      |
| [1592] | Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu |      |
| [1593] | 65 70 75 80                                                     |      |
| [1594] | Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro |      |
| [1595] | 85 90 95                                                        |      |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [1596] | Pro Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                 |
| [1597] | 100 105                                                         |
| [1598] | <210> 147                                                       |
| [1599] | <211> 119                                                       |
| [1600] | <212> PRT                                                       |
| [1601] | <213> 人工序列                                                      |
| [1602] | <220>                                                           |
| [1603] | <223> 合成肽                                                       |
| [1604] | <400> 147                                                       |
| [1605] | Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala |
| [1606] | 1 5 10 15                                                       |
| [1607] | Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr |
| [1608] | 20 25 30                                                        |
| [1609] | Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile |
| [1610] | 35 40 45                                                        |
| [1611] | Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe |
| [1612] | 50 55 60                                                        |
| [1613] | Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr |
| [1614] | 65 70 75 80                                                     |
| [1615] | Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [1616] | 85 90 95                                                        |
| [1617] | Ala Arg Gly Val Tyr Asp Tyr Asp Gly Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly |
| [1618] | 100 105 110                                                     |
| [1619] | Thr Leu Val Thr Val Ser Ala                                     |
| [1620] | 115                                                             |
| [1621] | <210> 148                                                       |
| [1622] | <211> 112                                                       |
| [1623] | <212> PRT                                                       |
| [1624] | <213> 人工序列                                                      |
| [1625] | <220>                                                           |
| [1626] | <223> 合成肽                                                       |
| [1627] | <400> 148                                                       |
| [1628] | Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly |
| [1629] | 1 5 10 15                                                       |
| [1630] | Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser |
| [1631] | 20 25 30                                                        |
| [1632] | Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser |
| [1633] | 35 40 45                                                        |
| [1634] | Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro |
| [1635] | 50 55 60                                                        |
| [1636] | Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile |
| [1637] | 65 70 75 80                                                     |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [1638] | Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser |
| [1639] | 85 90 95                                                        |
| [1640] | Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |
| [1641] | 100 105 110                                                     |
| [1642] | <210> 149                                                       |
| [1643] | <211> 117                                                       |
| [1644] | <212> PRT                                                       |
| [1645] | <213> 人工序列                                                      |
| [1646] | <220>                                                           |
| [1647] | <223> 合成肽                                                       |
| [1648] | <400> 149                                                       |
| [1649] | Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala |
| [1650] | 1 5 10 15                                                       |
| [1651] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr |
| [1652] | 20 25 30                                                        |
| [1653] | Thr Met His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |
| [1654] | 35 40 45                                                        |
| [1655] | Gly Tyr Ile Asn Pro Arg Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Lys Phe |
| [1656] | 50 55 60                                                        |
| [1657] | Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr |
| [1658] | 65 70 75 80                                                     |
| [1659] | Met Gln Leu Asn Thr Leu Thr Ser Glu Asp Ser Lys Val Tyr Tyr Cys |
| [1660] | 85 90 95                                                        |
| [1661] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [1662] | 100 105 110                                                     |
| [1663] | Val Thr Val Ser Ala                                             |
| [1664] | 115                                                             |
| [1665] | <210> 150                                                       |
| [1666] | <211> 107                                                       |
| [1667] | <212> PRT                                                       |
| [1668] | <213> 人工序列                                                      |
| [1669] | <220>                                                           |
| [1670] | <223> 合成肽                                                       |
| [1671] | <400> 150                                                       |
| [1672] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly |
| [1673] | 1 5 10 15                                                       |
| [1674] | Glu Ser Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp |
| [1675] | 20 25 30                                                        |
| [1676] | Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile |
| [1677] | 35 40 45                                                        |
| [1678] | Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly |
| [1679] | 50 55 60                                                        |

|        |                                                                 |     |       |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-------|
| [1680] | Ser Gly Ser Gly Thr Arg Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala |     |       |
| [1681] | 65                                                              | 70  | 75 80 |
| [1682] | Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg |     |       |
| [1683] | 85                                                              | 90  | 95    |
| [1684] | Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                     |     |       |
| [1685] | 100                                                             | 105 |       |
| [1686] | <210> 151                                                       |     |       |
| [1687] | <211> 117                                                       |     |       |
| [1688] | <212> PRT                                                       |     |       |
| [1689] | <213> 人工序列                                                      |     |       |
| [1690] | <220>                                                           |     |       |
| [1691] | <223> 合成肽                                                       |     |       |
| [1692] | <400> 151                                                       |     |       |
| [1693] | Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala |     |       |
| [1694] | 1                                                               | 5   | 10 15 |
| [1695] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr |     |       |
| [1696] | 20                                                              | 25  | 30    |
| [1697] | Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile |     |       |
| [1698] | 35                                                              | 40  | 45    |
| [1699] | Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe |     |       |
| [1700] | 50                                                              | 55  | 60    |
| [1701] | Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asn Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr |     |       |
| [1702] | 65                                                              | 70  | 75 80 |
| [1703] | Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ala Tyr Tyr Cys |     |       |
| [1704] | 85                                                              | 90  | 95    |
| [1705] | Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Thr |     |       |
| [1706] | 100                                                             | 105 | 110   |
| [1707] | Leu Thr Val Ser Ser                                             |     |       |
| [1708] | 115                                                             |     |       |
| [1709] | <210> 152                                                       |     |       |
| [1710] | <211> 112                                                       |     |       |
| [1711] | <212> PRT                                                       |     |       |
| [1712] | <213> 人工序列                                                      |     |       |
| [1713] | <220>                                                           |     |       |
| [1714] | <223> 合成肽                                                       |     |       |
| [1715] | <400> 152                                                       |     |       |
| [1716] | Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly |     |       |
| [1717] | 1                                                               | 5   | 10 15 |
| [1718] | Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Val His Ser |     |       |
| [1719] | 20                                                              | 25  | 30    |
| [1720] | Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser |     |       |
| [1721] | 35                                                              | 40  | 45    |

|        |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| [1722] | Pro        | Lys | Leu | Leu | Ile | Tyr | Lys | Val | Ser | Asn | Arg | Phe | Ser | Gly | Val | Pro |
| [1723] | 50         |     |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| [1724] | Asp        | Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Arg | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Lys | Ile |
| [1725] | 65         |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |
| [1726] | Ser        | Arg | Val | Glu | Ala | Glu | Asp | Leu | Gly | Val | Tyr | Phe | Cys | Ser | Gln | Ile |
| [1727] |            |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| [1728] | Thr        | His | Val | Pro | Tyr | Thr | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Leu | Glu | Ile | Lys |
| [1729] |            |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| [1730] | <210> 153  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1731] | <211> 117  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1732] | <212> PRT  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1733] | <213> 人工序列 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1734] | <220>      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1735] | <223> 合成肽  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1736] | <400> 153  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1737] | Gln        | Ile | Gln | Leu | Val | Gln | Ser | Gly | Pro | Ala | Leu | Lys | Lys | Pro | Gly | Glu |
| [1738] | 1          |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| [1739] | Thr        | Val | Lys | Ile | Ser | Cys | Lys | Ala | Ser | Gly | Tyr | Thr | Phe | Thr | Asp | Tyr |
| [1740] |            |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |
| [1741] | Ser        | Met | His | Trp | Ile | Lys | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Lys | Trp | Met |
| [1742] |            |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| [1743] | Gly        | Trp | Ile | Ser | Thr | Glu | Thr | Gly | Glu | Pro | Thr | Tyr | Ala | Asp | Gly | Phe |
| [1744] | 50         |     |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| [1745] | Lys        | Gly | Arg | Phe | Asp | Phe | Ser | Leu | Glu | Thr | Ser | Ala | Asp | Thr | Ala | Tyr |
| [1746] | 65         |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |
| [1747] | Leu        | Ser | Ile | Asn | Asn | Leu | Thr | Asn | Glu | Asp | Thr | Ala | Thr | Tyr | Phe | Cys |
| [1748] |            |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| [1749] | Thr        | Arg | Gly | Leu | Trp | Ser | Ser | Phe | Ala | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu |
| [1750] |            |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| [1751] | Val        | Thr | Val | Ser | Ala |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1752] |            |     |     | 115 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1753] | <210> 154  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1754] | <211> 111  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1755] | <212> PRT  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1756] | <213> 人工序列 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1757] | <220>      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1758] | <223> 合成肽  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1759] | <400> 154  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [1760] | Asp        | Ile | Val | Leu | Thr | Gln | Ser | Pro | Ala | Ser | Leu | Ala | Val | Ser | Leu | Gly |
| [1761] | 1          |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| [1762] | Gln        | Arg | Ala | Thr | Ile | Ser | Cys | Arg | Ala | Ser | Lys | Ser | Val | Ser | Thr | Ser |
| [1763] |            |     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [1764] | Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro |
| [1765] | 35 40 45                                                        |
| [1766] | Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala |
| [1767] | 50 55 60                                                        |
| [1768] | Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His |
| [1769] | 65 70 75 80                                                     |
| [1770] | Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg |
| [1771] | 85 90 95                                                        |
| [1772] | Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys     |
| [1773] | 100 105 110                                                     |
| [1774] | <210> 155                                                       |
| [1775] | <211> 118                                                       |
| [1776] | <212> PRT                                                       |
| [1777] | <213> 人工序列                                                      |
| [1778] | <220>                                                           |
| [1779] | <223> 合成肽                                                       |
| [1780] | <400> 155                                                       |
| [1781] | Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Arg Gly |
| [1782] | 1 5 10 15                                                       |
| [1783] | Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe |
| [1784] | 20 25 30                                                        |
| [1785] | Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val |
| [1786] | 35 40 45                                                        |
| [1787] | Ala Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val |
| [1788] | 50 55 60                                                        |
| [1789] | Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Thr Asn Thr Leu Phe |
| [1790] | 65 70 75 80                                                     |
| [1791] | Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys |
| [1792] | 85 90 95                                                        |
| [1793] | Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr |
| [1794] | 100 105 110                                                     |
| [1795] | Leu Val Thr Val Ser Ala                                         |
| [1796] | 115                                                             |
| [1797] | <210> 156                                                       |
| [1798] | <211> 107                                                       |
| [1799] | <212> PRT                                                       |
| [1800] | <213> 人工序列                                                      |
| [1801] | <220>                                                           |
| [1802] | <223> 合成肽                                                       |
| [1803] | <400> 156                                                       |
| [1804] | Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly |
| [1805] | 1 5 10 15                                                       |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [1806] | Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Gly Asn |
| [1807] | 20 25 30                                                        |
| [1808] | Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Thr Ile Lys Leu Leu Ile |
| [1809] | 35 40 45                                                        |
| [1810] | Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly |
| [1811] | 50 55 60                                                        |
| [1812] | Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Ser |
| [1813] | 65 70 75 80                                                     |
| [1814] | Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu |
| [1815] | 85 90 95                                                        |
| [1816] | Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys                     |
| [1817] | 100 105                                                         |
| [1818] | <210> 157                                                       |
| [1819] | <211> 118                                                       |
| [1820] | <212> PRT                                                       |
| [1821] | <213> 人工序列                                                      |
| [1822] | <220>                                                           |
| [1823] | <223> 合成肽                                                       |
| [1824] | <400> 157                                                       |
| [1825] | Glu Val Lys Leu Met Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly |
| [1826] | 1 5 10 15                                                       |
| [1827] | Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr |
| [1828] | 20 25 30                                                        |
| [1829] | Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val |
| [1830] | 35 40 45                                                        |
| [1831] | Ala Ser Ile Arg Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys |
| [1832] | 50 55 60                                                        |
| [1833] | Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu |
| [1834] | 65 70 75 80                                                     |
| [1835] | Arg Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala |
| [1836] | 85 90 95                                                        |
| [1837] | Lys Val Gly Gly Asn Pro Tyr Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr |
| [1838] | 100 105 110                                                     |
| [1839] | Ser Val Thr Val Ser Ser                                         |
| [1840] | 115                                                             |
| [1841] | <210> 158                                                       |
| [1842] | <211> 108                                                       |
| [1843] | <212> PRT                                                       |
| [1844] | <213> 人工序列                                                      |
| [1845] | <220>                                                           |
| [1846] | <223> 合成肽                                                       |
| [1847] | <400> 158                                                       |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [1848] | Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Thr Met Ala Ala Ser Pro Gly |
| [1849] | 1 5 10 15                                                       |
| [1850] | Glu Lys Ile Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Asn |
| [1851] | 20 25 30                                                        |
| [1852] | Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Phe Ser Pro Lys Leu Leu |
| [1853] | 35 40 45                                                        |
| [1854] | Ile Tyr Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser |
| [1855] | 50 55 60                                                        |
| [1856] | Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Thr Met Glu |
| [1857] | 65 70 75 80                                                     |
| [1858] | Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro |
| [1859] | 85 90 95                                                        |
| [1860] | Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys                 |
| [1861] | 100 105                                                         |
| [1862] | <210> 159                                                       |
| [1863] | <211> 122                                                       |
| [1864] | <212> PRT                                                       |
| [1865] | <213> 人工序列                                                      |
| [1866] | <220>                                                           |
| [1867] | <223> 合成肽                                                       |
| [1868] | <400> 159                                                       |
| [1869] | Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr |
| [1870] | 1 5 10 15                                                       |
| [1871] | Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Asn Tyr |
| [1872] | 20 25 30                                                        |
| [1873] | Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |
| [1874] | 35 40 45                                                        |
| [1875] | Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe |
| [1876] | 50 55 60                                                        |
| [1877] | Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr |
| [1878] | 65 70 75 80                                                     |
| [1879] | Met His Leu Ser Asn Leu Thr Ser Glu Asp Ser Val Val Tyr Phe Cys |
| [1880] | 85 90 95                                                        |
| [1881] | Ala Arg Ser Tyr Phe Gly Arg Ser Tyr Pro Tyr Thr Met Asp Tyr Trp |
| [1882] | 100 105 110                                                     |
| [1883] | Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser                         |
| [1884] | 115 120                                                         |
| [1885] | <210> 160                                                       |
| [1886] | <211> 111                                                       |
| [1887] | <212> PRT                                                       |
| [1888] | <213> 人工序列                                                      |
| [1889] | <220>                                                           |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [1890] | <223> 合成肽                                                       |
| [1891] | <400> 160                                                       |
| [1892] | Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |
| [1893] | 1 5 10 15                                                       |
| [1894] | Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp |
| [1895] | 20 25 30                                                        |
| [1896] | Gly Asp Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Val Gly Gln Pro Pro |
| [1897] | 35 40 45                                                        |
| [1898] | Lys Leu Leu Ile Ser Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala |
| [1899] | 50 55 60                                                        |
| [1900] | Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His |
| [1901] | 65 70 75 80                                                     |
| [1902] | Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn |
| [1903] | 85 90 95                                                        |
| [1904] | Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys     |
| [1905] | 100 105 110                                                     |
| [1906] | <210> 161                                                       |
| [1907] | <211> 120                                                       |
| [1908] | <212> PRT                                                       |
| [1909] | <213> 人工序列                                                      |
| [1910] | <220>                                                           |
| [1911] | <223> 合成肽                                                       |
| [1912] | <400> 161                                                       |
| [1913] | Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Val |
| [1914] | 1 5 10 15                                                       |
| [1915] | Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr |
| [1916] | 20 25 30                                                        |
| [1917] | Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile |
| [1918] | 35 40 45                                                        |
| [1919] | Gly Val Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe |
| [1920] | 50 55 60                                                        |
| [1921] | Gln Asp Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr |
| [1922] | 65 70 75 80                                                     |
| [1923] | Met Ala Leu Ala Arg Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys |
| [1924] | 85 90 95                                                        |
| [1925] | Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Ser Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln |
| [1926] | 100 105 110                                                     |
| [1927] | Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser                                 |
| [1928] | 115 120                                                         |
| [1929] | <210> 162                                                       |
| [1930] | <211> 112                                                       |
| [1931] | <212> PRT                                                       |

|        |                                                                 |      |
|--------|-----------------------------------------------------------------|------|
| [1932] | <213>                                                           | 人工序列 |
| [1933] | <220>                                                           |      |
| [1934] | <223>                                                           | 合成肽  |
| [1935] | <400>                                                           | 162  |
| [1936] | Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly |      |
| [1937] | 1 5 10 15                                                       |      |
| [1938] | Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser |      |
| [1939] | 20 25 30                                                        |      |
| [1940] | Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln |      |
| [1941] | 35 40 45                                                        |      |
| [1942] | Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val |      |
| [1943] | 50 55 60                                                        |      |
| [1944] | Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr |      |
| [1945] | 65 70 75 80                                                     |      |
| [1946] | Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln |      |
| [1947] | 85 90 95                                                        |      |
| [1948] | Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys |      |
| [1949] | 100 105 110                                                     |      |
| [1950] | <210>                                                           | 163  |
| [1951] | <211>                                                           | 118  |
| [1952] | <212>                                                           | PRT  |
| [1953] | <213>                                                           | 人工序列 |
| [1954] | <220>                                                           |      |
| [1955] | <223>                                                           | 合成肽  |
| [1956] | <400>                                                           | 163  |
| [1957] | Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Arg Gly |      |
| [1958] | 1 5 10 15                                                       |      |
| [1959] | Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe |      |
| [1960] | 20 25 30                                                        |      |
| [1961] | Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val |      |
| [1962] | 35 40 45                                                        |      |
| [1963] | Ala Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val |      |
| [1964] | 50 55 60                                                        |      |
| [1965] | Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Thr Asn Thr Leu Phe |      |
| [1966] | 65 70 75 80                                                     |      |
| [1967] | Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys |      |
| [1968] | 85 90 95                                                        |      |
| [1969] | Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr |      |
| [1970] | 100 105 110                                                     |      |
| [1971] | Leu Val Thr Val Ser Ala                                         |      |
| [1972] | 115                                                             |      |
| [1973] | <210>                                                           | 164  |

|        |                                                                 |      |
|--------|-----------------------------------------------------------------|------|
| [1974] | <211>                                                           | 111  |
| [1975] | <212>                                                           | PRT  |
| [1976] | <213>                                                           | 人工序列 |
| [1977] | <220>                                                           |      |
| [1978] | <223>                                                           | 合成肽  |
| [1979] | <400>                                                           | 164  |
| [1980] | Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Leu Ser Leu Gly |      |
| [1981] | 1 5 10 15                                                       |      |
| [1982] | Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr |      |
| [1983] | 20 25 30                                                        |      |
| [1984] | Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro |      |
| [1985] | 35 40 45                                                        |      |
| [1986] | Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala |      |
| [1987] | 50 55 60                                                        |      |
| [1988] | Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His |      |
| [1989] | 65 70 75 80                                                     |      |
| [1990] | Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys |      |
| [1991] | 85 90 95                                                        |      |
| [1992] | Glu Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys     |      |
| [1993] | 100 105 110                                                     |      |
| [1994] | <210>                                                           | 165  |
| [1995] | <211>                                                           | 119  |
| [1996] | <212>                                                           | PRT  |
| [1997] | <213>                                                           | 人工序列 |
| [1998] | <220>                                                           |      |
| [1999] | <223>                                                           | 合成肽  |
| [2000] | <400>                                                           | 165  |
| [2001] | Glu Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Met Gln Pro Gly Gly |      |
| [2002] | 1 5 10 15                                                       |      |
| [2003] | Ser Leu Lys Leu Pro Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Ser Ser |      |
| [2004] | 20 25 30                                                        |      |
| [2005] | Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val |      |
| [2006] | 35 40 45                                                        |      |
| [2007] | Ala Ser Ile Asn Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys |      |
| [2008] | 50 55 60                                                        |      |
| [2009] | Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Arg Asn Ile Leu Tyr Leu |      |
| [2010] | 65 70 75 80                                                     |      |
| [2011] | Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Thr |      |
| [2012] | 85 90 95                                                        |      |
| [2013] | Arg Asn Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly |      |
| [2014] | 100 105 110                                                     |      |
| [2015] | Thr Leu Val Thr Val Ser Ala                                     |      |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [2016] | 115                                                             |
| [2017] | <210> 166                                                       |
| [2018] | <211> 108                                                       |
| [2019] | <212> PRT                                                       |
| [2020] | <213> 人工序列                                                      |
| [2021] | <220>                                                           |
| [2022] | <223> 合成肽                                                       |
| [2023] | <400> 166                                                       |
| [2024] | Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly |
| [2025] | 1 5 10 15                                                       |
| [2026] | Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser |
| [2027] | 20 25 30                                                        |
| [2028] | Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp |
| [2029] | 35 40 45                                                        |
| [2030] | Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser |
| [2031] | 50 55 60                                                        |
| [2032] | Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu |
| [2033] | 65 70 75 80                                                     |
| [2034] | Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro |
| [2035] | 85 90 95                                                        |
| [2036] | Pro Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys                 |
| [2037] | 100 105                                                         |
| [2038] | <210> 167                                                       |
| [2039] | <211> 119                                                       |
| [2040] | <212> PRT                                                       |
| [2041] | <213> 人工序列                                                      |
| [2042] | <220>                                                           |
| [2043] | <223> 合成肽                                                       |
| [2044] | <400> 167                                                       |
| [2045] | Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala |
| [2046] | 1 5 10 15                                                       |
| [2047] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr |
| [2048] | 20 25 30                                                        |
| [2049] | Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Leu |
| [2050] | 35 40 45                                                        |
| [2051] | Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Glu Ser Asn Gln Lys Phe |
| [2052] | 50 55 60                                                        |
| [2053] | Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr |
| [2054] | 65 70 75 80                                                     |
| [2055] | Met Gln Leu Arg Ser Leu Thr Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [2056] | 85 90 95                                                        |
| [2057] | Ala Arg Glu Gly Ile Thr Thr Val Leu Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly |

|        |                                                                 |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| [2058] | 100                                                             | 105 | 110 |
| [2059] | Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser                                     |     |     |
| [2060] | 115                                                             |     |     |
| [2061] | <210> 168                                                       |     |     |
| [2062] | <211> 112                                                       |     |     |
| [2063] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [2064] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [2065] | <220>                                                           |     |     |
| [2066] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [2067] | <400> 168                                                       |     |     |
| [2068] | Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly |     |     |
| [2069] | 1 5 10 15                                                       |     |     |
| [2070] | Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser |     |     |
| [2071] | 20 25 30                                                        |     |     |
| [2072] | Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln |     |     |
| [2073] | 35 40 45                                                        |     |     |
| [2074] | Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val |     |     |
| [2075] | 50 55 60                                                        |     |     |
| [2076] | Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr |     |     |
| [2077] | 65 70 75 80                                                     |     |     |
| [2078] | Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln |     |     |
| [2079] | 85 90 95                                                        |     |     |
| [2080] | Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys |     |     |
| [2081] | 100 105 110                                                     |     |     |
| [2082] | <210> 169                                                       |     |     |
| [2083] | <211> 121                                                       |     |     |
| [2084] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [2085] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [2086] | <220>                                                           |     |     |
| [2087] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [2088] | <400> 169                                                       |     |     |
| [2089] | Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala |     |     |
| [2090] | 1 5 10 15                                                       |     |     |
| [2091] | Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr |     |     |
| [2092] | 20 25 30                                                        |     |     |
| [2093] | Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile |     |     |
| [2094] | 35 40 45                                                        |     |     |
| [2095] | Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe |     |     |
| [2096] | 50 55 60                                                        |     |     |
| [2097] | Thr Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr |     |     |
| [2098] | 65 70 75 80                                                     |     |     |
| [2099] | Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |

|        |                                                                 |     |  |     |  |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|--|-----|--|-----|
| [2100] |                                                                 | 85  |  | 90  |  | 95  |
| [2101] | Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly |     |  |     |  |     |
| [2102] |                                                                 | 100 |  | 105 |  | 110 |
| [2103] | Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser                             |     |  |     |  |     |
| [2104] |                                                                 | 115 |  | 120 |  |     |
| [2105] | <210> 170                                                       |     |  |     |  |     |
| [2106] | <211> 112                                                       |     |  |     |  |     |
| [2107] | <212> PRT                                                       |     |  |     |  |     |
| [2108] | <213> 人工序列                                                      |     |  |     |  |     |
| [2109] | <220>                                                           |     |  |     |  |     |
| [2110] | <223> 合成肽                                                       |     |  |     |  |     |
| [2111] | <400> 170                                                       |     |  |     |  |     |
| [2112] | Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly |     |  |     |  |     |
| [2113] | 1                                                               | 5   |  | 10  |  | 15  |
| [2114] | Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser |     |  |     |  |     |
| [2115] |                                                                 | 20  |  | 25  |  | 30  |
| [2116] | Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln |     |  |     |  |     |
| [2117] |                                                                 | 35  |  | 40  |  | 45  |
| [2118] | Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val |     |  |     |  |     |
| [2119] |                                                                 | 50  |  | 55  |  | 60  |
| [2120] | Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr |     |  |     |  |     |
| [2121] | 65                                                              | 70  |  | 75  |  | 80  |
| [2122] | Ile Ser Asn Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln |     |  |     |  |     |
| [2123] |                                                                 | 85  |  | 90  |  | 95  |
| [2124] | Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys |     |  |     |  |     |
| [2125] |                                                                 | 100 |  | 105 |  | 110 |
| [2126] | <210> 171                                                       |     |  |     |  |     |
| [2127] | <211> 123                                                       |     |  |     |  |     |
| [2128] | <212> PRT                                                       |     |  |     |  |     |
| [2129] | <213> 人工序列                                                      |     |  |     |  |     |
| [2130] | <220>                                                           |     |  |     |  |     |
| [2131] | <223> 合成肽                                                       |     |  |     |  |     |
| [2132] | <400> 171                                                       |     |  |     |  |     |
| [2133] | Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Gly |     |  |     |  |     |
| [2134] | 1                                                               | 5   |  | 10  |  | 15  |
| [2135] | Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr |     |  |     |  |     |
| [2136] |                                                                 | 20  |  | 25  |  | 30  |
| [2137] | Thr Met Asn Trp Val Lys Arg Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile |     |  |     |  |     |
| [2138] |                                                                 | 35  |  | 40  |  | 45  |
| [2139] | Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Val Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe |     |  |     |  |     |
| [2140] |                                                                 | 50  |  | 55  |  | 60  |
| [2141] | Lys Gly Lys Ala Thr Leu Ala Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr |     |  |     |  |     |

|        |                                                                 |     |     |    |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|----|
| [2142] | 65                                                              | 70  | 75  | 80 |
| [2143] | Met Glu Leu Leu Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |    |
| [2144] | 85                                                              | 90  | 95  |    |
| [2145] | Thr Arg Asp Pro Leu Tyr Tyr Gly Tyr Arg Asp Ser Thr Met Asp Tyr |     |     |    |
| [2146] | 100                                                             | 105 | 110 |    |
| [2147] | Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser                     |     |     |    |
| [2148] | 115                                                             | 120 |     |    |
| [2149] | <210> 172                                                       |     |     |    |
| [2150] | <211> 112                                                       |     |     |    |
| [2151] | <212> PRT                                                       |     |     |    |
| [2152] | <213> 人工序列                                                      |     |     |    |
| [2153] | <220>                                                           |     |     |    |
| [2154] | <223> 合成肽                                                       |     |     |    |
| [2155] | <400> 172                                                       |     |     |    |
| [2156] | Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly |     |     |    |
| [2157] | 1                                                               | 5   | 10  | 15 |
| [2158] | Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser |     |     |    |
| [2159] | 20                                                              | 25  | 30  |    |
| [2160] | Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser |     |     |    |
| [2161] | 35                                                              | 40  | 45  |    |
| [2162] | Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro |     |     |    |
| [2163] | 50                                                              | 55  | 60  |    |
| [2164] | Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile |     |     |    |
| [2165] | 65                                                              | 70  | 75  | 80 |
| [2166] | Arg Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser |     |     |    |
| [2167] | 85                                                              | 90  | 95  |    |
| [2168] | Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |     |     |    |
| [2169] | 100                                                             | 105 | 110 |    |
| [2170] | <210> 173                                                       |     |     |    |
| [2171] | <211> 117                                                       |     |     |    |
| [2172] | <212> PRT                                                       |     |     |    |
| [2173] | <213> 人工序列                                                      |     |     |    |
| [2174] | <220>                                                           |     |     |    |
| [2175] | <223> 合成肽                                                       |     |     |    |
| [2176] | <400> 173                                                       |     |     |    |
| [2177] | Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala |     |     |    |
| [2178] | 1                                                               | 5   | 10  | 15 |
| [2179] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr |     |     |    |
| [2180] | 20                                                              | 25  | 30  |    |
| [2181] | Thr Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile |     |     |    |
| [2182] | 35                                                              | 40  | 45  |    |
| [2183] | Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe |     |     |    |

|        |                                                                 |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| [2184] | 50                                                              | 55  | 60  |
| [2185] | Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr |     |     |
| [2186] | 65                                                              | 70  | 75  |
| [2187] | Met Gln Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |
| [2188] | 85                                                              | 90  | 95  |
| [2189] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |     |
| [2190] | 100                                                             | 105 | 110 |
| [2191] | Val Thr Val Ser Ala                                             |     |     |
| [2192] | 115                                                             |     |     |
| [2193] | <210> 174                                                       |     |     |
| [2194] | <211> 107                                                       |     |     |
| [2195] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [2196] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [2197] | <220>                                                           |     |     |
| [2198] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [2199] | <400> 174                                                       |     |     |
| [2200] | Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly |     |     |
| [2201] | 1                                                               | 5   | 10  |
| [2202] | Asp Arg Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Gly Asn |     |     |
| [2203] | 20                                                              | 25  | 30  |
| [2204] | Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gly Thr Ile Lys Leu Leu Ile |     |     |
| [2205] | 35                                                              | 40  | 45  |
| [2206] | Tyr Ser Thr Ser Ile Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly |     |     |
| [2207] | 50                                                              | 55  | 60  |
| [2208] | Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Ser Leu Glu Ser |     |     |
| [2209] | 65                                                              | 70  | 75  |
| [2210] | Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu |     |     |
| [2211] | 85                                                              | 90  | 95  |
| [2212] | Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys                     |     |     |
| [2213] | 100                                                             | 105 |     |
| [2214] | <210> 175                                                       |     |     |
| [2215] | <211> 119                                                       |     |     |
| [2216] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [2217] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [2218] | <220>                                                           |     |     |
| [2219] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [2220] | <400> 175                                                       |     |     |
| [2221] | Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Met Lys Pro Gly Gly |     |     |
| [2222] | 1                                                               | 5   | 10  |
| [2223] | Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe |     |     |
| [2224] | 20                                                              | 25  | 30  |
| [2225] | Ala Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val |     |     |

|        |                                                                 |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| [2226] | 35                                                              | 40  | 45  |
| [2227] | Ala Ser Ile Arg Ser Gly Gly Ile Thr Tyr His Ala Asp Ser Val Lys |     |     |
| [2228] | 50                                                              | 55  | 60  |
| [2229] | Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Ile Leu Tyr Leu |     |     |
| [2230] | 65                                                              | 70  | 75  |
| [2231] | Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Ala |     |     |
| [2232] | 85                                                              | 90  | 95  |
| [2233] | Arg Val Ser Thr Ala Thr Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly |     |     |
| [2234] | 100                                                             | 105 | 110 |
| [2235] | Thr Ser Val Thr Val Ser Ser                                     |     |     |
| [2236] | 115                                                             |     |     |
| [2237] | <210> 176                                                       |     |     |
| [2238] | <211> 219                                                       |     |     |
| [2239] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [2240] | <213> 小家鼠                                                       |     |     |
| [2241] | <300>                                                           |     |     |
| [2242] | <308> NCBI / NP_061247.1                                        |     |     |
| [2243] | <309> 2017-08-07                                                |     |     |
| [2244] | <313> (1) .. (219)                                              |     |     |
| [2245] | <400> 176                                                       |     |     |
| [2246] | Met Ala Ser Thr Gly Leu Gln Ile Leu Gly Ile Val Leu Thr Leu Leu |     |     |
| [2247] | 1                                                               | 5   | 10  |
| [2248] | Gly Trp Val Asn Ala Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val |     |     |
| [2249] | 20                                                              | 25  | 30  |
| [2250] | Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Met Val Trp Glu |     |     |
| [2251] | 35                                                              | 40  | 45  |
| [2252] | Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys |     |     |
| [2253] | 50                                                              | 55  | 60  |
| [2254] | Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala |     |     |
| [2255] | 65                                                              | 70  | 75  |
| [2256] | Arg Ala Leu Cys Val Val Thr Leu Leu Ile Val Leu Leu Gly Leu Leu |     |     |
| [2257] | 85                                                              | 90  | 95  |
| [2258] | Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Asp Arg Asn |     |     |
| [2259] | 100                                                             | 105 | 110 |
| [2260] | Ser Lys Ser Arg Leu Val Leu Ile Ser Gly Ile Ile Phe Val Ile Ser |     |     |
| [2261] | 115                                                             | 120 | 125 |
| [2262] | Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ser Ile Ile |     |     |
| [2263] | 130                                                             | 135 | 140 |
| [2264] | Gln Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Asp Ala Gln Lys Arg Glu Leu |     |     |
| [2265] | 145                                                             | 150 | 155 |
| [2266] | Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu |     |     |
| [2267] | 165                                                             | 170 | 175 |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [2268] | Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Ala Cys Ser Ser Gly Gly Thr Gln Gly |
| [2269] | 180 185 190                                                     |
| [2270] | Pro Arg His Tyr Met Ala Cys Tyr Ser Thr Ser Val Pro His Ser Arg |
| [2271] | 195 200 205                                                     |
| [2272] | Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val                     |
| [2273] | 210 215                                                         |
| [2274] | <210> 177                                                       |
| [2275] | <211> 80                                                        |
| [2276] | <212> PRT                                                       |
| [2277] | <213> 人工序列                                                      |
| [2278] | <220>                                                           |
| [2279] | <223> 合成肽                                                       |
| [2280] | <400> 177                                                       |
| [2281] | Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu |
| [2282] | 1 5 10 15                                                       |
| [2283] | Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val |
| [2284] | 20 25 30                                                        |
| [2285] | Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu |
| [2286] | 35 40 45                                                        |
| [2287] | Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys |
| [2288] | 50 55 60                                                        |
| [2289] | Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala |
| [2290] | 65 70 75 80                                                     |
| [2291] | <210> 178                                                       |
| [2292] | <211> 220                                                       |
| [2293] | <212> PRT                                                       |
| [2294] | <213> 人工序列                                                      |
| [2295] | <220>                                                           |
| [2296] | <223> 合成肽                                                       |
| [2297] | <400> 178                                                       |
| [2298] | Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu |
| [2299] | 1 5 10 15                                                       |
| [2300] | Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val |
| [2301] | 20 25 30                                                        |
| [2302] | Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu |
| [2303] | 35 40 45                                                        |
| [2304] | Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys |
| [2305] | 50 55 60                                                        |
| [2306] | Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala |
| [2307] | 65 70 75 80                                                     |
| [2308] | Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu |
| [2309] | 85 90 95                                                        |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [2310] | Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp |
| [2311] | 100 105 110                                                     |
| [2312] | Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser |
| [2313] | 115 120 125                                                     |
| [2314] | Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Val Ile |
| [2315] | 130 135 140                                                     |
| [2316] | Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu |
| [2317] | 145 150 155 160                                                 |
| [2318] | Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu |
| [2319] | 165 170 175                                                     |
| [2320] | Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly |
| [2321] | 180 185 190                                                     |
| [2322] | Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser |
| [2323] | 195 200 205                                                     |
| [2324] | Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val                 |
| [2325] | 210 215 220                                                     |
| [2326] | <210> 179                                                       |
| [2327] | <211> 322                                                       |
| [2328] | <212> PRT                                                       |
| [2329] | <213> 人工序列                                                      |
| [2330] | <220>                                                           |
| [2331] | <223> 合成肽                                                       |
| [2332] | <400> 179                                                       |
| [2333] | Cys Ala Gly Ala Thr Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Ala Cys Thr Cys |
| [2334] | 1 5 10 15                                                       |
| [2335] | Ala Gly Ala Gly Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Ala Thr Thr Ala Thr |
| [2336] | 20 25 30                                                        |
| [2337] | Gly Thr Cys Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys |
| [2338] | 35 40 45                                                        |
| [2339] | Gly Ala Gly Ala Ala Gly Gly Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr Cys Ala |
| [2340] | 50 55 60                                                        |
| [2341] | Cys Ala Thr Gly Cys Ala Gly Thr Gly Cys Cys Thr Cys Cys Ala Gly |
| [2342] | 65 70 75 80                                                     |
| [2343] | Cys Thr Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Thr Ala Cys Ala Thr Gly |
| [2344] | 85 90 95                                                        |
| [2345] | Cys Ala Cys Thr Gly Gly Thr Thr Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala |
| [2346] | 100 105 110                                                     |
| [2347] | Ala Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Ala Cys Cys Ala Gly Thr Cys Cys |
| [2348] | 115 120 125                                                     |
| [2349] | Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Thr Gly Cys Ala Thr Cys Thr Ala Cys |
| [2350] | 130 135 140                                                     |
| [2351] | Thr Cys Thr Ala Cys Ala Thr Cys Gly Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly |

|        |                                                                 |     |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| [2352] | 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| [2353] | Cys Cys Thr Cys Cys Gly Gly Ala Gly Thr Gly Cys Cys Cys Gly Cys |     |     |     |
| [2354] |                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| [2355] | Ala Ala Gly Gly Thr Thr Thr Ala Gly Cys Gly Gly Thr Cys Gly Gly |     |     |     |
| [2356] |                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| [2357] | Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Thr Thr Cys Ala Thr |     |     |     |
| [2358] |                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| [2359] | Ala Cys Thr Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Thr Cys Thr Cys |     |     |     |
| [2360] | 210                                                             | 215 | 220 |     |
| [2361] | Gly Cys Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys Cys Gly Cys Thr Gly Ala Gly |     |     |     |
| [2362] | 225                                                             | 230 | 235 | 240 |
| [2363] | Gly Ala Thr Gly Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Ala Thr Ala Cys Thr |     |     |     |
| [2364] |                                                                 | 245 | 250 | 255 |
| [2365] | Ala Thr Thr Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Ala Gly Gly Thr Cys |     |     |     |
| [2366] |                                                                 | 260 | 265 | 270 |
| [2367] | Cys Ala Ala Thr Thr Ala Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr Thr Gly Gly |     |     |     |
| [2368] |                                                                 | 275 | 280 | 285 |
| [2369] | Ala Cys Ala Thr Thr Cys Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Gly Thr Ala |     |     |     |
| [2370] | 290                                                             | 295 | 300 |     |
| [2371] | Cys Cys Ala Ala Ala Cys Thr Cys Gly Ala Gly Ala Thr Thr Ala Ala |     |     |     |
| [2372] | 305                                                             | 310 | 315 | 320 |
| [2373] | Gly Cys                                                         |     |     |     |
| [2374] | <210> 180                                                       |     |     |     |
| [2375] | <211> 351                                                       |     |     |     |
| [2376] | <212> PRT                                                       |     |     |     |
| [2377] | <213> 人工序列                                                      |     |     |     |
| [2378] | <220>                                                           |     |     |     |
| [2379] | <223> 合成肽                                                       |     |     |     |
| [2380] | <400> 180                                                       |     |     |     |
| [2381] | Gly Ala Ala Gly Thr Cys Cys Ala Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Cys |     |     |     |
| [2382] | 1                                                               | 5   | 10  | 15  |
| [2383] | Ala Gly Thr Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys Thr Gly Ala Ala Cys Thr |     |     |     |
| [2384] |                                                                 | 20  | 25  | 30  |
| [2385] | Gly Gly Thr Gly Ala Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Gly Cys Cys |     |     |     |
| [2386] |                                                                 | 35  | 40  | 45  |
| [2387] | Ala Gly Cys Ala Thr Gly Ala Ala Gly Ala Thr Cys Thr Cys Cys Thr |     |     |     |
| [2388] | 50                                                              | 55  | 60  |     |
| [2389] | Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Ala |     |     |     |
| [2390] | 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| [2391] | Cys Thr Cys Cys Thr Thr Cys Ala Cys Cys Gly Gly Cys Thr Ala Thr |     |     |     |
| [2392] |                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| [2393] | Ala Cys Ala Ala Thr Gly Ala Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Gly Ala |     |     |     |

|        |                                                                 |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| [2394] | 100                                                             | 105 | 110 |
| [2395] | Ala Gly Cys Ala Gly Thr Cys Cys Cys Ala Cys Gly Gly Cys Ala Ala |     |     |
| [2396] | 115                                                             | 120 | 125 |
| [2397] | Gly Ala Ala Thr Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr Cys |     |     |
| [2398] | 130                                                             | 135 | 140 |
| [2399] | Gly Gly Cys Cys Thr Gly Ala Thr Cys Ala Ala Cys Cys Cys Ala Thr |     |     |
| [2400] | 145                                                             | 150 | 155 |
| [2401] | Ala Cys Ala Ala Thr Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Thr |     |     |
| [2402] | 165                                                             | 170 | 175 |
| [2403] | Cys Thr Ala Cys Ala Ala Cys Cys Ala Gly Ala Ala Gly Thr Thr Thr |     |     |
| [2404] | 180                                                             | 185 | 190 |
| [2405] | Ala Ala Gly Gly Gly Cys Ala Ala Gly Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys |     |     |
| [2406] | 195                                                             | 200 | 205 |
| [2407] | Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Gly |     |     |
| [2408] | 210                                                             | 215 | 220 |
| [2409] | Cys Thr Cys Cys Thr Cys Thr Ala Cys Cys Gly Cys Cys Thr Ala Cys |     |     |
| [2410] | 225                                                             | 230 | 235 |
| [2411] | Ala Thr Gly Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys |     |     |
| [2412] | 245                                                             | 250 | 255 |
| [2413] | Thr Gly Ala Cys Ala Ala Gly Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Thr Cys |     |     |
| [2414] | 260                                                             | 265 | 270 |
| [2415] | Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly Cys |     |     |
| [2416] | 275                                                             | 280 | 285 |
| [2417] | Gly Cys Cys Cys Gly Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Gly Gly Cys Thr |     |     |
| [2418] | 290                                                             | 295 | 300 |
| [2419] | Thr Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr Ala Thr Thr Gly |     |     |
| [2420] | 305                                                             | 310 | 315 |
| [2421] | Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Ala Cys Ala |     |     |
| [2422] | 325                                                             | 330 | 335 |
| [2423] | Cys Thr Gly Ala Cys Ala Gly Thr Gly Ala Gly Cys Thr Cys Cys     |     |     |
| [2424] | 340                                                             | 345 | 350 |
| [2425] | <210> 181                                                       |     |     |
| [2426] | <211> 107                                                       |     |     |
| [2427] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [2428] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [2429] | <220>                                                           |     |     |
| [2430] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [2431] | <400> 181                                                       |     |     |
| [2432] | Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ile Met Ser Val Ser Pro Gly |     |     |
| [2433] | 1                                                               | 5   | 10  |
| [2434] | Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met |     |     |
| [2435] | 20                                                              | 25  | 30  |

|        |                                                                       |
|--------|-----------------------------------------------------------------------|
| [2436] | His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Cys Ile Tyr       |
| [2437] | 35 40 45                                                              |
| [2438] | Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Arg       |
| [2439] | 50 55 60                                                              |
| [2440] | Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Ala Ala Glu       |
| [2441] | 65 70 75 80                                                           |
| [2442] | Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Tyr Pro Pro Trp       |
| [2443] | 85 90 95                                                              |
| [2444] | Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                           |
| [2445] | 100 105                                                               |
| [2446] | <210> 182                                                             |
| [2447] | <211> 117                                                             |
| [2448] | <212> PRT                                                             |
| [2449] | <213> 人工序列                                                            |
| [2450] | <220>                                                                 |
| [2451] | <223> 合成肽                                                             |
| [2452] | <400> 182                                                             |
| [2453] | Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala       |
| [2454] | 1 5 10 15                                                             |
| [2455] | Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr       |
| [2456] | 20 25 30                                                              |
| [2457] | Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile       |
| [2458] | 35 40 45                                                              |
| [2459] | Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe       |
| [2460] | 50 55 60                                                              |
| [2461] | Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr       |
| [2462] | 65 70 75 80                                                           |
| [2463] | Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys       |
| [2464] | 85 90 95                                                              |
| [2465] | Ala Arg Asp Tyr Gly Phe Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr       |
| [2466] | 100 105 110                                                           |
| [2467] | Leu Thr Val Ser Ser                                                   |
| [2468] | 115                                                                   |
| [2469] | <210> 183                                                             |
| [2470] | <211> 324                                                             |
| [2471] | <212> DNA                                                             |
| [2472] | <213> 人工序列                                                            |
| [2473] | <220>                                                                 |
| [2474] | <223> 合成肽                                                             |
| [2475] | <400> 183                                                             |
| [2476] | gaaattgtgc tcacccagtc tccagcactc atggctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60  |
| [2477] | atcacctgca gtgtcagctc aagtataagt tccagcaact tgcactggta ccagcagaag 120 |

|        |                                                                   |      |
|--------|-------------------------------------------------------------------|------|
| [2478] | tcaggaacct cccccaaact ctggatttat ggcacatcca acctggcttc tggagtccct | 180  |
| [2479] | gttcgcttca gtggcagtgg atctgggacc tcttattctc tcacaatcag caacatggag | 240  |
| [2480] | gctgaagatg ctgccactta ttactgtcaa cagtggagta gttaccaca cacgttcgga  | 300  |
| [2481] | ggggggacca agctggaaat aaaa                                        | 324  |
| [2482] | <210>                                                             | 184  |
| [2483] | <211>                                                             | 378  |
| [2484] | <212>                                                             | DNA  |
| [2485] | <213>                                                             | 人工序列 |
| [2486] | <220>                                                             |      |
| [2487] | <223>                                                             | 合成肽  |
| [2488] | <400>                                                             | 184  |
| [2489] | caggtccaaa tgcagcagtc tggagctgag ctggtaaggc ctgggacttc agtgaaggtg | 60   |
| [2490] | tcctgcaagg cttctggata cgccttcact aattacttga tagagtgggt aaagcagagg | 120  |
| [2491] | cctggacagg gccttgagtg gattggactg attaatcctg gaagtgggtg tactaattac | 180  |
| [2492] | aatgagaagt tcaaggcaa ggcaacactg actgcagaca aatcctccac cactgcctac  | 240  |
| [2493] | atgcagctca gcagcctgac atctgatgac tctgcggtt atttctgtgc aagacggtcc  | 300  |
| [2494] | cctctaggga gttggatcta ctatgcttac gacggtgttg cttactgggg ccaagggact | 360  |
| [2495] | ctggtcactg tctctgca                                               | 378  |
| [2496] | <210>                                                             | 185  |
| [2497] | <211>                                                             | 108  |
| [2498] | <212>                                                             | PRT  |
| [2499] | <213>                                                             | 人工序列 |
| [2500] | <220>                                                             |      |
| [2501] | <223>                                                             | 合成肽  |
| [2502] | <400>                                                             | 185  |
| [2503] | Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ala Ala Ser Pro Gly   |      |
| [2504] | 1 5 10 15                                                         |      |
| [2505] | Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ser   |      |
| [2506] | 20 25 30                                                          |      |
| [2507] | Asn Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp   |      |
| [2508] | 35 40 45                                                          |      |
| [2509] | Ile Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser   |      |
| [2510] | 50 55 60                                                          |      |
| [2511] | Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Met Glu   |      |
| [2512] | 65 70 75 80                                                       |      |
| [2513] | Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Tyr Pro   |      |
| [2514] | 85 90 95                                                          |      |
| [2515] | His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                   |      |
| [2516] | 100 105                                                           |      |
| [2517] | <210>                                                             | 186  |
| [2518] | <211>                                                             | 126  |
| [2519] | <212>                                                             | PRT  |

|        |                                                                       |
|--------|-----------------------------------------------------------------------|
| [2520] | <213> 人工序列                                                            |
| [2521] | <220>                                                                 |
| [2522] | <223> 合成肽                                                             |
| [2523] | <400> 186                                                             |
| [2524] | Gln Val Gln Met Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr       |
| [2525] | 1 5 10 15                                                             |
| [2526] | Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr       |
| [2527] | 20 25 30                                                              |
| [2528] | Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile       |
| [2529] | 35 40 45                                                              |
| [2530] | Gly Leu Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe       |
| [2531] | 50 55 60                                                              |
| [2532] | Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr       |
| [2533] | 65 70 75 80                                                           |
| [2534] | Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys       |
| [2535] | 85 90 95                                                              |
| [2536] | Ala Arg Arg Ser Pro Leu Gly Ser Trp Ile Tyr Tyr Ala Tyr Asp Gly       |
| [2537] | 100 105 110                                                           |
| [2538] | Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala               |
| [2539] | 115 120 125                                                           |
| [2540] | <210> 187                                                             |
| [2541] | <211> 645                                                             |
| [2542] | <212> DNA                                                             |
| [2543] | <213> 小家鼠 (Mus musculus)                                              |
| [2544] | <400> 187                                                             |
| [2545] | gatattgtgc taactcagtc tccagccacc ctgtctgtga ctccaggaaa tagcgtcagt 60  |
| [2546] | ctttcctgca gggccagcca aagtattggc ggtaacctac actggtatca acaaaaatca 120 |
| [2547] | catgagtctc caaggcttct catcaagtat gcttcccagt ccatctctgg gatccccctc 180 |
| [2548] | aggttcagtg gcagtggatc agggacagat ttactctca gtatcaacag tgtggagact 240  |
| [2549] | gaagattttg gaatgtattt ctgtcaacag agtaacagct ggccttacac gttcggaggg 300 |
| [2550] | gggaccaagc tggaaataaa acgggcagat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360 |
| [2551] | tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420 |
| [2552] | cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480 |
| [2553] | aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540 |
| [2554] | ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600 |
| [2555] | tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gttag 645                 |
| [2556] | <210> 188                                                             |
| [2557] | <211> 1335                                                            |
| [2558] | <212> DNA                                                             |
| [2559] | <213> 小家鼠 (Mus musculus)                                              |
| [2560] | <400> 188                                                             |
| [2561] | gacgtgcagc ttcaggagtc aggacctagc ctcgtaaac cttctcagac tctgtccctc 60   |

|        |                                                                    |      |
|--------|--------------------------------------------------------------------|------|
| [2562] | acctgttctg tcaactggcga ctccatcacc agtgattact ggagctggat ccggaattc  | 120  |
| [2563] | ccaggaata gacttgagta catgggttac gtaagctaca gtggtagcac ttactacaat   | 180  |
| [2564] | ccatctctca aaagtcgaat ctccatcacc cgagacacat ccaagaacca gtactacctg  | 240  |
| [2565] | gatttgaatt ctgtgactac tgaggacaca gccacatatt actgtgcaaa ctgggacggt  | 300  |
| [2566] | gattactggg gccaaaggac tctggtcact gtctcttcag cagctaaaac aacagcccca  | 360  |
| [2567] | tcggtctatc cactggcccc tgtgtgtgga gatacaactg gtcctcgggt gactctagga  | 420  |
| [2568] | tgcttggtea agggttatit ccttgagcca gtgacctga cctggaactc tggatccctg   | 480  |
| [2569] | tccagtgggtg tgcacacctt cccagctgtc ctgcagtctg acctctacac cctcagcagc | 540  |
| [2570] | tcagtgactg taacctcgag cacctggccc agccagtcca tcacctgcaa tgtggcccac  | 600  |
| [2571] | ccggcaagca gcaccaaggt ggacaagaaa attgagccca gagggcccac aatcaagccc  | 660  |
| [2572] | tgtcctccat gcaaatgccc agcacctaac ctcttgggtg gaccatccgt cttcatcttc  | 720  |
| [2573] | cctccaaaga tcaaggatgt actcatgata tccctgagcc ccatagtcac atgtgtggtg  | 780  |
| [2574] | gtgatgtga gcgaggatga cccagatgtc cagatcagct ggtttgtgaa caacgtgga    | 840  |
| [2575] | gtacacacag ctgagacaca aacctataga gaggattaca acagtactct ccgggtggtc  | 900  |
| [2576] | agtgccctcc ccatccagca ccaggactgg atgagtggca aggagttaa atgcaaggtc   | 960  |
| [2577] | aacaacaaag acctcccagc gcccatcgag agaaccatct caaaacccaa agggtcagta  | 1020 |
| [2578] | agagctccac aggtatatgt cttgcctcca ccagaagaag agatgactaa gaaacaggtc  | 1080 |
| [2579] | actctgacct gcatggtcac agacttcata cctgaagaca ttacgtgga gtggaccaac   | 1140 |
| [2580] | aacgggaaaa cagagctaaa ctacaagaac actgaaccag tcctggactc tgatggttct  | 1200 |
| [2581] | tacttcatgt acagcaagct gagagtggaa aagaagaact ggggtgaaag aaatagctac  | 1260 |
| [2582] | tcctgttcag tgggtccagc ggggtctgcac aatcaccaca cgactaagag cttctcccg  | 1320 |
| [2583] | actccgggta aatga                                                   | 1335 |
| [2584] | <210>                                                              | 189  |
| [2585] | <211>                                                              | 8806 |
| [2586] | <212>                                                              | DNA  |
| [2587] | <213>                                                              | 人工序列 |
| [2588] | <220>                                                              |      |
| [2589] | <223>                                                              | 合成肽  |
| [2590] | <400>                                                              | 189  |
| [2591] | aatgtagtct tatgcaatac tctttagtc ttgcaacatg gtaacgatga gttagcaaca   | 60   |
| [2592] | tgcttataca ggagagaaaa agcaccgtgc atgccgattg gtggaagtaa ggtggtacga  | 120  |
| [2593] | tcgtgcctta ttaggaaggc aacagacggg tctgacatgg attggacgaa ccaactgaatt | 180  |
| [2594] | gccgcattgc agagatatgt tatttaagtg cctagctcga tacataaacg ggtctctctg  | 240  |
| [2595] | gttagaccag atctgagcct gggagctctc tggctaacta gggaaccac tgcttaagcc   | 300  |
| [2596] | tcaataaagc ttgccttgag tgcttcaagt agtgtgtgcc cgtctgttgt gtgactctgg  | 360  |
| [2597] | taactagaga tccctcagac ctttttagtc agtgtggaaa atctctagca gtggcgcccc  | 420  |
| [2598] | aacagggact tgaaagcgaa agggaaacca gaggagctct ctcgacgcag gactcggtt   | 480  |
| [2599] | gctgaagcgc gcacggcaag aggcgagggg cggcgactgg tgagtacgcc aaaaattttg  | 540  |
| [2600] | actagcggag gctagaagga gagagatggg tgcgagagcg tcagtattaa gcgggggaga  | 600  |
| [2601] | attagatcgc gatgggaaaa aattcggtta aggccagggg gaaagaaaa atataaatta   | 660  |
| [2602] | aaacatatag tatgggcaag caggagctga gaacgattcg cagttaatcc tggcctgtta  | 720  |
| [2603] | gaaacatcag aaggctgtag acaataactg ggacagctac aaccatccct tcagacagga  | 780  |

|        |                                                                    |      |
|--------|--------------------------------------------------------------------|------|
| [2604] | tcagaagaac ttagatcatt atataatata gtagcaaccc tctattgtgt gcatcaaagg  | 840  |
| [2605] | atagagataa aagacaccaa ggaagcttta gacaagatag aggaagagca aaacaaaagt  | 900  |
| [2606] | aagaccaccg cacagcaagc ggccgctgat cttcagacct ggaggaggag atatgaggga  | 960  |
| [2607] | caattggaga agtgaattat ataaatataa agtagtaaaa attgaaccat taggagtagc  | 1020 |
| [2608] | accaccaag gcaaagagaa gagtgggtgca gagagaaaaa agagcagtgg gaataggagc  | 1080 |
| [2609] | tttgttcctt gggttcttgg gagcagcagg aagcactatg ggcgagcgt caatgacgct   | 1140 |
| [2610] | gacggtacag gccagacaat tattgtctgg tatagtgcag cagcagaaca atttgctgag  | 1200 |
| [2611] | ggctattgag gcgcaacagc atctgttgca actcacagtc tggggcatca agcagctcca  | 1260 |
| [2612] | ggcaagaatc ctggctgtgg aaagatacct aaaggatcaa cagctcctgg ggatttgggg  | 1320 |
| [2613] | ttgctctgga aaactcattt gcaccactgc tgtgccttgg aatgctagtt ggagtaataa  | 1380 |
| [2614] | atctctggaa cagatttga atcacacgac ctggatggag tgggacagag aaattaacaa   | 1440 |
| [2615] | ttacacaagc ttaatacact ccttaattga agaatcgcaa aaccagcaag aaaagaatga  | 1500 |
| [2616] | acaagaatta ttggaattag ataaatgggc aagtttgtgg aattggttta acataacaaa  | 1560 |
| [2617] | ttggctgtgg tatataaaat tattcataat gatagtagga ggcttggtag gtttaagaat  | 1620 |
| [2618] | agtttttgct gtactttcta tagtgaatag agttaggcag ggatattcac cattatcgtt  | 1680 |
| [2619] | tcagaccac ctcccaaccc cgaggggacc cgacaggccc gaaggaatag aagaagaagg   | 1740 |
| [2620] | tggagagaga gacagagaca gatccattcg attagtgaac ggatctcgac ggtatcggtt  | 1800 |
| [2621] | aacttttaaa agaaaagggg ggattggggg gtacagtgc ggggaaagaa tagtagacat   | 1860 |
| [2622] | aatagcaaca gacatacaaa ctaaagaatt acaaaaacaa attacaaaaa ttcaaaattt  | 1920 |
| [2623] | tccgataagc ttgggagttc cgcgttacat aacttacggt aaatggcccg cctggctgac  | 1980 |
| [2624] | cgcccaacga cccccccca ttgacgtcaa taatgacgta tgttcccata gtaacgcaa    | 2040 |
| [2625] | tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg agtatttacg gtaaaactgc cacttggcag  | 2100 |
| [2626] | tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc cccctattga cgtcaatgac ggtaaattgc  | 2160 |
| [2627] | ccgcttgca ttatgccag tacatgacct tatgggactt tcctacttgg cagtacatct    | 2220 |
| [2628] | acgtattagt catcgctatt accatgggtga tgcggttttg gcagtacatc aatgggcgtg | 2280 |
| [2629] | gatagcggtt tgactcacgg ggatttccaa gtctccaccc cattgacgtc aatgggagtt  | 2340 |
| [2630] | tgttttggca ccaaaatcaa cgggacttcc caaaatgtcg taacaactcc gccccattga  | 2400 |
| [2631] | cgcaaatggg cggtaggcgt gtacgggtgg aggtctatat aagcagagct cgttttagtga | 2460 |
| [2632] | accgtcagat cgcttgaga cgccatccac gctgttttga cctccataga agacaccgac   | 2520 |
| [2633] | tctagaacta gtggatcccc cgggctgcag gaattcgtcg actggatccg gtaccgagga  | 2580 |
| [2634] | gatctgccgc cgcatcgcc ggcgcgccag atctcaagct taactagtta gcggaccgac   | 2640 |
| [2635] | gcgtacgcgg ccgctcgaga tgagcggggg cgaggagctg ttcgccggca tcgtgcccgt  | 2700 |
| [2636] | gctgacgag ctggacggcg acgtgcacgg ccacaagttc agcgtgcgcg gcgaggcgga   | 2760 |
| [2637] | ggcgacgcc gactacggca agctggagat caagttcatc tgcaccaccg gcaagctgcc   | 2820 |
| [2638] | cgtgccctgg cccaccctgg tgaccaccct ctgctacggc atccagtgtc tcgcccgtta  | 2880 |
| [2639] | ccccgagcac atgaagatga acgacttctt caagagcgcc atgcccagg gctacatcca   | 2940 |
| [2640] | ggagcgcacc atccagttcc aggacgacgg caagtacaag acccgcggcg aggtgaagtt  | 3000 |
| [2641] | cgaggcgac accctgggtga accgcatcga gctgaaggcg aaggacttca aggaggacgg  | 3060 |
| [2642] | caacatctg ggccacaagc tggagtacag cttcaacagc cacaacgtgt acatccgccc   | 3120 |
| [2643] | cgacaaggcc aacaacggcc tggaggctaa cttcaagacc cgccacaaca tcgaggcggg  | 3180 |
| [2644] | cggcgtgcag ctggccgacc actaccagac caacgtgccc ctgggcgacg gccccgtgct  | 3240 |
| [2645] | gatccccatc aaccactacc tgagcaactca gaccaagatc agcaaggacc gcaacgaggc | 3300 |

|        |                                                                    |      |
|--------|--------------------------------------------------------------------|------|
| [2646] | ccgcgaccac atggtgctcc tggagtcctt cagcgcctgc tgccacaccc acggcatgga  | 3360 |
| [2647] | cgagctgtac aggtccggac tcagataagt ttaaaccgga tatcatcadc tagggcggcc  | 3420 |
| [2648] | aattccgccc ctctccccc ccctaactgt actggccgaa gccgcttgga ataaggccgg   | 3480 |
| [2649] | tgtgcgtttg tctatatgtt attttccacc atattgccgt cttttggcaa tgtgagggcc  | 3540 |
| [2650] | cggaaacctg gccctgtctt cttagacgagc attcctaggg gtctttcccc tctcgccaaa | 3600 |
| [2651] | ggaatgcaag gtctgttgaa tgtcgtgaag gaagcagttc ctctggaagc ttcttgaaaga | 3660 |
| [2652] | caaacaacgt ctgtacgac cttttgcagg cagcggaaacc cccacactgg cgacaggtgc  | 3720 |
| [2653] | ctctcgggcc aaaagccacg tgtataagat acacctgcaa aggcggcaca accccagtgc  | 3780 |
| [2654] | cacgttgtga gttggatagt tgtggaaaga gtcaaattgc tctcctcaag cgtattcaac  | 3840 |
| [2655] | aaggggctga aggatccca gaaggtaccc cattgtatgg gatctgatct ggggcctcgg   | 3900 |
| [2656] | tgcacatgct ttacatgtgt ttagtcgagg ttaaaaaaac gtctaggccc cccgaaccac  | 3960 |
| [2657] | ggggacgtgg ttttcctttg aaaaacacga tgataagctt gccacaaccc acaaggagac  | 4020 |
| [2658] | gaccttccat gaccgagtag aagcccacgg tgcgcctcgc caccgcgac gacgtcccc    | 4080 |
| [2659] | gggccgtacg caccctcgcc gccgcgttcg ccgactaccc cgccacgcgc cacaccgtcg  | 4140 |
| [2660] | acccggaccg ccacatcgag cgggtcaccg agctgcaaga actcttctc acgcgcgtcg   | 4200 |
| [2661] | ggctcgacat cggcaagggt tgggtcgcgg acgacggcgc cgcggtggcg gtctggacca  | 4260 |
| [2662] | cgccggagag cgtcgaagcg ggggcggtgt tcgccgagat cggcccgcgc atggccgagt  | 4320 |
| [2663] | tgagcggttc ccggtggcc gcgcagcaac agatggaagg cctcctggcg ccgcaccggc   | 4380 |
| [2664] | ccaaggagcc cgcgtggttc ctggccaccg tcggcgtctc gcccgaccac cagggaagg   | 4440 |
| [2665] | gtctgggcag cgccgtcgtg ctccccggag tggaggcggc cgagcgcgc ggggtgccc    | 4500 |
| [2666] | ccttctgga gacctccg ccccgcaacc tccccctta cgagcggctc ggcttcaccg      | 4560 |
| [2667] | tcaccgccga cgtcaggtg cccgaaggac cgcgcacctg gtgcatgacc cgcaagccc    | 4620 |
| [2668] | gtgcctgaaa ttagatcgat accgtcgaca atcaacctct ggattacaaa atttgtgaaa  | 4680 |
| [2669] | gattgactgg tattcttaac tatgttgc cttttacgct atgtggatac gctgctttaa    | 4740 |
| [2670] | tgcttttga tcatgctatt gcttcccgta tggtttcat tttctctcc ttgtataaat     | 4800 |
| [2671] | cctggttgc gtctctttat gaggagtgt ggcccgtgt caggcaacgt ggcgtggtgt     | 4860 |
| [2672] | gcactgtgtt tgctgacgca accccactg gttggggcat tgccaccac tgtcagctcc    | 4920 |
| [2673] | tttccgggac tttcgcttc cccctcccta ttgccacggc ggaactcadc gccgcctgcc   | 4980 |
| [2674] | ttgcccgtg ctggacagg gctcggtgt tgggcaactga caattccgtg gtgttgtcgg    | 5040 |
| [2675] | ggaagctgac gtctttcca tggctgctc cctgtgttg cacttgatt ctgcgcggga      | 5100 |
| [2676] | cgtccttctg ctacgtccct tcggccctca atccagcga ctttcttcc cgcggcctgc    | 5160 |
| [2677] | tgccggctct gcggcctct ccgcgtcttc gccttcgccc tcagacgagt cgatctccc    | 5220 |
| [2678] | tttgggccgc ctccccgct gaatacagc tcggtacct taagaccaat gacttacaag     | 5280 |
| [2679] | gcagctgtag atcttagcca ctttttaaaa gaaaagggg gactggaagg gctaattcac   | 5340 |
| [2680] | tcccaacgaa gacaagatct gctttttgct tgtactgggt ctctctggt agaccagatc   | 5400 |
| [2681] | tgagcctggg agctctctgg ctaactagg aaccactgc ttaagcctca ataaagcttg    | 5460 |
| [2682] | ccttgagtgc ttcaagtagt gtgtgcccgt ctgttgtgt actctggtaa ctagagatcc   | 5520 |
| [2683] | ctcagaccct tttagtcagt gtggaaaatc tctagcagta gtagttcatg tcatcttatt  | 5580 |
| [2684] | attcagtatt tataacttgc aaagaaatga atatcagaga gtgagaggaa cttgtttatt  | 5640 |
| [2685] | gcagcttata atggttaca ataaagcaat agcatcaca atttcacaaa taaagcattt    | 5700 |
| [2686] | tttctactgc attctagtgt tggttgtcc aaactcatca atgtatctta tcatgtctgg   | 5760 |
| [2687] | ctctagctat cccgccccta actccgcca tccgcccct aactccgccc agttccgccc    | 5820 |

|        |                                                                   |      |
|--------|-------------------------------------------------------------------|------|
| [2688] | attctccgcc ccatggctga ctaatttttt ttatttatgc agaggccgag gccgcctcgg | 5880 |
| [2689] | cctctgagct attccagaag tagtgaggag gcttttttgg aggcctaggg acgtacccaa | 5940 |
| [2690] | ttcgccctat agtgagtcgt attacgcgcg ctactggcc gtcgttttac aacgtcgtga  | 6000 |
| [2691] | ctgggaaaac cctggcgta cccaacttaa tcgccttgca gcacatcccc ctttcgccag  | 6060 |
| [2692] | ctggcgtaat agcgaagagg cccgcaccga tcgcccttcc caacagttgc gcagcctgaa | 6120 |
| [2693] | tggcgaatgg gacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg | 6180 |
| [2694] | cagcgtgacc gctacacttg ccagcgcctt agcgcctcgt cctttcgtt tcttccttc   | 6240 |
| [2695] | ctttctgcc acgttcgcg gctttcccg tcaagctcta aatcggggc tcccttttag     | 6300 |
| [2696] | gttccgattt agtgctttac ggcacctga ccccaaaaaa cttgattagg gtgatggttc  | 6360 |
| [2697] | acgtagtggg ccatcgccct gatagacggg ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt | 6420 |
| [2698] | ctttaatagt ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aacctatct cggctctattc | 6480 |
| [2699] | ttttgattta taagggattt tgccgatttc ggcctattgg ttaaaaaatg agctgattta | 6540 |
| [2700] | acaaaaattt aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt acaatttccc aggtggcact | 6600 |
| [2701] | tttcggggaa atgtgcgcgg aacctctatt tgttttttt tctaaataca ttcaaatacg  | 6660 |
| [2702] | tatccgctca tgagacaata acctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt  | 6720 |
| [2703] | atgagtattc aacatttccg tgtcgccctt attccctttt ttgcggcatt ttgccttctc | 6780 |
| [2704] | gtttttgctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca | 6840 |
| [2705] | cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga tccttgagag ttttcgcccc | 6900 |
| [2706] | gaagaacgtt ttccaatgat gagcactttt aaagttctgc tatgtggcgc ggtattatcc | 6960 |
| [2707] | cgtattgacg ccgggcaaga gcaactcggg cgccgcatac actatttctc gaatgacttg | 7020 |
| [2708] | gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta | 7080 |
| [2709] | tgcagtgtcg ccataaccat gagtataac actgcggcca acttacttct gacaacgatc  | 7140 |
| [2710] | ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgcctt | 7200 |
| [2711] | gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaacg acgagcgtga caccacgatg | 7260 |
| [2712] | cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct | 7320 |
| [2713] | ttccggcaac aattaataga ctggatggag gcgataaag ttgcaggacc acttctgcgc  | 7380 |
| [2714] | tcggcccttc cggctggctg gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct | 7440 |
| [2715] | cgcggtatca ttgcagcact ggggccagat ggtaagccct cccgtatcgt agttatctac | 7500 |
| [2716] | acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac agatcgtga gataggtgcc  | 7560 |
| [2717] | tactgatta agcatttgta actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat  | 7620 |
| [2718] | ttaaaacttc atttttaatt taaaaggatc taggtgaaga tcctttttga taatctcatg | 7680 |
| [2719] | acaaaaatcc cttaacgtga gttttcgttc cactgagcgt cagaccccg agaaaagatc  | 7740 |
| [2720] | aaaggatctt cttgagatcc ttttttctg cgcgtaatct gctgcttgca aacaaaaaaa  | 7800 |
| [2721] | ccaccgtac cagcgtggtt ttgtttgccg gatcaagagc taccaactct ttttcgaag   | 7860 |
| [2722] | gtaactggct tcagcagagc gcagatacca aatactgtcc ttctagtga gccgtagtta  | 7920 |
| [2723] | ggccaccact tcaagaactc tgtagcaccg cctacatacc tcgctctgct aatcctgta  | 7980 |
| [2724] | ccagtggctg ctgccagtgg cgataagtcg tgtcttaccg gggttgactc aagacgatag | 8040 |
| [2725] | ttaccggata aggcgcagcg gtcgggctga acggggggtt cgtgcacaca gccagcttg  | 8100 |
| [2726] | gagcgaacga cctacaccga actgagatac ctacagcgtg agctatgaga aagcgccacg | 8160 |
| [2727] | cttcccgaag ggagaaaggc ggacaggtat ccggtaaagc gcagggtcgg aacaggagag | 8220 |
| [2728] | cgcacgaggg agcttccagg gggaaacgcc tggtatcttt atagtcctgt cgggtttcgc | 8280 |
| [2729] | cacctctgac ttgagcgtcg atttttgtga tgctcgtcag gggggcggag cctatggaaa | 8340 |

[2730] aacgccagca acgcggcctt tttacggttc ctggcctttt gctggccttt tgctcacatg 8400  
 [2731] ttctttcctg cgttatcccc tgattctgtg gataaccgta ttaccgcctt tgagttagct 8460  
 [2732] gataccgctc gccgcagcgg aacgaccgag cgcagcgagt cagttagcga ggaagcgga 8520  
 [2733] gagcgcccaa tacgcaaacc gcctctcccc gcgcgttggc cgattcatta atgcagctgg 8580  
 [2734] cagcacaggt ttcccactg gaaagcgggc agtgagcgca acgcaattaa tgtgagttag 8640  
 [2735] ctactcatt aggcacccca ggctttacac tttatgcttc cggctcgat gttgtgtgga 8700  
 [2736] attgtgagcg gataacaatt tcacacagga aacagctatg accatgatta cgccaagcgc 8760  
 [2737] gcaattaacc ctactaaag ggaacaaaag ctggagctgc aagctt 8806  
 [2738] <210> 190  
 [2739] <211> 220  
 [2740] <212> PRT  
 [2741] <213> 人工序列  
 [2742] <220>  
 [2743] <223> 合成肽  
 [2744] <220>  
 [2745] <221> misc\_feature  
 [2746] <222> (143)..(143)  
 [2747] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [2748] <400> 190  
 [2749] Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu  
 [2750] 1 5 10 15  
 [2751] Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val  
 [2752] 20 25 30  
 [2753] Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu  
 [2754] 35 40 45  
 [2755] Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys  
 [2756] 50 55 60  
 [2757] Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala  
 [2758] 65 70 75 80  
 [2759] Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu  
 [2760] 85 90 95  
 [2761] Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp  
 [2762] 100 105 110  
 [2763] Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser  
 [2764] 115 120 125  
 [2765] Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Xaa Ile  
 [2766] 130 135 140  
 [2767] Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu  
 [2768] 145 150 155 160  
 [2769] Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu  
 [2770] 165 170 175  
 [2771] Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly

|        |                                                                        |     |     |
|--------|------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| [2772] | 180                                                                    | 185 | 190 |
| [2773] | Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser        |     |     |
| [2774] | 195                                                                    | 200 | 205 |
| [2775] | Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val                        |     |     |
| [2776] | 210                                                                    | 215 | 220 |
| [2777] | <210> 191                                                              |     |     |
| [2778] | <211> 68                                                               |     |     |
| [2779] | <212> DNA                                                              |     |     |
| [2780] | <213> 人工序列                                                             |     |     |
| [2781] | <220>                                                                  |     |     |
| [2782] | <223> 合成肽                                                              |     |     |
| [2783] | <400> 191                                                              |     |     |
| [2784] | cagaaactca tctcagaaga ggatctggca gcaaatgata tcctggatta caaggatgac 60   |     |     |
| [2785] | gacgataa 68                                                            |     |     |
| [2786] | <210> 192                                                              |     |     |
| [2787] | <211> 683                                                              |     |     |
| [2788] | <212> DNA                                                              |     |     |
| [2789] | <213> 智人                                                               |     |     |
| [2790] | <300>                                                                  |     |     |
| [2791] | <308> NCBI / NM_021195.4                                               |     |     |
| [2792] | <309> 2017-06-04                                                       |     |     |
| [2793] | <313> (1) .. (683)                                                     |     |     |
| [2794] | <400> 192                                                              |     |     |
| [2795] | ccgcgatcgc catggcctct gccggaatgc agatcctggg agtcgtcctg acaactgctgg 60  |     |     |
| [2796] | gctgggtgaa tggcctggtc tcctgtgccc tgcccatgtg gaaggtgacc gctttcatcg 120  |     |     |
| [2797] | gcaacagcat cgtggtggcc caggtggtgt gggagggcct gtggatgtcc tgcgtggtgc 180  |     |     |
| [2798] | agagcaccgg ccagatgcag tgcaaggtgt acgactcact gctggcgctg ccacaggacc 240  |     |     |
| [2799] | tgcaggctgc acgtgccctc tgtgtcatcg ccctccttgt ggccctgttc ggcttgctgg 300  |     |     |
| [2800] | tctaccttgc tggggccaag tgtaccacct gtgtggagga gaaggattcc aaggcccgcc 360  |     |     |
| [2801] | tggtgetcac ctctgggatt gtctttgtca tctcaggggt cctgacgcta atccccgtgt 420  |     |     |
| [2802] | gctggacggc gcatgccgtc atccgggact tctataacce cctggtggct gaggcccaaa 480  |     |     |
| [2803] | agcgggagct gggggcctcc ctctacttgg gctgggcggc ctcaggcctt ttgttgctgg 540  |     |     |
| [2804] | gtgggggggtt gctgtgctgc acttgcccct cgggggggtc ccagggcccc agccattaca 600 |     |     |
| [2805] | tgccccgcta ctcaacatct gcccttgcca tctctcgggg gccctctgag taccctacca 660  |     |     |
| [2806] | agaattacgt cacgcgtacg cgg 683                                          |     |     |
| [2807] | <210> 193                                                              |     |     |
| [2808] | <211> 677                                                              |     |     |
| [2809] | <212> DNA                                                              |     |     |
| [2810] | <213> 小家鼠 (Mus musculus)                                               |     |     |
| [2811] | <300>                                                                  |     |     |
| [2812] | <308> NCBI / NM_018777.4                                               |     |     |
| [2813] | <309> 2017-08-07                                                       |     |     |

- [2814] <313> (1) .. (677)
- [2815] <400> 193
- [2816] gccgcgatcg ccatggcctc tactggctctg caaatcttgg ggatcgctcct gacctgctt 60
- [2817] ggctgggtca acgccctggg gtctgtgcc ctgcccattg ggaaggtagc cgccttcac 120
- [2818] ggcaacagca tcgtcgtggc ccagatgggtg tgggaggggc tgtggatgct ctgtgtgggt 180
- [2819] cagagcactg gccagatgca gtgcaagggtg tatgactcac tgttggcgct gcccaggac 240
- [2820] ctgcaggctg ccagagccct ctgtgttgc accctcctca ttgtcctgct tggcctgctc 300
- [2821] gtgtacctgg ctggagccaa gtgcactacc tgtgtggaag ataggaactc caagtctcgt 360
- [2822] ctgggtgctca tctctggcat catctttgtc atttctgggg tcctgacgct cattcctgct 420
- [2823] tgctggactg cccactctat catccaggac ttctacaacc ctttggtggc tgatgctcaa 480
- [2824] aagcgggagc tgggggcctc cctctacctg ggctgggcag cctcaggcct tttgctgctg 540
- [2825] ggtggagggc tactatgctg cgctgctct tctggaggga cccagggacc cagacattac 600
- [2826] atggcctgct attctacatc tgtccacat tctcggggac cctccgaata tcccaccaag 660
- [2827] aattatgtga cgcgtac 677
- [2828] <210> 194
- [2829] <211> 683
- [2830] <212> DNA
- [2831] <213> 人工序列
- [2832] <220>
- [2833] <223> 合成肽
- [2834] <400> 194
- [2835] cgcgatcgcc atggcctctg ccggaatgca gatcctggga gtcgtcctga cactgctggg 60
- [2836] ctgggtgaat ggcctggtct cctgtgccct gcccatgtgg aaggtagaccg ctttcacg 120
- [2837] caacagcatc gtgggtggccc aggtgggtgtg ggagggcctg tggtatgctc gcgtgggtga 180
- [2838] gagcaccggc cagatgcagt gcaagggtga cgactcactg ctggcgctgc cacaggacct 240
- [2839] gcaggctgca cgtgccctct gtgtcatgct cctccttctg gccctgttcg gcttgctggt 300
- [2840] ctaccttgct ggggccaagt gtaccacctg tgtggaggag aaggattcca aggcccgct 360
- [2841] ggtgctcacc tctgggattg tctttgtcat ctacaggggc ctgacgctaa tccccgtgtg 420
- [2842] ctggacggcg catgccatca tccgggactt ctataacccc ctgggtgctg aggeccaaaa 480
- [2843] gcgggagctg ggggcctccc tctacttggg ctgggcggcc tcaggccttt tgttgctggg 540
- [2844] tgggggggtg ctgtgctgca cttgccctc ggggggtcc cagggcccca gccattacat 600
- [2845] ggcccgtac tcaacatctg cccctgcat ctctcggggg ccctctgagt accctacaa 660
- [2846] gaattacgtc acgcgtacgc ggc 683
- [2847] <210> 195
- [2848] <211> 672
- [2849] <212> DNA
- [2850] <213> 智人
- [2851] <300>
- [2852] <308> NCBI / NM\_020982.3
- [2853] <309> 2017-04-15
- [2854] <313> (1) .. (672)
- [2855] <400> 195

[2856] gccgcgatcg ccatggcttc gaccggctta gaactgctgg gcatgaccct ggctgtgctg 60  
 [2857] ggctggctgg ggacctggt gtctgcgcc ctgcccctgt ggaaggtagc cgccttcac 120  
 [2858] ggcaacagca tcgtggtggc ccaggtggtg tgggagggcc tgtggatgtc ctgcgtggtg 180  
 [2859] cagagcacgg gccagatgca gtgcaagggtg tacgactcac tgctggctct gccgcaggac 240  
 [2860] ctgcaggccg cacgtgccct ctgtgtcatt gccctcctgc tggccctgct tggcctcctg 300  
 [2861] gtggccatca caggtgcccga gtgtaccacg tgtgtggagg acgaaggtagc caaggcccgt 360  
 [2862] atcgtgctca ccgcgggggt catcctcctc ctgcgggca tcctgggtgct catcctgtg 420  
 [2863] tgctggacgg cgcacgccat catccaggac ttctacaacc ccctgggtggc tgaggccctc 480  
 [2864] aagcgggagc tgggggcctc cctctacctg ggctgggcgg cggctgcaact gcttatgctg 540  
 [2865] ggcggggggc tcctctgctg cacgtgcccc ccgcccagg tcgagcggcc ccgcggacct 600  
 [2866] cggctgggct actccatccc ctcccgtcg ggtgcatctg gactggacaa gagggactac 660  
 [2867] gtgacgcgta cg 672  
 [2868] <210> 196  
 [2869] <211> 651  
 [2870] <212> DNA  
 [2871] <213> 智人  
 [2872] <300>  
 [2873] <308> NCBI / NM\_001305.4  
 [2874] <309> 2017-07-10  
 [2875] <313> (1) .. (651)  
 [2876] <400> 196  
 [2877] ccgcgatcgc catggcctcc atggggctac aggtaatggg catcgcgctg gccgtcctgg 60  
 [2878] gctggctggc cgtcatgctg tgctgcgcgc tgcccatgtg gcgcgtgacg gccttcacg 120  
 [2879] gcagcaacat tgtaacctcg cagaccatct gggagggcct atggatgaac tgcgtggtgc 180  
 [2880] agagcacccg ccagatgcag tgcaagggtg acgactcgt gctggcaact ccgcaggacc 240  
 [2881] tgcaggcggc ccgcgccctc gtcatcatca gcatcatcgt ggctgctctg ggcgtgctgc 300  
 [2882] tgtccgtggt ggggggcaag tgtaccaact gcctggagga tgaaagcgc aaggccaaga 360  
 [2883] ccatgatcgt ggcgggcgctg gtgttcctgt tggccggcct tatggtgata gtgccggtgt 420  
 [2884] cctggacggc ccacaacatc atccaagact ttacaatcc gctggtggcc tccgggcaga 480  
 [2885] agcgggagat gggtagctcg ctctacgtcg gctgggccgc ctccggcctg ctgctccttg 540  
 [2886] gcggggggct gctttgctgc aactgtccac cccgcacaga caagccttac tccgccaagt 600  
 [2887] attctgctgc ccgctctgct gctgccagca actacgtgac gcgtacgcgg c 651  
 [2888] <210> 197  
 [2889] <211> 680  
 [2890] <212> DNA  
 [2891] <213> 智人  
 [2892] <300>  
 [2893] <308> NCBI / NM\_001306.3  
 [2894] <309> 2017-07-10  
 [2895] <313> (1) .. (680)  
 [2896] <400> 197  
 [2897] gccgcgatcg ccatgtccat gggcctggag atcacgggca ccgcgctggc cgtgctgggc 60

|        |                                                                    |      |
|--------|--------------------------------------------------------------------|------|
| [2898] | tggtctgggca ccatcgtgtg ctgcgcgttg cccatgtggc gcgtgtcggc cttcatcggc | 120  |
| [2899] | agcaacatca tcacgtcgca gaacatcttg gagggcctgt ggatgaactg cgtgggtgcag | 180  |
| [2900] | agcaccggcc agatgcagtg caaggtgtac gactcgtgc tggcactgcc acaggacctt   | 240  |
| [2901] | caggcgcccc gcgccctcat cgtgggtggc atcctgctgg ccgccttcgg gctgctagt   | 300  |
| [2902] | gcgtctggtag gcgcccagtg caccaactgc gtgcaggacg acacggccaa ggccaagatc | 360  |
| [2903] | accatcgttg caggcgtgct gttccttctc gccgccctgc tcaccctcgt gccggtgtcc  | 420  |
| [2904] | tggtcggcca acaccattat cgggaacttc tacaaccccg tggtgcccga ggcgagaag   | 480  |
| [2905] | cgcgagatgg gcgcgggcct gtacgtgggc tgggcggccg cggcgctgca gctgctgggg  | 540  |
| [2906] | ggcgcgctgc tctgctgctc gtgtcccca cgcgagaaga agtacacggc caccaaggtc   | 600  |
| [2907] | gtctactccg cgccgcgtc caccggcccg ggagccagcc tgggcacagg ctacgaccgc   | 660  |
| [2908] | aaggactacg tcacgcgtac                                              | 680  |
| [2909] | <210>                                                              | 198  |
| [2910] | <211>                                                              | 214  |
| [2911] | <212>                                                              | PRT  |
| [2912] | <213>                                                              | 人工序列 |
| [2913] | <220>                                                              |      |
| [2914] | <223>                                                              | 合成肽  |
| [2915] | <400>                                                              | 198  |
| [2916] | Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Thr Pro Gly    |      |
| [2917] | 1 5 10 15                                                          |      |
| [2918] | Asn Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Gly Asn    |      |
| [2919] | 20 25 30                                                           |      |
| [2920] | Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser His Glu Ser Pro Arg Leu Leu Ile    |      |
| [2921] | 35 40 45                                                           |      |
| [2922] | Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly    |      |
| [2923] | 50 55 60                                                           |      |
| [2924] | Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Thr    |      |
| [2925] | 65 70 75 80                                                        |      |
| [2926] | Glu Asp Phe Gly Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr    |      |
| [2927] | 85 90 95                                                           |      |
| [2928] | Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala    |      |
| [2929] | 100 105 110                                                        |      |
| [2930] | Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly    |      |
| [2931] | 115 120 125                                                        |      |
| [2932] | Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile    |      |
| [2933] | 130 135 140                                                        |      |
| [2934] | Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu    |      |
| [2935] | 145 150 155 160                                                    |      |
| [2936] | Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser    |      |
| [2937] | 165 170 175                                                        |      |
| [2938] | Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr    |      |
| [2939] | 180 185 190                                                        |      |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [2940] | Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser |
| [2941] | 195 200 205                                                     |
| [2942] | Phe Asn Arg Asn Glu Cys                                         |
| [2943] | 210                                                             |
| [2944] | <210> 199                                                       |
| [2945] | <211> 444                                                       |
| [2946] | <212> PRT                                                       |
| [2947] | <213> 人工序列                                                      |
| [2948] | <220>                                                           |
| [2949] | <223> 合成肽                                                       |
| [2950] | <400> 199                                                       |
| [2951] | Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln |
| [2952] | 1 5 10 15                                                       |
| [2953] | Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asp Ser Ile Thr Ser Asp |
| [2954] | 20 25 30                                                        |
| [2955] | Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Arg Leu Glu Tyr Met |
| [2956] | 35 40 45                                                        |
| [2957] | Gly Tyr Val Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys |
| [2958] | 50 55 60                                                        |
| [2959] | Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu |
| [2960] | 65 70 75 80                                                     |
| [2961] | Asp Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala |
| [2962] | 85 90 95                                                        |
| [2963] | Asn Trp Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser |
| [2964] | 100 105 110                                                     |
| [2965] | Ser Ala Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val |
| [2966] | 115 120 125                                                     |
| [2967] | Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys |
| [2968] | 130 135 140                                                     |
| [2969] | Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu |
| [2970] | 145 150 155 160                                                 |
| [2971] | Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr |
| [2972] | 165 170 175                                                     |
| [2973] | Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln |
| [2974] | 180 185 190                                                     |
| [2975] | Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp |
| [2976] | 195 200 205                                                     |
| [2977] | Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys |
| [2978] | 210 215 220                                                     |
| [2979] | Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe |
| [2980] | 225 230 235 240                                                 |
| [2981] | Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val |

|        |                                                                 |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| [2982] | 245                                                             | 250 | 255 |
| [2983] | Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile |     |     |
| [2984] | 260                                                             | 265 | 270 |
| [2985] | Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr |     |     |
| [2986] | 275                                                             | 280 | 285 |
| [2987] | His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro |     |     |
| [2988] | 290                                                             | 295 | 300 |
| [2989] | Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val |     |     |
| [2990] | 305                                                             | 310 | 315 |
| [2991] | Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro |     |     |
| [2992] | 325                                                             | 330 | 335 |
| [2993] | Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu |     |     |
| [2994] | 340                                                             | 345 | 350 |
| [2995] | Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp |     |     |
| [2996] | 355                                                             | 360 | 365 |
| [2997] | Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr |     |     |
| [2998] | 370                                                             | 375 | 380 |
| [2999] | Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser |     |     |
| [3000] | 385                                                             | 390 | 395 |
| [3001] | Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu |     |     |
| [3002] | 405                                                             | 410 | 415 |
| [3003] | Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His |     |     |
| [3004] | 420                                                             | 425 | 430 |
| [3005] | His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys                 |     |     |
| [3006] | 435                                                             | 440 |     |
| [3007] | <210> 200                                                       |     |     |
| [3008] | <211> 220                                                       |     |     |
| [3009] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [3010] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [3011] | <220>                                                           |     |     |
| [3012] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [3013] | <220>                                                           |     |     |
| [3014] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [3015] | <222> (143) .. (143)                                            |     |     |
| [3016] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [3017] | <400> 200                                                       |     |     |
| [3018] | Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu |     |     |
| [3019] | 1                                                               | 5   | 10  |
| [3020] | Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val |     |     |
| [3021] | 20                                                              | 25  | 30  |
| [3022] | Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu |     |     |
| [3023] | 35                                                              | 40  | 45  |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [3024] | Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys |
| [3025] | 50 55 60                                                        |
| [3026] | Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala |
| [3027] | 65 70 75 80                                                     |
| [3028] | Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu |
| [3029] | 85 90 95                                                        |
| [3030] | Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp |
| [3031] | 100 105 110                                                     |
| [3032] | Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser |
| [3033] | 115 120 125                                                     |
| [3034] | Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Xaa Ile |
| [3035] | 130 135 140                                                     |
| [3036] | Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu |
| [3037] | 145 150 155 160                                                 |
| [3038] | Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu |
| [3039] | 165 170 175                                                     |
| [3040] | Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly |
| [3041] | 180 185 190                                                     |
| [3042] | Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser |
| [3043] | 195 200 205                                                     |
| [3044] | Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val                 |
| [3045] | 210 215 220                                                     |
| [3046] | <210> 201                                                       |
| [3047] | <211> 220                                                       |
| [3048] | <212> PRT                                                       |
| [3049] | <213> 人工序列                                                      |
| [3050] | <220>                                                           |
| [3051] | <223> 合成肽                                                       |
| [3052] | <220>                                                           |
| [3053] | <221> misc_feature                                              |
| [3054] | <222> (143) .. (143)                                            |
| [3055] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [3056] | <400> 201                                                       |
| [3057] | Met Ala Ser Ala Gly Met Gln Ile Leu Gly Val Val Leu Thr Leu Leu |
| [3058] | 1 5 10 15                                                       |
| [3059] | Gly Trp Val Asn Gly Leu Val Ser Cys Ala Leu Pro Met Trp Lys Val |
| [3060] | 20 25 30                                                        |
| [3061] | Thr Ala Phe Ile Gly Asn Ser Ile Val Val Ala Gln Val Val Trp Glu |
| [3062] | 35 40 45                                                        |
| [3063] | Gly Leu Trp Met Ser Cys Val Val Gln Ser Thr Gly Gln Met Gln Cys |
| [3064] | 50 55 60                                                        |
| [3065] | Lys Val Tyr Asp Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala Ala |

|        |                                                                 |     |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| [3066] | 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| [3067] | Arg Ala Leu Cys Val Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Leu Leu |     |     |     |
| [3068] |                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| [3069] | Val Tyr Leu Ala Gly Ala Lys Cys Thr Thr Cys Val Glu Glu Lys Asp |     |     |     |
| [3070] |                                                                 | 100 | 105 | 110 |
| [3071] | Ser Lys Ala Arg Leu Val Leu Thr Ser Gly Ile Val Phe Val Ile Ser |     |     |     |
| [3072] |                                                                 | 115 | 120 | 125 |
| [3073] | Gly Val Leu Thr Leu Ile Pro Val Cys Trp Thr Ala His Ala Xaa Ile |     |     |     |
| [3074] |                                                                 | 130 | 135 | 140 |
| [3075] | Arg Asp Phe Tyr Asn Pro Leu Val Ala Glu Ala Gln Lys Arg Glu Leu |     |     |     |
| [3076] | 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| [3077] | Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Gly Trp Ala Ala Ser Gly Leu Leu Leu Leu |     |     |     |
| [3078] |                                                                 | 165 | 170 | 175 |
| [3079] | Gly Gly Gly Leu Leu Cys Cys Thr Cys Pro Ser Gly Gly Ser Gln Gly |     |     |     |
| [3080] |                                                                 | 180 | 185 | 190 |
| [3081] | Pro Ser His Tyr Met Ala Arg Tyr Ser Thr Ser Ala Pro Ala Ile Ser |     |     |     |
| [3082] |                                                                 | 195 | 200 | 205 |
| [3083] | Arg Gly Pro Ser Glu Tyr Pro Thr Lys Asn Tyr Val                 |     |     |     |
| [3084] | 210                                                             | 215 | 220 |     |
| [3085] | <210> 202                                                       |     |     |     |
| [3086] | <400> 202                                                       |     |     |     |
| [3087] | 000                                                             |     |     |     |
| [3088] | <210> 203                                                       |     |     |     |
| [3089] | <400> 203                                                       |     |     |     |
| [3090] | 000                                                             |     |     |     |
| [3091] | <210> 204                                                       |     |     |     |
| [3092] | <400> 204                                                       |     |     |     |
| [3093] | 000                                                             |     |     |     |
| [3094] | <210> 205                                                       |     |     |     |
| [3095] | <400> 205                                                       |     |     |     |
| [3096] | 000                                                             |     |     |     |
| [3097] | <210> 206                                                       |     |     |     |
| [3098] | <400> 206                                                       |     |     |     |
| [3099] | 000                                                             |     |     |     |
| [3100] | <210> 207                                                       |     |     |     |
| [3101] | <400> 207                                                       |     |     |     |
| [3102] | 000                                                             |     |     |     |
| [3103] | <210> 208                                                       |     |     |     |
| [3104] | <211> 21                                                        |     |     |     |
| [3105] | <212> DNA                                                       |     |     |     |
| [3106] | <213> 人工序列                                                      |     |     |     |
| [3107] | <220>                                                           |     |     |     |

- [3108] <223> 合成肽  
[3109] <400> 208  
[3110] tccagtgtaa gttccactta c 21  
[3111] <210> 209  
[3112] <211> 9  
[3113] <212> DNA  
[3114] <213> 人工序列  
[3115] <220>  
[3116] <223> 合成肽  
[3117] <400> 209  
[3118] agcacatcc 9  
[3119] <210> 210  
[3120] <211> 27  
[3121] <212> DNA  
[3122] <213> 人工序列  
[3123] <220>  
[3124] <223> 合成肽  
[3125] <400> 210  
[3126] caccagtatc atcggtcccc gctcacg 27  
[3127] <210> 211  
[3128] <211> 24  
[3129] <212> DNA  
[3130] <213> 人工序列  
[3131] <220>  
[3132] <223> 合成肽  
[3133] <400> 211  
[3134] ggctacacct ttactaccta cacg 24  
[3135] <210> 212  
[3136] <211> 24  
[3137] <212> DNA  
[3138] <213> 人工序列  
[3139] <220>  
[3140] <223> 合成肽  
[3141] <400> 212  
[3142] attaataccta gcagtggata tact 24  
[3143] <210> 213  
[3144] <211> 27  
[3145] <212> DNA  
[3146] <213> 人工序列  
[3147] <220>  
[3148] <223> 合成肽  
[3149] <400> 213

---

|        |                                     |
|--------|-------------------------------------|
| [3150] | gcaaacgggg attactacgt cgcttac 27    |
| [3151] | <210> 214                           |
| [3152] | <211> 18                            |
| [3153] | <212> DNA                           |
| [3154] | <213> 人工序列                          |
| [3155] | <220>                               |
| [3156] | <223> 合成肽                           |
| [3157] | <400> 214                           |
| [3158] | gagaatattt acagttat 18              |
| [3159] | <210> 215                           |
| [3160] | <211> 9                             |
| [3161] | <212> DNA                           |
| [3162] | <213> 人工序列                          |
| [3163] | <220>                               |
| [3164] | <223> 合成肽                           |
| [3165] | <400> 215                           |
| [3166] | aatgcaaaa 9                         |
| [3167] | <210> 216                           |
| [3168] | <211> 27                            |
| [3169] | <212> DNA                           |
| [3170] | <213> 人工序列                          |
| [3171] | <220>                               |
| [3172] | <223> 合成肽                           |
| [3173] | <400> 216                           |
| [3174] | caacatcatt atactgttcc gtggacg 27    |
| [3175] | <210> 217                           |
| [3176] | <211> 24                            |
| [3177] | <212> DNA                           |
| [3178] | <213> 人工序列                          |
| [3179] | <220>                               |
| [3180] | <223> 合成肽                           |
| [3181] | <400> 217                           |
| [3182] | ggtttcactt tcagtgatta ctgg 24       |
| [3183] | <210> 218                           |
| [3184] | <211> 30                            |
| [3185] | <212> DNA                           |
| [3186] | <213> 人工序列                          |
| [3187] | <220>                               |
| [3188] | <223> 合成肽                           |
| [3189] | <400> 218                           |
| [3190] | attagattga aatctgataa ttatgcaaca 30 |
| [3191] | <210> 219                           |

---

|        |                                  |
|--------|----------------------------------|
| [3192] | <211> 24                         |
| [3193] | <212> DNA                        |
| [3194] | <213> 人工序列                       |
| [3195] | <220>                            |
| [3196] | <223> 合成肽                        |
| [3197] | <400> 219                        |
| [3198] | aatgatggcc cccctcggg gtgt 24     |
| [3199] | <210> 220                        |
| [3200] | <211> 18                         |
| [3201] | <212> DNA                        |
| [3202] | <213> 人工序列                       |
| [3203] | <220>                            |
| [3204] | <223> 合成肽                        |
| [3205] | <400> 220                        |
| [3206] | gagaatattt acagttat 18           |
| [3207] | <210> 221                        |
| [3208] | <211> 9                          |
| [3209] | <212> DNA                        |
| [3210] | <213> 人工序列                       |
| [3211] | <220>                            |
| [3212] | <223> 合成肽                        |
| [3213] | <400> 221                        |
| [3214] | aatgcaaaa 9                      |
| [3215] | <210> 222                        |
| [3216] | <211> 27                         |
| [3217] | <212> DNA                        |
| [3218] | <213> 人工序列                       |
| [3219] | <220>                            |
| [3220] | <223> 合成肽                        |
| [3221] | <400> 222                        |
| [3222] | caacatcatt atactgttcc gtggacg 27 |
| [3223] | <210> 223                        |
| [3224] | <211> 24                         |
| [3225] | <212> DNA                        |
| [3226] | <213> 人工序列                       |
| [3227] | <220>                            |
| [3228] | <223> 合成肽                        |
| [3229] | <400> 223                        |
| [3230] | ggattcactt tcagtaatta ctgg 24    |
| [3231] | <210> 224                        |
| [3232] | <211> 30                         |
| [3233] | <212> DNA                        |

- [3234] <213> 人工序列  
[3235] <220>  
[3236] <223> 合成肽  
[3237] <400> 224  
[3238] attagattga aatctgataa ttatgcaaca 30  
[3239] <210> 225  
[3240] <211> 24  
[3241] <212> DNA  
[3242] <213> 人工序列  
[3243] <220>  
[3244] <223> 合成肽  
[3245] <400> 225  
[3246] aatgatggcc cccctcggg gtgt 24  
[3247] <210> 226  
[3248] <211> 33  
[3249] <212> DNA  
[3250] <213> 人工序列  
[3251] <220>  
[3252] <223> 合成肽  
[3253] <400> 226  
[3254] cagagccttg tacacagtga tggaaacacc tat 33  
[3255] <210> 227  
[3256] <211> 9  
[3257] <212> DNA  
[3258] <213> 人工序列  
[3259] <220>  
[3260] <223> 合成肽  
[3261] <400> 227  
[3262] aaagtttcc 9  
[3263] <210> 228  
[3264] <211> 27  
[3265] <212> DNA  
[3266] <213> 人工序列  
[3267] <220>  
[3268] <223> 合成肽  
[3269] <400> 228  
[3270] tctcaaagta cacatgttcc ttacacg 27  
[3271] <210> 229  
[3272] <211> 24  
[3273] <212> DNA  
[3274] <213> 人工序列  
[3275] <220>

|        |                                         |
|--------|-----------------------------------------|
| [3276] | <223> 合成肽                               |
| [3277] | <400> 229                               |
| [3278] | ggctacacct ttactagcta cacg 24           |
| [3279] | <210> 230                               |
| [3280] | <211> 24                                |
| [3281] | <212> DNA                               |
| [3282] | <213> 人工序列                              |
| [3283] | <220>                                   |
| [3284] | <223> 合成肽                               |
| [3285] | <400> 230                               |
| [3286] | attaatccta gcagtactta tact 24           |
| [3287] | <210> 231                               |
| [3288] | <211> 30                                |
| [3289] | <212> DNA                               |
| [3290] | <213> 人工序列                              |
| [3291] | <220>                                   |
| [3292] | <223> 合成肽                               |
| [3293] | <400> 231                               |
| [3294] | tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac 30     |
| [3295] | <210> 232                               |
| [3296] | <211> 33                                |
| [3297] | <212> DNA                               |
| [3298] | <213> 人工序列                              |
| [3299] | <220>                                   |
| [3300] | <223> 合成肽                               |
| [3301] | <400> 232                               |
| [3302] | cagagcattg tacatagtaa tggaaacacc tat 33 |
| [3303] | <210> 233                               |
| [3304] | <211> 9                                 |
| [3305] | <212> DNA                               |
| [3306] | <213> 人工序列                              |
| [3307] | <220>                                   |
| [3308] | <223> 合成肽                               |
| [3309] | <400> 233                               |
| [3310] | aaagtttcc 9                             |
| [3311] | <210> 234                               |
| [3312] | <211> 27                                |
| [3313] | <212> DNA                               |
| [3314] | <213> 人工序列                              |
| [3315] | <220>                                   |
| [3316] | <223> 合成肽                               |
| [3317] | <400> 234                               |

- [3318]    tttcaagggtt cacatgttcc attcacg 27
- [3319]    <210> 235
- [3320]    <211> 24
- [3321]    <212> DNA
- [3322]    <213> 人工序列
- [3323]    <220>
- [3324]    <223> 合成肽
- [3325]    <400> 235
- [3326]    ggatacatat tcactcacta tatt 24
- [3327]    <210> 236
- [3328]    <211> 24
- [3329]    <212> DNA
- [3330]    <213> 人工序列
- [3331]    <220>
- [3332]    <223> 合成肽
- [3333]    <400> 236
- [3334]    attaatacctt acaatgatgg tact 24
- [3335]    <210> 237
- [3336]    <211> 39
- [3337]    <212> DNA
- [3338]    <213> 人工序列
- [3339]    <220>
- [3340]    <223> 合成肽
- [3341]    <400> 237
- [3342]    gcaagatact acggctaccc ttactattct atggactac 39
- [3343]    <210> 238
- [3344]    <211> 36
- [3345]    <212> DNA
- [3346]    <213> 人工序列
- [3347]    <220>
- [3348]    <223> 合成肽
- [3349]    <400> 238
- [3350]    cagagtctgc tcaacagtag aaccgaaag aactac 36
- [3351]    <210> 239
- [3352]    <211> 9
- [3353]    <212> DNA
- [3354]    <213> 人工序列
- [3355]    <220>
- [3356]    <223> 合成肽
- [3357]    <400> 239
- [3358]    tgggcatcc 9
- [3359]    <210> 240

|        |                                    |
|--------|------------------------------------|
| [3360] | <211> 24                           |
| [3361] | <212> DNA                          |
| [3362] | <213> 人工序列                         |
| [3363] | <220>                              |
| [3364] | <223> 合成肽                          |
| [3365] | <400> 240                          |
| [3366] | aagcaatctt attatctgta cacg 24      |
| [3367] | <210> 241                          |
| [3368] | <211> 27                           |
| [3369] | <212> DNA                          |
| [3370] | <213> 人工序列                         |
| [3371] | <220>                              |
| [3372] | <223> 合成肽                          |
| [3373] | <400> 241                          |
| [3374] | ggctactcca tcaccagtgg ttattac 27   |
| [3375] | <210> 242                          |
| [3376] | <211> 21                           |
| [3377] | <212> DNA                          |
| [3378] | <213> 人工序列                         |
| [3379] | <220>                              |
| [3380] | <223> 合成肽                          |
| [3381] | <400> 242                          |
| [3382] | atcagctacg atggtggcat t 21         |
| [3383] | <210> 243                          |
| [3384] | <211> 30                           |
| [3385] | <212> DNA                          |
| [3386] | <213> 人工序列                         |
| [3387] | <220>                              |
| [3388] | <223> 合成肽                          |
| [3389] | <400> 243                          |
| [3390] | gcaagatttg gtaaggggc tatggactac 30 |
| [3391] | <210> 244                          |
| [3392] | <211> 21                           |
| [3393] | <212> DNA                          |
| [3394] | <213> 人工序列                         |
| [3395] | <220>                              |
| [3396] | <223> 合成肽                          |
| [3397] | <400> 244                          |
| [3398] | tcaagtgtaa gttccagtta c 21         |
| [3399] | <210> 245                          |
| [3400] | <211> 9                            |
| [3401] | <212> DNA                          |

- [3402] <213> 人工序列  
[3403] <220>  
[3404] <223> 合成肽  
[3405] <400> 245  
[3406] agcacatcc 9  
[3407] <210> 246  
[3408] <211> 27  
[3409] <212> DNA  
[3410] <213> 人工序列  
[3411] <220>  
[3412] <223> 合成肽  
[3413] <400> 246  
[3414] caccagtatc atcggtcccc acccacg 27  
[3415] <210> 247  
[3416] <211> 24  
[3417] <212> DNA  
[3418] <213> 人工序列  
[3419] <220>  
[3420] <223> 合成肽  
[3421] <400> 247  
[3422] gggttactcat tcactggcta cacc 24  
[3423] <210> 248  
[3424] <211> 24  
[3425] <212> DNA  
[3426] <213> 人工序列  
[3427] <220>  
[3428] <223> 合成肽  
[3429] <400> 248  
[3430] attaatcctt acaatgggtg tact 24  
[3431] <210> 249  
[3432] <211> 36  
[3433] <212> DNA  
[3434] <213> 人工序列  
[3435] <220>  
[3436] <223> 合成肽  
[3437] <400> 249  
[3438] gcaagagggg tctatgatta cgacggattt acttac 36  
[3439] <210> 250  
[3440] <211> 33  
[3441] <212> DNA  
[3442] <213> 人工序列  
[3443] <220>

- [3444] <223> 合成肽  
[3445] <400> 250  
[3446] cagagccttg tacacagtga tggaaacacc tat 33  
[3447] <210> 251  
[3448] <211> 9  
[3449] <212> DNA  
[3450] <213> 人工序列  
[3451] <220>  
[3452] <223> 合成肽  
[3453] <400> 251  
[3454] aaagtttcc 9  
[3455] <210> 252  
[3456] <211> 27  
[3457] <212> DNA  
[3458] <213> 人工序列  
[3459] <220>  
[3460] <223> 合成肽  
[3461] <400> 252  
[3462] tctcaaagta cacatgttcc ttacacg 27  
[3463] <210> 253  
[3464] <211> 24  
[3465] <212> DNA  
[3466] <213> 人工序列  
[3467] <220>  
[3468] <223> 合成肽  
[3469] <400> 253  
[3470] ggctacacct ttactaccta cacg 24  
[3471] <210> 254  
[3472] <211> 24  
[3473] <212> DNA  
[3474] <213> 人工序列  
[3475] <220>  
[3476] <223> 合成肽  
[3477] <400> 254  
[3478] attaatcctc gcagtggta tagt 24  
[3479] <210> 255  
[3480] <211> 30  
[3481] <212> DNA  
[3482] <213> 人工序列  
[3483] <220>  
[3484] <223> 合成肽  
[3485] <400> 255

[3486] tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac 30  
[3487] <210> 256  
[3488] <211> 18  
[3489] <212> DNA  
[3490] <213> 人工序列  
[3491] <220>  
[3492] <223> 合成肽  
[3493] <400> 256  
[3494] cagaccattg gtacatgg 18  
[3495] <210> 257  
[3496] <211> 9  
[3497] <212> DNA  
[3498] <213> 人工序列  
[3499] <220>  
[3500] <223> 合成肽  
[3501] <400> 257  
[3502] gctgcagcc 9  
[3503] <210> 258  
[3504] <211> 27  
[3505] <212> DNA  
[3506] <213> 人工序列  
[3507] <220>  
[3508] <223> 合成肽  
[3509] <400> 258  
[3510] caacaacttt acagtattcc tcggacg 27  
[3511] <210> 259  
[3512] <211> 24  
[3513] <212> DNA  
[3514] <213> 人工序列  
[3515] <220>  
[3516] <223> 合成肽  
[3517] <400> 259  
[3518] ggatacagat tcactgacta caac 24  
[3519] <210> 260  
[3520] <211> 24  
[3521] <212> DNA  
[3522] <213> 人工序列  
[3523] <220>  
[3524] <223> 合成肽  
[3525] <400> 260  
[3526] attaacccta acaatggtgg tact 24  
[3527] <210> 261

---

|        |                                         |
|--------|-----------------------------------------|
| [3528] | <211> 30                                |
| [3529] | <212> DNA                               |
| [3530] | <213> 人工序列                              |
| [3531] | <220>                                   |
| [3532] | <223> 合成肽                               |
| [3533] | <400> 261                               |
| [3534] | gcaagagatt acttgactt ctttgactgc 30      |
| [3535] | <210> 262                               |
| [3536] | <211> 33                                |
| [3537] | <212> DNA                               |
| [3538] | <213> 人工序列                              |
| [3539] | <220>                                   |
| [3540] | <223> 合成肽                               |
| [3541] | <400> 262                               |
| [3542] | cagagccttg tacacagtaa tggaaacacc tat 33 |
| [3543] | <210> 263                               |
| [3544] | <211> 9                                 |
| [3545] | <212> DNA                               |
| [3546] | <213> 人工序列                              |
| [3547] | <220>                                   |
| [3548] | <223> 合成肽                               |
| [3549] | <400> 263                               |
| [3550] | aaagtttcc 9                             |
| [3551] | <210> 264                               |
| [3552] | <211> 27                                |
| [3553] | <212> DNA                               |
| [3554] | <213> 人工序列                              |
| [3555] | <220>                                   |
| [3556] | <223> 合成肽                               |
| [3557] | <400> 264                               |
| [3558] | tctcaaatta cacatgttcc gtacacg 27        |
| [3559] | <210> 265                               |
| [3560] | <211> 24                                |
| [3561] | <212> DNA                               |
| [3562] | <213> 人工序列                              |
| [3563] | <220>                                   |
| [3564] | <223> 合成肽                               |
| [3565] | <400> 265                               |
| [3566] | ggttataacct tcacagacta ttca 24          |
| [3567] | <210> 266                               |
| [3568] | <211> 24                                |
| [3569] | <212> DNA                               |

- [3570] <213> 人工序列  
[3571] <220>  
[3572] <223> 合成肽  
[3573] <400> 266  
[3574] ataagcactg agactgggtga gccca 24  
[3575] <210> 267  
[3576] <211> 30  
[3577] <212> DNA  
[3578] <213> 人工序列  
[3579] <220>  
[3580] <223> 合成肽  
[3581] <400> 267  
[3582] actagaggtc tatggtcctc gtttgcttac 30  
[3583] <210> 268  
[3584] <211> 30  
[3585] <212> DNA  
[3586] <213> 人工序列  
[3587] <220>  
[3588] <223> 合成肽  
[3589] <400> 268  
[3590] aaaagtgta gtacatctgg ctatagtat 30  
[3591] <210> 269  
[3592] <211> 9  
[3593] <212> DNA  
[3594] <213> 人工序列  
[3595] <220>  
[3596] <223> 合成肽  
[3597] <400> 269  
[3598] cttgcatcc 9  
[3599] <210> 270  
[3600] <211> 27  
[3601] <212> DNA  
[3602] <213> 人工序列  
[3603] <220>  
[3604] <223> 合成肽  
[3605] <400> 270  
[3606] cagcacagta gggagcttcc gctcacg 27  
[3607] <210> 271  
[3608] <211> 24  
[3609] <212> DNA  
[3610] <213> 人工序列  
[3611] <220>

- [3612] <223> 合成肽  
[3613] <400> 271  
[3614] ggattcactt tcagtagctt tgga 24  
[3615] <210> 272  
[3616] <211> 24  
[3617] <212> DNA  
[3618] <213> 人工序列  
[3619] <220>  
[3620] <223> 合成肽  
[3621] <400> 272  
[3622] attagtagtg acagtaggac catc 24  
[3623] <210> 273  
[3624] <211> 33  
[3625] <212> DNA  
[3626] <213> 人工序列  
[3627] <220>  
[3628] <223> 合成肽  
[3629] <400> 273  
[3630] gcaagagact acggtagaac ctacgaggct tac 33  
[3631] <210> 274  
[3632] <211> 18  
[3633] <212> DNA  
[3634] <213> 人工序列  
[3635] <220>  
[3636] <223> 合成肽  
[3637] <400> 274  
[3638] caggacattg gaggaat 18  
[3639] <210> 275  
[3640] <211> 9  
[3641] <212> DNA  
[3642] <213> 人工序列  
[3643] <220>  
[3644] <223> 合成肽  
[3645] <400> 275  
[3646] tccacatcc 9  
[3647] <210> 276  
[3648] <211> 27  
[3649] <212> DNA  
[3650] <213> 人工序列  
[3651] <220>  
[3652] <223> 合成肽  
[3653] <400> 276

|        |                                          |
|--------|------------------------------------------|
| [3654] | ctacagcgta atgcgtatcc gctcact 27         |
| [3655] | <210> 277                                |
| [3656] | <211> 24                                 |
| [3657] | <212> DNA                                |
| [3658] | <213> 人工序列                               |
| [3659] | <220>                                    |
| [3660] | <223> 合成肽                                |
| [3661] | <400> 277                                |
| [3662] | ggattcactt tcagtagtta tgcc 24            |
| [3663] | <210> 278                                |
| [3664] | <211> 21                                 |
| [3665] | <212> DNA                                |
| [3666] | <213> 人工序列                               |
| [3667] | <220>                                    |
| [3668] | <223> 合成肽                                |
| [3669] | <400> 278                                |
| [3670] | attagaagtg gtggtaccac c 21               |
| [3671] | <210> 279                                |
| [3672] | <211> 36                                 |
| [3673] | <212> DNA                                |
| [3674] | <213> 人工序列                               |
| [3675] | <220>                                    |
| [3676] | <223> 合成肽                                |
| [3677] | <400> 279                                |
| [3678] | gcaaaagtg gcgtaaccc ctatcctatg gactac 36 |
| [3679] | <210> 280                                |
| [3680] | <211> 21                                 |
| [3681] | <212> DNA                                |
| [3682] | <213> 人工序列                               |
| [3683] | <220>                                    |
| [3684] | <223> 合成肽                                |
| [3685] | <400> 280                                |
| [3686] | tcaagtataa gttccaatta c 21               |
| [3687] | <210> 281                                |
| [3688] | <211> 9                                  |
| [3689] | <212> DNA                                |
| [3690] | <213> 人工序列                               |
| [3691] | <220>                                    |
| [3692] | <223> 合成肽                                |
| [3693] | <400> 281                                |
| [3694] | aggacatcc 9                              |
| [3695] | <210> 282                                |

---

|        |                                                      |
|--------|------------------------------------------------------|
| [3696] | <211> 27                                             |
| [3697] | <212> DNA                                            |
| [3698] | <213> 人工序列                                           |
| [3699] | <220>                                                |
| [3700] | <223> 合成肽                                            |
| [3701] | <400> 282                                            |
| [3702] | cagcagggta gtagtatacc gctcacg 27                     |
| [3703] | <210> 283                                            |
| [3704] | <211> 24                                             |
| [3705] | <212> DNA                                            |
| [3706] | <213> 人工序列                                           |
| [3707] | <220>                                                |
| [3708] | <223> 合成肽                                            |
| [3709] | <400> 283                                            |
| [3710] | ggatacgcct tcagtaatta cttg 24                        |
| [3711] | <210> 284                                            |
| [3712] | <211> 24                                             |
| [3713] | <212> DNA                                            |
| [3714] | <213> 人工序列                                           |
| [3715] | <220>                                                |
| [3716] | <223> 合成肽                                            |
| [3717] | <400> 284                                            |
| [3718] | attaatcctg gaagtggtag tact 24                        |
| [3719] | <210> 285                                            |
| [3720] | <211> 45                                             |
| [3721] | <212> DNA                                            |
| [3722] | <213> 人工序列                                           |
| [3723] | <220>                                                |
| [3724] | <223> 合成肽                                            |
| [3725] | <400> 285                                            |
| [3726] | gcaagatcat acttcggtag aagctacccc tatactatgg actac 45 |
| [3727] | <210> 286                                            |
| [3728] | <211> 30                                             |
| [3729] | <212> DNA                                            |
| [3730] | <213> 人工序列                                           |
| [3731] | <220>                                                |
| [3732] | <223> 合成肽                                            |
| [3733] | <400> 286                                            |
| [3734] | caaagtgttg attatgatgg tgataattat 30                  |
| [3735] | <210> 287                                            |
| [3736] | <211> 9                                              |
| [3737] | <212> DNA                                            |

|        |                                              |
|--------|----------------------------------------------|
| [3738] | <213> 人工序列                                   |
| [3739] | <220>                                        |
| [3740] | <223> 合成肽                                    |
| [3741] | <400> 287                                    |
| [3742] | gctgcatcc 9                                  |
| [3743] | <210> 288                                    |
| [3744] | <211> 27                                     |
| [3745] | <212> DNA                                    |
| [3746] | <213> 人工序列                                   |
| [3747] | <220>                                        |
| [3748] | <223> 合成肽                                    |
| [3749] | <400> 288                                    |
| [3750] | cagcaaagta atgaggatcc attcacg 27             |
| [3751] | <210> 289                                    |
| [3752] | <211> 24                                     |
| [3753] | <212> DNA                                    |
| [3754] | <213> 人工序列                                   |
| [3755] | <220>                                        |
| [3756] | <223> 合成肽                                    |
| [3757] | <400> 289                                    |
| [3758] | ggctacacat tcactgatta tgct 24                |
| [3759] | <210> 290                                    |
| [3760] | <211> 24                                     |
| [3761] | <212> DNA                                    |
| [3762] | <213> 人工序列                                   |
| [3763] | <220>                                        |
| [3764] | <223> 合成肽                                    |
| [3765] | <400> 290                                    |
| [3766] | attagtacat actctggtaa taca 24                |
| [3767] | <210> 291                                    |
| [3768] | <211> 39                                     |
| [3769] | <212> DNA                                    |
| [3770] | <213> 人工序列                                   |
| [3771] | <220>                                        |
| [3772] | <223> 合成肽                                    |
| [3773] | <400> 291                                    |
| [3774] | gcaagaagg gcgattacag cctctatgct atggactac 39 |
| [3775] | <210> 292                                    |
| [3776] | <211> 36                                     |
| [3777] | <212> DNA                                    |
| [3778] | <213> 人工序列                                   |
| [3779] | <220>                                        |

|        |                                            |
|--------|--------------------------------------------|
| [3780] | <223> 合成肽                                  |
| [3781] | <400> 292                                  |
| [3782] | caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac 36 |
| [3783] | <210> 293                                  |
| [3784] | <211> 9                                    |
| [3785] | <212> DNA                                  |
| [3786] | <213> 人工序列                                 |
| [3787] | <220>                                      |
| [3788] | <223> 合成肽                                  |
| [3789] | <400> 293                                  |
| [3790] | tgggcatcc 9                                |
| [3791] | <210> 294                                  |
| [3792] | <211> 24                                   |
| [3793] | <212> DNA                                  |
| [3794] | <213> 人工序列                                 |
| [3795] | <220>                                      |
| [3796] | <223> 合成肽                                  |
| [3797] | <400> 294                                  |
| [3798] | catcaataacc tctcctcgcg cacg 24             |
| [3799] | <210> 295                                  |
| [3800] | <211> 24                                   |
| [3801] | <212> DNA                                  |
| [3802] | <213> 人工序列                                 |
| [3803] | <220>                                      |
| [3804] | <223> 合成肽                                  |
| [3805] | <400> 295                                  |
| [3806] | ggattcactt tcagtagctt tgga 24              |
| [3807] | <210> 296                                  |
| [3808] | <211> 24                                   |
| [3809] | <212> DNA                                  |
| [3810] | <213> 人工序列                                 |
| [3811] | <220>                                      |
| [3812] | <223> 合成肽                                  |
| [3813] | <400> 296                                  |
| [3814] | attagtagtg acagtaggac catc 24              |
| [3815] | <210> 297                                  |
| [3816] | <211> 33                                   |
| [3817] | <212> DNA                                  |
| [3818] | <213> 人工序列                                 |
| [3819] | <220>                                      |
| [3820] | <223> 合成肽                                  |
| [3821] | <400> 297                                  |

[3822] gcaagagact acggtagaac ctacgaggct tac 33  
[3823] <210> 298  
[3824] <211> 30  
[3825] <212> DNA  
[3826] <213> 人工序列  
[3827] <220>  
[3828] <223> 合成肽  
[3829] <400> 298  
[3830] gaaagtgttg ataattatgg cattagtttt 30  
[3831] <210> 299  
[3832] <211> 9  
[3833] <212> DNA  
[3834] <213> 人工序列  
[3835] <220>  
[3836] <223> 合成肽  
[3837] <400> 299  
[3838] gctgcatcc 9  
[3839] <210> 300  
[3840] <211> 27  
[3841] <212> DNA  
[3842] <213> 人工序列  
[3843] <220>  
[3844] <223> 合成肽  
[3845] <400> 300  
[3846] cagcaaagta aggaggttcc gctcacg 27  
[3847] <210> 301  
[3848] <211> 24  
[3849] <212> DNA  
[3850] <213> 人工序列  
[3851] <220>  
[3852] <223> 合成肽  
[3853] <400> 301  
[3854] ggattccctt tcagtagctc tgcc 24  
[3855] <210> 302  
[3856] <211> 21  
[3857] <212> DNA  
[3858] <213> 人工序列  
[3859] <220>  
[3860] <223> 合成肽  
[3861] <400> 302  
[3862] attaatagtg atggtaacac c 21  
[3863] <210> 303

- [3864] <211> 39  
[3865] <212> DNA  
[3866] <213> 人工序列  
[3867] <220>  
[3868] <223> 合成肽  
[3869] <400> 303  
[3870] acaagaaacg gggactatag gtacgacgag ttigcttac 39  
[3871] <210> 304  
[3872] <211> 21  
[3873] <212> DNA  
[3874] <213> 人工序列  
[3875] <220>  
[3876] <223> 合成肽  
[3877] <400> 304  
[3878] tcaagtgtaa gttccagtta c 21  
[3879] <210> 305  
[3880] <211> 9  
[3881] <212> DNA  
[3882] <213> 人工序列  
[3883] <220>  
[3884] <223> 合成肽  
[3885] <400> 305  
[3886] agcacatcc 9  
[3887] <210> 306  
[3888] <211> 27  
[3889] <212> DNA  
[3890] <213> 人工序列  
[3891] <220>  
[3892] <223> 合成肽  
[3893] <400> 306  
[3894] caccagtatc atcggtcccc acccacg 27  
[3895] <210> 307  
[3896] <211> 24  
[3897] <212> DNA  
[3898] <213> 人工序列  
[3899] <220>  
[3900] <223> 合成肽  
[3901] <400> 307  
[3902] ggctacacct ttactggcta ctgg 24  
[3903] <210> 308  
[3904] <211> 24  
[3905] <212> DNA

- [3906] <213> 人工序列  
[3907] <220>  
[3908] <223> 合成肽  
[3909] <400> 308  
[3910] attaataccta gcactgggta tact 24  
[3911] <210> 309  
[3912] <211> 36  
[3913] <212> DNA  
[3914] <213> 人工序列  
[3915] <220>  
[3916] <223> 合成肽  
[3917] <400> 309  
[3918] gcaagagagg ggattactac tgtgctgggt gactac 36  
[3919] <210> 310  
[3920] <211> 36  
[3921] <212> DNA  
[3922] <213> 人工序列  
[3923] <220>  
[3924] <223> 合成肽  
[3925] <400> 310  
[3926] caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac 36  
[3927] <210> 311  
[3928] <211> 9  
[3929] <212> DNA  
[3930] <213> 人工序列  
[3931] <220>  
[3932] <223> 合成肽  
[3933] <400> 311  
[3934] tgggcatcc 9  
[3935] <210> 312  
[3936] <211> 24  
[3937] <212> DNA  
[3938] <213> 人工序列  
[3939] <220>  
[3940] <223> 合成肽  
[3941] <400> 312  
[3942] catcaataacc tctcctcgcg cacg 24  
[3943] <210> 313  
[3944] <211> 24  
[3945] <212> DNA  
[3946] <213> 人工序列  
[3947] <220>

- [3948] <223> 合成肽  
[3949] <400> 313  
[3950] ggttactctt tcactggcta caat 24  
[3951] <210> 314  
[3952] <211> 24  
[3953] <212> DNA  
[3954] <213> 人工序列  
[3955] <220>  
[3956] <223> 合成肽  
[3957] <400> 314  
[3958] attgatcctt actatgggtg ttct 24  
[3959] <210> 315  
[3960] <211> 42  
[3961] <212> DNA  
[3962] <213> 人工序列  
[3963] <220>  
[3964] <223> 合成肽  
[3965] <400> 315  
[3966] gcaagagaga ggtcgggcta cgttttctct gctatggact ac 42  
[3967] <210> 316  
[3968] <211> 36  
[3969] <212> DNA  
[3970] <213> 人工序列  
[3971] <220>  
[3972] <223> 合成肽  
[3973] <400> 316  
[3974] caaagtgttt tattcagttc aaatcagaaa aactac 36  
[3975] <210> 317  
[3976] <211> 9  
[3977] <212> DNA  
[3978] <213> 人工序列  
[3979] <220>  
[3980] <223> 合成肽  
[3981] <400> 317  
[3982] tgggcatcc 9  
[3983] <210> 318  
[3984] <211> 24  
[3985] <212> DNA  
[3986] <213> 人工序列  
[3987] <220>  
[3988] <223> 合成肽  
[3989] <400> 318

---

|        |                                                         |
|--------|---------------------------------------------------------|
| [3990] | catcaataacc tctcctcgcg cacg 24                          |
| [3991] | <210> 319                                               |
| [3992] | <211> 24                                                |
| [3993] | <212> DNA                                               |
| [3994] | <213> 人工序列                                              |
| [3995] | <220>                                                   |
| [3996] | <223> 合成肽                                               |
| [3997] | <400> 319                                               |
| [3998] | ggttactcat tcactggcta cacc 24                           |
| [3999] | <210> 320                                               |
| [4000] | <211> 24                                                |
| [4001] | <212> DNA                                               |
| [4002] | <213> 人工序列                                              |
| [4003] | <220>                                                   |
| [4004] | <223> 合成肽                                               |
| [4005] | <400> 320                                               |
| [4006] | attaatcctt acaatgggtgt tact 24                          |
| [4007] | <210> 321                                               |
| [4008] | <211> 48                                                |
| [4009] | <212> DNA                                               |
| [4010] | <213> 人工序列                                              |
| [4011] | <220>                                                   |
| [4012] | <223> 合成肽                                               |
| [4013] | <400> 321                                               |
| [4014] | acaagagatc ccctttacta cggctacagg gactctacta tggactac 48 |
| [4015] | <210> 322                                               |
| [4016] | <211> 33                                                |
| [4017] | <212> DNA                                               |
| [4018] | <213> 人工序列                                              |
| [4019] | <220>                                                   |
| [4020] | <223> 合成肽                                               |
| [4021] | <400> 322                                               |
| [4022] | cagagccttg tacacagtga tggaaacacc tat 33                 |
| [4023] | <210> 323                                               |
| [4024] | <211> 9                                                 |
| [4025] | <212> DNA                                               |
| [4026] | <213> 人工序列                                              |
| [4027] | <220>                                                   |
| [4028] | <223> 合成肽                                               |
| [4029] | <400> 323                                               |
| [4030] | aaagtttcc 9                                             |
| [4031] | <210> 324                                               |

- [4032] <211> 27  
[4033] <212> DNA  
[4034] <213> 人工序列  
[4035] <220>  
[4036] <223> 合成肽  
[4037] <400> 324  
[4038] tctcaaagta cacatgttcc ttacacg 27  
[4039] <210> 325  
[4040] <211> 24  
[4041] <212> DNA  
[4042] <213> 人工序列  
[4043] <220>  
[4044] <223> 合成肽  
[4045] <400> 325  
[4046] ggctacacct ttactagcta cacg 24  
[4047] <210> 326  
[4048] <211> 24  
[4049] <212> DNA  
[4050] <213> 人工序列  
[4051] <220>  
[4052] <223> 合成肽  
[4053] <400> 326  
[4054] attaataccta gcagtagcta tact 24  
[4055] <210> 327  
[4056] <211> 30  
[4057] <212> DNA  
[4058] <213> 人工序列  
[4059] <220>  
[4060] <223> 合成肽  
[4061] <400> 327  
[4062] tcaagagggg aactgggagg gtttgcttac 30  
[4063] <210> 328  
[4064] <211> 18  
[4065] <212> DNA  
[4066] <213> 人工序列  
[4067] <220>  
[4068] <223> 合成肽  
[4069] <400> 328  
[4070] cagggcatta gaggtaat 18  
[4071] <210> 329  
[4072] <211> 9  
[4073] <212> DNA

|        |                                               |
|--------|-----------------------------------------------|
| [4074] | <213> 人工序列                                    |
| [4075] | <220>                                         |
| [4076] | <223> 合成肽                                     |
| [4077] | <400> 329                                     |
| [4078] | tccacatcc 9                                   |
| [4079] | <210> 330                                     |
| [4080] | <211> 27                                      |
| [4081] | <212> DNA                                     |
| [4082] | <213> 人工序列                                    |
| [4083] | <220>                                         |
| [4084] | <223> 合成肽                                     |
| [4085] | <400> 330                                     |
| [4086] | ctacagcgta atgcgtatcc tctcacg 27              |
| [4087] | <210> 331                                     |
| [4088] | <211> 24                                      |
| [4089] | <212> DNA                                     |
| [4090] | <213> 人工序列                                    |
| [4091] | <220>                                         |
| [4092] | <223> 合成肽                                     |
| [4093] | <400> 331                                     |
| [4094] | ggattcactt tcagtagttt tgcc 24                 |
| [4095] | <210> 332                                     |
| [4096] | <211> 21                                      |
| [4097] | <212> DNA                                     |
| [4098] | <213> 人工序列                                    |
| [4099] | <220>                                         |
| [4100] | <223> 合成肽                                     |
| [4101] | <400> 332                                     |
| [4102] | attagaagtg gtggtattac c 21                    |
| [4103] | <210> 333                                     |
| [4104] | <211> 39                                      |
| [4105] | <212> DNA                                     |
| [4106] | <213> 人工序列                                    |
| [4107] | <220>                                         |
| [4108] | <223> 合成肽                                     |
| [4109] | <400> 333                                     |
| [4110] | gcaagagtta gtacggctac gtactatggt atggactac 39 |
| [4111] | <210> 334                                     |
| [4112] | <211> 325                                     |
| [4113] | <212> DNA                                     |
| [4114] | <213> 人工序列                                    |
| [4115] | <220>                                         |

- [4116] <223> 合成肽
- [4117] <400> 334
- [4118] caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctaggga acgggtcacc 60
- [4119] atgacctgca ctgccagctc cagtgttaagt tccacttact ttcactggta ccaacagaag 120
- [4120] ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180
- [4121] cgtcgttca gtggcagtc gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240
- [4122] gctgaagatg ctgccactta ttattgccac cagtatcatc gttccccgt caggttcggt 300
- [4123] gctgggacca agctggagct gaaac 325
- [4124] <210> 335
- [4125] <211> 349
- [4126] <212> DNA
- [4127] <213> 人工序列
- [4128] <220>
- [4129] <223> 合成肽
- [4130] <400> 335
- [4131] caggtccagc tgcagcagtc tgcagctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60
- [4132] tcctgcaagg cttctggcta cacctttact acctacacga tgcactgggt aaaacagagg 120
- [4133] cctggacagg gtctggaatg gattggattc attaatccta gcagtggata tactgactac 180
- [4134] aatcagaagt tcaaggacag gaccacattg actgcagaca aatcctccag cacagtctac 240
- [4135] atgcaactga gtagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aaacggggat 300
- [4136] tactacgtcg cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgcag 349
- [4137] <210> 336
- [4138] <211> 322
- [4139] <212> DNA
- [4140] <213> 人工序列
- [4141] <220>
- [4142] <223> 合成肽
- [4143] <400> 336
- [4144] gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60
- [4145] atcacatgtc gaataagcga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120
- [4146] ggaaaatctc ctcagtcct ggtctataat gcaaaaatct tagtagaagg tgtgccatca 180
- [4147] aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240
- [4148] gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat cattatactg ttccgtggac gttcgggtgga 300
- [4149] ggcaccaaac tggaatcaa ac 322
- [4150] <210> 337
- [4151] <211> 352
- [4152] <212> DNA
- [4153] <213> 人工序列
- [4154] <220>
- [4155] <223> 合成肽
- [4156] <400> 337
- [4157] gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggagc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc 60

|        |                                                                    |        |
|--------|--------------------------------------------------------------------|--------|
| [4158] | tcctgtgttg cctctggttt cactttcagt gattactgga tgaactgggt ccgccagtct  | 120    |
| [4159] | ccagagaagg ggcttgaatg ggttgctcaa attagattga aatctgataa ttatgcaaca  | 180    |
| [4160] | cattatgegg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagaagt  | 240    |
| [4161] | gtctacctgc aaatgaacaa cttaagggtc gaagacactg gaacttatta ctgcaatgat  | 300    |
| [4162] | ggccccccct cggggtgttg gggccaaggc accactctca tagtctcctc             | ag 352 |
| [4163] | <210>                                                              | 338    |
| [4164] | <211>                                                              | 322    |
| [4165] | <212>                                                              | DNA    |
| [4166] | <213>                                                              | 人工序列   |
| [4167] | <220>                                                              |        |
| [4168] | <223>                                                              | 合成肽    |
| [4169] | <400>                                                              | 338    |
| [4170] | gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc  | 60     |
| [4171] | atcacatgtc gaataagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag  | 120    |
| [4172] | ggaaaatctc ctcagtcct ggtctataat gcaaaaatct tagtagaagg tgtgccatca   | 180    |
| [4173] | aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct  | 240    |
| [4174] | gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat cattatactg ttccgtggac gttcgggtga  | 300    |
| [4175] | ggcaccaaac tggaatcaa ac                                            | 322    |
| [4176] | <210>                                                              | 339    |
| [4177] | <211>                                                              | 352    |
| [4178] | <212>                                                              | DNA    |
| [4179] | <213>                                                              | 人工序列   |
| [4180] | <220>                                                              |        |
| [4181] | <223>                                                              | 合成肽    |
| [4182] | <400>                                                              | 339    |
| [4183] | gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaac ctggaggatc catgaaactc  | 60     |
| [4184] | tcctgtgttg cctctggatt cactttcagt aattactgga tgaactgggt ccgccagtct  | 120    |
| [4185] | ccagagaagg ggcttgaatg ggttgctcaa attagattga aatctgataa ttatgcaaca  | 180    |
| [4186] | cattatgegg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagaagt  | 240    |
| [4187] | gtctacctgc aaatgaacaa cttaagggtc gaagacactg gaacttatta ctgcaatgat  | 300    |
| [4188] | ggccccccct cggggtgttg gggccaaggc accactctca tagtctcctc             | ag 352 |
| [4189] | <210>                                                              | 340    |
| [4190] | <211>                                                              | 337    |
| [4191] | <212>                                                              | DNA    |
| [4192] | <213>                                                              | 人工序列   |
| [4193] | <220>                                                              |        |
| [4194] | <223>                                                              | 合成肽    |
| [4195] | <400>                                                              | 340    |
| [4196] | gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc  | 60     |
| [4197] | atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtgatg gaaacaccta tttaaattgg  | 120    |
| [4198] | tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt caaccgtttt   | 180    |
| [4199] | tctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc | 240    |

|        |                                                                       |
|--------|-----------------------------------------------------------------------|
| [4200] | aggagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300 |
| [4201] | tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337                          |
| [4202] | <210> 341                                                             |
| [4203] | <211> 352                                                             |
| [4204] | <212> DNA                                                             |
| [4205] | <213> 人工序列                                                            |
| [4206] | <220>                                                                 |
| [4207] | <223> 合成肽                                                             |
| [4208] | <400> 341                                                             |
| [4209] | caggtccagt tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60  |
| [4210] | tcttgaagg cttctggcta cacctttact agctacacga tgcactggat aaaacagaga 120  |
| [4211] | cctggacagg gtcaggaatg gattggatac attaatccta gcagtactta tactcattac 180 |
| [4212] | attaagaaat tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240 |
| [4213] | atgcaactgc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgttc aagaggggaa 300 |
| [4214] | ctggggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctgggtca ctgtctctgc ag 352       |
| [4215] | <210> 342                                                             |
| [4216] | <211> 337                                                             |
| [4217] | <212> DNA                                                             |
| [4218] | <213> 人工序列                                                            |
| [4219] | <220>                                                                 |
| [4220] | <223> 合成肽                                                             |
| [4221] | <400> 342                                                             |
| [4222] | gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaaccctcc 60  |
| [4223] | atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagattgg 120 |
| [4224] | tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt caaccgattt 180  |
| [4225] | tctggggctc cagacagggt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240 |
| [4226] | agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc acatgttcca 300 |
| [4227] | ttcacgttcg gctcggggac aaggttggaa ataaaac 337                          |
| [4228] | <210> 343                                                             |
| [4229] | <211> 361                                                             |
| [4230] | <212> DNA                                                             |
| [4231] | <213> 人工序列                                                            |
| [4232] | <220>                                                                 |
| [4233] | <223> 合成肽                                                             |
| [4234] | <400> 343                                                             |
| [4235] | gaagtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagatg 60  |
| [4236] | tcttgaagg cttctggata catattcact cactatatta tgcactgggt gaagcagaag 120  |
| [4237] | cctgggcagg gccttgagtg gattggatgt attaatcctt acaatgatgg tactaagtac 180 |
| [4238] | aatgagaagt tcaaaggcaa ggccacactg acttcagaca aatcctccag cacagcctac 240 |
| [4239] | atggagctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagatactac 300 |
| [4240] | ggctaccctt actattctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360 |
| [4241] | g 361                                                                 |

- [4242] <210> 344
- [4243] <211> 337
- [4244] <212> DNA
- [4245] <213> 人工序列
- [4246] <220>
- [4247] <223> 合成肽
- [4248] <400> 344
- [4249] gccattgtga tgttccagtc tccatcctcc ctggttgtgt cagcaggaga gaaggtcact 60
- [4250] atgagctgca aatccagtca gagtctgctc aacagtagaa cccgaaagaa ctacttggct 120
- [4251] tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tctactgggc atccactagg 180
- [4252] gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240
- [4253] atcagcagtg tgcaggetga agacctggca gtttattact gcaagcaatc ttattatctg 300
- [4254] tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337
- [4255] <210> 345
- [4256] <211> 352
- [4257] <212> DNA
- [4258] <213> 人工序列
- [4259] <220>
- [4260] <223> 合成肽
- [4261] <400> 345
- [4262] gatgtgcagc ttcaggagtc aggacctggc ctctgtaa at cttctcagtc tctgtctctc 60
- [4263] acctgtcttg tcaactggcta ctccatcacc agtggttatt actggaaatg gatccggcag 120
- [4264] tttccaggaa acaaaactgga atggatgggc tacatcagct acgatgggtg cattaactac 180
- [4265] aacctatctc taaaaaatcg aatctccatc actcgtgaca catctaagaa ccagtttttc 240
- [4266] ctgaagtiga attctgtgac tactgaggac acagccaaat attactgtgc aagatttggt 300
- [4267] aagggggcta tggactactg gggatcaagga acctcagtc cctctctc ag 352
- [4268] <210> 346
- [4269] <211> 325
- [4270] <212> DNA
- [4271] <213> 人工序列
- [4272] <220>
- [4273] <223> 合成肽
- [4274] <400> 346
- [4275] caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctggggga cgggtcacc 60
- [4276] atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120
- [4277] ccaggatcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180
- [4278] gctcgcttca gtggcagtg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240
- [4279] gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc caggttcggc 300
- [4280] tcggggacaa agttggaaat aaaac 325
- [4281] <210> 347
- [4282] <211> 358
- [4283] <212> DNA

- [4284] <213> 人工序列  
[4285] <220>  
[4286] <223> 合成肽  
[4287] <400> 347  
[4288] gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagata 60  
[4289] tcctgcaagg cttctgggta ctcttact ggctacacca tgaactgggt gaagcagagc 120  
[4290] catggaaaga accttgagtg gattggactt attaatcctt acaatgggtg tactaactac 180  
[4291] aaccagaagt tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 240  
[4292] atggagctcc tcagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaggggtc 300  
[4293] tatgattacg acggatttac ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcag 358  
[4294] <210> 348  
[4295] <211> 337  
[4296] <212> DNA  
[4297] <213> 人工序列  
[4298] <220>  
[4299] <223> 合成肽  
[4300] <400> 348  
[4301] gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
[4302] atctcttgca gatctagtca gaccttcta cacagtgatg gaaacaccta tttatattgg 120  
[4303] tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180  
[4304] tctggggctc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240  
[4305] agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300  
[4306] tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337  
[4307] <210> 349  
[4308] <211> 352  
[4309] <212> DNA  
[4310] <213> 人工序列  
[4311] <220>  
[4312] <223> 合成肽  
[4313] <400> 349  
[4314] caggtccagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60  
[4315] tcctgcaagg cttctgggta caccttact acctacacga tgcactgggt aaaacagagg 120  
[4316] cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatctc gcagtggta tagtaattac 180  
[4317] aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca agtctccaa cacagcctac 240  
[4318] atgcaactga acaccctgac atctgaggac tctaaagtct attactgttc aagaggggaa 300  
[4319] ctgggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctgggtc ctgtctctgc ag 352  
[4320] <210> 350  
[4321] <211> 322  
[4322] <212> DNA  
[4323] <213> 人工序列  
[4324] <220>  
[4325] <223> 合成肽

- [4326] <400> 350  
[4327] gacattcaga tgaccagtc tcctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 60  
[4328] atcacatgcc tggcaagtc gaccattggt acatggtttag catggtatca gcagaaacca 120  
[4329] gggaaatctc ctcagctcct gatttatgct gcagccagct tggcagatgg ggtcccatca 180  
[4330] aggttcagtg gtagtggatc tggcacaaga ttttctttca agatcagcag cctacaggct 240  
[4331] gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa ctttacagta ttcctcggac gttcgggtgga 300  
[4332] ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322  
[4333] <210> 351  
[4334] <211> 352  
[4335] <212> DNA  
[4336] <213> 人工序列  
[4337] <220>  
[4338] <223> 合成肽  
[4339] <400> 351  
[4340] gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60  
[4341] tcctgcaagg cttctggata cagattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagagc 120  
[4342] catggaaaga gccttgagtg gattggatat attaacccta acaatggtgg tactaactac 180  
[4343] aacaaaact tcaagggcaa ggccacattg actgtgaaca agtcctccag cacagcctac 240  
[4344] atggagctcc gcagcctgac atcggaggat tctgcagcct attactgtgc aagagattac 300  
[4345] ttgtacttct ttgactgctg gggccaaggc accactctca cagtctctc ag 352  
[4346] <210> 352  
[4347] <211> 337  
[4348] <212> DNA  
[4349] <213> 人工序列  
[4350] <220>  
[4351] <223> 合成肽  
[4352] <400> 352  
[4353] gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60  
[4354] atctcttgca gagctagtc gagccttgta cacagtaatg gaaacaceta tttacattgg 120  
[4355] ttctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtctt caaccgattt 180  
[4356] tctggggtcc cagacagggt cagtggcagt ggatcacgga cagatttcac actcaagatc 240  
[4357] agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaattac acatgttccg 300  
[4358] tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337  
[4359] <210> 353  
[4360] <211> 352  
[4361] <212> DNA  
[4362] <213> 人工序列  
[4363] <220>  
[4364] <223> 合成肽  
[4365] <400> 353  
[4366] caaatccagt tggcgcagtc tggacctgcg ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60  
[4367] tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca gactattcaa tgcactggat aaagcaggct 120

[4368] ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataagcactg agactggtga gccaacatat 180  
 [4369] gcagatggct tcaagggacg gtttgacttc tctttggaaa cctctgccga cactgcctat 240  
 [4370] ttgtccatca acaacctcac aaatgaggac acggctacat atttctgtac tagaggtcta 300  
 [4371] tggtcctcgt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc ag 352  
 [4372] <210> 354  
 [4373] <211> 334  
 [4374] <212> DNA  
 [4375] <213> 人工序列  
 [4376] <220>  
 [4377] <223> 合成肽  
 [4378] <400> 354  
 [4379] gacattgtgc tgacacagtc tctgtcttcc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc 60  
 [4380] atctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat acactggtac 120  
 [4381] caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc ttgcatcaa cctagaatct 180  
 [4382] ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat 240  
 [4383] cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttcgcgtc 300  
 [4384] acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaac 334  
 [4385] <210> 355  
 [4386] <211> 355  
 [4387] <212> DNA  
 [4388] <213> 人工序列  
 [4389] <220>  
 [4390] <223> 合成肽  
 [4391] <400> 355  
 [4392] gatgtgcagc tgggtggagtc tgggggagge ttggtgcagc ctagagggtc ccggaaactc 60  
 [4393] tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120  
 [4394] ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagtagtg acagtaggac catctattat 180  
 [4395] gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccacgaa caccctgttc 240  
 [4396] ctgcaaatga ccagtctcag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagagactac 300  
 [4397] ggtagaacct acgaggetta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgcag 355  
 [4398] <210> 356  
 [4399] <211> 322  
 [4400] <212> DNA  
 [4401] <213> 人工序列  
 [4402] <220>  
 [4403] <223> 合成肽  
 [4404] <400> 356  
 [4405] gacatccaga tgattcagtc tccatcgtec atgtttgcct ctctgggaga cagagtcagt 60  
 [4406] ctctcttgtc gggctagtca ggacattgga ggaaatttag actggtatca gcagaaacca 120  
 [4407] ggtggaacta ttaaactcct gatctactcc acatccaatt taaattctgg tgtcccatca 180  
 [4408] aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagat tattctctca ccatcaccag cctggagtct 240  
 [4409] gaagattttg cagactatta ctgtctacag cgtaatgcgt atccgctcac tttcgggtgc 300

[4410] gggaccaagc tggagctgaa ac 322  
[4411] <210> 357  
[4412] <211> 355  
[4413] <212> DNA  
[4414] <213> 人工序列  
[4415] <220>  
[4416] <223> 合成肽  
[4417] <400> 357  
[4418] gaagtgaaac tgatggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60  
[4419] tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agttatgcc a tgtcttgggt tcgccagact 120  
[4420] ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcgtcc attagaagtg gtggtaccac ctactatcca 180  
[4421] gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagataatg ccaggaacat cctgtacctg 240  
[4422] cgaatgagta gtctgaggtc tgaggacacg gccatatatt actgtgcaaa agtgggcggt 300  
[4423] aaccctatc ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcag 355  
[4424] <210> 358  
[4425] <211> 325  
[4426] <212> DNA  
[4427] <213> 人工序列  
[4428] <220>  
[4429] <223> 合成肽  
[4430] <400> 358  
[4431] gaaattgtgc tcaccagtc tccaaccacc atggctgcat ctcccggga gaagatcact 60  
[4432] atcacctgca gtgccagtc aagtataagt tccaattact tgcattggt a tcagcagaag 120  
[4433] ccaggattct cccctaaact cttgatttat aggacatcca atctggcttc tggagtccca 180  
[4434] gctcgcttca gtggcagtg gtctgggacc tcttactctc tcacaattgg caccatggag 240  
[4435] gctgaagatg ttgccactta ctactgccag cagggtagta gtataccgct cacgttcggt 300  
[4436] gctgggacca agctggagct gaaac 325  
[4437] <210> 359  
[4438] <211> 367  
[4439] <212> DNA  
[4440] <213> 人工序列  
[4441] <220>  
[4442] <223> 合成肽  
[4443] <400> 359  
[4444] caggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggt aaggc ctgggacttc agtgaagtg 60  
[4445] tcctgcaagg cttctggata cgccttcagt aattacttga tagagtgggt taagcagagg 120  
[4446] cctggacagg gccttgagtg gattggagtg attaactctg gaagtgggtg tactaactac 180  
[4447] aatgagaagt tcaaggcaa ggcaacaatg actgcagaca aatcctccag cactgcctac 240  
[4448] atgcacctca gcaacctgac atctgaggac tctgtgtctc atttctgtgc aagatcatac 300  
[4449] ttcggtagaa gctacccta tactatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360  
[4450] tcctcag 367  
[4451] <210> 360

- [4452] <211> 334  
[4453] <212> DNA  
[4454] <213> 人工序列  
[4455] <220>  
[4456] <223> 合成肽  
[4457] <400> 360  
[4458] gatattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60  
[4459] atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg ataattatgt gaactggtac 120  
[4460] caacagaaag taggacagcc acccaaactc ctcatctctg ctgcatccaa tctagaatct 180  
[4461] gggatcccag ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240  
[4462] cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccattc 300  
[4463] acgttcggct cggggacaaa gttggaaata aaac 334  
[4464] <210> 361  
[4465] <211> 361  
[4466] <212> DNA  
[4467] <213> 人工序列  
[4468] <220>  
[4469] <223> 合成肽  
[4470] <400> 361  
[4471] caggtccagc tgcagcagtc tgggcctgag ctggtgaggc ctggggctctc agtgaagatt 60  
[4472] tcctgcaagg gttccggcta cacattcact gattatgcta tgcactgggt gaagcagagt 120  
[4473] catgcaaaga gtctagagtg gattggagtt attagtacat actctggtaa taaaaactac 180  
[4474] aaccagaagt ttcaggacaa ggccaccatg actgtagaca aatcctccag cacagcctat 240  
[4475] atggcacttg ccagattgac atctgacgat tctgcatct attactgtgc aagaaggggc 300  
[4476] gattacagcc tctatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctctctca 360  
[4477] g 361  
[4478] <210> 362  
[4479] <211> 337  
[4480] <212> DNA  
[4481] <213> 人工序列  
[4482] <220>  
[4483] <223> 合成肽  
[4484] <400> 362  
[4485] aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact 60  
[4486] atgagctgta agtccagtca aagtgtttta ttcagttcaa atcagaaaaa ctacttggcc 120  
[4487] tggtaccagc agaaaccagg gcagctctct agactgctga tctactgggc atccactagg 180  
[4488] gaatctggtg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240  
[4489] atcagcaatg ttcaagctga agacctggca gtttattact gtcataata cctctctctg 300  
[4490] cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337  
[4491] <210> 363  
[4492] <211> 355  
[4493] <212> DNA

- [4494] <213> 人工序列  
[4495] <220>  
[4496] <223> 合成肽  
[4497] <400> 363  
[4498] gatgtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctagagggtc ccgaaactc 60  
[4499] tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120  
[4500] ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatc attagtagtg acagtaggac catctattat 180  
[4501] gcagacacag tgaaggccg attcaccatc tccagagaca atcccacgaa caccctgttc 240  
[4502] ctgcaaatga ccagtctcag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagagactac 300  
[4503] ggtagaacct acgaggctta ctggggccaa gggactctgg tcaactgtctc tgcag 355  
[4504] <210> 364  
[4505] <211> 334  
[4506] <212> DNA  
[4507] <213> 人工序列  
[4508] <220>  
[4509] <223> 合成肽  
[4510] <400> 364  
[4511] gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctctgt ctctagggca gagggccacc 60  
[4512] atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactggttc 120  
[4513] caacagaaac ccggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatcaa ccaaggatcc 180  
[4514] ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggt tctgggacag acttcagcct caacatccat 240  
[4515] cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgctc 300  
[4516] acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaac 334  
[4517] <210> 365  
[4518] <211> 358  
[4519] <212> DNA  
[4520] <213> 人工序列  
[4521] <220>  
[4522] <223> 合成肽  
[4523] <400> 365  
[4524] gaagtgaggc tggaggagtc tgggggaggc ttgatgcagc ctggagggtc cctgaaactc 60  
[4525] ccctgtgcag cctctggatt ccctttcagt agctctgcca tgtcttgggt tcgccagact 120  
[4526] ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcatcc attaatagtg atggtaacac ctactatccc 180  
[4527] gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagatagtg ccaggaacat cctgtacctc 240  
[4528] caaatgagca gtctgaggtc tgaggacacg gccatgtatt actgtacaag aaacggggac 300  
[4529] tataggtacg acgagtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcag 358  
[4530] <210> 366  
[4531] <211> 325  
[4532] <212> DNA  
[4533] <213> 人工序列  
[4534] <220>  
[4535] <223> 合成肽

- [4536] <400> 366  
[4537] caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60  
[4538] atgacctgca ctgccagtc aagtgttaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120  
[4539] ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180  
[4540] gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240  
[4541] gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccacc cacgttcgga 300  
[4542] gctgggacca agctggagct gaaac 325  
[4543] <210> 367  
[4544] <211> 358  
[4545] <212> DNA  
[4546] <213> 人工序列  
[4547] <220>  
[4548] <223> 合成肽  
[4549] <400> 367  
[4550] caggtccagc ttcagcagtc tggggctgaa ctggcaaaac ctggggcctc agtgaagatg 60  
[4551] tcttcaagg cttctggcta cacctttact ggctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120  
[4552] cctggacagg gtctggaatg gcttggatac attaatccta gcaactggta tactgagtcc 180  
[4553] aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccac cacagcctac 240  
[4554] atgcaactga gaagcctgac acctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagagggg 300  
[4555] attactactg tgctggttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctctag 358  
[4556] <210> 368  
[4557] <211> 337  
[4558] <212> DNA  
[4559] <213> 人工序列  
[4560] <220>  
[4561] <223> 合成肽  
[4562] <400> 368  
[4563] aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact 60  
[4564] atgagctgta agtccagtc aagtgtttta ttcagttcaa atcagaaaaa ctacttggcc 120  
[4565] tggtagcagc agaaaccagg gcagtctcct agactgctga tctactgggc atccactagg 180  
[4566] gaatctggtg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240  
[4567] atcagcaatg ttcaagctga agacctggca gtttattact gtcataata cctctcctcg 300  
[4568] cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337  
[4569] <210> 369  
[4570] <211> 364  
[4571] <212> DNA  
[4572] <213> 人工序列  
[4573] <220>  
[4574] <223> 合成肽  
[4575] <400> 369  
[4576] caggtgcagc tgaagcagtc tggacctgag ctggagaagc ctggcgcttc agtgaagata 60  
[4577] tcttcaagg cttctgggta ctctttcact ggctacaata tgaactgggt gaagcagagc 120

|        |                                                                     |      |
|--------|---------------------------------------------------------------------|------|
| [4578] | aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat attgatacctt actatgggtgg ttctacctac | 180  |
| [4579] | aaccagaagt tcacgggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac   | 240  |
| [4580] | atgcagctca agagcctgac atctgaggac tctgcagtgt attactgtgc aagagagagg   | 300  |
| [4581] | tcgggctacg ttttctctgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc   | 360  |
| [4582] | tcag                                                                | 364  |
| [4583] | <210>                                                               | 370  |
| [4584] | <211>                                                               | 337  |
| [4585] | <212>                                                               | DNA  |
| [4586] | <213>                                                               | 人工序列 |
| [4587] | <220>                                                               |      |
| [4588] | <223>                                                               | 合成肽  |
| [4589] | <400>                                                               | 370  |
| [4590] | aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact   | 60   |
| [4591] | atgagctgta agtccagtca aagtgtttta ttcagttcaa atcagaaaaa ctacttggcc   | 120  |
| [4592] | tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct agactgctga tctactgggc atccactagg   | 180  |
| [4593] | gaatctggtg tcctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc    | 240  |
| [4594] | atcagcaatg ttcaagctga agacctggca gtttattact gtcataata cctctctcgc    | 300  |
| [4595] | cgcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac                            | 337  |
| [4596] | <210>                                                               | 371  |
| [4597] | <211>                                                               | 370  |
| [4598] | <212>                                                               | DNA  |
| [4599] | <213>                                                               | 人工序列 |
| [4600] | <220>                                                               |      |
| [4601] | <223>                                                               | 合成肽  |
| [4602] | <400>                                                               | 371  |
| [4603] | gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggaggttc aatgaagata   | 60   |
| [4604] | tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctacacca tgaactgggt gaagcggagc   | 120  |
| [4605] | catggaaaga acctgagtg gattggactt attaatacctt acaatggtgt tactacctac   | 180  |
| [4606] | aaccagaact tcaagggcaa ggccacatta gctgtagaca agtcatccag cacagcctac   | 240  |
| [4607] | atggagctcc tcggtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtac aagagatccc   | 300  |
| [4608] | ctttactacg gctacagga ctctactatg gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc    | 360  |
| [4609] | gtctcctcag                                                          | 370  |
| [4610] | <210>                                                               | 372  |
| [4611] | <211>                                                               | 337  |
| [4612] | <212>                                                               | DNA  |
| [4613] | <213>                                                               | 人工序列 |
| [4614] | <220>                                                               |      |
| [4615] | <223>                                                               | 合成肽  |
| [4616] | <400>                                                               | 372  |
| [4617] | gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc   | 60   |
| [4618] | atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtgatg gaaacaccta tttaaattgg   | 120  |
| [4619] | tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgtttt    | 180  |

|        |                                                                        |
|--------|------------------------------------------------------------------------|
| [4620] | tctgggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240 |
| [4621] | aggagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300 |
| [4622] | tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaac 337                           |
| [4623] | <210> 373                                                              |
| [4624] | <211> 352                                                              |
| [4625] | <212> DNA                                                              |
| [4626] | <213> 人工序列                                                             |
| [4627] | <220>                                                                  |
| [4628] | <223> 合成肽                                                              |
| [4629] | <400> 373                                                              |
| [4630] | gaggtccagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60   |
| [4631] | tcctgcaagg cttctggcta cacctttact agctacacga tgcactggat aaaacagaga 120  |
| [4632] | cctggacagg gtcaggaatg gattggatac attaatccta gcagtacgta tactcattac 180  |
| [4633] | attaagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240  |
| [4634] | atgcaactgc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgttc aagaggggaa 300  |
| [4635] | ctgggagggt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc ag 352          |
| [4636] | <210> 374                                                              |
| [4637] | <211> 322                                                              |
| [4638] | <212> DNA                                                              |
| [4639] | <213> 人工序列                                                             |
| [4640] | <220>                                                                  |
| [4641] | <223> 合成肽                                                              |
| [4642] | <400> 374                                                              |
| [4643] | gacatccaga tgattcagtc tccatcgctc atgtttgcct ctctgggaga cagagtcagt 60   |
| [4644] | ctctcttgte gggctagtea gggcattaga ggtaatttag actggtatca gcagaaacca 120  |
| [4645] | ggtggaacta ttaaaactct gatctactcc acatccattt taaattctgg tgtcccatca 180  |
| [4646] | aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagat tattctctca ccatcaccag cctagagtct 240  |
| [4647] | gaagattttg cagactatta ctgtctacag cgtaatgcgt atcctctcac gttcggttct 300  |
| [4648] | gggaccaagc tggagctgaa ac 322                                           |
| [4649] | <210> 375                                                              |
| [4650] | <211> 358                                                              |
| [4651] | <212> DNA                                                              |
| [4652] | <213> 人工序列                                                             |
| [4653] | <220>                                                                  |
| [4654] | <223> 合成肽                                                              |
| [4655] | <400> 375                                                              |
| [4656] | gaagtgaagt tggtggagtc tgggggaggc ttaatgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60   |
| [4657] | tcctgtgceg cctctggatt cactttcagt agttttgcct tgtcttgggt tcgccagact 120  |
| [4658] | ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcaccc attagaagtg gtggtattac ctaccatgca 180  |
| [4659] | gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagataatg ccgggaacat cctgtacctg 240  |
| [4660] | caaatgaaca gtctgaggtc tgaggacacg gccatgtatt tctgtgcaag agttagtacg 300  |
| [4661] | gctacgtact atggtatgga ctactggggc caaggaacct cagtcaccgt ctctctag 358    |

|        |                                                                 |      |
|--------|-----------------------------------------------------------------|------|
| [4662] | <210>                                                           | 376  |
| [4663] | <211>                                                           | 116  |
| [4664] | <212>                                                           | PRT  |
| [4665] | <213>                                                           | 人工序列 |
| [4666] | <220>                                                           |      |
| [4667] | <223>                                                           | 合成肽  |
| [4668] | <400>                                                           | 376  |
| [4669] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |      |
| [4670] | 1 5 10 15                                                       |      |
| [4671] | Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr |      |
| [4672] | 20 25 30                                                        |      |
| [4673] | Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |      |
| [4674] | 35 40 45                                                        |      |
| [4675] | Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe |      |
| [4676] | 50 55 60                                                        |      |
| [4677] | Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |      |
| [4678] | 65 70 75 80                                                     |      |
| [4679] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |      |
| [4680] | 85 90 95                                                        |      |
| [4681] | Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val |      |
| [4682] | 100 105 110                                                     |      |
| [4683] | Thr Val Ser Ser                                                 |      |
| [4684] | 115                                                             |      |
| [4685] | <210>                                                           | 377  |
| [4686] | <211>                                                           | 116  |
| [4687] | <212>                                                           | PRT  |
| [4688] | <213>                                                           | 人工序列 |
| [4689] | <220>                                                           |      |
| [4690] | <223>                                                           | 合成肽  |
| [4691] | <400>                                                           | 377  |
| [4692] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |      |
| [4693] | 1 5 10 15                                                       |      |
| [4694] | Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr |      |
| [4695] | 20 25 30                                                        |      |
| [4696] | Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |      |
| [4697] | 35 40 45                                                        |      |
| [4698] | Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe |      |
| [4699] | 50 55 60                                                        |      |
| [4700] | Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |      |
| [4701] | 65 70 75 80                                                     |      |
| [4702] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |      |
| [4703] | 85 90 95                                                        |      |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [4704] | Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val |
| [4705] | 100 105 110                                                     |
| [4706] | Thr Val Ser Ser                                                 |
| [4707] | 115                                                             |
| [4708] | <210> 378                                                       |
| [4709] | <211> 116                                                       |
| [4710] | <212> PRT                                                       |
| [4711] | <213> 人工序列                                                      |
| [4712] | <220>                                                           |
| [4713] | <223> 合成肽                                                       |
| [4714] | <400> 378                                                       |
| [4715] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [4716] | 1 5 10 15                                                       |
| [4717] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr |
| [4718] | 20 25 30                                                        |
| [4719] | Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |
| [4720] | 35 40 45                                                        |
| [4721] | Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe |
| [4722] | 50 55 60                                                        |
| [4723] | Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |
| [4724] | 65 70 75 80                                                     |
| [4725] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [4726] | 85 90 95                                                        |
| [4727] | Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val |
| [4728] | 100 105 110                                                     |
| [4729] | Thr Val Ser Ser                                                 |
| [4730] | 115                                                             |
| [4731] | <210> 379                                                       |
| [4732] | <211> 116                                                       |
| [4733] | <212> PRT                                                       |
| [4734] | <213> 人工序列                                                      |
| [4735] | <220>                                                           |
| [4736] | <223> 合成肽                                                       |
| [4737] | <400> 379                                                       |
| [4738] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [4739] | 1 5 10 15                                                       |
| [4740] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr |
| [4741] | 20 25 30                                                        |
| [4742] | Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |
| [4743] | 35 40 45                                                        |
| [4744] | Gly Phe Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe |
| [4745] | 50 55 60                                                        |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [4746] | Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr |
| [4747] | 65 70 75 80                                                     |
| [4748] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [4749] | 85 90 95                                                        |
| [4750] | Ala Asn Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val |
| [4751] | 100 105 110                                                     |
| [4752] | Thr Val Ser Ser                                                 |
| [4753] | 115                                                             |
| [4754] | <210> 380                                                       |
| [4755] | <211> 108                                                       |
| [4756] | <212> PRT                                                       |
| [4757] | <213> 人工序列                                                      |
| [4758] | <220>                                                           |
| [4759] | <223> 合成肽                                                       |
| [4760] | <400> 380                                                       |
| [4761] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |
| [4762] | 1 5 10 15                                                       |
| [4763] | Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr |
| [4764] | 20 25 30                                                        |
| [4765] | Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu |
| [4766] | 35 40 45                                                        |
| [4767] | Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser |
| [4768] | 50 55 60                                                        |
| [4769] | Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln |
| [4770] | 65 70 75 80                                                     |
| [4771] | Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro |
| [4772] | 85 90 95                                                        |
| [4773] | Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                 |
| [4774] | 100 105                                                         |
| [4775] | <210> 381                                                       |
| [4776] | <211> 108                                                       |
| [4777] | <212> PRT                                                       |
| [4778] | <213> 人工序列                                                      |
| [4779] | <220>                                                           |
| [4780] | <223> 合成肽                                                       |
| [4781] | <400> 381                                                       |
| [4782] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |
| [4783] | 1 5 10 15                                                       |
| [4784] | Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr |
| [4785] | 20 25 30                                                        |
| [4786] | Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu |
| [4787] | 35 40 45                                                        |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [4788] | Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser |
| [4789] | 50 55 60                                                        |
| [4790] | Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln |
| [4791] | 65 70 75 80                                                     |
| [4792] | Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro |
| [4793] | 85 90 95                                                        |
| [4794] | Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                 |
| [4795] | 100 105                                                         |
| [4796] | <210> 382                                                       |
| [4797] | <211> 108                                                       |
| [4798] | <212> PRT                                                       |
| [4799] | <213> 人工序列                                                      |
| [4800] | <220>                                                           |
| [4801] | <223> 合成肽                                                       |
| [4802] | <400> 382                                                       |
| [4803] | Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |
| [4804] | 1 5 10 15                                                       |
| [4805] | Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr |
| [4806] | 20 25 30                                                        |
| [4807] | Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu |
| [4808] | 35 40 45                                                        |
| [4809] | Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser |
| [4810] | 50 55 60                                                        |
| [4811] | Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln |
| [4812] | 65 70 75 80                                                     |
| [4813] | Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro |
| [4814] | 85 90 95                                                        |
| [4815] | Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                 |
| [4816] | 100 105                                                         |
| [4817] | <210> 383                                                       |
| [4818] | <211> 108                                                       |
| [4819] | <212> PRT                                                       |
| [4820] | <213> 人工序列                                                      |
| [4821] | <220>                                                           |
| [4822] | <223> 合成肽                                                       |
| [4823] | <400> 383                                                       |
| [4824] | Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |
| [4825] | 1 5 10 15                                                       |
| [4826] | Asp Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr |
| [4827] | 20 25 30                                                        |
| [4828] | Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp |
| [4829] | 35 40 45                                                        |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [4830] | Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser |
| [4831] | 50 55 60                                                        |
| [4832] | Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln |
| [4833] | 65 70 75 80                                                     |
| [4834] | Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro |
| [4835] | 85 90 95                                                        |
| [4836] | Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                 |
| [4837] | 100 105                                                         |
| [4838] | <210> 384                                                       |
| [4839] | <211> 117                                                       |
| [4840] | <212> PRT                                                       |
| [4841] | <213> 人工序列                                                      |
| [4842] | <220>                                                           |
| [4843] | <223> 合成肽                                                       |
| [4844] | <400> 384                                                       |
| [4845] | Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly |
| [4846] | 1 5 10 15                                                       |
| [4847] | Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr |
| [4848] | 20 25 30                                                        |
| [4849] | Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val |
| [4850] | 35 40 45                                                        |
| [4851] | Ser Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp |
| [4852] | 50 55 60                                                        |
| [4853] | Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr |
| [4854] | 65 70 75 80                                                     |
| [4855] | Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr |
| [4856] | 85 90 95                                                        |
| [4857] | Tyr Cys Ala Lys Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [4858] | 100 105 110                                                     |
| [4859] | Val Thr Val Ser Ser                                             |
| [4860] | 115                                                             |
| [4861] | <210> 385                                                       |
| [4862] | <211> 117                                                       |
| [4863] | <212> PRT                                                       |
| [4864] | <213> 人工序列                                                      |
| [4865] | <220>                                                           |
| [4866] | <223> 合成肽                                                       |
| [4867] | <400> 385                                                       |
| [4868] | Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly |
| [4869] | 1 5 10 15                                                       |
| [4870] | Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr |
| [4871] | 20 25 30                                                        |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [4872] | Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val |
| [4873] | 35 40 45                                                        |
| [4874] | Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp |
| [4875] | 50 55 60                                                        |
| [4876] | Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr |
| [4877] | 65 70 75 80                                                     |
| [4878] | Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr |
| [4879] | 85 90 95                                                        |
| [4880] | Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [4881] | 100 105 110                                                     |
| [4882] | Leu Thr Val Ser Ser                                             |
| [4883] | 115                                                             |
| [4884] | <210> 386                                                       |
| [4885] | <211> 117                                                       |
| [4886] | <212> PRT                                                       |
| [4887] | <213> 人工序列                                                      |
| [4888] | <220>                                                           |
| [4889] | <223> 合成肽                                                       |
| [4890] | <400> 386                                                       |
| [4891] | Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly |
| [4892] | 1 5 10 15                                                       |
| [4893] | Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr |
| [4894] | 20 25 30                                                        |
| [4895] | Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val |
| [4896] | 35 40 45                                                        |
| [4897] | Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp |
| [4898] | 50 55 60                                                        |
| [4899] | Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr |
| [4900] | 65 70 75 80                                                     |
| [4901] | Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr |
| [4902] | 85 90 95                                                        |
| [4903] | Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [4904] | 100 105 110                                                     |
| [4905] | Leu Thr Val Ser Ser                                             |
| [4906] | 115                                                             |
| [4907] | <210> 387                                                       |
| [4908] | <211> 117                                                       |
| [4909] | <212> PRT                                                       |
| [4910] | <213> 人工序列                                                      |
| [4911] | <220>                                                           |
| [4912] | <223> 合成肽                                                       |
| [4913] | <400> 387                                                       |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [4914] | Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly |
| [4915] | 1 5 10 15                                                       |
| [4916] | Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr |
| [4917] | 20 25 30                                                        |
| [4918] | Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val |
| [4919] | 35 40 45                                                        |
| [4920] | Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp |
| [4921] | 50 55 60                                                        |
| [4922] | Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr |
| [4923] | 65 70 75 80                                                     |
| [4924] | Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr |
| [4925] | 85 90 95                                                        |
| [4926] | Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [4927] | 100 105 110                                                     |
| [4928] | Leu Thr Val Ser Ser                                             |
| [4929] | 115                                                             |
| [4930] | <210> 388                                                       |
| [4931] | <211> 107                                                       |
| [4932] | <212> PRT                                                       |
| [4933] | <213> 人工序列                                                      |
| [4934] | <220>                                                           |
| [4935] | <223> 合成肽                                                       |
| [4936] | <400> 388                                                       |
| [4937] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |
| [4938] | 1 5 10 15                                                       |
| [4939] | Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr |
| [4940] | 20 25 30                                                        |
| [4941] | Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile |
| [4942] | 35 40 45                                                        |
| [4943] | Tyr Asn Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly |
| [4944] | 50 55 60                                                        |
| [4945] | Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro |
| [4946] | 65 70 75 80                                                     |
| [4947] | Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp |
| [4948] | 85 90 95                                                        |
| [4949] | Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                     |
| [4950] | 100 105                                                         |
| [4951] | <210> 389                                                       |
| [4952] | <211> 107                                                       |
| [4953] | <212> PRT                                                       |
| [4954] | <213> 人工序列                                                      |
| [4955] | <220>                                                           |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [4956] | <223> 合成肽                                                       |
| [4957] | <400> 389                                                       |
| [4958] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |
| [4959] | 1 5 10 15                                                       |
| [4960] | Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr |
| [4961] | 20 25 30                                                        |
| [4962] | Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val |
| [4963] | 35 40 45                                                        |
| [4964] | Tyr Asn Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly |
| [4965] | 50 55 60                                                        |
| [4966] | Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro |
| [4967] | 65 70 75 80                                                     |
| [4968] | Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp |
| [4969] | 85 90 95                                                        |
| [4970] | Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                     |
| [4971] | 100 105                                                         |
| [4972] | <210> 390                                                       |
| [4973] | <211> 107                                                       |
| [4974] | <212> PRT                                                       |
| [4975] | <213> 人工序列                                                      |
| [4976] | <220>                                                           |
| [4977] | <223> 合成肽                                                       |
| [4978] | <400> 390                                                       |
| [4979] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |
| [4980] | 1 5 10 15                                                       |
| [4981] | Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr |
| [4982] | 20 25 30                                                        |
| [4983] | Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val |
| [4984] | 35 40 45                                                        |
| [4985] | Tyr Asn Ala Lys Ser Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly |
| [4986] | 50 55 60                                                        |
| [4987] | Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro |
| [4988] | 65 70 75 80                                                     |
| [4989] | Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Thr Val Pro Trp |
| [4990] | 85 90 95                                                        |
| [4991] | Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                     |
| [4992] | 100 105                                                         |
| [4993] | <210> 391                                                       |
| [4994] | <211> 117                                                       |
| [4995] | <212> PRT                                                       |
| [4996] | <213> 人工序列                                                      |
| [4997] | <220>                                                           |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [4998] | <223> 合成肽                                                       |
| [4999] | <400> 391                                                       |
| [5000] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [5001] | 1 5 10 15                                                       |
| [5002] | Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr |
| [5003] | 20 25 30                                                        |
| [5004] | Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |
| [5005] | 35 40 45                                                        |
| [5006] | Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe |
| [5007] | 50 55 60                                                        |
| [5008] | Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |
| [5009] | 65 70 75 80                                                     |
| [5010] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [5011] | 85 90 95                                                        |
| [5012] | Ala Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [5013] | 100 105 110                                                     |
| [5014] | Val Thr Val Ser Ser                                             |
| [5015] | 115                                                             |
| [5016] | <210> 392                                                       |
| [5017] | <211> 117                                                       |
| [5018] | <212> PRT                                                       |
| [5019] | <213> 人工序列                                                      |
| [5020] | <220>                                                           |
| [5021] | <223> 合成肽                                                       |
| [5022] | <400> 392                                                       |
| [5023] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [5024] | 1 5 10 15                                                       |
| [5025] | Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr |
| [5026] | 20 25 30                                                        |
| [5027] | Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |
| [5028] | 35 40 45                                                        |
| [5029] | Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe |
| [5030] | 50 55 60                                                        |
| [5031] | Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |
| [5032] | 65 70 75 80                                                     |
| [5033] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [5034] | 85 90 95                                                        |
| [5035] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [5036] | 100 105 110                                                     |
| [5037] | Val Thr Val Ser Ser                                             |
| [5038] | 115                                                             |
| [5039] | <210> 393                                                       |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [5040] | <211> 117                                                       |
| [5041] | <212> PRT                                                       |
| [5042] | <213> 人工序列                                                      |
| [5043] | <220>                                                           |
| [5044] | <223> 合成肽                                                       |
| [5045] | <400> 393                                                       |
| [5046] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [5047] | 1 5 10 15                                                       |
| [5048] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr |
| [5049] | 20 25 30                                                        |
| [5050] | Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |
| [5051] | 35 40 45                                                        |
| [5052] | Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe |
| [5053] | 50 55 60                                                        |
| [5054] | Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |
| [5055] | 65 70 75 80                                                     |
| [5056] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [5057] | 85 90 95                                                        |
| [5058] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [5059] | 100 105 110                                                     |
| [5060] | Val Thr Val Ser Ser                                             |
| [5061] | 115                                                             |
| [5062] | <210> 394                                                       |
| [5063] | <211> 117                                                       |
| [5064] | <212> PRT                                                       |
| [5065] | <213> 人工序列                                                      |
| [5066] | <220>                                                           |
| [5067] | <223> 合成肽                                                       |
| [5068] | <400> 394                                                       |
| [5069] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [5070] | 1 5 10 15                                                       |
| [5071] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr |
| [5072] | 20 25 30                                                        |
| [5073] | Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile |
| [5074] | 35 40 45                                                        |
| [5075] | Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe |
| [5076] | 50 55 60                                                        |
| [5077] | Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |
| [5078] | 65 70 75 80                                                     |
| [5079] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [5080] | 85 90 95                                                        |
| [5081] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |

|        |                                                                 |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| [5082] | 100                                                             | 105 | 110 |
| [5083] | Val Thr Val Ser Ser                                             |     |     |
| [5084] | 115                                                             |     |     |
| [5085] | <210> 395                                                       |     |     |
| [5086] | <211> 117                                                       |     |     |
| [5087] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [5088] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [5089] | <220>                                                           |     |     |
| [5090] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [5091] | <400> 395                                                       |     |     |
| [5092] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |     |     |
| [5093] | 1 5 10 15                                                       |     |     |
| [5094] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr |     |     |
| [5095] | 20 25 30                                                        |     |     |
| [5096] | Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |     |     |
| [5097] | 35 40 45                                                        |     |     |
| [5098] | Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe |     |     |
| [5099] | 50 55 60                                                        |     |     |
| [5100] | Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |     |     |
| [5101] | 65 70 75 80                                                     |     |     |
| [5102] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |
| [5103] | 85 90 95                                                        |     |     |
| [5104] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |     |
| [5105] | 100 105 110                                                     |     |     |
| [5106] | Val Thr Val Ser Ser                                             |     |     |
| [5107] | 115                                                             |     |     |
| [5108] | <210> 396                                                       |     |     |
| [5109] | <211> 117                                                       |     |     |
| [5110] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [5111] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [5112] | <220>                                                           |     |     |
| [5113] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [5114] | <400> 396                                                       |     |     |
| [5115] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |     |     |
| [5116] | 1 5 10 15                                                       |     |     |
| [5117] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr |     |     |
| [5118] | 20 25 30                                                        |     |     |
| [5119] | Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile |     |     |
| [5120] | 35 40 45                                                        |     |     |
| [5121] | Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ala Gln Lys Phe |     |     |
| [5122] | 50 55 60                                                        |     |     |
| [5123] | Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |     |     |

|        |                                                                 |     |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| [5124] | 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| [5125] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |     |
| [5126] |                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| [5127] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |     |     |
| [5128] |                                                                 | 100 | 105 | 110 |
| [5129] | Val Thr Val Ser Ser                                             |     |     |     |
| [5130] | 115                                                             |     |     |     |
| [5131] | <210> 397                                                       |     |     |     |
| [5132] | <211> 112                                                       |     |     |     |
| [5133] | <212> PRT                                                       |     |     |     |
| [5134] | <213> 人工序列                                                      |     |     |     |
| [5135] | <220>                                                           |     |     |     |
| [5136] | <223> 合成肽                                                       |     |     |     |
| [5137] | <400> 397                                                       |     |     |     |
| [5138] | Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly |     |     |     |
| [5139] | 1                                                               | 5   | 10  | 15  |
| [5140] | Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser |     |     |     |
| [5141] |                                                                 | 20  | 25  | 30  |
| [5142] | Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser |     |     |     |
| [5143] |                                                                 | 35  | 40  | 45  |
| [5144] | Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro |     |     |     |
| [5145] |                                                                 | 50  | 55  | 60  |
| [5146] | Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile |     |     |     |
| [5147] | 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| [5148] | Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser |     |     |     |
| [5149] |                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| [5150] | Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |     |     |     |
| [5151] |                                                                 | 100 | 105 | 110 |
| [5152] | <210> 398                                                       |     |     |     |
| [5153] | <211> 112                                                       |     |     |     |
| [5154] | <212> PRT                                                       |     |     |     |
| [5155] | <213> 人工序列                                                      |     |     |     |
| [5156] | <220>                                                           |     |     |     |
| [5157] | <223> 合成肽                                                       |     |     |     |
| [5158] | <400> 398                                                       |     |     |     |
| [5159] | Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly |     |     |     |
| [5160] | 1                                                               | 5   | 10  | 15  |
| [5161] | Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser |     |     |     |
| [5162] |                                                                 | 20  | 25  | 30  |
| [5163] | Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser |     |     |     |
| [5164] |                                                                 | 35  | 40  | 45  |
| [5165] | Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro |     |     |     |

|        |                                                                 |     |       |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-------|
| [5166] | 50                                                              | 55  | 60    |
| [5167] | Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile |     |       |
| [5168] | 65                                                              | 70  | 75 80 |
| [5169] | Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser |     |       |
| [5170] | 85                                                              | 90  | 95    |
| [5171] | Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |     |       |
| [5172] | 100                                                             | 105 | 110   |
| [5173] | <210> 399                                                       |     |       |
| [5174] | <211> 112                                                       |     |       |
| [5175] | <212> PRT                                                       |     |       |
| [5176] | <213> 人工序列                                                      |     |       |
| [5177] | <220>                                                           |     |       |
| [5178] | <223> 合成肽                                                       |     |       |
| [5179] | <400> 399                                                       |     |       |
| [5180] | Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly |     |       |
| [5181] | 1                                                               | 5   | 10 15 |
| [5182] | Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser |     |       |
| [5183] | 20                                                              | 25  | 30    |
| [5184] | Glu Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser |     |       |
| [5185] | 35                                                              | 40  | 45    |
| [5186] | Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro |     |       |
| [5187] | 50                                                              | 55  | 60    |
| [5188] | Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile |     |       |
| [5189] | 65                                                              | 70  | 75 80 |
| [5190] | Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser |     |       |
| [5191] | 85                                                              | 90  | 95    |
| [5192] | Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |     |       |
| [5193] | 100                                                             | 105 | 110   |
| [5194] | <210> 400                                                       |     |       |
| [5195] | <211> 112                                                       |     |       |
| [5196] | <212> PRT                                                       |     |       |
| [5197] | <213> 人工序列                                                      |     |       |
| [5198] | <220>                                                           |     |       |
| [5199] | <223> 合成肽                                                       |     |       |
| [5200] | <400> 400                                                       |     |       |
| [5201] | Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly |     |       |
| [5202] | 1                                                               | 5   | 10 15 |
| [5203] | Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser |     |       |
| [5204] | 20                                                              | 25  | 30    |
| [5205] | Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser |     |       |
| [5206] | 35                                                              | 40  | 45    |
| [5207] | Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro |     |       |

|        |                                                                 |     |       |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-------|
| [5208] | 50                                                              | 55  | 60    |
| [5209] | Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile |     |       |
| [5210] | 65                                                              | 70  | 75 80 |
| [5211] | Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser |     |       |
| [5212] | 85                                                              | 90  | 95    |
| [5213] | Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |     |       |
| [5214] | 100                                                             | 105 | 110   |
| [5215] | <210> 401                                                       |     |       |
| [5216] | <211> 112                                                       |     |       |
| [5217] | <212> PRT                                                       |     |       |
| [5218] | <213> 人工序列                                                      |     |       |
| [5219] | <220>                                                           |     |       |
| [5220] | <223> 合成肽                                                       |     |       |
| [5221] | <400> 401                                                       |     |       |
| [5222] | Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly |     |       |
| [5223] | 1 5 10 15                                                       |     |       |
| [5224] | Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser |     |       |
| [5225] | 20 25 30                                                        |     |       |
| [5226] | Glu Gly Ser Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser |     |       |
| [5227] | 35 40 45                                                        |     |       |
| [5228] | Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro |     |       |
| [5229] | 50 55 60                                                        |     |       |
| [5230] | Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile |     |       |
| [5231] | 65 70 75 80                                                     |     |       |
| [5232] | Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser |     |       |
| [5233] | 85 90 95                                                        |     |       |
| [5234] | Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |     |       |
| [5235] | 100 105 110                                                     |     |       |
| [5236] | <210> 402                                                       |     |       |
| [5237] | <211> 112                                                       |     |       |
| [5238] | <212> PRT                                                       |     |       |
| [5239] | <213> 人工序列                                                      |     |       |
| [5240] | <220>                                                           |     |       |
| [5241] | <223> 合成肽                                                       |     |       |
| [5242] | <400> 402                                                       |     |       |
| [5243] | Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly |     |       |
| [5244] | 1 5 10 15                                                       |     |       |
| [5245] | Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser |     |       |
| [5246] | 20 25 30                                                        |     |       |
| [5247] | Ser Gly Ser Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser |     |       |
| [5248] | 35 40 45                                                        |     |       |
| [5249] | Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro |     |       |

|        |                                                                 |     |       |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-------|
| [5250] | 50                                                              | 55  | 60    |
| [5251] | Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile |     |       |
| [5252] | 65                                                              | 70  | 75 80 |
| [5253] | Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser |     |       |
| [5254] | 85                                                              | 90  | 95    |
| [5255] | Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |     |       |
| [5256] | 100                                                             | 105 | 110   |
| [5257] | <210> 403                                                       |     |       |
| [5258] | <211> 117                                                       |     |       |
| [5259] | <212> PRT                                                       |     |       |
| [5260] | <213> 人工序列                                                      |     |       |
| [5261] | <220>                                                           |     |       |
| [5262] | <223> 合成肽                                                       |     |       |
| [5263] | <400> 403                                                       |     |       |
| [5264] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |     |       |
| [5265] | 1                                                               | 5   | 10 15 |
| [5266] | Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr |     |       |
| [5267] | 20                                                              | 25  | 30    |
| [5268] | Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |     |       |
| [5269] | 35                                                              | 40  | 45    |
| [5270] | Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe |     |       |
| [5271] | 50                                                              | 55  | 60    |
| [5272] | Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |     |       |
| [5273] | 65                                                              | 70  | 75 80 |
| [5274] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |       |
| [5275] | 85                                                              | 90  | 95    |
| [5276] | Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |       |
| [5277] | 100                                                             | 105 | 110   |
| [5278] | Val Thr Val Ser Ser                                             |     |       |
| [5279] | 115                                                             |     |       |
| [5280] | <210> 404                                                       |     |       |
| [5281] | <211> 117                                                       |     |       |
| [5282] | <212> PRT                                                       |     |       |
| [5283] | <213> 人工序列                                                      |     |       |
| [5284] | <220>                                                           |     |       |
| [5285] | <223> 合成肽                                                       |     |       |
| [5286] | <400> 404                                                       |     |       |
| [5287] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |     |       |
| [5288] | 1                                                               | 5   | 10 15 |
| [5289] | Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr |     |       |
| [5290] | 20                                                              | 25  | 30    |
| [5291] | Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |     |       |

|        |                                                                 |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| [5292] | 35                                                              | 40  | 45  |
| [5293] | Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe |     |     |
| [5294] | 50                                                              | 55  | 60  |
| [5295] | Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |     |     |
| [5296] | 65                                                              | 70  | 75  |
| [5297] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |
| [5298] | 85                                                              | 90  | 95  |
| [5299] | Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |     |
| [5300] | 100                                                             | 105 | 110 |
| [5301] | Val Thr Val Ser Ser                                             |     |     |
| [5302] | 115                                                             |     |     |
| [5303] | <210> 405                                                       |     |     |
| [5304] | <211> 117                                                       |     |     |
| [5305] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [5306] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [5307] | <220>                                                           |     |     |
| [5308] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [5309] | <400> 405                                                       |     |     |
| [5310] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |     |     |
| [5311] | 1                                                               | 5   | 10  |
| [5312] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr |     |     |
| [5313] | 20                                                              | 25  | 30  |
| [5314] | Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |     |     |
| [5315] | 35                                                              | 40  | 45  |
| [5316] | Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe |     |     |
| [5317] | 50                                                              | 55  | 60  |
| [5318] | Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |     |     |
| [5319] | 65                                                              | 70  | 75  |
| [5320] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |
| [5321] | 85                                                              | 90  | 95  |
| [5322] | Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |     |
| [5323] | 100                                                             | 105 | 110 |
| [5324] | Leu Thr Val Ser Ser                                             |     |     |
| [5325] | 115                                                             |     |     |
| [5326] | <210> 406                                                       |     |     |
| [5327] | <211> 117                                                       |     |     |
| [5328] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [5329] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [5330] | <220>                                                           |     |     |
| [5331] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [5332] | <400> 406                                                       |     |     |
| [5333] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |     |     |

|        |                                                                 |     |     |    |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|----|
| [5334] | 1                                                               | 5   | 10  | 15 |
| [5335] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr |     |     |    |
| [5336] | 20                                                              | 25  | 30  |    |
| [5337] | Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |     |     |    |
| [5338] | 35                                                              | 40  | 45  |    |
| [5339] | Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe |     |     |    |
| [5340] | 50                                                              | 55  | 60  |    |
| [5341] | Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |     |     |    |
| [5342] | 65                                                              | 70  | 75  | 80 |
| [5343] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |    |
| [5344] | 85                                                              | 90  | 95  |    |
| [5345] | Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |     |    |
| [5346] | 100                                                             | 105 | 110 |    |
| [5347] | Leu Thr Val Ser Ser                                             |     |     |    |
| [5348] | 115                                                             |     |     |    |
| [5349] | <210> 407                                                       |     |     |    |
| [5350] | <211> 117                                                       |     |     |    |
| [5351] | <212> PRT                                                       |     |     |    |
| [5352] | <213> 人工序列                                                      |     |     |    |
| [5353] | <220>                                                           |     |     |    |
| [5354] | <223> 合成肽                                                       |     |     |    |
| [5355] | <400> 407                                                       |     |     |    |
| [5356] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |     |     |    |
| [5357] | 1                                                               | 5   | 10  | 15 |
| [5358] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr |     |     |    |
| [5359] | 20                                                              | 25  | 30  |    |
| [5360] | Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |     |     |    |
| [5361] | 35                                                              | 40  | 45  |    |
| [5362] | Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe |     |     |    |
| [5363] | 50                                                              | 55  | 60  |    |
| [5364] | Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asn Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |     |     |    |
| [5365] | 65                                                              | 70  | 75  | 80 |
| [5366] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |    |
| [5367] | 85                                                              | 90  | 95  |    |
| [5368] | Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |     |    |
| [5369] | 100                                                             | 105 | 110 |    |
| [5370] | Leu Thr Val Ser Ser                                             |     |     |    |
| [5371] | 115                                                             |     |     |    |
| [5372] | <210> 408                                                       |     |     |    |
| [5373] | <211> 117                                                       |     |     |    |
| [5374] | <212> PRT                                                       |     |     |    |
| [5375] | <213> 人工序列                                                      |     |     |    |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [5376] | <220>                                                           |
| [5377] | <223> 合成肽                                                       |
| [5378] | <400> 408                                                       |
| [5379] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [5380] | 1 5 10 15                                                       |
| [5381] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr |
| [5382] | 20 25 30                                                        |
| [5383] | Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |
| [5384] | 35 40 45                                                        |
| [5385] | Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe |
| [5386] | 50 55 60                                                        |
| [5387] | Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asn Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |
| [5388] | 65 70 75 80                                                     |
| [5389] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [5390] | 85 90 95                                                        |
| [5391] | Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [5392] | 100 105 110                                                     |
| [5393] | Leu Thr Val Ser Ser                                             |
| [5394] | 115                                                             |
| [5395] | <210> 409                                                       |
| [5396] | <211> 107                                                       |
| [5397] | <212> PRT                                                       |
| [5398] | <213> 人工序列                                                      |
| [5399] | <220>                                                           |
| [5400] | <223> 合成肽                                                       |
| [5401] | <400> 409                                                       |
| [5402] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |
| [5403] | 1 5 10 15                                                       |
| [5404] | Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp |
| [5405] | 20 25 30                                                        |
| [5406] | Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile |
| [5407] | 35 40 45                                                        |
| [5408] | Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly |
| [5409] | 50 55 60                                                        |
| [5410] | Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro |
| [5411] | 65 70 75 80                                                     |
| [5412] | Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg |
| [5413] | 85 90 95                                                        |
| [5414] | Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                     |
| [5415] | 100 105                                                         |
| [5416] | <210> 410                                                       |
| [5417] | <211> 107                                                       |

|        |                                                                 |      |
|--------|-----------------------------------------------------------------|------|
| [5418] | <212>                                                           | PRT  |
| [5419] | <213>                                                           | 人工序列 |
| [5420] | <220>                                                           |      |
| [5421] | <223>                                                           | 合成肽  |
| [5422] | <400>                                                           | 410  |
| [5423] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |      |
| [5424] | 1 5 10 15                                                       |      |
| [5425] | Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp |      |
| [5426] | 20 25 30                                                        |      |
| [5427] | Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile |      |
| [5428] | 35 40 45                                                        |      |
| [5429] | Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly |      |
| [5430] | 50 55 60                                                        |      |
| [5431] | Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro |      |
| [5432] | 65 70 75 80                                                     |      |
| [5433] | Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg |      |
| [5434] | 85 90 95                                                        |      |
| [5435] | Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                     |      |
| [5436] | 100 105                                                         |      |
| [5437] | <210>                                                           | 411  |
| [5438] | <211>                                                           | 107  |
| [5439] | <212>                                                           | PRT  |
| [5440] | <213>                                                           | 人工序列 |
| [5441] | <220>                                                           |      |
| [5442] | <223>                                                           | 合成肽  |
| [5443] | <400>                                                           | 411  |
| [5444] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |      |
| [5445] | 1 5 10 15                                                       |      |
| [5446] | Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp |      |
| [5447] | 20 25 30                                                        |      |
| [5448] | Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile |      |
| [5449] | 35 40 45                                                        |      |
| [5450] | Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly |      |
| [5451] | 50 55 60                                                        |      |
| [5452] | Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro |      |
| [5453] | 65 70 75 80                                                     |      |
| [5454] | Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg |      |
| [5455] | 85 90 95                                                        |      |
| [5456] | Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                     |      |
| [5457] | 100 105                                                         |      |
| [5458] | <210>                                                           | 412  |
| [5459] | <211>                                                           | 118  |

|        |            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| [5460] | <212> PRT  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [5461] | <213> 人工序列 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [5462] | <220>      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [5463] | <223> 合成肽  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [5464] | <400> 412  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [5465] | Glu        | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |
| [5466] | 1          |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| [5467] | Ser        | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Ser | Phe |
| [5468] |            |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| [5469] | Gly        | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |
| [5470] |            | 35  |     |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| [5471] | Ser        | Tyr | Ile | Ser | Ser | Asp | Ser | Arg | Thr | Ile | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |
| [5472] |            | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| [5473] | Lys        | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ala | Lys | Asn | Ser | Leu | Tyr |
| [5474] | 65         |     |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |
| [5475] | Leu        | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| [5476] |            |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| [5477] | Ala        | Arg | Asp | Tyr | Gly | Arg | Thr | Tyr | Glu | Ala | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr |
| [5478] |            |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| [5479] | Leu        | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [5480] |            | 115 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [5481] | <210> 413  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [5482] | <211> 118  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [5483] | <212> PRT  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [5484] | <213> 人工序列 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [5485] | <220>      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [5486] | <223> 合成肽  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [5487] | <400> 413  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| [5488] | Glu        | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |
| [5489] | 1          |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| [5490] | Ser        | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Ser | Phe |
| [5491] |            |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| [5492] | Gly        | Met | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |
| [5493] |            | 35  |     |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| [5494] | Ala        | Tyr | Ile | Ser | Ser | Asp | Ser | Arg | Thr | Ile | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |
| [5495] |            | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| [5496] | Lys        | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ala | Lys | Asn | Ser | Leu | Tyr |
| [5497] | 65         |     |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |
| [5498] | Leu        | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| [5499] |            |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| [5500] | Ala        | Arg | Asp | Tyr | Gly | Arg | Thr | Tyr | Glu | Ala | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr |
| [5501] |            |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [5502] | Leu Val Thr Val Ser Ser                                         |
| [5503] | 115                                                             |
| [5504] | <210> 414                                                       |
| [5505] | <211> 111                                                       |
| [5506] | <212> PRT                                                       |
| [5507] | <213> 人工序列                                                      |
| [5508] | <220>                                                           |
| [5509] | <223> 合成肽                                                       |
| [5510] | <400> 414                                                       |
| [5511] | Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |
| [5512] | 1 5 10 15                                                       |
| [5513] | Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser |
| [5514] | 20 25 30                                                        |
| [5515] | Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro |
| [5516] | 35 40 45                                                        |
| [5517] | Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp |
| [5518] | 50 55 60                                                        |
| [5519] | Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser |
| [5520] | 65 70 75 80                                                     |
| [5521] | Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg |
| [5522] | 85 90 95                                                        |
| [5523] | Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys     |
| [5524] | 100 105 110                                                     |
| [5525] | <210> 415                                                       |
| [5526] | <211> 111                                                       |
| [5527] | <212> PRT                                                       |
| [5528] | <213> 人工序列                                                      |
| [5529] | <220>                                                           |
| [5530] | <223> 合成肽                                                       |
| [5531] | <400> 415                                                       |
| [5532] | Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |
| [5533] | 1 5 10 15                                                       |
| [5534] | Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser |
| [5535] | 20 25 30                                                        |
| [5536] | Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro |
| [5537] | 35 40 45                                                        |
| [5538] | Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp |
| [5539] | 50 55 60                                                        |
| [5540] | Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser |
| [5541] | 65 70 75 80                                                     |
| [5542] | Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg |
| [5543] | 85 90 95                                                        |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [5544] | Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys     |
| [5545] | 100 105 110                                                     |
| [5546] | <210> 416                                                       |
| [5547] | <211> 121                                                       |
| [5548] | <212> PRT                                                       |
| [5549] | <213> 人工序列                                                      |
| [5550] | <220>                                                           |
| [5551] | <223> 合成肽                                                       |
| [5552] | <400> 416                                                       |
| [5553] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [5554] | 1 5 10 15                                                       |
| [5555] | Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr |
| [5556] | 20 25 30                                                        |
| [5557] | Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |
| [5558] | 35 40 45                                                        |
| [5559] | Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe |
| [5560] | 50 55 60                                                        |
| [5561] | Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |
| [5562] | 65 70 75 80                                                     |
| [5563] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [5564] | 85 90 95                                                        |
| [5565] | Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly |
| [5566] | 100 105 110                                                     |
| [5567] | Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser                             |
| [5568] | 115 120                                                         |
| [5569] | <210> 417                                                       |
| [5570] | <211> 121                                                       |
| [5571] | <212> PRT                                                       |
| [5572] | <213> 人工序列                                                      |
| [5573] | <220>                                                           |
| [5574] | <223> 合成肽                                                       |
| [5575] | <400> 417                                                       |
| [5576] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [5577] | 1 5 10 15                                                       |
| [5578] | Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr |
| [5579] | 20 25 30                                                        |
| [5580] | Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |
| [5581] | 35 40 45                                                        |
| [5582] | Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe |
| [5583] | 50 55 60                                                        |
| [5584] | Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |
| [5585] | 65 70 75 80                                                     |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [5586] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [5587] | 85 90 95                                                        |
| [5588] | Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly |
| [5589] | 100 105 110                                                     |
| [5590] | Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser                             |
| [5591] | 115 120                                                         |
| [5592] | <210> 418                                                       |
| [5593] | <211> 121                                                       |
| [5594] | <212> PRT                                                       |
| [5595] | <213> 人工序列                                                      |
| [5596] | <220>                                                           |
| [5597] | <223> 合成肽                                                       |
| [5598] | <400> 418                                                       |
| [5599] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [5600] | 1 5 10 15                                                       |
| [5601] | Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr |
| [5602] | 20 25 30                                                        |
| [5603] | Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |
| [5604] | 35 40 45                                                        |
| [5605] | Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe |
| [5606] | 50 55 60                                                        |
| [5607] | Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |
| [5608] | 65 70 75 80                                                     |
| [5609] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [5610] | 85 90 95                                                        |
| [5611] | Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly |
| [5612] | 100 105 110                                                     |
| [5613] | Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser                             |
| [5614] | 115 120                                                         |
| [5615] | <210> 419                                                       |
| [5616] | <211> 121                                                       |
| [5617] | <212> PRT                                                       |
| [5618] | <213> 人工序列                                                      |
| [5619] | <220>                                                           |
| [5620] | <223> 合成肽                                                       |
| [5621] | <400> 419                                                       |
| [5622] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [5623] | 1 5 10 15                                                       |
| [5624] | Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr |
| [5625] | 20 25 30                                                        |
| [5626] | Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |
| [5627] | 35 40 45                                                        |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [5628] | Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe |
| [5629] | 50 55 60                                                        |
| [5630] | Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |
| [5631] | 65 70 75 80                                                     |
| [5632] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [5633] | 85 90 95                                                        |
| [5634] | Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly |
| [5635] | 100 105 110                                                     |
| [5636] | Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser                             |
| [5637] | 115 120                                                         |
| [5638] | <210> 420                                                       |
| [5639] | <211> 112                                                       |
| [5640] | <212> PRT                                                       |
| [5641] | <213> 人工序列                                                      |
| [5642] | <220>                                                           |
| [5643] | <223> 合成肽                                                       |
| [5644] | <400> 420                                                       |
| [5645] | Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |
| [5646] | 1 5 10 15                                                       |
| [5647] | Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser |
| [5648] | 20 25 30                                                        |
| [5649] | Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln |
| [5650] | 35 40 45                                                        |
| [5651] | Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val |
| [5652] | 50 55 60                                                        |
| [5653] | Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr |
| [5654] | 65 70 75 80                                                     |
| [5655] | Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln |
| [5656] | 85 90 95                                                        |
| [5657] | Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |
| [5658] | 100 105 110                                                     |
| [5659] | <210> 421                                                       |
| [5660] | <211> 112                                                       |
| [5661] | <212> PRT                                                       |
| [5662] | <213> 人工序列                                                      |
| [5663] | <220>                                                           |
| [5664] | <223> 合成肽                                                       |
| [5665] | <400> 421                                                       |
| [5666] | Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |
| [5667] | 1 5 10 15                                                       |
| [5668] | Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser |
| [5669] | 20 25 30                                                        |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [5670] | Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln |
| [5671] | 35 40 45                                                        |
| [5672] | Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val |
| [5673] | 50 55 60                                                        |
| [5674] | Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr |
| [5675] | 65 70 75 80                                                     |
| [5676] | Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln |
| [5677] | 85 90 95                                                        |
| [5678] | Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |
| [5679] | 100 105 110                                                     |
| [5680] | <210> 422                                                       |
| [5681] | <211> 117                                                       |
| [5682] | <212> PRT                                                       |
| [5683] | <213> 人工序列                                                      |
| [5684] | <220>                                                           |
| [5685] | <223> 合成肽                                                       |
| [5686] | <400> 422                                                       |
| [5687] | Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly |
| [5688] | 1 5 10 15                                                       |
| [5689] | Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr |
| [5690] | 20 25 30                                                        |
| [5691] | Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val |
| [5692] | 35 40 45                                                        |
| [5693] | Ala Gln Ile Arg Leu Lys Ser Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp |
| [5694] | 50 55 60                                                        |
| [5695] | Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr |
| [5696] | 65 70 75 80                                                     |
| [5697] | Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr |
| [5698] | 85 90 95                                                        |
| [5699] | Tyr Cys Asn Asp Gly Pro Pro Ser Gly Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [5700] | 100 105 110                                                     |
| [5701] | Leu Thr Val Ser Ser                                             |
| [5702] | 115                                                             |
| [5703] | <210> 423                                                       |
| [5704] | <211> 117                                                       |
| [5705] | <212> PRT                                                       |
| [5706] | <213> 人工序列                                                      |
| [5707] | <220>                                                           |
| [5708] | <223> 合成肽                                                       |
| [5709] | <400> 423                                                       |
| [5710] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [5711] | 1 5 10 15                                                       |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [5712] | Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr |
| [5713] | 20 25 30                                                        |
| [5714] | Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met |
| [5715] | 35 40 45                                                        |
| [5716] | Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe |
| [5717] | 50 55 60                                                        |
| [5718] | Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr |
| [5719] | 65 70 75 80                                                     |
| [5720] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [5721] | 85 90 95                                                        |
| [5722] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [5723] | 100 105 110                                                     |
| [5724] | Val Thr Val Ser Ser                                             |
| [5725] | 115                                                             |
| [5726] | <210> 424                                                       |
| [5727] | <211> 117                                                       |
| [5728] | <212> PRT                                                       |
| [5729] | <213> 人工序列                                                      |
| [5730] | <220>                                                           |
| [5731] | <223> 合成肽                                                       |
| [5732] | <400> 424                                                       |
| [5733] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [5734] | 1 5 10 15                                                       |
| [5735] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr |
| [5736] | 20 25 30                                                        |
| [5737] | Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |
| [5738] | 35 40 45                                                        |
| [5739] | Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe |
| [5740] | 50 55 60                                                        |
| [5741] | Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |
| [5742] | 65 70 75 80                                                     |
| [5743] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [5744] | 85 90 95                                                        |
| [5745] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [5746] | 100 105 110                                                     |
| [5747] | Val Thr Val Ser Ser                                             |
| [5748] | 115                                                             |
| [5749] | <210> 425                                                       |
| [5750] | <211> 117                                                       |
| [5751] | <212> PRT                                                       |
| [5752] | <213> 人工序列                                                      |
| [5753] | <220>                                                           |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [5754] | <223> 合成肽                                                       |
| [5755] | <400> 425                                                       |
| [5756] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [5757] | 1 5 10 15                                                       |
| [5758] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr |
| [5759] | 20 25 30                                                        |
| [5760] | Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile |
| [5761] | 35 40 45                                                        |
| [5762] | Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe |
| [5763] | 50 55 60                                                        |
| [5764] | Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |
| [5765] | 65 70 75 80                                                     |
| [5766] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [5767] | 85 90 95                                                        |
| [5768] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [5769] | 100 105 110                                                     |
| [5770] | Val Thr Val Ser Ser                                             |
| [5771] | 115                                                             |
| [5772] | <210> 426                                                       |
| [5773] | <211> 117                                                       |
| [5774] | <212> PRT                                                       |
| [5775] | <213> 人工序列                                                      |
| [5776] | <220>                                                           |
| [5777] | <223> 合成肽                                                       |
| [5778] | <400> 426                                                       |
| [5779] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [5780] | 1 5 10 15                                                       |
| [5781] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr |
| [5782] | 20 25 30                                                        |
| [5783] | Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile |
| [5784] | 35 40 45                                                        |
| [5785] | Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe |
| [5786] | 50 55 60                                                        |
| [5787] | Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |
| [5788] | 65 70 75 80                                                     |
| [5789] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [5790] | 85 90 95                                                        |
| [5791] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [5792] | 100 105 110                                                     |
| [5793] | Val Thr Val Ser Ser                                             |
| [5794] | 115                                                             |
| [5795] | <210> 427                                                       |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [5796] | <211> 117                                                       |
| [5797] | <212> PRT                                                       |
| [5798] | <213> 人工序列                                                      |
| [5799] | <220>                                                           |
| [5800] | <223> 合成肽                                                       |
| [5801] | <400> 427                                                       |
| [5802] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [5803] | 1 5 10 15                                                       |
| [5804] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr |
| [5805] | 20 25 30                                                        |
| [5806] | Thr Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Gln Glu Trp Ile |
| [5807] | 35 40 45                                                        |
| [5808] | Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Thr Tyr Thr His Tyr Ile Lys Lys Phe |
| [5809] | 50 55 60                                                        |
| [5810] | Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr |
| [5811] | 65 70 75 80                                                     |
| [5812] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [5813] | 85 90 95                                                        |
| [5814] | Ser Arg Gly Glu Leu Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [5815] | 100 105 110                                                     |
| [5816] | Val Thr Val Ser Ser                                             |
| [5817] | 115                                                             |
| [5818] | <210> 428                                                       |
| [5819] | <211> 116                                                       |
| [5820] | <212> PRT                                                       |
| [5821] | <213> 人工序列                                                      |
| [5822] | <220>                                                           |
| [5823] | <223> 合成肽                                                       |
| [5824] | <220>                                                           |
| [5825] | <221> misc_feature                                              |
| [5826] | <222> (5) .. (5)                                                |
| [5827] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [5828] | <220>                                                           |
| [5829] | <221> misc_feature                                              |
| [5830] | <222> (8) .. (8)                                                |
| [5831] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [5832] | <220>                                                           |
| [5833] | <221> misc_feature                                              |
| [5834] | <222> (11) .. (13)                                              |
| [5835] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [5836] | <220>                                                           |
| [5837] | <221> misc_feature                                              |

[5838] <222> (20) .. (20)  
[5839] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5840] <220>  
[5841] <221> misc\_feature  
[5842] <222> (31) .. (31)  
[5843] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5844] <220>  
[5845] <221> misc\_feature  
[5846] <222> (33) .. (33)  
[5847] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5848] <220>  
[5849] <221> misc\_feature  
[5850] <222> (35) .. (35)  
[5851] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5852] <220>  
[5853] <221> misc\_feature  
[5854] <222> (38) .. (38)  
[5855] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5856] <220>  
[5857] <221> misc\_feature  
[5858] <222> (40) .. (40)  
[5859] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5860] <220>  
[5861] <221> misc\_feature  
[5862] <222> (48) .. (48)  
[5863] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5864] <220>  
[5865] <221> misc\_feature  
[5866] <222> (50) .. (50)  
[5867] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5868] <220>  
[5869] <221> misc\_feature  
[5870] <222> (55) .. (55)  
[5871] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5872] <220>  
[5873] <221> misc\_feature  
[5874] <222> (57) .. (57)  
[5875] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5876] <220>  
[5877] <221> misc\_feature  
[5878] <222> (59) .. (59)  
[5879] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

[5880] <220>  
[5881] <221> misc\_feature  
[5882] <222> (61) .. (61)  
[5883] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5884] <220>  
[5885] <221> misc\_feature  
[5886] <222> (65) .. (68)  
[5887] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5888] <220>  
[5889] <221> misc\_feature  
[5890] <222> (70) .. (70)  
[5891] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5892] <220>  
[5893] <221> misc\_feature  
[5894] <222> (72) .. (72)  
[5895] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5896] <220>  
[5897] <221> misc\_feature  
[5898] <222> (74) .. (76)  
[5899] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5900] <220>  
[5901] <221> misc\_feature  
[5902] <222> (79) .. (80)  
[5903] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5904] <220>  
[5905] <221> misc\_feature  
[5906] <222> (82) .. (82)  
[5907] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5908] <220>  
[5909] <221> misc\_feature  
[5910] <222> (87) .. (87)  
[5911] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5912] <220>  
[5913] <221> misc\_feature  
[5914] <222> (90) .. (91)  
[5915] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5916] <220>  
[5917] <221> misc\_feature  
[5918] <222> (98) .. (98)  
[5919] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5920] <220>  
[5921] <221> misc\_feature

[5922] <222> (101) .. (101)  
[5923] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5924] <220>  
[5925] <221> misc\_feature  
[5926] <222> (116) .. (116)  
[5927] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5928] <400> 428  
[5929] Gln Val Gln Leu Xaa Gln Ser Xaa Ala Glu Xaa Xaa Xaa Pro Gly Ala  
[5930] 1 5 10 15  
[5931] Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr  
[5932] 20 25 30  
[5933] Xaa Met Xaa Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa  
[5934] 35 40 45  
[5935] Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Xaa Gly Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Gln Lys Phe  
[5936] 50 55 60  
[5937] Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Xaa  
[5938] 65 70 75 80  
[5939] Met Xaa Leu Ser Ser Leu Xaa Ser Glu Xaa Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys  
[5940] 85 90 95  
[5941] Ala Xaa Gly Asp Xaa Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
[5942] 100 105 110  
[5943] Thr Val Ser Xaa  
[5944] 115  
[5945] <210> 429  
[5946] <211> 116  
[5947] <212> PRT  
[5948] <213> 人工序列  
[5949] <220>  
[5950] <223> 合成肽  
[5951] <220>  
[5952] <221> misc\_feature  
[5953] <222> (20) .. (20)  
[5954] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5955] <220>  
[5956] <221> misc\_feature  
[5957] <222> (31) .. (31)  
[5958] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5959] <220>  
[5960] <221> misc\_feature  
[5961] <222> (35) .. (35)  
[5962] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[5963] <220>

|        |                                                                 |                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----------------|
| [5964] | <221>                                                           | misc_feature    |
| [5965] | <222>                                                           | (48) .. (48)    |
| [5966] | <223>                                                           | Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [5967] | <220>                                                           |                 |
| [5968] | <221>                                                           | misc_feature    |
| [5969] | <222>                                                           | (50) .. (50)    |
| [5970] | <223>                                                           | Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [5971] | <220>                                                           |                 |
| [5972] | <221>                                                           | misc_feature    |
| [5973] | <222>                                                           | (59) .. (59)    |
| [5974] | <223>                                                           | Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [5975] | <220>                                                           |                 |
| [5976] | <221>                                                           | misc_feature    |
| [5977] | <222>                                                           | (67) .. (67)    |
| [5978] | <223>                                                           | Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [5979] | <220>                                                           |                 |
| [5980] | <221>                                                           | misc_feature    |
| [5981] | <222>                                                           | (70) .. (70)    |
| [5982] | <223>                                                           | Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [5983] | <220>                                                           |                 |
| [5984] | <221>                                                           | misc_feature    |
| [5985] | <222>                                                           | (74) .. (74)    |
| [5986] | <223>                                                           | Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [5987] | <220>                                                           |                 |
| [5988] | <221>                                                           | misc_feature    |
| [5989] | <222>                                                           | (79) .. (79)    |
| [5990] | <223>                                                           | Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [5991] | <220>                                                           |                 |
| [5992] | <221>                                                           | misc_feature    |
| [5993] | <222>                                                           | (98) .. (98)    |
| [5994] | <223>                                                           | Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [5995] | <220>                                                           |                 |
| [5996] | <221>                                                           | misc_feature    |
| [5997] | <222>                                                           | (101) .. (101)  |
| [5998] | <223>                                                           | Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [5999] | <400>                                                           | 429             |
| [6000] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |                 |
| [6001] | 1 5 10 15                                                       |                 |
| [6002] | Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr |                 |
| [6003] | 20 25 30                                                        |                 |
| [6004] | Thr Met Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa |                 |
| [6005] | 35 40 45                                                        |                 |

[6006] Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Xaa Tyr Ala Gln Lys Phe  
 [6007] 50 55 60  
 [6008] Gln Gly Xaa Val Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr  
 [6009] 65 70 75 80  
 [6010] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 [6011] 85 90 95  
 [6012] Ala Xaa Gly Asp Xaa Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
 [6013] 100 105 110  
 [6014] Thr Val Ser Ser  
 [6015] 115  
 [6016] <210> 430  
 [6017] <211> 108  
 [6018] <212> PRT  
 [6019] <213> 人工序列  
 [6020] <220>  
 [6021] <223> 合成肽  
 [6022] <220>  
 [6023] <221> misc\_feature  
 [6024] <222> (1) .. (1)  
 [6025] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6026] <220>  
 [6027] <221> misc\_feature  
 [6028] <222> (3) .. (4)  
 [6029] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6030] <220>  
 [6031] <221> misc\_feature  
 [6032] <222> (9) .. (11)  
 [6033] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6034] <220>  
 [6035] <221> misc\_feature  
 [6036] <222> (15) .. (15)  
 [6037] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6038] <220>  
 [6039] <221> misc\_feature  
 [6040] <222> (17) .. (17)  
 [6041] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6042] <220>  
 [6043] <221> misc\_feature  
 [6044] <222> (21) .. (21)  
 [6045] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6046] <220>  
 [6047] <221> misc\_feature

[6048] <222> (24) .. (24)  
[6049] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6050] <220>  
[6051] <221> misc\_feature  
[6052] <222> (27) .. (27)  
[6053] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6054] <220>  
[6055] <221> misc\_feature  
[6056] <222> (29) .. (29)  
[6057] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6058] <220>  
[6059] <221> misc\_feature  
[6060] <222> (32) .. (32)  
[6061] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6062] <220>  
[6063] <221> misc\_feature  
[6064] <222> (34) .. (35)  
[6065] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6066] <220>  
[6067] <221> misc\_feature  
[6068] <222> (43) .. (44)  
[6069] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6070] <220>  
[6071] <221> misc\_feature  
[6072] <222> (48) .. (48)  
[6073] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6074] <220>  
[6075] <221> misc\_feature  
[6076] <222> (51) .. (56)  
[6077] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6078] <220>  
[6079] <221> misc\_feature  
[6080] <222> (61) .. (61)  
[6081] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6082] <220>  
[6083] <221> misc\_feature  
[6084] <222> (67) .. (67)  
[6085] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6086] <220>  
[6087] <221> misc\_feature  
[6088] <222> (71) .. (73)  
[6089] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

[6090] <220>  
 [6091] <221> misc\_feature  
 [6092] <222> (79) .. (81)  
 [6093] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6094] <220>  
 [6095] <221> misc\_feature  
 [6096] <222> (84) .. (84)  
 [6097] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6098] <220>  
 [6099] <221> misc\_feature  
 [6100] <222> (90) .. (91)  
 [6101] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6102] <220>  
 [6103] <221> misc\_feature  
 [6104] <222> (93) .. (96)  
 [6105] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6106] <220>  
 [6107] <221> misc\_feature  
 [6108] <222> (101) .. (101)  
 [6109] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6110] <220>  
 [6111] <221> misc\_feature  
 [6112] <222> (107) .. (107)  
 [6113] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6114] <400> 430  
 [6115] Xaa Ile Xaa Xaa Thr Gln Ser Pro Xaa Xaa Xaa Ser Ala Ser Xaa Gly  
 [6116] 1 5 10 15  
 [6117] Xaa Arg Val Thr Xaa Thr Cys Xaa Ala Ser Xaa Ser Xaa Ser Ser Xaa  
 [6118] 20 25 30  
 [6119] Tyr Xaa Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Xaa Xaa Pro Lys Leu Xaa  
 [6120] 35 40 45  
 [6121] Ile Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Gly Val Pro Xaa Arg Phe Ser  
 [6122] 50 55 60  
 [6123] Gly Ser Xaa Ser Gly Thr Xaa Xaa Xaa Leu Thr Ile Ser Ser Xaa Xaa  
 [6124] 65 70 75 80  
 [6125] Xaa Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Tyr Cys Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa  
 [6126] 85 90 95  
 [6127] Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys  
 [6128] 100 105  
 [6129] <210> 431  
 [6130] <211> 108  
 [6131] <212> PRT

|        |                       |
|--------|-----------------------|
| [6132] | <213> 人工序列            |
| [6133] | <220>                 |
| [6134] | <223> 合成肽             |
| [6135] | <220>                 |
| [6136] | <221> misc_feature    |
| [6137] | <222> (4) .. (4)      |
| [6138] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [6139] | <220>                 |
| [6140] | <221> misc_feature    |
| [6141] | <222> (21) .. (21)    |
| [6142] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [6143] | <220>                 |
| [6144] | <221> misc_feature    |
| [6145] | <222> (32) .. (32)    |
| [6146] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [6147] | <220>                 |
| [6148] | <221> misc_feature    |
| [6149] | <222> (34) .. (34)    |
| [6150] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [6151] | <220>                 |
| [6152] | <221> misc_feature    |
| [6153] | <222> (48) .. (48)    |
| [6154] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [6155] | <220>                 |
| [6156] | <221> misc_feature    |
| [6157] | <222> (51) .. (51)    |
| [6158] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [6159] | <220>                 |
| [6160] | <221> misc_feature    |
| [6161] | <222> (53) .. (53)    |
| [6162] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [6163] | <220>                 |
| [6164] | <221> misc_feature    |
| [6165] | <222> (61) .. (61)    |
| [6166] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [6167] | <220>                 |
| [6168] | <221> misc_feature    |
| [6169] | <222> (67) .. (67)    |
| [6170] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [6171] | <220>                 |
| [6172] | <221> misc_feature    |
| [6173] | <222> (79) .. (79)    |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [6174] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6175] | <220>                                                           |
| [6176] | <221> misc_feature                                              |
| [6177] | <222> (84) .. (84)                                              |
| [6178] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6179] | <220>                                                           |
| [6180] | <221> misc_feature                                              |
| [6181] | <222> (91) .. (91)                                              |
| [6182] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6183] | <220>                                                           |
| [6184] | <221> misc_feature                                              |
| [6185] | <222> (93) .. (93)                                              |
| [6186] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6187] | <400> 431                                                       |
| [6188] | Asp Ile Gln Xaa Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |
| [6189] | 1 5 10 15                                                       |
| [6190] | Asp Arg Val Thr Xaa Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Xaa |
| [6191] | 20 25 30                                                        |
| [6192] | Tyr Xaa His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Xaa |
| [6193] | 35 40 45                                                        |
| [6194] | Ile Tyr Xaa Thr Xaa Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Xaa Arg Phe Ser |
| [6195] | 50 55 60                                                        |
| [6196] | Gly Ser Xaa Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Xaa Gln |
| [6197] | 65 70 75 80                                                     |
| [6198] | Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Tyr Cys His Xaa Tyr Xaa Arg Ser Pro |
| [6199] | 85 90 95                                                        |
| [6200] | Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                 |
| [6201] | 100 105                                                         |
| [6202] | <210> 432                                                       |
| [6203] | <211> 117                                                       |
| [6204] | <212> PRT                                                       |
| [6205] | <213> 人工序列                                                      |
| [6206] | <220>                                                           |
| [6207] | <223> 合成肽                                                       |
| [6208] | <220>                                                           |
| [6209] | <221> misc_feature                                              |
| [6210] | <222> (3) .. (3)                                                |
| [6211] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6212] | <220>                                                           |
| [6213] | <221> misc_feature                                              |
| [6214] | <222> (5) .. (5)                                                |
| [6215] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |

[6216] <220>  
[6217] <221> misc\_feature  
[6218] <222> (18) .. (19)  
[6219] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6220] <220>  
[6221] <221> misc\_feature  
[6222] <222> (23) .. (23)  
[6223] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6224] <220>  
[6225] <221> misc\_feature  
[6226] <222> (31) .. (31)  
[6227] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6228] <220>  
[6229] <221> misc\_feature  
[6230] <222> (33) .. (33)  
[6231] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6232] <220>  
[6233] <221> misc\_feature  
[6234] <222> (35) .. (35)  
[6235] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6236] <220>  
[6237] <221> misc\_feature  
[6238] <222> (40) .. (40)  
[6239] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6240] <220>  
[6241] <221> misc\_feature  
[6242] <222> (42) .. (42)  
[6243] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6244] <220>  
[6245] <221> misc\_feature  
[6246] <222> (49) .. (50)  
[6247] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6248] <220>  
[6249] <221> misc\_feature  
[6250] <222> (52) .. (59)  
[6251] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6252] <220>  
[6253] <221> misc\_feature  
[6254] <222> (61) .. (61)  
[6255] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6256] <220>  
[6257] <221> misc\_feature

[6258] <222> (64) .. (64)  
 [6259] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6260] <220>  
 [6261] <221> misc\_feature  
 [6262] <222> (76) .. (76)  
 [6263] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6264] <220>  
 [6265] <221> misc\_feature  
 [6266] <222> (79) .. (81)  
 [6267] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6268] <220>  
 [6269] <221> misc\_feature  
 [6270] <222> (87) .. (87)  
 [6271] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6272] <220>  
 [6273] <221> misc\_feature  
 [6274] <222> (94) .. (95)  
 [6275] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6276] <220>  
 [6277] <221> misc\_feature  
 [6278] <222> (99) .. (99)  
 [6279] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6280] <220>  
 [6281] <221> misc\_feature  
 [6282] <222> (106) .. (106)  
 [6283] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6284] <220>  
 [6285] <221> misc\_feature  
 [6286] <222> (112) .. (112)  
 [6287] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6288] <220>  
 [6289] <221> misc\_feature  
 [6290] <222> (114) .. (114)  
 [6291] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6292] <400> 432  
 [6293] Glu Val Xaa Leu Xaa Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 [6294] 1 5 10 15  
 [6295] Ser Xaa Xaa Leu Ser Cys Xaa Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr  
 [6296] 20 25 30  
 [6297] Xaa Met Xaa Trp Val Arg Gln Xaa Pro Xaa Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 [6298] 35 40 45  
 [6299] Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Ala Xaa

|        |                                                                 |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| [6300] | 50                                                              | 55  | 60  |
| [6301] | Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Xaa Ser Lys Xaa Xaa |     |     |
| [6302] | 65                                                              | 70  | 75  |
| [6303] | Xaa Tyr Leu Gln Met Asn Xaa Leu Arg Ala Glu Asp Thr Xaa Xaa Tyr |     |     |
| [6304] |                                                                 | 85  | 90  |
| [6305] | Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Xaa |     |     |
| [6306] |                                                                 | 100 | 105 |
| [6307] | Leu Xaa Val Ser Ser                                             |     | 110 |
| [6308] | 115                                                             |     |     |
| [6309] | <210> 433                                                       |     |     |
| [6310] | <211> 117                                                       |     |     |
| [6311] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [6312] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [6313] | <220>                                                           |     |     |
| [6314] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [6315] | <220>                                                           |     |     |
| [6316] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [6317] | <222> (31) .. (31)                                              |     |     |
| [6318] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [6319] | <220>                                                           |     |     |
| [6320] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [6321] | <222> (35) .. (35)                                              |     |     |
| [6322] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [6323] | <220>                                                           |     |     |
| [6324] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [6325] | <222> (50) .. (50)                                              |     |     |
| [6326] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [6327] | <220>                                                           |     |     |
| [6328] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [6329] | <222> (55) .. (55)                                              |     |     |
| [6330] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [6331] | <220>                                                           |     |     |
| [6332] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [6333] | <222> (79) .. (79)                                              |     |     |
| [6334] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [6335] | <220>                                                           |     |     |
| [6336] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [6337] | <222> (99) .. (99)                                              |     |     |
| [6338] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [6339] | <220>                                                           |     |     |
| [6340] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [6341] | <222> (106) .. (106)                                            |     |     |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [6342] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6343] | <400> 433                                                       |
| [6344] | Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly |
| [6345] | 1 5 10 15                                                       |
| [6346] | Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr |
| [6347] | 20 25 30                                                        |
| [6348] | Trp Met Xaa Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val |
| [6349] | 35 40 45                                                        |
| [6350] | Ala Xaa Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Asn Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp |
| [6351] | 50 55 60                                                        |
| [6352] | Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Xaa Thr |
| [6353] | 65 70 75 80                                                     |
| [6354] | Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr |
| [6355] | 85 90 95                                                        |
| [6356] | Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu |
| [6357] | 100 105 110                                                     |
| [6358] | Leu Thr Val Ser Ser                                             |
| [6359] | 115                                                             |
| [6360] | <210> 434                                                       |
| [6361] | <211> 107                                                       |
| [6362] | <212> PRT                                                       |
| [6363] | <213> 人工序列                                                      |
| [6364] | <220>                                                           |
| [6365] | <223> 合成肽                                                       |
| [6366] | <220>                                                           |
| [6367] | <221> misc_feature                                              |
| [6368] | <222> (9) .. (9)                                                |
| [6369] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6370] | <220>                                                           |
| [6371] | <221> misc_feature                                              |
| [6372] | <222> (17) .. (18)                                              |
| [6373] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6374] | <220>                                                           |
| [6375] | <221> misc_feature                                              |
| [6376] | <222> (25) .. (25)                                              |
| [6377] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6378] | <220>                                                           |
| [6379] | <221> misc_feature                                              |
| [6380] | <222> (27) .. (28)                                              |
| [6381] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6382] | <220>                                                           |
| [6383] | <221> misc_feature                                              |

[6384] <222> (30) .. (30)  
[6385] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6386] <220>  
[6387] <221> misc\_feature  
[6388] <222> (34) .. (34)  
[6389] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6390] <220>  
[6391] <221> misc\_feature  
[6392] <222> (40) .. (40)  
[6393] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6394] <220>  
[6395] <221> misc\_feature  
[6396] <222> (43) .. (43)  
[6397] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6398] <220>  
[6399] <221> misc\_feature  
[6400] <222> (45) .. (45)  
[6401] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6402] <220>  
[6403] <221> misc\_feature  
[6404] <222> (48) .. (48)  
[6405] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6406] <220>  
[6407] <221> misc\_feature  
[6408] <222> (50) .. (50)  
[6409] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6410] <220>  
[6411] <221> misc\_feature  
[6412] <222> (52) .. (53)  
[6413] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6414] <220>  
[6415] <221> misc\_feature  
[6416] <222> (55) .. (56)  
[6417] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6418] <220>  
[6419] <221> misc\_feature  
[6420] <222> (70) .. (70)  
[6421] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6422] <220>  
[6423] <221> misc\_feature  
[6424] <222> (72) .. (72)  
[6425] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

[6426] <220>  
 [6427] <221> misc\_feature  
 [6428] <222> (74) .. (74)  
 [6429] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6430] <220>  
 [6431] <221> misc\_feature  
 [6432] <222> (76) .. (76)  
 [6433] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6434] <220>  
 [6435] <221> misc\_feature  
 [6436] <222> (84) .. (85)  
 [6437] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6438] <220>  
 [6439] <221> misc\_feature  
 [6440] <222> (90) .. (91)  
 [6441] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6442] <220>  
 [6443] <221> misc\_feature  
 [6444] <222> (93) .. (94)  
 [6445] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6446] <220>  
 [6447] <221> misc\_feature  
 [6448] <222> (97) .. (97)  
 [6449] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6450] <220>  
 [6451] <221> misc\_feature  
 [6452] <222> (100) .. (100)  
 [6453] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6454] <400> 434  
 [6455] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 [6456] 1 5 10 15  
 [6457] Xaa Xaa Val Thr Ile Thr Cys Arg Xaa Ser Xaa Xaa Ile Xaa Ser Tyr  
 [6458] 20 25 30  
 [6459] Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Xaa Gly Lys Xaa Pro Xaa Leu Leu Xaa  
 [6460] 35 40 45  
 [6461] Tyr Xaa Ala Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 [6462] 50 55 60  
 [6463] Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Xaa Leu Xaa Ile Xaa Ser Leu Gln Pro  
 [6464] 65 70 75 80  
 [6465] Glu Asp Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Pro Trp  
 [6466] 85 90 95  
 [6467] Xaa Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

|        |                                                                 |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|
| [6468] | 100                                                             | 105 |
| [6469] | <210> 435                                                       |     |
| [6470] | <211> 107                                                       |     |
| [6471] | <212> PRT                                                       |     |
| [6472] | <213> 人工序列                                                      |     |
| [6473] | <220>                                                           |     |
| [6474] | <223> 合成肽                                                       |     |
| [6475] | <220>                                                           |     |
| [6476] | <221> misc_feature                                              |     |
| [6477] | <222> (25) .. (25)                                              |     |
| [6478] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |
| [6479] | <220>                                                           |     |
| [6480] | <221> misc_feature                                              |     |
| [6481] | <222> (34) .. (34)                                              |     |
| [6482] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |
| [6483] | <220>                                                           |     |
| [6484] | <221> misc_feature                                              |     |
| [6485] | <222> (48) .. (48)                                              |     |
| [6486] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |
| [6487] | <220>                                                           |     |
| [6488] | <221> misc_feature                                              |     |
| [6489] | <222> (53) .. (53)                                              |     |
| [6490] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |
| [6491] | <220>                                                           |     |
| [6492] | <221> misc_feature                                              |     |
| [6493] | <222> (55) .. (55)                                              |     |
| [6494] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |
| [6495] | <220>                                                           |     |
| [6496] | <221> misc_feature                                              |     |
| [6497] | <222> (84) .. (85)                                              |     |
| [6498] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |
| [6499] | <220>                                                           |     |
| [6500] | <221> misc_feature                                              |     |
| [6501] | <222> (90) .. (90)                                              |     |
| [6502] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |
| [6503] | <220>                                                           |     |
| [6504] | <221> misc_feature                                              |     |
| [6505] | <222> (93) .. (93)                                              |     |
| [6506] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |
| [6507] | <400> 435                                                       |     |
| [6508] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |     |
| [6509] | 1 5 10 15                                                       |     |

[6510] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Xaa Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr  
 [6511] 20 25 30  
 [6512] Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Xaa  
 [6513] 35 40 45  
 [6514] Tyr Asn Ala Lys Xaa Leu Xaa Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 [6515] 50 55 60  
 [6516] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 [6517] 65 70 75 80  
 [6518] Glu Asp Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp  
 [6519] 85 90 95  
 [6520] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 [6521] 100 105  
 [6522] <210> 436  
 [6523] <211> 117  
 [6524] <212> PRT  
 [6525] <213> 人工序列  
 [6526] <220>  
 [6527] <223> 合成肽  
 [6528] <220>  
 [6529] <221> misc\_feature  
 [6530] <222> (5) .. (5)  
 [6531] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6532] <220>  
 [6533] <221> misc\_feature  
 [6534] <222> (11) .. (13)  
 [6535] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6536] <220>  
 [6537] <221> misc\_feature  
 [6538] <222> (20) .. (20)  
 [6539] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6540] <220>  
 [6541] <221> misc\_feature  
 [6542] <222> (29) .. (29)  
 [6543] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6544] <220>  
 [6545] <221> misc\_feature  
 [6546] <222> (31) .. (31)  
 [6547] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6548] <220>  
 [6549] <221> misc\_feature  
 [6550] <222> (33) .. (33)  
 [6551] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

[6552] <220>  
[6553] <221> misc\_feature  
[6554] <222> (37) .. (38)  
[6555] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6556] <220>  
[6557] <221> misc\_feature  
[6558] <222> (40) .. (40)  
[6559] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6560] <220>  
[6561] <221> misc\_feature  
[6562] <222> (45) .. (45)  
[6563] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6564] <220>  
[6565] <221> misc\_feature  
[6566] <222> (48) .. (48)  
[6567] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6568] <220>  
[6569] <221> misc\_feature  
[6570] <222> (50) .. (50)  
[6571] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6572] <220>  
[6573] <221> misc\_feature  
[6574] <222> (55) .. (57)  
[6575] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6576] <220>  
[6577] <221> misc\_feature  
[6578] <222> (59) .. (59)  
[6579] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6580] <220>  
[6581] <221> misc\_feature  
[6582] <222> (61) .. (62)  
[6583] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6584] <220>  
[6585] <221> misc\_feature  
[6586] <222> (65) .. (68)  
[6587] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6588] <220>  
[6589] <221> misc\_feature  
[6590] <222> (70) .. (70)  
[6591] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6592] <220>  
[6593] <221> misc\_feature

[6594] <222> (72) .. (72)  
[6595] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6596] <220>  
[6597] <221> misc\_feature  
[6598] <222> (74) .. (74)  
[6599] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6600] <220>  
[6601] <221> misc\_feature  
[6602] <222> (76) .. (76)  
[6603] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6604] <220>  
[6605] <221> misc\_feature  
[6606] <222> (79) .. (79)  
[6607] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6608] <220>  
[6609] <221> misc\_feature  
[6610] <222> (82) .. (82)  
[6611] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6612] <220>  
[6613] <221> misc\_feature  
[6614] <222> (84) .. (84)  
[6615] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6616] <220>  
[6617] <221> misc\_feature  
[6618] <222> (87) .. (87)  
[6619] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6620] <220>  
[6621] <221> misc\_feature  
[6622] <222> (91) .. (91)  
[6623] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6624] <220>  
[6625] <221> misc\_feature  
[6626] <222> (97) .. (97)  
[6627] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6628] <220>  
[6629] <221> misc\_feature  
[6630] <222> (101) .. (101)  
[6631] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6632] <220>  
[6633] <221> misc\_feature  
[6634] <222> (117) .. (117)  
[6635] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

[6636] <400> 436  
 [6637] Gln Val Gln Leu Xaa Gln Ser Gly Ala Glu Xaa Xaa Xaa Pro Gly Ala  
 [6638] 1 5 10 15  
 [6639] Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr  
 [6640] 20 25 30  
 [6641] Xaa Met His Trp Xaa Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Xaa  
 [6642] 35 40 45  
 [6643] Gly Xaa Ile Asn Pro Ser Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Lys Phe  
 [6644] 50 55 60  
 [6645] Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr  
 [6646] 65 70 75 80  
 [6647] Met Xaa Leu Xaa Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys  
 [6648] 85 90 95  
 [6649] Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 [6650] 100 105 110  
 [6651] Val Thr Val Ser Xaa  
 [6652] 115  
 [6653] <210> 437  
 [6654] <211> 117  
 [6655] <212> PRT  
 [6656] <213> 人工序列  
 [6657] <220>  
 [6658] <223> 合成肽  
 [6659] <220>  
 [6660] <221> misc\_feature  
 [6661] <222> (20) .. (20)  
 [6662] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6663] <220>  
 [6664] <221> misc\_feature  
 [6665] <222> (29) .. (29)  
 [6666] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6667] <220>  
 [6668] <221> misc\_feature  
 [6669] <222> (31) .. (31)  
 [6670] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6671] <220>  
 [6672] <221> misc\_feature  
 [6673] <222> (37) .. (37)  
 [6674] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6675] <220>  
 [6676] <221> misc\_feature  
 [6677] <222> (45) .. (45)

[6678] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6679] <220>  
[6680] <221> misc\_feature  
[6681] <222> (48) .. (48)  
[6682] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6683] <220>  
[6684] <221> misc\_feature  
[6685] <222> (56) .. (56)  
[6686] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6687] <220>  
[6688] <221> misc\_feature  
[6689] <222> (59) .. (59)  
[6690] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6691] <220>  
[6692] <221> misc\_feature  
[6693] <222> (61) .. (62)  
[6694] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6695] <220>  
[6696] <221> misc\_feature  
[6697] <222> (65) .. (66)  
[6698] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6699] <220>  
[6700] <221> misc\_feature  
[6701] <222> (68) .. (68)  
[6702] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6703] <220>  
[6704] <221> misc\_feature  
[6705] <222> (70) .. (70)  
[6706] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6707] <220>  
[6708] <221> misc\_feature  
[6709] <222> (74) .. (74)  
[6710] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6711] <220>  
[6712] <221> misc\_feature  
[6713] <222> (79) .. (79)  
[6714] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6715] <220>  
[6716] <221> misc\_feature  
[6717] <222> (84) .. (84)  
[6718] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6719] <220>

[6720] <221> misc\_feature  
 [6721] <222> (97) .. (97)  
 [6722] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6723] <220>  
 [6724] <221> misc\_feature  
 [6725] <222> (101) .. (101)  
 [6726] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6727] <400> 437  
 [6728] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
 [6729] 1 5 10 15  
 [6730] Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr  
 [6731] 20 25 30  
 [6732] Thr Met His Trp Xaa Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Xaa  
 [6733] 35 40 45  
 [6734] Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Xaa Tyr Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Lys Phe  
 [6735] 50 55 60  
 [6736] Xaa Xaa Arg Xaa Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr  
 [6737] 65 70 75 80  
 [6738] Met Glu Leu Xaa Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 [6739] 85 90 95  
 [6740] Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 [6741] 100 105 110  
 [6742] Val Thr Val Ser Ser  
 [6743] 115  
 [6744] <210> 438  
 [6745] <211> 112  
 [6746] <212> PRT  
 [6747] <213> 人工序列  
 [6748] <220>  
 [6749] <223> 合成肽  
 [6750] <220>  
 [6751] <221> misc\_feature  
 [6752] <222> (7) .. (7)  
 [6753] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6754] <220>  
 [6755] <221> misc\_feature  
 [6756] <222> (14) .. (14)  
 [6757] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
 [6758] <220>  
 [6759] <221> misc\_feature  
 [6760] <222> (17) .. (18)  
 [6761] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

[6762] <220>  
[6763] <221> misc\_feature  
[6764] <222> (31) .. (31)  
[6765] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6766] <220>  
[6767] <221> misc\_feature  
[6768] <222> (33) .. (33)  
[6769] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6770] <220>  
[6771] <221> misc\_feature  
[6772] <222> (39) .. (39)  
[6773] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6774] <220>  
[6775] <221> misc\_feature  
[6776] <222> (41) .. (42)  
[6777] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6778] <220>  
[6779] <221> misc\_feature  
[6780] <222> (44) .. (44)  
[6781] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6782] <220>  
[6783] <221> misc\_feature  
[6784] <222> (50) .. (51)  
[6785] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6786] <220>  
[6787] <221> misc\_feature  
[6788] <222> (55) .. (55)  
[6789] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6790] <220>  
[6791] <221> misc\_feature  
[6792] <222> (57) .. (57)  
[6793] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6794] <220>  
[6795] <221> misc\_feature  
[6796] <222> (81) .. (81)  
[6797] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6798] <220>  
[6799] <221> misc\_feature  
[6800] <222> (88) .. (88)  
[6801] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6802] <220>  
[6803] <221> misc\_feature

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [6804] | <222> (92) .. (92)                                              |
| [6805] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6806] | <220>                                                           |
| [6807] | <221> misc_feature                                              |
| [6808] | <222> (94) .. (96)                                              |
| [6809] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6810] | <220>                                                           |
| [6811] | <221> misc_feature                                              |
| [6812] | <222> (99) .. (100)                                             |
| [6813] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6814] | <220>                                                           |
| [6815] | <221> misc_feature                                              |
| [6816] | <222> (105) .. (105)                                            |
| [6817] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6818] | <400> 438                                                       |
| [6819] | Asp Val Val Met Thr Gln Xaa Pro Leu Ser Leu Pro Val Xaa Leu Gly |
| [6820] | 1 5 10 15                                                       |
| [6821] | Xaa Xaa Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Xaa Ser |
| [6822] | 20 25 30                                                        |
| [6823] | Xaa Gly Asn Thr Tyr Leu Xaa Trp Xaa Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Ser |
| [6824] | 35 40 45                                                        |
| [6825] | Pro Xaa Xaa Asn Pro Ser Xaa Thr Xaa Thr His Tyr Ser Gly Val Pro |
| [6826] | 50 55 60                                                        |
| [6827] | Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile |
| [6828] | 65 70 75 80                                                     |
| [6829] | Xaa Arg Val Glu Ala Glu Asp Xaa Gly Val Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Xaa |
| [6830] | 85 90 95                                                        |
| [6831] | Thr His Xaa Xaa Tyr Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |
| [6832] | 100 105 110                                                     |
| [6833] | <210> 439                                                       |
| [6834] | <211> 112                                                       |
| [6835] | <212> PRT                                                       |
| [6836] | <213> 人工序列                                                      |
| [6837] | <220>                                                           |
| [6838] | <223> 合成肽                                                       |
| [6839] | <220>                                                           |
| [6840] | <221> misc_feature                                              |
| [6841] | <222> (33) .. (33)                                              |
| [6842] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6843] | <220>                                                           |
| [6844] | <221> misc_feature                                              |
| [6845] | <222> (39) .. (39)                                              |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [6846] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6847] | <220>                                                           |
| [6848] | <221> misc_feature                                              |
| [6849] | <222> (55) .. (55)                                              |
| [6850] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6851] | <220>                                                           |
| [6852] | <221> misc_feature                                              |
| [6853] | <222> (57) .. (57)                                              |
| [6854] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6855] | <220>                                                           |
| [6856] | <221> misc_feature                                              |
| [6857] | <222> (81) .. (81)                                              |
| [6858] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6859] | <220>                                                           |
| [6860] | <221> misc_feature                                              |
| [6861] | <222> (95) .. (96)                                              |
| [6862] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6863] | <400> 439                                                       |
| [6864] | Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly |
| [6865] | 1 5 10 15                                                       |
| [6866] | Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser |
| [6867] | 20 25 30                                                        |
| [6868] | Xaa Gly Asn Thr Tyr Leu Xaa Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser |
| [6869] | 35 40 45                                                        |
| [6870] | Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Xaa Val Xaa Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro |
| [6871] | 50 55 60                                                        |
| [6872] | Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile |
| [6873] | 65 70 75 80                                                     |
| [6874] | Xaa Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Xaa Xaa |
| [6875] | 85 90 95                                                        |
| [6876] | Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |
| [6877] | 100 105 110                                                     |
| [6878] | <210> 440                                                       |
| [6879] | <211> 120                                                       |
| [6880] | <212> PRT                                                       |
| [6881] | <213> 人工序列                                                      |
| [6882] | <220>                                                           |
| [6883] | <223> 合成肽                                                       |
| [6884] | <220>                                                           |
| [6885] | <221> misc_feature                                              |
| [6886] | <222> (5) .. (5)                                                |
| [6887] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |

[6888] <220>  
[6889] <221> misc\_feature  
[6890] <222> (9) .. (9)  
[6891] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6892] <220>  
[6893] <221> misc\_feature  
[6894] <222> (11) .. (12)  
[6895] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6896] <220>  
[6897] <221> misc\_feature  
[6898] <222> (20) .. (20)  
[6899] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6900] <220>  
[6901] <221> misc\_feature  
[6902] <222> (38) .. (38)  
[6903] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6904] <220>  
[6905] <221> misc\_feature  
[6906] <222> (40) .. (41)  
[6907] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6908] <220>  
[6909] <221> misc\_feature  
[6910] <222> (43) .. (44)  
[6911] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6912] <220>  
[6913] <221> misc\_feature  
[6914] <222> (48) .. (48)  
[6915] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6916] <220>  
[6917] <221> misc\_feature  
[6918] <222> (61) .. (61)  
[6919] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6920] <220>  
[6921] <221> misc\_feature  
[6922] <222> (65) .. (65)  
[6923] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6924] <220>  
[6925] <221> misc\_feature  
[6926] <222> (67) .. (68)  
[6927] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[6928] <220>  
[6929] <221> misc\_feature

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [6930] | <222> (70) .. (70)                                              |
| [6931] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6932] | <220>                                                           |
| [6933] | <221> misc_feature                                              |
| [6934] | <222> (72) .. (72)                                              |
| [6935] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6936] | <220>                                                           |
| [6937] | <221> misc_feature                                              |
| [6938] | <222> (74) .. (74)                                              |
| [6939] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6940] | <220>                                                           |
| [6941] | <221> misc_feature                                              |
| [6942] | <222> (76) .. (76)                                              |
| [6943] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6944] | <220>                                                           |
| [6945] | <221> misc_feature                                              |
| [6946] | <222> (79) .. (79)                                              |
| [6947] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6948] | <220>                                                           |
| [6949] | <221> misc_feature                                              |
| [6950] | <222> (82) .. (82)                                              |
| [6951] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6952] | <220>                                                           |
| [6953] | <221> misc_feature                                              |
| [6954] | <222> (84) .. (84)                                              |
| [6955] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6956] | <220>                                                           |
| [6957] | <221> misc_feature                                              |
| [6958] | <222> (87) .. (87)                                              |
| [6959] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6960] | <220>                                                           |
| [6961] | <221> misc_feature                                              |
| [6962] | <222> (91) .. (91)                                              |
| [6963] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6964] | <220>                                                           |
| [6965] | <221> misc_feature                                              |
| [6966] | <222> (116) .. (116)                                            |
| [6967] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [6968] | <400> 440                                                       |
| [6969] | Gln Val Gln Leu Xaa Gln Ser Gly Xaa Glu Xaa Xaa Lys Pro Gly Ala |
| [6970] | 1 5 10 15                                                       |
| [6971] | Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr |

|        |                                                                 |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| [6972] | 20                                                              | 25  | 30  |
| [6973] | Asn Met Asn Trp Val Xaa Gln Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Leu Glu Trp Xaa |     |     |
| [6974] | 35                                                              | 40  | 45  |
| [6975] | Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Xaa Gln Lys Phe |     |     |
| [6976] | 50                                                              | 55  | 60  |
| [6977] | Xaa Gly Xaa Xaa Thr Xaa Thr Xaa Asp Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr |     |     |
| [6978] | 65                                                              | 70  | 75  |
| [6979] | Met Xaa Leu Xaa Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys |     |     |
| [6980] | 85                                                              | 90  | 95  |
| [6981] | Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly |     |     |
| [6982] | 100                                                             | 105 | 110 |
| [6983] | Gln Gly Thr Xaa Val Thr Val Ser                                 |     |     |
| [6984] | 115                                                             | 120 |     |
| [6985] | <210> 441                                                       |     |     |
| [6986] | <211> 120                                                       |     |     |
| [6987] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [6988] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [6989] | <220>                                                           |     |     |
| [6990] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [6991] | <220>                                                           |     |     |
| [6992] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [6993] | <222> (20) .. (20)                                              |     |     |
| [6994] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [6995] | <220>                                                           |     |     |
| [6996] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [6997] | <222> (48) .. (48)                                              |     |     |
| [6998] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [6999] | <220>                                                           |     |     |
| [7000] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [7001] | <222> (68) .. (68)                                              |     |     |
| [7002] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [7003] | <220>                                                           |     |     |
| [7004] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [7005] | <222> (70) .. (70)                                              |     |     |
| [7006] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [7007] | <220>                                                           |     |     |
| [7008] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [7009] | <222> (79) .. (79)                                              |     |     |
| [7010] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [7011] | <400> 441                                                       |     |     |
| [7012] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |     |     |
| [7013] | 1                                                               | 5   | 10  |
|        |                                                                 |     | 15  |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [7014] | Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr |
| [7015] | 20 25 30                                                        |
| [7016] | Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa |
| [7017] | 35 40 45                                                        |
| [7018] | Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe |
| [7019] | 50 55 60                                                        |
| [7020] | Gln Gly Arg Xaa Thr Xaa Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr |
| [7021] | 65 70 75 80                                                     |
| [7022] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [7023] | 85 90 95                                                        |
| [7024] | Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly |
| [7025] | 100 105 110                                                     |
| [7026] | Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser                                 |
| [7027] | 115 120                                                         |
| [7028] | <210> 442                                                       |
| [7029] | <211> 112                                                       |
| [7030] | <212> PRT                                                       |
| [7031] | <213> 人工序列                                                      |
| [7032] | <220>                                                           |
| [7033] | <223> 合成肽                                                       |
| [7034] | <220>                                                           |
| [7035] | <221> misc_feature                                              |
| [7036] | <222> (1) .. (1)                                                |
| [7037] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7038] | <220>                                                           |
| [7039] | <221> misc_feature                                              |
| [7040] | <222> (3) .. (3)                                                |
| [7041] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7042] | <220>                                                           |
| [7043] | <221> misc_feature                                              |
| [7044] | <222> (9) .. (9)                                                |
| [7045] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7046] | <220>                                                           |
| [7047] | <221> misc_feature                                              |
| [7048] | <222> (15) .. (15)                                              |
| [7049] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7050] | <220>                                                           |
| [7051] | <221> misc_feature                                              |
| [7052] | <222> (18) .. (19)                                              |
| [7053] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7054] | <220>                                                           |
| [7055] | <221> misc_feature                                              |



|        |                                                                 |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| [7098] | 50                                                              | 55  | 60  |
| [7099] | Pro Asp Arg Phe Xaa Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Xaa Leu Thr |     |     |
| [7100] | 65                                                              | 70  | 75  |
| [7101] | Ile Ser Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Xaa Cys His Gln |     |     |
| [7102] | 85                                                              | 90  | 95  |
| [7103] | Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys |     |     |
| [7104] | 100                                                             | 105 | 110 |
| [7105] | <210> 443                                                       |     |     |
| [7106] | <211> 112                                                       |     |     |
| [7107] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [7108] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [7109] | <220>                                                           |     |     |
| [7110] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [7111] | <220>                                                           |     |     |
| [7112] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [7113] | <222> (19) .. (19)                                              |     |     |
| [7114] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [7115] | <220>                                                           |     |     |
| [7116] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [7117] | <222> (21) .. (21)                                              |     |     |
| [7118] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [7119] | <220>                                                           |     |     |
| [7120] | <221> misc_feature                                              |     |     |
| [7121] | <222> (84) .. (84)                                              |     |     |
| [7122] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |     |     |
| [7123] | <400> 443                                                       |     |     |
| [7124] | Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |     |     |
| [7125] | 1                                                               | 5   | 10  |
| [7126] | Glu Arg Xaa Thr Xaa Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser |     |     |
| [7127] | 20                                                              | 25  | 30  |
| [7128] | Ser Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln |     |     |
| [7129] | 35                                                              | 40  | 45  |
| [7130] | Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val |     |     |
| [7131] | 50                                                              | 55  | 60  |
| [7132] | Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr |     |     |
| [7133] | 65                                                              | 70  | 75  |
| [7134] | Ile Ser Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln |     |     |
| [7135] | 85                                                              | 90  | 95  |
| [7136] | Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |     |     |
| [7137] | 100                                                             | 105 | 110 |
| [7138] | <210> 444                                                       |     |     |
| [7139] | <211> 117                                                       |     |     |

---

|        |                       |
|--------|-----------------------|
| [7140] | <212> PRT             |
| [7141] | <213> 人工序列            |
| [7142] | <220>                 |
| [7143] | <223> 合成肽             |
| [7144] | <220>                 |
| [7145] | <221> misc_feature    |
| [7146] | <222> (1) .. (1)      |
| [7147] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [7148] | <220>                 |
| [7149] | <221> misc_feature    |
| [7150] | <222> (5) .. (5)      |
| [7151] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [7152] | <220>                 |
| [7153] | <221> misc_feature    |
| [7154] | <222> (9) .. (9)      |
| [7155] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [7156] | <220>                 |
| [7157] | <221> misc_feature    |
| [7158] | <222> (11) .. (12)    |
| [7159] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [7160] | <220>                 |
| [7161] | <221> misc_feature    |
| [7162] | <222> (20) .. (20)    |
| [7163] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [7164] | <220>                 |
| [7165] | <221> misc_feature    |
| [7166] | <222> (38) .. (38)    |
| [7167] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [7168] | <220>                 |
| [7169] | <221> misc_feature    |
| [7170] | <222> (40) .. (41)    |
| [7171] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [7172] | <220>                 |
| [7173] | <221> misc_feature    |
| [7174] | <222> (43) .. (44)    |
| [7175] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [7176] | <220>                 |
| [7177] | <221> misc_feature    |
| [7178] | <222> (48) .. (48)    |
| [7179] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸 |
| [7180] | <220>                 |
| [7181] | <221> misc_feature    |

[7182] <222> (61) .. (61)  
[7183] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7184] <220>  
[7185] <221> misc\_feature  
[7186] <222> (63) .. (63)  
[7187] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7188] <220>  
[7189] <221> misc\_feature  
[7190] <222> (65) .. (65)  
[7191] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7192] <220>  
[7193] <221> misc\_feature  
[7194] <222> (67) .. (67)  
[7195] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7196] <220>  
[7197] <221> misc\_feature  
[7198] <222> (69) .. (70)  
[7199] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7200] <220>  
[7201] <221> misc\_feature  
[7202] <222> (72) .. (74)  
[7203] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7204] <220>  
[7205] <221> misc\_feature  
[7206] <222> (76) .. (76)  
[7207] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7208] <220>  
[7209] <221> misc\_feature  
[7210] <222> (79) .. (79)  
[7211] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7212] <220>  
[7213] <221> misc\_feature  
[7214] <222> (84) .. (84)  
[7215] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7216] <220>  
[7217] <221> misc\_feature  
[7218] <222> (87) .. (87)  
[7219] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7220] <220>  
[7221] <221> misc\_feature  
[7222] <222> (91) .. (91)  
[7223] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [7224] | <220>                                                           |
| [7225] | <221> misc_feature                                              |
| [7226] | <222> (93) .. (93)                                              |
| [7227] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7228] | <220>                                                           |
| [7229] | <221> misc_feature                                              |
| [7230] | <222> (112) .. (113)                                            |
| [7231] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7232] | <400> 444                                                       |
| [7233] | Xaa Val Gln Leu Xaa Gln Ser Gly Xaa Glu Xaa Xaa Lys Pro Gly Ala |
| [7234] | 1 5 10 15                                                       |
| [7235] | Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Asp Tyr |
| [7236] | 20 25 30                                                        |
| [7237] | Asn Met His Trp Val Xaa Gln Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Leu Glu Trp Xaa |
| [7238] | 35 40 45                                                        |
| [7239] | Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Xaa Gln Xaa Phe |
| [7240] | 50 55 60                                                        |
| [7241] | Xaa Gly Xaa Val Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ser Thr Xaa Tyr |
| [7242] | 65 70 75 80                                                     |
| [7243] | Met Glu Leu Xaa Ser Leu Xaa Ser Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys |
| [7244] | 85 90 95                                                        |
| [7245] | Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln Gly Thr Xaa |
| [7246] | 100 105 110                                                     |
| [7247] | Xaa Thr Val Ser Ser                                             |
| [7248] | 115                                                             |
| [7249] | <210> 445                                                       |
| [7250] | <211> 107                                                       |
| [7251] | <212> PRT                                                       |
| [7252] | <213> 人工序列                                                      |
| [7253] | <220>                                                           |
| [7254] | <223> 合成肽                                                       |
| [7255] | <220>                                                           |
| [7256] | <221> misc_feature                                              |
| [7257] | <222> (9) .. (9)                                                |
| [7258] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7259] | <220>                                                           |
| [7260] | <221> misc_feature                                              |
| [7261] | <222> (11) .. (11)                                              |
| [7262] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7263] | <220>                                                           |
| [7264] | <221> misc_feature                                              |
| [7265] | <222> (15) .. (15)                                              |

|        |                                                                          |
|--------|--------------------------------------------------------------------------|
| [7266] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                                    |
| [7267] | <220>                                                                    |
| [7268] | <221> misc_feature                                                       |
| [7269] | <222> (17) .. (18)                                                       |
| [7270] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                                    |
| [7271] | <220>                                                                    |
| [7272] | <221> misc_feature                                                       |
| [7273] | <222> (43) .. (43)                                                       |
| [7274] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                                    |
| [7275] | <220>                                                                    |
| [7276] | <221> misc_feature                                                       |
| [7277] | <222> (45) .. (45)                                                       |
| [7278] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                                    |
| [7279] | <220>                                                                    |
| [7280] | <221> misc_feature                                                       |
| [7281] | <222> (70) .. (70)                                                       |
| [7282] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                                    |
| [7283] | <220>                                                                    |
| [7284] | <221> misc_feature                                                       |
| [7285] | <222> (72) .. (74)                                                       |
| [7286] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                                    |
| [7287] | <220>                                                                    |
| [7288] | <221> misc_feature                                                       |
| [7289] | <222> (80) .. (80)                                                       |
| [7290] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                                    |
| [7291] | <220>                                                                    |
| [7292] | <221> misc_feature                                                       |
| [7293] | <222> (84) .. (85)                                                       |
| [7294] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                                    |
| [7295] | <220>                                                                    |
| [7296] | <221> misc_feature                                                       |
| [7297] | <222> (100) .. (100)                                                     |
| [7298] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                                    |
| [7299] | <400> 445                                                                |
| [7300] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Xaa Ser Ala Ser Xaa Gly          |
| [7301] | 1                      5                      10                      15 |
| [7302] | Xaa Xaa Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp          |
| [7303] | 20                      25                      30                       |
| [7304] | Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Xaa Pro Xaa Leu Leu Ile          |
| [7305] | 35                      40                      45                       |
| [7306] | Tyr Ala Ala Ala Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly          |
| [7307] | 50                      55                      60                       |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [7308] | Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Phe Xaa Xaa Xaa Ile Ser Ser Leu Gln Xaa |
| [7309] | 65 70 75 80                                                     |
| [7310] | Glu Asp Phe Xaa Xaa Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ile Pro Arg |
| [7311] | 85 90 95                                                        |
| [7312] | Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                     |
| [7313] | 100 105                                                         |
| [7314] | <210> 446                                                       |
| [7315] | <211> 107                                                       |
| [7316] | <212> PRT                                                       |
| [7317] | <213> 人工序列                                                      |
| [7318] | <220>                                                           |
| [7319] | <223> 合成肽                                                       |
| [7320] | <220>                                                           |
| [7321] | <221> misc_feature                                              |
| [7322] | <222> (1) .. (1)                                                |
| [7323] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7324] | <220>                                                           |
| [7325] | <221> misc_feature                                              |
| [7326] | <222> (15) .. (15)                                              |
| [7327] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7328] | <220>                                                           |
| [7329] | <221> misc_feature                                              |
| [7330] | <222> (18) .. (19)                                              |
| [7331] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7332] | <220>                                                           |
| [7333] | <221> misc_feature                                              |
| [7334] | <222> (42) .. (42)                                              |
| [7335] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7336] | <220>                                                           |
| [7337] | <221> misc_feature                                              |
| [7338] | <222> (49) .. (49)                                              |
| [7339] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7340] | <220>                                                           |
| [7341] | <221> misc_feature                                              |
| [7342] | <222> (63) .. (63)                                              |
| [7343] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7344] | <220>                                                           |
| [7345] | <221> misc_feature                                              |
| [7346] | <222> (75) .. (76)                                              |
| [7347] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7348] | <220>                                                           |
| [7349] | <221> misc_feature                                              |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [7350] | <222> (78) .. (78)                                              |
| [7351] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7352] | <220>                                                           |
| [7353] | <221> misc_feature                                              |
| [7354] | <222> (80) .. (80)                                              |
| [7355] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7356] | <220>                                                           |
| [7357] | <221> misc_feature                                              |
| [7358] | <222> (84) .. (84)                                              |
| [7359] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7360] | <220>                                                           |
| [7361] | <221> misc_feature                                              |
| [7362] | <222> (88) .. (88)                                              |
| [7363] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7364] | <220>                                                           |
| [7365] | <221> misc_feature                                              |
| [7366] | <222> (93) .. (93)                                              |
| [7367] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7368] | <400> 446                                                       |
| [7369] | Xaa Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Xaa Gly |
| [7370] | 1 5 10 15                                                       |
| [7371] | Ser Xaa Xaa Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe |
| [7372] | 20 25 30                                                        |
| [7373] | Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Xaa Lys Gly Leu Glu Trp Val |
| [7374] | 35 40 45                                                        |
| [7375] | Xaa Tyr Ile Ser Ser Asp Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Xaa Val |
| [7376] | 50 55 60                                                        |
| [7377] | Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Xaa Xaa Asn Xaa Leu Xaa |
| [7378] | 65 70 75 80                                                     |
| [7379] | Leu Gln Met Xaa Ser Leu Arg Xaa Glu Asp Thr Ala Xaa Tyr Tyr Cys |
| [7380] | 85 90 95                                                        |
| [7381] | Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr                     |
| [7382] | 100 105                                                         |
| [7383] | <210> 447                                                       |
| [7384] | <211> 111                                                       |
| [7385] | <212> PRT                                                       |
| [7386] | <213> 人工序列                                                      |
| [7387] | <220>                                                           |
| [7388] | <223> 合成肽                                                       |
| [7389] | <220>                                                           |
| [7390] | <221> misc_feature                                              |
| [7391] | <222> (4) .. (4)                                                |

[7392] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7393] <220>  
[7394] <221> misc\_feature  
[7395] <222> (9) .. (9)  
[7396] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7397] <220>  
[7398] <221> misc\_feature  
[7399] <222> (17) .. (17)  
[7400] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7401] <220>  
[7402] <221> misc\_feature  
[7403] <222> (22) .. (22)  
[7404] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7405] <220>  
[7406] <221> misc\_feature  
[7407] <222> (64) .. (64)  
[7408] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7409] <220>  
[7410] <221> misc\_feature  
[7411] <222> (78) .. (78)  
[7412] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7413] <220>  
[7414] <221> misc\_feature  
[7415] <222> (80) .. (84)  
[7416] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7417] <220>  
[7418] <221> misc\_feature  
[7419] <222> (87) .. (87)  
[7420] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7421] <220>  
[7422] <221> misc\_feature  
[7423] <222> (89) .. (89)  
[7424] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7425] <220>  
[7426] <221> misc\_feature  
[7427] <222> (104) .. (104)  
[7428] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7429] <220>  
[7430] <221> misc\_feature  
[7431] <222> (110) .. (110)  
[7432] <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸  
[7433] <400> 447

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [7434] | Asp Ile Val Xaa Thr Gln Ser Pro Xaa Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |
| [7435] | 1 5 10 15                                                       |
| [7436] | Xaa Arg Ala Thr Ile Xaa Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser |
| [7437] | 20 25 30                                                        |
| [7438] | Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro |
| [7439] | 35 40 45                                                        |
| [7440] | Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Xaa |
| [7441] | 50 55 60                                                        |
| [7442] | Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Xaa Ile Xaa |
| [7443] | 65 70 75 80                                                     |
| [7444] | Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg |
| [7445] | 85 90 95                                                        |
| [7446] | Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys     |
| [7447] | 100 105 110                                                     |
| [7448] | <210> 448                                                       |
| [7449] | <211> 111                                                       |
| [7450] | <212> PRT                                                       |
| [7451] | <213> 人工序列                                                      |
| [7452] | <220>                                                           |
| [7453] | <223> 合成肽                                                       |
| [7454] | <220>                                                           |
| [7455] | <221> misc_feature                                              |
| [7456] | <222> (4) .. (4)                                                |
| [7457] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7458] | <220>                                                           |
| [7459] | <221> misc_feature                                              |
| [7460] | <222> (82) .. (82)                                              |
| [7461] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7462] | <220>                                                           |
| [7463] | <221> misc_feature                                              |
| [7464] | <222> (110) .. (110)                                            |
| [7465] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                           |
| [7466] | <400> 448                                                       |
| [7467] | Asp Ile Val Xaa Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |
| [7468] | 1 5 10 15                                                       |
| [7469] | Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser |
| [7470] | 20 25 30                                                        |
| [7471] | Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro |
| [7472] | 35 40 45                                                        |
| [7473] | Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp |
| [7474] | 50 55 60                                                        |
| [7475] | Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser |

|        |                                                                 |     |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| [7476] | 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| [7477] | Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg |     |     |     |
| [7478] |                                                                 | 85  | 90  | 95  |
| [7479] | Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys     |     |     |     |
| [7480] |                                                                 | 100 | 105 | 110 |
| [7481] | <210> 449                                                       |     |     |     |
| [7482] | <211> 7                                                         |     |     |     |
| [7483] | <212> PRT                                                       |     |     |     |
| [7484] | <213> 人工序列                                                      |     |     |     |
| [7485] | <220>                                                           |     |     |     |
| [7486] | <223> 合成肽                                                       |     |     |     |
| [7487] | <220>                                                           |     |     |     |
| [7488] | <221> MISC_FEATURE                                              |     |     |     |
| [7489] | <222> (6) .. (6)                                                |     |     |     |
| [7490] | <223> Xaa为T、V、F或D                                               |     |     |     |
| [7491] | <400> 449                                                       |     |     |     |
| [7492] | Ser Ser Val Ser Ser Xaa Tyr                                     |     |     |     |
| [7493] | 1                                                               | 5   |     |     |
| [7494] | <210> 450                                                       |     |     |     |
| [7495] | <211> 3                                                         |     |     |     |
| [7496] | <212> PRT                                                       |     |     |     |
| [7497] | <213> 人工序列                                                      |     |     |     |
| [7498] | <220>                                                           |     |     |     |
| [7499] | <223> 合成肽                                                       |     |     |     |
| [7500] | <220>                                                           |     |     |     |
| [7501] | <221> MISC_FEATURE                                              |     |     |     |
| [7502] | <222> (1) .. (1)                                                |     |     |     |
| [7503] | <223> Xaa为S、T、Q或A                                               |     |     |     |
| [7504] | <220>                                                           |     |     |     |
| [7505] | <221> MISC_FEATURE                                              |     |     |     |
| [7506] | <222> (3) .. (3)                                                |     |     |     |
| [7507] | <223> Xaa为S、T、D或Q                                               |     |     |     |
| [7508] | <400> 450                                                       |     |     |     |
| [7509] | Xaa Thr Xaa                                                     |     |     |     |
| [7510] | 1                                                               |     |     |     |
| [7511] | <210> 451                                                       |     |     |     |
| [7512] | <211> 9                                                         |     |     |     |
| [7513] | <212> PRT                                                       |     |     |     |
| [7514] | <213> 人工序列                                                      |     |     |     |
| [7515] | <220>                                                           |     |     |     |
| [7516] | <223> 合成肽                                                       |     |     |     |
| [7517] | <220>                                                           |     |     |     |

[7518] <221> MISC\_FEATURE  
[7519] <222> (2) .. (2)  
[7520] <223> Xaa为Q、H或S  
[7521] <220>  
[7522] <221> MISC\_FEATURE  
[7523] <222> (4) .. (4)  
[7524] <223> Xaa为H、Y、Q或S  
[7525] <400> 451  
[7526] His Xaa Tyr Xaa Arg Ser Pro Leu Thr  
[7527] 1 5  
[7528] <210> 452  
[7529] <211> 7  
[7530] <212> PRT  
[7531] <213> 人工序列  
[7532] <220>  
[7533] <223> 合成肽  
[7534] <220>  
[7535] <221> MISC\_FEATURE  
[7536] <222> (5) .. (5)  
[7537] <223> Xaa为T、V、D或S  
[7538] <400> 452  
[7539] Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr Thr  
[7540] 1 5  
[7541] <210> 453  
[7542] <211> 9  
[7543] <212> PRT  
[7544] <213> 人工序列  
[7545] <220>  
[7546] <223> 合成肽  
[7547] <220>  
[7548] <221> MISC\_FEATURE  
[7549] <222> (2) .. (2)  
[7550] <223> Xaa为N、Q、H、D、S、R或A  
[7551] <400> 453  
[7552] Ala Xaa Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr  
[7553] 1 5  
[7554] <210> 454  
[7555] <211> 9  
[7556] <212> PRT  
[7557] <213> 人工序列  
[7558] <220>  
[7559] <223> 合成肽

[7560] <220>  
[7561] <221> MISC\_FEATURE  
[7562] <222> (2) .. (2)  
[7563] <223> Xaa为H、Q、S或T  
[7564] <220>  
[7565] <221> MISC\_FEATURE  
[7566] <222> (5) .. (5)  
[7567] <223> Xaa为T、S、N或G  
[7568] <400> 454  
[7569] Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp Thr  
[7570] 1 5  
[7571] <210> 455  
[7572] <211> 7  
[7573] <212> PRT  
[7574] <213> 人工序列  
[7575] <220>  
[7576] <223> 合成肽  
[7577] <220>  
[7578] <221> MISC\_FEATURE  
[7579] <222> (5) .. (5)  
[7580] <223> Xaa为N、S、R、q、s或a  
[7581] <220>  
[7582] <221> MISC\_FEATURE  
[7583] <222> (7) .. (7)  
[7584] <223> Xaa为w、h、y或f  
[7585] <400> 455  
[7586] Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr Xaa  
[7587] 1 5  
[7588] <210> 456  
[7589] <211> 10  
[7590] <212> PRT  
[7591] <213> 人工序列  
[7592] <220>  
[7593] <223> 合成肽  
[7594] <220>  
[7595] <221> MISC\_FEATURE  
[7596] <222> (5) .. (5)  
[7597] <223> Xaa为S、N、A或T  
[7598] <220>  
[7599] <221> MISC\_FEATURE  
[7600] <222> (7) .. (7)  
[7601] <223> Xaa为Q、S、A或N

|        |                                             |
|--------|---------------------------------------------|
| [7602] | <400> 456                                   |
| [7603] | Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Xaa Tyr Ala Thr     |
| [7604] | 1 5 10                                      |
| [7605] | <210> 457                                   |
| [7606] | <211> 8                                     |
| [7607] | <212> PRT                                   |
| [7608] | <213> 人工序列                                  |
| [7609] | <220>                                       |
| [7610] | <223> 合成肽                                   |
| [7611] | <220>                                       |
| [7612] | <221> MISC_FEATURE                          |
| [7613] | <222> (1) .. (1)                            |
| [7614] | <223> Xaa为N、D、A或T                           |
| [7615] | <220>                                       |
| [7616] | <221> MISC_FEATURE                          |
| [7617] | <222> (8) .. (8)                            |
| [7618] | <223> Xaa为S、T、A、C、Y                         |
| [7619] | <400> 457                                   |
| [7620] | Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa             |
| [7621] | 1 5                                         |
| [7622] | <210> 458                                   |
| [7623] | <211> 11                                    |
| [7624] | <212> PRT                                   |
| [7625] | <213> 人工序列                                  |
| [7626] | <220>                                       |
| [7627] | <223> 合成肽                                   |
| [7628] | <220>                                       |
| [7629] | <221> MISC_FEATURE                          |
| [7630] | <222> (7) .. (7)                            |
| [7631] | <223> Xaa为D、N、E、Q、S或A                       |
| [7632] | <220>                                       |
| [7633] | <221> MISC_FEATURE                          |
| [7634] | <222> (9) .. (9)                            |
| [7635] | <223> Xaa为Q、S、A、D或N                         |
| [7636] | <400> 458                                   |
| [7637] | Gln Ser Leu Val His Ser Xaa Gly Xaa Thr Tyr |
| [7638] | 1 5 10                                      |
| [7639] | <210> 459                                   |
| [7640] | <211> 3                                     |
| [7641] | <212> PRT                                   |
| [7642] | <213> 人工序列                                  |
| [7643] | <220>                                       |

|        |                                     |
|--------|-------------------------------------|
| [7644] | <223> 合成肽                           |
| [7645] | <220>                               |
| [7646] | <221> MISC_FEATURE                  |
| [7647] | <222> (1) .. (1)                    |
| [7648] | <223> Xaa为K、Q或R                     |
| [7649] | <220>                               |
| [7650] | <221> MISC_FEATURE                  |
| [7651] | <222> (3) .. (3)                    |
| [7652] | <223> Xaa为S、T或V                     |
| [7653] | <400> 459                           |
| [7654] | Xaa Val Xaa                         |
| [7655] | 1                                   |
| [7656] | <210> 460                           |
| [7657] | <211> 9                             |
| [7658] | <212> PRT                           |
| [7659] | <213> 人工序列                          |
| [7660] | <220>                               |
| [7661] | <223> 合成肽                           |
| [7662] | <220>                               |
| [7663] | <221> MISC_FEATURE                  |
| [7664] | <222> (2) .. (2)                    |
| [7665] | <223> Xaa为Q、H或T                     |
| [7666] | <220>                               |
| [7667] | <221> MISC_FEATURE                  |
| [7668] | <222> (3) .. (3)                    |
| [7669] | <223> Xaa为S、G、T或D                   |
| [7670] | <400> 460                           |
| [7671] | Ser Xaa Xaa Thr His Val Pro Tyr Thr |
| [7672] | 1 5                                 |
| [7673] | <210> 461                           |
| [7674] | <211> 9                             |
| [7675] | <212> PRT                           |
| [7676] | <213> 人工序列                          |
| [7677] | <220>                               |
| [7678] | <223> 合成肽                           |
| [7679] | <220>                               |
| [7680] | <221> MISC_FEATURE                  |
| [7681] | <222> (3) .. (3)                    |
| [7682] | <223> Xaa为F、Y、S或T                   |
| [7683] | <220>                               |
| [7684] | <221> MISC_FEATURE                  |
| [7685] | <222> (5) .. (5)                    |

|        |                                         |
|--------|-----------------------------------------|
| [7686] | <223> Xaa为S、T、Y或D                       |
| [7687] | <400> 461                               |
| [7688] | Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr Thr Met His     |
| [7689] | 1 5                                     |
| [7690] | <210> 462                               |
| [7691] | <211> 8                                 |
| [7692] | <212> PRT                               |
| [7693] | <213> 人工序列                              |
| [7694] | <220>                                   |
| [7695] | <223> 合成肽                               |
| [7696] | <220>                                   |
| [7697] | <221> MISC_FEATURE                      |
| [7698] | <222> (2) .. (2)                        |
| [7699] | <223> Xaa为Q、S、A或N                       |
| [7700] | <220>                                   |
| [7701] | <221> MISC_FEATURE                      |
| [7702] | <222> (6) .. (6)                        |
| [7703] | <223> Xaa为T、S、V、D或G                     |
| [7704] | <400> 462                               |
| [7705] | Ile Xaa Pro Ser Ser Xaa Tyr Thr         |
| [7706] | 1 5                                     |
| [7707] | <210> 463                               |
| [7708] | <211> 10                                |
| [7709] | <212> PRT                               |
| [7710] | <213> 人工序列                              |
| [7711] | <220>                                   |
| [7712] | <223> 合成肽                               |
| [7713] | <220>                                   |
| [7714] | <221> MISC_FEATURE                      |
| [7715] | <222> (1) .. (1)                        |
| [7716] | <223> Xaa为S、A、T或V                       |
| [7717] | <220>                                   |
| [7718] | <221> MISC_FEATURE                      |
| [7719] | <222> (5) .. (5)                        |
| [7720] | <223> Xaa为L、V或F                         |
| [7721] | <400> 463                               |
| [7722] | Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr |
| [7723] | 1 5 10                                  |
| [7724] | <210> 464                               |
| [7725] | <211> 6                                 |
| [7726] | <212> PRT                               |
| [7727] | <213> 人工序列                              |

[7728] <220>  
[7729] <223> 合成肽  
[7730] <220>  
[7731] <221> MISC\_FEATURE  
[7732] <222> (6) .. (6)  
[7733] <223> Xaa为W、H、Y或F  
[7734] <400> 464  
[7735] Gln Thr Ile Gly Tyr Xaa  
[7736] 1 5  
[7737] <210> 465  
[7738] <211> 8  
[7739] <212> PRT  
[7740] <213> 人工序列  
[7741] <220>  
[7742] <223> 合成肽  
[7743] <220>  
[7744] <221> MISC\_FEATURE  
[7745] <222> (3) .. (3)  
[7746] <223> Xaa为R或T  
[7747] <220>  
[7748] <221> MISC\_FEATURE  
[7749] <222> (8) .. (8)  
[7750] <223> Xaa为N、Q、S或A  
[7751] <400> 465  
[7752] Gly Tyr Xaa Phe Thr Asp Tyr Xaa  
[7753] 1 5  
[7754] <210> 466  
[7755] <211> 8  
[7756] <212> PRT  
[7757] <213> 人工序列  
[7758] <220>  
[7759] <223> 合成肽  
[7760] <220>  
[7761] <221> MISC\_FEATURE  
[7762] <222> (2) .. (2)  
[7763] <223> Xaa为N、Q、S或A  
[7764] <220>  
[7765] <221> MISC\_FEATURE  
[7766] <222> (4) .. (4)  
[7767] <223> Xaa为N、Q、S或A  
[7768] <220>  
[7769] <221> MISC\_FEATURE

[7770] <222> (5) .. (5)  
[7771] <223> Xaa为N、Q、S或A  
[7772] <400> 466  
[7773] Ile Xaa Pro Xaa Xaa Gly Gly Thr  
[7774] 1 5  
[7775] <210> 467  
[7776] <211> 8  
[7777] <212> PRT  
[7778] <213> 人工序列  
[7779] <220>  
[7780] <223> 合成肽  
[7781] <220>  
[7782] <221> MISC\_FEATURE  
[7783] <222> (8) .. (8)  
[7784] <223> Xaa为C、Y、S或A  
[7785] <400> 467  
[7786] Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Xaa  
[7787] 1 5  
[7788] <210> 468  
[7789] <211> 8  
[7790] <212> PRT  
[7791] <213> 人工序列  
[7792] <220>  
[7793] <223> 合成肽  
[7794] <220>  
[7795] <221> MISC\_FEATURE  
[7796] <222> (4) .. (4)  
[7797] <223> Xaa为D、E、S或A  
[7798] <400> 468  
[7799] Ile Ser Ser Xaa Ser Arg Thr Ile  
[7800] 1 5  
[7801] <210> 469  
[7802] <211> 9  
[7803] <212> PRT  
[7804] <213> 人工序列  
[7805] <220>  
[7806] <223> 合成肽  
[7807] <400> 469  
[7808] Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr  
[7809] 1 5  
[7810] <210> 470  
[7811] <211> 12

|        |       |                                                 |
|--------|-------|-------------------------------------------------|
| [7812] | <212> | PRT                                             |
| [7813] | <213> | 人工序列                                            |
| [7814] | <220> |                                                 |
| [7815] | <223> | 合成肽                                             |
| [7816] | <220> |                                                 |
| [7817] | <221> | MISC_FEATURE                                    |
| [7818] | <222> | (8) .. (8)                                      |
| [7819] | <223> | Xaa为Q、S、A、D或N                                   |
| [7820] | <220> |                                                 |
| [7821] | <221> | MISC_FEATURE                                    |
| [7822] | <222> | (11) .. (11)                                    |
| [7823] | <223> | Xaa为Q、S、A、D或N                                   |
| [7824] | <400> | 470                                             |
| [7825] |       | Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Xaa Gln Lys Xaa Tyr |
| [7826] | 1     | 5 10                                            |
| [7827] | <210> | 471                                             |
| [7828] | <211> | 3                                               |
| [7829] | <212> | PRT                                             |
| [7830] | <213> | 人工序列                                            |
| [7831] | <220> |                                                 |
| [7832] | <223> | 合成肽                                             |
| [7833] | <220> |                                                 |
| [7834] | <221> | MISC_FEATURE                                    |
| [7835] | <222> | (1) .. (1)                                      |
| [7836] | <223> | Xaa为H、Y、F或W                                     |
| [7837] | <400> | 471                                             |
| [7838] |       | Xaa Ala Ser                                     |
| [7839] | 1     |                                                 |
| [7840] | <210> | 472                                             |
| [7841] | <211> | 8                                               |
| [7842] | <212> | PRT                                             |
| [7843] | <213> | 人工序列                                            |
| [7844] | <220> |                                                 |
| [7845] | <223> | 合成肽                                             |
| [7846] | <220> |                                                 |
| [7847] | <221> | MISC_FEATURE                                    |
| [7848] | <222> | (8) .. (8)                                      |
| [7849] | <223> | Xaa为N、Q、S或A                                     |
| [7850] | <400> | 472                                             |
| [7851] |       | Gly Tyr Ser Phe Thr Phe Tyr Xaa                 |
| [7852] | 1     | 5                                               |
| [7853] | <210> | 473                                             |

[7854] <211> 8  
[7855] <212> PRT  
[7856] <213> 人工序列  
[7857] <220>  
[7858] <223> 合成肽  
[7859] <220>  
[7860] <221> MISC\_FEATURE  
[7861] <222> (2) .. (2)  
[7862] <223> Xaa为A、S、E或D  
[7863] <400> 473  
[7864] Ile Xaa Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser  
[7865] 1 5  
[7866] <210> 474  
[7867] <211> 12  
[7868] <212> PRT  
[7869] <213> 人工序列  
[7870] <220>  
[7871] <223> 合成肽  
[7872] <400> 474  
[7873] Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr  
[7874] 1 5 10  
[7875] <210> 475  
[7876] <211> 8  
[7877] <212> PRT  
[7878] <213> 人工序列  
[7879] <220>  
[7880] <223> 合成肽  
[7881] <220>  
[7882] <221> MISC\_FEATURE  
[7883] <222> (2) .. (2)  
[7884] <223> Xaa为Q、S、A或N  
[7885] <400> 475  
[7886] Ile Xaa Pro Ser Ser Gly Tyr Thr  
[7887] 1 5  
[7888] <210> 476  
[7889] <211> 6  
[7890] <212> PRT  
[7891] <213> 人工序列  
[7892] <220>  
[7893] <223> 合成肽  
[7894] <220>  
[7895] <221> MISC\_FEATURE

[7896] <222> (2) .. (2)  
[7897] <223> Xaa为Q、S、A、D或N  
[7898] <400> 476  
[7899] Glu Xaa Ile Tyr Ser Tyr  
[7900] 1 5  
[7901] <210> 477  
[7902] <211> 3  
[7903] <212> PRT  
[7904] <213> 人工序列  
[7905] <220>  
[7906] <223> 合成肽  
[7907] <220>  
[7908] <221> MISC\_FEATURE  
[7909] <222> (1) .. (1)  
[7910] <223> Xaa为Q、S、A、D或N  
[7911] <400> 477  
[7912] Xaa Ala Lys  
[7913] 1  
[7914] <210> 478  
[7915] <211> 116  
[7916] <212> PRT  
[7917] <213> 人工序列  
[7918] <220>  
[7919] <223> 合成肽  
[7920] <220>  
[7921] <221> MISC\_FEATURE  
[7922] <222> (20) .. (20)  
[7923] <223> Xaa为M或V  
[7924] <220>  
[7925] <221> MISC\_FEATURE  
[7926] <222> (31) .. (31)  
[7927] <223> Xaa为T、V、D或S  
[7928] <220>  
[7929] <221> MISC\_FEATURE  
[7930] <222> (48) .. (48)  
[7931] <223> Xaa为I或M  
[7932] <220>  
[7933] <221> MISC\_FEATURE  
[7934] <222> (52) .. (52)  
[7935] <223> Xaa为Q、S、A或N  
[7936] <220>  
[7937] <221> MISC\_FEATURE

|        |                                                                            |
|--------|----------------------------------------------------------------------------|
| [7938] | <222> (70) .. (70)                                                         |
| [7939] | <223> Xaa为L或M                                                              |
| [7940] | <220>                                                                      |
| [7941] | <221> MISC_FEATURE                                                         |
| [7942] | <222> (74) .. (74)                                                         |
| [7943] | <223> Xaa为T或K                                                              |
| [7944] | <220>                                                                      |
| [7945] | <221> MISC_FEATURE                                                         |
| [7946] | <222> (98) .. (98)                                                         |
| [7947] | <223> Xaa为N、Q、H、D、S、R或A                                                    |
| [7948] | <400> 478                                                                  |
| [7949] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala            |
| [7950] | 1                      5                      10                      15   |
| [7951] | Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr            |
| [7952] | 20                      25                      30                         |
| [7953] | Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa            |
| [7954] | 35                      40                      45                         |
| [7955] | Gly Phe Ile Xaa Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe            |
| [7956] | 50                      55                      60                         |
| [7957] | Gln Gly Arg Val Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Val Tyr            |
| [7958] | 65                      70                      75                      80 |
| [7959] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys            |
| [7960] | 85                      90                      95                         |
| [7961] | Ala Xaa Gly Asp Tyr Tyr Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val            |
| [7962] | 100                      105                      110                      |
| [7963] | Thr Val Ser Ser                                                            |
| [7964] | 115                                                                        |
| [7965] | <210> 479                                                                  |
| [7966] | <211> 108                                                                  |
| [7967] | <212> PRT                                                                  |
| [7968] | <213> 人工序列                                                                 |
| [7969] | <220>                                                                      |
| [7970] | <223> 合成肽                                                                  |
| [7971] | <220>                                                                      |
| [7972] | <221> MISC_FEATURE                                                         |
| [7973] | <222> (4) .. (4)                                                           |
| [7974] | <223> Xaa为L或M                                                              |
| [7975] | <220>                                                                      |
| [7976] | <221> MISC_FEATURE                                                         |
| [7977] | <222> (21) .. (21)                                                         |
| [7978] | <223> Xaa为M或I                                                              |
| [7979] | <220>                                                                      |

|        |       |                                                             |
|--------|-------|-------------------------------------------------------------|
| [7980] | <221> | MISC_FEATURE                                                |
| [7981] | <222> | (32) .. (32)                                                |
| [7982] | <223> | Xaa为T、V、F或D                                                 |
| [7983] | <220> |                                                             |
| [7984] | <221> | MISC_FEATURE                                                |
| [7985] | <222> | (48) .. (48)                                                |
| [7986] | <223> | Xaa为W或L                                                     |
| [7987] | <220> |                                                             |
| [7988] | <221> | MISC_FEATURE                                                |
| [7989] | <222> | (51) .. (51)                                                |
| [7990] | <223> | Xaa为S、t、Q或A                                                 |
| [7991] | <220> |                                                             |
| [7992] | <221> | MISC_FEATURE                                                |
| [7993] | <222> | (53) .. (53)                                                |
| [7994] | <223> | Xaa为S、T、D或Q                                                 |
| [7995] | <220> |                                                             |
| [7996] | <221> | MISC_FEATURE                                                |
| [7997] | <222> | (79) .. (79)                                                |
| [7998] | <223> | Xaa为M或L                                                     |
| [7999] | <220> |                                                             |
| [8000] | <221> | MISC_FEATURE                                                |
| [8001] | <222> | (84) .. (84)                                                |
| [8002] | <223> | Xaa为A或F                                                     |
| [8003] | <220> |                                                             |
| [8004] | <221> | MISC_FEATURE                                                |
| [8005] | <222> | (91) .. (91)                                                |
| [8006] | <223> | Xaa为Q、H或S                                                   |
| [8007] | <220> |                                                             |
| [8008] | <221> | MISC_FEATURE                                                |
| [8009] | <222> | (93) .. (93)                                                |
| [8010] | <223> | Xaa为H、Y、Q或S                                                 |
| [8011] | <400> | 479                                                         |
| [8012] | Asp   | Ile Gln Xaa Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |
| [8013] | 1     | 5 10 15                                                     |
| [8014] | Asp   | Arg Val Thr Xaa Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Xaa |
| [8015] |       | 20 25 30                                                    |
| [8016] | Tyr   | Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Xaa |
| [8017] |       | 35 40 45                                                    |
| [8018] | Ile   | Tyr Xaa Thr Xaa Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser |
| [8019] |       | 50 55 60                                                    |
| [8020] | Gly   | Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Xaa Gln |
| [8021] | 65    | 70 75 80                                                    |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [8022] | Pro Glu Asp Xaa Ala Thr Tyr Tyr Cys His Xaa Tyr Xaa Arg Ser Pro |
| [8023] | 85 90 95                                                        |
| [8024] | Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                 |
| [8025] | 100 105                                                         |
| [8026] | <210> 480                                                       |
| [8027] | <211> 117                                                       |
| [8028] | <212> PRT                                                       |
| [8029] | <213> 人工序列                                                      |
| [8030] | <220>                                                           |
| [8031] | <223> 合成肽                                                       |
| [8032] | <220>                                                           |
| [8033] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8034] | <222> (31) .. (31)                                              |
| [8035] | <223> Xaa为N、S、R、Q或A                                             |
| [8036] | <220>                                                           |
| [8037] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8038] | <222> (33) .. (33)                                              |
| [8039] | <223> Xaa为W、H、Y或F                                               |
| [8040] | <220>                                                           |
| [8041] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8042] | <222> (55) .. (55)                                              |
| [8043] | <223> Xaa为S、N、A或T                                               |
| [8044] | <220>                                                           |
| [8045] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8046] | <222> (57) .. (57)                                              |
| [8047] | <223> Xaa为Q、S、A或N                                               |
| [8048] | <220>                                                           |
| [8049] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8050] | <222> (99) .. (99)                                              |
| [8051] | <223> Xaa为N、D或T                                                 |
| [8052] | <220>                                                           |
| [8053] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8054] | <222> (106) .. (106)                                            |
| [8055] | <223> Xaa为S、T、A、C或Y                                             |
| [8056] | <400> 480                                                       |
| [8057] | Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly |
| [8058] | 1 5 10 15                                                       |
| [8059] | Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Tyr |
| [8060] | 20 25 30                                                        |
| [8061] | Xaa Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val |
| [8062] | 35 40 45                                                        |
| [8063] | Ala Gln Ile Arg Leu Lys Xaa Asp Xaa Tyr Ala Thr His Tyr Ala Asp |

|        |                                                                 |     |     |
|--------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|
| [8064] | 50                                                              | 55  | 60  |
| [8065] | Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr |     |     |
| [8066] | 65                                                              | 70  | 75  |
| [8067] | Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr |     |     |
| [8068] | 85                                                              | 90  | 95  |
| [8069] | Tyr Cys Xaa Asp Gly Pro Pro Ser Gly Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu |     |     |
| [8070] | 100                                                             | 105 | 110 |
| [8071] | Leu Thr Val Ser Ser                                             |     |     |
| [8072] | 115                                                             |     |     |
| [8073] | <210> 481                                                       |     |     |
| [8074] | <211> 107                                                       |     |     |
| [8075] | <212> PRT                                                       |     |     |
| [8076] | <213> 人工序列                                                      |     |     |
| [8077] | <220>                                                           |     |     |
| [8078] | <223> 合成肽                                                       |     |     |
| [8079] | <220>                                                           |     |     |
| [8080] | <221> MISC_FEATURE                                              |     |     |
| [8081] | <222> (28) .. (28)                                              |     |     |
| [8082] | <223> Xaa为Q、S、A、D或N                                             |     |     |
| [8083] | <220>                                                           |     |     |
| [8084] | <221> MISC_FEATURE                                              |     |     |
| [8085] | <222> (48) .. (48)                                              |     |     |
| [8086] | <223> Xaa为V或I                                                   |     |     |
| [8087] | <220>                                                           |     |     |
| [8088] | <221> MISC_FEATURE                                              |     |     |
| [8089] | <222> (50) .. (50)                                              |     |     |
| [8090] | <223> Xaa为S、T、Q或A                                               |     |     |
| [8091] | <220>                                                           |     |     |
| [8092] | <221> MISC_FEATURE                                              |     |     |
| [8093] | <222> (84) .. (84)                                              |     |     |
| [8094] | <223> Xaa为G或A                                                   |     |     |
| [8095] | <220>                                                           |     |     |
| [8096] | <221> MISC_FEATURE                                              |     |     |
| [8097] | <222> (90) .. (90)                                              |     |     |
| [8098] | <223> Xaa为H、Q、S或T                                               |     |     |
| [8099] | <220>                                                           |     |     |
| [8100] | <221> MISC_FEATURE                                              |     |     |
| [8101] | <222> (93) .. (93)                                              |     |     |
| [8102] | <223> Xaa为T、S、N或G                                               |     |     |
| [8103] | <400> 481                                                       |     |     |
| [8104] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly |     |     |
| [8105] | 1                                                               | 5   | 10  |
|        |                                                                 |     | 15  |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [8106] | Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ile Ser Glu Xaa Ile Tyr Ser Tyr |
| [8107] | 20 25 30                                                        |
| [8108] | Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Xaa |
| [8109] | 35 40 45                                                        |
| [8110] | Tyr Xaa Ala Lys Ile Leu Val Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly |
| [8111] | 50 55 60                                                        |
| [8112] | Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro |
| [8113] | 65 70 75 80                                                     |
| [8114] | Glu Asp Phe Xaa Thr Tyr Tyr Cys Gln Xaa His Tyr Xaa Val Pro Trp |
| [8115] | 85 90 95                                                        |
| [8116] | Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys                     |
| [8117] | 100 105                                                         |
| [8118] | <210> 482                                                       |
| [8119] | <211> 117                                                       |
| [8120] | <212> PRT                                                       |
| [8121] | <213> 人工序列                                                      |
| [8122] | <220>                                                           |
| [8123] | <223> 合成肽                                                       |
| [8124] | <220>                                                           |
| [8125] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8126] | <222> (20) .. (20)                                              |
| [8127] | <223> Xaa为M或V                                                   |
| [8128] | <220>                                                           |
| [8129] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8130] | <222> (29) .. (29)                                              |
| [8131] | <223> Xaa为F、Y、S或T                                               |
| [8132] | <220>                                                           |
| [8133] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8134] | <222> (31) .. (31)                                              |
| [8135] | <223> Xaa为S、T、Y或D                                               |
| [8136] | <220>                                                           |
| [8137] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8138] | <222> (37) .. (37)                                              |
| [8139] | <223> Xaa为I或V                                                   |
| [8140] | <220>                                                           |
| [8141] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8142] | <222> (45) .. (45)                                              |
| [8143] | <223> Xaa为Q或L                                                   |
| [8144] | <220>                                                           |
| [8145] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8146] | <222> (48) .. (48)                                              |
| [8147] | <223> Xaa为I或M                                                   |

[8148] <220>  
[8149] <221> MISC\_FEATURE  
[8150] <222> (52) .. (52)  
[8151] <223> Xaa为Q、S、A或N  
[8152] <220>  
[8153] <221> MISC\_FEATURE  
[8154] <222> (56) .. (56)  
[8155] <223> Xaa为T、S、V、D或G  
[8156] <220>  
[8157] <221> MISC\_FEATURE  
[8158] <222> (61) .. (61)  
[8159] <223> Xaa为I或A  
[8160] <220>  
[8161] <221> MISC\_FEATURE  
[8162] <222> (62) .. (62)  
[8163] <223> Xaa为K或Q  
[8164] <220>  
[8165] <221> MISC\_FEATURE  
[8166] <222> (65) .. (65)  
[8167] <223> Xaa为K或Q  
[8168] <220>  
[8169] <221> MISC\_FEATURE  
[8170] <222> (66) .. (66)  
[8171] <223> Xaa为D或G  
[8172] <220>  
[8173] <221> MISC\_FEATURE  
[8174] <222> (68) .. (68)  
[8175] <223> Xaa为A或V  
[8176] <220>  
[8177] <221> MISC\_FEATURE  
[8178] <222> (70) .. (70)  
[8179] <223> Xaa为L或M  
[8180] <220>  
[8181] <221> MISC\_FEATURE  
[8182] <222> (74) .. (74)  
[8183] <223> Xaa为T或K  
[8184] <220>  
[8185] <221> MISC\_FEATURE  
[8186] <222> (79) .. (79)  
[8187] <223> Xaa为A或V  
[8188] <220>  
[8189] <221> MISC\_FEATURE

|        |                                                                            |
|--------|----------------------------------------------------------------------------|
| [8190] | <222> (97) .. (97)                                                         |
| [8191] | <223> Xaa为S、A、T或V                                                          |
| [8192] | <220>                                                                      |
| [8193] | <221> MISC_FEATURE                                                         |
| [8194] | <222> (101) .. (97)                                                        |
| [8195] | <223> Xaa为L、V或F                                                            |
| [8196] | <220>                                                                      |
| [8197] | <221> misc_feature                                                         |
| [8198] | <222> (101) .. (101)                                                       |
| [8199] | <223> Xaa可为任何天然存在的氨基酸                                                      |
| [8200] | <400> 482                                                                  |
| [8201] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala            |
| [8202] | 1                      5                      10                      15   |
| [8203] | Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Xaa Tyr            |
| [8204] | 20                      25                      30                         |
| [8205] | Thr Met His Trp Xaa Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Xaa Glu Trp Xaa            |
| [8206] | 35                      40                      45                         |
| [8207] | Gly Tyr Ile Xaa Pro Ser Ser Xaa Tyr Thr His Tyr Xaa Xaa Lys Phe            |
| [8208] | 50                      55                      60                         |
| [8209] | Xaa Xaa Arg Xaa Thr Xaa Thr Ala Asp Xaa Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr            |
| [8210] | 65                      70                      75                      80 |
| [8211] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys            |
| [8212] | 85                      90                      95                         |
| [8213] | Xaa Arg Gly Glu Xaa Gly Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu            |
| [8214] | 100                      105                      110                      |
| [8215] | Val Thr Val Ser Ser                                                        |
| [8216] | 115                                                                        |
| [8217] | <210> 483                                                                  |
| [8218] | <211> 112                                                                  |
| [8219] | <212> PRT                                                                  |
| [8220] | <213> 人工序列                                                                 |
| [8221] | <220>                                                                      |
| [8222] | <223> 合成肽                                                                  |
| [8223] | <220>                                                                      |
| [8224] | <221> MISC_FEATURE                                                         |
| [8225] | <222> (33) .. (33)                                                         |
| [8226] | <223> Xaa为D、N、E、Q、S或A                                                      |
| [8227] | <220>                                                                      |
| [8228] | <221> MISC_FEATURE                                                         |
| [8229] | <222> (35) .. (35)                                                         |
| [8230] | <223> Xaa为Q、S、A、D或N                                                        |
| [8231] | <220>                                                                      |

|        |                                                                            |              |
|--------|----------------------------------------------------------------------------|--------------|
| [8232] | <221>                                                                      | MISC_FEATURE |
| [8233] | <222>                                                                      | (55) .. (55) |
| [8234] | <223>                                                                      | Xaa为K、Q或R    |
| [8235] | <220>                                                                      |              |
| [8236] | <221>                                                                      | MISC_FEATURE |
| [8237] | <222>                                                                      | (57) .. (57) |
| [8238] | <223>                                                                      | Xaa为S、T或V    |
| [8239] | <220>                                                                      |              |
| [8240] | <221>                                                                      | MISC_FEATURE |
| [8241] | <222>                                                                      | (95) .. (95) |
| [8242] | <223>                                                                      | Xaa为Q、H或T    |
| [8243] | <220>                                                                      |              |
| [8244] | <221>                                                                      | MISC_FEATURE |
| [8245] | <222>                                                                      | (96) .. (96) |
| [8246] | <223>                                                                      | Xaa为S、G、T或D  |
| [8247] | <400>                                                                      | 483          |
| [8248] | Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly            |              |
| [8249] | 1                      5                      10                      15   |              |
| [8250] | Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser            |              |
| [8251] | 20                      25                      30                         |              |
| [8252] | Asp Gly Xaa Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser            |              |
| [8253] | 35                      40                      45                         |              |
| [8254] | Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Xaa Val Xaa Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro            |              |
| [8255] | 50                      55                      60                         |              |
| [8256] | Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile            |              |
| [8257] | 65                      70                      75                      80 |              |
| [8258] | Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Xaa Xaa            |              |
| [8259] | 85                      90                      95                         |              |
| [8260] | Thr His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys            |              |
| [8261] | 100                      105                      110                      |              |
| [8262] | <210>                                                                      | 484          |
| [8263] | <211>                                                                      | 121          |
| [8264] | <212>                                                                      | PRT          |
| [8265] | <213>                                                                      | 人工序列         |
| [8266] | <220>                                                                      |              |
| [8267] | <223>                                                                      | 合成肽          |
| [8268] | <220>                                                                      |              |
| [8269] | <221>                                                                      | MISC_FEATURE |
| [8270] | <222>                                                                      | (20) .. (20) |
| [8271] | <223>                                                                      | Xaa为I或V      |
| [8272] | <220>                                                                      |              |
| [8273] | <221>                                                                      | MISC_FEATURE |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [8274] | <222> (33) .. (33)                                              |
| [8275] | <223> Xaa为N、Q、S或A                                               |
| [8276] | <220>                                                           |
| [8277] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8278] | <222> (48) .. (48)                                              |
| [8279] | <223> Xaa为I或M                                                   |
| [8280] | <220>                                                           |
| [8281] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8282] | <222> (52) .. (52)                                              |
| [8283] | <223> Xaa为A、S、E或D                                               |
| [8284] | <220>                                                           |
| [8285] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8286] | <222> (68) .. (68)                                              |
| [8287] | <223> Xaa为A或V                                                   |
| [8288] | <220>                                                           |
| [8289] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8290] | <222> (70) .. (70)                                              |
| [8291] | <223> Xaa为L或M                                                   |
| [8292] | <220>                                                           |
| [8293] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8294] | <222> (79) .. (79)                                              |
| [8295] | <223> Xaa为A或V                                                   |
| [8296] | <400> 484                                                       |
| [8297] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala |
| [8298] | 1 5 10 15                                                       |
| [8299] | Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr |
| [8300] | 20 25 30                                                        |
| [8301] | Xaa Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa |
| [8302] | 35 40 45                                                        |
| [8303] | Gly Asn Ile Xaa Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Ala Gln Lys Phe |
| [8304] | 50 55 60                                                        |
| [8305] | Gln Gly Arg Xaa Thr Xaa Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Xaa Tyr |
| [8306] | 65 70 75 80                                                     |
| [8307] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [8308] | 85 90 95                                                        |
| [8309] | Ala Arg Glu Arg Ser Gly Tyr Val Phe Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly |
| [8310] | 100 105 110                                                     |
| [8311] | Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser                             |
| [8312] | 115 120                                                         |
| [8313] | <210> 485                                                       |
| [8314] | <211> 112                                                       |
| [8315] | <212> PRT                                                       |

|        |                                                                 |               |
|--------|-----------------------------------------------------------------|---------------|
| [8316] | <213>                                                           | 人工序列          |
| [8317] | <220>                                                           |               |
| [8318] | <223>                                                           | 合成肽           |
| [8319] | <220>                                                           |               |
| [8320] | <221>                                                           | MISC_FEATURE  |
| [8321] | <222>                                                           | (19) .. (19)  |
| [8322] | <223>                                                           | Xaa为V或A       |
| [8323] | <220>                                                           |               |
| [8324] | <221>                                                           | MISC_FEATURE  |
| [8325] | <222>                                                           | (21) .. (21)  |
| [8326] | <223>                                                           | Xaa为M或I       |
| [8327] | <220>                                                           |               |
| [8328] | <221>                                                           | MISC_FEATURE  |
| [8329] | <222>                                                           | (34) .. (34)  |
| [8330] | <223>                                                           | Xaa为Q、S、A、D或N |
| [8331] | <220>                                                           |               |
| [8332] | <221>                                                           | MISC_FEATURE  |
| [8333] | <222>                                                           | (37) .. (37)  |
| [8334] | <223>                                                           | Xaa为Q、S、A、D或N |
| [8335] | <220>                                                           |               |
| [8336] | <221>                                                           | MISC_FEATURE  |
| [8337] | <222>                                                           | (56) .. (56)  |
| [8338] | <223>                                                           | Xaa为H、Y、F或W   |
| [8339] | <220>                                                           |               |
| [8340] | <221>                                                           | MISC_FEATURE  |
| [8341] | <222>                                                           | (84) .. (84)  |
| [8342] | <223>                                                           | Xaa为V或L       |
| [8343] | <400>                                                           | 485           |
| [8344] | Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |               |
| [8345] | 1                                                               | 5 10 15       |
| [8346] | Glu Arg Xaa Thr Xaa Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser |               |
| [8347] | 20                                                              | 25 30         |
| [8348] | Ser Xaa Gln Lys Xaa Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln |               |
| [8349] | 35                                                              | 40 45         |
| [8350] | Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Xaa Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val |               |
| [8351] | 50                                                              | 55 60         |
| [8352] | Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr |               |
| [8353] | 65                                                              | 70 75 80      |
| [8354] | Ile Ser Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln |               |
| [8355] | 85                                                              | 90 95         |
| [8356] | Tyr Leu Ser Ser Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys |               |
| [8357] | 100                                                             | 105 110       |

|        |                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------|
| [8358] | <210> 486                                                       |
| [8359] | <211> 118                                                       |
| [8360] | <212> PRT                                                       |
| [8361] | <213> 人工序列                                                      |
| [8362] | <220>                                                           |
| [8363] | <223> 合成肽                                                       |
| [8364] | <220>                                                           |
| [8365] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8366] | <222> (54) .. (54)                                              |
| [8367] | <223> Xaa为D、E、S或A                                               |
| [8368] | <400> 486                                                       |
| [8369] | Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly |
| [8370] | 1 5 10 15                                                       |
| [8371] | Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe |
| [8372] | 20 25 30                                                        |
| [8373] | Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val |
| [8374] | 35 40 45                                                        |
| [8375] | Ala Tyr Ile Ser Ser Xaa Ser Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val |
| [8376] | 50 55 60                                                        |
| [8377] | Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr |
| [8378] | 65 70 75 80                                                     |
| [8379] | Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys |
| [8380] | 85 90 95                                                        |
| [8381] | Ala Arg Asp Tyr Gly Arg Thr Tyr Glu Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr |
| [8382] | 100 105 110                                                     |
| [8383] | Leu Val Thr Val Ser Ser                                         |
| [8384] | 115                                                             |
| [8385] | <210> 487                                                       |
| [8386] | <211> 111                                                       |
| [8387] | <212> PRT                                                       |
| [8388] | <213> 人工序列                                                      |
| [8389] | <220>                                                           |
| [8390] | <223> 合成肽                                                       |
| [8391] | <220>                                                           |
| [8392] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8393] | <222> (4) .. (4)                                                |
| [8394] | <223> Xaa为M或L                                                   |
| [8395] | <220>                                                           |
| [8396] | <221> MISC_FEATURE                                              |
| [8397] | <222> (82) .. (82)                                              |
| [8398] | <223> Xaa为V或L                                                   |
| [8399] | <220>                                                           |

|        |                                                                 |                |
|--------|-----------------------------------------------------------------|----------------|
| [8400] | <221>                                                           | MISC_FEATURE   |
| [8401] | <222>                                                           | (110) .. (110) |
| [8402] | <223>                                                           | Xaa为I或L        |
| [8403] | <400>                                                           | 487            |
| [8404] | Asp Ile Val Xaa Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly |                |
| [8405] | 1 5 10 15                                                       |                |
| [8406] | Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser |                |
| [8407] | 20 25 30                                                        |                |
| [8408] | Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro |                |
| [8409] | 35 40 45                                                        |                |
| [8410] | Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp |                |
| [8411] | 50 55 60                                                        |                |
| [8412] | Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser |                |
| [8413] | 65 70 75 80                                                     |                |
| [8414] | Ser Xaa Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg |                |
| [8415] | 85 90 95                                                        |                |
| [8416] | Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys     |                |
| [8417] | 100 105 110                                                     |                |
| [8418] | <210>                                                           | 488            |
| [8419] | <211>                                                           | 117            |
| [8420] | <212>                                                           | PRT            |
| [8421] | <213>                                                           | 人工序列           |
| [8422] | <220>                                                           |                |
| [8423] | <223>                                                           | 合成肽            |
| [8424] | <220>                                                           |                |
| [8425] | <221>                                                           | MISC_FEATURE   |
| [8426] | <222>                                                           | (28) .. (28)   |
| [8427] | <223>                                                           | Xaa为R或T        |
| [8428] | <220>                                                           |                |
| [8429] | <221>                                                           | MISC_FEATURE   |
| [8430] | <222>                                                           | (33) .. (33)   |
| [8431] | <223>                                                           | Xaa为N、Q、S或A    |
| [8432] | <220>                                                           |                |
| [8433] | <221>                                                           | MISC_FEATURE   |
| [8434] | <222>                                                           | (52) .. (52)   |
| [8435] | <223>                                                           | Xaa为N、Q、S或A    |
| [8436] | <220>                                                           |                |
| [8437] | <221>                                                           | MISC_FEATURE   |
| [8438] | <222>                                                           | (54) .. (54)   |
| [8439] | <223>                                                           | Xaa为N、Q、S或A    |
| [8440] | <220>                                                           |                |
| [8441] | <221>                                                           | MISC_FEATURE   |

|        |                                                                            |
|--------|----------------------------------------------------------------------------|
| [8442] | <222> (55) .. (55)                                                         |
| [8443] | <223> Xaa为N、Q、S或A                                                          |
| [8444] | <220>                                                                      |
| [8445] | <221> MISC_FEATURE                                                         |
| [8446] | <222> (106) .. (106)                                                       |
| [8447] | <223> Xaa为C、Y、S或A                                                          |
| [8448] | <400> 488                                                                  |
| [8449] | Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala            |
| [8450] | 1                      5                      10                      15   |
| [8451] | Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Xaa Phe Thr Asp Tyr            |
| [8452] | 20                      25                      30                         |
| [8453] | Xaa Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile            |
| [8454] | 35                      40                      45                         |
| [8455] | Gly Tyr Ile Xaa Pro Xaa Xaa Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe            |
| [8456] | 50                      55                      60                         |
| [8457] | Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr            |
| [8458] | 65                      70                      75                      80 |
| [8459] | Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys            |
| [8460] | 85                      90                      95                         |
| [8461] | Ala Arg Asp Tyr Leu Tyr Phe Phe Asp Xaa Trp Gly Gln Gly Thr Leu            |
| [8462] | 100                      105                      110                      |
| [8463] | Leu Thr Val Ser Ser                                                        |
| [8464] | 115                                                                        |
| [8465] | <210> 489                                                                  |
| [8466] | <211> 107                                                                  |
| [8467] | <212> PRT                                                                  |
| [8468] | <213> 人工序列                                                                 |
| [8469] | <220>                                                                      |
| [8470] | <223> 合成肽                                                                  |
| [8471] | <220>                                                                      |
| [8472] | <221> MISC_FEATURE                                                         |
| [8473] | <222> (24) .. (24)                                                         |
| [8474] | <223> Xaa为L或R                                                              |
| [8475] | <220>                                                                      |
| [8476] | <221> MISC_FEATURE                                                         |
| [8477] | <222> (32) .. (32)                                                         |
| [8478] | <223> Xaa为W、H、Y或F                                                          |
| [8479] | <400> 489                                                                  |
| [8480] | Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly            |
| [8481] | 1                      5                      10                      15   |
| [8482] | Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Xaa            |
| [8483] | 20                      25                      30                         |

---

|        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| [8484] | Leu | Ala | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Lys | Ala | Pro | Lys | Leu | Leu | Ile |
| [8485] |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| [8486] | Tyr | Ala | Ala | Ala | Ser | Leu | Ala | Asp | Gly | Val | Pro | Ser | Arg | Phe | Ser | Gly |
| [8487] |     |     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |
| [8488] | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Phe | Thr | Ile | Ser | Ser | Leu | Gln | Pro |
| [8489] | 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |
| [8490] | Glu | Asp | Phe | Val | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln | Leu | Tyr | Ser | Ile | Pro | Arg |
| [8491] |     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |
| [8492] | Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Lys | Leu | Glu | Ile | Lys |     |     |     |     |     |
| [8493] |     |     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     |     |

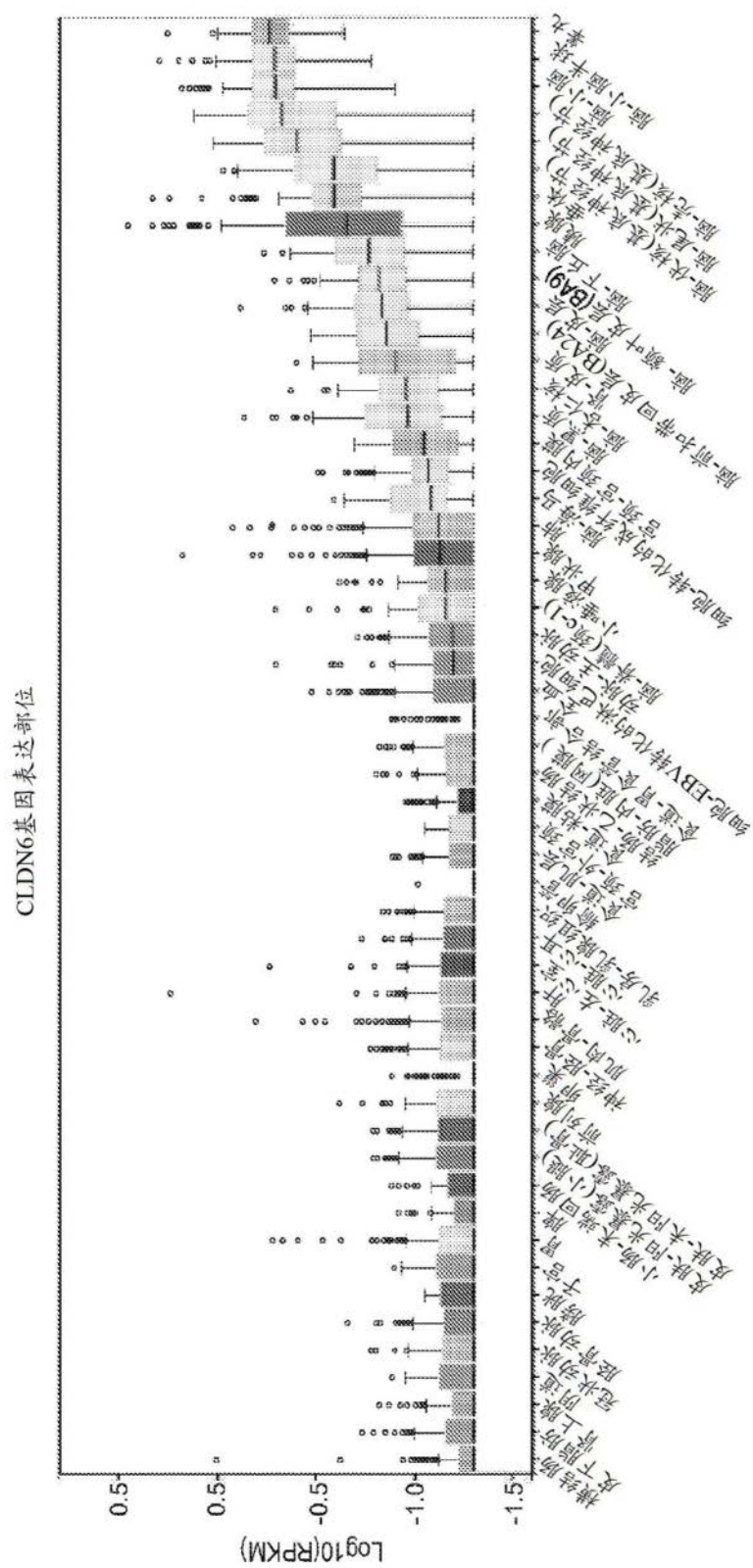


图1

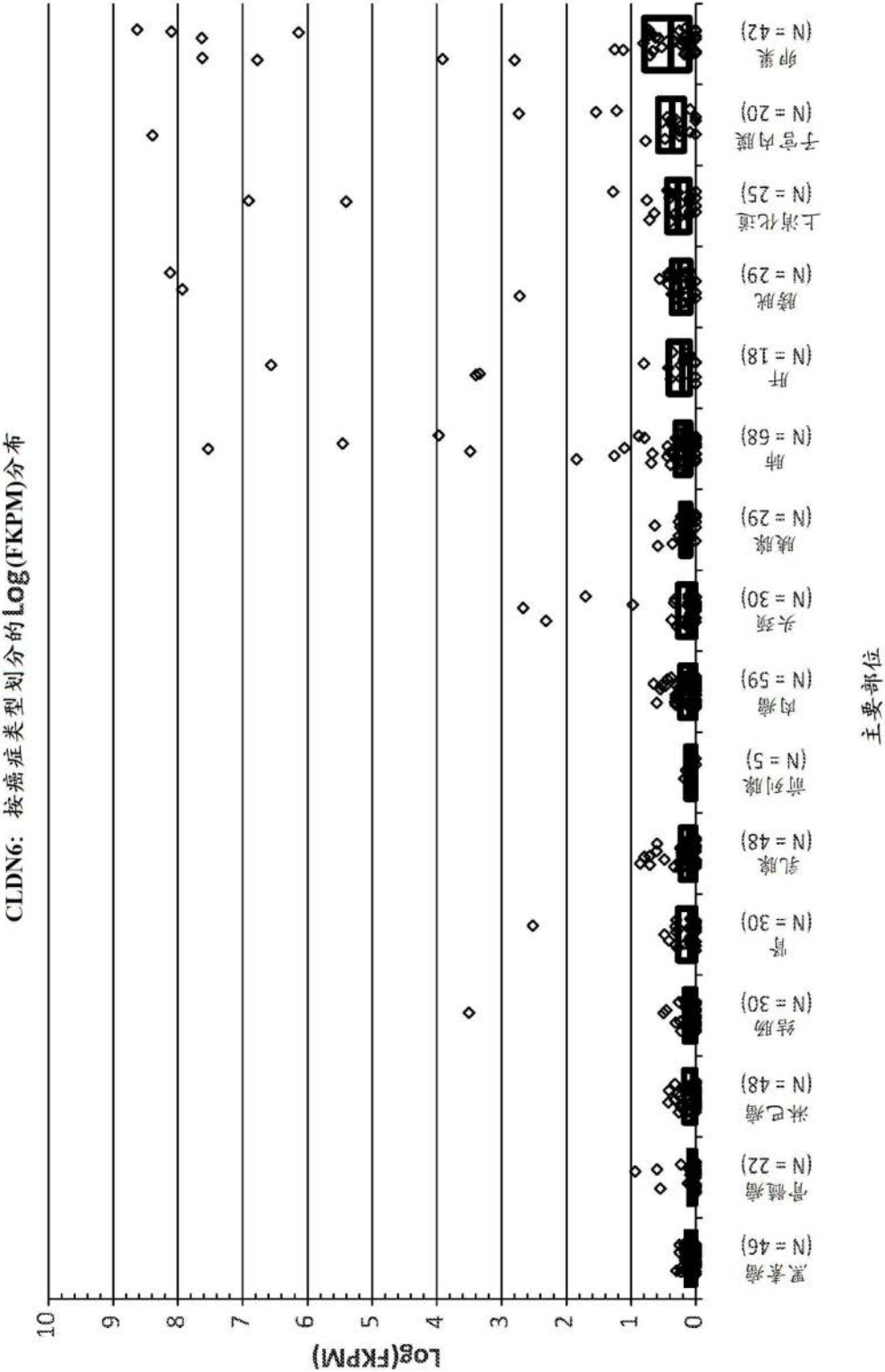


图2

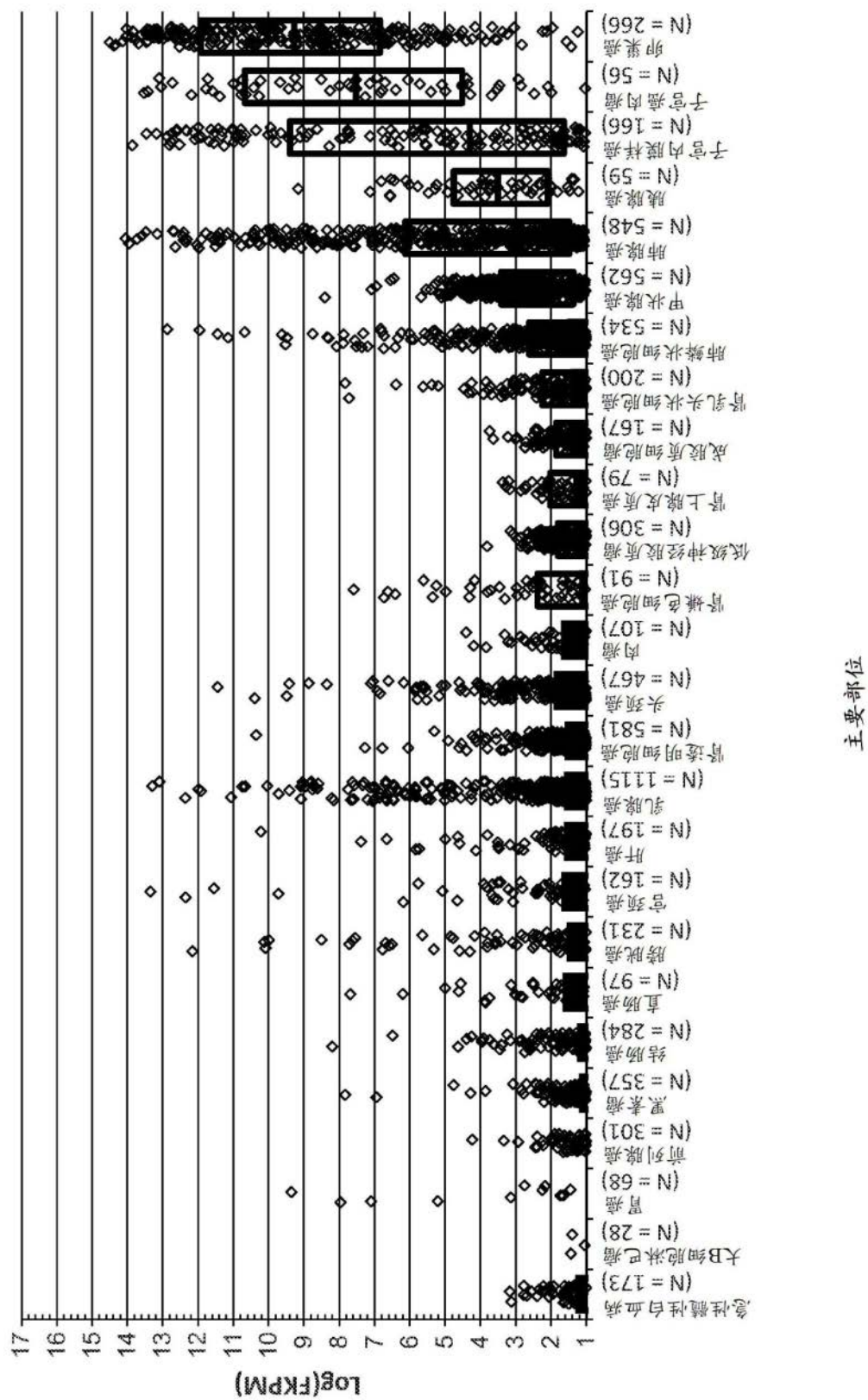


图3

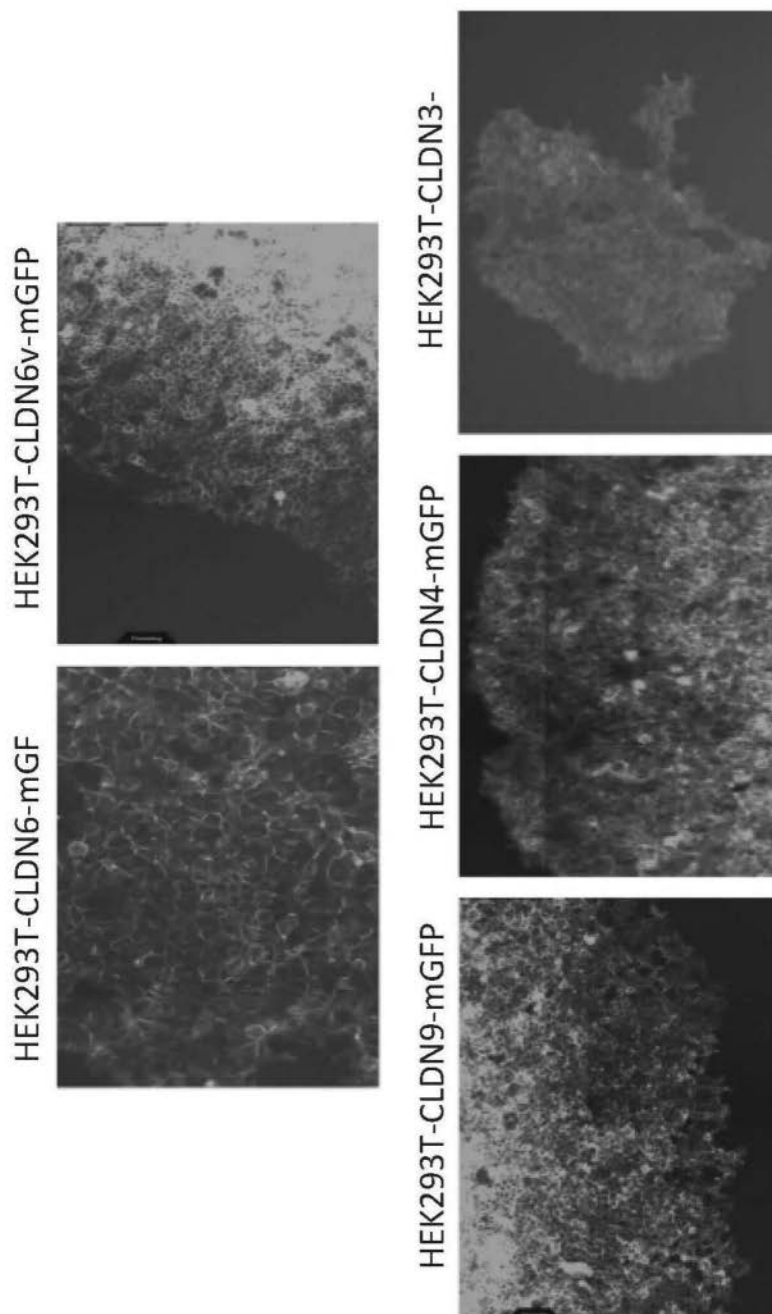


图4

CLD6\_人 =SEQ ID NO:1  
CLD3\_人 =SEQ ID NO:5  
CLD4\_人 =SEQ ID NO:6  
CLD9\_人 =SEQ ID NO:7  
CLD6\_小鼠 =SEQ ID NO:176

274

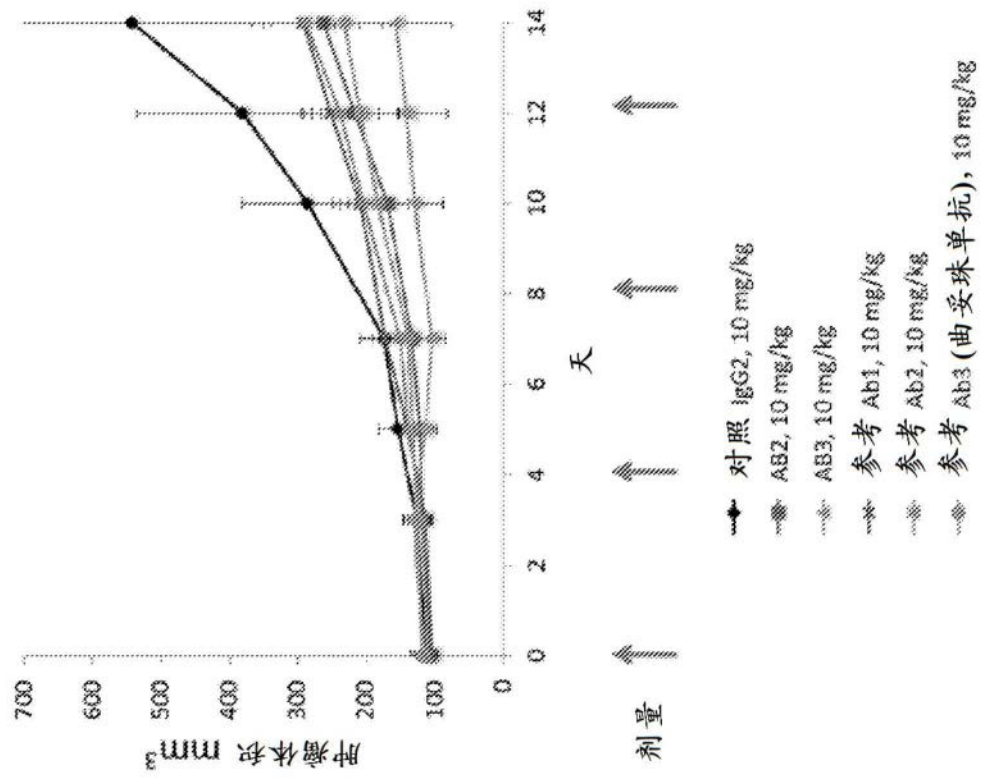


图6A

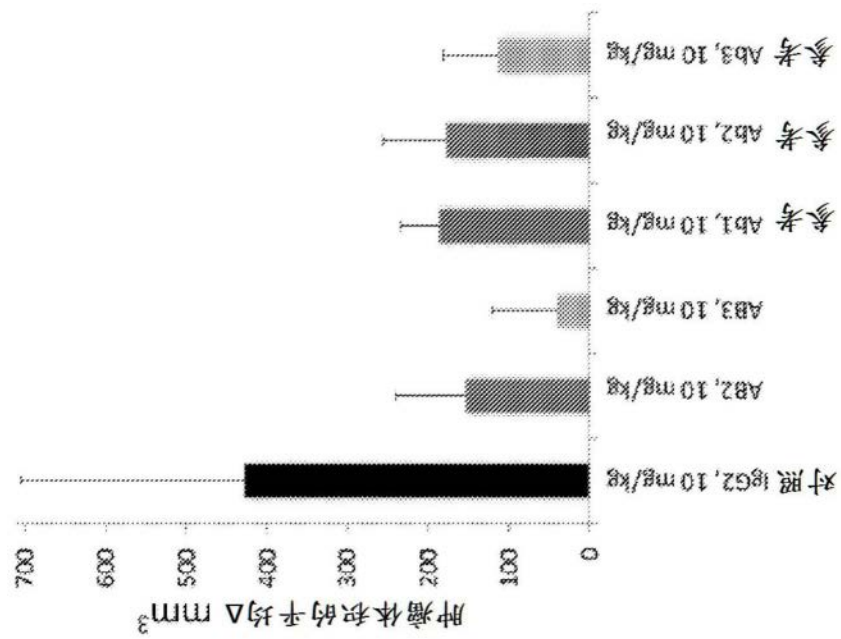


图6B

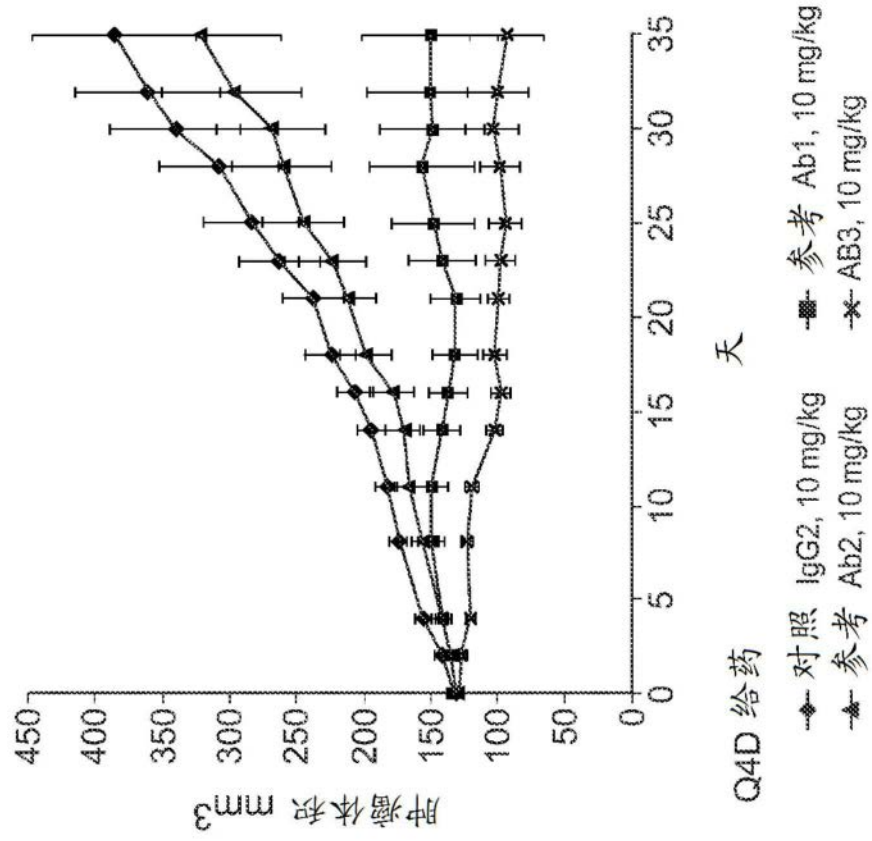


图7A

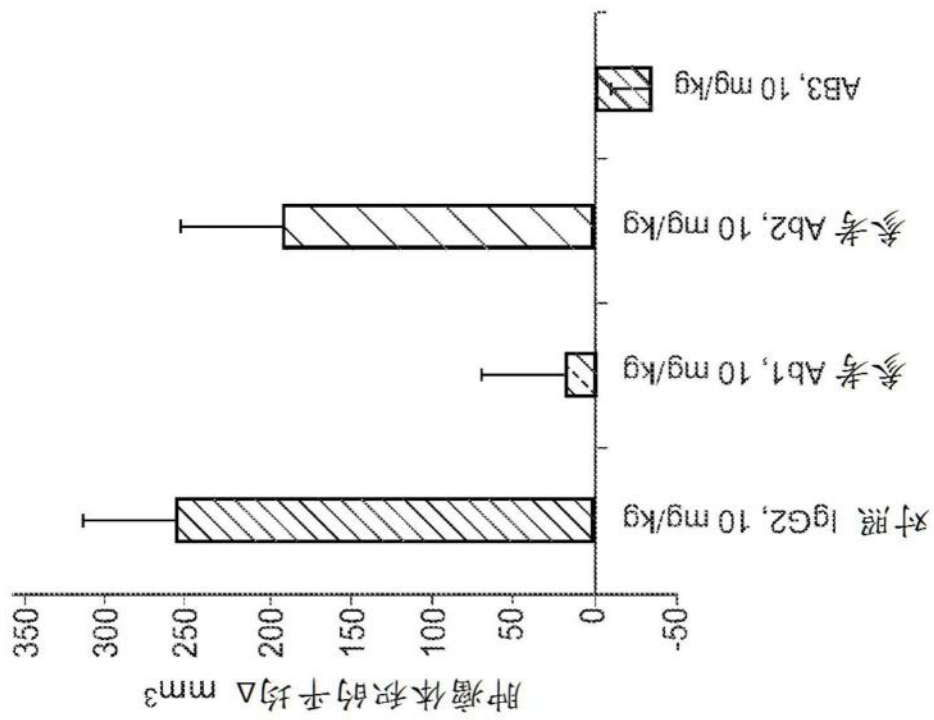


图7B

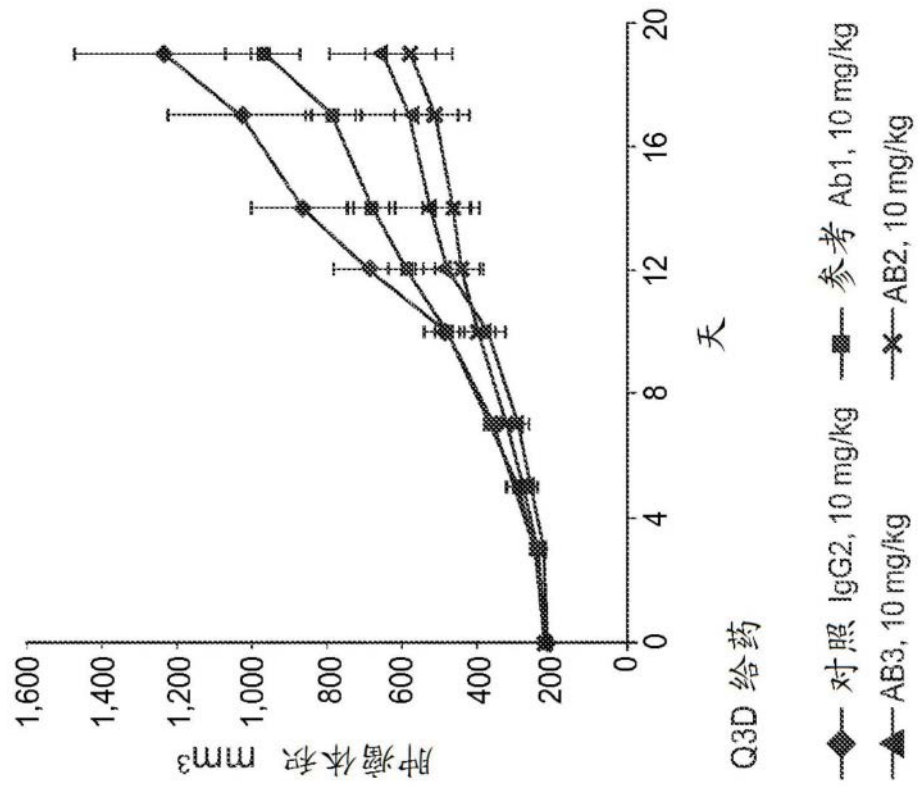


图8A

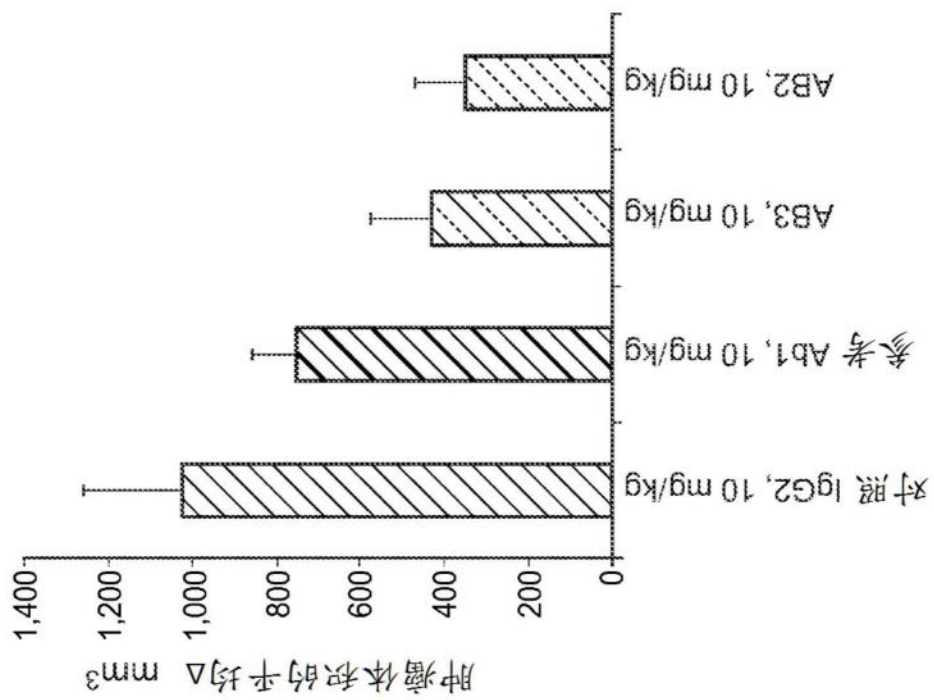


图8B

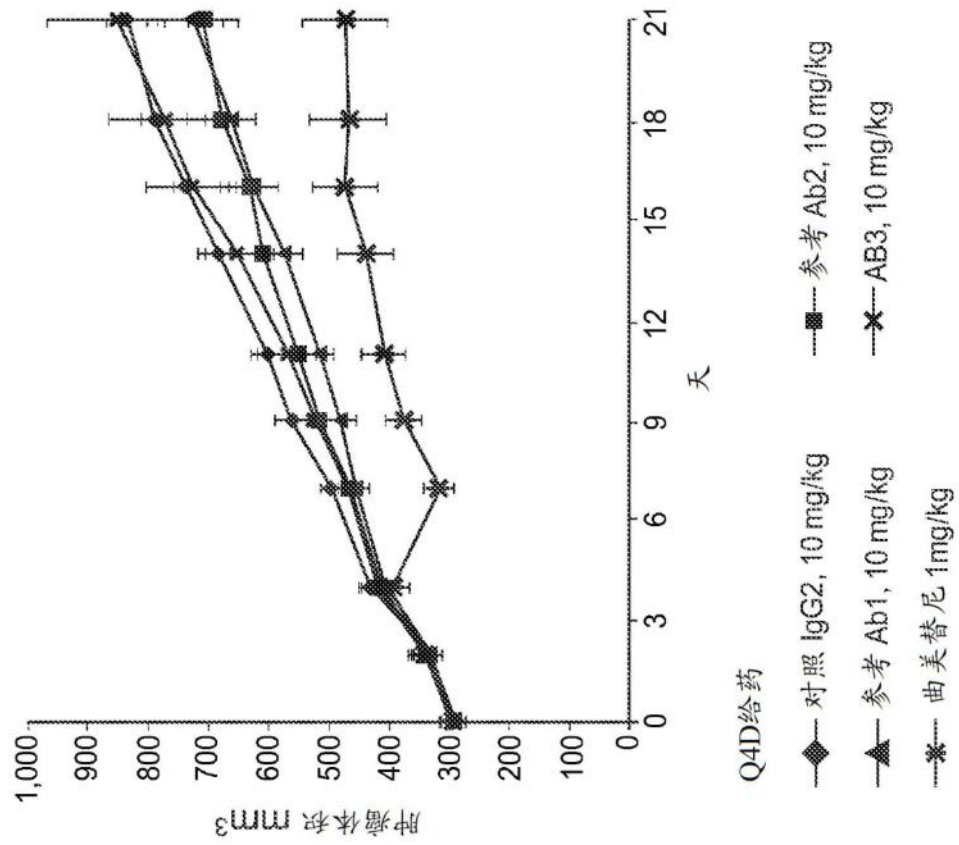


图9A

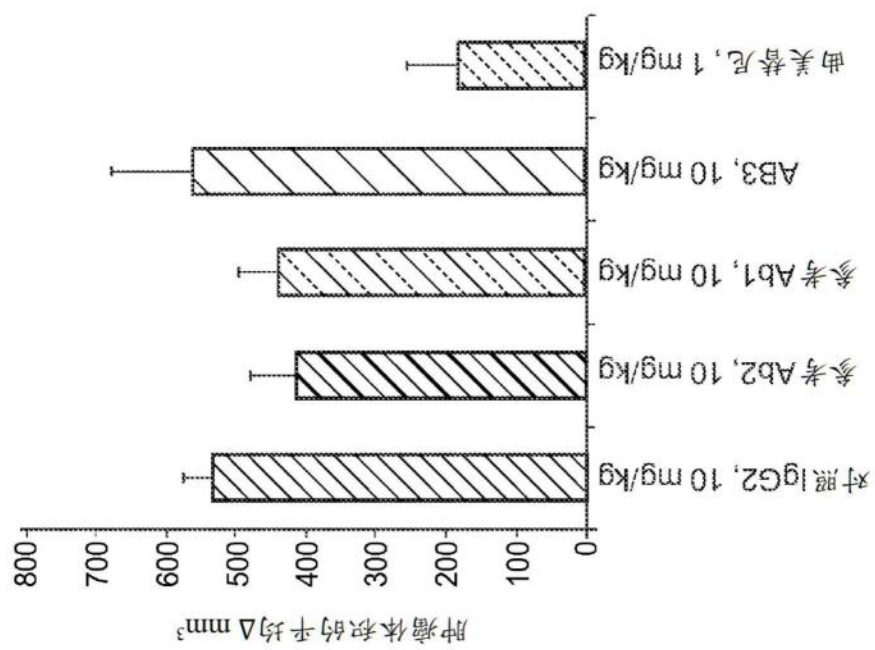


图9B

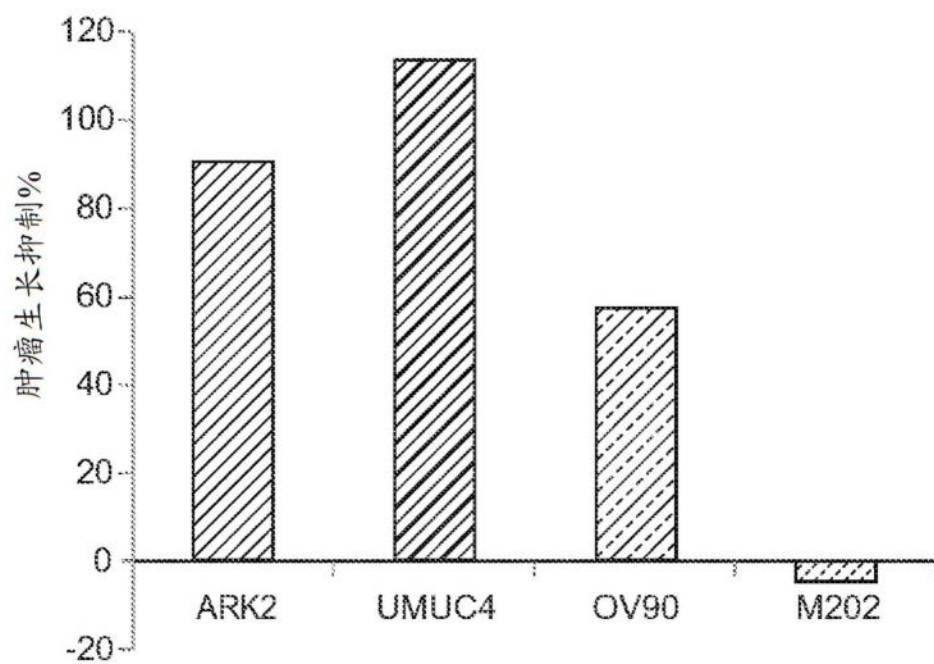


图10A

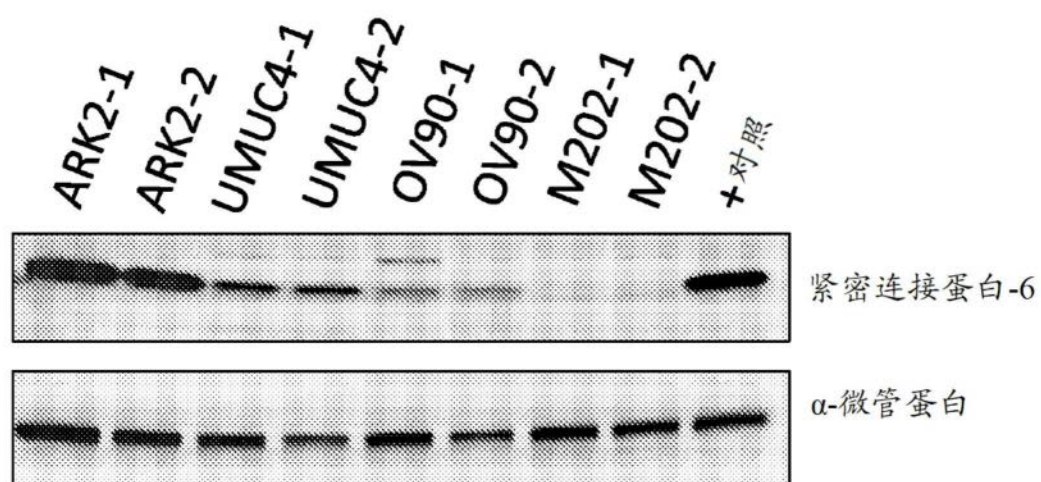


图10B

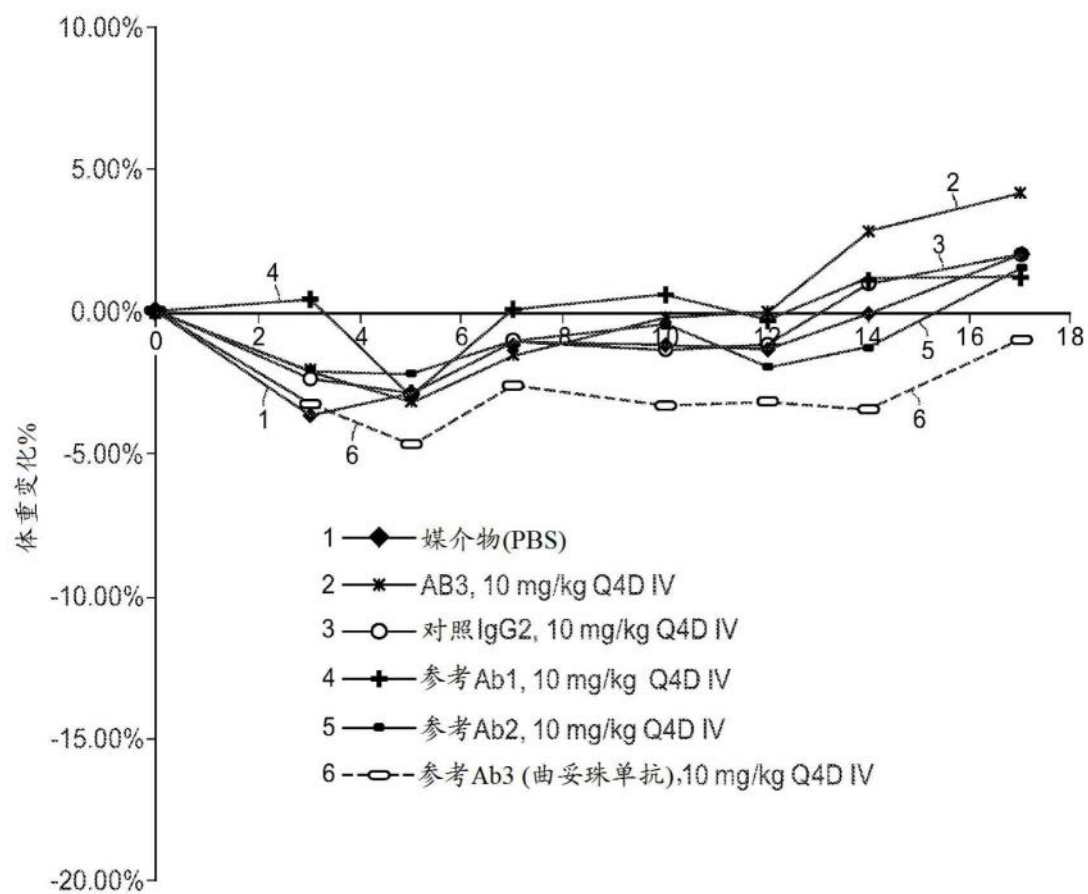


图11

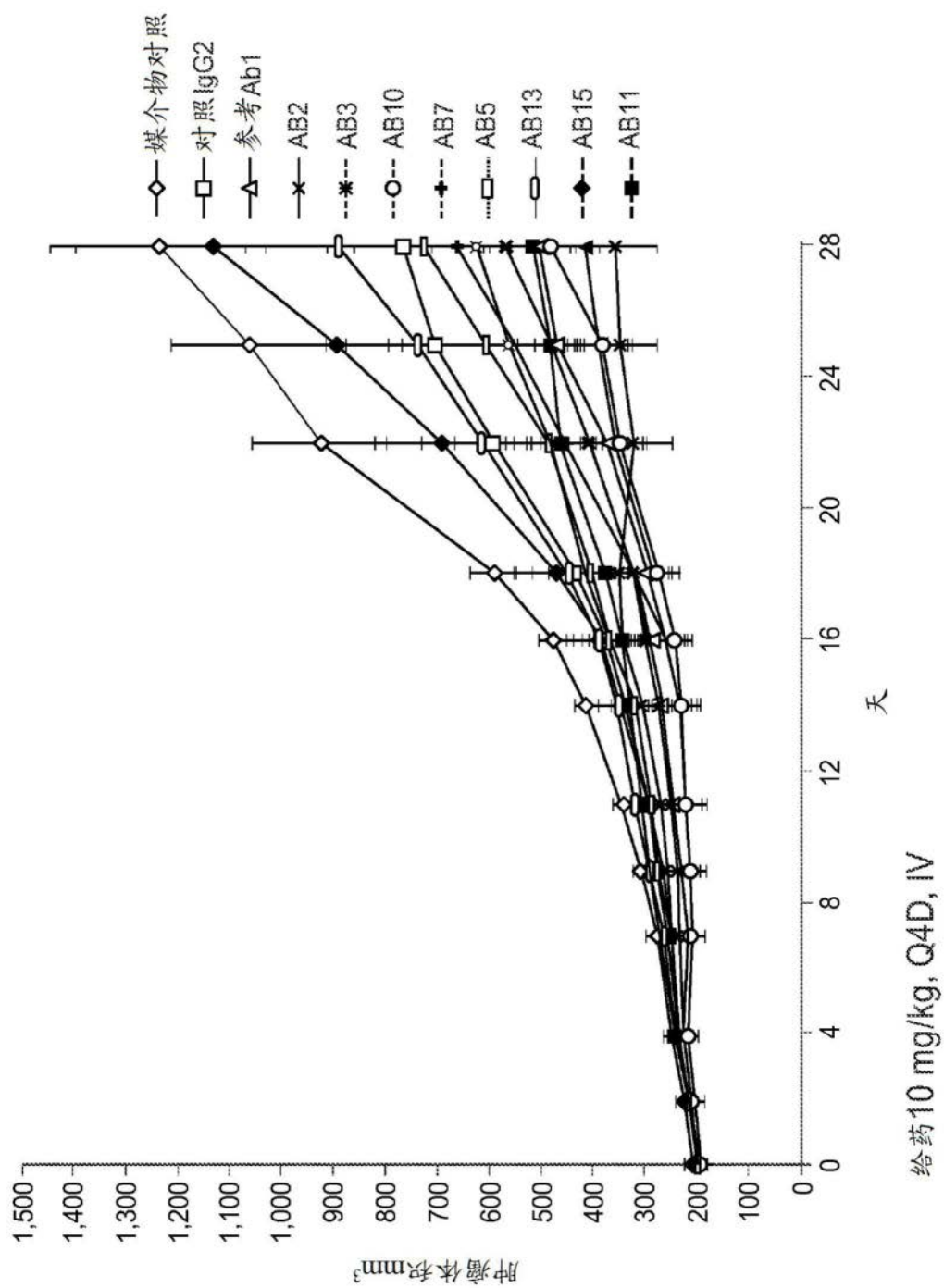


图12A

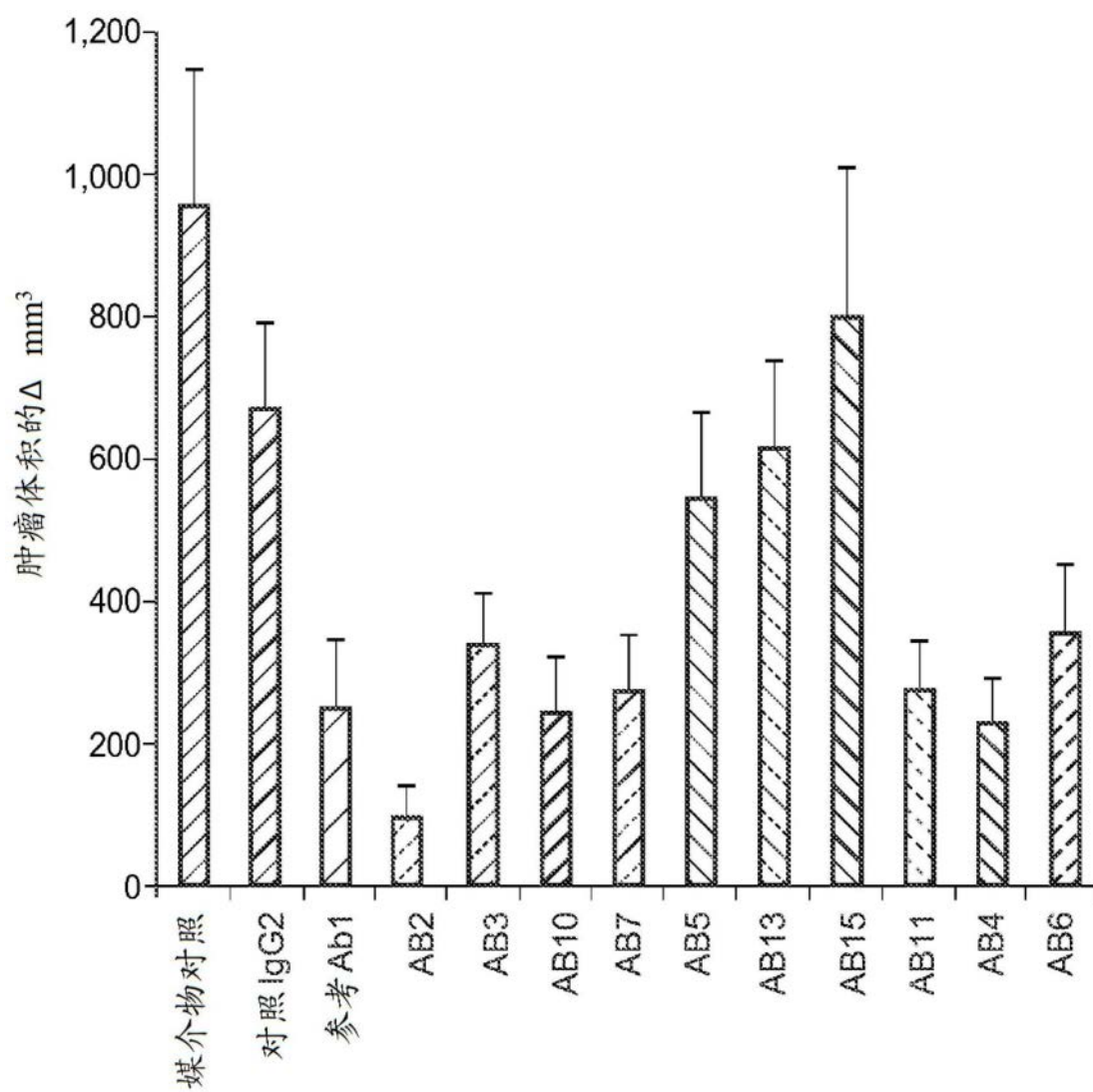


图12B

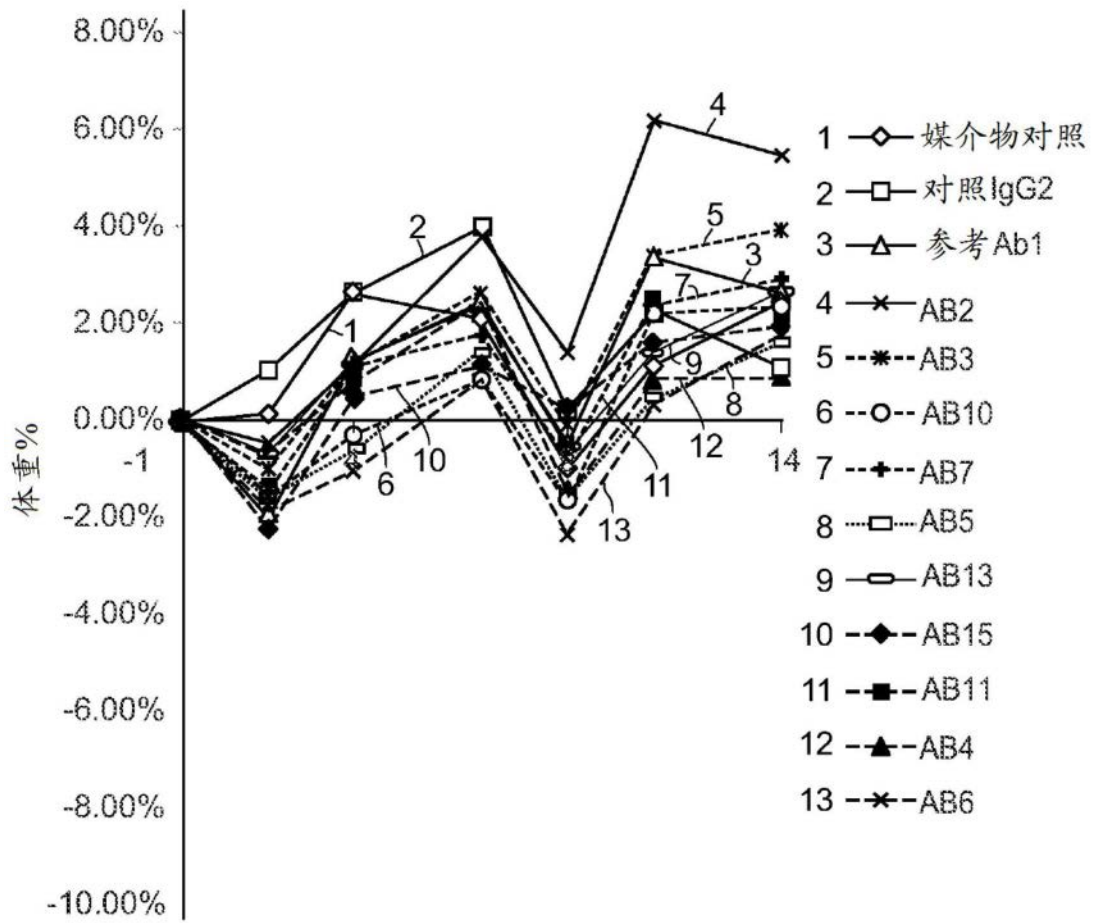


图13

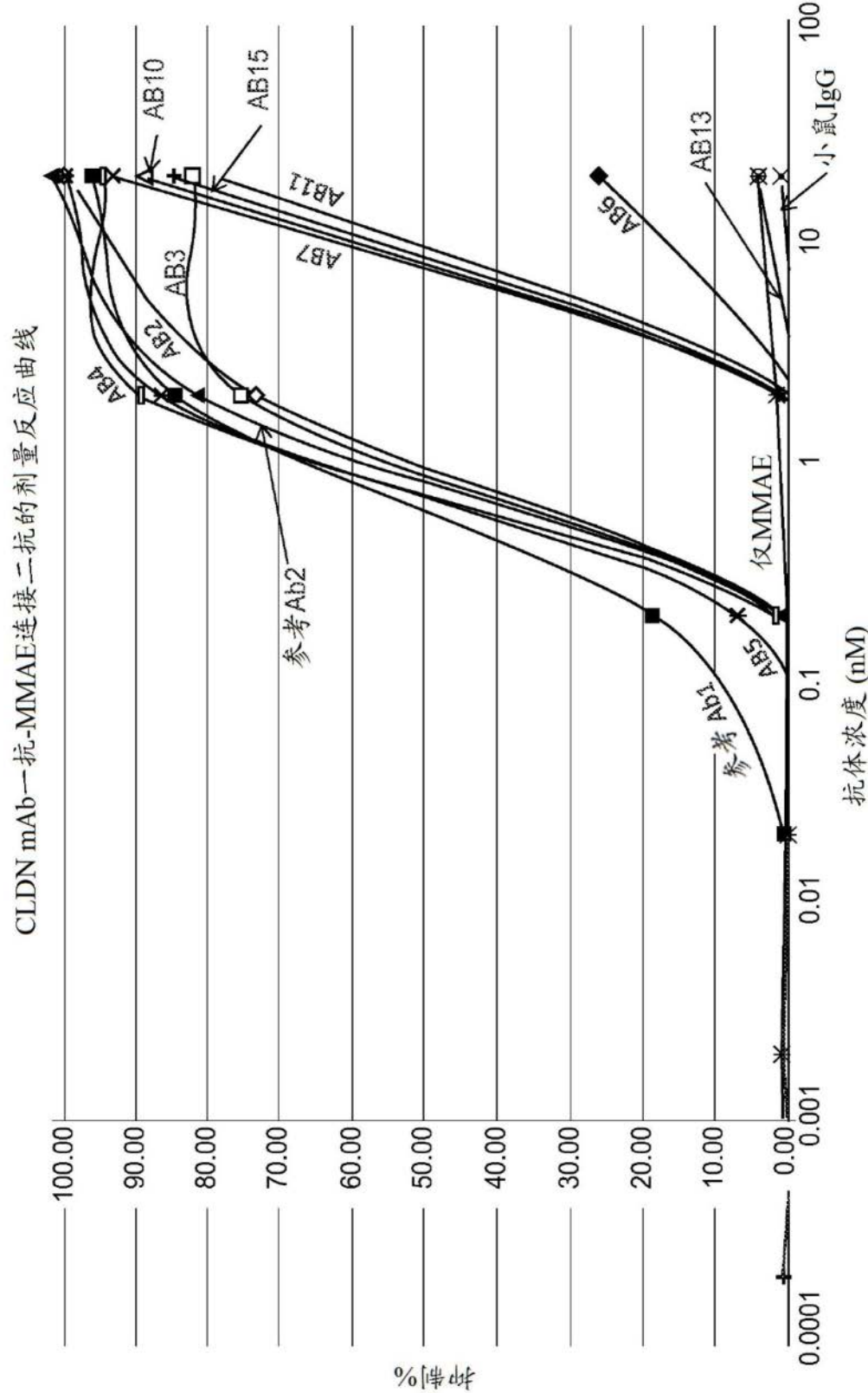


图14

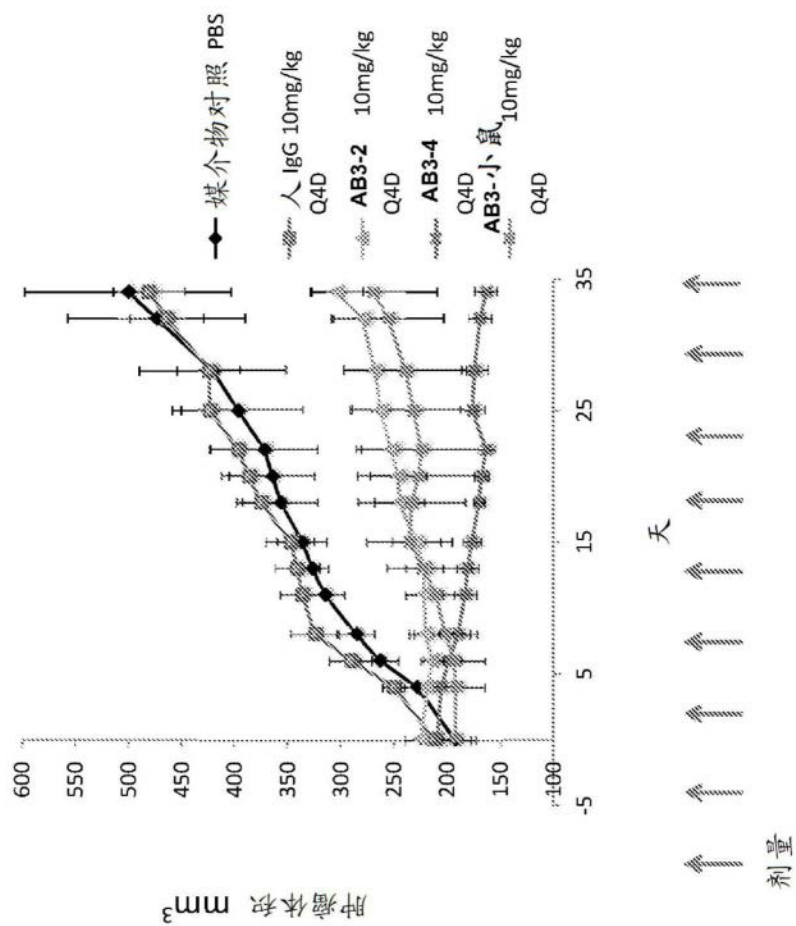


图15A

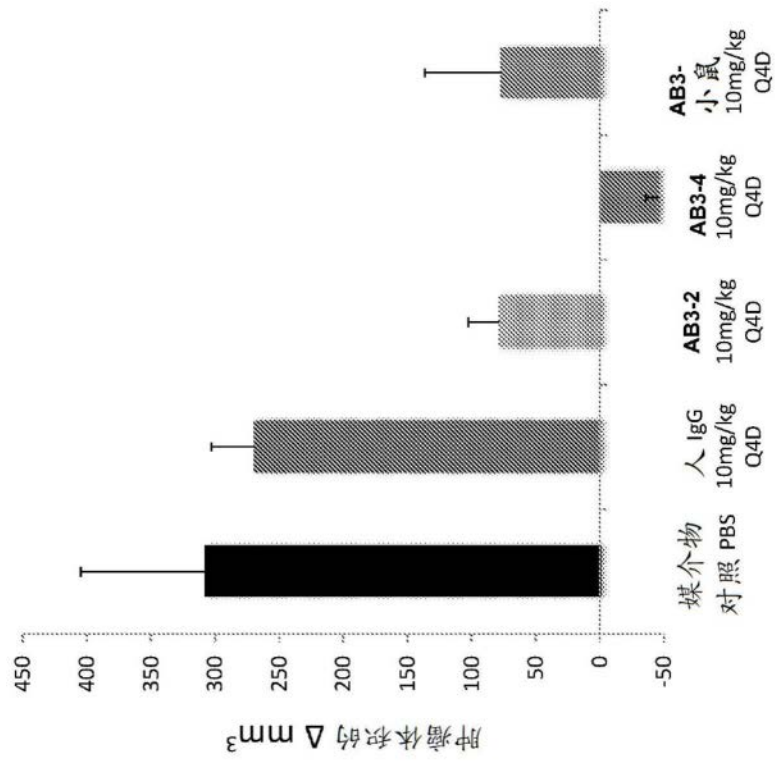


图15B

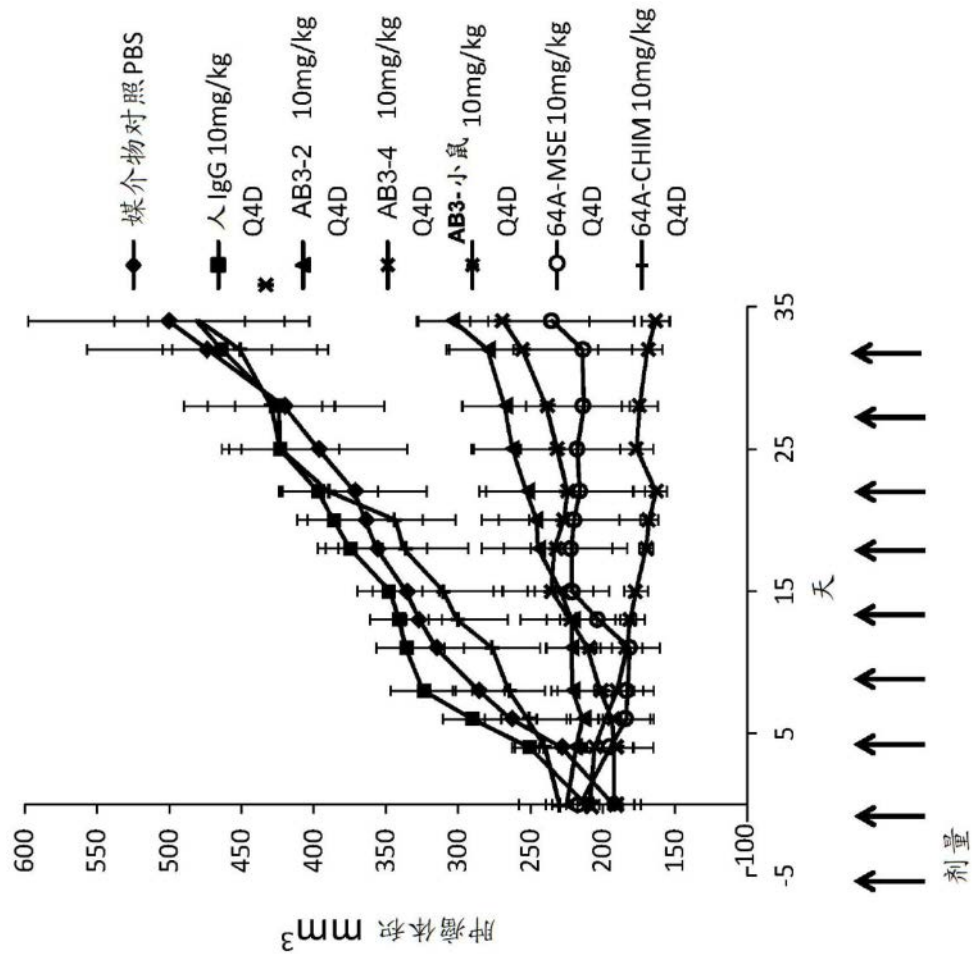


图16A

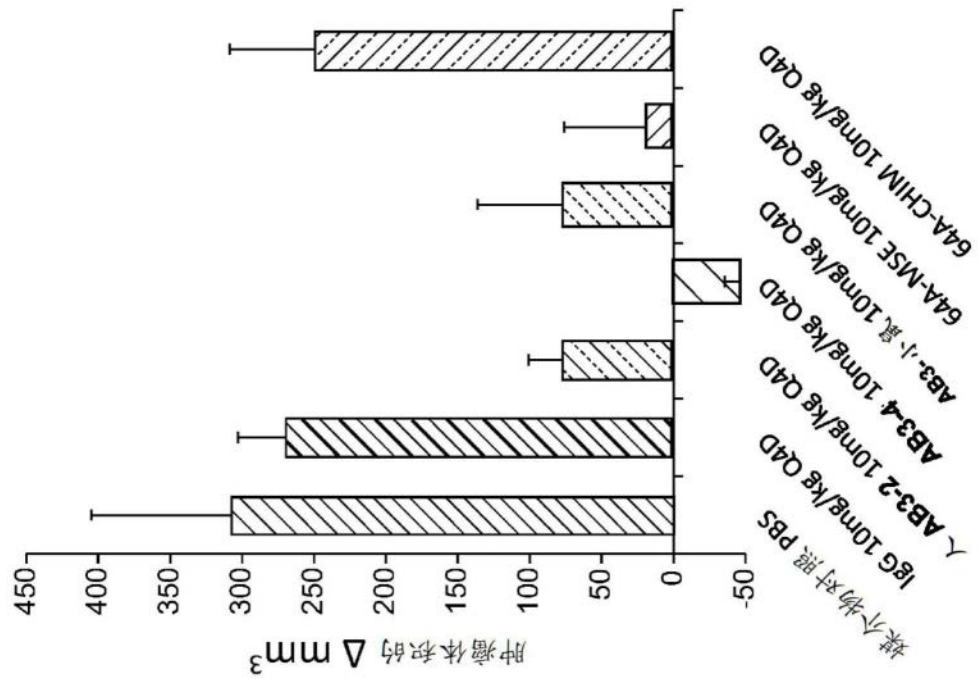


图16B

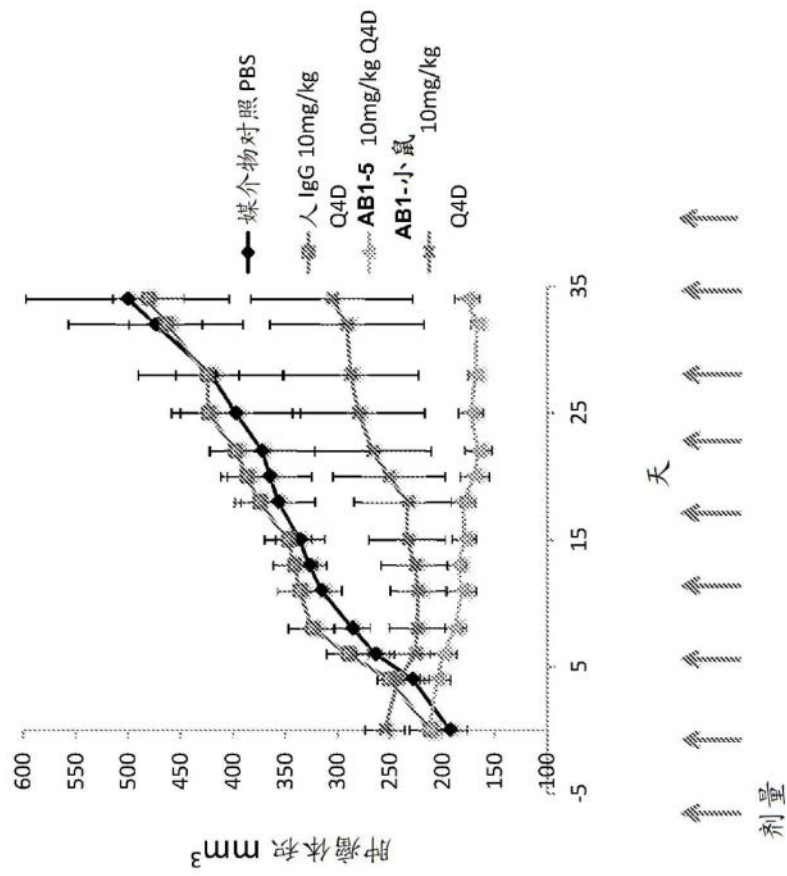


图17A

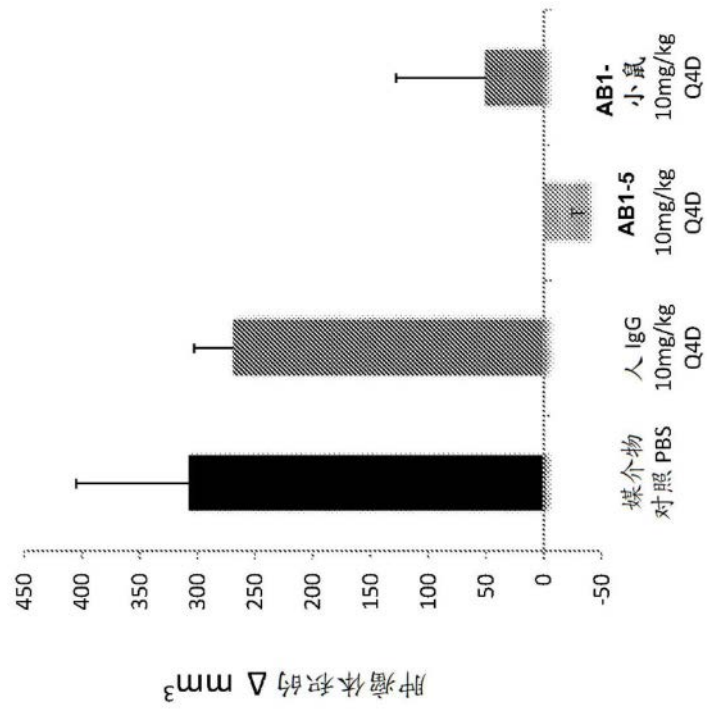


图17B

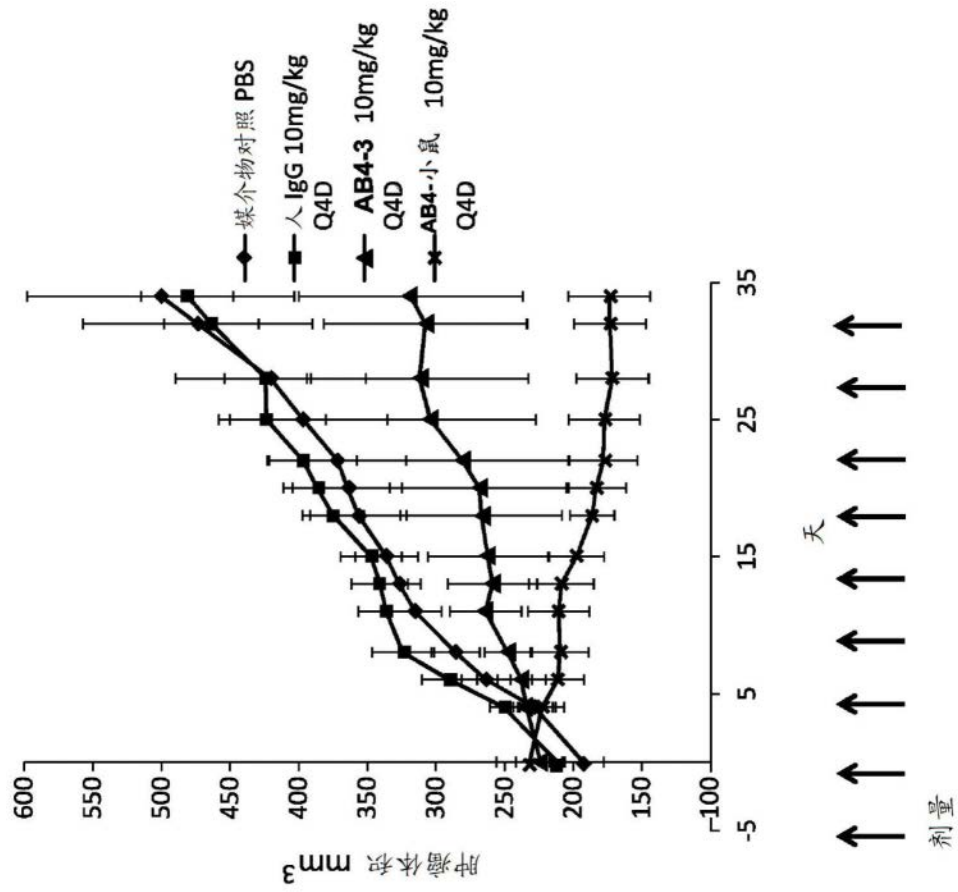


图18A

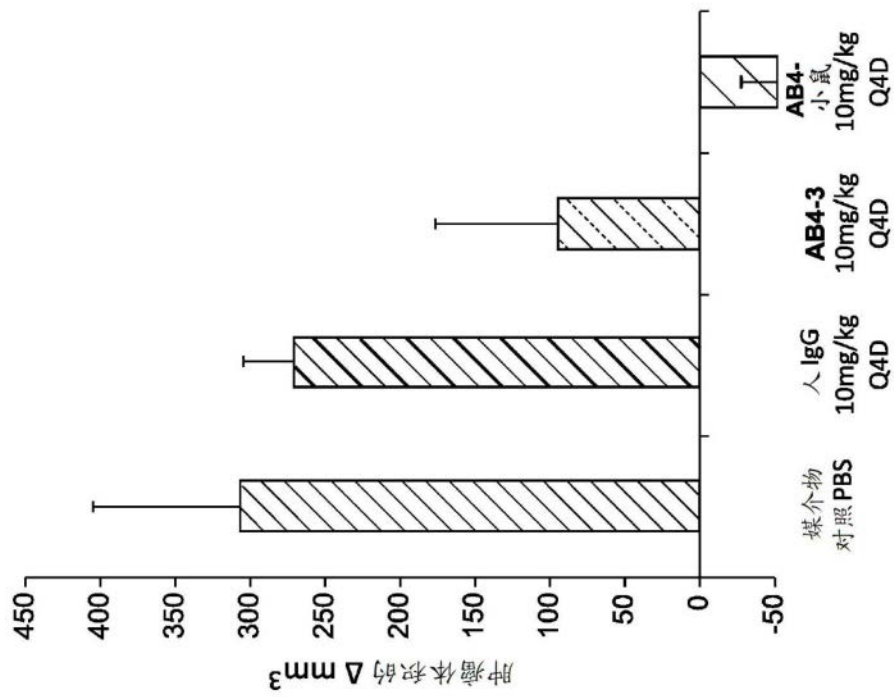


图18B

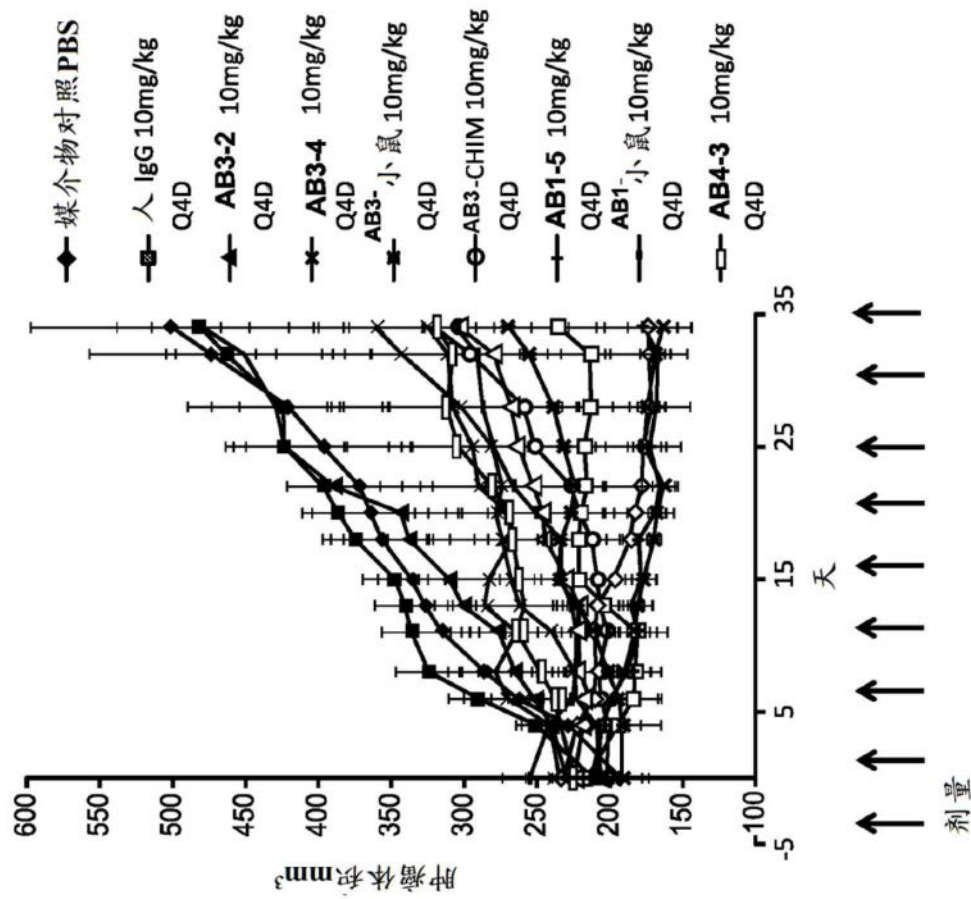


图19A

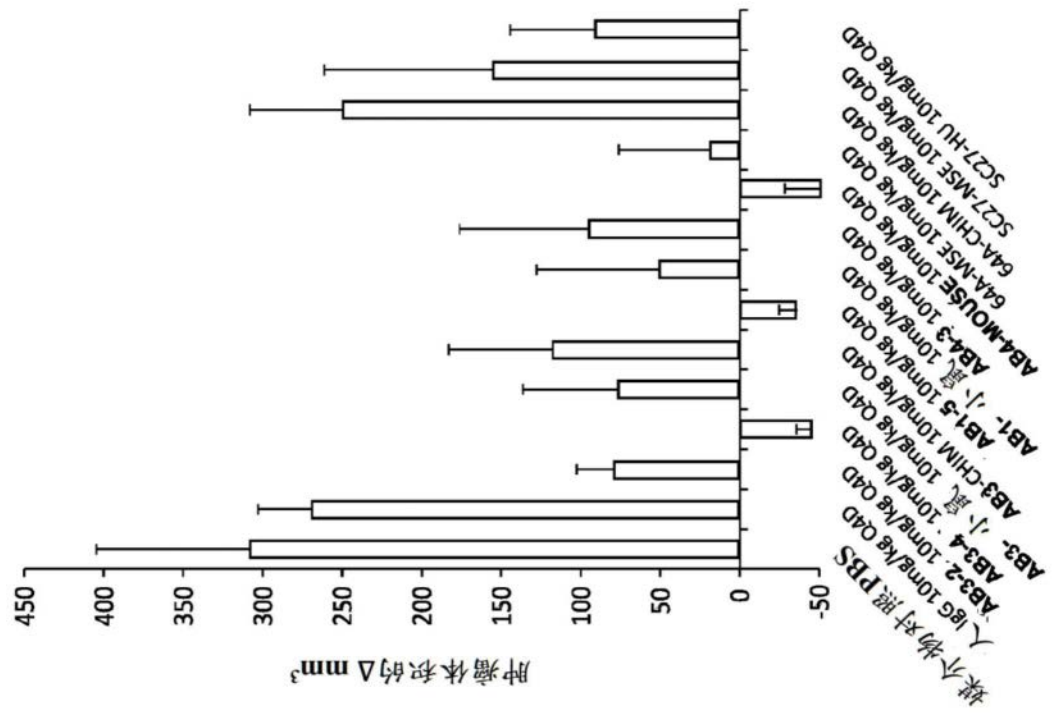


图19B

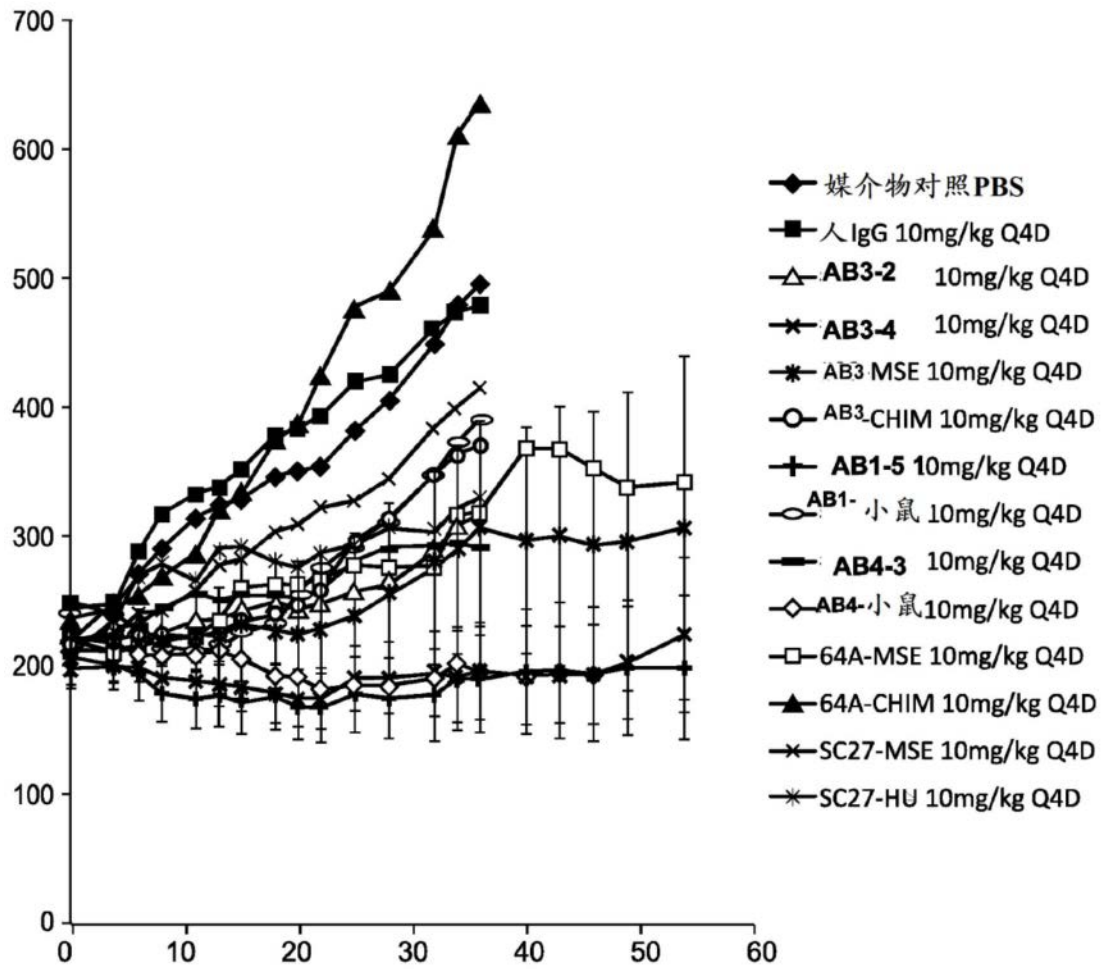


图20

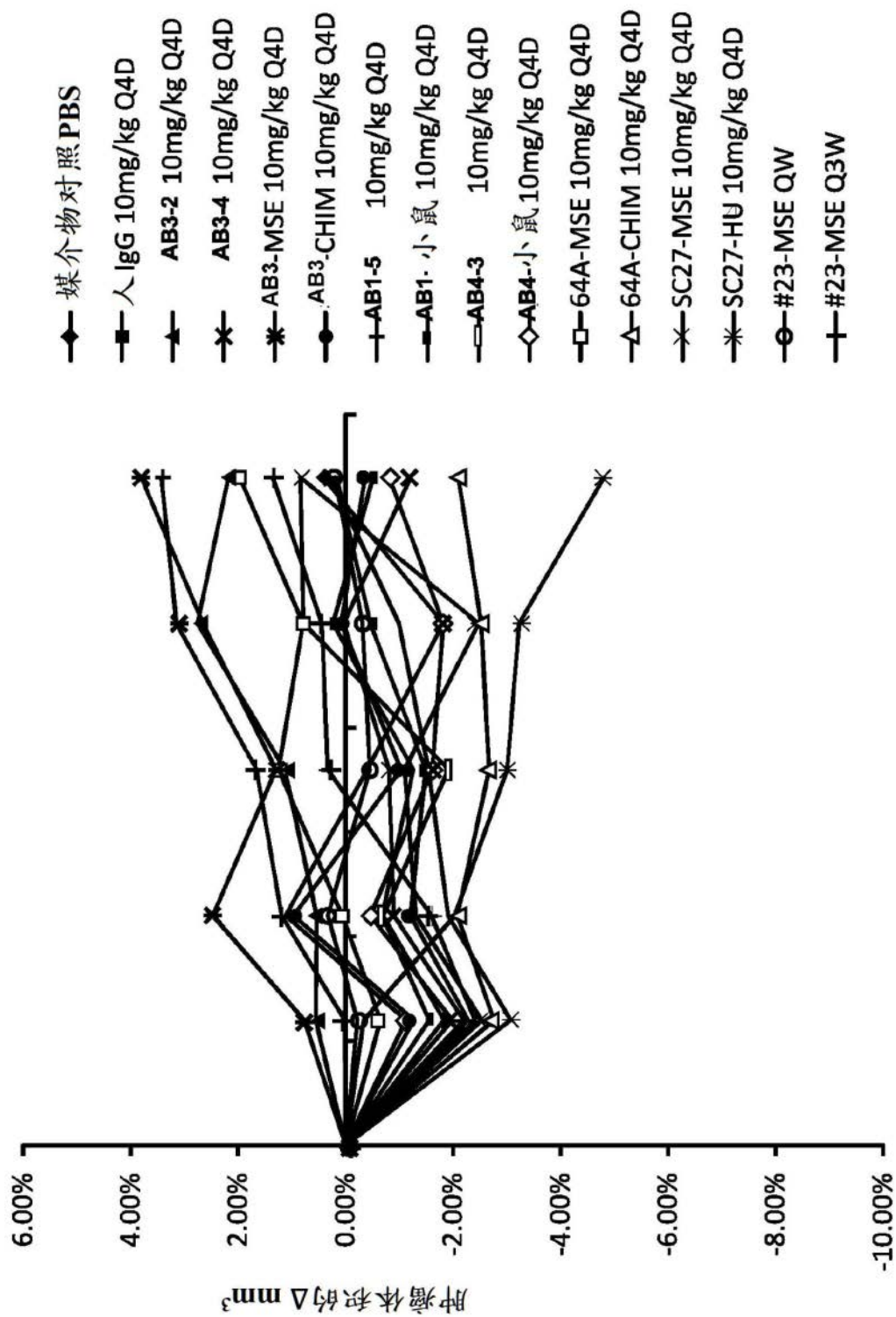


图21