



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I850203 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：107136021

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 12 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

(30)優先權：	2017/10/14	美國	62/572,468
	2017/10/25	美國	62/577,140
	2018/01/03	美國	62/613,358
	2018/05/02	美國	62/666,065
	2018/09/14	美國	62/731,622

(71)申請人：美商 C Y T O M X 生物製藥公司 (美國) CYTOMX THERAPEUTICS, INC. (US)
美國(72)發明人：伯斯坦尼 蕾拉 BOUSTANY, LEILA MARIE (US)；拉波特 雪莉 LA PORTE,
SHERRY L. (US)；艾文 布萊恩 IRVING, BRYAN A. (US)；弗蘭德茲 珍妮
FLANDEZ, JEANNE GRACE (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 2012158818A2

WO 2016014974A2

WO 2017157305A1

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：24 共 413 頁

(54)名稱

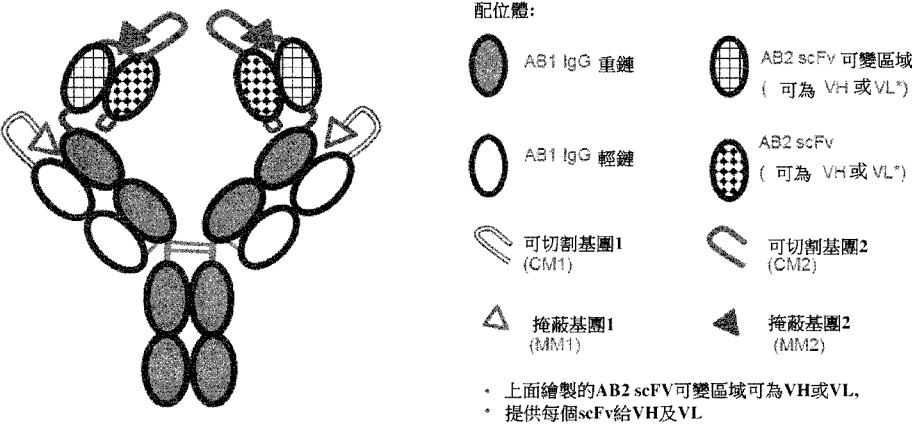
抗體、可活化之抗體、雙特異性抗體、和雙特異性可活化之抗體、及其使用方法

(57)摘要

本文提供抗體、可活化抗體(AA)、雙特異性抗體、及雙特異性可活化抗體(BAA)。亦提供該些抗體、AA、雙特異性抗體、及 BAA 之製造方法及使用方法。

Provided herein antibodies, activatable antibodies (AAs), bispecific antibodies, and bispecific activatable antibodies (BAAs). Also provided herein are methods of making and methods of use of these antibodies, AAs, bispecific antibodies, and BAAs.

指定代表圖：



【圖 17】



I850203

公告本

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗體、可活化之抗體、雙特異性抗體、和雙特異性
可活化之抗體、及其使用方法

【英文發明名稱】

ANTIBODIES, ACTIVATABLE ANTIBODIES, BISPECIFIC
ANTIBODIES, AND BISPECIFIC ACTIVATABLE ANTIBODIES
AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本文提供抗體、可活化抗體(AA)、雙特異性抗體、及
雙特異性可活化抗體(BAA)。亦提供該些抗體、AA、雙特
異性抗體、及BAA之製造方法及使用方法。

【英文】

Provided herein antibodies, activatable antibodies (AAs), bispecific antibodies, and
bispecific activatable antibodies (BAAs). Also provided herein are methods of
making and methods of use of these antibodies, AAs, bispecific antibodies, and BAAs.

【指定代表圖】第(17)圖。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗體、可活化之抗體、雙特異性抗體、和雙特異性可活化之抗體、及其使用方法

【英文發明名稱】

ANTIBODIES, ACTIVATABLE ANTIBODIES, BISPECIFIC
ANTIBODIES, AND BISPECIFIC ACTIVATABLE ANTIBODIES
AND METHODS OF USE THEREOF

相關申請的交叉引用

【0001】本申請案主張2017年10月14日申請之美國臨時專利申請案62/572,468號之權利；2017年10月25日申請之美國臨時專利申請案62/577,140號之權利；2018年1月3日申請之美國臨時專利申請案62/613,358號之權利；2018年5月2日申請之美國臨時專利申請案62/666,065號之權利；2018年9月14日申請之美國臨時專利申請案62/731,622號之權利，其內容以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】本文提供抗體、可活化之抗體(AA)、雙特異性抗體、以及雙特異性可活化之抗體(BAA)。本文亦提供該些抗體、AA、雙特異性抗體以及BAA的製造方法及使用方法。

參照序列表

【0003】「序列表」與 37 C.F.R §1.821.同時以電子方式提交，電腦可讀形式(CRF)，經由 EFS-Web，文件名為 CYTX-045-US SEQ LIST 10-08-18_ST25.txt，在此引用作為參考。序列表的電子副本創建於 10-04-18，檔案大小為 438 kilobytes。

【先前技術】

【0004】基於抗體的療法已被證明對幾種疾病有效治療，但在一些情況下，由於廣泛的標靶表現引起的毒性而限制它們的治療效果。另外，基於抗體的治療劑已經表現出其他限制，例如在投予後從循環中快速清除。

【0005】在小分子治療領域，已經開發了策略以提供活性化學實體的前藥。這些前藥以相對無活性(或顯著較低活性)的形式投予。一旦投予，前藥在活體內代謝成活性化合物。這種前藥策略可以提高藥物對其預期標靶的選擇性和減少不良反應。

【0006】因此，在基於抗體的抗體治療領域中仍然需要模擬小分子前藥的所需特徵。

【發明內容】

【0007】本文提供抗體、雙特異性抗體、可活化之抗體、以及雙特異性可活化之抗體、其製造方法、及使用方

法。該方法係在治療及診斷的用途。本發明之可活化之抗體及雙特異性抗體可用於減少通常由抗體結合其在健康組織以及患者組織上的標靶所引起的對健康組織的損害。

【0008】因此在一態樣中，本文提供雙特異性可活化之抗體(BAA)，其中該BAA，當活化時特異性結合至兩個標靶且包含以下結構：

a) 特異性結合至第一標靶的IgG抗體(AB1)，其中AB1包含：

a. 兩個重鏈(AB1 HC)及兩個輕鏈(AB1 LC)；以及
b. 連接至第一可切割基團(CM1)的第一掩蔽基團(MM1)以形成MM1-CM1建構體，其中MM1-CM1建構體的羧基末端係連接至該AB1的每條輕鏈的每個胺基末端，其中

c. 該MM1抑制該AB1結合至其標靶；以及

d. 該CM1係作用為第一蛋白酶受質的多肽，

b)每個特異性結合至第二標靶的兩個scFv(AB2)，其中每個AB2包含：

a. 連接至重鏈可變區的輕鏈可變區，其中每個AB2的羧基末端係連接至每個AB1重鏈的胺基末端；以及

b. 連接至第二可切割基團(CM2)的第二掩蔽基團(MM2)以形成MM2-CM2建構體，其中MM2-CM2建構體的羧基末端係連接至每個AB2的胺基末端，其中

c. 該MM2抑制該AB2結合至其標靶；以及

d. 該CM2係作用為第二蛋白酶受質的多肽，

- c)且其中該 BAA具有至少一種以下特徵：
- a. MM2包含 SEQ ID NO: 12之胺基酸序列；
 - b. MM1包含選自於表 7所列之序列所組成群組之胺基酸序列；
 - c. AB2包含如列於 SEQ ID NO: 2或 SEQ ID NO: 3之重鏈可變域或如列於 SEQ ID NO: 1或 SEQ ID NO: 4之輕鏈可變域；以及
 - d. AB1包含含有在 L234、L235、N297、以及 P331至少一個胺基酸位置的胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA具有減少效應 (effector) 功能。

【0009】 在一些實施例中，本文提供的該 BAA包含：雙特異性可活化之抗體 (BAA)，其中該 BAA，當活化時，特異性結合至兩個標靶且包含以下結構：

a. 特異性結合至第一標靶的 IgG 抗體 (AB1)，其中 AB1 包含兩個重鏈 (AB1 HC) 及兩個輕鏈 (AB1 LC)；以及其中 AB1 係連接至第一可切割基團 (CM1) 的第一掩蔽基團 (MM1) 以形成 MM1-CM1 建構體，其中 MM1-CM1 建構體的羧基末端係連接至該 AB1 的每條輕鏈的每個胺基末端，其中

該 MM1 抑制該 AB1 結合至其標靶；以及

該 CM1 係作用為第一蛋白酶受質的多肽，

b. 每個特異性結合至第二標靶的兩個 scFv (AB2)，其中每個 AB2 包含連接至重鏈可變區的輕鏈可變區，其中每

個 AB2 的羧基末端係連接至每個 AB1 重鏈的胺基末端；以及其中每個 AB2 連接至連接至第二可切割基團 (CM2) 的第二掩蔽基團 (MM2) 以形成 MM2-CM2 建構體，其中每個 MM2-CM2 建構體的羧基末端係連接至每個 AB2 的胺基末端，其中

該 MM2 抑制該 AB2 結合至其標靶；以及

該 CM2 係作用為第二蛋白酶受質的多肽，

且其中該 BAA 具有至少一種以下特徵：

i. MM2 包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；

ii. MM1 包含選自於表 7 所列之序列所組成群組之胺基酸序列；

iii. AB2 包含如列於 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域或如列於 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域；以及

iv. AB1 包含含有在 L234、L235、N297、以及 P331 至少一個胺基酸位置的胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應 (effector) 功能。

【0010】在一些實施例中，該 BAA 包含如列於 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域或如列於 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。在一些實施例中，該 AB1 結合腫瘤標靶以及該 AB2 結合免疫效應 (effector) 標靶。在一些實施例中，該係 T 細胞-銜接 (T cell-engaging) 雙特異性 (TCB) AA (TCBAA)。在一些實施例中，該 AB1 結合 EGFR 以

及 AB2 結合 CD3。在一實施例中，該 MM1 包含選自於表 7 所列之序列所組成群組之胺基酸序列。在一些實施例中，該 MM1 包含選自於 SEQ ID NO: 85 以及 SEQ ID NO: 78 所組成群組的胺基酸序列。在一些實施例中，該 MM1 包含 SEQ ID NO: 78。在一些實施例中，該 MM2 包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 CM 包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 CM 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 CM 該 CM 包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 CM1 包含選自於 SEQ ID NO: 14 以及 SEQ ID NO: 16 所組成群組的胺基酸序列。在一些實施例中，該 CM2 包含選自於 SEQ ID NO: 14 以及 SEQ ID NO: 17 所組成群組的胺基酸序列。在一些實施例中，本文提供 BAA CI106，包含如在表 11 及範例 1 的排列及序列。在一些實施例中，本文提供 BAA CI107，包含如在表 11 及範例 1 的排列及序列。在一些實施例中，本文提供 BAA CI079，包含如在表 11 及範例 1 的排列及序列。在一些實施例中，本文提供 BAA CI090，包含如在表 11 及範例 1 的排列及序列。在一些實施例中，本文提供 BAA CI135，包含如在表 11 及範例 1 的排列及序列。在一些實施例中，本文提供 BAA CI136，包含如在表 11 及範例 1 的排列及序列。在一些實施例中，該 AB1 包含在 L234、L235、以及 P331 胺基酸位置至少兩個胺基酸取代。在一些實施例中，該 AB1 包含在 L234、L235、以及 P331 胺基酸位置的胺基酸取代。在一些實施例中，該 AB1

包含 L234F、L235E、以及 P331S 的胺基酸取代。在一些實施例中，該 AB1 包含含有在 N297 的胺基酸取代的 Fc 域。在一些實施例中，該 AB1 包含 L234F、L235E、P331S、以及 N297Q 的胺基酸取代。在一些實施例中，AB1 的重鏈包含表 6 所列的 SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75 以及 SEQ ID NO: 76。

【0011】在另一態樣中，本文提供雙特異性可活化之抗體(BAA)，包含：

a) 特異性結合第一標靶的 IgG 抗體(AB1)，其中 AB1 包含：

- i. 兩個重鏈(AB1 HC)及兩個輕鏈(AB1 LC)；以及
- ii. 連接至第一可切割基團(CM1)的第一掩蔽基團(MM1)以形成 MM1-CM1 建構體，其中 MM1-CM1 建構體的羧基末端係連接至該 AB1 的每條輕鏈的每個胺基末端，其中

該 MM1 抑制該 AB1 結合至其標靶；以及

該 CM1 係作用為第一蛋白酶受質的多肽，

b) 每個特異性結合至第二標靶的兩個 scFv(AB2)，其中每個 AB2 包含：

- i. 連接至重鏈可變區的輕鏈可變區，其中每個 AB2 的羧基末端係連接至每個 AB1 重鏈的胺基末端；以及

- ii. 連接至第二可切割基團(CM2)的第二掩蔽基團(MM2)以形成 MM2-CM2 建構體，其中 MM2-CM2 建構體的

羧基末端係連接至每個 AB2 的胺基末端，其中

該 MM2 抑制該 AB2 結合至其標靶；以及

該 CM2 係作用為第二蛋白酶受質的多肽，

且其中 AB1 包含含有在 L234、L235、N297、以及 P331 至少一個胺基酸位置之胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應。在一些實施例中，含有在 L234、L235、N297、以及 P331 至少一個胺基酸位置之胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應。在一些實施例中，含有在 L234、L235、以及 P331 至少一個胺基酸位置之胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應。在一些實施例中，該第一標靶係選自於表 9 所列標靶組成的群組以及該第二標靶係選自於表 9 所列標靶組成的群組。

【0012】 在一些實施例中，本文提供的該 BAA，包含：

a) 雙特異性可活化之抗體(BAA)，包含：

i) 特異性結合至第一標靶的 IgG 抗體(AB1)，其中 AB1 包含兩個重鏈(AB1 HC)及兩個輕鏈(AB1 LC)；以及其中 AB1 係連接至第一可切割基團(CM1)的第一掩蔽基團(MM1)以形成 MM1-CM1 建構體，其中 MM1-CM1 建構體的羧基末端係連接至該 AB1 的每條輕鏈的每個胺基末端，其中

該 MM1 抑制該 AB1 結合至其標靶；以及

該 CM1 係作用為第一蛋白酶受質的多肽，

ii) 每個特異性結合至第二標靶的兩個 scFv(AB2)，其中每個 AB2 包含連接至重鏈可變區的輕鏈可變區，其中每個 AB2 的羧基末端係連接至每個 AB1 重鏈的胺基末端；以及其中每個 AB2 連接至連接至第二可切割基團(CM2)的第二掩蔽基團(MM2)以形成 MM2-CM2 建構體，其中每個 MM2-CM2 建構體的羧基末端係連接至每個 AB2 的胺基末端，其中

該 MM2 抑制該 AB2 結合至其標靶；以及

該 CM2 係作用為第二蛋白酶受質的多肽，

且其中該 AB1 包含含有在 L234、L235、N297、以及 P331 至少一個胺基酸位置的胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應(effector)功能。在一些實施例中，在至少 L234、L235、N297、以及 P331 胺基酸位置的胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應(effector)功能。在一些實施例中，在至少 L234、L235、以及 P331 胺基酸位置，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應(effector)作用。在一些實施例中，該第一標靶係選自於表 9 所列標靶組成的群組以及該第二標靶係選自於表 9 所列標靶組成的群組。

【0013】在另一態樣中，本文提供可活化抗體(AA)，包含：(a)特異性結合至表皮生長因子受體(表皮生長因子受體，EGFR)的抗體(AB)，其中該 AB 為 IgG1 抗體，且其中

該 AB 的 Fc 域包含在 L234、L235、以及 P331 至少一個胺基酸位置的胺基酸取代，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 AA 具有減少效應 (effector) 功能；(b) 與 AB 耦合的掩蔽基團 (MM)，其中當 AA 是未切割的狀態時該 MM 會減少或抑制該 AB 結合至 EGFR；以及 (c) 與 AB 耦合的可切割基團 (CM)，其中該 CM 係作用為蛋白酶受質的多肽之功能。在一些實施例中，該胺基酸取代係 L234F、L235E、以及 P331S 的任何一個或多個。在一些實施例中，該 AB 包含在 L234、L235、以及 P331 至少兩個胺基酸位置的胺基酸取代。在一些實施例中，該 AB 包含在 L234、L235、以及 P331 胺基酸位置的胺基酸取代。在一些實施例中，該 AB 包含 L234F、L235E、以及 P331S 的胺基酸取代。在一些實施例中，該 AB 包含在 N297 胺基酸取代的 Fc 域。在一些實施例中，該 Fc 域包含 N297Q 突變。在一些實施例中，該 AB 包含 L234F、L235E、P331S、以及 N297Q 的胺基酸取代。在一些實施例中，該 MM 包含選自於表 7 所列序列組成群組之胺基酸序列。在一些實施例中，該 MM 包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 MM 包含 SEQ ID NO: 85 的胺基酸序列。在一些實施例中，該 CM 包含選自於表 4 所列序列組成群組之胺基酸序列。在一些實施例中，該 CM 包含 SEQ ID NO: 14 的胺基酸序列。在一些實施例中，該 CM 包含 SEQ ID NO: 16 的胺基酸序列。在一些實施例中，該 AA 係 BAA 的部份。

【0014】在另一態樣中，本文提供可活化抗體 (AA) 包

含：(a)特異性結合至表皮生長因子受體(EGFR)的抗體或其抗原結合片段(AB)；(b)與AB耦合的掩蔽基團(MM)，其中當AA是未切割的狀態時MM會減少或抑制該AB結合至EGFR，以及該MM包含選自於表7所列序列組成群組之胺基酸序列；以及(c)與AB耦合的可切割的基團(CM)，其中該CM係作用為蛋白酶受質的多肽之功能。在一些實施例中，該MM包含SEQ ID NO: 78的胺基酸序列。在一些實施例中，該CM包含經由絲胺酸蛋白酶或MMP的可切割的受質。在一些實施例中，該CM包含選自於SEQ ID NO: 18-56群組的胺基酸序列。在一些實施例中，該CM包含SEQ ID NO: 14的胺基酸序列。在一些實施例中，該CM包含SEQ ID NO: 16的胺基酸序列。在一些實施例中，該AA係BAA的部份。

【0015】在另一態樣中，本文提供係可活化抗體(AA)，包含：

【0016】(a)特異性結合至CD3的 ϵ 鏈的抗體或其抗原結合片段(AB)，其中該抗體包含如列於SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3之重鏈可變域或如列於SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 4之輕鏈可變域；(b)與AB耦合至掩蔽基團(MM)，其中當AA是未切割的狀態時MM會減少或抑制該AB結合至CD3；以及(c)與AB耦合的可切割基團(CM)，其中該CM係作用為蛋白酶受質的多肽之功能。在一些實施例中，該AB包含如列於SEQ ID NO: 2之重鏈可變域。在一些實施例中，該AB包含如列於SEQ ID NO: 3之重鏈可變域。在一些

實施例中，該 AB 包含如列於 SEQ ID NO: 1 之輕鏈可變域。在一些實施例中，該 AB 包含如列於 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。在一些實施例中，該 AB 包含如列於 SEQ ID NO: 2 之重鏈可變域以及如列於 SEQ ID NO: 1 之輕鏈可變域。在一些實施例中，該 AB 包含如列於 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域以及如列於 SEQ ID NO: 1 之輕鏈可變域。在一些實施例中，該 AB 包含如列於 SEQ ID NO: 2 之重鏈可變域以及如列於 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。在一些實施例中，該 AB 包含如列於 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域以及如列於 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。在一些實施例中，該 MM 包含選自於表所列之任一序列。在一些實施例中，該 CM 包含表 4 所列之任一序列。在一些實施例中，該 AA 係 BAA 的部份。

【0017】在另一態樣中，本文提供可活化抗體(AA)包含：(a)特異性結合至 CD3 的 epsilon 鏈(CD3 ϵ)的抗體或其抗原片段(AB)；(b)與 AB 耦合的掩蔽基團(MM)，其中當 AA 是未切割的狀態時 MM 會減少或抑制該 AB 結合至 CD3；其中 MM 包含 SEQ ID NO: 12 的胺基酸序列；以及(b)與 AB 耦合的可切割基團(CM)，其中該 CM 係作用為蛋白酶受質的多肽之功能。在一些實施例中，該 CM 包含表 4 所列任一序列。在一些實施例中，該 CM 包經由絲胺酸蛋白酶或 MMP 的可切割的受質。在一些實施例中，該 CM 包含選自於 SEQ ID NO: 18-56 群組的胺基酸序列。在一些實施例中，蛋白酶為 MMP。在一些實施例中，蛋白酶為絲胺酸蛋白酶。在一些實施例中，該 AA 係 BAA 的部份。

【 0018 】 在另一實施例中，本文提供可活化抗體 (AA)，包含：(a)特異性結合標靶的抗體 (AB)，其中該抗體係為 IgG1 抗體，且該抗體的 Fc 域包含在 L234、L235、以及 P331 至少一個胺基酸位置的胺基酸取代，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 AA 具有減少效應；(b)與 AB 耦合的掩蔽基團 (MM)，其中當 AA 是未切割的狀態時 MM 會減少或抑制該 AB 結合至標靶；以及 (c)與 AB 耦合的可切割基團 (CM)，其中該 CM 係作用為蛋白酶受質的多肽之功能。在一些實施例中，該 Fc 域包含在在至少 L234、L235、N297 以及 P331 胺基酸位置，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 AA 具有減少效應 (effector) 功能；在一些實施例中，該標靶選自於表 9 所列標靶組成之群組。在一些實施例中，該 AA 係 BAA 的部份。

【 0019 】 在另一態樣中，本文提供特異性結合至 CD3 的 ϵ (epsilon) 鏈的抗體或其抗原結合片段 (AB)，其中該抗體包含如列於 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域或如列於 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。在一些實施例中該抗體包含如列於 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域或如列於 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。在一些實施例中該抗體包含如列於 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域以及如列於 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。在一些實施例中該 AB 包含如列於 SEQ ID NO: 2 之重鏈可變域。在一些實施例中該 AB 包含如列於 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域。在一些實施例

中該 AB 包含如列於 SEQ ID NO: 1 之輕鏈可變域。在一些實施例中該 AB 包含如列於 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。在一些實施例中該 AB 包含如列於 SEQ ID NO: 2 之重鏈可變域以及如列於 SEQ ID NO: 1 之輕鏈可變域。在一些實施例中該 AB 包含如列於 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域以及如列於 SEQ ID NO: 1 之輕鏈可變域。在一些實施例中該 AB 包含如列於 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域以及如列於 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。在一些實施例中該 AB 包含如列於 SEQ ID NO: 2 之重鏈可變域以及如列於 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。在一些實施例中，該抗體為雙特異性 AB。在一些實施例中該抗體係 scFv。在一些實施例中該抗體係 IgG1 抗體。在一些實施例中，該抗體係 AA 係 BAA 的部份。

【0020】在另一態樣中，本文提供特異性結合至 EGFR 或 CD3 的抗體 (AB)，其中該抗體係連接至 Fc 域的 IgG1 抗體或 scFv，其中該抗體包含含有在 L234、L235、以及 P331 至少一個胺基酸位置的胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該抗體具有減少效應 (effector) 功能。在一些實施例中，任一個或多個 L234F、L235E、以及 P331S 的胺基酸取代。在一些實施例中，該抗體包含在 L234、L235、以及 P331 的至少兩個胺基酸位置的胺基酸取代。在一些實施例中，該抗體包含在 L234、L235、以及 P331 胺基酸位置的胺基酸取代。在一些實施例中，該抗體包含 L234F、L235E、以及 P331S 的胺基酸取代。在一些實施例中，該抗體包含含有在 N297 胺基酸取代

的 Fc 域。在一些實施例中，該 Fc 包含 N297Q 突變。在一些實施例中，該抗體包含 L234F、L235E、P331S、以及 N297Q 胺基酸取代。在一些實施例中，該抗體的重鏈包含表 6 所列 SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75 以及 SEQ ID NO: 76 之任一個。在一些實施例中，該抗體的重鏈可變域包含 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 之任一個或其中該 AB 的輕鏈可變域 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 之任一個。在一些實施例中，該抗體係 AA 或 BAA 的部份。

【0021】在另一態樣中，本文亦提供含有 BAA、AA 以及上述抗體之任一個以及任一載劑之醫藥組成物。在另一態樣中，本文以提供含有 BAA、AA 以及上述抗體之任一個以及載劑之醫藥組成物。在一些實施例中，該組成物包含另外的藥劑，例如該另外的藥劑可為治療藥劑。

【0022】在另一態樣中，本文亦提供編碼 BAA、AA 以及上述抗體之任一個的單離核酸分子。本文亦提供含有所提供的核酸之載體。在一些實施例中，該載體包含 pLW289 核酸序列。在一些實施例中，該載體包含 pLW246 核酸序列。在一些實施例中，該載體包含 pLW307 核酸序列。在一些實施例中，該載體包含 pLW291 核酸序列。在一些實施例中，該載體包含 pLW352 核酸序列。在一些實施例中，該載體包含 pLW246 核酸序列。在一些實施例中，該載體包含 pLW353 核酸序列。

【0023】在另一態樣中，本文亦提供含有上述任一載體的細胞。在一些實施例中，本文提供含有 pLW289以及 pLW246的細胞。在一些實施例中，本文提供含有 pLW307以及 pLW291的細胞。在一些實施例中，本文提供含有 pLW352以及 pLW246的細胞。在一些實施例中，本文提供含有 pLW353以及 pLW246的細胞。

【0024】在另一態樣中，本文提供經由在可誘導抗體、AA、或BAA表現的條件下培養細胞來製造上述提供的抗體、AA、或BAA的方法，其中該細胞包含相關的核酸或本文提供的載體。

【0025】在另一態樣中，本文提供治療、減緩病症或疾病的症狀、或延遲病症或疾病的進展之方法，包含投予所需個體治療有效劑量的上述抗體/AA/BAA/醫藥組成物。在一些實施例中，該病症或疾病包含表現EGFR的疾病細胞。在一些實施例中，該病症或疾病為癌症。在一些實施例中，該癌症為肛門癌、基底細胞癌、腦癌、膀胱癌、骨癌、乳癌、子宮頸癌、膽管癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、膠質母細胞瘤、頭頸癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、肉瘤、小腸癌、皮膚癌、睪丸癌、甲狀腺癌或子宮癌。在一些實施例中，該病症為淋巴瘤，如：艾伯斯坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus; EBV)淋巴瘤、B-細胞淋巴瘤、T-細胞霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins)以及非霍奇金氏淋巴瘤。在一些實施例中，該癌症為鱗狀細胞癌。在一些實施例中，該

癌症為頭部及頸部鱗狀細胞癌。在一些實施例中，該癌症為皮膚鱗狀細胞癌。在一些實施例中，該癌症為食道鱗狀細胞癌。在一些實施例中，該癌症為頭部及頸部鱗狀細胞癌。在一些實施例中，該癌症為肺鱗狀細胞癌。

【0026】在另一態樣中，本文提供抑制個體血管新生的方法，包含投予所需個體治療有效劑量的上述抗體/AA/BAA/醫藥組成物。在一些實施例中，該方法包含投予另外的藥劑。在一些實施例中，該另外的藥劑為治療藥劑。

【0027】在另一態樣中，本文提供減少經由抗體與在健康組織以及疾病組織(如癌症組織)上的標靶結合所造成的損傷，該方法包含投予所需個體治療有效劑量的AA或BAA或含有AA或BAA的醫藥組成物。該方法包含投予所需個體AA或BAA或含有AA或BAA的醫藥組成物，其中該AA或BAA為本文提供任一實施例的AA或BAA。

【0028】在另一態樣中，本文提供改善抗體治療的耐受性(tolerability)，包含投予所需個體(如：患有癌症的個體)AA或BAA或含有AA或BAA的醫藥組成物，其中該AA或BAA為本文提供任一實施例的AA或BAA。

【0029】在另一態樣中，本文提供募集T細胞至癌組織的方法，包含投予所需個體AA或BAA或含有AA或BAA的醫藥組成物，其中該AA或BAA為本文提供任一實施例的AA或BAA。

【0030】在另一態樣中，本文提供任一實施例的抗

體、AA、BAA、或醫藥組成物作用為藥物之用途。該藥物可用於減少經由抗體與在健康組織以及疾病組織(如癌症組織)上的標靶結合所造成的損傷之方法之用途。該藥物可用於改善抗體治療的耐受性之用途。

【0031】在另一態樣中，本文提供任一實施例的抗體、AA、BAA、或醫藥組成物用於治療、減緩病症或疾病的症狀、或延遲病症或疾病的進展之方法之用途，其中該病症或疾病包含表現EGFR的疾病細胞。

【0032】在另一態樣中，本文提供任一實施例的抗體、AA、BAA、或醫藥組成物用於治療癌症的方法之用途；其中該癌症任意為肛門癌、基底細胞癌、腦癌、膀胱癌、乳癌、骨癌、子宮頸癌、膽管癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、膠質母細胞瘤、頭頸癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、肉瘤、小腸癌、鱗性細胞癌、皮膚癌、睪丸癌、甲狀腺癌或子宮癌。該用途可包含將T細胞募集到腫瘤組織。

【0033】在另一態樣中，本文提供任一實施例的抗體、AA、BAA、或醫藥組成物用於抑制血管新生的方法之用途。

【0034】本文提供任一實施例的抗體、AA、BAA、或醫藥組成物可用於治療的方法之用途，包含投予另外的藥劑；其中該另外藥劑為任意治療藥劑。

【圖式簡單說明】

【0035】圖 1A 表示相較於 CI011，將 h20GG CD3 ϵ 掩蔽胜肽併入至 EGFR 掩蔽 BAA CI106 和 CI107 中顯著降低對 Jurkat 細胞的結合。相較於 CI011，結合至 EGFR+HT29-luc2 細胞的減少亦在 CI106 和 CI107 證實(圖 1B)。

【0036】圖 2A 證明相較於 CI011 和 CI040，CI106 和 CI106 進一步減少 EGFR+HT29-luc2 細胞的殺傷力。圖 2B 顯示當以 CI127 和 CI128 處理細胞時未觀察到細胞毒性，證明 EGFR 靶向對細胞殺傷的依賴性。另外，圖 2B 描繪相較於蛋白酶活化的雙特異性抗體(如：經由蛋白酶處理活化 BAA)act-104(可互換地稱為 CI104)，雙重掩蔽的雙特異性抗體 CI106 和 CI107(如：在 EGFR 及 CD13 標靶結合區域 BAA 掩蔽)超過 300,000 倍 EC50 偏移。圖 2C 描繪包含 HT29 的一組細胞株的 EGFR 受體數目。HT29 細胞上的近似 EGFR 受體數量為 75,000，表示測試抗體的強效細胞毒性不需要高抗原密度。

【0037】圖 3A 表示相較於 CI011 及 CI040，經由 CI106 及 CI106 是初代 CD8+T 細胞的活性減弱。圖 3B 表示相較於蛋白酶活化的雙特異性抗體 act-104，雙重掩蔽的抗體顯示 T 細胞活化的移位劑量反應曲線，表示掩蔽減弱 T 細胞活化。

【0038】圖 4 繪製腫瘤體積與初始治療劑量後天數的關係，表示 CI106 和 CI107 雙重遮蔽、雙、AA 對 HT29-luc2 異種移植腫瘤的生長具有劑量依賴性作用。

【0039】圖 5 繪製腫瘤體積與初始治療劑量後天數的

關係，表示 CI106 和 CI107 雙重遮蔽、雙、AA 對 HCT116 異種移植腫瘤的生長具有劑量依賴性作用。

【0040】圖 6A-6B 證實當使用人類 (6A) 或獼猴 (6B) 反應細胞時，細胞毒性測定中測試的雙重掩蔽和蛋白酶活化的雙特異性抗體的 EC50 是相似的。圖 6C 和圖 6D 表示蛋白酶活化的和雙重掩蔽的抗體對人類 (6C) 和食蟹獼猴 (6D) T 細胞的結合是相似的。

【0041】圖 7A-7C 繪製在以 CI106 或 CI107 處理的食蟹獼猴中投予前，投予劑量後 (post-dose) 48 小時和 7 天的 ALT (7A)、AST (7B) 和總膽紅素 (7C) 的血清濃度。

【0042】圖 8A-8C 描繪在以 CI106 或 CI107 處理的食蟹獼猴中 IL-2 (8A)、IL-6 (8B)、以及 IFN-g (8C) 的血清細胞因子含量的增加。

【0043】圖 9A-9C 繪製在以 CI106 或 CI107 處理的食蟹獼猴中經由在 CD4+T 細胞 CD69 (9A)、Ki67 (9B)、以及 PD-1 (9B) 的表現測量 T 細胞活性。

【0044】圖 10A-E 繪製在以 CI106 或 CI107 處理的食蟹獼猴中投予劑量後 48 小時 AST (10A)、投予劑量後 48 小時 ALT (10B)、投予劑量後 8 小時 IL-6 (10C)、投予劑量後 8 小時 IFN γ (10D) 和投予劑量後 72 小時 Ki67 (10E) 的劑量依賴性增加。對於雙重掩蔽的抗體，所有參數的劑量反應曲線發生偏移，表示相較於蛋白酶活化的雙特異性抗體，改善的耐受性和降低的藥效學效應。在一些實施例中，IL-6 劑量反應曲線偏移 60 多倍。

【 0045 】 圖 11A-11C 相較於 EGFR 結合 CI107 以及非 EGFR 結合 CI128(RSVxCD3)在總膽色素 (11A)、IL-6(11B)、以及 CD4+T 細胞表現 PD-1(11C)的影響增加。

【 0046 】 圖 12A 描繪相較於 hSP34v12、v16 以及 v19 相對於 hSP34 的親和力測量。圖 12B 描繪在 HT29-luc2 活化的或雙重掩蔽的雙特異性抗體對 HT29-luc2 細胞的細胞毒性。

【 0047 】 圖 13 描繪相對於蛋白酶活化分子 act-104 的雙重掩蔽分子 CI107 的延長的 PK。

【 0048 】 圖 14A 描繪 PBMC 移植的 NSG 小鼠中 HT29-luc2 腫瘤干預模型的功效。該範例中的抗腫瘤效力與測試物的蛋白酶敏感性和受質可切割性相關，最有效的測試物是完全蛋白酶活化的 CI048。圖 14B 描繪 CD3 的腫瘤切片染色(深色染色)，作為 T 細胞浸潤到腫瘤中的程度的測量。腫瘤 T 細胞浸潤與測試物的蛋白酶敏感性和受質可切割性相關。

【 0049 】 圖 15 及圖 16 為本發明的可活化的抗 EGFR C225v5 抗體用於上述可活化的抗 EGFR 抗體 3954-2001-C225v5 以及用於抗 EGFR 抗體 C225v5 的結合等溫線圖。

【 0050 】 圖 17-19 表示本文所提供的示例性的 BAA。

【 0051 】 圖 20 繪製以 600、2000、或 4000 $\mu\text{g/kg}$ 單一劑量投予後雙重遮蔽 BAA CI107 的 PK。

【 0052 】 圖 21 表示在 HT29-luc2 細胞中相對於 CI011、CI090 和 CI091 的細胞毒性減弱。

【0053】圖 22 表示相較於 CI011、CI090 和 CI091 進一步減弱原代 CD8⁺T 細胞的活性。

【0054】圖 23 繪製在 PBMC 異種移植 NSG 小鼠 HT29-luc2 腫瘤干預模型中的功效。顯示 CI091、CI090 以及 CI011 的抗腫瘤能力。

【0055】圖 24 繪製在給藥後 8 小時，食蟹獼猴活體內的 IL-6 含量進行研究。

【實施方式】

【0056】本文提供的抗體、可活化抗體(AA)、雙特異性抗體、以及雙特異性可活化抗體(BAA)。

【0057】在一些實施例中，本文提供特異性結合至 CD3 的 epsilon 鏈(CD3 ϵ ；表示本文可互換為 CD3)的人源化抗體。

【0058】在一些實施例中，本文提供係特異性結合至表皮生長因子受體(EGFR)的 IgG1 抗體，其中包含在 Fc 域的點突變，以使抗體具有減少效應(effector)功能。

【0059】在一些實施例中，本文提供係 AA，例如特異性結合至 EGFR 或 CD3 的 AA。該些 AA 係優化的親和力、效應功能、掩蔽、以及可切割性。

【0060】在一些實施例中，本文提供 BAA，例如特異性結合至標靶抗原以及第二抗原(e.g.在免疫效應細胞的免疫效應抗原)的 BAA(如：腫瘤抗原、例如陳列於表 9 的標靶)。在一些實施例中，該免疫效應細胞係白血球細胞。

在一些實施例中，該免疫效應細胞係T細胞。在一些實施例中，該免疫效應細胞係自然殺手(NK)細胞。在一些實施例中，該免疫效應細胞係巨嗜細胞。在一些實施例中，該免疫效應細胞係單核細胞，例如髓系單核細胞。在一些實施例中，該BAA為免疫效應細胞參與(engaging)BAA。在一些實施例中，該BAA係白血球細胞參與BAA。在一些實施例中，該BAA係T細胞參與雙特異性(TCB)AA，此處亦表示為TCBAAs。在一些實施例中，該BAA為NK細胞參與BAA。在一些實施例中，該BAA係巨噬細胞參與BAA。在一些實施例中，該BAA係單核細胞參與BAA，例如髓系單核細胞參與BAA。在一些實施例中，該雙特異性抗體結合EGFR及CD3。該BAA係優化的親和力、效應功能、掩蔽、以及可切割性。

【0061】在本文中所亦提供者係該些抗體、AA及BAA的製造方法及使用方法。AA，包含其一般製造及掩蔽基團(MM)的鑑定且可切割基團(CM)係在2009年2月26日Daugherty等人的國際專利公開號WO 2009/025846以及在2010年7月15日Stagliano等人的國際專利公開號WO 2010/081173，兩者內容以引用的方式併入本文中。BAA，包含其一般製造及掩蔽基團(MM)的鑑定且可切割基團(CM)係在2009年1月29日Lowman等人的國際專利公開號WO2015/013671以及在2016年1月28日Irving等人的國際專利公開號WO2016/014974，兩者內容以引用的方式併入本文中。亦併入2016年1月28日Irving等人的國際專利公開號

WO2016/118629 以及在 2016 年 7 月 28 日 Moore 等人的國際專利公開號提供的 AA、一般製造、MM、以及 CM。

【0062】除非另有說明，否則本文使用的用語「抗體」包括特異性結合其標靶的抗體或其抗原結合片段，並且是單株抗體、結構域抗體、單鏈、Fab 片段、F(ab')₂ 片段、scFv、scAb、dAb、單結構域重鏈抗體、以及單結構域輕鏈抗體。在一些實施例中，該抗體係 IgG 抗體。在一些實施例中，該抗體係 IgG1 抗體。在一些實施例中，該抗體係 IgG4 抗體。在一些實施例中，該抗體係 scFv 抗體。在一些實施例中，該抗體或結合至其標靶的免疫活性片段係老鼠、嵌合抗體、人源化抗體或完全人單株 (monoclonal) 抗體。

1. CD3 抗體

【0063】本文提供特異性結合至 CD3 的 epsilon 鏈 (CD3 ϵ ，此處統稱為 CD3) 的抗體或其抗原片段 (AB)。

【0064】表 1 中提供本發明的 CD3 結合抗體 (可變結構域) 的示例性胺基酸序列。(預測的 CDR 序列加下底線)。如下所述，在示例性 CD3 結合抗體中，L3 是連接輕鏈和重鏈可變結構區域的连接子。

表 1
抗CD3 變異體 v12
輕鏈可變域 LV12 QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGS ILGNKAALTITGAQADDES DY YCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 1)
重鏈可變域 HV12，其中 L3 為 SEQ ID NO: 98 EVQLVESGGGLVQP GGSRLS CAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 2)
LV12-L3-HV12 QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGS ILGNKAALTITGAQADDES DY YCALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGGSGGGSGGGGS]EVQLVES GGGLVQP GGSRLS CAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 143)
抗CD3 變異體 v16
輕鏈可變域 LV12 上述提供之序列
重鏈可變域 HV20 EVQLVESGGGLVQP GGSRLS CAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADS VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 3)
LV12-L3-HV20，其中 L3 為 SEQ ID NO: 98 QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGS ILGNKAALTITGAQADDES DY YCALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGGSGGGSGGGGS]EVQLVES GGGLVQP GGSRLS CAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTI SRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 144)
抗CD3 變異體 v19
輕鏈可變域 LV19 QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSG SLIGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 4)
重鏈可變域 HV20 上述提供之序列
LV19-L3-HV20，其中 L3 為 SEQ ID NO: 98 QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSG SLIGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGGSGGGSGGGGS]EVQLVE

SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 145)
抗CD3變異體 v26
<u>輕鏈可變域 LV19</u>
上述提供之序列
<u>重鏈可變域 HV12</u>
上述提供之序列
LV19-L3-HV12, 其中L3 為 SEQ ID NO: 98
QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSG SLIGGKAALTLGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGGSGGGGSGGGGS]EVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 150)

【 0065 】 表 1-1 提供 式 例 性 的 scFv 連 接 子 (此 處 表 示 「 L3 」 連 接 VH 及 VL) 。

表 1-1

SEQ ID NO:	連接子胺基酸序
98	GGGGSGGGGSGGGGS

【 0066 】 在 表 2 提 供 示 例 性 CD3 結 合 抗 體 的 CDR 序 列 。

表 2

名稱	CD3 Ab CDR 序列	SEQ ID NO:
SP34L1	RSSTGAVTTSNYAN	SEQ ID NO: 149
SP34L2	GTNKRAP	SEQ ID NO: 5
SP34L3	ALWYSNLWV	SEQ ID NO: 6
SP34H1	TYAMN	SEQ ID NO: 7
SP34H2	RIRSKYNNYATYYADSVKD	SEQ ID NO: 8
SP34H3	HGNFGNSYVSWFAY	SEQ ID NO: 9

【 0067 】 此 處 提 供 ， 該 CD3 抗 體 包 含 至 少 一 個 表 2 提 供 的 CDR 序 列 。

【 0068 】 在 一 些 實 施 例 中 ， 該 CD3 抗 體 包 含 列 於 SEQ ID NO: 2 之 重 鏈 可 變 域 。

【0069】在一些實施例中，該 CD3 抗體包含列於 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域。

【0070】在一些實施例中，該 CD3 抗體包含列於 SEQ ID NO: 1 之輕鏈可變域。

【0071】在一些實施例中，該 CD3 抗體包含列於 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。

【0072】在一些實施例中，該 CD3 抗體包含列於 SEQ ID NO: 2 之重鏈可變域以及列於 SEQ ID NO: 1 之輕鏈可變域。

【0073】在一些實施例中，該 CD3 抗體包含列於 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域以及列於 SEQ ID NO: 1 之輕鏈可變域。

【0074】在一些實施例中，該 CD3 抗體包含列於 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域以及列於 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。

【0075】在一些實施例中，該 CD3 抗體包含列於 SEQ ID NO: 2 之重鏈可變域以及列於 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。

【0076】在一些實施例中，該 CD3 抗體包含列於 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域或列於 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。

【0077】在一些實施例中，該 CD3 抗體包含列於 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域以及列於 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。

【0078】在一些實施例中，該 CD3 抗體為 scFv 抗體。在一些實施例中，該可變區域包含從以下 N 末端至 C 末端之結構：LV-HV。在一些實施例中，該可變域包含從以下 N 末端至 C 末端之結構：HV-LV。

【0079】在一些實施例中，該 CD3 抗體為 scFv 抗體包含連接至輕鏈可變區 (VL) 的重鏈可變區 (VH)，其中該 VH 係經由含有胺基酸序列 SEQ ID NO: 98 的连接子連接至該 VL。具有连接子示例性的序列例如是表 1 所提供。

【0080】在一些示例性的實施例中，本文提供特異性結合至 CD3 的抗體 (AB)，其中該抗體為 IgG1 抗體或連接至 Fc 域的 scFv，其中該抗體包含含有在 L234、L235 以及 P331 至少一個胺基酸位置的胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應 (effector) 功能。在一些實施例中，該胺基酸取代為任何一個或多個 L234F、L235E 及 P331S 之胺基酸取代。在一些實施例中，該抗體包含在 L234、L235、以及 P331 至少兩個胺基位置之胺基酸取代。在一些實施例中，該抗體包含在 L234、L235、以及 P331 胺基位置之胺基酸取代。在一些實施例中，該抗體包含 L234F、L235E、以及 P331S 之胺基酸取代。在一些實施例中，該抗體包含含有在 N297 的胺基酸取代的 Fc 域。在一些實施例中，該 Fc 域包含 N297Q 突變。在一些實施例中，該抗體包 L234F、L235E、P331S、以及 N297Q 胺基酸取代。在一些實施例中，該抗體的重鏈可變域包含 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 的任一個或其中 AB 的

該輕鏈可變域包含 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 的任一個。

2. 可活化 CD3 抗體

【0081】 在一些實施例中，本文提供 CD3 抗體的任一各為在可活化抗體(AA)型式(format)。

【0082】 如本文一般性地提供，本文之 AA 包含 MM-CM 建構體，本文表示為前域(prodomain)。因此，如本文所使用，「前域」表示含有掩蔽基團(MM)的多胜肽以及可切割部分(CM)。在一些實施例中，經由連接子將該 MM 及該 CM 分開，本文表示為 L1。在一些實施例中，該前域包含在 CM 的羧基末端的連接子；該連接子，本文表示為 L2，連接前域的 CM 至 AB。在一些實施例中，該前域包含在 MM 及 CM 之間的連接子且連接子在 CM 之後。在一些實施例中，該 MM 及該 CM 不會被連接子分開。在一些實施例中，前域包含下式之一(其中該下式代表 N-至 C-末端方向或 C-至 N-末端方向任一個的胺基酸序列)：(MM)-L1-(CM)、(MM)-(CM)-L2、(MM)-L1-(CM)-L2、或 (MM)-(CM)。在示例性的實施例中，前域包含 EGFR MM 以及經由第二型跨膜絲胺酸蛋白酶(matriptase)或 MMP 的可切割 CM；或 CD3 ϵ MM 以及經由第二型跨膜絲胺酸蛋白酶或 MMP 的可切割 CM。在一些實施例中，前域包含 EGFR MM 以及經由第二型跨膜絲胺酸蛋白酶或 MMP 的可切割 CM。在一些實施例中，前域包含 CD3 ϵ MM 以及經由第二型跨膜

絲胺酸蛋白酶或 MMP 的可切割 CM。本文所提供為包含前域的可活化抗體(AA)。本文亦提供編碼本發明之前域的核苷酸。

【0083】因此，本文提供 CD3 AA 包含：(a) 特異性結合至 CD3 的 ϵ 鏈(CD3 ϵ)的抗體或其抗原結合片段(AB)，其中該抗體包含列於 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 的重鏈區域或包含列於 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 的輕鏈區域；(b) 與 AB 耦合的掩蔽基團(MM)，其中當 AA 是未切割的狀態時 MM 會減少或抑制該 AB 結合至 CD3 ϵ ；以及(c) 與 AB 耦合的可切割的基團(CM)，其中該 CM 係作用為蛋白酶受質的多肽之功能。如前文所述，(b) 以及(c) 一起為前域的部分。

【0084】在一些實施例中，該 CDAA 的 AB 為前述一節的任何一個 CD3 抗體。

【0085】在一些實施例中，該 CD3 AA 的 AB 包含列於 SEQ ID NO: 2 的重鏈可變域。

【0086】在一些實施例中，該 CD3 AA 的 AB 包含列於 SEQ ID NO: 3 的重鏈可變域。

【0087】在一些實施例中，該 CD3 AA 的 AB 包含列於 SEQ ID NO: 1 的輕鏈可變域。

【0088】在一些實施例中，該 CD3 AA 的 AB 包含列於 SEQ ID NO: 4 的輕鏈可變域。

【0089】在一些實施例中，該 CD3 AA 的 AB 包含列於 SEQ ID NO: 2 之重鏈可變域以及列於 SEQ ID NO: 1 之輕鏈

可變域。

【0090】 在一些實施例中，該 CD3 AA 的 AB 包含列於 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域以及列於 SEQ ID NO: 1 之輕鏈可變域。

【0091】 在一些實施例中，該 CD3 AA 的 AB 包含列於 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域以及列於 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。

【0092】 在一些實施例中，該 AB 為含有連接至輕鏈可變區 (VL) 的重鏈可變區 (VH) 的 scFv，其中 VH 係經由含有 SEQ ID NO: 98 的胺基酸序列連接子 L3 連接至 VL 具有連接子示例性的序列例如是表 1 所提供。

【0093】 在一些實施例中，該 CD3 AA 的 MM 包含列於表 3 的任一序列。

【0094】 示例性的本發明 CD3 掩蔽基團 (MM) 如表 3 提供。

【0095】 在一些實施例中，該 CD3 AA 的 MM 包含列於 SEQ ID NO: 12 的序列。在一些實施例中，該 CD3 AA 的 MM 包含列於 SEQ ID NO: 10 的序列。在一些實施例中，該 CD3 AA 的 MM 包含列於 SEQ ID NO: 11 的序列。

表 3

MM	名稱	AA 序列	SEQ ID NO:
CD3 MM	JF15865	MMYCGGNEVLCGPRV	SEQ ID NO: 10
CD3 MM	JF15003	GYRWGCEWNCGGITT	SEQ ID NO: 11
CD3 MM	h20GG	GYLWGCEWNCGGITT	SEQ ID NO: 12

【0096】 在一些實施例中，該 CD3 AA 的 CM 包含列於

表 4 的序列。本發明示例性的可切割基團 (CM) 如表 4 所提供。

【 0097 】 在一些實施例中，本發明的 AA 的 CM 包含例如表 4-1 的任一序列。

表 4

CM 名稱	AA 序列	SEQ ID NO:
0001	LSGRSDNH	SEQ ID NO: 13
0011	LSGRSDDH	SEQ ID NO: 14
2001	ISSGLLSGRSDNH	SEQ ID NO: 15
2008	ISSGLLSGRSDQH	SEQ ID NO: 16
2006	ISSGLLSGRSDDH	SEQ ID NO: 17

表 4-1

CM 名稱	AA 序列	SEQ ID NO:
0001	LSGRSDNH	SEQ ID NO: 18
0002	LSGRSGNH	SEQ ID NO: 19
0003	TSTSGRSANPRG	SEQ ID NO: 20
1001	ISSGLLSS	SEQ ID NO: 21
1002	QNQALRMA	SEQ ID NO: 22
1003	VHMPLGFLGP	SEQ ID NO: 23
1004	AVGLLAPP	SEQ ID NO: 24
0011	LSGRSDDH	SEQ ID NO: 25
0021	LSGRSDIH	SEQ ID NO: 26
0031	LSGRSDQH	SEQ ID NO: 27
0041	LSGRSDTH	SEQ ID NO: 28
0051	LSGRSDYH	SEQ ID NO: 29
0061	LSGRSDNP	SEQ ID NO: 30
0071	LSGRSANP	SEQ ID NO: 31
0081	LSGRSANI	SEQ ID NO: 32
0091	LSGRSDNI	SEQ ID NO: 33
2001	ISSGLLSGRSDNH	SEQ ID NO: 34
2002	ISSGLLSGRSGNH	SEQ ID NO: 35
2003	ISSGLLSGRSANPRG	SEQ ID NO: 36
2005	AVGLLAPPSGRSANPRG	SEQ ID NO: 37
2006	ISSGLLSGRSDDH	SEQ ID NO: 38
2007	ISSGLLSGRSDIH	SEQ ID NO: 39
2008	ISSGLLSGRSDQH	SEQ ID NO: 40
2009	ISSGLLSGRSDTH	SEQ ID NO: 41
2010	ISSGLLSGRSDYH	SEQ ID NO: 42
2011	ISSGLLSGRSDNP	SEQ ID NO: 43
2012	ISSGLLSGRSANP	SEQ ID NO: 44
2013	ISSGLLSGRSANI	SEQ ID NO: 45
2014	ISSGLLSGRSDNI	SEQ ID NO: 46
3001	AVGLLAPPGGLSGRSDNH	SEQ ID NO: 47
3006	AVGLLAPPGGLSGRSDDH	SEQ ID NO: 48
3007	AVGLLAPPGGLSGRSDIH	SEQ ID NO: 49
3008	AVGLLAPPGGLSGRSDQH	SEQ ID NO: 50
3009	AVGLLAPPGGLSGRSDTH	SEQ ID NO: 51
3010	AVGLLAPPGGLSGRSDYH	SEQ ID NO: 52
3011	AVGLLAPPGGLSGRSDNP	SEQ ID NO: 53
3012	AVGLLAPPGGLSGRSANP	SEQ ID NO: 54
3013	AVGLLAPPGGLSGRSANI	SEQ ID NO: 55
3014	AVGLLAPPGGLSGRSDNI	SEQ ID NO: 56

3. 具有 Fc 突變的抗體

【0098】 本文所提供為具有 Fc 突變或含有連接至 Fc 域的抗原結合區域 (如 scFv、Fab、F(ab')₂) 的抗體片段之

IgG1 抗體，其中 Fc 表現具有減少效應(effector)功能(本文為 Fc 變異體)。本文所述 BAA、AA、以及抗體可包含本文揭露任何 Fc 變異體。

【0099】包含該些 Fc 突變的抗體會導致減少效應功能，以維持標靶結合的親和力。因此，本文提供與目標標靶結合的抗體，其中該抗體為 IgG1 抗體或連接至 Fc 的抗體片段，其中連接至 Fc 的抗體或抗體片段，其中該 Fc 域包含在 L234、L235、以及 P331 至少一個胺基酸位置的胺基酸取代，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應(effector)功能。在一些實施例中，該胺基酸取代為 L234F、L235E、以及 P331S 之任一或多個。在一些實施例中，在 N297 有其他的突變。在一些實施例中，該胺基酸取代為 N297Q 或 N297A。

【0100】在一些實施例中，該 Fc 為選自於陳列表 4-2 的 Fc 序列。在一些實施例中，該 Fc 為選自於 SEQ ID NO: 154、SEQ ID NO:156、SEQ ID NO: 158、以及 SEQ ID NO:160，其中該 X 為選自於任何天然存在的胺基酸(例如：丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺醯胺、谷胺酸、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、吡咯離胺酸、硒代半胱胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸、纈胺酸)或任何非天然存在的胺基酸(例如反式-3-甲基脯胺酸、2,4-甲基脯胺酸、順式-4-羥基脯胺酸、反式-4-羥基脯胺酸、N-甲基甘胺酸、異丙蘇胺酸、甲基蘇胺酸、羥乙基

半胱胺酸、羥乙基高半胱胺酸、硝基穀胺醯胺、高穀胺醯胺、呱啉酸、叔亮胺酸、正纈胺酸、2-氮雜苯丙胺酸、3-氮雜苯丙胺酸、4-氮雜苯丙胺酸和4-氟苯丙胺酸)所組成之群組。

表 4-2

名稱 SEQ ID NO:	AA序列
Fc-N297X (SEQ ID NO: 154)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYXSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
Fc-N297Q (SEQ ID NO: 155)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
Fc-L234X (SEQ ID NO: 156)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEXLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
Fc-L234F (SEQ ID NO: 157)	QVQLKQSGPGLVQPSSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTLVTVS(S/A)ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
Fc-L235X (SEQ ID NO: 158)	QVQLKQSGPGLVQPSSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTLVTVS(S/A)ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELXGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

Fc-L235E (SEQ ID NO: 159)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Fc-P331X (SEQ ID NO: 160)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAXIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Fc-P331S (SEQ ID NO: 161)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Fc-Fcmt3 (SEQ ID NO: 162)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
C225v5Fcmt4 HC (SEQ ID NO: 163)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0101】 本文提供含有該些Fc突變的抗體、AA、雙特異性抗體、以及BAA。

【0102】 在一些實施例中，該些含有AA及BAA的Fc變異體可結合免疫效應細胞。在一些實施例中，其可結合選擇性位於免疫效應細胞上的標靶。在一些實施例中，其可結合CD3。在一些實施例中，其可結合列於表9的任何標靶。在一些實施例中，其可結合EGFR。

【0103】 因此，在一些實施例中，本文提供為可活化抗體(AA)，包含：

a) 特異性結合標靶的抗體(AB)，其中該抗體為 IgG1 抗體，且其中該抗體的 Fc 域包含在 L234、L235、以及 P331 至少一個胺基酸位置的胺基酸取代，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 AA 具有減少效應(effector)功能；

b) 與 AB 耦合的掩蔽基團(MM)，其中當 AA 是未切割的狀態時該 MM 會減少或抑制該 AB 結合至該標靶；以及

c) 與 AB 耦合的可切割基團(CM)，其中該 CM 係作用為蛋白酶受質的多肽之功能。

【 0104 】 在一些實施例中，該 Fc 域包含在 L234、L235、N297、以及 P331 至少胺基酸位置的胺基酸取代，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 AA 具有減少效應(effector)功能。在一些實施例中，該標靶選自於表 9 陳列的標靶所組成的群組。

【 0105 】 在一些實施例中，本文提供為雙特異性可活化之抗體(BAA)，包含：

a) 特異性結合第一標靶的 IgG 抗體(AB1)，其中該 AB1 包含：

i. 兩個重鏈(AB1 HC)及兩個輕鏈(AB1 LC)；以及

ii. 連接至第一可切割基團(CM1)的第一掩蔽基團(MM1)以形成 MM1-CM1 建構體，其中 MM1-CM1 建構體的羧基末端係連接至該 AB1 的每條輕鏈的每個胺基末端，其中

該 MM1 抑制該 AB1 結合至其標靶；以及

該 CM1 係作用為第一蛋白酶受質的多肽，

b) 每個特異性結合至第二標靶的兩個 scFv(AB2)，其中每個 AB2 包含：

i. 連接至輕鏈可變區的重鏈可變區，其中每個 AB2 的羧基末端係連接至每個 AB1 重鏈的胺基末端；以及

ii. 連接至第二可切割基團 (CM2) 的第二掩蔽基團 (MM2) 以形成 MM2-CM2 建構體，其中每個 MM2-CM2 建構體的羧基末端係連接至每個 AB2 的胺基末端，其中

該 MM2 抑制該 AB2 結合至其標靶；以及

該 CM2 係作用為第二蛋白酶受質的多肽，

【0106】且其中該 AB1 的 Fc 域包含在 L234、L235、N297、以及 P331 至少一個胺基酸位置的胺基酸取代，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 AA 具有減少效應 (effector) 功能。

【0107】在一些實施例中，本文提供該 AA 包含：

a) 雙特異性可活化之抗體 (BAA)，包含：

i) 特異性結合第一標靶的 IgG 抗體 (AB1)，其中該 AB1 包含兩個重鏈 (AB1 HC) 及兩個輕鏈 (AB1 LC)；以及其中該 AB1 係連接至兩個重鏈 (AB1 HC) 及兩個輕鏈 (AB1 LC)；以及其中 MM1-CM1 建構體的羧基末端係連接至該 AB1 的每條輕鏈的每個胺基末端，其中

該 MM1 抑制該 AB1 結合至其標靶；以及

該 CM1 係作用為第一蛋白酶受質的多肽，

ii) 每個特異性結合至第二標靶的兩個 scFv(AB2)，其

中每個 AB2 包含連接至輕鏈可變區的重鏈可變區，其中每個 AB2 的羧基末端係連接至每個 AB1 重鏈的胺基末端；以及其中每個 AB2 係連接至連接至第二可切割基團 (CM2) 的第二掩蔽基團 (MM2) 以形成 MM2-CM2 建構體，其中每個 MM2-CM2 建構體的羧基末端係連接至每個 AB2 的胺基末端，其中

該 MM2 抑制該 AB2 結合至其標靶；以及

該 CM2 係作用為第二蛋白酶受質的多肽，

【 0108 】 且其中該 AB1 包含含有在 L234、L235、N297、以及 P331 至少一個胺基酸位置的胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應 (effector) 功能。

4. EGFR 抗體

【 0109 】 本文提供為特異性結合至 EGFR 的抗體或其抗原結合片段 (AB)。示例性的 EGFR 結合抗體的 CDR 序列提供於表 5。

【 0110 】 本文提供為 EGFR 抗體、具有一臂 (arm) 雙特異抗體標靶於 EGFR，於活化時能夠結合 EGFR 之 AA 以及 BAA (能在活化時結合 EGFR)。在一些實施例中，該 EGFR 抗體包含表 5 的 CDRs。

【 0111 】 在一些實施例中，如：在 BAA 型式 (format) 中，本文提供為結合至表皮生長因子受體 (EGFR) 的 IgG1 抗體及賦與減少效應功能的能力。該抗體包含會導致減少

效應功能的 Fc 突變，而維持 EGFR 結合親和力。因此，本文所提供為結合至 EGFR 的抗體，其中該抗體為 IgG1 抗體，其中該抗體包含含有 L234、L235、以及 P331 至少一個胺基酸位置之胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應 (effector) 功能。在一些實施例中，該胺基酸取代為 L234F、L235E、以及 P331S 之任一個或多個。

【0112】在一些實施例中，該抗體包含在 L234、L235、以及 P331 至少兩個胺基酸位置之胺基酸取代。

【0113】在一些實施例中，該抗體包含在 L234、L235、以及 P331 的胺基酸位置的胺基酸取代。

【0114】在一些實施例中，該抗體包含 L234F、L235E、以及 P331S 之胺基酸取代。

【0115】在一些實施例中，該抗體包含含有在 N297 的胺基酸取代並伴隨有在 L234、L235、及/或 P331 至少一個胺基酸位置的胺基酸取代的 Fc 域。在一些實施例中，該 Fc 包含 N297Q 突變。在一些實施例中，該 Fc 域包含 N297A 突變。

【0116】在一些實施例中，該抗體包含 L234F、L235E、P331S 以及 N297Q 取代。在一些實施例中，該抗體包含 L234F、L235E、P331S 以及 N297A 取代。

【0117】示例性的 EGFR 結合抗體的 CDR 序列為提供於表 5，陳列在 Kabat。

表 5

名稱	序列	SEQ ID NO:
C225L1	RASQSIGTNIH	SEQ ID NO: 57
C225L2	YASESIS	SEQ ID NO: 58
C225L3	QQNNNWPTT	SEQ ID NO: 59
C225H1	NYGVH	SEQ ID NO: 60
C225H2	VIWSGGNTDYNTPFTS	SEQ ID NO: 61
C225H3	ALTYDYEFAY	SEQ ID NO: 62

【0118】 示例性的 EGFR 結合抗體的胺基酸序列為提供於表 6。(VL 及 VH 分別表示可變輕鏈及可變重鏈；LC 及 HC 分別表示輕鏈及重鏈)。

【0119】 在一些實施例中，EGFR 抗體包含在表 6 中提供的任一序列。

【0120】 在一些實施例中，該 EGFR 抗體的重鏈包含列於表 6 的 SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75 以及 SEQ ID NO: 76 之任一序列。在一些實施例中，該 EGFR 抗體的重鏈包含列於 SEQ ID NO: 67、SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 71、以及 SEQ ID NO: 73 之任一序列，其中 X 為選自於任何天然存在的胺基酸(例如：丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、穀胺醯胺、谷胺酸、甘胺酸、組胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、吡咯離胺酸、硒代半胱胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸、纈胺酸)或任何非天然存在的胺基酸(例如反式-3-甲基脯胺酸、2,4-甲基脯胺酸、順式-4-羥基脯胺酸、

反式-4-羥基脯胺酸、N-甲基甘胺酸、異丙蘇胺酸、甲基蘇胺酸、羥乙基半胱胺酸、羥乙基高半胱胺酸、硝基穀胺醯胺、高穀胺醯胺、呱啶酸、叔亮胺酸、正纈胺酸、2-氮雜苯丙胺酸、3-氮雜苯丙胺酸、4-氮雜苯丙胺酸以及4-氟苯丙胺酸)所組成之群組。代號Fcmt3包含三個點突變，其中EGFR抗體的重鏈的Fc域包含以下三個點突變：L234F、L235E、以及P331S。因此，在一些實施例中，該EGFR抗體包含具有列於SEQ ID NO: C225v5Fcmt3 HC序列的重鏈。在一些實施例中，EGFR抗體的重鏈的Fc域包含第四個點突變N297Q。代號Fcmt4包含Fcmt3三個點突變及四個點突變N297Q。因此，在該實施例中，該EGFR抗體包含具有列於SEQ ID NO: 76之胺基酸序列的重鏈。

表 6

名稱	AA 序列
SEQ ID NO:	
C225v5-VL (SEQ ID NO: 63)	QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIP SRFSGSGSGTDFTLINSINVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELK
C225v5-VH (SEQ ID NO: 64)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGG NTDYNTPFTRSLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWG QGTLVTVS(S/A)
C225v5 LC (SEQ ID NO: 65)	QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIP SRFSGSGSGTDFTLINSINVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
C225v5 HC (SEQ ID NO: 66)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGG NTDYNTPFTRSLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWG QGTLVTVS(S/A)ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
C225v5N297X HC (SEQ ID NO: 67)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGG NTDYNTPFTRSLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWG QGTLVTVS(S/A)ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYXSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
C225v5N297Q HC (SEQ ID NO: 68)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGG NTDYNTPFTRSLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWG QGTLVTVS(S/A)ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK

名稱 SEQ ID NO:	AA 序列
C225v5 L234X HC (SEQ ID NO: 69)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGG NTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWG QGTLVTVS(S/A)ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEXLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
C225v5 L234F HC (SEQ ID NO: 70)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGG NTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWG QGTLVTVS(S/A)ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
C225v5 L235X HC (SEQ ID NO: 71)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGG NTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWG QGTLVTVS(S/A)ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELXGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
C225v5 L235E HC (SEQ ID NO: 72)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGG NTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWG QGTLVTVS(S/A)ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
C225v5 P331X HC (SEQ ID NO: 73)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGG NTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWG QGTLVTVS(S/A)ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAXIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK

名稱 SEQ ID NO:	AA 序列
C225v5 P331S HC (SEQ ID NO: 74)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSG NTDYNTPFTRSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWG QGTLVTVS(S/A)ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
C225v5Fcmt3 HC (SEQ ID NO: 75)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSG NTDYNTPFTRSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWG QGTLVTVS(S/A)ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
C225v5Fcmt4 HC (SEQ ID NO: 76)	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSG NTDYNTPFTRSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWG QGTLVTVS(S/A)ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK
SynFcmt4 HC (SEQ ID NO: 77)	QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLTSGMSVGWIRQPPGKALEWLADIWW DDKKDYNPSLKSRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARSMITNWFYFDV WGAGTTVTVS(S/A)ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK

5.可活化EGFR抗體

【0121】 在一些實施例中，本文提供的EGFR抗體任一個為AA型式(EGFR AA)，如上述CD3 AAs，該EGFR AA亦包含前域。

【0122】 因此本文提供AA，其包含特異性結合至EGFR的抗體或其抗原結合片段(AB)。示例性EGFR結合抗

體的 CDR 序列提供於表 5。

【0123】 在一些實施例中，該 AA 包含：(a) 特異性結合至表皮生長因子受體 (EGFR) 的任何抗體或其抗原結合片段 (AB)；(b) 以及前域，其中該前預包含 (i) 與 AB 耦合的掩蔽基團 (MM)，其中當 AA 是未切割的狀態時該 MM 會減少或抑制 AB 結合至 EGFR，且其中該 MM 包含選自於表 7 所列之序列所組成群組之胺基酸序列；以及 (ii) 與 AB 耦合的可切割基團 (CM)，其中該 CM 係作用為第一蛋白酶受質的多肽。

【0124】 本發明之示例性的 EGFR 掩蔽基團 (MM) 為表 7 及 8 所提供。

表 7

名稱	序列	AA 序列	SEQ ID NO:
EGFR MM	CF41	LSCEGWAMNREQCRA	SEQ ID NO: 78
EGFR MM	CF08	PPLECNTKSMCSKHD	SEQ ID NO: 79
EGFR MM	CF13	DRDCRGRRARCCQEG	SEQ ID NO: 80
EGFR MM	CF19	FTCEGWAMNREQCRT	SEQ ID NO: 81
EGFR MM	CF22	GRCPPSRDIRFCTYM	SEQ ID NO: 82
EGFR MM	CF46	FSCEGWAMNRSQCRT	SEQ ID NO: 83
EGFR MM	CF48	FTCEGWAMNRDQCRT	SEQ ID NO: 84

表 8

MM	名稱	AA 序列	SEQ ID NO:
EGFR MM	3954	CISPRGCPDGPYVMY	SEQ ID NO: 85
EGFR MM	3954a	CISPRGCPDGPYVM	SEQ ID NO: 86
EGFR MM	3960	CISPRGC	SEQ ID NO: 87

【0125】 在一些實施例中，EGFR AA 的 MM 包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。在一些實施例中，EGFR AA 的 MM 包含 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列。

【0126】 在一些實施例中，EGFR AA的CM包含選自於表4所列之序列所組成群組之胺基酸序列。在一些實施例中，該CM包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列。在一些實施例中，該CM包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列。

【0127】 在一些實施例中，本文所提供為可活化抗體(AA)包含：(a)特異性結合至表皮生長因子受體(EGFR)的抗體，其中該抗體為IgG1抗體，且其中該抗體的Fc域包含在L234、L235、以及P331至少一胺基酸序列之胺基酸取代，如經由列於Kabat的EU索引編號，使得該AA具有減少效應(effector)功能；(b)與AB耦合的掩蔽基團(MM)，其中當AA是未切割的狀態時該MM會減少或抑制AB結合至EGFR；以及(c)與AB耦合的可切割基團(CM)，其中該CM係作用為第一蛋白酶受質的多肽。該EGFR IgG1抗體可為前述所描述任何的IgG1抗體。在一些實施例中，該MM包含選自於表7所列序列組成之群組的胺基酸序列。

【0128】 在示例性的實施例中，本文所提供為可活化抗體(AA)，包含：(a)特異性結合至表皮生長因子受體(EGFR)的抗體或其抗原結合片段，其中AB為IgG1抗體，且其中AB的Fc域包含在L234、L235、以及P331至少一個胺基酸之胺基酸取代，如經由列於Kabat的EU索引編號，使得該AA具有減少效應(effector)功能；(b)與AB耦合的掩蔽基(MM)，其中當AA是未切割的狀態時該MM會減少或抑制AB結合至EGFR；以及(c)與AB耦合的可切割基團(CM)，其中該CM係作用為第一蛋白酶受質的多肽。在一

些實施例中，該胺基酸取代為 L234F、L235E、以及 P331S 的任一個或多個。在一些實施例中，該 AB 包含在 L234、L235、以及 P331 至少兩個胺基酸位置之胺基酸取代。在一些實施例中，該 AB 包含在 L234、L235、以及 P331 胺基酸位置之胺基酸取代。在一些實施例中，該 AB 包含 L234F、L235E、以及 P331S 之胺基酸取代。在一些實施例中，該 AB 包含在 N297 胺基酸取代的 Fc 域。在一些實施例中，該 Fc 域包含 N297Q 突變。在一些實施例中，該 AB 包含 L234F、L235E、P331S、以及 N297Q 之胺基酸取代。在一些實施例中，該 MM 包含選自於表 7 或表 8 所列序列組成之群組的胺基酸序列。在一些實施例中，該 MM 包含 SEQ ID NO: 78 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 MM 包含 SEQ ID NO: 85 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 CM 包含選自於表 4 所列序列組成之群組的胺基酸序列。在一些實施例中，該 CM 包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 CM 包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。在一些實施例中，該 AA 係 BAA 的部份。

6. 雙特異性可活化之抗體(BAA)

【0129】本文所提供為 BAA(雙特異性 AA、BAA)，其中該 BAA，當活化時，特異性結合至兩個標靶(如：結合至兩個不同標靶、或結合至相同標靶上的兩個不同的表位(epitopes))且可包含且可包含提供於圖 17-19 所提供之結構之一。

【0130】在一些實施例中，該第一標靶係選自於表 9 所列之標靶所組成群組且第二標靶選自於表 9 所列之序列所組成群組之胺基酸序列。

【0131】如本文一般性的提供，且如前述部分描述本發明的 AA、BAA 包含 MM-CM 建構體，亦即本文表示前域 (prodomain)。因此，如本文所述，用語「前域」表示含有掩蔽基團 (MM) 的多胜肽以及可切割部分 (CM)。在一些實施例中，經由連接子將該 MM 及該 CM 分開，本文表示為 L1。在一些實施例中，該前域包含在 CM 的羧基末端的連接子；該連接子，本文表示為 L2，連接前域的 CM 至 AB。在一些實施例中，該前域包含在 MM 及 CM 之間的連接子且連接子在 CM 之後。在一些實施例中，該 MM 及該 CM 不會被連接子分開。在一些實施例中，前域包含下式之一 (其中該下式代表 N-至 C-末端方向或 C-至 N-末端方向任一個的胺基酸序列)：(MM)-L1-(CM)、(MM)-(CM)-L2、(MM)-L1-(CM)-L2、或 (MM)-(CM)。在示例性的實施例中，前域包含 EGFR MM 以及經由第二型跨膜絲胺酸蛋白酶 (matrilysin) 或 MMP 的可切割 CM；或 CD3 ϵ MM 以及經由第二型跨膜絲胺酸蛋白酶或 MMP 的可切割 CM。在一些實施例中，前域包含 EGFR MM 以及經由第二型跨膜絲胺酸蛋白酶或 MMP 的可切割 CM。在一些實施例中，前域包含 CD3 ϵ MM 以及經由第二型跨膜絲胺酸蛋白酶或 MMP 的可切割 CM。本文所提供為包含前域的雙特異性可活化抗體 (BAA)。本文亦提供編碼本發明之前域的核苷酸。

【0132】 在一些實施例中，本文所提供為 BAA，當該 BAA，當活化時，特異性結合至兩個標靶(如：結合至兩個不同標靶、或結合至相同標靶上的兩個不同的表位(epitopes))，以及其中該 BAA，當不活化時，包含以下結構；

a) 特異性結合至第一標靶的 IgG 抗體(AB1)，其中該 AB1 包含：

i. 兩個重鏈(AB1 HC)及兩個輕鏈(AB1 LC)；以及
ii. 連接至第一可切割基團(CM1)的第一掩蔽基團(MM1)以形成 MM1-CM1 建構體，其中 MM1-CM1 建構體的羧基末端係連接至該 AB1 的每條輕鏈的每個胺基末端，其中

1. 該 MM1 抑制該 AB1 結合至其標靶；以及
2. 該 CM1 係作用為第一蛋白酶受質的多肽，

b) 每個特異性結合至第二標靶的兩個 scFv(AB2)，其中每個 AB2 包含：

i. 連接至輕鏈可變區的重鏈可變區，其中每個 AB2 的羧基末端係連接至每個 AB1 重鏈的胺基末端；以及

ii. 連接至第二可切割基團(CM2)的第二掩蔽基團(MM2)以形成 MM2-CM2 建構體，其中每個 MM2-CM2 建構體的羧基末端係連接至每個 AB2 的胺基末端，其中

該 MM2 抑制該 AB2 結合至其標靶；以及

該 CM2 係作用為第二蛋白酶受質的多肽，

且其中該 BAA 具有至少一個下特性：

- i. MM2包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列；
- ii. MM1包含選自於表7所列之序列所組成群組之胺基酸序列；
- iii. AB2包含列於SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3的重鏈可變域或SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 4的輕鏈可變域；以及
- iv. AB1包含含有L234、L235、N297、以及P331或L234、L235以及P331至少一個胺基酸位置之胺基酸取代的Fc域，如經由列於Kabat的EU索引編號，使得該BAA具有減少效應(effector)功能。

【0133】 在一些實施例中，本文所述之BAA包含：

1. 雙特異性可活化之抗體(BAA)，其中該BAA，當活化時，特異性結合至兩個標靶且包含以下結構：

a. 特異性結合至第一標靶的IgG抗體(AB1)，其中該AB1包含兩個重鏈(AB1 HC)及兩個輕鏈(AB1 LC)；以及其中該AB1係連接至連接至第一可切割基團(CM1)的第一掩蔽基團(MM1)以形成MM1-CM1建構體，其中MM1-CM1建構體的羧基末端係連接至該AB1的每條輕鏈的每個胺基末端，其中

該MM1抑制該AB1結合至其標靶；以及

該CM1係作用為第一蛋白酶受質的多肽，

b. 每個特異性結合至第二標靶的兩個scFv(AB2)，其中每個AB2包含連接至重鏈可變區的輕鏈可變區，其中每個AB2的羧基末端係連接至每個AB1重鏈的胺基末端；以

及其中每個 AB2 連接至連接至第二可切割基團 (CM2) 的第二掩蔽基團 (MM2) 以形成 MM2-CM2 建構體，其中每個 MM2-CM2 建構體的羧基末端係連接至每個 AB2 的胺基末端，其中

該 MM2 抑制該 AB2 結合至其標靶；以及

該 CM2 係作用為第二蛋白酶受質的多肽，

且其中該 BAA 具有至少一個下特性：

i. MM2 包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；

ii. MM1 包含選自於表 7 所列之序列所組成群組之胺基酸序列；

iii. AB2 包含列於 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 的重鏈可變域或 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 的輕鏈可變域；以及

iv. AB1 包含含有 L234、L235、N297、以及 P331 至少一個胺基酸位置之胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應 (effector) 功能。

【0134】 在一些實施例中，本文所述之 BAA 包含：

a) 特異性結合至第一標靶的 IgG 抗體 (AB1)，其中該 AB1 包含：

a. 兩個重鏈 (AB1 HC) 及兩個輕鏈 (AB1 LC)；以及

b. 連接至第一可切割基團 (CM1) 的第一掩蔽基團 (MM1) 以形成 MM1-CM1 建構體，其中 MM1-CM1 建構體的羧基末端係連接至該 AB1 的每條輕鏈的每個胺基末端，其

中

1. 該 MM1 抑制該 AB1 結合至其標靶；以及
 2. 該 CM1 係作用為第一蛋白酶受質的多肽，
 - b) 每個特異性結合至第二標靶的兩個 scFv(AB2)，其中每個 AB2 包含：
 - a. 連接至輕鏈可變區的重鏈可變區，其中每個 AB2 的羧基末端係連接至每個 AB1 重鏈的胺基末端；以及
 - b. 連接至第二可切割基團(CM2)的第二掩蔽基團(MM2)以形成 MM2-CM2 建構體，其中每個 MM2-CM2 建構體的羧基末端係連接至每個 AB2 的胺基末端，其中
 1. 該 MM2 抑制該 AB2 結合至其標靶；以及
 2. 該 CM2 係作用為第二蛋白酶受質的多肽，
- 且其中 AB1 包含含有 L234、L235、N297、以及 P331 至少一個胺基酸位置之胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應(effector)功能。在一些實施例中，該 Fc 域包含在 L234、L235、N297 以及 P331 至少胺基酸位置之胺基酸取代，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應(effector)功能。

【0135】 在一些實施例中，本文所提供的 BAA 包含：

- (2) 特異性可活化之抗體(BAA)，包含：
 - (a) 特異性結合至第一標靶的 IgG 抗體(AB1)，其中該 AB1 包含兩個重鏈(AB1 HC)及兩個輕鏈(AB1 LC)；以及其中該 AB1 係連接至連接至第一可切割基團(CM1)的第一掩

蔽基團(MM1)以形成 MM1-CM1 建構體，其中 MM1-CM1 建構體的羧基末端係連接至該 AB1 的每條輕鏈的每個胺基末端，其中

1. 該 MM1 抑制該 AB1 結合至其標靶；以及
2. 該 CM1 係作用為第一蛋白酶受質的多肽，

(b) 每個特異性結合至第二標靶的兩個 scFv(AB2)，其中每個 AB2 包含連接至輕鏈可變區的重鏈可變區，其中每個 AB2 的羧基末端係連接至每個 AB1 重鏈的胺基末；以及其中每個 AB2 係連接至連接至第二可切割基團(CM2)的第二掩蔽基團(MM2)以形成 MM2-CM2 建構體，其中每個 MM2-CM2 建構體的羧基末端係連接至每個 AB2 的胺基末端，其中

該 MM2 抑制該 AB2 結合至其標靶；以及

該 CM2 係作用為第二蛋白酶受質的多肽，

且其中 AB1 包含含有 L234、L235、N297、以及 P331 至少一個胺基酸位置之胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應(effector)功能。

【0136】如上述所提供，本發明之 BAA 包含每個特異性結合至第二標靶的兩個 scFv(AB2)。該 scFv 的 VL 及 VH 可為任何順序，VL-VH 或 VH-VL 任一種。

【0137】在一些實施例中，該 AB1 的 Fc 域包含在 L234、L235、以及 P331 至少胺基酸位置的胺基酸取代，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效

應(effector)功能。在一些實施例中，該第一標靶係選自於表9陳列的標靶所組成的群組且該第二標靶係選自於表9陳列的標靶所組成的群組。

【0138】在一些實施例中，AB1結合標靶抗原，如：腫瘤抗原，以及AB2結合免疫效應標靶。

【0139】在一些實施例中，AB2結合標靶抗原，如：腫瘤抗原，以及AB1結合免疫效應標靶。

【0140】在一些實施例中，AB1結合EGFR以及AB2結合CD3。

【0141】在一些實施例中，MM1包含SEQ ID NO: 78。

【0142】在一些實施例中，MM2包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列。

【0143】在一些實施例中，雙特異性AA為CI106，如表11之範例1所提供。

【0144】在一些實施例中，BAA為CI107，如表11之範例1所提供。

【0145】在一些實施例中，BAA為CI011，如表11之範例1所提供。

【0146】在一些實施例中，BAA為CI020，如表11之範例1所提供。

【0147】在一些實施例中，BAA為CI040，如表11之範例1所提供。

【0148】在一些實施例中，BAA為CI079，如表11之

範例 1 所提供。

【0149】在一些實施例中，BAA 為 CI090，如表 11 之範例 1 所提供。

【0150】再示例性的實施例中，AB1 包含 C225v5Fcmt3 HC 或 C225v5Fcmt4 HC 之胺基酸序列。

【0151】在一些實施例中，該第一及第二蛋白酶為相同之蛋白酶。在一些實施例中，在該第一及第二蛋白酶為不同的蛋白酶。在一些實施例中，CM1 及 CM2 包含相胺基酸序列。在一些實施例中，CM1 及 CM2 包含不同的胺基酸序列。在一些實施例中，CM1 及 CM2 包含經由相同蛋白酶或蛋白酶可切割的不同胺基酸序列。在一些實施例中，CM1 及 CM2 經由超過一個蛋白酶為可切割的。在一些實施例中，CM1 及 / 或 CM2 經由絲胺酸蛋白酶為可切割的。在一些實施例中，CM1 及 / 或 CM2 經由基質金屬蛋白酶 (MMP) 為可切割的。在一些實施例中，CM1 及 / 或 CM2 經由絲胺酸蛋白酶及 MMP 為可切割的。

【0152】本發明的示例性 BAA 包含，例如，本文所提供的範例所示，及其變異體。

【0153】在一些未限制的實施例中，在 BAA 中至少一個 AB 為對 CD3 特異性以及至少一另一 AB 為列於表 9 的任一標靶之結合配偶體 (binding partner)。

【0154】在一示例性的實施例中，該 BAA 的 AB2 為對 CD3 特異性且 AB1 為列於表 9 的任一標靶之結合配偶體。

表 9: 示例性標靶

1-92-LFA-3	CD52	DL44	HVEM	LAG-3	STEAP1
Alpha-4 整合素(integrin)	CD56	DLK1	透明質酸酶 (Hyaluronidas)	LIF-R	STEAP2
Alpha-V 整合素	CD64	DLL4	ICOS	Lewis X	TAG-72
alpha4beta1 整合素	CD70	DPP-4	IFNalpha	LIGHT	TAPA1
alpha4beta7 整合素	CD71	DSG1	IFNbeta	LRP4	TGFbeta
AGR2	CD74	EGFR	IFNgamma	LRRC26	TIGIT
Anti-Lewis-Y		EGFRviii	IgE	MCSP	TIM-3
Apelin J 受體	CD80	內皮素 B 受體 (ETBR)	IgE 受體 (FcεRI)	間皮素 (Mesothelin)	TLR2
APRIL	CD81	ENPP3	IGF	MRP4	TLR4
B7-H4	CD86	EpCAM	IGF1R	MUC1	TLR6
BAFF	CD95	EPHA2	IL1B	Mucin-16 (MUC16, CA-125)	TLR7
BTLA	CD117	EPHB2	IL1R	Na/K ATPase	TLR8
C5 補體	CD125	ERBB3	IL2	嗜中性粒細胞彈性蛋白酶(中性粒細胞彈性蛋白酶)	TLR9
C-242	CD132 (IL-2RG)	RSV的F 蛋白質	IL11	NGF	TMEM31
CA9	CD133	FAP	IL12	跨膜糖蛋白(Nicastrin)	TNFalpha
CA19-9 (Lewis a)	CD137	FGF-2	IL12p40	Notch 受體	TNFR
碳酸酐酶9 (Carbonic anhydrase 9)	CD138	FGF8	IL-12R, IL-12Rbeta1	Notch 1	TNFRS12 A
CD2	CD166	FGFR1	IL13	Notch 2	TRAIL-R1
CD3	CD172A	FGFR2	IL13R	Notch 3	TRAIL-R2
CD6	CD248	FGFR3	IL15	Notch 4	運鐵蛋白 (Transferrin)
CD9	CDH6	FGFR4	IL17	NOV	運鐵蛋白 受體
CD11a	CEACAM5 (CEA)	葉酸受體	IL18	OSM-R	TRK-A
CD19	CEACAM6 (NCA-90)	GAL3ST1	IL21	OX-40	TRK-B
CD20	CLAUDIN-3	G-CSF	IL23	PAR2	uPAR

CD22	CLAUDIN-4	G-CSFR	IL23R	PDGF-AA	VAP1
CD24	cMet	GD2	IL27/IL27R (wsx1)	PDGF-BB	VCAM-1
CD25	膠原蛋白	GITR	IL29	PDGFRalpha	VEGF
CD27	Cripto	GLUT1	IL-31R	PDGFRbeta	VEGF-A
CD28	CSFR	GLUT4	IL31/IL31R	PD-1	VEGF-B
CD30	CSFR-1	GM-CSF	IL2R	PD-L1	VEGF-C
CD33	CTLA-4	GM-CSFR	IL4	PD-L2	VEGF-D
CD38	CTGF	GP IIb/IIIa 受體	IL4R	磷脂酰絲胺酸 (Phosphatidyl -serine)	VEGFR1
CD40	CXCL10	Gp130	IL6, IL6R	P1GF	VEGFR2
CD40L	CXCL13	GPIIB/IIIA	胰島素 受體	PSCA	VEGFR3
CD41	CXCR1	GPNMB	Jagged 配體	PSMA	VISTA
CD44	CXCR2	GRP78	Jagged 1	RAAG12	WISP-1
CD44v6		HER2/neu	Jagged 2	RAGE	WISP-2
CD47	CXCR4	HGF		SLC44A4	WISP-3
CD51	CYR61	hGH		鞘氨醇1磷酸鹽 (Sphingosine 1 Phosphate)	

【 0155 】 在一些實施例中，未掩蔽的 EGFR-CD3 雙特異性抗體表現出對 EGFR 依賴性腫瘤細胞的殺傷力，而雙重掩蔽的 EGFR-CD3 BAA 會減少標靶依賴性細胞毒性超過 100,000 倍。在已建立的腫瘤模型中，預期腫瘤駐留蛋白酶(tumor-resident proteases)為有活性的，顯示 BAA 有效誘導腫瘤消退。在非人靈長類動物中，EGFR-CD3 BAA 的最大耐受劑量(MTD)比未掩蔽的雙特異性抗體的 MTD 高 60 倍以上，並且耐受性暴露(AUC)高出 10,000 倍以上。儘管 MTD 的劑量差異為 60 倍，但在用 BAA 處理的非人靈長類動物中觀察到的短暫性血清細胞因子以及 AST/ALT 增加仍然是低於由雙特異性抗體誘導的那些。經由將活性定位於腫瘤微環境，BAA 具有擴大 T 細胞參與雙特異性療法的臨床機會的潛力，所述雙特異性療法受到標靶毒性的限制，

尤其是在實體瘤中。此外，EGFR-CD3 BAA具有解決表現EGFR的腫瘤的潛力，這些腫瘤對現有的EGFR定向治療反應差。

7. 可切割基團(CM)

【0156】單特異性AA及本發明之BAA兩者包含至少一個CM，當掩蔽時不活化。

【0157】在一些實施例中，AA或BAA的可切割基團(CM)會誘導能作為至少一個蛋白酶受質的胺基酸序列，通常細胞外蛋白酶。在BAA的情況下，CM可基於在組織中與BAA或AA的至少一個AB所需標靶共定位的蛋白酶。CM可作為多種蛋白質酶的受質，如：作為絲胺酸蛋白酶及第二不同蛋白酶的受質，如：MMP。在一些實施例中，CM可作為多於一個絲胺酸蛋白酶的受質，如：第二型跨膜絲胺酸蛋白酶(matrilysin)以及uPA。在一些實施例中，CM第二型跨膜絲胺酸蛋白酶(matrilysin)MMP的受質，如：MMP9及MMP14。

【0158】已知多種不同的條件，其中目標標靶與蛋白酶共定位，其中蛋白酶的受質是本發明技術領域已知的。在癌症的範例中，標靶組織可以是癌組織，特別是實體腫瘤的癌組織。文獻中有報導稱許多癌症中的蛋白酶含量增加，例如液體腫瘤或實體腫瘤。參閱，例如，La Rocca等，(2004)British J. of Cancer 90(7): 1414-1421。疾病的非限制範例包括：所有類型的癌症(例如但不限於

乳癌、肺癌、結腸直腸癌、胃癌、膠質母細胞瘤、卵巢癌、子宮內膜癌、腎癌、肉瘤、皮膚癌、宮頸癌、肝癌、膀胱癌、膽管癌、前列腺癌、黑色素瘤、頭頸癌(如頭頸部鱗狀細胞癌、胰腺癌等)、類風濕性關節炎、克羅恩病(Crohn's disease)、SLE、心血管損傷、缺血等。例如，適應症包括包含T細胞急性淋巴細胞白血病(T-ALL)的白血病、包括多發性骨髓瘤在內的淋巴細胞性疾病、以及包括肺癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胰腺癌和乳癌(包括三陰性乳癌)的實體腫瘤。例如，適應症包括骨疾病或癌症轉移、無論原發性腫瘤起源；乳腺癌(包括作為非限制的範例ER/PR+乳癌、Her2+乳癌、三陰性乳癌)；結腸直腸癌；子宮內膜癌；胃癌；膠質母細胞瘤；頭頸癌(如頭頸部鱗狀細胞癌)；食道癌；肺癌(例如作為非限制的範例非小細胞肺癌)；多發性骨髓瘤卵巢癌；胰腺癌；前列腺癌；肉瘤(如骨肉瘤)；腎癌(例如作為非限制的範例腎細胞癌)；以及/或皮膚癌(例如作為非限制的範例鱗狀細胞癌、基底細胞癌或黑素瘤)。在一些實施例中，該癌症是一種鱗狀細胞癌。在一些實施例中，該癌症係一種皮膚鱗狀細胞癌。在一些實施例中，該癌症係一種食道鱗狀細胞癌。在一些實施例中，該癌症係一種頭頸鱗狀細胞癌。在一些實施例中，該癌症係一種肺鱗狀細胞癌。

【0159】CM係經由酵素在約 $0.001-1500 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$ 或至少0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、50、75、100、125、150、200、

250、500、750、1000、1250、或 $1500 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$ 的速度下特異性切割。

【0160】關於經由酵素特異性切割，製造酶及 CM 之間的接觸。當 AA 或 BAA 包含至少與 MM 及 CM 耦合時，如 AA 包含經由 CM 與 MM 耦合的 AB，為標靶存在且足夠的酵素活性，CM 被切割。足夠的酵素活性能賦與酵素與 CM 接觸的能力且影響切割。可容易地設想到酶可以在 CM 附近，但因為酵素的其它細胞因子或蛋白質修飾而不能切割。

【0161】本發明的 CM 範例為在上述表 4 所提供。在一些實施例中，CM 具有高達 15 個胺基酸的長度、高達 20 個胺基酸的長度、高達 25 個胺基酸的長度、高達 30 個胺基酸的長度、高達 35 個胺基酸的長度、高達 40 個胺基酸的長度、高達 45 個胺基酸的長度、高達 50 個胺基酸的長度、高達 60 個胺基酸的長度、在 10-60 個胺基酸範圍的長度、在 15-60 個胺基酸範圍的長度、在 20-60 個胺基酸範圍的長度、在 25-60 個胺基酸範圍的長度、在 30-60 個胺基酸範圍的長度、在 35-60 個胺基酸範圍的長度、在 40-50 個胺基酸範圍的長度、在 45-50 個胺基酸範圍的長度、在 10-40 個胺基酸範圍的長度、在 15-40 個胺基酸範圍的長度、在 20-40 個胺基酸範圍的長度、在 25-40 個胺基酸範圍的長度、在 35-40 個胺基酸範圍的長度、在 10-30 個胺基酸範圍的長度、在 15-30 個胺基酸範圍的長度、在 20-30 個胺基酸範圍的長度、在 25-30 個胺基酸範圍的長度、在 10-20 個胺基酸

範圍的長度、或在 10-15 個胺基酸範圍的長度。

8. 掩蔽基團(MM)

【0162】在上述可活化的單抗體特異性 CD3 及 EGFR AA 及 BAA 之兩者，AA/BAA 包含 MM。如本文所描述，本發明之 AA 及 BAA 包含前域，其包含 MM。

【0163】在一些實施例中，MM 係選用於特異性抗體或抗體片段。

【0164】在一些實施例中，MM 非為 AB 的天然結合配偶體。在一些實施例中，MM 未包含或實質上不予任何 AB 的天然結合配偶體同源。在其他實施例中，MM 未超過類似於任何 AB 天然結合配偶體的 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、或 80%。在一些實施例中，MM 為不超過 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、或 80% 相同於任何 AB 的天然結合配偶體。在一些實施例中，MM 為不超過 50% 相同於任何 AB 的天然結合配偶體。在一些實施例中，MM 係不超過 25% 相同於任何 AB 的天然結合配偶體。在一些實施例中，MM 係不超過 20% 相同於任何 AB 的天然結合配偶體。在一些實施例中，MM 係不超過 10% 相同於任何 AB 的天然結合配偶體。

【0165】本文的 MM 範例可為具有高達 15 個胺基酸的長度、高達 20 個胺基酸的長度、高達 25 個胺基酸的長

度、高達30個胺基酸的長度、高達35個胺基酸的長度、高達40個胺基酸的長度、高達45個胺基酸的長度、高達50個胺基酸的長、高達60個胺基酸的長度、在10-60個胺基酸範圍的長度、在15-60個胺基酸範圍的長度、在20-60個胺基酸範圍的長度、在25-60個胺基酸範圍的長度、在30-60個胺基酸範圍的長度、在35-60個胺基酸範圍的長度、在40-50個胺基酸範圍的長度、在40-50個胺基酸範圍的長度、在10-40個胺基酸範圍的長度、在15-40個胺基酸範圍的長度、在20-40個胺基酸範圍的長度、在25-40個胺基酸範圍的長度、在30-40個胺基酸範圍的長度、在35-40個胺基酸範圍的長度、在10-30個胺基酸範圍的長度、在15-30個胺基酸範圍的長度、在20-30個胺基酸範圍的長度、在1025-30個胺基酸範圍的長度、在10-20個胺基酸範圍的長度、在10-15個胺基酸範圍的長度、或10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20個胺基酸長度。

【0166】如本文所提供，MM抑制AB結合至標靶。MM結合AB的抗原結合區域且抑制AB結合至標靶。MM可空間上抑制AB結合至標靶。MM可變構性地抑制AB結合至其標靶。在該些實施例中，當AB經由MM修飾或與MM耦合並有標靶存在時，AB未有結合至或實質上未結合至標靶，或未超過0.001%、0.01%、0.1%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、或50%AB結合至標靶，相較於AB未經由MM修飾或與MM耦合，親本(parental)AB、或

AB 未與 MM 耦合至標靶，至少 2、4、6、8、12、28、24、30、36、48、60、72、84、或 96 小時，或 5、10、15、30、45、60、90、120、150、或 180 天，或 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、或 12 個月或更長，當在活體內或試管內分析測量時。

【0167】當 AB 係與 MM 耦合或以 MM 修飾時，MM「掩蔽」或減少或以其他方式抑制 AB 特異性結合至標靶。當 AB 係與 MM 耦合或以 MM 修飾時，該耦合或修飾可減少或抑制 AB 特異性至其標靶的能力之結構上改變。

【0168】本發明示例性之 MM 如上述表 3、7、及 8 所提供。

9. 連接子

【0169】在很多實施例中，其可需要插入一個或多個連接子(如：彈性連接子)至 AA/BAA 建構體以提供一個或多個 MM-CM 結合、該 CM-AB/CM-scFv 結合、或兩者處提供彈性。例如 AB、MM、及/或 CM 可包含足夠的基團數目(如：Gly、Ser、Asp、Asn、尤其是 Gly 以及 Ser)以提供所需的彈性。因此，該 BAA 建構體以如本文所揭露維持完整(未活化)或活化的能力可有利於引入一個或多個胺基酸來提供彈性連接子。

【0170】例如，在一些實施例中，AA 包含下式之一(其中下式表示 N-至 C-末端方向或 C-至 N-末端方向的胺基酸序列)：

(MM1)-L1-(CM1)-(AB1)
(MM1)-(CM1)-L2-(AB1)
(MM1)-L1-(CM1)-L2-(AB1)
(MM2)-L1-(CM2)-(AB2)
(MM2)-(CM2)-L2-(AB2)
(MM2)-L1-(CM2)-L2-(AB2)

其中 MM、CM、以及 AB 為上述定義；其中 L1 及 L2 為各自獨立地且任一存在或不存在，在相同或不相同的包含至少 1 彈性胺基酸(如 Gly, Ser)的彈性連接子。

【0171】在一些實施例中，BAA 包含 2 重鏈(各自包含從 N-末端至 C-末端的 MM2-CM2-AB2-AB1 HC 從 N-末端至 C-末端的結構排列)以及 2 輕鏈(各自包含從 N-末端至 C-末端的 MM1-CM1-AB1 LC 的結構排列)。

【0172】在一些實施例中，包含連接子的結構在圖 17 提供。

【0173】在一些實施例中，(MM2)-L1-(CM2)-L2-(AB2) 係連接至 AB1 的重鏈且 AB2 為 scFv。

【0174】適用於本文所述組合物連接子為通常能提供經修飾 AB 或 AA 的彈性的連接子以易於抑制 AB 結合至標靶。該些連接子通常係指彈性連接子。合適的連接子能易於選擇且能為任何合適的不同長度，例如 1 個胺基酸(如 Gly)至 20 個胺基酸、2 個胺基酸至 15 個胺基酸、3 個胺基酸至 12 個胺基酸、包含 4 個胺基酸至 10 個胺基酸、5 個胺基酸至 9 個胺基酸、6 個胺基酸至 8 個胺基酸或、7 個胺基酸至 8 個胺基酸、且可為 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、

11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個胺基酸長度。在一些實施例中，合適的连接子可為4個至25個胺基酸長度。在一些實施例中，合適的连接子可為5個至25個胺基酸長度。在一些實施例中，合適的连接子可為4個至20個胺基酸長度。在一些實施例中，合適的连接子可為5個至20個胺基酸長度。

【0175】示例性的连接子包含甘胺酸聚合物(G)_n，甘胺酸-絲胺酸聚合物(包含，例如(GS)_n、(GSGGS)_n(SEQ ID NO: 88)以及(GGGS)_n(SEQ ID NO: 89)，其n為至少一個整數)，甘胺酸-丙胺酸聚合物、丙胺酸-絲胺酸聚合物、及如本發明技術領中已知的其他彈性连接子。在一些實施例中，n為約1至約10、或約1至約9、或約1至約8、或約1至約7、或約1至約6或約1至約5、或約1至約4、或約1至約3、或約1至約。甘胺酸以及甘胺酸-絲胺酸聚合物為較非結構化，且因此能夠做為成份之間的中性系鏈(neutral tether)。甘胺酸比甚至丙胺酸獲得顯著更多的phi-psi空間，並且比具有更長側鏈的基團更少限制(參閱Scheraga, Rev. Computational Chem. 11173-142(1992))。式例性的连接子可在表9-1提供。

表 9-1: 式例性的 L1 及L2連接子

SEQ ID NO:	連接子胺基酸序列
SEQ ID NO: 88	GSGGS
SEQ ID NO: 89	GGGS
SEQ ID NO: 90	GGSG
SEQ ID NO: 91	GGSGG
SEQ ID NO: 92	GSGSG
SEQ ID NO: 93	GSGGG
SEQ ID NO: 94	GGGSG
SEQ ID NO: 95	GSSSG
SEQ ID NO: 96	GSSGGS GGSGG
SEQ ID NO: 97	GGGS
SEQ ID NO: 99	GGGGS
SEQ ID NO: 100	GSSGGS GGSGGSG
SEQ ID NO: 101	GSSGGS GGSGGGGSGGGS GGGS
SEQ ID NO: 102	GSSGGS GGSGGSGGSGGSGGSGGS
SEQ ID NO: 103	GSSGT
SEQ ID NO: 104	GGSSGGS

【 0176 】 熟悉技藝人士將理解到 AA 的設計可以包含全部或部分彈性的連接子，使得該連接子可包含彈性連接子亦能提供一個或多個部分給較少彈性結構的所需 AA 結構。

10. 共軛 (Conjugation)

【 0177 】 在一些實施例中，本文揭露的任何抗體、或 AA 的 AB、及 BAA 可共軛至藥劑。在一些實施例中，該藥劑為治療藥劑。在一些實施例中，該藥劑為可偵測基團。在一些實施例中，該藥劑為抗腫瘤藥劑。在一些實施例中，該藥劑為毒素或其片段。在一些實施例中，該藥劑為經由連接子與 AB 共軛。在一些實施例中，該連接子為非

可切割連接子。在一些實施例中，該藥劑為微管抑制劑。在一些實施例中，該藥劑為核酸破壞藥劑，例如 DNA 烷化劑或 DNA 嵌入劑、或其他 DNA 破壞藥劑。在一些實施例中，該連接子為可切割連接子。在一些實施例中，該藥劑細選自列於表 10 所組成群組之藥劑。

表 10: 用於共軛示例性的醫藥藥劑

細胞毒性藥劑	
奧瑞他汀(Auristatin)	渦輪他汀(Turbostatin)
奧瑞他汀E	非那西丁(phenstatins)
單甲基奧瑞他汀D (MMAD)	羥基非那西丁(Hydroxyphenstatin)
單甲基奧瑞他汀E (MMAE)	海綿抑制素(Spongistatin) 5
去甲基奧瑞他汀E (DMAE)	海綿抑制素7
奧瑞他汀F	Halistatin 1
單甲基奧瑞他汀F (MMAF)	Halistatin 2
去甲基奧瑞他汀F (DMAF)	Halistatin 3
奧瑞他汀衍生物，如其醯胺	經修飾的苔蘚蟲素(Bryostatins)
奧瑞他汀醯胺	Halocomstatins
奧瑞他汀喹啉	Pyrrolobenzimidazoles
多拉斯他汀(Dolastatins)	Cibrostatin6
多拉斯他汀衍生物	Doxaliform
多拉斯他汀 16 DmJ	蒽環類似物(Anthracyclins analogues)
多拉斯他汀 16 Dpv	
類美登素(Maytansinoids)如:DM-1; DM-4	
類美登素衍生物	西馬多丁衍生物(Cemadotin analogue; CemCH2-SH)
多卡米星(Duocarmycin)	假單胞菌毒素(Pseudomonas toxin) A (PE38) 變異體
多卡米星衍生物	假單胞菌毒素A (ZZ-PE38) 變異體
Alpha-鵝膏菌(amanitin)	ZJ-101
蒽環類藥物(Anthracyclines)	OSW-1
多柔比星(Doxorubicin)	O6-苄基鳥嘌呤的4-硝基苄氧基羰基衍生物 (4-Nitrobenzyloxycarbonyl Derivatives of O6-Benzylguanine)
	拓撲異構酶抑制劑(Topoisomerase inhibitors)
柔紅黴素(Daunorubicin)	Hemiasterlin
苔蘚抑素(Bryostatins)	三尖杉鹼(Cephalotaxine)
喜樹鹼(Camptothecin)	高三尖杉酯(Homoharringtonine)
喜樹鹼衍生物	吡咯並苯並二氮雜二聚體 (Pyrrolobenzodiazepine dimers ; PBDs)
7-取代喜樹鹼	官能化的吡咯並苯並二氮 (Functionalized pyrrolobenzodiazepenes)
10, 11-二氟亞甲二氧基喜樹鹼 (10, 11- Difluoromethylenedioxcamptothecin)	
考布他汀(Combretastatins)	卡奇(Calicheamicins)
Debromoaplysiatoxin	鬼臼毒素(Podophyllotoxins)
Kahalalide-F	紫杉烷類(Taxanes)
海綿內酯(Discodermolide)	長春花生物鹼(Vinca alkaloids)
海鞘素(Ecteinasidins)	
	可共軛之可偵測基團 (CONJUGATABLE DETECTABLE MOIETIES)
抗病毒藥物	螢光素及其衍生物

阿昔洛(Acyclovir)	異硫氰酸螢光素 (FITC)
維拉(Vira) A	
金剛烷胺(Symmetrel)	<u>放射性藥物</u>
	¹²⁵ I
<u>抗真菌藥物</u>	¹³¹ I
制黴菌素	⁸⁹ Zr
	¹¹¹ In
<u>其他抗腫瘤藥物</u>	¹²³ I
阿黴素(Adriamycin)	¹³¹ I
道諾黴素(Cerubidine)	^{99m} Tc
博來霉素(Bleomycin)	²⁰¹ Tl
威克瘤(Alkeran)	¹³³ Xe
長春鹼(Velban)	¹¹ C
長春新鹼(Oncovin)	⁶² Cu
氟尿嘧啶(Fluorouracil)	¹⁸ F
甲氨喋呤(Methotrexate)	⁶⁸ Ga
噻替哌(Thiotepa)	¹³ N
比生群(Bisantrene)	¹⁵ O
減瘤(Novantrone)	³⁸ K
硫鳥嘌呤(Thioguanine)	⁸² Rb
甲基苄肼(Procarabazine)	^{99m} Tc (銻(Technetium))
阿糖胞苷(Cytarabine)	
	<u>重金屬</u>
<u>抗菌藥物</u>	銀
氨基糖苷類(Aminoglycosides)	金
鏈黴素(Streptomycin)	鉑
新黴素(Neomycin)	
卡那黴素(Kanamycin)	<u>抗支原體(ANTI-MYCOPLASMAIS)</u>
阿米卡星(Amikacin)	泰勒菌素(Tylosine)
	奇黴素(Spectinomycin)
慶大霉素(Gentamicin)	
妥布黴素(Tobramycin)	
鏈黴素(Streptomycin) B	
奇黴素(Spectinomycin)	
氨苄西林(Ampicillin)	
磺胺(Sulfanilamide)	
多黏菌素(Polymyxin)	
氯黴素(Chloramphenicol)	

【 0178 】 熟悉技藝人士將理解到多種可能的基團可與本發明之相關抗體、AA及BAA耦合。(See, for example, “Conjugate Vaccines”, Contributions to Microbiology and

Immunology, J. M. Cruse and R. E. Lewis, Jr(eds), Carger Press, New York,(1989)，在此其全文引用作為參考)。

【0179】在一些實施例中，抗體、AA或BAA包含可偵測基團。在一些實施例中，該可偵測基團為診斷藥劑。

【0180】在一些實施例中，抗體、AA或BAA包含一個或多個二硫鍵。在一些實施例中，抗體、AA或BAA包含一個或多個離胺酸。在一些實施例中，AA或BAA可工程化為包括一個或多個二硫鍵，或者可以以其他工程化方式以實現位點特異性共軛。

11. 製造

【0181】本發明還提供編碼本文所述的抗體、AA或BAA的單離的核酸分子，以及包括這些單離的核酸序列的載體。本發明提供經由在導致該抗體、AA或BAA表現的條件下培養細胞來產生抗體、AA或BAA的方法，其中該細胞包含所述核酸分子。

【0182】在一些實施例中，該細胞包含所述載體。在一些實施例中，該載體為pLW289。在一些實施例中，該載體為pLW246。在一些實施例中該載體為pLW307。在一些實施例中，該載體為pLW291。在一些實施例中，該載體為pLW352。在一些實施例中，該載體為pLW353。(該些載體及所描述的及序列在下面範例1提供)

12. 抗體、AA、雙特異性抗體及BAA的用途

【0183】 在一些實施例中，抗體/雙特異性抗體/AA/BAA 可用作治療劑。這些藥劑通常用於治療、減輕及/或預防個體的疾病或病理。經由使用標準方法鑑定個體，例如患有病症的人類患者或其他哺乳動物(或有發展成疾病的風險者)來進行治療方案。

【0184】 其抗體/雙特異性抗體/AA/BAA的投予消除或抑制或干擾一個或多個標靶的訊號傳遞功能。

【0185】 應當理解，根據本發明的治療整體將與合適的載劑、賦形劑及其他藥劑摻入製劑中一起施用，以提供改善的轉移、遞送、耐受性等。在所有藥物化學家已知的藥典中可以找到許多合適的製劑：Remington's Pharmaceutical Sciences(第 15 版，Mack Publishing Company, Easton, PA(1975))，其中特別是Blaug, Seymour 的 87 章。這些製劑包含粉末、糊劑、軟膏、凝膠、蠟、油、脂質，含有囊泡的脂質(陽離子或陰離子)(例如 Lipofectin TM)、DNA 共軛物、無水吸收糊劑、水包油以及油包水乳化物、乳化物 carbowax(各種分子量的聚乙二醇)、半固體凝膠、以及含有 carbowax 的半固混合物。任何前述混合物可適用於根據本發明的治療(treatment)和治療(therapy)，先決條件是在製劑中的活性成分不因製劑失活，並且製劑與投予途徑在生理上是相容的且可以耐受的。亦參閱 Baldrick P. "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." Regul. Toxicol Pharmacol. 32(2):210-8(2000), Wang W. "Lyophilization and development of solid

protein pharmaceuticals.” Int. J. Pharm. 203(1-2):1-60 (2000), Charman WN “Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts.” J Pharm Sci.89(8):967-78(2000), Powell等人“Compendium of excipients for parenteral formulations” PDA J Pharm Sci Technol. 52:238-311(1998) 其中的引用已得到更多為藥學化學家所熟知和配方、賦形劑以及載劑相關之資訊。

【0186】通常，疾病或病症的緩解或治療會涉及減輕與疾病或病症相關的一種或多種症狀或醫學問題。例如，在癌症的情況下，治療有效劑量的藥物可以實現以下一種或組合：減少癌細胞的數目；減少腫瘤的大小；抑制（如：減少到一定程度或停止）癌細胞浸潤到外周器官中；抑制腫瘤轉移；抑制到一定程度的腫瘤生長；及/或相對於與癌症有關一個或多個症狀。在一些實施例中，本發明的組合物可用於預防在個體中（如人類或例如是非人類靈長類動物、伴侶動物（如貓、狗、馬）、農場動物、工作動物或動物園動物的其他哺乳類）疾病或病症的發作或再發生。該用語個體及患者在本文中可互換使用。

【0187】本發明抗體/雙特異性抗體/AA/BAA的治療有效劑量通常關於達到治療目的的所需量。

【0188】本發明之抗體/雙特異性抗體用於治療有效劑量的一般範圍，作為非限制範例，為約0.1 mg/kg體重至約50 mg/kg體重。常見的投予頻率可以是例如每天兩次至每週一次。

【0189】與用於診斷或治療特定病症的任何已知方法相關聯地確定治療的有效性。用於篩選具有所需特異性的抗體/雙特異性抗體/AA/BAA的方法包括但不限於酵素結合免疫吸附測定(ELISA)和本發明技術領域已知的其他免疫介導技術。

【0190】其他預期用途涉及診斷、成像、預測和偵測之用途。在一些實施例中，抗體/雙特異性抗體/AA/BAA係用於本發明技術領域已知與標靶定位及/或定量的有關的方法中(例如，用於測量適當生理樣本中一種或多種標靶的含量、用於診斷方法、用於成像蛋白質等)。

【0191】在一些實施例中，使用抗體/雙特異性抗體/AA/BAA經由標準技術(例如免疫親和、層析或免疫沉澱)分離一個或多個標靶。抗體、AA、雙特異性抗體或BAA可在診斷上用於監測組織中蛋白質含量作為臨床偵測程序的一部分，例如：確定投予治療方案的效果。經由將抗體與可偵測物質耦合(即物理連接)可以促進偵測。可偵測物質的範例包括各種酶、輔基、螢光材料、發光材料、生物發光材料和放射性材料。合適的酶的範例包括辣根過氧化物酶(hoerseradish peroxidas)、鹼性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶、或乙醯膽鹼酯酶；合適的輔基複合物的範例包括抗生蛋白鏈菌素/生物素和抗生物素蛋白/生物素；合適的螢光材料的實例包括繖形酮、螢光素、異硫氰酸螢光素、羅丹明、二氯三嗪基胺螢光素、丹磺醯氯或藻紅蛋白；發光材料的範例包括魯米諾(luminol)；生物發光材料的範例包括

螢光素酶、螢光素和水母發光蛋白，合適的放射性材料的範例包括 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{35}S 或 ^3H 。

【0192】在另一實施例中，可使用針對兩種或多種的抗體、雙特異性抗體、AA、BAA作為在一樣本中用於偵測一或多個標靶的藥劑(或其片段)。在一些實施例中，該抗體包含可偵測的標記(label)。抗體為多株的(polyclonal)，或在一些實施例中，為單株的(monoclonal)。使用整個抗體或其片段(如：Fab、scFv、或F(ab')₂)。用語「標記(labeled)」，關於探針或抗體，試圖包含經由可偵測物質與該探針或抗體耦合(即物理連接)的探針或抗體之直接標記，以及經由與另一直接標記的試劑反應性的探針或抗體之間接標記。間接標記的範例包括使用螢光標記的第二抗體偵測第一抗體和用生物素末端標記抗體，使得其可以用螢光標記的抗生蛋白鏈菌素偵測。用語「生物性樣本」指在包括從受試者分離的組織、細胞和生物流體，以及受試者體內存在的組織、細胞和流體。因此，用語「生物性樣本」的使用包括血液和血液的一部分或組分，包括血清、血漿或淋巴。也就是說，本發明的偵測方法可用於在試管內以及活體內偵測生物樣本中的蛋白質。例如，用於偵測分析物蛋白的試管內技術包括酵素結合免疫吸附測定(ELISA)、西方墨點法、免疫沈澱法、免疫化學染色和免疫螢光法。進行免疫測定的程序描述於例如“ELISA: Theory and Practice: Methods in Molecular Biology”, Vol. 42, J. R. Crowther(Ed.) Human Press, Totowa, NJ, 1995; “Immunoassay”,

E. Diamandis and T. Christopoulos, Academic Press, Inc., San Diego, CA, 1996；以及“Practice and Theory of Enzyme Immunoassays”, P. Tijssen, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985。此外，用來偵測被分析物蛋白質的活體內技術包含將標記的抗被分析物蛋白質抗體導入個體中。例如，可以用放射性標記抗體，其在個體的存在和定位可透過標準成像技術來偵測。

【0193】本發明的抗體、雙特異性抗體、AA、及雙特異性抗體異亦可用於各種診斷及預防製劑中。在一實施例中，將抗體、AA、雙特異性抗體、BAA投予有發展一種或多種上述疾病風險的患者。可使用基因型、血清學或生物化學標記物確定患者或器官對一種或多種疾病的易感性。

【0194】在本發明的另一個實施例中，將抗體、AA、雙特異性抗體、BAA投予被診斷患有與一種或多種上述病症相關的臨床適應症的人類個體。在診斷時，抗體、AA、雙特異性抗體、BAA以減輕或逆轉臨床適應症的作用。

【0195】抗體、雙特異性抗體、AA以及雙特異性抗體也亦可用於偵測患者樣本中的一種或多種標靶，因此可用作診斷劑。例如，本發明的抗體、雙特異性抗體、AA以及雙特異性抗體用於體外測定，例如ELISA，以偵測患者樣本中的一種或多種標靶的含量。

【0196】在一實施例中，抗體、AA、雙特異性抗

體、BAA 固定在固體支撐物(如微量滴定板的孔)上。該固定的抗體及/或 AA 作為任何可以存在於測試樣本中的任何標靶的捕獲抗體。在將固定的抗體/AA 與患者樣本接觸之前，固體支撐物係經沖洗以及用阻斷劑如牛奶蛋白或白蛋白處理來防止被分析物非特異性的吸收。

【0197】隨後將孔以懷疑帶有抗原的測試樣本或以包含標準量之抗原的溶液處理。該樣本係，如，來自懷疑具有被認為是病理診斷性循環抗原含量之對象的血清樣本。測試樣本或標準品經過沖洗後，將固體支撐物以可偵測地標記之二級抗體處理。標記的二級抗體係作為偵測抗體。測量可偵測標記的值，並且測量樣本中標靶抗原的濃度，透過與來自標準品的標準曲線進行比較來確定。

【0198】應該理解的是，在試管內診斷性偵測中基於利用抗體、AA、雙特異性抗體、BAA 獲得的結果，可能基於標靶抗原在個體中表現的值來對疾病分級。對投予的疾病，從診斷為在疾病進展之不同階段和/或在疾病治療性處理不同點的個體採取血液樣本。使用對進展或治療的每個階段提供統計學顯著結果的樣本群，可指定考量每個階段特徵的一定範圍的抗原濃度。

【0199】抗體、雙特異性抗體、AA 和 BAA 也可用於診斷和/或成像方法。在一些實施例中，這些方法是試管內方法。在一些實施例中，這些方法是活體內方法。在一些實施例中，這種方法是原位方法。在一些實施例中，這些方法是活體外方法。例如，AA 和酵素性可切割 CM 的雙

特異性抗體可用於偵測是否存在能夠切割**CM**的酶。此類**AA**和雙特異性抗體可用於診斷，其可包括酶活性的體內偵測(例如：定性或定量)(或者，在一些實施例中，增加的還原電位之環境，譬如可提供雙硫鍵還原的環境)經由在提供的宿主生物所提供的細胞或組織中測量的活化雙特異性活化抗體的累積(如：由**AA**或**BAA**切割產生的抗體或雙特異性抗體)。活化的雙特異性抗體的這種積累不僅表示組織表現酶活性(或取決於**CM**的性質的增加的還原電位)，而且表示組織表現活化的雙特異性抗體結合至少一個標靶。

【0200】例如，可以選擇**CM**為在腫瘤部位、在生物學限制的位置之細菌或病毒感染部位(例如，諸如在膿瘡、在器官中等)等發現的蛋白酶之受質。**AB**的至少一個可以是結合至標靶抗原的**AB**。使用本發明領域技術人員熟悉的方法，可偵測的標記(例如：螢光標記或放射性標記或放射物追蹤劑)可以與抗體、**AA**、雙特異性抗體、**BAA**或其他區域共軛。在上述篩選方法的前提下討論合適的可偵測標記，並且在下文中提供另外的具體實例。使用對疾病狀態的蛋白質或胜肽特異性的**AB**，以及至少其活性在有興趣之患病組織中活性提升的蛋白酶，可活化之抗體將顯示相對其中不存在可偵測之值的**CM**特異性酶或以比患者組織更低的值存在或無活性(例如，以酶原(**zymogen**)型式或和抑制劑複合)，**AA**將表現出與疾病組織增加的結合速率。因此小蛋白質和胜肽係快速透過腎臟過

濾系統從血液中迅速被清除，並且由於對CM酶特異性不存在可偵測的值(或在非患病組織以更低的值存在，或以無活性構型存在)，在患者組織中活化的抗體之累積相對於非患病組織係被增強的

【0201】在另一個實施例中，本發明的抗體、抗體/雙特異性抗體/AA/BAA可用於偵測樣本中切割劑的存在或不存在。例如，當抗體/雙特異性抗體/AA/BAA包含易被酶切割之CM時，可活化之抗體可用來偵測樣本中酶的存在(定性或定量)。在其他範例中，當抗體/雙特異性抗體/AA/BAA包含易被還原劑切割之CM時，抗體/雙特異性抗體/AA/BAA可用來偵測樣本中還原劑的存在(定性或定量)。為了利於分析彼等方法，可活化之抗體可被偵測性標記，且可被結合至支撐物上(如固體支撐物，如玻片或珠子)。可偵測標記可被定位在不會被下列所切割的可活化之抗體部分，例如，可偵測標記可為消滅(quenched)之螢光標記或其他需等切割發生才可被偵測的標記。該測定方法可透過例如在對切割具足夠時間將發生下，將固定的、可偵測標記的抗體/雙特異性抗體/AA/BAA與懷疑含有酶和/或還原劑接觸來進行，之後清洗以移除多餘的樣本和污染物。在樣本中切割劑(如酶或還原劑)的存在或不存在係隨後以抗體/雙特異性抗體/AA/BAA內可偵測訊號在與樣本接觸之前的改變來判定，例如在樣本中因為抗體/雙特異性抗體/AA/BAA被切割劑切割造成之可偵測訊號的存在和/或增加。

【0202】彼等偵測方法可改變以同時提供偵測能夠結合當受切割時抗體/雙特異性抗體/AA/BAA之至少一AB的標靶。因此，偵測法亦能改變以評估切割劑的存在或不存在以及有目的之標靶的存在或不存在。切割劑的存在與否可利用前述之抗體/雙特異性抗體/AA/BAA的存在和/或可偵測之值的增加來偵測，且標靶的存在或不存在可透過偵測標靶-AB複合物來偵測，如，利用可偵測標記的抗標靶抗體。

【0203】本發明之AA/BAA亦對用於確認可活化之抗體之活化的原位成像法為有用的，如透過蛋白酶切割，和與特定標靶結合。原位成像法係為能夠定位蛋白水解活性和生物性樣本中的標靶諸如細胞培養或組織部分的技術。利用此技術，與投予標靶之結合和根據可偵測標記存在的蛋白水解活性事是可能被確認的(如螢光標記)。

【0204】彼等技術係對從疾病位置衍生之冷凍細胞或組織(如癌症組織)或其他健康組織為有用的。彼等技術亦對新鮮細胞或組織樣本為有用的。

【0205】在彼等技術中，AA/BAA係以可偵測標記來標記。可偵測標記本含螢光染料(如螢光基團、螢光異硫氰酸鹽(FITC)、異硫氰酸羅丹明(TRITC)、Alexa Fluor®標記)、近紅外線(NIR)染料(如Qdot®奈米晶體)、膠體金屬、半抗原、放射性標記、生物素和擴增劑例如蛋白鏈菌素、或酶(例如，辣根過氧化物酶或鹼性磷酸酶)。

【0206】偵測與標記的可活化之抗體共同培養之樣品

的標記指示樣本中含標記且包含 AA 或 BAA 之 CM 具特異性的蛋白酶。在一些實施例中，蛋白酶的存在可使用廣效性蛋白酶抑制劑例如本文所描述那些和/或透過對蛋白酶具有特異性的藥劑(例如抗體如 A11，其係對絲胺酸蛋白酶具特異性且抑制絲胺酸蛋白酶的蛋白質水解活性，參見如國際公開號 WO 2010/129609，公開於 2010 年 11 月 11 日)來確認。利用廣效性蛋白酶抑制劑如本文所述者和/或利用更具選擇性的抑制劑可用來鑑定對 CM 具特異性的可活化之抗體。在一些實施例中，標靶的存在可使用對標靶具有特異性的藥劑來證實，如其他抗體，或者可偵測標記可與未標記標的競爭。在一些實施態樣中，未標記的可活化之抗體可用在透過標記的二級抗體或更複雜的檢測系統進行的檢測。

【0207】類似的技術對活體內成像亦為有用的，其中在個體中(如哺乳類，包含人類)偵測螢光訊號，指示疾病位置包含標靶且包含對本發明之 AA 或 BAA 的 CM 具特異性的蛋白酶。

【0208】彼等技術還可用於套組和/或基於 AA 或 BAA 中蛋白酶-特異性 CM 用作偵測、鑑定或表徵在不同細胞、組織或器官中蛋白酶活性的藥劑。

13. 治療投予

【0209】本發明之治療實體的投予係將以嵌入配方中以提供改進的轉移、傳遞、耐受性和其他等之合適的

載劑、賦形劑和其他劑一起投予。大多數合適的配方可在所有製藥化學家熟知的藥典中找到：Remington's Pharmaceutical Sciences(第15版，Mack Publishing Company, Easton, PA(1975))，尤其是其中的Blaug, Seymour的第87章。這些製劑包含粉末、糊劑、軟膏、凝膠、蠟、油、脂質，含有囊泡的脂質(陽離子或陰離子)(例如Lipofectin™)、DNA共軛物、無水吸收糊劑、水包油和油包水乳化物、乳化物carbowax(各種分子量的聚乙二醇)、半固體凝膠、以及含有carbowax的半固混合物。任何前述混合物可適用於根據本發明的治療(treatment)和治療(therapy)，先決條件是在製劑中的活性成分不被製劑失活，並且製劑與投予途徑在生理上是相容的且可以耐受的。亦可參見Baldrick P.之“Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance.”Regul. Toxicol Pharmacol. 32(2): 210-8(2000)、Wang W.之“Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals.”Int. J. Pharm.203(1-2): 1-60(2000)、Charman WN之“Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts.”J Pharm Sci. 89(8): 967-78(2000)、Powell等人之“Compendium of excipients for parenteral formulations”PDA J Pharm Sci Technol. 52: 238-311(1998)和其中的引用已得到更多為藥學化學家所熟知和配方、賦形劑以及載劑相關之資訊。

【0210】在一些實施例中，抗體、雙特異性抗體、AA、或BAA(或其共軛組合物)與一種或多種另外的藥劑一

起投予，或與另外的藥劑一起投予。合適的另外的藥劑包括用於預期應用的當前藥物和/或手術療法。例如，它們可以與另外的化學治療劑或抗腫瘤劑一起使用。

【0211】在一些實施例中，本發明之抗體、雙特異性抗體、AA、或BAA(或其共軛組合物)與選自於由下列所組成之群組：抗體、共軛抗體、AA、共軛AA、雙特異性抗體、共軛雙特異性抗體、或共軛BAA。在一些實施例中，任合上述參考的任何上述另外的藥劑的抗體部分針對標靶，例如表9中揭露的一種或多種標靶。應當理解，在一些實施例中，本發明之抗體、雙特異性抗體、AA或BAA的抗體部分(或其共軛的組合物)及另外的藥劑的抗體部分針對相同的標靶(例如，兩者都可以靶向EGFR)。在一些實施例中，它們針對相同的標靶，但標向不同表位(epitopes)。在一些實施例中，他們完全把向不同標靶(如：本發明之會靶向EGFR的可活化抗體)與靶向不同標靶的AA一起投予；同時，如靶向EGFR及CD3的本發明之BAA可與靶向不同標靶的AA一起投予。

【0212】在一些實施例中，本發明的抗體、雙特異性抗體、AA、或BAA(或其共軛的組合物)與免疫治療劑一起投予。在一些實施例中，本發明的抗體，雙特異性抗體，AA或BAA(或其共軛的組合物)與化學治療劑一起投予。在一些實施例中，本發明的抗體、雙特異性抗體、AA、或BAA(或其共軛的組合物)與免疫治療劑和化學治療劑一起投予。在一些實施例中，一種或多種另外的藥劑與這些組

合實施例中的任一種一起投予。

【0213】在一些實施例中，他們配製成單一治療組合物，以及其抗體/雙特異性抗體/AA/BAA及另外的藥劑一起投予。或者，其抗體/雙特異性抗體/AA/BAA互相分開投予，如：每個配製成分別的治療組成物，以及其抗體/雙特異性抗體/AA/BAA以及另外的藥劑為同時投予，或其抗體/雙特異性抗體/AA/BAA以及另外的藥劑為在治療方案內不同時間投予。其抗體/雙特異性抗體/AA/BAA以及另外的藥劑為多重劑量投予。

【0214】其抗體/雙特異性抗體/AA/BAA可以藥學組合物形式來投予。準備彼等組合物之原則和考量，以及選擇組分的指導係於下列例子提供：in Remington: The Science And Practice Of Pharmacy 19th ed.(Alfonso R. Gennaro,et al., editors)Mack Pub. Co., Easton, Pa.: 1995; Drug Absorption Enhancement: Concepts, Possibilities, Limitations, And Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994；和 Peptide And Protein Drug Delivery(Advances In Parenteral Sciences, Vol.4), 1991, M. Dekker, New York。

【0215】該組合物通常包含其抗體/雙特異性抗體/AA/BAA及藥學上可接受的載劑。

【0216】本文使用「藥學上可接受的載劑」為試圖包含與投予藥物相容的任何及所有藥劑、分散介質、包衣、抗細菌劑以及抗真菌劑、等滲劑和吸收延遲劑等。合適的載體描述於最新版本的 Remington's Pharmaceutical Sciences，

該領域的標準參考文獻，其經由引用併入本文。此類載劑或稀釋劑的合適實例包括但不限於水、鹽水、林格氏溶液、右旋糖溶液和 5% 人血清白蛋白。也可以使用脂質體和非水性載體如固定油。這些介質和試劑用於藥物活性物質的用途是本發明技術領域熟知的。除非任何常規介質或藥劑與活性化合物不相容，否則考慮在組合物中使用它們。

【0217】 用於活體內投予的製劑必須是無菌的。通過無菌過濾膜過濾很容易完成。

【0218】 本發明之要學組合物係被配製成與預期投予途徑相容。投予途徑的範例包括腸胃外投予，例如靜脈內、皮膚內、皮下的、口服(如吸入)、皮膚滲透(如局部的)、黏膜和直腸投予。用於腸胃外的皮膚內或皮下應用溶液或懸浮液可以包含以下組分：無菌稀釋劑例如注射用水、鹽水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗菌劑例如苯醇或羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑如乙二胺四乙酸(EDTA)；緩衝劑如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽和用於調節張力的劑例如氯化鈉或右旋糖。pH 可用酸或鹼，例如鹽酸或氫氧化鈉。腸胃外的製備可封裝在安瓶、一次性注射器或玻璃或塑膠製成的多劑量小瓶中。

【0219】 適合於注射使用的藥學組合物包含無菌水溶液(其中水為可溶的)或分散體和用於無菌注射溶液或分散體臨時製備的無菌粉末。對於靜脈內投予，合適的載

劑包括生理食鹽水、抑菌性用水、Cremophor EL™(BASF, Parsippany, N. J.)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在所有情況下，組合物必須是無菌的，並且應該達到存在易於注射之程度的流體。在製造和儲存的條件下，彼等需要是穩定的，並且保存在免於諸如細菌和真菌的微生物污染作用。載劑可為溶劑或分散介質，例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液體乙二醇等)，以及其合適的混合物。可以透過例如包覆如卵磷脂的使用、透過在分散體的情況下維持所要求的粒子尺寸和透過表面活性劑的使用來維持適當的流動性。防止微生物的作用可透過各種抗菌劑和抗真菌劑來達成，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞等。在一些實施例中，組合物中係期望包含等滲劑，例如糖、多元醇(如甘露醇、山梨醇)、氯化鈉。注射組合物的延長吸收可透過在組合物中包含延遲吸收的試劑，例如單硬脂酸鋁和明膠來達成。

【0220】可以利用將所需量的活性化合物在適當的劑中摻入以上列舉之一種成分或多種成分的組合，如需要，可隨後過濾滅菌來製備無菌注射液。一般來說，透過將活性化合物摻入包含基本分散介質和來自上述列舉所需之其他成分的無菌媒介來製備分散體。在用於無菌注射液之製備的無菌粉末的情況下，製備方法係為真空乾燥和冷凍乾燥，以獲得來自其先前無菌過濾的溶液的活性成分加上任何另外所需成分的粉末。

【0221】口服組成物通常包含惰性稀釋劑或可食用的

載劑。他們可被封入明膠膠囊或壓成片劑。對於口服治療的投予目的，活性化合物可以和賦形劑混合並以片劑、錠劑或膠囊形式使用。口服組合物亦可使用流體載劑製備，做為漱口水，其中流體載劑中的化合物係口服使用，並漱口和吐出或吞下。藥學上相容的結合劑和/或佐劑材料可被包含作為組合物的一部份。所述片劑、丸劑、膠囊、錠劑等可包含下列成分或類似性質的化合物：黏合劑如微晶纖維素、黃耆膠或明膠；賦形劑例如澱粉或乳糖；崩解劑例如藻酸、Primogel、或玉米澱粉；潤滑劑例如硬脂酸鎂或Sterotes；助流劑例如膠體二氧化矽；甜味劑例如蔗糖或糖精；或調味劑例如薄荷、水楊酸甲酯、或橙調味劑。

【0222】對於吸入投予，化合物係以氣溶膠噴射形式從加壓容器或包含合適推進器，如氣體，諸如二氧化碳的分配器、或噴霧器中傳遞。

【0223】全身性投予可透過黏膜或經皮膚方法。對於黏膜或經皮膚投予，適用於待滲透屏障的滲透劑係用於組分中。彼等滲透劑係為本技術領域所熟知者，且包括，例如，對於經黏膜投予，去垢劑、膽鹽和夫西地酸衍生物。經黏膜投予可透過使用鼻噴霧劑或栓劑來達成。用於經皮膚投予，活性化合物係為配製成軟膏劑、油膏劑、凝膠劑或本發明技術領域通常以熟知的。

【0224】所述化合物亦可以栓劑(例如以常規栓劑基質諸如可可脂和其他甘油酯)或用於直腸傳遞的保留灌腸形式製備。

【0225】在一個實施例中，活性化合物係與載體一起製備，所述載劑可保護化合物免於從身體內快速被清除，例如控釋制劑，包含植入物和為囊化傳遞系統。可使用可生物降解的、生物相容性聚合物，如乙烯乙酸乙烯酯、聚酞、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。用於製備彼等配方之方法係對本發明技術領域人員為顯而易見的。

【0226】活性成分可被包覆在準備的微膠囊中，例如，利用凝聚(coacervation)技術或界面具合作用，例如羥丙甲纖維素或明膠微膠囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊，分別在膠體藥物投遞系統(例如，脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米粒子以及奈米膠囊)或在粗乳液(macroemulsions)中。

【0227】緩釋製備係可達成。緩釋製備的合適實例包含含有固體疏水性聚合物的半穿透性基質，其中基質係為成形製品的形式，例如，薄膜或微膠囊。緩釋基質實例包含聚酯、水凝膠(例如，聚(2-羥乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇)、聚乳酸(美國專利案號3,773,919)、L-穀胺酸和 γ 乙基-L-麩胺酸共聚合物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物例如LUPRON DEPOT™(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸和柳菩林組成的可注射的微球)、以及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。雖然聚合物如乙烯-乙酸乙烯酯和乳酸-乙醇酸能使分子的釋放超過100天，但是某些水凝膠釋放蛋白質的時間為較短的期間。

【0228】材料亦可從 Alza Corporation and Nova

Pharmaceuticals, Inc.購得，質體的懸浮液(包含用單株抗體對病毒抗原標靶受感染細胞的脂質體)亦可做為藥學可接受載體。這些可根據本發明技術領域已知的方法製備，例如美國專利案號4,522,811中所述。

【0229】特別有利的係以劑量單位形式配製口服或腸胃外組合物以利於投予和劑量均勻。本文所使用劑量單位形式係指適合在待治療對象中作用為單一劑量的物理上離散單位；每個單位含有經計算產生所需的藥物載體組合物所需要達到預期治療效果的活性化合物的預定量。對於本發明的劑量單位形式說明是由活性化合物的獨特性質和要達成的特定治療效果，以及在配製彼等活性化合物用於個體治療的領域中固有的限制所決定且直接根據於此的。

【0230】藥學組合物可包還在容器、包裝或分配器中，連同投予的說明書。

【0231】製劑還可以含有一種以上的活性化合物，這是所治療的具體適應症所必需的，例如那些具有互補活性而不會相互產生不利影響的活性化合物。或者/另外，組合物可包含增強其功能的藥劑，例如細胞毒劑、細胞因子、化學治療劑或生長抑制劑。這些分子合適地以對預期目的有效的量組合存在。

【0232】在一個實施例中，活性化合物與治療組合投予，例如：與其他藥劑(如治療劑)組合，其可用於治療病理狀況或病症，例如自身免疫病症和炎症疾病。在該上下文中，用語「組合」是指基本上同時或同時投予試劑。如

果依次投予，在第二種化合物投予開始時，兩種化合物中的第一種仍然可以在治療部位以有效濃度檢測到。

【0233】例如，如下文更詳細描述的，組合治療可包括本發明的一種或多種抗體/雙特異性抗體/AA/BAA與一種或多種另外的治療劑(例如，一種或多種細胞因子和生長劑、免疫抑制劑、抗炎劑、代謝抑制劑、酶抑制劑、和/或細胞毒性劑或細胞抑制劑)共同配製和/或共同投予。此外，本文所述的一種或多種抗體/雙特異性抗體/AA/BAA可以與兩種或更多種本文所述的治療劑組合使用(例如，一個BAA與本發明的另一種BAA或AA一起投予等等)。這種組合療法可以有利地使用較低劑量的所投予的治療劑，從而避免與各種單一療法相關的可能的毒性或併發症。

【0234】在其他實施例中，本發明的一種或多種抗體可與一種或多種抗炎藥、免疫抑制劑或代謝或酶抑制劑共同配製和/或共同投予。可與本文所述抗體組合使用的藥物或抑制劑的非限制性範例包括但不限於以下一種或多種：非類固醇抗發炎藥物(NSAID)，例如布洛芬、替尼達普(tenidap)、萘普生、美洛昔康、吡羅昔康、雙氯芬酸和吲哚美辛；柳氮磺胺吡啶；皮質激素，例如為潑尼松龍；細胞因子抑制性抗炎藥(CSAIDs)；核苷酸生物合成的抑制劑，例如嘌呤生物合成的抑制劑、葉酸拮抗劑(例如甲氨蝶呤(N-[4-[(2,4-二氨基-6-蝶啶基)甲基]甲基氨基]苯甲酰基]-L-谷胺酸)；與嘧啶生物合成的抑制劑，例如二氫乳清酸脫氫酶(DHODH)抑制劑。與本發明的抗體組合使用的合

適治療劑包括 NSAID、CSAID、(DHODH)抑制劑(例如，來氟米特)、以及葉酸拮抗劑(例如甲氨蝶呤)。

【0235】另外的抑制劑的實例包括以下一種或多種：皮質類固醇(口服、吸入和局部注射)；免疫抑制劑，例如環孢菌素，他克莫司(FK-506)；和 mTOR 抑制劑，例如西羅莫司(雷帕黴素-RAPAMUNE™或雷帕黴素衍生物，例如可溶性雷帕黴素衍生物(例如酯雷帕黴素衍生物，例如 CCI-779)；干擾促炎細胞因子如 TNF α 或 IL-1 信號傳導的藥劑(例如，IRAK、NIK、IKK、p38 或 MAP 激酶抑制劑)；COX2 抑制劑，例如塞來昔布，羅非考昔及其變體；磷酸二酯酶抑制劑，例如 R973401(磷酸二酯酶 IV 型抑制劑)；磷脂酶抑制劑，例如胞質磷脂酶抑制劑 2(cPLA2)(例如，三氟甲基酮類似物)；血管內皮細胞生長因子或生長因子受體的抑制劑，例如 VEGF 抑制劑和/或 VEGF-R 抑制劑；和血管生成抑制劑。與抗體組合使用的合適治療劑本發明涉及免疫抑制劑，例如環孢菌素，他克莫司(FK-506)；mTOR 抑制劑，例如西羅莫司(雷帕黴素)或雷帕黴素衍生物，例如可溶性雷帕黴素衍生物(例如，酯雷帕黴素衍生物，例如 CCI-779)；COX2 抑制劑，例如塞來昔布及其變體；和磷脂酶抑制劑，例如胞質磷脂酶 2(cPLA2)的抑制劑，例如三氟甲基酮類似物。

【0236】可以與本發明之抗體組合的治療劑的其他實例包括以下一種或多種：6-巰基嘌呤(6-MP)；硫唑嘌呤；噻嗪；美沙拉嗪；奧沙拉嗪；氯喹/羥氯喹

(PLAQUENIL®)；青黴胺 (pencillamine)；aurothiornalate(肌肉注射和口服)；硫唑嘌呤；coichicine； β -2腎上腺素受體激動劑(沙丁胺醇，特布他林、salmeteral)；黃嘌呤(茶鹼、氨茶鹼)；色甘酸鈉；奈多羅米；酮替芬；異丙托銨和氧托銨；mycophenolate mofetil；腺苷激動劑；抗血栓藥；補體抑制劑；和腎上腺素能藥物。

【0237】在一些實施例中，本發明的抗體/雙特異性抗體/AA/BAA可與一個或多個抗體/雙特異性抗體/AA/BAA組合。

14. 套組及製品

【0238】本發明提供包含本文提供的抗體、AA、雙特異性抗體和BAA中的任何一種或多種的套組和製品。

【0239】套組和製品以適於儲存或運輸的形式可包含本文提供的抗體、AA、雙特異性抗體和BAA中的任何一種或多種。

【0240】套組和製品可包含至少第二組分。

【0241】套組和製品可包括容器、稀釋劑、溶劑、第二組合物、或用於將組合物以儲存形式轉化成適合用於本發明的方法的組合物的任何組分，如果需要這樣的轉換。該方法可以是，例如，本文公開的治療方法。套組可包含使用說明書。

【0242】套組和製品可包含本發明的試劑，例如細胞毒性劑或可偵測標記，其形式適於與本文提供的抗體、

AA、雙特異性抗體和BAA共軛。

【0243】為達詳細說明之目的，本發明將在下列範例中進一步描述，所述範例不限制請本發明之範圍

實施例舉例

【0244】可以經由參考以下列舉的說明性實施例來定義本發明

【0245】1. 一種雙特異性可活化之抗體(BAA)，其中該BAA，當活化時特異性結合兩個標靶且包含以下結構：

a. 特異性結合第一標靶的IgG抗體(AB1)，其中該AB1包含兩個重鏈(AB1 HC)及兩個輕鏈(AB1 LC)；以及其中該AB1係連接至第一可切割基團(CM1)的第一掩蔽基團(MM1)以形成MM1-CM1建構體以及其中MM1-CM1建構體的羧基末端係連接至該AB1的每條輕鏈的每個胺基末端，其中

該MM1抑制該AB1結合至其標靶；以及

該CM1係作用為第一蛋白酶受質的多肽，

b. 每個特異性結合至第二標靶的兩個scFv(AB2)，其中每個AB2包含連接至重鏈可變區的輕鏈可變區，其中每個AB2的羧基末端係連接至每個AB1重鏈的胺基末端；且其中每個AB2係連接至連接至第二可切割基團(CM2)的第二掩蔽基團(MM2)以形成MM2-CM2建構體，其中MM2-CM2建構體的羧基末端係連接至每個AB2的胺基末端，其中

該 MM2 抑制該 AB2 結合至其標靶；以及

該 CM2 係作用為第二蛋白酶受質的多肽，

且其中該 BAA 具有至少一種以下特徵：

i. MM2 包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；

ii. MM1 包含選自於表 7 所列之序列所組成群組之胺基酸序列；

iii. AB2 包含如列於 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域或如列於 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域；以及

iv. AB1 包含含有在 L234、L235、N297、以及 P331 至少一個胺基酸位置的胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應 (effector) 功能。

【0246】 2. 如實施例 1 所述之 BAA，其中 AB2 包含如列於 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變域或如列於 SEQ ID NO: 1 或 SEQ ID NO: 4 之輕鏈可變域。

【0247】 3. 如實施例 1 所述之 BAA，其中該 AB1 結合腫瘤標靶以及該 AB2 結合免疫效應 (effector) 標靶。

【0248】 4. 如實施例 1 至 3 任一項所述之 BAA，其中該 BAA 係為 T 細胞-銜接雙特異性 (TCB)AA (TCBAA)。

【0249】 5. 如實施例 1 至 4 任一項所述之 BAA，其中該 AB1 結合 EGFR 以及 AB2 結合 CD3 ϵ 。

【0250】 6. 如實施例 1 至 5 任一項所述之 BAA，其中該 MM1 包含選自於表 7 所列之序列所組成群組之胺基酸序

列。

【0251】 7. 如實施例 1 至 5 任一項所述之 BAA，其中該 MM1 包含選自於 SEQ ID NO: 85 以及 SEQ ID NO: 78 所組成群組的胺基酸序列。

【0252】 8. 如實施例 1 至 5 任一項所述之 BAA，其中該 MM1 包含 SEQ ID NO: 78。

【0253】 9. 如實施例 1 至 8 任一項所述之 BAA，其中該 MM2 包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列。

【0254】 10. 如實施例 1 至 9 任一項所述之 BAA，其中該 CM 包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

【0255】 11. 如實施例 1 至 9 任一項所述之 BAA，其中該 CM 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列。

【0256】 12. 如實施例 1 至 9 任一項所述之 BAA，其中該 CM 該 CM 包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0257】 13. 如實施例 1 至 9 任一項所述之 BAA，其中該 CM1 包含選自於 SEQ ID NO: 14 以及 SEQ ID NO: 16 所組成群組的胺基酸序列。

【0258】 14. 如實施例 1 至 9 任一項所述之 BAA，其中該 CM2 包含選自於 SEQ ID NO14 以及 SEQ ID NO: 17 所組成群組的胺基酸序列。

【0259】 15. 如實施例 1 至 14 任一項所述之 BAA，其中該 AB1 包含在 L234、L235、以及 P331 至少兩個胺基酸位置的胺基酸取代。

【0260】 16. 如實施例 15 所述之 BAA，其中 AB1 包含

在 L234、L235、以及 P331 胺基酸位置之胺基酸取代。

【0261】 17. 如實施例 15 所述之 BAA，其中 AB1 包含 L234F、L235E、以及 P331S 胺基酸取代。

【0262】 18. 如實施例 15 所述之 BAA，其中該 AB1 包含含有在 N297 胺基酸取代的 Fc 域。

【0263】 19. 如實施例 1 至 14 任一項所述之 BAA，其中 AB1 包含在 L234F、L235E、P331S、以及 N297Q 胺基酸位置之胺基酸取代。

【0264】 20. 如實施例 1 所述之 BAA，其中該 AB1 的重鏈包含表 6 所列之 SEQ ID NO: 69、SEQ ID NO: 70、SEQ ID NO: 71、SEQ ID NO: 72、SEQ ID NO: 73、SEQ ID NO: 74、SEQ ID NO: 75 以及 SEQ ID NO: 76 的任一個。

【0265】 21. BAA CI106，包含如在表 11 及範例 1 的排列及序列。

【0266】 22. BAA CI107，包含如在表 11 及範例 1 的排列及序列。

【0267】 23. BAA CI079，包含如在表 11 及範例 1 的排列及序列。

【0268】 24. BAA CI090，包含如在表 11 及範例 1 的排列及序列。

【0269】 25. 一種可活化的抗體(AA)，包含：

a) 提供特異性結合至 CD3 的 epsilon 鏈(CD3 ϵ)的抗體或其抗原結合片段；

b) 與 AB 耦合的掩蔽基團(MM)，其中當 AA 是未切割

的狀態時 MM 會減少或抑制該 AB 結合至 CD3 ϵ ；其中 MM 包含 SEQ ID NO: 12 的胺基酸序列；以及

c) 與 AB 耦合至可切割基團 (CM)，其中該 CM 係作用為蛋白酶受質的多肽之功能。

【0270】26. 如實施例 25 的 AA，其中該 CM 包含表 4 所列的任一序列。

【0271】27. 如實施例 25 的 AA，其中該 CM 包含經由絲胺酸蛋白酶或 MMP 的可切割的受質。

【0272】28. 如實施例 25 的 AA，其中該 CM 包含選自於 SEQ ID NO: 18-56 群組的胺基酸序列。

【0273】29. 如實施例 25 的 AA，其中該蛋白酶係 MMP。

【0274】30. 如實施例 25 的 AA，其中該蛋白酶係絲胺酸蛋白酶。

【0275】31. 如實施例 25 的 AA，其中該特異性結合至 CD3 的 AB 係為實施例 38-47 之抗體。

【0276】32. 一種可活化抗體 (AA)，包含：

a. 特異性結合至表皮生長因子受體 (EGFR) 的抗體或其抗原結合片段 (AB)；

b. 與 AB 耦合的掩蔽基團 (MM)，其中當 AA 是未切割的狀態時該 MM 會減少或抑制該 AB 結合至 EGFR 且其中該 MM 包含選自於表 7 所列序列組成之群組的胺基酸序列；以及

c. 與 AB 耦合的可切割基團 (CM)，其中該 CM 係作用

為蛋白酶受質的多肽之功能。

【0277】33. 如實施例32的AA，其中MM包含SEQ ID NO: 78的胺基酸序列。

【0278】34. 如實施例32至33的AA，其中該CM包含經由絲胺酸蛋白酶或MMP的可切割的受質。

【0279】35. 如實施例32至33的AA，其中該CM包含選自於SEQ ID NO: 18-56所組成群組之胺基酸序列。

【0280】36. 如實施例32的AA，其中該CM包含SEQ ID NO: 14的胺基酸序列。

【0281】37. 如實施例32的AA，其中該CM包含SEQ ID NO: 16的胺基酸序列。

【0282】38. 一種特異性結合至CD3的 ϵ 鏈(CD3 ϵ)的抗體或其抗原結合片段(AB)，其中包含如列於SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3之重鏈可變域或如列於SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 4之輕鏈可變域。

【0283】39. 如實施例38的AB，其中該抗體包含如列於SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3之重鏈可變域或如列於SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 4之輕鏈可變域。

【0284】40. 如實施例38的AB，包含如列於SEQ ID NO: 2之重鏈可變域。

【0285】41. 如實施例38的AB，包含如列於SEQ ID NO: 3之重鏈可變域。

【0286】42. 如實施例38的AB，其中該抗體包含如列於SEQ ID NO: 1之輕鏈可變域。

【0287】43. 如實施例38的AB，包含如列於SEQ ID NO:4之輕鏈可變域。

【0288】44. 如實施例38的AB，包含如列於SEQ ID NO: 2之重鏈可變域以及如列於SEQ ID NO: 1之輕鏈可變域。

【0289】45. 如實施例38的AB，包含如列於SEQ ID NO:3之重鏈可變域以及如列於SEQ ID NO: 1之輕鏈可變域。

【0290】46. 如實施例38的AB，包含如列於SEQ ID NO:3之重鏈可變域以及如列於SEQ ID NO: 4之輕鏈可變域。

【0291】47. 如實施例38的AB，包含如列於SEQ ID NO2之重鏈可變域以及如列於SEQ ID NO: 4之輕鏈可變域。

【0292】48. 如實施例32至47的AB，其中該AB為雙特異性。

【0293】49. 如實施例32至47的AB，其中該抗體為scFv。

【0294】50. 如實施例32至47的AB，其中該抗體為IgG1抗體。

【0295】51. 一種可活化抗體(AA)，包含：

a) 特異性結合至CD3的 ϵ 鏈(CD3 ϵ)的抗體或其抗原結合片段(AB)，其中該抗體包含如列於SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3之重鏈可變域或如列於SEQ ID NO: 1或SEQ ID

NO: 4之輕鏈可變域；

b) 與AB耦合的掩蔽基團(MM)，其中當AA是未切割的狀態時MM會減少或抑制該AB結合至 $CD3\varepsilon$ ；以及

c) 與AB耦合的可切割的基團(CM)，其中該CM係作用為蛋白酶受質的多肽之功能。

【0296】52. 如實施例51所述之AA，其中該AB包含如列於SEQ ID NO: 2的重鏈可變域。

【0297】53. 如實施例51所述之AA，其中該AB包含如列於SEQ ID NO: 3的重鏈可變域。

【0298】54. 如實施例51所述之AA，其中該AB包含如列於SEQ ID NO: 1的輕鏈可變域。

【0299】55. 如實施例51所述之AA，其中該AB包含如列於SEQ ID NO: 4的輕鏈可變域。

【0300】56. 如實施例51所述之AA，其中AB包含如列於SEQ ID NO: 2的重鏈可變域以及如列於SEQ ID NO: 1的輕鏈可變域。

【0301】57. 如實施例51所述之AA，其中AB包含如列於SEQ ID NO: 3的重鏈可變域以及如列於SEQ ID NO: 1的輕鏈可變域。

【0302】58. 如實施例51所述之AA，其中AB包含如列於SEQ ID NO: 2的重鏈可變域以及如列於SEQ ID NO: 4的輕鏈可變域。

【0303】59. 如實施例51所述之AA，其中AB包含如列於SEQ ID NO: 3的重鏈可變域以及如列於SEQ ID NO: 4

的輕鏈可變域。

【0304】60. 如實施例51至59所述之AA，其中該MM包含表3所列序列之任一個。

【0305】61. 如實施例55至59所述之AA，其中該CM包含如表4所列序列之任一個。

【0306】62. 一種雙特異性可活化抗體(BAA)包含如實施例51至61任一項所述之AA。

【0307】63. 一種可活化抗體(AA)，包含：

a. 特異性結合標靶的抗體(AB)，其中該抗體係為IgG1抗體，且該抗體的Fc域包含在L234、L235、以及P331至少一個胺基酸位置的胺基酸取代，如經由列於Kabat的EU索引編號，使得該AA具有減少效應；

b. 與AB耦合的掩蔽基團(MM)，其中當AA是未切割的狀態時MM會減少或抑制該AB結合至標靶；以及

c. 與AB耦合的可切割基團(CM)，其中該CM係作用為蛋白酶受質的多肽之功能。

【0308】64. 如實施例63所述之AA，其中含有在L234、L235、以及P331至少一個胺基酸位置的胺基酸取代的Fc域，如經由列於Kabat的EU索引編號，使得該AA具有減少效應(effector)功能。

【0309】65. 如實施例63或64所述之AA，其中該標靶係選自於表9所列之標靶所組成的群組。

【0310】66. 一種雙特異性可活化之抗體(BAA)，包含：

a. 特異性結合至第一標靶的 IgG 抗體 (AB1)，其中該 AB1 包含兩個重鏈 (AB1 HC) 及兩個輕鏈 (AB1 LC)；其中該 AB1 連接至連接至第一可切割基團 (CM1) 的第一掩蔽基團 (MM1) 以形成 MM1-CM1 建構體，其中 MM1-CM1 建構體的羧基末端係連接至該 AB1 的每條輕鏈的每個胺基末端，其中

該 MM1 抑制該 AB1 結合至其標靶；以及

該 CM1 係作用為第一蛋白酶受質的多肽，

b. 每個特異性結合至第二標靶的兩個 scFv (每個 AB2)，其中每個 AB2 包含連接至重鏈可變區的輕鏈可變區，其中每個 AB2 的羧基末端係連接至每個 AB1 重鏈的胺基末端；以及每個 AB2 連接至連接至第二可切割基團 (CM2) 的第二掩蔽基團 (MM2) 以形成 MM2-CM2 建構體，其中 MM2-CM2 建構體的羧基末端係連接至每個 AB2 的胺基末端，其中

該 MM2 抑制該 AB2 結合至其標靶；以及

該 CM2 係作用為第二蛋白酶受質的多肽，

且其中 AB1 包含含有在 L234、L235、N297、以及 P331 至少一個胺基酸位置之胺基酸取代的 Fc 域，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應。

【0311】67. 如實施例 63 所述之 BAA，其中 Fc 域包含在 L234、L235、N297、以及 P331 至少胺基酸位置之胺基酸取代，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應。

【0312】 68. 如實施例 66 所述之 BAA，其中 Fc 域包含在 L234、L235、以及 P331 至少胺基酸位置之胺基酸取代，如經由列於 Kabat 的 EU 索引編號，使得該 BAA 具有減少效應。

【0313】 69. 如實施例 66 至 68 之 BAA，其中該第一標靶選自於表 9 所列之標靶組成之群組以及第二標靶選自於表 9 所列之標靶組成之群組。

【0314】 70. 如上述實施例的任一項的 AA 或 BAA，其中該其抗原結合片段係選自於 Fab 片段、F(ab')₂ 片段、scFv、scAb、dAb、單一區域重鏈抗體、以及單一區域輕鏈抗體所組成之群組。

【0315】 71. 如上述實施例的任一項的 AA 或 BAA，其中該抗體嚙齒動物抗體、嵌合抗體、人源化抗體或完全人單株(monoclonal)抗體。

【0316】 72. 如上述實施例的 32-37 及 51-71 任一項的 AA，其中 AA 係 BAA。

【0317】 73. 一種醫藥組成物包含實施例 1-72 任一項的抗體、AA、或 BAA 以及任一之載劑。

【0318】 74. 如實施例 73 的醫藥組成物，其包含另外的藥劑。

【0319】 75. 如實施例 74 的醫藥組成物，其中該另外的藥劑係治療藥劑。

【0320】 76. 一種編碼如實施例 1 至 72 任一項所述之單離核酸分子。

【0321】 77. 一種包含如實施例 76 所述之單離核酸分子的載體。

【0322】 78. 一種包含如 pLW289 核酸序列的載體。

【0323】 79. 一種包含如 pLW246 核酸序列的載體。

【0324】 80. 一種包含如 pLW307 核酸序列的載體。

【0325】 81. 一種包含如 pLW291 核酸序列的載體。

【0326】 82. 一種包含實施例 77-81 的載體任一個的細胞。

【0327】 83. 一種包含 pLW289 及 pLW246 的細胞。

【0328】 84. 一種包含 pLW307 及 pLW291 的細胞。

【0329】 85. 一種經由在可誘導如實施例 1 至 72 任一項所述之抗體、AA、或 BAA 表現的條件下培養細胞來製造上述提供的抗體的方法，其中該細胞包含如實施例 76 之核酸分子或如實施例 78 至 81 任一項所述之載體。

【0330】 86. 一種治療有效劑量之如實施例 1 至 72 任一項所述之抗體、AA、BAA、或實施例 73 至 75 任一項之醫藥組成物用於製備治療、減緩病症或疾病的症狀、或延遲病症或疾病的進展之藥物的用途。

【0331】 87. 如實施例 86 的方法，其中該病症或疾病包含表現 EGFR 的疾病細胞。

【0332】 88. 如實施例 86 或 87 的方法，其中該病症或疾病係癌症。

【0333】 89. 如實施例 88 的方法，其中該癌症係肛門癌、基底細胞癌、腦癌、膀胱癌、乳癌、骨癌、子宮頸

癌、膽管癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、膠質母細胞瘤、頭頸癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、肉瘤、小腸癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、睪丸癌、甲狀腺癌或子宮癌。

【0334】90. 一種治療有效劑量之如實施例 1 至 72 任一項所述之抗體、AA、或 BAA、或如實施例 73 至 75 任一項所述之醫藥組成物用於製備抑制所需個體血管新生之藥物的用途。

【0335】91. 如實施例 86 至 90 任一項所述之方法，其中該方法包含投予另外的藥劑。

【0336】92. 如實施例 91 之方法，其中該另外的藥劑為治療藥劑。

【0337】93. 一種 AA 或 BAA 或含有 AA 或 BAA 的醫藥組成物用於製備減少經由抗體與在健康組織以及疾病組織上的標靶結合所造成健康組織的損傷之藥物的用途，其中該 AA 或 BAA 係如本文提供實施例任一所述之 AA 或 BAA。

【0338】94. 一種 AA 或 BAA 或含有 AA 或 BAA 的醫藥組成物用於製備改善所需個體抗體治療的耐受性 (tolerability) 之藥物的用途，其中該 AA 或 BAA 係如本文提供實施例任一所述之 AA 或 BAA。

【0339】95. 一種募集 T 細胞至癌組織之方法，包含投予 AA 或 BAA 或含有 AA 或 BAA 的醫藥組成物至所需個體，其中該 AA 或 BAA 係如本文提供實施例任一所述之 AA 或 BAA。

【0340】96. 一種用於藥物之如本文提供實施例任一所述之抗體、AA、或BAA、或如本文提供實施例任一所述之醫藥組成物。

【0341】97. 一種用於治療、減緩病症或疾病的症狀、或延遲病症或疾病的進展之方法的如實施例1至72任一項所述之抗體、AA、或BAA、或如實施例73至75任一項所述之醫藥組成物，其中該病症或疾病包含表現EGFR的疾病細胞。

【0342】98. 一種用於治療肛門癌、基底細胞癌、腦癌、膀胱癌、乳癌、骨癌、子宮頸癌、膽管癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、膠質母細胞瘤、頭頸癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、腎癌、肉瘤、小腸癌、鱗狀細胞癌、皮膚癌、睪丸癌、甲狀腺癌或子宮癌之方法的如實施例1至72任一項之抗體、AA、或BAA、或如實施例73至75任一項所述之醫藥組成物。

【0343】99. 一種用於治療方法之如實施例1至72任一項之抗體、AA、或BAA、或實施例73至75任一項所述之醫藥組成物，其中該方法包含抑制血管新生。

【0344】100. 如實施例96至99任一項之抗體、AA、或BAA之用途，其中該用途包含投予另外藥劑，其中該另外藥劑係任一治療藥劑。

範例

範例 1. 序列、載體建構及抗體、BAA及經活化BAA的表現

有目的目的的抗體

【0345】在下表 11 提供的分子建構並測試。如所指出的，活化分子以掩蔽的方式產生並且蛋白水解切割以產生活化形式。

表 11

分子名稱	分子成份部分	重鏈載體	輕鏈載體
CI011	3954-0001-C225v5N297Q-JF15865-0001-CD3LvHv-H-N	pLW023	OPP022
CI020	3954-Nsub-C225v5N297Q-JF15865-Nsub-hSP34LvHv-H-N	pLW073	pLW071
CI040	3954-2001-C225v5N297Q-JF15865-2001-hSP34LvHv-H-N	pLW101	CTX122
CI048	經活化的 CI011: 3954-0001-C225v5N297Q-JF15865-0001-CD3LvHv-H-N	pLW023	OPP022
CI079	3954-0001-C225v5Fcmt3-h20GG-0001-v16sc-H-N	pLW225	OPP022
CI090	3954-0001-C225v5Fcmt4-h20GG-0001-v16sc-H-N	pLW233	OPP022
經活化的 CI090	經活化的 3954-0001-C225v5Fcmt4-h20GG-0001-v16sc-H-N	pLW233	OPP022
經活化的 CI104	經活化的 3954-0011-C225v5Fcmt4-h20GG-0011-v16sc-H-N	pLW289	pLW291
CI106	CF41-2008-C225v5Fcmt4-h20GG-0011-v16sc-H-N	pLW289	pLW246
CI107	3954-0011-C225v5Fcmt4-h20GG-2006-v16sc-H-N	pLW307	pLW291
CI127	SynFcmt4-h20GG-0011-v16sc-H-N	pLW334	pLW139
CI128	SynFcmt4-h20GG-2006-v16sc-H-N	pLW335	pLW139
CI135	CF41-2008-C225v5Fcmt4-h20GG-0011-v12sc-H-N	pLW352	pLW246
CI136	CF41-2008-C225v5Fcmt4-h20GG-0011-v19sc-H-N	pLW353	pLW246
CI091	3954-1490DQH-C225v5Fcmt4-h20GG-2008-v16sc-H-N	pLW242	CX320
CI064	SynN297Q-JF15865-0001-hSP34LvHv-H-N	pLW138	pLW139
v12	抗 CD3 變異體	HV12	LV12
v16	抗 CD3 變異體	HV20	LV12
v19	抗 CD3 變異體	HV20	LV19
v26	抗 CD3 變異體	HV12	LV19

【0346】以下提供分子和載體的序列。括號表示所呈現分子的一些組成部分。在一些序列中，提供連接子。畫底線的胺基酸表示預測的 CDR 序列。

CI011: 3954-0001-C225v5N297Q-JF15865-0001-CD3LvHv-H-N

pLW023: HC JF15865-0001-CD3LvHv-C225v5N297Q (H-N)

核苷酸序列

[間隔 SEQ ID NO:176][pLW023 無間隔 SEQ ID NO:177]
CAAGGCCAGTCTGGCCAAATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGC
GGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAA
TCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAGTGAGCCCT
GGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATT
ACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAA
CTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGGAAA
AGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATTGCGCA
CTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCCTGGGAG
GAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTC
GAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCA
GTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGG
ACTGGAATGGGTGCGCCGGATCAGATCTAAATAACAATAACTATGCCACCTACTATGCTG
ACAGTGTGAAGGATAGGTTACCATTTTACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCT
GCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGC
AATTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCAC
CGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTG
GTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCA
ACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGT
GATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATT
AACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGG
ATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATT
GGGGCCAGGGCACCTTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCA
GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA
CTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TCCCCCAGGACCCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGT
GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTAC
CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC
CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG
ACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG
CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCC
TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 105)

胺基酸序列
[間隔 SEQ ID NO:178][pLW023 無間隔 SEQ ID NO:179]
QGQSGQ[MMYCGGNEVLCGPRV][GSSGGSGGGSGG][LSGRSDNH][GGGS]QTVVTQEPSLT
VSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGG
KAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGGSGGGSGGGGS]EVQLV
ESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAD
SVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLVTV
SS[GGGGGS]QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWS
GGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT
LVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 106)

OPP022: LC 3954-0001-C225v5

核苷酸序列
[間隔 SEQ ID NO:180][OPP022 無間隔 SEQ ID NO:181]
TCCGATAATCATGCGAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCCGGTGATTCT
GAGCGTGAGCCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGC
ACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCCGCGCCTGCTGATTAAAT
ATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCAC
CGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCC
AGCAGAACAACAACCTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACCTGGAACCTGAAACG
TACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG
GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA
CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 107)

胺基酸序列
[間隔 SEQ ID NO:178][OPP022 無間隔 SEQ ID NO:182]
[SDNH][GSSGT][QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRNGSPRLLIK
YAS
ESISGIPSRFSGSGSGTDFTLINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 108)

CI020: 3954-Nsub-C225v5N297Q-JF15865-Nsub-hSP34LvHv-H-N

pLW073: HC C225v5N297Q-JF15865-Nsub-hSP34LvHv (H-N)

核苳酸序列
[間隔 SEQ ID NO:176][pLW073 無間隔 SEQ ID NO:183]
CAAGGCCAGTCTGGCCAAATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGC
GGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTGGTGGAGGCTCGGGCGGTGG
GAGCGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAGTGAGCCCT
GGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATT
ACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAA
CTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAA
AGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATTGCGCA
CTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTGACCGTCTTGGGAG
GAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTC
GAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCA
GTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGG
ACTGGAATGGGTGCGCCGGATCAGATCTAAATAACAATAACTATGCCACCTACTATGCTG
ACAGTGTGAAGGATAGGTTTACCATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCT
GCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATAACAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGC
AATTTTCGGGAACCTTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCAC
CGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTG
GTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCA
ACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGT
GATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATT
AACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGG
ATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATT
GGGGCCAGGGCACCTTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCA
GCGGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA
CTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTC
TTCCCCCAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGT
GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTAC
CGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC
CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG
ACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG
CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG
TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 109)

胺基酸序列

[間隔 SEQ ID NO:178][pLW073 無間隔 SEQ ID NO:184]

QGGSGQ[MMYCGGNEVLCGPRV][GSSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGS]QTVVTQEPSLTVS
PGGTVTLTCSRSTGAVTTSNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGKA
ALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGSGSGSGSGSGSGS]EVQLVES
GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFTNYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV
KDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSS
[GGGGS]QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSG
GNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTLL
VTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQOQNVFSCSVMEALHNHYTOKSLSLSPGK (SEO ID NO: 110)

pLW071: LC 3954-Nsub-C225v5

核苷酸序列

[間隔 SEO ID NO:180]||pLW071 無間隔 SEO ID NO:185]

CAAGGCCAGTCTGGCCAGTGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCAT
GTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGCTCAGGTGGAGGCTCGGGCGGT
GGGAGCGGCGGTTCTGATATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCC
CGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCACCAACATTCA
TTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAATATGCGAGCGAA
AGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGATTTTACCTT
GAGCATTAACAGCGTGGAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAGCAGAACAAC
AACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAAGTAAACGTACGGTGGCTG
CACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCT
GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGG
ATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA
CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCT
TCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 111)

氨基酸序列

[間隔 SEQ ID NO:178][pLW071 無間隔 SEQ ID NO:186]

QGGSGQ[CISPRGCPDGPYVVMY][GSSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGS]DILLTQSPVILSVSPG
ERVSFSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLINSVESE
DIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 112)

CI040: 3954-2001-C225v5N297O-JF15865-2001-hSP34LvHv-H-N

pLW101: HC JF15865-2001-CD3LvHv-C225v5N297Q (H-N)

核苷酸序列

[間隔 SEQ ID NO:176][pLW101 無間隔 SEQ ID NO:187]

CAAGGCCAGTCTGGCCAAATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGC
GGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATCTCTTCCGGACTGCTGTCC
GGCAGATCCGACAATCACGGCGGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCAC
TGACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGT
GACTACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGG
ACTGATCGGAGGAACTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCT
CTGCTGGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTG
AGTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGGAACTAAGCTG
ACCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGA
AGTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCT
GTCTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGG
CACCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTGCCCCGGATCAGATCTAAATAACAATAACTATGC
CACCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTACCATTTACGCGACGATAGCAAA
AACACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATT
GCGTCAGACACGGCAATTTTCGGGAACCTTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAG
GGGACACTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGA
GCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGG
CTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTG
GAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCA
GCCGCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAG
CCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATT
ATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAA
GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGG
CCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCA
GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTA
CTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT
GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAAT
CTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACC
GTCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTG
AGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG
GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA
CCAGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT
GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAA
CCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATC
CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAG
ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGT
GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT
CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:
113)

胺基酸序列

[間隔 SEQ ID NO:178][pLW101 無間隔 SEQ ID NO:188]
QGQSGQ[MMYCGGNEVLCGPRV][GSSGGSGGSGG][ISSGLLSGRSDNH][GGGS]QTVVTQE
PSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSL
LGGKAAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGGSGGGSGGGGS]EV
QLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATY
YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGT
LVTVSS[GGGGS]QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWL
GVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAY
WGQGT LVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYQSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 114)

CTX122: LC 3954-2001-C225v5

核苷酸序列

[間隔 SEQ ID NO:180][CTX122 無間隔 SEQ ID NO:189]
CAAGGCCAGTCTGGCCAGTGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCAT
GTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTATTAGCAGTGGTCTG
TTAAGCGGTCGTAGCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGA
GCCCCGGTGATTCTGAGCGTGAGCCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAG
CCAGAGCATTGGCACCAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCCGCGC
CTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA
GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAGCGAAGATATTGC
GGATTATTATTGCCAGCAGAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAA
CTGGAACGTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA
GCAGTTGAAATCTGGAACGTGCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAG
AGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAG
TGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG
AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCC
TGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 115)

胺基酸序列

[間隔 SEQ ID NO:178][CTX122 無間隔 SEQ ID NO:190]
QGQSGQ[CISPRGCPDGPYVMY][GSSGGSGGSGGSG][ISSGLLSGRSDNH][GSSGT]QILLTQ
SPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF
TLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYA
CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 116)

CI048: 活化的 CI011: 3954-0001-C225v5N297Q-JF15865-0001-CD3LvHv-H-N

pLW023 以及 OPP022 序列編碼相對應遮蔽的本文提供的遮蔽的抗體成份分別為在表 11 概述的「pLW023」以及「OPP022」。

活化的 pLW023: HC JF15865-0001-CD3LvHv-C225v5N297Q (H-N)

核苷酸
序列 TCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACT
GACAGTGAGCCCTGGCGGGACCGTCACACTGACTTGTCGCAGTTCAACTGGCGCCGTG
ACTACCAGCAATTACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGAC
TGATCGGAGGAATAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCT
GCTGGGGGAAAAGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGA
GTACTATTGCGCACTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGAACTAAGCTGA
CCGTCCTGGGAGGAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAA
GTGCAGCTGGTCGAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGT
CTTGTGCAGCCAGTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCA
CCTGGGAAGGGACTGGAATGGGTGCGCCGGATCAGATCTAAATAACAATAACTATGCCA
CCTACTATGCTGACAGTGTGAAGGATAGGTTACCATTTACGCGACGATAGCAAAAA
CACAGCTTATCTGCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGC
GTCAGACACGGCAATTTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGG
GACACTGGTCACCGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGC
GGCCCGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCT
TTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGA
ATGGCTGGGCGTGATTGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGC
CGCCTGAGCATTAAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTAAAATGAACAGCC
TGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTAT
GAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGG
GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAGTCAAG
GCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC
TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTG
CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCT
TGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGT
CAGTCTTCCTCTTCCCCCCTTCCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT
ACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACC
AGAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG
CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC
GGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGAC
CACGCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 117)

胺基酸序列
[SDNH][GGGS]QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLI
GGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL[
GGGGSGGGSGGGGS]EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGK
GLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHG
NFGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSS[GGGGS]QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNY
GVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSKVFFKMNSLQSQDTAI
YYCARALTYDYEFAYWGQGTLLTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID
NO: 118)

活化的 **OPP022: LC 3954-0001-C225v5**

核苷酸
序列 TCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCCGGT
GATTCTGAGCGTGAGCCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGC
ATTGGCACCAACATTTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCCGCGCCTGCTGA
TTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAG
CGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAGCGAAGATATTGCGGATTAT
TATTGCCAGCAGAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAAC
TGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAA
AGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA
GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAA
GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT
CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 119)

胺基酸序列
[SDNH][GSSGT]QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRNNGSPRLLIKYASE
SISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
LTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 120)

CI079: 3954-0001-C225v5Fcmt3-h20GG-0001-v16sc-H-N

pLW225: HC h20GG-0001-v16sc-C225v5Fcmt3 (H-N)

核苷酸序列

[間隔 SEQ ID NO:191][pLW225 無間隔 SEQ ID NO:192]

CAAGGCCAGTCTGGATCCGGTTATCTGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGAGGGATCA
CTACAGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAA
TCATGGCGGCGGTTCTCAAACCTGTAGTAACTCAAGAACCAAGCTTCTCCGTCTCCCCTG
GGGAACAGTCACACTTACCTGCCGAAGTAGTACAGGTGCTGTTACGACCAGTAAC TA
TGCCAATTGGGTACAACAAACGCCTGGTCAGGCTCCGCGCGGATTGATAGGAGGCACG
AATAAACGGGCACCCGGTGTCCCGGACAGATTCAGCGGAAGCATACTCGGTAATAAGG
CAGCTCTTACTATCACTGGGGCCCAAGCTGATGATGAAAGTGATTATTATTGTGCGCTC
TGGTACAGCAACCTCTGGGTGTTTGGGGGTGGCACGAACTTACTGTCTTGGGCGGCG
GCGGATCAGGGGGAGGTGGCTCTGGAGGAGGAGGCTCAGAAGTCCAACTGGTCAAT
CCGGGGGAGGGCTCGTACAGCCGGGTGGGTCCCTCAAACCTCTCTTGTGCGGCCTCAGG
GTTTACCTTCAGTACATACGCGATGAATTGGGTCCGGCAGGCCAGTGGGAAAGGGCTC
GAATGGGTAGGACGAATCCGATCAAAATACAACAACCTACGCTACTTATTACGCTGATT
CCGTGAAGGACAGATTCACAATATCCCGCGACGATAGCAAGAATACGGCATATCTTCA
GATGAATTCTCTTAAAACTGAGGATACCGCTGTGTATTACTGCACAAGACATGGTAATT
TTGGAAACTCATATGTCTCTTGGTTCGCTTATTGGGGACAGGGCACGTTGGTTACCGTG
TCTAGCGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGC
AGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTA
TGCGGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATT
TGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACA
AAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATAC
CGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGG
GCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC
AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG
GCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA
AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCA
CACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAATTTGAAGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT
GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAATAGCACGTACCGT
GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGT
GCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCTCAATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCG
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC
GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 121)

胺基酸序列

[間隔 SEQ ID NO:178][pLW225 無間隔 SEQ ID NO:193]
QGGSGS[GYLWGCEWNCGGITT][GSSGGSGGSGG][LSGRSDNH][GGGS]QTVVTQEPSFSV
SPGGTVTLTCRSSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSILGNKA
ALTITGAQADDESDYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGGSGGGSGGGGS]EVQLVES
GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSV
KDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSS[
GGGG]QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSG
NTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTLLV
TVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 122)

OPP022: LC 3954-0001-C225v5

上述提供序列

CI090: 3954-0001-C225v5Fcmt4-h20GG-0001-v16sc-H-N

pLW233: HC h20GG-0001-v16sc-C225v5Fcmt4 (H-N)

核苷酸序列

[間隔 SEQ ID NO:191][pLW233 無間隔 SEQ ID NO:194]
CAAGGCCAGTCTGGATCCGGTTATCTGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGAGGGATCA
CTACAGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATAA
TCATGGCGGCGGTTCTCAAACGTAGTAAGTCAAGAACCAAGCTTCTCCGTCTCCCCTG
GGGGAACAGTCACACTTACCTGCCGAAGTAGTACAGGTGCTGTTACGACCAGTAACTA
TGCCAATTGGGTACAACAAACGCCTGGTCAGGCTCCGCGCGGATTGATAGGAGGCACG
AATAAACGGGCACCCGGTGTCCCGGACAGATTCAGCGGAAGCATACTCGGTAATAAGG
CAGCTCTTACTATCACTGGGGCCCAAGCTGATGATGAAAGTGATTATTATTGTGCGCTC
TGGTACAGCAACCTCTGGGTGTTTGGGGGTGGCACGAACTTACTGTCTTGGGCGGCG
GCGGATCAGGGGGAGGTGGCTCTGGAGGAGGAGGCTCAGAAGTCCAAGTGGTCAAT
CCGGGGGAGGGCTCGTACAGCCGGGTGGGTCCCTCAAACCTCTTGTGCGGCCTCAGG
GTTTACCTTCAGTACATACGCGATGAATTGGGTCCGGCAGGCCAGTGGGAAAGGGCTC
GAATGGGTAGGACGAATCCGATCAAAATACAACAACTACGCTACTTATTACGCTGATT
CCGTGAAGGACAGATTCACAATATCCCGCGACGATAGCAAGAATACGGCATATCTTCA
GATGAATTCTCTTAAACTGAGGATACCGCTGTGTATTACTGCACAAGACATGGTAATT
TTGGAACTCATATGTCTCTTGGTTCGCTTATTGGGGACAGGGCACGTTGGTTACCGTG
TCTAGCGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGC
AGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTA
TGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATT
TGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACA
AAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATAC
CGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGG
GCCAGGGCACCTGTTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC
AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCG
GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA
AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCA
CACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAATTTGAAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGT
GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGT
GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGT
GCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCTCAATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCG
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC
GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 123)

胺基酸序列

[間隔 SEQ ID NO:178][pLW233 無間隔 SEQ ID NO:195]

QGQSGS[GYLWGCEWNCGGITT][GSSGGSGGSGG][LSGRSDNH][GGGS]QTVVTQEPSFSV
SPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVDPDRFSGSILGNKA
ALTITGAQADDES DYICALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGGSGGGSGGGGS]EVQLVES
GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSV
KDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHG NFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS[
GGGGS]QVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSG
NTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTV
TVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
QSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 124)

OPP022: LC 3954-0001-C225v5

上述提供序列

活化的 CI090: 活化的 - 3954-0001-C225v5Fcmt4-h20GG--0001-v16sc-H-N

活化的 pLW233: HC C225v5Fcmt4-h20GG-0001-v16sc (H-N)

核酸序列

TCCGATAATCATGGCGGCGGTTCTCAAACCTGTAGTAACTCAAGAACCAAGCTTCTCCGT
CTCCCCCTGGGGGAACAGTCACTTACCTGCCGAAGTAGTACAGGTGCTGTTACGACC
AGTAACTATGCCAATTGGGTACAACAAACGCCTGGTCAGGCTCCGCGCGGATTGATAG
GAGGCACGAATAAACGGGCACCCGGTGTCCCGGACAGATTCAGCGGAAGCATACTCGG
TAATAAGGCAGCTCTTACTATCACTGGGGCCCAAGCTGATGATGAAAGTGATTATTATT
GTGCGCTCTGGTACAGCAACCTCTGGGTGTTTGGGGGTGGCACGAACTTACTGTCTTG
GGCGGCGGCGGATCAGGGGGAGGTGGCTCTGGAGGAGGAGGCTCAGAAGTCCAACTG
GTCGAATCCGGGGGAGGGCTCGTACAGCCGGGTGGGTCCCTCAAACCTCTCTTGTGCGG
CCTCAGGGTTTACCTTCAGTACATACGCGATGAATTGGGTCCGGCAGGCCAGTGGGAA
AGGGCTCGAATGGGTAGGACGAATCCGATCAAAAATACAACAACCTACGCTACTTATTAC
GCTGATTCGGTGAAGGACAGATTCACAATATCCCGCGACGATAGCAAGAATACGGCAT
ATCTTCAGATGAATTCTCTTAAACCTGAGGATACCGCTGTGTATTACTGCACAAGACAT
GGTAATTTTGGAACTCATATGTCTCTTGGTTCGCTTATTGGGGACAGGGCACGTTGGT
TACCGTGTCTAGCGGAGGTGGTGGATCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGC
CTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGA
CCAACCTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGG
CGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGC
ATTAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCC
AGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCG
TATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGG
TCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC
CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGA
CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC
AGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA
ATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAA
AACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAATTTGAAGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC
GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG
GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGT
ACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTA
CAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCTCAATCGAGAAAACCATCTCCAAA
GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGA
TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCC
CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA
GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCA
CTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 164)

胺基酸序列

[SDNH]GGGSQTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGG
TNKRAPGVPPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDES DY YCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGG
GSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEW
VGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTR HGNFGNS
YVSWFAYWGQGLTVTVSSGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWV
RQSPGKGLEWLGVIWSSGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARA
LTYDYDEFAYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 165)

活化的 OPP022: 3954-0001-C225v5

核酸序列
TCCGATAATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCT
GAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGC
ACCAACATTTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAAT
ATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCAC
CGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCC
AGCAGAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAAGTGAACG
TACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG
GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA
CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 166)

胺基酸序列
[SDNH]GSSGTQILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRNGSPRLLIKYASES
ISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTL
TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 167)

CI104: 3954-0011-C225v5Fcmt4-h20GG-0011-v16sc-H-N

pLW289以及pLW291序列編碼相對應遮蔽的本文提供的遮蔽的抗體成份分別為在表 11 概述的「 pLW289 」以及「 pLW291 」。

活化的 CI104: 3954-0011-C225v5Fcmt4-h20GG-0011-v16sc-H-N

活化的 pLW289: HC h20GG-0011-v16sc-C225v5Fcmt4 (H-N)

核苷酸序列

TCCGATGATCATGGCGGCGGTTCTCAAACGTAGTAAGTCAAGAACCAAGCTTCTCCGTCTCCCCCTGGGGGAACAGTCACTTACCTGCCGAAGTAGTACAGGTGCTGTTACGACCAGTAAGTATGCCAATTGGGTACAACAAACGCCTGGTCAGGCTCCGCGCGGATTGATAGGAGGCACGAATAAACGGGCACCCGGTGTCCCGGACAGATTCAGCGGAAGCATACTCGGTAATAAGGCAGCTCTTACTATCACTGGGGCCCAAGCTGATGATGAAAGTGATTATTATTGTGCGCTCTGGTACAGCAACCTCTGGGTGTTTGGGGGTGGCACGAACTTACTGTCTTGGCGGCGGCGGATCAGGGGGAGGTGGCTCTGGAGGAGGAGGCTCAGAAGTCCAACTGTGTCGAATCCGGGGGAGGGCTCGTACAGCCGGGTGGGTCCCTCAAACCTCTCTTGTGCGGCCTCAGGGTTTACCTTCAGTACATACGCGATGAATTGGGTCCGGCAGGCCAGTGGGAAAGGGCTCGAATGGGTAGGACGAATCCGATCAAAATACAACAACCTACGCTACTTATTACGCTGATTCGGTGAAGGACAGATTCACAATATCCCGCGACGATAGCAAGAATACGGCATATCTTCAGATGAATTCTCTTAAACCTGAGGATACCGCTGTGTATTACTGCACAAGACATGGTAATTTTGGAACTCATATGTCTCTTGGTTCGCTTATTGGGGACAGGGCACGTTGGTTACCGTGTCTAGCGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGGTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAATTTGAAGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGTICAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCTCAATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 125)

胺基酸序列

[SDDH][GGGS]QTVVTQEPSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGTNKRAPGVPDRFSGSILGNKAALTITGAQADDESYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL][GGGGSGGGSGGGGS]EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGL EWVGRIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTR HGNFGNSYVSWFAYWGQGT LVTVSS[GGGGS]QVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVH WVRQSPGKGLEWLGVWSSGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQD TAIYYCARALTYDYEFAYWGQGT LVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)

活化的 **pLW291: LC 3954-0011-C225v5**

核苷酸序列

TCCGATGATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCT
GAGCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGC
ACCAACATTTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAAT
ATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCAC
CGATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCC
AGCAGAACAACAACACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACACTGGAAGTAAACG
TACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTG
GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG
ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA
CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 127)

胺基酸序列

[SDDH][GSSGT]QILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQR TNGSPRL LIKYASE
SISGIPSRFSGSGSGTDFTL SINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSST
LTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 128)

CI106: CF41-2008-C225v5Fcmt4-h20GG-0011-v16sc-H-N

pLW289: HC h20GG-0011-v16sc-C225v5Fcmt4 (H-N)

核苷酸序列

[間隔 SEQ ID NO:191][pLW289 無間隔 SEQ ID NO:196]

CAAGGCCAGTCTGGATCCGTTATCTGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGAGGGATCA
CTACAGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTCCGATGA
TCATGGCGGCGGTTCTCAAACGTAGTAAGTCAAGAACCAAGCTTCTCCGTCTCCCTG
GGGGAACAGTCACACTTACCTGCCGAAGTAGTACAGGTGCTGTTACGACCAGTAACTA
TGCCAATTGGGTACAACAAACGCCTGGTCAGGCTCCGCGCGGATTGATAGGAGGCACG
AATAAACGGGCACCCGGTGTCCCGGACAGATTCAGCGGAAGCATACTCGGTAATAAGG
CAGCTCTTACTATCACTGGGGCCCAAGCTGATGATGAAAGTGATTATTATTGTGCGCTC
TGGTACAGCAACCTCTGGGTGTTTGGGGGTGGCACGAACTTACTGTCTTGGGCGGCG
GCGGATCAGGGGGAGGTGGCTCTGGAGGAGGAGGCTCAGAAGTCCAAGTGGTGAAT
CCGGGGGAGGGCTCGTACAGCCGGGTGGGTCCCTCAAACCTCTCTTGTGCGGCCTCAGG
GTTTACCTTCAGTACATACGCGATGAATTGGGTCCGGCAGGCCAGTGGGAAAGGGCTC
GAATGGGTAGGACGAATCCGATCAAAATACAACAACCTACGCTACTTATTACGCTGATT
CCGTGAAGGACAGATTACAAATATCCCGCGACGATAGCAAGAATACGGCATATCTTCA
GATGAATTCTCTTAAACTGAGGATACCGCTGTGTATTACTGCACAAGACATGGTAATT
TTGGAACTCATATGTCTCTTGGTTCGCTTATTGGGGACAGGGCACGTTGGTTACCGTG
TCTAGCGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGC
AGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTA
TGGCGTGCAATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATT
TGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACA
AAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATAC
CGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGG
GCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC
AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCG
GCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA
AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCA
CACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAATTTGAAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT
GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGT
GTGGTCAGCGTCCTACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGT
GCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCTCAATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC
AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCG
TGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG
CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC
GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 129)

胺基酸序列

[間隔 SEQ ID NO:178][pLW289 無間隔 SEQ ID NO:197]
QQQSGS[GYLWGCEWNCGGITT][GSSGSGSGSGG][LSGRSDDH][GGGS]QTVVTQEPSFSV
SPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSILGNKA
ALTITGAQADDESDDYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGSGGGSGGGGS]EVQLVES
GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSV
KDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS[
GGGGS]QVQLKQSGPGLVQPSQSLTCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSG
NTDYNTPTFSTRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTV
TVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
QSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 130)

pLW246: LC CF41-2008-C225v5

核苷酸序列

[間隔 SEQ ID NO:176][pLW246 無間隔 SEQ ID NO:198]
CAAGGCCAGTCTGGCCAAGGTCTTAGTTGTGAAGGTTGGGCGATGAATAGAGAACAAT
GTCGAGCCGGAGGTGGCTCGAGCGGCGGCTCTATCTCTTCCGGAAGTCTGCTCCGGCAG
ATCCGACCAGCACGGCGGAGGATCCCAAATCCTGCTGACACAGTCTCCTGTCATACTG
AGTGTCTCCCCCGGCGAGAGAGTCTCTTTCTCATGTCTGGGCCAGTCAGTCTATTGGGAC
TAACATACACTGGTACCAGCAACGCACCAACGGAAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATAT
GCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCG
ATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAG
CAGAACAACAACCTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAAGTAAACGTA
CGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA
ACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGAC
AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACG
AGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC
AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 131)

胺基酸序列

[間隔 SEQ ID NO:178][pLW246 無間隔 SEQ ID NO:199]
QQQSGQG[LSCEGWAMNREQCRA][GGGSSGGS][ISSGLLSGRSDQH][GGGS]QILLTQSPVI
LSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTL
NSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 132)

CI107: 3954-0011-C225v5Fcmt4-h20GG-2006-v16sc-H-N

pLW307: HC h20GG-2006-v16sc-C225v5Fcmt4 (H-N)

核苷酸序列

[間隔 SEQ ID NO:191][pLW307 無間隔 SEQ ID NO:200]

CAAGGCCAGTCTGGATCCGGTTATCTGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGAGGGATCA
CTACAGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATATCGAGTGGATTGCTGTCT
GGCAGATCTGACGATCACGGCGGCGGTTCTCAAACCTGTAGTAACTCAAGAACCAAGCT
TCTCCGCTCTCCCCTGGGGGAACAGTCACTTACCTGCCGAAGTAGTACAGGTGCTGTT
ACGACCAGTAACTATGCCAATTGGGTACAACAAACGCCTGGTCAGGCTCCGCGCGGAT
TGATAGGAGGCACGAATAAACGGGCACCCGGTGTCCCGGACAGATTCAGCGGAAGCAT
ACTCGGTAATAAGGCAGCTCTTACTATCACTGGGGCCCAAGCTGATGATGAAAGTGAT
TATTATTGTGCGCTCTGGTACAGCAACCTCTGGGTGTTTGGGGGTGGCACGAAACTTAC
TGTCTTGGGCGGCGGCGGATCAGGGGGAGGTGGCTCTGGAGGAGGAGGCTCAGAAGTC
CAACTGGTCGAATCCGGGGGAGGGCTCGTACAGCCGGGTGGGTCCCTCAAACCTCTCTT
GTGCGGCCTCAGGGTTTACCTTCAGTACATACGCGATGAATTGGGTCCGGCAGGCCAGT
GGGAAAGGGCTCGAATGGGTAGGACGAATCCGATCAAAATACAACAACTACGCTACTT
ATTACGCTGATTCCGTGAAGGACAGATTCACAATATCCCGCGACGATAGCAAGAATAC
GGCATATCTTCAGATGAATTCTCTTAAACCTGAGGATACCGCTGTGTATTACTGCACAA
GACATGGTAATTTTGGAACTCATATGTCTCTTGGTTCGCTTATTGGGGACAGGGGCACG
TTGGTTACCGTGTCTAGCGGAGGTGGTGGATCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCC
CGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAG
CCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGG
CTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCT
GAGCATTAAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTAAATGAACAGCCTGCAA
AGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATT
TGCATATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCA
TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG
CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCT
CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTG
ACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAATTTGAAGGGGGACCGTCAGT
CTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT
GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAG
CACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCTCAATCGAGAAAACCATCT
CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGA
GGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC
GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACG
CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA
GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 133)

胺基酸序列
[間隔 SEQ ID NO:178][pLW307 無間隔 SEQ ID NO:201]
QGQSGS[GYLWGCEWNCGGITT][GSSGGSGGSGG][ISSGLLSGRSDDH][GGGS]QTVVTQE
PSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVDPDRFSGSIL
GNKAALTITGAQADDESDYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGGSGGGSGGGGS]JEV
QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATY
YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTL
VTVSS[GGGGGS]QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLG
VIWSGGNTDYNTPTTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYW
GQGTLLVTSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP
APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLR
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVVFSCSVMHLEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)

pLW291: LC 3954-0011-C225v5

核苷酸序列
[間隔 SEQ ID NO:180][pLW291 無間隔 SEQ ID NO:202]
CAAGGCCAGTCTGGCCAGTGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCAT
GTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTCTGAGCGGCCGTTCC
GATGATCATGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGAGCCCGGTGATTCTGA
GCGTGAGCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAGCCAGAGCATTGGCAC
CAACATTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGCCTGCTGATTAAATAT
GCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCG
ATTTTACCCTGAGCATTAAACAGCGTGGAAGCGAAGATATTGCGGATTATTATTGCCAG
CAGAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAACTGGAAGTAAACGTA
CGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA
ACTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG
GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGAC
AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACG
AGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC
AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 135)

胺基酸序列
[間隔 SEQ ID NO:178][pLW291 無間隔 SEQ ID NO:203]
QGQSGQ[CISPRGCPDGPYVMY][GSSGGSGGSGGSG][LSGRSDDH][GSSGT]QILLTQSPVIL
SVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSIN
SVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
HQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 136)

CI127: SynFcm4-h20GG-0011-v16sc-H-N

pLW334: HC h20GG-0011-v16sc-Synagis®Fcm4 (H-N)

核苳酸序列

[間隔 SEQ ID NO:191][pLW334 無間隔 SEQ ID NO:204]

CAAGGCCAGTCTGGATCCGGTTATCTGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGAGGGATCA
CTACAGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATGA
TCATGGCGGCGGTTCTCAAACCTGTAGTAACTCAAGAACCAAGCTTCTCCGTCTCCCCTG
GGGGAACAGTCACACTTACCTGCCGAAGTAGTACAGGTGCTGTTACGACCAGTAACTA
TGCCAAATTGGGTACAACAAACGCCTGGTTCAGGCTCCGCGCGGATTGATAGGAGGCACG
AATAAACGGGCACCCGGTGTCCCGGACAGATTCAGCGGAAGCATACTCGGTAATAAGG
CAGCTCTTACTATCACTGGGGCCCAAGCTGATGATGAAAGTGATTATTATTGTGCGCTC
TGGTACAGCAACCTCTGGGTGTTTGGGGGTGGCACGAACTTACTGTCTTGGGCGGCG
GCGGATCAGGGGGGAGGTGGCTCTGGAGGAGGAGGCTCAGAAGTCCAAGTGGTCAAT
CCGGGGGAGGGCTCGTACAGCCGGGTGGGTCCCTCAAACCTCTCTTGTGCGGCCTCAGG
GTTTACCTTCAGTACATACGCGATGAATTGGGTCCGGCAGGCCAGTGGGAAAGGGCTC
GAATGGGTAGGACGAATCCGATCAAAATACAACAACCTACGCTACTTATTACGCTGATT
CCGTGAAGGACAGATTCACAATATCCCGCGACGATAGCAAGAATACGGCATATCTTCA
GATGAATTCTCTTAAACCTGAGGATACCGCTGTGTATTACTGCACAAGACATGGTAATT
TTGGAACTCATATGTCTCTTGGTTCGCTTATTGGGGACAGGGCACGTTGGTTACCGTG
TCTAGCGGAGGTGGTGGATCCCAAGTGACCCTGAGAGAGTCTGGCCCTGCCCTCGTGA
AGCCTACCCAGACCCTGACACTGACCTGCACCTTCAGCGGCTTCAGCCTGAGCACCAGC
GGCATGTCTGTGGGCTGGATCAGACAGCCTCCTGGCAAGGCCCTGGAATGGCTGGCCG
ACATTTGGTGGGACGACAAGAAGGACTACAACCCAGCCTGAAGTCCCGGCTGACCAT
CAGCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGGTGCTGAAAGTGACCAACATGGACCCCGC
CGACACCGCCACCTACTACTGCGCCAGATCCATGATCACCAACTGGTACTTCGACGTGT
GGGAGCCGGCACCAACCGTGACAGTGTCTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCA
GCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC
GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC
ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA
CTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAATTTGAAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TCCCCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT
GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC
GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTAC
CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCTCAATCGAGAAAACCATCTCCAAAGC
CAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG
ACCAAGAACCAGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG
CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCG
TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
CACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 137)

胺基酸序列
[間隔 SEQ ID NO:178][pLW334 無間隔 SEQ ID NO:205]
QGQSGS[GYLWGCEWNCGGITT][GSSGGSGGSGG][LSGRSDDH][GGGS]QTVVTQEPSFSV
SPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTGQAPRGLIGGTNKRAPGVDPDRFSGSILGNKA
ALTITGAQADDES DYICALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGGSGGGSGGGGS]EVQLVES
GGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKLEWVGRIRSKYNNYATYYADSV
KDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS[
GGGG]QVTLRESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGMSVGVIRQPPGKALEWLADIWW
DDKKDYNPSLKSRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARSMITNWFYFDVWGAGT
TVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFE
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 138)

pLW139: LC Synagis®

核苷酸序列
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACACTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTG
ACCATCACATGCAAGTGCCAGCTGAGCGTGGGCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAGC
CCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACACCAGCAAGCTGGCCTCCGGCGTGCC
CAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGAGTTCACCCTGACAATCAGCAGCCTGC
AGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGTTTTCAAGGCTCCGGCTACCCCTTCACCTTC
GGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGGACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT
TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG
GTAAGTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA
GCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGA
AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
(SEQ ID NO: 139)

胺基酸
序列 DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKCQLSVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLAS
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCFQSGSGYPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLT
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 140)

CI128: SynFcmt4-h20GG-2006-v16sc-H-N

pLW335: HC h20GG-2006-v16sc-Synagis®Fcmt4 (H-N)

核苷酸序列

[間隔 SEQ ID NO:191][pLW335 無間隔 SEQ ID NO:206]

CAAGGCCAGTCTGGATCCGGTTATCTGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGAGGGATCA
CTACAGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATATCGAGTGGAATTGCTGTCT
GGCAGATCTGACGATCACGGCGGCGGTTCTCAAACCTGTAGTAACTCAAGAACCAAGCT
TCTCCGTCTCCCCTGGGGGAACAGTCACACTTACCTGCCGAAGTAGTACAGGTGCTGTT
ACGACCAGTAACTATGCCAATTGGGTACAACAAACGCCTGGTCAGGCTCCGCGCGGAT
TGATAGGAGGCACGAATAAACGGGCACCCGGTGTCCCGGACAGATTCAGCGGAAGCAT
ACTCGGTAATAAGGCAGCTCTTACTATCACTGGGGCCCAAGCTGATGATGAAAGTGAT
TATTATTGTGCGCTCTGGTACAGCAACCTCTGGGTGTTTGGGGGTGGCACGAACTTAC
TGTCTTGGGCGGCGGCGGATCAGGGGGAGGTGGCTCTGGAGGAGGAGGCTCAGAAGTC
CAACTGGTTCGAATCCGGGGGAGGGCTCGTACAGCCGGGTGGGTCCCTCAAACCTCTCTT
GTGCGGCCTCAGGGTTTACCTTCAGTACATACGCGATGAATTGGGTCCGGCAGGCCAGT
GGGAAAGGGCTCGAATGGGTAGGACGAATCCGATCAAAATACAACAACCTACGCTACTT
ATTACGCTGATTCCGTGAAGGACAGATTCACAATATCCCGCGACGATAGCAAGAATAC
GGCATATCTTCAGATGAATTCTCTTAAACCTGAGGATACCGCTGTGTATTACTGCACAA
GACATGGTAATTTTGGAACTCATATGTCTCTTGGTTTCGCTTATTGGGGACAGGGCACG
TTGGTTACCGTGTCTAGCGGAGGTGGTGGATCCCAAGTGACCCTGAGAGAGTCTGGCC
CTGCCCTCGTGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGACCTGCACCTTCAGCGGCTTCAGC
CTGAGCACCAGCGGCATGTCTGTGGGCTGGATCAGACAGCCTCCTGGCAAGGCCCTGG
AATGGCTGGCCGACATTTGGTGGGACGACAAGAAGGACTACAACCCAGCCTGAAGTC
CCGGCTGACCATCAGCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGGTGCTGAAAGTGACCAA
CATGGACCCCGCCGACACCGCCACCTACTACTGCGCCAGATCCATGATCACCAACTGGT
ACTTCGACGTGTGGGGAGCCGGCACCACCGTGACAGTGTCTATCTGCTAGCACCAAGGG
CCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCC
TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGG
CGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACT
CCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTT
GTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAATTTGAAGGGGGACCGTC
AGTCTTCCTCTTCCCCCCTCAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG
TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA
CGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCA
GAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC
AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCTCAATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCG
GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACC
ACGCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA
CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 141)

胺基酸序列
[間隔 SEQ ID NO:178][pLW335 無間隔 SEQ ID NO:207]
QGQSGS[GYLWGCEWNCGGITT][GSSGGSGGSGG][ISSGLLSGRSDDH][GGGS]QTVVTQE
PSFSVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVDPDRFSGSIL
GNKAALTITGAQADDES DY YCALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGGSGGGSGGGGS]EV
QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATY
YADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTR HGNFGNSYVSWFAYWGQGT
LVTVSS[GGGGGS]QVTLRESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGMSVGVIRQPPGKALEWL
ADIWWDDKKDYNPSLKSRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARSMITNWFYFDV
WGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 142)

pLW139: LC Synagis®

上述提供序列

CI135: CF41-2008-C225v5Fcmt4-h20GG-0011-v12sc-H-N

pLW352: HC h20GG-0011-v12sc-C225v5Fcmt4 (H-N)

核苷酸序列
[間隔 SEQ ID NO:208][pLW352 無間隔 SEQ ID NO:209]
CAAGGCCAGTCTGGTTCTGGTTATCTGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGAGGGATCA
CTACAGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATGA
TCATGGCGGCGGATCCCAGACGGTAGTGA CTACAGGAGCCATCATTTTCTGTCTCTCCTG
GAGGTACTGTGACACTCACATGTAGAAGCTCAACTGGTGCAGTCACCACTTCAAATTAC
GCGAATTGGGTCCAGCAGACCCCTGGGCAGGCTCCGAGAGGGTTGATTGGAGGTACTA
ACAAACGGGACCGGGAGTGCCTGATAGGTTTTCCGGTTCTATTCTCGGAAACAAGGC
GGCTCTCACGATCACGGGTGCGCAGGCCGACGATGAATCAGACTATTACTGCGCTTTGT
GGTACTCAAACCTGTGGGTATTCGGAGGGGGGCACCAAGCTGACGGTGTGGGTGGGGG
GGGCTCTGGGGGAGGGGGAAGCGGAGGTGGGGGCAGCGAGGTTTCAGCTTGTTGAAAG
TGGTGGCGGACTCGTACAACCGGGTGGAAGTCTTAGACTCTCATGTGCAGCATCTGGAT
TTACTTTTTCTACTTATGCTATGAACTGGGTAAAGACAGGCACCGGGGAAAGGGCTGGA
ATGGGTTCACGCATTTCGATCTAAATACAATAACTATGCTACATACTACGCCGATAGTG
TTAAGGATCGATTCACTATATCTCGGGACGACAGTAAGA ACTCACTTTACCTGCAGATG
AATTCCTTGAAA ACTGAGGACACGGCCGTTTATTATTGTGTACGGCACGGGAATTCGG
CAATTCTTACGTTTCCTGGTTCGCCTATTGGGGGCAAGGTACGCTGGTCACGGTGTCTA
GCGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAGCC
GAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATGGC
GTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTTGGA
GCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCTGAGCATTAACAAAGA
TAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCGCG
ATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGCCA
GGGCACCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG
GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGG
ACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGA ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT
GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA
CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC
CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACA
TGCCACCGTGCCCAGCACCTGAATTTGAAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC
AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTG
GACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG
TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGTGGT
CAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG
GTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCTCAATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC
AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA
CCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGT
GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTC
CGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA
AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 151)

胺基酸序列
[間隔 SEQ ID NO:176][pLW352 無間隔 SEQ ID NO:210]
QGQSGS[GYLWGCEWNCGGITT][GSSGGSGGSGG][LSGRSDDH][GGGS]QTVVTQEPSFSV
SPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSILGNKA
ALTITGAQADDES DY YCALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGGSGGGSGGGGS]EVQLVES
GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSV
KDRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS[
GGGGGS]QVQLKQSGPGLVQPSQSLTCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSG
NTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTV
TVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
QSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 146)

pLW246: LC CF41-2008-C225v5

核 苷 酸 序 列
上 述 提 供 序 列

胺 基 酸 序 列
上 述 提 供 序 列

CI136: CF41-2008-C225v5Fcmt4-h20GG-0011-v19sc-H-N

pLW353: HC h20GG-0011-v19sc-C225v5Fcmt4 (H-N)

核苷酸序列

[間隔 SEQ ID NO:191][pLW353 無間隔 SEQ ID NO:211]
CAAGGCCAGTCTGGATCCGGTTATCTGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGAGGGATCA
CTACAGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCCGATGA
TCATGGCGGCGGTTCTCAGGCCGTTGTTACACAAGAGCCTTCACTTACTGTGTCTCCAG
GAGGCACTGTGACACTTACGTGCCGATCCTCTACGGGTGCCGTGACCACAAGCAACTA
TGCCAACTGGGTCCAGCAGAAGCCAGGTCAAGCGCCTCGAGGTCTGATCGGGGGGCACG
AATAAACGAGCTCCTGGAACCTCCGGCCAGATTTTCTGGGAGTCTTATTGGTGGCAAGGC
GGCGTTGACCCTGAGTGGAGCCCAACCGGAAGACGAGGCCGAGTACTACTGCGCCTTG
TGGTATTCCAATTTGTGGGTCTTCGGAGGCGGAACAAAGCTCACAGTACTGGGAGGTG
GAGGTAGCGGGGGCGGAGGCTCCGGGGGAGGTGGTTCCGAAGTCCAGCTTGTTGAATC
AGGTGGGGGCTTGGTACAACCAGGTGGTTCCTGAAAGTTGTCCTGTGCAGCGTCCGGA
TTTACATTTAGTACGTATGCTATGAACTGGGTGAGGCAGGCCAGTGGTAAAGGTCTCGA
ATGGGTGGCCGGATAAGGTCAAAGTACAATAATTACGCAACCTACTACGCGGATTCC
GTGAAAGACAGGTTCACTATTTACGAGATGATAGCAAAAATACTGCGTATCTCCAAA
TGAATAGTCTTAAAACTGAAGACACTGCCGTATATTATTGCACTAGGCACGGCAACTTT
GGTAACTCTTATGTTTCTTGGTTTCGATACTGGGGACAAGGAACTTTGGTCACTGTCTC
ATCTGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCCCGGGCCTGGTGCAG
CCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAGCCTGACCAACTATG
CGGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGGCTGGGCGTGATTG
GAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCCTGAGCATTAAACAAA
GATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAATGAACAGCCTGCAAAGCCAGGATACCG
CGATTTATTATTGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATTTGCGTATTGGGGC
CAGGGCACCCCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCC
TGGCACCCCTCCTCAAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA
GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACA
CATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAATTTGAAGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCC
CCAAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGG
TGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTACCGTGT
GGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCTCAATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG
GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA
GAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGAGACAAGAGCAGGTGGC
AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC
GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 152)

胺基酸序列

[間隔 SEQ ID NO:178][pLW353 無間隔 SEQ ID NO:212]
QGQSGS[GYLWGCEWNCGGITT][GSSGGSGGSGG][LSGRSDDH][GGGS]QAVVTQEPSLTV
SPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLIGGKA
ALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL[GGGGSGGGSGGGGS]EVQLVES
GGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADSV
KDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFGNSYVSWFAYWGQGLTVTVSS[
GGGG]QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSSG
NTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGLTV
TVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
QSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 148)

pLW246: LC CF41-2008-C225v5

上述提供序列

CI091: 3954-1490DQH-C225v5Fcmt4-h20GG-2008-v16sc-H-N

pLW242: HC C225v5Fcmt4-h20GG-2008-v16sc (H-N)

核酸序列
[間隔 SEQ ID NO:191][pLW242 無間隔 SEQ ID NO:213]
CAAGGCCAGTCTGGATCCGGTTATCTGTGGGGTTGCGAGTGGAATTGCGGAGGGATCA
CTACAGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTATATCGAGTGGATTGCTGTCT
GGCAGATCTGACCAACACGGCGGCGGTTCTCAAACCTGTAGTAACTCAAGAACCAAGCT
TCTCCGTCTCCCCTGGGGGAACAGTCACTTACCTGCCGAAGTAGTACAGGTGCTGTT
ACGACCAGTAACTATGCCAATTGGGTACAACAAACGCCTGGTCAGGCTCCGCGCGGAT
TGATAGGAGGCACGAATAAACGGGCACCCGGTGTCCCGGACAGATTCAGCGGAAGCAT
ACTCGGTAATAAGGCAGCTCTTACTATCACTGGGGCCCAAGCTGATGATGAAAGTGAT
TATTATTGTGCGCTCTGGTACAGCAACCTCTGGGTGTTTGGGGGTGGCACGAACTTAC
TGTCTTGGGCGGCGGGCGGATCAGGGGGAGGTGGCTCTGGAGGAGGAGGCTCAGAAGTC
CAACTGGTCGAATCCGGGGGAGGGGCTCGTACAGCCGGGTGGGTCCCTCAAACCTCTCTT
GTGCGGCCTCAGGGTTTACCTTCAGTACATACGCGATGAATTGGGTCCGGCAGGCCAGT
GGGAAAGGGCTCGAATGGGTAGGACGAATCCGATCAAAATACAACAACCTACGCTACTT
ATTACGCTGATTCCGTGAAGGACAGATTCACAATATCCCGCGACGATAGCAAGAATAC
GGCATATCTTCAGATGAATTCTCTTAAACCTGAGGATACCGCTGTGTATTACTGCACAA
GACATGGTAATTTTGGAACTCATATGTCTCTTGGTTTCGCTTATTGGGGACAGGGCACG
TTGGTTACCGTGTCTAGCGGAGGTGGTGGATCCCAGGTGCAGCTGAAACAGAGCGGCC
CGGGCCTGGTGCAGCCGAGCCAGAGCCTGAGCATTACCTGCACCGTGAGCGGCTTTAG
CCTGACCAACTATGGCGTGCATTGGGTGCGCCAGAGCCCGGGCAAAGGCCTGGAATGG
CTGGGCGTGATTTGGAGCGGCGGCAACACCGATTATAACACCCCGTTTACCAGCCGCT
GAGCATTAAACAAAGATAACAGCAAAAGCCAGGTGTTTTTTAAATGAACAGCCTGCAA
AGCCAGGATACCGCGATTTATTATTGCGCGCGCGCGCTGACCTATTATGATTATGAATT
TGCGTATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACCGTGAGCGCGGCTAGCACCAAGGGCCCA
TCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG
CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCC
CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCT
CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC
GTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTTG
ACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAATTTGAAGGGGGACCGTCAGT
CTTCCTCTTCCCCCAAACCCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT
GGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAG
CACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG
GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCTCAATCGAGAAAACCATCT
CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGA
GGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC
GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACG
CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA
GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 168)

胺基酸序列

[間隔 SEQ ID NO:178][pLW242 無間隔 SEQ ID NO:214]
QGQSGS[GYLWGCEWNCGGITT]GSSGGSGGSGG[ISSGLLSGRSDQH]GGGSQTVVVTQEPSF
SVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQTPGQAPRGLIGGTNKRAPGVPDRFSGSILGN
KAALTITGAQADDES DY YCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVE
SGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYAMNWVRQASGKGLEWVGRIRSKYNNYATYYADS
VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHGNFNGNSYVSWFAYWGQGLVTVS
SGGGGSQVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVWISG
GNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSQDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGL
VTVSAASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFE
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 169)

CX320: 3954-C225v5-2008

核酸序列

[間隔 SEQ ID NO:180][CX320 無間隔 SEQ ID NO:215]
CAAGGCCAGTCTGGCCAGTGCATCTCACCTCGTGGTTGTCCGGACGGCCCATACGTCAT
GTACGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGATCCGGTATATCGAGTGGATTG
CTGTCTGGCAGATCTGACCAACACGGCAGTAGCGGTACCCAGATCTTGCTGACCCAGA
GCCCCGTGATTCTGAGCGTGAGCCCCGGGCGAACGTGTGAGCTTTAGCTGCCGCGCGAG
CCAGAGCATTGGCACCAACATTTCATTGGTATCAGCAGCGCACCAACGGCAGCCCGCGC
CTGCTGATTAAATATGCGAGCGAAAGCATTAGCGGCATTCCGAGCCGCTTTAGCGGCA
GCGGCAGCGGCACCGATTTTACCCTGAGCATTAACAGCGTGGAAGCGAAGATATTGC
GGATTATTATTGCCAGCAGAACAACTGGCCGACCACCTTTGGCGCGGGCACCAAA
CTGGAAGTGAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA
GCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAG
AGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAG
TGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG
AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCC
TGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO: 170)

胺基酸序列

[間隔 SEQ ID NO:178][CX320 無間隔 SEQ ID NO:216]
QGQSGQ[CISPRGCPDGPYVMY]GSSGGSGGSGGSG[ISSGLLSGRSDQH]GSSGTQILLTQSP
VILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQRTNGSPRLLIK YASESISGIPSRFSGSGSGTDFTL
SINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL
LNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)

CI064: SynN297Q-JF15865-0001-hSP34LvHv-H-N

pLW138: HC SynN297Q-JF15865-0001-hSP34LvHv-H-N

核酸序列
[間隔 SEQ ID NO:176][pLW138 無間隔 SEQ ID NO:147]
CAAGGCCAGTCTGGCCAAATGATGTATTGCGGTGGGAATGAGGTGTTGTGCGGGCCGC
GGGTTGGCTCGAGCGGTGGCAGCGGTGGCTCTGGTGGTCTGAGCGGCCGTTCGGATAA
TCATGGCGGCGGTTCTCAGACCGTGGTCACACAGGAGCCCTCACTGACAGTGAGCCCT
GGCGGGACCGTCACACTGACTTGTGCGAGTTCAACTGGCGCCGTGACTACCAGCAATT
ACGCTAACTGGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCACGAGGACTGATCGGAGGAA
CTAATAAGAGAGCACCAGGAACCCCTGCAAGGTTCTCCGGATCTCTGCTGGGGGGAAA
AGCCGCTCTGACACTGAGCGGCGTGCAGCCTGAGGACGAAGCTGAGTACTATTGCGCA
CTGTGGTACTCCAACCTGTGGGTGTTTGGCGGGGAACTAAGCTGACCGTCTCTGGGAG
GAGGAGGAAGCGGAGGAGGAGGGAGCGGAGGAGGAGGATCCGAAGTGCAGCTGGTC
GAGAGCGGAGGAGGACTGGTGCAGCCAGGAGGATCCCTGAAGCTGTCTTGTGCAGCCA
GTGGCTTCACCTTCAACACTTACGCAATGAACTGGGTGCGGCAGGCACCTGGGAAGGG
ACTGGAATGGGTGCGCCCGGATCAGATCTAAATAACAATAACTATGCCACCTACTATGCTG
ACAGTGTGAAGGATAGGTTTACCATTTCACGCGACGATAGCAAAAACACAGCTTATCT
GCAGATGAATAACCTGAAGACCGAGGATACAGCAGTGTACTATTGCGTCAGACACGGC
AATTTTCGGGAACTCTTACGTGAGTTGGTTTGCCTATTGGGGACAGGGGACACTGGTCAC
CGTCTCCTCAGGAGGTGGTGGATCCCAAGTGACCCTGAGAGAGTCTGGCCCTGCCCTCG
TGAAGCCTACCCAGACCCTGACACTGACCTGCACCTTCAGCGGCTTCAGCCTGAGCACC
AGCGGCATGTCTGTGGGCTGGATCAGACAGCCTCCTGGCAAGGCCCTGGAATGGCTGG
CCGACATTTGGTGGGACGACAAGAAGGACTACAACCCAGCCTGAAGTCCCGGCTGAC
CATCAGCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGGTGCTGAAAGTGACCAACATGGACCC
CGCCGACACCGCCACCTACTACTGCGCCAGATCCATGATCACCAACTGGTACTTCGACG
TGTGGGGAGCCGGCACCACCGTGACAGTGTCTGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGT
CTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC
TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGAC
CAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA
GCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA
TCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCT
CTTCCCCCCTAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCG
TGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACCAGAGCACGTA
CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC
AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAG
CCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGAT
GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCC
GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG
GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACT
ACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO: 172)

胺基酸序列
[間隔 SEQ ID NO:178][pLW138 無間隔 SEQ ID NO:153]
QGQSGQ[MMYCGGNEVLCGPRV]GSSGGSGGSGG[LSGRSDNH]GGGSQTVVVTQEPSLTVS
PGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKA
ALTLSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG
GGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVK
DRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLLTVSSG
GGGSQVTLRESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGMSVGWIRQPPGKALEWLADIWDD
KKDYNPSLKSRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARSMITNWFYFDVWGAGTTV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYQS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 173)

pLW139: LC Syn kappa
核酸序列
GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCACACTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTG
ACCATCACATGCAAGTGCCAGCTGAGCGTGGGCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAGC
CCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACACCAGCAAGCTGGCCTCCGGCGTGCC
CAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGAGTTCACCCTGACAATCAGCAGCCTGC
AGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGTTTTCAAGGCTCCGGCTACCCCTTCACCTTC
GGCGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGGACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT
TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG
GTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCA
GCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGA
AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
(SEQ ID NO: 174)

胺基酸序列
DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCKQLSVGYMHWHYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPDFATYYCFQSGYPFTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK
SGTASVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY
EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC (SEQ ID NO: 175)

抗 CD3 scFv 變異體 v12

輕 鏈 LV12

重 鏈 HV12

上述提供序列

抗 CD3 scFv 變異體 v16

輕鏈 LV12

重鏈 HV20

上述提供序列

抗 CD3 scFv 變異體 v19

輕鏈 LV19

重鏈 HV20

上述提供序列

抗 CD3 scFv 變異體 v26

輕鏈 LV19

重鏈 HV12

上述提供序列

載體建構

【0347】使用標準分子生物學技術將重鏈和輕鏈分別選殖到哺乳動物表現載體中。簡言之，利用引子結合末端的擴增編碼目的區域的 DNA 片段。需要將重疊的片段合併利用且側翼引物 (flanking primer) 擴增以構建整個所需區域。隨後使用市售的同源重組套組 (MCLabs, South San Francisco, CA) 將 DNA 片段選殖到表現載體中。哺乳動物表現載體是來自 Invitrogen 的 cDNATM3.1(+) 的修飾版本，具有 G418 或潮黴素 (hygromycin) 的選擇標記。使用 QuikChange 套組 (Agilent, Santa Clara, CA) 引入突變。

AA的表現及雙重掩蔽的BAA(BAA)

【0348】使用標準轉染套組(Life Technologies, Grand Island, NY)在哺乳動物細胞中表現AA和BAA。簡言之，依照製造商推薦的程序，使用以脂質為基礎的系統用核酸轉染293細胞。使用蛋白A珠(GE, Piscataway, NJ)從無細胞上清液中純化並使用標準緩衝液交換管柱(Millipore, Temecula, CA)濃縮AA和雙重掩蔽的BAA。

範例2. 雙重掩蔽、雙特異性、AA結合至 EGFR+ HT-29 細胞及CD3ε+Jurkat細胞

【0349】為確認是否所述EGFR及CD3ε遮蔽胜肽及蛋白酶受質是否可以在雙重遮蔽、雙特異性、AA的情況下抑制結合，進行基於流式細胞術的結合測定。

【0350】根據製造商手冊，將HT-29-luc2(Caliper)和Jurkat(Clone E6-1, ATCC, TIB-152)細胞在RPMI-1640+glutamax(Life Technologies, Catalog 72400-047)、10%熱失活胎兒牛血清(HI-FBS, Life Technologies, Catalog 10438-026)、100 U/ml青黴素、以及100 µg/ml鏈黴素(Life Technologies, Catalog 15140-122)培養。測試以下雙特異性活化抗體CI048和CI104(act-104)和雙重遮蔽、雙特異性、AAs CI011、CI106以及CI107。使用兩種版本的SP34 scFv，即CI011和CI048中的scFv對比CI104，CI106和CI107中的scFv。使用兩種版本(version)的EGFR掩蔽，即CI011和CI107中的

EGFR掩蔽與CI106中的EGFR掩蔽。使用兩種版本的CD3掩蔽，即CI011中的CD3掩蔽與CI106和CI107中的CD3掩蔽。

【 0351 】 用 Versene™(Life Technologies, Catalog 15040-066)分離 HT29-luc2細胞、洗滌、以 150,000個細胞/孔接種在 96孔盤中，並再懸浮於 50 μ L 初級抗體中。滴定開始於圖 1A 至 1B 中所示的濃度，接著在 FACS 染色緩衝液 +2%FBS(BD Pharmingen, Catalog 554656)中 3 倍連續稀釋。將細胞在 4℃ 下振盪培育約 1 小時、收穫細胞，並用 2 $\times$ 200 μ L 的 FACS 染色緩衝液洗滌。將細胞再懸浮於 50 μ L 的 Alexa Fluor 647 共軛至抗人類 IgG Fc(10 μ g/ml, Jackson ImmunoResearch, product 109-606-008)中，並在 4℃ 下振盪培育約 1 小時。收穫 HT29-luc2，洗滌並再懸浮於含有 2.5 μ g/ml 7-AAD(BD Biosciences, Catalog 559925)最後體積為 60 μ L 的 FACS 染色緩衝液中。單獨二級抗體染色的細胞用作陰性對照。在 MACSQuant®分析儀 10(Miltenyi)上獲得數據，並使用 FlowJo®V10(Treestar)計算活細胞的中間值螢光強度(MFI)。使用曲線擬合分析在 GraphPad Prism 6 中繪製背景減去的 MFI 數據。

【 0352 】 收穫生長在懸浮液中的 Jurkats、洗滌、以 150000個細胞數/孔接種在 96孔盤中，並再懸浮於 50 μ l 初級抗體中。如上文針對 HT29-luc2細胞所述進行染色和數據採集。

【 0353 】 圖 1A 表示相較於 CI011，將 h20GG CD3 ϵ 掩蔽肽併入至 EGFR 掩蔽 BAAs CI106 和 CI107 中顯著降低對

Jurkat細胞的結合。在一些實施例中，與Jurkat細胞的結合減少超過5,000倍。在一些實施例中，本發明的scFv也導致結合度降低。相較於CI011，CI106和CI107對EGFR+HT29-luc2細胞的結合減少也是明顯的(圖1B)。在一些實施例中，與EGFR+HT29-luc2細胞的結合減少超過1,000倍。在圖1A和圖1B中，相較於活化的雙特異性抗體，雙重掩蔽BAA表現出結合減少。

範例3. 雙重遮蔽BAA的EGFR依賴細胞毒性

【0354】為確定是否CD3ε確定CI106和CI107中的CD3+和EGFR掩蔽及蛋白酶受質是否可以進一步減少相對於CI011和CI040的細胞殺傷力，進行細胞毒性測定。購買以冷凍等分試樣的人類PBMC(HemaCare)，並在以10：1的比例添加有5%熱失活的人類血清(Sigma, Catalog H3667)的RPMI-1640+glutamax中與表現EGFR的HT29-luc2細胞共培養。測試以下雙特異性活化抗體和雙重掩蔽的BAA的滴定：CI011、CI040、活化的CI104、CI106和CI107。此外，非EGFR結合、掩蔽的雙特異性、AAs CI127和CI128用於證明EGFR對細胞毒性的依賴性。48小時後，使用ONE-GloTM螢光素酶測定係統(Promega, Catalog E6130)評估細胞毒性。在Infinite M200 Pro(Tecan)上測量發光。計算細胞毒性百分比並用GraphPad PRISM繪製曲線擬合分析。使用QIFIKIT(Dako)經由流式細胞術定量一組細胞株的EGFR受體數目。

【 0355 】 圖 2A 證明相較於 CI011 和 CI040，CI106 和 CI106 進一步減少 EGFR+HT29-luc2 細胞的殺傷力。圖 2B 顯示當以 CI127 和 CI128 處理細胞時未觀察到細胞毒性，證明 EGFR 靶向對細胞殺傷的依賴性。另外，圖 2B 描繪相較於蛋白酶活化的雙特異性抗體 act-104，雙重掩蔽的雙特異性抗體 CI106 和 CI107 超過 300,000 倍 EC50 偏移。圖 2C 描繪包含 HT29 的一組細胞株的 EGFR 受體數目。HT29 細胞上的近似 EGFR 受體數量為 75,000，表示測試抗體的強效細胞毒性不需要高抗原密度。

範例 4. 經由雙遮蔽 BAA 原代 T 細胞活化

【 0356 】 為確定 CI106 和 CI107 中的 CD3+ 和 EGFR 掩蔽是否可以相較於 CI011 和 CI040 減少原代 T 細胞活化，進行流式細胞術測定。根據實施例 3 中描述的條件，共培養人類 PBMC 和 U266 細胞。培育 48 小時後、沉澱細胞、除去培養基，並將細胞重懸浮於 50 μ l 在含有抗 CD45 VioBlue[®] (Miltenyi, Catalog 130-002-880)、抗 CD8 APC-Vio770 (Miltenyi, Catalog 130-096-561) 以及抗 CD69 PE (BD Pharmingen, Catalog 555531) 的 FACS 染色緩衝液 + 2% FBS 之混合物中。將細胞在 4°C 下振盪染色 1 小時，收穫、洗滌、並再懸浮於最終體積為 60 μ L 的 FACS 緩衝液中。在 MACSQuant[®] 分析儀 10 (Miltenyi) 上獲得數據，並在 FlowJo[®] V10 (Treestar) 中定量活化，作為在 PE 同型 (isotype) 對照組之上表現 CD69 的 CD8+T 細胞的百分比。用 GraphPad PRISM 6 繪製數據並進

行曲線擬合分析。

【0357】圖3A表示相較於CI011及CI040，經由CI106 and CI10是初代CD8+T細胞的活性減弱。圖3B表示相較於蛋白酶活化的雙特異性抗體act-104，雙重掩蔽的抗體顯示T細胞活化的移位劑量反應曲線，表示掩蔽減弱T細胞活化。

範例5. 實施例的雙重遮蔽、雙特異性、AA會誘導在小鼠中建立的HT29-luc2腫瘤消退

【0358】在範例中，在人類T細胞移植的NSG小鼠中分析標靶EGFR和CD3+的雙重掩蔽的BAAs CI106和CI107會誘導已建立的HT-29-Luc2異種移植腫瘤生長的消退或減少。

【0359】人類結腸癌細胞株HT29-luc2從Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA(先前稱為Caliper Life Sciences, Inc.)獲得並根據已建立的程序培養。純化的冷凍人類PBMC從Hemacare, Inc., Van Nuys, CA. N^SGTM(NOD.Cg-Prkdcscid Il2^{rgtm1Wjl}/SzJ)獲得，小鼠從Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME獲得。

【0360】在第0天時，每個小鼠在右側皮下接種 2×10^6 個在100 μ L RPMI+ Glutamax無血清培養基中的HT29-luc2細胞。在第3天，以CD3+T細胞與腫瘤細胞的比例1：1投予來自單一捐獻者的先前冷凍PBMC(i.p.)。當腫瘤體積達到200 mm³(大約第12天)時，將小鼠隨機分配到治療組並

靜脈內 (i.v.) 投予。根據表 12，每週兩次測量腫瘤體積和體重。

表 12. HT2-9luc2異種移植研究的分組及劑量

分組	計數	治療	劑量 (mg/kg)
1	7	PBS	N/A
2	7	CI106	0.5
3	7	CI106	1.5
4	7	CI107	0.5
5	7	CI107	1.5

【 0361】圖 4 繪製腫瘤體積與初始治療劑量後天數的關係，表示 CI106 和 CI107 雙重遮蔽、雙特異性、AA 對 HT29-luc2 異種移植腫瘤的生長具有劑量依賴性作用。測試的最有效劑量是 1.5 mg/kg，其會導致腫瘤消退。在 GraphPad PRISM 進行統計分析 (RMANOVA 與 Dunnett’s 對 PBS 對照組)。*= $p<0.05$ 、**= $p<0.01$ 、****= $p<0.0001$ 。

範例 6. 實施例的雙重遮蔽、雙特異性、AA 會誘導在小鼠中建立的 HCT116 腫瘤消退

【 0362】在範例中，在人類 T 細胞移植的 NSG 小鼠中分析標靶 EGFR 和 CD3ε 的雙特異性抗體、活化的 CI104、和雙重遮蔽 CI107 會誘導已建立的 HCT116 異種移植腫瘤生長的消退或減少。人類結腸癌細胞株 HCT116 從 ATCC 獲得，且根據已建立的程序培養於 RPMI+Glutamax+10%FBS。腫瘤模型如範例 5 所述之方式進行。依據表 13 投予小鼠劑

量。

表 13. HCT116異種移植研究的分組及劑量

分組	計數	治療	劑量 (mg/kg)
1	8	PBS	N/A
2	8	CI106	0.3
3	8	CI106	1.0
4	8	CI107	0.3
5	8	CI107	1.0
6	8	act-104	0.3

【 0363】圖 5繪製腫瘤體積與初始治療劑量後天數的關係，表示CI106和CI107雙重遮蔽雙特異性、AA對HCT116異種移植腫瘤的生長具有劑量依賴性作用。測試的最有效劑量是1.0 mg/kg，其會導致腫瘤停滯。以0.3mg/kg投予的Act-104也會導致腫瘤停滯，證明雙重掩蔽和蛋白酶活化的雙特異性抗體之間的功效差異為3倍。在GraphPad PRISM進行統計分析(RMANOVA與Dunnett’s對PBS對照組)。*=p<0.05、**=p<0.01、****=p<0.0001。

範例 7. 雙遮蔽雙特異性、AA對食蟹獼猴T細胞的交叉反應性

【 0364】為確認食蟹獼猴是相關的毒性物種，將蛋白酶活化的CI104、CI106和CI107用於基於流式細胞術的細胞結合測定和使用食蟹獼猴pan T細胞(BioreclamationIVT)的HT29-luc2細胞毒性測定，且該能力為相較於人類PBMC。

程序如範例 2 及 3 中所述。

【0365】圖 6A 及圖 6B 證實當使用人類 (6A) 或獼猴 (6B) 反應細胞時，細胞毒性測定中測試的雙重掩蔽和蛋白酶活化的雙特異性抗體的 EC50 是相似的。圖 6C 和圖 6D 表示蛋白酶活化的和雙重掩蔽的抗體對人類 (6C) 和食蟹獼猴 (6D) T 細胞的結合是相似的。

【0366】因此，確定食蟹獼猴是耐受性研究的相關物種。

範圍 8. Fc 域的突變影響食蟹獼猴中雙重掩蔽、雙特異性、AA 的耐受性

【0367】在該範例中，在年幼的食蟹獼猴 (n=1) 中以 600 µg/kg 劑量投予 CI079 和 CI090 以評估耐受性。基於先前建立的 CI011 的 MTD 選擇 600 µg/kg 的起始劑量。這些猴子來自中國，體重 2.5 至 4 公斤。監測每隻研究動物至少 7 天。根據臨床症狀、體重和食物消耗評估耐受性。該研究符合 SNBL USA, Ltd.(Everett, WA) 的標準操作程序。

【0368】表 14 描述投予僅在其 Fc 域不同的 CI079 和 CI090 雙重遮蔽的雙特異性 AA (BAA) 後的臨床觀察結果 (表 15)。CI079 含有 Fc 突變 L234F、L235E 和 P331S。CI090 含有那些 Fc 突變和 N297Q 突變。在以 600 µg/kg 劑量投予 CI090 後沒有觀察到臨床觀察結果，而在劑量投予 CI079 後的最初 24 小時內注意到嘔吐，證明 Fc 域中的突變有助於這些分子的耐受性。

表 14

BAA	劑量 (μpk)	觀察
CI079	600	在第一個24小時內嘔吐
CI090	600	沒有臨床症狀

表 15

BAA	EGFR 掩蔽 & 基質	CD3 掩蔽 & 基質	Fc
CI079	3954 0001	h20GG 0001	Fcmt3
CI090	3954 0001	h20GG 0001	Fcmt4

範例 9. 食蟹獼猴中雙重掩蔽 BAA 的耐受性

【0369】在該範例中，CI106以及CI107以600、2000、4000 μg/kg(僅CI107)或6000 μg/kg(僅CI107)劑量投予以建立單次IV推注投予年幼的食蟹獼猴(n=1)後的最大耐受劑量(MTD)。基於先前建立的CI011的MTD選擇600 μg/kg為起始劑量。這些猴子來自中國，體重2.5至4公斤。監測每隻研究動物至少7天。基於臨床體徵、體重、食物消耗和實驗室分析評估耐受性，所述實驗室分析包括血清化學、血液學、細胞因子分析和流式細胞術以評估T細胞活性。收集血液用於標準血清化學和血液學分析，一次在適應期間和藥劑投予前、48小時、72小時(僅血液學)和投予後7天。在投予前和投予後1小時、4小時、8小時和24小時收集血液用於細胞因子分析。在投予後72小時和7天對投予前外周血進行流式細胞術。該研究符合SNBL USA, Ltd. (Everett, WA)的標準操作程序。

【0370】以6000 μg/kg劑量投予CI107在投予後24小時

內是致命的。在其他組中，在用 2000 $\mu\text{g/kg}$ 及以上劑量的 CI106 和 CI107 處理的短尾猴中觀察到包括嘔吐和食物攝入減少的異常臨床體徵。當存在時，這些發現是短暫的並且通常局限於投予後 48 小時。這些劑量的血清化學發現包括 48 小時丙胺酸轉氨酶 (ALT) 和天冬胺酸氨基轉移酶 (AST) 的輕度升高，但不超過正常範圍。在 2000 和 4000 $\mu\text{g/kg}$ 的 CI107 處理的動物中，總膽紅素在 48 小時時增加到正常範圍之外並且在第 8 天完全逆轉。在 CI106 和 CI107 處理的動物中，血清細胞因子 IL-2、IL-6 以及 IFN γ 的瞬時增加在投予後觀察，並在投予後 24 小時消退。在投予後 72 小時觀察到表達 CD69、Ki67 和 PD-1 的 T 細胞百分比的增加，並且通常，CI107 處理的動物的陽性細胞百分比更高。

【0371】圖 7A-7C 描繪先行劑量 (pre-dose)，投予劑量後 (post-dose) 48 小時和 7 天的 ALT (7A)、AST (7B) 和總膽紅素 (7C) 的血清濃度。除 2000 和 4000 $\mu\text{g/kg}$ 的總膽紅素外，所有值在建立的食蟹獼猴的正常範圍內。CI107 僅有 6000 $\mu\text{g/kg}$ 的先行劑量數據，不包括在內。

【0372】圖 8A-8C 描繪 IL-2 (8A)、IL-6 (8B)、以及 IFN- γ (8C) 的血清細胞因子含量的增加。

【0373】圖 9A-9C 描繪經由在 CD4+T 細胞 CD69 (9A)、Ki67 (9B)、以及 PD-1 (9B) 的表現測量 T 細胞活性。

範例 10. 在食蟹獼猴中與活化的雙特異性抗體相比，雙重遮蔽、雙特異性、AA 更安全。

【0374】在該實施例中，在食蟹獼猴中蛋白酶活化的 CI104 和 雙重掩蔽的 CI106 和 CI107 以 60、180(僅活化 CI104)、600、2000、4000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (僅 CI107)劑量投予、或 6000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (僅 CI107)，用於比較單次靜脈推注後掩蔽和未掩蔽抗體的耐受性。耐受性評估和血液收集如實施例 9 中所述。雙重掩蔽、BAAs CI106 和 CI107 的耐受劑量含量比蛋白酶活化的雙特異性抗體高 30-60 倍。

【0375】圖 10A-E 繪製在投予劑量後 48 小時 AST(10A)、投予劑量後 48 小時 ALT(10B)、投予劑量後 8 小時 IL-6 (10C)、投予劑量後 8 小時 IFN γ (10D)和投予劑量後 72 小時 Ki67 (10E)的劑量依賴性增加。對於雙重掩蔽的抗體，所有參數的劑量反應曲線發生偏移，表示相較於蛋白酶活化的雙特異性抗體，改善的耐受性和降低的藥學效應。在一些實施例中，IL-6 劑量反應曲線偏移 60 多倍。

範例 11. EGFR 結合、雙重掩蔽、雙特異性、AA 的耐受性取決於 EGFR

【0376】在範例中，在食蟹獼猴($n=1$)中靶向 RSR 和靶向 RSV 和 CD3 ϵ 和 CI128 的雙重掩蔽、雙特異性抗體、CI107 以 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 劑量投予。耐受性評估和血液收集如上文實施例 9 中所述。CI128 對急性器官毒性(總膽紅素)和 T 細胞活化(IL-6、PD-1)的測量沒有影響，證實在食蟹獼猴中觀察到的毒性依賴於 EGFR 結合。這些數據還表示單獨的 CD3 ϵ 結合不足以誘導毒性。

【 0377 】 圖 11A-11C 相較於 EGFR 結合 CI107 以及非 EGFR 結合 CI128 在總膽色素 (11A)、IL-6 (11B)、以及 CD4+ T 細胞表現 PD-1 (11C) 的影響增加。

範例 12. 具有不同親和力及能力的抗 CD3 變異體 v12、v16、以及 v19 之人源化 (humanization)

【 0378 】 該範例描述抗 CD3 抗體變異體 v12、v16、以及 v19。該三個變異點衍生自親代抗體 hSP34。

【 0379 】 經由選擇性突變框架進行抗人類 CD3 單鏈可變片段 (scFv) 之人源化。簡言之，將 CDR 移植到一系列輕鏈 (LC) 和重鏈 (HC) 人 IgG 支架中，並選擇性突變可變區框架中的許多胺基酸。免疫球蛋白在 LC 和 HC 的所有可能組合中表現，然後使用 ELISA 和細胞與 Jurkat 細胞的結合評估表現量、單體百分比和 CD3 親和力。所需組合的可變區以雙特異性抗體 (TCB) 形式表示為 scFv，然後評估細胞細胞毒性測定中的表現量、單體百分比、CD3 親和力和功能。

【 0380 】 使用表面等離振子共振 (SPR) 測量 v12、v16 和 v19 變異體的親和力。表面為 HC200m、基於線性合成聚羧酸鹽的羧基化水凝膠。以標準 EDC/NHS 胺耦合程序活化表面通道。通道 1 和 2 是空白組，通道 3 和 4 是各種抗人類 CD3 抗體。經由將 v12、v16、v19 以及 MM194 抗體在 1.0mL 10mM 乙酸鈉 pH 4.5 中稀釋至 5 µg/ml 來產生表面。

【 0381 】 在 20℃ 下在 PBST (10 mM 磷酸鈉、pH 7.4、

150 mM氯化鈉、0.05%Tween-20)中進行動力學分析。再生是一連串三次注射；單次5 μ l注射20mM氫氧化鈉，然後注射兩次5 μ L新鮮製備的10 mM氫氧化鈉。

【0382】使用與緩衝液空白組交替的逆3倍連續稀釋進行配製。人類CD3egFc來自Sino Biological Inc.(中國北京，Catalog#CT041-H0305H)之基於PBS和穩定劑的凍乾製劑的使用無菌水重建。用溶液中的分析物從300 nM或100 nM人類CD3開始連續稀釋。使用Scrubber軟件完成處理。

【0383】亦使用所述方法將這些變異體工程化為靶向EGFR和CD3的雙重遮蔽的雙特異性AA，並用於如實施例3中所述的體外細胞毒性測定該些變異體。

【0384】圖12A描繪v12、v16以及v19相對於hSP34的親和力測量。V12是在12 nM時的最高親和力，而v16是在70 nM時的最低親和力。

【0385】圖12B描繪活化的或雙重掩蔽的雙特異性抗體對HT29-luc2細胞的細胞毒性。對於雙重掩蔽的分子，活化分子的細胞殺傷之效力略有差異，v16是最有效的。對於雙重遮蔽分子對細胞殺傷的保護亦略有差異。

範例13. 在食蟹獼猴中雙重掩蔽BAA有延長的PK之能力

【0386】在該些範例中，蛋白酶活化的雙特異性抗體act-104和雙重掩蔽的雙特異性抗體CI107以60 μ g/kg、180 μ g/kg(act-104)或2000 μ g/kg(CI107)在食蟹獼猴中給藥。在

5分鐘(act-104)、30分鐘、4小時(act-104)、24小時、48小時(act-104)、96小時以及168小時收集血漿樣品。經由ELISA使用抗獨特型(anti-idiotypic)抗體以捕獲血漿濃度來測量用於檢測的辣根過氧化物酶(HRP)標記的抗人類IgG(Fc)，並使用3,3',5,5'-四甲基聯苯胺(TMB)顯現。從標準曲線內插血漿濃度值，並使用GraphPad PRISM繪圖。還進行曲線下面積(AUC)分析。

【0387】圖13描繪相對於蛋白酶活化分子act-104的雙重掩蔽分子CI107的延長的PK。CI107的暴露(AUC)為448天*nM且act-104(60 µg/kg)為0.04天*nM，表示血漿暴露的差異大於10,000倍。

範例 14. 對雙重遮蔽、雙特異性的AA蛋白酶切割的敏感性與腫瘤功效和腫瘤T細胞浸潤相關

【0388】該範例描述HT29-luc2異種移植模型中的抗腫瘤功效和腫瘤T細胞浸潤。如範例5中所述進行該模型。在腫瘤T細胞浸潤研究中，小鼠接受單劑量的測試物，並在劑量投予後7天收穫腫瘤。建立福爾馬林固定石蠟包埋(FFPE)塊於組織學使用。使用的測試物是CI011，CI020(不含可切割受質的雙重掩蔽的雙特異性抗體)、CI040以及CI048。測試物品的蛋白酶敏感性和受質可切割性如下：CI040>CI011>CI020。根據表16劑量投予小鼠。

表 16. HT29-luc2異種移植研究的分組及劑量

分組	計數	治療	劑量 (mg/kg)	研究
1	8	PBS	N/A	功效
2	8	CI011	0.3	功效
3	8	CI020	0.3	功效
4	8	CI040	0.3	功效
5	8	CI048	0.3	功效
6	5	PBS	N/A	浸潤
7	5	CI011	1.0	浸潤
8	5	CI020	1.0	浸潤
9	5	CI040	1.0	浸潤
10	5	CI048	1.0	浸潤

【 0389 】 圖 14A描繪 PBMC移植的 NSG小鼠中 HT29-luc2腫瘤干預模型的功效。該範例中的抗腫瘤效力與測試物的蛋白酶敏感性及受質可切割性相關，最有效的測試物是完全蛋白酶活化的 CI048。

【 0390 】 圖 14B描繪 CD3的腫瘤切片染色(深色染色)，作為 T細胞浸潤到腫瘤中的程度的測量。腫瘤 T細胞浸潤與測試物的蛋白酶敏感性及受質可切割性相關。

範例 15. 在食蟹獼猴中與第一代分子相比第二代雙重遮蔽、雙特異性、AA更安全

【 0391 】 在該範例中，比較食蟹獼猴的耐受性數據為 CI011、CI040、CI048(第一代分子)、act-104、CI106、以及 CI107(第二代分子)。在範例中提供的數據來自兩項食

蟹獼猴耐受性研究。在食蟹獼猴中蛋白酶活化的 CI104 以及 CI048 以 20(僅 CI048)、60 或 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (僅 -act-104)劑量投予。雙重掩蔽的 CI011、CI040、CI106 以及 CI107 以 600、2000、4000(僅 CI107)、或 6000(僅 CI107) $\mu\text{g}/\text{kg}$ 劑量投予，以比較單次 IV 推注後雙重掩蔽和活化的雙特異性抗體的耐受性。耐受性評價如範例 8 中所述。

【0392】表 17 總結單劑量測試物品後的臨床觀察結果。第二代、蛋白酶活化的雙特異性抗體 act-104 以比第一代蛋白酶活化的雙特異性抗體 CI048 高 2 倍的劑量耐受力。CI106 和 CI107 的耐受劑量比第一代抗體 CI011 和 CI040 高 30-60 倍。

表 17

BAA	劑量 投予 (μg/kg)	臨床觀察
CI048	20 (n=2) 60	1. 在第一個24小時嘔吐及背部拱起 2. 無 在4小時嘔吐；背部拱起持續4天且食欲不振持續2天； 體重減少10%
CI011	600 (n=3) 2000	1. 無 2. 在4小時嘔吐，第4天食欲不振 3. 背部拱起持續且食欲不振持續5天。體重減少5%。 嘔吐1-2天，食欲不振2-4
CI040	600 (n=2) 2000	1. 在4小時嘔吐 2. 在12小時內嘔吐，第4天食欲不振 嘔吐1-2天，奄奄一息且第2天安樂死
act-104 CI104	60 180	在第一個24小時嘔吐及背部拱起 嚴重嘔吐；背部拱起；蒼白；食欲不振持續3天
CI106	600 2000	無 無
CI107	600 2000 4000 6000	無 嘔吐，在在第一個24小時一次 嘔吐，在在第一個24小時發作多次 嚴重嘔吐；血性腹瀉

範例 16. 評估可活化抗 EGFR 抗體的遮蔽效率

【0393】掩蔽抗體結合至其抗原的能力是抑制結合的範例，並且在本文中列舉為掩蔽效率(ME)。掩蔽效率可以計算為AA結合的K_D除以在相同條件下測量的抗體結合的K_D。抑制程度取決於抗體對其抗原的親和力、抑制劑(即掩蔽部分)對抗體的親和力和所有反應物的濃度。栓系(tethered)掩蔽部分胜肽(抑制劑)的局部濃度在AA背景(context)中非常高，在約10 mM的順序下，中等親和胜肽因此將會有效地掩蔽AA抗原結合。

【0394】該測定的一般概述如下：將 Nunc, Maxisorp™

盤在4℃下以100 μl/孔的1 μg/mL在PBS pH 7.4中人類EGFR (R和D Systems)的溶液塗覆過夜。將該盤以3X PBST (PBS，pH 7.4，0.05%Tween-20)洗滌，並將孔使用200 μl/孔、10mg/mL BSA的PBST在室溫下封閉2小時。該盤以PBST (PBS，pH 7.4，0.05%Tween-20)洗滌。可以在PBST中以10 mg/mL BSA製備稀釋曲線，如下表18中所示。在該範例中，親本抗體的最高濃度為10 nM，且對於AA為400 nM，然而，最高濃度可以增加或減少以給出具有更強或更弱掩蔽的AA的完全飽和結合曲線。

表 18. 用於遮蔽效率分析的樣本盤排列

	[抗體]=nM 列1-3	[AA 1] = nM 列4-6	[AA 2] = nM 列7-9	[AA 3] = nM 列10-12
A	10	400	400	400
B	2	100	100	100
C	0.625	25	25	25
D	0.156	6.25	6.25	6.25
E	0.039	1.56	1.56	1.56
F	0.0097	0.39	0.39	0.39
G	0.0024	0.098	0.098	0.098
H	0.0006	0.024	0.024	0.024

【0395】將結合溶液加入盤中，然後將其在室溫下培育1小時，然後洗滌3X PBST(PBS，pH 7.4，0.05%Tween-20)。加入在PBST中10 mg/mL BSA中的100 μl/孔之1：4000稀釋的山羊抗人類IgG(Fab特異性，Sigma cat#A0293)，並將樣本盤在室溫下培育1小時。該樣本盤以TMB以及1N HCL反應。圖15和圖16中顯示本發明的可活化的抗EGFR C225v5抗體用於上述可活化的抗EGFR抗體3954-2001-C225v5以及用於抗EGFR抗體C225v5的結合等溫線圖。在GraphPad PRISM中生成繪圖，並將數據擬合到單點飽和度

的模型並確定 K_D 。表 19 中提供 K_D 和 ME 值。

表19. 從圖15及圖16結合等溫線圖計算KD 及ME值

	K_D (nM)	ME
3954-2001-C225v5	13	130
CF08-2001-C225v5	0.2	2
CF13-2001-C225v5	0.3	3
CF19-2001-C225v5	27	270
CF22-2001-C225v5	78	780
CF41-2001-C225v5	52	520
CF46-2001-C225v5	1	10

範例 17. 在食蟹獼猴中雙重掩蔽的藥物代謝動力學 (pharmacokinetics)

【0396】在該範例中，在食蟹獼猴中雙重遮蔽的雙特異性抗體 CI107 以 600 $\mu\text{g/kg}$ 、2000 $\mu\text{g/kg}$ 、或 4000 $\mu\text{g/kg}$ 劑量投予。在第 30 分鐘、4h(僅 600 $\mu\text{g/kg}$)、24h、48h(僅 600 以及 4000 $\mu\text{g/kg}$)、96h、以及 168h 收集血漿樣本。經由範例 13 中的 ELISA 測量血漿濃度。

【0397】圖 20 繪製以 600、2000、或 4000 $\mu\text{g/kg}$ 單一 i.v. 劑量投予後雙重遮蔽 BAA CI107 的 PK。

範例 18. EGFR-依賴性雙重遮蔽、雙特異性、可活化抗體的細胞毒性

【0398】為確定相對於 CI011、CI090 及 CI091 中抗 CD3 ϵ 、CD3 遮蔽、及蛋白酶受質是否可以進一步減弱對細胞殺傷力，使用實施例 3 中描述的方法進行細胞毒性測

定。以下雙特異性的滴定，測試活化的抗體和雙重掩蔽的雙特異性可活化抗體：CI011、CI090、CI091、活化的CI090、以及CI048。此外，非EGFR結合、雙特異性、可活化的抗體CI064用於證明EGFR對細胞毒性的依賴性。

【0399】圖21表示相對於CI011，CI090和CI091進一步減弱對EGFR+HT29-luc2細胞的殺傷力，但活化的CI090的效力等同於CI048。相對於活化的雙特異性抗體，CI090和CI091的EC50偏移增加，表示這些分子相對於CI011的掩蔽效率增加。當用CI064處理細胞時未觀察到細胞毒性，證明EGFR靶向對細胞殺傷力的依賴性。

範例19. 經由雙重遮蔽、雙特異性、可活化抗體的原代T細胞活性

【0400】為確定相對於CI011，CI090及CI091中抗CD3 ϵ 、CD3遮蔽、及蛋白酶受質是否可以進一步減弱原代T細胞活化，如範例4中所述進行流式細胞術測定。

【0401】圖22表示相較於CI011，CI090和CI091進一步減弱原代CD8+ T細胞的活性。

範例20. 實施例中的雙重遮蔽、雙特異性、可活化抗體誘導小鼠建立HT29-luc2腫瘤消退

【0402】在該範例中，分析雙特異性可激活抗體CI011、CI090和CI091在人PBMC移植的NSG小鼠中誘導消退或減少已建立的HT-29-Luc2異種移植腫瘤生長的能力。

該方法如範例 5 中所述。

表 20. HT-29-luc2 異種移植研究的分組
及劑量投予

分組	計數	治療	劑量 (mg/kg)
1	7	PBS	N/A
2	7	CI011	1.0
3	7	CI090	1.0
4	7	CI091	1.0

【 0403 】 圖 23 繪製腫瘤體積與初始治療劑量後的天數的關係，表示對於所有測試的雙特異性可活化抗體，以 1mg/kg，每週劑量誘導腫瘤消退。

範例 21. 在食蟹獼猴中雙重遮蔽、雙特異性、可活化的抗體引發更少的細胞因子的釋放

【 0404 】 在該範例中，在食蟹獼猴 (n=1) 中蛋白酶活化的 CI104 以及雙重掩蔽的 CI011、CI090 及 CI091 以 0.06、0.18 (活化的 CI104)、或 600mg/kg (CI011、CI090、CI091) 劑量投予。在給藥前和給藥後 1 小時、4 小時、8 小時以及 24 小時收集血液用於細胞因子分析。使用 Life Technologies Monkey Magnetic 29-Plex Panel 套組 (Product No. LCP0005M) 分析樣品。數據在 BioRad BioPlex 200 儀器上獲得。該分析符合 SNBL USA, Ltd (Everett, WA) 的標準操作程序。

【 0405 】 圖 24 繪製劑量投予後 8 小時的 IL-6 含量。即使以較高劑量傳遞，雙重掩蔽雙特異性可活化抗體 CI011 也比可活化的 CI104 誘導顯著更少的細胞因子釋放，證明

掩蔽對 T 細胞活化的影響。在 CI090 和 CI091 處理的動物中 IL-6 甚至進一步降低，反映這些分子相對於 CI011 的掩蔽效率增加。

其他實施例

【0406】雖然本發明已結合該發明之詳細說明來描述，但前述說明係意欲為描繪且並非限制本發明之範圍，本發明之範圍係由後附之申請專利範圍所界定。其他態樣、優點、及修飾係在後列之申請專利範圍內。

【序列表】

<110> CytomX 生物製藥公司(CytomX Therapeutics, Inc.)
<120> 抗體、可活化之抗體、雙特異性抗體、和雙特異性可活化之抗體、及其使用方法
<140> 107136021
<141> 2018-10-12

<150> 62/572,468
<151> 2017-10-14

<150> 62/577,140
<151> 2017-10-25

<150> 62/613,358
<151> 2018-01-03

<150> 62/666,065
<151> 2018-05-02

<150> 62/731,622
<151> 2018-09-14

<160> 216
<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 1

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100105

<210> 2<211> 125<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 合成的<400> 2

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly15105Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr202530Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val354045Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp505560Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser65707580Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr859095Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe100105110Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser115120125

<210> 3<211> 125<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 合成的<400> 3

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly15105Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr202530Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val354045

Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

- <210> 4
- <211> 109
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成的

<400> 4

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

- <210> 5
- <211> 7
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成的

<400> 5

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 6

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
1 5

<210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 7

Thr Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 8
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 8

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 9
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 9

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 10
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 10

Met Met Tyr Cys Gly Gly Asn Glu Val Leu Cys Gly Pro Arg Val
1 5 10 15

<210> 11
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 11

Gly Tyr Arg Trp Gly Cys Glu Trp Asn Cys Gly Gly Ile Thr Thr
1 5 10 15

<210> 12
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 12

Gly Tyr Leu Trp Gly Cys Glu Trp Asn Cys Gly Gly Ile Thr Thr
1 5 10 15

<210> 13
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 13

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
1 5

<210> 14
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 14

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His
1 5

<210> 15
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 15
Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
1 5 10

<210> 16
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 16
Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
1 5 10

<210> 17
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 17
Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His
1 5 10

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 18
Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
1 5

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 19

Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His
1 5

<210> 20
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 20

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 21
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 21

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Ser
1 5

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 22

Gln Asn Gln Ala Leu Arg Met Ala
1 5

<210> 23
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 23

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro
1 5 10

<210> 24
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 24
Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro
1 5

<210> 25
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 25
Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 26
Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
1 5

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 27
Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
1 5

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 28
Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His
1 5

<210> 29
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 29

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His
1 5

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
1 5

<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 31

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 32
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 32

Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
1 5

<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 33

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile
1 5

<210> 34

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 34

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
1 5 10

<210> 35
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 35

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Gly Asn His
1 5 10

<210> 36
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 36

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10 15

<210> 37
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 37

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 38
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 38
Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His
1 5 10

<210> 39
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 39
Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ile His
1 5 10

<210> 40
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 40
Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His
1 5 10

<210> 41
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 41
Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Thr His
1 5 10

<210> 42
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 42
Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Tyr His
1 5 10

<210> 43
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 43

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
1 5 10

<210> 44
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 44

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5 10

<210> 45
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 45

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
1 5 10

<210> 46
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 46

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn Ile
1 5 10

<210> 47
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 47

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn His

<210> 48
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 48

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asp His

<210> 49
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 49

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Ile His

<210> 50
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 50

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Gln His

<210> 51
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 51

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp

1 5 10 15

Thr His

<210>	52
<211>	18
<212>	PRT
<213>	人工序列

$\langle 220 \rangle$
 $\langle 223 \rangle$ 合成的

<400> 52

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Tyr His

<210>	53
<211>	18
<212>	PRT
<213>	人工序列

$\langle 220 \rangle$
 $\langle 223 \rangle$ 合成的

<400> 53

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn Pro

<210>	54
<211>	18
<212>	PRT
<213>	人工序列

$\langle 220 \rangle$
 $\langle 223 \rangle$ 合成的

<400> 54

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala
1 5 10 15

Asn Pro

<210>	55
<211>	18
<212>	PRT
<213>	人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 合成的

<400> 55

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Ala
1 5 10 15

Asn Ile

<210> 56

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 56

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn Ile

<210> 57

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 57

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
1 5 10

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 58

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
1 5

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 59

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr
1 5

<210> 60
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 60

Asn Tyr Gly Val His
1 5

<210> 61
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 61

Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser
1 5 10 15

<210> 62
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 62

Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 63
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 63

Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 64
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)
<223> Xaa 可為 Ser 或 Ala

<400> 64

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Xaa
115

<210> 65

<211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 65

Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
 20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 66
 <211> 449

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)
<223> Xaa 可為 Ser 或 Ala

<400> 66

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Xaa Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

- <210> 67
- <211> 449
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)
<223> Xaa 可為 Ser 或 Ala

<220>
<221> misc_feature
<222> (299)..(299)
<223> Xaa 任何胺基酸

<400> 67

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Xaa Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Xaa Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 68

<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)
<223> Xaa 可為 Ser 或 Ala

<400> 68

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Xaa Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 69
<211> 449
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)
<223> Xaa 可為 Ser 或 Ala

<220>
<221> misc_feature
<222> (236)..(236)
<223> Xaa 任何胺基酸

<400> 69

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

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

<210> 70
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)
<223> Xaa 可為 Ser 或 Ala

<400> 70

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Xaa Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 71
<211> 449

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)
<223> Xaa 可為 Ser 或 Ala

<220>
<221> misc_feature
<222> (237)..(237)
<223> Xaa 任何胺基酸

<400> 71

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Xaa Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 72
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (119)..(119)
 <223> Xaa可為 Ser 或 Ala

<400> 72

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
 65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Xaa Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Glu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 73

<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)
<223> Xaa 可為 Ser 或 Ala

<220>
<221> misc_feature
<222> (333)..(333)
<223> Xaa 任何胺基酸

<400> 73

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Xaa Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Xaa Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 74
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)
<223> Xaa 可為 Ser 或 Ala

<400> 74

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

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

<210> 75
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)
<223> Xaa 可為 Ser 或 Ala

<400> 75

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Xaa Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 76
<211> 449

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)
<223> Xaa可為Ser或Ala

<400> 76

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Xaa Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

- <210> 77
- <211> 401
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (120)..(120)
<223> Xaa可為 Ser 或 Ala

<400> 77

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Xaa Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
115 120 125
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
130 135 140
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
145 150 155 160
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
165 170 175
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro
180 185 190
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
195 200 205
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
210 215 220

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
225 230 235 240

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val
245 250 255

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
260 265 270

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
275 280 285

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
290 295 300

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
305 310 315 320

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
325 330 335

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
340 345 350

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
355 360 365

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
370 375 380

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
385 390 395 400

Lys

- <210> 78
- <211> 15
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成的
- <400> 78

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

- <210> 79
- <211> 15
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 79

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

<210> 80
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 80

Asp Arg Asp Cys Arg Gly Arg Arg Ala Arg Cys Gln Gln Glu Gly
1 5 10 15

<210> 81
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 81

Phe Thr Cys Glu Gly Trp Ala Met Asn Arg Glu Gln Cys Arg Thr
1 5 10 15

<210> 82
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 82

Gly Arg Cys Pro Pro Ser Arg Asp Ile Arg Phe Cys Thr Tyr Met
1 5 10 15

<210> 83
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 83

Phe Ser Cys Glu Gly Trp Ala Met Asn Arg Ser Gln Cys Arg Thr
1 5 10 15

<210> 84

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 84

Phe Thr Cys Glu Gly Trp Ala Met Asn Arg Asp Gln Cys Arg Thr
1 5 10 15

<210> 85
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 85

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr
1 5 10 15

<210> 86
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 86

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met
1 5 10

<210> 87
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 87

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys
1 5

<210> 88
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 88

Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 89
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 89

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 90
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 90

Gly Gly Ser Gly
1

<210> 91
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 91

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 92
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 92

Gly Ser Gly Ser Gly
1 5

<210> 93
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 93

Gly Ser Gly Gly Gly
1 5

<210> 94
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 94

Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 95
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 95

Gly Ser Ser Ser Gly
1 5

<210> 96
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 96

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

<210> 97
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 97

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 98
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 98

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

<210> 99

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 99

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 100

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 100

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

<210> 101

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 101

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
20

<210> 102

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 102

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser
20

<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 103

Gly Ser Ser Gly Thr
1 5

<210> 104
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 104

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 105
<211> 2241
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 105

caaggccagt ctggccaaat gatgtattgc ggtgggaatg aggtgttgtg cgggccgcgg	60
gttggtcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggtctga gcgccggttc cgataatcat	120
ggcggcggtt ctacagccgt ggtcacacag gagccctcac tgacagttag ccctggcggg	180
accgtcacac tgacttgtcg cagttcaact ggcgccgtga ctaccagcaa ttacgtaac	240
tgggtccagc agaaaccagg acaggcacca cgaggactga tcggaggaac taataagaga	300
gcaccaggaa cccctgcaag gttctccgga tctctgctgg ggggaaaagc cgctctgaca	360
ctgagcggcg tgcagcctga ggacgaagct gagtactatt gcgcaactgtg gtactccaac	420
ctgtgggtgt ttggcggggg aactaagctg accgtcctgg gaggaggagg aagcggagga	480
ggaggggagcg gaggaggagg atccgaagtg cagctggctg agagcggagg aggactggtg	540
cagccaggag gatccctgaa gctgtcttgt gcagccagtg gcttcacctt caacacttac	600
gcaatgaact ggggtcggca ggcacctggg aagggaactgg aatgggtcgc ccggatcaga	660
tctaaataca ataactatgc cacctactat gctgacagtg tgaaggatag gttcaccatt	720
tcacgcgacg atagcaaaaa cacagcttat ctgcagatga ataacctgaa gaccgaggat	780

acagcagtgt actattgcgt cagacacggc aatttcggga actcttacgt gagttagttt 840
gcctattggg gacagggggac actggtcacc gtctcctcag gaggtggtgg atcccaggtg 900
cagctgaaac agagcggccc gggcctggtg cagccgagcc agagcctgag cattacctgc 960
accgtgagcg gctttagcct gaccaactat ggcgtgcatt ggggtgcgcca gagcccgggc 1020
aaaggcctgg aatggctggg cgtgatttgg agcggcggca acaccgatta taacaccccg 1080
tttaccagcc gcctgagcat taacaaagat aacagcaaaa gccagggtgtt ttttaaaatg 1140
aacagcctgc aaagccagga taccgcgatt tattattgcg cgcgcgcgct gacctattat 1200
gattatgaat ttgcgtattg gggccagggc accctggatga ccgtgagcgc ggctagcacc 1260
aaggggcccat cgggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 1320
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 1380
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtccctc aggactctac 1440
tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 1500
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 1560
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctggggggg accgtcagtc 1620
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 1680
tgcgtaggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac 1740
ggcgtaggag tgcataatgc caagacaaaag ccgcgggagg agcagtacca gagcacgtac 1800
cgtgtggtca gcgtccctcac cgtccctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1860
tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1920
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1980
aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 2040
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 2100
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 2160
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 2220
ctctccctgt ctccgggtaa a 2241

<210> 106
<211> 747
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 106

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

Cys Gly Pro Arg Val Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

20	25	30
Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val		
35	40	45
Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu		
50	55	60
Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn		
65	70	75
Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly		
85	90	95
Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu		
100	105	110
Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp		
115	120	125
Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe		
130	135	140
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
145	150	155
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly		
165	170	175
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala		
180	185	190
Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala		
195	200	205
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn		
210	215	220
Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile		
225	230	235
Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu		
245	250	255
Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe		
260	265	270
Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
275	280	285

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln
290 295 300

Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys
305 310 315 320

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg
325 330 335

Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly
340 345 350

Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn
355 360 365

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
370 375 380

Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr
385 390 395 400

Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
420 425 430

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
435 440 445

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
450 455 460

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
465 470 475 480

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
485 490 495

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
500 505 510

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
515 520 525

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
530 535 540

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
545 550 555 560

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
565 570 575

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
580 585 590

Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
595 600 605

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
610 615 620

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
625 630 635 640

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
645 650 655

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
660 665 670

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
675 680 685

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
690 695 700

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
705 710 715 720

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
725 730 735

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 107
<211> 783
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 107
caaggccagt ctggccagt catctcacct cgtggttgtc cggacggccc atacgtcatg 60
tacggctcga gcggtggcag cggtaggctct ggtggatccg gtctgagcgg ccgttccgat 120
aatcatggca gtagcggtag ccagatcttg ctgaccaga gcccggtgat tctgagcgtg 180
agcccgggcg aacgtgtgag ctttagctgc cgcgcgagcc agagcattgg caccaacatt 240
cattggtatc agcagcgcac caacggcagc ccgcgcctgc tgattaaata tgcgagcgaa 300

agcattagcg gcattccgag ccgcttttagc ggcagcggca gcggcaccga ttttacctg 360
agcattaaca gcgtggaaag cgaagatatt gcggattatt attgccagca gaacaacaac 420
tgcccgacca cctttggcgc gggcaccaaa ctggaactga aacgtacggt ggctgcacca 480
tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgtttgtg 540
tgcttgcgtga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc 600
ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 660
agcctcagca gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 720
tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacaa agagcttcaa caggggagag 780
tgt 783

<210> 108
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 108

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15
Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln
35 40 45
Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu
50 55 60
Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile
65 70 75 80
His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys
85 90 95
Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu
115 120 125
Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr
130 135 140
Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

145150155160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165170175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180185190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195200205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210215220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225230235240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245250255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 109
<211> 2241
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 109

caaggccagt ctggccaaat gatgtattgc ggtgggaatg aggtgttgtg cgggccgcgg60

gttggtctga gcggtggcag cggtggctct ggtggtggtg gaggctcggg cggtgggagc120

ggcggcggtt ctcagaccgt ggtcacacag gagccctcac tgacagtgag ccctggcggg180

accgtcacac tgacttgtcg cagttcaact ggcgccgtga ctaccagcaa ttacgctaac240

tgggtccagc agaaaccagg acaggcacca cgaggactga tcggaggaac taataagaga300

gcaccaggaa cccctgcaag gtctctccgga tctctgctgg ggggaaaagc cgctctgaca360

ctgagcggcg tgcagcctga ggacgaagct gagtactatt gcgcactgtg gtactccaac420

ctgtgggtgt ttggcggggg aactaagctg accgtcctgg gaggaggagg aagcggagga480

ggagggagcg gaggaggagg atccgaagtg cagctggtcg agagcggagg aggactggtg540

cagccaggag gatccctgaa gctgtcttgt gcagccagtg gcttcacctt caacacttac600

gcaatgaact ggggtcggca ggcacctggg aagggactgg aatgggtcgc ccggatcaga660

tctaaataca ataactatgc cacctactat gctgacagtg tgaaggatag gttcaccatt720

tcacgcgacg atagcaaaaa cacagcttat ctgcagatga ataacctgaa gaccgaggat780

acagcagtgt actattgcgt cagacacggc aatttcggga actcttacgt gagttggttt840

gcctattggg gacaggggac actggtcacc gtctcctcag gaggtgggtg atcccaggtg 900
cagctgaaac agagcgggcc gggcctgggtg cagccgagcc agagcctgag cattacctgc 960
accgtgagcg gctttagcct gaccaactat ggcgtgcatt ggggtgcgcca gagcccgggc 1020
aaaggcctgg aatggctggg cgtgatttgg agcggcggca acaccgatta taacaccccg 1080
tttaccagcc gcctgagcat taacaaagat aacagcaaaa gccagggtgtt ttttaaatg 1140
aacagcctgc aaagccagga taccgcgatt tattattgcg cgcgcgcgct gacctattat 1200
gattatgaat ttgcgtattg gggccagggc accctgggtga ccgtgagcgc ggctagcacc 1260
aaggggcccat cggctcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 1320
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc ccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 1380
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtccctc aggactctac 1440
tccttcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 1500
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 1560
gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaac tcctggggggg accgtcagtc 1620
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 1680
tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac 1740
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaaag ccgcgggagg agcagtacca gagcacgtac 1800
cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1860
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1920
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1980
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 2040
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 2100
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 2160
aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 2220
ctctccctgt ctccgggtaa a 2241

<210> 110
<211> 747
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 110

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

Cys Gly Pro Arg Val Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
35 40 45

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
50 55 60

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
65 70 75 80

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
85 90 95

Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
100 105 110

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe
130 135 140

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
180 185 190

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
195 200 205

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
210 215 220

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
225 230 235 240

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu
245 250 255

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
260 265 270

Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
275 280 285

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln
290 295 300

Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys
305 310 315 320

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg
325 330 335

Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly
340 345 350

Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn
355 360 365

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
370 375 380

Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr
385 390 395 400

Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
420 425 430

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
435 440 445

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
450 455 460

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
465 470 475 480

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
485 490 495

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
500 505 510

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
515 520 525

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
530 535 540

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
545 550 555 560

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

565 570 575

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
580 585 590

Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
595 600 605

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
610 615 620

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
625 630 635 640

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
645 650 655

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
660 665 670

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
675 680 685

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
690 695 700

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
705 710 715 720

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
725 730 735

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 111
<211> 774
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 111
caaggccagt ctggccagtg catctcacct cgtggttgtc cggacggccc atacgtcatg 60
tacggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggctcag gtggaggctc gggcggtggg 120
agcggcggtt ctgatatctt gctgaccag agcccggtga ttctgagcgt gagcccgggc 180
gaacgtgtga gctttagctg ccgcgcgagc cagagcattg gcaccaacat tcattggtat 240
cagcagcgca ccaacggcag ccgcgcctg ctgattaaat atgcgagcga aagcattagc 300
ggcattccga gccgctttag cggcagcggc agcggcaccg attttaccct gagcattaac 360

agcgtggaaa gcgaagatat tgcggattat tattgccagc agaacaacaa ctggccgacc 420
acctttggcg cgggcaccaa actggaactg aaacgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 480
atcttccgcg catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 540
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 600
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 660
agcacctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 720
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 774

<210> 112
<211> 258
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 112

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15
Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Leu Leu
35 40 45
Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser
50 55 60
Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr
65 70 75 80
Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser
85 90 95
Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
100 105 110
Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala
115 120 125
Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala
130 135 140
Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
145 150 155 160
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

165170175

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
180185190

Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
195200205

Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
210215220

Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
225230235240

Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
245250255

Glu Cys

<210> 113
<211> 2256
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 113
caaggccagt ctggccaaat gatgtattgc ggtgggaatg aggtgttgtg cgggccgcgg 60
gttggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggtatct cttccggact gctgtccggc 120
agatccgaca atcacggcgg cggttctcag accgtggtea cacaggagcc ctcactgaca 180
gtgagccctg gcgggaccgt cacactgact tgtcgcagtt caactggcgc cgtgactacc 240
agcaattacg ctaactgggt ccagcagaaa ccaggacagg caccacgagg actgatcgga 300
ggaactaata agagagcacc aggaaccctt gcaaggttct cgggatctct gctgggggga 360
aaagccgctc tgacactgag cggcgtgcag cctgaggacg aagctgagta ctattgcgca 420
ctgtggtact ccaacctgtg ggtgtttggc gggggaacta agctgaccgt cctgggagga 480
ggaggaagcg gaggaggagg gagcggagga ggaggatccg aagtgcagct ggtcgagagc 540
ggaggaggac tgggtgcagcc aggaggatcc ctgaagctgt cttgtgcagc cagtggcttc 600
accttcaaca cttacgcaat gaactgggtg cggcaggcac ctgggaaggg actggaatgg 660
gtcgcccgga tcagatctaa atacaataac tatgccacct actatgctga cagtgtgaag 720
gataggttca ccatttcacg cgacgatagc aaaaacacag cttatctgca gatgaataac 780
ctgaagaccg aggatacagc agtgtactat tgcgtcagac acggcaattt cgggaactct 840
tacgtgagtt ggtttgccta ttggggacag gggacactgg tcaccgtctc ctcaggaggt 900
ggtggatccc aggtgcagct gaaacagagc ggcccgggcc tgggtgcagcc gagccagagc 960

ctgagcatta cctgcaccgt gagcggttt agcctgacca actatggcgt gcattgggtg 1020
cgccagagcc cgggcaaagg cctggaatgg ctgggcgtga tttggagcgg cggcaacacc 1080
gattataaca ccccgtttac cagccgcctg agcattaaca aagataacag caaaagccag 1140
gtgtttttta aaatgaacag cctgcaaagc caggataccg cgatttatta ttgcgcgcgc 1200
gcgctgacct attatgatta tgaatttgcg tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg 1260
agcgcggcta gcaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctctc caagagcacc 1320
tctgggggca cagcgccct gggtgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 1380
gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggctgcaca ccttcccggc tgcctacag 1440
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag ctgggacacc 1500
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaa cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt 1560
gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg 1620
gggggaccgt cagtcttct cttccccca aaaccaagg acacctcat gatctccgg 1680
accttgagg tcacatgct gggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 1740
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaa caaagccgcg ggaggagcag 1800
taccagagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1860
ggcaaggagt acaagtcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1920
atctccaaag ccaaagggca gcccgcagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg 1980
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 2040
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct 2100
cccgctgctg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 2160
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 2220
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 2256

<210> 114
<211> 752
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 114

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

Cys Gly Pro Arg Val Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly
35 40 45

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
50 55 60

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
65 70 75 80

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
85 90 95

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
115 120 125

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
130 135 140

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
165 170 175

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
180 185 190

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn
195 200 205

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
210 215 220

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
225 230 235 240

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
245 250 255

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
260 265 270

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp
275 280 285

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
290 295 300

Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser
305 310 315 320

Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly
325 330 335

Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
340 345 350

Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser
355 360 365

Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys
370 375 380

Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg
385 390 395 400

Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
405 410 415

Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
420 425 430

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
435 440 445

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
450 455 460

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
465 470 475 480

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
485 490 495

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
500 505 510

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
515 520 525

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
530 535 540

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
545 550 555 560

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
565 570 575

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

580

585

590

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val
595 600 605

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
610 615 620

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
625 630 635 640

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
645 650 655

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
660 665 670

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
675 680 685

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
690 695 700

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
705 710 715 720

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
725 730 735

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745 750

<210> 115
<211> 798
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 115

caaggccagt ctggccagt catctcacct cgtggttgtc cggacggccc atacgtcatg 60

tacggctcga gcggtggcag cggtagctct ggtggatccg gtattagcag tggtctgtta 120

agcggctcga gcgataatca tggcagtagc ggtaccacaga tcttgctgac ccagagcccg 180

gtgattctga gcgtagagccc gggcgaacgt gtgagcttta gctgccgcgc gagccagagc 240

attggcacca acattcattg gtatcagcag cgcaccaacg gcagcccgcg cctgctgatt 300

aaatatgcga gcgaaagcat tagcggcatt ccgagccgct ttagcggcag cggcagcggc 360

accgatttta ccctgagcat taacagcgtg gaaagcgaag atattgcgga ttattattgc 420

cagcagaaca acaactggcc gaccaccttt ggcgcgggca ccaaactgga actgaaacgt 480

acgggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 540
actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 600
aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 660
aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgtga gcaaagcaga ctacgagaaa 720
cacaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccg cacaagagc 780
ttcaacaggg gagagtgt 798

<210> 116
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 116

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15
Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Ser Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly
35 40 45
Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser
50 55 60
Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
65 70 75 80
Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
85 90 95
Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
100 105 110
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
115 120 125
Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
130 135 140
Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
145 150 155 160
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 117
<211> 2133
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 117
tccgataatc atggcggcgg ttctcagacc gtggtcacac aggagccctc actgacagtg 60
agccctggcg ggaccgtcac actgacttgt cgcagttcaa ctggcgccgt gactaccagc 120
aattacgcta actgggtcca gcagaaacca ggacaggcac cacgaggact gatcggagga 180
actaataaga gagcaccagg aaccctgca aggttctccg gatctctgct ggggggaaaa 240
gccgctctga cactgagcgg cgtgcagcct gaggacgaag ctgagtacta ttgcgcactg 300
tggtactcca acctgtgggt gtttggcggg ggaactaagc tgaccgtcct gggaggagga 360
ggaagcggag gaggaggag cggaggagga ggatccgaag tgcagctggt cgagagcgga 420
ggaggactgg tgcagccagg aggatccctg aagctgtctt gtgcagccag tggcttcacc 480
ttcaacactt acgcaatgaa ctgggtgcgg caggcacctg ggaagggact ggaatgggtc 540
gcccgatca gatctaaata caataactat gccacctact atgctgacag tgtgaaggat 600
aggttcacca tttcacgcga cgatagcaaa aacacagctt atctgcagat gaataacctg 660
aagaccgagg atacagcagt gtactattgc gtcagacacg gcaatttcgg gaactcttac 720
gtgagttggt ttgcctattg gggacagggg aacttggtca cgtctcctc aggaggtggt 780
ggatcccagg tgcagctgaa acagagcggc ccgggcctgg tgcagccgag ccagagcctg 840
agcattacct gcaccgtgag cggctttagc ctgaccaact atggcgtgca ttgggtgcgc 900
cagagcccgg gcaaaggcct ggaatggctg ggcgtagttt ggagcggcgg caacaccgat 960
tataacaccc cgtttaccag ccgcctgagc attaacaaag ataacagcaa aagccaggtg 1020

ttttttaaaa tgaacagcct gcaaagccag gataccgcga tttattattg cgcgcgcgcg 1080
ctgacctatt atgattatga atttgcgtat iggggccagg gcaccctggt gaccgtgagc 1140
gcggctagca ccaagggccc atcgggtctt cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 1200
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 1260
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 1320
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 1380
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 1440
cccaaattctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 1500
ggaccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccggacc 1560
cctgagggtca catgctgggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 1620
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagacaa agccgcggga ggagcagtac 1680
cagagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 1740
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 1800
tcaaagcca aagggcagcc ccgagaacca cagggtgaca ccctgcccc atcccgggag 1860
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1920
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 1980
gtgtggact ccgacggctc ctctctctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 2040
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac 2100
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 2133

<210> 118
<211> 711
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 118

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
1 5 10 15

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser
20 25 30

Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln
35 40 45

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg
50 55 60

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys

65	70	75	80
Ala Ala Leu Thr	Leu Ser Gly Val	Gln Pro Glu Asp	Glu Ala Glu Tyr
	85	90	95
Tyr Cys Ala	Leu Trp Tyr Ser Asn	Leu Trp Val Phe Gly	Gly Gly Thr
	100	105	110
Lys Leu Thr	Val Leu Gly Gly	Gly Gly Ser Gly	Gly Gly Ser Gly
	115	120	125
Gly Gly Gly Ser	Glu Val Gln Leu Val	Glu Ser Gly Gly	Gly Leu Val
	130	135	140
Gln Pro Gly Gly	Ser Leu Lys Leu Ser Cys	Ala Ala Ser Gly	Phe Thr
	145	150	155
Phe Asn Thr Tyr	Ala Met Asn Trp Val	Arg Gln Ala Pro	Gly Lys Gly
	165	170	175
Leu Glu Trp Val	Ala Arg Ile Arg	Ser Lys Tyr Asn	Asn Tyr Ala Thr
	180	185	190
Tyr Tyr Ala Asp	Ser Val Lys Asp	Arg Phe Thr Ile	Ser Arg Asp Asp
	195	200	205
Ser Lys Asn Thr	Ala Tyr Leu Gln Met	Asn Asn Leu Lys	Thr Glu Asp
	210	215	220
Thr Ala Val Tyr	Tyr Cys Val Arg His	Gly Asn Phe Gly	Asn Ser Tyr
	225	230	235
Val Ser Trp Phe	Ala Tyr Trp Gly	Gln Gly Thr Leu	Val Thr Val Ser
	245	250	255
Ser Gly Gly Gly	Gly Ser Gln Val Gln	Leu Lys Gln Ser	Gly Pro Gly
	260	265	270
Leu Val Gln Pro	Ser Gln Ser Leu Ser	Ile Thr Cys Thr	Val Ser Gly
	275	280	285
Phe Ser Leu Thr	Asn Tyr Gly Val His	Trp Val Arg Gln	Ser Pro Gly
	290	295	300
Lys Gly Leu Glu	Trp Leu Gly Val Ile	Trp Ser Gly Gly	Asn Thr Asp
	305	310	315
Tyr Asn Thr Pro	Phe Thr Ser Arg Leu	Ser Ile Asn Lys	Asp Asn Ser
	325	330	335

Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr
340 345 350

Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe
355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr
370 375 380

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
385 390 395 400

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
405 410 415

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
420 425 430

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
435 440 445

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
450 455 460

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
465 470 475 480

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
485 490 495

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
500 505 510

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
515 520 525

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
530 535 540

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
545 550 555 560

Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
565 570 575

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
580 585 590

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
595 600 605

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
610 615 620

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
625 630 635 640

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
645 650 655

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
660 665 670

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
675 680 685

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
690 695 700

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710

<210> 119
<211> 669
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 119
tccgataatc atggcagtag cggtagccag atcttgctga cccagagccc ggtgattctg 60
agcgtgagcc cgggcgaacg tgtgagcttt agctgccg cgagccagag cattggcacc 120
aacattcatt ggtatcagca gcgcaccaac ggcagcccgc gcctgctgat taaatatgcg 180
agcgaaagca ttagcggcat tccgagccgc tttagcggca gcggcagcgg caccgatttt 240
accctgagca ttaacagcgt ggaaagcgaa gatattgcgg attattattg ccagcagaac 300
aacaactggc cgaccacctt tggcgcgggc accaaactgg aactgaaacg tacggtggct 360
gcaccatctg tcttcattctt cccgccatct gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct 420
gttgtgtgcc tgctgaataa ctctatccc agagaggcca agtacagtg gaaggtggat 480
aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag agtgtcacag agcaggacag caaggacagc 540
acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc 600
tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg 660
ggagagtgt 669

<210> 120
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 120

Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser
1 5 10 15
Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys
20 25 30
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg
35 40 45
Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile
50 55 60
Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
65 70 75 80
Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr
85 90 95
Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
100 105 110
Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
115 120 125
Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
130 135 140
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
145 150 155 160
Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
165 170 175
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
180 185 190
Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
195 200 205
Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 121
<211> 2244
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 121	
caaggccagt ctggatccgg ttatctgtgg gggtgcgagt ggaattgcgg agggatcact	60
acaggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggctcga gcgccggttc cgataatcat	120
ggcggcgggt ctcaaactgt agtaactcaa gaaccaagct tctccgtctc ccctggggga	180
acagtcacac ttacctgccg aagtagtaca ggtgctgtta cgaccagtaa ctatgccaat	240
tgggtacaac aaacgcctgg tcaggctccg cgcggattga taggaggcac gaataaacgg	300
gcacccgggtg tcccggacag attcagcggg agcatactcg gtaataaggc agctcttact	360
atcactgggg cccaagctga tgatgaaagt gattattatt gtgcgctctg gtacagcaac	420
ctctgggtgt ttgggggtgg cacgaaactt actgtcttgg gcggcgccgg atcaggggga	480
ggtggctctg gaggaggagg ctcaagaagtc caactggctg aatccggggg agggctcgta	540
cagccgggtg ggtccctcaa actctcttgt gcggcctcag ggtttacctt cagtacatac	600
gcgatgaatt ggggtccggca ggccagtggg aaagggtcgc aatgggtagg acgaatccga	660
tcaaaataca acaactacgc tacttattac gctgattccg tgaaggacag attcacaata	720
tcccgcgacg atagcaagaa tacggcatat cttcagatga attctcttaa aactgaggat	780
accgctgtgt attactgcac aagacatggt aattttgga actcatatgt ctcttggttc	840
gcttattggg gacagggcac gttggttacc gtgtctagcg gaggtggtgg atcccagggtg	900
cagctgaaac agagcggccc gggcctgggt cagccgagcc agagcctgag cattacctgc	960
accgtgagcg gctttagcct gaccaactat ggctgtcatt ggggtgcgcca gagcccgggc	1020
aaaggcctgg aatggctggg cgtgatttgg agcggcgcca acaccgatta taacaccccg	1080
tttaccagcc gcctgagcat taacaaagat aacagcaaaa gccagggtgt ttttaaaatg	1140
aacagcctgc aaagccagga taccgcatat tattattgcg cgcgcgcgct gacctattat	1200
gattatgaat ttgcgtattg gggccagggc accctggtga ccgtgagcgc ggctagcacc	1260
aagggcccat cggctctccc cctggcaccc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	1320
gcccctgggt gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca	1380
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac	1440
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc	1500
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	1560
gacaaaactc acacatgcc accgtgccca gcacctgaat ttgaaggggg accgtcagtc	1620
ttctcttccc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	1680
tgctgtggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	1740
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa tagcacgtac	1800
cgtgtggtca gcgtcctcac cgctctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	1860
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc tcaatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1920

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1980
aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag 2040
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 2100
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 2160
aacgttttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 2220
ctctccctgt ctccgggtaa atga 2244

<210> 122
<211> 747
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 122

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

Gly Gly Ile Thr Thr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
35 40 45

Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
50 55 60

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
65 70 75 80

Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
85 90 95

Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile
100 105 110

Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Asp Asp
115 120 125

Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe
130 135 140

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
180 185 190

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
195 200 205

Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
210 215 220

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
225 230 235 240

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
245 250 255

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg His Gly Asn Phe
260 265 270

Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
275 280 285

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln
290 295 300

Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys
305 310 315 320

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg
325 330 335

Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly
340 345 350

Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn
355 360 365

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
370 375 380

Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr
385 390 395 400

Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
420 425 430

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
435 440 445

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
450 455 460

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
465 470 475 480

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
485 490 495

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
500 505 510

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
515 520 525

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
530 535 540

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
545 550 555 560

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
565 570 575

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
580 585 590

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
595 600 605

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
610 615 620

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
625 630 635 640

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
645 650 655

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
660 665 670

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
675 680 685

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
690 695 700

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

705710715720

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

725730735

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

740745

<210> 123
<211> 2244
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 123	
caaggccagt ctggatccgg ttatctgtgg ggttgcgagt ggaattgcgg agggatcact	60
acaggctcga gcggtggcag cggtagctct ggtggtctga gcggccgttc cgataatcat	120
ggcggcgggt ctcaaactgt agtaactcaa gaaccaagct tctccgtctc cctggggga	180
acagtcacac ttacctgccg aagtagtaca ggtgctgtta cgaccagtaa ctatgccaat	240
tgggtacaac aaacgcctgg tcaggctccg cgcggattga taggaggcac gaataaacgg	300
gcacccggtg tcccggacag attcagcgga agcatactcg gtaataaggc agctcttact	360
atcactgggg cccaagctga tgatgaaagt gattattatt gtgcgtctg gtacagcaac	420
ctctgggtgt ttgggggtgg cacgaaactt actgtcttgg gcggcggcgg atcaggggga	480
ggtggtctctg gaggaggagg ctcagaagtc caactggtcg aatccggggg agggctcgta	540
cagccgggtg ggtccctcaa actctcttgt gcggcctcag ggtttacctt cagtacatac	600
gcgatgaatt ggggtccggca ggcagtggtg aaagggctcg aatgggtagg acgaatccga	660
tcaaaaataca acaactacgc tacttattac gctgattccg tgaaggacag attcacaata	720
tcccgcgacg atagcaagaa tacggcatat cttcagatga attctcttaa aactgaggat	780
accgctgtgt attactgcac aagacatggt aattttggaa actcatatgt ctcttggttc	840
gcttattggg gacagggcac gttggttacc gtgtctagcg gagtggtgg atcccaggtg	900
cagctgaaac agagcggccc gggcctggtg cagccgagcc agagcctgag cattacctgc	960
accgtgagcg gctttagcct gaccaactat ggcgtgcatt gggtgcgcca gagccccggc	1020
aaaggcctgg aatggctggg cgtgatttgg agcggcggca acaccgatta taacaccccg	1080
tttaccagcc gcctgagcat taacaaagat aacagcaaaa gccagggtgtt ttttaaatg	1140
aacagcctgc aaagccagga taccgcgatt tattattgcg cgcgcgcgct gacctattat	1200
gattatgaat ttgcgtattg gggccagggc accctggtga ccgtgagcgc ggctagcacc	1260
aaggggcccat cggctcttccc cctggcaccc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	1320
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca	1380
ggcgccttga ccagcggcgt gcacaccttc ccgctgtcc tacagtcttc aggactctac	1440

tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 1500
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 1560
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaat ttgaaggggg accgtcagtc 1620
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 1680
tgcgtaggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggta agttcaactg gtacgtggac 1740
ggcgtaggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacca gagcacgtac 1800
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1860
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc tcaatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1920
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1980
aaccaggta gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 2040
tgaggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccgt gctggactcc 2100
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 2160
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 2220
ctctccctgt ctccgggtaa atga 2244

<210> 124
<211> 747
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 124

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

Gly Gly Ile Thr Thr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
35 40 45

Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
50 55 60

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
65 70 75 80

Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
85 90 95

Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile
100 105 110

Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Asp Asp
 115 120 125
 Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe
 130 135 140
 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
 165 170 175
 Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
 180 185 190
 Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
 195 200 205
 Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
 210 215 220
 Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
 225 230 235 240
 Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 245 250 255
 Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg His Gly Asn Phe
 260 265 270
 Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 275 280 285
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln
 290 295 300
 Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys
 305 310 315 320
 Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg
 325 330 335
 Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly
 340 345 350
 Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn
 355 360 365
 Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
 370 375 380

Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr
385 390 395 400

Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
420 425 430

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
435 440 445

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
450 455 460

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
465 470 475 480

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
485 490 495

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
500 505 510

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
515 520 525

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
530 535 540

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
545 550 555 560

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
565 570 575

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
580 585 590

Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
595 600 605

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
610 615 620

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
625 630 635 640

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

645

650

655

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

660665670

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

675680685

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

690695700

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

705710715720

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

725730735

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

740745

<210> 125
<211> 2133
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 125

tccgatgatac atggcgccgg ttctcaaact gtagtaactc aagaaccaag cttctccgtc

60

tcccctgggg gaacagtcac acttacctgc cgaagtagta caggtgctgt tacgaccagt

120

aactatgccca attgggtaca acaaacgcct ggtcaggctc cgcgcggatt gataggaggc

180

acgaataaac gggcaccccg tgtcccgac agattcagcg gaagcatact cggtaataag

240

gcagctctta ctatcactgg ggcccaagct gatgatgaaa gtgattatta ttgtgcgctc

300

tggtacagca acctctgggt gtttgggggt ggacagaaac ttactgtctt gggcggcggc

360

ggatcagggg gaggtggctc tggaggagga ggctcagaag tccaactggt cgaatccggg

420

ggagggctcg tacagccggg tgggtccctc aaactctctt gtgcggcctc agggtttacc

480

ttcagtacat acgcgatgaa ttgggtccgg caggccagtg ggaaagggct cgaatgggta

540

ggacgaatcc gatcaaaata caacaactac gctacttatt acgtgattc cgtgaaggac

600

agattcacia tatcccgca ctagtagcaag aatagcgcat atcttcagat gaattctctt

660

aaaactgagg ataccgctgt gtattactgc acaagacatg gtaattttgg aaactcatat

720

gtctcttggt tcgcttattg gggacagggc acgttggtta ccgtgtctag cggagggtgt

780

ggatcccagg tgcagctgaa acagagcggc ccgggcctgg tgcagccgag ccagagcctg

840

agcattacct gcaccgtgag cggctttagc ctgaccaact atggcgtgca ttgggtgcgc

900

cagagcccgg gcaaaaggcct ggaatggctg ggcgtagatt ggagcggcgg caacaccgat

960

tataacaccc cgtttaccag cgcctgagc attaacaag ataacagcaa aagccaggtg 1020
ttttttaaaa tgaacagcct gcaaagccag gataccgca tttattattg cgcgcgcgcg 1080
ctgacctatt atgattatga atttgcgtat tggggccagg gcacctggt gaccgtgagc 1140
gcggttagca ccaagggccc atcgggtctt cccctggcac cctcctcaa gaggacctct 1200
gggggcacag cgccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 1260
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 1320
tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcagctt gggcaccag 1380
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 1440
cccaaattct gtgacaaaac tcacacatgc ccacgtgcc cagcacctga attgaaggg 1500
ggacctcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccggacc 1560
cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 1620
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac 1680
cagagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 1740
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cctcaatcga gaaaaccatc 1800
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag 1860
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgccctggta aaggcttcta tcccagcgac 1920
atgcccggtg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 1980
gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 2040
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 2100
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 2133

<210> 126
<211> 711
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 126

Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
1 5 10 15

Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser
20 25 30

Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln
35 40 45

Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg
50 55 60

Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys
65 70 75 80

Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
100 105 110

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly
260 265 270

Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly
275 280 285

Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly
290 295 300

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp
305 310 315 320

Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser
325 330 335

Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr
 340 345 350
 Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe
 355 360 365
 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr
 370 375 380
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 385 390 395 400
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 405 410 415
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 420 425 430
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 435 440 445
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 450 455 460
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 465 470 475 480
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 485 490 495
 Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 500 505 510
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 515 520 525
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 530 535 540
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 545 550 555 560
 Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 565 570 575
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 580 585 590
 Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

595

600

605

Glu Pro Gln Val Tyr Thr

Leu Pro Pro Ser Arg

Glu Glu Met Thr Lys

610

615

620

Asn Gln Val Ser Leu Thr

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

625

630

635

640

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

645

650

655

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

660

665

670

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

675

680

685

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

690

695

700

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

705

710

<210> 127
<211> 669
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 127

tccgatgatac atggcagtag cggtaaccag atcttgctga cccagagccc ggtgattctg

60

agcgtgagcc cgggcgaacg tgtgagcttt agctgccgcg cgagccagag cattggcacc

120

aacattcatt ggtatcagca gcgcaccaac ggcagcccgc gcctgctgat taaatatgcg

180

agcgaaagca ttagcggcat tccgagccgc tttagcggca gcggcagcgg caccgatttt

240

accctgagca ttaacagcgt ggaaagcgaa gatattgcgg attattattg ccagcagaac

300

aacaactggc cgaccacctt tggcgcgggc accaaactgg aactgaaacg tacggtggct

360

gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct

420

gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc agagaggcca agtacagtg gaaggtggat

480

aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag agtgtcacag agcaggacag caaggacagc

540

acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc

600

tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg agctcgcccc tcacaaagag ctccaacagg

660

ggagagtgt

669

<210> 128
<211> 223

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 128

Ser Asp Asp His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser
1 5 10 15
Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys
20 25 30
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg
35 40 45
Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile
50 55 60
Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
65 70 75 80
Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr
85 90 95
Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
100 105 110
Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
115 120 125
Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
130 135 140
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
145 150 155 160
Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
165 170 175
Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
180 185 190
Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
195 200 205
Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 129
<211> 2241
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 129

caaggccagt ctggatccgg ttatctgtgg ggttgcgagt ggaattgcgg agggatcact	60
acaggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggtctga gcggccgttc cgatgatcat	120
ggcggcggtt ctcaactgt agtaactcaa gaaccaagct tctccgtctc ccctggggga	180
acagtcacac ttacctgccg aagtagtaca ggtgctgtta cgaccagtaa ctatgccaat	240
tgggtacaac aaacgcctgg tcaggctccg cgcggattga taggaggcac gaataaacgg	300
gcacccggtg tcccggacag attcagcgga agcatactcg gtaataaggc agctcttact	360
atcactgggg cccaagctga tgatgaaagt gattattatt gtgcgctctg gtacagcaac	420
ctctgggtgt ttgggggtgg cacgaaactt actgtcttgg gcggcggcgg atcaggggga	480
ggtggtctctg gaggaggagg ctcagaagtc caactggctg aatccggggg agggctcgtg	540
cagccgggtg ggtccctcaa actctcttgt gcggcctcag ggtttacctt cagtacatac	600
gcgatgaatt ggggtccggca ggccagtggg aaagggctcg aatgggtagg acgaatccga	660
tcaaaataca acaactacgc tacttattac gctgattccg tgaaggacag attcacaata	720
tcccgcgacg atagcaagaa tacggcatat cttcagatga attctcttaa aactgaggat	780
accgctgtgt attactgcac aagacatggt aattttggaa actcatatgt ctcttggttc	840
gcttattggg gacagggcac gttggttacc gtgtctagcg gaggtggtgg atcccaggtg	900
cagctgaaac agagcggccc gggcctggtg cagccgagcc agagcctgag cattacctgc	960
accgtgagcg gctttagcct gaccaactat ggcgtgcatt gggtgcgcca gagccccggc	1020
aaaggcctgg aatggctggg cgtgatttgg agcggcggca acaccgatta taacaccccg	1080
tttaccagcc gcctgagcat taacaaagat aacagcaaaa gccagggtgtt ttttaaaatg	1140
aacagcctgc aaagccagga taccgcgatt tattattgcg cgcgcgcgct gacctattat	1200
gattatgaat ttgcgtattg gggccagggc accctggtga ccgtgagcgc ggctagcacc	1260
aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	1320
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc ccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca	1380
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac	1440
tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc	1500
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	1560
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaat ttgaaggggg accgtcagtc	1620
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	1680
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggcca agttcaactg gtacgtggac	1740
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacca gagcacgtac	1800
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	1860

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc tcaatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1920
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1980
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag 2040
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 2100
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 2160
aacgttttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 2220
ctctccctgt ctccgggtaa a 2241

- <210> 130
- <211> 747
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成的
- <400> 130

Gln Gly Gln Ser Gly Ser Gly Tyr Leu Trp Gly Cys Glu Trp Asn Cys
1 5 10 15
Gly Gly Ile Thr Thr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
35 40 45
Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
50 55 60
Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
65 70 75 80
Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
85 90 95
Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile
100 105 110
Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Asp Asp
115 120 125
Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe
130 135 140
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

	165		170		175
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala	180		185		190
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala	195		200		205
Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn	210		215		220
Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile	225		230		235
Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu	245		250		255
Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg His Gly Asn Phe	260		265		270
Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu	275		280		285
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln	290		295		300
Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys	305		310		315
Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg	325		330		335
Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly	340		345		350
Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn	355		360		365
Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln	370		375		380
Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr	385		390		395
Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser	405		410		415
Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser	420		425		430

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
435 440 445

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
450 455 460

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
465 470 475 480

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
485 490 495

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
500 505 510

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
515 520 525

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
530 535 540

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
545 550 555 560

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
565 570 575

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
580 585 590

Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
595 600 605

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
610 615 620

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
625 630 635 640

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
645 650 655

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
660 665 670

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
675 680 685

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
690 695 700

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
705 710 715 720

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
725 730 735

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 131
<211> 783
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 131
caagccagct ctggccaagg tcttagttgt gaaggttggg cgatgaatag agaacaatgt 60
cgagccggag gtggctcgag cggcggctct atctcttcg gactgctgtc cggcagatcc 120
gaccagcacg gcggaggatc ccaaattcctg ctgacacagt ctcctgtcat actgagtgtc 180
tccccggcg agagagtctc ttctcatgt cgggccagtc agtctattgg gactaacata 240
cactggtacc agcaacgcac caacggaagc ccgcgcctgc tgattaaata tgcgagcgaa 300
agcattagcg gcattccgag ccgcttttagc ggcagcggca gcggcaccga ttttaccctg 360
agcattaaca gcgtggaaag cgaagatatt gcggattatt attgccagca gaacaacaac 420
tggccgacca cctttggcgc gggcaccaaa ctggaactga aacgtacggt ggctgcacca 480
tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 540
tgctgtctga ataacttcta tccagagag gccaaagtac agtgggaagg ggataacgcc 600
ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 660
agcctcagca gcacctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 720
tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacia agagcttcaa caggggagag 780
tgt 783

<210> 132
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 132

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

Arg Glu Gln Cys Arg Ala Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser
20 25 30

Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Gln
35 40 45

Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile
65 70 75 80

His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys
85 90 95

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu
115 120 125

Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr
130 135 140

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

<210> 133
<211> 2256
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 133	
caagccagtc tggatccgg ttatctgtgg ggttgcgagt ggaattgcgg agggatcact	60
acaggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtgggtatat cgagtggatt gctgtctggc	120
agatctgacg atcacggcgg cggttctcaa actgtagtaa ctcaagaacc aagcttctcc	180
gtctccccctg ggggaacagt cacacttacc tgccgaagta gtacagggtc tgttacgacc	240
agtaactatg ccaattgggt acaacaaacg cctggtcagg ctccgcgcgg attgatagga	300
ggcacgaata aacgggcacc cgggtgtccc gacagattca gcggaagcat actcggtaat	360
aaggcagctc ttactatcac tggggcccaa gctgatgatg aaagtgatta ttattgtgcg	420
ctctgggtaca gcaacctctg ggtgtttggg ggtggcacga aacttactgt cttgggcggc	480
ggcggatcag ggggagggtg ctctggagga ggaggctcag aagtccaact ggtcgaatcc	540
gggggagggc tcgtacagcc ggggtgggtcc ctcaaactct cttgtgcggc ctcagggttt	600
accttcagta catacgcat gaattgggtc cggcaggcca gtgggaaagg gctcgaatgg	660
gtaggacgaa tccgatcaaa atacaacaac tacgttactt attacgtga ttccgtgaag	720
gacagattca caatatcccg cgacgatagc aagaatacgg catatcttca gatgaattct	780
cttaaaactg aggataccgc tgtgtattac tgcacaagac atggtaat ttggaaactca	840
tatgtctctt ggttcgctta ttggggacag ggcacgttgg ttaccgtgtc tagcggaggt	900
ggtggatccc aggtgcagct gaaacagagc ggcccgggccc tgggtgcagcc gagccagagc	960
ctgagcatta cctgcaccgt gagcggttt agcctgacca actatggcgt gcattgggtg	1020
cgccagagcc cgggcaaagg cctggaatgg ctgggcgtga tttggagcgg cggcaacacc	1080
gattataaca cccgttttac cagccgcctg agcattaaca aagataacag caaaagccag	1140
gtgtttttta aaatgaacag cctgcaaagc caggataccg cgatttatta ttgcgcgcgc	1200
gcgtgacct attatgatta tgaatttgcg tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg	1260
agcgcggcta gcaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctctc caagagcacc	1320
tctgggggca cagcgccctt gggtcgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg	1380
gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggctgcaca ccttcccggc tgcctacag	1440
tctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc	1500
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaagggtga caagaaagt	1560
gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaatttgaa	1620
gggggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctccgg	1680
acccctgagg tcacatgcgt ggtgggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	1740
aactgggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag	1800
taccagagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	1860
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcctcaat cgagaaaacc	1920

atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1980
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 2040
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 2100
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 2160
agggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 2220
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 2256

<210> 134
<211> 752
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 134

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

Gly Gly Ile Thr Thr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly
35 40 45

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly
50 55 60

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
65 70 75 80

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg
85 90 95

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly
115 120 125

Ala Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
130 135 140

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
165 170 175

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 450 455 460
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 465 470 475 480
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 485 490 495
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 500 505 510
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 515 520 525
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser
 530 535 540
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 545 550 555 560
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 565 570 575
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 580 585 590
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val
 595 600 605
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 610 615 620
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr
 625 630 635 640
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 645 650 655
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 660 665 670
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 675 680 685
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 690 695 700
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

705710715720

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

725730735

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

740745750

<210> 135
<211> 783
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 135
caaggccagt ctggccagt catctcacct cgtggttgtc cggacggccc atacgtcatg 60
tacggctcga gcggtggcag cggtaggctct ggtggatccg gtctgagcgg ccgttcgat 120
gatcatggca gtagcgggtac ccagatcttg ctgacccaga gcccggtgat tctgagcgtg 180
agccccggcg aacgtgtgag ctttagctgc cgcgcgagcc agagcattgg caccaacatt 240
cattggtatc agcagcgcac caacggcagc ccgcgcctgc tgattaaata tgcgagcgaa 300
agcattagcg gcattccgag ccgcttttagc ggcagcggca gcggcaccga tttaccctg 360
agcattaaca gcgtggaaag cgaagatatt gcggattatt attgccagca gaacaacaac 420
tgcccgacca cctttggcgc gggcaccaaa ctggaactga aacgtacggt ggctgcacca 480
tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgtttgtg 540
tgccctgctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc 600
ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 660
agcctcagca gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 720
tgcgaaagtc cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacaa agagcttcaa caggggagag 780
tgt 783

<210> 136
<211> 261
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 136
Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
151015

Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
202530

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Ser Ser Gly Thr Gln
35 40 45

Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu
50 55 60

Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile
65 70 75 80

His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys
85 90 95

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
100 105 110

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu
115 120 125

Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr
130 135 140

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
145 150 155 160

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
165 170 175

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
180 185 190

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
195 200 205

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
225 230 235 240

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
245 250 255

Asn Arg Gly Glu Cys
260

- <210> 137
- <211> 2244
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成的

```

<400> 137
caaggccagt ctggatccgg ttatctgtgg ggttgcgagt ggaattgcgg agggatcact      60
acaggctcga gcggtggcag cgggtgctct ggtggcttga gcggccgttc cgatgatcat      120
ggcggcgggt ctcaaaactgt agtaactcaa gaaccaagct tctccgtctc ccttggggga      180
acagtcacac ttacctgccg aagtagtaca ggtgctgtta cgaccagtaa ctatgccaat      240
tgggtacaac aaacgcctgg tcaggctccg cgcggattga taggaggcac gaataaacgg      300
gcacccgggtg tcccggacag attcagcgga agcatactcg gtaataaggc agctcttact      360
atcactgggg cccaagctga tgatgaaagt gattattatt gtgcgctctg gtacagcaac      420
ctctgggtgt ttgggggtgg cacgaaactt actgtcttgg gcggcggcgg atcaggggga      480
ggtggctctg gaggaggagg ctcagaagtc caactggctg aatccggggg agggctcgtg      540
cagccgggtg ggtccctcaa actctcttgt gcggcctcag ggtttacctt cagtacatac      600
gcgatgaatt ggggtccggca ggccagtggg aaagggtcgc aatgggtagg acgaatccga      660
tcaaaataca acaactacgc tacttattac gctgattccg tgaaggacag attcacaata      720
tcccgcgacg atagcaagaa tacggcatat cttcagatga attctcttaa aactgaggat      780
accgtgtgtg attactgcac aagacatggt aattttggaa actcatatgt ctcttggttc      840
gcttattggg gacagggcac gttggttacc gtgtctagcg gaggtggtgg atcccaagtg      900
accctgagag agtctggccc tgccctcgtg aagcctaccc agaccctgac actgacctgc      960
accttcagcg gcttcagcct gagcaccagc ggcatgtctg tgggctggat cagacagcct     1020
cctggcaagg ccttgggaatg gctggccgac atttggtggg acgacaagaa ggactacaac     1080
cccagcctga agtcccggct gaccatcagc aaggacacca gcaagaacca ggtggtgctg     1140
aaagtgacca acatggaccc cgcggacacc gccacctact actgcgccag atccatgatc     1200
accaactggt acttcagcgt gtggggagcc ggcaccaccg tgacagtgtc atctgctagc     1260
accaagggcc catcggctct ccccttggca cctctctcca agagcacctc tgggggcaca     1320
gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtagcggg gtcgtggaac     1380
tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggtg tcctacagtc ctcaggactc     1440
tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc     1500
tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aagggtggaca agaaagtga gcccaaactc     1560
tgtgacaaaa ctcacacatg cccacctgac ccagcacctg aatttgaagg gggacctca     1620
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac acctcatga tctcccgac cctgaggtc     1680
acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg     1740
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgaggg aggagcagta ccagagcacg     1800
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac     1860
aagtgaagg tctccaacaa agccctccca gcctcaatcg agaaaacat ctccaaagcc     1920
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac acctgcccc catcccgga ggagatgacc     1980

```

aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 2040
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 2100
tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 2160
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctgc acaaccacta cacgcagaag 2220
agcctctccc tgtctccggg taaa 2244

<210> 138
<211> 748
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 138

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

Gly Gly Ile Thr Thr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
35 40 45

Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
50 55 60

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
65 70 75 80

Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
85 90 95

Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile
100 105 110

Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Asp Asp
115 120 125

Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe
130 135 140

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
165 170 175

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

180	185	190
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala		
195	200	205
Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn		
210	215	220
Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile		
225	230	235
Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu		
	245	250
Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg His Gly Asn Phe		
	260	265
Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
	275	280
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Arg Glu		
	295	300
Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys		
305	310	315
Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Ser Val Gly Trp		
	325	330
Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala Asp Ile Trp		
	340	345
Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr		
	355	360
Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Lys Val Thr Asn		
	375	380
Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Ile		
385	390	395
Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val		
	405	410
Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser		
	420	425
Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys		
	435	440
		445

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
450 455 460

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
465 470 475 480

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
485 490 495

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
500 505 510

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
515 520 525

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
530 535 540

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
545 550 555 560

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
565 570 575

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
580 585 590

Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
595 600 605

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
610 615 620

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
625 630 635 640

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
645 650 655

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
660 665 670

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
675 680 685

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
690 695 700

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
705 710 715 720

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
725 730 735

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 139
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 139
gacatccaga tgaccagag cccagcaca ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
atcacatgca agtgccagct gagcgtgggc tacatgcact ggtatcagca gaagcccggc 120
aaggccccca agctgctgat ctacgacacc agcaagctgg cctccggcgt gccagcaga 180
ttttctggca gcggtccgg caccgagttc accctgacaa tcagcagcct gcagcccgcac 240
gacttcgcca cctactactg ttttcaaggc tccggtacc cttcacctt cggcggaggc 300
accaagctgg aaatcaagcg gacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600
agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 140
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 140

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Cys Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 141
<211> 2259
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 141
caagggccagt ctggatccgg ttatctgtgg ggttgcgagt ggaattgcgg agggatcact 60
acaggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggtatat cgagtggatt gctgtctggc 120
agatctgacg atcacggcgg cggttctcaa actgtagtaa ctcaagaacc aagcttctcc 180
gtctcccctg ggggaacagt cacacttacc tgccgaagta gtacaggtgc tgttacgacc 240
agtaactatg ccaattgggt acaacaaacg cctggtcagg ctccgcgcgg attgatagga 300
ggcacgaata aacgggcacc cggtgtcccg gacagattca gcggaagcat actcggtaat 360
aaggcagctc ttactatcac tggggcccaa gctgatgatg aaagtgatta ttattgtgcg 420
ctctggtaca gcaacctctg ggtgtttggg ggtggcacga aacttactgt cttgggcggc 480
ggcggatcag ggggaggtgg ctctggagga ggaggtcag aagtccaact ggtcgaatcc 540

```

gggggagggc tcgtacagcc ggggtgggtcc ctcaaactct ctgtgtcggc ctcagggttt 600
accttcagta catacgcat gaattgggtc cggcaggcca gtgggaaagg gctcgaatgg 660
gtaggacgaa tccgatcaaa atacaacaac tacgctactt attacgtga ttccgtgaag 720
gacagattca caatatcccg cgacgatagc aagaatacgg catacttca gatgaattct 780
cttaaaactg aggataccgc tgtgtattac tgcacaagac atggtaattt tggaaactca 840
tatgtctctt ggttcgctta ttggggacag ggcacgttgg ttaccgtgtc tagcggaggt 900
ggtggatccc aagtgacct gagagagtct ggccctgccc tcgtgaagcc taccagacc 960
ctgacactga cctgcacct cagcggcttc agcctgagca ccagcggcat gtctgtgggc 1020
tggtacagac agcctcctgg caaggccctg gaatggctgg ccgacatttg gtgggacgac 1080
aagaaggact acaaccccag cctgaagtcc cggctgacca tcagcaagga caccagcaag 1140
aaccagggtg tgctgaaagt gaccaacatg gaccccgccg acaccgccac ctactactgc 1200
gccagatcca tgatcaccaa ctggtacttc gacgtgtggg gagccggcac caccgtgaca 1260
gtgtcatctg ctagcaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcaccctc ctccaagagc 1320
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 1380
acggtgtcgt ggaactcagg gcacctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 1440
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 1500
accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaagg ggacaagaaa 1560
gttagccca aatcttgtga caaaactcac acatgccac cgtgccacg acctgaattt 1620
gaagggggac cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaacca aggacacct catgatctcc 1680
cggacccttg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 1740
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcc agacaaagg gcgggaggag 1800
cagtaccaga gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1860
aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc aacaaagccc tcccagctc aatcgagaaa 1920
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc 1980
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc 2040
agcgacatcg ccgtggagt ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccag 2100
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 2160
agcagggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcatgaggc tctgcacaac 2220
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 2259

```

<210> 142
 <211> 753
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 142

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

Gly Gly Ile Thr Thr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly
35 40 45

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly
50 55 60

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
65 70 75 80

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg
85 90 95

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly
115 120 125

Ala Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
130 135 140

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
165 170 175

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
180 185 190

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn
195 200 205

Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile
210 215 220

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
225 230 235 240

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
245 250 255

Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

260	265	270
Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp		
275	280	285
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln		
290	295	300
Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr		
305	310	315
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly		
	325	330
		335
Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp		
	340	345
		350
Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser Leu		
	355	360
		365
Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val		
	370	375
		380
Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys		
	385	390
		395
Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly		
	405	410
		415
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
	420	425
		430
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
	435	440
		445
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
	450	455
		460
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
	465	470
		475
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
	485	490
		495
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
	500	505
		510
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
	515	520
		525

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro
530 535 540

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
545 550 555 560

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
565 570 575

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
580 585 590

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val
595 600 605

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
610 615 620

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
625 630 635 640

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
645 650 655

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
660 665 670

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
675 680 685

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
690 695 700

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
705 710 715 720

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
725 730 735

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
740 745 750

Lys

- <210> 143
- <211> 249
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成的

<400> 143

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
165 170 175

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
210 215 220

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 144
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 144

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
 20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
 35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
 85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
 100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
 115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
 130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp
 145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg
 165 170 175

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
 180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
 195 200 205

Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
 210 215 220

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

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 145
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 145

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg
165 170 175

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
210 215 220

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 146
<211> 747
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 146

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

Gly Gly Ile Thr Thr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
35 40 45

Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
50 55 60

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
65 70 75 80

Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
85 90 95

Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile
100 105 110

Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Asp Asp
115 120 125

Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe
130 135 140

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
180 185 190

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
195 200 205

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
210 215 220

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
225 230 235 240

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
245 250 255

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe
260 265 270

Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
275 280 285

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln
290 295 300

Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys
305 310 315 320

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg
325 330 335

Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly
340 345 350

Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn
355 360 365

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
370 375 380

Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr
385 390 395 400

Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
420 425 430

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
435 440 445

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
450 455 460

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
465 470 475 480

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
485 490 495

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
500 505 510

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
515 520 525

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
530 535 540

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
545 550 555 560

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
565 570 575

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
580 585 590

Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
595 600 605

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
610 615 620

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
625 630 635 640

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
645 650 655

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
660 665 670

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
675 680 685

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
690 695 700

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

705710715720

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

725730735

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

740745

<210> 147
<211> 2244
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 147

caaggccagt ctggccaaat gatgtattgc ggtgggaatg aggtgttgtg cgggccgcgg60

gttggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggctctga gcggccgttc cgataatcat120

ggcggcggtt ctcagaccgt ggtcacacag gagccctcac tgacagtgag ccctggcggg180

accgtcacac tgacttgtcg cagttcaact ggcgccgtga ctaccagcaa ttacgctaac240

tgggtccagc agaaaccagg acaggcacca cgaggactga tcggaggaac taataagaga300

gcaccaggaa cccctgcaag gtctctccga tctctgctgg ggggaaaagc cgctctgaca360

ctgagcggcg tgcagcctga ggacgaagct gagtactatt gcgcactgtg gtactccaac420

ctgtgggtgt ttggcggggg aactaagctg accgtcctgg gaggaggagg aagcggagga480

ggagggagcg gaggaggagg atccgaagtg cagctggctg agagcggagg aggactggtg540

cagccaggag gatccctgaa gctgtcttgt gcagccagtg gcttcacctt caacacttac600

gcaatgaact ggggtgcggca ggcacctggg aagggactgg aatgggtcgc ccggatcaga660

tctaaataca ataactatgc cacctactat gctgacagtg tgaaggatag gttcaccatt720

tcacgcgacg atagcaaaaa cacagcttat ctgcagatga ataacctgaa gaccgaggat780

acagcagtgt actattgcgt cagacacggc aatttcggga actcttacgt gagttaggtt840

gcctattggg gacaggggac actggtcacc gtctcctcag gaggtggtgg atcccaagtg900

accctgagag agtctggccc tgccctcgtg aagcctaccc agaccctgac actgacctgc960

acctcagcg gcttcagcct gagcaccagc ggcatgtctg tgggctggat cagacagcct1020

cctggcaagg ccttggaatg gctggccgac atttggtagg acgacaagaa ggactacaac1080

cccagcctga agtcccggtt gaccatcagc aaggacacca gcaagaacca ggtggtgctg1140

aaagtgacca acatggaccc cgccgacacc gccacctact actgcgccag atccatgatc1200

accaactggt acttcgacgt gtggggagcc ggcaccaccg tgacagtgtc atctgctagc1260

accaagggcc catcggtctt cccctggca cctctctcca agagcacctc tgggggcaca1320

gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtagcgtt gtcgtggaac1380

tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggtg tctacagtc ctcaggactc1440

tactccctca gcagcgtggt gaccgtgcc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 1500
tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagtga gcccaaatct 1560
tgtgacaaaa ctacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 1620
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac ccctgaggtc 1680
acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 1740
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagcccgagg aggagcagta ccagagcacg 1800
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1860
aagtgaagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1920
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga ggagatgacc 1980
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 2040
gagtgaggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 2100
tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 2160
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggcctctgc acaaccacta cacgcagaag 2220
agcctctccc tgtctccggg taaa 2244

<210> 148
<211> 747
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 148

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

Gly Gly Ile Thr Thr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Gln Ala Val Val
35 40 45

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
50 55 60

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
65 70 75 80

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
85 90 95

Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
100 105 110

Ile Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe
130 135 140

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala
180 185 190

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala
195 200 205

Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
210 215 220

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
225 230 235 240

Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
245 250 255

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg His Gly Asn Phe
260 265 270

Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
275 280 285

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln
290 295 300

Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys
305 310 315 320

Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg
325 330 335

Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly
340 345 350

Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn
355 360 365

Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln
370 375 380

Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr
385 390 395 400

Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
405 410 415

Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
420 425 430

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
435 440 445

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
450 455 460

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
465 470 475 480

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
485 490 495

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
500 505 510

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
515 520 525

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
530 535 540

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
545 550 555 560

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
565 570 575

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
580 585 590

Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
595 600 605

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
610 615 620

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
625 630 635 640

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

645

650

655

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

660665670

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

675680685

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

690695700

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

705710715720

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

725730735

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

740745

<210> 149

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 149

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn

1510

<210> 150

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 150

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

151015

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser

202530

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly

354045

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe

505560

Ser Gly Ser Leu Ile Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
130 135 140

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg
165 170 175

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
210 215 220

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 151
<211> 2241
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 151
caaggccagt ctggttctgg ttatctgtgg ggttgcgagt ggaattgcgg agggatcact 60
acaggctcga gcggtggcag cgggtgctct ggtggtctga gcgccggttc cgatgatcat 120
ggcggcggat cccagacggt agtgactcag gagccatcat tttctgtctc tcctggaggt 180
actgtgacac tcacatgtag aagctcaact ggtgcagtca ccacttcaa ttacgcgaat 240
tgggtccagc agaccctgg gcaggctccg agagggttga ttggaggtag taacaaacgg 300

gcaccgggag tgctgatag gttttccggt tctattctcg gaaacaaggc ggctctcacg	360
atcacgggtg cgcaggccga cgaatgaatca gactattact gcgctttgtg gtactcaaac	420
ctgtgggtat tccgaggggg caccaagctg acggtgttgg gtgggggggg ctctggggga	480
gggggaagcg gaggtggggg cagcgaggtt cagcttgttg aaagtgggtg cggactcgta	540
caaccgggtg gaagtcttag actctcatgt gcagcatctg gatttacttt ttctacttat	600
gctatgaact gggttaagaca ggccaccggg aaagggttgc aatgggttgc acgcattcga	660
tctaaataca ataactatgc tacatactac gccgatagtg ttaaggatcg attcactata	720
tctcgggacg acagtaagaa ctacatttac ctgcagatga attccttgaa aactgaggac	780
acggccgttt attatttgt acggcacggg aatttcggca attcttacgt ttcttggttc	840
gcctattggg ggcaaggtag gctggtcacg gtgtctagcg gaggtgggtg atcccagggtg	900
cagctgaaac agagcggccc ggccctgggt cagccgagcc agagcctgag cattacctgc	960
accgtgagcg gcttttagcct gaccaactat ggctgtcatt gggtgcgcca gagcccgggc	1020
aaaggcctgg aatggctggg cgtgatttgg agcggcggca acaccgatta taacaccccg	1080
tttaccagcc gcctgagcat taacaaagat aacagcaaaa gccagggtgt ttttaaatg	1140
aacagcctgc aaagccagga taccgagatt tattattgcg cgcgcgcgct gacctattat	1200
gattatgaat ttgcgtattg gggccagggc accctgggtga ccgtgagcgc ggctagcacc	1260
aaggggccat cggctctccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	1320
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca	1380
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac	1440
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc	1500
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	1560
gacaaaactc acacatgccc accgtgcccc gcacctgaat ttgaaggggg accgtcagtc	1620
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	1680
tgctgtgttg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	1740
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacca gagcacgtac	1800
cgtgtgttca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	1860
tgcaaggctc ccaacaaagc cctcccagcc tcaatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1920
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag	1980
aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	2040
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccgt gctggactcc	2100
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	2160
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	2220
ctctccctgt ctccgggtaa a	2241

<210> 152
<211> 2241
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 152
caaggccagt ctggatccgg ttatctgtgg ggttgcgagt ggaattgcgg agggatcact 60
acaggctcga gcggtggcag cggtagctct ggtggtctga gcggccgttc cgatgatcat 120
ggcggcgggtt ctcaggccgt tgttacaaa gagccttcac ttactgtgtc tccaggaggc 180
actgtgacac ttacgtgccg atcctctacg ggtgccgtga ccacaagcaa ctatgccaac 240
tgggtccagc agaagccagg tcaagcgctc cgaggctctga tcggggggcac gaataaacga 300
gctcctggaa ctccggccag atttcttggg agtcttattg gtggcaaggc ggcgttgacc 360
ctgagtggag cccaaccgga agacgaggcc gagtactact gcgccttggt gtattccaat 420
ttgtgggtct tcggaggcgg aacaaagctc acagtactgg gaggtggagg tagcgggggc 480
ggaggctccg ggggagggtg ttccgaagtc cagcttggtt aatcagggtg ggccttggtg 540
caaccagggt gttcactgaa gttgtcctgt gcagcggtcc gatttacatt tagtacgtat 600
gctatgaact gggtcaggca ggccagtggt aaaggtctcg aatgggttgg ccggataagg 660
tcaaagtaca ataattacgc aacctactac gcggattccg tgaaagacag gttcactatt 720
tcacgagatg atagcaaaaa tactgcgtat ctccaaatga atagtcttaa aactgaagac 780
actgccgtat attattgcac taggcacggc aactttggtg actcttatgt ttcttggttc 840
gcatactggg gacaaggaac ttggtcact gtctcatctg gaggtgggtg atcccagggtg 900
cagctgaaac agagcggccc gggcctgggt cagccgagcc agagcctgag cattacctgc 960
accgtgagcg gctttagcct gaccaactat ggcgtgcatt ggggtgcgcca gagcccgggc 1020
aaaggcctgg aatggctggg cgtgatttgg agcggcggca acaccgatta taacaccccg 1080
tttaccagcc gcctgagcat taacaaagat aacagcaaaa gccagggtgt ttttaaaatg 1140
aacagcctgc aaagccagga taccgcgatt tattattgcg cgcgcgcgt gacctattat 1200
gattatgaat ttgcgtattg gggccagggc accctgggtg ccgtgagcgc ggctagcacc 1260
aagggcccat cggctctccc cctggcacc tctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 1320
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 1380
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 1440
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 1500
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 1560
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaat ttgaaggggg accgtcagtc 1620
ttctcttcc ccccaaac caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 1680
tgctgtgttg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtc agttcaactg gtacgtggac 1740

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacca gagcacgtac 1800
cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1860
tgcaagggtct ccaacaaagc cctcccagcc tcaatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1920
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1980
aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 2040
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccggt gctggactcc 2100
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg 2160
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 2220
ctctccctgt ctccgggtaa a 2241

<210> 153
<211> 742
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 153

Met Met Tyr Cys Gly Gly Asn Glu Val Leu Cys Gly Pro Arg Val Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
35 40 45

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr
50 55 60

Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
65 70 75 80

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
85 90 95

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
100 105 110

Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
115 120 125

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
130 135 140

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
165 170 175

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
180 185 190

Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
195 200 205

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
225 230 235 240

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
245 250 255

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser
260 265 270

Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val
290 295 300

Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser
305 310 315 320

Leu Ser Thr Ser Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly
325 330 335

Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp
340 345 350

Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser
355 360 365

Lys Asn Gln Val Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr
370 375 380

Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp
385 390 395 400

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
405 410 415

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

420	425	430
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro		
435	440	445
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr		
450	455	460
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val		
465	470	475
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn		
485	490	495
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro		
500	505	510
Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu		
515	520	525
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp		
530	535	540
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp		
545	550	555
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly		
565	570	575
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln		
580	585	590
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
595	600	605
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro		
610	615	620
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu		
625	630	635
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn		
645	650	655
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile		
660	665	670
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr		
675	680	685

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
690 695 700

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
705 710 715 720

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
725 730 735

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 154
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (180)..(180)
<223> Xaa 可為任何胺基酸

<400> 154

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Xaa Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 155
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 155

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 156
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (117)..(117)
<223> Xaa 任何氨基酸

<400> 156

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Xaa Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 157
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)
<223> Xaa 可為 Ser 或 Ala

<400> 157

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35	40	45
Gly Val Ile Trp Ser Gly	Gly Asn Thr Asp Tyr	Asn Thr Pro Phe Thr
50	55	60
Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser	Lys Ser Gln Val Phe Phe	
65	70	75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr	Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala	
	85	90 95
Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly		
	100	105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Xaa Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
	115	120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu		
	130	135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
	145	150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		
	165	170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser		
	180	185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro		
	195	200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys		
	210	215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
	225	230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
	245	250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp		
	260	265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
	275	280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
	290	295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

- <210> 158
- <211> 449
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成的

- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (119)..(119)
- <223> Xaa 可為Ser 或 Ala

- <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (237)..(237)
- <223> Xaa 可為任何胺基酸

<400> 158

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Xaa Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Xaa Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290

295

300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

- <210> 159
- <211> 330
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成的
- <400> 159

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

330

<210> 160
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (214)..(214)
<223> Xaa 任何胺基酸

<400> 160

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

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Xaa Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 161
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 161

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

859095

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100105110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115120125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130135140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145150155160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165170175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180185190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195200205

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210215220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225230235240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245250255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260265270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275280285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290295300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305310315320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325330

- <210> 162
- <211> 330
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 162

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245

250

255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 163
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 163

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 164
<211> 2133
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 164
tccgataatc atggcggcgg ttctcaaact gtagtaactc aagaaccaag cttctccgtc 60
tcccctgggg gaacagtcac acttacctgc cgaagtagta caggtgctgt tacgaccagt 120
aactatgcc aattgggtaca acaaacgcct ggtcaggctc cgcgcggtt gataggagc 180
acgaataaac gggcacccgg tgtcccgac agattcagcg gaagcatact cggtataaag 240

gcagctctta ctatcactgg ggcccaagct gatgatgaaa gtgattatta ttgtgcgctc	300
tggtacagca acctctgggt gtttgggggt ggcacgaaac ttactgtctt gggcggcggc	360
ggatcagggg gaggtggctc tggaggagga ggctcagaag tccaactggt cgaatccggg	420
ggagggctcg tacagccggg tgggtccctc aaactctctt gtgcggcctc agggtttacc	480
ttcagtacat acgcgatgaa ttgggtccgg caggccagtg ggaaagggtc cgaatgggta	540
ggacgaatcc gatcaaaata caacaactac gctacttatt acgtgattc cgtgaaggac	600
agattcacia tatcccgcga cgatagcaag aatacggcat atcttcagat gaattctctt	660
aaaactgagg ataccgctgt gtattactgc acaagacatg gtaatttttg aaactcatat	720
gtctcttggt tcgcttatig gggacagggc acgttggtta ccgtgtctag cggagggtgt	780
ggatcccagg tgcagctgaa acagagcggc ccgggcctgg tgcagccgag ccagagcctg	840
agcattacct gcaccgtgag cggcttttagc ctgaccaact atggcgtgca ttgggtgcgc	900
cagagcccgg gcaaaggcct ggaatggctg ggctgtatgt ggagcggcgg caacaccgat	960
tataacaccc cgtttaccag ccgcctgagc attaacaag ataacagcaa aagccagggtg	1020
ttttttaaaa tgaacagcct gcaaagccag gataccgcga tttattattg cgcgcgcgcg	1080
ctgacctatt atgattatga atttgcgtat tggggccagg gcaccctggt gaccgtgagc	1140
gcggctagca ccaaggggcc atcgggtctc cccctggcac cctcctcaa gagcacctct	1200
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg	1260
tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc	1320
tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcagctt gggcacccag	1380
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag	1440
cccaaattct gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga atttgaaggg	1500
ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc	1560
cctgaggtea catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac	1620
tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac	1680
cagagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	1740
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cctcaatcga gaaaaccatc	1800
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag	1860
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgccctggta aaggcttcta tcccagcgac	1920
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc	1980
gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	2040
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac	2100
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa	2133

<210> 165
<211> 711

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 165

Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
1 5 10 15

Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser
20 25 30

Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln
35 40 45

Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg
50 55 60

Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys
65 70 75 80

Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
100 105 110

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr
180 185 190

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr
225 230 235 240

Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly
260 265 270

Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly
275 280 285

Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly
290 295 300

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp
305 310 315 320

Tyr Asn Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser
325 330 335

Lys Ser Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr
340 345 350

Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe
355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr
370 375 380

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
385 390 395 400

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
405 410 415

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
420 425 430

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
435 440 445

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
450 455 460

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
465 470 475 480

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
485 490 495

Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
500 505 510

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
515 520 525

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
530 535 540

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
545 550 555 560

Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
565 570 575

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
580 585 590

Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
595 600 605

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
610 615 620

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
625 630 635 640

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
645 650 655

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
660 665 670

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
675 680 685

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
690 695 700

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
705 710

<210> 166
<211> 669
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 166
tccgataatc atggcagtag cggtagccag atcttgctga cccagagccc ggtgattctg 60
agcgtgagcc cgggcgaacg tgtgagcttt agctgccgcg cgagccagag cattggcacc 120

aacattcatt ggtatcagca ggcaccaac ggcagcccgc gcctgctgat taaatatgcg 180
agcgaaagca ttagcggcat tccgagccgc tttagcggca gcggcagcgg caccgatttt 240
accctgagca ttaacagcgt ggaaagcgaa gatattgcgg attattattg ccagcagaac 300
aacaactggc cgaccacctt tggcgcgggc accaaactgg aactgaaacg tacggtggct 360
gcaccatctg tcttcattctt cccgccatct gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct 420
gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc agagaggcca agtacagtg gaaggtggat 480
aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag agtgtcacag agcaggacag caaggacagc 540
acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc 600
tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg 660
ggagagtgt 669

<210> 167
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 167

Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser
1 5 10 15

Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys
20 25 30

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg
35 40 45

Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile
50 55 60

Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
65 70 75 80

Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr
85 90 95

Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
100 105 110

Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
115 120 125

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
130 135 140

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
145 150 155 160

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
165 170 175

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
180 185 190

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
195 200 205

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 168
<211> 2256
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 168
caaggccagt ctggatccgg ttatctgtgg ggttgcgagt ggaattgcgg agggatcact 60
acaggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggtatat cgagtggatt gctgtctggc 120
agatctgacc aacacggcgg cggttctcaa actgtagtaa ctcaagaacc aagcttctcc 180
gtctcccctg ggggaacagt cacacttacc tgccgaagta gtacaggtagc tgttacgacc 240
agtaactatg ccaattgggt acaacaaacg cctggtcagg ctccgcgcgg attgatagga 300
ggcacgaata aacgggcacc cggtgtcccg gacagattca gcggaagcat actcggtaat 360
aaggcagctc ttactatcac tggggcccaa gctgatgatg aaagtgatta ttattgtgcg 420
ctctggtaca gcaacctctg ggtgtttggg ggtggcacga aacttactgt cttgggcggc 480
ggcggatcag ggggaggtgg ctctggagga ggaggctcag aagtccaact ggtcgaatcc 540
gggggagggc tcgtacagcc ggggtgggtcc ctcaaactct cttgtgcggc ctcagggttt 600
accttcagta catacgcgat gaattgggtc cggcaggcca gtgggaaagg gctcgaatgg 660
gtaggacgaa tccgatcaaa atacaacaac tacgtactt attacgtga ttccgtgaag 720
gacagattca caatatcccg cgacgatagc agaatacgg catatcttca gatgaattct 780
cttaaaactg aggataccgc tgtgtattac tgcacaagac atggtaattt tggaaactca 840
tatgtctctt gggtcgctta ttggggacag ggcacgttgg ttaccgtgtc tagcggaggt 900
ggtggatccc aggtgcagct gaaacagagc ggcccgggcc tgggtgcagcc gagccagagc 960
ctgagcatta cctgcaccgt gagcggttt agcctgacca actatggcgt gcattgggtg 1020
cgccagagcc cgggcaaagg cctggaatgg ctgggcgtga tttggagcgg cggcaacacc 1080
gattataaca ccccgtttac cagccgcctg agcattaaca aagataacag caaaagccag 1140

gtgtttttta aaatgaacag cctgcaaagc caggataaccg cgattttatta ttgcgcgcgc 1200
gcgctgacct attatgatta tgaattttgcg tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg 1260
agcgcggtta gcaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc 1320
tctgggggca cagcgggcct gggtgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 1380
gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggctgcaca ccttcccggc tgtcctacag 1440
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag ctggggcacc 1500
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaa cccagcaaca ccaagggtga caagaaagt 1560
gagcccaaat ctgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaatttgaa 1620
gggggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg 1680
accctgagg tcacatgctt ggtgggtggc gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 1740
aactggtacg tggacggcgt ggagggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 1800
taccagagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1860
ggcaaggagt acaagtcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcctcaat cgagaaaacc 1920
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacagggtg acacctgcc cccatcccgg 1980
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 2040
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct 2100
cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 2160
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggtctt gcacaaccac 2220
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 2256

<210> 169
<211> 752
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 169

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

Gly Gly Ile Thr Thr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly
35 40 45

Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly
50 55 60

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr
65 70 75 80

Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg
85 90 95

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg
100 105 110

Phe Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly
115 120 125

Ala Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser
130 135 140

Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
165 170 175

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
180 185 190

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn
195 200 205

Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile
210 215 220

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
225 230 235 240

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
245 250 255

Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
260 265 270

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp
275 280 285

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
290 295 300

Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser
305 310 315 320

Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly
325 330 335

Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly

	340		345		350	
Val	Ile	Trp	Ser	Gly	Gly	Asn
		355				360
Thr	Asp	Tyr	Asn	Thr	Pro	Phe
					365	Thr
Ser						
Arg	Leu	Ser	Ile	Asn	Lys	Asp
	370				375	Asn
Ser						Lys
Ser						Gln
					380	Val
Phe						Phe
						Lys
Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Ser	Gln
	385				390	Asp
Thr						Ala
Ile						395
Tyr						Tyr
						Cys
Ala						400
Arg						
Ala	Leu	Thr	Tyr	Tyr	Asp	Tyr
			405			Glu
Phe						Ala
						410
Tyr						Trp
Gly						Gln
						415
Thr						
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala
			420			425
Ser						Lys
Gly						Pro
Ser						Val
						430
Phe						Pro
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser
		435				440
Thr						Ser
Gly						Gly
						445
Ala						Ala
						Leu
Gly						
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe
	450					455
Pro						Glu
Pro						Val
						460
Thr						Val
						Ser
Trp						Asn
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly
	465				470	Val
His						Thr
						475
Phe						Pro
						Ala
Val						Leu
						480
Gln						
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu
			485			490
Ser						Val
						Val
Thr						Val
						Pro
Ser						495
Ser						
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr
			500			505
Ile						Cys
						Asn
Val						Asn
						His
Lys						510
Pro						Ser
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys
		515				520
Glu						Pro
						Lys
Ser						525
Cys						Asp
						Lys
Thr						
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro
	530				535	Ala
Pro						Pro
						Glu
Phe						540
Glu						Gly
						Gly
Pro						545
Ser						Arg
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
					550	Pro
Lys						Lys
						Asp
Thr						555
Leu						Met
						Ile
Ser						560
Arg						
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
				565		Val
Val						Val
						570
Asp						Val
Ser						His
						Glu
Asp						575
Pro						
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
			580			Val
Asp						585
Gly						Val
						Glu
Val						590
His						Asn
						Ala
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
		595				600
Tyr						Gln
						605
Ser						Thr
						Tyr
Arg						Val
						Val

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
610 615 620

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr
625 630 635 640

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
645 650 655

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
660 665 670

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
675 680 685

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
690 695 700

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
705 710 715 720

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
725 730 735

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745 750

<210> 170
<211> 798
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 170
caaggccagt ctggccagt catctcacct cgtggttgtc cggacggccc atacgtcatg 60
tacggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggatccg gtatatcgag tggattgctg 120
tctggcagat ctgaccaaca cggcagtagc ggtaccacaga tcttgctgac ccagagcccc 180
gtgattctga gcgtagagccc gggcgaaagt gtgagcttta gctgccgcgc gagccagagc 240
attggcacca acattcattg gtatcagcag cgcaccaacg gcagcccgcg cctgctgatt 300
aaatatgcga gcgaaagcat tagcggcatt ccgagccgct ttagcggcag cggcagcggc 360
accgatttta ccctgagcat taacagcgtg gaaagcgaag atattgcgga ttattattgc 420
cagcagaaca acaactggcc gaccaccttt ggcgcgggca ccaaactgga actgaaacgt 480
acgggtggctg caccatctgt ctctcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 540
actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 600
aagggtgata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 660

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgtga gcaaagcaga ctacgagaaa 720
cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 780
ttcaacaggg gagagtgt 798

<210> 171
<211> 266
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 171

Gln Gly Gln Ser Gly Gln Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly
1 5 10 15
Pro Tyr Val Met Tyr Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30
Ser Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly
35 40 45
Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser
50 55 60
Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
65 70 75 80
Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
85 90 95
Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
100 105 110
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
115 120 125
Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
130 135 140
Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
145 150 155 160
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
165 170 175
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
180 185 190
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
195 200 205

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
210 215 220

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
225 230 235 240

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
245 250 255

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
260 265

<210> 172
<211> 2244
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 172

caaggccagt ctggccaaat gatgtattgc ggtgggaatg aggtgttgtg cgggccgcgg	60
gttggtctga gcggtggcag cgggtggctct ggtggtctga gcggccgttc cgataatcat	120
ggcggcgggtt ctacagaccgt ggtcacacag gagccctcac tgacagtgag ccctggcggg	180
accgtcacac tgacttgtcg cagttcaact ggcccgctga ctaccagcaa ttacgctaac	240
tgggtccagc agaaaccagg acaggcacca cgaggactga tcggaggaac taataagaga	300
gcaccaggaa cccctgcaag gttctccgga tctctgctgg ggggaaaagc cgctctgaca	360
ctgagcggcg tgcagcctga ggacgaagct gagtactatt gcgcactgtg gtactccaac	420
ctgtgggtgt ttggcggggg aactaagctg accgtcctgg gaggaggagg aagcggagga	480
ggaggagcgg gaggaggagg atccgaagtg cagctggtcg agagcggagg aggactggtg	540
cagccaggag gatccctgaa gctgtcttgt gcagccagtg gcttcacctt caacacttac	600
gcaatgaact ggggtgcgga ggcacctggg aagggactgg aatgggtcgc ccggatcaga	660
tctaataaca ataactatgc cacctactat gctgacagtg tgaaggatag gttcaccatt	720
tcacgcgacg atagcaaaaa cacagcttat ctgcagatga ataacctgaa gaccgaggat	780
acagcagtgt actattgcgt cagacacggc aatttcggga actcttacgt gagttggttt	840
gcctattggg gacaggggac actggtcacc gtctcctcag gaggtggtgg atcccaagtg	900
acctgagag agtctggccc tgccctcgtg aagcctaccc agacctgac actgacctgc	960
accttcagcg gcttcagcct gagcaccagc ggcatgtctg tgggctggat cagacagcct	1020
cctggcaagg ccctggaatg gctggccgac atttggtggg acgacaagaa ggactacaac	1080
cccagcctga agtcccggtc gaccatcagc aaggacacca gcaagaacca ggtggtgctg	1140
aaagtgacca acatggaccc cgccgacacc gccacctact actgcgccag atccatgac	1200

accaaactggt acttcgacgt gtggggagcc ggcaccaccg tgacagtgtc atctgctagc 1260
accaagggcc catcggtctt ccccttggca ccctctcca agagcacctc tgggggcaca 1320
gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 1380
tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggtg tcctacagtc ctcaggactc 1440
tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 1500
tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagtta gccc aaatct 1560
tgtgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 1620
gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgga cctgaggtc 1680
acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gacctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 1740
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta ccagagcacg 1800
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1860
aagtgaagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaacat ctccaaagcc 1920
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccgga ggagatgacc 1980
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catgccgtg 2040
gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 2100
tccgacggt ctttcttct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 2160
gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctgtc acaaccacta cagcagaag 2220
agcctctccc tgtctccggg taaa 2244

<210> 173
<211> 748
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 173

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

Cys Gly Pro Arg Val Gly Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
35 40 45

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu
50 55 60

Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
65 70 75 80

Trp Val Gln Gln Lys₈₅ Pro Gly Gln Ala Pro₉₀ Arg Gly Leu Ile Gly₉₅ Gly

Thr Asn Lys Arg₁₀₀ Ala Pro Gly Thr₁₀₅ Pro Ala Arg Phe Ser Gly₁₁₀ Ser Leu

Leu Gly Gly₁₁₅ Lys Ala Ala Leu Thr₁₂₀ Leu Ser Gly Val₁₂₅ Gln Pro Glu Asp

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala₁₃₅ Leu Trp Tyr Ser Asn₁₄₀ Leu Trp Val Phe

Gly Gly Gly Thr Lys₁₅₀ Leu Thr Val Leu Gly Gly₁₅₅ Gly Gly Ser Gly₁₆₀ Gly

Gly Gly Ser Gly Gly₁₆₅ Gly Gly Ser Glu Val₁₇₀ Gln Leu Val Glu Ser₁₇₅ Gly

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser₁₈₅ Leu Lys Leu Ser Cys₁₉₀ Ala Ala

Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr₂₀₀ Ala Met Asn Trp Val₂₀₅ Arg Gln Ala

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp₂₁₅ Val Ala Arg Ile Arg₂₂₀ Ser Lys Tyr Asn

Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr₂₃₀ Ala Asp Ser Val Lys₂₃₅ Asp Arg Phe Thr Ile₂₄₀

Ser Arg Asp Asp Ser₂₄₅ Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn₂₅₅ Asn Leu

Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr₂₆₅ Cys Val Arg His Gly₂₇₀ Asn Phe

Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe₂₈₀ Ala Tyr Trp Gly Gln₂₈₅ Gly Thr Leu

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly₂₉₅ Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Arg Glu

Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln Thr₃₁₅ Leu Thr Leu Thr Cys₃₂₀

Thr Phe Ser Gly Phe₃₂₅ Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Ser Val Gly₃₃₅ Trp

Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala Asp₃₅₀ Ile Trp

Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr
355 360 365

Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Lys Val Thr Asn
370 375 380

Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Ile
385 390 395 400

Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val
405 410 415

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
420 425 430

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
435 440 445

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
450 455 460

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
465 470 475 480

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
485 490 495

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
500 505 510

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
515 520 525

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
530 535 540

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
545 550 555 560

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
565 570 575

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
580 585 590

Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
595 600 605

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
610 615 620

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
625 630 635 640

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
645 650 655

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
660 665 670

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
675 680 685

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
690 695 700

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
705 710 715 720

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
725 730 735

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 174
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 174
gacatccaga tgacccagag ccccagcaca ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60
atcacatgca agtgccagct gagcgtgggc tacatgcact ggtatcagca gaagcccggc 120
aaggccccca agctgctgat ctacgacacc agcaagctgg cctccggcgt gcccagcaga 180
ttttctggca gcggctccgg caccgagttc accctgacaa tcagcagcct gcagcccgac 240
gacttcgcca cctactactg ttttcaaggc tccggtacc ctttcacctt cggcggaggc 300
accaagctgg aaatcaagcg gacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg 600
agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 175

<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 175

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Cys Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 176
<211> 18

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 176
caaggccagt ctggccaa 18

<210> 177
<211> 2223
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 177
atgatgtatt gcggtgggaa tgagggtgtg tgcggggccgc gggttggctc gagcgggtggc 60
agcgggtggct ctggtggtct gagcggccgt tccgataatc atggcggcgg ttctcagacc 120
gtggtcacac aggagccctc actgacagtg agccctggcg ggaccgtcac actgacttgt 180
cgcagttcaa ctggcgccgt gactaccagc aattacgcta actgggtcca gcagaaacca 240
ggacaggcac cagaggact gatcggagga actaataaga gagcaccagg aacccttga 300
aggttctccg gatctctgct ggggggaaaa gccgctctga cactgagcgg cgtgcagcct 360
gaggacgaag ctgagtacta ttgcgcactg tggtactcca acctgtgggt gtttggcggg 420
ggaactaagc tgaccgtcct gggaggagga ggaagcggag gaggaggag cggaggagga 480
ggatccgaag tgcagctggt cgagagcggg ggaggactgg tgcagccagg aggatccctg 540
aagctgtctt gtgcagccag tggtttcacc ttcaacactt acgcaatgaa ctgggtgcgg 600
caggcacctg ggaagggact ggaatgggtc gcccgatca gatctaaata caataactat 660
gccacctact atgtgacag tgtgaaggat aggttcacca ttacgcga cgatagcaaa 720
aacacagctt atctgcagat gaataacctg aagaccgagg atacagcagt gtactattgc 780
gtcagacacg gcaatttcgg gaactcttac gtgagttggt ttgcctattg gggacagggg 840
acactggtea ccgtctctc aggaggtggt ggatccagg tgcagctgaa acagagcggc 900
ccgggcctgg tgcagccgag ccagagcctg agcattacct gcaccgtgag cggctttagc 960
ctgaccaact atggcgtgca ttgggtgcgc cagagcccgg gcaaaggcct ggaatggctg 1020
ggcgtgattt ggagcggcgg caacaccgat tataacaccc cgtttaccag ccgcctgagc 1080
attaacaaag ataacagcaa aagccagggtg ttttttaaaa tgaacagcct gcaaagccag 1140
gataccgca tttattattg cgcgcgcgcg ctgacctatt atgattatga atttgcgtat 1200
tggggccagg gcacctggt gaccgtgagc gcgctagca ccaaggggccc atcggtcttc 1260
cccctggcac cctctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 1320
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcct gaccagcggc 1380
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 1440

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 1500
agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 1560
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 1620
cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgagggtca catgcgtggt ggtggacgtg 1680
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 1740
gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac cagagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 1800
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 1860
gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1920
caggtgtaca ccctgcccc atcccgagg gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1980
tgcttggtca aaggcttcta tccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 2040
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc 2100
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 2160
gtgatgcatg aggtctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 2220
aaa 2223

<210> 178
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 178

Gln Gly Gln Ser Gly Gln
1 5

<210> 179
<211> 741
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 179

Met Met Tyr Cys Gly Gly Asn Glu Val Leu Cys Gly Pro Arg Val Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
35 40 45

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr
50 55 60

Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
65 70 75 80

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
85 90 95

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
100 105 110

Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
115 120 125

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
130 135 140

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
165 170 175

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
180 185 190

Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
195 200 205

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
225 230 235 240

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
245 250 255

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser
260 265 270

Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val
290 295 300

Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
305 310 315 320

Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly

	325		330		335
Leu Glu Trp	Leu Gly Val Ile Trp	Ser Gly Gly Asn Thr	Asp Tyr Asn		
	340	345	350		
Thr Pro Phe	Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser				
	355	360	365		
Gln Val Phe Phe Lys Met	Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile				
	370	375	380		
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr	Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr				
	385	390	395	400	
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val	Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly				
	405	410	415		
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro	Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly				
	420	425	430		
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val					
	435	440	445		
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe					
	450	455	460		
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val					
	465	470	475	480	
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val					
	485	490	495		
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys					
	500	505	510		
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu					
	515	520	525		
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr					
	530	535	540		
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val					
	545	550	555	560	
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val					
	565	570	575		
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser					
	580	585	590		

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
595 600 605

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
610 615 620

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
625 630 635 640

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
645 650 655

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
660 665 670

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
675 680 685

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
690 695 700

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
705 710 715 720

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
725 730 735

Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 180
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 180
caaggccagt ctggccag

18

<210> 181
<211> 765
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 181
tgcattcac ctctgtgttg tccggacggc ccatacgtca tgtacggctc gagcgggtggc
agcgggtggct ctggtggatc cggtctgagc ggccgttccg ataactcatgg cagtagcgg
accagatct tgctgaccca gagcccgtg attctgagcg tgagcccggg cgaacgtgtg

60
120
180

agcttttagct gccgcgcgag ccagagcatt ggcaccaaca ttcattggta tcagcagcgc 240
accaacggca gcccgcgcct gctgattaaa tatgcgagcg aaagcattag cggcattccg 300
agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gattttaccc tgagcattaa cagcgtggaa 360
agcgaagata ttgcggatta ttattgccag cagaacaaca actggccgac cacctttggc 420
gcgggcacca aactggaact gaaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 480
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 540
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cccccaatc gggtaactcc 600
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 660
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 720
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 765

<210> 182
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 182

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30
Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser
35 40 45
Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys
50 55 60
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg
65 70 75 80
Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile
85 90 95
Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110
Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr
115 120 125
Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 183
<211> 2223
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 183
atgatgtatt gcggtgggaa tgagggtgtg tgcgggccgc gggttggctc gagcgggtggc 60
agcgggtggct ctggtggtgg tggaggctcg ggcgggtggga gcggcggcgg ttctcagacc 120
gtggtcacac aggagccctc actgacagtg agccctggcg ggaccgtcac actgacttgt 180
cgcagttcaa ctggcgccgt gactaccagc aattacgcta actgggtcca gcagaaacca 240
ggacaggcac cacgaggact gatcggagga actaataaga gagcaccagg aaccctgca 300
aggttctccg gatctctgct ggggggaaaa gccgtctga cactgagcgg cgtgcagcct 360
gaggacgaag ctgagtacta ttgcgcactg tggactcca acctgtgggt gtttggcggg 420
ggaactaagc tgaccgtcct gggaggagga ggaagcggag gaggaggag cggaggagga 480
ggatccgaag tgcagctggt cgagagcgga ggaggactgg tgcagccagg aggatccctg 540
aagctgtctt gtgcagccag tggcttcacc ttcaacactt acgcaatgaa ctgggtgcgg 600
caggcacctg ggaagggact ggaatgggtc gcccgatca gatctaaata caataactat 660
gccacctact atgctgacag tgtgaaggat aggttcacca ttacgcga cgatagcaaa 720
aacacagctt atctgcagat gaataacctg aagaccgagg atacagcagt gtactattgc 780
gtcagacacg gcaatttcgg gaactcttac gtgagttggt ttgcctattg gggacagggg 840
acactgggtca ccgtctctc aggaggtggt ggatcccagg tgcagctgaa acagagcggc 900

ccgggcctgg tgcagccgag ccagagcctg agcattacct gcaccgtgag cggcttttagc 960
ctgaccaact atggcgtgca ttgggtgcgc cagagcccgg gcaaaggcct ggaatggctg 1020
ggcgtgattt ggagcggcgg caacaccgat tataacaccc cgtttaccag ccgcctgagc 1080
attaacaaag ataacagcaa aagccagggtg ttttttaaaa tgaacagcct gcaaagccag 1140
gataccgcga ttattattg cgcgcgcgcg ctgacctatt atgattatga atttgcgtat 1200
tggggccagg gcacctggt gaccgtgagc gcggttagca ccaagggcc atcggtcttc 1260
ccccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 1320
aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 1380
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 1440
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 1500
agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 1560
ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 1620
ccaaggaca cctcatgat ctcccgacc cctgaggtea catgcgtggt ggtggacgtg 1680
agccacgaag accctgaggt caagtccaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 1740
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac cagagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 1800
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 1860
gcccctccag ccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1920
cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccagggt cagcctgacc 1980
tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 2040
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgtggact ccgacggctc cttcttctc 2100
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcattgctcc 2160
gtgatgcatg aggcctctga caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 2220
aaa 2223

<210> 184
<211> 741
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 184

Met Met Tyr Cys Gly Gly Asn Glu Val Leu Cys Gly Pro Arg Val Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
35 40 45

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr
 50 55 60
 Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
 65 70 75 80
 Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
 85 90 95
 Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
 100 105 110
 Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
 115 120 125
 Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 130 135 140
 Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 145 150 155 160
 Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
 165 170 175
 Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
 180 185 190
 Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 195 200 205
 Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
 210 215 220
 Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
 225 230 235 240
 Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
 245 250 255
 Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser
 260 265 270
 Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
 275 280 285
 Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val
 290 295 300
 Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser

305		310		315		320
Leu Thr Asn Tyr	Gly Val His Trp Val	Arg Gln Ser Pro Gly	Lys Gly			
	325	330	335			
Leu Glu Trp	Leu Gly Val Ile Trp	Ser Gly Gly Asn Thr	Asp Tyr Asn			
	340	345	350			
Thr Pro Phe Thr	Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp	Asn Ser Lys Ser				
	355	360	365			
Gln Val Phe Phe	Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser	Gln Asp Thr Ala Ile				
	370	375	380			
Tyr Tyr Cys Ala Arg	Ala Leu Thr Tyr Tyr	Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr				
	385	390	395	400		
Trp Gly Gln Gly	Thr Leu Val Thr Val	Ser Ala Ala Ser Thr	Lys Gly			
	405	410	415			
Pro Ser Val Phe	Pro Leu Ala Pro Ser	Ser Lys Ser Thr	Ser Gly Gly			
	420	425	430			
Thr Ala Ala Leu	Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe	Pro Glu Pro Val				
	435	440	445			
Thr Val Ser Trp	Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	Gly Val His Thr Phe				
	450	455	460			
Pro Ala Val Leu	Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	Leu Ser Ser Val Val				
	465	470	475	480		
Thr Val Pro Ser	Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys	Asn Val				
	485	490	495			
Asn His Lys Pro	Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val	Glu Pro Lys				
	500	505	510			
Ser Cys Asp Lys	Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro	Ala Pro Glu Leu				
	515	520	525			
Leu Gly Gly Pro	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	Lys Pro Lys Asp Thr				
	530	535	540			
Leu Met Ile Ser	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val	Asp Val				
	545	550	555	560		
Ser His Glu Asp	Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val	Asp Gly Val				
	565	570	575			

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
580 585 590

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
595 600 605

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
610 615 620

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
625 630 635 640

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
645 650 655

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
660 665 670

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
675 680 685

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
690 695 700

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
705 710 715 720

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
725 730 735

Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 185
<211> 756
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 185
tgcattctcac ctcgtggttg tccggacggc ccatacgtca tgtacggctc gagcgggtggc 60
agcgggtggct ctggtggctc aggtggaggc tcgggcggtg ggagcggcgg ttctgatatc 120
ttgctgaccc agagcccgtt gattctgagc gtgagcccgg gcgaacgtgt gagcttttagc 180
tgccgcgcga gccagagcat tggcaccaac attcattggt atcagcagcg caccaacggc 240
agcccgcgcc tgctgattaa atatgcgagc gaaagcatta gcggcattcc gagccgtttt 300
agcggcagcg gcagcggcac cgattttacc ctgagcatta acagcgtgga aagcgaagat 360
attgcggatt attattgcc aacgaacaac aactggccga ccaccttttg cgcgggcacc 420

aaactggaac tgaacgtac ggtggctgca ccatctgtct tcatcttccc gccatctgat 480
gagcagttga aatctggaac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaataactt ctatcccaga 540
gaggccaaag tacagtggaa ggtggataac gccctccaat cgggtaactc ccaggagagt 600
gtcacagagc aggacagcaa ggacagcacc tacagcctca gcagcaccct gacgctgagc 660
aaagcagact acgagaaaca caaagtctac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc 720
tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtgt 756

<210> 186
<211> 252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 186

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
20 25 30
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile
35 40 45
Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser
50 55 60
Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly
65 70 75 80
Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile
85 90 95
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser
100 105 110
Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln
115 120 125
Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
130 135 140
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
145 150 155 160
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
165 170 175

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
180 185 190

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
195 200 205

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
210 215 220

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
225 230 235 240

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 187
<211> 2238
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 187
atgatgtatt gcggtgggaa tgagggtgttg tgcgggccgc gggttggctc gagcgggtggc 60
agcgggtggct ctggtggtat ctcttccgga ctgctgtccg gcagatccga caatcacggc 120
ggcggttctc agaccgtggt cacacaggag ccctcactga cagttagccc tggcgggacc 180
gtcacactga cttgtcgcag ttcaactggc gccgtgacta ccagcaatta cgctaactgg 240
gtccagcaga aaccaggaca ggcaccacga ggactgatcg gaggaactaa taagagagca 300
ccaggaaccc ctgcaagggt ctccggatct ctgctggggg gaaaagccgc tctgacactg 360
agcggcgtgc agcctgagga cgaagctgag tactattgcg cactgtggta ctccaacctg 420
tgggtgtttg gcgggggaac taagctgacc gtcttgggag gaggaggaag cggaggagga 480
gggagcggag gaggaggatc cgaagtgcag ctggtcgaga gcggaggagg actggtgcag 540
ccaggaggat ccctgaagct gtcttgtgca gccagtggct tcaccttcaa cacttacgca 600
atgaactggg tgcggcaggc acctgggaag ggactggaat gggtcgcccc gatcagatct 660
aaatacaata actatgccac ctactatgct gacagtgtga aggataggtt caccatttca 720
cgcgacgata gcaaaaacac agcttatctg cagatgaata acctgaagac cgaggataca 780
gcagtgtact attgcgtcag acacggcaat ttcgggaact cttacgtgag ttggtttgcc 840
tattggggac aggggacact ggtcaccgtc tcttcaggag gtggtggatc ccaggtgcag 900
ctgaaacaga gcggcccggt cctggtgcag ccgagccaga gcctgagcat tacctgcacc 960
gtgagcggct ttagcctgac caactatggc gtgcattggg tgcgccagag cccgggcaaa 1020
ggcctggaat ggctgggcgt gatttggagc ggcggaaca ccgattataa caccctgttt 1080
accagccgcc tgagcattaa caaagataac agcaaaagcc aggtgttttt taaatgaac 1140

agcctgcaaa gccaggatac cgcgatttat tattgcgcgc gcgcgctgac ctattatgat 1200
tatgaatttg cgtattgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcgcggc tagcaccaag 1260
ggcccatcgg tcttccccct ggcaacctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 1320
ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc gaaccggtga cgggtgctgt gaactcaggc 1380
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 1440
ctcagcagcg tggtagccgt gccctccagc agcttgggca cccagacctt catctgcaac 1500
gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaaag ttgagccaa atcttgtgac 1560
aaaactcaca catgcccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 1620
ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggaccttga ggtcacatgc 1680
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacctt gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 1740
gtggagggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtaccagag cacgtaccgt 1800
gtggtcagcg tcttcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 1860
aaggcttcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaaggg 1920
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1980
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcg cgtggagtgg 2040
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgtt ggactccgac 2100
ggctccttct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 2160
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 2220
tccctgtctc cgggtaaa 2238

- <210> 188
- <211> 746
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成的
- <400> 188

Met Met Tyr Cys Gly Gly Asn Glu Val Leu Cys Gly Pro Arg Val Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr
35 40 45

Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
50 55 60

Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp
65 70 75 80

Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr
85 90 95

Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu
100 105 110

Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu
115 120 125

Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly
130 135 140

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
165 170 175

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
180 185 190

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
195 200 205

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn
210 215 220

Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
225 230 235 240

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
245 250 255

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
260 265 270

Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
275 280 285

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser
290 295 300

Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr
305 310 315 320

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln
325 330 335

Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly

340															345															350														
Asn	Thr	Asp	Tyr	Asn	Thr	Pro	Phe	Thr	Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Asn	Lys																													
		355					360					365																																
Asp	Asn	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Phe	Phe	Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Ser																													
		370					375					380																																
Gln	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Ala	Leu	Thr	Tyr	Tyr	Asp																													
		385					390					395																																
Tyr	Glu	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala																													
				405					410					415																														
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys																													
				420					425					430																														
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr																													
				435					440					445																														
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser																													
				450					455					460																														
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser																													
				465					470					475																														
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr																													
				485					490					495																														
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys																													
				500					505					510																														
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys																													
				515					520					525																														
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro																													
				530					535					540																														
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys																													
				545					550					555																														
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp																													
				565					570					575																														
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu																													
				580					585					590																														
Glu	Gln	Tyr	Gln	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu																													
				595					600					605																														

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
610 615 620

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
625 630 635 640

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
645 650 655

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
660 665 670

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
675 680 685

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
690 695 700

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
705 710 715 720

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
725 730 735

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 189
<211> 780
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 189
tgcattctcac ctcgtggttg tccggacggc ccatacgtca tgtacggctc gagcgggtggc 60
agcgggtggct ctggtggatc cggtattagc agtggctctgt taagcggtcg tagcgataat 120
catggcagta gcggtaccca gatcttgctg acccagagcc cggtgattct gagcgtgagc 180
ccgggcgaac gtgtgagctt tagctgccgc gcgagccaga gcattggcac caacattcat 240
tggtatcagc agcgcaccaa cggcagcccg cgctgctga ttaaatatgc gagcgaaagc 300
attagcggca ttccgagccg ctttagcggc agcggcagcg gcaccgattt taccctgagc 360
attaacagcg tggaaagcga agatattgcg gattattatt gccagcagaa caacaactgg 420
ccgaccacct ttggcgcggg caccaaactg gaactgaaac gtacgggtggc tgcaccatct 480
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 540
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgccctc 600
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 660

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaaagt ctacgcctgc 720
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 780

<210> 190
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 190

Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45
Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60
Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80
Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95
Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125
Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140
Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160
Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175
Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190
Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

<210> 191
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 191
caaggccagt ctggatcc 18

<210> 192
<211> 2226
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 192
ggttatctgt ggggttgcga gtggaattgc ggagggatca ctacaggctc gagcgggtggc 60
agcgggtggct ctggttgtct gagcggccgt tccgataatc atggcggcgg ttctcaaact 120
gtagttaactc aagaaccaag ctctctccgtc tcccctgggg gaacagtcac acttacctgc 180
cgaagtagta caggtgctgt tacgaccagt aactatgcc aattgggtaca acaaacgcct 240
ggtcaggctc cgcgcggtt gataggaggc acgaataaac gggcaccgg tgtcccggac 300
agattcagcg gaagcatact cggttaataag gcagctctta ctatcactgg ggcccaagct 360
gatgatgaaa gtgattatta ttgtgcgtc ttgtacagca acctctgggt gtttgggggt 420
ggcacgaaac ttactgtctt gggcggcggc ggatcagggg gaggtggctc tggaggagga 480
ggctcagaag tccaactggt cgaatccggg ggagggctcg tacagccggg tgggtccctc 540
aaactctctt gtgcggcctc agggtttacc ttcagtacat acgcgatgaa ttgggtccgg 600
caggccagtg ggaaagggt cgaatgggta ggacgaatcc gatcaaaata caacaactac 660
gctacttatt acgctgattc cgtgaaggac agattcaca tatcccgca cgatagcaag 720
aatacggcat atcttcagat gaattctctt aaaactgagg ataccgctgt gtattactgc 780
acaagacatg gtaattttgg aaactcatat gtctcttggg tcgcttattg gggacagggc 840
acgttggtta ccgtgtctag cggaggtggt ggatcccagg tgcagctgaa acagagcggc 900

ccgggcctgg tgcagccgag ccagagcctg agcattacct gcaccgtgag cggttttagc 960
ctgaccaact atggcgtgca ttgggtgcgc cagagcccgg gcaaaggcct ggaatggctg 1020
ggcgtgattt ggagcggcgg caacaccgat tataacaccc cgtttaccag ccgcctgagc 1080
attaacaaag ataacagcaa aagccaggtg ttttttaaaa tgaacagcct gcaaagccag 1140
gataccgcga tttattattg cgcgcgcgcg ctgacctatt atgattatga atttgcgtat 1200
tggggccagg gcacctggt gaccgtgagc gcggctagca ccaagggccc atcgggtctt 1260
ccccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 1320
aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc 1380
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 1440
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 1500
agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 1560
ccaccgtgcc cagcacctga atttgaaggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 1620
ccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggta catgcgtggt ggtggacgtg 1680
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 1740
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aatagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 1800
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 1860
gcccctccag cctcaatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1920
cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1980
tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 2040
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgtggact ccgacggctc cttcttctc 2100
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcattgctc 2160
gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 2220
aaatga 2226

<210> 193
<211> 741
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 193

Gly Tyr Leu Trp Gly Cys Glu Trp Asn Cys Gly Gly Ile Thr Thr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe
35 40 45

Ser Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr
50 55 60

Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro
65 70 75 80

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
85 90 95

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala
100 105 110

Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys
115 120 125

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
130 135 140

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
165 170 175

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
180 185 190

Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu
195 200 205

Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
225 230 235 240

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
245 250 255

Val Tyr Tyr Cys Thr Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser
260 265 270

Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val
290 295 300

Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser

305		310		315		320
Leu Thr Asn Tyr	Gly Val His Trp Val	Arg Gln Ser Pro Gly	Lys Gly			
	325	330	335			
Leu Glu Trp	Leu Gly Val Ile Trp	Ser Gly Gly Asn Thr	Asp Tyr Asn			
	340	345	350			
Thr Pro Phe	Thr Ser Arg Leu	Ser Ile Asn Lys Asp	Asn Ser Lys Ser			
	355	360	365			
Gln Val Phe	Phe Lys Met Asn Ser Leu	Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile				
	370	375	380			
Tyr Tyr Cys Ala Arg	Ala Leu Thr Tyr Tyr	Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr				
	385	390	395			400
Trp Gly Gln Gly	Thr Leu Val Thr Val	Ser Ala Ala Ser Thr	Lys Gly			
	405	410	415			
Pro Ser Val	Phe Pro Leu Ala Pro	Ser Ser Lys Ser Thr	Ser Gly Gly			
	420	425	430			
Thr Ala Ala	Leu Gly Cys Leu Val	Lys Asp Tyr Phe Pro	Glu Pro Val			
	435	440	445			
Thr Val Ser	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr	Ser Gly Val His Thr Phe				
	450	455	460			
Pro Ala Val	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr	Ser Leu Ser Ser Val Val				
	465	470	475			480
Thr Val Pro	Ser Ser Leu Gly Thr	Gln Thr Tyr Ile Cys	Asn Val			
	485	490	495			
Asn His Lys	Pro Ser Asn Thr Lys	Val Asp Lys Lys Val	Glu Pro Lys			
	500	505	510			
Ser Cys Asp	Lys Thr His Thr Cys	Pro Pro Cys Pro Ala	Pro Glu Phe			
	515	520	525			
Glu Gly Gly	Pro Ser Val Phe Leu Phe	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr				
	530	535	540			
Leu Met Ile	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr	Cys Val Val Val Asp Val				
	545	550	555			560
Ser His Glu	Asp Pro Glu Val Lys Phe	Asn Trp Tyr Val Asp Gly	Val			
	565	570	575			

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
580 585 590

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
595 600 605

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
610 615 620

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
625 630 635 640

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
645 650 655

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
660 665 670

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
675 680 685

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
690 695 700

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
705 710 715 720

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
725 730 735

Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 194
<211> 2226
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 194
ggttatctgt ggggttgcca gtggaattgc ggagggatca ctacaggctc gagcgggtggc 60
agcgggtggct ctggtggtct gagcgccgt tccgataatc atggcggcgg ttctcaaact 120
gtagtaactc aagaaccaag cttctccgtc tcccctgggg gaacagtcac acttacctgc 180
cgaagtagta caggtgctgt tacgaccagt aactatgcca attgggtaca acaaacgcct 240
ggtcaggctc cgcgcggtat gataggaggc acgaataaac gggcacccgg tgtcccggaac 300
agattcagcg gaagcatact cggtataaag gcagctctta ctatcactgg ggcccaagct 360
gatgatgaaa gtgattatta ttgtgcgctc tggtacagca acctctgggt gtttgggggt 420

ggcacgaaac ttactgtctt gggcggcggc ggatcagggg gaggtggctc tggaggagga	480
ggctcagaag tccaactggt cgaatccggg ggagggctcg tacagccggg tgggtccctc	540
aaactctctt gtgcggcctc aggggtttacc ttcagtacat acgcgatgaa ttgggtccgg	600
caggccagtg ggaaagggtc cgaatgggta ggacgaatcc gatcaaaata caacaactac	660
gctacttatt acgctgattc cgtgaaggac agattcacia tatcccgcga cgatagcaag	720
aatacggcat atcttcagat gaattctctt aaaactgagg ataccgctgt gtattactgc	780
acaagacatg gtaattttgg aaactcata gtctcttggg tcgcttattg gggacagggc	840
acgttgggta ccgtgtctag cggaggtggg ggatcccagg tgcagctgaa acagagcggc	900
ccgggcctgg tgcagccgag ccagagcctg agcattacct gcaccgtgag cggctttagc	960
ctgaccaact atggcgtgca ttgggtgctc cagagcccgg gcaaaggcct ggaatggctg	1020
ggcgtgattt ggagcggcgg caacaccgat tataacaccc cgtttaccag ccgcctgagc	1080
attaacaaag ataacagcaa aagccagggt ttttttaaaa tgaacagcct gcaaagccag	1140
gataccgca tttattattg cgcgcgcgcg ctgacctatt atgattatga atttgcgtat	1200
tggggccagg gcaccctggt gaccgtgagc gcggctagca ccaagggcc atcgggtctc	1260
ccccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc	1320
aaggactact tccccgaacc ggtgacgggt tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc	1380
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg	1440
accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc	1500
agcaacacca aggtggacaa gaaagttag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc	1560
ccaccgtgcc cagcacctga atttgaaggg ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa	1620
cccaaggaca cctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg	1680
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat	1740
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac cagagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc	1800
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggc ctccaacaaa	1860
gccctcccag cctcaatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca	1920
cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggc cagcctgacc	1980
tgctgtgca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag	2040
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgtggact ccgacggctc cttcttctc	2100
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc	2160
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt	2220
aaatga	2226

- <210> 195
- <211> 741
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 195

Gly Tyr Leu Trp Gly Cys Glu Trp Asn Cys Gly Gly Ile Thr Thr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Asn His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe
35 40 45

Ser Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr
50 55 60

Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro
65 70 75 80

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
85 90 95

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala
100 105 110

Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys
115 120 125

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
130 135 140

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
165 170 175

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
180 185 190

Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu
195 200 205

Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
225 230 235 240

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

	245		250		255
Val Tyr Tyr Cys Thr Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser	260		265		270
Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly	275		280		285
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val	290		295		300
Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser	305		310		315
Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly	325		330		335
Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn	340		345		350
Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser	355		360		365
Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile	370		375		380
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr	385		390		395
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly	405		410		415
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly	420		425		430
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val	435		440		445
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe	450		455		460
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val	465		470		475
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val	485		490		495
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys	500		505		510

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
515 520 525

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
530 535 540

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
545 550 555 560

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
565 570 575

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
580 585 590

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
595 600 605

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
610 615 620

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
625 630 635 640

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
645 650 655

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
660 665 670

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
675 680 685

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
690 695 700

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
705 710 715 720

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
725 730 735

Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 196
<211> 2223
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

```

<400> 196
ggttatctgt ggggttgcca gtggaattgc ggagggatca ctacaggctc gagcgggtggc 60
agcgggtggct ctggtggctc gagcggccgt tccgatgata atggcggcgg ttctcaaact 120
gtagtaactc aagaaccaag cttctccgtc tccctgggg gaacagtcac acttacctgc 180
cgaagtagta caggtgctgt tacgaccagt aactatgcca attgggtaca acaaacgcct 240
ggtcaggctc cgcgcggatt gataggaggc acgaataaac gggcaccggg tgtcccgac 300
agattcagcg gaagcatact cggtaataag gcagctctta ctatcactgg ggcccaagct 360
gatgatgaaa gtgattatta ttgtgcgctc tggtagagca acctctgggt gtttgggggt 420
ggcacgaaac ttactgtctt gggcggcggc ggatcagggg gaggtggctc tggaggagga 480
ggctcagaag tccaactggt cgaatccggg ggagggtcgc tacagccggg tgggtccctc 540
aaactctctt gtgcggcctc agggtttacc ttacgtacat acgcgatgaa ttgggtccgg 600
caggccagtg ggaaagggtc cgaatgggta ggacgaatcc gatcaaaata caacaactac 660
gctacttatt acgtgattc cgtgaaggac agattcaca tatcccgca cgatagcaag 720
aatacggcat atcttcagat gaattctctt aaaactgagg ataccgtgt gtattactgc 780
acaagacatg gtaattttgg aaactcatat gtctcttggg tcgcttattg gggacagggc 840
acgttgggta ccgtgtctag cggagggtgt ggatcccagg tgcagctgaa acagagcggc 900
ccgggcctgg tgcagccgag ccagagcctg agcattacct gcaccgtgag cggctttagc 960
ctgaccaact atggcgtgca ttgggtgcgc cagagcccgg gcaaaggcct ggaatggctg 1020
ggcgtgattt ggagcggcgg caacaccgat tataacaccc cgtttaccag ccgcctgagc 1080
attaacaaag ataacagcaa aagccagggt ttttttaaaa tgaacagcct gcaaagccag 1140
gataccgca tttattattg cgcgcgcgcg ctgacctatt atgattatga atttgcgtat 1200
tggggccagg gcacctgggt gaccgtgagc gcggctagca ccaaggggcc atcgggtctc 1260
cccttggcac cctctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 1320
aaggactact tccccgaacc ggtgacgggt tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc 1380
gtgcacacct tcccggtgtt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtgggt 1440
accgtgccct ccagcagctt gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 1500
agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 1560
ccaccgtgcc cagcacctga atttgaaggg ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 1620
cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc cctgagggtc catgctgggt ggtggacgtg 1680
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 1740
gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtag cagagcacgt accgtgtgggt cagcgtcctc 1800
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 1860
gccctcccag cctcaatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1920
cagggtgata ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1980

```

tgccctgggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 2040
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc 2100
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 2160
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 2220
aaa 2223

<210> 197
<211> 741
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 197

Gly Tyr Leu Trp Gly Cys Glu Trp Asn Cys Gly Gly Ile Thr Thr Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30
Asp His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe
35 40 45
Ser Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr
50 55 60
Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro
65 70 75 80
Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
85 90 95
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala
100 105 110
Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys
115 120 125
Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
130 135 140
Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
165 170 175
Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

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

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
450 455 460

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
465 470 475 480

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
485 490 495

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
500 505 510

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
515 520 525

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
530 535 540

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
545 550 555 560

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
565 570 575

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
580 585 590

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
595 600 605

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
610 615 620

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
625 630 635 640

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
645 650 655

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
660 665 670

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
675 680 685

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
690 695 700

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
705 710 715 720

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
725 730 735

Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 198
<211> 768
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 198
caaggtctta gttgtgaagg ttgggcgatg aatagagaac aatgtcgagc cggaggtggc 60
tcgagcggcg gctctatctc ttccggactg ctgtccggca gatccgacca gcacggcgga 120
ggatcccaaa tcctgctgac acagtctcct gtcatactga gtgtctcccc cggcgagaga 180
gtctctttct catgtcgggc cagtcagtct attgggacta acatacactg gtaccagcaa 240
cgcaccaacg gaagcccgcg cctgctgatt aaatatgcga gcgaaagcat tagcggcatt 300
ccgagccgct ttagcggcag cggcagcggc accgatttta ccctgagcat taacagcgtg 360
gaaagcgaag atattgcgga ttattattgc cagcagaaca acaactggcc gaccaccttt 420
ggcgcgggca ccaaactgga actgaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 480
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 540
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 600
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 660
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 720
cagggcctga gctcgcccggt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 768

<210> 199
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 199

Leu Ser Cys Glu Gly Trp Ala Met Asn Arg Glu Gln Cys Arg Ala Gly
1 5 10 15
Gly Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg
20 25 30
Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro
35 40 45

Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg
50 55 60

Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr
65 70 75 80

Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
85 90 95

Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
100 105 110

Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys
115 120 125

Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu
130 135 140

Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
145 150 155 160

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
165 170 175

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
180 185 190

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
195 200 205

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
210 215 220

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
225 230 235 240

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250

<210> 200
<211> 2238
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 200
ggttatctgt ggggttgcga gtggaattgc ggagggatca ctacaggctc gagcgggtggc 60
agcgggtggct ctgggtggtat atcgagtggga ttgctgtctg gcagatctga cgatcacggc 120
ggcggttctc aaactgtagt aactcaagaa ccaagcttct ccgtctcccc tgggggaaca 180

gtcacactta cctgccgaag tagtacaggt gctgttacga ccagtaacta tgccaattgg	240
gtacaacaaa cgcctgggtca ggctccgcgc ggattgatag gaggcacgaa taaacgggca	300
cccgggtgtcc cggacagatt cagcgggaagc atactcggta ataaggcagc tcttactatc	360
actggggccc aagctgatga tgaaagtgat tattattgtg cgctctggta cagcaacctc	420
tgggtgtttg ggggtggcac gaaacttact gtcttgggcg gcggcggatc agggggaggt	480
ggctctggag gaggaggctc agaagtccaa ctggtcgaat ccgggggagg gctcgtacag	540
ccgggtgggt ccctcaaaact ctcttgtgcg gcctcagggt ttaccttcag tacatacgcg	600
atgaattggg tccggcaggc cagtgggaaa gggctcgaat gggtaggacg aatccgatca	660
aaatacaaca actacgtac ttattacgt gattccgtga aggacagatt cacaatatcc	720
cgcgacgata gcaagaatac ggcatatctt cagatgaatt ctcttaaaac tgaggatacc	780
gctgtgtatt actgcacaag acatggtaat tttggaaact catatgtctc ttggttcgct	840
tattggggac agggcacgtt ggttaccgtg tctagcggag gtggtggatc ccagggtgcag	900
ctgaaacaga gcggcccggg cctggtgcag ccgagccaga gcctgagcat tacctgcacc	960
gtgagcggct ttagcctgac caactatggc gtgcattggg tgcgccagag cccgggcaaa	1020
ggcctggaat ggctgggcgt gatttggagc ggcggaaca ccgattataa caccctgtt	1080
accagccgcc tgagcattaa caaagataac agcaaaagcc aggtgtttt taaaatgaac	1140
agcctgcaaa gccaggatac cgcgatttat tattgcgcgc gcgcgctgac ctattatgat	1200
tatgaatttg cgtattgggg ccagggcacc ctggtgaccg tgagcgcggc tagcaccaag	1260
ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc	1320
ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc gaaccgggtga cgggtgctg gaactcaggc	1380
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc	1440
ctcagcagcg tggtagccgt gccctccagc agcttgggca cccagacctt catctgcaac	1500
gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac	1560
aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaatttg aagggggacc gtcagtcttc	1620
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc	1680
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc	1740
gtggagggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtaccagag cacgtaccgt	1800
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	1860
aaggctcca acaaaagccct cccagcctca atcgagaaaa ccattctcaa agccaaaggg	1920
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac	1980
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcg cgtggagtgg	2040
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgtgtt ggactccgac	2100
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggca gcaggggaac	2160
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	2220

tcacctgtctc cgggtaaa

2238

<210> 201
<211> 746
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 201

Gly Tyr Leu Trp Gly Cys Glu Trp Asn Cys Gly Gly Ile Thr Thr Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu
20 25 30
Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr
35 40 45
Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
50 55 60
Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp
65 70 75 80
Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr
85 90 95
Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Leu
100 105 110
Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Asp Asp Glu
115 120 125
Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly
130 135 140
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
165 170 175
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
180 185 190
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser
195 200 205
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
485 490 495

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
500 505 510

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
515 520 525

Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
530 535 540

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
545 550 555 560

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
565 570 575

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
580 585 590

Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
595 600 605

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
610 615 620

Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
625 630 635 640

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
645 650 655

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
660 665 670

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
675 680 685

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
690 695 700

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
705 710 715 720

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
725 730 735

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 202
<211> 765
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 202
tgcacatcac ctcgtggttg tccggacggc ccatacgtca tgtacggctc gagcgggtggc 60
agcgggtggct ctggtggatc cggctctgagc ggccgttccg atgatcatgg cagtagcggc 120
accagatct tgcctgaccca gagcccgggtg attctgagcg tgagcccggg cgaacgtgtg 180
agcttttagct gccgcgcgag ccagagcatt ggcaccaaca ttcattggta tcagcagcgc 240
accaacggca gcccgcgcct gctgattaaa tatgcgagcg aaagcattag cggcattccg 300
agccgcttta gcggcagcgg cagcggcacc gattttaccc tgagcattaa cagcgtggaa 360
agcgaagata ttgcggatta ttattgccag cagaacaaca actggccgac cacctttggc 420
gcgggcacca aactggaact gaaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 480
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 540
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggttaactcc 600
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 660
acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 720
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 765

<210> 203
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 203
Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
20 25 30
Ser Asp Asp His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile Leu Leu Thr Gln Ser
35 40 45
Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys
50 55 60
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg
65 70 75 80

Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile
85 90 95

Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
100 105 110

Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr
115 120 125

Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys
130 135 140

Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
165 170 175

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp
180 185 190

Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp
195 200 205

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys
210 215 220

Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
225 230 235 240

Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
245 250 255

<210> 204
<211> 2226
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 204
ggttatctgt ggggttgcga gtggaattgc ggagggatca ctacaggctc gagcgggtggc 60
agcgggtggct ctggttgtct gagcggccgt tccgatgata atggcggcgg ttctcaaact 120
gtagtaactc aagaaccaag cttctccgtc tcccctgggg gaacagtcac acttacctgc 180
cgaagtagta caggtgctgt tacgaccagt aactatgccca attgggtaca acaaacgcct 240
ggtcaggctc cgcgcggtatt gataggaggc acgaataaac gggcacccgg tgtcccggac 300
agattcagcg gaagcatact cggtataaag gcagctctta ctatcactgg ggcccaagct 360
gatgatgaaa gtgattatta ttgtgcgctc tggtagagca acctctgggt gtttgggggt 420

ggcacgaaac ttactgtctt gggcgggcggc ggatcagggg gaggtggctc tggaggagga	480
ggctcagaag tccaactggg cgaatccggg ggagggtctg tacagccggg tgggtccctc	540
aaactctctt gtgcggcctc agggttttacc ttcagtacat acgcgatgaa ttgggtccgg	600
caggccagtg ggaaagggct cgaatgggta ggacgaatcc gatcaaaata caacaactac	660
gctacttatt acgctgattc cgtgaaggac agattcaca tatcccgca cgatagcaag	720
aatacggcat atcttcagat gaattctctt aaaactgagg ataccgtgt gtattactgc	780
acaagacatg gtaattttgg aaactcatat gtctcttggt tcgcttattg gggacagggc	840
acgttgggta ccgtgtctag cggagggtgt ggatcccaag tgaccctgag agagtctggc	900
cctgccctcg tgaagcctac ccagaccctg acactgacct gcaccttcag cggcttcagc	960
ctgagcacca gggcgtgtc tgtgggctgg atcagacagc ctcttgcaa ggccttgaa	1020
tggctggccg acatttggg ggacgacaag aaggactaca accccagcct gaagtcccg	1080
ctgaccatca gcaaggacac cagcaagaac cagggtgtgc tgaaagtgc caacatggac	1140
ccgcccga ccccaacct ctactgcgc agatccatga tcaccaactg gtacttcgac	1200
gtgtggggag ccggcaccac cgtgacagt tcatctgcta gcaccaaggg cccatcggtc	1260
ttccccctgg caccctctc caagagcacc tctgggggca cagcggccct gggctgcctg	1320
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc	1380
ggcgtgcaca ccttcccggc tgcctacag tctcaggac tctactccct cagcagcgtg	1440
gtgaccgtgc cctccagcag ctggggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag	1500
cccagcaaca ccaagggtga caagaaagt gagcccaat ctgtgacaa aactcacaca	1560
tgcccaccgt gcccagcacc tgaatttgaa gggggaccgt cagtcttct cttccccca	1620
aaacccaagg acaccctcat gatctcccg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac	1680
gtgagccacg aagaccctga ggtcaagtt aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat	1740
aatgccaga caaacccg cgaggagcag taccagagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc	1800
ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtcaa ggtctccaac	1860
aaagccctcc cagcctcaat cgagaaaacc atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa	1920
ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg	1980
acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg	2040
cagccggaga acaactacaa gaccacgcct ccgtgctgg actccgacgg ctctttcttc	2100
ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc	2160
tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg	2220
ggtaaa	2226

- <210> 205
- <211> 742
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 205

Gly Tyr Leu Trp Gly Cys Glu Trp Asn Cys Gly Gly Ile Thr Thr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
20 25 30

Asp His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe
35 40 45

Ser Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr
50 55 60

Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Thr Pro
65 70 75 80

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
85 90 95

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala
100 105 110

Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys
115 120 125

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
130 135 140

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
165 170 175

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
180 185 190

Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu
195 200 205

Trp Val Gly Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220

Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
225 230 235 240

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

	245		250		255
Val Tyr Tyr Cys Thr Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser	260		265		270
Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly	275		280		285
Gly Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val	290		295		300
Lys Pro Thr Gln Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser	305		310		315
Leu Ser Thr Ser Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly	325		330		335
Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp	340		345		350
Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser	355		360		365
Lys Asn Gln Val Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr	370		375		380
Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp	385		390		395
Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys	405		410		415
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly	420		425		430
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro	435		440		445
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr	450		455		460
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val	465		470		475
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn	485		490		495
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro	500		505		510

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
515 520 525

Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
530 535 540

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
545 550 555 560

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
565 570 575

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln
580 585 590

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
595 600 605

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
610 615 620

Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
625 630 635 640

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
645 650 655

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
660 665 670

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
675 680 685

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
690 695 700

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
705 710 715 720

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
725 730 735

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 206
<211> 2241
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 206
 ggttatctgt ggggttgcca gtggaattgc ggagggatca ctacaggctc gagcgggtggc 60
 agcgggtggct ctggtgggtat atcgagtggga ttgctgtctg gcagatctga cgatcacggc 120
 ggcggtttctc aaactgtagt aactcaagaa ccaagcttct ccgtctcccc tgggggaaca 180
 gtcacactta cctgccgaag tagtacaggt gctgttacga ccagtaacta tgccaattgg 240
 gtacaacaaa cgcctgggtca ggctccgcgc ggattgatag gaggcacgaa taaacgggca 300
 cccggtgtcc cggacagatt cagcgggaagc atactcggta ataaggcagc tcttactatc 360
 actgggggccc aagctgatga tgaagtgtat tattattgtg cgctctggta cagcaacctc 420
 tgggtgtttg ggggtggcac gaaacttact gtcttgggcg gcggcggatc agggggaggt 480
 ggctctggag gaggaggctc agaagtccaa ctggtcgaat ccgggggagg gctcgtacag 540
 ccgggtgggt ccctcaaact ctcttgtgcg gcctcagggt ttaccttcag tacatacgcg 600
 atgaattggg tccggcaggc cagtgggaaa gggctcgaat gggtaggacg aatccgatca 660
 aaatacaaca actacgctac ttattacgct gattccgtga aggacagatt cacaatatcc 720
 cgcgacgata gcaagaatac ggcatatctt cagatgaatt ctcttaaaac tgaggatacc 780
 gctgtgtatt actgcacaag acatggtaat ttggaaact catatgtctc ttggttcgct 840
 tattggggac agggcacgtt ggttaccgtg tctagcggag gtggtggatc ccaagtgacc 900
 ctgagagagt ctggccctgc cctcgtgaag cctaccaga ccctgacact gacctgcacc 960
 ttcagcggct tcagcctgag caccagcggc atgtctgtgg gctggatcag acagcctcct 1020
 ggcaaggccc tggaatggct ggccgacatt tggtgggacg acaagaagga ctacaacccc 1080
 agcctgaagt cccggtgac catcagcaag gacaccagca agaaccagggt ggtgctgaaa 1140
 gtgaccaaca tggaccccg cgcaccgcc acctactact gcgccagatc catgatcacc 1200
 aactggtact tcgacgtgtg gggagccggc accaccgtga cagtgtcctc tgctagcacc 1260
 aaggggcccat cggctcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 1320
 gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 1380
 ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac 1440
 tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 1500
 aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 1560
 gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaat ttgaaggggg accgtcagtc 1620
 ttctcttccc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 1680
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac 1740
 ggcggtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtiacca gagcacgtac 1800
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 1860
 tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc tcaatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1920
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1980

aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag 2040
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gctggactcc 2100
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 2160
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 2220
ctctccctgt ctccgggtaa a 2241

<210> 207
<211> 747
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的
<400> 207

Gly Tyr Leu Trp Gly Cys Glu Trp Asn Cys Gly Gly Ile Thr Thr Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu
20 25 30
Ser Gly Arg Ser Asp Asp His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr
35 40 45
Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
50 55 60
Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp
65 70 75 80
Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr
85 90 95
Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Leu
100 105 110
Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Asp Asp Glu
115 120 125
Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly
130 135 140
Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
165 170 175
Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser

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

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
450 455 460

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
465 470 475 480

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
485 490 495

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
500 505 510

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
515 520 525

Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
530 535 540

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
545 550 555 560

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
565 570 575

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
580 585 590

Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
595 600 605

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
610 615 620

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
625 630 635 640

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
645 650 655

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
660 665 670

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
675 680 685

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
690 695 700

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
705 710 715 720

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
725 730 735

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
740 745

<210> 208
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 208
caaggccagt ctggttct 18

<210> 209
<211> 2223
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 209
ggttatctgt ggggttgcca gtggaattgc ggagggatca ctacaggctc gagcgggtggc 60
agcgggtggct ctggtgggtct gagcgccgt tccgatgac atggcggcgg atcccagacg 120
gtagtgactc aggagccatc attttctgtc tctcctggag gtactgtgac actcacatgt 180
agaagctcaa ctggtgcagt caccacttca aattacgca attgggtcca gcagaccct 240
gggcaggctc cgagaggggt gattggaggt actaacaac gggcaccggg agtgcctgat 300
aggttttccg gttctattct cggaacaag gcggtctca cgatcacggg tgcgcaggcc 360
gacgatgaat cagactatta ctgcgctttg tggactcaa acctgtgggt attcggaggg 420
ggcaccaagc tgacggtgtt ggggtggggg ggctctgggg gagggggaag cggaggtggg 480
ggcagcgagg ttcagcttgt tgaaagtgtt ggcggactcg tacaaccggg tggaagtctt 540
agactctcat gtgcagcatc tggatttact ttttctactt atgctatgaa ctgggtaaga 600
caggcaccgg ggaaagggtt ggaatgggtt gcacgcattc gatctaaata caataactat 660
gtacatact acgccgatag tgtaaggat cgattcacta tatctcgga cgacagtaag 720
aactcacttt acctgcagat gaattccttg aaaactgagg acacggccgt ttattattgt 780
gtacggcacg ggaatttcgg caattcttac gtttctggt tcgcctattg ggggcaaggt 840
acgttggtca cgggtgtctag cggaggtggt ggatcccagg tgcagctgaa acagagcggc 900
ccgggcctgg tgcagccgag ccagagcctg agcattacct gcaccgtgag cggcttttagc 960
ctgaccaact atggcgtgca ttgggtgctc cagagcccgg gcaaaggcct ggaatggctg 1020
ggcgtgattt ggagcggcgg caacaccgat tataacaccc cgtttaccag ccgcctgagc 1080
attaacaaag ataacagcaa aagccaggtg ttttttaaaa tgaacagcct gcaaagccag 1140

gataccgcga tttattattg cgcgcgcgcg ctgacctatt atgattatga atttgcgtat 1200
tggggccagg gcaccttggt gaccgtgagc gcggctagca ccaagggcc atcgggtcttc 1260
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 1320
aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 1380
gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 1440
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 1500
agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 1560
ccaccgtgcc cagcacctga atttgaaggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 1620
cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc cctgaggta catgcgtggt ggtggacgtg 1680
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 1740
gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac cagagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 1800
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 1860
gccctcccag cctcaatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1920
caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1980
tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 2040
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgtggact ccgacggctc cttcttcctc 2100
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcattgtcc 2160
gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 2220
aaa 2223

<210> 210
<211> 741
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 210

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

65					70					75					80
Gly	Gln	Ala	Pro	Arg 85	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly 90	Thr	Asn	Lys	Arg	Ala 95	Pro
Gly	Val	Pro	Asp 100	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser 105	Ile	Leu	Gly	Asn	Lys 110	Ala	Ala
Leu	Thr	Ile 115	Thr	Gly	Ala	Gln	Ala 120	Asp	Asp	Glu	Ser	Asp 125	Tyr	Tyr	Cys
Ala	Leu 130	Trp	Tyr	Ser	Asn	Leu 135	Trp	Val	Phe	Gly	Gly 140	Gly	Thr	Lys	Leu
Thr 145	Val	Leu	Gly	Gly	Gly 150	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly 155	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly 160
Gly	Ser	Glu	Val	Gln 165	Leu	Val	Glu	Ser	Gly 170	Gly	Gly	Leu	Val	Gln 175	Pro
Gly	Gly	Ser	Leu 180	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala 185	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr 190	Phe	Ser
Thr	Tyr	Ala 195	Met	Asn	Trp	Val	Arg 200	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys 205	Gly	Leu	Glu
Trp	Val 210	Ala	Arg	Ile	Arg	Ser 215	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr 220	Ala	Thr	Tyr	Tyr
Ala 225	Asp	Ser	Val	Lys	Asp 230	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser 235	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys 240
Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu 245	Gln	Met	Asn	Ser	Leu 250	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr 255	Ala
Val	Tyr	Tyr	Cys 260	Val	Arg	His	Gly	Asn 265	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr 270	Val	Ser
Trp	Phe	Ala 275	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly 280	Thr	Leu	Val	Thr	Val 285	Ser	Ser	Gly
Gly	Gly 290	Gly	Ser	Gln	Val	Gln 295	Leu	Lys	Gln	Ser	Gly 300	Pro	Gly	Leu	Val
Gln 305	Pro	Ser	Gln	Ser	Leu 310	Ser	Ile	Thr	Cys	Thr 315	Val	Ser	Gly	Phe	Ser 320
Leu	Thr	Asn	Tyr	Gly 325	Val	His	Trp	Val	Arg 330	Gln	Ser	Pro	Gly	Lys 335	Gly

Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn
340 345 350

Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser
355 360 365

Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile
370 375 380

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr
385 390 395 400

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly
405 410 415

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
420 425 430

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
435 440 445

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
450 455 460

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
465 470 475 480

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
485 490 495

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
500 505 510

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
515 520 525

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
530 535 540

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
545 550 555 560

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
565 570 575

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
580 585 590

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
595 600 605

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
610 615 620

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
625 630 635 640

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
645 650 655

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
660 665 670

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
675 680 685

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
690 695 700

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
705 710 715 720

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
725 730 735

Leu Ser Pro Gly Lys
740

<210> 211
<211> 2223
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 211
ggttatctgt ggggttcga gtggaattgc ggagggatca ctacaggctc gagcgggtggc 60
agcgggtggct ctggttgtct gagcgccgt tccgatgac atggcggcgg ttctcaggcc 120
gttgttacac aagagccttc acttactgtg tctccaggag gcactgtgac acttacgtgc 180
cgatcctcta cgggtgccgt gaccacaagc aactatgcca actgggtcca gcagaagcca 240
ggtcaagcgc ctcgaggtct gatcgggggc acgaataaac gagctcctgg aactccggcc 300
agattttctg ggagtcttat tggtagcaag gcggcggtga ccctgagtg agcccaaccg 360
gaagacgagg ccgagtacta ctgcgccttg tggatttcca atttgtgggt cttcggaggc 420
ggaacaaagc tcacagtact gggaggtgga ggtagcgggg gcggaggctc cgggggaggt 480
ggttccgaag tccagcttgt tgaatcaggt gggggccttg tacaaccagg tggttcactg 540
aagttgtcct gtgcagcgtc cggatttaca tttagtagct atgctatgaa ctgggtcagg 600
caggccagtg gtaaaggtct cgaatgggtt ggccggataa ggtcaaagta caataattac 660

gcaacctact acgcggattc cgtgaaagac aggttcacta tttcacgaga tgatagcaaa 720
aatactgcgt atctccaaat gaatagtctt aaaactgaag aactgccgt atattattgc 780
actaggcacg gcaactttgg taactcttat gtttcttggg tcgcatactg gggacaagga 840
actttgggtca ctgtctcatc tggaggtggg ggatcccagg tgcagctgaa acagagcggc 900
ccgggccttg tgcagccgag ccagagcctg agcattacct gcaccgtgag cggcttttagc 960
ctgaccaact atggcgtgca ttgggtgcgc cagagcccgg gcaaaggcct ggaatggctg 1020
ggcgtgattt ggagcggcgg caacaccgat tataacaccc cgtttaccag ccgcctgagc 1080
attaacaaag ataacagcaa aagccagggtg ttttttaaaa tgaacagcct gcaaagccag 1140
gataccgca tttattattg cgcgcgcgcg ctgacctatt atgattatga atttgcgtat 1200
tggggccagg gcaccctggt gaccgtgagc gcggctagca ccaagggccc atcggctctc 1260
cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 1320
aaggactact tccccgaacc ggtgacgggt tcgtggaact caggcgcctt gaccagcggc 1380
gtgcacacct tcccggtgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg 1440
accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 1500
agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 1560
ccaccgtgcc cagcacctga atttgaaggg ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa 1620
cccaaggaca cctcatgat ctcccgacc cctgagggtca catgcgtggg ggtggacgtg 1680
agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat 1740
gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac cagagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc 1800
accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaagggt ctccaacaaa 1860
gccctcccag cctcaatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1920
cagggtgtaca cctgcccc atcccgggag gagatgacca agaaccagggt cagcctgacc 1980
tgccgtgtca aaggcttcta tcccagcgac atcgcctggg agtgggagag caatgggcag 2040
ccggagaaca actacaagac cagcctccc gtgtggact ccgacggctc cttcttcctc 2100
tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 2160
gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 2220
aaa 2223

<210> 212
<211> 741
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 212

Gly Tyr Leu Trp Gly Cys Glu Trp Asn Cys Gly Gly Ile Thr Thr Gly

1				5						10					15	
Ser	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Leu	Ser	Gly	Arg	Ser	Asp	
		20						25					30			
Asp	His	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Ala	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Leu	
		35					40					45				
Thr	Val	Ser	Pro	Gly	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Arg	Ser	Ser	Thr	
	50					55					60					
Gly	Ala	Val	Thr	Thr	Ser	Asn	Tyr	Ala	Asn	Trp	Val	Gln	Gln	Lys	Pro	
65					70					75					80	
Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Gly	Leu	Ile	Gly	Gly	Thr	Asn	Lys	Arg	Ala	Pro	
				85					90					95		
Gly	Thr	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Gly	Lys	Ala	Ala	
			100					105					110			
Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Ala	Gln	Pro	Glu	Asp	Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	
		115					120					125				
Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn	Leu	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	
	130					135					140					
Thr	Val	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	
145					150					155					160	
Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	
				165					170					175		
Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	
			180					185					190			
Thr	Tyr	Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Ser	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	
		195					200					205				
Trp	Val	Gly	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	
	210					215					220					
Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	
225					230					235					240	
Asn	Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	
				245					250					255		
Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	
			260					265					270			

Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val
290 295 300

Gln Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
305 310 315 320

Leu Thr Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly
325 330 335

Leu Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn
340 345 350

Thr Pro Phe Thr Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser
355 360 365

Gln Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Gln Asp Thr Ala Ile
370 375 380

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr
385 390 395 400

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly
405 410 415

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
420 425 430

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
435 440 445

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
450 455 460

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
465 470 475 480

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
485 490 495

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
500 505 510

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
515 520 525

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
530 535 540

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
545 550 555 560

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
565 570 575

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gln Ser
580 585 590

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
595 600 605

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
610 615 620

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
625 630 635 640

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
645 650 655

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
660 665 670

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
675 680 685

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
690 695 700

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
705 710 715 720

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
725 730 735

Leu Ser Pro Gly Lys
740

- <210> 213
- <211> 2256
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成的

<400> 213
caaggccagt ctggatccgg ttatctgtgg ggttgcgagt ggaattgcgg agggatcact 60
acaggctcga gcggtggcag cgggtggctct ggtggtatat cgagtggatt gctgtctggc 120
agatctgacc aacacggcgg cggttctcaa actgtagtaa ctcaagaacc aagcttctcc 180

gtctcccctg ggggaacagt cacacttacc tgccgaagta gtacagggtgc tgttacgacc	240
agtaactatg ccaattgggt acaacaaacg cctggtcagg ctccgcgcgg attgatagga	300
ggcacgaata aacgggcacc cgggtgtccc gacagattca gcggaagcat actcggtaat	360
aaggcagctc ttactatcac tggggcccaa gctgatgatg aaagtgatta ttattgtgcg	420
ctctggtaca gcaacctctg ggtgtttggg ggtggcacga aacttactgt cttgggcggc	480
ggcggatcag ggggagggtg ctctggagga ggaggctcag aagtccaact ggtcgaatcc	540
gggggagggc tcgtacagcc ggggtgggtcc ctcaaactct cttgtgcggc ctcagggttt	600
accttcagta catacgcat gaattgggtc cggcaggcca gtgggaaagg gctcgaatgg	660
gtaggacgaa tccgatcaaa atacaacaac tacgctactt attacgtga ttccgtgaag	720
gacagattca caatatcccg cgacgatagc aagaatacgg catatcttca gatgaattct	780
cttaaaactg aggataccgc tgtgtattac tgcacaagac atggtaattt tggaaactca	840
tatgtctctt gggtcgttta ttggggacag ggacggttgg ttaccgtgtc tagcggaggt	900
ggtggatccc aggtgcagct gaaacagagc ggcccgggcc tgggtgcagcc gagccagagc	960
ctgagcatta cctgcaccgt gagcggcttt agcctgacca actatggcgt gcattgggtg	1020
cgcagagcc cgggcaaagg cctggaatgg ctgggcgtga tttggagcgg cggcaacacc	1080
gattataaca ccccgtttac cagccgcctg agcattaaca aagataacag caaaagccag	1140
gtgtttttta aaatgaacag cctgcaaagc caggataccg cgatttatta ttgcgcgcgc	1200
gcgtgacct attatgatta tgaatttgcg tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg	1260
agcgcggcta gcaccaaggc cccatcggtc tccccctgg caccctctc caagagcacc	1320
tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg	1380
gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccgcc tgctctacag	1440
tctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc	1500
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag ccagcaaca ccaagggtga caagaaagt	1560
gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaatttgaa	1620
gggggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccg	1680
accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc	1740
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag	1800
taccagagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	1860
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcctcaat cgagaaaacc	1920
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccg	1980
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc	2040
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	2100
cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc cttacagca agtcaccgt ggacaagagc	2160

agggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 2220
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 2256

<210> 214
<211> 746
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 214

Gly Tyr Leu Trp Gly Cys Glu Trp Asn Cys Gly Gly Ile Thr Thr Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ile Ser Ser Gly Leu Leu
20 25 30

Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr
35 40 45

Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr
50 55 60

Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn Trp
65 70 75 80

Val Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr
85 90 95

Asn Lys Arg Ala Pro Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Leu
100 105 110

Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Asp Asp Glu
115 120 125

Ser Asp Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly
130 135 140

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
165 170 175

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
180 185 190

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Ser
195 200 205

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 485 490 495
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 500 505 510
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 515 520 525
 Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 530 535 540
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 545 550 555 560
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 565 570 575
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 580 585 590
 Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 595 600 605
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 610 615 620
 Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 625 630 635 640
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 645 650 655
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 660 665 670
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 675 680 685
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 690 695 700
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 705 710 715 720
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 725 730 735
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 740 745

<210> 215
<211> 780
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 215
tgcattctcac ctctgtggttg tccggacggc ccatacgtca tgtacggctc gagcgggtggc 60
agcgggtggct ctggtggatc cggatatatcg agtggattgc tgtctggcag atctgaccaa 120
cacggcagta gcggtaccca gatcttgctg acccagagcc cggtgattct gagcgtgagc 180
ccgggcgaac gtgtgagctt tagctgccgc gcgagccaga gcattggcac caacattcat 240
tggtatcagc agcgcaccaa cggcagcccc cgcttctga ttaaataatgc gagcgaaagc 300
attagcggca ttccgagccg ctttagcggc agcggcagcg gcaccgattt taccctgagc 360
attaacagcg tggaaagcga agatattgcg gattattatt gccagcagaa caacaactgg 420
ccgaccacct ttggcgcggg caccaaactg gaactgaaac gtacgggtggc tgcaccatct 480
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 540
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 600
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 660
ctcagcagca ccttgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 720
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 780

<210> 216
<211> 260
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 216
Cys Ile Ser Pro Arg Gly Cys Pro Asp Gly Pro Tyr Val Met Tyr Gly
1 5 10 15
Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ile Ser Ser Gly
20 25 30
Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Gln His Gly Ser Ser Gly Thr Gln Ile
35 40 45
Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
50 55 60
Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn Ile His
65 70 75 80

Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile Lys Tyr
85 90 95

Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
100 105 110

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser Glu Asp
115 120 125

Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr Thr Phe
130 135 140

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser
145 150 155 160

Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala
165 170 175

Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
180 185 190

Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser
195 200 205

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys
225 230 235 240

Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
245 250 255

Arg Gly Glu Cys
260

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種可活化抗體(AA)，其中，當經活化時，該AA特異性結合至CD3的 ϵ 鏈(CD3 ϵ)，該AA包含：

a) 特異性結合至CD3 ϵ 的抗體或其抗原結合片段(AB2)，其中該AB2包含VL CDR1、VL CDR2、VL CDR3、VH CDR1、VH CDR2、及VH CDR3之胺基酸序列，該VL CDR1胺基酸序列包含RSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 149)；該VL CDR2胺基酸序列包含GTNKRAP (SEQ ID NO: 5)；該VL CDR3胺基酸序列包含ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 6)；該VH CDR1胺基酸序列包含TYAMN (SEQ ID NO: 7)；該VH CDR2胺基酸序列包含RIRSKYNNYATYYADSVKD (SEQ ID NO: 8)；且該VH CDR3胺基酸序列包含HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 9)；

b) 與該AB2耦合的掩蔽基團(masking moiety)(MM2)，其中，當該AA是未切割的狀態時，該MM2會減少或抑制該AB2結合至CD3 ϵ ；其中該MM2包含SEQ ID NO: 12的胺基酸序列；以及

c) 與該AB2耦合的可切割基團(cleavable moiety)(CM2)，其中該CM2係作用為蛋白酶受質的多肽。

【第2項】

如申請專利範圍第1項所述之AA，其中：

a. 該CM2包含可藉由絲胺酸蛋白酶或基質金屬蛋白酶(MMP)切割的受質；及/或

- b. 該 CM2 包含選自於 SEQ ID NO: 18-56 所組成群組的胺基酸序列；及/或
- c. 該 CM2 包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列；及/或
- d. 該 CM2 包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；及/或
- e. 該 CM2 包含 SEQ ID NO: 17 之胺基酸序列；及/或
- f. 該 CM2 包含選自由 SEQ ID NO: 13 至 17 所組成之群組之胺基酸序列之任一者。

【第3項】

如申請專利範圍第 1 項所述之可活化抗體，其中該可活化抗體係雙特異性可活化抗體 (BAA)。

【第4項】

如申請專利範圍第 3 項所述之可活化抗體 (AA)，其中，當經活化時，該 BAA 特異性結合至表皮生長因子受體 (EGFR)，其中該 BAA 進一步包含：

- a. 特異性結合至 EGFR 的抗體或其抗原結合片段 (AB1)；
- b. 與該 AB1 耦合的掩蔽基團 (MM1)，其中，當該 BAA 是未切割的狀態時，該 MM1 會減少或抑制該 AB1 結合至 EGFR，且其中該 MM1 包含選自由 SEQ ID NO: 78-84 所組成之群組的胺基酸序列；以及
- c. 與該 AB1 耦合的可切割基團 (CM1)，其中該 CM1 係作用為蛋白酶受質的多肽。

【第5項】

如申請專利範圍第 3 項所述之 AA，其中該 MM1 包含

SEQ ID NO: 78的胺基酸序列。

【第6項】

如申請專利範圍第1項所述之可活化抗體，其中該AB2包含如列於SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 3之重鏈可變域及如列於SEQ ID NO: 1或SEQ ID NO: 4之輕鏈可變域。

【第7項】

如申請專利範圍第6項所述之AA，其中該AB2包含如列於SEQ ID NO: 2的重鏈可變域。

【第8項】

如申請專利範圍第6項所述之AA，其中該AB2包含如列於SEQ ID NO: 3的重鏈可變域。

【第9項】

如申請專利範圍第6項所述之AA，其中該AB2包含如列於SEQ ID NO: 1的輕鏈可變域。

【第10項】

如申請專利範圍第6項所述之AA，其中該AB2包含如列於SEQ ID NO: 4的輕鏈可變域。

【第11項】

如申請專利範圍第6項所述之AA，其中該AB2包含如列於SEQ ID NO: 2的重鏈可變域以及如列於SEQ ID NO: 1的輕鏈可變域。

【第12項】

如申請專利範圍第6項所述之AA，其中該AB2包含如列於SEQ ID NO: 3的重鏈可變域以及如列於SEQ ID NO: 1

的輕鏈可變域。

【第13項】

如申請專利範圍第6項所述之AA，其中該AB2包含如列於SEQ ID NO: 2的重鏈可變域以及如列於SEQ ID NO:4的輕鏈可變域。

【第14項】

如申請專利範圍第6項所述之AA，其中該AB2包含如列於SEQ ID NO: 3的重鏈可變域以及如列於SEQ ID NO:4的輕鏈可變域。

【第15項】

一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第1至14項中任一項所述之AA以及載劑。

【第16項】

一種編碼如申請專利範圍第1至14項中任一項所述之AA之單離核酸分子。

【第17項】

一種載體，其包含如申請專利範圍第16項所述之單離核酸分子。

【第18項】

一種包含如申請專利範圍第16項所述之單離核酸分子或如申請專利範圍第17項所述之載體之細胞。

【第19項】

一種製造AA之方法，其包含將如申請專利範圍第18項所述之細胞在使該AA表現的條件下培養。

【第20項】

一種如申請專利範圍第1至14項中任一項所述之AA、或如申請專利範圍第15項所述之醫藥組成物之用途，其用於製造供治療癌症的藥物。

【第21項】

一種掩蔽基團，其包含 SEQ ID NO: 12之胺基酸序列。

【第22項】

一種單離核酸分子，其編碼如申請專利範圍第21項所述之掩蔽基團。

【第23項】

一種載體，其包含如申請專利範圍第22項所述之單離核酸分子。

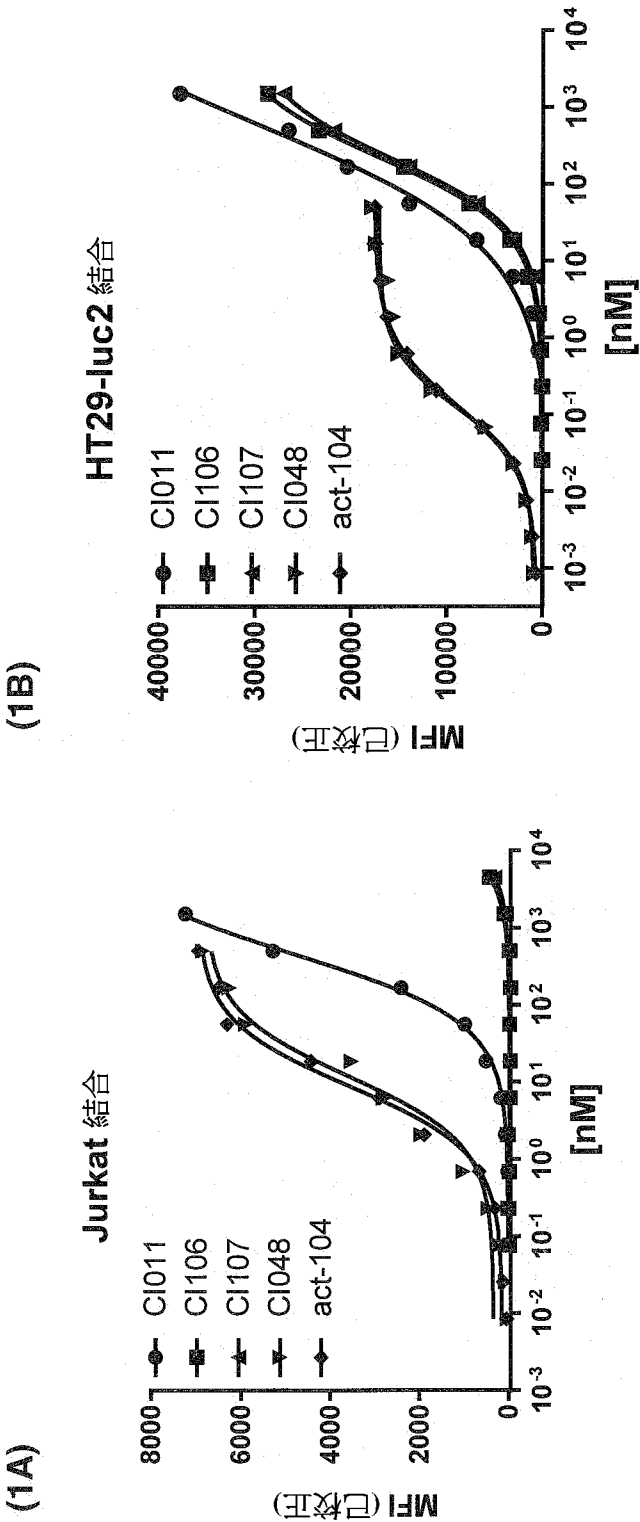
【第24項】

一種包含如申請專利範圍第22項所述之單離核酸分子或如申請專利範圍第23項所述之載體之細胞。

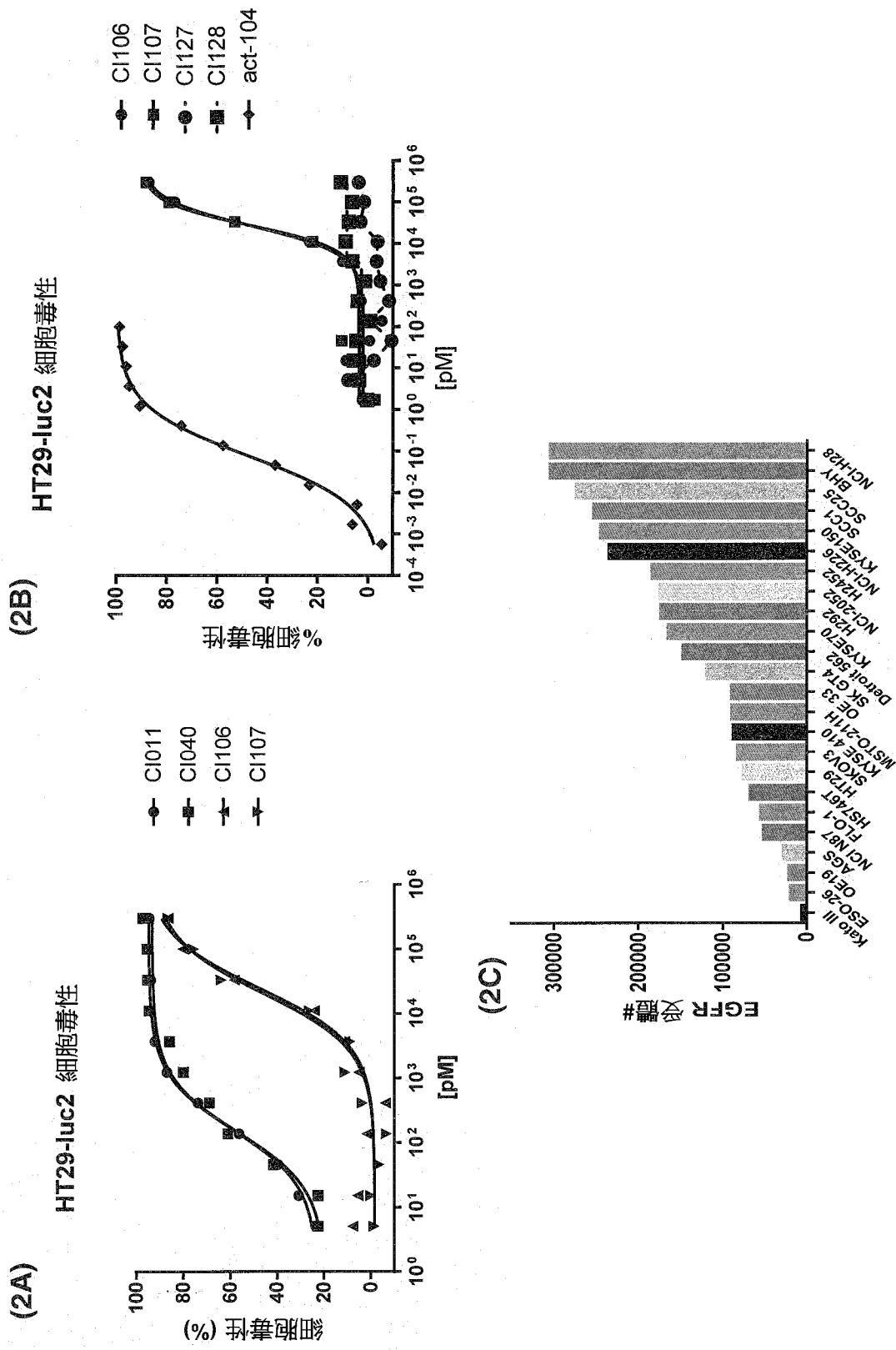
【第25項】

一種製造如申請專利範圍第21項所述之掩蔽基團之方法，該方法包含將如申請專利範圍第24項所述之細胞在使該掩蔽基團表現的條件下培養。

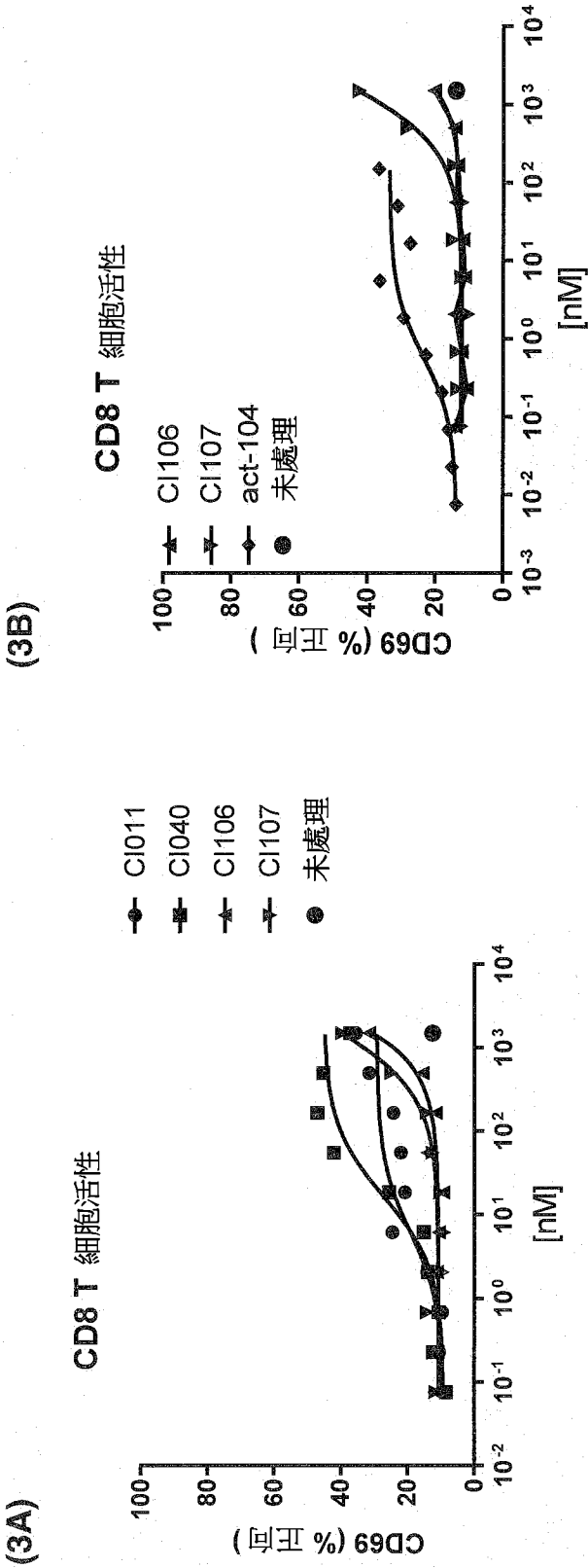
【發明圖式】



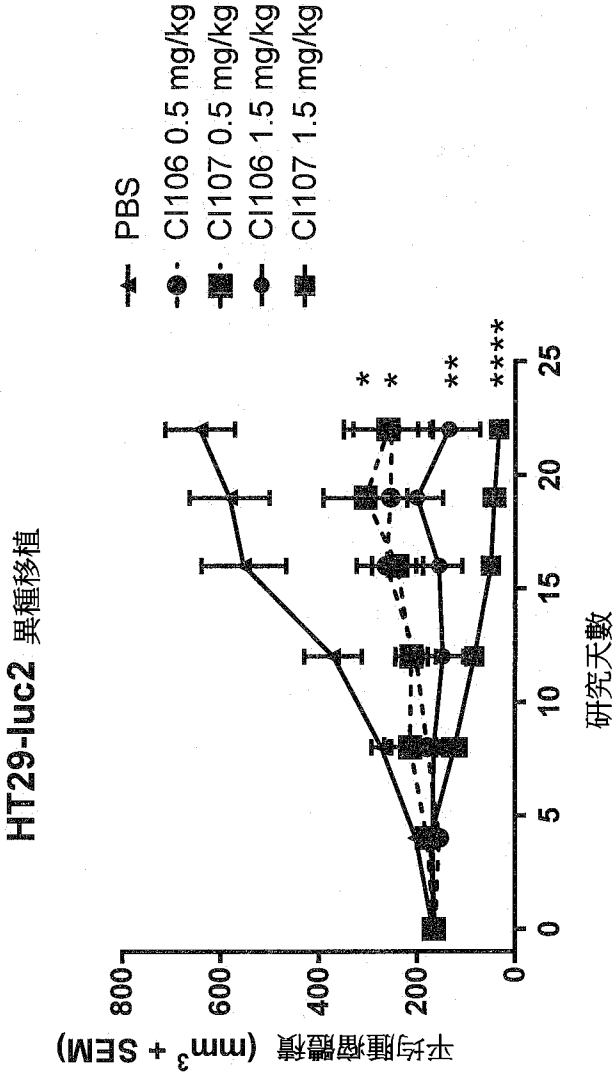
【圖 1A-1B】



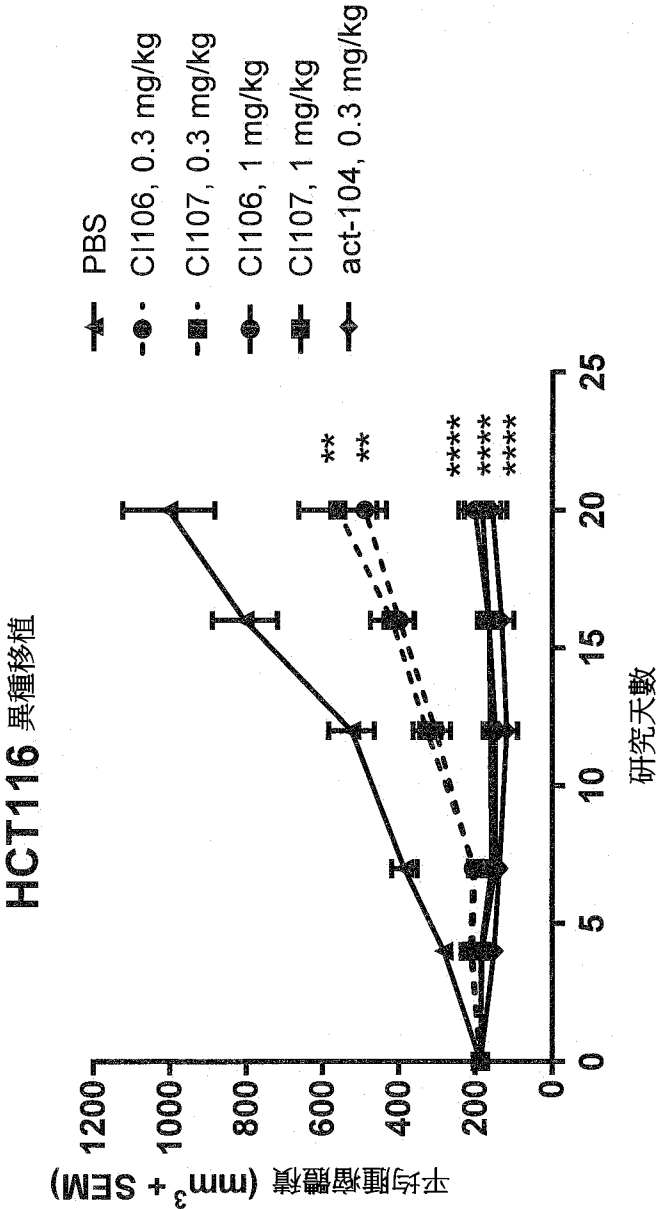
【圖 2A-2C】



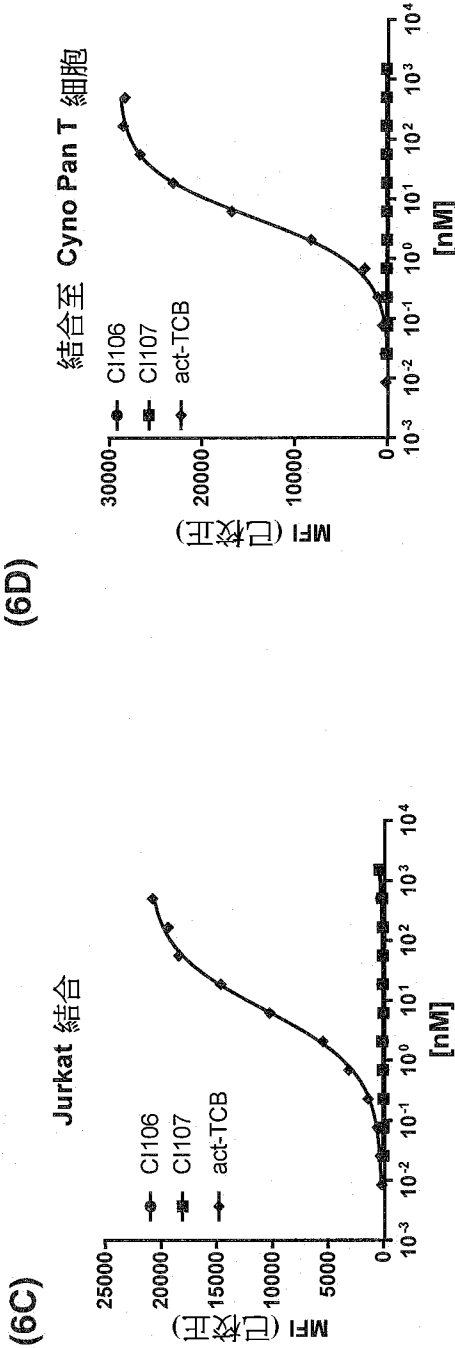
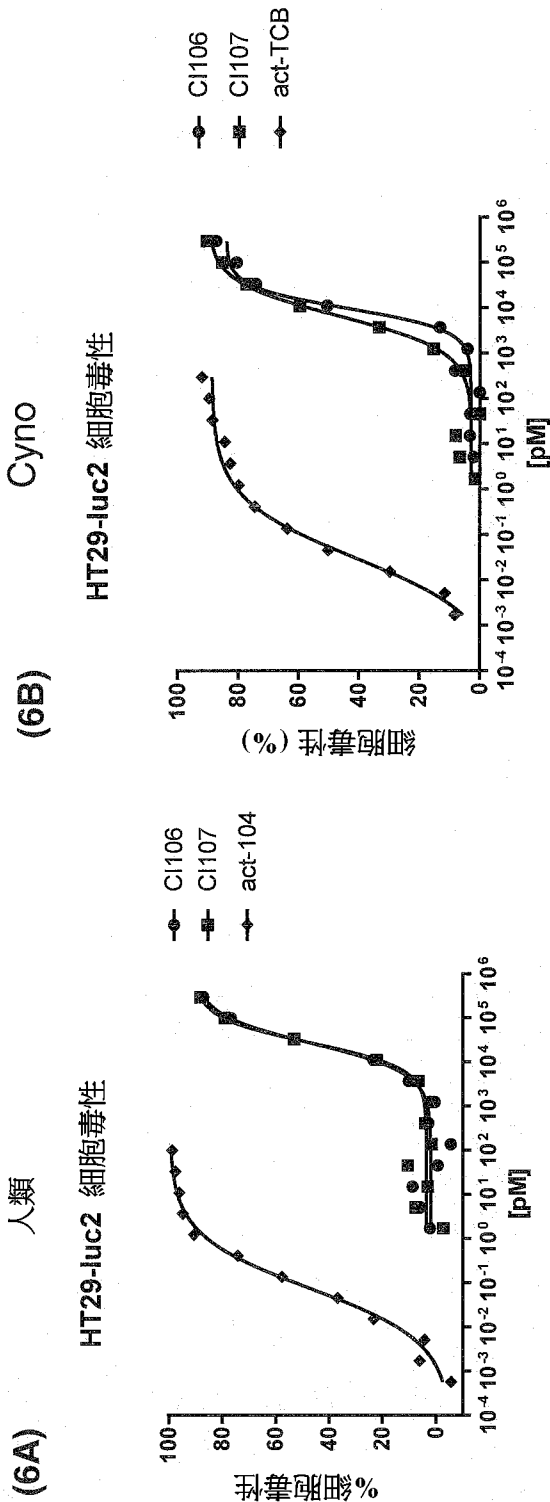
【圖 3A-B】



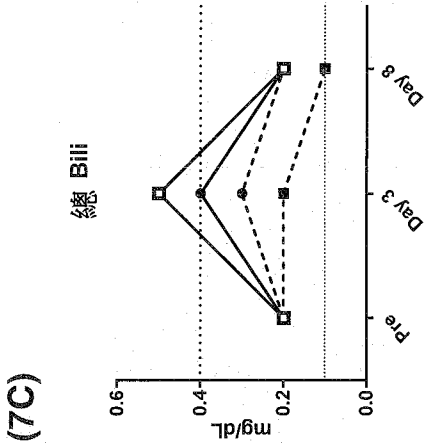
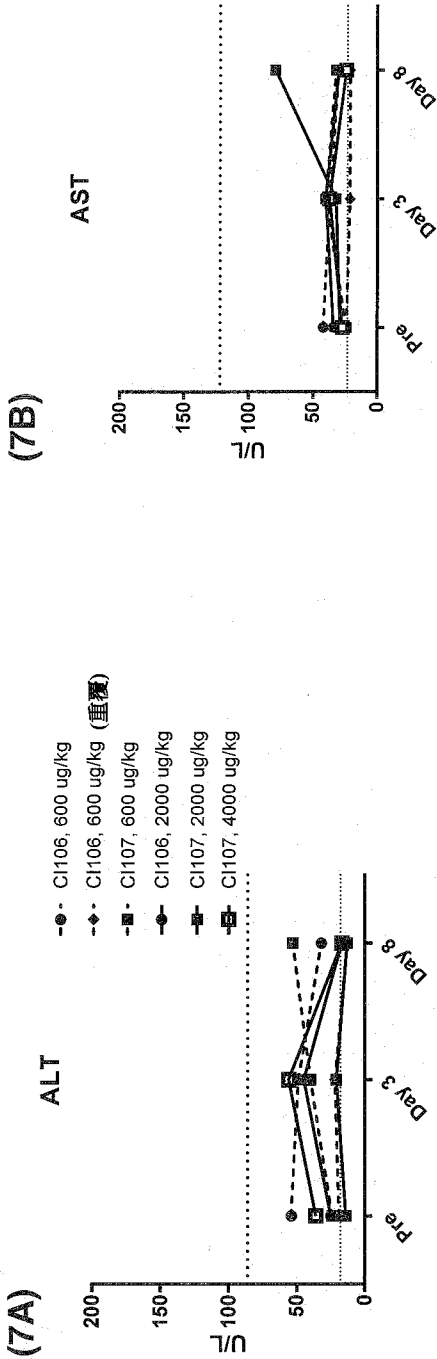
【圖 4】



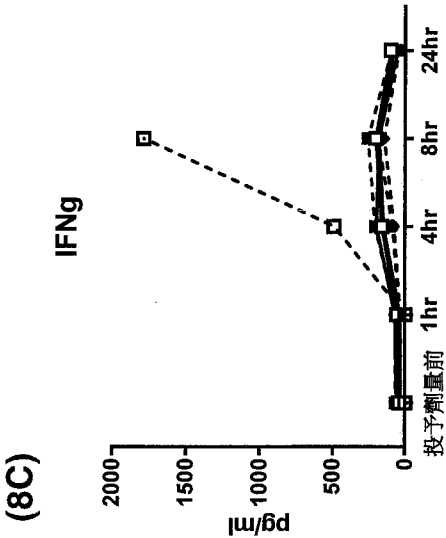
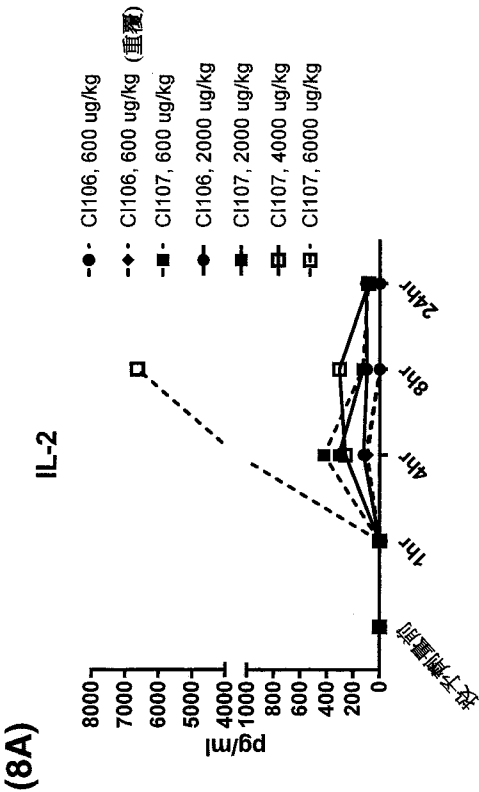
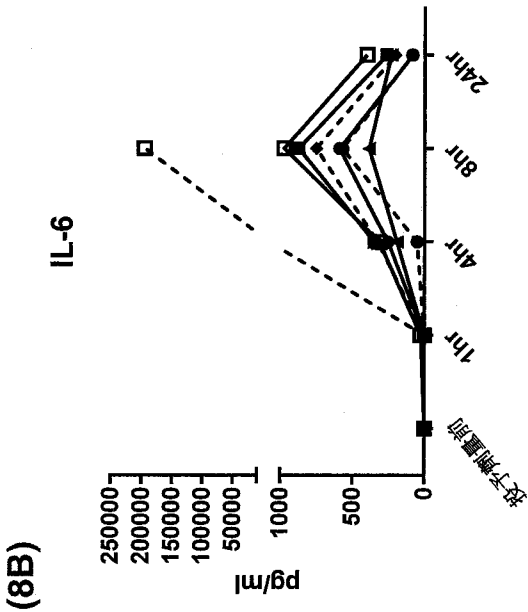
【圖 5】



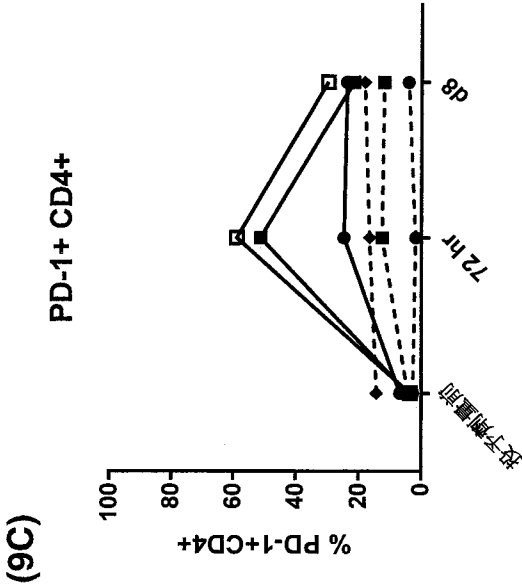
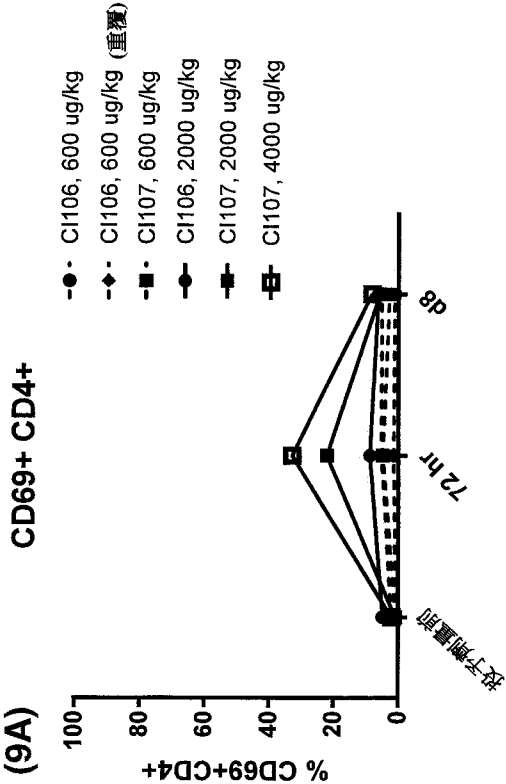
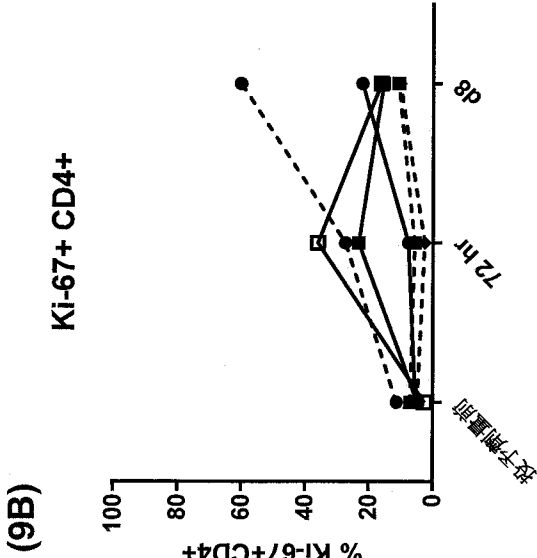
【圖 6A-6D】



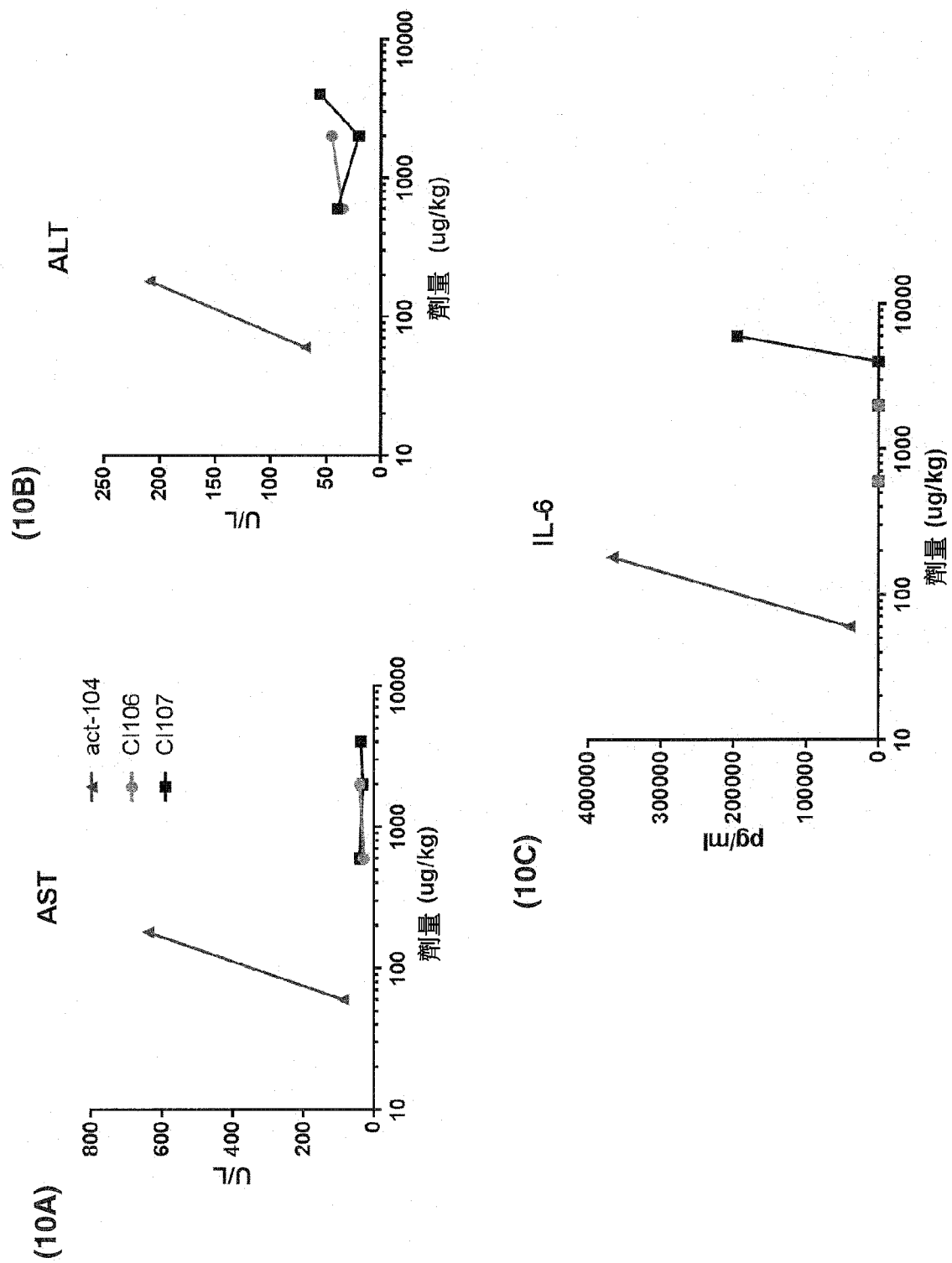
【圖 7A-7C】



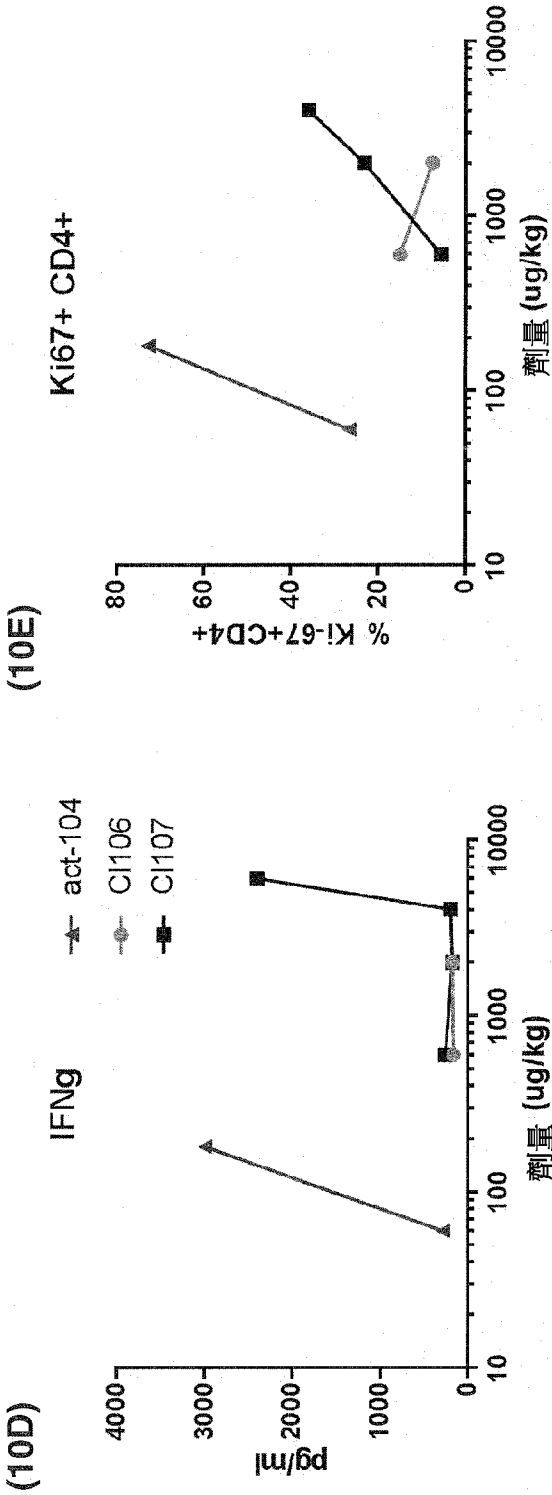
【圖 8A-8C】



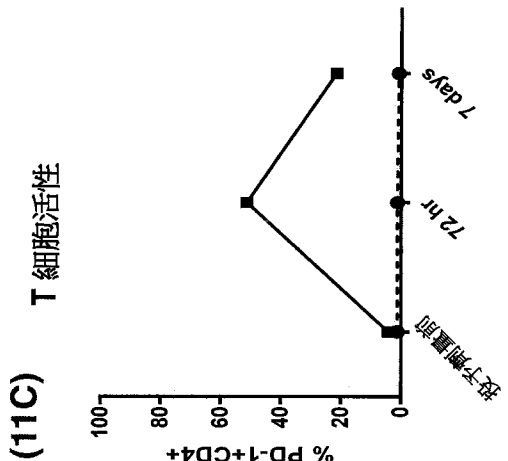
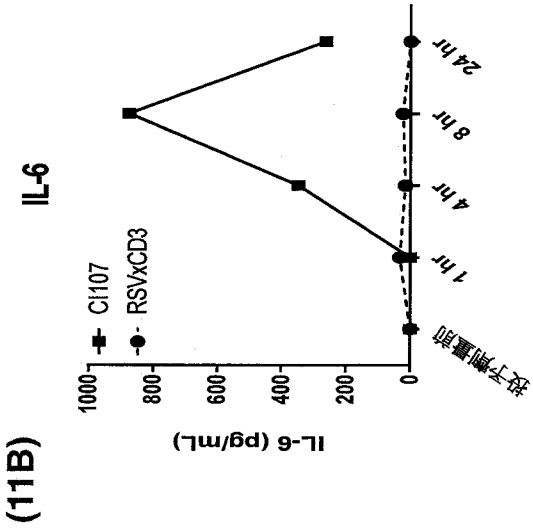
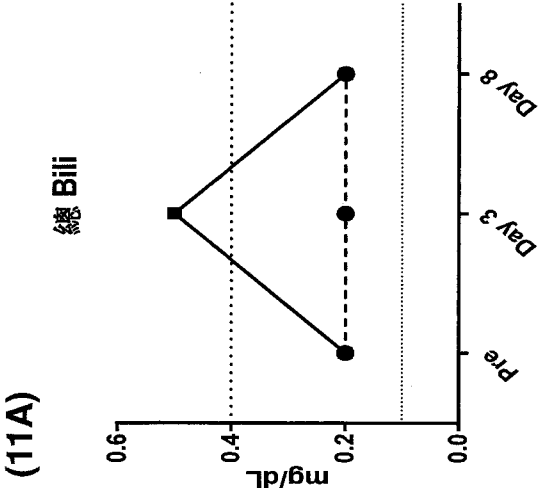
【圖 9A-9C】



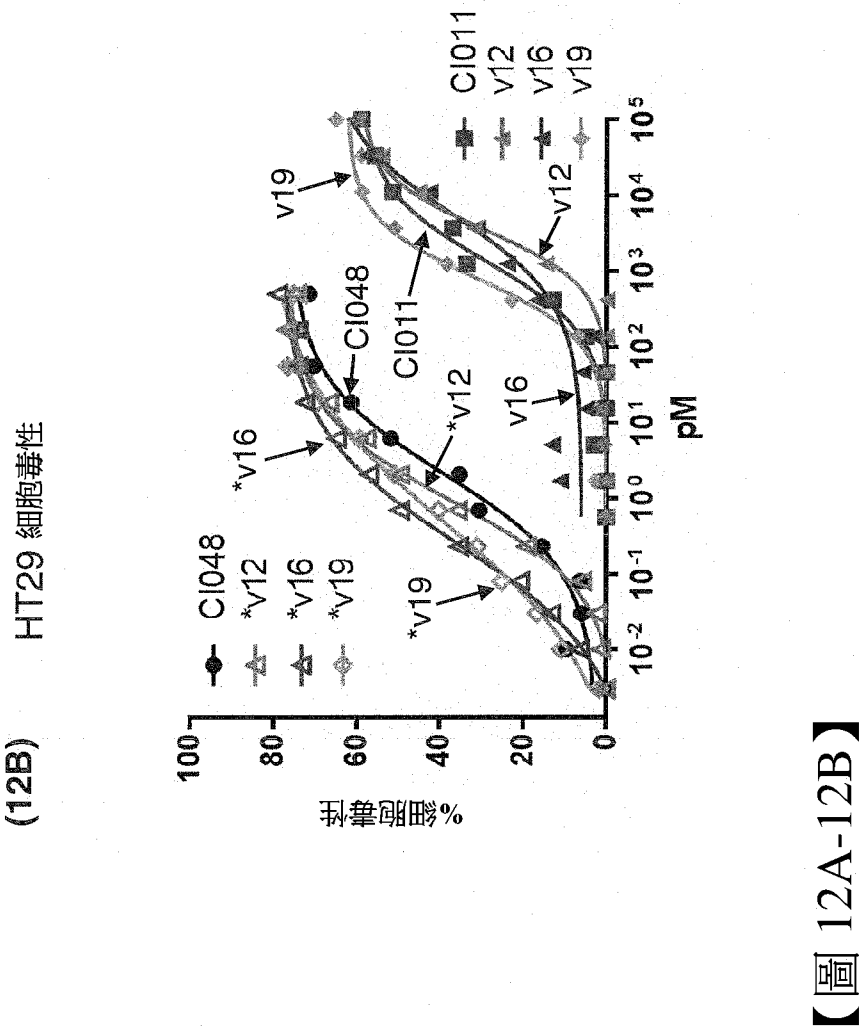
【圖 10A-C】



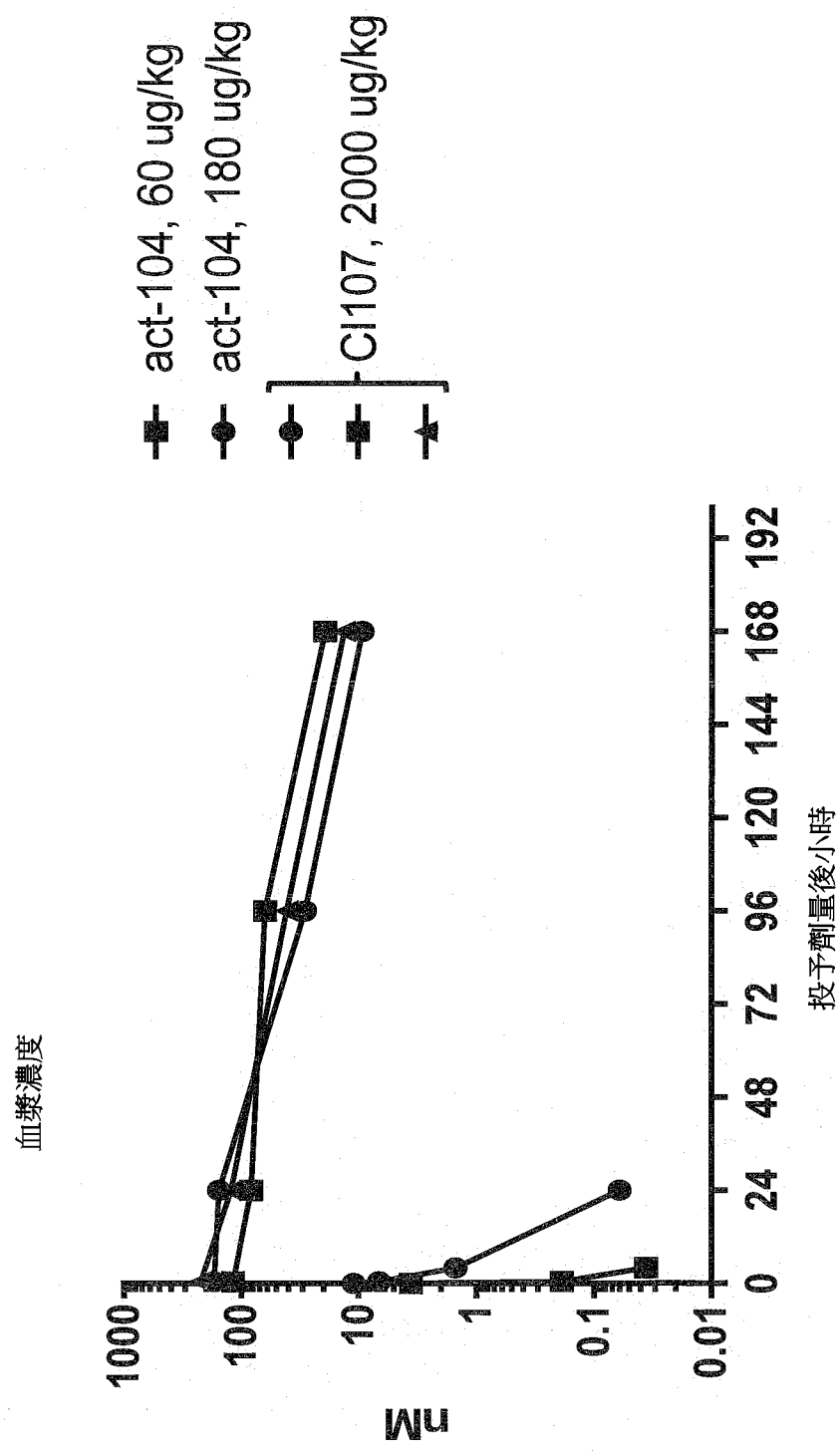
【圖 10D-E】



【圖 11A-11C】



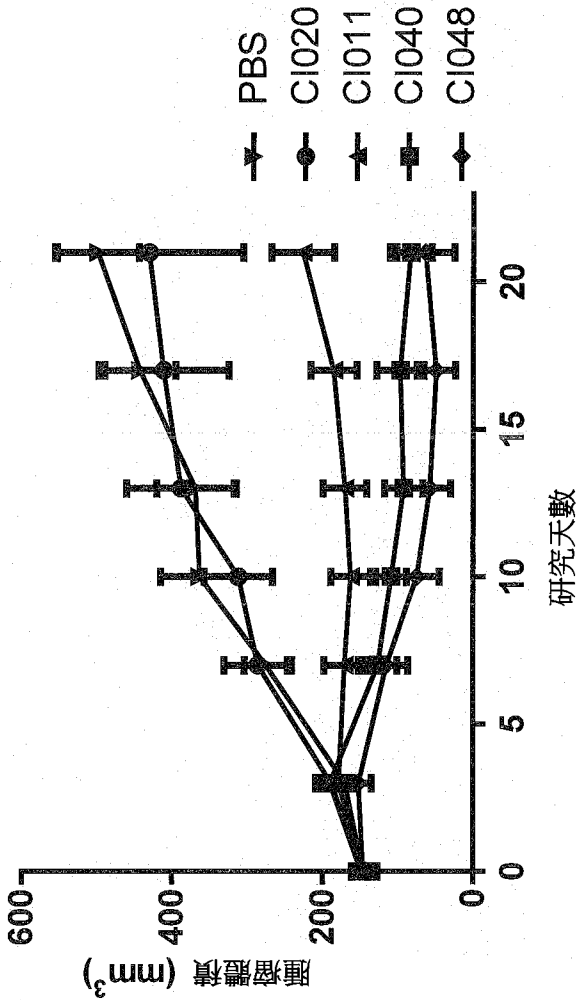
【圖 12A-12B】



【圖 13】

HT29-luc2 異種移植

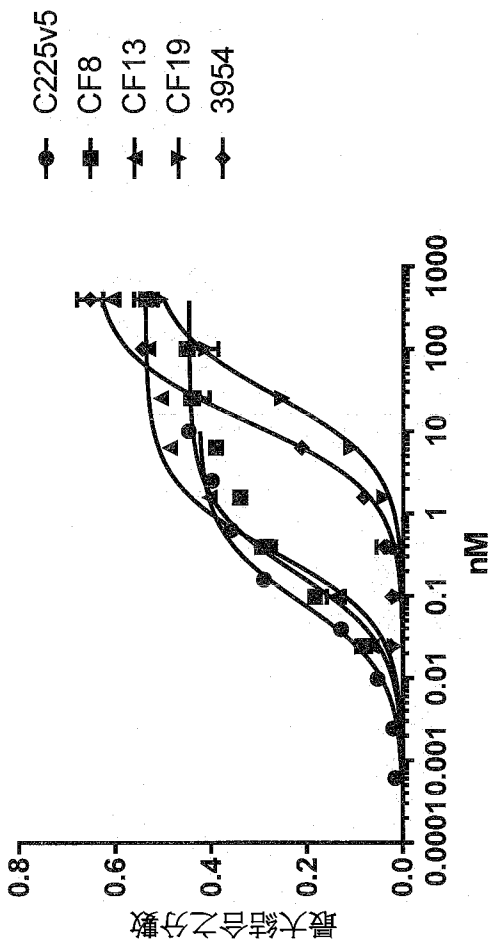
(14A)



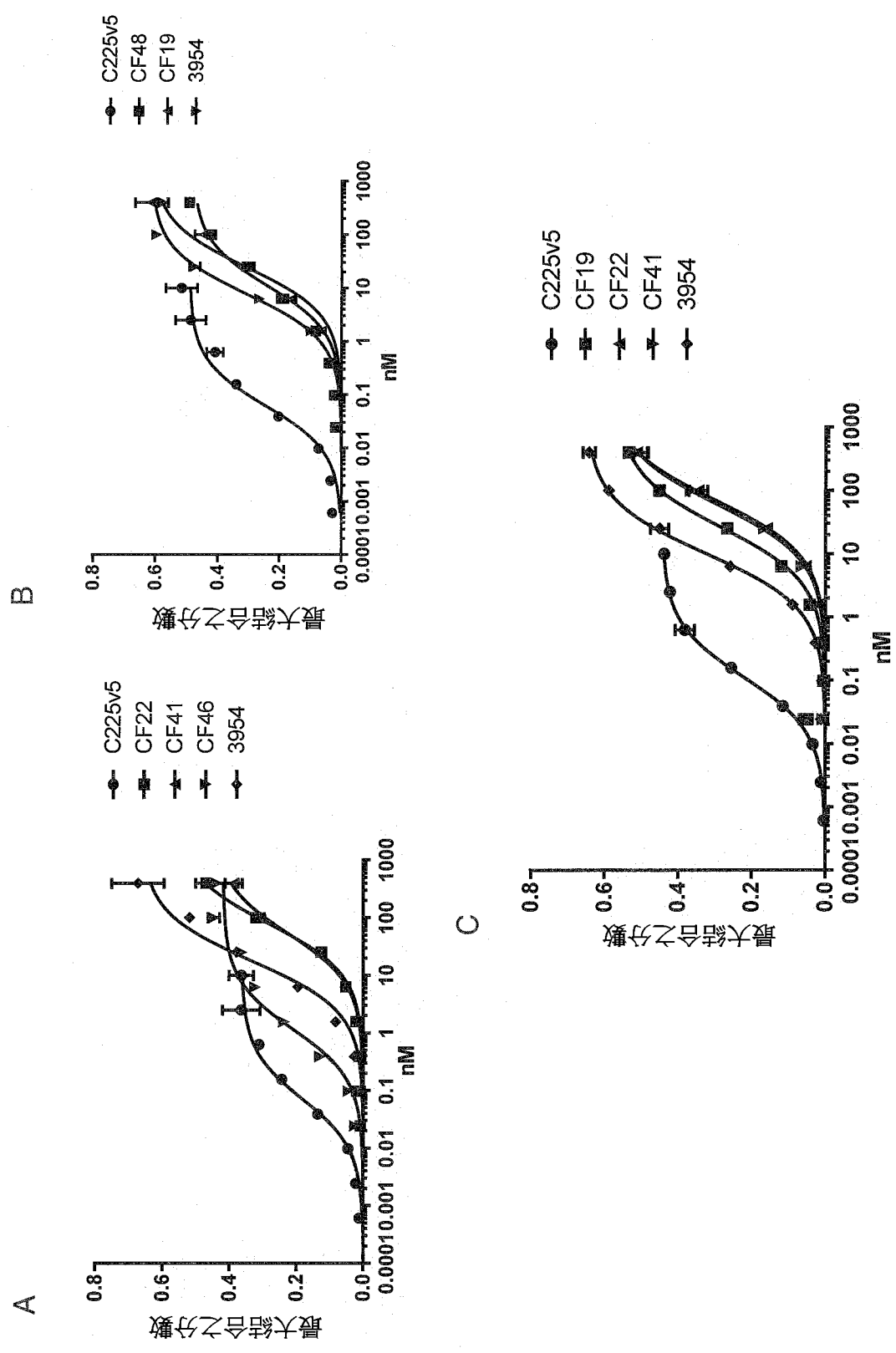
(14B)



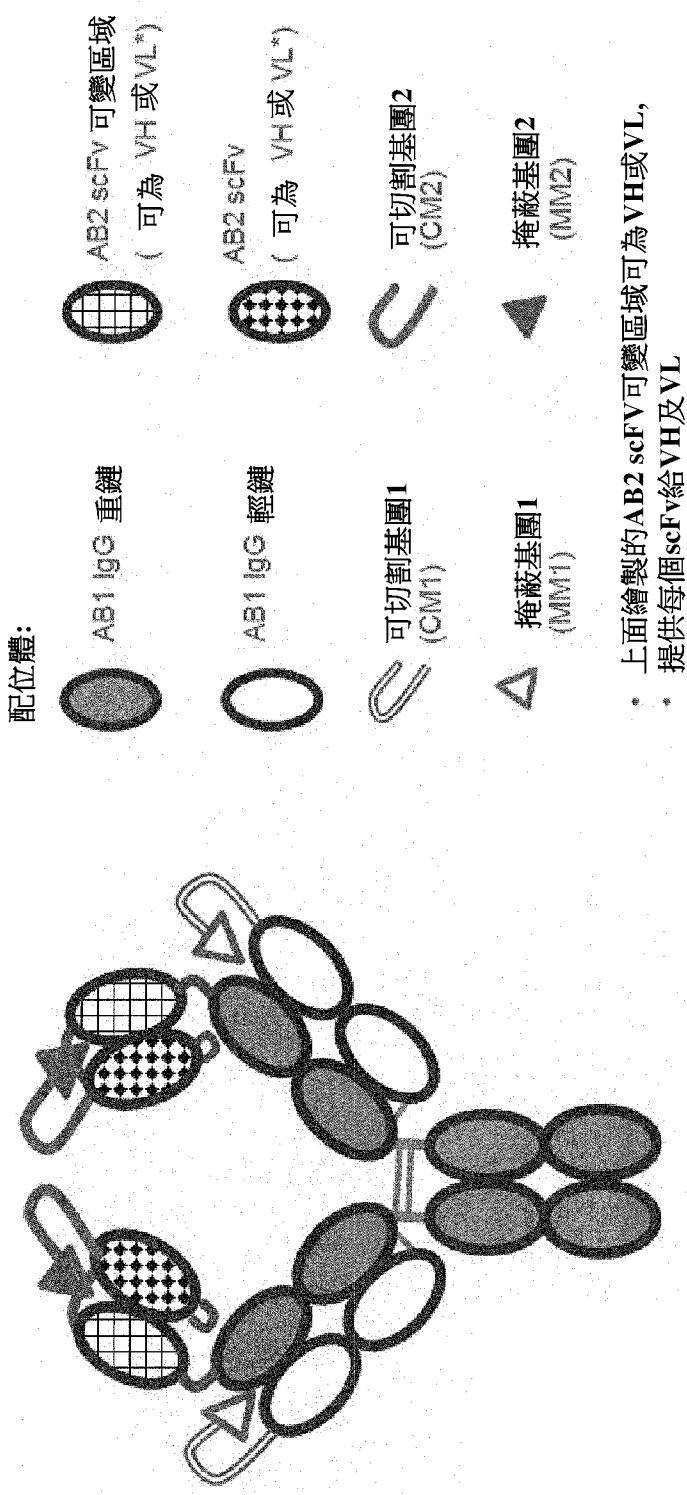
【圖 14A-14B】



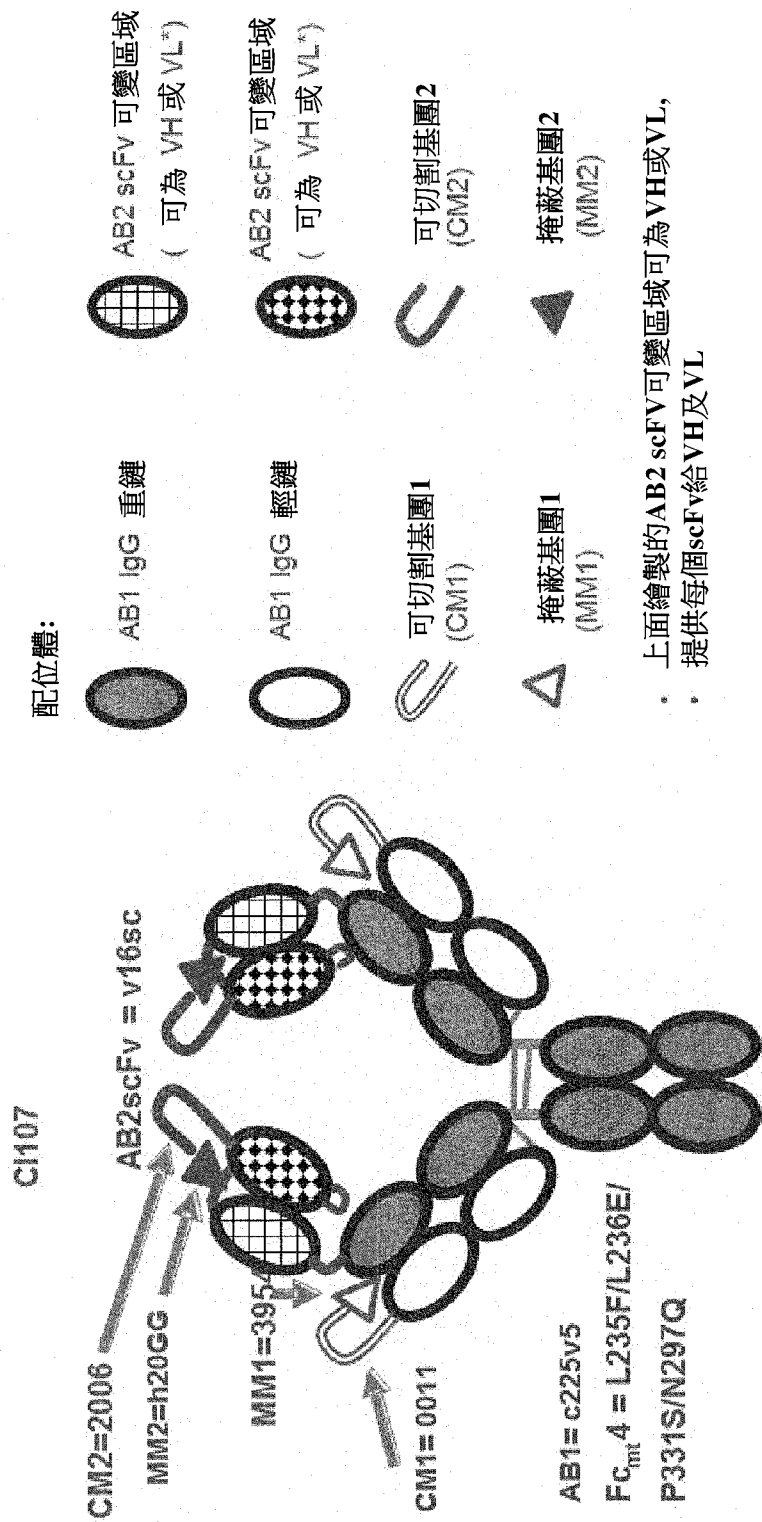
【圖 15】



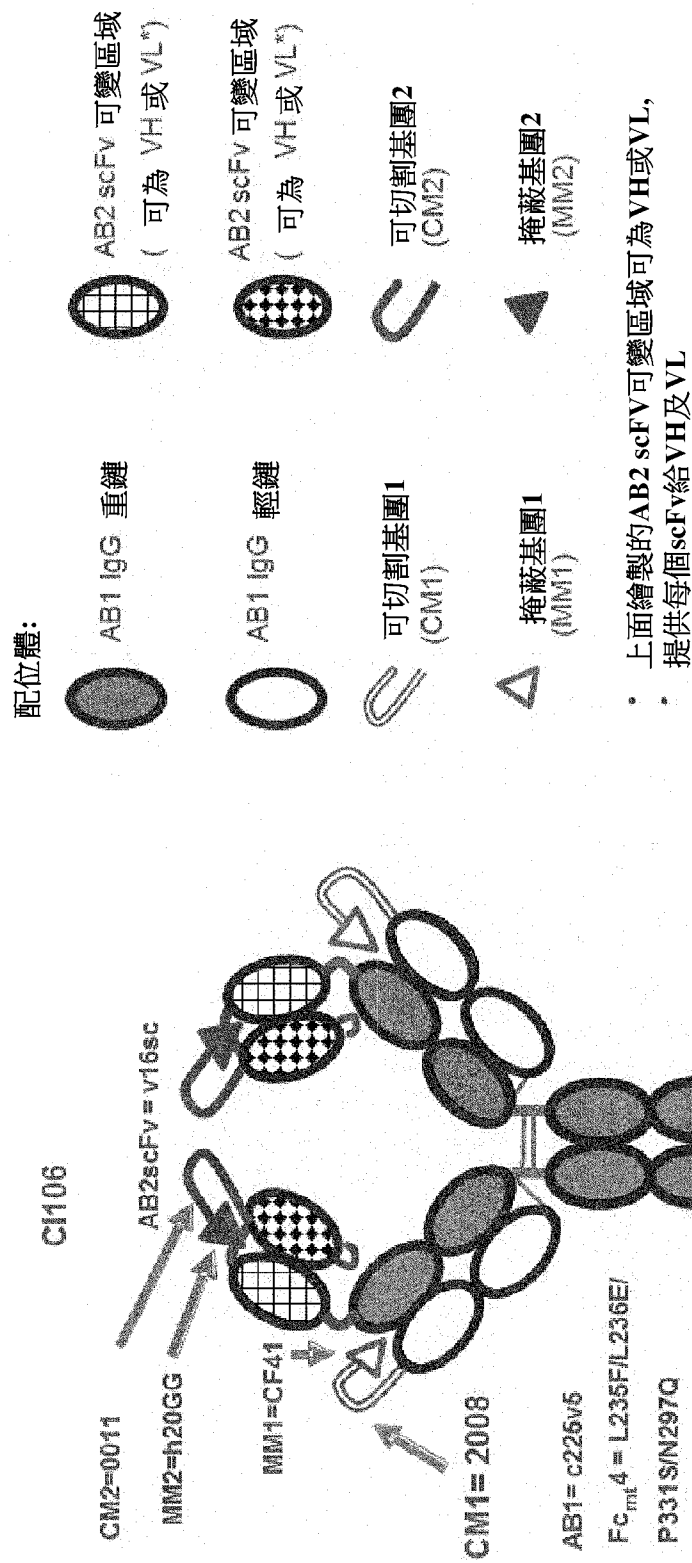
【圖 16】



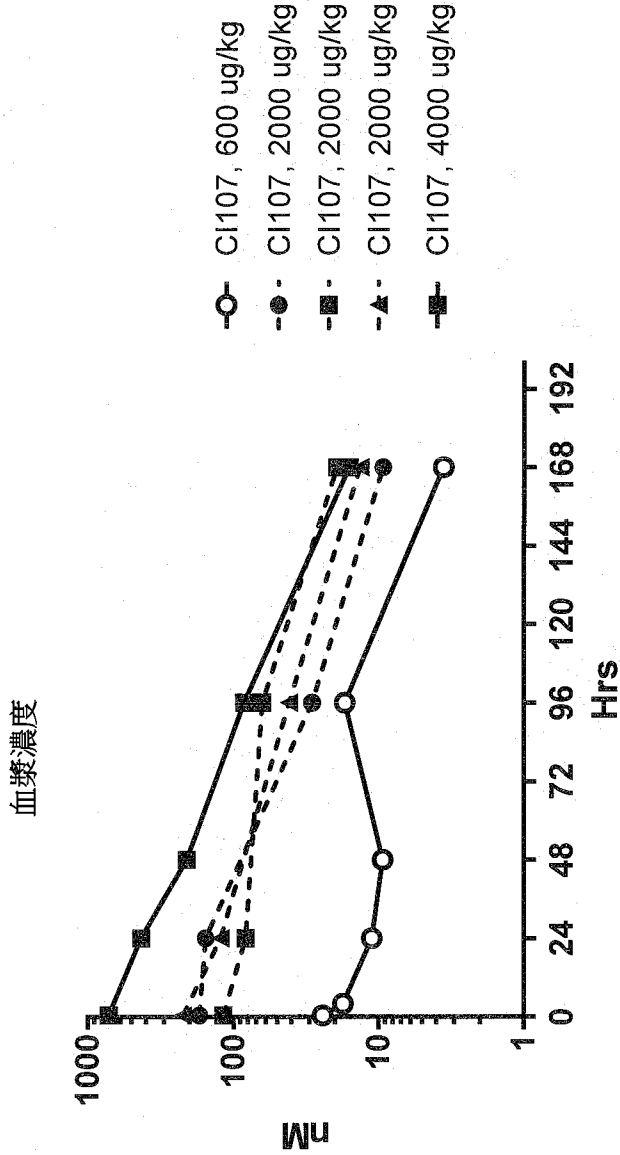
【圖 17】



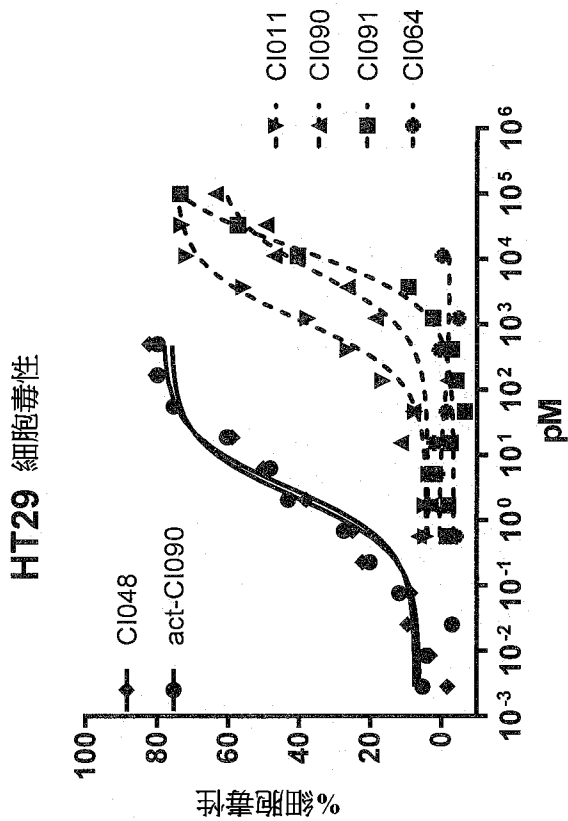
【圖 18】



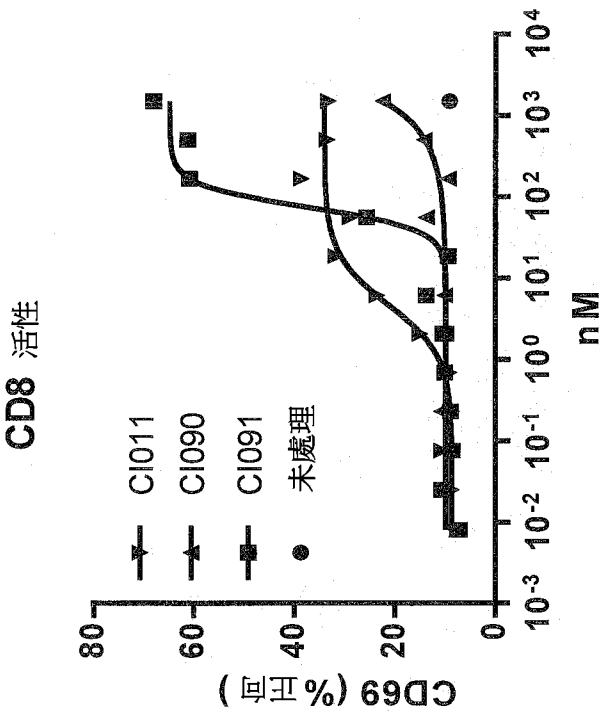
【圖 19】



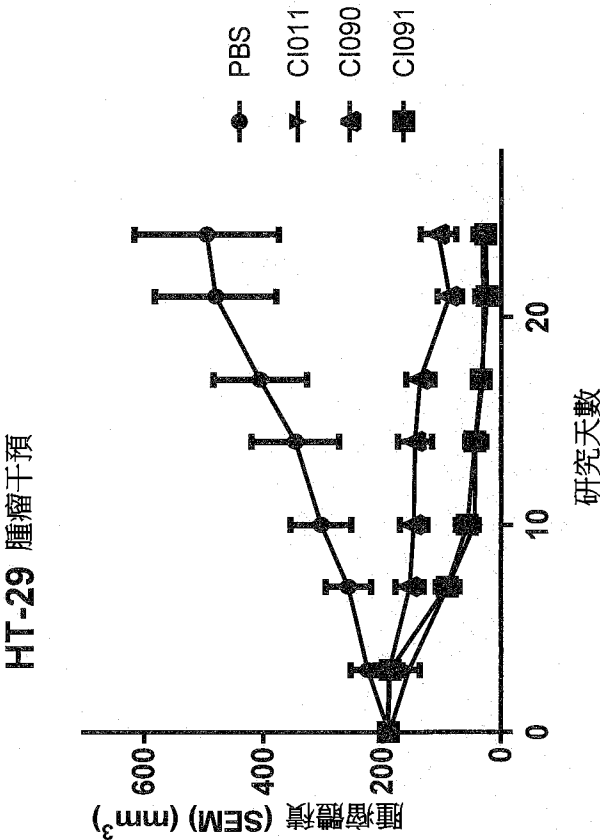
【圖 20】



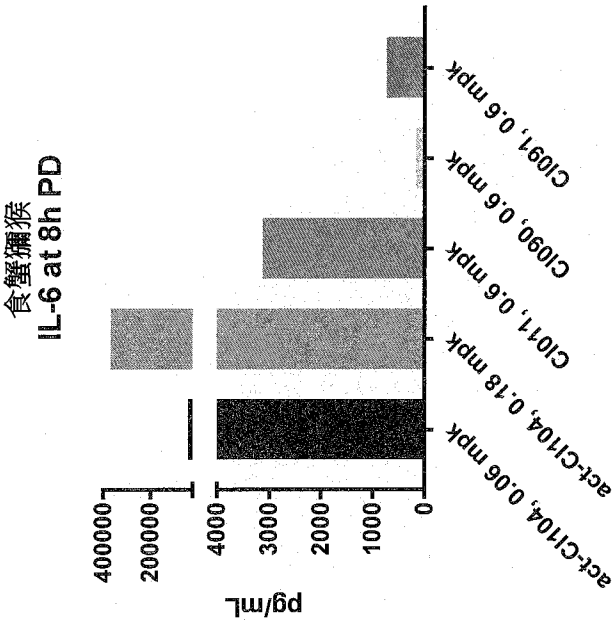
【圖 21】



【圖 22】



【圖 23】



【圖 24】