(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 111133003 B
(45)授权公告日 2024.01.12

(21)申请号 201880061333.1
(22)申请日 2018.09.20
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111133003 A
(43)申请公布日 2020.05.08
(66)本国优先权数据
PCT/CN2017/103030 2017.09.22 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.03.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2018/106766 2018.09.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/057122 EN 2019.03.28
(73)专利权人 上海药明生物技术有限公司
地址 200131 上海市浦东新区富特中路299号
(72)发明人 徐建清 王卓智 李竞
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 陈晓娜
(51)Int.Cl.
C07K 16/18(2006.01)
C07K 16/46(2006.01)
C07K 16/30(2006.01)
C07K 19/00(2006.01)
A61K 38/17(2006.01)
(56)对比文件
WO 2014014796 A1,2014.01.23
CN 1561343 A,2005.01.05
US 2011014169 A1,2011.01.20
WO 2004044004 A2,2004.05.27
ULRICH H 等.TCR-MHC/Peptide Interaction: Prospects for New Anti-tumoral Agents.《CANCER GENOMICS & PROTEOMICS》.2014,第11卷(第6期),
审查员 张娜

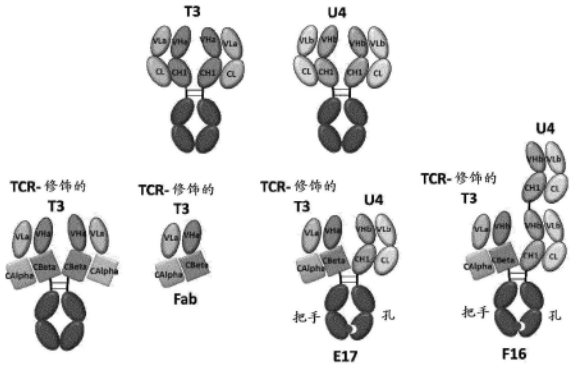
权利要求书7页 说明书172页
序列表310页 附图60页

(54)发明名称

新型双特异性多肽复合物

(57)摘要

本发明提供一种多肽复合物,其包含分别融合至TCR恒定区的抗体重链和轻链的可变区。本发明还提供含有所述多肽复合物的第一抗原结合部分和第二抗原结合部分的双特异性抗原结合多肽复合物、生产所述多肽复合物或所述双特异性抗原结合多肽复合物的方法、使用所述多肽复合物或所述双特异性抗原结合多肽复合物治疗疾病或病况的方法、编码所述多肽复合物和/或所述双特异性抗原结合多肽复合物的多核苷酸、含有所述多核苷酸的载体和宿主细胞、包含所述多肽复合物和/或所述双特异性抗原结合多肽复合物的组合物和药物组合物。



CN 111133003 B

1.一种多肽复合物,其包含:

第一多肽,所述第一多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一重链可变结构域(VH),其可操作地连接至第一T细胞受体(TCR)恒定区(C1),和

第二多肽,所述第二多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一轻链可变结构域(VL),其可操作地连接至第二TCR恒定区(C2),

其中:

C1和C2能够形成在C1和C2之间包含至少一个非天然链间键的二聚体,并且所述非天然链间键能够稳定所述二聚体,

其中所述第一VH在第一接合结构域可操作地连接至C1,并且所述第一VL在第二接合结构域可操作地连接至C2,其中所述第一接合结构域由SEQ ID NO:49或50所示的氨基酸序列组成,所述第二接合结构域由SEQ ID NO:51或52所示的氨基酸序列组成,

其中C1包含工程化的Cβ,并且C2包含工程化的Cα;

其中所述工程化的Cβ和工程化的Cα包含一对突变的半胱氨酸残基:Cβ中的S56C和Cα中的T49C,并且该对突变的半胱氨酸残基能够形成非天然链间键;

并且其中所述第一抗体具有第一抗原特异性。

2.根据权利要求1所述的多肽复合物,其中在C1和/或C2中不存在至少一个天然N-糖基化位点。

3.根据权利要求1所述的多肽复合物,其中所述二聚体包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个非天然链间键。

4.根据权利要求1所述的多肽复合物,其中所述第一接合结构域和/或所述第二接合结构域包含长度为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基的抗体V/C接合区的C末端片段,和长度为1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基的TCR V/C接合区的N末端片段。

5.根据权利要求1所述的多肽复合物,其中位于工程化的Cβ的位置C74的天然半胱氨酸残基不存在。

6.根据权利要求1所述的多肽复合物,其中在所述工程化的Cβ中和/或所述工程化的Cα中不存在至少一个天然糖基化位点。

7.根据权利要求6所述的多肽复合物,其中所述工程化的Cβ中的天然糖基化位点为N69,和/或所述工程化的Cα中的天然糖基化位点选自N34、N68、N79及其任意组合。

8.根据权利要求1所述的多肽复合物,其中所述工程化的Cβ缺少或保留包含天然Cβ的氨基酸残基101-117的FG环和/或包含天然Cβ的氨基酸残基66-71的DE环。

9.根据权利要求1所述的多肽复合物,其中所述工程化的Cα包含SEQ ID NO:43-48中的任一个序列,和/或所述工程化的Cβ包含SEQ ID NO:33-41中的任一个序列。

10.根据权利要求1所述的多肽复合物,其中所述第一抗原特异性针对外源性抗原或内源性抗原。

11.根据权利要求1所述的多肽复合物,其中所述第一抗原特异性针对自身抗原或病毒抗原。

12.根据权利要求1所述的多肽复合物,其中所述第一抗原特异性针对新抗原。

13.根据权利要求1所述的多肽复合物,其中所述第一抗原特异性针对肿瘤抗原。

14.一种双特异性多肽复合物,其包含:

第一抗原结合部分,其包含具有第一抗原特异性的根据权利要求1-13中任意一项所述的多肽复合物,

所述第一抗原结合部分与第二抗原结合部分相缔合,所述第二抗原结合部分具有不同于第一抗原特异性的第二抗原特异性,和

相比于第一抗原结合部分和第二抗原结合部分均为天然Fab的对应部分的情况,所述第一抗原结合部分和所述第二抗原结合部分更不容易发生错配。

15.根据权利要求14所述的双特异性多肽复合物,其中所述第二抗原结合部分包含具有第二抗原特异性的第二抗体的重链可变结构域和轻链可变结构域。

16.根据权利要求14所述的双特异性多肽复合物,其中所述第二抗原结合部分包含Fab。

17.根据权利要求14所述的双特异性多肽复合物,其中所述第一抗原特异性和所述第二抗原特异性针对两种不同抗原,或针对一种抗原上的两种不同表位。

18.根据权利要求17所述的双特异性多肽复合物,其中所述第一抗原特异性和第二抗原特异性中的一个针对T细胞特异性受体分子和/或天然杀伤细胞特异性受体分子,并且另一个针对肿瘤相关抗原。

19.根据权利要求18所述的双特异性多肽复合物,其中所述第一抗原特异性和第二抗原特异性中的一个针对CD3,并且另一个针对肿瘤相关抗原。

20.根据权利要求19所述的双特异性多肽复合物,其中所述第一抗原特异性和第二抗原特异性中的一个针对CD3,并且另一个针对CD19。

21.根据权利要求17所述的双特异性多肽复合物,其中所述第一抗原特异性和第二抗原特异性中的一个针对CTLA-4,并且另一个针对PD-1。

22.根据权利要求14-21中任意一项所述的双特异性多肽复合物,其中所述第一抗原结合部分进一步包含第一二聚化结构域,并且所述第二抗原结合部分进一步包含第二二聚化结构域,其中所述第一二聚化结构域和所述第二二聚化结构域是相缔合的,

其中所述第一二聚化结构域和/或所述第二二聚化结构域包含抗体铰链区的至少一部分,其可选地来源于IgG1、IgG2或IgG4。

23.根据权利要求22所述的双特异性多肽复合物,其中所述缔合是经由连接子、二硫键、氢键、静电相互作用、盐桥或疏水-亲水相互作用或其组合实现的。

24.根据权利要求22所述的双特异性多肽复合物,其中所述第一二聚化结构域和/或所述第二二聚化结构域进一步包含抗体CH2结构域,和/或抗体CH3结构域。

25.根据权利要求22所述的双特异性多肽复合物,其中所述第一二聚化结构域在第三接合结构域可操作地连接至所述第一TCR恒定区(C1)。

26.根据权利要求25所述的双特异性多肽复合物,其中所述第三接合结构域包含于SEQ ID NO:53、54、134、135、140或141中。

27.根据权利要求26所述的双特异性多肽复合物,其中所述第二二聚化结构域可操作地连接至所述第二抗原结合部分的重链可变结构域。

28.根据权利要求22所述的双特异性多肽复合物,其中所述第一二聚化结构域和所述第二二聚化结构域是不同的,并且以阻碍同源二聚化和/或促成异源二聚化的方式相缔合,

并且其中所述第一二聚化结构域和所述第二二聚化结构域能够经由knobs-into-

holes、疏水相互作用、静电相互作用、亲水相互作用或增加的柔性而缔合成为异源二聚体。

29.根据权利要求14所述的双特异性多肽复合物,其中所述第一抗原结合部分包含所述第一多肽和所述第二多肽,所述第一多肽包含可操作地连接至嵌合恒定区的VH,所述第二多肽包含可操作地连接至C2的VL,其中所述嵌合恒定区和C2包含选自下组的序列对:SEQ ID NO:177/176、179/178、184/183、185/183、180/176、181/178、182/178、184/186、185/186、188/187、196/187、190/189、192/191、192/193和195/194。

30.根据权利要求14所述的双特异性多肽复合物,其中第一抗原性针对CD3,并且所述第一多肽和所述第二多肽包含选自下组的序列对:SEQ ID NO:2/1、4/3、5/1、6/3、7/3、9/8、10/8、9/11、10/11、13/12、15/14、17/16、17/18、20/19和21/12。

31.根据权利要求14所述的双特异性多肽复合物,其中所述第一抗原结合部分能够结合CD3,所述第二抗原结合部分能够结合CD19,并且所述双特异性多肽复合物包含4个多肽序列的组合,其选自:SEQ ID NO:22/12/24/23、25/12/26/23和25/12/27/23。

32.根据权利要求14所述的双特异性多肽复合物,其中所述工程化的Cα中的至少一个天然Ser残基被突变以减少O-糖基化。

33.根据权利要求32所述的双特异性多肽复合物,其中所述突变的氨基酸残基选自S19、S36、S41、S91和S94。

34.一种缀合物,其包含缀合至一个部分的根据权利要求1-13中任意一项所述的多肽复合物或根据权利要求14-33中任意一项所述的双特异性多肽复合物。

35.一种分离的多核苷酸,其编码根据权利要求1-13中任意一项所述的多肽复合物或根据权利要求14-33中任意一项所述的双特异性多肽复合物。

36.一种分离的载体,其包含根据权利要求35所述的多核苷酸。

37.一种宿主细胞,其包含根据权利要求35所述的分离的多核苷酸,或根据权利要求36所述的分离的载体。

38.一种表达根据权利要求1-13中任意一项所述的多肽复合物或根据权利要求14-33中任意一项所述的双特异性多肽复合物的方法,所述方法包括在所述多肽复合物或所述双特异性多肽复合物被表达的条件下培养根据权利要求37所述的宿主细胞。

39.一种生产根据权利要求1-13中任意一项所述的多肽复合物或根据权利要求14-33中任意一项所述的双特异性多肽复合物的方法,所述方法包括:

a)向宿主细胞引入:

编码第一多肽的第一多核苷酸,所述第一多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一重链可变结构域(VH),其可操作地连接至第一TCR恒定区(C1),和

编码第二多肽的第二多核苷酸,所述第二多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一轻链可变结构域(VL),其可操作地连接至第二TCR恒定区(C2),

其中:

C1和C2能够形成在C1和C2之间包含至少一个非天然链间键的二聚体,并且所述非天然链间键能够稳定所述二聚体,以及

所述第一抗体具有第一抗原特异性,

b)允许所述宿主细胞表达所述多肽复合物。

40.根据权利要求39所述的方法,所述方法还包括:

a)向所述宿主细胞引入:

编码第二抗原结合部分的一种或多种另外的多核苷酸,

其中所述第二抗原结合部分具有不同于所述第一抗原特异性的第二抗原特异性,

b)允许所述宿主细胞表达双特异性多肽复合物。

41.根据权利要求38-40中任意一项所述的方法,所述方法还包括分离所述多肽复合物或所述双特异性多肽复合物。

42.一种组合物,其包含根据权利要求1-13中任意一项所述的多肽复合物或根据权利要求14-33中任意一项所述的双特异性多肽复合物。

43.一种药物组合物,其包含根据权利要求1-13中任意一项所述的多肽复合物或根据权利要求14-33中任意一项所述的双特异性多肽复合物,以及药学上可接受的运载体。

44.权利要求1-13中任意一项所述的多肽复合物或权利要求14-33中任意一项所述的双特异性多肽复合物在制备用于在有需要的受试者中治疗病症的药物组合物中的用途。

45.根据权利要求44所述的用途,其中当所述第一抗原和所述第二抗原均被调节时,所述病症可以被缓解、消除、治疗或预防。

46.一种多肽复合物,其包含:

1)第一抗原结合部分,其包含具有第一抗原特异性的根据权利要求1-13中任意一项所述的多肽复合物;

和

2)第二抗原结合部分,其包含:

第二抗体的VH,其可操作地连接至第二抗体重链CH1结构域,和

第二抗体的VL,其可操作地连接至第二抗体轻链恒定(CL)结构域,

并且其中相比于第一抗原结合部分和第二抗原结合部分均为天然Fab的对应部分的情况,所述第一抗原结合部分和所述第二抗原结合部分更不容易发生错配。

47.根据权利要求46所述的多肽复合物,其进一步包含第三抗原结合部分,其包含与第三抗体重链CH1结构域可操作地连接的第三抗体的VH和与第三抗体轻链CL结构域可操作地连接的第三抗体的VL,其中所述第三抗原结合部分的CH1与所述第二抗原结合部分的VH可操作地连接。

48.一种多肽复合物,其包含:

1)第一抗原结合部分,其包含具有第一抗原特异性的根据权利要求1-13中任意一项所述的多肽复合物;

2)第二抗原结合部分,其包含:

可操作地连接至第二C1的第二抗体的VH和可操作地连接至第二C2的第二抗体的VL,其中第二C1和第二C2能够形成包含在第二C1中包含的第一突变残基与第二C2中包含的第二突变残基之间的至少一个非天然链间键的二聚体,并且所述非天然链间键能够稳定所述二聚体,

其中所述第二抗体的VH在第一接合结构域可操作地连接至第二C1,并且所述第二抗体的VL在第二接合结构域可操作地连接至第二C2,其中所述第一接合结构域由SEQ ID NO:49或50所示的氨基酸序列组成,所述第二接合结构域由SEQ ID NO:51或52所示的氨基酸序列组成,

其中第二C1包含工程化的Cβ,并且第二C2包含工程化的Cα;

其中所述工程化的Cβ和工程化的Cα包含一对突变的半胱氨酸残基:Cβ中的S56C和Cα中的T49C,并且该对突变的半胱氨酸残基能够形成非天然链间键;

其中所述第二抗原结合部分具有第二抗原特异性;

3)第三抗原结合部分,其包含:

可操作地连接至第三抗体重链CH1结构域的第三抗体的VH,和

可操作地连接至第三抗体轻链CL结构域的第三抗体的VL;

4)第四抗原结合部分,其包含:

可操作地连接至第四抗体重链CH1结构域的第四抗体的VH,和

可操作地连接至第四抗体轻链CL结构域的第四抗体的VL;

所述多肽复合物还包含第一抗体CH2结构域和第二抗体CH2结构域以及第一抗体CH3结构域和第二抗体CH3结构域,

其中来自第一抗原结合部分的VH与第一抗体CH3结构域可操作地连接并且来自第二抗原结合部分的VH与第二抗体CH3结构域可操作地连接,来自第三抗原结合部分的CH1与第一抗体CH2结构域可操作地连接并且来自第四抗原结合部分的CH1与第二抗体CH2结构域可操作地连接,并且第三抗原结合部分和第四抗原结合部分能够形成二聚体。

49.一种多肽复合物,其包含:

1)第一抗原结合部分,其包含具有第一抗原特异性的根据权利要求1-13中任意一项所述的多肽复合物;

2)第二抗原结合部分,其包含:

可操作地连接至第二C1的第二抗体的VH和可操作地连接至第二C2的第二抗体的VL,其中第二C1和第二C2能够形成包含在第二C1中包含的第一突变残基与第二C2中包含的第二突变残基之间的至少一个非天然链间键的二聚体,并且所述非天然链间键能够稳定所述二聚体,和

其中所述第二抗体的VH在第一接合结构域可操作地连接至第二C1,并且所述第二抗体的VL在第二接合结构域可操作地连接至第二C2,其中所述第一接合结构域由SEQ ID NO:49或50所示的氨基酸序列组成,所述第二接合结构域由SEQ ID NO:51或52所示的氨基酸序列组成,

其中第二C1包含工程化的Cβ,并且第二C2包含工程化的Cα;

其中所述工程化的Cβ和工程化的Cα包含一对突变的半胱氨酸残基:Cβ中的S56C和Cα中的T49C,并且该对突变的半胱氨酸残基能够形成非天然链间键;

其中所述第二抗原结合部分具有第二抗原特异性;

3)第三抗原结合部分,其包含:

可操作地连接至第三抗体重链CH1结构域的第三抗体的VH,和

可操作地连接至第三抗体轻链CL结构域的第三抗体的VL;

4)第四抗原结合部分,其包含:

可操作地连接至第四抗体重链CH1结构域的第四抗体的VH,和

可操作地连接至第四抗体轻链CL结构域的第四抗体的VL;

所述多肽复合物还包含第一抗体CH2结构域和第二抗体CH2结构域以及第一抗体CH3结

构域和第二抗体CH3结构域,

其中来自第一抗原结合部分的C1与第一抗体CH2结构域可操作地连接并且来自第二抗原结合部分的C1与第二抗体CH2结构域可操作地连接,来自第三抗原结合部分的VH与第一抗体CH3结构域可操作地连接并且来自第四抗原结合部分的VH与第二抗体CH3结构域可操作地连接,并且第一抗原结合部分和第二抗原结合部分能够形成二聚体。

50.一种多肽复合物,其包含:

1)第一抗原结合部分,其包含具有第一抗原特异性的根据权利要求1-13中任意一项所述的多肽复合物;

2)第二抗原结合部分,其包含:

可操作地连接至第二C1的第二抗体的VH和可操作地连接至第二C2的第二抗体的VL,其中第二C1和第二C2能够形成包含在第二C1中包含的第一突变残基与第二C2中包含的第二突变残基之间的至少一个非天然链间键的二聚体,并且所述非天然链间键能够稳定所述二聚体,

其中所述第二抗体的VH在第一接合结构域可操作地连接至第二C1,并且所述第二抗体的VL在第二接合结构域可操作地连接至第二C2,其中所述第一接合结构域由SEQ ID NO:49或50所示的氨基酸序列组成,所述第二接合结构域由SEQ ID NO:51或52所示的氨基酸序列组成,

其中第二C1包含工程化的Cβ,并且第二C2包含工程化的Cα;

其中所述工程化的Cβ和工程化的Cα包含一对突变的半胱氨酸残基:Cβ中的S56C和Cα中的T49C,并且该对突变的半胱氨酸残基能够形成非天然链间键;

其中所述第二抗原结合部分具有第二抗原特异性;

3)第三抗原结合部分,其包含:

可操作地连接至第三抗体重链CH1结构域的第三抗体的VH,和

可操作地连接至第三抗体轻链CL结构域的第三抗体的VL;

4)第四抗原结合部分,其包含:

可操作地连接至第四抗体重链CH1结构域的第四抗体的VH,和

可操作地连接至第四抗体轻链CL结构域的第四抗体的VL;

所述多肽复合物还包含第一抗体CH2结构域和第二抗体CH2结构域以及第一抗体CH3结构域和第二抗体CH3结构域,

其中来自第三抗原结合部分的CH1与第一抗体CH2结构域可操作地连接并且来自第四抗原结合部分的CH1与第二抗体CH2结构域可操作地连接,来自第一抗原结合部分的C1与来自第三抗原结合部分的VH可操作地连接,来自第二抗原结合部分的C1与来自第四抗原结合部分的VH可操作地连接,并且第三抗原结合部分和第四抗原结合部分能够形成二聚体。

51.一种多肽复合物,其包含:

1)第一抗原结合部分,其包含具有第一抗原特异性的根据权利要求1-13中任意一项所述的多肽复合物;

2)第二抗原结合部分,其包含:

可操作地连接至第二C1的第二抗体的VH和可操作地连接至第二C2的第二抗体的VL,其中第二C1和第二C2能够形成包含在第二C1中包含的第一突变残基与第二C2中包含的第二

突变残基之间的至少一个非天然链间键的二聚体,并且所述非天然链间键能够稳定所述二聚体,

其中所述第二抗体的VH在第一接合结构域可操作地连接至第二C1,并且所述第二抗体的VL在第二接合结构域可操作地连接至第二C2,其中所述第一接合结构域由SEQ ID NO:49或50所示的氨基酸序列组成,所述第二接合结构域由SEQ ID NO:51或52所示的氨基酸序列组成,

其中第二C1包含工程化的Cβ,并且第二C2包含工程化的Cα;

其中所述工程化的Cβ和工程化的Cα包含一对突变的半胱氨酸残基:Cβ中的S56C和Cα中的T49C,并且该对突变的半胱氨酸残基能够形成非天然链间键;

其中所述第二抗原结合部分具有第二抗原特异性;

3)第三抗原结合部分,其包含:

可操作地连接至第三抗体重链CH1结构域的第三抗体的VH,和

可操作地连接至第三抗体轻链CL结构域的第三抗体的VL;

4)第四抗原结合部分,其包含:

可操作地连接至第四抗体重链CH1结构域的第四抗体的VH,和

可操作地连接至第四抗体轻链CL结构域的第四抗体的VL;

所述多肽复合物还包含第一抗体CH2结构域和第二抗体CH2结构域以及可选地第一抗体CH3结构域和第二抗体CH3结构域,

其中来自第一抗原结合部分的C1与第一抗体CH2结构域可操作地连接并且来自第二抗原结合部分的C1与第二抗体CH2结构域可操作地连接,来自第三抗原结合部分的CH1与来自第一抗原结合部分的VH可操作地连接,来自第四抗原结合部分的CH1与来自第二抗原结合部分的VH可操作地连接,并且第一抗原结合部分和第二抗原结合部分能够形成二聚体。

52.一种分离的多核苷酸,其编码根据权利要求46-51中任意一项所述的多肽复合物。

53.一种分离的载体,其包含根据权利要求52所述的多核苷酸。

54.一种宿主细胞,其包含根据权利要求52所述的分离的多核苷酸或根据权利要求53所述的分离的载体。

55.一种组合物,其包含根据权利要求46-51中任意一项所述的多肽复合物。

56.一种药物组合物,其包含根据权利要求46-51中任意一项所述的多肽复合物和药学上可接受的运载体。

57.权利要求46-51中任意一项所述的多肽复合物在制备用于在有需要的受试者中治疗病症的药物组合物中的用途。

58.根据权利要求1-13和46-51中任意一项所述的多肽复合物,其中所述工程化的Cα中的至少一个天然Ser残基被突变以减少O-糖基化。

59.根据权利要求58所述的多肽复合物,其中所述突变的氨基酸残基选自S19、S36、S41、S91和S94。

新型双特异性多肽复合物

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2017年9月22日提交的国际专利申请号PCT/CN2017/103030的优先权，其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及包含融合至TCR恒定区的抗体可变区的可溶性多肽复合物以及包含所述多肽复合物的双特异性多肽复合物。

背景技术

[0004] 双特异性抗体在逐步成为一类新的治疗性抗体。其可以结合两个不同的靶标或者一个靶标上的两个不同的表位，从而产生优于单个抗体作用的加成或协同作用。对设计新的双特异性形式(如DVD-Ig、CrossMab、BiTE等)做了许多抗体工程化的尝试(Spiess等，Molecular Immunology，67(2)，pp.95-106(2015))。然而，这些形式可能潜在地具有在稳定性、溶解性、短半衰期和免疫原性方面的各种限制。

[0005] 在这些双特异性抗体形式中，一种IgG样的双特异性抗体是通用的形式：一条臂结合至靶标A，且另一条臂结合至靶标B。结构上其由抗体A的一半和抗体B的一半构成，具有与天然IgG相似的大小和形状。为了便于下游开发，期望这种双特异性分子可以像正常IgG一样容易地以高表达水平从单个宿主细胞产生和正确组装。遗憾地是，无法自动控制同源轻-重链的配对以及两个不同的半抗体的组装。随机方式的各种错配都可能导致显著的产物异质性。

[0006] 通过向Fc区中引入突变，如“knobs-into-holes”(Ridgway等，Protein Engineering，9(7)，pp.617-21(1996)；Merchant等，Nature Biotechnology，16(7)，pp.677-681(1998))、静电(Gunasekaran等，Journal of Biological Chemistry，285(25)，pp.19637-19646(2010))，或负状态设计(Kreudenstein等，mAbs，5(5)，pp.646-654(2013)；Leaver-Fay等，Structure，24(4)，pp.641-651(2016))，实现了两个不同的重链的优选的异源二聚组装。然而，单个抗体各自的轻-重链的选择性配对仍然具有挑战性。轻-重链之间的界面包含可变结构域(VH-VL)和恒定结构域(CH1-CL)。已有数种方案应用于正交界面的设计，以便于同源配对。Roche交换了CH1和CL的结构域，并且创造了CrossMab平台(Schaefer等，Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America，108(27)，pp.11187-11192(2011))，MedImmune替代性地引入了二硫键(Mazor等，mAbs，7(2)，pp.377-389(2015))，Amgen在CH1-CL区进一步做了静电作用修饰(Liu等，Journal of Biological Chemistry，290(12)，pp.7535-7562(2015))，并且Lilly(Lewis等，Nature Biotechnology，32(2)，pp.191-198(2014))和Genentech(Dillon等，mAbs，9(2)，pp.213-230(2017))在可变结构域和恒定结构域均引入了突变。

[0007] 因此，非常需要设计具有所需表达水平和对抗原的亲和力的双特异性分子。

发明内容

[0008] 在一个方面,本发明提供一种多肽复合物,其包含第一多肽和第二多肽,所述第一多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一重链可变结构域(VH),其可操作地连接至第一T细胞受体(TCR)恒定区(C1),所述第二多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一轻链可变结构域(VL),其可操作地连接至第二TCR恒定区(C2),其中C1和C2能够形成在C1和C2之间包含至少一个非天然链间键的二聚体,并且所述非天然链间键能够稳定所述二聚体,并且所述第一抗体具有第一抗原特异性。

[0009] 在一个方面,本发明提供双特异性多肽复合物,其包含与第二抗原结合部分相缔合的第一抗原结合部分,其中所述第一抗原结合部分包含第一多肽和第二多肽,所述第一多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一重链可变结构域(VH),其可操作地连接至第一T细胞受体(TCR)恒定区(C1),所述第二多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一轻链可变结构域(VL),其可操作地连接至第二TCR恒定区(C2),其中C1和C2能够形成包含在C1中包含的第一突变残基与C2中包含的第二突变残基之间的至少一个非天然链间键的二聚体,所述非天然链间键能够稳定所述二聚体,并且所述第一抗体具有第一抗原特异性,所述第二抗原结合部分具有与第一抗原特异性不同的第二抗原特异性,并且相比于第一和第二抗原结合部分均为天然Fab的对应部分的情况,所述第一抗原结合部分和所述第二抗原结合部分更不容易发生错配。

[0010] 在一个方面,本发明在本文中提供双特异性多肽复合物,其包含与第二抗原结合部分相缔合的第一抗原结合部分,所述第一抗原结合部分包含本文提供的具有第一抗原特异性的多肽复合物,所述第二抗原结合部分具有与第一抗原特异性不同的第二抗原特异性,并且相比于第一和第二抗原结合部分均为天然Fab的对应部分的情况,所述第一抗原结合部分和所述第二抗原结合部分更不容易发生错配。

[0011] 在一个方面,本发明提供了本文提供的双特异性多肽复合物的双特异性片段。

[0012] 在一个方面,本发明提供一种缀合物,其包含缀合至一个部分的本发明所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物。

[0013] 在一个方面,本发明提供一种分离的多核苷酸,其编码本发明所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物。

[0014] 在一个方面,本发明提供一种分离的载体,其包含本发明所述的多核苷酸。

[0015] 在一个方面,本发明提供一种宿主细胞,其包含本发明所述的分离的多核苷酸或本发明所述的分离的载体。

[0016] 在一个方面,本发明提供一种表达本发明所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物的方法,所述方法包括在所述多肽复合物或双特异性多肽复合物被表达的条件下培养本发明所述的宿主细胞。

[0017] 在一个方面,本发明提供了产生本文提供的多肽复合物的方法,其包括:a)向宿主细胞中引入编码第一多肽的第一多核苷酸和编码第二多肽的第二多核苷酸,所述第一多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一重链可变结构域(VH),其可操作地连接至第一T细胞受体(TCR)恒定区(C1),所述第二多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一轻链可变结构域(VL),其可操作地连接至第二TCR恒定区(C2),其中C1和C2能够形成包含在C1中包含的第一突变残基与C2中包含的第二突变残基之间的至少一个非天然链间键的二聚体,所述非天

然链间键能够稳定C1和C2的二聚体,并且所述第一抗体具有第一抗原特异性;b)允许宿主细胞表达所述多肽复合物。

[0018] 在一个方面,本发明在本文中提供了产生本文提供的双特异性多肽复合物的方法,其包括:a)向宿主细胞中引入编码第一多肽的第一多核苷酸、编码第二多肽的第二多核苷酸、编码第三多肽的第三多核苷酸和编码第四多肽的第四多核苷酸,所述第一多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一重链可变结构域(VH),其可操作地连接至第一T细胞受体(TCR)恒定区(C1),所述第二多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一轻链可变结构域(VL),其可操作地连接至第二TCR恒定区(C2),所述第三多肽包含第二抗体的VH,所述第四多肽包含所述第二抗体的VL,其中C1和C2能够形成在C1和C2之间包含至少一个非天然链间键的二聚体,所述非天然链间键能够稳定所述二聚体,并且所述第一抗体具有第一抗原特异性,所述第二抗体具有第二抗原特异性;b)允许宿主细胞表达所述双特异性多肽复合物。

[0019] 在某些实施方式中,产生本文提供的双特异性多肽复合物的方法还包括分离所述多肽复合物。

[0020] 在一个方面,本发明提供一种组合物,其包含本发明所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物。

[0021] 在一个方面,本发明提供一种药物组合物,其包含本发明所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物,以及药学上可接受的运载体。

[0022] 在一个方面,本发明提供一种在需要其的受试者中治疗疾病或病况的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物。在某些实施方式中,当所述第一抗原和所述第二抗原均被调节时,所述疾病或病况可以被缓解、消除、治疗或预防。

[0023] 在某些实施方式中,所述非天然链间键形成于C1中包含的第一突变残基和C2中包含的第二突变残基之间。在某些实施方式中,所述第一和所述第二突变残基中的至少一个为半胱氨酸残基。

[0024] 在某些实施方式中,所述非天然链间键为二硫键。

[0025] 在某些实施方式中,所述第一突变残基包含于C1的接触界面内,和/或所述第二突变残基包含于C2的接触界面内。

[0026] 在某些实施方式中,至少一个天然半胱氨酸残基在C1和/或C2中不存在或存在。在某些实施方式中,位于工程化的Cβ的位置C74的天然半胱氨酸残基不存在或存在。在某些实施方式中,天然C74在Cβ中不存在。

[0027] 在某些实施方式中,至少一个天然N-糖基化位点在C1和/或C2中不存在或存在。在某些实施方式中,所述天然N-糖基化位点在C1和/或C2中不存在。

[0028] 在某些实施方式中,所述二聚体包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个或更多个非天然链间键。在某些实施方式中,所述非天然链间键中的至少一个为二硫键。在某些实施方式中,所述二聚体包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15个或更多个二硫键。

[0029] 在某些实施方式中,a)C1包含工程化的Cβ,并且C2包含工程化的Cα;b)C1包含工程化的Cα,并且C2包含工程化的Cβ;c)C1包含工程化的Cβ,并且C2包含工程化的CPre-α;d)C1包含工程化的CPre-α,并且C2包含工程化的Cβ;e)C1包含工程化的Cγ,并且C2包含工程化

的Cδ;或f)C1包含工程化的Cδ,并且C2包含工程化的Cγ。

[0030] 在某些实施方式中,所述第一VH在第一接合结构域可操作地连接至C1,并且所述第一VL在第二接合结构域可操作地连接至C2。在某些实施方式中,所述第一VH经由连接子在第一接合结构域处与C1连接,所述第一VL经由连接子在第二接合结构域处与C2连接。

[0031] 在某些实施方式中,所述第一和/或所述第二接合结构域包含适宜长度(例如0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基)的抗体可变区/恒定区(V/C)接合区的C末端片段,和适宜长度(例如0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基)的TCR V/C接合区的N末端片段。

[0032] 在某些实施方式中,所述工程化的Cβ包含接触界面内的突变的半胱氨酸残基,所述接触界面选自下组:氨基酸残基9-35、52-66、71-86和122-127;和/或所述工程化的Cα包含接触界面内的突变的半胱氨酸残基,所述接触界面选自下组:氨基酸残基6-29、37-67和86-95。

[0033] 在某些实施方式中,所述工程化的Cβ包含突变的半胱氨酸残基,其取代位于选自以下位置的氨基酸残基:S56C、S16C、F13C、V12C、E14C、L62C、D58C、S76C和R78C,和/或所述工程化的Cα包含突变的半胱氨酸残基,其取代位于选自以下位置的氨基酸残基:T49C、Y11C、L13C、S16C、V23C、Y44C、T46C、L51C和S62C。

[0034] 在某些实施方式中,所述工程化的Cβ和所述工程化的Cα包含突变的半胱氨酸残基对,其取代选自下组的一对氨基酸残基:Cβ中的S16C和Cα中的Y11C、Cβ中的F13C和Cα中的L13C、Cβ中的S16C和Cα中的L13C、Cβ中的V12C和Cα中的S16C、Cβ中的E14C和Cα中的S16C、Cβ中的F13C和Cα中的V23C、Cβ中的L62C和Cα中的Y44C、Cβ中的D58C和Cα中的T46C、Cβ中的S76C和Cα中的T46C、Cβ中的S56C和Cα中的T49C、Cβ中的S56C和Cα中的L51C、Cβ中的S56C和Cα中的S62C,以及Cβ中的R78C和Cα中的S62C,并且其中所述半胱氨酸残基对能够形成非天然链间二硫键。

[0035] 在某些实施方式中,至少一个天然糖基化位点在所述工程化的Cβ中和/或所述工程化的Cα中不存在或存在。

[0036] 在某些实施方式中,所述工程化的Cβ中的天然糖基化位点为N69,和/或所述工程化的Cα中的天然糖基化位点选自N34、N68、N79及其任意组合。

[0037] 在某些实施方式中,所述工程化的Cβ缺少或保留包含天然Cβ的氨基酸残基101-117的FG环和/或包含天然Cβ的氨基酸残基66-71的DE环。

[0038] 在某些实施方式中,所述工程化的Cα包含SEQ ID NO:43-48中的任一序列,和/或所述工程化的Cβ包含SEQ ID NO:33-41和306中的任一序列。

[0039] 在某些实施方式中,C1包含所述工程化的Cβ,并且C2包含所述工程化的Cα;并且其中所述第一接合结构域包含或为SEQ ID NO:49或50,和/或所述第二接合结构域包含或为SEQ ID NO:51或52。

[0040] 在某些实施方式中,C1包含所述工程化的Cα,并且所述C2包含所述工程化的Cβ;并且其中所述第一接合结构域包含或为SEQ ID NO:129或130,和/或所述第二接合结构域包含或为SEQ ID NO:49或50。

[0041] 在某些实施方式中,所述工程化的Cβ包含接触界面内的突变的半胱氨酸残基,所述接触界面选自下组:氨基酸残基9-35、52-66、71-86和122-127;和/或所述工程化的CPre-α包含接触界面内的突变的半胱氨酸残基,所述接触界面选自下组:氨基酸残基7-19、26-

34、56-75和103-106。

[0042] 在某些实施方式中,所述工程化的Cβ包含突变的半胱氨酸残基,其取代位于选自以下位置的氨基酸残基:S16C、A18C、E19C、F13C、A11C、S56C和S76C,和/或所述工程化的CPre-α包含突变的半胱氨酸残基,其取代位于选自以下位置的氨基酸残基:S11C、A13C、I16C、S62C、T65C和Y59C。

[0043] 在某些实施方式中,所述工程化的Cβ和所述工程化的CPre-α包含突变的半胱氨酸残基对,其取代选自下组的一对氨基酸残基:Cβ中的S16C和CPre-α中的S11C、Cβ中的A18C和CPre-α中的S11C、Cβ中的E19C和CPre-α中的S11C、Cβ中的F13C和CPre-α中的A13C、Cβ中的S16C和CPre-α中的A13C、Cβ中的A11C和CPre-α中的I16C、Cβ中的S56C和CPre-α中的S62C、Cβ中的S56C和CPre-α中的T65C,以及Cβ中的S76C和CPre-α中的Y59C,并且其中所述突变的半胱氨酸残基对能够形成非天然链间二硫键。

[0044] 在某些实施方式中,至少一个天然糖基化位点在所述工程化的Cβ中和/或所述工程化的CPre-α中不存在。

[0045] 在某些实施方式中,所述工程化的Cβ中不存在或存在的糖基化位点为N69,和/或所述工程化的CPre-α中不存在的糖基化位点为N50。

[0046] 在某些实施方式中,所述工程化的Cβ缺少或保留包含天然Cβ的氨基酸残基101-107的FG环和/或位于包含天然Cβ的氨基酸残基66-71的DE环。

[0047] 在某些实施方式中,所述工程化的CPre-α包含SEQ ID NO:82、83和311-318中的任一序列,和/或所述工程化的Cβ包含SEQ ID NO:84、33-41和319-324中的任一序列。

[0048] 在某些实施方式中,C1包含所述工程化的Cβ,并且C2包含所述工程化的CPre-α;并且其中所述第一接合结构域包含SEQ ID NO:49或50,和/或所述第二接合结构域包含SEQ ID NO:81或131。

[0049] 在某些实施方式中,C1包含所述工程化的CPre-α,并且C2包含所述工程化的Cβ;并且其中所述第一接合结构域包含SEQ ID NO:132或133,和/或所述第二接合结构域包含SEQ ID NO:49或50。

[0050] 在某些实施方式中,所述工程化的Cδ包含接触界面内的突变的半胱氨酸残基,所述接触界面选自下组:氨基酸残基8-26、43-64和84-88;和/或所述工程化的Cγ包含接触界面内的突变的半胱氨酸残基,所述接触界面选自下组:氨基酸残基11-35和55-76。

[0051] 在某些实施方式中,所述工程化的Cγ包含突变的半胱氨酸残基,其取代位于选自以下位置的氨基酸残基:S17C、E20C、F14C、T12C、M62C、Q57C和A19C,和/或所述工程化的Cδ包含突变的半胱氨酸残基,其取代位于选自以下位置的氨基酸残基:F12C、M14C、N16C、D46C、V50C、F87C和E88C。

[0052] 在某些实施方式中,所述工程化的Cγ和所述工程化的Cδ包含突变的半胱氨酸残基对,其取代选自下组的一对氨基酸残基:Cγ中的S17C和Cδ中的F12C、Cγ中的E20C和Cδ中的F12C、Cγ中的F14C和Cδ中的M14C、Cγ中的T12C和Cδ中的N16C、Cγ中的M62C和Cδ中的D46C、Cγ中的Q57C和Cδ中的V50C、Cγ中的A19C和Cδ中的F87C,以及Cγ中的A19C和Cδ中的E88C,并且其中所引入的半胱氨酸残基对能够形成链间二硫键。

[0053] 在某些实施方式中,至少一个天然糖基化位点在所述工程化的Cγ中和/或所述工程化的Cδ中不存在或存在。

[0054] 在某些实施方式中,所述工程化的Cγ中的天然糖基化位点为N65,和/或所述工程化的Cδ中的天然糖基化位点为N16和N79中的一个或两个。

[0055] 在某些实施方式中,所述工程化的Cγ包含SEQ ID NO:113、114、333、334、335、336、337、338、339或340,和/或所述工程化的Cδ包含SEQ ID NO:115、116、310、325、326、327、328、329、330、331或332。

[0056] 在某些实施方式中,C1包含所述工程化的Cγ,并且C2包含所述工程化的Cδ;并且其中所述第一接合结构域包含SEQ ID NO:117或118,和/或所述第二接合结构域包含SEQ ID NO:119或120。

[0057] 在某些实施方式中,C1包含所述工程化的Cδ,并且C2包含所述工程化的Cγ;并且其中所述第一接合结构域包含SEQ ID NO:123或124,和/或所述第二接合结构域包含SEQ ID NO:125或126。

[0058] 在某些实施方式中,所述第一多肽还包含抗体CH2结构域和/或抗体CH3结构域。

[0059] 在某些实施方式中,所述第一抗原特异性和所述第二抗原特异性针对两种不同抗原,或针对一种抗原上的两种不同表位。

[0060] 在某些实施方式中,所述第一抗原结合部分结合CD3。在某些实施方式中,所述第二抗原结合部分结合CD19。在某些实施方式中,所述第一抗原结合部分结合CD19。在某些实施方式中,所述第二抗原结合部分结合CD3。

[0061] 在某些实施方式中,所述第一抗原结合部分结合CTLA-4。在某些实施方式中,所述第二抗原结合部分结合PD-1。在某些实施方式中,所述第一抗原结合部分结合PD-1。在某些实施方式中,所述第二抗原结合部分结合CTLA-4。

[0062] 在某些实施方式中,所述缔合是经由连接子、二硫键、氢键、静电相互作用、盐桥或疏水-亲水相互作用或其组合实现的。

[0063] 在某些实施方式中,所述第二抗原结合部分包含具有第二抗原特异性的第二抗体的重链可变结构域和轻链可变结构域。

[0064] 在某些实施方式中,所述第二抗原结合部分包含Fab。

[0065] 在某些实施方式中,所述第一抗原特异性和所述第二抗原特异性针对两种不同抗原,或针对一种抗原上的两种不同表位。

[0066] 在某些实施方式中,所述第一和第二抗原特异性中的一个针对T细胞特异性受体分子和/或天然杀伤细胞(NK细胞)特异性受体分子,并且另一个针对肿瘤相关抗原。

[0067] 在某些实施方式中,所述第一和第二抗原特异性中的一个针对CD3,并且另一个针对肿瘤相关抗原。

[0068] 在某些实施方式中,所述第一和第二抗原特异性中的一个针对CD3,并且另一个针对CD19。

[0069] 在某些实施方式中,所述第一抗原结合部分进一步包含第一二聚化结构域,并且所述第二抗原结合部分进一步包含第二二聚化结构域,其中所述第一和所述第二二聚化结构域是相缔合的。

[0070] 在某些实施方式中,所述缔合是经由连接子、二硫键、氢键、静电相互作用、盐桥或疏水-亲水相互作用或其组合实现的。

[0071] 在某些实施方式中,所述第一和/或所述第二二聚化结构域包含抗体铰链区的至

少一部分,其可选地来源于IgG1、IgG2或IgG4。

[0072] 在某些实施方式中,所述第一和/或第二二聚化结构域还包含二聚化结构域。在某些实施方式中,所述二聚化结构域包含抗体铰链区、抗体CH2结构域和/或抗体CH3结构域的至少一部分。

[0073] 在某些实施方式中,所述第一二聚化结构域在第三接合结构域可操作地连接至所述第一TCR恒定区(C1)。

[0074] 在某些实施方式中,a)C1包含工程化的Cβ,并且所述第三接合结构域包含于SEQ ID NO:53或54中;b)C1包含工程化的Cα,并且所述第三接合结构域包含于SEQ ID NO:134、135、140或141中;c)C1包含工程化的CPre-α,并且所述第三接合结构域包含于SEQ ID NO:134、135、140或141中;d)C1包含工程化的Cγ,并且所述第三接合结构域包含于SEQ ID NO:121或122中;或e)C1包含工程化的Cδ,并且所述第三接合结构域包含于SEQ ID NO:127或128中。

[0075] 在某些实施方式中,所述第二二聚化结构域可操作地连接至所述第二抗原结合部分的重链可变结构域。

[0076] 在某些实施方式中,所述第一和所述第二二聚化结构域是不同的,并且以阻碍同源二聚化和/或促成异源二聚化的方式相缔合。

[0077] 在某些实施方式中,所述第一和所述第二二聚化结构域能够经由knobs-into-holes、疏水相互作用、静电相互作用、亲水相互作用或增加的柔性而缔合成为异源二聚体。

[0078] 在某些实施方式中,所述第一抗原结合部分包含含有可操作地连接至嵌合恒定区的VH的第一多肽,并且所述第二多肽包含可操作地连接至C2的VL,其中所述嵌合恒定区和C2包含选自下组的一对序列:SEQ ID NO:177/176、179/178、184/183、185/183、180/176、181/178、182/178、184/186、185/186、188/187、196/187、190/189、192/191、192/193、195/194、198/199、200/199、202/201、203/201、203/204、205/204、206/204、208/207、208/209、211/210、213/212、213/215、213/151、214/212、214/151、232/231、216/215、218/217、220/219、222/2121、224/223、226/225、227/223、229/228、229/230、236/235和238/237。

[0079] 在某些实施方式中,第一抗原性针对CD3,并且所述第一多肽和所述第二多肽包含选自下组的一对序列:SEQ ID NO:2/1、3/4、5/1、6/3、7/3、9/8、10/8、9/11、10/11、13/12、15/14、17/16、17/18、20/19、21/12、65/64、67/66、69/68、70/68、70/71、72/71、73/71、75/74、75/76、78/77、86/85、90/89、91/92、94/93、96/95、98/97、99/95、101/100、101/102、106/105、108/107、110/109、112/111、137/136、138/136、137/139和138/139。

[0080] 在某些实施方式中,所述第一抗原结合部分和所述第二抗原结合部分包含4个序列的组合,其选自:SEQ ID NO:22/12/24/23、25/12/26/23和25/12/27/23,其中所述第一抗原结合部分能够结合CD3,并且所述第二抗原结合部分能够结合CD19。

[0081] 在某些实施方式中,本申请所述的多肽复合物可以被制备成Fab、$(Fab)_2$、双体抗体、三体抗体、triFab、串联连接的Fab、Fab-Fv、串联连接的V结构域、串联连接的scFv以及其他形式。

[0082] 在另一个方面,本发明提供一种用于检测、诊断、预后或治疗疾病或病况的试剂盒,其包含本发明所述的多肽复合物。

[0083] 本发明的前述和其他特征以及优势在下文引用附图进行的对几个实施方式的详

述中将变得明显。

附图说明

[0084] 图1呈现了所研究的抗体结构形式的示意图。抗CD3抗体T3和抗CD19抗体U4被事先开发了出来。T3的恒定区(CL和CH1)被TCR的恒定结构域取代,以设计与普通抗体轻-重链界面正交的独特的轻-重链界面。TCR修饰的T3和天然的U4,通过Fc结构域中的“knobs-into-holes”突变,共同用于设计双特异性抗体形式E17和F16。

[0085] 图2A-2D提供了抗体Fv模型和TCR结构的叠加的形态图,为如何融合抗体Fv与TCR恒定区提供了指导。图2A呈现了基于公司内部开发的抗CD3抗体T3的序列构造的抗体Fv结构模型。图2B呈现了来自PDB 4L4T的TCR结构。图2C呈现了以不同的方向叠加在TCR可变区上的抗体Fv结构模型。通过移除叠加形态中的TCR可变结构域产生粗制的嵌合蛋白,如图2D中所示。接合区域中的重叠的残基起到了辅助设计接合区的作用。将抗体VL链和TCRα链标为白色。将VH和β链标为黑色。

[0086] 图3A-3B示出TCR恒定区和抗体Fab恒定区之间的比较。图3A显示来自PDB 4L4T的TCR晶体结构。图3B显示由T3模型的Fv结构域和来自PDB 5DK3的抗体的恒定结构域构成的抗体Fab结构模型。TCR的恒定结构域和抗体Fab的恒定结构域之间在FG和DE环中有明显的不同,这些不同通过在图上展示全部残基侧链来标记。

[0087] 图4示出了具有Cα和Cβ链的TCR-抗体嵌合抗体的去糖基化突变体的SDS-PAGE结果。所有样品都是来自Expi293表达产物的收集的上清。1、3、5、7和9泳道分别为设计_2-QQQQ、设计_2-AAAA、设计_2-QSKE、设计_2-ASKE和设计_2-QQQQQ的非还原PAGE。2、4、6、8和10泳道为对应的还原PAGE。

[0088] 图5示出了与表达CD3的Jurkat细胞结合的所有去糖基化的突变体的剂量依赖性的FACS结合。所有样品都是Expi293中表达的去糖基化突变体的收集的上清。使用野生型抗CD3抗体(T3-IgG1)作为阳性对照。

[0089] 图6A-6B示出了IgG1(图6A)和IgG4(图6B)同种型中抗体T3和U4的链错配测试的SDS-PAGE结果。1-2泳道分别为T3_轻-U4_重和T3_重-U4_轻的配对。3-4泳道与1-2泳道是相同的配对顺序,但具有使用TCR恒定区修饰的T3。两幅图中的1-4泳道均为非还原样品,5-8泳道为对应的还原样品。

[0090] 图7A-7B示出了IgG1(图7A)和IgG4(图7B)中的纯化的双特异性抗体E17-设计_2-QQQQ的SDS-PAGE结果。IgG1同种型通过三步纯化来纯化:蛋白A层析、离子交换层析(IEC)和尺寸排阻色谱(SEC)。IgG4在二步纯化后获得:蛋白A层析和SEC。图7C-7D示出了用于确定样品纯度的IgG1(图7C)和IgG4(图7D)的纯化样品的SEC-HPLC数据。

[0091] 图8示出了通过镍Sepharose™ Excel层析纯化的具有6xHis标签的嵌合T3的Fab片段的SDS-PAGE结果。1和3泳道为T3-Fab-设计_2.his1的条带,2和4泳道为T3-Fab-设计_2.his2的条带。

[0092] 图9说明了TCR修饰的嵌合T3的Fab片段的剂量依赖性FACS结合。使用野生型T3抗体(T3-Fab-IgG4)的单价形式作为阳性对照。使用普通的人IgG4抗体作为阴性对照。

[0093] 图10A-10B示出了设计的双特异性抗体E17-设计_2-QQQQ与CD3+Jurkat细胞的剂量依赖性的FACS结合。使用野生型抗体T3和U4以及其单价形式作为阳性对照(图10A)和

CD19+Ramos细胞(图10B)。检测IgG1和IgG4同种型。使用不相关的人IgG1或IgG4抗体作为阴性对照。

[0094] 图11A-11B示出了两个设计的双特异性抗体E17-设计_2-QQQQ和F16-设计_2-QQQQ与Jurkat细胞上的CD3(图11A)和Ramos细胞上表达的CD19(图11B)的FACS结合的比较。检测了IgG1和IgG4同种型中的双特异性抗体。使用普通的人IgG1或IgG4抗体作为阴性对照。

[0095] 图12说明了由双特异性抗体E17-设计_2-QQQQ介导的T细胞指导的杀灭恶性B细胞的细胞毒性试验,该设计同时有IgG1和IgG4的亚型。使用亲本单特异性抗CD3(T3-IgG4)、抗CD19(U4-IgG)抗体和无关的人IgG1抗体作为阴性对照。

[0096] 图13比较了两个设计的双特异性抗体E17-设计_2-QQQQ和F16-设计_2-QQQQ在介导T细胞参与的恶性B细胞杀灭中的活性。使用无关的人IgG抗体作为阴性对照。

[0097] 图14A-14B示出了双特异性抗体E17-设计_2-QQQQ在非还原的(图14A)和还原的(图14B)条件下的去卷积的质谱。图14A中148180.53处的峰为完整的WuXiBody的正确的分子量。具有22877Da的峰表明图14B中见于还原性质谱中的轻链。图14A中处于149128.45Da的小峰推断为位于轻链上的O-糖基化(约947.92Da更多),如图14B所示的。

[0098] 图15A-15B示出了通过SDS-PAGE表征的在α/β界面处的链间二硫键在抗体表达中的作用。图15A示出了含有Cα与Cβ之间的链间二硫键的抗体;图15B示出了无Cα与Cβ之间的链间二硫键的抗体;1和3泳道分别为有或没有引入的二硫键的设计_2-QQQQ-IgG4的非还原性PAGE结果。2和4泳道分别为有或没有引入的二硫键的设计_2-QQQQ-IgG4的还原性PAGE结果。

[0099] 图16示出了设计的二硫键在pre-α/β界面处的SDS-PAGE。1泳道和2泳道分别为在非还原条件中处理的“设计_5_Pre_TCR_接合’1_Cys13”和“设计_6_Pre_TCR_接合’1_Cys14”。4泳道和5泳道分别为还原条件中处理的“设计_5_Pre_TCR_接合’1_Cys13”和“设计_6_Pre_TCR_接合’1_Cys14”。

[0100] 图17A-17B示出了设计的二硫键在δ/γ界面处的SDS-PAGE。6泳道和8泳道分别为“设计_2_Cys5_无_糖基”和“设计_2_hypeCys2_无_糖基”。图17A为非还原的SDS-PAGE。图17B为还原的SDS-PAGE。

[0101] 图18A示出了天然TCRα链的序列及其具有突变的半胱氨酸残基的对应序列。TRAC_人是α链恒定区的天然序列。4L4T_α_晶体为具有可以形成链间二硫键的S55C突变的晶体结构(PDB码4L4T)的序列。灰色区域为本发明中用于嵌合蛋白的骨架的恒定区。

[0102] 图18B示出了天然TCRβ链的序列及其具有突变的半胱氨酸残基的对应序列。TRBC1_人和TRBC2_人是β链恒定区的天然序列。

[0103] 图18C示出了天然TCR pre-α链的序列。PTCRA_人是pre-α链恒定区的天然序列(仅pre-α链不具有可变区)。3OF6_pre-α_晶体为晶体结构(PDB码3OF6)的序列。灰色区域为上文用以定义编号的恒定区。

[0104] 图18D示出了天然TCRδ链的序列。TRA@_人是δ恒定区的天然序列。4LFH_δ_晶体为晶体结构(PDB码4LFH)的δ链序列的恒定区。灰色区域为上文用以定义编号的恒定区。

[0105] 图18E示出了天然TCRγ链的序列。TRGC1_人和TRGC2_人是γ恒定区的天然序列。4LFH_γ_晶体为晶体结构(PDB码4LFH)的γ链序列的恒定区。灰色区域为上文用以定义编号的恒定区。

[0106] 图19A-19E示出了TCR恒定区的序列和编号。图19A示出了TCRα恒定区的序列和编号。图19B示出了TCRβ恒定区的序列和编号。图19C示出了TCR Pre-α恒定区的序列和编号。图19D示出了TCRδ恒定区的序列和编号。图19E示出了TCRγ恒定区的序列和编号。

[0107] 图20A-20D示出了IgG1和IgG4 knobs-into-holes的序列和编号。图20A示出了IgG1“把手(knob)”突变的序列和编号。图20B示出了IgG4“把手”突变的序列和编号。图20C示出了IgG1“孔(hole)”突变的序列和编号。图20D示出了IgG4“孔”突变的序列和编号。

[0108] 图21A-21B示出了通过ELISA检测的IgG4(图21A)和野生型IgG1(图21B)形式的E17-设计_2-QQQQ与人C1Q的结合。人IgG1抗体用作对照。

[0109] 图22示出了四种对称WuXiBody形式G19、G19R、G25和G25R的示意图。对于G19和G25形式,分别在正常抗体的C末端和N末端移植两个含TCR的嵌合Fab样结构域。矩形表示TCR恒定结构域,椭圆表示抗体的可变区和恒定区。G19和G19R或G25和G25R形式之间的差异是正常Fab和嵌合Fab的交换的位置。这些形式可以适应来自不同抗体对的不同可变区,并且通常具有约240-250kD的分子量。

[0110] 图23A-23B示出了纯化的G19形式的两种双特异性抗体的SDS-PAGE(图23A)和SEC-HPLC(图23B)表征。SDS-PAGE中的泳道编号与SEC-HPLC图中的标记编号一致。1和2泳道分别是T1U6和U6T1抗体对。在T1U6中,T1(抗-CTLA-4)位于该形式的N-末端,而在U6T1中,U6(抗-PD-1)位于该形式的N-末端。通过蛋白A色谱法纯化该两种双特异性分子,并获得约90％的纯度。

[0111] 图24A-24B示出了纯化的G19形式的U6T1和T1U6抗体与人PD-1(图24A)和CTLA-4(图24B)工程化细胞的剂量依赖性FACS结合。IgG4抗体用作阴性对照。

[0112] 图25A-25B示出了蛋白A纯化的不同对称形式的双特异性抗体的SDS-PAGE(图25A)和SEC-HPLC(图25B)表征。1-3泳道分别是G19R、G25和G25R形式的U6T1抗体对。PC是已知具有250kD分子量的对照蛋白。所有三种双特异性分子的纯度均超过90％。SDS-PAGE中的泳道编号与SEC-HPLC图中的标记编号一致。

[0113] 图26A-26B示出了纯化的G19R、G25和G25R形式的U6T1双特异性抗体与人PD-1(图26A)和CTLA-4(图26B)工程化细胞的剂量依赖性FACS结合。参照双特异性抗-CTAL-4×PD-1抗体(BMK1.IgG1)用作对照,IgG4抗体用作阴性对照。

[0114] 图27A-27B示出了设计的G19R、G25和G25R形式的双特异性抗体分别阻断人PD-L1与PD-1的结合(图27A)和CD80与CTLA-4的结合(图27B)的FACS竞争测定。参照双特异性抗-CTAL-4×PD-1抗体(BMK1.IgG1)用作对照,IgG4抗体用作阴性对照。

[0115] 图28A-28B示出了蛋白A纯化的不同对称形式的双特异性抗体的SDS-PAGE(图28A)和SEC-HPLC(图28B)表征。1-4泳道分别是G19、G19R、G25和G25R形式的U6T5抗体对。PC是分子量为250kD的对照蛋白。所有三种双特异性分子的纯度均超过90％。SDS-PAGE中的泳道编号与SEC-HPLC图中的标记编号一致。

[0116] 图29A-29B示出了纯化的G19、G19R、G25和G25R形式的双特异性抗体与人PD-1(图29A)和CTLA-4(图29B)工程化细胞的剂量依赖性FACS结合。参照双特异性抗-CTAL-4×PD-1抗体(BMK1.IgG1)用作对照,IgG4抗体用作阴性对照。

[0117] 图30示出了两种分子U6T5.G25和U6T1.G25R的ELISA双重结合测定。参照双特异性抗-CTAL-4×PD-1抗体(BMK1.IgG1)用作对照,IgG4抗体用作阴性对照。

[0118] 图31A-31B示出了设计的双特异性抗体U6T5.G25和U6T1.G25R分别阻断人PD-L1与PD-1的结合(图31A)和CD80与CTLA-4的结合(图31B)的FACS竞争测定。参照双特异性抗-CTAL-4×PD-1抗体(BMK1.IgG1)用作对照,IgG4抗体用作阴性对照。

[0119] 图32示出了具有交换轻-重链的嵌合Fab样结构域的三种对称形式G26、G27和G26R的示意图。

[0120] 图33A-33B示出了蛋白A纯化的G27和G26R形式的双特异性抗体的SDS-PAGE(图33A)和SEC-HPLC(图33B)表征。1-2泳道分别是G27和G26R形式的T4U6抗体对。纯化后只有G26R形式的抗体纯度达到90％。SDS-PAGE中的泳道编号与SEC-HPLC图中的标记编号一致。

[0121] 图34A-34B示出了纯化的G26R形式的双特异性T4U6抗体对与人PD-1(图34A)和CTLA-4(图34B)工程化细胞的剂量依赖性FACS结合。参照双特异性抗-CTAL-4×PD-1抗体(BMK1.IgG1)用作对照,IgG4抗体用作阴性对照。

[0122] 图35A-35B示出了蛋白A纯化的G26形式的双特异性U6T4抗体对的SDS-PAGE(图35A)和SEC-HPLC(图35B)表征。纯化后其纯度达到90％。

[0123] 图36A-36D示出了纯化的G26形式的双特异性U6T4抗体对与人PD-1(图36A)和CTLA-4(图36B)工程化细胞的剂量依赖性ELISA结合,以及纯化的G26形式的双特异性U6T4抗体与人PD-1(图36C)和CTLA-4(图36D)工程化细胞的剂量依赖性FACS结合。参照双特异性抗-CTAL-4×PD-1抗体(BMK1.IgG1)用作对照,不相关的IgG4抗体用作阴性对照。

[0124] 图37示出了食蟹猴CD-19转染的细胞系WBP701.CHO-K1.cpro1.FL.C9和CHO-K1亲本细胞系的流式细胞术直方图。

[0125] 图38示出了W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP的SDS-PAGE。M:蛋白质标记物;1泳道:W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP,未还原;3泳道:W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP,还原。

[0126] 图39示出了W3438-T3U4.F16-1.uIgG4的SEC-HPLC。

[0127] 图40示出了W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP的SDS-PAGE。M:蛋白质标记物;1泳道:W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP,未还原;2泳道:W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP,还原。

[0128] 图41示出了W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP的SEC-HPLC。

[0129] 图42A-42B示出了通过FACS检测的W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP与Ramos细胞(图42A)和Jurkat细胞(图42B)的结合。

[0130] 图43A-43B示出了通过FACS检测的W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP与Ramos细胞(图43A)和Jurkat细胞(图43B)的结合。

[0131] 图44示出了通过FACS检测的W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP与表达cyno-CD19的细胞的结合。

[0132] 图45示出了通过ELISA检测的W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP与食蟹猴CD3的结合。

[0133] 图46A-46B示出了通过与Ramos(图46A)和Jurkat(图46B)细胞的结合测量的W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP对人CD19和CD3的亲和力。

[0134] 图47A-47B示出了W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP介导的CD3+和CD19+细胞(图47A)。不相关的IgG用作阴性对照(图47B)。

[0135] 图48A-48B示出了W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP介导的T细胞杀灭对Raji细胞的细胞毒性活性(图48A)和W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP介导的T细胞杀灭对Raji细胞的细胞毒性活性(图48B)。

[0136] 图49A-49D示出了在存在或不存在CD19+靶细胞的情况下T细胞上的CD69和CD25表达。示出了CD4+ T细胞亚群中CD69+表达T细胞的百分比(图49A);CD8+ T细胞亚群中CD69表达T细胞的百分比(图49B);CD4+ T细胞亚群中CD25表达T细胞的百分比(图49C);CD8+ T细胞亚群中CD25表达T细胞的百分比(图49D)。

[0137] 图50A-50D示出了在存在或不存在CD19+靶细胞的情况下T细胞的IFN-γ和TNF-α细胞因子释放。示出了CD4+ T细胞亚群中IFN-γ的释放(图50A);CD4+ T细胞亚群中TNF-α的释放(图50B);CD8+ T细胞亚群中IFN-γ的释放(图50C);CD8+ T细胞亚群中TNF-α的释放(图50D)。

[0138] 图51A-51B示出了W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP在人血清中的稳定性。示出了在指定日期在血清中孵育的W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP样品与Ramos的结合(图51A);在指定日期血清孵育的W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP样品与Jurkat的结合(图51B)。

[0139] 图52示出了通过ELISA检测的W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP与C1Q的结合。IgG1抗体用作对照。

[0140] 图53示出了在将W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP以不同剂量施用给携带Raji异种移植物肿瘤的混合PBMC人源化小鼠后的肿瘤体积迹线。数据点代表组平均值,误差条代表平均值的标准误差(SEM)。IgG4抗体用作阴性对照。

[0141] 图54示出了食蟹猴中W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP的药代动力学。通过ELISA检测了来自两只猴的血清样品。

[0142] 图55A-55B示出了来自猴#1(图55A)和猴#2(图55B)的血清样品中的抗药物抗体(通过ELISA检测的ADA),包括在W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP给药前和给药后的。

[0143] 图56A-56B示出了W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP和W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP的SDS-PAGE表征。M:蛋白质标记物。PC:约250kDa的双特异性抗体阳性对照(图56A)。图56B示出了W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP和W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP的SEC-HPLC表征。

[0144] 图57示出了W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP、W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP和参照双特异性抗-CTLA-4xPD-1抗体WBP324-BMK1.uIgG1.KDL的熔化温度。

[0145] 图58示出了W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP和W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP与人PD-1工程化细胞的FACS结合。WBP324-BMK1.uIgG1.KDL、W324-BMK2.uIgG4和W324-BMK3.uIgG4是参照双特异性抗-CTLA-4xPD-1抗体的不同形式。WBP305-BMK1.IgG4是抗PD-1抗体。IgG4抗体用作阴性对照。

[0146] 图59示出了W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP和W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP与食蟹猴PD-1工程化细胞的FACS结合。WBP3055_1.153.7.hAb和WBP305-BMK1.IgG4是抗PD-1抗体。IgG4抗体用作阴性对照。

[0147] 图60示出了W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP和W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP与人CTLA-4工程化细胞的FACS结合。WBP324-BMK1.uIgG1.KDL、W324-BMK2.uIgG4和W324-BMK3.uIgG4是不同的参照双特异性抗-CTLA-4xPD-1抗体。WBP316-BMK1.IgG4是抗CTLA-4-1抗体。IgG4抗体用作阴性对照。

[0148] 图61示出了W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP和W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP与食蟹猴CTLA-4工程化细胞的FACS结合。WBP324-BMK1.uIgG1.KDL是参照双特异性抗-CTLA-4xPD-1抗体。W3162_1.154.8-z35-IgG1K和WBP316-BMK1.IgG4是抗-CTLA-4抗体。IgG4抗体用作阴

性对照。

[0149] 图62总结了通过SPR测量的W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP和W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP对CTLA-4和PD-1的结合亲和力。WBP316-BMK1.IgG4是抗CTLA-4-1抗体。抗PD-1的亲本抗体用作对照。

[0150] 图63示出了W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP和W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP阻断人PD-L1蛋白与PD-1工程化细胞的结合的FACS竞争测定。WBP324-BMK1.uIgG1.KDL是参照双特异性抗-CTLA-4xPD-1抗体。WBP3055_1.153.7.hAb和WBP305-BMK1.IgG4是抗PD-1抗体。IgG4抗体用作阴性对照。

[0151] 图64示出了W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP和W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP阻断人CTLA-4蛋白与CD80工程化细胞的结合的FACS竞争测定。WBP324-BMK1.uIgG1.KDL是参照双特异性抗-CTLA-4xPD-1抗体。W3162_1.154.8-z35-IgG1K和WBP316-BMK1.IgG4是抗-CTLA-4抗体。IgG4抗体用作阴性对照。

[0152] 图65示出了W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP和W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP阻断食蟹猴CTLA-4蛋白与CD80工程化细胞的结合的FACS竞争测定。WBP324-BMK1.uIgG1.KDL是参照双特异性抗-CTLA-4xPD-1抗体。W3162_1.154.8-z35-IgG1K和WBP316-BMK1.IgG4是抗-CTLA-4抗体。IgG4抗体用作阴性对照。

[0153] 图66示出了W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP和W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP的ELISA双重结合测定。WBP324-BMK1.uIgG1.KDL是参照双特异性抗-CTLA-4xPD-1抗体。IgG4抗体用作阴性对照。

[0154] 图67示出了W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP和W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP与CTLA-4和PD-1的FACS双重结合。IgG4抗体用作阴性对照。

[0155] 图68A-68B示出了W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP在血清中14天的稳定性,如通过与人CTLA-4和PD-1的ELISA双重结合测量的(图68A),和W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP在血清中14天的稳定性,如通过与人CTLA-4和PD-1的ELISA双重结合测量的(图68B)。

具体实施方式

[0156] 本发明的以下描述只为说明本发明的多种实施方式。因此,此处讨论的具体修改方式不应理解为对申请范围的限制。本领域的技术人员在不偏离本发明范围的情况下即可很容易地得出多种等同方式、变化和修改,应理解这样的等同实施方式包含在本发明范围内。在本发明中引用的所有文献,包括公开出版物、专利和专利申请,都通过引用的方式全文并入本文。

[0157] 定义

[0158] 冠词“一种”、“一个”和“所述”在此用于指代该冠词的语法对象的一个或多于一个(即至少一个)。举例来说,“一种/个多肽复合物”指一种/个多肽复合物或多于一种/个多肽复合物。

[0159] 用于本发明的术语“约”或“大约”是指与参照定量、水平、值、数量、频率、百分比、维度、大小、量、重量或长度相差30、25、20、25、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1％的定量、水平、值、数量、频率、百分比、维度、大小、量、重量或长度。在特定实施方式中,当术语“约”或“大约”位于数值之前时,表示所述值加上或减去15％、10％、5％或1％的范围。

[0160] 在本申请全文中,除非上下文另有规定,词语“包含”、“包括”和“含有”将被理解为表示包括所述的步骤或要素或一组步骤或要素,但不排除任何其他步骤或要素或一组步骤或要素。“由……组成”所表示的是包括并且限于短语“由……组成”所接的内容。因此,短语“由……组成”表示所列出的要素是需要的或必需的,并且没有其他要素可存在。“基本由……组成”所表示的是包括列于此短语之后的任意要素,并且限于有助于或不妨碍所列的要素的如在本申请中详述的活性或作用的其他要素。因此,短语“基本由……组成”表示所列出的要素是需要的或必需的,但其他要素是可选地并可取决于其是否影响所列出的要素的活性或作用而存在或不存在。

[0161] 在本申请全文中提及的“一个实施方式”、“实施方式”、“特定实施方式”、“相关实施方式”、“某种实施方式”、“另外的实施方式”或“进一步的实施方式”或其组合表示所描述的与所述实施方式相关的特定特征、结构或特性包含于本申请的至少一个实施方式中。因此,在本说明书全文各处出现前述用语未必都指同一实施方式。此外,所述特定特征、结构或特性可在一个或多个实施方式中以任意适宜方式组合。

[0162] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白”在本申请中可互换使用,其指氨基酸残基的聚合物,或多个氨基酸残基聚合物的集合体。这些术语应用于其中的一个或多个氨基酸残基为对应的天然存在的氨基酸的人造化学模拟物的氨基酸聚合物,以及天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。术语“氨基酸”是指天然存在的和合成的氨基酸,以及以与天然存在的氨基酸相似的方式作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸为由遗传密码编码的氨基酸,以及之后经修饰的那些氨基酸,例如羟脯氨酸、γ-羧基谷氨酸和O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指具有与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构(即α碳结合至氢、羧基、氨基和R基)的化合物,例如高丝氨酸、去甲亮氨酸、蛋氨酸亚砜、蛋氨酸甲基锍。这样的类似物具有经修饰的R基(例如去甲亮氨酸)或经修饰的肽骨架,但保持与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。α-碳是指附接至官能团(如羰基)的第一个碳原子。β碳是指连接至α碳的第二个碳原子,并且此体系依希腊字母的字母排列顺序继续命名碳原子。氨基酸模拟物是指具有不同于氨基酸的一般化学结构的结构,但以与天然存在的氨基酸相似的方式作用的化学化合物。术语“蛋白”通常是指大多肽。术语“肽”通常是指短多肽。多肽序列通常记述为多肽序列的左手端为氨基末端(N末端);多肽序列的右手端为羧基末端(C末端)。用于本申请的“多肽复合物”是指包含一个或多个与实现某些功能相关的多肽的复合物。在某些实施方式中,所述多肽是免疫相关的。

[0163] 本发明中使用的术语“抗体”涵盖任意可结合某特定抗原的免疫球蛋白、单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体或双特异性(双价)抗体。一个天然的完整抗体包含两条重链和两条轻链。每条重链由一个可变区(“HCVR”)以及第一、第二和第三恒定区(分别为CH1、CH2、CH3)组成,而每条轻链由一个可变区(“LCVR”)以及一个恒定区(L)组成。哺乳动物的重链可分为α、δ、ε、γ和μ,哺乳动物的轻链可分为λ或κ。抗体呈“Y”型,“Y”型结构的主干由两条重链的第二和第三恒定区组成,其通过二硫键结合。“Y”型结构的每条臂包含其中一条重链的可变区和第一恒定区,其与一条轻链的可变区和恒定区结合。轻链和重链的可变区负责抗原的结合。每条链的可变区均含有三个高变区,称互补决定区(CDR)(轻(L)链的CDR包含LCDR1、LCDR2、LCDR3,重(H)链的CDR包含HCDR1、HCDR2、HCDR3)。抗体的CDR边界可通过Kabat、Chothia或Al-Lazikani命名法命名或识别。(Al-Lazikani,B.,Chothia,C.,Lesk,

A.M.,J.Mol.Biol.,273(4),927(1997);Chothia,C.等,J Mol Biol.Dec 5;186(3):651-63(1985);Chothia,C.和Lesk,A.M.,J.Mol.Biol.,196,901(1987);Chothia,C.等,Nature.Dec 21-28;342(6252):877-83(1989);Kabat E.A.等,National Institutes of Health,马里兰贝塞斯达(1991))。其中,三个CDR由被称为框架区(FR)的侧面连续部分间隔开,框架区比CDR更加高度保守并形成一个支架支撑超变环。HCVR和LCVR各包含4个FR,并且CDR和FR自氨基端至羧基端依以下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的恒定区不参与抗原结合,但具有多种效应功能。抗体依据重链恒定区的氨基酸序列可以分成几类。根据是否含有α、δ、ε、γ和μ重链,抗体可分别分为五个主要的分类或异形体:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。几个主要的抗体分类还可分为亚类,如IgG1(γ1重链)、IgG2(γ2重链)、IgG3(γ3重链)、IgG4(γ4重链)、IgA1(α1重链)或IgA2(α2重链)等。

[0164] 用于本申请的术语“可变结构域”用于抗体时,是指包含一个或多个CDR的抗体可变区或其片段。尽管可变结构域可包含完整可变区(如HCVR或LCVR),其也可能包含小于完整可变区但仍保持与抗原结合或形成抗原结合位点的能力。

[0165] 用于本申请的术语“抗原结合部分”是指由含有一个或多个CDR的抗体部分或者任何其他结合抗原但不具有完整抗体结构的抗体片段所形成的抗体片段。抗原结合部分的例子包含但不限于可变结构域、可变区、双功能抗体(diabody)、Fab、Fab’、$F(ab')_2$、Fv片段、二硫键稳定的Fv片段(dsFv)、$(dsFv)_2$、双特异性dsFv(dsFv—dsFv’)、二硫键稳定的双功能抗体(ds diabody)、多特异性抗体、骆驼化单域抗体(camelized single domain antibody)、纳米抗体、域抗体和双价域抗体。抗原结合部分可以与母体抗体结合相同的抗原。在某些实施方式中,抗原结合部分可包含来自特定人抗体的一个或多个CDR移植至来自一个或多个不同的人抗体的框架区。抗原结合部分的更多详细的形式记述于Spiess等,2015(同上)和Brinkman等,mAbs,9(2),pp.182-212(2017),其全部内容通过引用并入本文。

[0166] 抗体的“Fab”片段是指由一条轻链(包含可变区和恒定区)和一条重链的可变区和恒定区经二硫键结合起来的那部分抗体分子。在某些实施方式中,轻链和重链的恒定区均由TCR恒定区取代。

[0167] “Fab’”是指包含了部分铰链区的Fab片段。

[0168] “$F(ab')_2$”指的是Fab的二聚体。

[0169] “双体抗体”是指通过将scFv融合至轻链(Fab-L-scFv)或Fd(Fab-H-scFv)的C末端形成的融合蛋白。

[0170] “三体抗体”是指通过将scFv融合至轻链和重链形成的融合蛋白(Fab-(scFv)2)。

[0171] “WuXiBody”是包含可溶性嵌合蛋白的双特异性抗体,其具有抗体的可变结构域和TCR的恒定结构域,其中TCR恒定结构域的亚基(例如α和β结构域)通过工程化的二硫键连接。

[0172] 抗体的“fragment difficult(Fd)”是指可以与轻链组合以形成Fab的重链片段氨基末端的半段。

[0173] 抗体的“Fc”指的是由第一重链的第二(CH2)、第三(CH3)恒定区经二硫键结合第二重链的第二和第三恒定区而组成的抗体的部分。抗体的Fc部分负责多种不同的效应功能,如ADCC和CDC,但不参与抗原的结合。

[0174] 就抗体而言的“铰链区”包含将CH1域连接至CH2结构域的重链分子的部分。此铰链

区包含大约25个氨基酸残基且是柔性的,从而使得两个N末端抗原结合区可以独立移动。

[0175] 用于本申请的术语“CH2结构域”是指包含重链分子自IgG抗体的例如约氨基酸244延伸至氨基酸360的部分,使用常规编号方案(氨基酸244至360,Kabat编号系统;以及氨基酸231-340,EU编号系统;参见Kabat,E.等,U.S.Department of Health and Human Services(1983))。

[0176] “CH3结构域”自IgG分子的CH2结构域延伸至C末端,并且包含大约108个氨基酸。某些免疫球蛋白类别,例如IgM,进一步包含CH4区。

[0177] 抗体的“Fv”指的是含有完整抗原结合位点的最小抗体片段。Fv片段由一条轻链的可变区结合一条重链的可变区组成。提供了数种Fv设计,包含dsFv,其中两个域之间的连接通过引入的二硫键增强;并且可以使用肽连接子将两个域结合在一起成为单个多肽而形成scFv。已产生了含有重免疫球蛋白链或轻免疫球蛋白链的可变结构域连接至对应的免疫球蛋白重链或轻链的可变结构域和恒定结构域的Fv构建体。还已将Fv多聚化以形成双功能抗体和三功能抗体(Maynard等,Annu Rev Biomed Eng 2 339-376(2000))。

[0178] “ScFab”是指具有经由多肽连接子将Fd连接至轻链的融合多肽,产生了单链Fab片段(scFab)。

[0179] “TriFab”是指由3个具有Fab功能的单位组成的三价、双特异性的融合蛋白。TriFab容纳两个普通Fab融合至不对称的类Fab部分。

[0180] “Fab-Fab”是指通过将第一Fab臂的Fd链融合至第二Fab臂的Fd链的N末端形成的融合蛋白。

[0181] “Fab-Fv”是指通过将HCVR融合至Fd链的C末端,且将LCVR融合至轻链的C末端形成的融合蛋白。“Fab-dsFv”分子可以通过在HCVR域和LCVR域间引入域间二硫键而形成。

[0182] “MAb-Fv”或“IgG-Fv”是指通过HCVR域融合至一条Fc链的C末端和LCVR域单独表达或融合至另一条Fc链的C末端而形成的融合蛋白,从而产生双特异性、三价的IgG-Fv(mAb-Fv)融合蛋白,其Fv通过域间二硫键稳定。

[0183] “ScFab-Fc-$scFv_2$”和“ScFab-Fc-scFv”是指单链Fab与Fc和二硫键稳定的Fv域融合形成的融合蛋白。

[0184] “附接IgG”是指Fab臂融合至IgG以形成双特异性$(Fab)_2$-Fc的形式的融合蛋白。其可以形成Fab融合至IgG分子的C末端或N末端的“IgG-Fab”或“Fab-IgG”,无论是否存在连接子。在某些实施方式中,附接IgG可以被进一步修饰为IgG-Fab_4的形式(参见Brinkman等2017,同上)。

[0185] “DVD-Ig”是指双可变结构域抗体,其通过第二特异性的另外的HCVR域和LCVR域融合至IgG重链和轻链形成。“CODV-Ig”是指其中两个HCVR和两个LCVR域以允许可变HCVR-LCVR域交叉配对的方式连接的相关形式,其(自N至C末端)以HCVRA-HCVRB和LCVRB-LCVRA的顺序,或以HCVRB-HCVRA和LCVRA-LCVRB的顺序排列。

[0186] “CrossMab”是指将未经修饰的轻链与对应的未经修饰的重链配对,以及将经修饰的轻链与对应的经修饰的重链配对,从而产生轻链中错配减少的抗体的技术。

[0187] “BiTE”是双特异性的T-细胞参与分子,包含具有LCVR-HCVR方向上的第一抗原特异性的第一scFv连接至具有HCVR-LCVR方向上的第二抗原特异性的第二scFv。

[0188] 当“百分比序列同一性”用于氨基酸序列(或核酸序列)时,是指在进行序列比对,

并且必要时引入间隔使相同氨基酸(或核酸)数目达到最多后,在候选序列中,与参比序列相同的氨基酸(或核酸)残基占所述候选序列的氨基酸(或核酸)残基的百分比。所述氨基酸残基的保守取代可认为或可不认为是相同残基。可以通过本领域公开的工具,例如BLASTN、BLASTp(美国国家生物技术信息中心网站(NCBI),也可参见Altschul S.F.等,J.Mol.Biol.,215:403-410(1990);Stephen F.等,Nucleic Acids Res.,25:3389-3402(1997))、ClustalW2(欧洲生物信息研究所网站,可参见Higgins D.G.等,Methods in Enzymology,266:383-402(1996);Larkin M.A.等,Bioinformatics(英国牛津),23(21):2947-8(2007))和ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件,对序列进行比对以确定氨基酸(或核酸)序列的百分比序列同一性。本领域技术人员可使用所述工具的默认参数或可根据比对的需要适当调整参数,例如通过挑选适宜的算法。

[0189] 用于本申请的“抗原”或“Ag”是指可以在细胞培养或在动物体内刺激产生抗体或T细胞应答的化合物、组合物、肽、多肽、蛋白或物质,包含加入细胞培养物(如杂交瘤)中,或经注射或吸收进入动物的组合物(如包含癌特异性蛋白的组合物)。抗原与特异性的体液或细胞免疫的产物(如抗体)反应,包含由异源抗原诱导的产物。

[0190] “表位”或“抗原决定簇”是指抗原中与结合剂(如抗体)结合的区域。表位可以形成自连续的氨基酸(也称为线性或顺序表位)或通过蛋白的三级折叠而并列的非连续的氨基酸(也称为构型或构象表位)。形成自连续的氨基酸的表位通常在蛋白上沿着初级氨基酸残基线性排列,且连续的氨基酸的小段可以由与主要组织相容性复合体(MHC)分子结合的抗原消化,或在暴露于变性溶剂时保留,而通过三级折叠形成的表位通常在用变性溶剂处理时丢失。表位在一个独特的空间构象中通常包含至少3个,更常见地包含至少5个、约7个或约8-10个氨基酸。

[0191] 本申请中的“特异性结合”或“特异性的结合”是指两分子间的非随机结合反应,如抗体和抗原间的反应。在某些实施方式中,本申请所述的多肽复合物和双特异性多肽复合物与抗原特异性结合,并且其结合亲和力(K_D)$\leqslant 10^{-6}$M(例如$\leqslant 5\times10^{-7}$M、$\leqslant 2\times10^{-7}$M、$\leqslant 10^{-7}$M、$\leqslant 5\times10^{-8}$M、$\leqslant 2\times10^{-8}$M、$\leqslant 10^{-8}$M、$\leqslant 5\times10^{-9}$M、$\leqslant 2\times10^{-9}$M、$\leqslant 10^{-9}$M或$\leqslant 10^{-10}$M)。用于本申请的K_D是指解离速度与结合速度的比值(k_{off}/k_{on}),可通过使用表面等离子共振法,例如使用如Biacore的仪器确定。

[0192] 术语“可操作地连接”或“可操作地连接的”是指两个或更多个目标生物学序列的以使其处于使其以目的方式作用的关系的方式并列,无论是否存在间隔子或接头。当用于多肽时,该术语旨在表示多肽序列以使所连接的产物具有目的生物学功能的方式连接。例如,可将抗体可变区可操作地连接至恒定区,以形成具有抗原结合活性的稳定产物。所述术语还可用于多核苷酸。举例来说,当编码多肽的多核苷酸可操作地连接至调控序列(例如启动子、增强子、沉默子序列等)时,该术语旨在表示所述多核苷酸序列以允许所述多肽受所述多核苷酸的调控表达的方式连接。

[0193] 术语“融合”或“融合的”在用于氨基酸序列(例如肽、多肽或蛋白)时,是指例如通过化学键合或重组手段,将两个或更多个氨基酸序列组合成为非天然存在的单一氨基酸序列。融合氨基酸序列可通过两个编码多核苷酸序列的基因重组产生,并且可以通过将含有重组的多核苷酸的构建体引入宿主细胞的方法来表达。

[0194] 用于本申请的术语“间隔子”是指具有1、2、3、4或5个氨基酸残基,或长度为5至15、

20、30、50或更多个氨基酸残基之间的通过肽键连接且用于连接一个或多个多肽的人造氨基酸序列。间隔子可具有或可不具有二级结构。间隔子序列是本领域公知的,参见例如Holliger等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993);Poljak等,Structure 2:1121-1123(1994)。可以使用本领域公知的任意适宜的间隔子。例如,可用于本申请的间隔子可富于甘氨酸和脯氨酸残基。实例包含具有由苏氨酸/丝氨酸和甘氨酸组成的单一或重复序列的间隔子,如TGGGG(SEQ ID NO:266)、GGGGS(SEQ ID NO:267)或SGGGG(SEQ ID NO:268)或其串联重复(例如2、3、4或更多个重复)。或者,间隔子可为含有一个或多个GAPGGGGGAAAAAGGGGG(SEQ ID NO:269)的氨基酸序列的顺序或串联重复的长肽链。在某些实施方式中,间隔子包含1、2、3、4或更多个SEQ ID NO:269的顺序或串联重复。

[0195] 术语“抗原特异性”是指被抗原结合分子选择性地识别的特定抗原或其表位。

[0196] 用于本申请的术语“取代”在用于氨基酸残基时是指在肽、多肽或蛋白中将天然存在的或引入的一个或多个氨基酸用另一个取代。多肽中的取代可导致多肽功能的减弱、增强或消除。

[0197] 取代还可以是“保守取代”,其针对氨基酸序列时是指将一个氨基酸残基用另一个具有相似理化性质的侧链的氨基酸残基取代,或者对那些对多肽的活性并非至关重要的氨基酸的取代。例如,可以在非极性侧链氨基酸残基间(例如Met、Ala、Val、Leu和Ile、Pro、Phe、Trp)、不带电的极性侧链残基间(例如Cys、Ser、Thr、Asn、Gly和Gln)、酸性侧链残基间(例如Asp、Glu)、碱性侧链氨基酸间(例如His、Lys和Arg)、β分支侧链氨基酸间(例如Thr、Val和Ile)、含硫侧链氨基酸间(例如Cys和Met)或芳香侧链残基间(例如Trp、Tyr、His和Phe)进行保守取代。在某些实施方式中,取代、删除或添加也可以认为是“保守取代”。插入或删除的氨基酸的数量的范围可以为约1至5。保守取代通常不引起蛋白构象结构上的显著变化,并且因此能保持蛋白的生物学活性。

[0198] 本申请使用的术语“突变”或“突变的”在用于氨基酸残基时是指氨基酸残基的取代、插入或添加。

[0199] 本申请使用的“同源体序列”和“同源序列”可互换使用,且是指在可选地比对时,具有与另一序列至少80%(例如至少85%、88%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%)的序列同一性的多核苷酸序列(或其互补链)或氨基酸序列。

[0200] 本申请使用的术语“T细胞”是指在细胞介导的免疫中起着重要作用的一类淋巴细胞,包含辅助性T细胞(例如$CD4^+$ T细胞、T辅助性1型T细胞、T辅助性2型T细胞、T辅助性3型T细胞、T辅助性17型T细胞)、细胞毒性T细胞(例如$CD8^+$ T细胞)、记忆T细胞(例如中央型记忆T细胞(TCM细胞)、效应型记忆T细胞(TEM细胞和TEMRA细胞)和常驻型记忆T细胞(TRM),其为CD8+或CD4+)、自然杀伤T(NKT)细胞和抑制性T细胞。

[0201] 天然“T细胞受体”或天然“TCR”是与不变的CD3链结合以形成能够介导信号转导的复合物的异二聚T细胞表面蛋白。TCR属于免疫球蛋白超家族,且与具有单一重链和单一轻链的半抗体相似。天然TCR具有胞外部分、跨膜部分和胞内部分。TCR的胞外结构域具有近膜恒定区和远膜可变区。

[0202] 本申请使用的术语“受试者”或“个体”或“动物”或“患者”是指需要诊断、预后、缓解、预防和/或治疗疾病或病症的人或非人动物,包含哺乳动物或灵长类。哺乳类受试者包含人、畜养动物、农场动物,以及动物园、体育或宠物动物,如狗、猫、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、

马、猪、牛、熊等等。

[0203] A.多肽复合物

[0204] 本申请提供了新的多肽复合物,其包含可操作地连接至第一T细胞受体(TCR)恒定区的抗体重链可变结构域和可操作地连接至第二TCR恒定区的抗体轻链可变结构域,其中所述第一TCR恒定区和第二TCR恒定区经由至少一个非天然链间键相缔合。所述多肽复合物包含至少两条多肽链,其各包含来源于抗体的可变域和来源于TCR的恒定区。所述多肽复合物的两条多肽链包含一对重链可变域和轻链可变域,其分别可操作地连接至一对TCR恒定区。TCR恒定区的配对的实例包括例如α/β、pre-α/β和γ/δTCR恒定区。本申请所述的多肽复合物的TCR恒定区可以是全长形式或片段形式,而且在所述TCR恒定区的配对能够彼此缔合以形成二聚体的前提下可以被工程化。

[0205] 出人意料地发现,可以将本申请所述的具有至少一个非天然链间键(特别是非天然的二硫键)的多肽复合物重组表达,并组装成所需的构象,其稳定化TCR恒定区二聚体并提供抗体可变区的良好的抗原结合活性。另外,发现所述多肽复合物良好地承受常规的抗体工程化,例如糖基化位点的修饰和一些天然序列的移除。此外,本申请所述的多肽复合物可以被并入双特异性形式,其由于在所述多肽复合物中存在TCR恒定区,可以容易地以抗原结合序列的最少错配或几乎无错配被表达和组装。本申请所述的多肽复合物和构建体的其他优势在以下的公开内容中将变得更加明显。

[0206] 在一个方面,本申请提供了多肽复合物,其包含第一多肽和第二多肽,所述第一多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一重链可变结构域(VH),其可操作地连接至第一T细胞受体(TCR)恒定区(C1),所述第二多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一轻链可变结构域(VL),其可操作地连接至第二TCR恒定区(C2),其中:C1和C2能够形成二聚体,所述二聚体包含C1与C2之间的至少一个非天然的链间键,并且所述非天然的链间键能够稳定所述二聚体,并且所述第一抗体具有第一抗原特异性。

[0207] i TCR恒定区

[0208] 本申请所述的多肽复合物包含来源于TCR的恒定区。

[0209] 天然TCR由两条多肽链组成,并且大体具有两种类型:一类由α和β链组成(即α/βTCR),另一类由γ和δ链组成(即γ/δTCR)。这两种类型结构上相似但具有相异的位置和功能。约95%的人T细胞具有α/βTCR,而其余的5%具有γ/δTCR。还发现了α链的前体,并将其命名为pre-α链。两个TCR多肽链各包含免疫球蛋白结构域和近膜区。所述免疫球蛋白结构域包含可变区和恒定区,并且以存在免疫球蛋白类型的折叠为特征。每条TCR多肽链具有半胱氨酸残基(例如在恒定结构域的C末端或在近膜区的N末端),其可以一起形成将两条TCR链拴系在一起的二硫键。

[0210] 图18A-18E列出了TCRα、pre-α、β、γ和δ链的天然TCR恒定区的氨基酸序列。为明确和一致性起见,在图19A-19E中对这些序列中的每个氨基酸残基进行编号,并且这些编号在本申请全文中用于指代特定TCR恒定区上的特定氨基酸残基。

[0211] 人TCRα链恒定区被称为TRAC,其NCBI登录号为P01848,或其氨基酸序列为SEQ ID NO:254。

[0212] 人TCRβ链恒定区有两个不同的变体,称为TRBC1和TRBC2(IMGT命名法),其对应的序列分别列于SEQ ID NO:256和SEQ ID NO:257(亦参见Toyonaga B等,PNAs,Vol.82,

pp.8624-8628,Immunology(1985))。这两种β恒定结构域在外显子1的第4、第5和第37位氨基酸残基上不同。具体来说,TRBC1在外显子1中具有4N、5K和37F,而TRBC2在外显子1中具有4K、5N和37Y。

[0213] 具体来说,天然TCRβ链在位置74含有天然半胱氨酸残基(参见图19B),其未配对并且因此在天然α/βTCR中不形成二硫键。在某些实施方式中,在本申请所述的多肽复合物中,此天然半胱氨酸残基不存在或突变为另一残基。这可有助于避免错误的链内或链间配对。在某些实施方式中,所述天然半胱氨酸残基被另一残基(例如丝氨酸或丙氨酸)取代。在某些实施方式中,某些实施方式中的取代可以提高TCR的体外重折叠效率。

[0214] 人TCRγ链恒定区有两个变体,称为TRGC1和TRGC2(参见Lefranc等,Eur.J.Immunol.19:989-994(1989)),其NCBI登录号分别为A26659和P03986,或其氨基酸序列分别为SEQ ID NO:263和SEQ ID NO:265。

[0215] 人TCRδ链恒定区称为TRDC,其NCBI登录号为A35591,或其氨基酸序列为SEQ ID NO:261。

[0216] 本申请所述的多肽复合物中的TCR的恒定区还可来源于前T细胞抗原受体(pre-TCR)。pre-TCR由未成熟的胸腺细胞表达,其在早期T细胞发育中具有关键作用。pre-TCR除了具有普通β链,还具有仅有恒定区可用的特殊pre-α链,其序列和结构不同于普通α链(参见Harald von Boehmer,Nat Rev Immunol,Jul;5(7):571-7(2005))。人pre-α链恒定区的序列(PTCRA)具有NCBI登录号AAF89556.1,或氨基酸序列SEQ ID NO:259。

[0217] 在本申请中,本申请所述的多肽复合物的所述第一和所述第二TCR恒定区能够形成二聚体,所述二聚体包含所述TCR恒定区之间的至少一个能够稳定所述二聚体的非天然链间键。

[0218] 用于本申请的术语“二聚体”是指由两个分子(如多肽或蛋白)经由共价或非共价的相互作用形成的缔合的结构。同源二聚体或同源二聚化由两个相同的分子形成,而异源二聚体或异源二聚化由两个不同的分子形成。由所述第一和所述第二TCR恒定区形成的二聚体为异源二聚体。

[0219] 链间键形成于TCR恒定区上的一个氨基酸残基与另一个TCR恒定区上的另一个氨基酸残基之间。在某些实施方式中,所述非天然链间键可以为任何能够将两个TCR恒定区缔合成为二聚体的键或相互作用。适宜的非天然链间键的实例包含二硫键、氢键、静电相互作用、盐桥,或疏水-亲水相互作用、knobs-into-holes或其组合。

[0220] “二硫键”是指具有R-S-S-R’结构的共价键。氨基酸半胱氨酸包含巯基,其可以与例如来自另一半胱氨酸残基的第二巯基形成二硫键。所述二硫键可以在分别存在于两个多肽链上的两个半胱氨酸残基的巯基之间形成,从而形成链间桥或链间键。

[0221] 静电相互作用为非共价相互作用,且在蛋白折叠、稳定性、柔性和功能中十分重要,包含离子相互作用、氢键合和卤键合。静电相互作用可以形成于多肽中,例如在Lys与Asp之间、在Lys与Glu之间、在Glu与Arg之间,或在第一链上的Glu、Trp与第二链上的Arg、Val或Thr之间。

[0222] 盐桥为近距离的静电相互作用,其主要产生于Asp或Glu的阴离子羧酸根和来自Lys的阳离子铵或Arg的胍,其为天然蛋白结构中空间上靠近的带相反电荷的残基对。主要疏水的界面中的带电和极性残基可作为用于结合的热点。包含具有可电离的侧链的残基

(如His、Tyr和Ser)在内的其他残基也可以参与盐桥的形成。

[0223] 疏水相互作用可以在第一链上的一个或多个Val、Tyr和Ala与第二链上的一个或多个Val、Leu和Trp之间形成,或第一链上的His和Ala与第二链上的Thr和Phe之间形成(参见Brinkmann等,2017,同上)。

[0224] 氢键是当氢原子共价结合至高度电负性的原子(如氮、氧或氟)时,由两个极性基团之间的静电相互作用形成。氢键可以在多肽中两个残基各自的骨架氧(例如硫族基团)与酰胺氢(氮基团)之间形成,如Asn中的氮基团与His中的氧基团,或Asn中的氧基团与Lys中的氮基团。氢键强于范德瓦尔斯相互作用,但弱于共价键或离子键,而且对于维持二级结构和三级结构十分关键。例如,当氨基酸残基的间隔在位置i和i+4之间规律发生时,形成α螺旋,而β折叠为当两条肽段通过至少两个或三个骨架氢键连接时形成的长度为3-10个氨基酸的肽链段,其形成扭转、褶皱的片层。

[0225] 用于本申请的"knobs-into-holes"是指两个多肽之间的相互作用,其中一个多肽由于存在具有庞大侧链的氨基酸残基(例如酪氨酸或色氨酸)而具有突起(即"knob"),而另一个多肽具有小侧链氨基酸残基(例如丙氨酸或苏氨酸)位于其中的空腔(即"hole"),并且所述突起可置于所述空腔内以促进所述两个多肽的相互作用,以形成异二聚体或复合体。生成具有knobs-into-holes的多肽的方法是本领域公知的,例如,如美国专利号5,731,168所述。

[0226] 在某些实施方式中,所述TCR恒定区二聚体包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个非天然链间键。可选地,所述1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个非天然链间键中的至少一个为二硫键、氢键、静电相互作用、盐桥,或疏水-亲水相互作用或其组合。

[0227] 用于本申请的"非天然"链间键是指未见于对应的天然TCR恒定区的天然结合中的链间键。例如,非天然链间键可以在分别位于各自的TCR恒定区上的突变氨基酸残基与天然氨基酸残基之间形成;或者分别位于TCR恒定区上的两个突变氨基酸残基之间。在某些实施方式中,所述至少一个非天然链间键以所述多肽复合物的所述第一TCR恒定区包含的第一突变残基与所述第二TCR恒定区包含的第二突变残基之间形成。

[0228] "突变"氨基酸残基是指被取代、插入或添加,并且不同于其对应的天然TCR恒定区中对应的天然残基的氨基酸残基。例如,如果将野生型TCR恒定区中特定位点处的氨基酸残基称为"天然"残基,那么其对应的突变残基为不同于所述天然残基但位于所述TCR恒定区上的相同位置的任何残基。突变残基可以是在相同位置取代天然残基的不同残基,或在天然残基之前插入并因此占据其原位置。

[0229] 在某些实施方式中,所述突变残基可为天然存在的氨基酸残基。在某些实施方式中,所述第一和所述第二非天然氨基酸残基中的至少一个为突变的半胱氨酸残基。在某些实施方式中,所述非天然链间键中的一个或多个为二硫键。在某些实施方式中,所述非天然二硫键可以在分别在所述第一和所述第二TCR恒定区中的两个突变的半胱氨酸残基之间形成。

[0230] 在某些实施方式中,所述第一和所述第二突变残基中的至少一个为非天然存在的氨基酸残基。非天然存在的氨基酸残基是指天然不可见于人蛋白,但可以经由可以并入编码多核苷酸的核酸密码子表达的氨基酸残基。例如,非天然存在的氨基酸(如$_{L}$-3,4-二羟基苯丙氨酸($_{L}$-DOPA))可以通过高碘酸盐诱导的氧化与天然氨基酸(如半胱氨酸、组氨酸和赖

氨酸)反应和交联。已经表明通过将$_{L}$-DOPA并入抗体,非天然氨基酸能够有效地与抗原上的残基交联,产生共价结合的抗体-抗原复合物(Xu,J.等,2014.Structure-based non-canonical amino acid design to covalently crosslink an antibody-antigen complex.Journal of Structural Biology,185(2),pp.215-222)。本申请设想所述第一和/或所述第二TCR恒定区中的突变氨基酸残基可包含非天然存在的氨基酸残基(如$_{L}$-DOPA),其可以与天然氨基酸残基(或者非天然存在的氨基酸残基)交联以形成非天然链间共价键。

[0231] 在某些实施方式中,突变的半胱氨酸残基和天然半胱氨酸残基之间形成至少一个非天然二硫键。在某些实施方式中,所述非天然二硫键形成于两个突变的半胱氨酸残基之间。在某些实施方式中,形成所述非天然二硫键的半胱氨酸残基中的至少一个为突变的半胱氨酸残基。在某些实施方式中,两个形成所述非天然二硫键的半胱氨酸残基均为突变的半胱氨酸残基,其分别在所述第一和所述第二TCR恒定区上。

[0232] 在某些实施方式中,所述第一和/或所述第二TCR恒定区可以被工程化以包含一个或多个负责形成所述非天然链间键的突变氨基酸残基。为了将这样的突变残基引入所述TCR恒定区,可以操纵TCR区的编码序列,以例如将编码天然残基的密码子取代为编码突变残基的密码子,或者以将编码突变残基的密码子插入天然残基的密码子之前。可将一个或多个理想的突变氨基酸残基引入所述TCR恒定区,例如一个或多个能够形成二硫键的氨基酸残基(例如半胱氨酸残基)、可引起两个TCR恒定区之间的静电相互作用、可增加所述TCR恒定区的柔性、使至少一个形成共价键(如氢键)的氨基酸的位置远离所述TCR恒定区、可有助于形成盐桥的氨基酸残基;能够引起疏水相互作用的疏水氨基酸残基;以及能够引起亲水相互作用的亲水氨基酸残基等等。

[0233] 在某些实施方式中,所述第一和/或所述第二TCR恒定区可以被工程化以包含一个或多个突变的半胱氨酸残基。例如,非半胱氨酸氨基可以被取代为半胱氨酸残基,或可以将半胱氨酸残基插入两个原本相邻的天然非半胱氨酸残基之间。取代的位置可以确定为使得在取代成半胱氨酸残基之后,在两个TCR恒定区之间能形成非天然链间二硫键。为此,可以考虑多个因素,包含例如形成二硫键的半胱氨酸可足够接近,可具有适宜的α-β键取向,半胱氨酸残基的巯基可定向为彼此面对,待被取代的残基可具有化学性质与半胱氨酸比较相似的侧链,和/或所述取代不会显著扰乱所述TCR恒定区或所述多肽复合体本身的三级结构。

[0234] 本领域技术人员可使用本领域公知的适宜方法,例如不限于通过光电探测的距离图谱、计算机建模、NMR光谱或X射线晶体衍射,来确定两个待被取代的氨基酸残基之间的距离和角度。在一个示例性的实施例中,对于目标的多肽(如TCR恒定区),其蛋白晶体结构可以获取自公共数据库(如PDB数据库),或者使用如X射线晶体衍射的方法来阐明。可以使用适宜的计算机软件,基于蛋白晶体结构数据确定氨基酸残基之间的距离和角度。在某些实施方式中,在本申请所述的多肽复合物中,二硫键可以形成于突变的半胱氨酸与残基之间,所述突变的半胱氨酸分别具有在所述复合物正确折叠时足够接近(例如距离少于8埃、7埃、6埃、5埃、4埃、3埃、2埃、1埃或更少)的β碳。

[0235] 从公开的关于所述复合物的晶体结构数据中,可以取得TCRα与β之间(Boulter,J.M.等,Protein engineering,16(9),pp.707-711(2003))或γ与δ之间(Allison,T.J.等,

Nature,411(6839),pp.820-824(2001);Uldrich,A.P.等,Nature Immunology,14(11),pp.1137-1145(2013))的适用于对所述第一和/或所述第二TCR恒定区进行工程化的进一步位置。一旦确定了待被取代的残基,本领域技术人员可以容易地识别目标待突变的密码子(例如通过使用诸如ClustalW(欧洲生物信息研究所网站(http://www.ebi.ac.uk/index.html))的现有软件进行序列比对),并随后通过本领域公知的方法(如PCR诱变)将其突变为半胱氨酸密码子。

[0236] 链间二硫键的形成可以通过本领域公知的适宜方法确定。例如,表达的蛋白产物可以分别进行还原和非还原的SDS-PAGE,随后通过比较产生的条带以识别出表示链间二硫键存在的潜在差异。

[0237] 非天然链间键能够稳定所述多肽复合物。这种稳定方面的效果可以以各种方式体现。例如,突变氨基酸残基或非天然链间键的存在可以使所述多肽复合物能够稳定表达,和/或以高水平表达,和/或结合成具有理想的生物活性(例如抗原结合活性)的稳定复合物,和/或表达并组装为高水平的具有理想的生物活性的理想的稳定复合物。可以使用本领域公知的适宜方法,如在SDS-PAGE上显示分子量,或通过差示扫描量热法(DSC)或差示扫描荧光法(DSF)测量热稳定性,来评估链间键稳定所述第一和所述第二TCR恒定区的能力。在一个示例性的实施例中,如果产物显示分子量与所述第一和所述第二多肽的组合的分子量相当,则可以通过SDS-PAGE确认形成了稳定的本申请所述的多肽复合物。在某些实施方式中,本申请所述的多肽复合物是稳定的,体现于其热稳定性不少于天然Fab的50%、60%、70%、80%或90%。在某些实施方式中,本申请所述的多肽复合物是稳定的,体现于其热稳定性可与天然Fab相当。

[0238] 不希望受到任何理论的限制,据信形成于所述多肽复合物中的所述第一和所述第二TCR恒定区之间的所述非天然链间键(如二硫键)能够稳定TCR恒定区的异二聚体,从而增强所述异二聚体的和所述多肽复合物的正确折叠水平、结构稳定性和/或表达水平。不同于T细胞表面的细胞膜上锚定的天然TCR,发现天然TCR胞外域的异二聚体更不稳定,尽管其在3D结构上与抗体Fab相似。事实上,天然TCR在溶解状态中的不稳定性曾是使其晶体结构难以阐明的显著阻碍(参见Wang,Protein Cell,5(9),pp.649-652(2014))。通过将一对半胱氨酸(Cys)突变引入TCR恒定区并且从而使链间非天然二硫键能够形成,在保留抗体可变区的抗原结合能力的同时,所述多肽复合物可以稳定表达。

[0239] 包含突变残基的TCR恒定区在本申请中也称为“工程化的”TCR恒定区。在某些实施方式中,所述多肽复合物的第一TCR恒定区(C1)包含工程化的TCRα链(Cα),并且所述第二TCR恒定区(C2)包含工程化的TCRβ链(Cβ)。在某些实施方式中,C1包含工程化的Cβ,且C2包含工程化的Cα。在某些实施方式中,C1包含工程化的TCR Pre-α链(CPre-α),且C2包含工程化的Cβ。在某些实施方式中,C1包含工程化的Cβ,且C2包含工程化的CPre-α。在某些实施方式中,C1包含工程化的TCRγ链(Cγ),且C2包含工程化的TCRδ链(Cδ)。在某些实施方式中,C1包含工程化的Cδ,且C2包含工程化的Cγ。

[0240] 在某些实施方式中,所述工程化的TCR恒定区包含一个或多个突变的半胱氨酸残基。在某些实施方式中,所述一个或多个突变的残基包含于所述第一和/或所述第二工程化的恒定区的接触界面内。

[0241] 用于本申请的术语“接触界面”是指在所述多肽上所述多肽彼此相互作用/缔合的

特定区域。接触界面包含一个或多个氨基酸残基,其能够在相互作用发生时与接触或缔合的对应的氨基酸残基相互作用。接触界面中的氨基酸残基可处于或可不处于连续的序列中。例如,当所述界面是三维的,所述界面内的氨基酸残基可以分开位于线性序列上的不同位置。

[0242] 在某些实施方式中,所述工程化的Cβ包含接触界面内的突变的半胱氨酸残基,所述接触界面选自下组:氨基酸残基9-35、52-66、71-86和122-127。在某些实施方式中,所述工程化的Cα包含接触界面内的突变的半胱氨酸残基,所述接触界面选自下组:氨基酸残基6-29、37-67和86-95。除非明确指出,否则对本申请中的所述TCR恒定区中的氨基酸残基的编号列于图19A-19E中。

[0243] 在某些实施方式中,所述工程化的Cα与所述工程化的Cβ之间可以形成一个或多个二硫键。Cβ中的突变的半胱氨酸残基可以是选自下组的取代:S56C、S16C、F13C、V12C、E14C、F13C、L62C、D58C、S76C和R78C,和/或Cα中的突变的半胱氨酸残基可以是选自下组的取代:T49C、Y11C、L13C、S16C、V23C、Y44C、T46C、L51C和S62C。在某些实施方式中,所述突变的半胱氨酸残基对可以为选自下组的一对取代:Cβ中的S16C和Cα中的Y11C、Cβ中的F13C和Cα中的L13C、Cβ中的S16C和Cα中的L13C、Cβ中的V12C和Cα中的S16C、Cβ中的E14C和Cα中的S16C、Cβ中的F13C和Cα中的V23C、Cβ中的L62C和Cα中的Y44C、Cβ中的D58C和Cα中的T46C、Cβ中的S76C和Cα中的T46C、Cβ中的S56C和Cα中的T49C、Cβ中的S56C和Cα中的L51C、Cβ中的S56C和Cα中的S62C,以及Cβ中的R78C和Cα中的S62C,并且其中所述半胱氨酸残基对能够形成非天然链间二硫键。

[0244] 用于本申请全文的“XnY”用于TCR恒定区时,旨在表示TCR恒定区上的第n个氨基酸残基X(基于如本申请所提供的图19A-19E中的编号)取代为氨基酸残基Y,其中X和Y分别为特定氨基酸残基的单字母缩写。应当注意,数字n仅基于图19A-19E中提供的编号,且其可能显示为与其实际位置不同。为了说明,使用SEQ ID NO:34中所示的Cβ(S56C)(N69Q)的序列作为示例。尽管由S至C的取代发生于SEQ ID NO:34的第48个残基处,但基于图19A-19E中的编号系统,这一残基命名为第56号残基,且因此由S至C的取代命名为S56C而不是S48C。相似地,由N至Q的取代同样基于图19A-19E中的编号系统命名为N69Q。除非另外明确说明,否则这一氨基酸残基取代的命名规则应用于本申请中的全部TCR恒定区。相似地,当“XnY”用于Fc区时,其旨在表示将Fc恒定区上的第n个氨基酸残基X(基于如本申请所提供的图20A-20D中的编号)取代为氨基酸残基Y。

[0245] 在某些实施方式中,所述工程化的Cβ包含或为SEQ ID NO:33-41中的任一序列,并且所述工程化的Cα包含或为SEQ ID NO:43-48中的任一序列。

[0246] 在某些实施方式中,CPre-α与Cβ之间的接触界面内可以形成一个或多个非天然二硫键。在某些实施方式中,CPre-α上的接触界面选自氨基酸残基7-19、26-34、56-75和103-106位置处的取代。在某些实施方式中,Cβ上的接触界面选自氨基酸残基9-35、52-66、71-86和122-127位置处的取代。

[0247] 在某些实施方式中,所述工程化的Pre-TCRα恒定区(CPre-α)与β链恒定区(Cβ)之间可以形成一个或多个二硫键。Cβ中的突变的半胱氨酸残基可以为选自下组的取代:S16C、A18C、E19C、F13C、A11C、S56C和S76C,和/或CPre-α中的突变的半胱氨酸残基可以为选自下组的取代:S11C、A13C、I16C、S62C、T65C和Y59。在某些实施方式中,所述突变的半胱氨酸残

基对可以为选自下组的一对取代:Cβ中的S16C和CPre-α中的S11C、Cβ中的A18C和CPre-α中的S11C、Cβ中的E19C和CPre-α中的S11C、Cβ中的F13C和CPre-α中的A13C、Cβ中的S16C和CPre-α中的A13C、Cβ中的A11C和CPre-α中的I16C、Cβ中的S56C和CPre-α中的S62C、Cβ中的S56C和CPre-α中的T65C,以及Cβ中的S76C和CPre-α中的Y59C,并且其中所述突变的半胱氨酸残基对能够形成非天然链间二硫键。

[0248] 在某些实施方式中,所述工程化的Cβ包含或为SEQ ID NO:33-41中的任一序列,并且所述工程化的CPre-α包含或为SEQ ID NO:82和83中的任一序列。

[0249] 在某些实施方式中,C γ与Cδ之间的接触界面内可以形成一个或多个非天然二硫键。在某些实施方式中,C γ上的接触界面选自氨基酸残基11-35和55-76位置处的取代。在某些实施方式中,Cδ上的接触界面选自氨基酸残基8-26、43-64和84-88位置处的取代。

[0250] 在某些实施方式中,所述工程化的C γ与Cδ之间可以形成一个或多个二硫键。C γ中的突变的半胱氨酸残基可以为选自下组的取代:S17C、E20C、F14C、T12C、M62C、Q57C和A19C,和/或Cδ中的突变的半胱氨酸残基可以为选自下组的取代:F12C、M14C、N16C、D46C、V50C、F87C和E88C。在某些实施方式中,所述突变的半胱氨酸残基对可以为选自下组的一对取代:C γ中的S17C和Cδ中的F12C、C γ中的E20C和Cδ中的F12C、C γ中的F14C和Cδ中的M14C、C γ中的T12C和Cδ中的N16C、C γ中的M62C和Cδ中的D46C、C γ中的Q57C和Cδ中的V50C、C γ中的A19C和Cδ中的F87C,以及C γ中的A19C和Cδ中的E88C,并且其中所引入的半胱氨酸残基对能够形成链间二硫键。

[0251] 在某些实施方式中,所述工程化的C γ包含或为SEQ ID NO:113和114中的任一序列,并且所述工程化的Cδ包含或为SEQ ID NO:115和116中的任一序列。

[0252] 除了所述非天然氨基酸残基以外,某些实施方式中的工程化的TCR恒定区可进一步包含另外的对野生型TCR恒定区序列中的一个或多个天然残基的修饰。这种另外的修饰的实例包含,如对天然半胱氨酸残基的修饰、对天然糖基化位点的修饰,和/或对天然环的修饰。

[0253] 某些天然TCR恒定区(如Cβ)包含天然半胱氨酸残基,其在本申请的一些实施方式中可能被修饰(例如移除),或者在另一些实施方式中可能保持不变。在某些实施方式中,根据IMGT TCR命名法,TRAC与TRBC1或TRBC2恒定区之间,即TRAC的外显子2的Cys4与TRBC1或TRBC2的外显子2的Cys2之间的α/β异二聚TCR上的天然二硫键可存在或不存在。

[0254] 在某些实施方式中,至少一个天然半胱氨酸残基在所述工程化的Cβ中存在或不存在。例如,在Cβ的位置C74处的天然半胱氨酸残基可在所述工程化的Cβ中存在或不存在。在某些实施方式中,其中不存在天然半胱氨酸残基C74的工程化的Cβ包含或为SEQ ID NO:32-41中的任一序列。

[0255] 不希望受限于任何理论,据信本申请所述的多肽复合物具有优势,因为其允许Cβ上存在或不存在天然半胱氨酸残基。尽管据称(参见例如美国专利号7,666,604)可溶TCR异二聚体上存在天然半胱氨酸残基不利于TCR的配体结合能力,但本申请所述的多肽复合物可以允许该天然半胱氨酸残基的存在,而不负面影响其抗原结合活性。此外,尽管Wu等,mAbs,7(2),pp.364-376(2005)给出了TCR异二聚体中的天然二硫键利于稳定TCR异二聚体的相反教导,本申请所述的不存在天然半胱氨酸残基的多肽复合物仍以高水平表达。

[0256] 在某些实施方式中,在本申请所述的多肽复合物中,天然TCR恒定区中存在的一个

或多个天然糖基化位点可被修饰(例如移除)或者保持不变。用于本申请的术语“糖基化位点”用于多肽序列时是指带有侧链的氨基酸残基,碳水化合物部分(例如寡糖结构)可以附接至该残基。多肽(诸如抗体)的糖基化通常是N连接的或O连接的。N连接的是指碳水化合物部分附接至天冬酰胺残基的侧链,例如三肽序列中的天冬酰胺残基,如天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸,其中X是除脯氨酸以外的任何氨基酸。O连接的糖基化是指N-乙酰半乳糖胺、半乳糖或木糖之一的糖附接至羟基氨基酸,最常见的是附接至丝氨酸或苏氨酸。通过改变氨基酸序列,使得存在于该序列中的上述三肽序列(对于N连接的糖基化位点)中的一个或多个或者丝氨酸或苏氨酸残基(对于O连接的糖基化位点)中的一个或多个被取代,可以方便地实现对天然糖基化位点的移除。

[0257] 在某些实施方式中,在本申请所述的多肽复合物中,至少一个天然糖基化位点在所述工程化的TCR恒定区中(例如在所述第一和/或所述第二TCR恒定区中)不存在或存在。不希望受限于任何理论,据信本申请所述的多肽复合物可以允许移除全部或部分糖基化位点,而不影响蛋白表达和稳定性,这与现有教导相反,即N连接的糖基化位点在TCR恒定区,如Cα(即N34、N68和N79)和Cβ(即N69)上的存在对于蛋白表达和稳定性是必要的(参见Wu等,Mabs,7:2,364-376,2015)。

[0258] 在某些实施方式中,在本申请所述的多肽复合物中所述工程化的Cα中的至少一个N-糖基化位点(例如N34、N68、N79和N61)不存在或存在。在某些实施方式中,不存在糖基化位点的工程化的Cα序列包含或为SEQ ID NO:44-48中的任一序列。在某些实施方式中,所述工程化的Cβ中的至少一个N-糖基化位点(例如N69)不存在或存在。不存在糖基化位点的工程化的Cβ序列(TRBC1)包含或为SEQ ID NO:34-36中的任意序列。不存在糖基化位点的工程化的Cβ序列(TRBC2)包含或为SEQ ID NO:38-40中的任一序列。

[0259] 在某些实施方式中,在本申请所述的多肽复合物中,所述工程化的CPre-α中的至少一个N-糖基化位点(例如N50)不存在或存在。不存在糖基化位点的工程化的CPre-α序列包含或为SEQ ID NO:83。

[0260] 在某些实施方式中,在本申请所述的多肽复合物中,所述工程化的Cγ中的至少一个N-糖基化位点(例如N65)不存在或存在。在某些实施方式中,不存在糖基化位点的工程化的Cγ序列包含或为SEQ ID NO:114。在某些实施方式中,所述工程化的Cδ中的至少一个N-糖基化位点(例如N16和N79)不存在或存在。不存在糖基化位点的工程化的Cδ序列包含或为SEQ ID NO:116。

[0261] 在某些实施方式中,在本申请所述的多肽复合物中,存在于所述天然TCR恒定区中的一个或多个天然二级结构可被修饰(例如移除)或保持不变。在某些实施方式中,天然环(如天然Cβ的FG环和/或DE环)在本申请所述的多肽复合物中被修饰(例如移除)或保持不变。术语“FG环”和“DE环”为主要见于TCRβ链恒定结构域的结构。FG环涵盖天然Cβ的氨基酸残基101-117,且为形成针对CD3的α/βTCR腔的一个组成部分的特别长的暴露于溶剂的结构元件。DE环涵盖天然Cβ的氨基酸残基66-71。TCRβ链恒定区的序列与免疫球蛋白CH1恒定区的序列的比对显示了TCRβ链恒定区的FG环明显更长。图3示出了T细胞β链和抗体重链恒定区之间的差别。在某些实施方式中,FG环处的序列(YGLSENDEWTQDRAKPVT,SEQ ID NO:79)不存在和/或用YPSN(SEQ ID NO:80)取代。在某些实施方式中,天然DE环处的序列(QPALNDSR,SEQ ID NO:88)不存在和/或用QSGR(SEQ ID NO:87)取代。在某些实施方式中,不存在天然

FG环的Cβ序列包含或为SEQ ID NO:37-40中的任一序列。在某些实施方式中,天然FG环和天然DE环均不存在的Cβ序列包含或为SEQ ID NO:41。

[0262] 在本申请所述的多肽复合物中,来源于TCR的恒定区可操作地连接至来源于抗体的可变区。抗体的重链或轻链可变区可以可操作地连接至TCR恒定区,无论是否存在间隔子。

[0263] 在某些实施方式中,所述第一抗体可变结构域(VH)在第一接合结构域融合至所述第一TCR恒定区(C1),所述第一抗体可变结构域(VL)在第二接合结构域融合至所述第二TCR恒定区(C2)。

[0264] 用于本申请的术语“接合结构域”是指两个氨基酸序列融合或组合的交界或边界区。在某些实施方式中,所述接合结构域包含来自第一融合伴侣的C末端片段的至少一部分,融合至来自第二融合伴侣的N末端片段的至少一部分,无论之间是否存在间隔子。在这样的实施方式中,所述接合结构域包含两个融合伴侣的片段,并且融合点位于两个片段例如直接或经由间隔子彼此连接的点。在某些其他的实施方式中,所述接合结构域由一个融合伴侣的片段组成。在这样的实施方式中,所述融合点可能处于所述接合结构域的任何一端。

[0265] 在某些实施方式中,所述第一接合结构域包含抗体V/C接合区的C末端片段的至少一部分,以及TCR V/C接合区的N末端片段的至少一部分。

[0266] 用于本申请的术语“抗体V/C接合区”是指抗体可变结构域和恒定结构域的交界,例如重链可变结构域与CH1域之间,或轻链可变结构域与轻链恒定结构域之间的交界。相似地,术语“TCR V/C接合区”是指TCR可变结构域和恒定结构域的交界,例如TCRα可变结构域与恒定结构域之间,或TCRβ可变结构域与恒定结构域之间的交界。

[0267] 如果免疫球蛋白的Fv区与TCR类免疫球蛋白域比对,则抗体V/C接合区也与TCR V/C接合区比对。下表1中给出了一个示例,其中抗体重链V/C接合区(SEQ ID NO:270)与TCRβ V/C接合区(SEQ ID NO:271)比对,且抗体轻链V/C接合区(SEQ ID NO:272)与TCRβV/C接合区(SEQ ID NO:273)比对。

[0268] 可以选择如本申请所述的多肽复合物的所述第一和/或所述第二接合结构域,使得其包含抗体V/C接合区的适宜长度(例如0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基)的C末端片段,以及TCR V/C接合区的适宜长度(例如0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸残基)的N末端片段。例如,如表1所示,所述接合结构域可选择为具有来自所述TCR V/C接合区的所有序列(参见例如SEQ ID NO:145)或多数序列(参见例如SEQ ID NO:147)或一些序列(参见例如SEQ ID NO:146)。仍使用表1作为示例,接合结构域可包含与来自抗体V/C接合区的相比,更多来自TCR V/C接合区的残基(参见例如SEQ ID NO:147),或者反之亦然(参见例如SEQ ID NO:146)。

[0269] 在某些实施方式中,如本申请所述的多肽复合物的所述第一和/或所述第二接合结构域具有可与所述抗体V/C接合区或所述TCR V/C接合区相当的总长度。

[0270] 可以基于结构确定适宜的接合结构域。例如,抗体和TCR的三维结构可叠加,并且在确定来自抗体或TCR V/C接合区的序列的长度或比例时,可确定及考虑抗体V/C接合区和TCR V/C接合区在叠加的结构上的重叠。

[0271] 在某些实施方式中,所述第一和/或所述第二接合结构域包含在来自抗体V/C接合

区和TCR V/C接合区的片段之间的间隔子。可以使用间隔子序列的任何适宜的序列或长度，只要其不负面影响所述多肽复合物的抗原结合或稳定性。

[0272] 抗体可变/恒定结构域交界，TCR可变/恒定结构域交界、以及抗体可变/TCR恒定区交界的示例性序列提供于下表1-6中。

[0273] 在某些实施方式中，C1包含工程化的Cβ，且C2包含工程化的Cα。为了说明，表1示出了可以用于抗体VH融合至TCR Cβ，或用于抗体VL融合至TCR Cα的接合结构域的示例性设计。抗体VH/恒定结构域交界与TCR可变/Cβ交界比对，且抗体VL/恒定结构域交界与TCR可变/Cα交界比对。所述接合结构域的示例性设计同样以比对形式给出(参见例如SEQ ID NO:144、145、146或147)，所述第一或所述第二接合结构域用下划线示出。在这样的实施方式中，所述第一接合结构域包含或为SEQ ID NO:49或50。在这样的实施方式中，所述第二接合结构域包含或为SEQ ID NO:51或52。

[0274] 表1.用于VH-Cβ/VH-Cα的第一和第二接合结构域设计

[0275]

	接合（重链）			接合（轻链）	
	可变	恒定		可变	恒定
抗体_VH SEQ ID NO:270	.....LVTVSS	AS--TKGPS.....	抗体_VL SEQ ID NO:272	.....KVEIK	RTVAAPSVF.....
TCR_β SEQ ID NO:271	.....RLTVLE	DLKNVFPPE.....	TCR_α SEQ ID NO:273	.....KLIIK	PDIQNPDPA.....
H_接合_1 SEQ ID NO: 144	.....LVTVSS	ASKNVFPPE.....	L_接合_1 SEQ ID NO:146	.....KVEIK	RTVAAPDPA.....
H_接合_2 SEQ ID NO: 145	.....LVTVLE	DLKNVFPPE.....	L_接合_2 SEQ ID NO: 147	.....KVEIK	PDIQNPDPA.....

[0276] 在某些实施方式中，C1包含工程化的Cα，且C2包含工程化的Cβ。表2示出了可以用于抗体VH融合至TCR Cα，或用于抗体VL融合至TCR Cβ的接合结构域的示例性设计。抗体VH/恒定结构域交界与TCR可变/Cα交界比对，且抗体VL/恒定结构域交界与TCR可变/Cβ交界比对。所述接合结构域的示例性设计同样以比对形式给出(参见例如SEQ ID NO:148、149或150)，所述第一或所述第二接合结构域用下划线示出。在这样的实施方式中，所述第一接合结构域包含或为SEQ ID NO:129或130。在这样的实施方式中，所述第二接合结构域包含或为SEQ ID NO:49或50。

[0277] 表2.用于VH-Cα/VH-Cβ的第一和第二接合结构域设计

[0278]

	接合（重链）			接合（轻链）	
	可变	恒定		可变	恒定
抗体_H SEQ ID NO:274	……LVTVSS	--ASTKGPS……	抗体_L SEQ ID NO:276	……KVEIK--	RT---VAAPSVF……
TCR_α SEQ ID NO:275	……KLIIK--	PDIQNPDPA……	TCR_β SEQ ID NO:277	……RLTVLE	-DLKNVFPPE……
H_接合_3 SEQ ID NO:148	……LVTVSS	ASIQNPDPA……	L_接合_3 SEQ ID NO:150	……KVEIKLE	-DLKNVFPPE……
H_接合_4 SEQ ID NO:149	……LVTVSS	PDIQNPDPA……	L_接合_4 SEQ ID NO:150	……KVEIKLE	-DLKNVFPPE……

[0279] 在某些实施方式中,C1包含工程化的Cβ,且C2包含工程化的CPre-α。表3示出了可以用于抗体VH融合至TCR Cβ,或用于抗体VL融合至TCR CPre-α的接合结构域的示例性设计。抗体VH/恒定结构域交界与TCR可变/Cβ交界比对,且抗体VL/恒定结构域交界与TCR可变/CPre-α交界比对。所述接合结构域的示例性设计同样以比对形式给出(参见例如SEQ ID NO:170、171、169或156),所述第一或所述第二接合结构域用下划线示出。在这样的实施方式中,所述第一接合结构域包含或为SEQ ID NO:49或50。在这样的实施方式中,所述第二接合结构域包含或为SEQ ID NO:81或131。

[0280] 表3.用于VH-Cβ/VL-CPre-α的第一和第二接合结构域设计

[0281]

	接合（重链）			接合（轻链）	
	可变	恒定		可变	恒定
抗体_H SEQ ID NO:283	……LVTVSS	AS--TKGPS……	抗体_L SEQ ID NO:285	……KVEIK	RTVAAPSVF……
TCR_β SEQ ID NO:284	……RLTVLE	DLKNVFPPE……	TCR_α SEQ ID NO:286	……KLIIK	PDIQNPDPA……
			Pre-TCR_α SEQ ID NO:287	……GCPAL	PTGVGGTPF……
H_接合_A SEQ ID NO:170	……LVTVSS	ASKNVFPPE……	L_接合_A SEQ ID NO:169	……KVEIK	RTVAAGTPF……
H_接合_B SEQ ID NO:171	……LVTVLE	DLKNVFPPE……	L_接合_B SEQ ID NO:156	……KVEIK	PTGVGGTPF……

[0282] 在某些实施方式中,C1包含工程化的CPre-α,且C2包含工程化的Cβ。表4示出了可以用于抗体VH融合至TCR CPre-α,或用于抗体VL融合至TCR Cβ的接合结构域的示例性设计。抗体VH/恒定结构域交界与TCR可变/CPre-α交界比对,且抗体VL/恒定结构域交界与TCR可变/Cβ交界比对。所述接合结构域的示例性设计同样以比对形式给出(参见例如SEQ ID NO:172、173、174或175),所述第一或所述第二接合结构域用下划线示出。在这样的实施方式中,所述第一接合结构域包含或为SEQ ID NO:81、131、132或133。在这样的实施方式中,所述第二接合结构域包含或为SEQ ID NO:49或50。

[0283] 表4.用于VH-CPre-α/VL-Cβ的第一和第二接合结构域设计

[0284]

	接合（重链）			接合（轻链）	
	可变	恒定		可变	恒定
抗体_H SEQ ID NO:288	……LVTVSS	--ASTKGPS……	抗体_L SEQ ID NO:291	……KVEIK--	RTVAAPSVF……
TCR-α SEQ ID NO:289	……KLIIK--	PDIQNPDPA……	TCR_β SEQ ID NO:292	……RLTVLE	-DLKNVFPPE……
Pre-TCR_α SEQ ID NO:290	……GCPAL--	PTGVGGTPF……			
H_接合_C SEQ ID NO: 172	……LVTVSS	ASGVGGTPF……	L_接合_C SEQ ID NO: 174	……KVEIKLE	-DLKNVFPPE……
H_接合_D SEQ ID NO: 173	……LVTVSS	PTGVGGTPF……	L_接合_D SEQ ID NO: 175	……KVEIKLE	-DLKNVFPPE……

[0285] 在某些实施方式中,C1包含工程化的Cγ,且C2包含工程化的Cδ。表5示出了可以用于抗体VH融合至TCR Cγ,或用于抗体VL融合至TCR Cδ的接合结构域的示例性设计。抗体VH/恒定结构域交界与TCR可变/Cγ交界比对,且抗体VL/恒定结构域交界与TCR可变/Cδ交界比对。所述接合结构域的示例性设计同样以比对形式给出(参见例如SEQ ID NO:157、158、159或160),所述第一或所述第二接合结构域用下划线示出。在这样的实施方式中,所述第一接合结构域包含或为SEQ ID NO:117或118。在这样的实施方式中,所述第二接合结构域包含或为SEQ ID NO:119或120。

[0286] 表5.用于VH-Cγ/VL-Cδ的第一和第二接合结构域设计

[0287]

	接合（重链）			接合（轻链）	
	可变	恒定		可变	恒定

[0288]

抗体_H SEQ ID NO:293	……LVTVSS	AS--TK-GPS……	抗体_L SEQ ID NO:143	……KVEIK	---RTVAAPSVF……
TCR_γ SEQ ID NO:142	……TLVVTD	KQLDADVSPK……	TCR_δ SEQ ID NO:55	……RVTVE	PRSQPHTKPSVF……
H_接合_4 SEQ ID NO:157	……LVTVSS	ASLDADVSPK……	L_接合_4 SEQ ID NO: 159	……KVEIK	PRSQPHTKPSVF……
H_接合_5 SEQ ID NO:158	……LVTVTD	KQLDADVSPK……	L_接合_5 SEQ ID NO:160	……KVEIE	PRSQPHTKPSVF……

[0289] 在某些实施方式中,C1包含工程化的Cδ,且C2包含工程化的Cγ。表6示出了可以用于抗体VH融合至TCR Cδ,或用于抗体VL融合至TCR Cγ的接合结构域的示例性设计。抗体VH/恒定结构域交界与TCR可变/Cδ交界比对,且抗体VL/恒定结构域交界与TCR可变/Cγ交界比对。所述接合结构域的示例性设计同样以比对形式给出(参见例如SEQ ID NO:161、162、163或164),所述第一或所述第二接合结构域用下划线示出。在这样的实施方式中,所述第一接合结构域包含或为SEQ ID NO:123或124。在这样的实施方式中,所述第二接合结

构域包含或为SEQ ID NO:125或126。

[0290] 表6.用于VH-Cδ/VL-Cγ的第一和第二接合结构域设计

[0291]

	接合（重链）			接合（轻链）	
	可变	恒定		可变	恒定
抗体_H SEQ ID NO:56	……LVT VSS	--ASTKGPS ……	抗体_L SEQ ID NO:58	……KVE IK-	RTV---AAPSVF ……
TCR_δ SEQ ID NO:57	……RVT VEP	RSQPHTKPS ……	TCR_γ SEQ ID NO:59	……TLV VTD	KQLDADVSPK PT……
H_接合_6 SEQ ID NO:161	……LVT VSS	RSQPHTKPS ……	L_接合_6 SEQ ID NO:163	……KVE IKD	KQLDADVSPK PT……
H_接合_7 SEQ ID NO:162	……LVT VEP	RSQPHTKPS ……	L_接合_7 SEQ ID NO:164	……KVE ITD	KQLDADVSPK PT……

[0292] 在某些实施方式中,所述第一多肽包含序列,所述序列包含如式(I)可操作连接的结构域:VH-HCJ-C1(I),且所述第二多肽包含序列,所述序列包含如式(II)可操作连接的结构域:VL-LCJ-C2(II),其中:

[0293] VH为抗体的重链可变结构域;

[0294] HCJ为如上文定义的第一接合结构域;

[0295] C1为如上文定义的第一TCR恒定结构域;

[0296] VL为抗体的轻链可变结构域;

[0297] LCJ为如上文定义的第二接合结构域;

[0298] C2为如上文定义的第二TCR恒定结构域。

[0299] 在某些实施方式中,C1为工程化的Cα,其包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:42-48,且C2为工程化的Cβ,其包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:32-41,所述HCJ包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:49和50;所述LCJ包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:51和52。

[0300] 在某些实施方式中,C1为工程化的Cβ,其包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:32-41,且C2为工程化的Cα,其包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:42-48,所述HCJ包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:129和130;所述LCJ包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:49和50。

[0301] 在某些实施方式中,C1为工程化的Cβ,其包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:32-41、84、319、320、321、322、323和324,且C2为工程化的CPre-α,其包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:311、312、313、314、315、316、317和318,所述HCJ包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:49和50;所述LCJ包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:81和131。

[0302] 在某些实施方式中,C1为工程化的CPre-α,其包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:311、312、313、314、315、316、317和318,且C2为工程化的Cβ,其包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:32-41,所述HCJ包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:81、131、132和133;所述LCJ包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:49和50。

[0303] 在某些实施方式中,C1为工程化的Cγ,其包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:

113、114、333、334、335、336、337、338、339和340,且C2为工程化的Cδ,其包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:325、326、327、328、329、330、331和332,所述HCJ包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:117和118;所述LCJ包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:119和120。

[0304] 在某些实施方式中,C1为工程化的Cδ,其包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:325、326、327、328、329、330、331和332,且C2为工程化的Cγ,其包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:113、114、333、334、335、336、337、338、339和340,所述HCJ包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:123和124;所述LCJ包含或为选自下组的序列:SEQ ID NO:125和126。

[0305] 美国专利No.9,683,052公开了可以将TCR恒定区之间的接触界面内的某些残基工程化到Fc区中以促进两条重链的异二聚体配对。本文公开的TCR恒定区之间的接触界面内的此类残基和/或相应残基也可以被植入Fab区,例如CH1和CL结构域,以促进轻链和重链之间的配对。

[0306] ii.抗体可变区

[0307] 本申请所述的多肽复合物包含第一抗体的第一重链可变结构域(VH1)和第一轻链可变结构域(VL1)。在常规的天然抗体中,可变区包含3个CDR区由连接在两侧的框架(FR)区间隔开,例如以下公式所列出的:FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4,自N末端至C末端。本申请所述的多肽复合物可以包含但不限于这种常规的抗体可变区。例如,可变结构域可包含全部3个或少于3个CDR,具有抗体重链或轻链的全部4个或少于4个FR,只要所述可变结构域能够特异性地与抗原结合。

[0308] 所述第一抗体具有第一抗原特异性。换句话说,VH和VL形成可以特异性结合抗原或表位的抗原结合位点。抗原特异性可以针对任何合适的抗原或表位,例如,外源性抗原、内源性抗原、自身抗原、新抗原、病毒抗原或肿瘤抗原。外源性抗原通过吸入、摄取或注射进入体内,并且可以通过内吞作用或吞噬作用由抗原呈递细胞(APC)呈递并形成MHC II类复合物。由于细胞代谢、细胞内病毒或细菌感染,在正常细胞内可产生内源性抗原,其可形成MHC I类复合物。自身抗原(例如肽,DNA或RNA等)被患有自身免疫疾病的患者的免疫系统识别,而在正常条件下,该抗原不应该是免疫系统的靶标。新抗原完全不存在于正常机体内,而是由于某种疾病(例如肿瘤或癌症)而产生。在某些实施方式中,抗原与某种疾病(例如肿瘤或癌症,自身免疫疾病,感染性和寄生虫性疾病,心血管疾病,神经病,神经精神病症,损伤,炎症,凝血障碍)相关。在某些实施方式中,抗原与免疫系统(例如免疫细胞,例如B细胞,T细胞,NK细胞,巨噬细胞等)相关。

[0309] 在某些实施方式中,所述第一抗原特异性针对免疫相关抗原或其表位。免疫相关抗原的实例包括T细胞特异性受体分子和/或天然杀伤细胞(NK细胞)特异性受体分子。

[0310] T细胞特异性受体分子允许T细胞结合并且如果存在另外的信号,则由另一种被称为抗原呈递细胞或APC的细胞所呈递的表位/抗原激活并对其响应。T细胞特异性受体分子可以是TCR,CD3,CD28,CD134(也称为OX40),4-1BB,CD5和CD95(也称为Fas受体)。

[0311] NK细胞特异性受体分子的实例包括CD16,低亲和力Fc受体和NKG2D,以及CD2。

[0312] 在某些实施方式中,所述第一抗原特异性针对肿瘤相关抗原或其表位。术语“肿瘤相关抗原”是指呈现于肿瘤细胞表面上或可以呈现于肿瘤细胞表面上并且位于肿瘤细胞上或肿瘤细胞内的抗原。在一些实施方式中,肿瘤相关抗原可以仅由肿瘤细胞呈递,而不是由正常的即非肿瘤细胞呈递。在一些其他实施方式中,肿瘤相关抗原可以仅在肿瘤细胞上表

达,或者可以代表相较于非肿瘤细胞的肿瘤特异性突变。在一些其他实施方式中,肿瘤相关抗原可以在肿瘤细胞和非肿瘤细胞中发现,但是与非肿瘤细胞相比在肿瘤细胞上过表达,或者由于与非肿瘤组织相比肿瘤组织的不太紧密的结构而可以在肿瘤细胞中结合抗体。在一些实施方式中,肿瘤相关抗原位于肿瘤的脉管系统上。

[0313] 肿瘤相关表面抗原的说明性实例是CD10,CD19,CD20,CD22,CD21,CD22,CD25,CD30,CD33,CD34,CD37,CD44v6,CD45,CD133,Fms样酪氨酸激酶3(FLT-3,CD135),硫酸软骨素蛋白多糖4(CSPG4,黑素瘤相关硫酸软骨素蛋白多糖),表皮生长因子受体(EGFR),Her2neu,Her3,IGFR,IL3R,成纤维细胞活化蛋白(FAP),CDCP1,Derlin1,肌腱蛋白,卷曲1-10,血管抗原VEGFR2(KDR/FLK1),VEGFR3(FLT4,CD309),PDGFR-α(CD140a),PDGFR-β(CD140b),内皮因子,CLEC14,Tem1-8和Tie2。进一步的实例可包括A33,CAMPATH-1(CDw52),癌胚抗原(CEA),羧酸酶IX(MN/CA IX),de2-7EGFR,EGFRvIII,EpCAM,Ep-CAM,叶酸结合蛋白,G250,Fms样酪氨酸激酶3(FLT-3,CD135),c-Kit(CD117),CSF1R(CD115),HLA-DR,IGFR,IL-2受体,IL3R,MCSP(黑色素瘤相关细胞表面硫酸软骨素蛋白聚糖),Muc-1,前列腺特异性膜抗原(PSMA),前列腺干细胞抗原(PSCA),前列腺特异性抗原(PSA)和TAG-72。

[0314] 在某些实施方式中,所述第一抗原特异性针对选自下组的抗原或其表位:CD3,4.1BB(CD137),OX40(CD134),CD16,CD47,CD19,CD20,CD22,CD33,CD38,CD123,CD133,CEA,cdH3,EpCAM,表皮生长因子受体(EGFR),EGFRvIII(EGFR的突变形式),HER2,HER3,dLL3,BCMA,唾液酸-Lea,5T4,ROR1,黑素瘤-相关的硫酸软骨素蛋白多糖,间皮素,叶酸受体1,VEGF受体,EpCAM,HER2/neu,HER3/neu,G250,CEA,MAGE,蛋白多糖,VEGF,FGFR,αVβ3-整合素,HLA,HLA-DR,ASC,CD1,CD2,CD4,CD5,CD6,CD7,CD8,CD11,CD13,CD14,CD21,CD23,CD24,CD28,CD30,CD37,CD40,CD41,CD44,CD52,CD64,c-erb-2,CALLA,MHCII,CD44v3,CD44v6,p97,神经节苷脂GM1,GM2,GM3,GD1a,GD1b,GD2,GD3,GT1b,GT3,GQ1,NY-ESO-1,NFX2,SSX2,SSX4 Trp2,gp100,酪氨酸酶,Muc-1,端粒酶,存活素,G250,p53,CA125 MUC,Wue抗原,Lewis Y抗原,HSP-27,HSP-70,HSP-72,HSP-90,Pgp,MCSP,E pHA2和细胞表面靶标GC182,GT468或GT512。

[0315] 抗体可变结构域可以来源于亲本抗体。亲本抗体可以是任何类型的抗体,包括例如完全人抗体,人源化抗体或动物抗体(例如小鼠,大鼠,兔,绵羊,牛,狗等)。亲本抗体可以是单克隆抗体或多克隆抗体。

[0316] 在某些实施方式中,亲本抗体是单克隆抗体。单克隆抗体可通过本领域已知的各种方法产生,例如杂交瘤技术,重组方法,噬菌体展示或其任何组合。

[0317] 杂交瘤技术涉及将表达抗体的B细胞与永生B细胞系融合以产生杂交瘤,对其进一步筛选所需特征,例如抗体产生的高产量水平,杂交瘤细胞的良好生长,以及抗体的强结合或良好的生物活性(参见,例如,Harlow等,(1988)Antibodies:A Laboratory Manual,(Cold Spring Harbor Laboratory Press,第2版)。

[0318] 重组方法是产生亲本抗体的另一种方式。简而言之,获得和鉴定分泌感兴趣的抗体的细胞如淋巴细胞,分离单个细胞,然后进行逆转录酶PCR以产生重链和轻链可变区cDNA。这些可变区的cDNA序列可用于构建本文提供的多肽复合物的编码序列,然后在合适的宿主细胞中表达(关于综述,请参见,例如,美国专利号5,627,052;PCT公开号WO 92/02551;和Babcock等,(1996)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 93:7843-7848)。

[0319] 抗体文库也是获得亲本抗体的替代方案。简而言之,可以筛选抗体文库以鉴定具有所需结合特异性的抗体。用于筛选重组抗体文库的方法是本领域熟知的,并且包括描述于例如以下参考资料中的方法:美国专利号5,223,409;PCT公开号WO 92/18619;WO 91/17271;WO 92/20791;WO 92/15679;WO 93/01288;WO 92/01047;WO 92/09690;和WO 97/29131;Fuchs等,(1991)Bio/Technology 9:1370-1372;Hay等,(1992)Hum.Antibod.Hybridomas 3:81-85;Huse等,(1989)Science 246:1275-1281;McCafferty等,(1990)Nature 348:552-554;Griffiths等,(1993)EMBO J.12:725-734;Hawkins等,(1992)J.Mol.Biol.226:889-896;Clackson等,(1991)Nature 352:624-628;Gram等,(1992)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:3576-3580;Garrad等,(1991)Bio/Technology 9:1373-1377;Hoogenboom等,(1991)Nucl.Acid Res.19:4133-4137;和Barbas等,(1991)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88:7978-7982;和美国专利申请公开号20030186374。

[0320] 获得亲本抗体的另一种说明性方法是噬菌体展示(参见,例如,Brinkman等,(1995)J.Immunol.Methods 182:41-50;Ames等,(1995)J.Immunol.Methods 184:177-186;Kettleborough等,(1994)Eur.J.Immunol.24:952-958;Persic等,(1997)Gene187 9-18;和美国专利号5,698,426;5,223,409;5,403,484;5,580,717;5,427,908;5,750,753;5,821,047;5,571,698;5,427,908;5,516,637;5,780,225;5,658,727;5,733,743;和5,969,108)。将编码抗体结构域的多核苷酸序列引入噬菌体颗粒,以产生展示多种功能性抗体结构域的噬菌体颗粒文库。Fd和M13是常用的丝状噬菌体,并且噬菌体颗粒上展示的功能性抗体结构域可以是例如Fab、Fv或二硫化物稳定的Fv抗体结构域,其与由基因III或基因VIII编码的噬菌体蛋白重组融合。可以使用感兴趣的抗原(例如其任选地标记或结合或捕获到固体基质(例如珠子))筛选噬菌体文库。对于选定的噬菌体,获得其编码抗体可变结构域的多核苷酸序列,并用于构建本文提供的多肽复合物。同样地,可以通过将抗体结构域栓系到酵母细胞壁上来产生展示抗体可变结构域的酵母文库(参见,例如,美国专利号6,699,658),然后用结合的抗原筛选以获得可用于构建本文提供的多肽复合物的亲本抗体。

[0321] 此外,亲本抗体还可以通过将感兴趣的抗原注射到包含一些或全部人免疫球蛋白基因座的转基因非人动物来产生,这样的转基因非人动物可以是例如OmniRat,OmniMouse(参见,例如,Osborn M.等,Journal of Immunology,2013,190:1481-90;Ma B.等,Journal of Immunological Methods 400-401(2013)78-86;Geurts A.等,Science,2009,325:433;美国专利8,907,157;EP专利2152880B1;EP专利2336329B1),HuMab小鼠(参见,例如Lonberg,N.等,Nature 368(6474):856 859(1994)),Xeno-小鼠(Mendez等,Nat Genet.,1997,15:146-156),TransChromo小鼠(Ishida等,Cloning Stem Cells,2002,4:91-102)和VelocImmune小鼠(Murphy等,Proc Natl Acad Sci USA,2014,111:5153-5158),Kymouse(Lee等,Nat Biotechnol,2014,32:356-363)和转基因兔(Flisikowska等,PLoS One,2011,6:e21045)。。

[0322] 可以进一步修饰本文描述的亲本抗体,以便例如,将CDR序列移植到不同的框架或支架,替换一个或多个框架区中的一个或多个氨基酸残基,替换一个或多个CDR区中一个或多个残基以用于亲和力成熟,等等。这些可以由本领域技术人员使用常规技术完成。

[0323] 亲本抗体也可以是本领域已知的治疗性抗体,例如经FDA批准用于治疗或诊断应用的那些,或用于治疗病症的处于临床试验的那些,或在研究和开发中的那些。已知抗体可

变区的多核苷酸序列和蛋白质序列可以从公共数据库中获得,例如,www.ncbi.nlm nih gov/entrez-/query.fcgi;www.atcc.org/phage/hdb.html;www.sciquest.com/;www.abcam.com/;www.antibodyresource.com/onlinecomp.html。

[0324] 治疗性抗体的实例包括但不限于利妥昔单抗(Rituxan,IDEC/Genentech/Roche)(参见例如美国专利号5,736,137),批准用于治疗非霍奇金淋巴瘤的嵌合抗CD20抗体;HuMax-CD20,一种目前由Genmab开发的抗CD20抗体,描述于美国专利号5,500,362中的抗CD20抗体,AME-133(Applied Molecular Evolution),hA20(Immunomedics,Inc。),HumaLYM(Intracel)和PRO70769(PCT申请号PCT/US2003/040426),曲妥珠单抗(赫赛汀,Genentech)(参见例如美国专利号5,677,171),一种批准用于治疗乳腺癌的人源化抗Her2/neu抗体;培妥珠单抗(rhuMab-2C4,Omnitarg),目前由Genentech开发;美国专利号4,753,894中描述的抗Her2抗体;西妥昔单抗(Erbitux,Imclone)(美国专利号4,943,533;PCT公开号WO 96/40210),用于各种癌症的临床试验中的嵌合抗EGFR抗体;ABX-EGF(美国专利号6,235,883),目前由Abgenix-Immunex-Amgen开发;HuMax-EGFr(美国专利号7,247,301),目前由Genmab开发;425,EMD55900,EMD62000和EMD72000(Merck KGaA)(美国专利号5,558,864;Murthy等,(1987)Arch.Biochem.Biophys.252(2):549-60;Rodeck等,(1987))J.Cell.Biochem.35(4):315-20;Kettleborough等,(1991)Protein Eng.4(7):773-83);ICR62(Institute of Cancer Research)(PCT公开号WO 95/20045;Modjtahedi等,(1993)J.Cell Biophys.22(1-3):129-46;Modjtahedi等,(1993)Br.J.Cancer 67(2):247-53;Modjtahedi等,(1996)Br.J.Cancer73(2):228-35;Modjtahedi等,(2003)Int.J.Cancer 105(2):273-80);TheraCIM hR3(YM Biosciences,Canada and Centro de Immunologia Molecular,Cuba(美国专利号5,891,996;美国专利号6,506,883;Mateo等,(1997)Immunotechnol.3(1):71-81);mAb-806(Ludwig Institute for Cancer Research,Memorial Sloan-Kettering)(Jungbluth等,(2003)Proc.Natl.Acad.Sci.USA100(2):639-44);KSB-102(KS Biomedix);MR1-1(IVAX,National Cancer Institute)(PCT公开号WO 0162931);和SC100(Scancell)(PCT WO 01/88138);阿伦珠单抗(Campath,Millenium),一种目前被批准用于治疗慢性B细胞淋巴细胞白血病的人源化mAb;muromonab-CD3(Orthoclone OKT3),一种由Ortho Biotech/Johnson&Johnson ibritumomab tiuxetan(Zevalin)开发的抗CD3抗体,由IDEC/Schering AG,gemtuzumab ozogamicin(Mylotarg)开发的抗CD20抗体,由Celltech/Wyeth,alefacept(Amevive)开发的抗CD33(p67蛋白)抗体,由Biogen开发的抗LFA-3Fc融合体,由Centocor/Lilly开发的阿昔单抗(ReoPro),由Novartis开发的巴利昔单抗(Simule ct),由Medimmune开发的帕利珠单抗(Synagis),英利昔单抗(Remicade),由Centocor开发的抗TNFα抗体,阿达木单抗(Humira),由Abbott,Humicade开发的抗TNFα抗体,由Celltech开发的抗TNFα抗体,戈利木单抗(CNTO-148),由Centocor开发的完全人TNF抗体,依那西普(Enbrel),由Immunex/Amgen开发的p75 TNF受体Fc融合物,来那西普,由Roche开发的p55TNF受体Fc融合物,ABX-CBL,由Abgenix开发的抗CD147抗体,ABX-IL8,由Abgenix开发的抗IL8抗体,ABX-MA1,由Abgenix,Pemtumomab开发的抗MUC18抗体(R1549,90Y-muHMFG1),Antisoma开发的一种抗MUC1抗体,Therex(R1550),由Angisoma开发的抗MUC1抗体,由Antisoma开发的AngioMab(AS1405),由Antisoma开发的HuBC-1,由Antisoma开发的Thioplatin(AS1407),Antegren(那他珠单抗),一种由Biogen开发的抗α-4-β-1(VLA-4)和α-4-β-7抗体,VLA-

1mAb,由Biogen开发的抗VLA-1整合素抗体,LTBR mAb,由Biogen开发的抗淋巴毒素β受体(LTBR)抗体,CAT-152,由Cambridge Antibody Technology开发的抗TGF-β2抗体,ABT 874(J695),由Abbott开发的抗IL-12p40抗体,CAT-192,由Cambridge Antibody Technology和Genzyme开发的抗TGF.β.1抗体,CAT-213,由Cambridge Antibody Technology开发的抗人Eotaxinl抗体,LymphoStat-B,由Cambridge Antibody Technology和Human Genome Sciences Inc开发的抗Blys抗体,TRAIL-RlmAb,由Cambridge Antibody Technology和Human Genome Sciences,Inc.开发的抗TRAIL-R1抗体,Avastin贝伐珠单抗,rhuMAb-VEGF,由Genentech开发的抗VEGF抗体,由Genentech开发的抗HER受体家族抗体,抗组织因子(ATF),由Genentech开发的抗组织因子抗体,Xolair(奥马珠单抗),由Genentech,开发的抗IgE抗体,Raptiva(依法珠单抗),由Genentech和Xoma开发的抗CD11a抗体,MLN-02抗体(以前称为LDP-02),由Genentech和Millenium Pharmaceuticals开发,HuMax CD4,由Genmab开发的抗CD4抗体,HuMax-IL15,,由Genmab和Amgen开发的抗IL15抗体,由Genmab和Medarex开发的HuMax-Inflam,HuMax-Cancer,由Genmab和Medarex以及Oxford GcoSciences开发的抗乙酰肝素酶I抗体,HuMax-Lymphoma,其由Genmab和Amgen开发,HuMax-TAC,其由Genmab开发,IDEC-131,由IDEC制药公司开发的抗-CD40L抗体,IDEC-151(克里希单抗),由IDEC制药公司开发的抗CD4抗体,IDEC-114,由IDEC制药公司开发的抗CD80抗体,IDEC-152,由IDEC制药公司开发的抗CD23,由IDEC制药公司开发的抗巨噬细胞迁移因子(MIF)抗体,BEC2,由Imclone开发的抗独特型抗体,IMC-1C11,由Imclone开发的抗KDR抗体,DC101,由Imclone开发的抗flk-1抗体,由Imclone开发的抗VE钙粘蛋白抗体,CEA-Cide(拉贝珠单抗),由Immunomedics开发的抗癌胚抗原(CEA)抗体,LymphoCide(依帕珠单抗),由Immunomedics开发的抗CD22抗体,由Immunomedics开发的AFP-Cide,由Immunomedics开发的MykoomaCide,由Immunomedics开发的LkoCide,由Immunomedics开发的ProstaCide,MDX-010,由Medarex开发的抗CTLA4抗体,MDX-060,由Medarex开发的抗CD30抗体,由Medarex开发的MDX-070,由Medarex开发的MDX-018,Osidem(IDM-1),以及由Medarex和Immuno-Designed Molecules开发的抗Her2抗体,HuMax-CD4,由Medarex和Genmab开发的抗CD4抗体,HuMax-IL15,由Medarex和Genmab开发的抗IL15抗体,CNTO 148,由Medarex和Centocor/J&J开发的抗TNFα抗体,CNTO 1275,由Centocor/J&J开发的抗细胞因子抗体,MOR101和MOR102,由MorphoSys开发的抗细胞间粘附分子-1(ICAM-1)(CD54)抗体,MOR201,由MorphoSys开发的抗成纤维细胞生长因子受体3(FGFR-3)抗体,Nuvion(维西珠单抗),由Protein Design Labs开发的抗CD3抗体,HuZAF,由Protein Design Labs开发的抗γ干扰素抗体,抗-α.5.β1整合素,其由Protein Design Labs开发,抗IL-12,其由Protein Design Labs开发,ING-1,由Xoma开发的抗Ep-CAM抗体,Xolair(Omalizumab),由Genentech和Novartis开发的人源化抗体-IgE抗体,MLN01,由Xoma开发的抗β2整合素抗体。在另一个实施方式中,治疗剂包括KRN330(Kirin);huA33抗体(A33,Ludwig Institute for Cancer Research);CNTO 95(αV整合素,Centocor);MEDI-522(αV.β.3整合素,Medimmune);伏洛西单抗(αV.β.1整合素,Biogen/PDL);人mAb 216(B细胞糖基化表位,NCI);BiTE MT103(双特异性CD19×CD3,Medimmune);4G7×H22(双特异性Bcell×Fgγ R1,Medarex/Merck KGa);rM28(双特异性CD28×MAPG,EP专利号EP1444268);MDX447(EMD 82633)(双特异性CD64×EGFR,Medarex);卡妥索单抗(removab)(双特异性EpCAM×抗CD3,Trion/Fres);厄马索单抗(双特异性HER2/CD3,

Fresenius Biotech);奥戈伏单抗(OvaRex)(CA-125,ViRexx);Rencarex(WX G250)(碳酸酐酶IX,Wilex);CNTO 888(CCL2,Centocor);TRC105(CD105(内皮因子),Tracon);BMS-663513(CD137激动剂,Brystol Myers Squibb);MDX-1342(CD19,Medarex);西普珠单抗(MEDI-507)(CD2,Medimmune);奥法木单抗(Humax-CD20)(CD20,Genmab);利妥昔单抗(Rituxan)(CD20,Genentech);维托珠单抗(hA20)(CD20,Immunomedics);依帕珠单抗(CD22,Amgen);鲁西单抗(IDEC 152)(CD23,Biogen);muromonab-CD3(CD3,Ortho);HuM291(CD3 fc受体,PDL Biopharma);HeFi-1,CD30,NCI);MDX-060(CD30,Medarex);MDX-1401(CD30,Medarex);SGN-30(CD30,Seattle Genentics);SGN-33(林妥珠单抗)(CD33,Seattle Genentics);扎木单抗(HuMax-CD4)(CD4,Genmab);HCD122(CD40,Novartis);SGN-40(CD40,Seattle Genentics);Campathlh(阿伦珠单抗)(CD52,Genzyme);MDX-1411(CD70,Medarex);hLL1(EPB-1)(CD74.38,Immunomedics);加利西单抗(IDEC-144)(CD80,Biogen);MT293(TRC093/D93)(裂解的胶原蛋白,Tracon);HuLuc63(CS1,PDL Pharma);依匹木单抗(MDX-010)(CTLA4,Brystol Myers Squibb);曲美木单抗(Ticilimumab,CP-675,2)(CTLA4,Pfizer);HGS-ETR1(马帕木单抗)(DR4TRAIL-R1激动剂,Human Genome Science/Glaxo Smith Kline);AMG-655(DR5,Amgen);Apomab(DR5,Genentech);CS-1008(DR5,Daiichi Sankyo);HGS-ETR2(来沙木单抗)(DR5TRAIL-R2激动剂,HGS);西妥昔单抗(Erbitux)(EGFR,Imclone);IMC-11F8,(EGFR,Imclone);尼妥珠单抗(EGFR,YM Bio);帕尼单抗(Vectabix)(EGFR,Amgen);扎芦木单抗(HuMaxEGFr)(EGFR,Genmab);CDX-110(EGFRvIII,AVANT Immunotherapeutics);阿德姆单抗(MT201)(Epcam,Merck);依屈洛单抗(Panorex,17-1A)(Epcam,Glaxo/Centocor);MORAb-003(叶酸受体a,Morphotech);KW-2871(神经节苷脂GD3,Kyowa);MORAb-009(GP-9,Morphotech);CDX-1307(MDX-1307)(hCGb,Celldex);曲妥珠单抗(赫赛汀)(HER2,Celldex);培妥珠单抗(rhuMAb 2C4)(HER2(DI),Genentech);阿泊珠单抗(HLA-DRβ链,PDL Pharma);AMG-479(IGF-1R,Amgen);抗IGF-1R R1507(IGF1-R,Roche);CP 751871(IGF-R,Pfizer);IMC-A12(IGF1-R,Imclone);BIIB022(IGF-1R,Biogen);Mik-β-1(IL-2Rb(CD122),Hoffman LaRoche);CNTO 328(IL6,Centocor);抗KIR(1-7F9)(杀伤细胞Ig样受体(KIR),Novo);Hu3S193(Lewis(y),Wyeth,Ludwig Institute of Cancer Research);hCBE-11(LTBR,Biogen);HuHMFG1(MUC1,Antisoma/NCI);RAV12(N-连接碳水化合物表位,Raven);CAL(甲状旁腺激素相关蛋白(PTH-rP),University of California);CT-011(PD1,CureTech);MDX-1106(ono-4538)(PD1,Medarex/Ono);MAb CT-011(PD1,Curetech);IMC-3G3(PDGFRa,Imclone);巴维西单抗(磷脂酰丝氨酸,Peregrine);huJ591(PSMA,Cornell Research Foundation);muJ591(PSMA,Cornell Research Foundation);GC1008(TGFb(pan)抑制剂(IgG4),Genzyme);英夫利昔单抗(Remicade)(TNFα,Centocor);A27.15(转铁蛋白受体,Salk Institute,INSERN WO 2005/111082);E2.3(转铁蛋白受体,Salk Institute);贝伐单抗(Avastin)(VEGF,Genentech);HuMV833(VEGF,Tsukuba Research Lab)PCT公开号WO/2000/034337,University of Texas);IMC-18F1(VEGFR1,Imclone);IMC-1121(VEGFR2,Imclone)。

[0325] a)抗-CD3结合部分

[0326] 在某些实施方式中,所述第一抗原结合部分或所述第二抗原结合部分为来源于抗CD3抗体的抗CD3结合部分,其包含1、2或3个选自下组的重链CDR序列:SEQ ID NO:342-344,

和/或1、2或3个选自选自下组的轻链CDR序列:SEQ ID NO:345-347。

[0327] 这些CDR序列来源于下表A中示出的抗CD3抗体。以下还提供了WBP3311_2.306.4抗体的CDR序列。

[0328] 表A

[0329]

抗体 ID:		CDR1	CDR2	CDR3
WBP3311_2.306.4	VH	SEQ ID NO: 342	SEQ ID NO: 343	SEQ ID NO: 344
		GFAFTDYYIH	WISPGNVNTKYNENFKG	DGYSLYYFDY
		SEQ ID NO: 345	SEQ ID NO: 346	SEQ ID NO: 347

[0330]

WBP3311_2.306.4	VL	KSSQSLLNSRTRKNYLA	WASTRQS	TQSHTLRT

[0331] 以下提供了WBP3311_2.306.4抗体的重链和κ轻链可变区序列。

[0332] WBP3311_2.306.4-VH

[0333] 氨基酸序列(SEQ ID NO:348):

[0334] QVQLQQSGPELVKPGASVRISCKASGFAFTDYYIHWVKQRPGQGLEWIGWISPGNVNTKYNENFKGRATLTADLSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARDGYSLYYFDYWGQGTTLTVSS

[0335] 核酸序列(SEQ ID NO:349):

[0336] CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAATTGGTGAAGCCTGGGGCTTCCGTGAGGATATCCTGCAAGGCTTCTGGCTTCGCCTTCACAGACTACTATATACACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGTCTTGAGTGGATTGGATGGATTTCTCCTGGAAATGTTAATACTAAATACAATGAAAACTTCAAGGGCAGGGCCACACTGACTGCAGACCTATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAGATGGATATTCCCTGTATTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[0337] WBP3311_2.306.4-VL

[0338] 氨基酸序列(SEQ ID NO:350):

[0339] DIVMSQSPSSLTVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRQSGVPDRFTGSGSGTAFTLTISGVQAEDLAVYFCTQSHTLRTFGGGTKLEIK

[0340] 核酸序列(SEQ ID NO:351):

[0341] GACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGTCAGCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAATCCAGTCAGAGTCTGCTCAACAGTAGAACCCGAAAGAACTACTTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCTAAACTACTAATCTACTGGGCATCCACTAGGCAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGCTTTCACTCTCACCATCAGCGGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTTCTGCACGCAATCTCATACTCTTCGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

[0342] 已知CDR负责抗原结合,然而已发现6个CDR并不都是不可缺少或不可改变的。也就是说,有可能取代或改变或修饰来源于WBP3311_2.306.4的抗CD3结合部分的一个或多个CDR,但基本上仍保持对CD3的特异性结合亲和力。

[0343] 在某些实施方式中,本申请所述的抗CD3结合部分包含抗CD3抗体WBP3311_2.306.4中的一个的重链CDR3序列。在某些实施方式中,本申请所述的抗CD3结合部分包含选自下组的重链CDR3序列:SEQ ID NO:344。重链CDR3区位于抗原结合位点的中心,并且因此据信与抗原最充分接触以及为抗体与抗原的亲和力提供最多的自由能。还据信,通过多种多元化机制,重链CDR3在长度、氨基酸组成和构象方面是目前抗原结合位点的最多样化

的CDR(Tonegawa S.Nature.302:575-81(1983))。重链CDR3中的多样性足以产生最多的抗体特异性(Xu JL,Davis MM.Immunity.13:37-45(2000))以及理想的抗原结合亲和力(Schier R等,J Mol Biol.263:551-67(1996))。

[0344] 在某些实施方式中,本申请所述的抗CD3结合部分包含适宜的框架区(FR)序列,只要所述抗CD3ε结合部分可以特异性地与CD3结合。表A中提供的CDR序列获取自小鼠抗体,但其可以使用本领域公知的适宜方法(如重组技术)移植至任何适宜的物种(如小鼠、人、大鼠、兔和其他)的任何适宜的FR序列中。

[0345] 在某些实施方式中,本申请所述的抗CD3结合部分是人源化的。

[0346] 在某些实施方式中,本申请所述的人源化抗原结合部分除了非人CDR序列以外基本全部由人序列组成。在一些实施方式中,可变区FR和恒定区如果存在,则完全或基本上来自人免疫球蛋白序列。人FR序列和人恒定区序列可来源于不同的人免疫球蛋白基因,例如FR序列来源于一种人抗体,而恒定区序列来源于另一种人抗体。在一些实施方式中,所述人源化抗原结合部分包含人FR1-4。

[0347] 下面提供了抗CD3人源化抗体WBP3311_2.306.4-z1的重链和轻链可变区序列。

[0348] WBP3311_2.306.4-z1-VH

[0349] 氨基酸序列(SEQ ID NO:352):

[0350] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGWISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSLYYFDYWGQGTLVTVSS

[0351] 核酸序列(SEQ ID NO:353):

[0352] CAGGTGCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCAGAAGTGAAGAAGCCTGGGTCTAGTGTCAAGGTGTCATGCAAGGCTAGCGGGTTCGCCTTTACTGACTACTACATCCACTGGGTGCGGCAGGCTCCCGGACAAGGGTTGGAGTGGATGGGATGGATCTCCCCAGGCAATGTCAACACAAAGTACAACGAGAACTTCAAAGGCCGCGTCACCATTACCGCCGACAAGAGCACCTCCACAGCCTACATGGAGCTGTCCAGCCTCAGAAGCGAGGACACTGCCGTCTACTACTGTGCCAGGGATGGGTACTCCCTGTATTACTTTGATTACTGGGGCCAGGGCACACTGGTGACAGTGAGCTCCWBP3311_2.306.4-z1-VL

[0353] 氨基酸序列(SEQ ID NO:354):

[0354] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGGGTKVEIK

[0355] 核酸序列(SEQ ID NO:355):

[0356] GATATCGTGATGACCCAGAGCCCAGACTCCCTTGCTGTCTCCCTCGGCGAAAGAGCAACCATCAACTGCAAGAGCTCCCAAAGCCTGCTGAACTCCAGGACCAGGAAGAATTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAAGCTGCTCATCTACTGGGCCTCCACCCGGCAGTCTGGGGTGCCCGATCGGTTTAGTGGATCTGGGAGCGGGACAGACTTCACATTGACAATTAGCTCACTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTACTGTACTCAGAGCCACACTCTCCGCACATTCGGCGGAGGGACTAAAGTGGAGATTAAG

[0357] b)抗CD19抗体

[0358] 在某些实施方式中,所述第一抗原结合部分或所述第二抗原结合部分为来源于抗CD19抗体的抗CD19结合部分,其包括1、2或3个选自下组的CDR序列:SEQ ID NO:356-359,和/或1、2或3个选自下组的κ轻链CDR序列:SEQ ID NO:360-362。

[0359] 这些CDR序列来源于下表B中示出的抗体。以下还提供了这些抗CD19抗体的CDR序

列。

[0360] 表B

[0361]

		CDR1	CDR2	CDR3
WBP7011_4.155.8	VH	SEQ ID NO: 356	SEQ ID NO: 357	SEQ ID NO: 358
		GYAFTSYNMY	YIDPYNGDTTYNQKFKG	TAYAMDY
W7011-4.155.8-z1-P15	VH	SEQ ID NO: 356	SEQ ID NO: 359	SEQ ID NO: 358
		GYAFTSYNMY	YIDPYNADTTYNQKFKG	TAYAMDY

[0362]

WBP7011_4.155.8	VL	SEQ ID NO: 360	SEQ ID NO: 361	SEQ ID NO: 362
		SASSTVNYMH	STSNLAS	HQWSSYPYT
W7011-4.155.8-z1-P15	VL	SEQ ID NO: 360	SEQ ID NO: 361	SEQ ID NO: 362
		SASSTVNYMH	STSNLAS	HQWSSYPYT

[0363] 以下还提供了WBP7011_4.155.8抗体的重链和κ轻链可变区序列。

[0364] WBP7011-4.155.8-VH

[0365] 氨基酸序列(SEQ ID NO:363):

[0366] EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYAFTSYNMYWVKQSHGKSLEWIGYIDPYNGDTTYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYCLTTAYAMDYWGQGTSVTVSS

[0367] 核酸序列(SEQ ID NO:364):

[0368] GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGGTATCCTGCAAGGCTTCTGGTTATGCATTCACTAGCTACAACATGTACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTGATCCTTACAATGGTGATACTACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGCATCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTCTCACTACGGCCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

[0369] WBP7011-4.155.8-VL

[0370] 氨基酸序列(SEQ ID NO:365):

[0371] QIVLTQSPAIMSASLGEEITLTCSASSTVNYMHWYQQKSGTSPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTFYSLTIRSVEAEDAADYYCHQWSSYPYTFGGGTKLEIK

[0372] 核酸序列(SEQ ID NO:366):

[0373] CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCTAGGGGAGGAGATCACCCTAACCTGCAGTGCCAGCTCGACTGTAAATTACATGCACTGGTACCAGCAGAAGTCAGGCACTTCTCCCAAACTCTTGATTTATAGCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTTCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTTTTATTCTCTCACAATCAGAAGTGTGGAGGCTGAAGATGCTGCCGATTATTACTGCCATCAGTGGAGTAGTTATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[0374] 在某些实施方式中,本申请公开的抗CD19结合部分包含抗CD19抗体WBP7011_4.155.8或W7011-4.155.8-z1-P15的重链CDR3序列。在某些实施方式中,本申请所述的抗CD19结合部分包含含有SEQ ID NO:358的重链CDR3序列。重链CDR3区位于抗原结合位点的中心,并且因此据信与抗原最充分接触以及为抗体与抗原的亲和力提供最多的自由能。还据信,通过多种多元化机制,重链CDR3在长度、氨基酸成和构象方面是目前抗原结合位点的最多样化的CDR(Tonegawa S.Nature.302:575-81(1983))。重链CDR3中的多样性足以产生最多的抗体特异性(Xu JL,Davis MM.Immunity.13:37-45(2000))以及理想的抗原结合亲和力(Schier R等,J Mol Biol.263:551-67(1996))。

[0375] 在某些实施方式中,本申请公开的所述抗CD19抗体是人源化的。下面提供了抗CD19人源化抗体W7011-4.155.8-z1-P15的重链和轻链可变区序列。

[0376] W7011-4.155.8-z1-P15-VH

[0377] 氨基酸序列(SEQ ID NO:367):

[0378] QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYAFTSYNMYWVRQARGQRLEWIGYIDPYNADTTYNQKFKGRVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCLTTAYAMDYWGQGTLVTVSS

[0379] 核酸序列(SEQ ID NO:368):

[0380] CAAATGCAGCTCGTCCAGTCTGGACCTGAAGTGAAGAAGCCCGGGACATCCGTCAAGGTCTCATGTAAGGCTAGCGGGTACGCATTCACTTCCTACAACATGTACTGGGTGCGCCAGGCCAGAGGACAGAGGTTGGAGTGGATCGGCTACATCGACCCATACAACGCCGATACTACCTACAATCAGAAGTTTAAAGGGCGGGTGACCATTACCCGGGATATGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACAGCCGTGTACTACTGCCTGACAACAGCCTATGCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACACTTGTGACTGTGAGCAGT

[0381] W7011-4.155.8-z1-P15-VL

[0382] 氨基酸序列(SEQ ID NO:369):

[0383] DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSTVNYMHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQWSSYPYTFGQGTKLEIK

[0384] 核酸序列(SEQ ID NO:370):

[0385] GACATCCAGCTCACCCAATCCCCTTCTTTCCTCTCCGCAAGTGTCGGAGATAGGGTGACTATCACCTGCTCAGCTTCTTCAACCGTGAACTACATGCATTGGTACCAGCAGAAGCCCGGGAAAGCCCCAAAGCTGCTGATCTACAGCACCTCCAATCTGGCCAGTGGAGTGCCAAGCCGGTTTAGCGGGAGCGGCTCCGGCACTGAATTCACTTTGACAATTAGCAGCCTTCAGCCTGAGGACTTTGCCACATATTACTGTCACCAGTGGTCCAGCTACCCCTACACATTCGGGCAGGGCACAAAGCTGGAGATTAAG

[0386] 双特异性多肽复合物

[0387] 在一个方面,本申请提供双特异性多肽复合物。用于本申请的术语“双特异性”表示存在两个抗原结合部分,其各自能够与不同抗原或相同抗原上的不同表位特异性结合。本申请提供的双特异性多肽复合物包含第一抗原结合部分,其包含可操作地连接至第一TCR恒定区(C1)的第一重链可变结构域和可操作地连接至第二TCR恒定区(C2)的第一轻链可变结构域,其中C1和C2能够形成二聚体,所述二聚体包含C1和C2之间的至少一个非天然和稳定的链间键。本申请提供的双特异性多肽复合物还包含第二抗原结合部分,其包含第二抗原结合位点但不含源自TCR恒定区的序列。

[0388] 在某些实施方式中,本申请提供一种双特异性多肽复合物,其包含与第二抗原结合部分相缔合的第一抗原结合部分,其中:

[0389] 所述第一抗原结合部分包含:

[0390] 第一多肽,所述第一多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一重链可变结构域(VH),其可操作地连接至第一T细胞受体(TCR)恒定区(C1),和

[0391] 第二多肽,所述第二多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一轻链可变结构域(VL),其可操作地连接至第二TCR恒定区(C2),

[0392] 其中:

[0393] C1和C2能够形成二聚体,所述二聚体包含C1中包含的第一突变残基和C2中包含的

第二突变残基之间的至少一个非天然链间键,并且所述非天然链间键能够稳定所述二聚体,和

[0394] 所述第一抗体具有第一抗原特异性,

[0395] 所述第二抗原结合部分具有第二抗原特异性,其不同于所述第一抗原特异性,和

[0396] 相比于第一和所述第二抗原结合部分均为天然Fab的对应部分的情况,所述第一抗原结合部分和所述第二抗原结合部分更不容易发生错配。

[0397] 本申请提供的双特异性多肽复合物显著地更不容易具有错配的重链和轻链可变结构域。不希望受限于任何理论,据信所述第一抗原结合部分中的稳定的TCR恒定区可以彼此特异性缔合,并因此有助于目标VH1和VL1的高度特异性的配对,同时阻碍VH1或VL1与不提供目标抗原结合位点的其他可变区形成不想要的错配。

[0398] WuXiBody形式的双特异性多肽复合物具有更长的体内半衰期,并且当与其他形式的双特异性多肽复合物比较时相对更容易制备。

[0399] 在某些实施方式中,本申请所述的双特异性多肽复合物的第二抗原结合部分包含第二抗体的第二重链可变结构域(VH2)和第二轻链可变结构域(VL2)。在某些实施方式中,VH2和VL2中的至少一个可操作地连接至抗体恒定区,或VH2和VL2分别可操作地连接至抗体重链和轻链恒定区。在某些实施方式中,所述第二抗原结合部分进一步包含可操作地连接至VH2的抗体恒定CH1结构域,以及可操作地连接至VL2的抗体轻链恒定结构域。例如,所述第二抗原结合部分包含Fab。

[0400] 当第一、第二、第三和第四可变结构域(例如VH1、VH2、VL1和VL2)在一个细胞中表达时,期望的是VH1与VL1特异性配对且VH2与VL2特异性配对,以使得到的双特异性蛋白产物会具有正确的抗原结合特异性。然而在诸如杂交-杂交瘤(或四源杂交瘤)的现有技术中,VH1、VH2、VL1和VL2发生随机配对,从而导致多达10种不同分子的生成,其中仅有一种为有功能的双特异性抗原结合分子。这不仅降低了产率,还使目标产物的纯化变得复杂。

[0401] 相比于第一和所述第二抗原结合部分均为天然Fab的对应部分的情况,由于可变结构域更不容易发生错配,因而本申请所述的双特异性多肽复合物是优越的。在一个示例性的实例中,所述第一抗原结合结构域包含与VL1-C2配对的VH1-C1,且所述第二抗原结合结构域包含与VL2-CL配对的VH2-CH1。以出人意料地发现C1和C2优先与彼此相缔合,而且不太容易与CL或CH1相缔合,由此阻碍并显著减少诸如C1-CH、C1-CL、C2-CH和C2-CL的不想要的配对的形成。由于C1-C2的特异性连接,VH1与VL1特异性配对并且从而形成所述第一抗原结合位点,以及CH1与CL特异性配对,从而形成所述第二抗原结合位点的VH2-VL2的特异性配对。相应地,所述第一抗原结合部分和所述第二抗原结合部分更不容易错配,并且相比于所述第一和所述第二抗原结合部分均为天然Fab的对应部分(例如为VH1-CH1、VL1-CL、VH2-CH1和VL2-CL的形式)的情况,例如VH1-VL2、VH2-VL1、VH1-VH2、VL1-VL2之间的错配会显著减少。

[0402] 在某些实施方式中,本申请所述的双特异性多肽复合物自细胞表达时,相比于在可比的条件下表达的参照分子,会具有显著更少的错配产物(例如减少至少1、2、3、4、5或更多个错配产物)和/或显著更高的产率(例如提高至少10%、20%、30%、40%、50%、60%或更多的产率),其中所述参照分子除了以天然CH1取代C1和以天然CL取代C2之外,在其他方面与所述双特异性多肽复合物相同。

[0403] 在某些实施方式中,所述第一和/或所述第二抗原结合部分是多价的,如二价、三价、四价的。用于本申请的术语“价”是指给定分子中存在特定数量的抗原结合位点。由此,术语“二价”、“四价”和“六价”分别表示抗原结合分子中存在两个结合位点、四个结合位点和六个结合位点。如果两个结合位点都用于与同一抗原或同一表位特异性结合,则二价分子可以是单特异性的。同样,三价分子可以是双特异性的,例如当两个结合位点是针对第一抗原(或表位)单特异性的,而第三个结合位点是针对第二抗原(或表位)特异性的。在某些实施方式中,本申请所述的双特异性多肽复合物中的所述第一和/或所述第二抗原结合部分可以是二价、三价或四价的,其具有至少两个针对同一抗原或表位的结合位点。在某些实施方式中,这提供了比单价的对应抗体更强的与抗原或表位的结合。在某些实施方式中,在二价抗原结合部分中,结合位点的第一价和结合位点的第二价结构上相同(即具有相同序列)或结构上不同(即具有不同序列但特异性相同)。

[0404] 在某些实施方式中,所述第一和/或所述第二抗原结合部分是多价的,并且包括两个或更多个可操作地互相缔合的抗原结合位点,无论是否存在间隔子。

[0405] 在某些实施方式中,所述第一和/或所述第二抗原结合部分包括一个或多个Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fd、Fv和scFv片段,以及描述于Spiess等,2015,同上,和Brinkmann等,2017,同上的其他片段,或其组合,其在重链和/或轻链处连接并且形成至少一个能够与第二抗体结合的抗原结合部分,无论是否存在间隔子。

[0406] 在某些实施方式中,所述第二抗原结合部分包含所述第二抗体的两个或更多个Fab。两个Fab可以可操作地互相缔合,例如,第一Fab可以经由重链共价附接至第二Fab,无论之间是否存在间隔子。

[0407] 在某些实施方式中,所述第一抗原结合部分进一步包括第一二聚化结构域,且所述第二抗原结合部分进一步包括第二二聚化结构域。用于本申请的术语“二聚化结构域”是指能够相互连接以形成二聚体的肽结构域或者在一些示例中使两个多肽能够自发二聚化的肽结构域。

[0408] 在某些实施方式中,所述第一二聚化结构域可以与所述第二二聚化结构域相缔合。所述缔合可以经由任何适宜的相互作用或联接或键合(例如经由连接子、二硫键、氢键、静电相互作用、盐桥,或疏水-亲水相互作用,或其组合)实现。示例性的二聚化结构域包括但不限于抗体铰链区、抗体CH2结构域、抗体CH3结构域,以及其他能够互相二聚化及连接的适宜的蛋白单体。铰链区、CH2和/或CH3结构域可以来源于任何抗体同种型,如IgG1、IgG2和IgG4。

[0409] 在某些实施方式中,所述第一和/或所述第二二聚化结构域包含抗体铰链区的至少一部分。在某些实施方式中,所述第一和/或所述第二二聚化结构域可进一步包含抗体CH2结构域和/或抗体CH3结构域。在某些实施方式中,所述第一和/或所述第二二聚化结构域包含铰链-Fc区,即铰链-CH2-CH3结构域的至少一部分。在某些实施方式中,所述第一二聚化结构域可以可操作地连接至第一TCR恒定区的C末端。在某些实施方式中,所述第二二聚化结构域可以可操作地连接至第二抗原结合部分的抗体CH1恒定区的C末端。

[0410] 在某些实施方式中,所述第一二聚化结构域在第三接合结构域处可操作地连接至(无论之间是否存在间隔子)所述第一TCR恒定区(C1)。

[0411] 如果免疫球蛋白的Fv区与TCR类免疫球蛋白域比对,抗体铰链N末端也将与TCR铰

链N末端比对。下表7中给出了一个示例,其中抗体铰链N末端(SEQ ID NO:278或279)与TCRβ铰链N末端(SEQ ID NO:280)比对。

[0412] 可以选择如本申请所述的双特异性多肽复合物的第三接合结构域,使其包括适宜长度(例如0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸)的抗体铰链N末端,以及适宜长度(例如0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸)的TCR铰链N末端。用于本申请的术语"铰链N末端"是指铰链区的多数N末端片段。例如,所述接合结构域可选择为具有来自抗体铰链N末端或来自TCR铰链N末端的全部或多数或一些序列,或者可包括与来自TCR铰链N末端的相比,更多来自抗体铰链N末端的残基,或者反之亦然。

[0413] 在某些实施方式中,如本申请所述的多肽复合物的所述第三接合结构域具有可与所述抗体铰链N末端或所述TCR铰链N末端相当的总长度。

[0414] 相似地,可以基于结构确定适宜的第三接合结构域。例如,抗体和TCR的三维结构可叠加,并且在确定来自抗体或TCR铰链N末端的序列的长度或比例时,可确定及考虑抗体铰链N末端和TCR铰链N末端在叠加的结构上的重叠。

[0415] 在某些实施方式中,所述第三接合结构域在来自抗体铰链N末端与TCR铰链N末端的片段之间包含间隔子。可以使用间隔子序列的任何适宜的序列或长度,只要其不负面影响所述多肽复合物的抗原结合或稳定性。

[0416] 抗体铰链N末端、TCR铰链N末端以及所述第三接合结构域的示例性序列提供于下表7、8、9和10中。

[0417] 在某些实施方式中,C1包括工程化的Cβ,且所述第一二聚化结构域包括IgG1或IgG4的铰链和Fc。表7示出了可用于融合至抗体铰链的TCR Cβ的接合结构域的示例性设计。所述抗体铰链N末端与TCRβ铰链N末端比对。所述接合结构域的示例性设计同样以比对形式给出(例如SEQ ID NO:152或153)。在这样的实施方式中,所述第三接合结构域包括于SEQ ID NO:53或54(其涵盖所述第三接合结构域和铰链C末端)中。

[0418] 表7.用于VH-Cβ-铰链的第三接合结构域设计

[0419]

	铰链	SEQ ID NO
IgG1_抗体_H	EPKS-CDKTHTC……	278
IgG4_抗体_H	ESK----YGPPC……	279
TCR_β	WGRADCGFTSVS……	280
接合'_1(IgG1)	WGRA-SDKTHTC……	152
接合'_1(IgG4)	WGR----YGPPC……	153

[0420] 在某些实施方式中,C1包括工程化的Cα或CPre-α,且所述第一二聚化结构域包括IgG1或IgG4的铰链和Fc。表8示出了可用于融合至抗体铰链的TCR Cα或CPre-α的接合结构域的示例性设计。所述抗体铰链N末端与TCR Cα或CPre-α铰链N末端比对。在这样的实施方式中,所述第三接合结构域包含于SEQ ID NO:134、135、140或141(其涵盖所述第三接合结构域和铰链C末端)中。

[0421] 表8.用于VH-Cα-铰链的第三接合结构域设计

[0422]

	铰链	SEQ ID NO
IgG1_抗体_H	EPKS-CDKTHTC……	281
IgG4_抗体_H	ESK----YGPPC……	282
TCR_α 或 TCR_pre-α	----------	
接合'_2（IgG1）	-----SDKTHTC……	154
接合'_2（IgG4）	-------YGPPC……	155

[0423] 在某些实施方式中,C1包含工程化的Cγ,且所述第一二聚化结构域包含IgG1或IgG4的铰链和Fc。表9示出了可用于融合至抗体铰链的TCR Cγ的接合结构域的示例性设计。所述抗体铰链N末端与TCRγ铰链N末端比对。所述接合结构域的示例性设计同样以比对形式给出(例如SEQ ID NO:165、166)。在这样的实施方式中,所述第三接合结构域包含于SEQ ID NO:121或122(其涵盖所述第三接合结构域和铰链C末端)中。

[0424] 表9.用于VH-Cγ-铰链的第三接合结构域设计

[0425]

	铰链	SEQ ID NO
IgG1_抗体_H	EPKSCDKTHTC……	60
IgG4_抗体_H	ESK---YGPPC……	61
TCR_γ	PPIKTDVITMD……	62
接合'_3（IgG1）	PPIKSDKTHTC……	165
接合'_3（IgG4）	PPI---YGPPC……	166

[0426] 在某些实施方式中,C1包含工程化的Cδ,且所述第一二聚化结构域包含IgG1或IgG4的铰链和Fc。表10示出了可用于融合至抗体铰链的TCR Cδ的接合结构域的示例性设计。所述抗体铰链N末端与TCRδ铰链N末端比对。所述接合结构域的示例性设计同样以比对形式给出。在这样的实施方式中,所述第三接合结构域包含于SEQ ID NO:127或128(其涵盖所述第三接合结构域和铰链C末端)中。

[0427] 表10.用于VH-Cδ-铰链-Fc的第三接合结构域设计

[0428]

	铰链和 Fc	SEQ ID NO
IgG1_抗体_H	EPKSCDKTHTC.....	63
IgG4_抗体_H	ESK---YGPPC.....	103
TCR_δ	FEVKTDSTDHV.....	104
接合'_4（IgG1）	EPKSSDKTHTC.....	167
接合'_4（IgG4）	ESK---YGPPC.....	168

[0429] 在某些实施方式中,所述第一二聚化结构域可操作地连接至工程化的TCR恒定区的C末端,并且一起形成嵌合恒定区。也就是说,所述嵌合恒定区包含所述第一二聚化结构域与所述工程化的TCR恒定区可操作地连接。

[0430] 在某些实施方式中,所述嵌合恒定区包含附接至来源于IgG1、IgG2或IgG4的第一铰链-Fc区的工程化的Cβ。这种嵌合恒定区的示例性序列提供于表11、12、13和14中。

[0431] 在某些实施方式中,所述嵌合恒定区包含附接至来源于IgG1、IgG2或IgG4的第一铰链的工程化的Cα。这种嵌合恒定区的示例性序列提供于表11、12和13中。

[0432] 在某些实施方式中,所述嵌合恒定区包含:在包含或为SEQ ID NO:134、135、140或141的第三接合结构域处附接至来源于IgG1、IgG2或IgG4的第一铰链区的工程化的CPre-α。这种嵌合恒定区的示例性序列提供于表15和16中。

[0433] 在某些实施方式中,所述嵌合恒定区包含附接至来源于IgG1、IgG2或IgG4的第一铰链的工程化的Cγ。这种嵌合恒定区的示例性序列提供于表17、18中。

[0434] 在某些实施方式中,所述嵌合恒定区包含附接至来源于IgG1、IgG2或IgG4的第一铰链的工程化的Cδ。这种嵌合恒定区的示例性序列提供于表17和18中。

[0435] 在某些实施方式中,所述嵌合恒定区进一步包含第一抗体CH2域和/或第一抗体CH3域。例如,所述嵌合恒定区进一步包含附接至所述第三接合结构域的C末端的第一抗体CH2-CH3域。这种嵌合恒定区的示例性序列提供于表19中。

[0436] 在某些实施方式中,所述第一嵌合恒定区和所述第二TCR恒定区包含选自下组的序列对:SEQ ID NO:177/176、179/178、184/183、185/183、180/176、181/178、182/178、184/186、185/186、188/187、196/187、190/189、192/191、192/193、195/194、198/197、200/199、202/201、203/201、203/204、205/204、206/204、208/207、208/209、211/210、213/212、213/151、214/212、214/151、234/233、232/231、216/215、218/217、220/219、222/221、224/223、226/225、227/223、229/228、229/230、236/235和238/237,如表19中所示。

[0437] 这些嵌合恒定区和第二TCR恒定区对是有用的,因为其可以被操作以融合至理想的抗体可变区,以提供本申请所述的多肽复合物。例如,抗体重链可变区可以融合至所述嵌合恒定区(包括C1),从而提供本申请所述的多肽复合物的所述第一多肽链;并且相似地,抗体轻链可变区可以融合至所述第二TCR恒定区(包括C2),从而提供本申请所述的多肽复合物的所述第二多肽链。

[0438] 这些嵌合恒定区和第二TCR恒定区对可以用作用于生成本申请所述的双特异性多

肽复合物的所述第一抗原结合部分的平台。例如,第一抗体的可变区可以融合于平台序列的N末端(例如分别将VH融合至所述嵌合恒定结构域,以及将VL融合至所述TCR恒定结构域)。为了产生所述双特异性多肽复合物,可以设计和生产所述第二抗原结合部分,使其结合成为本申请所述的双特异性多肽复合物。

[0439] 在某些实施方式中,所述第二二聚化结构域包括铰链区。所述铰链区可来源于抗体,如IgG1、IgG2或IgG4。在某些实施方式中,所述第二二聚化结构域可选地可进一步包括抗体CH2结构域和/或抗体CH3结构域,例如铰链-Fc区。所述铰链区可附接至所述第二抗原结合位点的抗体重链(例如Fab)。

[0440] 在所述双特异性多肽复合物,所述第一和所述第二二聚化结构域能够缔合成为二聚体。在某些实施方式中,所述第一和所述第二二聚化结构域是不同的,并且以不利于同源二聚化和/或有利于异源二聚化的方式相缔合。例如,可以选择所述第一和所述第二二聚化结构域,使得其不相同,且其优先在彼此之间形成异源二聚体,而不是与自身形成同源二聚体。在某些实施方式中,所述第一和所述第二二聚化结构域能够经由形成knob-into-hole、疏水相互作用、静电相互作用、亲水相互作用或增加的柔性而缔合成为异源二聚体。

[0441] 在某些实施方式中,所述第一和所述第二二聚化结构域包含CH2和/或CH3结构域,其分别突变为能够形成knob-into-hole。可以通过在第一CH2/CH3多肽用大氨基酸残基取代小氨基酸残基来获得knob,并且可以通过用小氨基酸残基取代大氨基酸残基来获得hole。关于knob into hole的突变位点的详情请参见Ridgway等,1996,同上,Spiess等,2015,同上,以及Brinkmann等,2017,同上。

[0442] 在某些实施方式中,所述第一和所述第二二聚化结构域包含含有S139C和T151W取代的IgG1同种型的第一CH3结构域(SEQ ID NO:295,knob)以及含有Y134C、T151S、L153A和Y192V取代的IgG1同种型的第二CH3结构域(SEQ ID NO:296,hole)。在另一个实施方式中,所述第一和所述第二二聚化结构域包含含有S136C和T148W取代的IgG4同种型的第一CH3结构域(SEQ ID NO:298,knob)和含有Y131C、T148S、L150A和Y189V取代的IgG4同种型的第二CH3结构域(SEQ ID NO:299,hole)。野生型Fc IgG1(SEQ ID NO:294)和Fc IgG4(SEQ ID NO:297)的序列和编号示于图20A-20D中。如上文所述,当XnY指代Fc区(例如Fc区的CH3结构域)时,氨基酸残基的编号是基于图20A-20D中示出的编号。

[0443] 在某些实施方式中,所述第一和所述第二二聚化结构域进一步包括第一铰链区和第二铰链区。例如,可以将取代的电荷对引入IgG1和IgG2的铰链区,以促进异二聚化。详情参见Brinkmann等,2017,同上。

[0444] 双特异性形式

[0445] 本申请所述的双特异性多肽复合物可以为本领域公知的任何适宜的双特异性形式。在某些实施方式中,所述双特异性多肽复合物基于参照双特异性抗体形式。用于本申请的“基于”用于双特异性形式时,表示本申请所述的双特异性多肽复合物采用与参照双特异性抗体相同的双特异性形式,除了一个抗原结合部分已修饰为包括可操作地连接至C1的VH和可操作地连接至C2的VL,其中C1和C2通过至少一个如上文定义的非天然链间键连接。本领域公知的参照双特异性抗体形式的实例包括但不限于(i)具有对称Fc的双特异性抗体,(ii)具有非对称Fc的双特异性抗体,(iii)与另外的抗原结合部分附接的普通抗体,(iv)双特异性抗体片段,(v)与另外的抗原结合部分附接的普通抗体片段,(vi)与人白蛋白或人白

蛋白结合肽附接的双特异性抗体。

[0446] BsIgG对于各抗原是单价的,并且可以通过两条轻链和两条重链在单个宿主细胞中共表达来产生。附接的IgG是工程化的,以通过将轻链或重链的氨基或羧基末端与另外的抗原结合单元附接,而形成双特异性的IgG。所述另外的抗原结合单元可以为单域抗体(未配对的VL或VH),如DVD-Ig,配对的抗体可变结构域(例如Fv或scFv)或工程化的蛋白支架。BsIgG中的任何抗原结合单元,特别是配对的VH-CH1/VL-CL,可以被修饰以将CH1取代为C1,且将CL取代为C2,如本申请所公开,以提供如本申请所述的双特异性多肽复合物。

[0447] 双特异性抗体片段为来源于抗体但缺少一些或全部抗体恒定结构域的抗原结合片段。这样的双特异性抗体片段的实例包括例如单域抗体、Fv、Fab和双功能抗体等。为提供如本申请所述的双特异性多肽复合物,双特异性抗体片段中的抗原结合位点(特别例如配对的VH-CH1/VL-CL)可以被修饰为包括本申请所公开的多肽复合物(例如VH-C1/CL-C2)。

[0448] 在某些实施方式中,如本申请所述的双特异性多肽复合物基于“完整”抗体的形式,如完整IgG或IgG样分子,以及小型重组形式,例如串联单链可变片段分子(taFv)、双功能抗体(Db)、单链双功能抗体(scDb)及其多种其他衍生物(参考如Byrne H等,(2013)Trends Biotech,31(11):621-632所记述的双特异性抗体形式)。双特异性抗体的实例基于包括但不限于四源杂交瘤、化学耦联的Fab(片段抗原结合)和BiTE(双特异性T细胞衔接子)的形式。

[0449] 在某些实施方式中,如本申请所述的双特异性多肽复合物基于选自以下的双特异性形式:Triomab;杂交杂交瘤(四源杂交瘤);多特异性anticalin平台(Pieris);双功能抗体;单链双功能抗体;串联单链Fv片段;TandAb,三特异性抗体(Affimed);Dart(双重亲和再靶向;Macrogenics);双特异性Xmab(Xencor);双特异性T细胞衔接子(Bites;Amgen;55kDa);三抗体;三功能抗体(Fab-scFv)融合蛋白(CreativeBiolabs)多功能重组抗体衍生物;Duobody平台(Genmab);Dock and lock平台;Knob into hole(KIH)平台;人源化双特异性IgG抗体(REGN1979)(Regeneron);Mab_2双特异性抗体(F-Star);DVD-Ig(双重可变结构域免疫球蛋白)(Abbvie);κ-λ抗体;TBTI(四价双特异性串联Ig);以及CrossMab。

[0450] 在某些实施方式中,如本申请所述的双特异性多肽复合物基于选自双特异性IgG样抗体(BsIgG)的双特异性形式,所述BsIgG包括CrossMab;DAF(二合一);DAF(四合一);DutaMab;DT-IgG;Knobs-in-holes共用轻链;Knobs-in-holes组装;电荷对;Fab臂交换;SEEDbody;Triomab;LUZ-Y;Fcab;κ-λ抗体;以及正交Fab。双特异性抗体形式的详述请参见Spiess C.,Zhai Q.和Carter P.J.(2015)Molecular Immunology 67:95-106,其全部内容通过引用并入本文。

[0451] 在某些实施方式中,如本申请所述的双特异性多肽复合物基于选自与另外的抗原结合部分附接的IgG附接抗体的双特异性形式,包括DVD-IgG;IgG(H)-scFv;scFv-(H)IgG;IgG(L)-scFv;scFV-(L)IgG;IgG(L,H)-Fv;IgG(H)-V;V(H)-IgG;IgG(L)-V;V(L)-IgG;KIH IgG-scFab;2scFv-IgG;IgG-2scFv;scFv4-Ig;scFv4-Ig;Zybody;以及DVI-IgG(四合一)(参见上条引用)。

[0452] 在某些实施方式中,如本申请所述的双特异性多肽复合物基于选自双特异性抗体片段的形式,所述双特异性抗体片段包括纳米抗体;纳米抗体-HAS;BiTE;双功能抗体;DART;TandAb;sc双功能抗体;sc-双功能抗体-CH3;双功能抗体-CH3;三抗体;微型抗体;微

抗体;TriBi微抗体;scFv-CH3 KIH;Fab-scFv;scFv-CH-CL-scFv;F(ab')2;F(ab')2-scFv2;scFv-KIH;Fab-scFv-Fc;四价HCAb;sc双功能抗体-Fc;双功能抗体-Fc;串联scFv-Fc;以及内抗体(Intrabody)(参见上条引用)。

[0453] 在某些实施方式中,如本申请所述的双特异性多肽复合物基于双特异性形式,如Dock and Lock;ImmTAC;HSAbody;scDiabody-HAS;以及串联scFv-毒素(参见上条引用)。

[0454] 在某些实施方式中,如本申请所述的双特异性多肽复合物基于选自双特异性抗体缀合物的形式,所述双特异性抗体缀合物包括IgG-IgG;Cov-X-Body;以及scFv1-PEG-scFv2(参见上条引用)。

[0455] 在某些实施方式中,所述第一抗原结合部分和所述第二结合部分可以缔合成为Ig样结构。Ig样结构类似天然抗体,具有Y型构造,有两条用于抗原结合的臂和一个用于缔合和稳定的茎部。与天然抗体的相似性可以提供多种优势,如良好的体内药代动力学、理想的免疫应答和稳定性等。已发现包括本申请所述的第一抗原结合部分与本申请所述的第二抗原结合部分相缔合的Ig样结构具有与Ig(例如IgG)相当的热稳定性。在某些实施方式中,本申请所述的Ig样结构为天然IgG的至少70%、80%、90%、95%或100%。

[0456] 在某些实施方式中,所述双特异性多肽复合物包括4条多肽链:i)VH1-C1-铰链-CH2-CH3;ii)VL1-C2;iii)VH2-CH1-铰链-CH2-CH3,和iv)VL2-CL,其中C1和C2能够形成包括至少一个非天然链间键的二聚体,并且两个铰链区和/或两个CH3结构域能够形成一个或多个可以协助二聚化的链间键。

[0457] 双特异性复合物的抗原特异性

[0458] 本文提供的双特异性复合物具有两种抗原特异性。第一和第二抗原结合部分分别针对第一和第二抗原特异性。

[0459] 第一和第二抗原特异性可以是相同的,换句话说,第一和第二抗原结合部分结合相同的抗原分子,或结合相同抗原分子的相同表位。

[0460] 或者,第一和第二抗原特异性可以是不同的。例如,第一和第二抗原结合部分可以结合不同的抗原。这种双特异性多肽复合物可用于例如使两种不同的抗原紧密接近,从而促进它们的相互作用(例如使免疫细胞与肿瘤抗原或病原体抗原紧密接近,从而促进免疫系统识别或消除这种抗原)。又例如,第一和第二抗原结合部分可以结合一种抗原的不同(和任选非重叠)表位。这可能有助于增强对靶抗原的识别或结合,特别是对突变敏感的靶抗原(例如病毒抗原)。

[0461] 在一些实施方式中,本文提供的双特异性复合物的抗原特异性之一涉及T细胞特异性受体分子和/或天然杀伤细胞(NK细胞)特异性受体分子。在一些实施方式中,第一和第二抗原结合部分之一能够特异性结合CD3、TCR、CD28、CD16、NKG2D、Ox40,4-1BB、CD2、CD5或CD95,而另一个能够特异性结合肿瘤相关抗原。

[0462] 在某些实施方式中,本文提供的双特异性复合物的抗原特异性之一针对CD3。在某些实施方式中,双特异性复合物的第一抗原结合部分能够特异性结合CD3。在某些实施方式中,双特异性复合物的第二抗原结合部分能够特异性结合CD3。

[0463] 在某些实施方式中,所述双特异性复合物的抗原结合部分包含VH1和VL1,其均来源于抗CD3抗体。在某些实施方式中,在本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物中,所述第一多肽和所述第二多肽包含选自下组的序列对:SEQ ID NO:2/1、3/4/、5/1、6/3、

7/3、9/8、10/8、9/11、10/11、13/12、15/14、17/16、17/18、20/19、21/12、28/3、29/3、30/12、31/12、65/64、67/66、69/68、70/68、70/71、72/71、73/71、75/74、75/76、78/77、86/85、90/89、91/92/、94/93、96/95、98/97、99/95、101/100、101/102、106/105、108/107、110/109、112/111、137/136、138/136、137/139和138/139,其中抗CD3抗体(T3)的可变区融合至表20中示出的TCR恒定区。

[0464] 在一些实施方式中,本文提供的双特异性复合物的抗原特异性之一针对T细胞特异性受体分子和/或天然杀伤细胞(NK细胞)特异性受体分子,另一种抗原特异性针对肿瘤相关表面抗原。在某些实施方式中,双特异性复合物的第一抗原结合部分能够特异性结合T细胞特异性受体分子和/或天然杀伤细胞(NK细胞)特异性受体分子(例如CD3),和第二抗原结合部分能够特异性结合肿瘤相关抗原(如CD19),反之亦然。

[0465] 在某些实施方式中,所述双特异性多肽复合物包含选自下组的4个序列的组合:SEQ ID NO:22/12/24/23(E17、IgG1)、25/12/26/23(E17、IgG4)和25/12/27/23(F16),如实施例8和表20所示,其中所述第一抗原结合部分与CD3结合,且所述第二抗原结合部分与CD19结合。E17的设计为双特异性、二价的抗体,且F16的设计为具有两个重复的抗CD19抗体Fab的双特异性、三价的抗原结合复合物。

[0466] 在某些实施方式中,所述双特异性多肽复合物包含结合CTLA-4的第一抗原结合部分和结合PD-1的第二抗原结合部分,或反之亦然。

[0467] 在某些实施方式中,所述双特异性多肽复合物包含4个多肽链,其包含:i)可操作地连接至第一嵌合恒定区的VH1;ii)可操作地连接至第二嵌合恒定区的VL1;iii)可操作地连接至常规抗体重链恒定区的VH2,以及iv)可操作地连接至常规抗体轻链恒定区的VL2。在某些实施方式中,所述第一嵌合恒定区可以包含C1-铰链-CH2-CH3,其各部分如上文所定义。在某些实施方式中,所述第二嵌合恒定区可以包含C2,其如上文所定义。在某些实施方式中,所述常规抗体重链恒定区可以包含CH1-铰链-CH2-CH3,其各部分如上文所定义。在某些实施方式中,所述常规抗体轻链恒定区可以包含CL,其如上文所定义。

[0468] 以下构建体名称在本申请中可互换使用:E17-设计_2-QQQQ和W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP;F16-设计-2-QQQQ和W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP;U6T5.G25.IgG4和W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP;以及U6T1.G25R.IgG4和W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP。

[0469] 制备方法

[0470] 本申请提供了编码本申请所述的多肽复合物和双特异性多肽复合物的分离的核酸或多核苷酸。

[0471] 用于本申请的术语“核酸”或“多核苷酸”是指脱氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)及其单或双链形式的多聚物。除非经明确限制,该术语涵盖含有已知的天然核苷酸类似物的多核苷酸,所述天然核苷酸类似物具有与参照核酸相似的结合特性,并且以与天然存在的核苷酸相似的方式被代谢。除非另外指出,特定的多核苷酸序列还暗含其经保守修饰的变体(例如简并密码子取代)、等位基因、同源基因、SNP和互补序列,以及明确指出的序列。具体地,简并密码子取代可通过生成序列实现,其中一个或多个所选的(或全部)密码子的第三位置用混合碱基和/或脱氧肌苷残基取代(参见Batzer等,Nucleic Acid Res.19:5081(1991);Ohtsuka等,J.Biol.Chem.260:2605-2608(1985);以及Rossolini等,Mol.Cell.Probes 8:91-98(1994))。

[0472] 可以使用重组技术构建编码本申请所述的多肽复合物和双特异性多肽复合物的核酸或多核苷酸。为此,编码亲本抗体的抗原结合部分(如CDR或可变区)的DNA可以使用常规步骤分离和测序(例如通过使用能够特异性地与编码所述抗体的重链和轻链的基因结合的寡核苷酸探针)。编码TCR恒定区的DNA也可以同样地获取。作为示例,获取并可操作地连接编码所述可变结构域(VH)的多核苷酸序列和编码所述第一TCR恒定区(C1)的多核苷酸序列,以允许宿主细胞中的转录和表达,以产生所述第一多肽。相似地,编码VL的多核苷酸序列可操作地连接至编码C1的多核苷酸序列,以使得允许所述第二多核苷酸在宿主细胞中的表达。如果需要,一个或多个间隔子的编码多核苷酸序列也可操作地连接至其他编码序列,以使所需产物表达。

[0473] 所述编码多核苷酸序列可以进一步可操作地连接至一个或多个调控序列,可选地在表达载体中,以使得所述第一和所述第二多肽的表达或产生是可行的,且在适宜的控制下进行。

[0474] 使用本领域公知的重组技术,可以将所述编码多核苷酸序列插入载体,用于进一步克隆(DNA的扩增)或用于表达。在另一个实施方式中,本申请所述的多肽复合物和双特异性多肽复合物可通过本领域公知的同源重组产生。多种载体可供选择。载体组分通常包含但不限于以下的一种或多种:信号序列、复制起始点、一种或多种标记基因、增强子元件、启动子(例如SV40、CMV、EF-1α)和转录终止序列。

[0475] 用于本申请的术语“载体”是指可将编码蛋白的多核苷酸可操作性地插入其中并使该蛋白获得表达的一种运载工具。通常,其构造还包含适当的调控序列。例如,所述多核苷酸分子可以包含位于编码向导RNA的核酸序列和/或编码定点修饰的多肽的核酸序列的5’侧翼区的调控序列,以能够在宿主细胞中表达所述的转录/基因的方式可操作地连接至所述编码序列。载体可用于转化、转导或转染宿主细胞,使其携带的遗传元件在宿主细胞内得以表达。举例来说,载体包含:质粒、噬菌粒、柯斯质粒、人工染色体如酵母人工染色体(YAC)、细菌人工染色体(BAC)或P1衍生的人工染色体(PAC)、噬菌体如λ噬菌体或M13噬菌体,以及动物病毒等。用作载体的动物病毒种类包含逆转录病毒(包含慢病毒)、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒(如单纯疱疹病毒)、痘病毒、杆状病毒、乳头瘤病毒、乳头多瘤空泡病毒(如SV40)。载体可含有多种控制表达的元件,包含启动子序列、转录起始序列、增强子序列、选择元件及报告基因。另外,载体还可含有复制起始位点。载体还可包含协助其进入细胞的成分,包含但不限于病毒颗粒、脂质体或蛋白外壳。

[0476] 在一些实施方式中,所述载体系统包含哺乳动物、细菌、酵母系统等,并且包含质粒,诸如但不限于pALTER、pBAD、pcDNA、pCal、pL、pET、pGEMEX、pGEX、pCI、pCMV、pEGFP、pEGFT、pSV2、pFUSE、pVITRO、pVIVO、pMAL、pMONO、pSELECT、pUNO、pDUO、Psg5L、pBABE、pWPXL、pBI、p15TV-L、pPro18、pTD、pRS420、pLexA、pACT2.2等,以及其他实验室用的和市售的载体。适宜的载体可包含质粒或病毒载体(例如复制缺陷型逆转录病毒、腺病毒和腺相关病毒)。

[0477] 包含本申请所述的多核苷酸序列的载体可以导入宿主细胞用于克隆或基因表达。用于本申请的用语“宿主细胞”是指导入外源多核苷酸和/或载体的细胞。

[0478] 适用于克隆或表达本申请所述载体中的DNA的宿主细胞为上文所述的原核细胞、酵母或高级真核细胞。适用于本发明用途的原核细胞包含真细菌,如革兰氏阴性菌或革兰氏阳性菌,例如肠杆菌科,如大肠杆菌,肠杆菌属,欧文氏菌属,克雷白氏杆菌属,变形杆菌

属,沙门氏菌属,如鼠伤寒沙门(氏)杆菌,沙雷氏菌属,如粘质沙雷氏菌,以及志贺氏菌属,及杆菌属,如枯草芽孢杆菌和地衣芽孢杆菌,假单胞菌,如绿脓杆菌和链霉菌。

[0479] 除了原核细胞以外,真核微生物如丝状真菌或酵母也是适用于克隆或表达编码所述多肽复合物和所述双特异性多肽复合物的载体的宿主细胞。酿酒酵母,或面包酵母是最常用的低等真核宿主微生物。但是,许多其他属、种和株都比较常用且在本发明中适用,如粟酒裂殖酵母;克鲁维酵母属宿主,如乳酸克鲁维酵母、脆壁克鲁维酵母(ATCC 12,424)、保加利亚克鲁维酵母(ATCC 16,045)、魏氏克鲁维酵母(ATCC 24,178)、克鲁雄酵母(ATCC 56,500)、果蝇克鲁维酵母(ATCC 36,906)、耐热克鲁维酵母和马克斯克鲁维酵母;解脂耶氏酵母(EP 402,226);巴斯德毕赤酵母(EP183,070);假丝酵母;里氏木霉(EP 244,234);链孢霉;西方许旺酵母,如:西方许旺酵母;和丝状真菌,如:脉孢菌、青霉菌、弯颈霉和曲霉菌,如:钩巢曲霉和黑曲霉。

[0480] 适用于表达糖基化本申请所述的多肽复合物和双特异性多肽复合物的宿主细胞由多细胞生物衍生得到。无脊椎细胞的实例包含植物和昆虫细胞。已发现多种杆状病毒株(baculoviral strains)及其变体以及对应的许可性昆虫宿主细胞(permissive insect host cells),来自于诸如以下的宿主:草地夜蛾(毛虫)、埃及斑蚊(蚊子)、白纹伊蚊(蚊子)、黑腹果蝇(果蝇)及家蚕。多种用于转染的病毒株为公众可得,例如苜蓿银纹夜蛾核型多角体病毒和家蚕核型多角体病毒的Bm-5变种,这些病毒都可在本发明中使用,特别是用于转染草地夜蛾细胞。棉花、玉米、土豆、大豆、矮牵牛花、西红柿和烟草的植物细胞培养也可以用作宿主。

[0481] 但是,最感兴趣的是脊椎动物细胞,且脊椎动物细胞的培养(组织培养)已经成为常规操作。可用的哺乳动物宿主细胞实例有,SV40转化的猴肾细胞CV1系(COS-7,ATCC CRL 1651);人胚胎肾细胞系(293或悬浮培养的293细胞亚克隆,Graham等,J.Gen Virol.36:59(1977)),如Expi293;幼仓鼠肾细胞(BHK,ATCC CCL 10);中国仓鼠卵巢细胞/-DHFR(CHO,Urlaub等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216(1980));小鼠睾丸支持细胞(TM4,Mather,Biol.Reprod.23:243-251(1980));猴肾细胞(CV1 ATCC CCL 70);非洲绿猴肾细胞(VERO-76,ATCC CRL-1587);人宫颈癌细胞(HELA,ATCC CCL 2);犬肾细胞(MDCK,ATCC CCL 34);布法罗大鼠肝细胞(BRL 3A,ATCC CRL 1442);人肺细胞(W138,ATCC CCL 75);人肝细胞(Hep G2,HB 8065);小鼠乳腺瘤(MMT 060562,ATCC CCL51);TRI细胞(Mather等,Annals N.Y.Acad.Sci.383:44-68(1982));MRC 5细胞;FS4细胞;及人肝癌细胞系(Hep G2)。

[0482] 用上述的表达或克隆载体转化宿主细胞,并可以将其在常规的营养培养基中培养,所述营养培养基按需要改动以用于诱导启动子、选择转化细胞或扩增克隆载体。

[0483] 为了产生本申请所述的多肽复合物和双特异性多肽复合物,用所述表达载体转化的宿主细胞可在多种培养基中培养。市售的培养基如Ham's F10(Sigma)、最低基本培液(MEM,(Sigma))、RPMI-1640(Sigma)及Dulbecco's Modified Eagle's Medium(DMEM,Sigma)适用于培养所述宿主细胞。另外,任何在Ham等,Meth.Enz.58:44(1979),Barnes等,Anal.Biochem.102:255(1980),美国专利号4,767,704;4,657,866;4,927,762;4,560,655或5,122,469;WO 90/03430;WO 87/00195或美国专利申请Re.30,985中说明的培养基都可用作所述宿主细胞的培养基。在需要时这些培养基都可添加激素和/或其他生长因子(如胰岛素、转铁蛋白或表皮生长因子)、盐类(如氯化钠、氯化钙、氯化镁和磷酸盐)、缓冲液(如

HEPES)、核苷酸(如腺苷酸和胸腺嘧啶)、抗生素(如庆大霉素)、微量元素(定义为终浓度通常在微摩尔浓度范围的无机化合物),和葡萄糖或与之等同的能量源。所述培养基还可含有本领域公知的适当浓度的任何其他必要的添加剂。所述培养基的条件,如温度、pH值等类似条件,为选择用于表达的宿主细胞此前所使用的条件,为普通技术人员所熟知。

[0484] 在一个方面,本申请提供了一种表达本申请所述的多肽复合物和双特异性多肽复合物的方法,其包含在所述多肽复合物或所述双特异性多肽复合物被表达的条件下培养本申请所述的宿主细胞。

[0485] 在某些实施方式中,本申请提供了产生本文提供的多肽复合物的方法,其包括a)向宿主细胞中引入:编码第一多肽的第一多核苷酸(所述第一多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一重链可变结构域(VH),其可操作地连接至第一T细胞受体(TCR)恒定区(C1))和编码第二多肽的第二多核苷酸(所述第二多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一轻链可变结构域(VL),其可操作地连接至第二TCR恒定区(C2)),其中:C1和C2能够形成二聚体,所述二聚体包含C1和C2之间的至少一个非天然的链间键,并且所述非天然的链间键能够稳定C1和C2的二聚体,并且所述第一抗体具有第一抗原特异性,b)使所述宿主细胞表达所述多肽复合物。

[0486] 在某些实施方式中,本申请提供了一种产生本申请所述的双特异性多肽复合物的方法,其包含a)将编码第一多肽的第一多核苷酸(所述第一多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一重链可变结构域(VH),其可操作地连接至第一T细胞受体(TCR)恒定区(C1))、编码第二多肽的第二多核苷酸(所述第二多肽自N末端至C末端包含第一抗体的第一轻链可变结构域(VL),其可操作地连接至第二TCR恒定区(C2))以及编码第二抗原结合部分的一个或多个另外的多核苷酸导入宿主细胞,其中:C1和C2能够形成二聚体,所述二聚体包含C1中包含的第一突变残基与C2中包含的第二突变残基之间的至少一个非天然链间键,并且所述非天然链间键能够稳定C1和C2的二聚体,相比于第一抗原结合部分为天然Fab的对应部分的情况,所述第一抗原结合部分和所述第二抗原结合部分具有减少的错配,并且所述第一抗体具有第一抗原特异性且所述第二抗体具有第二抗原特异性,b)使所述宿主细胞表达所述双特异性多肽复合物。

[0487] 在某些实施方式中,所述方法进一步包含分离所述双特异性多肽复合物。

[0488] 在使用重组技术时,本申请所述的多肽复合物和双特异性多肽复合物可以在胞内、壁膜空间生产,或被直接分泌到培养基中。如果所述抗体在胞内生产,首先除去宿主细胞或裂解片断的颗粒残骸,例如可通过离心或超声的方法。Carter等,Bio/Technology10:163-167(1992)描述了将分泌到大肠杆菌壁膜空间的抗体分离的方法。简要地说,在醋酸钠(pH 3.5)、EDTA和苯甲磺酰氟(PMSF)存在的条件下化开细胞糊(cell paste)约30分钟以上。细胞碎片可以通过离心除去。如所述抗体分泌到培养基中,则通常首先使用市售的蛋白浓度过滤器,如Amicon或Millipore Pellicon超滤装置,浓缩该表达系统的上清液。在任何前述的步骤中都可加入蛋白酶抑制剂(如PMSF)以抑制蛋白降解,以及可加入抗生素以防止偶然污染物的生长。

[0489] 从所述细胞中制得的本申请所述的多肽复合物和双特异性多肽复合物可以采用以下方法进行纯化,例如羟磷灰石色谱、凝胶电泳、透析、DEAE-纤维素离子交换色谱柱、硫酸铵沉淀、盐析以及亲和色谱,其中亲合色谱为优选的纯化技术。

[0490] 当本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物包含免疫球蛋白Fc结构域时，则依赖于存在于所述多肽复合物中的Fc结构域的种类和同种型，蛋白A可以用作亲和配体。蛋白A可以用于基于人γ1，γ2或γ4重链的多肽复合物的纯化(Lindmark等，J.Immunol.Meth.62:1-13(1983))。蛋白G适用于所有小鼠同种型和人γ3(Guss等，EMBO J.5:1567 1575(1986))。琼脂糖是最常用的亲和配体附着基质，但也可选用其他基质。机械力稳定的基质如可控孔度玻璃或聚(苯乙烯)苯与用琼脂糖相比可以实现更快的流速和更短的处理时间。

[0491] 当本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物包含CH3结构域时，则可用Bakerbond ABX.TM树脂进行纯化(J.T.Baker，新泽西菲利普斯堡)。根据需要回收的抗体，也可使用其他蛋白纯化的技术，如离子交换柱中的分馏、乙醇沉淀、反相HPLC、硅胶色谱、基于阴离子或阳离子交换树脂的肝素琼脂糖凝胶色谱(如聚天冬氨酸柱)、层析聚焦、SDS-PAGE、以及硫酸铵沉淀。

[0492] 在任意初步纯化步骤之后，可用低pH疏水相互作用色谱的方法处理含有关注的多肽复合物和杂质的混合物，用pH约2.5-4.5的洗脱缓冲液，优选地在低盐浓度下进行(例如从约0到0.25M盐浓度)。

[0493] 在某些实施方式中，可以容易地使用常规方法以高产率纯化本申请所述的双特异性多肽复合物。所述双特异性多肽复合物的一个优势为重链和轻链可变结构域序列之间显著减少的错配。这减少了不要的副产物的产生，并且使得使用相对简单的纯化过程以高产率获得高纯度产物成为可能。

[0494] 衍生物

[0495] 在某些实施方式中，所述多肽复合物或双特异性多肽复合物可以用作与所需的缀合物缀合的基础。

[0496] 可以设想，本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物可以与多种缀合物连接(参见例如“Conjugate Vaccines”，Contributions to Microbiology and Immunology，J.M.Cruse和R.E.Lewis，Jr.(编)，Carger Press，纽约(1989))。这些缀合物可通过共价结合、亲和结合、嵌入、配位结合(coordinate binding)、络合、缔合、混合或加入及其他方式，与所述多肽复合物或双特异性多肽复合物连接。

[0497] 在某些实施方式中，本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物可通过工程化的方法使其含有表位结合部分以外的特定位点，这些位点可用来结合一种或多种缀合物。例如，这样的位点可包含一种或多种反应性氨基酸残基，例如半胱氨酸残基或组氨酸残基，用于协助与缀合物的共价连接。

[0498] 在某些实施方式中，所述多肽复合物或双特异性多肽复合物可直接或者例如通过另一个缀合物或通过接头间接连于缀合物。

[0499] 例如，具有反应性残基(如半胱氨酸)的多肽复合物或双特异性多肽复合物可与巯基反应性试剂连接，其中反应性基团为例如马来酰亚胺、碘乙酰胺、吡啶二硫化物或其他巯基反应性缀合伴侣(Haugland，2003，Molecular Probes Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals，Molecular Probes，Inc.；Brinkley，1992，Bioconjugate Chem.3:2；Garman，1997，Non-Radioactive Labelling:A Practical Approach，Academic Press，伦敦；Means(1990)Bioconjugate Chem.1:2；Hermanson，G.in

Bioconjugate Techniques(1996)Academic Press,圣地亚哥pp.40-55,643-671)。

[0500] 再例如,所述多肽复合物或双特异性多肽复合物可与生物素缀合,随后间接与缀合至亲和素的第二缀合物缀合。又例如,所述多肽复合物或所述双特异性多肽复合物可与进一步连接至缀合物的接头连接。接头的实例包含双功能耦联剂(如N-琥珀酰亚胺-3-(2-吡啶二硫基)丙酸酯(SPDP)、琥珀酰亚胺-4-(N-马来酰亚胺甲基)环已烷-1-羧酸酯(SMCC)、亚氨基硫代烷(IT))、亚氨酸酯的双功能衍生物(如己二亚氨盐酸二甲酯)、活性酯(如双琥珀酰亚胺辛二酸酯)、醛(如戊二醛)、双叠氮化合物(如双(对叠氮苯甲酰)己二胺)、双重氮衍生物(如双(对双重氮苯甲酰)-乙二胺)、二异氰酸酯(如甲苯2,6-二异氰酸酯),以及组氨活性的氟化合物(如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。特别优选的耦联剂包含N-琥珀酰亚胺-3-(2-吡啶二硫基)丙酸酯(SPDP)(Carlsson等,Biochem.J.173:723-737(1978))和N-琥珀酰亚胺-4-(2-吡啶基硫代)戊酸酯(SPP),以提供二硫键。

[0501] 所述缀合物可以是可检测的标记、药代动力学修饰部分、纯化部分或细胞毒性部分。可检测的标记的例子可包含荧光标记(例如荧光素、罗丹明、丹磺酰、藻红蛋白或德克萨斯红)、酶-底物标记物(例如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、荧光素酶、葡糖淀粉酶、溶菌酶、糖氧化酶或β-D-半乳糖苷酶)、放射性同位素(例如^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{35}S、^{3}H、^{111}In、^{112}In、^{14}C、^{64}Cu、^{67}Cu、^{86}Y、^{88}Y、^{90}Y、^{177}Lu、^{211}At、^{186}Re、^{188}Re、^{153}Sm、^{212}Bi和^{32}P、其他镧系元素、发光标记)、发色团部分、地高辛、生物素/亲和素、DNA分子或金以进行检测。在某些实施方式中,所述缀合物可以是药代动力学修饰部分如PEG,其帮助延长抗体的半衰期。其他适宜的聚合物包含例如羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、乙二醇/丙二醇共聚物等。在某些实施方式中,所述缀合物可以是纯化部分例如磁珠。“细胞毒性部分”可以是对细胞有害的或可能损坏或杀死细胞的任何试剂。细胞毒性部分的示例包含但不限于紫杉醇、细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、吐根碱、丝裂霉素、依托泊苷、替尼泊苷、长春新碱、长春碱、秋水仙碱、阿霉素、柔红霉素、二羟基炭疽菌素二酮、米托蒽醌、光神霉素、放线菌素D、1-去氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔、嘌呤霉素及其类似物、抗代谢物(例如甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶达卡巴嗪)、烷化剂(例如氮芥、塞替派苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、美法仑、卡莫司汀(BSNU)和洛莫司汀(CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露醇、链脲霉素、丝裂霉素C和顺-二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂)、蒽环类抗生素(例如柔红霉素(以前的道诺霉素)和阿霉素)、抗生素(例如更生霉素(以前称为放线菌素)、博来霉素、光神霉素和氨茴霉素(AMC))以及抗有丝分裂剂(例如长春新碱和长春碱)。

[0502] 用于将缀合物与蛋白(如抗体、免疫球蛋白或其片段)缀合的方法见于例如美国专利号5,208,020;美国专利号6,4411,163;WO2005037992;WO2005081711和WO2006/034488,其全部内容通过引用并入本文。

[0503] 药物组合物

[0504] 本申请还提供了药物组合物,其包含本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物和药学上可接受的运载体。

[0505] 术语“药学上可接受的”表示所指的运载体、媒介物、稀释剂、赋形剂和/或盐,总的来说在化学上和/或在物理上与制剂中的其他成分相兼容,并在生理上与接受者相兼容。

[0506] “药学上可接受的运载体”是指药物制剂中不同于活性成分的成分,其生物活性可

接受并且对受试者无毒。用于本申请公开的药物组合物中的药学上可接受的运载体可包含例如药学上可接受的液体、凝胶或固体运载体、水性媒介物、非水性媒介物、抗微生物物质、等渗物质、缓冲液、抗氧化剂、麻醉剂、悬浮剂/分散剂、螯合剂、稀释剂、佐剂、赋形剂或无毒辅助物质，本领域公知的其他组分或以上的多种组合。

[0507] 适宜的组分可包含例如抗氧化剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、缓冲液、防腐剂、润滑剂、调味剂、增稠剂、着色剂、乳化剂或稳定剂例如糖和环糊精。适宜的抗氧剂可包含例如甲硫氨酸、抗坏血酸、EDTA、硫代硫酸钠、铂、过氧化氢酶、柠檬酸、半胱氨酸、巯基甘油、巯基乙酸、巯基山梨醇、丁基甲基茴香醚、丁基化羟基甲苯和/或没食子酸丙酯。如本发明所公开，在本申请所述的药物组合物中包含一种或多种抗氧剂如甲硫氨酸，可将降低所述多肽复合物或双特异性多肽复合物的氧化。对氧化作用的减少可防止或减少结合亲和力的降低，从而提高蛋白稳定性并延长保质期。因此，在某些实施方式中，本申请所述的组合物中包含本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物，以及一种或多种抗氧化剂例如甲硫氨酸。

[0508] 为进一步说明，药用可接受的载剂可包含例如水相介质如氯化钠注射液、林格氏液注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、或葡萄糖和乳酸林格注射液、非水介质例如：植物来源的不挥发性油、棉花子油、玉米油、芝麻油、或者花生油、细菌抑制或真菌抑制浓度下的抗菌物质、等渗剂如：氯化钠或葡萄糖、缓冲液如：磷酸盐或枸橼酸酸盐缓冲液，抗氧化剂如：硫酸氢钠，局部麻醉剂如：盐酸普鲁卡因，助悬剂和分散剂如：羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮，乳化剂如：聚山梨醇酯80(吐温-80)、螯合试剂如EDTA(乙二胺四乙酸)或EGTA(乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸)、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸。作为载剂的抗菌剂可加入多次剂量容器中的药物组合物中，其包含酚类或甲酚、汞制剂、苯甲醇、氯代丁醇、甲基和丙基对羟基苯甲酸酯、噻汞撒、氯苯甲烷铵和氯苯乙铵。适宜的辅料可包含例如水、盐、葡萄糖、甘油或乙醇。适宜的无毒辅助物质可包含例如乳化剂、pH值缓冲剂、稳定剂、增溶剂，或者醋酸钠、去水山梨糖醇月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯或者环糊精之类的物质。

[0509] 所述药物组合物可以是液体溶液、悬浮液、乳剂、丸剂、胶囊、片剂、持续释放制剂或粉末。口服制剂可以包含标准运载体如药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。

[0510] 在某些实施方式中，所述药物组合物被制剂成可注射的组合物。可注射的药物组合物可以任何常规的形式制备，例如液体溶剂、悬浮剂、乳化剂或适用于产生液体溶剂、悬浮剂或乳化剂的固体形式。注射制剂可包含注射即用的无菌和/或无热原溶液、使用前现与溶剂结合的无菌干燥的可溶物，如冻干粉，包含皮下片、注射即用的无菌悬浮剂、使用前现与介质结合的无菌干燥不溶产品，和无菌和/或无热原的乳剂。溶剂可为水相或非水相。

[0511] 在某些实施方式中，单位剂量的注射制剂包装在一个安瓿、一支管或一支带有针的针筒中。本领域习知，所有用于注射施用的制剂应为无菌无热原。

[0512] 在某些实施方式中，通过将如本申请所公开的多肽复合物或双特异性多肽复合物溶解于某适宜的溶剂中可制备无菌冻干的粉末。所述溶剂可含有一种可提高粉或由粉末制得的重组溶液的稳定性，或改善粉末或重组溶液的其他药理组分。可用的辅料包含但不限于水、葡萄糖、三梨糖醇、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他适宜的物质。溶剂可含有缓冲液，如枸橼酸缓冲液、磷酸钠或磷酸钾缓冲液或其他本技术熟练人员公知的

缓冲液,在一种实施方式中,缓冲液的pH为中性。在本领域公知的标准条件下进行对所述溶解进行随后的过滤除菌,然后冻干制得理想的制剂。在一种实施方式中,将所得的溶剂分装至小管中冻干。每支小管可以容纳单次剂量或多次剂量的本申请所述的多肽复合物、双特异性多肽复合物或其组合物。每支小管中的装入量可略微高于每次剂量所需或多次剂量所需(例如10%过量),从而协助精确取样和精确给药。冻干粉可以在适当的条件下储存,如在约4℃到室温范围。

[0513] 用注射用水将冻干粉重溶得到用于注射施用的制剂。在一种实施方式中,可将冻干粉加至无菌无热原水或其他适宜的液体载剂中重溶。精确的量由选择的疗法决定,且可以根据经验值决定。

[0514] 治疗方法

[0515] 还提供了治疗方法,包括将治疗有效量的本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物施用给需要其的受试者,由此治疗或预防病况或病症。在某些实施方式中,所述受试者已被确认为具有很可能响应本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物的病症或病况。

[0516] 对某种病况的“治疗”或“疗法”包括预防或减轻某种病况,降低某种病况兴起或发展的速度,减少发展出某种病况的风险,预防或延迟与某种病况相关的症状发展,减少或终止与某种病况相关的症状,产生某种病况的完全或部分的逆转,治愈某种病况,或以上的组合。

[0517] 本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物的治疗有效剂量将依赖于本领域公知的多种因素,例如体重、年龄、过往病史、现用治疗、对象的健康病况和交叉反应的潜力、过敏、超敏和副作用,以及施用途径和疾病发展的程度。本领域熟练人员(例如医生或兽医)可根据这些和其它情形或要求按比例降低或升高剂量。

[0518] 在某些实施方式中,本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物可在治疗有效剂量约0.01mg/kg到约100mg/kg之间施用(例如约0.01mg/kg、约0.5mg/kg、约1mg/kg、约2mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约55mg/kg、约60mg/kg、约65mg/kg、约70mg/kg、约75mg/kg、约80mg/kg、约85mg/kg、约90mg/kg、约95mg/kg或约100mg/kg)。在这些实施方式的某些中,本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物以约50mg/kg或更少的剂量施用,且在这些实施方式的某些中,剂量为10mg/kg或更少、5mg/kg或更少、1mg/kg或更少、0.5mg/kg或更少或0.1mg/kg或更少。在某些实施方式中,施用剂量可随治疗进程变化。例如,在某些实施方式中,初始施用剂量可比后续施用剂量高。在某些实施方式中,可在治疗进程中根据受试者的反应调整施用剂量。

[0519] 给药方案可通过调整达到最优反应(如治疗反应)。例如可施用单剂量,或者可在一段时间施用多个分隔的剂量。

[0520] 本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物可通过本领域公知的途径施用,例如肠胃外(如皮下注射、腹腔注射、静脉注射,包含静脉滴注,肌肉注射或皮内注射)或非肠胃外(如口服、鼻内、眼内、舌下、直肠或局部)途径。

[0521] 在某些实施方式中,本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物治疗的病况或病症为癌症或癌性病况、自身免疫疾病、感染性和寄生虫疾病、心血管疾病、神经病变、神

经精神病学病况、损伤、炎症或凝血障碍。

[0522] 用于本申请的“癌症”或“癌性病况”是指由肿瘤性或恶性的细胞生长、增生或转移介导医疗病况,并且既包含实体癌症也包含非实体癌症,如白血病。用于本申请的“肿瘤”是指肿瘤性和/或恶性细胞的实体团块。

[0523] 对于癌症,“治疗”或“疗法”可指抑制或减缓肿瘤性或恶性的细胞生长、增生或转移,预防或延缓肿瘤性或恶性的细胞生长、增生或转移的发展,或其一些组合。对于肿瘤,“治疗”或“疗法”包含除掉全部或部分肿瘤、抑制或减缓肿瘤生长和转移、预防或延缓肿瘤的发展,或其一些组合。

[0524] 例如,对于本申请公开的多肽复合物或双特异性多肽复合物用于治疗癌症的用途,治疗有效量为能够除掉全部或部分肿瘤、抑制或减缓肿瘤生长、抑制介导癌性病况的细胞的生长或增生、抑制肿瘤细胞转移、改善与肿瘤或癌性病况相关的任何症状或标记、预防或延缓肿瘤或癌性病况的发展,或其一些组合的所述多肽复合物的剂量或浓度。

[0525] 在某些实施方式中,所述病况或病症包含肿瘤和癌症,例如非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肾细胞癌、结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、膀胱癌、食管癌、间皮瘤、黑色素瘤、头颈癌、甲状腺癌、肉瘤、前列腺癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、胸腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、真菌病、默克尔细胞癌,以及其他恶性血液病,如经典型霍奇金淋巴瘤(CHL)、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、富于T细胞/组织细胞的B细胞淋巴瘤、EBV阳性和阴性PTLD、EBV相关的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、浆母细胞淋巴瘤、淋巴结外NK/T细胞淋巴瘤、鼻咽癌,以及HHV8相关的原发性渗出性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、中枢神经系统(CNS)肿瘤,如原发性CNS淋巴瘤、脊髓肿瘤、脑干胶质瘤。

[0526] 在某些实施方式中,所述病况和病症包含CD19相关病况,如B细胞淋巴癌,可选地为霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤,其中所述非霍奇金淋巴瘤包含:弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤(MZL)、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT)、小淋巴细胞性淋巴瘤(慢性淋巴细胞白血病,CLL),或套细胞淋巴瘤(MCL)、急性淋巴细胞白血病(ALL),或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)。

[0527] 在某些实施方式中,所述病况和病症包括可通过CTLA-4和/或PD-1调节免疫应答来治疗的过度增殖病症或感染性疾病。过度增殖病症的实例包括但不限于实体瘤、血液癌症、软组织肿瘤和转移性病变。

[0528] 所述多肽复合物或双特异性多肽复合物可单独施用或与一种或多种其他治疗手段或物质联合施用。

[0529] 在某些实施方式中,当用于治疗癌症或肿瘤或增生性疾病时,本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物可与化学疗法、放射疗法、用于治疗癌症的外科手术(例如肿瘤切除术)、一种或多种止吐剂,或者用于化学疗法产生的并发症的其他疗法,或用于治疗癌症或相关的任何医疗病症的任何其他治疗剂联合施用。用于本申请的“联合施用”包含作为相同的药物组合物的一部分同时施用、作为不同的药物组合物同时施用或作为不同的药物组合物在不同时间施用。用于本申请的用语“联用”的含义还包含,在另一个治疗剂之前或之后施用的组合物也被认为是与该治疗剂“联合”施用,即使所述组合物与第二药剂是通过不同途径施用的。在可能的情况下,与本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物联合施用的其他治疗剂参照列于该其他治疗剂的产品说明书中的方案施用,或参照外科医

生的案头参考书(Physicians'Desk Reference,第70版(2016)),或参照其他本领域公知的方案。

[0530] 在某些实施方式中,所述治疗剂可以诱导或促进针对癌症的免疫应答。例如,可以使用肿瘤疫苗诱导对某些肿瘤或癌症的免疫应答。还可以使用细胞因子疗法增加肿瘤抗原向免疫系统的呈递。细胞因子疗法的实例包含但不限于干扰素(如干扰素α、β和γ)、集落刺激因子(如巨噬细胞CSF、粒细胞巨噬细胞CSF和粒细胞CSF)、白细胞介素(如IL-1、IL-1α、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11和IL-12)、肿瘤坏死因子(如TNF-α和TNF-β)。还可以使用使免疫抑制靶标灭活的药剂,例如TGF-β抑制剂、IL-10抑制剂和Fas配体抑制剂。另一组药剂包含激活对肿瘤或癌症细胞的免疫应答性的药剂,例如增强T细胞活化的药剂(例如T细胞共刺激分子的激动剂,如CTLA-4、ICOS和OX-40),以及增强树突细胞功能和抗原呈递的药剂。

[0531] 试剂盒

[0532] 本公开进一步提供了包含本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物的试剂盒。在一些实施方式中,所述试剂盒可用于检测其存在或水平、或捕获或富集生物样品中一个或多个感兴趣的靶标。所述生物样品可以包括细胞或组织。

[0533] 在一些实施方式中,所述试剂盒包含本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物,其与可检测标记缀合。在某些其他的实施方式中,所述试剂盒包含未标记的本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物,并进一步包含能够与所述未标记的本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物结合的标记的第二抗体。所述试剂盒可进一步包含使用说明和在试剂盒中将每个组件分隔开的包装。

[0534] 在某些实施方式中,本申请所述的多肽复合物或双特异性多肽复合物与基底或仪器结合。有用的底物或仪器可以是例如磁珠、微孔板或试纸,其可以用于结合试验(如ELISA)、免疫图试验、捕获或富集生物样品中的靶标分子。

[0535] 以下实施例旨在更好地说明本发明,且不应理解为限制本发明的范围。所有下述的特定组合物、材料和方法,其整体或部分,都在本发明的范围内。这些特定的组合物、材料和方法不是为了限制本发明,而只是为说明特定的实施方式在本发明的范围内。本领域熟练技术人员可不添加创造性及不偏离本发明范围而开发出等同的组合物、材料和方法。应理解,在对本发明的方法作出的多种改动可以仍然包括在本发明范围内。发明人意在将这样的变动包括在本发明的范围内。

[0536] 表11.嵌合恒定区(Cβ/Cα)的设计和名称

[0537]

基于表16设计的模板	SEQ ID NO:（重链（HC）/轻链（LC）-IgG1
设计_1	177/176
设计_2	179/178
设计_3	184/183
设计_4	185/183
设计_5	180/176
设计_6	181/178
设计_6a	182/178
设计_7	184/186
设计_8	185/186

[0538] 表12.嵌合恒定区(Cβ/Cα)的结构域和SEQ ID NO

[0539]

	自N-末端至C-末端的结构域及其SEQ ID NO			
嵌合恒定区名称和链 SEQ ID NO	第一或第二接合结构域（CJ）	TCR 恒定结构域（C1或C2）	第三接合结构域+铰链（CJ'）	二聚化结构域（D）
设计_1 HC	HCJ1	Cβ (S56C)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 177	SEQ ID NO:49	SEQ ID NO:33	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_1 LC	LCJ1	Cα (T49C)		
SEQ ID NO: 176	SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:43		
设计_2 HC	HCJ2	Cβ (S56C)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 179	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:33	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_2 LC	LCJ2	Cα (T49C)		
SEQ ID NO: 178	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:43		
设计_3 HC	HCJ3	Cα (T49C)	CJ'2G1	FcG1
SEQ ID NO: 184	SEQ ID NO:129	SEQ ID NO:43	SEQ ID NO:134	SEQ ID NO:302
设计_3 LC	LCJ3	Cβ (S56C)		
SEQ ID NO: 183	SEQ ID NO:308	SEQ ID NO:33+NO:306		

[0540]

设计_4 HC	**HCJ4**	**Cα (T49C)**	**CJ'2G1**	**FcG1**
SEQ ID NO: 185	SEQ ID NO:130	SEQ ID NO:43	SEQ ID NO:134	SEQ ID NO:302
设计_4 LC	**LCJ3**	**Cβ (S56C)**		
SEQ ID NO: 183	SEQ ID NO:308	SEQ ID NO:33+NO:306		
设计_5 HC	**HCJ1**	**Cβ (S56C) (FG-)**	**CJ'1G1**	**FcG1**
SEQ ID NO: 180	SEQ ID NO:49	SEQ ID NO:37	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_5 LC	**LCJ1**	**Cα (T49C)**		
SEQ ID NO: 176	SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:43		
设计_6 HC	**HCJ1**	**Cβ (S56C)(FG-)**	**CJ'1G1**	**FcG1**
SEQ ID NO: 181	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:37	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_6 LC	**LCJ2**	**Cα (T49C)**		
SEQ ID NO: 178	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:43		
设计_6a HC	**HCJ2**	**Cβ (S56C)(DE-FG-)**	**CJ'1G1**	**FcG1**
SEQ ID NO: 182	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:41	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_6a LC	**LCJ2**	**Cα (T49C)**		
SEQ ID NO: 178	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:43		
设计_7 HC	**HCJ3**	**Cα (T49C)**	**CJ'2G1**	**FcG1**
SEQ ID NO: 184	SEQ ID NO:129	SEQ ID NO:43	SEQ ID NO:134	SEQ ID NO:302
设计_7 LC	**LCJ3**	**Cβ (S56C)(FG-)**		
SEQ ID NO: 186	SEQ ID NO:308	SEQ ID NO:37+NO:306		
设计_8 HC	**HCJ4**	**Cα (T49C)**	**CJ'2G1**	**FcG1**
SEQ ID NO: 185	SEQ ID NO:130	SEQ ID NO:43	SEQ ID NO:134	SEQ ID NO:302
设计_8 LC	**LCJ3**	**Cβ (S56C)(FG-)**		
SEQ ID NO: 186	SEQ ID NO:308	SEQ ID NO:37+NO:306		

[0541] 表13.无糖基化位点的设计_2(Cβ/Cα)的设计和名称

[0542]

样品	SEQ ID NO:（HC-Cβ/LC-Cα）HC/LC
设计_2-QQQQ	188/187 (IgG1) 196/187 (IgG4)
设计_2-AAAA	190/189 (IgG1)
设计_2-QSKE	192/191 (IgG1)
设计_2-ASKE	192/193 (IgG1)
设计_2-QQQQQ	195/194 (IgG1)

[0543] 表14.无糖基化位点的设计_2(Cβ/Cα)(Cβ/Cα)的结构域和SEQ ID NO

[0544]

复合物名称和链 SEQ ID NO	自 N-末端至 C-末端的结构域及其 SEQ ID NO			
	第一或第二接合结构域（CJ）	TCR 恒定结构域（C1 或 C2）	第三接合结构域 + 铰链（CJ'）	二聚化结构域（D）
设计_2-QQQQ (IgG1) HC	HCJ2	Cβ (S56C) (N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 188	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_2-QQQQ (IgG1) LC	LCJ2	Cα (T49C) (N34Q+N68Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 187	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:44		
设计_2-QQQQ (IgG4) HC	HCJ2	Cβ (S56C) (N69Q)	CJ'1G4	FcG4
SEQ ID NO: 196	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:54	SEQ ID NO:303
设计_2-QQQQ (IgG4) LC	LCJ2	Cα (T49C) (N34Q+N68Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 187	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:44		
设计_2-AAAA (IgG1) HC	HCJ2	Cβ (S56C) (N69A)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 190	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_2-AAAA (IgG1) LC	LCJ2	Cα (T49C) (N34A+N68A+N79A)		
SEQ ID NO:	SEQ ID	SEQ ID NO:45		

189	NO:52			
设计_2-QSKE (IgG1) HC	HCJ2	Cβ (S56C) (N69E)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 192	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:36	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_2-QSKE (IgG1) LC	LCJ2	Cα (T49C) (N34Q+N68S+N79K)		
SEQ ID NO: 191	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:46		
设计_2-ASKE (IgG1) HC	HCJ2	Cβ (S56C) (N69E)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 192	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:36	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_2-ASKE (IgG1) LC	LCJ2	Cα (T49C) (N34A+N68S+N79K)		
SEQ ID NO: 191	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:47		
设计_2-QQQQQ (IgG1) HC	HCJ2	Cβ (S56C) (N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 195	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_2-QQQQQ (IgG1) LC	LCJ2	Cα (T49C) (N34Q+N68Q+ N79Q+N61Q)		
SEQ ID NO: 194	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO: 48		

[0545]

[0546] 表15.嵌合恒定区(Cβ/CPre-α)的设计和名称

基于表 16(IgG1)的模板	序列文件	SEQ ID NO:
Pre-TCR_设计_B	设计_1_Pre_TCR_接合'1	198/197
	设计_2_Pre_TCR_接合'_1_Cys10	200/199
	设计_3_Pre_TCR_接合'_1_Cys11	202/201
	设计_4_Pre_TCR_接合'_1_Cys12	203/201
	设计_5_Pre_TCR_接合'_1_Cys13	203/204
	设计_6_Pre_TCR_接合'_1_Cys14	205/204
	设计_7_Pre_TCR_接合'_1_Cys15	206/204
	设计_8_Pre_TCR_接合'_1_Cys1_4L4T_1	208/207
	设计_9_Pre_TCR_接合'_1_Cys2_4L4T_2	208/209
	设计_10_Pre_TCR_接合'_1_Cys4	211/210

[0547]

[0548]

Pre-TCR_设计_C	Pre-TCR_设计_5_交叉_1	213/212
	Pre-TCR_设计_6_交叉_1	213/215
Pre-TCR_设计_D	Pre-TCR_设计_5_交叉_2	214/212
	Pre-TCR_设计_6_交叉_2	214/215

[0549] 表16.嵌合恒定区(Cβ/CPre-α)的结构域和SEQ ID NO

复合物名称和链 SEQ ID NO	自N-末端至C-末端的结构域及其SEQ ID NO			
	第一或第二接合结构域(CJ)	TCR 恒定结构域(C1或C2)	第三接合结构域+铰链(CJ')	二聚化结构域(D)
设计_1_Pre_TCR_接合'1 HC	HCJB	Cβ(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 198	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:84	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_1_Pre_TCR_接合'1 LC	LCJB	CPre-α(N50Q)		
SEQ ID NO: 197	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:83		
设计_2_Pre_TCR_接合'_1_Cys10 HC	HCJB	Cβ(S76C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 200	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:319	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_2_Pre_TCR_接合'_1_Cys10 LC	LCJB	CPre-α (Y59C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 199	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:311		
设计_3_Pre_TCR_接合'_1_Cys11 HC	HCJB	Cβ(F13C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 202	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:320	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_3_Pre_TCR_接合'_1_Cys11 LC	LCJB	CPre-α (A13C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 201	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:312		
设计_4_Pre_TCR_接合'_1_Cys12 HC	HCJB	Cβ(S16C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 203	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:321	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_4_Pre_TCR_接合'_1_Cys12 LC	LCJB	CPre-α (A13C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 201	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:312		
设计_5_Pre_TCR_接合'_1_Cys13 HC	HCJB	Cβ(S16C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 203	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:321	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_5_Pre_TCR_	LCJB	CPre-α (S11C)(N50Q)		

[0550]

[0551]

接合’_1_Cys13 LC				
SEQ ID NO: 204	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:313		
设计_6_Pre_TCR_接合’_1_Cys14 HC	HCJB	Cβ(A18C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 205	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:322	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_6_Pre_TCR_接合’_1_Cys14 LC	LCJB	CPre-α (S11C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 204	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:313		
设计_7_Pre_TCR_接合’_1_Cys15 HC	HCJB	Cβ(E19C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 206	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:323	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_7_Pre_TCR_接合’_1_Cys15 LC	LCJB	CPre-α (S11C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 204	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:313		
设计_8_Pre_TCR_接合 ’_1_Cys1_4L4T_1 HC	HCJB	Cβ(S56C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 208	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_8_Pre_TCR_接合 ’_1_Cys1_4L4T_1 LC	LCJB	CPre-α (S62C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 207	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:314		
设计_9_Pre_TCR_接合 ’_1_Cys2_4L4T_2 HC	HCJB	Cβ(S56C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 207	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_9_Pre_TCR_接合 ’_1_Cys2_4L4T_2 LC	LCJB	CPre-α (T65C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 209	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:315		
设计_10_Pre_TCR_接合’_1_Cys4 HC	HCJB	Cβ(A11C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 211	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:324	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_10_Pre_TCR_接合’_1_Cys4 LC	LCJB	CPre-α (I16C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 210	SEQ ID	SEQ ID NO:316		

[0552]

	NO:309			
PreTCR_设计_5_交叉_1 HC				
SEQ ID NO: 213	HCJC	CPre-α (S11C)(N50Q)	CJ'2G1	FcG1
PreTCR_设计_5_交叉_1 LC	SEQ ID NO:132	SEQ ID NO:313	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO:302
SEQ ID NO: 212	LCJC	Cβ (N69Q, S16C)		
PreTCR_设计_6_交叉_1 HC	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:321+ 306		
SEQ ID NO: 213				
PreTCR_设计_6_交叉_1 LC	HCJC	CPre-α (S11C)(N50Q)	CJ'2G4	FcG4
SEQ ID NO:215	SEQ ID NO:132	SEQ ID NO:313	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO:303
PreTCR_设计_5_交叉_2 HC	LCJC	Cβ(N69Q, A18C)		
SEQ ID NO: 214	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:322+ 306		
PreTCR_设计_5_交叉_2 LC				
SEQ ID NO: 212	HCJD	CPre-α (S11C)(N50Q)	CJ'2G1	FcG1
PreTCR_设计_6_交叉_2 HC	SEQ ID NO:133	SEQ ID NO:313	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO:302
SEQ ID NO: 214	LCJC	Cβ (N69Q, S16C)		
PreTCR_设计_6_交叉_2 LC	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO: NO:321+ 306		
SEQ ID NO: 215	HCJD	CPre-α (S11C)(N50Q)	CJ'2G1	FcG1

[0553] 表17.嵌合恒定区(Cγ/Cδ)的设计和名称

[0554]

基于表 13（IgG1）的模板	设计的构建体	SEQ ID NO（按照 HC/LC 顺序）
dg_设计_1	dg_设计_1	234/233
dg_设计_2	dg_设计_2	232/231
	dg_设计_2_无_糖基	216/215
	dg_设计_2_hypeCys1_无_糖基	218/217
	dg_设计_2_hypeCys2_无_糖基	220/219
	dg_设计_2_hypeCys3_无_糖基	222/221
	dg_设计_2_Cys2_无_糖基	224/223
	dg_设计_2_Cys1_无_糖基	226/225

[0555]

	dg_设计_2_Cys3_无_糖基	227/223
	dg_设计_2_Cys4_无_糖基	229/228
	dg_设计_2_Cys5_无_糖基	229/230
dg_设计_3	dg_交叉_设计_1	236/235
dg_设计_4	dg_交叉_设计_2	238/237

[0556] 表18.嵌合恒定区(Cγ/Cδ)的结构域和SEQ ID NO

复合物名称和链 SEQ ID NO	自 N-末端至 C-末端的结构域及其 SEQ ID NO			
	第一或第二接合结构域（CJ）	TCR 恒定结构域（C1 或 C2）	第三接合结构域 + 铰链（CJ'）	二聚化结构域（D）
dg_设计_1 HC	HCJ4	Cγ	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 234	SEQ ID NO:117	SEQ ID NO:113	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_1 LC	LCJ4	Cδ		
SEQ ID NO: 233	SEQ ID NO:119	SEQ ID NO:310		
dg_设计_2 HC	HCJ5	Cγ	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 232	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:113	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2 LC	LCJ5	Cδ		
SEQ ID NO: 231	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:115		
dg_设计_2_无_糖基 HC	HCJ5	Cγ(N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO:216	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:114	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_无_糖基 LC	LCJ5	Cδ(N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 215	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:116		
dg_设计_2_hypeCys1_无_糖基 HC	HCJ5	Cγ(T12C)(N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 218	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:333	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_hypeCys1_无_糖基 LC	LCJ5	Cδ(N16C)(N79Q)		
SEQ ID NO:217	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:325		
dg_设计_2_hypeCys2_无_糖基 HC	HCJ5	Cγ(Q57C)(N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 220	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:334	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_hypeCys2_无_糖基 LC	LCJ5	Cδ(V50C)(N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 219	SEQ ID	SEQ ID NO:326		

[0557]

[0558]

	NO:120			
dg_设计_2_hypeCys3_无_糖基 HC	HCJ5	Cγ(M62C)(N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO:222	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:335	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_hypeCys3_无_糖基 LC	LCJ5	Cδ(D46C)(N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO:221	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:327		
dg_设计_2_Cys2_无_糖基 HC	HCJ5	Cγ(S17C)(N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO:224	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:336	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_Cys2_无_糖基 LC	LCJ5	Cδ(F12C)(N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 223	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:328		
dg_设计_2_Cys1_无_糖基 HC	HCJ5	Cγ(F14C)(N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO:226	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:337	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_Cys1_无_糖基 LC	LCJ5	Cδ(M14C)(N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 225	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:329		
dg_设计_2_Cys3_无_糖基 HC	HCJ5	Cγ(E20C)(N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 227	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:338	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_Cys3_无_糖基 LC	LCJ5	Cδ(F12C)(N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 223	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:328		
dg_设计_2_Cys4_无_糖基 HC	HCJ5	Cγ(A19C)(N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 229	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:339	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_Cys4_无_糖基 LC	LCJ5	Cδ(F87C)(N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 228	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:330		
dg_设计_2_Cys5_无_糖基 HC	HCJ5	Cγ(A19C)(N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 229	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:339	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_Cys5_无_糖基 LC	LCJ5	Cδ(E88C)(N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 230	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:331		
dg_交叉_设计_1 HC	HCJ6	Cδ	CJ'4G1	FcG1
SEQ ID NO: 236	SEQ ID NO:123	SEQ ID NO: 332	SEQ ID NO:127	SEQ ID NO:302

[0559]

dg_交叉_设计_1 LC	LCJ6	Cγ		
SEQ ID NO: 235	SEQ ID NO:125	SEQ ID NO:340		
dg_交叉_设计_2 HC	HCJ7	Cδ	CJ'4G1	FcG1
SEQ ID NO: 238	SEQ ID NO:124	SEQ ID NO:332	SEQ ID NO:127	SEQ ID NO:302
dg_交叉_设计_2 LC	LCJ7	Cγ		
SEQ ID NO: 237	SEQ ID NO:126	SEQ ID NO:340		

[0560]

表 19. 示例性嵌合恒定区的序列

模板设计				
Cα/Cβ	链 类型	SEQ ID NO		序列
设 计 _1 (IgG1) 正常	LC	176	LCJ1- Cα(T49C)	KRTVAAPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	177	HCJ1- Cβ(S56C)-CJ'1 G1-Fc(G1)	SSASKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设 计 _2 (IgG1) 正常	LC	178	LCJ2- Cα(T49C)	KPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	179	HCJ2- Cβ(S56C)-CJ'1 G1- Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设 计 _5 (IgG1) 正常	LC	176	LCJ1- Cα(T49C)	KRTVAAPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	180	HCJ1- Cβ(S56C)(FG-D E+)-CJ'1G1- Fc(G1)	SSASKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYPSNQIVSAEAWGRASD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

[0561]

				LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
设计_6 (IgG1) 正常	LC	178	LCJ2- Cα(T49C)	KPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	181	HCJ2-Cβ(S56C)(FG-DE+)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYPSNQIVSAEAWGRASD KTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
设计_6a (IgG1) 正常	LC	178	LCJ2- Cα(T49C)	KPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	182	HCJ2-Cβ(S56C)(FG-DE+)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQSGRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYPSNQIVSAEAWGRASDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
设计_3 (IgG1) 交叉	LC	183	LCJ3- Cβ(S56C)	KLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGV CTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRA KPVTQIVSAEAWGRA
	HC	184	HCJ2-Cβ(S56C)(FG-DE-)-CJ'1G1-Fc(G1)	SSASIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
设计_4 (IgG1) 交叉	LC	183	LCJ4- Cβ(S56C)	KLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGV CTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRA KPVTQIVSAEAWGRA
	HC	185	HCJ4-Cα(T49C)-CJ'2G1- Fc(G1)	SSPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG

[0562]

				NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
设计_7 (IgG1) 交叉	LC	186	LCJ3-Cβ(S56C)(FG-DE+)	KLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGV CTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYPSNQIVSAEAWGRA
	HC	184	HCJ3-Cα(T49C)-CJ'2G1- Fc(G1)	SSASIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
设计_8 (IgG1) 交叉	LC	186	LCJ4-Cβ(S56C)(FG-DE+)	KLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGV CTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYPSNQIVSAEAWGRA
	HC	185	HCJ4-Cα(T49C)-CJ'2G1- Fc(G1)	SSPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
设计_2-QQQQ (IgG1)	LC	187	LCJ2- Cα(T49C)(N34Q+N68Q+N79Q)	KPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	188	HCJ2- Cβ(S56C)(N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设计_2-AAAA (IgG1)	LC	189	LCJ2- Cα(T49C)(N34A+N68A+N79A)	KPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTAVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSAKSDFACANAFANSIIPEDTFFPSPESS
	HC	190	HCJ2- Cβ(S56C)(N69A)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALADSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV

[0563]

				SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设计_2-QSKE (IgG1)	LC	191	LCJ2- Cα(T49C) (N34Q+N68S+ N79K)	KPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSSKSDFACANAFKNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	192	HCJ2- Cβ(S56C) (N69E)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALEDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设计_2-ASKE (IgG1)	LC	193	LCJ2- Cα(T49C) (N34A+N68S+ N79K)	KPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTAVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSSKSDFACANAFKNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	192	HCJ2- Cβ(S56C)(N69E) -CJ'1G1- Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALEDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设计_2-QQQQQ (IgG1)	LC	194	LCJ2- Cα(T49C) (N34Q+N68Q+ N79Q+ N61Q)	KPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSQSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	195	HCJ2- Cβ(S56C) (N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设计	LC	187		KPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS

[0564]

_2-QQQQ (IgG4)	HC	196	HCJ2- Cβ(S56C) (N69Q)-CJ'1G4-Fc(G4)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLGK
Pre-α-B 设计	链名称	SEQ ID NO	序列	
设计_1_Pre_TCR_接合'1	LC	197	LCJB-CPre-α(N50Q)	KPTGVGGTPFPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFT YGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEASTART
	HC	198	HCJB-Cβ(N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设计_2_Pre_TCR_接合'1_Cys10	LC	199	LCJB-CPre-α (Y59C) (N50Q)	KPTGVGGTPFPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFT CGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEASTART
	HC	200	HCJB-Cβ(S76C) (N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALQDSRYALCSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设计_3_Pre_TCR_接合'1_Cys11	LC	201	VL(CD3)-LCJB-CPre-α (A13C) (N50Q)	KPTGVGGTPFPSLCPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFT YGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEASTART
	HC	202	HCJB-Cβ(F13C) (N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVCEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV

[0565]

				SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设计_4_Pre_TCR接合'1_Cys12	LC	201	VL(CD3)-LCJB-CPre-α (A13C) (N50Q)	KPTGVGGTPFPSLCPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFT YGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEASTART
	HC	203	HCJB-Cβ(S16C) (N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPCEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设计_5_Pre_TCR接合'1_Cys13	LC	204	VL(CD3)-LCJB-CPre-α (S11C) (N50Q)	KPTGVGGTPFPCLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFT YGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEASTART
	HC	203	HCJB-Cβ(S16C) (N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPCEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设计_6_Pre_TCR接合'1_Cys14	LC	204	VL(CD3)-LCJB-CPre-α (S11C) (N50Q)	KPTGVGGTPFPCLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFT YGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEASTART
	HC	205	HCJB-Cβ(A18C) (N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSECEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设计_7_Pre_TCR	LC	204	VL(CD3)-LCJB-CPre-α (S11C) (N50Q)	KPTGVGGTPFPCLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFT YGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEASTART

[0566]

接合'1_Cys15	HC	206	HCJB-Cβ(E19C)(N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEACISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设计_8_Pre_TCR_接合'1_Cys1_4L4T_1	LC	207	VL(CD3)-LCJB-CPre-α (S62C)(N50Q)	KPTGVGGTPFPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFT YGPCPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEASTAR T
	HC	208	HCJB-Cβ(S56C)(N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设计_9_Pre_TCR_接合'1_Cys2_4L4T_2	LC	209	VL(CD3)-LCJB-CPre-α (T65C)(N50Q)	KPTGVGGTPFPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFT YGPSPACDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEASTART
	HC	208	HCJB-Cβ(S56C)(N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCT DPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
设计_10_Pre_TCR_接合'1_Cys4	LC	210	VL(CD3)-LCJB-CPre-α (I16C)(N50Q)	KPTGVGGTPFPSLAPPCMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAF TYGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEASTAR T
	HC	211	HCJB-Cβ(A11C)(N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	LEDLKNVFPPEVCVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVST DPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKP VTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK

[0567]

PreTCR_设计5_交叉_1	轻	212	VL(CD3)-HCJB-Cβ (N69Q, S16C)-CJ'1G	KLEDLKNVFPPEVAVFEPCEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRA KPVTQIVSAEAWGRA
	重(接合更多抗体)	213	HCJC-CPre-α (S11C, N50Q) -CJ'2G1- Fc	SSASGVGGTPFPCLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAF TYGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEASTAR TSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PreTCR_设计5_交叉_2	轻	212	VL(CD3)-HCJB-Cβ (N69Q, S16C)-CJ'1G	KLEDLKNVFPPEVAVFEPCEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGV STDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRA KPVTQIVSAEAWGRA
	重(接合更多PreTCR)	214	HCJD-CPre-α (S11) -CJ'2G1-Fc	SSPTGVGGTPFPCLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAF TYGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEASTAR TSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PreTCR_设计_6_交叉_1	轻	215	VL(CD3)-LCJC-Cβ (A18C, N69Q)	KLEDLKNVFPPEVAVFEPSECEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVS TDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIVSAEAWGRA
	重(接合更多抗体)	213		
PreTCR_设计_6_交叉_2	轻	215		KLEDLKNVFPPEVAVFEPSECEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVS TDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAK PVTQIVSAEAWGRA
	重(接合更多TCR)	214		
δ-γ 设计	链名称	SEQ ID NO		序列

[0568]

dg_设计_2_无_糖基	LC	215	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (N16Q+N79Q)	EPRSQPHTKPSVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAV KLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	HC	216	HCJ5-Cγ-CJ'3G1-Fc(G1) (N65Q)	TDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQE GNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计_2_hypeCys1_无_糖基	LC	217	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (N16C) (N79Q)	EPRSQPHTKPSVFVMKCGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAV KLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	HC	218	HCJ5-Cγ (T12C) (N65Q)-CJ'3G1-Fc(G1)	TDKQLDADVSPKPCIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQE GNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计_2_hypeCys2_无_糖基	LC	219	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (V50C) (N16Q + N79Q)	EPRSQPHTKPSVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAICISPSGKYNAV KLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	HC	220	HCJ5-Cγ (Q57C) (N65Q)-CJ'3G1-Fc(G1)	TDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSCE GNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计_2_hypeCys3_无_糖基	LC	221	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (D46C) (N16Q + N79Q)	EPRSQPHTKPSVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFCPAIVISPSGKYNAV KLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	HC	222	HCJ5-Cγ (M62C) (N65Q)-CJ'3G1-Fc(G1)	TDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQE GNTCKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0569]

dg_设计_2_Cys2_无_糖基	LC	223	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (F12C) (N16Q + N79Q)	EPRSQPHTKPSVCVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAV KLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	HC	224	HCJ5-Cγ (S17C) (N65Q)-CJ'3G1-Fc(G1)	TDKQLDADVSPKPTIFLPCIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQE GNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
dg_设计_2_Cys1_无_糖基	LC	225	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (M14C) (N16Q + N79Q)	EPRSQPHTKPSVFVCKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAV KLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	HC	226	HCJ5-Cγ (F14C) (N65Q)-CJ'3G1-Fc(G1)	TDKQLDADVSPKPTICLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQE GNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计_2_Cys3_无_糖基	LC	223	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (F12C) (N16Q + N79Q)	EPRSQPHTKPSVCVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAV KLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	HC	227	HCJ5-Cγ (E20C) (N65Q)-CJ'3G1-Fc(G1)	TDKQLDADVSPKPTIFLPSIACTKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQE GNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计_2_Cys4_无_糖基	LC	228	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (F87C) (N16Q + N79Q)	EPRSQPHTKPSVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAV KLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDCE
	HC	229	HCJ5-Cγ (A19C) (N65Q)-CJ'3G1-Fc(G1)	TDKQLDADVSPKPTIFLPSICETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQE GNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0570]

dg_设计_2_Cys5_无_糖基	LC	230	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (E88C) (N16Q + N79Q)	EPRSQPHTKPSVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAV KLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFC
	HC	229	HCJ5-Cγ (A19C) (N65Q)-CJ'3G1-Fc(G1)	TDKQLDADVSPKPTIFLPSICETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQE GNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计_2	LC	231	VL(CD3)-LCJ5-Cδ	EPRSQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAV KLGKYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFE
	HC	232	HCJ5-Cγ-CJ'3G1- Fc(G1)	TDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQE GNTMKTNDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计_1	LC	233	VL(CD3)-LCJ4-Cδ	KPRSQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAV KLGKYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFE
	HC	234	HCJ4-Cγ-CJ'3G1- Fc(G1)	SSASLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEG NTMKTNDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_交叉_设计_1	LC	235	VL(CD3)-LCJ6-Cγ	KDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSCE GNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMD
	HC	236	HCJ6-Cδ-CJ'4G1-Fc(G1)	SSRSQPHTKPSVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAICISPSGKYNAV KLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0571]

dg_交叉_设计_2	LC	237	VL(CD3)-LCJ7-Cγ	KDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSCE GNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITMD
	HC	238	HCJ7-Cδ-CJ'4G1-Fc(G1)	EPRSQPHTKPSVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAICISPSGKYNAV KLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0572]

表 20. 示例性多肽复合物的序列

α-β 设计	链名称	SEQ ID No		序列
T3-设计_1 (IgG1) 正常	LC	1	VL(CD3)-LCJ1-Cα(T49C)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKRTVAAPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	2	VH(CD3)-HCJ1-Cβ(S56C)-CJ'1 G1-Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVSSASKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
T3-设计_2 (IgG1) 正常	LC	3	VL(CD3)-LCJ2-Cα(T49C)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	4	VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C)-CJ'1 G1-Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
	LC	1	VL(CD3)-	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL

[0573]

T3-设计_5 (IgG1) 正常			LCJ1-Cα(T49C)	LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKRTVAAPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	5	VH(CD3)-HCJ1-Cβ(S56C)(FG-DE+)-CJ'1G1-Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVSSASKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYPSNQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
T3-设计_6 (IgG1) 正常	LC	3	VL(CD3)-LCJ2-Cα(T49C)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	6	VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C)(FG-DE+)-CJ'1G1-Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYPSNQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
T3-设计_6a (IgG1) 正常	LC	3	VL(CD3)-LCJ2-Cα(T49C)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	7	VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C)(FG-DE-)-CJ'1G1-Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQ--SG--RYALSSRLRVSATFWQNP RNHFRCQVQFYPSNQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD

[0574]

				GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
T3-设计_3 (IgG1)交叉	LC	8	VL(CD3)-LCJ3-Cβ(S56C)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSW WVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRC QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA
	HC	9	VH(CD3)-HCJ3-Cα(T49C)-CJ'2G1-Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVSSASIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
T3-设计_4 (IgG1)交叉	LC	8	VL(CD3)-LCJ4-Cβ(S56C)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSW WVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRC QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA
	HC	10	VH(CD3)–HCJ4-Cα(T49C)-CJ'2G1-Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVSSPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
T3-设计_7 (IgG1)交叉	LC	11	VL(CD3)-LCJ3-Cβ(S56C)(FG-DE+)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSW WVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRC QVQFYPSNQIVSAEAWGRA
	HC	9	VH(CD3)–HCJ3-Cα(T49C)-CJ'2G1-	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVSSASIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS

[0575]

			Fc(G1)	
T3-设计_8 (IgG1) 交叉	LC	11	VL(CD3)-LCJ4-Cβ(S56C)(FG-DE+)	QSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	HC	10	VH(CD3)–HCJ4-Cα(T49C)-CJ'2G1-Fc(G1)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSW WVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRC QVQFYPSNQIVSAEAWGRA
	LC	12	VL(CD3)-LCJ2-Cα(T49C)(N34Q+N68Q+N79Q)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVSSPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVS QSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFF PSPESSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
T3-设计_2-QQQQ (IgG1)	HC	13	VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C)(N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	LC	14	VL(CD3)-LCJ2-	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
				DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG

[0576]

T3-设计_2-AAAA (IgG1)	HC	15	Cα(T49C) (N34A+N68A+ N79A) VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C) (N69A)-CJ'1G1 - Fc(G1)	GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTAVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSAKSDFACANAFANSIIPEDTFFPSPESS QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALADSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
T3-设计_2-QSKE (IgG1)	LC	16	VL(CD3)-LCJ2-Cα(T49C) (N34Q+N68S+ N79K)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSSKSDFACANAFKNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	17	VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C) (N69E)-CJ'1G1 - Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALEDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
T3-设计_2-ASKE (IgG1)	LC	18	VL(CD3)-LCJ2-Cα(T49C) (N34A+N68S+ N79K)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTAVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSSKSDFACANAFKNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	17	VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C)(N69E)-CJ'1G1-	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALEDSRYALSSRLRVSATFWQ

[0577]

T3-设计_2-QQQQQ (IgG1)	LC	19	VL(CD3)-LCJ2-Cα(T49C) (N34Q+N68Q+ N79Q+ N61Q)	NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
				DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSQSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	20	VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C) (N69Q)-CJ'1G1 - Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
T3-设计_2-QQQQ (IgG4)	LC	12		DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	21	VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C) (N69Q)-CJ'1G4 - Fc(G4)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
	T3-LC	12	VL(CD3)-LCJ2-	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG

[0578]

E17-设计_2-QQQQ (IgG1)	T3-HC	22	Cα(T49C) (N34Q+N68Q+ N79Q) VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C) (N69Q)-CJ'1G1 - Fc(G1)(Knob)	GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVSYQQ GVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKRKDSRG PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	
	U4-LC	23	VL(CD19)-CL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSTVNYMHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNL ASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQWSSYPYTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
	U4-HC	24	VH(CD19)-CH1 -Fc(G1) (Hole)	QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYAFTSYNMYWVRQARGQRLEWIGY IDPYNGDTTYNQKFKGRVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCLTTAYA MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVS LSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
E17-设计_2-QQQQ (IgG4)	T3-LC	12	VL(CD3)-LCJ2-Cα(T49C) (N34Q+N68Q+ N79Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	T3-HC	25	VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C) (N69Q)-CJ'1G4 - Fc(G4) (Knob)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRYGPPCPPCPAP

[0579]

				EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK
	U4-LC	23	VL(CD19)-CL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSTVNYMHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNL ASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQWSSYPYTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
	U4-HC	26	VH(CD19)-CH1 -Fc(G4)(Hole)	QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYAFTSYNMYWVRQARGQRLEWIGY IDPYNGDTTYNQKFKGRVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCLTTAYA MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQEEMTKNQVSLS CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
F16-设计_2-QQQQ (IgG4)	T3-LC	12		DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	T3-HC	25		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLGK
	U4-LC	23	VL(CD19)-CL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSTVNYMHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNL ASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQWSSYPYTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

[0580]

				GEC
	U4-HC	27	VH(CD19)-CH1 - 间 隔 子 -VH(CD19)-CH 1- Fc(G4) (Hole)	QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYAFTSYNMYWVRQARGQRLEWIGY IDPYNGDTTYNQKFKGRVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCLTTAYA MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSN TKVDKRVGGGGSGGGGSQMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYAFTSYN MYWVRQARGQRLEWIGYIDPYNGDTTYNQKFKGRVTITRDMSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCLTTAYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCT LPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
Fc-IgG1 (knob)		304		SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
Fc-IgG4 (knob)		305		SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK
T3-Fab- 设 计 _2.his1	LC	3	VL(CD3)-LCJ2-Cα(T49C)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	28	VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C)接合’	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGR
T3-Fab- 设 计 _2.his2	LC	3		DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS

[0581]

	HC	29	VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C)接合'	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD
T3-Fab-设计_2-QQQQ.his1	LC	12	VL(CD3)-LCJ2-Cα(T49C)(N34Q+N68Q+N79Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	30	VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C)(N69Q)-His1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGR
T3-Fab-设计_2-QQQQ.his2	LC	12		DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYIT DKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	HC	31	VH(CD3)-HCJ2-Cβ(S56C)(N69Q)-His2	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRAD
Cβ	Cβ_1_noCys	32	Cβ (C74A)	EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQ PLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEA
	Cβ_1	33	Cβ(S56C)(C74A)	EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDP QPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEA
	Cβ_1-Q	34	Cβ(S56C)(N69Q) (C74A)	EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDP QPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEA
	Cβ_1-A	35	Cβ(S56C)(N69A) (C74A)	EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDP QPLKEQPALADSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEA

[0582]

	Cβ_1-E	36	Cβ(S56C) (N69E) (C74A)	EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDP QPLKEQPALEDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEA
	Cβ_2	37	Cβ(S56C)(FG-) (C74A)	EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDP QPLKEQPALNDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYPSN----------Q IVSAEA
	Cβ_2-Q	38	Cβ(S56C) (N69Q) (FG-) (C74A)	EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDP QPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYPSN----------Q IVSAEA
	Cβ_2-A	39	Cβ(S56C) (N69A) (FG-) (C74A)	EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDP QPLKEQPALADSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYPSN----------Q IVSAEA
	Cβ_2-E	40	Cβ(S56C) (N69E) (FG-) (C74A)	EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDP QPLKEQPALEDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYPSN----------Q IVSAEA
	Cβ_3	41	Cβ(S56C)(FG-DE-) (C74A)	EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDP QPLKEQ---S-GRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYPSN----------QIV SAEA
Cα	Cα_1_noCys	42	Cα	AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKS NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS
	Cα_1	43	Cα(T49C)	AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKS NSAVAWSNKSDFACANAFNNSIIPEDTFFPSPESS
	Cα_1-QQQ	44	Cα(T49C) (N34Q+N68Q+ N79Q)	AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKS NSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	Cα_1-AAA	45	Cα(T49C) (N34A+N68A+ N79A)	AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTAVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKS NSAVAWSAKSDFACANAFANSIIPEDTFFPSPESS
	Cα_1-QSK	46	Cα(T49C) (N34Q+N68S+ N79K)	AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKS NSAVAWSSKSDFACANAFKNSIIPEDTFFPSPESS
	Cα_1-ASK	47	Cα(T49C) (N34A+N68S+ N79K)	AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTAVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKS NSAVAWSSKSDFACANAFKNSIIPEDTFFPSPESS
	Cα_1-QQQ Q	48	Cα(T49C) (N34Q+N68Q+	AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKS QSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS

[0583]

			N79Q+N61Q)	
接合 X	H_接合_1	49	VH-CβCJ1	SSASKNVFPP
	H_接合_2	50	VH-CβCJ2	LEDLKNVFPP
接合 Z	L_接合_1	51	VL-CαCJ1	KRTVAAPDP
	L_接合_2	52	VL-CαCJ2	KPDIQNPDP
接合'Y	接合'_IgG1	53	Cβ-接合'(IgG1)CJ1	WGRASDKTHTCPPCPAPEAAGGP
	接合'_IgG4	54	Cβ-接合'(IgG4)CJ1	WGR---YGPPCPPCPAPEFLGGP
		307		FE
		308	VH-CβCJ2	KLEDLKNVFPP
		309	VL-CPre-αCJB	KPTGVGGTP
		306	C 末端 (交叉的轻链 C 末端)	WGRA
Pre-α-B 设计	链名称	SEQ ID No		序列
设计_1_Pre_TCR_接合'1	LC	64	VL(CD3)-LCJB-CPre-α(N50Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPTGVGGTPFPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIW FSAGQGSALDAFTYGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAE GHSRSTQPMHLSGEASTART
	HC	65	VH(CD3)-HCJB-Cβ(N69Q)-CJ'1G1- Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
	LC	66	VL(CD3)-LCJB-CPre-α (Y59C)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG

[0584]

设计_2_Pre_TCR_接合'1_Cys10	HC	67	VH(CD3)-HCJ B-Cβ(S76C) (N69Q)-CJ'1G1 - Fc(G1)	(N50Q)	GTKVEIKPTGVGGTPFPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIW FSAGQGSALDAFTCGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAE GHSRSTQPMHLSGEASTART
	LC	68	VL(CD3)-LCJB -CPre-α (A13C) (N50Q)		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALQDSRYALCSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
	LC	68	VL(CD3)-LCJB -CPre-α (A13C) (N50Q)		DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPTGVGGTPFPSLCPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIW FSAGQGSALDAFTYGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAE GHSRSTQPMHLSGEASTART
设计_3_Pre_TCR_接合'1_Cys11	HC	69	VH(CD3)-HCJ B-Cβ(F13C) (N69Q)-CJ'1G1 - Fc(G1)		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVCEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
	LC	68	VL(CD3)-LCJB -CPre-α (A13C) (N50Q)		DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPTGVGGTPFPSLCPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIW FSAGQGSALDAFTYGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAE GHSRSTQPMHLSGEASTART
设计_4_Pre_TCR_接合'1_Cys12	HC	70	VH(CD3)-HCJ B-Cβ(S16C) (N69Q)-CJ'1G1 - Fc(G1)		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPCEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ

[0585]

				NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
设计_5_Pre_TCR_接合'1_Cys13	LC	71	VL(CD3)-LCJB-CPre-α (S11C) (N50Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPTGVGGTPFPCLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIW FSAGQGSALDAFTYGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAE GHSRSTQPMHLSGEASTART
	HC	70	VH(CD3)-HCJB-Cβ(S16C) (N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPCEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
设计_6_Pre_TCR_接合'1_Cys14	LC	71	VL(CD3)-LCJB-CPre-α (S11C) (N50Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPTGVGGTPFPCLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIW FSAGQGSALDAFTYGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAE GHSRSTQPMHLSGEASTART
	HC	72	VH(CD3)-HCJB-Cβ(A18C) (N69Q)-CJ'1G1-Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSECEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
	LC	71	VL(CD3)-LCJB	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL

[0586]

设计_7_Pre_TCR_接合'1_Cys15	HC	73	VH(CD3)-HCJ B-Cβ(E19C) (N69Q)-CJ'1G1 -Fc(G1)	-CPre-α (S11C) (N50Q)	LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPTGVGGTPFPCLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIW FSAGQGSALDAFTYGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAE GHSRSTQPMHLSGEASTART
	LC	74	VL(CD3)-LCJB -CPre-α (S62C) (N50Q)		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEACISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
设计_8_Pre_TCR_接合'1_Cys1_4L4T_1	HC	75	VH(CD3)-HCJ B-Cβ(S56C) (N69Q)-CJ'1G1 -Fc(G1)		DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPTGVGGTPFPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIW FSAGQGSALDAFTYGPCPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAE GHSRSTQPMHLSGEASTART
	LC	76	VL(CD3)-LCJB -CPre-α (T65C) (N50Q)		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
设计_9_Pre_TCR_接	HC	75	VH(CD3)-HCJ B-Cβ(S56C) (N69Q)-CJ'1G1		DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPTGVGGTPFPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIW FSAGQGSALDAFTYGPSPACDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAE GHSRSTQPMHLSGEASTART
	LC	76	VL(CD3)-LCJB -CPre-α (T65C) (N50Q)		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY

[0587]

合'1_Cys2_4L4T_2			- Fc(G1)	PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
设计_10_Pre_TCR_接合'1_Cys4	LC	77	VL(CD3)-LCJB-CPre-α (I16C) (N50Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPTGVGGTPFPSLAPPCMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPI WFSAGQGSALDAFTYGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPG AEGHSRSTQPMHLSGEASTART
	HC	78	VH(CD3)-HCJB-Cβ(A11C) (N69Q)-CJ'1G1 - Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVCVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
设计_11_Pre_TCR_接合'2_C末端	LC	58		DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPTGVGGTPFPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIW FSAGQGSALDAFTYGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAE GHSRSTQPMHLSGEASTARTCPQEPLRGTPGG
	HC	79		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCDKTHTCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK

[0588]

设计_12_Pre_TCR_接合'3_C	LC	63		DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPTGVGGTPFPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIW FSAGQGSALDAFTYGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAE GHSRSTQPMHLSGEASTARTC
	HC	80		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQ NPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSVCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
接合 W	L_接合_3	81	VL-CPre-αCJB	PTGVGGTP
CPre-α	CPre-α	82		FPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGNGSALDAFTYG PSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEA START
	CPre-α-无糖基(设计 1)	83	(N50Q)	FPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFTYG PSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEA START
	CPre-α-无糖基-Cys（设计 2)	311	(N50Q, Y59C)	FPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFTCG PSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEA START
	CPre-α-无糖基-Cys（设计 3)	312	(N50Q, A13C)	FPSLCPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFTYG PSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEA START
	CPre-α-无糖基-Cys（设计 4)	312	(N50Q, A13C)	
	CPre-α-无糖基-Cys（设计 5)	313	(N50Q, S11C)	FPCLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFTYG PSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEA START

[0589]

	CPre-α-无糖基-Cys（设计 6)	313	(N50Q, S11C)	
	CPre-α-无糖基-Cys（设计 7)	313	(N50Q, S11C)	
	CPre-α-无糖基-Cys（设计 8)	314	(N50Q, S62C)	FPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFTYG PCPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGE ASTART
	CPre-α-无糖基-Cys（设计 9)	315	(N50Q, T65C)	FPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFTYG PSPACDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEA START
	CPre-α-无糖基-Cys（设计 10)	316	(N50Q, I16C)	FPSLAPPCMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFTY GPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGE ASTART
	CPre-α-无糖基 (设计 11)	317	(N50Q，末端残基)	FPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFTYG PSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEA STARTCPQEPLRGTPGG
	CPre-α-无糖基 (设计 12)	318	(N50Q，仅 C 末端)	FPSLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDVAPPGLDSPIWFSAGQGSALDAFTYG PSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPLVCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEA STARTC
Cβ_for_CPre-α	Cβ_for Pre-α	84	N69Q	EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQ PLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEA
	设计_1	84	N69Q	
	设计_2	319	N69Q, S76C	EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQ PLKEQPALQDSRYALCSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEA
	设计_3	320	N69Q, F13C	EVAVCEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEA
	设计_4	321	N69Q, S16C	EVAVFEPCEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQ

[0590]

				DRAKPVTQIVSAEA
	设计_5	321	N69Q, S16C	
	设计_6	322	N69Q, A18C	EVAVFEPSECEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQ PLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEA
	设计_7	323	N69Q, E19C	EVAVFEPSEACISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDP QPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEA
	设计_8	34	N69Q, S56C	
	设计_9	34	N69Q, S56C	
	设计_10	324	N69Q, A11C	EVCVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVSTDPQ PLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEA
	设计_11	84	N69Q	
	设计_12	84	N69Q	
δ-γ 设计	链名称	SEQ ID NO		序列
dg_设计_2_无_糖基	LC	85	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (N16Q+N79Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIEPRSQPHTKPSVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	HC	86	VH(CD3)-HCJ5-Cγ-CJ'3G1-Fc(G1) (N65Q)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVTDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKF FPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCI VRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS

[0591]

				VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计_2_hypeCys1_无_糖基	LC	89	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (N16C) (N79Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIEPRSQPHTKPSVFVMKCGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	HC	90	VH(CD3)-HCJ5-Cγ (T12C) (N65Q)-CJ'3G1 - Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVTDKQLDADVSPKPCIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKF FPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCI VRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计_2_hypeCys2_无_糖基	LC	91	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (V50C) (N16Q + N79Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIEPRSQPHTKPSVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAICISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	HC	92	VH(CD3)-HCJ5-Cγ (Q57C) (N65Q)-CJ'3G1 - Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVTDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKF FPDVIKIHWQEKKSNTILGSCEGNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCI VRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计_2_hypeCys3_无_糖基	LC	93	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (D46C) (N16Q + N79Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIEPRSQPHTKPSVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFC PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	HC	94	VH(CD3)-HCJ5-Cγ (M62C) (N65Q)-CJ'3G1 - Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVTDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKF FPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTCKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCI

[0592]

				VRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计_2_Cys2_无_糖基	LC	95	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (F12C) (N16Q + N79Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIEPRSQPHTKPSVCVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	HC	96	VH(CD3)-HCJ5-Cγ (S17C) (N65Q)-CJ'3G1 - Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVTDKQLDADVSPKPTIFLPCIAETKLQKAGTYLCLLEKF FPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCI VRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计_2_Cys1_无_糖基	LC	97	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (M14C) (N16Q + N79Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIEPRSQPHTKPSVFVCKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	HC	98	VH(CD3)-HCJ5-Cγ (F14C) (N65Q)-CJ'3G1 - Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVTDKQLDADVSPKPTICLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKF FPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCI VRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计	LC	95	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (F12C) (N16Q + N79Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIEPRSQPHTKPSVCVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	HC	99	VH(CD3)-HCJ5-Cγ (E20C)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL

[0593]

_2_Cys3_无_糖基			(N65Q)-CJ'3G1 - Fc(G1)	YYFDYWGQGTLVTVTDKQLDADVSPKPTIFLPSIACTKLQKAGTYLCLLEKF FPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCI VRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计_2_Cys4_无_糖基	LC	100	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (F87C) (N16Q + N79Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIEPRSQPHTKPSVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDCE
	HC	101	VH(CD3)-HCJ5-Cγ (A19C) (N65Q)-CJ'3G1 - Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVTDKQLDADVSPKPTIFLPSICETKLQKAGTYLCLLEKF FPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCI VRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
dg_设计_2_Cys5_无_糖基	LC	102	VL(CD3)-LCJ5-Cδ (E88C) (N16Q + N79Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIEPRSQPHTKPSVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFC
	HC	101	VH(CD3)-HCJ5-Cγ (A19C) (N65Q)-CJ'3G1 - Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVTDKQLDADVSPKPTIFLPSICETKLQKAGTYLCLLEKF FPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCI VRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	LC	105	VL(CD3)-LCJ5-Cδ	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIEPRSQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFE

[0594]

dg_设计_2	HC	106	VH(CD3)-HCJ5-Cγ-CJ'3G1-Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVTDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKF FPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCI VRHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	LC	107	VL(CD3)-LCJ4-Cδ	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKPRSQPHTKPSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFD PAIVISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFE
dg_设计_1	HC	108	VH(CD3)-HCJ4-Cγ-CJ'3G1-Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVSSASLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFF PDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTMKTNDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIV RHENNKNGVDQEIIFPPIKSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	LC	109	VL(CD3)-LCJ6-Cγ	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHW QEKKSNTILGSCEGNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKN GVDQEIIFPPIKTDVITMD
dg_交叉_设计_1	HC	110	VH(CD3)-HCJ6-Cδ-CJ'4G1-Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVSSRSQPHTKPSVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLV SSKKITEFDPAICISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDEPKS CDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	LC	111	VL(CD3)-LCJ7-	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL

[0595]

dg_交叉_设计_2			Cγ	LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKDKQLDADVSPKPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHW QEKKSNTILGSCEGNTMKTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKN GVDQEIIFPPIKTDVITMD
	HC	112	VH(CD3)-HCJ7 - Cδ-CJ'4G1-Fc(G1)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVEPRSQPHTKPSVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINL VSSKKITEFDPAICISPSGKYNAVKLGKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Cγ	Cγ_1	113	Cγ	KPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTM KTNDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIF
	Cγ_1_无_糖基	114	Cγ (N65Q)	KPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTM KTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIF
	dg_设计_1	113	无突变	
	dg_设计_2	113	无突变	
	dg_设计_2_无_糖基	114	N65Q	
	dg_设计_2_hypeCys1_无_糖基	333	N65Q, T12C	KPCIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTM KTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIF
	dg_设计_2_hypeCys2_无_糖基	334	N65Q, Q57C	KPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSCEGNTM KTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIF
	dg_设计_2_hypeCys3_无_糖基	335	N65Q, M62C	KPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTC KTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIF
	dg_设计_2_Cys2_无_糖基	336	N65Q, S17C	KPTIFLPCIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTM KTQDTYMKFSWLTVPEESLD-KEHRCIVRHENNKNGVDQEIIF

[0596]

	dg_设计_2_Cys1_无_糖基	337	N65Q, F14C	KPTICLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTM KTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIF
	dg_设计_2_Cys3_无_糖基	338	N65Q, E20C	KPTIFLPSIACTKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTM KTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIF
	dg_设计_2_Cys4_无_糖基	339	N65Q, A19C	KPTIFLPSICETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSQEGNTM KTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIF
	dg_设计_2_Cys5_无_糖基	339	N65Q, A19C	
	dg_交叉_设计_1	340		KPTIFLPSIAETKLQKAGTYLCLLEKFFPDVIKIHWQEKKSNTILGSCEGNTM KTQDTYMKFSWLTVPEESLDKEHRCIVRHENNKNGVDQEIIFPPIKTDVITM D
	dg_交叉_设计_2	340		
Cδ	Cδ_1	115	Cδ	SVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKL GKYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFE
	Cδ_1_无_糖基	116	Cδ(N16Q + N79Q)	SVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKL GKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
		310	Cδ	KSVFVMKNGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVK LGKYEDSNSVTCSVQHDNKTVHSTDFE
	dg_设计_1	115	无突变	
	dg_设计_2	115	无突变	
	dg_设计_2_无_糖基	116	N16Q, N79Q	
	dg_设计_2_hypeCys1_无_糖基	325	N16C, N79Q	SVFVMKCGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKL GKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	dg_设计_2_hypeCys	326	N16Q, N79Q, V50C	SVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAICISPSGKYNAVKL GKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE

[0597]

	2_无_糖基			
	dg_设计_2_hypeCys3_无_糖基	327	N16Q, N79Q, D46C	SVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFCPAIVISPSGKYNAVKL GKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	dg_设计_2_Cys2_无_糖基	328	N16Q, N79Q, F12C	SVCVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKL GKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	dg_设计_2_Cys1_无_糖基	329	N16Q, N79Q, M14C	SVFVCKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKLG KYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFE
	dg_设计_2_Cys3_无_糖基	328	N16Q, N79Q, F12C	
	dg_设计_2_Cys4_无_糖基	330	N16Q, N79Q, F87C	SVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKL GKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDCE
	dg_设计_2_Cys5_无_糖基	331	N16Q, N79Q, E88C	SVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAIVISPSGKYNAVKL GKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTDFC
	dg_交叉_设计_1 (the δ on chain)	332	N16Q, N79Q, V50C	SVFVMKQGTNVACLVKEFYPKDIRINLVSSKKITEFDPAICISPSGKYNAVKL GKYEDSNSVTCSVQHDQKTVHSTD--
	dg_交叉_设计_2 (the δ on chain)	332		
接合 R	H_接合_4	117	HCJ4	SSASLDADVSP
	H_接合_5	118	HCJ5	TDKQLDADVSP
接合 T	L_接合_4	119	LCJ4	PRSQPHTKP
	L_接合_5	120	LCJ5	EPRSQPHTKP
接合'S	接合'3_IgG1	121	CJ'3G1	PPIKSDKTHTCPPCPAPEAAGGP

[0598]

	接合'3_1gG4	122	CJ'3G4	PPI---YGPPCPPCPAPEFLGGP
接合 H	H_接合_6	123	HCJ6	SSRSQPHTKP
	H_接合_7	124	HCJ7	EPRSQPHTKP
接合 J	L_接合_6	125	LCJ6	KDKLDADVSP
	L_接合_7	126	LCJ7	TDKLDADVSP
接合'I	接合'4_IgG1	127	CJ'4G1	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGP
	接合'4_1gG4	128	CJ'4G4	ESK---YGPPCPPCPAPEFLGGP
接合（α-β，交叉，更多抗体）	H_接合_3	129	HCJ3	SSASIQNPDP
	L_接合_3	50	LCJ3	
接合（α-β，交叉，更多 TCR）	H_接合_4	130	HCJ4	SSPDIQNPDP
	L_接合_3	50	LCJ3	
接合（Pre-α-B，正常，更多抗体）	轻链接合	131	LCJA	RTVAAGTP
接合（Pre-α-B，交叉，更多抗体）	轻链接合	50	LCJC	
	重链接合	132	HCJC	SSASGVGGTP
接合（Pre-α-B，交叉，更多 TCR）	轻链接合	50	LCJD	
	重链接合	133	HCJD	SSPTGVGGTP
接合'（α-β，Pre-α-B，交叉）	接合'	134	CJ'2G1	SDKTHTCPPCPAPEAAGGP
	接合'	135	CJ'2G4	--YGPPCPPCPAPEFLGGP

[0599]

PreTCR_设计5_交叉_1	轻	136	VL(CD3)-HCJB-Cβ (N69Q, S16C)-CJ'1G	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKLEDLKNVFPPEVAVFEPCEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELS WWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFR CQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA
	重 (接合更多抗体)	137	VH(CD3)-HCJC-CPre-α (S11C, N50Q)-CJ'2G1-Fc	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVSSASGVGGTPFPCLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDV APPGLDSPIWFSAGQGSALDAFTYGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPL VCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEASTARTSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PreTCR_设计_5_交叉_2	轻	136	VL(CD3)-HCJB-Cβ (N69Q, S16C)-CJ'1G	
	重 (接合更多 PreTCR)	138	VH(CD3)-HCJD-CPre-α (S11)-CJ'2G1-Fc 接合	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVSSPTGVGGTPFPCLAPPIMLLVDGKQQMVVVCLVLDV APPGLDSPIWFSAGQGSALDAFTYGPSPATDGTWTNLAHLSLPSEELASWEPL VCHTGPGAEGHSRSTQPMHLSGEASTARTSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PreTCR_设计_6_交叉_1	轻	139	VL(CD3)-LCJC-Cβ (A18C, N69Q)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIKLEDLKNVFPPEVAVFEPSECEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSW WVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRC QVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA
	重 (接合更多抗体)	137		
PreTCR_设计_6_交叉_2	轻	139		

[0600]

	重（接合更多 TCR）	138		
接合’（α-β，交叉，IgG1）	IgG1	140	CJ’2G1	SDKTHTCPPCPAPEAAGGP
接合’（α-β，交叉，IgG4）	IgG4	141	CJ’2G4	YGPPCPPCPAPEFLGGP
抗 CD3 抗体 VH		300		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGW ISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTV
抗 CD3 抗体 VL		301		DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEI
Fc(G1)		302		SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
Fc(G4)		303		SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG K

[0601] 实施例

[0602] 实施例1:抗体和TCR嵌合蛋白的设计和工程化

[0603] TCR序列

[0604] TCR为由两条链构成的异二聚蛋白。约95％的人T细胞具有由α和β链构成的TCR,而其余5％具有由γ和δ链构成的TCR。人α链的恒定区仅有一种基因TRAC。人β链的恒定区具有两个子类:基因TRBC1和基因TRBC2。在蛋白数据库(PDB)中,TRBC1的晶体结构的数量比TRBC2相对更多,因此选择TRBC1序列作为设计本申请公开的多肽复合物(“WuXiBody”)的主要骨架。TRBC1的典型氨基酸序列可见于PDB结构4L4T。

[0605] TCR的链间二硫键

[0606] 使用TCR晶体结构来引导我们的WuXiBody设计。不同于T细胞表面膜上锚定的天然TCR,可溶性TCR分子较不稳定,尽管其3D结构非常近似于抗体Fab。事实上,TCR在溶解状态中的不稳定性曾是使其晶体结构难以阐明的很大阻碍(Wang,2014,同上)。我们采用了在TCR恒定区中引入一对Cys突变的方案,并发现其可以显著地改善链组装并增强表达。

[0607] 链间二硫键对抗体表达的影响

[0608] 为确定二硫键是否在WuXiBody结构的维持上起作用,表达了在嵌合抗体的TCR恒定区中有和/或没有二硫键的构建体。表达的WuXiBody的SDS-PAGE结果示于图15-17中。所有表达的WuXiBody都为具有两条相同的臂的完整的IgG样构建体。检测了在Cβ中的S56与Cα中的T49之间具有或不具有半胱氨酸突变的构建体的表达、在Cβ中的S16或A18与CPre-α中的S11之间、在Cγ中的Q57与Cδ中的V50之间,以及在Cγ中的A19与Cδ中的E88之间具有半胱氨酸突变的构建体的表达。

[0609] Cβ/Cα(SEQ ID NO:32/42)中不存在二硫键的构建体表达的结果表明不存在二硫键的构建体无法维持抗体结构(参见图15B)。也检测了Cβ/CPre-α和Cγ/Cδ中不存在二硫键的构建体的表达,并且显示了相似的结果。相比之下,含有突变的半胱氨酸残基的构建体能够形成能够维持类Ig结构的链间二硫键(参见图15A)。

[0610] WuXibody的嵌合结构域设计

[0611] 将TCR恒定区中的半胱氨酸突变对(编号参照图19A-19E中的序列)并入TCR嵌合抗体的不同的构建体设计,如表21中所示出。

[0612] 表21.用以引入链间二硫键的配对的Cys突变

[0613]

α-β	Pre-α-β		δ-γ	
Cys 对突变	Cys 对突变	对应的蛋白名称 SEQ ID NO（以 HC/LC 顺序）	Cys 对突变	对应的蛋白名称 SEQ ID NO（以 HC/LC 顺序）
Y11-S16	S11-S16	设计 5 Pre TCR 接合'1 Cys13 SEQ ID NO: 70/71	F12-S17	设计_2_Cys2_无_糖基 SEQ ID NO: 96/95
L13-F13	S11-A18	设计 6 Pre TCR 接合'1 Cys14 SEQ ID NO: 72/71	F12-E20	设计_2_Cys3_无_糖基 SEQ ID NO: 99/95
L13-S16	S11-E19	设计_7_Pre_TCR_接合'1_Cys15 SEQ ID NO: 73/71	M14-F14	设计_2_Cys1_无_糖基 SEQ ID NO: 98/97
S16-V12	A13-F13	设计_3_Pre_TCR_接合'1_Cys11 SEQ ID NO: 69/68	N16-T12	设计_2_hypeCys1_无_糖基 SEQ ID NO: 90/89
S16-E14	A13-S16	设计_4_Pre_TCR_接合'1_Cys12 SEQ ID NO: 70/68	D46-M62	设计_2_hypeCys3_无_糖基 SEQ ID NO: 94/93
V23-F13	I16-A11	设计_10_Pre_TCR_接合'1_Cys4 SEQ ID NO: 78/77	V50-Q57	设计 2 hypeCys2 无 糖基 SEQ ID NO: 92/91
Y44-L62	S62-S56	设计_8_Pre_TCR_接合'1_Cys1_4L4T_1 SEQ ID NO: 75/74	F87-A19	设计_2_Cys4_无_糖基 SEQ ID NO:101/100
T46-D58	T65-S56	设计_9_Pre_TCR_接合'1_Cys2_4L4T_2 SEQ ID NO: 75/76	E88-A19	设计 2 Cys5 无 糖基 SEQ ID NO: 101/102
T46-S7	Y59-S7	设计_2_Pre_TCR_接合'1_Cys10		

[0614]

6	6	SEQ ID NO: 67/66		
T49-S56				
L51-S56				
S62-S56				
S62-R78				

[0615] T49C-S56C二硫键用于全部TCRα-β恒定区中配对的Cys突变的设计。

[0616] 连接抗体可变结构域和TCR恒定结构域的接合区、其相对的融合定向以及连接Fc的接合区都经过仔细的精细调整以制得稳定且有功能的WuXiBody。由于TCR结构非常近似于抗体Fab,我们将抗体Fv同源模型叠加在TCR可变区上(PDB 4L4T,图2B)。经叠加的结构表明抗体Fv在结构上与TCR恒定结构域兼容。全部相关的工程化参数基于这一结构比对以及对应的序列设计,如下文说明。

[0617] 结构域的定向

[0618] 由于VH-Cβ/VL-Cα和交叉的VH-Cα/VL-Cβ的融合定向均能正确地组装嵌合蛋白,我们设计并检测了二者的定向。VH-VL的序列同源性与TCR Vβ-Vα更接近。我们将VH-Cβ/VL-Cα形式命名为“正常定向”,并将VH-Cα/VL-Cβ命名为“交叉定向”。

[0619] 第一和第二接合结构域

[0620] 基于结构比对,我们比对了抗体和TCR的序列,并发现种系序列中定义的接合区与其在结构上所显示的并不总是一致的。例如,从序列定义来看,连接VH与CH1的接合区应该紧接VH区中的最后两个残基“SS”起始。然而在结构上,这两个残基已经是接合区的一部分。我们基于结构而非序列来定义我们的接合区。

[0621] 本申请中的表1和表2示出了对两种所研究的定向的基于结构的序列比对。由于很难预测哪一个结构域会与哪一个接合结构域兼容,我们检视了抗体和TCR接合区在叠加的结构上如何重叠,并评估了用一个取代另一个的可能性。接合结构域的设计列于表1和表2中。

[0622] 第三接合结构域

[0623] 使用与上文所述相似的方案将人IgG1和IgG4铰链与TCR近膜区(即TCR铰链)比对,并且还检视了其结构水平上的重叠。本申请中的表7和表8列出了第三接合结构域的设计。

[0624] FG环和DE环

[0625] TCR恒定区的结构与抗体的结构比对显示,与抗体CH1中对应的区相比,TCRβ链的FG和DE环更长。图3A-3B示出了T细胞β链与抗体重链之间的恒定区的差异。设计了具有或不具有这两个环的构建体,以检测这两个环在CH1被TCRβ取代时可能如何扰乱结构。

[0626] 结合上文提出的考量,通过结合这些参数,设计了总共9个构建体,如表22和表23中所列出的。

[0627] 表22.WuXiBody的嵌合蛋白(Cβ/Cα)的设计

[0628]

SEQ ID NO:（重链（HC）/轻链（LC））-IgG1	定向	接合	接合'	FG 环	DE 环
设计_1 SEQ ID NO: 2/1	正常	接合_1	接合'_1（IgG1，IgG4）	天然	天然
设计_2 SEQ ID NO: 4/3	正常	接合_2	接合'_1（IgG1，IgG4）	天然	天然
设计_3 SEQ ID NO: 9/8	交叉	接合_3	接合'_2（IgG1，IgG4）	天然	天然
设计_4 SEQ ID NO: 10/8	交叉	接合_4	接合'_2（IgG1，IgG4）	天然	天然

[0629]

设计_5 SEQ ID NO: 5/1	正常	接合_1	接合'_1（IgG1，IgG4）	取代的	天然
设计_6 SEQ ID NO: 6/3	正常	接合_2	接合'_1（IgG1，IgG4）	取代的	天然
设计_6a SEQ ID NO: 7/3	正常	接合_2	接合'_1（IgG1，IgG4）	取代的	取代的
设计_7 SEQ ID NO: 9/11	交叉	接合_3	接合'_2（IgG1，IgG4）	取代的	天然
设计_8 SEQ ID NO: 10/11	交叉	接合_4	接合'_2（IgG1，IgG4）	取代的	天然

[0630] 表23.WuXiBody的嵌合蛋白(Cβ/Cα)的组成和序列

[0631]

复合物名称和链 SEQ ID NO:	自 N 末端至 C 末端的结构域及其 SEQ ID NO				
	抗体重链可变结构域（VH 或 VL）	第一或第二接合结构域（CJ）	TCR 恒定结构域（C1 或 C2）	第三接合结构域 + 铰链（CJ'）	二聚化结构域（D）
设计_1 HC	VH(CD3)	HCJ1	Cβ (S56C)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:49	SEQ ID NO:33	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_1 LC	VL(CD3)	LCJ1	Cα (T49C)		
SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:43		
设计_2 HC	VH(CD3)	HCJ2	Cβ (S56C)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 4	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:33	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_2 LC	VL(CD3)	LCJ2	Cα (T49C)		
SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID	SEQ ID NO:43		

[0632]

3	301	NO:52			
设计_3 HC	VH(CD3)	HCJ3	Cα (T49C)	CJ'2G1	FcG1
SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:129	SEQ ID NO:43	SEQ ID NO:134	SEQ ID NO:302
设计_3 LC	VL(CD3)	LCJ3	Cβ (S56C)		
SEQ ID NO: 8	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:308	SEQ ID NO:33+NO:306		
设计_4 HC	VH(CD3)	HCJ4	Cα (T49C)	CJ'2G1	FcG1
SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:130	SEQ ID NO:43	SEQ ID NO:134	SEQ ID NO:302
设计_4 LC	VL(CD3)	LCJ3	Cβ (S56C)		
SEQ ID NO: 8	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:308	SEQ ID NO:33+NO:306		
设计_5 HC	VH(CD3)	HCJ1	Cβ (S56C) (FG-)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:49	SEQ ID NO:37	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_5 LC	VL(CD3)	LCJ1	Cα (T49C)		
SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:51	SEQ ID NO:43		
设计_6 HC	VH(CD3)	HCJ1	Cβ (S56C)(FG-)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 6	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:37	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_6 LC	VL(CD3)	LCJ2	Cα (T49C)		
SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:43		
设计_6a HC	VH(CD3)	HCJ2	Cβ (S56C)(DE-FG-)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO:	SEQ ID NO:	SEQ ID	SEQ ID NO:41	SEQ ID	SEQ ID

[0633]

7	300	NO:50		NO:53	NO:302
设计_6a LC	VL(CD3)	LCJ2	Cα (T49C)		
SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:43		
设计_7 HC	VH(CD3)	HCJ3	Cα (T49C)	CJ'2G1	FcG1
SEQ ID NO: 9	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:129	SEQ ID NO:43	SEQ ID NO:134	SEQ ID NO:302
设计_7 LC	VL(CD3)	LCJ3	Cβ (S56C)(FG-)		
SEQ ID NO: 11	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:308	SEQ ID NO:37+NO:306		
设计_8 HC	VH(CD3)	HCJ4	Cα (T49C)	CJ'2G1	FcG1
SEQ ID NO: 10	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:130	SEQ ID NO:43	SEQ ID NO:134	SEQ ID NO:302
设计_8 LC	VL(CD3)	LCJ3	Cβ (S56C)(FG-)		
SEQ ID NO: 11	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:308	SEQ ID NO:37+NO:306		

[0634] 实施例2:单特异性TCR/抗体嵌合体的生成和表征

[0635] 在将TCR恒定结构域融合至双特异性抗体构建体之前,首先评估将其引入普通单特异性IgG的可行性。选择公司内部开发的名为T3的抗CD3抗体进行这一概念验证研究。T3 IgG的恒定结构域CH1和CL由对应的TCR恒定区(Cα和Cβ)取代。应用了列于表22中(参见上文)的全部9个不同方案,并且全部构建体表达于Expi293系统中。

[0636] 表24列出了收集的上清中通过Q-ELISA定量的设计的蛋白的表达水平。总的来说,大多数“正常定向”设计具有比“交叉定向”形式更好的表达,且大多数“TCR接合”比“抗体接合”更好。两个“正常定向”的构建体,设计_5和设计-6,具有可与设计_2相当的表达。对于两个“交叉定向”的构建体,设计_7、8具有比设计_3、4更好的表达。观察到了超长FG环在TCR Cβ中的低表达,这表示该FG环可能造成显著的与融合的抗体VL域的空间位阻。

[0637] 表24.所有设计在上清中的表达水平和CD3结合

[0638]

样品（IgG1）	在上清中的表达水平(ug/mL)	FACS中的浓度(nM)		
		5.0	0.4	0.032
		MFI		
T3	N/A	5101	2937	408
设计_1	72.04	5441	2190	292
设计_2	204.42	5833	2616	380
设计_3	15.35	5089	982	137
设计_4	26.11	5438	1213	168
设计_5	113.68	5388	1865	249
设计_6	178.56	5789	3914	613
设计_6a	173.60	5794	2822	405
设计_7	75.69	6322	1929	259
设计_8	98.63	6412	1831	243

[0639] 这些结果与Wu等人在其相似的抗体-TCR嵌合体设计(Wu等,2015,同上)中观察到的完全不同:他们的“交叉定向”设计具有低表达。他们的“正常定向”设计甚至不表达。

[0640] 为了确认表达的蛋白是否具有正确的折叠以及维持原始功能,我们检测了其在CD3阳性Jurkat细胞上的结合。所有样品的FACS结合在3个浓度下进行:5.0、0.4和0.032nm。使用原始野生型抗体T3作为阳性对照。剂量依赖的CD3结合数据列于表24的第3-5列中。设计_2、设计_6和设计_6a显示可与天然抗体T3相当的最优的结合能力。有趣的是这3种构建体恰好是在哺乳动物细胞中最佳的三种表达形式。这一密切的相关性表明表达或结合水平可能产生于同一分子起源,即抗体可变结构域与TCR恒定结构域之间的兼容性,其需要对如接合结构域和链间二硫键等组成部分的精心设计。

[0641] 基于表达水平和结合活性,选取设计_2做作为继续进行的最终形式。

[0642] 实施例3:去糖基化

[0643] 翻译后修饰(PTM),诸如抗体上的N糖基化位点,可造成蛋白的异质性,成为开发阶段中的难题。因此,尝试了移除TCR恒定区上的N糖基化位点。在TCR恒定区发现了共4个N糖基化位点。一个在Cβ上(N69,参见SEQ ID NO:244),另3个在Cα上(N34、N68和N79,参见SEQ ID NO:241)。本公开的表达数据表明,当分子表达于哺乳动物细胞时,这些位点,特别是Cα上的位点,确实大量地被糖基化。

[0644] 通过用Gln或Ala替代4个Asn残基,移除设计_2上的所有糖基化位点(参考设计_2-QQQQ或-AAAA,参见表25)。尽管这一方案在蛋白工程中十分普遍,但据报道,Gln/Ala突变可影响TCR/抗体嵌合蛋白的表达水平(Wu等,2015,同上)。为减轻这一风险,还使用了对应位置上的来自前TCR的残基(Cα上的N68S)和来自食蟹猴TCR的残基(Cα上的N79,Cβ上的N69E)(参考设计_2-QSKE和-ASKE(参见表25)。另外,据报道,Cα上可存在非典型糖基化位点(N61)

(Wollscheid等,Nature Biotechnology,27(4),pp.378-386(2009)“Mass-spectrometric identification and relative quantification of N-linked cell surface glycoproteins”Wollscheid B.,Bausch-Fluck D.,Henderson C.,O’Brien R.,Bibel M.,Schiess R.,Aebersold R.,Watts J.D.Nat.Biotechnol.27:378-386(2009)[PubMed][Europe PMC])。因此,将这一残基也突变为Gln(参考设计_2-QQQQQ,参见表25)。所有突变在Expi293中表达以用于进一步测试。

[0645] 表25.所有去糖基化设计在上清中的表达水平

[0646]

样品	在上清中的表达水平（ug/mL）	SEQ ID NO:（HC-Cβ/LC-Cα）
设计_2-QQQQ	334.39	13/12（IgG1） 21/12（IgG4）

[0647]

设计_2-AAAA	414.58	15/14（IgG1）
设计_2-QSKE	311.48	17/16（IgG1）
设计_2-ASKE	107.89	17/18（IgG1）
设计_2-QQQQQ	213.31	20/19（IgG1）

[0648] 表26.去糖基化设计的组成

[0649]

复合物名称和链 SEQ ID NO:	自 N 末端至 C 末端的结构域及其 SEQ ID NO				
	抗体重链可变结构域（VH 或 VL）	第一或第二接合结构域（CJ）	TCR 恒定结构域（C1 或 C2）	第三接合结构域 + 铰链（CJ'）	二聚化结构域（D）
设计_2-QQQQ (IgG1) HC	VH(CD3)	HCJ2	Cβ (S56C) (N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 13	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_2-QQQQ (IgG1) LC	VL(CD3)	LCJ2	Cα (T49C) (N34Q+N68Q+ N79Q)		
SEQ ID NO: 12	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:44		
设计_2-QQQQ (IgG4) HC	VH(CD3)	HCJ2	Cβ (S56C) (N69Q)	CJ'1G4	FcG4
SEQ ID NO: 21	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:54	SEQ ID NO:303
设计_2-QQQQ (IgG4) LC	VL(CD3)	LCJ2	Cα (T49C) (N34Q+N68Q+ N79Q)		
SEQ ID NO: 12	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:44		
设计_2-AAAA (IgG1) HC	VH(CD3)	HCJ2	Cβ (S56C) (N69A)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 15	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:35	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_2-AAAA (IgG1) LC	VL(CD3)	LCJ2	Cα (T49C) (N34A+N68A+ N79A)		
SEQ ID NO: 14	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:45		
设计_2-QSKE (IgG1) HC	VH(CD3)	HCJ2	Cβ (S56C) (N69E)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:36	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_2-QSKE (IgG1) LC	VL(CD3)	LCJ2	Cα (T49C) (N34Q+N68S+ N79K)		
SEQ ID	SEQ ID NO:	SEQ ID	SEQ ID NO:46		

[0650]

NO: 16	301	NO:52			
设计_2-ASKE (IgG1) HC	VH(CD3)	HCJ2	Cβ (S56C) (N69E)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 17	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:36	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_2-ASKE (IgG1) LC	VL(CD3)	LCJ2	Cα (T49C) (N34A+N68S+ N79K)		
SEQ ID NO: 18	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:47		
设计_2-QQQQQ (IgG1) HC	VH(CD3)	HCJ2	Cβ (S56C) (N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 20	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_2-QQQQQ (IgG1) LC	VL(CD3)	LCJ2	Cα (T49C) (N34Q+N68Q+ N79Q+N61Q)		
SEQ ID NO: 19	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:52	SEQ ID NO:48		

[0651] 通过Q-ELISA评估上清中的表达量,示于表25中。有趣的是,我们的去糖基化设计中只有一个略微降低了表达水平。Gln或Ala引起的简单突变在非还原胶上没有任何负面影响(图4),观测到了150kd条带。在还原凝胶上(图4)观测到了25kd条带。这两项结果表明轻链和重链上糖基化的成功移除。检测移除了TCR恒定区上的N-聚糖的突变蛋白的CD3结合。图5示出了在CD3+Jurkat细胞上不同突变蛋白的结合。与野生型抗体T3相比,突变蛋白的曲线仅略微右移,这可能是由于相比嵌合体,检测抗体对人IgG更敏感。最大结合未改变。总体上,多数去糖基化设计未在表达或结合方面显示出任何明显差异。选择设计_2-QQQQ作为用于进一步研究的设计。

[0652] 在Wu等人实施的相似研究中(Wu等,2015,同上),他们在其“交叉定向”形式上进行了去糖基化突变,因为其“正常定向”形式不表达。

[0653] 实施例4:基于TCR Pre-α/β的WuXiBody的设计

[0654] 前T细胞抗原受体(Pre-TCR),由未成熟的胸腺细胞表达,在早期T细胞发育中具有关键作用。Pre-TCR除了具有普通β链,还具有仅有恒定区的特殊Pre-α链,其序列和结构与普通α链的截然不同。由于普通TCR的恒定区与抗体可变区兼容,预期Pre-TCR(参见PDB3OF6,SEQ ID NO:246)也有助于设计嵌合蛋白。抗体设计示出于表27中。

[0655] 表27.基于TCR Pre-α/β嵌合体的WuXiBody的设计

[0656]

	定向	接合	接合’	FG 环	DE 环
Pre-TCR_设计_A	正常	接合_A	接合’_1（IgG1，IgG4）	天然	天然
Pre-TCR_设计_B	正常	接合_B	接合’_1（IgG1，IgG4）	天然	天然
Pre-TCR_设计_C	交叉	接合_C	接合’_2（IgG1，IgG4）	天然	天然
Pre-TCR_设计_D	交叉	接合_D	接合’_2（IgG1，IgG4）	天然	天然

[0657] 通过结合这些参数,设计了总共10个嵌合构建体,如表28中所列。

[0658] 表28.IgG1形式的嵌合的前-TCR-抗体设计的对应关系

[0659]

表 27 中的设计	序列文件	SEQ ID NO（HC/LC）
Pre-TCR_设计_B	设计_1_Pre_TCR_接合’1	65/64
	设计_2_Pre_TCR_接合’_1_Cys10	67/66
	设计_3_Pre_TCR_接合’_1_Cys11	69/68
	设计_4_Pre_TCR_接合’_1_Cys12	70/68
	设计_5_Pre_TCR_接合’_1_Cys13	70/71
	设计_6_Pre_TCR_接合’_1_Cys14	72/71
	设计_7_Pre_TCR_接合’_1_Cys15	73/71
	设计_8_Pre_TCR_接合’_1_Cys1_4L4T_1	75/74
	设计_9_Pre_TCR_接合’_1_Cys2_4L4T_2	75/76
	设计_10_Pre_TCR_接合’_1_Cys4	78/77
Pre-TCR_设计_C	Pre-TCR_设计_5_交叉_1	137/136
	Pre-TCR_设计_6_交叉_1	137/139

[0660]

Pre-TCR_设计_D	Pre-TCR_设计_5_交叉_2	138/136
	Pre-TCR_设计_6_交叉_2	138/139

[0661] 表29.以IgG1形式嵌合的前-TCR-抗体的设计的组成部分

[0662]

复合物名称和链 SEQ ID NO:	自 N 末端至 C 末端的结构域及其 SEQ ID NO				
	抗体重链可变结构域（VH 或 VL）	第一或第二接合结构域（CJ）	TCR 恒定结构域（C1 或 C2）	第三接合结构域+铰链（CJ'）	二聚化结构域（D）
设计_1_Pre_TCR_接合'1 HC	VH(CD3)	HCJB	Cβ (N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 65	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:84	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_1_Pre_TCR_接合'1 LC	VL(CD3)	LCJB	CPre-α (N50Q)		
SEQ ID NO: 64	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:83		
设计_2_Pre_TCR_接合'_1_Cys10 HC	VH(CD3)	HCJB	Cβ (S76C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 67	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:319	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_2_Pre_TCR_接合'_1_Cys10 LC	VL(CD3)	LCJB	CPre-α (Y59C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 66	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:311		
设计_3_Pre_TCR_接合'_1_Cys11 HC	VH(CD3)	HCJB	Cβ (F13C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 69	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:320	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_3_Pre_TCR_接合'_1_Cys11 LC	VL(CD3)	LCJB	CPre-α (A13C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 68	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:312		
设计_4_Pre_TCR_接合'_1_Cys12 HC	VH(CD3)	HCJB	Cβ (S16C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 70	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:321	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_4_Pre_TCR_接合'_1_Cys12 LC	VL(CD3)	LCJB	CPre-α (A13C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 68	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:312		
设计	VH(CD3)	HCJB	Cβ	CJ'1G1	FcG1

[0663]

_5_Pre_TCR_ 接合'_1_Cys13 HC			(S16C)(N69Q)		
SEQ ID NO: 70	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:321	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_5_Pre_TCR_ 接合'_1_Cys13 LC	VL(CD3)	LCJB	CPre-α (S11C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 71	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:313		
设计_6_Pre_TCR_ 接合'_1_Cys14 HC	VH(CD3)	HCJB	Cβ (A18C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 72	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:322	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_6_Pre_TCR_ 接合'_1_Cys14 LC	VL(CD3)	LCJB	CPre-α (S11C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 71	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:313		
设计_7_Pre_TCR_ 接合'_1_Cys15 HC	VH(CD3)	HCJB	Cβ (E19C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 73	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:323	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_7_Pre_TCR_ 接合'_1_Cys15 LC	VL(CD3)	LCJB	CPre-α (S11C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 71	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:313		
设计_8_Pre_TCR_ 接合 '_1_Cys1_4L4T_1 HC	VH(CD3)	HCJB	Cβ (S56C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 75	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_8_Pre_TCR_ 接合 '_1_Cys1_4L4T_1 LC	VL(CD3)	LCJB	CPre-α (S62C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 74	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:314		
设计_9_Pre_TCR_ 接合 '_1_Cys2_4L4T_2 HC	VH(CD3)	HCJB	Cβ (S56C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 75	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_9_Pre_TCR_ 接合 '_1_Cys2_4L4T_2 LC	VL(CD3)	LCJB	CPre-α (T65C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 76	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:315		

[0664]

设计_10_Pre_TCR_接合'_1_Cys4HC	VH(CD3)	HCJB	Cβ (A11C)(N69Q)	CJ'1G1	FcG1
SEQ ID NO: 78	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:324	SEQ ID NO:53	SEQ ID NO:302
设计_10_Pre_TCR_接合'_1_Cys4LC	VL(CD3)	LCJB	CPre-α (I16C)(N50Q)		
SEQ ID NO: 77	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:309	SEQ ID NO:316		
PreTCR_设计_5_交叉_1 HC	VH(CD3)	HCJC	CPre-α (S11C)(N50Q)	CJ'2G1	FcG1
SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO:300	SEQ ID NO:132	SEQ ID NO:313	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO:302
PreTCR_设计_5_交叉_1 LC	VL(CD3)	LCJC	Cβ (N69Q, S16C)		
SEQ ID NO: 136	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:321+306		
PreTCR_设计_6_交叉_1 HC	VH(CD3)	HCJC	CPre-α (S11C)(N50Q)	CJ'2G4	FcG4
SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO:300	SEQ ID NO:132	SEQ ID NO:313	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO:302
PreTCR_设计_6_交叉_1 LC	VL(CD3)	LCJC	Cβ (N69Q, A18C)		
SEQ ID NO: 139	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:322+306		
PreTCR_设计_5_交叉_2 HC	VH(CD3)	HCJD	CPre-α (S11C)(N50Q)	CJ'2G1	FcG1
SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO:300	SEQ ID NO:133	SEQ ID NO:313	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO:302
PreTCR_设计_5_交叉_2 LC	VL(CD3)	LCJC	Cβ (N69Q, S16C)		
SEQ ID NO: 136	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO: NO:321+306		
PreTCR_设计_6_交叉_2 HC	VH(CD3)	HCJD	CPre-α (S11C)(N50Q)	CJ'2G1	FcG1
SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO:300	SEQ ID NO:133	SEQ ID NO:313	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO:302
PreTCR_设计_6_交叉_2 LC	VL(CD3)	LCJC	Cβ (N69Q, A18C)		
SEQ ID NO: 139	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:50	SEQ ID NO:322+306		

[0665] 实施例1-3中的验证表明“正常定向”和具有更多TCR残基的接合结构域更加适宜于产生良好的嵌合蛋白。因此采用了相同的方案,并且设计了如表3和表4中所示的轻链和重链接合结构域。不同于普通α链,TCR Pre-α链中仅有一个糖基化位点(N50),其突变为Gln残基(参见SEQ ID NO:247)。具有β恒定区的整条重链与表22中的设计_2相同,具有N糖基化位点(N69)取代为Gln残基(SEQ ID NO:244)。

[0666] 正常定向中的第三接合结构域被设计为与表7中的相同,而交叉定向中的第三接合结构域被设计为与表8中的相同(基于TCRα/β的嵌合抗体)。

[0667] Pre-TCR不具有第三接合结构域上方的天然链间二硫键。与在普通TCR上进行的工程化相似,我们合理地在恒定区中的β和Pre-α界面引入二硫键,以提高嵌合蛋白的稳定性(参见表11)。检查了Pre-TCR晶体结构(PDB 3OF6)上的所有界面残基,并且获取了其Cα和Cβ

碳原子分别在7 Å和5 Å之内的链间对的列表(参见表11)。识别的各对随后取代为Cys残基,并且突变蛋白在Expi293细胞中表达。

[0668] 实施例5:基于TCRγ/δ的嵌合抗体的设计

[0669] 由γ和δ链构成的TCR较为不常见,但该蛋白的异二聚性质也能有助于设计新的嵌合形式。依照实施例1中证实的相同方案和步骤,我们用δ-γTCR的恒定区取代抗体的对应区,进行了新的嵌合设计。使用δ-γTCR的结构(PDB 4LFH,参见SEQ ID NO:249和252)协助结构引导的抗体与TCR之间的序列比对。

[0670] 表5和表6分别列出了“正常定向”和“交叉定向”的设计的接合结构域。不同定向的对应的IgG1和IgG4接合结构域示于表9和表10中。δ-γTCR的结构更近似于抗体而非α-βTCR的。没有进行另外的FG和DE环设计。通过Gln(Q)取代移除了全部N糖基化位点(γ上的N65,以及δ上的N16和N79,参见SEQ ID NO:250)。基于实施例4中介绍的相同方案设计接触界面二硫键。

[0671] 表30.嵌合TCR/抗体的设计

[0672]

	定向	第一和第二接合结构域	第三接合结构域	FG环	DE环
dg_设计_1	正常	接合_4	接合'_3(IgG1,IgG4)	天然	天然

[0673]

dg_设计_2	正常	接合_5	接合'_3(IgG1,IgG4)	天然	天然
dg_设计_3	交叉	接合_6	接合'_4(IgG1,IgG4)	天然	天然
dg_设计_4	交叉	接合_7	接合'_4(IgG1,IgG4)	天然	天然

[0674] 通过结合这些参数,设计了总共13个嵌合构建体,如列于表31中。

[0675] 表31.对Cγ/Cδ的嵌合TCR/抗体设计的对应关系

[0676]

表 30 中 IgG1 的设计	设计构建	SEQ ID NO（以 HC/LC 顺序）
dg_设计_1	dg_设计_1	108/107
dg_设计_2	dg_设计_2	106/105
	dg_设计_2_无_糖基	86/85
	dg_设计_2_hypeCys1_无_糖基	90/89
	dg_设计_2_hypeCys2_无_糖基	92/91
	dg_设计_2_hypeCys3_无_糖基	94/93
	dg_设计_2_Cys2_无_糖基	96/95
	dg_设计_2_Cys1_无_糖基	98/97
	dg_设计_2_Cys3_无_糖基	99/95
	dg_设计_2_Cys4_无_糖基	101/100
	dg_设计_2_Cys5_无_糖基	101/102
dg_设计_3	dg_交叉_设计_1	110/109
dg_设计_4	dg_交叉_设计_2	112/111

[0677] 表32.对Cγ/Cδ的嵌合TCR/抗体设计的组成部分

[0678]

复合物名称和链 SEQ ID NO:	自 N 末端至 C 末端的结构域及其 SEQ ID NO				
	抗体重链可变结构域（VH 或 VL）	第一或第二接合结构域（CJ）	TCR 恒定结构域（C1 或 C2）	第三接合结构域+铰链（CJ'）	二聚化结构域（D）
dg_设计_1 HC	VH(CD3)	HCJ4	Cγ	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:117	SEQ ID NO:113	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_1	VL(CD3)	LCJ4	Cδ		

[0679]

LC					
SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:119	SEQ ID NO:310		
dg_设计_2 HC	VH(CD3)	HCJ5	Cγ	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 106	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:113	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2 LC	VL(CD3)	LCJ5	Cδ		
SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:115		
dg_设计_2_无_糖基 HC	VH(CD3)	HCJ5	Cγ (N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 86	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:114	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_无_糖基 LC	VL(CD3)	LCJ5	Cδ (N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 85	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:116		
dg_设计_2_hypeCys1_无_糖基 HC	VH(CD3)	HCJ5	Cγ (T12C) (N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 90	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:333	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_hypeCys1_无_糖基 LC	VL(CD3)	LCJ5	Cδ (N16C) (N79Q)		
SEQ ID NO: 89	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:325		
dg_设计_2_hypeCys2_无_糖基 HC	VH(CD3)	HCJ5	Cγ (Q57C) (N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:334	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_hypeCys2_无_糖基 LC	VL(CD3)	LCJ5	Cδ (V50C) (N16Q + N79Q)		
SEQ ID NO: 91	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:326		
dg_设计_2_hypeCys3_无_糖基 HC	VH(CD3)	HCJ5	Cγ (M62C) (N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 94	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:335	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_hypeCys3_无_糖基 LC	VL(CD3)	LCJ5	Cδ (D46C) (N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 93	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:327		
dg_设计_2_Cys2_无_	VH(CD3)	HCJ5	Cγ(S17C) (N65Q)	CJ'3G1	FcG1

[0680]

糖基 HC					
SEQ ID NO: 96	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:336	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_Cys2_无_糖基 LC	VL(CD3)	LCJ5	Cδ (F12C) (N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:328		
dg_设计_2_Cys1_无_糖基 HC	VH(CD3)	HCJ5	Cγ(F14C) (N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:337	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_Cys1_无_糖基 LC	VL(CD3)	LCJ5	Cδ (M14C) (N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 97	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:329		
dg_设计_2_Cys3_无_糖基 HC	VH(CD3)	HCJ5	Cγ (E20C) (N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:3238	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_Cys3_无_糖基 LC	VL(CD3)	LCJ5	Cδ (F12C) (N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:328		
dg_设计_2_Cys4_无_糖基 HC	VH(CD3)	HCJ5	Cγ (A19C) (N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:339	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_Cys4_无_糖基 LC	VL(CD3)	LCJ5	Cδ (F87C) (N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 100	SEQ ID NO: 301	SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:330		
dg_设计_2_Cys5_无_糖基 HC	VH(CD3)	HCJ5	Cγ (A19C) (N65Q)	CJ'3G1	FcG1
SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:118	SEQ ID NO:339	SEQ ID NO:121	SEQ ID NO:302
dg_设计_2_Cys5_无_糖基 LC		LCJ5	Cδ (E88C) (N16Q+N79Q)		
SEQ ID NO: 102		SEQ ID NO:120	SEQ ID NO:331		
dg_交叉_设计_1 HC	VH(CD3)	HCJ6	Cδ	CJ'4G1	FcG1
SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 300	SEQ ID NO:123	SEQ ID NO: 332	SEQ ID NO:127	SEQ ID NO:302
dg_交叉_设	VL(CD3)	LCJ6	Cγ		

[0681]

计_1 LC					
SEQ ID NO:109	SEQ ID NO:301	SEQ ID NO:125	SEQ ID NO:340		
dg_交叉_设计_2 HC	VH(CD3)	HCJ7	Cδ	CJ'4G1	FcG1
SEQ ID NO:112	SEQ ID NO:300	SEQ ID NO:124	SEQ ID NO:332	SEQ ID NO:127	SEQ ID NO:302
dg_交叉_设计_2 LC	VL(CD3)	LCJ7	Cγ		
SEQ ID NO:111	SEQ ID NO:301	SEQ ID NO:126	SEQ ID NO:340		

[0682] 实施例6:抗体重-轻链错配测试

[0683] 不受控制的轻链和重链的错配是生产IgG样形式的双特异性抗体的一个难题。我们评估了当其在单个宿主细胞中共表达时,用TCRβ和α取代的CH1和CL结构域是否可以与正常IgG重链和轻链组装。

[0684] 除了抗CD3抗体T3以外,我们还开发了靶向B淋巴细胞抗原CD19的单克隆抗体U4。为了检视两个天然抗体的轻链和重链错配可能性的大小,有意互换了T3和U4的轻-重链对(T3_轻-U4_重,T3_重-U4_轻)并将其在Expi293细胞中共表达。还使用TCR修饰的T3进行了相同的研究作为并行对比。图6A-6B显示了IgG1和IgG4形式的蛋白的SDS-PAGE数据。对于使用天然抗体的互换的对,非还原PAGE电泳中的150kd条带和还原PAGE电泳中的50kd、23kd条带清楚地确认了错配的IgG蛋白的组装。然而,在引入TCR修饰的T3后,从凝胶中不再观测到150kd条带,这表明这些非同源链对无一可以组装成为抗体样分子。这些数据确认了我们设计的TCR修饰的Fab可以有效地防止非同源链错配。

[0685] 实施例7:Fab-TCR嵌合体的产生和表征

[0686] 为了确保TCR修饰的抗体Fab可以用于设计双特异性抗体,构建了在两个位置处被截短的Fab片段。图8示出移除了N-聚糖的TCR修饰的T3 Fab成功地被表达及纯化(T3-Fab-设计_2.his1(SEQ ID NO:30/12)和T3-Fab-设计_2.his2(SEQ ID NO:31/12))。还在CD3+Jurkat细胞上评价了其与CD3的结合能力,并与野生型T3的单价形式比较。图9示出了嵌合Fab和单价T3具有质量上相似的结合行为。偏差可能是用于带有His和Fc标签的蛋白的检测方法的不同所引起的。

[0687] 实施例8:基于TCR的Knobs-into-Holes双特异性抗体的生成和表征

[0688] 将TCR恒定结构域成功地融合至单特异性的抗体T3,并确认新的形式可以有效地防止链与抗体U4错配之后,我们继续构建双特异性形式。

[0689] 在Fc CH3结构域中采用了“knobs-into-holes”突变的TCR修饰的T3和野生型U4共表达自Expi293细胞。在IgG1同种型的T3的CH3结构域中的S139C和T151W处(SEQ ID NO:295,knob)、和U4的CH3结构域中的Y134C、T151S、L153A和Y192V(SEQ ID NO:296,hole)处做出用于“knobs-into-holes”的突变。或者,在IgG4同种型的T3的CH3结构域中S136C和T148W处(SEQ ID NO:298,knob)、和U4的CH3结构域中Y131C、T148S、L150A和Y189V(SEQ ID NO:299,hole)处做出knobs-into-holes突变。图7A-7B示出了IgG1和IgG4中产生的蛋白纯化后的SDS-PAGE数据。对于IgG1和IgG4,第一步蛋白A纯化后的产率分别达到125mg/L和173.7mg/L。正确的分子量,即非还原凝胶中约150kd的条带,以及还原凝胶中约50和25kd的条带,都被清楚地观测到。在SEC-HPLC中进一步检查纯化的样品。IgG1和IgG4的纯度达到了

98.63％和100％。该数据表明IgG样分子,IgG1和IgG4,均被良好地表达及组装。这些涉及TCR的新双特异性形式被称为“E17-设计_2-QQQQ”(IgG1的为SEQ ID NO:22/12/24/23,IgG4的为SEQ ID NO:25/12/26/23)。

[0690] 尽管观测到了设计的双特异性抗体的预期的分子量,有必要检查各臂是否保持其原始的与其各自的同源抗原结合的能力。由于对于各靶标,E17-设计_2为单价结合抗体,为了做出并行比较,我们还构建了天然T3和天然U4的单价形式。图10A和图10B示出了设计的双特异性抗体分别与CD3+Jurkat细胞和CD19+Ramos细胞结合的FACS结合结果。TCR修饰的T3的臂相比野生型T3显示出结合适度减少,但IgG4优于IgG1,且接近于天然蛋白。U4臂的结合没有因邻近的工程化的T3臂而减少。其具有与原始的单价形式的U4抗体相似的结合。但有趣的是,这次IgG1表现得优于IgG4。不清楚同种型对维持单价结合有影响的原因。诸如TCR恒定区的稳定性、第三接合结构域设计的选择,或两条Fab臂之间的相互作用的因素可能导致了观测到的现象。

[0691] TCR修饰的双特异性形式与CD3和CD19的单价结合均相对其二价的亲本抗体有降低。已知经由CD3结合的T细胞活化是相当敏感的。对T细胞的强烈刺激可造成副作用。因此,相对较弱的CD3结合很可能可以接受,甚至为安全起见是理想的。然而,较弱的CD19结合可能直接影响其在双特异性抗体指导的B细胞杀灭中的能力,并因而降低药效。为了确认CD19结合的重要性,以及检测我们的嵌合设计的通用性,我们在IgG4中构造了另一个称为“F16-设计_2-QQQQ”的双特异性构建体,其中设计的T3臂仍然是单价的,但U4臂是二价的。

[0692] 表达并纯化了该新的构建体,并直接进行结合实验。图11A-11B示出了其与之前设计的E17以及两个亲本抗体T3和U4相比的FACS结合数据。有趣的是,F16-设计_2-QQQQ既提高了CD3结合,又提高了CD19结合(SEQ ID NO:25/12/27/23,以HC/LC(抗CD3)/HC/LC(抗-CD19)的顺序表示)。其CD19结合(SEQ ID NO:27/23)可与野生型抗体U4相当。该数据确认了我们关于T3的嵌合设计可以应用于不同的双特异性形式。

[0693] 实施例9:双特异性抗体指导的肿瘤细胞杀灭的体外试验

[0694] 进行了体外功能试验,以检视设计的双特异性形式在T细胞参与的对恶性B细胞的杀灭中的活性。首先检测了E17构建体。使用亲本单特异性抗体T3和U4作为阴性对照。图12示出了这一E17双特异性形式的剂量依赖的细胞杀灭功能。E17-IgG4(EC_{50}＝57pM)比E17-IgG1(EC_{50}＝624pM)更有效。为了提高杀灭细胞的活性,还将具有两个CD19结合位点的F16形式与E17比较。如图13所示,与E17(EC_{50}＝17.7pM)相比,F16的效力(EC_{50}＝5.5pM)提高了3倍。该数据确认了CD19的结合影响细胞杀灭效果。使用不相关的人IgG4抗体作为阴性对照。

[0695] 实施例10:质谱表征

[0696] 为了确认产生的双特异性抗体具有正确的组装,我们在质谱法中表征了E17-设计_2-QQQQ分子。两条重链与两条轻链之间理论分子量的差异分别为约4000Da和500Da。图14A示出了非还原条件下的蛋白质谱。148180Da处的峰为正确组装的双特异性抗体的预期分子量。未观测到其他的峰,表示Fc区中的“knobs-into-holes”突变,以及我们的用TCR取代的CH1/CL区正确地使所需的4条链配对。值得注意的是,非还原质谱无法辅助区分正确组装的双特异性抗体与两条轻链均错配的IgG。然而,实施例4表明错配的重链和轻链不会表达或组装,这消除了两对重链和轻链均错配的可能性。

[0697] 在非还原条件下(参见图14A),在149128Da处有峰,其比计算出的分子量大约

947Da。还在还原条件下使用该蛋白进行质谱分析。图14B示出了确实有与VL-Cα嵌合轻链相差948Da的峰,表明轻链上具有O-聚糖修饰(GlcNAc+Hex+2*NeuAc)。

[0698] 实施例11:热稳定性测试

[0699] 我们通过使用差示扫描荧光法(DSF)测量蛋白熔化温度Tm,进一步检测并比较了设计的IgG1和IgG4两种形式的双特异性抗体的热稳定性。使用天然的单特异性T3和TCR修饰的T3(设计_2和设计_2-QQQQ)作为对照。

[0700] 表33列出了新构建体的测得的T_{on}、T_m值。总体上,所有分子都显示了合理的热稳定性。IgG1样分子比IgG4样分子更稳定。天然T3抗体的T_m值为74℃。TCR抗体嵌合蛋白具有约60℃的相对较低的T_m,表明与正常抗体的CH1-CL相比,TCR Cβ-Cα可能对升高的温度具有较低的抵抗力。这与Wu的研究(Wu等,2015,同上)报告的一致,且据提示,Cα结构域比Cβ更不稳定(Toughiri等,mAbs,862(七月),pp.1276-1285(2016))。

[0701] 移除TCR恒定区上的N糖基化的突变不影响嵌合蛋白的热稳定性。我们的双特异性抗体E17-设计_2-QQQQ具有与设计_2-QQQQ相似的T_m和低于天然的T3的T_m。

[0702] 表33.差示扫描荧光(DSF)测定的设计的嵌合和双特异性抗体的热稳定性

[0703]

蛋白名称 HC/LC(抗CD3)/HC/LC(抗CD19)	同种型	浓度(mg/ml)	T_{on}(℃)	T_h1(T_m)(℃)	T_h2(℃)	pI	纯度
T3	IgG1	2.7	57	74.2	na	8.31	99.41%
设计_2(SEQ ID NO:4/3/4/3)	IgG1	1.6	46	59.3	na	6.07	93.09%
设计_2-QQQQ(SEQ ID NO:13/12/13/12)	IgG1	1.1	45	59.1	na	6.07	99.03%
E17-设计_2-QQQQ(SEQ ID NO:22/12/24/23)	IgG1	0.3	49	61.9	76.2	7.29	98.63%
T3	IgG4	1.4	53	65	73.2	8.24	96.06%
设计_2-QQQQ(SEQ ID NO:21/12/21/12)	IgG4	0.9	45	58.4	na	5.7	96.05%
E17-设计_2-QQQQ(SEQ ID NO:25/12/26/23)	IgG4	0.8	47	60.2	72.7	6.4	100%

[0704] 实施例12:材料和方法

[0705] 抗体T3 Fv同源建模

[0706] 基于其Fv氨基酸序列,使用软件Discovery Studio(BIOVIA)构造抗体Fv结构模型。轻链和重链序列均首先以Kabat编号标注,以识别各链的3个CDR以及框架。随后在抗体数据库中BLAST检索各片段(CDR或框架),所述抗体数据库具有来自PDB中所有抗体结构的序列。如果其具有高分辨率和低B因子,则最配对的序列的结构用于构造同源模型。随后组装所有建模的片段以构建轻链和重链结构模型。通过取具有最相似的整体序列的抗体结构的角度,来预测两条建模的链之间的相对定向。使用PyMOL软件(Schrödinger)进行全部的分子可视化和分析工作。

[0707] 载体构建

[0708] 从现有的公司内部的DNA模板通过PCR扩增VL、VH、Ck、CH1基因。Cα和Cβ基因通过Genewiz Inc.合成。将天然或嵌合的轻链基因插入含有CMV启动子和κ信号肽的线性化的载体。将VH-CH1或VH-Cβ的DNA片段插入含有人IgG4/IgG1恒定区CH2-CH3的线性化的载体。所述载体含有CMV启动子和人抗体重链信号肽。使用标准分子生物学方案进行质粒连接、转化、DNA制备。使用诱变引物经PCR扩增进行定点诱变,并随后通过DpnI消化模板DNA。

[0709] 蛋白表达

[0710] 将构建的重链和轻链的载体共转染至Expi293细胞中(Thermofisher Scientific)。根据抗体预期的结构以及SDS-PAGE上示出的初始表达结果调整用于共转染的不同载体的比例。简言之,使用40μg质粒和108μl expifectamine来转染40ml体积的1.2×10^8个细胞。转染20小时后加入增强子1和增强子2。转染的细胞在37℃,8%CO_2下,在以120rpm旋转的定轨摇床上培养。转染5天后,通过离心收集上清,并且通过0.22μm过滤去除细胞片段。

[0711] 通过SDS-PAGE进行表达检测

[0712] 将在第5天收集的上清与NuPAGE LDS样品缓冲液(4×)、NuPAGE样品还原剂(10×)和H_2O混合。装载到凝胶上之前在75℃加热还原的样品。使用恒定200V跑胶35分钟。随后用SimplyBlue™ SafeStain(Invitrogen,LC6065)将凝胶染色,并进行5分钟微波。通过用水孵育并进行7分钟微波去染色。使用Universal HoodIII(Bio-Rad)拍摄凝胶的图像。

[0713] 纯化

[0714] 蛋白A层析纯化

[0715] MabSelect™ SuRe™(MSS)蛋白A树脂由GE Healthcare获得,并装入玻璃柱中(BioRad)。通过蛋白A层析的纯化使用蠕动泵作为动力,在室温以0.2ml/min的流速进行。上样后,使用10个柱体积的100mM甘氨酸,在pH3.5下用于洗脱,并采集不同馏分。使用NanoDrop™ 2000(Thermo Fisher Scientific)测量不同馏分中的蛋白浓度。通过SDS-PAGE和SEC-HPLC检测蛋白纯度。

[0716] 离子交换层析(IEC)

[0717] IEC层析实验使用来自GE Healthcare life sciences的具有ÄKTA Pure系统(GE Healthcare)的Hi trap SP HP 1ml柱进行。程序设定的方法设置为:用10CV的洗涤缓冲液A(10mM NaH_2PO_4,pH 6.0)洗涤柱;使用样品入口施加样品;用10CV的洗涤缓冲液A(10mM

NaH_2PO_4,pH 6.0)平衡柱;用洗涤缓冲液A和洗涤缓冲液B(10mM NaH_2PO_4,1M NaCl,pH 6.0)洗脱柱。应用梯度洗脱条件,用30%洗涤缓冲液B作为50CV的内衬步骤,用100%洗涤缓冲液B作为5CV的内衬步骤,以及用100%洗涤缓冲液B作为10CV的填充步骤。根据UV吸光值,以每管0.5ml采集级分(采集阈值设为5mAU)。

[0718] 尺寸排阻层析(SEC)

[0719] 使用Superdex™ 200增加10/300GL柱和来自GE Healthcare life sciences的ÄKTA系统进行层析实验。该实验使用PBS(137mM NaCl,2.68mM KCl,1.76mM KH_2PO_4,10mM Na_2HPO_4,pH 7.0),以0.5ml/min的流速进行。使用自动化采集程序(采集值设为5mAU的UV吸光度)采集级分,各级分0.5ml。

[0720] 镍Sepharose™Excel层析纯化

[0721] 6xHis标记的蛋白的纯化使用镍Sepharose™ Excel层析法进行。镍Sepharose™ Excel树脂购自GE Healthcare。将该树脂装入玻璃柱(BioRad)。用10个柱体积(CV)的ddH_2O洗涤柱以去除树脂贮存缓冲液之后,其用于6xHis标记的蛋白的纯化。简言之,使用蠕动泵,在室温以0.2ml/min的流速通过镍柱进行纯化。上样后,使用10CV PBS(50mM磷酸盐,150mM NaCl,pH 7.0)用于洗涤,随后用5CV洗脱缓冲液1(50mM磷酸盐,150mM NaCl,20mM咪唑,pH 7.0)去除弱结合的蛋白。使用10CV洗脱缓冲液2(50mM磷酸盐,150mM NaCl,500mM咪唑,pH 7.0)以洗脱结合的蛋白。洗脱后,使用NanoDrop™ 2000(Thermo Fisher Scientific)测量采集的蛋白。通过SDS-PAGE和SEC-HPLC检测洗脱的蛋白的纯度。使用10CV ddH_2O、10CV卫生用的剥离缓冲液(50mM Tris,500mM NaCl,50mM EDTA,pH 7.4)、10CV 6M盐酸胍,pH 7.4以及10CV 0.1M硫酸镍将柱再生。再生的柱用20%乙醇填充并在4℃储存。

[0722] 尺寸排阻高效液相层析(SEC-HPLC)

[0723] 使用来自Tosoh Bioscience的TSK-GEL G3000SWXL柱和Agilent 1200HPLC系统(Agilent Technologies)分析样品的纯度(7.8mm×300mm)。用磷酸盐缓冲液(50mM磷酸钠,150mM NaCl,pH 7.0),以1.0ml/min的流速平衡柱。将50μl的蛋白样品过滤并注射后,监测280nm处的UV吸光度。通过整合色谱图来评估纯度。

[0724] 通过ELISA检测抗体浓度

[0725] ELISA板用包被缓冲液(200mM Na_2CO_3/$NaHCO_3$,pH 9.2)中的200ng/ml $(Fab)_2$形式的山羊抗人IgG-Fc包被。在4℃下孵育过夜后,使用深孔洗涤器(Biotek ELx405)将细胞板用PBS缓冲液洗涤一次。随后用PBS缓冲液中的2%BSA将板封闭,并在室温下孵育1小时。细胞板用洗涤缓冲液洗涤3次,并加入阳性对照抗体和稀释的样品。2小时的孵育之后,细胞板用300μl洗涤缓冲液洗涤6次,并且加入生物素化的山羊抗人Ig-Fc(Bethyl,100μl/孔,在2%BSA中1:5000稀释)作为检测抗体。在孵育和洗涤步骤之后,加入SA-HRP(Invitrogen,在2%BSA中1:8000稀释)。随后板在室温下再孵育1个小时。板用300μl/孔的洗涤缓冲液洗涤6次。加入底物TMB并显色10分钟。加入终止溶液(2M HCl,100μl/孔)以停止进一步的显色,并且使用酶标仪(Molecular Device SpectraMax® M5e)在450nm处读取吸光度。

[0726] 靶标结合试验

[0727] 分别使用CD3+Jurkat和CD19+Ramos细胞系评价设计的分子的结合能力。两个细胞系均获取自美国典型培养物保藏中心(ATCC),并在补充了10%胎牛血清(FBS,Corning,目

录号35-076-CV)的RPMI 1640培养基(Invitrogen,目录号22400105)中培养。

[0728] 采集了10^5细胞每孔的等分,并且用1%牛血清白蛋白(BSA,BovoGen-BSAS)洗涤,随后在96孔圆底板(Corning,目录号3799)中,用系列稀释的待研究抗体在4℃下孵育1小时。用1%BSA洗涤两次后,细胞板用PE缀合的山羊抗人IgG Fc抗体(Jackson Immuno Research Laboratories,Cat.No 109-115-098)在4℃下进一步孵育30分钟。再次将细胞板洗涤两次之后,使用FACSCanto II细胞仪(BD Biosciences)通过流式细胞术分析细胞,并且使用FlowJo软件对相关的荧光强度定量。在Prism软件(GraphPad Software,Inc)中使用四参数非线性回归分析以获取EC_{50}值。

[0729] 双特异性抗体导向的肿瘤细胞杀灭

[0730] 为了获取人T细胞,将来自健康供体的外周血单核细胞(PBMC)通过Ficoll-Paque PLUS(GE Healthcare-17-1440-03)密度离心从肝素抗凝静脉血中新鲜分离。在补充了10%FBS、1%青霉素/链霉素溶液(ScienCell,Cat.No.:0503)、每mL 50单位的人IL-2配体蛋白和10ng/mL OKT3抗体(EBioscience,Cat.No.:16-0037-85)的RPMI1640培养基中培养6天后,将PBMC通过EasySep(Stemcell,Cat.No.:19053)柱,用于富集CD8+ T细胞。使用来自阴性选择柱的CD8+ T细胞作为效应细胞。

[0731] 在细胞毒性试验中,作为靶细胞,CD19+Raji细胞用20nM CellTrace Far Red(Invitrogen,目录号C34564)在37℃预标记30分钟。细胞沉淀随后用补充了10%FBS的不含苯酚的RPMI 1640培养基(Invitrogen,目录号11835030)洗涤两次。在96孔圆底板(Corning,目录号3799)中,Far Red染色的Raji B细胞(20,000个细胞/孔)用分离的CD8+ T细胞(靶细胞:效应细胞的比例为1:5)和系列稀释的双特异性抗体在37℃下培养4小时。培养后,加入3μM碘化丙锭(PI,Invitrogen,目录号P3566)并充分混合以识别死细胞。15分钟后,使用FACSCanto II细胞仪通过流式细胞术分析细胞。双特异性抗体介导的细胞毒性可以被定义为PI阳性靶细胞在Far Red阳性靶细胞中的百分比。使用Prism软件(GraphPad Software,Inc.)确定了T细胞参与的细胞毒性的EC_{50}。

[0732] 质谱表征

[0733] 将蛋白稀释至0.4mg/mL,并且通过在100μL的20mM Tris缓冲液(pH 8.0)中用1μL的PNGase F(Glyko,GKE-5006D)(蛋白与酶的比例为40:1)在37℃下孵育至少4小时来去糖基化。一个等分的去糖基化的双特异性抗体通过在室温下加入2μL 1M DTT至20mM的终浓度15分钟来部分还原。将2μg的各样品以0.4mL/min注射至Acquity UPLC BEH300 C4柱(2.1×100mm,1.7μm)上。流动相A为HPLC级水中的0.1%甲酸(FA)。流动相B为乙腈中的0.1%FA。对于非还原和还原条件,均使用3.0至15.0分钟内24%B至34%B的有效洗脱梯度。通过RP UPLC分离后,非还原和还原条件下的双特异性蛋白的质量通过Waters Xevo G2 Q-TOF检测。使用BiophamaLynx 1.3软件将MS信号去卷积。使用GPMaw程序(6.00版)确定轻链和重链组分的理论质量平均分子量。

[0734] 通过DSF进行的热稳定性测试

[0735] 使用7500高速实时PCR系统(Applied Biosystems)进行了DSF试验。简言之,将19μL的抗体溶液与1μL的62.5X SYPRO Orange溶液(Invitrogen)混合,并加入到96孔板(Biosystems)。以2℃/min的速度将细胞板由26℃加热至95℃,并收集得到的荧光数据。计算了对于不同温度的荧光变化的负导数,并且将最大值定义为熔化温度T_h。如果蛋白具有

多种去折叠转变,则报告前两个T_h,命名为T_{h1}和T_{h2}。T_{h1}总是解释为正式熔化温度T_m以促进不同蛋白之间的比较。数据采集和T_h计算通过其操作软件自动进行。一旦通过软件报告了不同温度的负导数图,则曲线从相变前基线开始下降的曲线上的点可以粗略估计为起始温度T_{on}。

[0736] 实施例13:O-聚糖鉴定

[0737] 先前的质谱数据在TCR-修饰的T3轻链上发现了O-聚糖。与基于氨基酸序列模式定位的N-糖基化位点不同,O-糖基化位点难以从序列中预测。该T3 TCR-嵌合轻链由T3亲本抗体的V区以及TCRα链的恒定区组成。该两个区域都可能具有O-糖基化位点。对原始的T3单克隆抗体再次进行质谱分析,发现该亲本抗体不含O-聚糖,这表明O-聚糖位于TCRα恒定区。

[0738] 已知O-糖基化主要发生在Ser或Thr残基上,并且在TCRα恒定区的序列中存在21个Ser/Thr残基(在下面的序列中以粗体显示)。为了定位O-糖基化位点的确切位置,进行Ala扫描以用Ala替换每个单独的Ser/Thr,并构建21个TCR-修饰的单特异性T3分子。将每个突变体上的潜在的O-聚糖从蛋白质中释放出来,用2-氨基苯甲酸标记,并通过与荧光检测器偶联的HPLC进行定量。O-聚糖信号的丢失可以表明O-糖基化位点的位置。

[0739]
1 11 21 31 41
PDIQNPDPAV YQLRDSKSSD KSVCLFTDFD SQTQVSQSKD SDVYITDKCV
51 61 71 81 91
LDMRSMDFKS NSAVAWSQKS DFACANAFQN SIIPEDTFFP SPESS

[0740] (SEQ ID NO:411)

[0741] 为了鉴定和定量O-聚糖的量,开发了基于酸性水解和HPLC的方法。用2M TFA(三氟乙酸)水解样品,并释放O-聚糖的单糖。释放的GalN(半乳糖胺)(来自O-聚糖的GalNAc(N-乙酰基-D-半乳糖胺)和Gal(半乳糖)用2-氨基苯甲酸标记,通过与FLD(荧光检测器)检测器偶联的HPLC进行分析并通过外部校准曲线量化。释放的GalN含量与O-聚糖的量直接相关,因为它是O-聚糖的特异性单糖。该方法的结果报道了每摩尔蛋白质的GalN摩尔量,其代表1摩尔蛋白质含有的O-聚糖的摩尔量。

[0742] 表34显示了所有突变体的定量的O-聚糖水平。双特异性分子E17-设计_2-QQQQ用作对照蛋白。数据显示每摩尔E17-设计_2-QQQQ蛋白上有0.24摩尔O-聚糖。由于这是仅具有一条TCR修饰的T3轻链的双特异性抗体,因此两条链的总O-聚糖水平应加倍,即约0.48mol/mol。在所有21个突变体中,大多数保留了预期的O-聚糖量。样品#3、#8、#10和#20具有略微增加的信号。样品#19表现出明显的O-聚糖损失。信号甚至低于对照蛋白质的信号。因此,位置S91被鉴定为主要的O-糖基化位点。S19、S36、S41和S94被鉴定为可能的O-糖基化位点。

[0743] 表34.各种单一Ala突变体上的O-聚糖定量(残基编号列于表19A中)

[0744]

项目编号		WBP3438	分析编号	AS1803474
测试项目		单糖分析	SOP 编号	PD-PAS-LAB-090-02
样品编号	样品 ID	测试结果(mol/mol 蛋白)		
		半乳糖胺		
196388	E17-Design_2-QQQQ	0.24 (x2)		
1	T3.uIgG4.SP(S16A)	0.41		
2	T3.uIgG4.SP(S18A)	0.43		
3	T3.uIgG4.SP(S19A)	0.38		
4	T3.uIgG4.SP(S22A)	0.45		
5	T3.uIgG4.SP(T27A)	0.57		
6	T3.uIgG4.SP(S31A)	0.44		
7	T3.uIgG4.SP(T33A)	0.42		
8	T3.uIgG4.SP(S36A)	0.36		
9	T3.uIgG4.SP(S38A)	0.47		
10	T3.uIgG4.SP(S41A)	0.37		
11	T3.uIgG4.SP(T46A)	0.50		
12	T3.uIgG4.SP(S55A)	0.43		
13	T3.uIgG4.SP(S60A)	0.53		
14	T3.uIgG4.SP(S62A)	0.56		
15	T3.uIgG4.SP(S67A)	0.57		
16	T3.uIgG4.SP(S70A)	0.52		
17	T3.uIgG4.SP(S81A)	0.53		
18	T3.uIgG4.SP(T87A)	0.55		
19	T3.uIgG4.SP(S91A)	0.12		
20	T3.uIgG4.SP(S94A)	0.32		
21	T3.uIgG4.SP(S95A)	0.61		

[0745] 实施例14:与Fcγ受体、C1q和FcRn的结合

[0746] 方法

[0747] 通过SPR检测Fcγ受体结合亲和力

[0748] 使用Biacore T200(或Biacore 8K)检测针对FcγR的抗体结合亲和力。在抗his抗体固定的CM5传感器芯片(GE)上捕获每种受体。将不同浓度的抗体以30uL/min的流速注射到传感器芯片上,进行60s的结合相,然后进行60s的解离相。然后在每个结合循环后通过10mM甘氨酸(pH 1.5)使芯片再生。

[0749] 从测试传感图中减去空白表面和缓冲通道的传感图。使用Langmiur分析(对于FcγRI)或稳态模型(对于其他受体)通过1:1模型拟合实验数据。将150KDa的分子量用于计算抗体的摩尔浓度。

[0750] 通过ELISA检测C1q结合

[0751] 用抗体样品以3μg/mL在4℃下对ELISA板(Nunc)包被过夜。封闭和洗涤后,从600μg/mL开始梯度稀释C1q,并在室温下孵育2小时。然后洗涤平板,随后与绵羊抗人C1q Ab-HRP一起孵育1小时。洗涤后,加入TMB底物并用2M HCl终止相互作用。使用酶标仪(Molecular Device)读取450nm处的吸光度。

[0752] 通过SPR测量FcRn结合亲和力

[0753] 使用Biacore T200(或Biacore 8K)检测针对FcRn的抗体结合亲和力。将每种抗体固定在CM5传感器芯片(GE)上。将运行缓冲液(50mM Na2HPO4/NaH2PO4,150mM NaCl,0.05%Tween20,pH6.0)中的不同浓度的FcRn以30uL/min的流速注射到传感器芯片上,进行60s的

结合相,接着进行60s的解离相。然后在每个结合循环后通过1XPBS(pH 7.4)使芯片再生。

[0754] 从测试传感图中减去空白表面和缓冲液通道的传感图。通过稳态模型拟合实验数据。使用45KDa的分子量来计算FcRn的摩尔浓度。

[0755] 结果

[0756] 由于所有上述IgG1是具有LALA突变的IgG1,通过SPR研究了在IgG4和野生型IgG1(T3U4.E17-2.(2).uIgG1(具有knobs-into-holes的野生型IgG1))中E17-设计_2-QQQQ对Fc γRI、Fc γRIIa(H167)、Fc γRIIa(R167)、Fc γRIIb、Fc γRIIIa(F176)、Fc γRIIIa(V176)和Fc γRIIIb的结合活性。

[0757] 下面提供了T3U4.E17-2.(2).uIgG1构建体的相关序列。

[0758]

T3U4.E17-2.(2).uIgG1	U4-LC (SEQ ID NO: 371)	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSTVNYMHWYQQKPGKAPKLLI YSTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQWSSYPY TFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	U4-HC (SEQ ID NO: 372)	QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYAFTSYNMYWVRQARGQR LEWIGYIDPYNGDTTYNQKFKGRVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCLTTAYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
	T3-LC (SEQ ID NO: 373)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPG QPPKLLIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC TQSHTLRTFGGGTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTQVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACA NAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	T3-HC (SEQ ID NO: 374)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLE WMGWISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTA VYYCARDGYSLYYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAE ISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKE QPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGRASDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

[0759] 表35(IgG4)和表36(野生型IgG1)总结了亲和力。两种分子均显示出对所有Fc γ受体的典型人IgG4和野生型IgG1结合亲和力。

[0760] 表35.通过SPR检测的对Fc受体的IgG4亲和力

[0761]

Fc 受体	K_D (M)
FcγRI	9.79E-09
FcγRIIa (H167)	2.05E-05
FcγRIIa (R167)	1.58E-05
FcγRIIb	2.41E-05

[0762]

FcγRIIIa (F176)	**2.93E-05**
FcγRIIIa (V176)	**1.40E-05**
FcγRIIIb	**>4.10E-05**

[0763] 表36.通过SPR检测的对Fc受体的野生型IgG1亲和力

[0764]

Fc受体	K_D (M)
Fc γ RI	1.30E-09
Fc γ RIIa(H167)	3.58E-06
Fc γ RIIa(R167)	4.83E-06
Fc γ RIIb	8.07E-06
Fc γ RIIIa(F176)	2.08E-06
Fc γ RIIIa(V176)	6.44E-07
Fc γ RIIIb	5.16E-06

[0765] 通过ELISA测试抗体对C1Q的结合活性(图21A-21B)。IgG4中的E17-设计_2-QQQQ在ELISA中未显示结合信号(图21A),而野生型IgG1和对照人IgG1抗体中的E17-设计_2-QQQQ显示正常结合信号(图21B)。

[0766] 实施例15:对称形式的G19、G19R、G25、G25R

[0767] 由于安全性考虑,抗体治疗靶标如CD3xCD19受益于具有单价CD3结合的双特异性抗体。考虑到这一点,通过结合WuXiBody Fab以及knobs-into-holes技术设计了非对称双特异性形式的E17和F16并将其成功生成。然而,一些双特异性靶标如CTLA-4×PD-1受益于对称形式,其可组装两种不同的抗体同时保持其原始效价(即总共四价)以实现所需的协同效应。WuXiBody的核心单元是嵌合的Fab,其可以很容易地掺入非对称和对称形式,以确保同源轻-重链的正确配对。设计了四种基于WuXiBody的对称格式,分别命名为G19、G19R、G25和G25R。

[0768] 图22提供了四种对称形式的示意性描述。在G19和G25中,两个WuXiBody嵌合Fab分别移植在正常抗体的c-末端和n-末端上。G19和G19R之间或G25和G25R之间的差异是每个单独形式中正常和嵌合Fab的反向位置。IgG-Fc以及两个Fab的重链部分被整合到一条链中,而两条轻链可以自由折叠并独立组装。当将三种载体共转染到宿主细胞中时,预期在表达过程中与正常抗体一样地发生重链-重链缔合,而预期每条轻链自组装成其在重链上的自身同源伴侣。

[0769] 设计了对称WuXiBody形式的双特异性CTLA-4x PD-1抗体。采用新的抗PD-1抗体W3055_1.153.7(命名为U6)和商业抗CTLA-4抗体依匹木单抗(命名为T1)来插入新的形式。选择IgG4同种型以确保消除对分子的ADCC和CDC影响。由于U6和T1都可以放在形式的顶部或底部(分别命名为U6T1和T1U6),因此首先使用单形式G19来研究这两种情况。

[0770] 测试的WuXiBody的相关序列如下:

[0771]

样品	质粒编号	序列
T1U6.G19.IgG4	T1-LC (SEQ ID NO: 375)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	T1-U6-HC (SEQ ID NO: 376)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLEWVSTITGGGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNRAGEGYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGR
	U6-LC (SEQ ID NO: 377)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGDNIGNKDVHWYQQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPEGFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSIWVFGGGTKLTVLPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQ

[0772]

		VSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQN SIIPEDTFFPSPESS
U6T1.G 19.IgG4	U6-LC (SEQ ID NO: 378)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGDNIGNKDVHWYQQKPGQAPVLV IYRDSNRPSGIPEGFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSI WVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS HKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
	U6-T1-HC (SEQ ID NO: 379)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLE WVSTITGGGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKNRAGEGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGL EWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAE ISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKE QPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQ DRAKPVTQIVSAEAWGR
	T1-LC (SEQ ID NO: 380)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSS PWTFGQGTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQ VSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQN SIIPEDTFFPSPESS
U6T1.G 19R.IgG4	U6-LC (SEQ ID NO: 381)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGDNIGNKDVHWYQQKPGQAPVLV IYRDSNRPSGIPEGFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSI WVFGGGTKLTVLPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQ VSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQN SIIPEDTFFPSPESS
	U6-T1-HC (SEQ ID NO: 382)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLE WVSTITGGGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKNRAGEGYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQ PALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYA DSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDY WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRV
	T1-LC (SEQ ID NO: 383)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSS PWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
U6T1.G 25.IgG4	U6-LC (SEQ ID NO: 384)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGDNIGNKDVHWYQQKPGQAPVLV IYRDSNRPSGIPEGFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSI WVFGGGTKLTVLPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQ VSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQN

[0773]

		SIIPEDTFFPSPESS
	U6-T1-HC (SEQ ID NO: 385)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLE WVSTITGGGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKNRAGEGYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQ PALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRGGGGSGGGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLR LSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPFDYWGQG TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLGK
	T1-LC (SEQ ID NO: 386)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSS PWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
[0773]	U6T1.G25R.IgG4 U6-LC (SEQ ID NO: 387)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGDNIGNKDVHWYQQKPGQAPVLV IYRDSNRPSGIPEGFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSI WVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS HKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
	U6-T1-HC (SEQ ID NO: 388)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLE WVSTITGGGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKNRAGEGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVGGGGSGGGGSQVQLVE SGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFIS YDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCAR TGWLGPFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKA TLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDS RYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPV TQIVSAEAWGRYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLGK
	T1-LC (SEQ ID NO: 389)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSS PWTFGQGTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQ VSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQN SIIPEDTFFPSPESS
	U6T4.G26.IgG4 U6-LC (SEQ ID NO: 390)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGDNIGNKDVHWYQQKPGQAPVLV IYRDSNRPSGIPEGFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSI WVFGGGTKLTVLPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQ VSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQN SIIPEDTFFPSPESS
	U6-HC-T4-LC (SEQ ID NO: 391)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLE WVSTITGGGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKNRAGEGYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQ

[0774]

		PALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRGGGGSGGGGSDIVMTQTPLSLSVTPGQPASI SCRSSQSLLNSDGNTYLYWYLQKPGQSPQLLIYLVSKLGSGVPNRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHDPWTFGGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
	T4-HC (SEQ ID NO: 392)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVTYHTITSGYDWTWIRKPPGKGM EWIGYISYSGNTNYNPSLKSRVTISRDTSKNQFFLKLSSVTAADTAVY YCASMMVPHYYVMDAWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
U6T5.G19.IgG4	U6-LC (SEQ ID NO: 393)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGDNIGNKDVHWYQQKPGQAPVLV IYRDSNRPSGIPEGFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSI WVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS HKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
	U6-T5-HC (SEQ ID NO: 394)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLE WVSTITGGGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKNRAGEGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYFMNWVRQAPGQG LEWMGRVDPEQGRADYAEKFKKRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRAMDNYGFAYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPS EAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPL KEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEW TQDRAKPVTQIVSAEAWGR
	T5-LC (SEQ ID NO: 395)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSANSALSYMYWYQQKPDQSPKLW VHGTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHHWSNT QWTFGGGTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQ VSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQN SIIPEDTFFPSPESS
U6T5.G19R.IgG4	U6-LC (SEQ ID NO: 396)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGDNIGNKDVHWYQQKPGQAPVLV IYRDSNRPSGIPEGFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSI WVFGGGTKLTVLPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQ VSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQN SIIPEDTFFPSPESS
	U6-T5-HC (SEQ ID NO: 397)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLE WVSTITGGGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKNRAGEGYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQ PALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY

[0775]

		TQKSLSLSLGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPG SSVKVSCKASGYTFTNYFMNWVRQAPGQGLEWMGRVDPEQGRAD YAEKFKKRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRAMDNYG FAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY TCNVDHKPSNTKVDKRV
	T5-LC (SEQ ID NO: 398)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSANSALSYMYWYQQKPDQSPKLW VHGTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHHWSNT QWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
U6T5.G25.IgG4	U6-LC (SEQ ID NO: 399)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGDNIGNKDVHWYQQKPGQAPVLV IYRDSNRPSGIPEGFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSI WVFGGGTKLTVLPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQ VSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQN SIIPEDTFFPSPESS
	U6-T5-HC (SEQ ID NO: 400)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLE WVSTITGGGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKNRAGEGYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEI SHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQ PALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQD RAKPVTQIVSAEAWGRGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGSSVK VSCKASGYTFTNYFMNWVRQAPGQGLEWMGRVDPEQGRADYAEK FKKRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRAMDNYGFAYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLGK
	T5-LC (SEQ ID NO: 401)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSANSALSYMYWYQQKPDQSPKLW VHGTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHHWSNT QWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	U6-LC (SEQ ID NO: 402)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGDNIGNKDVHWYQQKPGQAPVLV IYRDSNRPSGIPEGFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSI WVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS HKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
U6T5.G25R.IgG4	U6-T5-HC (SEQ ID NO: 403)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLE WVSTITGGGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKNRAGEGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVGGGGSGGGGSQVQLV QSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYFMNWVRQAPGQGLEWMG RVDPEQGRADYAEKFKKRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CARRAMDNYGFAYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISH TQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPA LQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRA KPVTQIVSAEAWGRYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK

[0776]

		TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
	T5-LC (SEQ ID NO: 404)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSANSALSYMYWYQQKPDQSPKLWVHGTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHHWSNTQWTFGGGTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
T4U6.G27.IgG4	T4-HC-U6-LC (SEQ ID NO: 405)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVTYHTITSGYDWTWIRKPPGKGMEWIGYISYSGNTNYNPSLKSRVTISRDTSKNQFFLKLSSVTAADTAVYYCASMMVPHYYVMDAWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGDNIGNKDVHWYQQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPEGFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSIWVFGGGTKLTVLPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	U6-HC (SEQ ID NO: 406)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLEWVSTITGGGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNRAGEGYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGR
	T4-LC (SEQ ID NO: 407)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLLNSDGNTYLYWYLQKPGQSPQLLIYLVSKLGSGVPNRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHDPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
T4U6.G26R.IgG4	T4-HC-U6-LC (SEQ ID NO: 408)	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVTYHTITSGYDWTWIRKPPGKGMEWIGYISYSGNTNYNPSLKSRVTISRDTSKNQFFLKLSSVTAADTAVYYCASMMVPHYYVMDAWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVGGGGSGGGGSSYELTQPLSVSVALGQTARITCGGDNIGNKDVHWYQQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPEGFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSIWVFGGGTKLTVLPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	U6-HC (SEQ ID NO: 409)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQAPGKGLEWVSTITGGGGSIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNRAGEGYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN

[0777]

		YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSLG
	T4-LC (SEQ ID NO: 410)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSQSLLNSDGNTYLYWYLQKPGQ SPQLLIYLVSKLGSGVPNRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCV QGTHDPWTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0778] U6T1和T1U6构建体均在Expi293系统中正常表达,并且表达的蛋白质在经过蛋白A色谱的一步纯化后达到约90％的纯度。图23A-23B显示了纯化蛋白质的SDS-PAGE和SEC-HPLC表征。为了检查它们的结合能力,之后进行了针对PD-1和CTLA-4靶标的基于细胞的结合测定。图24A-24B显示,如果位于形式的底部,U6和T1都具有降低的结合。考虑到PD-1的功能比CTLA-4具有相对更高的重要性(已知CTLA-4抗体具有更严重的副作用),PD-1结合侧被置于顶部以最大化U6结合(即U6T1,而不是T1U6),并测试如何优化位于底部的CTLA-4结合。

[0779] 进一步研究了其他三种WuXiBody形式G19R、G25和G25R(图22中所示)。此外,获得了参照抗体AK-104(Akeso Biopharma,Inc)(其是用于临床试验的PD-1/CTLA-4双特异性抗体)并用作直接比较的对照。

[0780] 由于PD-1功能的重要性,U6保持在所有形式的顶部以最大化PD-1结合,而T1保持在底部以实现良好的CTLA-4结合。所有构建的分子在Expi293中很好地表达,并且在蛋白A色谱的一步纯化后容易实现>90％的纯度。图25A-25B显示通过SDS-PAGE以及SEC-HPLC表征的纯化的蛋白质。

[0781] 然后进行针对PD-1和CTLA-4的基于细胞的结合测定以检查所有新构建分子的结合能力。图26A-26B显示了设计的构建体和参照抗体之间的结合曲线比较。数据显示所有蛋白质具有与参照抗体非常相似的PD-1结合。此外,CTLA-4结合在G25和G25R形式中明显改善,并且实现了与参照抗体相当的性能(<＝2倍)。然而,G19R形式仍然效果不太好。G19和G19R很可能存在阻止T1有效结合的相同问题。

[0782] 通过检查它们对两种靶标的各自配体PD-L1和CD80的竞争能力,进一步表征了分子的功能。图27A-27B证实这些分子在与PD-L1竞争时具有与参照相当的性能。对于CTLA-4方面,G25R形式在与CD80竞争时表现出与参照相似的能力。其他两种形式的结果相对较差。G25和G25R之间的差异是TCR恒定区的位置。似乎将T1转换为WuXiBody形式促进了T1的活性,尽管T1仍处于U6之下。这提供了一个很好的例子,证明通过检查有限数量的WuXiBody衍生形式可以有效地筛选出有功能的前导形式。

[0783] 因此,获得了与参照抗体相似的功能性PD-1/CTLA-4双特异性抗体。WuXiBody形式非常通用,即任何新的抗体都可以适应这些形式并发挥其功能。如果有良好的亲本抗体,它可用于产生优于参照抗体的分子。

[0784] 为了证明该概念,开发并以G19、G19R,G25和G25R四种形式实现了另一种抗-CTLA-4抗体W3162_1.154.8-z35(命名为T5),其具有比依匹木单抗强得多的亲和力,如图22所示。同样地,所有新的构建体在Expi293细胞中很好地表达,并且通过一步蛋白A色谱可以被容易地纯化。蛋白质的纯度如图28A-28B所示。

[0785] 进行并比较了所有U6T5分子、先前鉴定的U6T1.G25R分子以及参照抗体的结合。结

果列于图29A-29B中。PD-1侧保持之前观察到的原始结合行为,因为在任何形式中没有PD-1抗体被替换。然而,对于CTLA-4侧,所有U6T5构建体(甚至G19和G19R形式)都表现出明显优于U6T1.G25R以及参照分子的结合。U6T5.G25是所有新蛋白质中最强的蛋白质,与参照抗体相比,其EC_{50}提高1.6倍,并且具有提高大于3倍的最高值。在ELISA双重结合测定和FACS竞争测定中进一步表征该分子。图30证明了该分子同时对两个靶标的有效双重结合。图31A-31B中的数据证实U6T5.G25具有明显改善的对CD80与CTLA-4的结合的竞争能力。这证明WuXiBody形式足够灵活以处理不同的亲本抗体。当分子插入WuXiBody形式时,亲本抗体的优良部分可以被很好地保留和反映。

[0786] 表征了覆盖所有四种对称形式的分子的热稳定性。大多数分子显示出约60℃的熔化温度(如表37所示),这与上面所示的不对称形式一致。

[0787] 表37:WuXiBody形式的代表性抗体的熔化温度

[0788]

蛋白质名称	同种型	pI	缓冲液	浓度 (mg/ml)	T_h1 (℃)	T_h2 (℃)
T1U6.G19.IgG4	IgG4,κ,λ	5.92	PBS	1.3	60.8	69.9
U6T1.G19.IgG4	IgG4,κ,λ	5.92	PBS	0.9	59.1	72.8
U6T1.G25R.IgG4	IgG4,κ,λ	6.06	PBS	1.385	60.8	73.9
U6T5.G19.IgG4	IgG4,κ,λ	5.93	PBS	0.6	56.2	74.1
U6T5.G19R.IgG4	IgG4,κ,λ	5.87	PBS	1.2	63.4	—
U6T5.G25.IgG4	IgG4,κ,λ	5.93	PBS	0.7	63.4	—
U6T5.G25R.uIgG4	IgG4,κ,λ	5.99	PBS	0.5	57.2	74.1

[0789] 实施例16:轻-重链交换的嵌合Fab

[0790] 仔细设计了总共111种潜在的基于WuXiBody的形式。除了上面显示的E17、F16、G19、G19R、G25和G25R之外,还设计了具有轻-重链交叉的TCR-嵌合Fab的几种形式。这些被命名为G26、G26R和G27,如图32所示。这次,使用抗体对U6和T4,其中T4是抗-CTLA-4抗体WBP3162-1.146.19-z12。T4U6配对采用G27和G26R形式开发。图33A-33B显示了通过SDS-PAGE和SEC-HPLC表征的纯化蛋白质。虽然两种蛋白质都被表达,但T4U6.G27.IgG4纯度更低,而T4U6.G26R.IgG4具有正确的分子量和高纯度。在FACS结合中表征了后一分子的结合能力。图34A-34B显示由于位于底部,PD-1结合受到影响,而CTLA结合侧显示完全恢复,因为它被置于该形式的顶部。

[0791] 在形式G26上尝试进行了U6T4配对。表达和纯化步骤均良好地完成,如图35A-35B所示。进行了ELISA和FACS结合,数据显示在图36A-36D中。这些数据证明轻-重链交叉的嵌合Fab仍然可以很好地起作用。该分子的熔化温度约为63.4,如表38所示。

[0792] 表38.U6T4.G26.IgG4的熔化温度

[0793]

蛋白质名称	同种型	pI	缓冲液	浓度 (mg/ml)	T_h1 (℃)	T_h2 (℃)
U6T4.G26.IgG4	IgG4,κ,λ	5.93	PBS	0.8	63.4	-

[0794] 实施例17:双特异性抗CD13x CD19 WuXiBody

[0795] 背景

[0796] 目标生物学

[0797] 人CD19是属于免疫球蛋白超家族的I型跨膜蛋白(Carter等,Curr Dir Autoimmun,7:4-32(2004))。它在大多数B细胞上表达,但在浆细胞、干细胞或正常骨髓谱系上未检测到(Tedder,Nat Rev Rheumatol,5(10):572-577(2009))。CD19通过调节B细胞受体(BCR)依赖性和非依赖性信号传导而关键性地参与建立内在B细胞信号传导阈值(Wang等,Experimental Hematology&Oncology,1:36(2012))。CD19具有比CD20更广泛的表达。CD19表达的模式保持在B细胞恶性肿瘤中,涵盖B细胞淋巴瘤的所有亚型(从无痛形式到侵袭性形式),以及B细胞慢性淋巴细胞白血病和非T急性淋巴细胞白血病,并允许靶向早期B细胞的肿瘤适应症例如急性淋巴细胞白血病(ALL)(其不能被利妥昔单抗靶向)。已经研究了几种CD19单克隆抗体用于淋巴瘤治疗(美国专利申请公开号20140072587A1,美国专利号8,242,252B2和美国专利号8,097,703B2)。

[0798] CD3 T细胞共受体是由四条不同的链(CD3γ链、CD3δ链和两条CD3ε链)组成的蛋白质复合物。这四条链与被称为T细胞受体(TCR)的分子和ζ链缔合以在T淋巴细胞中产生激活信号。TCR、ζ链和CD3分子组成TCR复合物,其中TCR作为亚基用于识别和结合抗原,并且CD3作为亚基用于将抗原刺激转移和运载至信号传导途径,并最终调节T细胞活性。CD3蛋白几乎存在于所有T细胞中。CD3-TCR复合物调节固有和适应性免疫应答中的T细胞功能,以及细胞和体液免疫功能。这些包含通过广泛的细胞毒性作用消除病原生物和控制肿瘤生长。对人CD3特异的小鼠单克隆抗体,例如OKT3(Kung等,Science,206:347-9(1979)),是开发用于治疗的第一代CD3抗体。尽管OKT3具有强免疫抑制效力,但其临床应用受到与其免疫原性和促有丝分裂潜能相关的严重副作用的阻碍(Chatenoud,Nature Reviews,3:123-132(2003))。OKT3诱导抗球蛋白反应,促进其自身的快速清除和中和(Chatenoud等,Eur.J.Immunol。,137:830-8(1982))。另外,OKT3体外诱导T细胞增殖和细胞因子产生,并体内导致细胞因子的大规模释放(Hirsch等,J.Immunol,142:737-43(1989))。这种严重的副作用限制了OKT3在移植中的更广泛使用以及将其应用扩展至其他临床领域如自身免疫(Id.)。

[0799] 靶向CD3和CD19的双特异性抗体可以同时结合T细胞和B细胞。一旦双特异性抗体与CD3阳性T细胞和CD19阳性B细胞结合,就形成细胞溶解性突触。然后通过细胞毒性T细胞中从颗粒释放的穿孔素和颗粒酶而诱导细胞毒性,后者诱导细胞凋亡并裂解恶性B细胞。

[0800] 已经证明,博纳吐单抗(blinatumomab)的活性不依赖于I类MHC的抗原呈递和TCR识别。因此,它可以规避各种肿瘤介导的免疫逃逸机制,例如抗原呈递机制的受损和肿瘤微环境中负性共刺激信号的激活。

[0801] 未满足的医疗需求

[0802] 成人中急性淋巴细胞白血病(ALL)的治疗仍然具有挑战性,并且需要新的治疗方法。使用目前的疗法,取决于初始缓解的持续时间、年龄和细胞遗传学,反应率为30%至50%。在使用第一代抗CD20抗体的方案下,一种非霍奇金淋巴瘤(NHL)亚型的总体反应率大于90%。然而,几种NHL亚型对这些疗法没有反应,并且大多数具有反应性NHL的患者最终在标准联合免疫疗法/化疗方案后复发。因此,这些未满足的需求需要新的一线疗法和新的救援方案。

[0803] 材料和方法

[0804] 表达食蟹猴CD19的细胞系的产生

[0805] 将全长人或食蟹猴CD19的基因克隆到pcDNA3.3载体中。然后使用Lipofectamine 2000将每种表达载体分别转染到CHO-K1细胞中。将细胞在含有10%FBS的F12-K中培养。转染后24-48小时加入杀稻瘟素。选择2至3代后,通过PE缀合的抗CD19抗体和抗PE微珠(Miltenyi-013-048-801)富集细胞。稳定的单细胞克隆通过有限稀释分离,并使用抗CD19抗体通过FACS进行筛选。

[0806] 表达靶标的肿瘤系

[0807] Raji和Jurkat细胞来自ATCC。Ramos细胞来自ECACC。所有肿瘤细胞均在RPMI1640/10%FBS中培养。

[0808] WuXiBody W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP和W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP的构建

[0809] 通过PCR从公司内的现有DNA模板扩增VL、VH、Ck、CH1基因。由Genewiz Inc.合成Cα和Cβ基因。将抗CD19天然或抗CD3嵌合轻链基因插入含有CMV启动子和κ信号肽的线性化载体中。将抗CD3 VH-Cβ的DNA片段插入含有具有knob突变的人IgG4S228P恒定区CH2-CH3的线性化载体中。将抗CD19 VH-CH1的DNA片段插入含有具有hole突变的人IgG4S228P恒定区CH2-CH3的线性化载体中。载体含有CMV启动子和人抗体重链信号肽。

[0810] W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP和W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP的表达和纯化

[0811] 根据制造商的说明书,使用Expi293表达系统试剂盒(ThermoFisher-A14635)将重链和轻链表达质粒共转染到Expi293细胞中。转染后5天,收集上清液,使用蛋白A柱(GE Healthcare-17543802)和另外的尺寸排阻柱(GE Healthcare-17104301)纯化蛋白质。通过Nano Drop测量抗体浓度。通过SDS-PAGE和HPLC-SEC评估蛋白质的纯度。

[0812] 通过FACS检测靶标结合

[0813] 分别使用Jurkat和Ramos评估双特异性抗体与表达CD3和CD19的细胞的结合。使用非相关抗体作为同种型对照。将细胞以10^5个细胞/孔的密度涂布在96孔板(Corning-3799)中,并用PBS/1%BSA洗涤。将抗体连续稀释并与细胞在4℃孵育1小时。将PE缀合的山羊抗人IgG Fc抗体(Jackson-109-115-098)用于检测。洗涤和重悬后,通过流式细胞术(Canto II,BD Biosciences)分析细胞。使用FlowJo软件分析数据。使用Prism GraphPad软件,利用四参数非线性回归分析来计算EC_{50}值。

[0814] 与食蟹猴CD3的结合

[0815] 通过蛋白质结合ELISA测试CD3×CD19双特异性抗体与食蟹猴CD3的结合。用100ul碳酸盐-碳酸氢盐缓冲液(20mM Na2CO3,180mM NaHCO3,PH9.2)中的1μg/ml食蟹猴CD3ε蛋白(Acro,#CDE-C5226)对96孔高蛋白结合ELISA板(Nunc MaxiSorp,ThermoFisher,Thermo-442404)在4℃下包被过夜。用每孔300μL的PBS/0.5‰Tween-20(v/v)洗涤所有孔一次。然后

将孔在室温下用200μL/孔的PBS/2％BSA(BOVOGEN,#BSAS)封闭1小时,并用每孔300μL的PBS/0.5‰Tween-20(v/v)洗涤三次。对于一抗结合,将在PBS/2％BSA中连续稀释的CD3×CD19双特异性抗体加入相关孔中,并在室温下孵育2小时。将板洗涤三次,随后加入100μl 100ng/ml的二抗即山羊抗人IgG Fc-HRP(Bethyl,#A80-304P)。将板在室温下孵育1小时,然后如上所述进行6次洗涤。对于结合检测,将100μl四甲基联苯胺(TMB)底物溶液(Sigma-860336)在室温下于黑暗中加入所有孔中10分钟,然后用100μl 2M HCl终止反应。通过使用**SpectraMax®M5e**酶标仪测量OD450吸光度来确定双特异性抗体与食蟹猴CD3的结合程度。在适当的情况下,使用GraphPad Prism5软件通过四参数非线性回归分析获得结合的EC50值。

[0816] 与食蟹猴CD19的结合

[0817] 通过流式细胞术测定CD3×CD19双特异性抗体与CHOK1细胞上表达的食蟹猴CD19靶蛋白的结合。简而言之,用胰蛋白酶收获过表达食蟹猴CD19的稳定细胞系(WBP701.CHOK1.cPro1.C9,WuXi Biologics),并在1％BSA/1XPBS中稀释至1×10^6个细胞/ml。以1×10^5个细胞/孔(100μl)将细胞加入到96孔U板(Corning,#3799)的每个孔中,并以1500rpm(Eppendorf,#5810R)离心5分钟,然后除去上清液。将在1％BSA/1XPBS中连续稀释的抗体以100μl/孔加入到沉淀的细胞中,并在4℃下孵育1小时。使用非相关的hIgG4抗体作为同种型对照。通过在4℃下以1500rpm离心5分钟,用180ul/孔的1％BSA/1XPBS洗涤细胞两次。将沉淀的细胞重悬于在1％BSA/1XPBS中以1:150稀释的100μl/孔荧光标记的抗人IgG Fc抗体(Jackson,#109-115-098),并在4℃于黑暗中静置30分钟。然后如上所述洗涤细胞两次。最后一次洗涤后,将细胞重悬于80μl 1％BSA/1X PBS中,并用FACS Canto II细胞计数器(BD Biosciences)测量荧光值。通过测量平均荧光(MFI)评估细胞表面结合的抗CD19和CD3双特异性抗体的量。通过FlowJo软件分析FACS原始数据,使用不含抗体或仅含有二抗的孔来建立背景荧光。使用GraphPad Prism 5软件通过四参数非线性回归分析获得结合的EC50值。

[0818] 通过FACS检测亲和力

[0819] 分别使用Jurkat和Ramos细胞通过流式细胞术测定对CD3和CD19的结合亲和力。将细胞以5×10^4个细胞/孔的密度转移到96孔U形底板(BD)中。将待测抗体在1％的1XPBS/1％BSA中以1:2连续稀释,并与细胞在4℃孵育1小时。然后,将板以1500rpm离心4分钟,弃去上清液。将二抗即Alexa647缀合的山羊抗人IgG Fc(Jackson,Cat#109-605-098)或FITC缀合的山羊抗His(Bethyl,Cat#A190-113F)加入到经重悬的细胞中并在4℃于黑暗中孵育30分钟。将细胞洗涤一次并重悬于100μL的1XPBS/1％BSA中。通过流式细胞术(BD Canto II)测量并通过FlowJo分析荧光强度。基于定量珠(Quantum™ MESF Kits,Bangs Laboratories)将荧光强度转化为结合的分子/细胞。K_D由Graphpad Prism5计算。

[0820] 对靶细胞的双重结合

[0821] 通过FACS测试双特异性抗体桥接CD3 T细胞和CD19 B细胞的能力。将Jurkat细胞和Raji细胞分别用20nM CellTrace Far Red(Invitrogen-C34564)和50nM钙黄绿素-AM(Invitrogen-C3099)在37℃以1×10^6个细胞/ml的密度预标记30分钟。将预标记的细胞沉淀用PBS/1％BSA洗涤两次,然后以1:1混合至1×10^6个细胞/ml的最终密度。将细胞混合物离心并用10nM抗体重悬浮,然后孵育1小时。孵育后立即通过流式细胞术分析细胞混合物。

桥接百分比计算为同时标记有Far-Red和钙黄绿素的事件的百分比。

[0822] 细胞毒性测定

[0823] 通过Ficoll-Paque PLUS(GE Healthcare-17-1440-03)密度离心从肝素化的静脉血中新鲜分离外周血单核细胞(PBMC)。然后将获得的PBMC通过EasySep(Stemcell-19053)柱以富集CD8+ T细胞,其用作效应细胞。通过流式细胞术测定抗体介导CD8+ T细胞的肿瘤细胞裂解的功效。在细胞毒性测定中,将Raji CD19 B细胞作为靶细胞,并用20nM CellTrace Far Red(Invitrogen-C34564)在37℃预标记30分钟,然后用不含酚的补充有1%FBS的RPMI 1640(Invitrogen-11835030)洗涤细胞沉淀两次。将Far Red染色的Raji(每孔20000个细胞)在96孔圆底板(Corning-3799)中与分离的CD8+ T细胞(效应细胞/靶细胞比例为5:1)和连续稀释的抗体在37℃孵育4小时。孵育后,加入3μM碘化丙锭(PI,Invitrogen-P3566)并充分混合以鉴定死细胞。15分钟后,使用FACSCanto II细胞计数器通过流式细胞术分析细胞。Ab介导的细胞毒性可以定义为Far Red阳性靶细胞中PI阳性靶细胞的百分比。使用Prism测定细胞毒性的EC50。

[0824] T细胞活化测定

[0825] 分泌的细胞因子TNFα和IFNγ

[0826] 分泌到上清液中的TNFα和IFNγ的量可以用来反映T细胞是否被激活。CD4和CD8阳性T细胞的分离程序在“T细胞活化(细胞内细胞因子TNFα和IFNγ染色)”部分中进行了描述。将Raji人B细胞(2×10^4个细胞/孔)、CD4或CD8 T细胞(1×10^5个细胞/孔)和抗体的混合物在37℃下共孵育24小时。收集上清液,然后以1500rpm离心反应混合物5分钟。通过人TNF ELISA试剂盒(R&D-DY210)和人IFNγELISA试剂盒(捕获抗体:Thermo Fisher-M700A,检测抗体:Thermo Fisher-M701B,标准物质:PEROTECH-300-02)分别测定上清液中TNFα和IFNγ的量。

[0827] 夹心ELISA的程序如下。根据试剂盒的说明书,用50μl/孔的捕获抗体的碳酸盐-碳酸氢盐缓冲液(20mM Na2CO3,180mM NaHCO3,PH9.2)对96孔高蛋白结合ELISA板(ThermoFisher-442404)在4℃或室温下包被过夜。将所有孔用每孔300μl的PBS/0.5%Tween-20(v/v)洗涤三次,并且在测定的后续洗涤步骤中均进行相同的此程序。然后针对TNFα用PBS/2%BSA(BovoGen Biologicals-BSAS)和针对IFNγ用100%酪蛋白(Pierce-37528)封闭孔1小时,然后洗涤3次,随后在室温下使如上收集的上清液或标准物质(50μl/孔)结合1小时,之后洗涤3次。对于抗体结合的检测,将针对TNFα在PBS/2%BSA中和针对IFNγ在50%酪蛋白中稀释的相应抗体加入相关孔中,并在室温下孵育2小时。将板洗涤三次,随后加入50μl的SA-HRP二抗。将板在室温下孵育1小时,然后如上所述进行6次洗涤。对于结合检测,将50μl四甲基联苯胺(TMB)底物溶液(Sigma-860336)加入所有孔中,静置10分钟,然后用50μl 2M HCl终止反应。通过使用**SpectraMax®M5e**酶标仪测量OD450吸光度来确定TNFα和IFNγ的量。

[0828] T细胞活性测定-表面标志物CD25和CD69的表达

[0829] 通过表面受体CD25和CD69的染色信号反映T细胞是否被激活。CD4和CD8阳性T细胞的分离程序在“T细胞活化(细胞内细胞因子TNFα和IFNγ染色)”部分中进行了描述。将Raji人B细胞(2×10^4个细胞/孔)、CD4或CD8 T细胞(1×10^5个细胞/孔)和抗体的混合物在37℃下共孵育24小时。用1%BSA洗涤一次后,将细胞沉淀重悬浮于含有FITC小鼠抗人CD4(BD-

550628)或PerCpCy5.5小鼠抗人CD8(BD-560662)、PE小鼠抗人CD69(BD-560968)和APC小鼠抗人CD25(BD-555434)的染色缓冲液中,然后在4℃孵育30分钟。洗涤细胞两次后,通过流式细胞术测定FITC或PerCpCy5.5阳性细胞中PE和APC阳性细胞的百分比。

[0830] 热稳定性(DSF)

[0831] 使用QuantStudio™ 7Flex实时PCR系统(Applied Biosystems)研究抗体的熔化温度(Tm)。将19μL抗体溶液与1μL 62.5X SYPRO Orange溶液(Invitrogen)混合,并转移至96孔板(Biosystems)。将板以0.9℃/min的速率从26℃加热至95℃,并收集所得的荧光数据。计算相对于不同温度的荧光变化的负导数,并将最大值定义为熔化温度Tm。如果蛋白质具有多个去折叠转变,则报告前两个Tm,命名为Tm1和Tm2。数据收集和Tm计算由操作软件自动进行。

[0832] 血清稳定性

[0833] 从选择的供体新鲜收集人血液到没有抗凝血剂的聚苯乙烯管中。在室温下静置30分钟后,将人血液以4000rpm离心10分钟以收集血清层。重复离心步骤直至血清澄清。将待检测的抗体与收集的血清以1:9的比例混合,并在37℃下在指定的时间:0天、1天、4天、7天和14天抽取样品。将不同时间点的样品在液氮中快速冷冻并储存在-80℃直至使用。通过FACS分析样品,并通过与没有血清处理的相应抗体进行比较来评估Jurkat CD3 T细胞和Ramos CD19 B细胞的结合能力。

[0834] SPR的Fcγ受体结合亲和力

[0835] 使用Biacore T200(或Biacore 8K)检测针对FcγR的抗体结合亲和力。在固定有抗his抗体的CM5传感器芯片(GE)上捕获每种受体。将不同浓度的抗体以30uL/min的流速注射到传感器芯片上,进行60s的结合相,然后进行60s的解离相。然后在每个结合循环后通过10mM甘氨酸(pH 1.5)使芯片再生。

[0836] 从测试传感图中减去空白表面和缓冲液通道的传感图。使用Langmiur分析(对于FcγRI)或稳态模型(对于其他受体)通过1:1模型拟合实验数据。将150KDa的分子量用于计算抗体的摩尔浓度。

[0837] 通过ELISA检测C1q结合

[0838] 用抗体样品以3μg/mL在4℃下对ELISA板(Nunc)包被过夜。封闭和洗涤后,从600μg/mL开始梯度稀释C1q,并在室温下孵育2小时。然后洗涤平板,随后与绵羊抗人C1q Ab-HRP一起孵育1小时。洗涤后,加入TMB底物并用2M HCl终止相互作用。使用酶标仪(Molecular Device)读取450nm处的吸光度。

[0839] 通过SPR测量FcRn结合亲和力

[0840] 使用Biacore T200(或Biacore 8K)检测针对FcRn的抗体结合亲和力。将每种抗体固定在CM5传感器芯片(GE)上。将运行缓冲液(50mM Na2HPO4/NaH2PO4,150mM NaCl,0.05%Tween20,pH6.0)中的不同浓度的FcRn以30uL/min的流速注射到传感器芯片上,进行60s的结合相,接着进行60s的解离相。然后在每个结合循环后通过1XPBS(pH 7.4)使芯片再生。

[0841] 从测试传感图中减去空白表面和缓冲液通道的传感图。通过稳态模型拟合实验数据。使用45KDa的分子量来计算FcRn的摩尔浓度。

[0842] 鼠Raji/PBMC模型中的功效研究

[0843] 将Raji肿瘤细胞(ATCC® CCL-86™)在补充有10%胎牛血清、100U/ml青霉素和

100μg/ml链霉素的RPMI-1640培养基中于37℃在5％CO_2的气氛中体外维持为单层培养物。每周两次对肿瘤细胞进行常规传代培养。收获在指数生长期生长的细胞并对其计数以用于肿瘤接种。

[0844] 根据制造商的说明书,使用Ficoll-Paque Plus从肝素全血中分离人PBMC。

[0845] 在D0用在0.2ml PBS中与基质胶和新鲜分离的PBMC混合的Raji肿瘤细胞在右侧腹皮下共接种每只小鼠。从D3进行抗体注射(i.v.BIW×4次)。

[0846] 测试物品制备

[0847]

化合物	包装	制备	浓度 mg/ml
同种型对照	9.38 mg/ml	0.031 ml 溶液 + 1.908 ml PBS	1.5
W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP	2.6 mg/ml	B: 0.138 ml 溶液 + 2.254 ml PBS	1.5
W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP		B1: 0.450 ml B + 1.800 ml PBS	0.3
W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP		B2: 0.450 ml B1 + 1.800 ml PBS	0.06

[0848] 肿瘤测量和终点

[0849] 主要终点是观察是否可以延迟肿瘤生长或是否可以治愈小鼠。使用卡尺在两个维度上每周两次测量肿瘤大小,并且使用以下公式以mm3表示体积:$V=0.5a \times b^2$,其中a和b分别是肿瘤的长径和短径。T/C值(以百分比表示)表示抗肿瘤效果。

[0850] 使用下式计算每组的TGI:TGI(%)=[1-(Ti-T0)/(Vi-V0)]×100;Ti是治疗组在给定日的平均肿瘤体积,T0是治疗组在治疗开始当天的平均肿瘤体积,Vi是与Ti同日的媒介物对照组的平均肿瘤体积,V0是治疗开始当天的媒介物组的平均肿瘤体积。

[0851] 食蟹猴PK、毒性和免疫原性

[0852] 通过静脉内推注对一只雄性和一只雌性食蟹猴施用一次1mg/kg的WBP3438。将制剂配制在pH5.0的20mM NaAc-HAc、7.0％(w/w)蔗糖、0.02％(w/v)PS80中。在给药前(第-1天)、0.25h、0.5h、1h、4h、8h、24h、第3天、第7天、第14天、第21天和第28天收集PK血液样品。在第3天、14天(312小时)和28天(480小时)收集抗药物抗体(ADA)样品。

[0853] 通过ELISA测定血清样品中WBP3438和ADA的血清浓度。通过使用Phoenix WinNonlin软件(版本6.3,Pharsight,Mountain View,CA)对猴中WBP3438的血清浓度进行非房室药代动力学分析。线性/对数梯形法则用于获得PK参数。

[0854] 针对一般健康和外观、尤其是皮肤刺激进行了笼侧观察。通过血液学分析仪(ADVIA2120)和化学法(HITACHI 7180)分别测定用于血液学(CBC)的全血样品分析和用于化学检测的血清分析。

[0855] 结果

[0856] 表达食蟹猴CD19的细胞系的产生

[0857] 通过流式细胞术使用抗CD19抗体检测表达食蟹猴CD19的细胞系WBP701.CHO-K1.cpro1.FL.C9的表达。WBP701.CHO-K1.cpro1.FL.C9显示猴CD19的高表达(图37)。

[0858] WuXiBody的生成和优化

[0859] 图1呈现了研究的抗体和形式的示意图。开发了抗CD3抗体T3和抗CD19抗体U4。T3的恒定区(CL和CH1)被TCR的恒定结构域取代以设计与常规抗体正交的独特的轻-重链界面。将TCR修饰的T3和天然的U4与Fc结构域中的“knobs-into-holes”突变共同用于设计双特异性抗体形式E17和F16。

[0860] 来自W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP和W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP的抗CD3和抗CD19结合部分的可变重链和轻链序列提供如下：

[0861]

W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP& W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP	抗 CD3 抗体 VH	DNA 序列 (SEQ ID NO: 353)	CAGGTGCAGCTTGTGCAGTCTGGGG CAGAAGTGAAGAAGCCTGGGTCTAG TGTCAAGGTGTCATGCAAGGCTAGC GGGTTCGCCTTTACTGACTACTACA TCCACTGGGTGCGGCAGGCTCCCG GACAAGGGTTGGAGTGGATGGGAT GGATCTCCCCAGGCAATGTCAACAC AAAGTACAACGAGAACTTCAAAGGC CGCGTCACCATTACCGCCGACAAGA GCACCTCCACAGCCTACATGGAGCT GTCCAGCCTCAGAAGCGAGGACACT GCCGTCTACTACTGTGCCAGGGATG GGTACTCCCTGTATTACTTTGATTA CTGGGGCCAGGGCACACTGGTGAC AGTGAGCTCC
		氨基酸序列 (SEQ ID NO: 352)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG FAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGWI SPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTS TAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSL YYFDYWGQGTLVTVSS

[0862]

	抗 CD3 抗体 VL	DNA 序列 (SEQ ID NO: 355)	GATATCGTGATGACCCAGAGCCCAG ACTCCCTTGCTGTCTCCCTCGGCGA AAGAGCAACCATCAACTGCAAGAGC TCCCAAAGCCTGCTGAACTCCAGGA CCAGGAAGAATTACCTGGCCTGGTA TCAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCT AAGCTGCTCATCTACTGGGCCTCCA CCCGGCAGTCTGGGGTGCCCGATC GGTTTAGTGGATCTGGGAGCGGGA CAGACTTCACATTGACAATTAGCTC ACTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGT CTACTACTGTACTCAGAGCCACACT CTCCGCACATTCGGCGGAGGGACTA AAGTGGAGATTAAG
		氨基酸序列 (SEQ ID NO: 354)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQ SLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKL LIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTL TISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGG GTKVEIK
	抗 CD19 抗体 VH	DNA 序列 (SEQ ID NO: 368)	CAAATGCAGCTCGTCCAGTCTGGAC CTGAAGTGAAGAAGCCCGGGACATC CGTCAAGGTCTCATGTAAGGCTAGC GGGTACGCATTCACTTCCTACAACA TGTACTGGGTGCGCCAGGCCAGAG GACAGAGGTTGGAGTGGATCGGCT ACATCGACCCATACAACGCCGATAC TACCTACAATCAGAAGTTTAAAGGG CGGGTGACCATTACCCGGGATATGT CCACCTCCACCGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACAC AGCCGTGTACTACTGCCTGACAACA GCCTATGCCATGGACTATTGGGGCC AGGGCACACTTGTGACTGTGAGCAG T
		氨基酸序列 (SEQ ID NO: 367)	QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKAS GYAFTSYNMYWVRQARGQRLEWIGY IDPYNADTTYNQKFKGRVTITRDMST STAYMELSSLRSEDTAVYYCLTTAYA MDYWGQGTLVTVSS
	抗 CD19 抗体 VL	DNA 序列 (SEQ ID NO: 370)	GACATCCAGCTCACCCAATCCCCTT CTTTCCTCTCCGCAAGTGTCGGAGA TAGGGTGACTATCACCTGCTCAGCT TCTTCAACCGTGAACTACATGCATT GGTACCAGCAGAAGCCCGGGAAAG CCCCAAAGCTGCTGATCTACAGCAC CTCCAATCTGGCCAGTGGAGTGCCA AGCCGGTTTAGCGGGAGCGGCTCC GGCACTGAATTCACTTTGACAATTA GCAGCCTTCAGCCTGAGGACTTTGC CACATATTACTGTCACCAGTGGTCC AGCTACCCCTACACATTCGGGCAGG

[0863]

			GCACAAAGCTGGAGATTAAG
		氨基酸序列 (SEQ ID NO: 369)	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASST VNYMHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNL ASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPED FATYYCHQWSSYPYTFGQGTKLEIK

[0864] 全长W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP和W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP序列提供如下：

[0865]

抗体	链	序列
W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP	T3-LC (SEQ ID NO: 12)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKN YLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRQSGVPDRFSGSGS GTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGGGTKVE IKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVS QSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDF ACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	T3-HC (SEQ ID NO: 25)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHW VRQAPGQGLEWMGWISPGNVNTKYNENFKGRVTIT ADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSLYYFDY WGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQ PLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQ VQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK
	U4-LC (SEQ ID NO: 23)	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSTVNYMHWYQQ KPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS LQPEDFATYYCHQWSSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	U4-HC (SEQ ID NO: 26)	QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYAFTSYNMY WVRQARGQRLEWIGYIDPYNGDTTYNQKFKGRVTIT RDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCLTTAYAMDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQEEMTKNQVSLSCA VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLGK

[0866]

抗体	链	序列
W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP	T3-LC (SEQ ID NO: 12)	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLLNSRTRKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRQSGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCTQSHTLRTFGGGTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSPESS
	T3-HC (SEQ ID NO: 15)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFAFTDYYIHWVRQAPGQGLEWMGWISPGNVNTKYNENFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGYSLYYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCQEEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
	U4-LC (SEQ ID NO: 23)	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCSASSTVNYMHWYQQKPGKAPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCHQWSSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	U4-HC (SEQ ID NO: 27)	QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYAFTSYNMYWVRQARGQRLEWIGYIDPYNGDTTYNQKFKGRVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCLTTAYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVGGGGSGGGGSQMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYAFTSYNMYWVRQARGQRLEWIGYIDPYNGDTTYNQKFKGRVTITRDMSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCLTTAYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSQEEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0867] W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP的制备

[0868] 通过瞬时表达,抗体W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP的表达效价为高于90mg/L。在2步纯化后,W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP的纯度达到97.5％(SEC-HPLC,图39)。W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP在还原条件下在SDS-PAGE上以75kDa、55kDa和25kDa的表观分子量迁移,对应于两条重链和两条轻链。由于相似的分子量,两条轻链可能重叠。抗体在非还原条

件下以200kDa的表观分子量迁移,表明完整的双特异性分子(图38)。

[0869] W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP的制备

[0870] 通过瞬时表达,抗体W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP的表达效价为高于100mg/L。在2步纯化后,W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP的纯度达到95％(SEC-HPLC,图41)。W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP在还原条件下在SDS-PAGE上以54kDa、56kDa和25kDa的表观分子量迁移,对应于两条重链和两条轻链。由于相似的分子量,两条轻链可能重叠。抗体在非还原条件下以150kDa的表观分子量迁移,表明完整的双特异性分子(图40)。

[0871] 靶结合

[0872] 通过流式细胞术在Ramos和Jurkat细胞上测试W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP与CD19和CD3的结合(图42A-42B)。抗体W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP显示出对Ramos和Jurkat细胞的强结合活性,EC_{50}值分别为15.6nM和47nM。

[0873] 通过流式细胞术在Ramos和Jurkat细胞上测试W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP与CD19和CD3的结合(图43A-43B)。抗体W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP显示出对Ramos和Jurkat细胞的强结合活性,EC_{50}值分别为1.8nM和19.3nM。

[0874] 跨物种结合

[0875] 通过流式细胞术在WBP701.CHO-K1.cpro1.FL.C9细胞(表达CD19的细胞)上测试W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP与食蟹猴CD19的结合(图44)。结合EC_{50}为26nM。使用W331-cynoPro1.ECD.His(食蟹猴CD3ε蛋白)通过ELISA测试W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP与食蟹猴CD3的结合(图45)。结合EC_{50}为0.04nM。

[0876] 对靶细胞的亲和力

[0877] 通过流式细胞术在Ramos和Jurkat细胞上测试W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP与人CD19和CD3的结合亲和力。结合的IgG/游离的IgG针对结合的IgG的作图显示于图46A和46B中。与CD19和CD3结合的拟合K_D值分别为23nM和9.0nM。

[0878] 靶细胞的双重结合

[0879] 通过流式细胞术使用预标记的Jurkat和Raji细胞测试W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP桥接CD3 T细胞和CD19 B细胞的活性(图47A-47B)。Q2显示了桥接的Jurkat和Raji细胞的数量。与阴性对照相比,大约18％的细胞通过双特异性抗体W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP桥接。

[0880] 细胞毒性测定

[0881] 使用CD8+ T细胞和Raji细胞评估W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP的细胞毒活性。孵育4小时后,W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP诱导快速和有效的细胞裂解(图48A),EC_{50}值为15nM。最大细胞杀灭百分比为90％。

[0882] 使用CD8+ T细胞和Raji细胞评估W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP的细胞毒活性。培养4小时后,W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP诱导快速且有效的细胞裂解(图48B),EC_{50}值为3.2nM。最大细胞杀灭百分比为90％。

[0883] 靶特异性T细胞活化

[0884] 在存在或不存在CD19+靶细胞的情况下在通过活化标志物CD69和CD25表明T细胞活化的测定中研究了W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP。结果证明W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP仅在CD19+靶细胞的存在下以剂量依赖性方式诱导T细胞活化标志物CD25和CD69的表达(图

49A-49D)。当B细胞不存在时,在CD4+和CD8+ T细胞亚群中均未观察到CD25和CD69的表达。

[0885] 还在存在或不存在CD19+靶细胞的情况下在细胞因子释放的T细胞活化测定中研究了W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP。结果证明W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP仅在CD19+靶细胞的存在下以剂量依赖性方式诱导IFN-γ和TNF-α释放(图50A-50D)。当B细胞不存在时,在CD4+和CD8+ T细胞亚群中均未检测到IFN-γ和TNF-α。

[0886] 热稳定性

[0887] 使用实时PCR研究W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP的热稳定性。W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP的T_m1和T_m2为60.2℃和72.7℃。

[0888] 血清稳定性

[0889] 将W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP在血清中于37℃孵育14天。通过流式细胞术检测孵育0、1、4、7和14天的抗体的结合活性。结果显示,在人血清中孵育14天后,W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP对CD3和CD19细胞的结合活性没有变化(图51A-51B)。

[0890] Fcγ受体结合

[0891] 通过SPR研究W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP与FcγRI、FcγRIIa(H167)、FcγRIIa(R167),FcγRIIb、FcγRIIIa(F176)、FcγRIIIa(V176)和FcγRIIIb的结合活性。亲和力总结在表39中。W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP显示出对所有Fcγ受体的典型人IgG4结合亲和力。

[0892] 表39.通过SPR研究W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP与Fc受体的亲和力

[0893]

Fc 受体	K_D (M)
FcγRI	9.79E-09
FcγRIIa (H167)	2.05E-05
FcγRIIa (R167)	1.58E-05
FcγRIIb	2.41E-05

[0894]

FcγRIIIa (F176)	2.93E-05
FcγRIIIa (V176)	1.40E-05
FcγRIIIb	>4.10E-05

[0895] 通过ELISA测试抗体对C1Q的结合活性。W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP在ELISA中未显示结合信号(图52),并且对照人IgG1抗体显示正常结合信号。

[0896] FcRn结合

[0897] 通过SPR在pH6.0测试W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP与FcRn的结合。亲和力拟合为2.58μM,这是人IgG4与FcRn的典型亲和力。

[0898] PBMC/Raji异种移植模型中的功效研究

[0899] 在该研究中,研究了W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP在NOG小鼠中携带Raji细胞的混合PBMC人源化模型中的抗肿瘤功效。肿瘤生长曲线如图53所示。

[0900] 在D14,同种型对照治疗组的平均肿瘤大小达到342mm^3。用1.5mg/kg和0.5mg/kg W3438-T3U4.E17-1.uIG4.SP处理产生明显的抗肿瘤活性。平均肿瘤大小分别为78mm^3(T/C=23.0%,TGI=93.9%,p=0.016)和75mm^3(T/C=22.0%,TGI=95.3%,p=0.014),并且在高剂量水平组中一只动物的肿瘤被根除。极低剂量(0.06mg/kg)的W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP未显示出任何抗肿瘤活性。

[0901] WuXiBody在食蟹猴中的药代动力学

[0902] 通过ELISA测试食蟹猴血清中W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP的浓度(图54)。计算的PK参数列于表40中。对于1mg/kg的单次IV注射,W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP的半衰期为152小时。W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP在猴子中显示出比兰妥莫单抗(其在黑猩猩中具有非常短的半衰期(1.5-2.6)小时(欧洲药品管理局评估报告EMA/CHMP/469312/2015))长得多的半衰期。

[0903] 表40.W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP的食蟹猴PK

[0904]

PK 参数	W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP
C_0 (μg/mL)	60.4
$T_{1/2}$ (h)	152
Vd_{ss} (L/kg)	0.0513
Cl (mL/min/kg)	0.00462
$AUC_{0\text{-last}}$ (h*μg/mL)	3552
$AUC_{0\text{-inf}}$ (h*μg/mL)	3708
$MRT_{0\text{-last}}$ (h)	157
$MRT_{0\text{-inf}}$ (h)	187

[0905] 毒性

[0906] 在整个研究过程中,所有猴子都能很好地耐受药物。在研究的生命期内没有观察到不良反应。饮食和体重没有明显变化。血液学和临床化学的参数包括AST、ALT、WBC、HGB和HCT通常在参考范围内。

[0907] 免疫原性

[0908] W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP的免疫原性测试结果显示在图55A-55B中。给药后3、14和28天在猴血清中检测到的针对W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP的抗药物抗体(ADA)的滴度显示与给药前没有显著差异。因此,以1mg/kg单次IV注射W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP未在猴子中出现免疫原性。

[0909] 实施例18:双特异性抗-CTLA-4×PD-1WuXiBody

[0910] 背景

[0911] 癌症免疫疗法已成为治疗癌症的热门研究领域。细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)是免疫检查点的有效靶标之一。在T细胞活化后,CTLA-4在这些T细胞上快速表达,通常发生在抗原与TCR结合的一小时内。CTLA-4可通过与CD28(CD28介导充分表征的T细胞共刺激信号)竞争来抑制T细胞信号传导。CD28与抗原呈递细胞上的配体CD80(B7-1)和CD86(B7-2)结合,并通过诱导白细胞介素-2和抗细胞凋亡因子的产生而导致T细胞增殖。由于CTLA-4与CD80和CD86的亲和力结合比CD28高得多,CTLA-4可以在与CD80和CD86的结合上竞争胜过CD28,从而导致T细胞活化的抑制。除了在活化的T细胞上诱导表达外,CTLA-4在调节性T细胞(Treg)的表面上组成型表达,表明CTLA-4可能是接触介导的抑制所必需的并且与免疫抑制细胞因子例如转化生长因子β和白介素10的Treg产生相关。

[0912] 如许多临床前和临床研究中所证明的,CTLA-4阻断可以诱导肿瘤消退。针对CTLA-4的两种抗体正在临床开发中。依匹木单抗(MDX-010,BMS-734016)是IgG1-κ同种型的完全人抗-CTLA-4单克隆抗体,其是已被批准作为单一疗法用于治疗晚期黑素瘤的一种免疫调节剂。所提出的依匹木单抗的作用机制是干扰CTLA-4(其在活化的T细胞亚群上表达)与专职抗原呈递细胞上的CD80/CD86分子的相互作用。由于CTLA-4和CD80/CD86相互作用促进的T细胞活化的抑制性调节的阻断,这导致T细胞功能增强。由此产生的T细胞活化、增殖和在肿瘤中的淋巴细胞浸润导致肿瘤细胞死亡。商业剂型是用于输注溶液的5mg/ml浓缩物。依匹木单抗也正在接受其他肿瘤类型的临床研究,包括前列腺癌和肺癌。临床开发中的第二种抗CTLA-4抗体曲美木单抗被评估为用于黑素瘤和恶性间皮瘤的单一疗法。

[0913] 程序性死亡-1(PD-1,CD279)是在活化的T细胞和其他免疫细胞上表达的CD28家族的成员。PD-1的参与抑制这些免疫细胞的功能。PD-1具有两种已知的配体,PD-L1(B7-H1,CD274)和PD-L2(B7-DC,CD273),均属于B7家族。PD-L1的表达在淋巴和外周组织中的多种细胞类型上是可诱导的,而PD-L2更局限于包括树突细胞在内的骨髓细胞。PD-1途径的主要作用是减少组织和器官中的炎性免疫应答。

[0914] 用阻断CTLA-4(依匹木单抗)和PD-1(纳武单抗)的单克隆抗体(mAb)的组合进行的免疫疗法显示出超过单独使用每种mAb观察到的临床益处。开发了双特异性抗-CTLA-4×PD-1WuXiBody以通过同时阻断这两种检查点分子来诱导抗肿瘤免疫力。

[0915] 材料和方法

[0916] 一般性材料

[0917] 一般性的研究材料及其来源列于下表中。

[0918]

材料	供应商	目录号
Expi293F™细胞	Thermo Fisher	Cat. A14527
ExpiFectamine293 转染试剂盒	Thermo Fisher	Cat. A14524
Expi293F™表达培养基	Thermo Fisher	Cat. A1435101
Lipofectamine™ 2000 转染试剂	Thermo Fisher	Cat. 11668019
FreeStyle™ 293-F 细胞	Thermo Fisher	Cat. R79007
FreeStyle™ 293 表达培养基	Thermo Fisher	Cat. 12338002
CHO-S 细胞	Thermo Fisher	Cat. A1155701
FreeStyle™ CHO 表达培养基	GIBCO	Cat. 12651014
胎牛血清(FBS)	Corning	Cat. 35-076-CV
Opti-MEM	Thermo Fisher	Cat. 31985070
Ni 柱	GE healthcare	Cat. 17-5247-01
蛋白 A 柱	GE healthcare	Cat. 17-5438-02
Superdex200 prep grade	GE Healthcare	Cat. 17-1043-01
HPLC-SEC	TOSOH	Cat. 0008541
NuPAGE4%-12% Bis-Tris Gel	Thermo Fisher	Cat. NP0322BOX

[0919]

人 CTLA-4: W316-hPro1.ECD.His	Sino Biological	Cat. 11159-H08H
食蟹猴 CTLA-4: W316-cpro1.ECD.his	Sino Biological	Cat. 90213-C08H
人 PD-1: W305-hPro1.ECD.His	公司内部自制	
食蟹猴 PD-1: W305-cynoPro1.ECD.His	R&D	Cat.R&D-8509-PD-050
用于 ELISA 的包被 96 孔板	Nunc MaxiSorp, ThermoFisher	
用于 FACS 的 U 形底 96 孔板	Corning-COSTAR	3799
人 PD-1+ 细胞系: W305-CHO-S.hPro1.C6	公司内部自制	
食蟹猴 PD-1+ 细胞: W305-293F.cPro1.FL.Pool	公司内部自制	
人 CTLA-4+ 细胞系: W316-293F.hPro1.FL	公司内部自制	
食蟹猴 CTLA-4+ 细胞系 W316-293F.cPro1.FL.Pool	公司内部自制	
人 CD80+ 细胞系: W316-CHO-K1.hPro1L1.B9B11	公司内部自制	
人 CD86+ 细胞系 W316-CHO-K1.hPro1L2.A4A7	公司内部自制	
人 PD-1: W305-hPro1.ECD.mFc	公司内部自制	
人 PD-1:	公司内部自制	

	W305-hPro1.ECD.hFc		
	人 PD-1: W305-hPro1.ECD.His	公司内部自制	
	食蟹猴 PD-1: W305-cPro1.ECD.His	公司内部自制	
	CynoPD-1.hFc protein	SinoBiological	90311C02H
	人 CTLA-4: W316-hPro1.ECD.mFc	公司内部自制	
	人 CTLA-4: W316-hPro1.ECD.hFc	公司内部自制	
	人 CTLA-4: W316-hPro1.ECD.His	公司内部自制	
	食蟹猴 CTLA-4: W316-cPro1.ECD.His	公司内部自制	
[0920]	人 PDL1: W315-hPro1.ECD.mFc	公司内部自制	
	CynoPD-L1.hFc-生物素	公司内部自制	
	生物素标记的 W316.hPro1.ECD.hFc	公司内部自制	
	人 CD80: W316-hPro1L1.ECD.His	公司内部自制	
	WBP316-BMK1 (依匹木单抗)	公司内部自制	
	WBP305 BMK1 (纳武单抗)	公司内部自制	
	WBP324-BMK1.IgG1.KDL	公司内部自制	
	同种型对照: WBP332-1.80.12.xAb.hIgG4	公司内部自制	
	HRP 标记的山羊抗人 IgG Fc	Bethyl Laboratories	A80-304P

[0921]

HRP 标记的小鼠抗人 IgG Fc (CH2)	Thermo	MA5-16859
HRP 标记的山羊抗小鼠 IgG Fc	Bethyl Laboratories	A90-231P
HRP 标记的链霉抗生物素蛋白	Lifetechnologies	SNN1004
生物素标记的 抗 His mAb	GenScript	A00613
FITC 标记的山羊抗人 IgG	Jackson	109-095-008
PE 标记的山羊抗人 IgG	Jackson	109-115-098
FITC 标记的山羊抗小鼠 IgG	Abcam	98716
PE 标记的链霉抗生物素蛋白	BD	554061
人 Ficoll-Paque	Stemcell	07861
单核细胞富集试剂盒	Miltenyi	Biotec-130-050-201
$CD4^+$ T 细胞富集试剂盒	Stemcell	19052
$CD4^+CD25^+$ T 细胞富集试剂盒	Miltenyi	130-093-631
重组人 GM-CSF	R&D	215-GM
重组人 IL-2	SL PHARM	
重组人 IL-4; 抗 IL-2 Ab	R&D	AG1815401; MAB602
重组人 IFN-γ 标准品	Peprotech	300-02
抗 IFN-γ 抗体	life technology	M700A;M7001B
H3-胸苷和 MicroScint	Perkin Elmer	NET027001MC
胎牛血清(FBS)	GIBCO	10100147
RPMI 1640 培养基	GIBCO	22400089
DPBS	Corning	21-031-CVR
DELFIA® EuTDA 细胞毒性试剂	PerkinElmer	AD0116
CellTiter-Glo 发光细胞存活	Promega	G7573

[0922]

测定试剂盒		
钙黄绿素-AM	Corning-354216	354216
Far red	Invitrogen	C34572

[0923] 可溶性抗原的产生

[0924] 编码人PD-1(Uniport No.:Q15116)的胞外结构域序列的DNA序列由Sangon Biotech(Shanghai,China)合成,然后将其亚克隆到在C-末端具有6xHis的经修饰的pcDNA3.3表达载体。人、食蟹猴和小鼠CTLA-4以及小鼠和食蟹猴PD-1的蛋白质购自Sino Biological。

[0925] 用纯化的表达载体pcDNA3.3转染Expi293细胞(Invitrogen-A14527)。将细胞培养5天,收集上清液,用Ni-NTA柱(GE Healthcare,175248)进行蛋白质纯化。通过SDS-PAGE和SEC对获得的人PD-1进行QC,然后在-80℃下储存。

[0926] 参照抗体的产生

[0927] 编码抗CTLA-4抗体(WBP316-BMK1)、抗PD-1抗体(WBP305-BMK1)的可变区的DNA序列由Sangon Biotech(Shanghai,China)合成,然后将其亚克隆到具有人IgG1或人IgG4(S228P)的恒定区的经修饰的pcDNA3.4表达载体。用人PD-1和小鼠PD-1免疫大鼠后产生抗PD-1WBP3055-1.153.7.uIgG4k和WBP3055-1.103.11.uIgG4k抗体,并将其转换成IgG4(S228P)形式。合成了编码参照双特异性抗-CTLA-4xPD-1抗体(WBP324-BMK1.IgG1.KDL)的DNA序列。

[0928] 将含有VH和VL基因的质粒共转染到Expi293细胞中。将细胞培养5天,收集上清液,用蛋白A柱(GE Healthcare,175438)或蛋白G柱(GE Healthcare,170618)进行蛋白纯化。通过SDS-PAGE和SEC测试获得的抗体,然后在-80℃下储存。

[0929] 表达靶标的细胞系的产生

[0930] 使用Lipofectamine 2000,用含有编码全长人PD-1或小鼠PD-1的基因的表达载体转染CHO-S或293F细胞。将细胞培养在含有适当选择标记的培养基中。通过有限稀释获得人PD-1高表达稳定细胞系(WBP305.CHO-S.hPro1.C6)和小鼠PD-1高表达稳定细胞系(WBP305.293F.mPro1.B4)。

[0931] 双特异性抗-CTLA-4/PD-1双特异性抗体的产生

[0932] W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP的构建:将编码抗PD-1重链可变区、恒定区1、抗-CTLA-4重链可变区、TCRβ恒定区和IgG4(S228P)恒定区2和3的DNA序列按5'末端至3'末端连接并克隆到经修饰的pcDNA3.3表达载体中。将编码位于TCRα恒定区的5'的抗-CTLA-4抗体轻链可变区的DNA序列克隆到另一个经修饰的pcDNA3.3表达载体中。将抗PD-1轻链克隆到第三个经修饰的pcDNA3.3表达载体中。

[0933] W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP的构建:编码抗PD-1重链可变区、TCRβ链恒定区、抗-CTLA-4重链可变区和IgG4(S228P)恒定区的DNA序列按5'末端至3'末端连接并克隆到经修饰的pcDNA3.3表达载体中。将编码位于TCRα恒定区的5'的抗-PD-1抗体轻链可变区的DNA序列克隆到另一个经修饰的pcDNA3.3表达载体中。将抗CTLA-4轻链克隆到第三个经修饰的pcDNA3.3表达载体中。

[0934] 以下提供W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP的相关序列:

[0935]

LC1	氨基酸序列 (SEQ ID NO: 412)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGDNIGNKDV HWYQQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPEGFSGS NSGNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSIWVF GGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
LC2	氨基酸序列 (SEQ ID NO: 413)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWT FGQGTKVEIKPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTQVSQSKDSDVYITDKCVLDMR SMDFKSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDT FFPSPESS
HC	氨基酸序列 (SEQ ID NO: 414)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSH AMSWVRQAPGKGLEWVSTITGGGGSIYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKNRAGEGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVGGGGSG

[0936]

		GGGSQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGF TFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNK YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAIYYCARTGWLGPFDYWGQGTLVTVLEDLK NVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFY PDHVELSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPA LQDSRYALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQF YGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

[0937] 以下提供W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP的相关序列：

[0938]

LC1	氨基酸序列 (SEQ ID NO: 415)	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGDNIGNKDVH WYQQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPEGFSGSNS GNTATLTISRAQAGDEADYYCQVWDSIWVFGG GTKLTVLPDIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLF TDFDSQTQVSQSKDSDVYITDKCVLDMRSMDF KSNSAVAWSQKSDFACANAFQNSIIPEDTFFPSP ESS
LC2	氨基酸序列 (SEQ ID NO: 416)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCSANSALSYMY WYQQKPDQSPKLWVHGTSNLASGVPSRFSGSG SGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHHWSNTQWTF GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
HC	氨基酸序列 (SEQ ID NO: 417)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHA MSWVRQAPGKGLEWVSTITGGGGSIYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKNRAGEGYFDYWGQGTLVTVLEDLKNVFPP EVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVE LSWWVNGKEVHSGVCTDPQPLKEQPALQDSR YALSSRLRVSATFWQNPRNHFRCQVQFYGLSE NDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRGGGGSGGG GSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT NYFMNWVRQAPGQGLEWMGRVDPEQGRADY AEKFKKRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCARRAMDNYGFAYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY

[0939]

		KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

[0940] 对于该两种双特异性抗体,根据制造商的说明书将一个重链表达载体和两个轻链表达载体共转染到Expi293细胞(ThermoFisher-A14527)中。转染后5天,收获上清液,并使用蛋白A柱(GE Healthcare-17543802)纯化和使用尺寸排阻色谱(GE Healthcare-17104301)进一步纯化。通过Nano Drop测量抗体浓度。使用内毒素检测试剂盒(GenScript-L00350)确认低内毒素水平,该两种双特异性抗体的内毒素水平均低于10EU/mg。通过SDS-PAGE和HPLC-SEC评估蛋白质的纯度。

[0941] 体外表征

[0942] 差示扫描荧光测定法(DSF)

[0943] 使用7500Fast Real-Time PCR系统(Applied Biosystems)进行DSF测定。简言之,将19μL双特异性抗体溶液与1μL 62.5xSYPRO Orange溶液(TheromFisher-S6650)混合并加入96孔板中。将板以2℃/min的速率从26℃加热至95℃,并收集所得的荧光数据。通过其操

作软件自动分析数据,并通过获取相对于温度的所得荧光数据的负导数的最大值来计算Th。Ton可以粗略地确定为负导数图从相变前基线开始下降的温度。

[0944] 通过FACS检测人PD-1结合

[0945] 将工程化的人PD-1表达细胞W305-CHO-S.hPro1.C6以1×10^{5}个细胞/孔接种在U形底96孔板(COSTAR 3799)中。将在1%BSA DPBS中从200nM至0.002nM以3.16倍滴定的抗体加入细胞中。将板在4℃下孵育1小时。洗涤后,向每个孔中加入100μL 1:125稀释的PE-标记的山羊抗人抗体(Jackson 109-115-098),并将板在4℃孵育1小时。通过流式细胞术测试抗体与细胞的结合,并通过FlowJo分析平均荧光强度(MFI)。

[0946] 通过FACS检测食蟹猴PD-1结合

[0947] 将工程化的食蟹猴PD-1表达细胞W305-293F.cynoPro1.FL.pool以1×10^{5}个细胞/孔接种在U形底96孔板(COSTAR 3799)中。将用1%BSA DPBS从40μg/ml至0.0001526μg/ml以4.0倍滴定的抗体加入细胞中。将板在4℃下孵育1小时。洗涤后,向每个孔中加入100μL1:150稀释的PE-标记的山羊抗人抗体(Jackson 109-115-098),并将板在4℃孵育1小时。通过流式细胞术测试抗体与细胞的结合,并通过FlowJo分析平均荧光强度(MFI)。

[0948] 通过FACS检测人CTLA-4结合

[0949] 将工程化的人CTLA-4表达细胞W316-293F.hPro1.FL以1×10^{5}个细胞/孔接种在U形底96孔板(COSTAR 3799)中。将用1%BSA DPBS从200nM至0.002nM以3.16倍滴定的抗体加入细胞中。将板在4℃下孵育1小时。洗涤后,向每个孔中加入100μL 1:150稀释的PE-标记的山羊抗人抗体(Jackson 109-115-098),并将板在4℃孵育1小时。通过流式细胞术测试抗体与细胞的结合,并通过FlowJo分析平均荧光强度(MFI)。

[0950] 通过FACS检测食蟹猴CTLA-4结合

[0951] 将工程化的食蟹猴CTLA-4表达细胞W316-293F.cynoPro1.F1.Pool以1×10^{5}个细胞/孔接种在U形底96孔板(COSTAR 3799)中。将用1%BSA DPBS从40μg/ml至0.00004μg/ml以4倍滴定的抗体加入细胞中。将板在4℃下孵育1小时。洗涤后,向每个孔中加入100μL 1:150稀释的PE-标记的山羊抗人抗体(Jackson 109-115-098),并将板在4℃孵育1小时。通过流式细胞术测试抗体与细胞的结合,并通过FlowJo分析平均荧光强度(MFI)。

[0952] 通过ELISA检测hPD-1和hCTLA-4双重结合

[0953] 为了测试双特异性抗体是否可以与hPD-1和hCTLA-4两者结合,如下开发ELISA测定。将96孔ELISA板(Nunc MaxiSorp,ThermoFisher)在4℃下用在碳酸盐-碳酸氢盐缓冲液中的0.5μg/ml抗原-1(hPD-1-ECD,W305-hPro1.ECD.mFc)包被过夜。在用溶解在PBS中的2%(w/v)牛血清白蛋白(Pierce)封闭1小时后,将不同PD-1×CTLA-4双特异性抗体在含有2%BSA的PBS中的的连续稀释液在平板上室温孵育1小时。孵育后,用每孔300μL的含有0.5%(v/v)Tween 20的PBS洗涤板三次。将0.5μg/ml抗原-2(hCTLA-4-ECD,W316-hPro1.ECD.hFc.生物素)加入板中,并将混合物孵育1小时。将板洗涤三次后,加入链霉抗生物素蛋白-HRP(Lifetechnologies,#SNN1004)(1:20000稀释)并在板上在室温下孵育1小时。用每孔300μL的含有0.5%(v/v)Tween 20的PBS洗涤六次后,每孔加入100μL四甲基联苯胺(TMB)底物用于检测。约5分钟后,通过每孔加入100μL 2M HCl终止反应。用多壁读板器(**SpectraMax®** M5e)测量每个孔在450nm处的吸光度。

[0954] 通过FACS检测hPD-1和hCTLA-4双重结合

[0955] 为了测试双特异性抗体是否可以与hPD-1和hCTLA-4两者结合,如下开发FACS测定。将工程化的人PD-1和CTLA-4表达细胞W305-CHO-S.hPro1.C6和W316-293F.hPro1.F1用50nM的钙黄绿素-AM(Corning-354216)和20nM的Far red(Invitrogen-C34572)分别在37℃下染色20分钟。用溶解在PBS中的1％(w/v)牛血清白蛋白(Pierce)洗涤两次后,将混合的hPD-1(5E4)和hCTLA-4(5E4)细胞以1×10^5个细胞/孔接种在U形底96孔板(COSTAR 3799)中。除去上清液后,向细胞中加入用1％BSA DPBS从7.5nM至0.83nM 3×连续稀释的抗体。将板在4℃下孵育1.5小时。通过流式细胞术测试细胞,并通过FlowJo分析双阳性细胞的百分比。

[0956] 人PD-1竞争性FACS

[0957] 为了测试双特异性抗体是否可以阻断hPD-L1与hPD-1蛋白的结合,进行了竞争性FACS。简而言之,将工程化的人PD-1表达细胞W305-CHO-S.hPro1.C6(公司内部制备)以1×10^5个细胞/孔接种在U形底96孔板(COSTAR 3799)中,将200nM至0.002nM的人PD-L1与5ug/ml人PD-L1蛋白W315-hPro1.ECD.mFc一起加入细胞中。将板在4℃下孵育1小时。洗涤后,通过FITC标记的山羊抗小鼠抗体(abcam 98716 1:125)检测W315-hPro1.ECD.mFc与表达人PD-1的细胞的结合。通过流式细胞术测试抗体与细胞的竞争结合,并通过FlowJo分析平均荧光强度(MFI)。

[0958] 人/食蟹猴CTLA-4与人CD80的结合的阻断

[0959] 使用ELISA测试双特异性抗体是否可以阻断hCTLA-4与hCD80蛋白的结合。简言之,将平底96孔板(Nunc MaxiSorp,ThermoFisher)用0.5μg/ml W316-hPro1.ECD.hFc在4℃下预包被过夜。在用2％BSA封闭后,将100μL从400nM至0.04nM以3.16倍滴定的抗体与0.5μg/ml人CD80蛋白W316-hPro1L1.ECD.His一起移液到每个孔中并在室温下孵育1小时。孵育后,将板用每孔300μL的含有0.5％(v/v)Tween20的PBS洗涤3次。将每孔100μL的0.5μg/ml生物素标记的抗His mAb(GenScript-A00613)加入到板中并孵育1小时。洗涤6次后,通过链霉抗生物素蛋白-HRP(Lifetechnologies,#SNN1004)(1:20000稀释)检测W315-hPro1L1.ECD.His与WBP316-hPro1.ECD.hFc的结合。通过加入100μL TMB底物显色,然后用100μL 2N HCl终止反应。使用微孔板分光光度计(SpectraMax M5e)在450nm处读取吸光度。

[0960] 使用竞争性FACS来测试抗体是否可以阻断人或食蟹猴CTLA-4与细胞表面上的hCD80的结合。简而言之,将表达人CD80的CHO-K1细胞以每孔1×10^5加入到96孔板(COSTAR 3799)的每个孔中,并在4℃下以1500rpm离心4分钟,然后除去上清液。将测试抗体的系列稀释液、阳性和阴性对照与生物素化的人CTLA-4.ECD.hFc混合。由于细胞表面上配体的密度不同,将0.066-0.037μg/mL的hCTLA-4.ECD.hFc-生物素用于表达人CD80的细胞。然后将抗体和CTLA-4的混合物加入细胞中,并在4℃孵育1小时。用200μl FACS洗涤缓冲液(含有1％BSA的DPBS)洗涤细胞两次。将在FACS缓冲液中以1:600稀释的链霉抗生物素蛋白PE(BD Pharmingen-554061)加入细胞中,并在4℃下孵育1小时。用200μL FACS洗涤缓冲液进行另外的两次洗涤步骤,然后在4℃以1500rpm离心4分钟。最后,将细胞重悬于100μL FACS洗涤缓冲液中,并通过流式细胞术测量和通过FlowJo分析荧光值。

[0961] 对CTLA-4和PD-1的亲和力

[0962] SPR技术用于测量针对CTLA-4或PD-1的ECD的抗体的结合速率常数(ka)和解离速率常数(kd)。由此确定亲和常数(KD)。

[0963] Biacore T200、Series S Sensor Chip CM5、胺偶联试剂盒和10x HBS-EP购自GE Healthcare。山羊抗人IgG Fc抗体购自Jackson ImmunoResearch Lab(目录号109-005-098)。在固定步骤中,通过在注射前立即混合400mM EDC和100mM NHS来制备活化缓冲液。使用活化缓冲液激活CM5传感器芯片420秒。然后将10mM NaAc(pH4.5)中的30μg/mL山羊抗人IgG Fcγ抗体以5μL/min的流速注射到Fc1-Fc4通道中,持续200s。通过1M乙醇胺-HCl(GE)使芯片失活。然后在芯片上捕获抗体。简而言之,将运行缓冲液(HBS-EP+)中的4μg/mL抗体以10μL/min的流速单独注射到Fc3通道,持续30秒。将8种不同浓度(20、10、5、2.5、1.25、0.625、0.3125和0.15625nM)的分析物即CTLA-4或PD-1的ECD以及空白运行缓冲液以30μL/min的流速有序注射到Fc1-Fc4通道,进行120秒的结合相,接着是进行2400秒的解离相。在每个解离相后以10μL/min注射再生缓冲液(10mM甘氨酸pH 1.5),持续30秒。

[0964] 人血清稳定性

[0965] 将抗体在新鲜分离的人血清中于37℃孵育。在指定的时间点,从培养箱中取出等份的血清处理样品并在液氮中快速冷冻,然后在-80℃下储存直至准备进行双重结合ELISA测试。在稳定性测试之前立即快速解冻经冷冻的样品。简而言之,将板用0.5μg/mL的hCTLA4.ECD.hFc(公司内部制备)在4℃下预包被过夜。封闭1小时后,将各种浓度的测试抗体加入板中。将板在室温下孵育1小时。孵育后,将板用每孔300μL的含有0.5%(v/v)Tween 20的PBS洗涤三次。然后将0.1μg/ml hPD-1-ECD.生物素加入板中并将混合物孵育1小时。将板洗涤三次后,加入链霉抗生物素蛋白-HRP(Lifetechnologies,#SNN1004)(1:20000稀释)并在板上在室温下孵育1小时。用每孔300μL的含有0.5%(v/v)Tween 20的PBS洗涤六次后,每孔加入100μL四甲基联苯胺(TMB)底物用于检测。约5分钟后,通过每孔加入100μL 2M HCl终止反应。用多壁读板器(SpectraMax M5e)测量每个孔在450nm处的吸光度。

[0966] 结果

[0967] 双特异性抗体的表达和纯化

[0968] 通过SDS-PAGE(图56A)和SEC-HPLC(图56B)分析的双特异性抗体的纯度高于90%。

[0969] WuXiBody的DSF

[0970] DSF用于测量WuXiBody的Tm。如图57所示,W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP和WBP3248-U6T5.G25-1-uIgG4.SP的Th1分别为60.8和63.4℃。

[0971] 与人和食蟹猴PD-1的结合

[0972] 双特异性抗体可以结合人PD-1(图58)和食蟹猴PD-1(图59)。在FACS中,W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP的人PD-1结合活性略好于WBP3248-U6T5.G25-1-uIgG4.SP的人PD-1结合活性。W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP和WBP3248-U6T5.G25-1-uIgG4.SP分别具有1.24nM和1.32nM的对人PD-1的亲和力(图62)。

[0973] 与人和食蟹猴CTLA-4的结合

[0974] 如在FACS中测试的,纯化的双特异性抗体与人CTLA-4结合(图60)。该两种双特异性抗体也与食蟹猴CTLA-4结合(图61)。W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP和WBP3248-U6T5.G25-1-uIgG4.SP分别具有0.0356nM和0.357nM的对人CTLA-4的亲和力(图62)。

[0975] 与CTLA-4和PD-1的同时结合

[0976] 为了测试双特异性抗体是否可以与两种靶标同时结合,使用ELISA和FACS。在ELISA中,将人PD-1包被在平板上。加入双特异性抗体后,生物素化的CTLA-4用于检测结合

的双特异性抗体。如图66所示,W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP和WBP3248-U6T5.G25-1-uIgG4.SP可与PD-1和CTLA-4两者结合,EC50为0.1072至0.0710nM,这与双特异性参照抗体WBP324 BMK1(EC50＝0.0599nM)是相当的。在FACS中,W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP和WBP3248-U6T5.G25-1-uIgG4.SP均可同时结合PD-1+和CTLA-4+细胞(图67)。

[0977] 阻断人或食蟹猴CTLA-4与CD80的结合

[0978] 竞争性FACS用于测试双特异性抗体对CTLA-4与其配体CD80的阻断。W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP和WBP3248-U6T5.G25-1-uIgG4.SP阻断CTLA-4与CD80的结合,IC_{50}为4.300和0.7581nM(图64)。类似地,双特异性抗体还可以阻断食蟹猴CTLA-4与人CD80+细胞的结合(图65)。

[0979] 阻断PD-1与其配体的结合

[0980] 竞争性FACS用于测试双特异性抗体对PD-1与其配体PD-L1的阻断。W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP和WBP3248-U6T5.G25-1-uIgG4.SP阻断PD-1与PD-L1的结合,IC_{50}为1.670nM和1.917nM(图63)。

[0981] 血清稳定性

[0982] 将两种双特异性抗体在37℃的人血清中孵育14天,并在ELISA中测量它们与人CTLA-4和PD-1的双重结合。如图68A和68B所示,W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP和WBP3248-U6T5.G25-1-uIgG4.SP与靶标的双重结合随时间不发生变化,表明这两种双特异性抗体在37℃的人血清中至少稳定14天。

[0983] 虽然公开的内容已特别地示出并且参照具体的实施方式(其中一些为优先的实施方式)描述,但本领域的技术人员应当理解,可对其做出多种形式和细节上的改变,而不背离如本申请所公开的本发明的精神和范围。

[0001] 序列表

[0002] <110> 上海药明生物技术有限公司

[0003] <120> 新型双特异性多肽复合物

[0004] <130> IDC206013

[0005] <160> 411

[0006] <170> PatentIn version 3.5

[0007] <210> 1

[0008] <211> 207

[0009] <212> PRT

[0010] <213> 人造序列

[0011] <220>

[0012] <223> 合成的

[0013] <400> 1

[0014] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

[0015] 1 5 10 15

[0016] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

[0017] 20 25 30

[0018] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

[0019] 35 40 45

[0020] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val

[0021] 50 55 60

[0022] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[0023] 65 70 75 80

[0024] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln

[0025] 85 90 95

[0026] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[0027] 100 105 110

[0028] Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser

[0029] 115 120 125

[0030] Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln

[0031] 130 135 140

[0032] Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys

[0033] 145 150 155 160

[0034] Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val

[0035] 165 170 175

[0036] Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn

[0037] 180 185 190

[0038] Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser

[0039] 195 200 205

[0040] <210> 2

[0041] <211> 475

[0042] <212> PRT

[0043] <213> 人造序列

[0044] <220>

[0045] <223> 合成的

[0046] <400> 2

[0047] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0048] 1 5 10 15

[0049] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr

[0050] 20 25 30

[0051] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[0052] 35 40 45

[0053] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

[0054] 50 55 60

[0055] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[0056] 65 70 75 80

[0057] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0058] 85 90 95

[0059] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[0060] 100 105 110

[0061] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[0062] 115 120 125

[0063] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys

[0064] 130 135 140

[0065] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu

[0066] 145 150 155 160

[0067] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

[0068] 165 170 175

[0069] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr

[0070] 180 185 190

[0071] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

[0072] 195 200 205

[0073] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn

[0074] 210 215 220

[0075] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser

[0076] 225 230 235 240

[0077] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

[0078] 245 250 255

[0079] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

[0080] 260 265 270

[0081] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

[0082] 275 280 285

[0083] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

[0084] 290 295 300

[0085] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

[0086] 305 310 315 320

[0087] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

[0088] 325 330 335

[0089] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

[0090] 340 345 350

[0091] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

[0092] 355 360 365

[0093] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

[0094] 370 375 380

[0095] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

[0096] 385 390 395 400

[0097] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

[0098] 405 410 415

[0099] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

[0100] 420 425 430

[0101] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

[0102] 435 440 445

[0103] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

[0104] 450 455 460

[0105] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

[0106] 465 470 475

[0107] <210> 3

[0108] <211> 207

[0109] <212> PRT

[0110] <213> 人造序列

[0111] <220>

[0112] <223> 合成的

[0113] <400> 3

[0114] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

[0115] 1 5 10 15

[0116] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

[0117] 20 25 30

[0118] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

[0119] 35 40 45

[0120] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val

[0121] 50 55 60

[0122] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[0123] 65 70 75 80

[0124] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln

[0125] 85 90 95

[0126] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[0127] 100 105 110

[0128] Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser

[0129] 115 120 125

[0130] Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln

[0131] 130 135 140

[0132] Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys

[0133] 145 150 155 160

[0134] Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val

[0135] 165 170 175

[0136] Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn

[0137] 180 185 190

[0138] Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser

[0139] 195 200 205

[0140] <210> 4

[0141] <211> 475

[0142] <212> PRT

[0143] <213> 人造序列

[0144] <220>

[0145] <223> 合成的

[0146] <400> 4

[0147] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0148] 1 5 10 15

[0149] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr

[0150] 20 25 30

[0151] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[0152] 35 40 45

[0153] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

[0154] 50 55 60

[0155] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[0156] 65 70 75 80

[0157] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0158] 85 90 95

[0159] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[0160] 100 105 110

[0161] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[0162] 115 120 125

[0163] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys

[0164] 130 135 140

[0165] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu

[0166] 145 150 155 160

[0167] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

[0168] 165 170 175

[0169] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr

[0170] 180 185 190

[0171] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

[0172] 195 200 205

[0173] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn

[0174] 210 215 220

[0175] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser

[0176] 225 230 235 240

[0177] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

[0178] 245 250 255

[0179] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

[0180] 260 265 270

[0181] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

[0182] 275 280 285

[0183] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

[0184] 290 295 300

[0185] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

[0186] 305 310 315 320

[0187] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

[0188] 325 330 335

[0189] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

[0190] 340 345 350

[0191] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

[0192] 355 360 365

[0193] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

[0194] 370 375 380

[0195] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[0196] 385 390 395 400
[0197] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[0198] 405 410 415
[0199] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[0200] 420 425 430
[0201] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[0202] 435 440 445
[0203] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[0204] 450 455 460
[0205] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0206] 465 470 475
[0207] <210> 5
[0208] <211> 461
[0209] <212> PRT
[0210] <213> 人造序列
[0211] <220>
[0212] <223> 合成的
[0213] <400> 5
[0214] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[0215] 1 5 10 15
[0216] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[0217] 20 25 30
[0218] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0219] 35 40 45
[0220] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[0221] 50 55 60
[0222] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0223] 65 70 75 80
[0224] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0225] 85 90 95
[0226] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[0227] 100 105 110
[0228] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[0229] 115 120 125
[0230] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[0231] 130 135 140
[0232] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[0233] 145 150 155 160

[0234] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[0235] 165 170 175
[0236] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
[0237] 180 185 190
[0238] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[0239] 195 200 205
[0240] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Pro Ser Asn Gln Ile
[0241] 210 215 220
[0242] Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
[0243] 225 230 235 240
[0244] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
[0245] 245 250 255
[0246] Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
[0247] 260 265 270
[0248] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
[0249] 275 280 285
[0250] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
[0251] 290 295 300
[0252] Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
[0253] 305 310 315 320
[0254] Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
[0255] 325 330 335
[0256] Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[0257] 340 345 350
[0258] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[0259] 355 360 365
[0260] Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
[0261] 370 375 380
[0262] Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[0263] 385 390 395 400
[0264] Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
[0265] 405 410 415
[0266] Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[0267] 420 425 430
[0268] Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[0269] 435 440 445
[0270] His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0271] 450 455 460
[0272] <210> 6

[0273] <211> 461

[0274] <212> PRT

[0275] <213> 人造序列

[0276] <220>

[0277] <223> 合成的

[0278] <400> 6

[0279] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0280] 1 5 10 15

[0281] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr

[0282] 20 25 30

[0283] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[0284] 35 40 45

[0285] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

[0286] 50 55 60

[0287] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[0288] 65 70 75 80

[0289] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0290] 85 90 95

[0291] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[0292] 100 105 110

[0293] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[0294] 115 120 125

[0295] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys

[0296] 130 135 140

[0297] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu

[0298] 145 150 155 160

[0299] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

[0300] 165 170 175

[0301] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr

[0302] 180 185 190

[0303] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

[0304] 195 200 205

[0305] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Pro Ser Asn Gln Ile

[0306] 210 215 220

[0307] Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys

[0308] 225 230 235 240

[0309] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

[0310] 245 250 255

[0311] Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

[0312] 260 265 270
[0313] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
[0314] 275 280 285
[0315] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
[0316] 290 295 300
[0317] Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
[0318] 305 310 315 320
[0319] Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
[0320] 325 330 335
[0321] Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[0322] 340 345 350
[0323] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[0324] 355 360 365
[0325] Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
[0326] 370 375 380
[0327] Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[0328] 385 390 395 400
[0329] Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
[0330] 405 410 415
[0331] Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[0332] 420 425 430
[0333] Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[0334] 435 440 445
[0335] His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0336] 450 455 460
[0337] <210> 7
[0338] <211> 457
[0339] <212> PRT
[0340] <213> 人造序列
[0341] <220>
[0342] <223> 合成的
[0343] <400> 7
[0344] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[0345] 1 5 10 15
[0346] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[0347] 20 25 30
[0348] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0349] 35 40 45
[0350] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

[0351] 50 55 60

[0352] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[0353] 65 70 75 80

[0354] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0355] 85 90 95

[0356] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[0357] 100 105 110

[0358] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[0359] 115 120 125

[0360] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys

[0361] 130 135 140

[0362] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu

[0363] 145 150 155 160

[0364] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

[0365] 165 170 175

[0366] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Ser Gly Arg Tyr Ala Leu Ser Ser

[0367] 180 185 190

[0368] Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe

[0369] 195 200 205

[0370] Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Pro Ser Asn Gln Ile Val Ser Ala Glu

[0371] 210 215 220

[0372] Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

[0373] 225 230 235 240

[0374] Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

[0375] 245 250 255

[0376] Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

[0377] 260 265 270

[0378] Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

[0379] 275 280 285

[0380] Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

[0381] 290 295 300

[0382] Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

[0383] 305 310 315 320

[0384] Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

[0385] 325 330 335

[0386] Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

[0387] 340 345 350

[0388] Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

[0389] 355 360 365

[0390] Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
[0391] 370 375 380
[0392] Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
[0393] 385 390 395 400
[0394] Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
[0395] 405 410 415
[0396] Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
[0397] 420 425 430
[0398] Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
[0399] 435 440 445
[0400] Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0401] 450 455
[0402] <210> 8
[0403] <211> 242
[0404] <212> PRT
[0405] <213> 人造序列
[0406] <220>
[0407] <223> 合成的
[0408] <400> 8
[0409] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[0410] 1 5 10 15
[0411] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[0412] 20 25 30
[0413] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[0414] 35 40 45
[0415] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[0416] 50 55 60
[0417] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[0418] 65 70 75 80
[0419] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[0420] 85 90 95
[0421] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0422] 100 105 110
[0423] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[0424] 115 120 125
[0425] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[0426] 130 135 140
[0427] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[0428] 145 150 155 160

[0429] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[0430] 165 170 175
[0431] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[0432] 180 185 190
[0433] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[0434] 195 200 205
[0435] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[0436] 210 215 220
[0437] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[0438] 225 230 235 240
[0439] Arg Ala
[0440] <210> 9
[0441] <211> 442
[0442] <212> PRT
[0443] <213> 人造序列
[0444] <220>
[0445] <223> 合成的
[0446] <400> 9
[0447] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[0448] 1 5 10 15
[0449] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[0450] 20 25 30
[0451] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0452] 35 40 45
[0453] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[0454] 50 55 60
[0455] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0456] 65 70 75 80
[0457] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0458] 85 90 95
[0459] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[0460] 100 105 110
[0461] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
[0462] 115 120 125
[0463] Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu
[0464] 130 135 140
[0465] Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser
[0466] 145 150 155 160
[0467] Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp

[0468] 165 170 175

[0469] Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala

[0470] 180 185 190

[0471] Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe

[0472] 195 200 205

[0473] Pro Ser Pro Glu Ser Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

[0474] 210 215 220

[0475] Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

[0476] 225 230 235 240

[0477] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

[0478] 245 250 255

[0479] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

[0480] 260 265 270

[0481] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

[0482] 275 280 285

[0483] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

[0484] 290 295 300

[0485] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

[0486] 305 310 315 320

[0487] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

[0488] 325 330 335

[0489] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

[0490] 340 345 350

[0491] Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

[0492] 355 360 365

[0493] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

[0494] 370 375 380

[0495] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

[0496] 385 390 395 400

[0497] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

[0498] 405 410 415

[0499] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

[0500] 420 425 430

[0501] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

[0502] 435 440

[0503] <210> 10

[0504] <211> 442

[0505] <212> PRT

[0506] <213> 人造序列

[0507] <220>

[0508] <223> 合成的

[0509] <400> 10

[0510] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0511] 1 5 10 15

[0512] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr

[0513] 20 25 30

[0514] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[0515] 35 40 45

[0516] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

[0517] 50 55 60

[0518] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[0519] 65 70 75 80

[0520] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0521] 85 90 95

[0522] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[0523] 100 105 110

[0524] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala

[0525] 115 120 125

[0526] Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu

[0527] 130 135 140

[0528] Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser

[0529] 145 150 155 160

[0530] Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp

[0531] 165 170 175

[0532] Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala

[0533] 180 185 190

[0534] Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe

[0535] 195 200 205

[0536] Pro Ser Pro Glu Ser Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

[0537] 210 215 220

[0538] Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

[0539] 225 230 235 240

[0540] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

[0541] 245 250 255

[0542] Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

[0543] 260 265 270

[0544] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

[0545] 275 280 285

[0546] Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[0547] 290 295 300
[0548] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[0549] 305 310 315 320
[0550] Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[0551] 325 330 335
[0552] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[0553] 340 345 350
[0554] Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[0555] 355 360 365
[0556] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[0557] 370 375 380
[0558] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[0559] 385 390 395 400
[0560] Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[0561] 405 410 415
[0562] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[0563] 420 425 430
[0564] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0565] 435 440
[0566] <210> 11
[0567] <211> 228
[0568] <212> PRT
[0569] <213> 人造序列
[0570] <220>
[0571] <223> 合成的
[0572] <400> 11
[0573] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[0574] 1 5 10 15
[0575] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[0576] 20 25 30
[0577] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[0578] 35 40 45
[0579] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[0580] 50 55 60
[0581] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[0582] 65 70 75 80
[0583] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[0584] 85 90 95

[0585] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0586] 100 105 110
[0587] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[0588] 115 120 125
[0589] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[0590] 130 135 140
[0591] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[0592] 145 150 155 160
[0593] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[0594] 165 170 175
[0595] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[0596] 180 185 190
[0597] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[0598] 195 200 205
[0599] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Pro Ser Asn Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
[0600] 210 215 220
[0601] Trp Gly Arg Ala
[0602] 225
[0603] <210> 12
[0604] <211> 207
[0605] <212> PRT
[0606] <213> 人造序列
[0607] <220>
[0608] <223> 合成的
[0609] <400> 12
[0610] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[0611] 1 5 10 15
[0612] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[0613] 20 25 30
[0614] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[0615] 35 40 45
[0616] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[0617] 50 55 60
[0618] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[0619] 65 70 75 80
[0620] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[0621] 85 90 95
[0622] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0623] 100 105 110

[0624] Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
[0625] 115 120 125
[0626] Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
[0627] 130 135 140
[0628] Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
[0629] 145 150 155 160
[0630] Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
[0631] 165 170 175
[0632] Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn
[0633] 180 185 190
[0634] Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[0635] 195 200 205
[0636] <210> 13
[0637] <211> 475
[0638] <212> PRT
[0639] <213> 人造序列
[0640] <220>
[0641] <223> 合成的
[0642] <400> 13
[0643] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[0644] 1 5 10 15
[0645] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[0646] 20 25 30
[0647] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0648] 35 40 45
[0649] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[0650] 50 55 60
[0651] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0652] 65 70 75 80
[0653] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0654] 85 90 95
[0655] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[0656] 100 105 110
[0657] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[0658] 115 120 125
[0659] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[0660] 130 135 140
[0661] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[0662] 145 150 155 160

[0663] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[0664] 165 170 175
[0665] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[0666] 180 185 190
[0667] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[0668] 195 200 205
[0669] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[0670] 210 215 220
[0671] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[0672] 225 230 235 240
[0673] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[0674] 245 250 255
[0675] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[0676] 260 265 270
[0677] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[0678] 275 280 285
[0679] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[0680] 290 295 300
[0681] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[0682] 305 310 315 320
[0683] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[0684] 325 330 335
[0685] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[0686] 340 345 350
[0687] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[0688] 355 360 365
[0689] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
[0690] 370 375 380
[0691] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[0692] 385 390 395 400
[0693] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[0694] 405 410 415
[0695] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[0696] 420 425 430
[0697] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[0698] 435 440 445
[0699] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[0700] 450 455 460
[0701] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

[0702] 465 470 475

[0703] <210> 14

[0704] <211> 207

[0705] <212> PRT

[0706] <213> 人造序列

[0707] <220>

[0708] <223> 合成的

[0709] <400> 14

[0710] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

[0711] 1 5 10 15

[0712] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

[0713] 20 25 30

[0714] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

[0715] 35 40 45

[0716] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val

[0717] 50 55 60

[0718] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[0719] 65 70 75 80

[0720] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln

[0721] 85 90 95

[0722] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[0723] 100 105 110

[0724] Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser

[0725] 115 120 125

[0726] Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln

[0727] 130 135 140

[0728] Thr Ala Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys

[0729] 145 150 155 160

[0730] Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val

[0731] 165 170 175

[0732] Ala Trp Ser Ala Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Ala Asn

[0733] 180 185 190

[0734] Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser

[0735] 195 200 205

[0736] <210> 15

[0737] <211> 475

[0738] <212> PRT

[0739] <213> 人造序列

[0740] <220>

[0741] <223> 合成的

[0742] <400> 15

[0743] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0744] 1 5 10 15

[0745] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr

[0746] 20 25 30

[0747] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[0748] 35 40 45

[0749] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

[0750] 50 55 60

[0751] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[0752] 65 70 75 80

[0753] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0754] 85 90 95

[0755] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[0756] 100 105 110

[0757] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[0758] 115 120 125

[0759] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys

[0760] 130 135 140

[0761] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu

[0762] 145 150 155 160

[0763] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

[0764] 165 170 175

[0765] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Ala Asp Ser Arg Tyr

[0766] 180 185 190

[0767] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

[0768] 195 200 205

[0769] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn

[0770] 210 215 220

[0771] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser

[0772] 225 230 235 240

[0773] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

[0774] 245 250 255

[0775] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

[0776] 260 265 270

[0777] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

[0778] 275 280 285

[0779] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

[0780] 290 295 300

[0781] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

[0782] 305 310 315 320

[0783] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

[0784] 325 330 335

[0785] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

[0786] 340 345 350

[0787] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

[0788] 355 360 365

[0789] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

[0790] 370 375 380

[0791] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

[0792] 385 390 395 400

[0793] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

[0794] 405 410 415

[0795] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

[0796] 420 425 430

[0797] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

[0798] 435 440 445

[0799] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

[0800] 450 455 460

[0801] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

[0802] 465 470 475

[0803] <210> 16

[0804] <211> 207

[0805] <212> PRT

[0806] <213> 人造序列

[0807] <220>

[0808] <223> 合成的

[0809] <400> 16

[0810] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

[0811] 1 5 10 15

[0812] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

[0813] 20 25 30

[0814] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

[0815] 35 40 45

[0816] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val

[0817] 50 55 60

[0818] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[0819] 65 70 75 80
[0820] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[0821] 85 90 95
[0822] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0823] 100 105 110
[0824] Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
[0825] 115 120 125
[0826] Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
[0827] 130 135 140
[0828] Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
[0829] 145 150 155 160
[0830] Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
[0831] 165 170 175
[0832] Ala Trp Ser Ser Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Lys Asn
[0833] 180 185 190
[0834] Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[0835] 195 200 205
[0836] <210> 17
[0837] <211> 475
[0838] <212> PRT
[0839] <213> 人造序列
[0840] <220>
[0841] <223> 合成的
[0842] <400> 17
[0843] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[0844] 1 5 10 15
[0845] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[0846] 20 25 30
[0847] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0848] 35 40 45
[0849] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[0850] 50 55 60
[0851] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0852] 65 70 75 80
[0853] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0854] 85 90 95
[0855] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[0856] 100 105 110
[0857] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[0858] 115 120 125

[0859] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys

[0860] 130 135 140

[0861] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu

[0862] 145 150 155 160

[0863] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

[0864] 165 170 175

[0865] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Glu Asp Ser Arg Tyr

[0866] 180 185 190

[0867] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

[0868] 195 200 205

[0869] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn

[0870] 210 215 220

[0871] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser

[0872] 225 230 235 240

[0873] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

[0874] 245 250 255

[0875] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

[0876] 260 265 270

[0877] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

[0878] 275 280 285

[0879] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

[0880] 290 295 300

[0881] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

[0882] 305 310 315 320

[0883] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

[0884] 325 330 335

[0885] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

[0886] 340 345 350

[0887] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

[0888] 355 360 365

[0889] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

[0890] 370 375 380

[0891] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

[0892] 385 390 395 400

[0893] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

[0894] 405 410 415

[0895] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

[0896] 420 425 430

[0897] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[0898] 435 440 445
[0899] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[0900] 450 455 460
[0901] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0902] 465 470 475
[0903] <210> 18
[0904] <211> 207
[0905] <212> PRT
[0906] <213> 人造序列
[0907] <220>
[0908] <223> 合成的
[0909] <400> 18
[0910] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[0911] 1 5 10 15
[0912] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[0913] 20 25 30
[0914] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[0915] 35 40 45
[0916] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[0917] 50 55 60
[0918] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[0919] 65 70 75 80
[0920] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[0921] 85 90 95
[0922] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0923] 100 105 110
[0924] Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
[0925] 115 120 125
[0926] Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
[0927] 130 135 140
[0928] Thr Ala Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
[0929] 145 150 155 160
[0930] Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
[0931] 165 170 175
[0932] Ala Trp Ser Ser Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Lys Asn
[0933] 180 185 190
[0934] Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[0935] 195 200 205

[0936] <210> 19

[0937] <211> 207

[0938] <212> PRT

[0939] <213> 人造序列

[0940] <220>

[0941] <223> 合成的

[0942] <400> 19

[0943] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

[0944] 1 5 10 15

[0945] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

[0946] 20 25 30

[0947] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

[0948] 35 40 45

[0949] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val

[0950] 50 55 60

[0951] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[0952] 65 70 75 80

[0953] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln

[0954] 85 90 95

[0955] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[0956] 100 105 110

[0957] Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser

[0958] 115 120 125

[0959] Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln

[0960] 130 135 140

[0961] Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys

[0962] 145 150 155 160

[0963] Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Gln Ser Ala Val

[0964] 165 170 175

[0965] Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn

[0966] 180 185 190

[0967] Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser

[0968] 195 200 205

[0969] <210> 20

[0970] <211> 475

[0971] <212> PRT

[0972] <213> 人造序列

[0973] <220>

[0974] <223> 合成的

[0975] <400> 20

[0976] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[0977] 1 5 10 15

[0978] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr

[0979] 20 25 30

[0980] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[0981] 35 40 45

[0982] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

[0983] 50 55 60

[0984] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[0985] 65 70 75 80

[0986] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[0987] 85 90 95

[0988] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[0989] 100 105 110

[0990] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[0991] 115 120 125

[0992] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys

[0993] 130 135 140

[0994] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu

[0995] 145 150 155 160

[0996] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

[0997] 165 170 175

[0998] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr

[0999] 180 185 190

[1000] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

[1001] 195 200 205

[1002] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn

[1003] 210 215 220

[1004] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser

[1005] 225 230 235 240

[1006] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

[1007] 245 250 255

[1008] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

[1009] 260 265 270

[1010] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

[1011] 275 280 285

[1012] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

[1013] 290 295 300

[1014] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[1015] 305 310 315 320
[1016] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[1017] 325 330 335
[1018] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[1019] 340 345 350
[1020] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[1021] 355 360 365
[1022] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
[1023] 370 375 380
[1024] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[1025] 385 390 395 400
[1026] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[1027] 405 410 415
[1028] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[1029] 420 425 430
[1030] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[1031] 435 440 445
[1032] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[1033] 450 455 460
[1034] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1035] 465 470 475
[1036] <210> 21
[1037] <211> 472
[1038] <212> PRT
[1039] <213> 人造序列
[1040] <220>
[1041] <223> 合成的
[1042] <400> 21
[1043] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1044] 1 5 10 15
[1045] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[1046] 20 25 30
[1047] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1048] 35 40 45
[1049] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[1050] 50 55 60
[1051] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1052] 65 70 75 80

[1053] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1054] 85 90 95
[1055] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[1056] 100 105 110
[1057] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[1058] 115 120 125
[1059] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[1060] 130 135 140
[1061] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[1062] 145 150 155 160
[1063] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[1064] 165 170 175
[1065] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[1066] 180 185 190
[1067] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[1068] 195 200 205
[1069] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[1070] 210 215 220
[1071] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[1072] 225 230 235 240
[1073] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[1074] 245 250 255
[1075] Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[1076] 260 265 270
[1077] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[1078] 275 280 285
[1079] Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
[1080] 290 295 300
[1081] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[1082] 305 310 315 320
[1083] Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[1084] 325 330 335
[1085] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
[1086] 340 345 350
[1087] Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[1088] 355 360 365
[1089] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
[1090] 370 375 380
[1091] Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

[1092] 385 390 395 400
[1093] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[1094] 405 410 415
[1095] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[1096] 420 425 430
[1097] Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
[1098] 435 440 445
[1099] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[1100] 450 455 460
[1101] Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[1102] 465 470
[1103] <210> 22
[1104] <211> 475
[1105] <212> PRT
[1106] <213> 人造序列
[1107] <220>
[1108] <223> 合成的
[1109] <400> 22
[1110] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1111] 1 5 10 15
[1112] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[1113] 20 25 30
[1114] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1115] 35 40 45
[1116] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[1117] 50 55 60
[1118] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1119] 65 70 75 80
[1120] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1121] 85 90 95
[1122] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[1123] 100 105 110
[1124] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[1125] 115 120 125
[1126] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[1127] 130 135 140
[1128] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[1129] 145 150 155 160
[1130] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

[1131] 165 170 175
[1132] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[1133] 180 185 190
[1134] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[1135] 195 200 205
[1136] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[1137] 210 215 220
[1138] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[1139] 225 230 235 240
[1140] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[1141] 245 250 255
[1142] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[1143] 260 265 270
[1144] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[1145] 275 280 285
[1146] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[1147] 290 295 300
[1148] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[1149] 305 310 315 320
[1150] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[1151] 325 330 335
[1152] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[1153] 340 345 350
[1154] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[1155] 355 360 365
[1156] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu
[1157] 370 375 380
[1158] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
[1159] 385 390 395 400
[1160] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[1161] 405 410 415
[1162] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[1163] 420 425 430
[1164] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[1165] 435 440 445
[1166] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[1167] 450 455 460
[1168] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1169] 465 470 475

[1170] <210> 23
[1171] <211> 213
[1172] <212> PRT
[1173] <213> 人造序列
[1174] <220>
[1175] <223> 合成的
[1176] <400> 23
[1177] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1178] 1 5 10 15
[1179] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Thr Val Asn Tyr Met
[1180] 20 25 30
[1181] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[1182] 35 40 45
[1183] Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[1184] 50 55 60
[1185] Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
[1186] 65 70 75 80
[1187] Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr
[1188] 85 90 95
[1189] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
[1190] 100 105 110
[1191] Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
[1192] 115 120 125
[1193] Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
[1194] 130 135 140
[1195] Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
[1196] 145 150 155 160
[1197] Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
[1198] 165 170 175
[1199] Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
[1200] 180 185 190
[1201] Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
[1202] 195 200 205
[1203] Asn Arg Gly Glu Cys
[1204] 210
[1205] <210> 24
[1206] <211> 446
[1207] <212> PRT
[1208] <213> 人造序列

[1209] <220>

[1210] <223> 合成的

[1211] <400> 24

[1212] Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr

[1213] 1 5 10 15

[1214] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

[1215] 20 25 30

[1216] Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

[1217] 35 40 45

[1218] Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

[1219] 50 55 60

[1220] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[1221] 65 70 75 80

[1222] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[1223] 85 90 95

[1224] Leu Thr Thr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[1225] 100 105 110

[1226] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

[1227] 115 120 125

[1228] Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

[1229] 130 135 140

[1230] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

[1231] 145 150 155 160

[1232] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

[1233] 165 170 175

[1234] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

[1235] 180 185 190

[1236] Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

[1237] 195 200 205

[1238] Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

[1239] 210 215 220

[1240] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

[1241] 225 230 235 240

[1242] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

[1243] 245 250 255

[1244] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

[1245] 260 265 270

[1246] Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

[1247] 275 280 285

[1248] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[1249] 290 295 300
[1250] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[1251] 305 310 315 320
[1252] Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[1253] 325 330 335
[1254] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
[1255] 340 345 350
[1256] Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
[1257] 355 360 365
[1258] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[1259] 370 375 380
[1260] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[1261] 385 390 395 400
[1262] Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[1263] 405 410 415
[1264] Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[1265] 420 425 430
[1266] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1267] 435 440 445
[1268] <210> 25
[1269] <211> 472
[1270] <212> PRT
[1271] <213> 人造序列
[1272] <220>
[1273] <223> 合成的
[1274] <400> 25
[1275] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1276] 1 5 10 15
[1277] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[1278] 20 25 30
[1279] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1280] 35 40 45
[1281] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[1282] 50 55 60
[1283] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1284] 65 70 75 80
[1285] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1286] 85 90 95

[1287] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[1288] 100 105 110
[1289] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[1290] 115 120 125
[1291] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[1292] 130 135 140
[1293] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[1294] 145 150 155 160
[1295] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[1296] 165 170 175
[1297] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[1298] 180 185 190
[1299] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[1300] 195 200 205
[1301] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[1302] 210 215 220
[1303] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[1304] 225 230 235 240
[1305] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[1306] 245 250 255
[1307] Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[1308] 260 265 270
[1309] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[1310] 275 280 285
[1311] Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
[1312] 290 295 300
[1313] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[1314] 305 310 315 320
[1315] Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[1316] 325 330 335
[1317] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
[1318] 340 345 350
[1319] Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[1320] 355 360 365
[1321] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu Glu Met Thr
[1322] 370 375 380
[1323] Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[1324] 385 390 395 400
[1325] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

[1326] 405 410 415
[1327] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[1328] 420 425 430
[1329] Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
[1330] 435 440 445
[1331] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[1332] 450 455 460
[1333] Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[1334] 465 470
[1335] <210> 26
[1336] <211> 443
[1337] <212> PRT
[1338] <213> 人造序列
[1339] <220>
[1340] <223> 合成的
[1341] <400> 26
[1342] Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
[1343] 1 5 10 15
[1344] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
[1345] 20 25 30
[1346] Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[1347] 35 40 45
[1348] Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
[1349] 50 55 60
[1350] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1351] 65 70 75 80
[1352] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1353] 85 90 95
[1354] Leu Thr Thr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[1355] 100 105 110
[1356] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[1357] 115 120 125
[1358] Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[1359] 130 135 140
[1360] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[1361] 145 150 155 160
[1362] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[1363] 165 170 175
[1364] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

[1365] 180 185 190

[1366] Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr

[1367] 195 200 205

[1368] Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro

[1369] 210 215 220

[1370] Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

[1371] 225 230 235 240

[1372] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

[1373] 245 250 255

[1374] Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn

[1375] 260 265 270

[1376] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

[1377] 275 280 285

[1378] Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

[1379] 290 295 300

[1380] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

[1381] 305 310 315 320

[1382] Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

[1383] 325 330 335

[1384] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu

[1385] 340 345 350

[1386] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe

[1387] 355 360 365

[1388] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

[1389] 370 375 380

[1390] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

[1391] 385 390 395 400

[1392] Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly

[1393] 405 410 415

[1394] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

[1395] 420 425 430

[1396] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

[1397] 435 440

[1398] <210> 27

[1399] <211> 667

[1400] <212> PRT

[1401] <213> 人造序列

[1402] <220>

[1403] <223> 合成的

[1404] <400> 27

[1405] Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
[1406] 1 5 10 15
[1407] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
[1408] 20 25 30
[1409] Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[1410] 35 40 45
[1411] Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
[1412] 50 55 60
[1413] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1414] 65 70 75 80
[1415] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1416] 85 90 95
[1417] Leu Thr Thr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[1418] 100 105 110
[1419] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[1420] 115 120 125
[1421] Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[1422] 130 135 140
[1423] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[1424] 145 150 155 160
[1425] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[1426] 165 170 175
[1427] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[1428] 180 185 190
[1429] Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
[1430] 195 200 205
[1431] Lys Val Asp Lys Arg Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[1432] 210 215 220
[1433] Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
[1434] 225 230 235 240
[1435] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
[1436] 245 250 255
[1437] Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[1438] 260 265 270
[1439] Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
[1440] 275 280 285
[1441] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1442] 290 295 300

[1443] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1444] 305 310 315 320
[1445] Leu Thr Thr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[1446] 325 330 335
[1447] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[1448] 340 345 350
[1449] Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[1450] 355 360 365
[1451] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[1452] 370 375 380
[1453] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[1454] 385 390 395 400
[1455] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[1456] 405 410 415
[1457] Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
[1458] 420 425 430
[1459] Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
[1460] 435 440 445
[1461] Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[1462] 450 455 460
[1463] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[1464] 465 470 475 480
[1465] Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
[1466] 485 490 495
[1467] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[1468] 500 505 510
[1469] Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[1470] 515 520 525
[1471] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[1472] 530 535 540
[1473] Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[1474] 545 550 555 560
[1475] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
[1476] 565 570 575
[1477] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe
[1478] 580 585 590
[1479] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[1480] 595 600 605
[1481] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

[1482] 610 615 620
[1483] Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
[1484] 625 630 635 640
[1485] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[1486] 645 650 655
[1487] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[1488] 660 665
[1489] <210> 28
[1490] <211> 246
[1491] <212> PRT
[1492] <213> 人造序列
[1493] <220>
[1494] <223> 合成的
[1495] <400> 28
[1496] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1497] 1 5 10 15
[1498] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[1499] 20 25 30
[1500] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1501] 35 40 45
[1502] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[1503] 50 55 60
[1504] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1505] 65 70 75 80
[1506] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1507] 85 90 95
[1508] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[1509] 100 105 110
[1510] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[1511] 115 120 125
[1512] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[1513] 130 135 140
[1514] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[1515] 145 150 155 160
[1516] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[1517] 165 170 175
[1518] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
[1519] 180 185 190
[1520] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

[1521] 195 200 205
[1522] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[1523] 210 215 220
[1524] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[1525] 225 230 235 240
[1526] Ala Glu Ala Trp Gly Arg
[1527] 245
[1528] <210> 29
[1529] <211> 248
[1530] <212> PRT
[1531] <213> 人造序列
[1532] <220>
[1533] <223> 合成的
[1534] <400> 29
[1535] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1536] 1 5 10 15
[1537] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[1538] 20 25 30
[1539] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1540] 35 40 45
[1541] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[1542] 50 55 60
[1543] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1544] 65 70 75 80
[1545] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1546] 85 90 95
[1547] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[1548] 100 105 110
[1549] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[1550] 115 120 125
[1551] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[1552] 130 135 140
[1553] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[1554] 145 150 155 160
[1555] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[1556] 165 170 175
[1557] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
[1558] 180 185 190
[1559] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

[1560] 195 200 205
[1561] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[1562] 210 215 220
[1563] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[1564] 225 230 235 240
[1565] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
[1566] 245
[1567] <210> 30
[1568] <211> 246
[1569] <212> PRT
[1570] <213> 人造序列
[1571] <220>
[1572] <223> 合成的
[1573] <400> 30
[1574] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1575] 1 5 10 15
[1576] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[1577] 20 25 30
[1578] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1579] 35 40 45
[1580] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[1581] 50 55 60
[1582] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1583] 65 70 75 80
[1584] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1585] 85 90 95
[1586] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[1587] 100 105 110
[1588] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[1589] 115 120 125
[1590] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[1591] 130 135 140
[1592] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[1593] 145 150 155 160
[1594] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[1595] 165 170 175
[1596] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[1597] 180 185 190
[1598] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

[1599] 195 200 205
[1600] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[1601] 210 215 220
[1602] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[1603] 225 230 235 240
[1604] Ala Glu Ala Trp Gly Arg
[1605] 245
[1606] <210> 31
[1607] <211> 248
[1608] <212> PRT
[1609] <213> 人造序列
[1610] <220>
[1611] <223> 合成的
[1612] <400> 31
[1613] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1614] 1 5 10 15
[1615] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[1616] 20 25 30
[1617] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1618] 35 40 45
[1619] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[1620] 50 55 60
[1621] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1622] 65 70 75 80
[1623] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1624] 85 90 95
[1625] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[1626] 100 105 110
[1627] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[1628] 115 120 125
[1629] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[1630] 130 135 140
[1631] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[1632] 145 150 155 160
[1633] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[1634] 165 170 175
[1635] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[1636] 180 185 190
[1637] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

[1638] 195 200 205
[1639] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[1640] 210 215 220
[1641] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[1642] 225 230 235 240
[1643] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
[1644] 245
[1645] <210> 32
[1646] <211> 116
[1647] <212> PRT
[1648] <213> 人造序列
[1649] <220>
[1650] <223> 合成的
[1651] <400> 32
[1652] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
[1653] 1 5 10 15
[1654] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
[1655] 20 25 30
[1656] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
[1657] 35 40 45
[1658] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg
[1659] 50 55 60
[1660] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
[1661] 65 70 75 80
[1662] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
[1663] 85 90 95
[1664] Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
[1665] 100 105 110
[1666] Ser Ala Glu Ala
[1667] 115
[1668] <210> 33
[1669] <211> 116
[1670] <212> PRT
[1671] <213> 人造序列
[1672] <220>
[1673] <223> 合成的
[1674] <400> 33
[1675] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
[1676] 1 5 10 15

[1677] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
[1678] 20 25 30
[1679] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
[1680] 35 40 45
[1681] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg
[1682] 50 55 60
[1683] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
[1684] 65 70 75 80
[1685] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
[1686] 85 90 95
[1687] Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
[1688] 100 105 110
[1689] Ser Ala Glu Ala
[1690] 115
[1691] <210> 34
[1692] <211> 116
[1693] <212> PRT
[1694] <213> 人造序列
[1695] <220>
[1696] <223> 合成的
[1697] <400> 34
[1698] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
[1699] 1 5 10 15
[1700] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
[1701] 20 25 30
[1702] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
[1703] 35 40 45
[1704] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg
[1705] 50 55 60
[1706] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
[1707] 65 70 75 80
[1708] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
[1709] 85 90 95
[1710] Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
[1711] 100 105 110
[1712] Ser Ala Glu Ala
[1713] 115
[1714] <210> 35
[1715] <211> 116

[1716] <212> PRT
[1717] <213> 人造序列
[1718] <220>
[1719] <223> 合成的
[1720] <400> 35
[1721] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
[1722] 1 5 10 15
[1723] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
[1724] 20 25 30
[1725] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
[1726] 35 40 45
[1727] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Ala Asp Ser Arg
[1728] 50 55 60
[1729] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
[1730] 65 70 75 80
[1731] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
[1732] 85 90 95
[1733] Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
[1734] 100 105 110
[1735] Ser Ala Glu Ala
[1736] 115
[1737] <210> 36
[1738] <211> 116
[1739] <212> PRT
[1740] <213> 人造序列
[1741] <220>
[1742] <223> 合成的
[1743] <400> 36
[1744] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
[1745] 1 5 10 15
[1746] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
[1747] 20 25 30
[1748] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
[1749] 35 40 45
[1750] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Glu Asp Ser Arg
[1751] 50 55 60
[1752] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
[1753] 65 70 75 80
[1754] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu

[1755] 85 90 95
[1756] Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
[1757] 100 105 110
[1758] Ser Ala Glu Ala
[1759] 115
[1760] <210> 37
[1761] <211> 102
[1762] <212> PRT
[1763] <213> 人造序列
[1764] <220>
[1765] <223> 合成的
[1766] <400> 37
[1767] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
[1768] 1 5 10 15
[1769] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
[1770] 20 25 30
[1771] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
[1772] 35 40 45
[1773] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg
[1774] 50 55 60
[1775] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
[1776] 65 70 75 80
[1777] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Pro Ser Asn Gln
[1778] 85 90 95
[1779] Ile Val Ser Ala Glu Ala
[1780] 100
[1781] <210> 38
[1782] <211> 102
[1783] <212> PRT
[1784] <213> 人造序列
[1785] <220>
[1786] <223> 合成的
[1787] <400> 38
[1788] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
[1789] 1 5 10 15
[1790] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
[1791] 20 25 30
[1792] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
[1793] 35 40 45

[1794] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg
[1795] 50 55 60
[1796] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
[1797] 65 70 75 80
[1798] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Pro Ser Asn Gln
[1799] 85 90 95
[1800] Ile Val Ser Ala Glu Ala
[1801] 100
[1802] <210> 39
[1803] <211> 102
[1804] <212> PRT
[1805] <213> 人造序列
[1806] <220>
[1807] <223> 合成的
[1808] <400> 39
[1809] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
[1810] 1 5 10 15
[1811] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
[1812] 20 25 30
[1813] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
[1814] 35 40 45
[1815] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Ala Asp Ser Arg
[1816] 50 55 60
[1817] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
[1818] 65 70 75 80
[1819] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Pro Ser Asn Gln
[1820] 85 90 95
[1821] Ile Val Ser Ala Glu Ala
[1822] 100
[1823] <210> 40
[1824] <211> 102
[1825] <212> PRT
[1826] <213> 人造序列
[1827] <220>
[1828] <223> 合成的
[1829] <400> 40
[1830] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
[1831] 1 5 10 15
[1832] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val

[1833] 20 25 30
[1834] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
[1835] 35 40 45
[1836] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Glu Asp Ser Arg
[1837] 50 55 60
[1838] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
[1839] 65 70 75 80
[1840] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Pro Ser Asn Gln
[1841] 85 90 95
[1842] Ile Val Ser Ala Glu Ala
[1843] 100
[1844] <210> 41
[1845] <211> 98
[1846] <212> PRT
[1847] <213> 人造序列
[1848] <220>
[1849] <223> 合成的
[1850] <400> 41
[1851] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
[1852] 1 5 10 15
[1853] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
[1854] 20 25 30
[1855] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
[1856] 35 40 45
[1857] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Ser Gly Arg Tyr Ala Leu Ser
[1858] 50 55 60
[1859] Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His
[1860] 65 70 75 80
[1861] Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Pro Ser Asn Gln Ile Val Ser Ala
[1862] 85 90 95
[1863] Glu Ala
[1864] <210> 42
[1865] <211> 87
[1866] <212> PRT
[1867] <213> 人造序列
[1868] <220>
[1869] <223> 合成的
[1870] <400> 42
[1871] Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys

[1872] 1 5 10 15
[1873] Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp
[1874] 20 25 30
[1875] Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met
[1876] 35 40 45
[1877] Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe
[1878] 50 55 60
[1879] Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe
[1880] 65 70 75 80
[1881] Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[1882] 85
[1883] <210> 43
[1884] <211> 87
[1885] <212> PRT
[1886] <213> 人造序列
[1887] <220>
[1888] <223> 合成的
[1889] <400> 43
[1890] Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys
[1891] 1 5 10 15
[1892] Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp
[1893] 20 25 30
[1894] Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met
[1895] 35 40 45
[1896] Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe
[1897] 50 55 60
[1898] Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe
[1899] 65 70 75 80
[1900] Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[1901] 85
[1902] <210> 44
[1903] <211> 87
[1904] <212> PRT
[1905] <213> 人造序列
[1906] <220>
[1907] <223> 合成的
[1908] <400> 44
[1909] Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys
[1910] 1 5 10 15

[1911] Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys Asp
[1912] 20 25 30
[1913] Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met
[1914] 35 40 45
[1915] Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp Phe
[1916] 50 55 60
[1917] Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe
[1918] 65 70 75 80
[1919] Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[1920] 85
[1921] <210> 45
[1922] <211> 87
[1923] <212> PRT
[1924] <213> 人造序列
[1925] <220>
[1926] <223> 合成的
[1927] <400> 45
[1928] Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys
[1929] 1 5 10 15
[1930] Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Ala Val Ser Gln Ser Lys Asp
[1931] 20 25 30
[1932] Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met
[1933] 35 40 45
[1934] Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Ala Lys Ser Asp Phe
[1935] 50 55 60
[1936] Ala Cys Ala Asn Ala Phe Ala Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe
[1937] 65 70 75 80
[1938] Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[1939] 85
[1940] <210> 46
[1941] <211> 87
[1942] <212> PRT
[1943] <213> 人造序列
[1944] <220>
[1945] <223> 合成的
[1946] <400> 46
[1947] Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys
[1948] 1 5 10 15
[1949] Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys Asp

[1950] 20 25 30
[1951] Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met
[1952] 35 40 45
[1953] Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Ser Lys Ser Asp Phe
[1954] 50 55 60
[1955] Ala Cys Ala Asn Ala Phe Lys Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe
[1956] 65 70 75 80
[1957] Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[1958] 85
[1959] <210> 47
[1960] <211> 87
[1961] <212> PRT
[1962] <213> 人造序列
[1963] <220>
[1964] <223> 合成的
[1965] <400> 47
[1966] Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys
[1967] 1 5 10 15
[1968] Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Ala Val Ser Gln Ser Lys Asp
[1969] 20 25 30
[1970] Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met
[1971] 35 40 45
[1972] Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Ser Lys Ser Asp Phe
[1973] 50 55 60
[1974] Ala Cys Ala Asn Ala Phe Lys Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe
[1975] 65 70 75 80
[1976] Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[1977] 85
[1978] <210> 48
[1979] <211> 87
[1980] <212> PRT
[1981] <213> 人造序列
[1982] <220>
[1983] <223> 合成的
[1984] <400> 48
[1985] Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys
[1986] 1 5 10 15
[1987] Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys Asp
[1988] 20 25 30

[1989] Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met
[1990] 35 40 45
[1991] Asp Phe Lys Ser Gln Ser Ala Val Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp Phe
[1992] 50 55 60
[1993] Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe
[1994] 65 70 75 80
[1995] Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[1996] 85
[1997] <210> 49
[1998] <211> 10
[1999] <212> PRT
[2000] <213> 人造序列
[2001] <220>
[2002] <223> 合成的
[2003] <400> 49
[2004] Ser Ser Ala Ser Lys Asn Val Phe Pro Pro
[2005] 1 5 10
[2006] <210> 50
[2007] <211> 10
[2008] <212> PRT
[2009] <213> 人造序列
[2010] <220>
[2011] <223> 合成的
[2012] <400> 50
[2013] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro
[2014] 1 5 10
[2015] <210> 51
[2016] <211> 9
[2017] <212> PRT
[2018] <213> 人造序列
[2019] <220>
[2020] <223> 合成的
[2021] <400> 51
[2022] Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Pro
[2023] 1 5
[2024] <210> 52
[2025] <211> 9
[2026] <212> PRT
[2027] <213> 人造序列

[2028] <220>
[2029] <223> 合成的
[2030] <400> 52
[2031] Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro
[2032] 1 5
[2033] <210> 53
[2034] <211> 23
[2035] <212> PRT
[2036] <213> 人造序列
[2037] <220>
[2038] <223> 合成的
[2039] <400> 53
[2040] Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[2041] 1 5 10 15
[2042] Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
[2043] 20
[2044] <210> 54
[2045] <211> 20
[2046] <212> PRT
[2047] <213> 人造序列
[2048] <220>
[2049] <223> 合成的
[2050] <400> 54
[2051] Trp Gly Arg Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
[2052] 1 5 10 15
[2053] Leu Gly Gly Pro
[2054] 20
[2055] <210> 55
[2056] <211> 17
[2057] <212> PRT
[2058] <213> 人造序列
[2059] <220>
[2060] <223> 合成的
[2061] <400> 55
[2062] Arg Val Thr Val Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val
[2063] 1 5 10 15
[2064] Phe
[2065] <210> 56
[2066] <211> 13

[2067] <212> PRT
[2068] <213> 人造序列
[2069] <220>
[2070] <223> 合成的
[2071] <400> 56
[2072] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[2073] 1 5 10
[2074] <210> 57
[2075] <211> 15
[2076] <212> PRT
[2077] <213> 人造序列
[2078] <220>
[2079] <223> 合成的
[2080] <400> 57
[2081] Arg Val Thr Val Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser
[2082] 1 5 10 15
[2083] <210> 58
[2084] <211> 14
[2085] <212> PRT
[2086] <213> 人造序列
[2087] <220>
[2088] <223> 合成的
[2089] <400> 58
[2090] Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
[2091] 1 5 10
[2092] <210> 59
[2093] <211> 18
[2094] <212> PRT
[2095] <213> 人造序列
[2096] <220>
[2097] <223> 合成的
[2098] <400> 59
[2099] Thr Leu Val Val Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys
[2100] 1 5 10 15
[2101] Pro Thr
[2102] <210> 60
[2103] <211> 11
[2104] <212> PRT
[2105] <213> 人造序列

[2106] <220>
[2107] <223> 合成的
[2108] <400> 60
[2109] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
[2110] 1 5 10
[2111] <210> 61
[2112] <211> 8
[2113] <212> PRT
[2114] <213> 人造序列
[2115] <220>
[2116] <223> 合成的
[2117] <400> 61
[2118] Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
[2119] 1 5
[2120] <210> 62
[2121] <211> 11
[2122] <212> PRT
[2123] <213> 人造序列
[2124] <220>
[2125] <223> 合成的
[2126] <400> 62
[2127] Pro Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp
[2128] 1 5 10
[2129] <210> 63
[2130] <211> 230
[2131] <212> PRT
[2132] <213> 人造序列
[2133] <220>
[2134] <223> 合成的
[2135] <400> 63
[2136] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[2137] 1 5 10 15
[2138] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[2139] 20 25 30
[2140] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[2141] 35 40 45
[2142] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[2143] 50 55 60
[2144] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[2145] 65 70 75 80
[2146] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[2147] 85 90 95
[2148] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2149] 100 105 110
[2150] Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Ile
[2151] 115 120 125
[2152] Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu Val
[2153] 130 135 140
[2154] Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala
[2155] 145 150 155 160
[2156] Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala
[2157] 165 170 175
[2158] Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu
[2159] 180 185 190
[2160] Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala
[2161] 195 200 205
[2162] Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala
[2163] 210 215 220
[2164] Ser Thr Ala Arg Thr Cys
[2165] 225 230
[2166] <210> 64
[2167] <211> 229
[2168] <212> PRT
[2169] <213> 人造序列
[2170] <220>
[2171] <223> 合成的
[2172] <400> 64
[2173] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[2174] 1 5 10 15
[2175] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[2176] 20 25 30
[2177] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[2178] 35 40 45
[2179] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[2180] 50 55 60
[2181] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[2182] 65 70 75 80
[2183] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln

[2184] 85 90 95
[2185] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2186] 100 105 110
[2187] Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Ile
[2188] 115 120 125
[2189] Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu Val
[2190] 130 135 140
[2191] Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala
[2192] 145 150 155 160
[2193] Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala
[2194] 165 170 175
[2195] Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu
[2196] 180 185 190
[2197] Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala
[2198] 195 200 205
[2199] Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala
[2200] 210 215 220
[2201] Ser Thr Ala Arg Thr
[2202] 225
[2203] <210> 65
[2204] <211> 475
[2205] <212> PRT
[2206] <213> 人造序列
[2207] <220>
[2208] <223> 合成的
[2209] <400> 65
[2210] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[2211] 1 5 10 15
[2212] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[2213] 20 25 30
[2214] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2215] 35 40 45
[2216] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[2217] 50 55 60
[2218] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2219] 65 70 75 80
[2220] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2221] 85 90 95
[2222] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[2223] 100 105 110
[2224] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[2225] 115 120 125
[2226] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[2227] 130 135 140
[2228] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[2229] 145 150 155 160
[2230] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
[2231] 165 170 175
[2232] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[2233] 180 185 190
[2234] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[2235] 195 200 205
[2236] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[2237] 210 215 220
[2238] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[2239] 225 230 235 240
[2240] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[2241] 245 250 255
[2242] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[2243] 260 265 270
[2244] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[2245] 275 280 285
[2246] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[2247] 290 295 300
[2248] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[2249] 305 310 315 320
[2250] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[2251] 325 330 335
[2252] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[2253] 340 345 350
[2254] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[2255] 355 360 365
[2256] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
[2257] 370 375 380
[2258] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[2259] 385 390 395 400
[2260] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[2261] 405 410 415

[2262] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[2263] 420 425 430
[2264] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[2265] 435 440 445
[2266] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[2267] 450 455 460
[2268] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2269] 465 470 475
[2270] <210> 66
[2271] <211> 229
[2272] <212> PRT
[2273] <213> 人造序列
[2274] <220>
[2275] <223> 合成的
[2276] <400> 66
[2277] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[2278] 1 5 10 15
[2279] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[2280] 20 25 30
[2281] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[2282] 35 40 45
[2283] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[2284] 50 55 60
[2285] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[2286] 65 70 75 80
[2287] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[2288] 85 90 95
[2289] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2290] 100 105 110
[2291] Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Ile
[2292] 115 120 125
[2293] Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu Val
[2294] 130 135 140
[2295] Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala
[2296] 145 150 155 160
[2297] Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Cys Gly Pro Ser Pro Ala
[2298] 165 170 175
[2299] Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu
[2300] 180 185 190

[2301] Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala
[2302] 195 200 205
[2303] Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala
[2304] 210 215 220
[2305] Ser Thr Ala Arg Thr
[2306] 225
[2307] <210> 67
[2308] <211> 475
[2309] <212> PRT
[2310] <213> 人造序列
[2311] <220>
[2312] <223> 合成的
[2313] <400> 67
[2314] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[2315] 1 5 10 15
[2316] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[2317] 20 25 30
[2318] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2319] 35 40 45
[2320] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[2321] 50 55 60
[2322] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2323] 65 70 75 80
[2324] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2325] 85 90 95
[2326] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2327] 100 105 110
[2328] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[2329] 115 120 125
[2330] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[2331] 130 135 140
[2332] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[2333] 145 150 155 160
[2334] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
[2335] 165 170 175
[2336] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[2337] 180 185 190
[2338] Ala Leu Cys Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[2339] 195 200 205

[2340] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[2341] 210 215 220
[2342] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[2343] 225 230 235 240
[2344] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[2345] 245 250 255
[2346] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[2347] 260 265 270
[2348] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[2349] 275 280 285
[2350] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[2351] 290 295 300
[2352] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[2353] 305 310 315 320
[2354] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[2355] 325 330 335
[2356] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[2357] 340 345 350
[2358] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[2359] 355 360 365
[2360] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
[2361] 370 375 380
[2362] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[2363] 385 390 395 400
[2364] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[2365] 405 410 415
[2366] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[2367] 420 425 430
[2368] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[2369] 435 440 445
[2370] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[2371] 450 455 460
[2372] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2373] 465 470 475
[2374] <210> 68
[2375] <211> 229
[2376] <212> PRT
[2377] <213> 人造序列
[2378] <220>

[2379] <223> 合成的

[2380] <400> 68

[2381] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

[2382] 1 5 10 15

[2383] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

[2384] 20 25 30

[2385] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

[2386] 35 40 45

[2387] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val

[2388] 50 55 60

[2389] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[2390] 65 70 75 80

[2391] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln

[2392] 85 90 95

[2393] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[2394] 100 105 110

[2395] Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Cys Pro Pro Ile

[2396] 115 120 125

[2397] Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu Val

[2398] 130 135 140

[2399] Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala

[2400] 145 150 155 160

[2401] Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala

[2402] 165 170 175

[2403] Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu

[2404] 180 185 190

[2405] Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala

[2406] 195 200 205

[2407] Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala

[2408] 210 215 220

[2409] Ser Thr Ala Arg Thr

[2410] 225

[2411] <210> 69

[2412] <211> 475

[2413] <212> PRT

[2414] <213> 人造序列

[2415] <220>

[2416] <223> 合成的

[2417] <400> 69

[2418] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[2419] 1 5 10 15
[2420] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[2421] 20 25 30
[2422] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2423] 35 40 45
[2424] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[2425] 50 55 60
[2426] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2427] 65 70 75 80
[2428] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2429] 85 90 95
[2430] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2431] 100 105 110
[2432] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[2433] 115 120 125
[2434] Val Ala Val Cys Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[2435] 130 135 140
[2436] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[2437] 145 150 155 160
[2438] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
[2439] 165 170 175
[2440] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[2441] 180 185 190
[2442] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[2443] 195 200 205
[2444] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[2445] 210 215 220
[2446] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[2447] 225 230 235 240
[2448] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[2449] 245 250 255
[2450] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[2451] 260 265 270
[2452] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[2453] 275 280 285
[2454] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[2455] 290 295 300
[2456] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

[2457] 305 310 315 320
[2458] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[2459] 325 330 335
[2460] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[2461] 340 345 350
[2462] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[2463] 355 360 365
[2464] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
[2465] 370 375 380
[2466] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[2467] 385 390 395 400
[2468] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[2469] 405 410 415
[2470] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[2471] 420 425 430
[2472] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[2473] 435 440 445
[2474] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[2475] 450 455 460
[2476] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2477] 465 470 475
[2478] <210> 70
[2479] <211> 475
[2480] <212> PRT
[2481] <213> 人造序列
[2482] <220>
[2483] <223> 合成的
[2484] <400> 70
[2485] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[2486] 1 5 10 15
[2487] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[2488] 20 25 30
[2489] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2490] 35 40 45
[2491] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[2492] 50 55 60
[2493] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2494] 65 70 75 80
[2495] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[2496] 85 90 95

[2497] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[2498] 100 105 110

[2499] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[2500] 115 120 125

[2501] Val Ala Val Phe Glu Pro Cys Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys

[2502] 130 135 140

[2503] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu

[2504] 145 150 155 160

[2505] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr

[2506] 165 170 175

[2507] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr

[2508] 180 185 190

[2509] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

[2510] 195 200 205

[2511] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn

[2512] 210 215 220

[2513] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser

[2514] 225 230 235 240

[2515] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro

[2516] 245 250 255

[2517] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

[2518] 260 265 270

[2519] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

[2520] 275 280 285

[2521] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn

[2522] 290 295 300

[2523] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg

[2524] 305 310 315 320

[2525] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

[2526] 325 330 335

[2527] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

[2528] 340 345 350

[2529] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys

[2530] 355 360 365

[2531] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu

[2532] 370 375 380

[2533] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

[2534] 385 390 395 400

[2535] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[2536] 405 410 415
[2537] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[2538] 420 425 430
[2539] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[2540] 435 440 445
[2541] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[2542] 450 455 460
[2543] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2544] 465 470 475
[2545] <210> 71
[2546] <211> 229
[2547] <212> PRT
[2548] <213> 人造序列
[2549] <220>
[2550] <223> 合成的
[2551] <400> 71
[2552] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[2553] 1 5 10 15
[2554] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[2555] 20 25 30
[2556] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[2557] 35 40 45
[2558] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[2559] 50 55 60
[2560] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[2561] 65 70 75 80
[2562] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[2563] 85 90 95
[2564] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2565] 100 105 110
[2566] Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Cys Leu Ala Pro Pro Ile
[2567] 115 120 125
[2568] Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu Val
[2569] 130 135 140
[2570] Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala
[2571] 145 150 155 160
[2572] Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala
[2573] 165 170 175

[2574] Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu
[2575] 180 185 190
[2576] Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala
[2577] 195 200 205
[2578] Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala
[2579] 210 215 220
[2580] Ser Thr Ala Arg Thr
[2581] 225
[2582] <210> 72
[2583] <211> 475
[2584] <212> PRT
[2585] <213> 人造序列
[2586] <220>
[2587] <223> 合成的
[2588] <400> 72
[2589] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[2590] 1 5 10 15
[2591] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[2592] 20 25 30
[2593] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2594] 35 40 45
[2595] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[2596] 50 55 60
[2597] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2598] 65 70 75 80
[2599] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2600] 85 90 95
[2601] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2602] 100 105 110
[2603] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[2604] 115 120 125
[2605] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Cys Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[2606] 130 135 140
[2607] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[2608] 145 150 155 160
[2609] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
[2610] 165 170 175
[2611] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[2612] 180 185 190

[2613] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[2614] 195 200 205
[2615] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[2616] 210 215 220
[2617] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[2618] 225 230 235 240
[2619] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[2620] 245 250 255
[2621] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[2622] 260 265 270
[2623] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[2624] 275 280 285
[2625] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[2626] 290 295 300
[2627] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[2628] 305 310 315 320
[2629] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[2630] 325 330 335
[2631] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[2632] 340 345 350
[2633] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[2634] 355 360 365
[2635] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
[2636] 370 375 380
[2637] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[2638] 385 390 395 400
[2639] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[2640] 405 410 415
[2641] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[2642] 420 425 430
[2643] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[2644] 435 440 445
[2645] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[2646] 450 455 460
[2647] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2648] 465 470 475
[2649] <210> 73
[2650] <211> 475
[2651] <212> PRT

[2652] <213> 人造序列

[2653] <220>

[2654] <223> 合成的

[2655] <400> 73

[2656] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[2657] 1 5 10 15
[2658] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[2659] 20 25 30
[2660] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2661] 35 40 45
[2662] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[2663] 50 55 60
[2664] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2665] 65 70 75 80
[2666] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2667] 85 90 95
[2668] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2669] 100 105 110
[2670] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[2671] 115 120 125
[2672] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Cys Ile Ser His Thr Gln Lys
[2673] 130 135 140
[2674] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[2675] 145 150 155 160
[2676] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
[2677] 165 170 175
[2678] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[2679] 180 185 190
[2680] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[2681] 195 200 205
[2682] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[2683] 210 215 220
[2684] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[2685] 225 230 235 240
[2686] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[2687] 245 250 255
[2688] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[2689] 260 265 270
[2690] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr

[2691] 275 280 285
[2692] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[2693] 290 295 300
[2694] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[2695] 305 310 315 320
[2696] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[2697] 325 330 335
[2698] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[2699] 340 345 350
[2700] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[2701] 355 360 365
[2702] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
[2703] 370 375 380
[2704] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[2705] 385 390 395 400
[2706] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[2707] 405 410 415
[2708] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[2709] 420 425 430
[2710] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[2711] 435 440 445
[2712] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[2713] 450 455 460
[2714] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2715] 465 470 475
[2716] <210> 74
[2717] <211> 229
[2718] <212> PRT
[2719] <213> 人造序列
[2720] <220>
[2721] <223> 合成的
[2722] <400> 74
[2723] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[2724] 1 5 10 15
[2725] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[2726] 20 25 30
[2727] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[2728] 35 40 45
[2729] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val

[2730] 50 55 60
[2731] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[2732] 65 70 75 80
[2733] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[2734] 85 90 95
[2735] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2736] 100 105 110
[2737] Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Ile
[2738] 115 120 125
[2739] Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu Val
[2740] 130 135 140
[2741] Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala
[2742] 145 150 155 160
[2743] Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Cys Pro Ala
[2744] 165 170 175
[2745] Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu
[2746] 180 185 190
[2747] Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala
[2748] 195 200 205
[2749] Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala
[2750] 210 215 220
[2751] Ser Thr Ala Arg Thr
[2752] 225
[2753] <210> 75
[2754] <211> 475
[2755] <212> PRT
[2756] <213> 人造序列
[2757] <220>
[2758] <223> 合成的
[2759] <400> 75
[2760] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[2761] 1 5 10 15
[2762] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[2763] 20 25 30
[2764] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2765] 35 40 45
[2766] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[2767] 50 55 60
[2768] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[2769] 65 70 75 80
[2770] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2771] 85 90 95
[2772] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2773] 100 105 110
[2774] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[2775] 115 120 125
[2776] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[2777] 130 135 140
[2778] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[2779] 145 150 155 160
[2780] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[2781] 165 170 175
[2782] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[2783] 180 185 190
[2784] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[2785] 195 200 205
[2786] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[2787] 210 215 220
[2788] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[2789] 225 230 235 240
[2790] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[2791] 245 250 255
[2792] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[2793] 260 265 270
[2794] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[2795] 275 280 285
[2796] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[2797] 290 295 300
[2798] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[2799] 305 310 315 320
[2800] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[2801] 325 330 335
[2802] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[2803] 340 345 350
[2804] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[2805] 355 360 365
[2806] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
[2807] 370 375 380

[2808] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[2809] 385 390 395 400
[2810] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[2811] 405 410 415
[2812] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[2813] 420 425 430
[2814] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[2815] 435 440 445
[2816] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[2817] 450 455 460
[2818] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2819] 465 470 475
[2820] <210> 76
[2821] <211> 229
[2822] <212> PRT
[2823] <213> 人造序列
[2824] <220>
[2825] <223> 合成的
[2826] <400> 76
[2827] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[2828] 1 5 10 15
[2829] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[2830] 20 25 30
[2831] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[2832] 35 40 45
[2833] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[2834] 50 55 60
[2835] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[2836] 65 70 75 80
[2837] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[2838] 85 90 95
[2839] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2840] 100 105 110
[2841] Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Ile
[2842] 115 120 125
[2843] Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu Val
[2844] 130 135 140
[2845] Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala
[2846] 145 150 155 160

[2847] Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala
[2848] 165 170 175
[2849] Cys Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu
[2850] 180 185 190
[2851] Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala
[2852] 195 200 205
[2853] Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala
[2854] 210 215 220
[2855] Ser Thr Ala Arg Thr
[2856] 225
[2857] <210> 77
[2858] <211> 229
[2859] <212> PRT
[2860] <213> 人造序列
[2861] <220>
[2862] <223> 合成的
[2863] <400> 77
[2864] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[2865] 1 5 10 15
[2866] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[2867] 20 25 30
[2868] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[2869] 35 40 45
[2870] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[2871] 50 55 60
[2872] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[2873] 65 70 75 80
[2874] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[2875] 85 90 95
[2876] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2877] 100 105 110
[2878] Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Cys
[2879] 115 120 125
[2880] Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu Val
[2881] 130 135 140
[2882] Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala
[2883] 145 150 155 160
[2884] Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala
[2885] 165 170 175

[2886] Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu
[2887] 180 185 190
[2888] Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala
[2889] 195 200 205
[2890] Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala
[2891] 210 215 220
[2892] Ser Thr Ala Arg Thr
[2893] 225
[2894] <210> 78
[2895] <211> 475
[2896] <212> PRT
[2897] <213> 人造序列
[2898] <220>
[2899] <223> 合成的
[2900] <400> 78
[2901] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[2902] 1 5 10 15
[2903] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[2904] 20 25 30
[2905] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2906] 35 40 45
[2907] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[2908] 50 55 60
[2909] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2910] 65 70 75 80
[2911] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2912] 85 90 95
[2913] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2914] 100 105 110
[2915] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[2916] 115 120 125
[2917] Val Cys Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[2918] 130 135 140
[2919] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[2920] 145 150 155 160
[2921] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
[2922] 165 170 175
[2923] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[2924] 180 185 190

[2925] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[2926] 195 200 205
[2927] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[2928] 210 215 220
[2929] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[2930] 225 230 235 240
[2931] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[2932] 245 250 255
[2933] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[2934] 260 265 270
[2935] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[2936] 275 280 285
[2937] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[2938] 290 295 300
[2939] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[2940] 305 310 315 320
[2941] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[2942] 325 330 335
[2943] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[2944] 340 345 350
[2945] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[2946] 355 360 365
[2947] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
[2948] 370 375 380
[2949] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[2950] 385 390 395 400
[2951] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[2952] 405 410 415
[2953] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[2954] 420 425 430
[2955] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[2956] 435 440 445
[2957] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[2958] 450 455 460
[2959] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[2960] 465 470 475
[2961] <210> 79
[2962] <211> 476
[2963] <212> PRT

[2964] <213> 人造序列

[2965] <220>

[2966] <223> 合成的

[2967] <400> 79

[2968] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[2969] 1 5 10 15
[2970] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[2971] 20 25 30
[2972] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2973] 35 40 45
[2974] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[2975] 50 55 60
[2976] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2977] 65 70 75 80
[2978] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2979] 85 90 95
[2980] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2981] 100 105 110
[2982] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[2983] 115 120 125
[2984] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[2985] 130 135 140
[2986] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[2987] 145 150 155 160
[2988] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
[2989] 165 170 175
[2990] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[2991] 180 185 190
[2992] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[2993] 195 200 205
[2994] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[2995] 210 215 220
[2996] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[2997] 225 230 235 240
[2998] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
[2999] 245 250 255
[3000] Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
[3001] 260 265 270
[3002] Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

[3003] 275 280 285
[3004] Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
[3005] 290 295 300
[3006] Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
[3007] 305 310 315 320
[3008] Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
[3009] 325 330 335
[3010] Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
[3011] 340 345 350
[3012] Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
[3013] 355 360 365
[3014] Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
[3015] 370 375 380
[3016] Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
[3017] 385 390 395 400
[3018] Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[3019] 405 410 415
[3020] Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[3021] 420 425 430
[3022] Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
[3023] 435 440 445
[3024] Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
[3025] 450 455 460
[3026] Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3027] 465 470 475
[3028] <210> 80
[3029] <211> 476
[3030] <212> PRT
[3031] <213> 人造序列
[3032] <220>
[3033] <223> 合成的
[3034] <400> 80
[3035] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3036] 1 5 10 15
[3037] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[3038] 20 25 30
[3039] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3040] 35 40 45
[3041] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

[3042] 50 55 60

[3043] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[3044] 65 70 75 80

[3045] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3046] 85 90 95

[3047] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[3048] 100 105 110

[3049] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[3050] 115 120 125

[3051] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys

[3052] 130 135 140

[3053] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu

[3054] 145 150 155 160

[3055] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr

[3056] 165 170 175

[3057] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr

[3058] 180 185 190

[3059] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

[3060] 195 200 205

[3061] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn

[3062] 210 215 220

[3063] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser

[3064] 225 230 235 240

[3065] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Cys Pro

[3066] 245 250 255

[3067] Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

[3068] 260 265 270

[3069] Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

[3070] 275 280 285

[3071] Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

[3072] 290 295 300

[3073] Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

[3074] 305 310 315 320

[3075] Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

[3076] 325 330 335

[3077] Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

[3078] 340 345 350

[3079] Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

[3080] 355 360 365

[3081] Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
[3082] 370 375 380
[3083] Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
[3084] 385 390 395 400
[3085] Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[3086] 405 410 415
[3087] Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[3088] 420 425 430
[3089] Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
[3090] 435 440 445
[3091] Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
[3092] 450 455 460
[3093] Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3094] 465 470 475
[3095] <210> 81
[3096] <211> 8
[3097] <212> PRT
[3098] <213> 人造序列
[3099] <220>
[3100] <223> 合成的
[3101] <400> 81
[3102] Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro
[3103] 1 5
[3104] <210> 82
[3105] <211> 109
[3106] <212> PRT
[3107] <213> 人造序列
[3108] <220>
[3109] <223> 合成的
[3110] <400> 82
[3111] Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln
[3112] 1 5 10 15
[3113] Gln Met Val Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu
[3114] 20 25 30
[3115] Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala Gly Asn Gly Ser Ala Leu Asp Ala
[3116] 35 40 45
[3117] Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu
[3118] 50 55 60
[3119] Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu

[3120] 65 70 75 80
[3121] Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln
[3122] 85 90 95
[3123] Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr
[3124] 100 105
[3125] <210> 83
[3126] <211> 109
[3127] <212> PRT
[3128] <213> 人造序列
[3129] <220>
[3130] <223> 合成的
[3131] <400> 83
[3132] Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln
[3133] 1 5 10 15
[3134] Gln Met Val Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu
[3135] 20 25 30
[3136] Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala
[3137] 35 40 45
[3138] Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu
[3139] 50 55 60
[3140] Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu
[3141] 65 70 75 80
[3142] Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln
[3143] 85 90 95
[3144] Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr
[3145] 100 105
[3146] <210> 84
[3147] <211> 116
[3148] <212> PRT
[3149] <213> 人造序列
[3150] <220>
[3151] <223> 合成的
[3152] <400> 84
[3153] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
[3154] 1 5 10 15
[3155] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
[3156] 20 25 30
[3157] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
[3158] 35 40 45

[3159] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg
[3160] 50 55 60
[3161] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
[3162] 65 70 75 80
[3163] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
[3164] 85 90 95
[3165] Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
[3166] 100 105 110
[3167] Ser Ala Glu Ala
[3168] 115
[3169] <210> 85
[3170] <211> 200
[3171] <212> PRT
[3172] <213> 人造序列
[3173] <220>
[3174] <223> 合成的
[3175] <400> 85
[3176] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[3177] 1 5 10 15
[3178] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[3179] 20 25 30
[3180] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3181] 35 40 45
[3182] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[3183] 50 55 60
[3184] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[3185] 65 70 75 80
[3186] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[3187] 85 90 95
[3188] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
[3189] 100 105 110
[3190] Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys Gln
[3191] 115 120 125
[3192] Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
[3193] 130 135 140
[3194] Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala
[3195] 145 150 155 160
[3196] Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys
[3197] 165 170 175

[3198] Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln Lys
[3199] 180 185 190
[3200] Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[3201] 195 200
[3202] <210> 86
[3203] <211> 455
[3204] <212> PRT
[3205] <213> 人造序列
[3206] <220>
[3207] <223> 合成的
[3208] <400> 86
[3209] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3210] 1 5 10 15
[3211] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[3212] 20 25 30
[3213] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3214] 35 40 45
[3215] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[3216] 50 55 60
[3217] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3218] 65 70 75 80
[3219] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3220] 85 90 95
[3221] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[3222] 100 105 110
[3223] Thr Leu Val Thr Val Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro
[3224] 115 120 125
[3225] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys
[3226] 130 135 140
[3227] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile
[3228] 145 150 155 160
[3229] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln
[3230] 165 170 175
[3231] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp
[3232] 180 185 190
[3233] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val
[3234] 195 200 205
[3235] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro
[3236] 210 215 220

[3237] Pro Ile Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[3238] 225 230 235 240
[3239] Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[3240] 245 250 255
[3241] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[3242] 260 265 270
[3243] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[3244] 275 280 285
[3245] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[3246] 290 295 300
[3247] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3248] 305 310 315 320
[3249] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[3250] 325 330 335
[3251] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3252] 340 345 350
[3253] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[3254] 355 360 365
[3255] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3256] 370 375 380
[3257] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3258] 385 390 395 400
[3259] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3260] 405 410 415
[3261] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[3262] 420 425 430
[3263] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3264] 435 440 445
[3265] Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3266] 450 455
[3267] <210> 87
[3268] <211> 4
[3269] <212> PRT
[3270] <213> 人造序列
[3271] <220>
[3272] <223> 合成的
[3273] <400> 87
[3274] Gln Ser Gly Arg
[3275] 1

[3276] <210> 88
[3277] <211> 8
[3278] <212> PRT
[3279] <213> Homo sapiens
[3280] <400> 88
[3281] Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg
[3282] 1 5
[3283] <210> 89
[3284] <211> 200
[3285] <212> PRT
[3286] <213> 人造序列
[3287] <220>
[3288] <223> 合成的
[3289] <400> 89
[3290] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[3291] 1 5 10 15
[3292] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[3293] 20 25 30
[3294] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3295] 35 40 45
[3296] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[3297] 50 55 60
[3298] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[3299] 65 70 75 80
[3300] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[3301] 85 90 95
[3302] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
[3303] 100 105 110
[3304] Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys Cys
[3305] 115 120 125
[3306] Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
[3307] 130 135 140
[3308] Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala
[3309] 145 150 155 160
[3310] Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys
[3311] 165 170 175
[3312] Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln Lys
[3313] 180 185 190
[3314] Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu

[3315] 195 200

[3316] <210> 90

[3317] <211> 455

[3318] <212> PRT

[3319] <213> 人造序列

[3320] <220>

[3321] <223> 合成的

[3322] <400> 90

[3323] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[3324] 1 5 10 15

[3325] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr

[3326] 20 25 30

[3327] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[3328] 35 40 45

[3329] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

[3330] 50 55 60

[3331] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[3332] 65 70 75 80

[3333] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3334] 85 90 95

[3335] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[3336] 100 105 110

[3337] Thr Leu Val Thr Val Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro

[3338] 115 120 125

[3339] Lys Pro Cys Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys

[3340] 130 135 140

[3341] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile

[3342] 145 150 155 160

[3343] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln

[3344] 165 170 175

[3345] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp

[3346] 180 185 190

[3347] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val

[3348] 195 200 205

[3349] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro

[3350] 210 215 220

[3351] Pro Ile Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

[3352] 225 230 235 240

[3353] Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

[3354] 245 250 255
[3355] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[3356] 260 265 270
[3357] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[3358] 275 280 285
[3359] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[3360] 290 295 300
[3361] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3362] 305 310 315 320
[3363] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[3364] 325 330 335
[3365] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3366] 340 345 350
[3367] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[3368] 355 360 365
[3369] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3370] 370 375 380
[3371] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3372] 385 390 395 400
[3373] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3374] 405 410 415
[3375] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[3376] 420 425 430
[3377] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3378] 435 440 445
[3379] Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3380] 450 455
[3381] <210> 91
[3382] <211> 200
[3383] <212> PRT
[3384] <213> 人造序列
[3385] <220>
[3386] <223> 合成的
[3387] <400> 91
[3388] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[3389] 1 5 10 15
[3390] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[3391] 20 25 30
[3392] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

[3393] 35 40 45

[3394] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val

[3395] 50 55 60

[3396] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[3397] 65 70 75 80

[3398] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln

[3399] 85 90 95

[3400] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu

[3401] 100 105 110

[3402] Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys Gln

[3403] 115 120 125

[3404] Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile

[3405] 130 135 140

[3406] Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala

[3407] 145 150 155 160

[3408] Ile Cys Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys

[3409] 165 170 175

[3410] Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln Lys

[3411] 180 185 190

[3412] Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu

[3413] 195 200

[3414] <210> 92

[3415] <211> 455

[3416] <212> PRT

[3417] <213> 人造序列

[3418] <220>

[3419] <223> 合成的

[3420] <400> 92

[3421] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[3422] 1 5 10 15

[3423] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr

[3424] 20 25 30

[3425] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[3426] 35 40 45

[3427] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

[3428] 50 55 60

[3429] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[3430] 65 70 75 80

[3431] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3432] 85 90 95

[3433] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[3434] 100 105 110

[3435] Thr Leu Val Thr Val Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro

[3436] 115 120 125

[3437] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys

[3438] 130 135 140

[3439] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile

[3440] 145 150 155 160

[3441] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Cys

[3442] 165 170 175

[3443] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp

[3444] 180 185 190

[3445] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val

[3446] 195 200 205

[3447] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro

[3448] 210 215 220

[3449] Pro Ile Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

[3450] 225 230 235 240

[3451] Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

[3452] 245 250 255

[3453] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

[3454] 260 265 270

[3455] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

[3456] 275 280 285

[3457] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

[3458] 290 295 300

[3459] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

[3460] 305 310 315 320

[3461] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

[3462] 325 330 335

[3463] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

[3464] 340 345 350

[3465] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

[3466] 355 360 365

[3467] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

[3468] 370 375 380

[3469] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

[3470] 385 390 395 400

[3471] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3472] 405 410 415
[3473] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[3474] 420 425 430
[3475] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3476] 435 440 445
[3477] Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3478] 450 455
[3479] <210> 93
[3480] <211> 200
[3481] <212> PRT
[3482] <213> 人造序列
[3483] <220>
[3484] <223> 合成的
[3485] <400> 93
[3486] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[3487] 1 5 10 15
[3488] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[3489] 20 25 30
[3490] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3491] 35 40 45
[3492] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[3493] 50 55 60
[3494] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[3495] 65 70 75 80
[3496] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[3497] 85 90 95
[3498] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
[3499] 100 105 110
[3500] Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys Gln
[3501] 115 120 125
[3502] Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
[3503] 130 135 140
[3504] Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Cys Pro Ala
[3505] 145 150 155 160
[3506] Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys
[3507] 165 170 175
[3508] Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln Lys
[3509] 180 185 190

[3510] Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[3511] 195 200
[3512] <210> 94
[3513] <211> 455
[3514] <212> PRT
[3515] <213> 人造序列
[3516] <220>
[3517] <223> 合成的
[3518] <400> 94
[3519] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3520] 1 5 10 15
[3521] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[3522] 20 25 30
[3523] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3524] 35 40 45
[3525] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[3526] 50 55 60
[3527] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3528] 65 70 75 80
[3529] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3530] 85 90 95
[3531] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[3532] 100 105 110
[3533] Thr Leu Val Thr Val Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro
[3534] 115 120 125
[3535] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys
[3536] 130 135 140
[3537] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile
[3538] 145 150 155 160
[3539] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln
[3540] 165 170 175
[3541] Glu Gly Asn Thr Cys Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp
[3542] 180 185 190
[3543] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val
[3544] 195 200 205
[3545] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro
[3546] 210 215 220
[3547] Pro Ile Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[3548] 225 230 235 240

[3549] Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[3550] 245 250 255
[3551] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[3552] 260 265 270
[3553] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[3554] 275 280 285
[3555] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[3556] 290 295 300
[3557] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3558] 305 310 315 320
[3559] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[3560] 325 330 335
[3561] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3562] 340 345 350
[3563] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[3564] 355 360 365
[3565] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3566] 370 375 380
[3567] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3568] 385 390 395 400
[3569] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3570] 405 410 415
[3571] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[3572] 420 425 430
[3573] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3574] 435 440 445
[3575] Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3576] 450 455
[3577] <210> 95
[3578] <211> 200
[3579] <212> PRT
[3580] <213> 人造序列
[3581] <220>
[3582] <223> 合成的
[3583] <400> 95
[3584] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[3585] 1 5 10 15
[3586] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[3587] 20 25 30

[3588] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3589] 35 40 45
[3590] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[3591] 50 55 60
[3592] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[3593] 65 70 75 80
[3594] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[3595] 85 90 95
[3596] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
[3597] 100 105 110
[3598] Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Cys Val Met Lys Gln
[3599] 115 120 125
[3600] Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
[3601] 130 135 140
[3602] Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala
[3603] 145 150 155 160
[3604] Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys
[3605] 165 170 175
[3606] Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln Lys
[3607] 180 185 190
[3608] Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[3609] 195 200
[3610] <210> 96
[3611] <211> 455
[3612] <212> PRT
[3613] <213> 人造序列
[3614] <220>
[3615] <223> 合成的
[3616] <400> 96
[3617] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3618] 1 5 10 15
[3619] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[3620] 20 25 30
[3621] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3622] 35 40 45
[3623] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[3624] 50 55 60
[3625] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3626] 65 70 75 80

[3627] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3628] 85 90 95
[3629] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[3630] 100 105 110
[3631] Thr Leu Val Thr Val Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro
[3632] 115 120 125
[3633] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Cys Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys
[3634] 130 135 140
[3635] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile
[3636] 145 150 155 160
[3637] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln
[3638] 165 170 175
[3639] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp
[3640] 180 185 190
[3641] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val
[3642] 195 200 205
[3643] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro
[3644] 210 215 220
[3645] Pro Ile Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[3646] 225 230 235 240
[3647] Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[3648] 245 250 255
[3649] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[3650] 260 265 270
[3651] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[3652] 275 280 285
[3653] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[3654] 290 295 300
[3655] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3656] 305 310 315 320
[3657] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[3658] 325 330 335
[3659] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3660] 340 345 350
[3661] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[3662] 355 360 365
[3663] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3664] 370 375 380
[3665] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

[3666] 385 390 395 400
[3667] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3668] 405 410 415
[3669] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[3670] 420 425 430
[3671] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3672] 435 440 445
[3673] Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3674] 450 455
[3675] <210> 97
[3676] <211> 200
[3677] <212> PRT
[3678] <213> 人造序列
[3679] <220>
[3680] <223> 合成的
[3681] <400> 97
[3682] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[3683] 1 5 10 15
[3684] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[3685] 20 25 30
[3686] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3687] 35 40 45
[3688] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[3689] 50 55 60
[3690] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[3691] 65 70 75 80
[3692] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[3693] 85 90 95
[3694] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
[3695] 100 105 110
[3696] Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Cys Lys Gln
[3697] 115 120 125
[3698] Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
[3699] 130 135 140
[3700] Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala
[3701] 145 150 155 160
[3702] Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys
[3703] 165 170 175
[3704] Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln Lys

[3705] 180 185 190

[3706] Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu

[3707] 195 200

[3708] <210> 98

[3709] <211> 455

[3710] <212> PRT

[3711] <213> 人造序列

[3712] <220>

[3713] <223> 合成的

[3714] <400> 98

[3715] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[3716] 1 5 10 15

[3717] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr

[3718] 20 25 30

[3719] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[3720] 35 40 45

[3721] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

[3722] 50 55 60

[3723] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[3724] 65 70 75 80

[3725] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3726] 85 90 95

[3727] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[3728] 100 105 110

[3729] Thr Leu Val Thr Val Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro

[3730] 115 120 125

[3731] Lys Pro Thr Ile Cys Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys

[3732] 130 135 140

[3733] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile

[3734] 145 150 155 160

[3735] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln

[3736] 165 170 175

[3737] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp

[3738] 180 185 190

[3739] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val

[3740] 195 200 205

[3741] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro

[3742] 210 215 220

[3743] Pro Ile Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

[3744] 225 230 235 240
[3745] Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[3746] 245 250 255
[3747] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[3748] 260 265 270
[3749] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[3750] 275 280 285
[3751] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[3752] 290 295 300
[3753] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3754] 305 310 315 320
[3755] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[3756] 325 330 335
[3757] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3758] 340 345 350
[3759] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[3760] 355 360 365
[3761] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3762] 370 375 380
[3763] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3764] 385 390 395 400
[3765] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3766] 405 410 415
[3767] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[3768] 420 425 430
[3769] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3770] 435 440 445
[3771] Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3772] 450 455
[3773] <210> 99
[3774] <211> 455
[3775] <212> PRT
[3776] <213> 人造序列
[3777] <220>
[3778] <223> 合成的
[3779] <400> 99
[3780] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3781] 1 5 10 15
[3782] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr

[3783] 20 25 30

[3784] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[3785] 35 40 45

[3786] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

[3787] 50 55 60

[3788] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[3789] 65 70 75 80

[3790] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3791] 85 90 95

[3792] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[3793] 100 105 110

[3794] Thr Leu Val Thr Val Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro

[3795] 115 120 125

[3796] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Cys Thr Lys Leu Gln Lys

[3797] 130 135 140

[3798] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile

[3799] 145 150 155 160

[3800] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln

[3801] 165 170 175

[3802] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp

[3803] 180 185 190

[3804] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val

[3805] 195 200 205

[3806] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro

[3807] 210 215 220

[3808] Pro Ile Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

[3809] 225 230 235 240

[3810] Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

[3811] 245 250 255

[3812] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

[3813] 260 265 270

[3814] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

[3815] 275 280 285

[3816] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

[3817] 290 295 300

[3818] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

[3819] 305 310 315 320

[3820] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

[3821] 325 330 335

[3822] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3823] 340 345 350
[3824] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[3825] 355 360 365
[3826] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3827] 370 375 380
[3828] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3829] 385 390 395 400
[3830] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3831] 405 410 415
[3832] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[3833] 420 425 430
[3834] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3835] 435 440 445
[3836] Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3837] 450 455
[3838] <210> 100
[3839] <211> 200
[3840] <212> PRT
[3841] <213> 人造序列
[3842] <220>
[3843] <223> 合成的
[3844] <400> 100
[3845] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[3846] 1 5 10 15
[3847] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[3848] 20 25 30
[3849] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3850] 35 40 45
[3851] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[3852] 50 55 60
[3853] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[3854] 65 70 75 80
[3855] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[3856] 85 90 95
[3857] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
[3858] 100 105 110
[3859] Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys Gln
[3860] 115 120 125

[3861] Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
[3862] 130 135 140
[3863] Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala
[3864] 145 150 155 160
[3865] Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys
[3866] 165 170 175
[3867] Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln Lys
[3868] 180 185 190
[3869] Thr Val His Ser Thr Asp Cys Glu
[3870] 195 200
[3871] <210> 101
[3872] <211> 455
[3873] <212> PRT
[3874] <213> 人造序列
[3875] <220>
[3876] <223> 合成的
[3877] <400> 101
[3878] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3879] 1 5 10 15
[3880] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[3881] 20 25 30
[3882] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3883] 35 40 45
[3884] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[3885] 50 55 60
[3886] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3887] 65 70 75 80
[3888] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3889] 85 90 95
[3890] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[3891] 100 105 110
[3892] Thr Leu Val Thr Val Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro
[3893] 115 120 125
[3894] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Cys Glu Thr Lys Leu Gln Lys
[3895] 130 135 140
[3896] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile
[3897] 145 150 155 160
[3898] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln
[3899] 165 170 175

[3900] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp
[3901] 180 185 190
[3902] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val
[3903] 195 200 205
[3904] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro
[3905] 210 215 220
[3906] Pro Ile Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[3907] 225 230 235 240
[3908] Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[3909] 245 250 255
[3910] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[3911] 260 265 270
[3912] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[3913] 275 280 285
[3914] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[3915] 290 295 300
[3916] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[3917] 305 310 315 320
[3918] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[3919] 325 330 335
[3920] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[3921] 340 345 350
[3922] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[3923] 355 360 365
[3924] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[3925] 370 375 380
[3926] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[3927] 385 390 395 400
[3928] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[3929] 405 410 415
[3930] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[3931] 420 425 430
[3932] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[3933] 435 440 445
[3934] Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3935] 450 455
[3936] <210> 102
[3937] <211> 200
[3938] <212> PRT

[3939] <213> 人造序列
[3940] <220>
[3941] <223> 合成的
[3942] <400> 102
[3943] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[3944] 1 5 10 15
[3945] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[3946] 20 25 30
[3947] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3948] 35 40 45
[3949] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[3950] 50 55 60
[3951] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[3952] 65 70 75 80
[3953] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[3954] 85 90 95
[3955] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
[3956] 100 105 110
[3957] Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys Gln
[3958] 115 120 125
[3959] Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
[3960] 130 135 140
[3961] Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala
[3962] 145 150 155 160
[3963] Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys
[3964] 165 170 175
[3965] Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln Lys
[3966] 180 185 190
[3967] Thr Val His Ser Thr Asp Phe Cys
[3968] 195 200
[3969] <210> 103
[3970] <211> 8
[3971] <212> PRT
[3972] <213> 人造序列
[3973] <220>
[3974] <223> 合成的
[3975] <400> 103
[3976] Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
[3977] 1 5

[3978] <210> 104
[3979] <211> 11
[3980] <212> PRT
[3981] <213> 人造序列
[3982] <220>
[3983] <223> 合成的
[3984] <400> 104
[3985] Phe Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val
[3986] 1 5 10
[3987] <210> 105
[3988] <211> 200
[3989] <212> PRT
[3990] <213> 人造序列
[3991] <220>
[3992] <223> 合成的
[3993] <400> 105
[3994] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[3995] 1 5 10 15
[3996] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[3997] 20 25 30
[3998] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[3999] 35 40 45
[4000] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[4001] 50 55 60
[4002] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[4003] 65 70 75 80
[4004] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[4005] 85 90 95
[4006] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
[4007] 100 105 110
[4008] Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys Asn
[4009] 115 120 125
[4010] Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
[4011] 130 135 140
[4012] Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala
[4013] 145 150 155 160
[4014] Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys
[4015] 165 170 175
[4016] Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Asn Lys

[4017] 180 185 190

[4018] Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu

[4019] 195 200

[4020] <210> 106

[4021] <211> 455

[4022] <212> PRT

[4023] <213> 人造序列

[4024] <220>

[4025] <223> 合成的

[4026] <400> 106

[4027] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[4028] 1 5 10 15

[4029] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr

[4030] 20 25 30

[4031] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

[4032] 35 40 45

[4033] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

[4034] 50 55 60

[4035] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[4036] 65 70 75 80

[4037] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[4038] 85 90 95

[4039] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[4040] 100 105 110

[4041] Thr Leu Val Thr Val Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro

[4042] 115 120 125

[4043] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys

[4044] 130 135 140

[4045] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile

[4046] 145 150 155 160

[4047] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln

[4048] 165 170 175

[4049] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp

[4050] 180 185 190

[4051] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val

[4052] 195 200 205

[4053] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro

[4054] 210 215 220

[4055] Pro Ile Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

[4056] 225 230 235 240
[4057] Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[4058] 245 250 255
[4059] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[4060] 260 265 270
[4061] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[4062] 275 280 285
[4063] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[4064] 290 295 300
[4065] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[4066] 305 310 315 320
[4067] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[4068] 325 330 335
[4069] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[4070] 340 345 350
[4071] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[4072] 355 360 365
[4073] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[4074] 370 375 380
[4075] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[4076] 385 390 395 400
[4077] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[4078] 405 410 415
[4079] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[4080] 420 425 430
[4081] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[4082] 435 440 445
[4083] Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[4084] 450 455
[4085] <210> 107
[4086] <211> 200
[4087] <212> PRT
[4088] <213> 人造序列
[4089] <220>
[4090] <223> 合成的
[4091] <400> 107
[4092] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[4093] 1 5 10 15
[4094] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

[4095] 20 25 30
[4096] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[4097] 35 40 45
[4098] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[4099] 50 55 60
[4100] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[4101] 65 70 75 80
[4102] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[4103] 85 90 95
[4104] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4105] 100 105 110
[4106] Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys Asn
[4107] 115 120 125
[4108] Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
[4109] 130 135 140
[4110] Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala
[4111] 145 150 155 160
[4112] Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys
[4113] 165 170 175
[4114] Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Asn Lys
[4115] 180 185 190
[4116] Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[4117] 195 200
[4118] <210> 108
[4119] <211> 455
[4120] <212> PRT
[4121] <213> 人造序列
[4122] <220>
[4123] <223> 合成的
[4124] <400> 108
[4125] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4126] 1 5 10 15
[4127] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[4128] 20 25 30
[4129] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4130] 35 40 45
[4131] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[4132] 50 55 60
[4133] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[4134] 65 70 75 80
[4135] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4136] 85 90 95
[4137] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[4138] 100 105 110
[4139] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro
[4140] 115 120 125
[4141] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys
[4142] 130 135 140
[4143] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile
[4144] 145 150 155 160
[4145] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln
[4146] 165 170 175
[4147] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp
[4148] 180 185 190
[4149] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val
[4150] 195 200 205
[4151] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro
[4152] 210 215 220
[4153] Pro Ile Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[4154] 225 230 235 240
[4155] Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[4156] 245 250 255
[4157] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[4158] 260 265 270
[4159] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[4160] 275 280 285
[4161] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[4162] 290 295 300
[4163] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[4164] 305 310 315 320
[4165] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[4166] 325 330 335
[4167] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[4168] 340 345 350
[4169] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[4170] 355 360 365
[4171] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[4172] 370 375 380

[4173] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[4174] 385 390 395 400
[4175] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[4176] 405 410 415
[4177] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[4178] 420 425 430
[4179] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[4180] 435 440 445
[4181] Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[4182] 450 455
[4183] <210> 109
[4184] <211> 228
[4185] <212> PRT
[4186] <213> 人造序列
[4187] <220>
[4188] <223> 合成的
[4189] <400> 109
[4190] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[4191] 1 5 10 15
[4192] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[4193] 20 25 30
[4194] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[4195] 35 40 45
[4196] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[4197] 50 55 60
[4198] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[4199] 65 70 75 80
[4200] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[4201] 85 90 95
[4202] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4203] 100 105 110
[4204] Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu
[4205] 115 120 125
[4206] Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu Cys
[4207] 130 135 140
[4208] Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln Glu
[4209] 145 150 155 160
[4210] Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Cys Glu Gly Asn Thr Met Lys
[4211] 165 170 175

[4212] Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Glu
[4213] 180 185 190
[4214] Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys
[4215] 195 200 205
[4216] Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp Val
[4217] 210 215 220
[4218] Ile Thr Met Asp
[4219] 225
[4220] <210> 110
[4221] <211> 436
[4222] <212> PRT
[4223] <213> 人造序列
[4224] <220>
[4225] <223> 合成的
[4226] <400> 110
[4227] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4228] 1 5 10 15
[4229] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[4230] 20 25 30
[4231] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4232] 35 40 45
[4233] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[4234] 50 55 60
[4235] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4236] 65 70 75 80
[4237] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4238] 85 90 95
[4239] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[4240] 100 105 110
[4241] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser
[4242] 115 120 125
[4243] Val Phe Val Met Lys Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu
[4244] 130 135 140
[4245] Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile
[4246] 145 150 155 160
[4247] Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Cys Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn
[4248] 165 170 175
[4249] Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser
[4250] 180 185 190

[4251] Val Gln His Asp Gln Lys Thr Val His Ser Thr Asp Glu Pro Lys Ser
[4252] 195 200 205
[4253] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
[4254] 210 215 220
[4255] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[4256] 225 230 235 240
[4257] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[4258] 245 250 255
[4259] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[4260] 260 265 270
[4261] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[4262] 275 280 285
[4263] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[4264] 290 295 300
[4265] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[4266] 305 310 315 320
[4267] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[4268] 325 330 335
[4269] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[4270] 340 345 350
[4271] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[4272] 355 360 365
[4273] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[4274] 370 375 380
[4275] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[4276] 385 390 395 400
[4277] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[4278] 405 410 415
[4279] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[4280] 420 425 430
[4281] Ser Pro Gly Lys
[4282] 435
[4283] <210> 111
[4284] <211> 228
[4285] <212> PRT
[4286] <213> 人造序列
[4287] <220>
[4288] <223> 合成的
[4289] <400> 111

[4290] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[4291] 1 5 10 15
[4292] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[4293] 20 25 30
[4294] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[4295] 35 40 45
[4296] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[4297] 50 55 60
[4298] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[4299] 65 70 75 80
[4300] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[4301] 85 90 95
[4302] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4303] 100 105 110
[4304] Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu
[4305] 115 120 125
[4306] Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu Cys
[4307] 130 135 140
[4308] Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln Glu
[4309] 145 150 155 160
[4310] Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Cys Glu Gly Asn Thr Met Lys
[4311] 165 170 175
[4312] Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Glu
[4313] 180 185 190
[4314] Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys
[4315] 195 200 205
[4316] Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp Val
[4317] 210 215 220
[4318] Ile Thr Met Asp
[4319] 225
[4320] <210> 112
[4321] <211> 436
[4322] <212> PRT
[4323] <213> 人造序列
[4324] <220>
[4325] <223> 合成的
[4326] <400> 112
[4327] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4328] 1 5 10 15

[4329] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[4330] 20 25 30
[4331] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4332] 35 40 45
[4333] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[4334] 50 55 60
[4335] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4336] 65 70 75 80
[4337] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4338] 85 90 95
[4339] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[4340] 100 105 110
[4341] Thr Leu Val Thr Val Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser
[4342] 115 120 125
[4343] Val Phe Val Met Lys Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu
[4344] 130 135 140
[4345] Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile
[4346] 145 150 155 160
[4347] Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Cys Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn
[4348] 165 170 175
[4349] Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser
[4350] 180 185 190
[4351] Val Gln His Asp Gln Lys Thr Val His Ser Thr Asp Glu Pro Lys Ser
[4352] 195 200 205
[4353] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
[4354] 210 215 220
[4355] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[4356] 225 230 235 240
[4357] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[4358] 245 250 255
[4359] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[4360] 260 265 270
[4361] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[4362] 275 280 285
[4363] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[4364] 290 295 300
[4365] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[4366] 305 310 315 320
[4367] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

[4368] 325 330 335
[4369] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[4370] 340 345 350
[4371] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[4372] 355 360 365
[4373] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[4374] 370 375 380
[4375] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[4376] 385 390 395 400
[4377] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[4378] 405 410 415
[4379] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[4380] 420 425 430
[4381] Ser Pro Gly Lys
[4382] 435
[4383] <210> 113
[4384] <211> 95
[4385] <212> PRT
[4386] <213> 人造序列
[4387] <220>
[4388] <223> 合成的
[4389] <400> 113
[4390] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys
[4391] 1 5 10 15
[4392] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile
[4393] 20 25 30
[4394] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln
[4395] 35 40 45
[4396] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp
[4397] 50 55 60
[4398] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val
[4399] 65 70 75 80
[4400] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe
[4401] 85 90 95
[4402] <210> 114
[4403] <211> 95
[4404] <212> PRT
[4405] <213> 人造序列
[4406] <220>

[4407] <223> 合成的

[4408] <400> 114

[4409] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys

[4410] 1 5 10 15

[4411] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile

[4412] 20 25 30

[4413] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln

[4414] 35 40 45

[4415] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp

[4416] 50 55 60

[4417] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val

[4418] 65 70 75 80

[4419] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe

[4420] 85 90 95

[4421] <210> 115

[4422] <211> 79

[4423] <212> PRT

[4424] <213> 人造序列

[4425] <220>

[4426] <223> 合成的

[4427] <400> 115

[4428] Ser Val Phe Val Met Lys Asn Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys

[4429] 1 5 10 15

[4430] Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys

[4431] 20 25 30

[4432] Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr

[4433] 35 40 45

[4434] Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys

[4435] 50 55 60

[4436] Ser Val Gln His Asp Asn Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu

[4437] 65 70 75

[4438] <210> 116

[4439] <211> 79

[4440] <212> PRT

[4441] <213> 人造序列

[4442] <220>

[4443] <223> 合成的

[4444] <400> 116

[4445] Ser Val Phe Val Met Lys Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys

[4446] 1 5 10 15

[4447] Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys

[4448] 20 25 30

[4449] Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr

[4450] 35 40 45

[4451] Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys

[4452] 50 55 60

[4453] Ser Val Gln His Asp Gln Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu

[4454] 65 70 75

[4455] <210> 117

[4456] <211> 11

[4457] <212> PRT

[4458] <213> 人造序列

[4459] <220>

[4460] <223> 合成的

[4461] <400> 117

[4462] Ser Ser Ala Ser Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro

[4463] 1 5 10

[4464] <210> 118

[4465] <211> 11

[4466] <212> PRT

[4467] <213> 人造序列

[4468] <220>

[4469] <223> 合成的

[4470] <400> 118

[4471] Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro

[4472] 1 5 10

[4473] <210> 119

[4474] <211> 9

[4475] <212> PRT

[4476] <213> 人造序列

[4477] <220>

[4478] <223> 合成的

[4479] <400> 119

[4480] Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro

[4481] 1 5

[4482] <210> 120

[4483] <211> 10

[4484] <212> PRT

[4485] <213> 人造序列
[4486] <220>
[4487] <223> 合成的
[4488] <400> 120
[4489] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro
[4490] 1 5 10
[4491] <210> 121
[4492] <211> 23
[4493] <212> PRT
[4494] <213> 人造序列
[4495] <220>
[4496] <223> 合成的
[4497] <400> 121
[4498] Pro Pro Ile Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[4499] 1 5 10 15
[4500] Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
[4501] 20
[4502] <210> 122
[4503] <211> 20
[4504] <212> PRT
[4505] <213> 人造序列
[4506] <220>
[4507] <223> 合成的
[4508] <400> 122
[4509] Pro Pro Ile Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
[4510] 1 5 10 15
[4511] Leu Gly Gly Pro
[4512] 20
[4513] <210> 123
[4514] <211> 10
[4515] <212> PRT
[4516] <213> 人造序列
[4517] <220>
[4518] <223> 合成的
[4519] <400> 123
[4520] Ser Ser Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro
[4521] 1 5 10
[4522] <210> 124
[4523] <211> 10

[4524] <212> PRT
[4525] <213> 人造序列
[4526] <220>
[4527] <223> 合成的
[4528] <400> 124
[4529] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro
[4530] 1 5 10
[4531] <210> 125
[4532] <211> 10
[4533] <212> PRT
[4534] <213> 人造序列
[4535] <220>
[4536] <223> 合成的
[4537] <400> 125
[4538] Lys Asp Lys Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro
[4539] 1 5 10
[4540] <210> 126
[4541] <211> 10
[4542] <212> PRT
[4543] <213> 人造序列
[4544] <220>
[4545] <223> 合成的
[4546] <400> 126
[4547] Thr Asp Lys Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro
[4548] 1 5 10
[4549] <210> 127
[4550] <211> 23
[4551] <212> PRT
[4552] <213> 人造序列
[4553] <220>
[4554] <223> 合成的
[4555] <400> 127
[4556] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[4557] 1 5 10 15
[4558] Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
[4559] 20
[4560] <210> 128
[4561] <211> 20
[4562] <212> PRT

[4563] <213> 人造序列
[4564] <220>
[4565] <223> 合成的
[4566] <400> 128
[4567] Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
[4568] 1 5 10 15
[4569] Leu Gly Gly Pro
[4570] 20
[4571] <210> 129
[4572] <211> 10
[4573] <212> PRT
[4574] <213> 人造序列
[4575] <220>
[4576] <223> 合成的
[4577] <400> 129
[4578] Ser Ser Ala Ser Ile Gln Asn Pro Asp Pro
[4579] 1 5 10
[4580] <210> 130
[4581] <211> 10
[4582] <212> PRT
[4583] <213> 人造序列
[4584] <220>
[4585] <223> 合成的
[4586] <400> 130
[4587] Ser Ser Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro
[4588] 1 5 10
[4589] <210> 131
[4590] <211> 8
[4591] <212> PRT
[4592] <213> 人造序列
[4593] <220>
[4594] <223> 合成的
[4595] <400> 131
[4596] Arg Thr Val Ala Ala Gly Thr Pro
[4597] 1 5
[4598] <210> 132
[4599] <211> 10
[4600] <212> PRT
[4601] <213> 人造序列

[4602] <220>
[4603] <223> 合成的
[4604] <400> 132
[4605] Ser Ser Ala Ser Gly Val Gly Gly Thr Pro
[4606] 1 5 10
[4607] <210> 133
[4608] <211> 10
[4609] <212> PRT
[4610] <213> 人造序列
[4611] <220>
[4612] <223> 合成的
[4613] <400> 133
[4614] Ser Ser Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro
[4615] 1 5 10
[4616] <210> 134
[4617] <211> 19
[4618] <212> PRT
[4619] <213> 人造序列
[4620] <220>
[4621] <223> 合成的
[4622] <400> 134
[4623] Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
[4624] 1 5 10 15
[4625] Gly Gly Pro
[4626] <210> 135
[4627] <211> 17
[4628] <212> PRT
[4629] <213> 人造序列
[4630] <220>
[4631] <223> 合成的
[4632] <400> 135
[4633] Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
[4634] 1 5 10 15
[4635] Pro
[4636] <210> 136
[4637] <211> 242
[4638] <212> PRT
[4639] <213> 人造序列
[4640] <220>

[4641] <223> 合成的

[4642] <400> 136

[4643] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

[4644] 1 5 10 15

[4645] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

[4646] 20 25 30

[4647] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

[4648] 35 40 45

[4649] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val

[4650] 50 55 60

[4651] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[4652] 65 70 75 80

[4653] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln

[4654] 85 90 95

[4655] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[4656] 100 105 110

[4657] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu

[4658] 115 120 125

[4659] Pro Cys Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys

[4660] 130 135 140

[4661] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val

[4662] 145 150 155 160

[4663] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu

[4664] 165 170 175

[4665] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg

[4666] 180 185 190

[4667] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg

[4668] 195 200 205

[4669] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln

[4670] 210 215 220

[4671] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly

[4672] 225 230 235 240

[4673] Arg Ala

[4674] <210> 137

[4675] <211> 464

[4676] <212> PRT

[4677] <213> 人造序列

[4678] <220>

[4679] <223> 合成的

[4680] <400> 137

[4681] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4682] 1 5 10 15
[4683] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[4684] 20 25 30
[4685] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4686] 35 40 45
[4687] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[4688] 50 55 60
[4689] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4690] 65 70 75 80
[4691] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4692] 85 90 95
[4693] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[4694] 100 105 110
[4695] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe
[4696] 115 120 125
[4697] Pro Cys Leu Ala Pro Pro Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln
[4698] 130 135 140
[4699] Met Val Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp
[4700] 145 150 155 160
[4701] Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe
[4702] 165 170 175
[4703] Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala
[4704] 180 185 190
[4705] His Leu Ser Leu Pro Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val
[4706] 195 200 205
[4707] Cys His Thr Gly Pro Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro
[4708] 210 215 220
[4709] Met His Leu Ser Gly Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr Ser Asp Lys Thr
[4710] 225 230 235 240
[4711] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
[4712] 245 250 255
[4713] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[4714] 260 265 270
[4715] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[4716] 275 280 285
[4717] Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[4718] 290 295 300

[4719] Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[4720] 305 310 315 320
[4721] Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[4722] 325 330 335
[4723] Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[4724] 340 345 350
[4725] Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[4726] 355 360 365
[4727] Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[4728] 370 375 380
[4729] Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[4730] 385 390 395 400
[4731] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[4732] 405 410 415
[4733] Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[4734] 420 425 430
[4735] Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[4736] 435 440 445
[4737] Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[4738] 450 455 460
[4739] <210> 138
[4740] <211> 464
[4741] <212> PRT
[4742] <213> 人造序列
[4743] <220>
[4744] <223> 合成的
[4745] <400> 138
[4746] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4747] 1 5 10 15
[4748] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[4749] 20 25 30
[4750] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4751] 35 40 45
[4752] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[4753] 50 55 60
[4754] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4755] 65 70 75 80
[4756] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4757] 85 90 95

[4758] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[4759] 100 105 110
[4760] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe
[4761] 115 120 125
[4762] Pro Cys Leu Ala Pro Pro Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln
[4763] 130 135 140
[4764] Met Val Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp
[4765] 145 150 155 160
[4766] Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe
[4767] 165 170 175
[4768] Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala
[4769] 180 185 190
[4770] His Leu Ser Leu Pro Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val
[4771] 195 200 205
[4772] Cys His Thr Gly Pro Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro
[4773] 210 215 220
[4774] Met His Leu Ser Gly Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr Ser Asp Lys Thr
[4775] 225 230 235 240
[4776] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
[4777] 245 250 255
[4778] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[4779] 260 265 270
[4780] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[4781] 275 280 285
[4782] Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[4783] 290 295 300
[4784] Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[4785] 305 310 315 320
[4786] Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[4787] 325 330 335
[4788] Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[4789] 340 345 350
[4790] Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[4791] 355 360 365
[4792] Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[4793] 370 375 380
[4794] Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[4795] 385 390 395 400
[4796] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

[4797] 405 410 415

[4798] Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

[4799] 420 425 430

[4800] Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

[4801] 435 440 445

[4802] Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

[4803] 450 455 460

[4804] <210> 139

[4805] <211> 242

[4806] <212> PRT

[4807] <213> 人造序列

[4808] <220>

[4809] <223> 合成的

[4810] <400> 139

[4811] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

[4812] 1 5 10 15

[4813] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

[4814] 20 25 30

[4815] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

[4816] 35 40 45

[4817] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val

[4818] 50 55 60

[4819] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[4820] 65 70 75 80

[4821] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln

[4822] 85 90 95

[4823] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[4824] 100 105 110

[4825] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu

[4826] 115 120 125

[4827] Pro Ser Glu Cys Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys

[4828] 130 135 140

[4829] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val

[4830] 145 150 155 160

[4831] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu

[4832] 165 170 175

[4833] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg

[4834] 180 185 190

[4835] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg

[4836] 195 200 205

[4837] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln

[4838] 210 215 220

[4839] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly

[4840] 225 230 235 240

[4841] Arg Ala

[4842] <210> 140

[4843] <211> 19

[4844] <212> PRT

[4845] <213> 人造序列

[4846] <220>

[4847] <223> 合成的

[4848] <400> 140

[4849] Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala

[4850] 1 5 10 15

[4851] Gly Gly Pro

[4852] <210> 141

[4853] <211> 17

[4854] <212> PRT

[4855] <213> 人造序列

[4856] <220>

[4857] <223> 合成的

[4858] <400> 141

[4859] Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

[4860] 1 5 10 15

[4861] Pro

[4862] <210> 142

[4863] <211> 16

[4864] <212> PRT

[4865] <213> 人造序列

[4866] <220>

[4867] <223> 合成的

[4868] <400> 142

[4869] Thr Leu Val Val Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys

[4870] 1 5 10 15

[4871] <210> 143

[4872] <211> 14

[4873] <212> PRT

[4874] <213> 人造序列

[4875] <220>
[4876] <223> 合成的
[4877] <400> 143
[4878] Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
[4879] 1 5 10
[4880] <210> 144
[4881] <211> 15
[4882] <212> PRT
[4883] <213> 人造序列
[4884] <220>
[4885] <223> 合成的
[4886] <400> 144
[4887] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[4888] 1 5 10 15
[4889] <210> 145
[4890] <211> 15
[4891] <212> PRT
[4892] <213> 人造序列
[4893] <220>
[4894] <223> 合成的
[4895] <400> 145
[4896] Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[4897] 1 5 10 15
[4898] <210> 146
[4899] <211> 14
[4900] <212> PRT
[4901] <213> 人造序列
[4902] <220>
[4903] <223> 合成的
[4904] <400> 146
[4905] Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Pro Ala
[4906] 1 5 10
[4907] <210> 147
[4908] <211> 14
[4909] <212> PRT
[4910] <213> 人造序列
[4911] <220>
[4912] <223> 合成的
[4913] <400> 147

[4914] Lys Val Glu Ile Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
[4915] 1 5 10
[4916] <210> 148
[4917] <211> 15
[4918] <212> PRT
[4919] <213> 人造序列
[4920] <220>
[4921] <223> 合成的
[4922] <400> 148
[4923] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
[4924] 1 5 10 15
[4925] <210> 149
[4926] <211> 15
[4927] <212> PRT
[4928] <213> 人造序列
[4929] <220>
[4930] <223> 合成的
[4931] <400> 149
[4932] Leu Val Thr Val Ser Ser Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
[4933] 1 5 10 15
[4934] <210> 150
[4935] <211> 16
[4936] <212> PRT
[4937] <213> 人造序列
[4938] <220>
[4939] <223> 合成的
[4940] <400> 150
[4941] Lys Val Glu Ile Lys Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[4942] 1 5 10 15
[4943] <210> 151
[4944] <211> 131
[4945] <212> PRT
[4946] <213> 人造序列
[4947] <220>
[4948] <223> 合成的
[4949] <400> 151
[4950] Lys Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
[4951] 1 5 10 15
[4952] Glu Pro Ser Glu Cys Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val

[4953] 20 25 30

[4954] Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp

[4955] 35 40 45

[4956] Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro

[4957] 50 55 60

[4958] Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser

[4959] 65 70 75 80

[4960] Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe

[4961] 85 90 95

[4962] Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr

[4963] 100 105 110

[4964] Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp

[4965] 115 120 125

[4966] Gly Arg Ala

[4967] 130

[4968] <210> 152

[4969] <211> 11

[4970] <212> PRT

[4971] <213> 人造序列

[4972] <220>

[4973] <223> 合成的

[4974] <400> 152

[4975] Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys

[4976] 1 5 10

[4977] <210> 153

[4978] <211> 8

[4979] <212> PRT

[4980] <213> 人造序列

[4981] <220>

[4982] <223> 合成的

[4983] <400> 153

[4984] Trp Gly Arg Tyr Gly Pro Pro Cys

[4985] 1 5

[4986] <210> 154

[4987] <211> 7

[4988] <212> PRT

[4989] <213> 人造序列

[4990] <220>

[4991] <223> 合成的

[4992] <400> 154
[4993] Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
[4994] 1 5
[4995] <210> 155
[4996] <211> 5
[4997] <212> PRT
[4998] <213> 人造序列
[4999] <220>
[5000] <223> 合成的
[5001] <400> 155
[5002] Tyr Gly Pro Pro Cys
[5003] 1 5
[5004] <210> 156
[5005] <211> 14
[5006] <212> PRT
[5007] <213> 人造序列
[5008] <220>
[5009] <223> 合成的
[5010] <400> 156
[5011] Lys Val Glu Ile Lys Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe
[5012] 1 5 10
[5013] <210> 157
[5014] <211> 16
[5015] <212> PRT
[5016] <213> 人造序列
[5017] <220>
[5018] <223> 合成的
[5019] <400> 157
[5020] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys
[5021] 1 5 10 15
[5022] <210> 158
[5023] <211> 16
[5024] <212> PRT
[5025] <213> 人造序列
[5026] <220>
[5027] <223> 合成的
[5028] <400> 158
[5029] Leu Val Thr Val Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys
[5030] 1 5 10 15

[5031] <210> 159
[5032] <211> 17
[5033] <212> PRT
[5034] <213> 人造序列
[5035] <220>
[5036] <223> 合成的
[5037] <400> 159
[5038] Lys Val Glu Ile Lys Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val
[5039] 1 5 10 15
[5040] Phe
[5041] <210> 160
[5042] <211> 17
[5043] <212> PRT
[5044] <213> 人造序列
[5045] <220>
[5046] <223> 合成的
[5047] <400> 160
[5048] Lys Val Glu Ile Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val
[5049] 1 5 10 15
[5050] Phe
[5051] <210> 161
[5052] <211> 15
[5053] <212> PRT
[5054] <213> 人造序列
[5055] <220>
[5056] <223> 合成的
[5057] <400> 161
[5058] Leu Val Thr Val Ser Ser Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser
[5059] 1 5 10 15
[5060] <210> 162
[5061] <211> 15
[5062] <212> PRT
[5063] <213> 人造序列
[5064] <220>
[5065] <223> 合成的
[5066] <400> 162
[5067] Leu Val Thr Val Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser
[5068] 1 5 10 15
[5069] <210> 163

[5070] <211> 18
[5071] <212> PRT
[5072] <213> 人造序列
[5073] <220>
[5074] <223> 合成的
[5075] <400> 163
[5076] Lys Val Glu Ile Lys Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys
[5077] 1 5 10 15
[5078] Pro Thr
[5079] <210> 164
[5080] <211> 18
[5081] <212> PRT
[5082] <213> 人造序列
[5083] <220>
[5084] <223> 合成的
[5085] <400> 164
[5086] Lys Val Glu Ile Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys
[5087] 1 5 10 15
[5088] Pro Thr
[5089] <210> 165
[5090] <211> 11
[5091] <212> PRT
[5092] <213> 人造序列
[5093] <220>
[5094] <223> 合成的
[5095] <400> 165
[5096] Pro Pro Ile Lys Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
[5097] 1 5 10
[5098] <210> 166
[5099] <211> 8
[5100] <212> PRT
[5101] <213> 人造序列
[5102] <220>
[5103] <223> 合成的
[5104] <400> 166
[5105] Pro Pro Ile Tyr Gly Pro Pro Cys
[5106] 1 5
[5107] <210> 167
[5108] <211> 11

[5109] <212> PRT
[5110] <213> 人造序列
[5111] <220>
[5112] <223> 合成的
[5113] <400> 167
[5114] Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
[5115] 1 5 10
[5116] <210> 168
[5117] <211> 8
[5118] <212> PRT
[5119] <213> 人造序列
[5120] <220>
[5121] <223> 合成的
[5122] <400> 168
[5123] Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
[5124] 1 5
[5125] <210> 169
[5126] <211> 14
[5127] <212> PRT
[5128] <213> 人造序列
[5129] <220>
[5130] <223> 合成的
[5131] <400> 169
[5132] Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Gly Thr Pro Phe
[5133] 1 5 10
[5134] <210> 170
[5135] <211> 15
[5136] <212> PRT
[5137] <213> 人造序列
[5138] <220>
[5139] <223> 合成的
[5140] <400> 170
[5141] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[5142] 1 5 10 15
[5143] <210> 171
[5144] <211> 15
[5145] <212> PRT
[5146] <213> 人造序列
[5147] <220>

[5148] <223> 合成的

[5149] <400> 171

[5150] Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[5151] 1 5 10 15

[5152] <210> 172

[5153] <211> 15

[5154] <212> PRT

[5155] <213> 人造序列

[5156] <220>

[5157] <223> 合成的

[5158] <400> 172

[5159] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe

[5160] 1 5 10 15

[5161] <210> 173

[5162] <211> 15

[5163] <212> PRT

[5164] <213> 人造序列

[5165] <220>

[5166] <223> 合成的

[5167] <400> 173

[5168] Leu Val Thr Val Ser Ser Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe

[5169] 1 5 10 15

[5170] <210> 174

[5171] <211> 16

[5172] <212> PRT

[5173] <213> 人造序列

[5174] <220>

[5175] <223> 合成的

[5176] <400> 174

[5177] Lys Val Glu Ile Lys Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[5178] 1 5 10 15

[5179] <210> 175

[5180] <211> 16

[5181] <212> PRT

[5182] <213> 人造序列

[5183] <220>

[5184] <223> 合成的

[5185] <400> 175

[5186] Lys Val Glu Ile Lys Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[5187] 1 5 10 15

[5188] <210> 176

[5189] <211> 96

[5190] <212> PRT

[5191] <213> 人造序列

[5192] <220>

[5193] <223> 合成的

[5194] <400> 176

[5195] Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp

[5196] 1 5 10 15

[5197] Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser

[5198] 20 25 30

[5199] Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp

[5200] 35 40 45

[5201] Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala

[5202] 50 55 60

[5203] Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn

[5204] 65 70 75 80

[5205] Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser

[5206] 85 90 95

[5207] <210> 177

[5208] <211> 358

[5209] <212> PRT

[5210] <213> 人造序列

[5211] <220>

[5212] <223> 合成的

[5213] <400> 177

[5214] Ser Ser Ala Ser Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu

[5215] 1 5 10 15

[5216] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys

[5217] 20 25 30

[5218] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val

[5219] 35 40 45

[5220] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu

[5221] 50 55 60

[5222] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg

[5223] 65 70 75 80

[5224] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg

[5225] 85 90 95

[5226] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[5227] 100 105 110
[5228] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[5229] 115 120 125
[5230] Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[5231] 130 135 140
[5232] Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[5233] 145 150 155 160
[5234] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[5235] 165 170 175
[5236] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[5237] 180 185 190
[5238] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[5239] 195 200 205
[5240] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[5241] 210 215 220
[5242] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[5243] 225 230 235 240
[5244] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[5245] 245 250 255
[5246] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[5247] 260 265 270
[5248] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[5249] 275 280 285
[5250] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[5251] 290 295 300
[5252] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[5253] 305 310 315 320
[5254] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[5255] 325 330 335
[5256] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[5257] 340 345 350
[5258] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5259] 355
[5260] <210> 178
[5261] <211> 96
[5262] <212> PRT
[5263] <213> 人造序列
[5264] <220>

[5265] <223> 合成的

[5266] <400> 178

[5267] Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp

[5268] 1 5 10 15

[5269] Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser

[5270] 20 25 30

[5271] Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp

[5272] 35 40 45

[5273] Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala

[5274] 50 55 60

[5275] Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn

[5276] 65 70 75 80

[5277] Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser

[5278] 85 90 95

[5279] <210> 179

[5280] <211> 358

[5281] <212> PRT

[5282] <213> 人造序列

[5283] <220>

[5284] <223> 合成的

[5285] <400> 179

[5286] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu

[5287] 1 5 10 15

[5288] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys

[5289] 20 25 30

[5290] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val

[5291] 35 40 45

[5292] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu

[5293] 50 55 60

[5294] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg

[5295] 65 70 75 80

[5296] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg

[5297] 85 90 95

[5298] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln

[5299] 100 105 110

[5300] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly

[5301] 115 120 125

[5302] Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

[5303] 130 135 140

[5304] Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[5305] 145 150 155 160
[5306] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[5307] 165 170 175
[5308] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[5309] 180 185 190
[5310] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[5311] 195 200 205
[5312] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[5313] 210 215 220
[5314] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[5315] 225 230 235 240
[5316] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[5317] 245 250 255
[5318] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[5319] 260 265 270
[5320] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[5321] 275 280 285
[5322] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[5323] 290 295 300
[5324] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[5325] 305 310 315 320
[5326] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[5327] 325 330 335
[5328] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[5329] 340 345 350
[5330] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5331] 355
[5332] <210> 180
[5333] <211> 344
[5334] <212> PRT
[5335] <213> 人造序列
[5336] <220>
[5337] <223> 合成的
[5338] <400> 180
[5339] Ser Ser Ala Ser Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[5340] 1 5 10 15
[5341] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[5342] 20 25 30

[5343] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[5344] 35 40 45
[5345] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[5346] 50 55 60
[5347] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[5348] 65 70 75 80
[5349] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[5350] 85 90 95
[5351] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Pro Ser Asn Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala
[5352] 100 105 110
[5353] Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[5354] 115 120 125
[5355] Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[5356] 130 135 140
[5357] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[5358] 145 150 155 160
[5359] Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
[5360] 165 170 175
[5361] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[5362] 180 185 190
[5363] Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[5364] 195 200 205
[5365] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
[5366] 210 215 220
[5367] Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[5368] 225 230 235 240
[5369] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
[5370] 245 250 255
[5371] Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[5372] 260 265 270
[5373] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[5374] 275 280 285
[5375] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[5376] 290 295 300
[5377] Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[5378] 305 310 315 320
[5379] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[5380] 325 330 335
[5381] Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

[5382] 340

[5383] <210> 181

[5384] <211> 344

[5385] <212> PRT

[5386] <213> 人造序列

[5387] <220>

[5388] <223> 合成的

[5389] <400> 181

[5390] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu

[5391] 1 5 10 15

[5392] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys

[5393] 20 25 30

[5394] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val

[5395] 35 40 45

[5396] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu

[5397] 50 55 60

[5398] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg

[5399] 65 70 75 80

[5400] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg

[5401] 85 90 95

[5402] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Pro Ser Asn Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala

[5403] 100 105 110

[5404] Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

[5405] 115 120 125

[5406] Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

[5407] 130 135 140

[5408] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

[5409] 145 150 155 160

[5410] Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

[5411] 165 170 175

[5412] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

[5413] 180 185 190

[5414] Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

[5415] 195 200 205

[5416] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

[5417] 210 215 220

[5418] Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

[5419] 225 230 235 240

[5420] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

[5421] 245 250 255
[5422] Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[5423] 260 265 270
[5424] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[5425] 275 280 285
[5426] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[5427] 290 295 300
[5428] Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[5429] 305 310 315 320
[5430] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[5431] 325 330 335
[5432] Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5433] 340
[5434] <210> 182
[5435] <211> 340
[5436] <212> PRT
[5437] <213> 人造序列
[5438] <220>
[5439] <223> 合成的
[5440] <400> 182
[5441] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[5442] 1 5 10 15
[5443] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[5444] 20 25 30
[5445] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[5446] 35 40 45
[5447] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[5448] 50 55 60
[5449] Lys Glu Gln Ser Gly Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser
[5450] 65 70 75 80
[5451] Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln
[5452] 85 90 95
[5453] Phe Tyr Pro Ser Asn Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
[5454] 100 105 110
[5455] Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
[5456] 115 120 125
[5457] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[5458] 130 135 140
[5459] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

[5460] 145 150 155 160
[5461] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[5462] 165 170 175
[5463] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[5464] 180 185 190
[5465] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[5466] 195 200 205
[5467] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[5468] 210 215 220
[5469] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[5470] 225 230 235 240
[5471] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[5472] 245 250 255
[5473] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[5474] 260 265 270
[5475] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[5476] 275 280 285
[5477] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[5478] 290 295 300
[5479] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[5480] 305 310 315 320
[5481] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[5482] 325 330 335
[5483] Ser Pro Gly Lys
[5484] 340
[5485] <210> 183
[5486] <211> 131
[5487] <212> PRT
[5488] <213> 人造序列
[5489] <220>
[5490] <223> 合成的
[5491] <400> 183
[5492] Lys Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
[5493] 1 5 10 15
[5494] Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
[5495] 20 25 30
[5496] Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
[5497] 35 40 45
[5498] Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro

[5499] 50 55 60
[5500] Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser
[5501] 65 70 75 80
[5502] Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
[5503] 85 90 95
[5504] Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
[5505] 100 105 110
[5506] Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
[5507] 115 120 125
[5508] Gly Arg Ala
[5509] 130
[5510] <210> 184
[5511] <211> 325
[5512] <212> PRT
[5513] <213> 人造序列
[5514] <220>
[5515] <223> 合成的
[5516] <400> 184
[5517] Ser Ser Ala Ser Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg
[5518] 1 5 10 15
[5519] Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
[5520] 20 25 30
[5521] Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
[5522] 35 40 45
[5523] Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
[5524] 50 55 60
[5525] Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
[5526] 65 70 75 80
[5527] Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser
[5528] 85 90 95
[5529] Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
[5530] 100 105 110
[5531] Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[5532] 115 120 125
[5533] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[5534] 130 135 140
[5535] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[5536] 145 150 155 160
[5537] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

[5538] 165 170 175
[5539] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[5540] 180 185 190
[5541] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[5542] 195 200 205
[5543] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[5544] 210 215 220
[5545] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
[5546] 225 230 235 240
[5547] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[5548] 245 250 255
[5549] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[5550] 260 265 270
[5551] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[5552] 275 280 285
[5553] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[5554] 290 295 300
[5555] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[5556] 305 310 315 320
[5557] Leu Ser Pro Gly Lys
[5558] 325
[5559] <210> 185
[5560] <211> 325
[5561] <212> PRT
[5562] <213> 人造序列
[5563] <220>
[5564] <223> 合成的
[5565] <400> 185
[5566] Ser Ser Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg
[5567] 1 5 10 15
[5568] Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp
[5569] 20 25 30
[5570] Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr
[5571] 35 40 45
[5572] Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser
[5573] 50 55 60
[5574] Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe
[5575] 65 70 75 80
[5576] Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser

[5577] 85 90 95
[5578] Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
[5579] 100 105 110
[5580] Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[5581] 115 120 125
[5582] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[5583] 130 135 140
[5584] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[5585] 145 150 155 160
[5586] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[5587] 165 170 175
[5588] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[5589] 180 185 190
[5590] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[5591] 195 200 205
[5592] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[5593] 210 215 220
[5594] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
[5595] 225 230 235 240
[5596] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[5597] 245 250 255
[5598] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[5599] 260 265 270
[5600] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[5601] 275 280 285
[5602] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[5603] 290 295 300
[5604] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[5605] 305 310 315 320
[5606] Leu Ser Pro Gly Lys
[5607] 325
[5608] <210> 186
[5609] <211> 117
[5610] <212> PRT
[5611] <213> 人造序列
[5612] <220>
[5613] <223> 合成的
[5614] <400> 186
[5615] Lys Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe

[5616] 1 5 10 15
[5617] Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
[5618] 20 25 30
[5619] Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
[5620] 35 40 45
[5621] Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro
[5622] 50 55 60
[5623] Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser
[5624] 65 70 75 80
[5625] Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
[5626] 85 90 95
[5627] Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Pro Ser Asn Gln Ile Val Ser Ala Glu
[5628] 100 105 110
[5629] Ala Trp Gly Arg Ala
[5630] 115
[5631] <210> 187
[5632] <211> 96
[5633] <212> PRT
[5634] <213> 人造序列
[5635] <220>
[5636] <223> 合成的
[5637] <400> 187
[5638] Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
[5639] 1 5 10 15
[5640] Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
[5641] 20 25 30
[5642] Gln Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
[5643] 35 40 45
[5644] Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
[5645] 50 55 60
[5646] Val Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln
[5647] 65 70 75 80
[5648] Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[5649] 85 90 95
[5650] <210> 188
[5651] <211> 358
[5652] <212> PRT
[5653] <213> 人造序列
[5654] <220>

[5655] <223> 合成的

[5656] <400> 188

[5657] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[5658] 1 5 10 15
[5659] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[5660] 20 25 30
[5661] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[5662] 35 40 45
[5663] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[5664] 50 55 60
[5665] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[5666] 65 70 75 80
[5667] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[5668] 85 90 95
[5669] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[5670] 100 105 110
[5671] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[5672] 115 120 125
[5673] Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[5674] 130 135 140
[5675] Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[5676] 145 150 155 160
[5677] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[5678] 165 170 175
[5679] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[5680] 180 185 190
[5681] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[5682] 195 200 205
[5683] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[5684] 210 215 220
[5685] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[5686] 225 230 235 240
[5687] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[5688] 245 250 255
[5689] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[5690] 260 265 270
[5691] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[5692] 275 280 285
[5693] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

[5694] 290 295 300
[5695] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[5696] 305 310 315 320
[5697] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[5698] 325 330 335
[5699] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[5700] 340 345 350
[5701] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5702] 355
[5703] <210> 189
[5704] <211> 96
[5705] <212> PRT
[5706] <213> 人造序列
[5707] <220>
[5708] <223> 合成的
[5709] <400> 189
[5710] Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
[5711] 1 5 10 15
[5712] Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
[5713] 20 25 30
[5714] Gln Thr Ala Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
[5715] 35 40 45
[5716] Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
[5717] 50 55 60
[5718] Val Ala Trp Ser Ala Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Ala
[5719] 65 70 75 80
[5720] Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[5721] 85 90 95
[5722] <210> 190
[5723] <211> 358
[5724] <212> PRT
[5725] <213> 人造序列
[5726] <220>
[5727] <223> 合成的
[5728] <400> 190
[5729] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[5730] 1 5 10 15
[5731] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[5732] 20 25 30

[5733] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[5734] 35 40 45
[5735] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[5736] 50 55 60
[5737] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Ala Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[5738] 65 70 75 80
[5739] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[5740] 85 90 95
[5741] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[5742] 100 105 110
[5743] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[5744] 115 120 125
[5745] Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[5746] 130 135 140
[5747] Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[5748] 145 150 155 160
[5749] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[5750] 165 170 175
[5751] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[5752] 180 185 190
[5753] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[5754] 195 200 205
[5755] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[5756] 210 215 220
[5757] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[5758] 225 230 235 240
[5759] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[5760] 245 250 255
[5761] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[5762] 260 265 270
[5763] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[5764] 275 280 285
[5765] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[5766] 290 295 300
[5767] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[5768] 305 310 315 320
[5769] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[5770] 325 330 335
[5771] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

[5772] 340 345 350
[5773] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5774] 355
[5775] <210> 191
[5776] <211> 96
[5777] <212> PRT
[5778] <213> 人造序列
[5779] <220>
[5780] <223> 合成的
[5781] <400> 191
[5782] Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
[5783] 1 5 10 15
[5784] Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
[5785] 20 25 30
[5786] Gln Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
[5787] 35 40 45
[5788] Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
[5789] 50 55 60
[5790] Val Ala Trp Ser Ser Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Lys
[5791] 65 70 75 80
[5792] Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[5793] 85 90 95
[5794] <210> 192
[5795] <211> 358
[5796] <212> PRT
[5797] <213> 人造序列
[5798] <220>
[5799] <223> 合成的
[5800] <400> 192
[5801] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[5802] 1 5 10 15
[5803] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[5804] 20 25 30
[5805] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[5806] 35 40 45
[5807] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[5808] 50 55 60
[5809] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Glu Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[5810] 65 70 75 80

[5811] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[5812] 85 90 95
[5813] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[5814] 100 105 110
[5815] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[5816] 115 120 125
[5817] Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[5818] 130 135 140
[5819] Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[5820] 145 150 155 160
[5821] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[5822] 165 170 175
[5823] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[5824] 180 185 190
[5825] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[5826] 195 200 205
[5827] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[5828] 210 215 220
[5829] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[5830] 225 230 235 240
[5831] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[5832] 245 250 255
[5833] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[5834] 260 265 270
[5835] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[5836] 275 280 285
[5837] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[5838] 290 295 300
[5839] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[5840] 305 310 315 320
[5841] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[5842] 325 330 335
[5843] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[5844] 340 345 350
[5845] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5846] 355
[5847] <210> 193
[5848] <211> 96
[5849] <212> PRT

[5850] <213> 人造序列
[5851] <220>
[5852] <223> 合成的
[5853] <400> 193
[5854] Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
[5855] 1 5 10 15
[5856] Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
[5857] 20 25 30
[5858] Gln Thr Ala Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
[5859] 35 40 45
[5860] Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala
[5861] 50 55 60
[5862] Val Ala Trp Ser Ser Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Lys
[5863] 65 70 75 80
[5864] Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[5865] 85 90 95
[5866] <210> 194
[5867] <211> 96
[5868] <212> PRT
[5869] <213> 人造序列
[5870] <220>
[5871] <223> 合成的
[5872] <400> 194
[5873] Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp
[5874] 1 5 10 15
[5875] Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser
[5876] 20 25 30
[5877] Gln Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp
[5878] 35 40 45
[5879] Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Gln Ser Ala
[5880] 50 55 60
[5881] Val Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln
[5882] 65 70 75 80
[5883] Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[5884] 85 90 95
[5885] <210> 195
[5886] <211> 358
[5887] <212> PRT
[5888] <213> 人造序列

[5889] <220>

[5890] <223> 合成的

[5891] <400> 195

[5892] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[5893] 1 5 10 15
[5894] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[5895] 20 25 30
[5896] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[5897] 35 40 45
[5898] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[5899] 50 55 60
[5900] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[5901] 65 70 75 80
[5902] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[5903] 85 90 95
[5904] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[5905] 100 105 110
[5906] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[5907] 115 120 125
[5908] Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[5909] 130 135 140
[5910] Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[5911] 145 150 155 160
[5912] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[5913] 165 170 175
[5914] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[5915] 180 185 190
[5916] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[5917] 195 200 205
[5918] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[5919] 210 215 220
[5920] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[5921] 225 230 235 240
[5922] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[5923] 245 250 255
[5924] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[5925] 260 265 270
[5926] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[5927] 275 280 285

[5928] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[5929] 290 295 300
[5930] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[5931] 305 310 315 320
[5932] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[5933] 325 330 335
[5934] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[5935] 340 345 350
[5936] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[5937] 355
[5938] <210> 196
[5939] <211> 355
[5940] <212> PRT
[5941] <213> 人造序列
[5942] <220>
[5943] <223> 合成的
[5944] <400> 196
[5945] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[5946] 1 5 10 15
[5947] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[5948] 20 25 30
[5949] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[5950] 35 40 45
[5951] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[5952] 50 55 60
[5953] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[5954] 65 70 75 80
[5955] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[5956] 85 90 95
[5957] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[5958] 100 105 110
[5959] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[5960] 115 120 125
[5961] Arg Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
[5962] 130 135 140
[5963] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[5964] 145 150 155 160
[5965] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
[5966] 165 170 175

[5967] Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[5968] 180 185 190
[5969] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
[5970] 195 200 205
[5971] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[5972] 210 215 220
[5973] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
[5974] 225 230 235 240
[5975] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[5976] 245 250 255
[5977] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[5978] 260 265 270
[5979] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[5980] 275 280 285
[5981] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[5982] 290 295 300
[5983] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
[5984] 305 310 315 320
[5985] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[5986] 325 330 335
[5987] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[5988] 340 345 350
[5989] Leu Gly Lys
[5990] 355
[5991] <210> 197
[5992] <211> 118
[5993] <212> PRT
[5994] <213> 人造序列
[5995] <220>
[5996] <223> 合成的
[5997] <400> 197
[5998] Lys Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro
[5999] 1 5 10 15
[6000] Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu
[6001] 20 25 30
[6002] Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser
[6003] 35 40 45
[6004] Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro
[6005] 50 55 60

[6006] Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser
[6007] 65 70 75 80
[6008] Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly
[6009] 85 90 95
[6010] Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu
[6011] 100 105 110
[6012] Ala Ser Thr Ala Arg Thr
[6013] 115
[6014] <210> 198
[6015] <211> 358
[6016] <212> PRT
[6017] <213> 人造序列
[6018] <220>
[6019] <223> 合成的
[6020] <400> 198
[6021] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[6022] 1 5 10 15
[6023] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[6024] 20 25 30
[6025] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[6026] 35 40 45
[6027] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[6028] 50 55 60
[6029] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[6030] 65 70 75 80
[6031] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[6032] 85 90 95
[6033] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[6034] 100 105 110
[6035] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[6036] 115 120 125
[6037] Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[6038] 130 135 140
[6039] Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[6040] 145 150 155 160
[6041] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[6042] 165 170 175
[6043] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[6044] 180 185 190

[6045] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[6046] 195 200 205
[6047] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[6048] 210 215 220
[6049] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[6050] 225 230 235 240
[6051] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[6052] 245 250 255
[6053] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[6054] 260 265 270
[6055] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[6056] 275 280 285
[6057] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[6058] 290 295 300
[6059] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[6060] 305 310 315 320
[6061] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[6062] 325 330 335
[6063] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[6064] 340 345 350
[6065] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6066] 355
[6067] <210> 199
[6068] <211> 118
[6069] <212> PRT
[6070] <213> 人造序列
[6071] <220>
[6072] <223> 合成的
[6073] <400> 199
[6074] Lys Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro
[6075] 1 5 10 15
[6076] Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu
[6077] 20 25 30
[6078] Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser
[6079] 35 40 45
[6080] Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Cys Gly Pro Ser Pro
[6081] 50 55 60
[6082] Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser
[6083] 65 70 75 80

[6084] Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly
[6085] 85 90 95
[6086] Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu
[6087] 100 105 110
[6088] Ala Ser Thr Ala Arg Thr
[6089] 115
[6090] <210> 200
[6091] <211> 358
[6092] <212> PRT
[6093] <213> 人造序列
[6094] <220>
[6095] <223> 合成的
[6096] <400> 200
[6097] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[6098] 1 5 10 15
[6099] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[6100] 20 25 30
[6101] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[6102] 35 40 45
[6103] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[6104] 50 55 60
[6105] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Cys Ser Arg
[6106] 65 70 75 80
[6107] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[6108] 85 90 95
[6109] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[6110] 100 105 110
[6111] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[6112] 115 120 125
[6113] Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[6114] 130 135 140
[6115] Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[6116] 145 150 155 160
[6117] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[6118] 165 170 175
[6119] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[6120] 180 185 190
[6121] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[6122] 195 200 205

[6123] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[6124] 210 215 220
[6125] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[6126] 225 230 235 240
[6127] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[6128] 245 250 255
[6129] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[6130] 260 265 270
[6131] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[6132] 275 280 285
[6133] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[6134] 290 295 300
[6135] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[6136] 305 310 315 320
[6137] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[6138] 325 330 335
[6139] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[6140] 340 345 350
[6141] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6142] 355
[6143] <210> 201
[6144] <211> 118
[6145] <212> PRT
[6146] <213> 人造序列
[6147] <220>
[6148] <223> 合成的
[6149] <400> 201
[6150] Lys Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Cys Pro Pro
[6151] 1 5 10 15
[6152] Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu
[6153] 20 25 30
[6154] Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser
[6155] 35 40 45
[6156] Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro
[6157] 50 55 60
[6158] Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser
[6159] 65 70 75 80
[6160] Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly
[6161] 85 90 95

[6162] Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu
[6163] 100 105 110
[6164] Ala Ser Thr Ala Arg Thr
[6165] 115
[6166] <210> 202
[6167] <211> 358
[6168] <212> PRT
[6169] <213> 人造序列
[6170] <220>
[6171] <223> 合成的
[6172] <400> 202
[6173] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Cys Glu
[6174] 1 5 10 15
[6175] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[6176] 20 25 30
[6177] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[6178] 35 40 45
[6179] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[6180] 50 55 60
[6181] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[6182] 65 70 75 80
[6183] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[6184] 85 90 95
[6185] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[6186] 100 105 110
[6187] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[6188] 115 120 125
[6189] Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[6190] 130 135 140
[6191] Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[6192] 145 150 155 160
[6193] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[6194] 165 170 175
[6195] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[6196] 180 185 190
[6197] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[6198] 195 200 205
[6199] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[6200] 210 215 220

[6201] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[6202] 225 230 235 240
[6203] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[6204] 245 250 255
[6205] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[6206] 260 265 270
[6207] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[6208] 275 280 285
[6209] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[6210] 290 295 300
[6211] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[6212] 305 310 315 320
[6213] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[6214] 325 330 335
[6215] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[6216] 340 345 350
[6217] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6218] 355
[6219] <210> 203
[6220] <211> 358
[6221] <212> PRT
[6222] <213> 人造序列
[6223] <220>
[6224] <223> 合成的
[6225] <400> 203
[6226] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[6227] 1 5 10 15
[6228] Pro Cys Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[6229] 20 25 30
[6230] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[6231] 35 40 45
[6232] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[6233] 50 55 60
[6234] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[6235] 65 70 75 80
[6236] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[6237] 85 90 95
[6238] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[6239] 100 105 110

[6240] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[6241] 115 120 125
[6242] Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[6243] 130 135 140
[6244] Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[6245] 145 150 155 160
[6246] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[6247] 165 170 175
[6248] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[6249] 180 185 190
[6250] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[6251] 195 200 205
[6252] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[6253] 210 215 220
[6254] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[6255] 225 230 235 240
[6256] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[6257] 245 250 255
[6258] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[6259] 260 265 270
[6260] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[6261] 275 280 285
[6262] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[6263] 290 295 300
[6264] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[6265] 305 310 315 320
[6266] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[6267] 325 330 335
[6268] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[6269] 340 345 350
[6270] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6271] 355
[6272] <210> 204
[6273] <211> 118
[6274] <212> PRT
[6275] <213> 人造序列
[6276] <220>
[6277] <223> 合成的
[6278] <400> 204

[6279] Lys Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Cys Leu Ala Pro Pro
[6280] 1 5 10 15
[6281] Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu
[6282] 20 25 30
[6283] Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser
[6284] 35 40 45
[6285] Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro
[6286] 50 55 60
[6287] Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser
[6288] 65 70 75 80
[6289] Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly
[6290] 85 90 95
[6291] Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu
[6292] 100 105 110
[6293] Ala Ser Thr Ala Arg Thr
[6294] 115
[6295] <210> 205
[6296] <211> 358
[6297] <212> PRT
[6298] <213> 人造序列
[6299] <220>
[6300] <223> 合成的
[6301] <400> 205
[6302] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[6303] 1 5 10 15
[6304] Pro Ser Glu Cys Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[6305] 20 25 30
[6306] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[6307] 35 40 45
[6308] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[6309] 50 55 60
[6310] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[6311] 65 70 75 80
[6312] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[6313] 85 90 95
[6314] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[6315] 100 105 110
[6316] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[6317] 115 120 125

[6318] Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[6319] 130 135 140
[6320] Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[6321] 145 150 155 160
[6322] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[6323] 165 170 175
[6324] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[6325] 180 185 190
[6326] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[6327] 195 200 205
[6328] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[6329] 210 215 220
[6330] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[6331] 225 230 235 240
[6332] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[6333] 245 250 255
[6334] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[6335] 260 265 270
[6336] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[6337] 275 280 285
[6338] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[6339] 290 295 300
[6340] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[6341] 305 310 315 320
[6342] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[6343] 325 330 335
[6344] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[6345] 340 345 350
[6346] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6347] 355
[6348] <210> 206
[6349] <211> 358
[6350] <212> PRT
[6351] <213> 人造序列
[6352] <220>
[6353] <223> 合成的
[6354] <400> 206
[6355] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[6356] 1 5 10 15

[6357] Pro Ser Glu Ala Cys Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[6358] 20 25 30
[6359] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[6360] 35 40 45
[6361] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[6362] 50 55 60
[6363] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[6364] 65 70 75 80
[6365] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[6366] 85 90 95
[6367] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[6368] 100 105 110
[6369] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[6370] 115 120 125
[6371] Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[6372] 130 135 140
[6373] Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[6374] 145 150 155 160
[6375] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[6376] 165 170 175
[6377] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[6378] 180 185 190
[6379] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[6380] 195 200 205
[6381] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[6382] 210 215 220
[6383] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[6384] 225 230 235 240
[6385] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[6386] 245 250 255
[6387] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[6388] 260 265 270
[6389] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[6390] 275 280 285
[6391] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[6392] 290 295 300
[6393] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[6394] 305 310 315 320
[6395] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

[6396] 325 330 335
[6397] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[6398] 340 345 350
[6399] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6400] 355
[6401] <210> 207
[6402] <211> 118
[6403] <212> PRT
[6404] <213> 人造序列
[6405] <220>
[6406] <223> 合成的
[6407] <400> 207
[6408] Lys Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro
[6409] 1 5 10 15
[6410] Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu
[6411] 20 25 30
[6412] Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser
[6413] 35 40 45
[6414] Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Cys Pro
[6415] 50 55 60
[6416] Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser
[6417] 65 70 75 80
[6418] Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly
[6419] 85 90 95
[6420] Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu
[6421] 100 105 110
[6422] Ala Ser Thr Ala Arg Thr
[6423] 115
[6424] <210> 208
[6425] <211> 358
[6426] <212> PRT
[6427] <213> 人造序列
[6428] <220>
[6429] <223> 合成的
[6430] <400> 208
[6431] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[6432] 1 5 10 15
[6433] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[6434] 20 25 30

[6435] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[6436] 35 40 45
[6437] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[6438] 50 55 60
[6439] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[6440] 65 70 75 80
[6441] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[6442] 85 90 95
[6443] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[6444] 100 105 110
[6445] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[6446] 115 120 125
[6447] Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[6448] 130 135 140
[6449] Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[6450] 145 150 155 160
[6451] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[6452] 165 170 175
[6453] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[6454] 180 185 190
[6455] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[6456] 195 200 205
[6457] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[6458] 210 215 220
[6459] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[6460] 225 230 235 240
[6461] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[6462] 245 250 255
[6463] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[6464] 260 265 270
[6465] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[6466] 275 280 285
[6467] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[6468] 290 295 300
[6469] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[6470] 305 310 315 320
[6471] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[6472] 325 330 335
[6473] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

[6474] 340 345 350
[6475] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6476] 355
[6477] <210> 209
[6478] <211> 118
[6479] <212> PRT
[6480] <213> 人造序列
[6481] <220>
[6482] <223> 合成的
[6483] <400> 209
[6484] Lys Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro
[6485] 1 5 10 15
[6486] Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu
[6487] 20 25 30
[6488] Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser
[6489] 35 40 45
[6490] Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro
[6491] 50 55 60
[6492] Ala Cys Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser
[6493] 65 70 75 80
[6494] Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly
[6495] 85 90 95
[6496] Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu
[6497] 100 105 110
[6498] Ala Ser Thr Ala Arg Thr
[6499] 115
[6500] <210> 210
[6501] <211> 118
[6502] <212> PRT
[6503] <213> 人造序列
[6504] <220>
[6505] <223> 合成的
[6506] <400> 210
[6507] Lys Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro
[6508] 1 5 10 15
[6509] Cys Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu
[6510] 20 25 30
[6511] Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser
[6512] 35 40 45

[6513] Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro
[6514] 50 55 60
[6515] Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser
[6516] 65 70 75 80
[6517] Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly
[6518] 85 90 95
[6519] Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu
[6520] 100 105 110
[6521] Ala Ser Thr Ala Arg Thr
[6522] 115
[6523] <210> 211
[6524] <211> 358
[6525] <212> PRT
[6526] <213> 人造序列
[6527] <220>
[6528] <223> 合成的
[6529] <400> 211
[6530] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Cys Val Phe Glu
[6531] 1 5 10 15
[6532] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[6533] 20 25 30
[6534] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[6535] 35 40 45
[6536] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[6537] 50 55 60
[6538] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[6539] 65 70 75 80
[6540] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[6541] 85 90 95
[6542] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[6543] 100 105 110
[6544] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[6545] 115 120 125
[6546] Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
[6547] 130 135 140
[6548] Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
[6549] 145 150 155 160
[6550] Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
[6551] 165 170 175

[6552] Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
[6553] 180 185 190
[6554] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
[6555] 195 200 205
[6556] Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
[6557] 210 215 220
[6558] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
[6559] 225 230 235 240
[6560] Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
[6561] 245 250 255
[6562] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
[6563] 260 265 270
[6564] Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
[6565] 275 280 285
[6566] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
[6567] 290 295 300
[6568] Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
[6569] 305 310 315 320
[6570] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
[6571] 325 330 335
[6572] Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
[6573] 340 345 350
[6574] Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6575] 355
[6576] <210> 212
[6577] <211> 131
[6578] <212> PRT
[6579] <213> 人造序列
[6580] <220>
[6581] <223> 合成的
[6582] <400> 212
[6583] Lys Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe
[6584] 1 5 10 15
[6585] Glu Pro Cys Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val
[6586] 20 25 30
[6587] Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp
[6588] 35 40 45
[6589] Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro
[6590] 50 55 60

[6591] Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser
[6592] 65 70 75 80
[6593] Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe
[6594] 85 90 95
[6595] Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr
[6596] 100 105 110
[6597] Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp
[6598] 115 120 125
[6599] Gly Arg Ala
[6600] 130
[6601] <210> 213
[6602] <211> 347
[6603] <212> PRT
[6604] <213> 人造序列
[6605] <220>
[6606] <223> 合成的
[6607] <400> 213
[6608] Ser Ser Ala Ser Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Cys Leu Ala Pro
[6609] 1 5 10 15
[6610] Pro Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys
[6611] 20 25 30
[6612] Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe
[6613] 35 40 45
[6614] Ser Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser
[6615] 50 55 60
[6616] Pro Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro
[6617] 65 70 75 80
[6618] Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro
[6619] 85 90 95
[6620] Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly
[6621] 100 105 110
[6622] Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[6623] 115 120 125
[6624] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[6625] 130 135 140
[6626] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[6627] 145 150 155 160
[6628] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[6629] 165 170 175

[6630] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[6631] 180 185 190
[6632] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[6633] 195 200 205
[6634] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[6635] 210 215 220
[6636] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[6637] 225 230 235 240
[6638] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
[6639] 245 250 255
[6640] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[6641] 260 265 270
[6642] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[6643] 275 280 285
[6644] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[6645] 290 295 300
[6646] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[6647] 305 310 315 320
[6648] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[6649] 325 330 335
[6650] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6651] 340 345
[6652] <210> 214
[6653] <211> 347
[6654] <212> PRT
[6655] <213> 人造序列
[6656] <220>
[6657] <223> 合成的
[6658] <400> 214
[6659] Ser Ser Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Cys Leu Ala Pro
[6660] 1 5 10 15
[6661] Pro Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys
[6662] 20 25 30
[6663] Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe
[6664] 35 40 45
[6665] Ser Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser
[6666] 50 55 60
[6667] Pro Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro
[6668] 65 70 75 80

[6669] Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro
[6670] 85 90 95
[6671] Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly
[6672] 100 105 110
[6673] Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[6674] 115 120 125
[6675] Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[6676] 130 135 140
[6677] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[6678] 145 150 155 160
[6679] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[6680] 165 170 175
[6681] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[6682] 180 185 190
[6683] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[6684] 195 200 205
[6685] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[6686] 210 215 220
[6687] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[6688] 225 230 235 240
[6689] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
[6690] 245 250 255
[6691] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[6692] 260 265 270
[6693] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[6694] 275 280 285
[6695] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[6696] 290 295 300
[6697] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[6698] 305 310 315 320
[6699] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[6700] 325 330 335
[6701] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[6702] 340 345
[6703] <210> 215
[6704] <211> 89
[6705] <212> PRT
[6706] <213> 人造序列
[6707] <220>

[6708] <223> 合成的

[6709] <400> 215

[6710] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys

[6711] 1 5 10 15

[6712] Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp

[6713] 20 25 30

[6714] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro

[6715] 35 40 45

[6716] Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly

[6717] 50 55 60

[6718] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln

[6719] 65 70 75 80

[6720] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu

[6721] 85

[6722] <210> 216

[6723] <211> 338

[6724] <212> PRT

[6725] <213> 人造序列

[6726] <220>

[6727] <223> 合成的

[6728] <400> 216

[6729] Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe

[6730] 1 5 10 15

[6731] Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu

[6732] 20 25 30

[6733] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln

[6734] 35 40 45

[6735] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met

[6736] 50 55 60

[6737] Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu

[6738] 65 70 75 80

[6739] Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn

[6740] 85 90 95

[6741] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Ser Asp

[6742] 100 105 110

[6743] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

[6744] 115 120 125

[6745] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

[6746] 130 135 140

[6747] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[6748] 145 150 155 160
[6749] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[6750] 165 170 175
[6751] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[6752] 180 185 190
[6753] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[6754] 195 200 205
[6755] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[6756] 210 215 220
[6757] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[6758] 225 230 235 240
[6759] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[6760] 245 250 255
[6761] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[6762] 260 265 270
[6763] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[6764] 275 280 285
[6765] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[6766] 290 295 300
[6767] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[6768] 305 310 315 320
[6769] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[6770] 325 330 335
[6771] Gly Lys
[6772] <210> 217
[6773] <211> 89
[6774] <212> PRT
[6775] <213> 人造序列
[6776] <220>
[6777] <223> 合成的
[6778] <400> 217
[6779] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys
[6780] 1 5 10 15
[6781] Cys Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp
[6782] 20 25 30
[6783] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro
[6784] 35 40 45
[6785] Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly

[6786] 50 55 60

[6787] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln

[6788] 65 70 75 80

[6789] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu

[6790] 85

[6791] <210> 218

[6792] <211> 338

[6793] <212> PRT

[6794] <213> 人造序列

[6795] <220>

[6796] <223> 合成的

[6797] <400> 218

[6798] Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Cys Ile Phe

[6799] 1 5 10 15

[6800] Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu

[6801] 20 25 30

[6802] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln

[6803] 35 40 45

[6804] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met

[6805] 50 55 60

[6806] Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu

[6807] 65 70 75 80

[6808] Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn

[6809] 85 90 95

[6810] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Ser Asp

[6811] 100 105 110

[6812] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

[6813] 115 120 125

[6814] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

[6815] 130 135 140

[6816] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

[6817] 145 150 155 160

[6818] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

[6819] 165 170 175

[6820] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

[6821] 180 185 190

[6822] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

[6823] 195 200 205

[6824] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

[6825] 210 215 220

[6826] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

[6827] 225 230 235 240

[6828] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

[6829] 245 250 255

[6830] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

[6831] 260 265 270

[6832] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

[6833] 275 280 285

[6834] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

[6835] 290 295 300

[6836] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

[6837] 305 310 315 320

[6838] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

[6839] 325 330 335

[6840] Gly Lys

[6841] <210> 219

[6842] <211> 89

[6843] <212> PRT

[6844] <213> 人造序列

[6845] <220>

[6846] <223> 合成的

[6847] <400> 219

[6848] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys

[6849] 1 5 10 15

[6850] Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp

[6851] 20 25 30

[6852] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro

[6853] 35 40 45

[6854] Ala Ile Cys Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly

[6855] 50 55 60

[6856] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln

[6857] 65 70 75 80

[6858] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu

[6859] 85

[6860] <210> 220

[6861] <211> 338

[6862] <212> PRT

[6863] <213> 人造序列

[6864] <220>

[6865] <223> 合成的

[6866] <400> 220

[6867] Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe

[6868] 1 5 10 15

[6869] Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu

[6870] 20 25 30

[6871] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln

[6872] 35 40 45

[6873] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Cys Glu Gly Asn Thr Met

[6874] 50 55 60

[6875] Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu

[6876] 65 70 75 80

[6877] Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn

[6878] 85 90 95

[6879] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Ser Asp

[6880] 100 105 110

[6881] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

[6882] 115 120 125

[6883] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

[6884] 130 135 140

[6885] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

[6886] 145 150 155 160

[6887] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

[6888] 165 170 175

[6889] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

[6890] 180 185 190

[6891] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

[6892] 195 200 205

[6893] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

[6894] 210 215 220

[6895] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

[6896] 225 230 235 240

[6897] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

[6898] 245 250 255

[6899] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

[6900] 260 265 270

[6901] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

[6902] 275 280 285

[6903] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[6904] 290 295 300
[6905] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[6906] 305 310 315 320
[6907] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[6908] 325 330 335
[6909] Gly Lys
[6910] <210> 221
[6911] <211> 89
[6912] <212> PRT
[6913] <213> 人造序列
[6914] <220>
[6915] <223> 合成的
[6916] <400> 221
[6917] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys
[6918] 1 5 10 15
[6919] Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp
[6920] 20 25 30
[6921] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Cys Pro
[6922] 35 40 45
[6923] Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly
[6924] 50 55 60
[6925] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln
[6926] 65 70 75 80
[6927] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[6928] 85
[6929] <210> 222
[6930] <211> 338
[6931] <212> PRT
[6932] <213> 人造序列
[6933] <220>
[6934] <223> 合成的
[6935] <400> 222
[6936] Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe
[6937] 1 5 10 15
[6938] Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu
[6939] 20 25 30
[6940] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln
[6941] 35 40 45

[6942] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Cys
[6943] 50 55 60
[6944] Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu
[6945] 65 70 75 80
[6946] Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn
[6947] 85 90 95
[6948] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Ser Asp
[6949] 100 105 110
[6950] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
[6951] 115 120 125
[6952] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[6953] 130 135 140
[6954] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[6955] 145 150 155 160
[6956] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[6957] 165 170 175
[6958] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[6959] 180 185 190
[6960] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[6961] 195 200 205
[6962] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[6963] 210 215 220
[6964] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[6965] 225 230 235 240
[6966] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[6967] 245 250 255
[6968] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[6969] 260 265 270
[6970] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[6971] 275 280 285
[6972] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[6973] 290 295 300
[6974] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[6975] 305 310 315 320
[6976] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[6977] 325 330 335
[6978] Gly Lys
[6979] <210> 223
[6980] <211> 89

[6981] <212> PRT
[6982] <213> 人造序列
[6983] <220>
[6984] <223> 合成的
[6985] <400> 223
[6986] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Cys Val Met Lys
[6987] 1 5 10 15
[6988] Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp
[6989] 20 25 30
[6990] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro
[6991] 35 40 45
[6992] Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly
[6993] 50 55 60
[6994] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln
[6995] 65 70 75 80
[6996] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[6997] 85
[6998] <210> 224
[6999] <211> 338
[7000] <212> PRT
[7001] <213> 人造序列
[7002] <220>
[7003] <223> 合成的
[7004] <400> 224
[7005] Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe
[7006] 1 5 10 15
[7007] Leu Pro Cys Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu
[7008] 20 25 30
[7009] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln
[7010] 35 40 45
[7011] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met
[7012] 50 55 60
[7013] Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu
[7014] 65 70 75 80
[7015] Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn
[7016] 85 90 95
[7017] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Ser Asp
[7018] 100 105 110
[7019] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

[7020] 115 120 125
[7021] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[7022] 130 135 140
[7023] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[7024] 145 150 155 160
[7025] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[7026] 165 170 175
[7027] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[7028] 180 185 190
[7029] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[7030] 195 200 205
[7031] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[7032] 210 215 220
[7033] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[7034] 225 230 235 240
[7035] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[7036] 245 250 255
[7037] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[7038] 260 265 270
[7039] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[7040] 275 280 285
[7041] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[7042] 290 295 300
[7043] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[7044] 305 310 315 320
[7045] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[7046] 325 330 335
[7047] Gly Lys
[7048] <210> 225
[7049] <211> 89
[7050] <212> PRT
[7051] <213> 人造序列
[7052] <220>
[7053] <223> 合成的
[7054] <400> 225
[7055] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Cys Lys
[7056] 1 5 10 15
[7057] Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp
[7058] 20 25 30

[7059] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro
[7060] 35 40 45
[7061] Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly
[7062] 50 55 60
[7063] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln
[7064] 65 70 75 80
[7065] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[7066] 85
[7067] <210> 226
[7068] <211> 338
[7069] <212> PRT
[7070] <213> 人造序列
[7071] <220>
[7072] <223> 合成的
[7073] <400> 226
[7074] Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Cys
[7075] 1 5 10 15
[7076] Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu
[7077] 20 25 30
[7078] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln
[7079] 35 40 45
[7080] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met
[7081] 50 55 60
[7082] Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu
[7083] 65 70 75 80
[7084] Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn
[7085] 85 90 95
[7086] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Ser Asp
[7087] 100 105 110
[7088] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
[7089] 115 120 125
[7090] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[7091] 130 135 140
[7092] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[7093] 145 150 155 160
[7094] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[7095] 165 170 175
[7096] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[7097] 180 185 190

[7098] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[7099] 195 200 205
[7100] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[7101] 210 215 220
[7102] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[7103] 225 230 235 240
[7104] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[7105] 245 250 255
[7106] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[7107] 260 265 270
[7108] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[7109] 275 280 285
[7110] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[7111] 290 295 300
[7112] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[7113] 305 310 315 320
[7114] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[7115] 325 330 335
[7116] Gly Lys
[7117] <210> 227
[7118] <211> 338
[7119] <212> PRT
[7120] <213> 人造序列
[7121] <220>
[7122] <223> 合成的
[7123] <400> 227
[7124] Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe
[7125] 1 5 10 15
[7126] Leu Pro Ser Ile Ala Cys Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu
[7127] 20 25 30
[7128] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln
[7129] 35 40 45
[7130] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met
[7131] 50 55 60
[7132] Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu
[7133] 65 70 75 80
[7134] Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn
[7135] 85 90 95
[7136] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Ser Asp

[7137] 100 105 110
[7138] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
[7139] 115 120 125
[7140] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[7141] 130 135 140
[7142] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[7143] 145 150 155 160
[7144] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[7145] 165 170 175
[7146] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[7147] 180 185 190
[7148] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[7149] 195 200 205
[7150] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[7151] 210 215 220
[7152] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[7153] 225 230 235 240
[7154] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[7155] 245 250 255
[7156] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[7157] 260 265 270
[7158] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[7159] 275 280 285
[7160] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[7161] 290 295 300
[7162] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[7163] 305 310 315 320
[7164] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[7165] 325 330 335
[7166] Gly Lys
[7167] <210> 228
[7168] <211> 89
[7169] <212> PRT
[7170] <213> 人造序列
[7171] <220>
[7172] <223> 合成的
[7173] <400> 228
[7174] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys
[7175] 1 5 10 15

[7176] Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp
[7177] 20 25 30
[7178] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro
[7179] 35 40 45
[7180] Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly
[7181] 50 55 60
[7182] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln
[7183] 65 70 75 80
[7184] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Cys Glu
[7185] 85
[7186] <210> 229
[7187] <211> 338
[7188] <212> PRT
[7189] <213> 人造序列
[7190] <220>
[7191] <223> 合成的
[7192] <400> 229
[7193] Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe
[7194] 1 5 10 15
[7195] Leu Pro Ser Ile Cys Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu
[7196] 20 25 30
[7197] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln
[7198] 35 40 45
[7199] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met
[7200] 50 55 60
[7201] Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu
[7202] 65 70 75 80
[7203] Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn
[7204] 85 90 95
[7205] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Ser Asp
[7206] 100 105 110
[7207] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
[7208] 115 120 125
[7209] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[7210] 130 135 140
[7211] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[7212] 145 150 155 160
[7213] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[7214] 165 170 175

[7215] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[7216] 180 185 190
[7217] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[7218] 195 200 205
[7219] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[7220] 210 215 220
[7221] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[7222] 225 230 235 240
[7223] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[7224] 245 250 255
[7225] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[7226] 260 265 270
[7227] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[7228] 275 280 285
[7229] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[7230] 290 295 300
[7231] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[7232] 305 310 315 320
[7233] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[7234] 325 330 335
[7235] Gly Lys
[7236] <210> 230
[7237] <211> 89
[7238] <212> PRT
[7239] <213> 人造序列
[7240] <220>
[7241] <223> 合成的
[7242] <400> 230
[7243] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys
[7244] 1 5 10 15
[7245] Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp
[7246] 20 25 30
[7247] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro
[7248] 35 40 45
[7249] Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly
[7250] 50 55 60
[7251] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln
[7252] 65 70 75 80
[7253] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Cys

[7254] 85

[7255] <210> 231

[7256] <211> 89

[7257] <212> PRT

[7258] <213> 人造序列

[7259] <220>

[7260] <223> 合成的

[7261] <400> 231

[7262] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys

[7263] 1 5 10 15

[7264] Asn Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp

[7265] 20 25 30

[7266] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro

[7267] 35 40 45

[7268] Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly

[7269] 50 55 60

[7270] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Asn

[7271] 65 70 75 80

[7272] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu

[7273] 85

[7274] <210> 232

[7275] <211> 338

[7276] <212> PRT

[7277] <213> 人造序列

[7278] <220>

[7279] <223> 合成的

[7280] <400> 232

[7281] Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe

[7282] 1 5 10 15

[7283] Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu

[7284] 20 25 30

[7285] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln

[7286] 35 40 45

[7287] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met

[7288] 50 55 60

[7289] Lys Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu

[7290] 65 70 75 80

[7291] Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn

[7292] 85 90 95

[7293] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Ser Asp
[7294] 100 105 110
[7295] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
[7296] 115 120 125
[7297] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[7298] 130 135 140
[7299] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[7300] 145 150 155 160
[7301] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[7302] 165 170 175
[7303] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[7304] 180 185 190
[7305] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[7306] 195 200 205
[7307] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[7308] 210 215 220
[7309] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[7310] 225 230 235 240
[7311] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[7312] 245 250 255
[7313] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[7314] 260 265 270
[7315] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[7316] 275 280 285
[7317] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[7318] 290 295 300
[7319] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[7320] 305 310 315 320
[7321] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[7322] 325 330 335
[7323] Gly Lys
[7324] <210> 233
[7325] <211> 89
[7326] <212> PRT
[7327] <213> 人造序列
[7328] <220>
[7329] <223> 合成的
[7330] <400> 233
[7331] Lys Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys

[7332] 1 5 10 15
[7333] Asn Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp
[7334] 20 25 30
[7335] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro
[7336] 35 40 45
[7337] Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly
[7338] 50 55 60
[7339] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Asn
[7340] 65 70 75 80
[7341] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[7342] 85
[7343] <210> 234
[7344] <211> 338
[7345] <212> PRT
[7346] <213> 人造序列
[7347] <220>
[7348] <223> 合成的
[7349] <400> 234
[7350] Ser Ser Ala Ser Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe
[7351] 1 5 10 15
[7352] Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu
[7353] 20 25 30
[7354] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln
[7355] 35 40 45
[7356] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met
[7357] 50 55 60
[7358] Lys Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu
[7359] 65 70 75 80
[7360] Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn
[7361] 85 90 95
[7362] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Ser Asp
[7363] 100 105 110
[7364] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
[7365] 115 120 125
[7366] Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[7367] 130 135 140
[7368] Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[7369] 145 150 155 160
[7370] Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

[7371] 165 170 175

[7372] Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

[7373] 180 185 190

[7374] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

[7375] 195 200 205

[7376] Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

[7377] 210 215 220

[7378] Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

[7379] 225 230 235 240

[7380] Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

[7381] 245 250 255

[7382] Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

[7383] 260 265 270

[7384] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

[7385] 275 280 285

[7386] Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

[7387] 290 295 300

[7388] Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

[7389] 305 310 315 320

[7390] Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

[7391] 325 330 335

[7392] Gly Lys

[7393] <210> 235

[7394] <211> 117

[7395] <212> PRT

[7396] <213> 人造序列

[7397] <220>

[7398] <223> 合成的

[7399] <400> 235

[7400] Lys Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe

[7401] 1 5 10 15

[7402] Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu

[7403] 20 25 30

[7404] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln

[7405] 35 40 45

[7406] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met

[7407] 50 55 60

[7408] Lys Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu

[7409] 65 70 75 80

[7410] Lys Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn
[7411] 85 90 95
[7412] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp
[7413] 100 105 110
[7414] Val Ile Thr Met Asp
[7415] 115
[7416] <210> 236
[7417] <211> 319
[7418] <212> PRT
[7419] <213> 人造序列
[7420] <220>
[7421] <223> 合成的
[7422] <400> 236
[7423] Ser Ser Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys
[7424] 1 5 10 15
[7425] Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp
[7426] 20 25 30
[7427] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro
[7428] 35 40 45
[7429] Ala Ile Cys Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly
[7430] 50 55 60
[7431] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln
[7432] 65 70 75 80
[7433] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
[7434] 85 90 95
[7435] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
[7436] 100 105 110
[7437] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[7438] 115 120 125
[7439] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
[7440] 130 135 140
[7441] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[7442] 145 150 155 160
[7443] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[7444] 165 170 175
[7445] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[7446] 180 185 190
[7447] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
[7448] 195 200 205

[7449] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[7450] 210 215 220
[7451] Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[7452] 225 230 235 240
[7453] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[7454] 245 250 255
[7455] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[7456] 260 265 270
[7457] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[7458] 275 280 285
[7459] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[7460] 290 295 300
[7461] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7462] 305 310 315
[7463] <210> 237
[7464] <211> 117
[7465] <212> PRT
[7466] <213> 人造序列
[7467] <220>
[7468] <223> 合成的
[7469] <400> 237
[7470] Lys Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe
[7471] 1 5 10 15
[7472] Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu
[7473] 20 25 30
[7474] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln
[7475] 35 40 45
[7476] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met
[7477] 50 55 60
[7478] Lys Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu
[7479] 65 70 75 80
[7480] Lys Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn
[7481] 85 90 95
[7482] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp
[7483] 100 105 110
[7484] Val Ile Thr Met Asp
[7485] 115
[7486] <210> 238
[7487] <211> 319

[7488] <212> PRT

[7489] <213> 人造序列

[7490] <220>

[7491] <223> 合成的

[7492] <400> 238

[7493] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys

[7494] 1 5 10 15

[7495] Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp

[7496] 20 25 30

[7497] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro

[7498] 35 40 45

[7499] Ala Ile Cys Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly

[7500] 50 55 60

[7501] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln

[7502] 65 70 75 80

[7503] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

[7504] 85 90 95

[7505] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val

[7506] 100 105 110

[7507] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

[7508] 115 120 125

[7509] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

[7510] 130 135 140

[7511] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

[7512] 145 150 155 160

[7513] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

[7514] 165 170 175

[7515] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

[7516] 180 185 190

[7517] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

[7518] 195 200 205

[7519] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

[7520] 210 215 220

[7521] Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

[7522] 225 230 235 240

[7523] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

[7524] 245 250 255

[7525] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

[7526] 260 265 270

[7527] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[7528] 275 280 285
[7529] Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[7530] 290 295 300
[7531] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7532] 305 310 315
[7533] <210> 239
[7534] <211> 95
[7535] <212> PRT
[7536] <213> 人造序列
[7537] <220>
[7538] <223> 合成的
[7539] <400> 239
[7540] Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
[7541] 1 5 10 15
[7542] Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
[7543] 20 25 30
[7544] Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
[7545] 35 40 45
[7546] Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
[7547] 50 55 60
[7548] Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
[7549] 65 70 75 80
[7550] Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[7551] 85 90 95
[7552] <210> 240
[7553] <211> 95
[7554] <212> PRT
[7555] <213> 人造序列
[7556] <220>
[7557] <223> 合成的
[7558] <400> 240
[7559] Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
[7560] 1 5 10 15
[7561] Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
[7562] 20 25 30
[7563] Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
[7564] 35 40 45
[7565] Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val

[7566] 50 55 60
[7567] Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
[7568] 65 70 75 80
[7569] Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[7570] 85 90 95
[7571] <210> 241
[7572] <211> 95
[7573] <212> PRT
[7574] <213> 人造序列
[7575] <220>
[7576] <223> 合成的
[7577] <400> 241
[7578] Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
[7579] 1 5 10 15
[7580] Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
[7581] 20 25 30
[7582] Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
[7583] 35 40 45
[7584] Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
[7585] 50 55 60
[7586] Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn
[7587] 65 70 75 80
[7588] Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[7589] 85 90 95
[7590] <210> 242
[7591] <211> 129
[7592] <212> PRT
[7593] <213> Homo sapiens
[7594] <400> 242
[7595] Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
[7596] 1 5 10 15
[7597] Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
[7598] 20 25 30
[7599] Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
[7600] 35 40 45
[7601] Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
[7602] 50 55 60
[7603] Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
[7604] 65 70 75 80

[7605] Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
[7606] 85 90 95
[7607] Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
[7608] 100 105 110
[7609] Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
[7610] 115 120 125
[7611] Ala
[7612] <210> 243
[7613] <211> 130
[7614] <212> PRT
[7615] <213> 人造序列
[7616] <220>
[7617] <223> 合成的
[7618] <400> 243
[7619] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[7620] 1 5 10 15
[7621] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[7622] 20 25 30
[7623] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[7624] 35 40 45
[7625] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[7626] 50 55 60
[7627] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[7628] 65 70 75 80
[7629] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[7630] 85 90 95
[7631] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[7632] 100 105 110
[7633] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[7634] 115 120 125
[7635] Arg Ala
[7636] 130
[7637] <210> 244
[7638] <211> 130
[7639] <212> PRT
[7640] <213> 人造序列
[7641] <220>
[7642] <223> 合成的
[7643] <400> 244

[7644] Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu
[7645] 1 5 10 15
[7646] Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys
[7647] 20 25 30
[7648] Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val
[7649] 35 40 45
[7650] Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu
[7651] 50 55 60
[7652] Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg
[7653] 65 70 75 80
[7654] Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg
[7655] 85 90 95
[7656] Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln
[7657] 100 105 110
[7658] Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly
[7659] 115 120 125
[7660] Arg Ala
[7661] 130
[7662] <210> 245
[7663] <211> 117
[7664] <212> PRT
[7665] <213> Homo sapiens
[7666] <400> 245
[7667] Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Ile
[7668] 1 5 10 15
[7669] Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu Val
[7670] 20 25 30
[7671] Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala
[7672] 35 40 45
[7673] Gly Asn Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala
[7674] 50 55 60
[7675] Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu
[7676] 65 70 75 80
[7677] Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala
[7678] 85 90 95
[7679] Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala
[7680] 100 105 110
[7681] Ser Thr Ala Arg Thr
[7682] 115

[7683] <210> 246
[7684] <211> 117
[7685] <212> PRT
[7686] <213> 人造序列
[7687] <220>
[7688] <223> 合成的
[7689] <400> 246
[7690] Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Ile
[7691] 1 5 10 15
[7692] Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu Val
[7693] 20 25 30
[7694] Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala
[7695] 35 40 45
[7696] Gly Asn Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala
[7697] 50 55 60
[7698] Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu
[7699] 65 70 75 80
[7700] Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala
[7701] 85 90 95
[7702] Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala
[7703] 100 105 110
[7704] Ser Thr Ala Arg Thr
[7705] 115
[7706] <210> 247
[7707] <211> 117
[7708] <212> PRT
[7709] <213> 人造序列
[7710] <220>
[7711] <223> 合成的
[7712] <400> 247
[7713] Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Cys Leu Ala Pro Pro Ile
[7714] 1 5 10 15
[7715] Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu Val
[7716] 20 25 30
[7717] Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala
[7718] 35 40 45
[7719] Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala
[7720] 50 55 60
[7721] Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu

[7722] 65 70 75 80
[7723] Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala
[7724] 85 90 95
[7725] Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala
[7726] 100 105 110
[7727] Ser Thr Ala Arg Thr
[7728] 115
[7729] <210> 248
[7730] <211> 89
[7731] <212> PRT
[7732] <213> Homo sapiens
[7733] <400> 248
[7734] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys
[7735] 1 5 10 15
[7736] Asn Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp
[7737] 20 25 30
[7738] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro
[7739] 35 40 45
[7740] Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly
[7741] 50 55 60
[7742] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Asn
[7743] 65 70 75 80
[7744] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[7745] 85
[7746] <210> 249
[7747] <211> 89
[7748] <212> PRT
[7749] <213> 人造序列
[7750] <220>
[7751] <223> 合成的
[7752] <400> 249
[7753] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys
[7754] 1 5 10 15
[7755] Asn Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp
[7756] 20 25 30
[7757] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro
[7758] 35 40 45
[7759] Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly
[7760] 50 55 60

[7761] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Asn
[7762] 65 70 75 80
[7763] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[7764] 85
[7765] <210> 250
[7766] <211> 89
[7767] <212> PRT
[7768] <213> 人造序列
[7769] <220>
[7770] <223> 合成的
[7771] <400> 250
[7772] Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys
[7773] 1 5 10 15
[7774] Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp
[7775] 20 25 30
[7776] Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro
[7777] 35 40 45
[7778] Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly
[7779] 50 55 60
[7780] Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Gln
[7781] 65 70 75 80
[7782] Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Cys
[7783] 85
[7784] <210> 251
[7785] <211> 106
[7786] <212> PRT
[7787] <213> Homo sapiens
[7788] <400> 251
[7789] Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe
[7790] 1 5 10 15
[7791] Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu
[7792] 20 25 30
[7793] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln
[7794] 35 40 45
[7795] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met
[7796] 50 55 60
[7797] Lys Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu
[7798] 65 70 75 80
[7799] Lys Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn

[7800] 85 90 95
[7801] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe
[7802] 100 105
[7803] <210> 252
[7804] <211> 106
[7805] <212> PRT
[7806] <213> 人造序列
[7807] <220>
[7808] <223> 合成的
[7809] <400> 252
[7810] Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe
[7811] 1 5 10 15
[7812] Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu
[7813] 20 25 30
[7814] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln
[7815] 35 40 45
[7816] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met
[7817] 50 55 60
[7818] Lys Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu
[7819] 65 70 75 80
[7820] Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn
[7821] 85 90 95
[7822] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe
[7823] 100 105
[7824] <210> 253
[7825] <211> 106
[7826] <212> PRT
[7827] <213> 人造序列
[7828] <220>
[7829] <223> 合成的
[7830] <400> 253
[7831] Thr Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe
[7832] 1 5 10 15
[7833] Leu Pro Ser Ile Cys Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu
[7834] 20 25 30
[7835] Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln
[7836] 35 40 45
[7837] Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met
[7838] 50 55 60

[7839] Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu
[7840] 65 70 75 80
[7841] Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn
[7842] 85 90 95
[7843] Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe
[7844] 100 105
[7845] <210> 254
[7846] <211> 142
[7847] <212> PRT
[7848] <213> Homo sapiens
[7849] <400> 254
[7850] Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
[7851] 1 5 10 15
[7852] Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
[7853] 20 25 30
[7854] Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
[7855] 35 40 45
[7856] Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
[7857] 50 55 60
[7858] Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
[7859] 65 70 75 80
[7860] Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys
[7861] 85 90 95
[7862] Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn
[7863] 100 105 110
[7864] Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val
[7865] 115 120 125
[7866] Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
[7867] 130 135 140
[7868] <210> 255
[7869] <211> 95
[7870] <212> PRT
[7871] <213> 人造序列
[7872] <220>
[7873] <223> 合成的
[7874] <400> 255
[7875] Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
[7876] 1 5 10 15
[7877] Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln

[7878] 20 25 30
[7879] Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
[7880] 35 40 45
[7881] Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
[7882] 50 55 60
[7883] Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn
[7884] 65 70 75 80
[7885] Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[7886] 85 90 95
[7887] <210> 256
[7888] <211> 177
[7889] <212> PRT
[7890] <213> Homo sapiens
[7891] <400> 256
[7892] Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
[7893] 1 5 10 15
[7894] Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
[7895] 20 25 30
[7896] Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
[7897] 35 40 45
[7898] Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
[7899] 50 55 60
[7900] Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
[7901] 65 70 75 80
[7902] Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
[7903] 85 90 95
[7904] Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
[7905] 100 105 110
[7906] Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
[7907] 115 120 125
[7908] Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
[7909] 130 135 140
[7910] Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
[7911] 145 150 155 160
[7912] Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
[7913] 165 170 175
[7914] Phe
[7915] <210> 257
[7916] <211> 178

[7917] <212> PRT
[7918] <213> Homo sapiens
[7919] <400> 257
[7920] Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser
[7921] 1 5 10 15
[7922] Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala
[7923] 20 25 30
[7924] Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly
[7925] 35 40 45
[7926] Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu
[7927] 50 55 60
[7928] Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg
[7929] 65 70 75 80
[7930] Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln
[7931] 85 90 95
[7932] Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg
[7933] 100 105 110
[7934] Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala
[7935] 115 120 125
[7936] Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala
[7937] 130 135 140
[7938] Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val
[7939] 145 150 155 160
[7940] Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser
[7941] 165 170 175
[7942] Arg Gly
[7943] <210> 258
[7944] <211> 130
[7945] <212> PRT
[7946] <213> 人造序列
[7947] <220>
[7948] <223> 合成的
[7949] <400> 258
[7950] Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
[7951] 1 5 10 15
[7952] Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
[7953] 20 25 30
[7954] Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
[7955] 35 40 45

[7956] Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
[7957] 50 55 60
[7958] Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu
[7959] 65 70 75 80
[7960] Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
[7961] 85 90 95
[7962] Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
[7963] 100 105 110
[7964] Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
[7965] 115 120 125
[7966] Ala Asp
[7967] 130
[7968] <210> 259
[7969] <211> 281
[7970] <212> PRT
[7971] <213> Homo sapiens
[7972] <400> 259
[7973] Met Ala Gly Thr Trp Leu Leu Leu Leu Leu Ala Leu Gly Cys Pro Ala
[7974] 1 5 10 15
[7975] Leu Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro
[7976] 20 25 30
[7977] Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val Val Val Cys Leu
[7978] 35 40 45
[7979] Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser
[7980] 50 55 60
[7981] Ala Gly Asn Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro
[7982] 65 70 75 80
[7983] Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu Ser Leu Pro Ser
[7984] 85 90 95
[7985] Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His Thr Gly Pro Gly
[7986] 100 105 110
[7987] Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His Leu Ser Gly Glu
[7988] 115 120 125
[7989] Ala Ser Thr Ala Arg Thr Cys Pro Gln Glu Pro Leu Arg Gly Thr Pro
[7990] 130 135 140
[7991] Gly Gly Ala Leu Trp Leu Gly Val Leu Arg Leu Leu Leu Phe Lys Leu
[7992] 145 150 155 160
[7993] Leu Leu Phe Asp Leu Leu Leu Thr Cys Ser Cys Leu Cys Asp Pro Ala
[7994] 165 170 175

[7995] Gly Pro Leu Pro Ser Pro Ala Thr Thr Thr Arg Leu Arg Ala Leu Gly
[7996] 180 185 190
[7997] Ser His Arg Leu His Pro Ala Thr Glu Thr Gly Gly Arg Glu Ala Thr
[7998] 195 200 205
[7999] Ser Ser Pro Arg Pro Gln Pro Arg Asp Arg Arg Trp Gly Asp Thr Pro
[8000] 210 215 220
[8001] Pro Gly Arg Lys Pro Gly Ser Pro Val Trp Gly Glu Gly Ser Tyr Leu
[8002] 225 230 235 240
[8003] Ser Ser Tyr Pro Thr Cys Pro Ala Gln Ala Trp Cys Ser Arg Ser Ala
[8004] 245 250 255
[8005] Leu Arg Ala Pro Ser Ser Ser Leu Gly Ala Phe Phe Ala Gly Asp Leu
[8006] 260 265 270
[8007] Pro Pro Pro Leu Gln Ala Gly Ala Ala
[8008] 275 280
[8009] <210> 260
[8010] <211> 130
[8011] <212> PRT
[8012] <213> 人造序列
[8013] <220>
[8014] <223> 合成的
[8015] <400> 260
[8016] Gly Ala His Met Leu Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe Pro Ser
[8017] 1 5 10 15
[8018] Leu Ala Pro Pro Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln Gln Met Val
[8019] 20 25 30
[8020] Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu Asp Ser Pro
[8021] 35 40 45
[8022] Ile Trp Phe Ser Ala Gly Asn Gly Ser Ala Leu Asp Ala Phe Thr Tyr
[8023] 50 55 60
[8024] Gly Pro Ser Pro Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu Ala His Leu
[8025] 65 70 75 80
[8026] Ser Leu Pro Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu Val Cys His
[8027] 85 90 95
[8028] Thr Gly Pro Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln Pro Met His
[8029] 100 105 110
[8030] Leu Ser Gly Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr Cys Ser Gly Asp Asp Asp
[8031] 115 120 125
[8032] Asp Lys
[8033] 130

[8034] <210> 261

[8035] <211> 296

[8036] <212> PRT

[8037] <213> Homo sapiens

[8038] <400> 261

[8039] Met Leu Phe Ser Ser Leu Leu Cys Val Phe Val Ala Phe Ser Tyr Ser

[8040] 1 5 10 15

[8041] Gly Ser Ser Val Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Ser Ser Val Ser

[8042] 20 25 30

[8043] Met Pro Val Arg Lys Ala Val Thr Leu Asn Cys Leu Tyr Glu Thr Ser

[8044] 35 40 45

[8045] Trp Trp Ser Tyr Tyr Ile Phe Trp Tyr Lys Gln Leu Pro Ser Lys Glu

[8046] 50 55 60

[8047] Met Ile Phe Leu Ile Arg Gln Gly Ser Asp Glu Gln Asn Ala Lys Ser

[8048] 65 70 75 80

[8049] Gly Arg Tyr Ser Val Asn Phe Lys Lys Ala Ala Lys Ser Val Ala Leu

[8050] 85 90 95

[8051] Thr Ile Ser Ala Leu Gln Leu Glu Asp Ser Ala Lys Tyr Phe Cys Ala

[8052] 100 105 110

[8053] Leu Gly Glu Ser Phe Leu Pro Phe Arg Gly Asn Phe His Tyr Thr Asp

[8054] 115 120 125

[8055] Lys Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Arg Val Thr Val Glu Pro Arg Ser

[8056] 130 135 140

[8057] Gln Pro His Thr Lys Pro Ser Val Phe Val Met Lys Asn Gly Thr Asn

[8058] 145 150 155 160

[8059] Val Ala Cys Leu Val Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn

[8060] 165 170 175

[8061] Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile

[8062] 180 185 190

[8063] Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp

[8064] 195 200 205

[8065] Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser Val Gln His Asp Asn Lys Thr Val His

[8066] 210 215 220

[8067] Ser Thr Asp Phe Glu Val Lys Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro

[8068] 225 230 235 240

[8069] Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys Gln Pro Ser Lys Ser Cys His Lys Pro

[8070] 245 250 255

[8071] Lys Ala Ile Val His Thr Glu Lys Val Asn Met Met Ser Leu Thr Val

[8072] 260 265 270

[8073] Leu Gly Leu Arg Met Leu Phe Ala Lys Thr Val Ala Val Asn Phe Leu
[8074] 275 280 285
[8075] Leu Thr Ala Lys Leu Phe Phe Leu
[8076] 290 295
[8077] <210> 262
[8078] <211> 236
[8079] <212> PRT
[8080] <213> 人造序列
[8081] <220>
[8082] <223> 合成的
[8083] <400> 262
[8084] Glu Thr Gly Ala Gln Lys Val Thr Gln Ala Gln Ser Ser Val Ser Met
[8085] 1 5 10 15
[8086] Pro Val Arg Lys Ala Val Thr Leu Asn Cys Leu Tyr Glu Thr Ser Trp
[8087] 20 25 30
[8088] Trp Ser Tyr Tyr Ile Phe Trp Tyr Lys Gln Leu Pro Ser Lys Glu Met
[8089] 35 40 45
[8090] Ile Phe Leu Ile Arg Gln Gly Ser Asp Glu Gln Asn Ala Lys Ser Gly
[8091] 50 55 60
[8092] Arg Tyr Ser Val Asn Phe Lys Lys Ala Ala Lys Ser Val Ala Leu Thr
[8093] 65 70 75 80
[8094] Ile Ser Ala Leu Gln Leu Glu Asp Ser Ala Lys Tyr Phe Cys Ala Leu
[8095] 85 90 95
[8096] Gly Asp Pro Gly Gly Leu Asn Thr Asp Lys Leu Ile Phe Gly Lys Gly
[8097] 100 105 110
[8098] Thr Arg Val Thr Val Glu Pro Arg Ser Gln Pro His Thr Lys Pro Ser
[8099] 115 120 125
[8100] Val Phe Val Met Lys Asn Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys Glu
[8101] 130 135 140
[8102] Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys Ile
[8103] 145 150 155 160
[8104] Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr Asn
[8105] 165 170 175
[8106] Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys Ser
[8107] 180 185 190
[8108] Val Gln His Asp Asn Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu Val Lys
[8109] 195 200 205
[8110] Thr Asp Ser Thr Asp His Val Lys Pro Lys Glu Thr Glu Asn Thr Lys
[8111] 210 215 220

[8112] Gln Pro Ser Lys Ser Ala Ser Gly Leu Val Pro Arg
[8113] 225 230 235
[8114] <210> 263
[8115] <211> 173
[8116] <212> PRT
[8117] <213> Homo sapiens
[8118] <400> 263
[8119] Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu
[8120] 1 5 10 15
[8121] Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu Cys
[8122] 20 25 30
[8123] Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln Glu
[8124] 35 40 45
[8125] Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met Lys
[8126] 50 55 60
[8127] Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Lys
[8128] 65 70 75 80
[8129] Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys
[8130] 85 90 95
[8131] Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp Val
[8132] 100 105 110
[8133] Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Cys Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr
[8134] 115 120 125
[8135] Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu
[8136] 130 135 140
[8137] Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu
[8138] 145 150 155 160
[8139] Leu Arg Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
[8140] 165 170
[8141] <210> 264
[8142] <211> 127
[8143] <212> PRT
[8144] <213> 人造序列
[8145] <220>
[8146] <223> 合成的
[8147] <400> 264
[8148] Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu
[8149] 1 5 10 15
[8150] Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu Cys

[8151] 20 25 30
[8152] Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile Lys Ile His Trp Gln Glu
[8153] 35 40 45
[8154] Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met Lys
[8155] 50 55 60
[8156] Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Glu
[8157] 65 70 75 80
[8158] Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys
[8159] 85 90 95
[8160] Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp Val
[8161] 100 105 110
[8162] Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Ala Ser Gly Leu Val Pro Arg
[8163] 115 120 125
[8164] <210> 265
[8165] <211> 189
[8166] <212> PRT
[8167] <213> Homo sapiens
[8168] <400> 265
[8169] Asp Lys Gln Leu Asp Ala Asp Val Ser Pro Lys Pro Thr Ile Phe Leu
[8170] 1 5 10 15
[8171] Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys Ala Gly Thr Tyr Leu Cys
[8172] 20 25 30
[8173] Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Ile Ile Lys Ile His Trp Gln Glu
[8174] 35 40 45
[8175] Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln Glu Gly Asn Thr Met Lys
[8176] 50 55 60
[8177] Thr Asn Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp Leu Thr Val Pro Glu Glu
[8178] 65 70 75 80
[8179] Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val Arg His Glu Asn Asn Lys
[8180] 85 90 95
[8181] Asn Gly Ile Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro Pro Ile Lys Thr Asp Val
[8182] 100 105 110
[8183] Thr Thr Val Asp Pro Lys Asp Ser Tyr Ser Lys Asp Ala Asn Asp Val
[8184] 115 120 125
[8185] Ile Thr Met Asp Pro Lys Asp Asn Trp Ser Lys Asp Ala Asn Asp Thr
[8186] 130 135 140
[8187] Leu Leu Leu Gln Leu Thr Asn Thr Ser Ala Tyr Tyr Met Tyr Leu Leu
[8188] 145 150 155 160
[8189] Leu Leu Leu Lys Ser Val Val Tyr Phe Ala Ile Ile Thr Cys Cys Leu

[8190] 165 170 175
[8191] Leu Gly Arg Thr Ala Phe Cys Cys Asn Gly Glu Lys Ser
[8192] 180 185
[8193] <210> 266
[8194] <211> 5
[8195] <212> PRT
[8196] <213> 人造序列
[8197] <220>
[8198] <223> 合成的
[8199] <400> 266
[8200] Thr Gly Gly Gly Gly
[8201] 1 5
[8202] <210> 267
[8203] <211> 5
[8204] <212> PRT
[8205] <213> 人造序列
[8206] <220>
[8207] <223> 合成的
[8208] <400> 267
[8209] Gly Gly Gly Gly Ser
[8210] 1 5
[8211] <210> 268
[8212] <211> 5
[8213] <212> PRT
[8214] <213> 人造序列
[8215] <220>
[8216] <223> 合成的
[8217] <400> 268
[8218] Ser Gly Gly Gly Gly
[8219] 1 5
[8220] <210> 269
[8221] <211> 18
[8222] <212> PRT
[8223] <213> 人造序列
[8224] <220>
[8225] <223> 合成的
[8226] <400> 269
[8227] Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly
[8228] 1 5 10 15

[8229] Gly Gly
[8230] <210> 270
[8231] <211> 13
[8232] <212> PRT
[8233] <213> 人造序列
[8234] <220>
[8235] <223> 合成的
[8236] <400> 270
[8237] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[8238] 1 5 10
[8239] <210> 271
[8240] <211> 15
[8241] <212> PRT
[8242] <213> 人造序列
[8243] <220>
[8244] <223> 合成的
[8245] <400> 271
[8246] Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[8247] 1 5 10 15
[8248] <210> 272
[8249] <211> 14
[8250] <212> PRT
[8251] <213> 人造序列
[8252] <220>
[8253] <223> 合成的
[8254] <400> 272
[8255] Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
[8256] 1 5 10
[8257] <210> 273
[8258] <211> 14
[8259] <212> PRT
[8260] <213> 人造序列
[8261] <220>
[8262] <223> 合成的
[8263] <400> 273
[8264] Lys Leu Ile Ile Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
[8265] 1 5 10
[8266] <210> 274
[8267] <211> 13

[8268] <212> PRT
[8269] <213> 人造序列
[8270] <220>
[8271] <223> 合成的
[8272] <400> 274
[8273] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[8274] 1 5 10
[8275] <210> 275
[8276] <211> 14
[8277] <212> PRT
[8278] <213> 人造序列
[8279] <220>
[8280] <223> 合成的
[8281] <400> 275
[8282] Lys Leu Ile Ile Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
[8283] 1 5 10
[8284] <210> 276
[8285] <211> 14
[8286] <212> PRT
[8287] <213> 人造序列
[8288] <220>
[8289] <223> 合成的
[8290] <400> 276
[8291] Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
[8292] 1 5 10
[8293] <210> 277
[8294] <211> 15
[8295] <212> PRT
[8296] <213> 人造序列
[8297] <220>
[8298] <223> 合成的
[8299] <400> 277
[8300] Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[8301] 1 5 10 15
[8302] <210> 278
[8303] <211> 11
[8304] <212> PRT
[8305] <213> 人造序列
[8306] <220>

[8307] <223> 合成的

[8308] <400> 278

[8309] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

[8310] 1 5 10

[8311] <210> 279

[8312] <211> 8

[8313] <212> PRT

[8314] <213> 人造序列

[8315] <220>

[8316] <223> 合成的

[8317] <400> 279

[8318] Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys

[8319] 1 5

[8320] <210> 280

[8321] <211> 12

[8322] <212> PRT

[8323] <213> 人造序列

[8324] <220>

[8325] <223> 合成的

[8326] <400> 280

[8327] Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser

[8328] 1 5 10

[8329] <210> 281

[8330] <211> 11

[8331] <212> PRT

[8332] <213> 人造序列

[8333] <220>

[8334] <223> 合成的

[8335] <400> 281

[8336] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

[8337] 1 5 10

[8338] <210> 282

[8339] <211> 8

[8340] <212> PRT

[8341] <213> 人造序列

[8342] <220>

[8343] <223> 合成的

[8344] <400> 282

[8345] Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys

[8346] 1 5

[8347] <210> 283

[8348] <211> 13

[8349] <212> PRT

[8350] <213> 人造序列

[8351] <220>

[8352] <223> 合成的

[8353] <400> 283

[8354] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

[8355] 1 5 10

[8356] <210> 284

[8357] <211> 15

[8358] <212> PRT

[8359] <213> 人造序列

[8360] <220>

[8361] <223> 合成的

[8362] <400> 284

[8363] Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[8364] 1 5 10 15

[8365] <210> 285

[8366] <211> 14

[8367] <212> PRT

[8368] <213> 人造序列

[8369] <220>

[8370] <223> 合成的

[8371] <400> 285

[8372] Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

[8373] 1 5 10

[8374] <210> 286

[8375] <211> 14

[8376] <212> PRT

[8377] <213> 人造序列

[8378] <220>

[8379] <223> 合成的

[8380] <400> 286

[8381] Lys Leu Ile Ile Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala

[8382] 1 5 10

[8383] <210> 287

[8384] <211> 14

[8385] <212> PRT
[8386] <213> 人造序列
[8387] <220>
[8388] <223> 合成的
[8389] <400> 287
[8390] Gly Cys Pro Ala Leu Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe
[8391] 1 5 10
[8392] <210> 288
[8393] <211> 13
[8394] <212> PRT
[8395] <213> 人造序列
[8396] <220>
[8397] <223> 合成的
[8398] <400> 288
[8399] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[8400] 1 5 10
[8401] <210> 289
[8402] <211> 14
[8403] <212> PRT
[8404] <213> 人造序列
[8405] <220>
[8406] <223> 合成的
[8407] <400> 289
[8408] Lys Leu Ile Ile Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala
[8409] 1 5 10
[8410] <210> 290
[8411] <211> 14
[8412] <212> PRT
[8413] <213> 人造序列
[8414] <220>
[8415] <223> 合成的
[8416] <400> 290
[8417] Gly Cys Pro Ala Leu Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro Phe
[8418] 1 5 10
[8419] <210> 291
[8420] <211> 14
[8421] <212> PRT
[8422] <213> 人造序列
[8423] <220>

[8424] <223> 合成的

[8425] <400> 291

[8426] Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe

[8427] 1 5 10

[8428] <210> 292

[8429] <211> 15

[8430] <212> PRT

[8431] <213> 人造序列

[8432] <220>

[8433] <223> 合成的

[8434] <400> 292

[8435] Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[8436] 1 5 10 15

[8437] <210> 293

[8438] <211> 13

[8439] <212> PRT

[8440] <213> 人造序列

[8441] <220>

[8442] <223> 合成的

[8443] <400> 293

[8444] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

[8445] 1 5 10

[8446] <210> 294

[8447] <211> 232

[8448] <212> PRT

[8449] <213> 人造序列

[8450] <220>

[8451] <223> 合成的

[8452] <400> 294

[8453] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

[8454] 1 5 10 15

[8455] Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

[8456] 20 25 30

[8457] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

[8458] 35 40 45

[8459] Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

[8460] 50 55 60

[8461] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

[8462] 65 70 75 80

[8463] Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[8464] 85 90 95
[8465] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
[8466] 100 105 110
[8467] Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[8468] 115 120 125
[8469] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
[8470] 130 135 140
[8471] Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[8472] 145 150 155 160
[8473] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[8474] 165 170 175
[8475] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[8476] 180 185 190
[8477] Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[8478] 195 200 205
[8479] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[8480] 210 215 220
[8481] Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[8482] 225 230
[8483] <210> 295
[8484] <211> 232
[8485] <212> PRT
[8486] <213> 人造序列
[8487] <220>
[8488] <223> 合成的
[8489] <400> 295
[8490] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[8491] 1 5 10 15
[8492] Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[8493] 20 25 30
[8494] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[8495] 35 40 45
[8496] Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
[8497] 50 55 60
[8498] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[8499] 65 70 75 80
[8500] Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[8501] 85 90 95

[8502] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
[8503] 100 105 110
[8504] Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[8505] 115 120 125
[8506] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr
[8507] 130 135 140
[8508] Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[8509] 145 150 155 160
[8510] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[8511] 165 170 175
[8512] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[8513] 180 185 190
[8514] Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[8515] 195 200 205
[8516] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[8517] 210 215 220
[8518] Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[8519] 225 230
[8520] <210> 296
[8521] <211> 232
[8522] <212> PRT
[8523] <213> 人造序列
[8524] <220>
[8525] <223> 合成的
[8526] <400> 296
[8527] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[8528] 1 5 10 15
[8529] Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[8530] 20 25 30
[8531] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[8532] 35 40 45
[8533] Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
[8534] 50 55 60
[8535] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[8536] 65 70 75 80
[8537] Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[8538] 85 90 95
[8539] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
[8540] 100 105 110

[8541] Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[8542] 115 120 125
[8543] Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
[8544] 130 135 140
[8545] Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[8546] 145 150 155 160
[8547] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[8548] 165 170 175
[8549] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
[8550] 180 185 190
[8551] Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
[8552] 195 200 205
[8553] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[8554] 210 215 220
[8555] Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[8556] 225 230
[8557] <210> 297
[8558] <211> 229
[8559] <212> PRT
[8560] <213> 人造序列
[8561] <220>
[8562] <223> 合成的
[8563] <400> 297
[8564] Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
[8565] 1 5 10 15
[8566] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[8567] 20 25 30
[8568] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[8569] 35 40 45
[8570] Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[8571] 50 55 60
[8572] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
[8573] 65 70 75 80
[8574] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[8575] 85 90 95
[8576] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
[8577] 100 105 110
[8578] Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[8579] 115 120 125

[8580] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
[8581] 130 135 140
[8582] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[8583] 145 150 155 160
[8584] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[8585] 165 170 175
[8586] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
[8587] 180 185 190
[8588] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[8589] 195 200 205
[8590] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[8591] 210 215 220
[8592] Leu Ser Leu Gly Lys
[8593] 225
[8594] <210> 298
[8595] <211> 229
[8596] <212> PRT
[8597] <213> 人造序列
[8598] <220>
[8599] <223> 合成的
[8600] <400> 298
[8601] Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
[8602] 1 5 10 15
[8603] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[8604] 20 25 30
[8605] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[8606] 35 40 45
[8607] Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[8608] 50 55 60
[8609] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
[8610] 65 70 75 80
[8611] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[8612] 85 90 95
[8613] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
[8614] 100 105 110
[8615] Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[8616] 115 120 125
[8617] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
[8618] 130 135 140

[8619] Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[8620] 145 150 155 160
[8621] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[8622] 165 170 175
[8623] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
[8624] 180 185 190
[8625] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[8626] 195 200 205
[8627] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[8628] 210 215 220
[8629] Leu Ser Leu Gly Lys
[8630] 225
[8631] <210> 299
[8632] <211> 229
[8633] <212> PRT
[8634] <213> 人造序列
[8635] <220>
[8636] <223> 合成的
[8637] <400> 299
[8638] Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
[8639] 1 5 10 15
[8640] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
[8641] 20 25 30
[8642] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
[8643] 35 40 45
[8644] Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
[8645] 50 55 60
[8646] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
[8647] 65 70 75 80
[8648] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[8649] 85 90 95
[8650] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
[8651] 100 105 110
[8652] Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[8653] 115 120 125
[8654] Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
[8655] 130 135 140
[8656] Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[8657] 145 150 155 160

[8658] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[8659] 165 170 175
[8660] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu
[8661] 180 185 190
[8662] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[8663] 195 200 205
[8664] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[8665] 210 215 220
[8666] Leu Ser Leu Gly Lys
[8667] 225
[8668] <210> 300
[8669] <211> 117
[8670] <212> PRT
[8671] <213> 人造序列
[8672] <220>
[8673] <223> 合成的
[8674] <400> 300
[8675] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[8676] 1 5 10 15
[8677] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[8678] 20 25 30
[8679] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[8680] 35 40 45
[8681] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[8682] 50 55 60
[8683] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[8684] 65 70 75 80
[8685] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[8686] 85 90 95
[8687] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[8688] 100 105 110
[8689] Thr Leu Val Thr Val
[8690] 115
[8691] <210> 301
[8692] <211> 111
[8693] <212> PRT
[8694] <213> 人造序列
[8695] <220>
[8696] <223> 合成的

[8697] <400> 301

[8698] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

[8699] 1 5 10 15

[8700] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser

[8701] 20 25 30

[8702] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

[8703] 35 40 45

[8704] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val

[8705] 50 55 60

[8706] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

[8707] 65 70 75 80

[8708] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln

[8709] 85 90 95

[8710] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

[8711] 100 105 110

[8712] <210> 302

[8713] <211> 209

[8714] <212> PRT

[8715] <213> 人造序列

[8716] <220>

[8717] <223> 合成的

[8718] <400> 302

[8719] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

[8720] 1 5 10 15

[8721] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

[8722] 20 25 30

[8723] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

[8724] 35 40 45

[8725] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

[8726] 50 55 60

[8727] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

[8728] 65 70 75 80

[8729] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

[8730] 85 90 95

[8731] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

[8732] 100 105 110

[8733] Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

[8734] 115 120 125

[8735] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

[8736] 130 135 140
[8737] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[8738] 145 150 155 160
[8739] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[8740] 165 170 175
[8741] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[8742] 180 185 190
[8743] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[8744] 195 200 205
[8745] Lys
[8746] <210> 303
[8747] <211> 209
[8748] <212> PRT
[8749] <213> 人造序列
[8750] <220>
[8751] <223> 合成的
[8752] <400> 303
[8753] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[8754] 1 5 10 15
[8755] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
[8756] 20 25 30
[8757] Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[8758] 35 40 45
[8759] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[8760] 50 55 60
[8761] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[8762] 65 70 75 80
[8763] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
[8764] 85 90 95
[8765] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[8766] 100 105 110
[8767] Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
[8768] 115 120 125
[8769] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[8770] 130 135 140
[8771] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[8772] 145 150 155 160
[8773] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
[8774] 165 170 175

[8775] Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[8776] 180 185 190
[8777] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
[8778] 195 200 205
[8779] Lys
[8780] <210> 304
[8781] <211> 209
[8782] <212> PRT
[8783] <213> 人造序列
[8784] <220>
[8785] <223> 合成的
[8786] <400> 304
[8787] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[8788] 1 5 10 15
[8789] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
[8790] 20 25 30
[8791] Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[8792] 35 40 45
[8793] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[8794] 50 55 60
[8795] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[8796] 65 70 75 80
[8797] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
[8798] 85 90 95
[8799] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[8800] 100 105 110
[8801] Leu Pro Pro Cys Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
[8802] 115 120 125
[8803] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[8804] 130 135 140
[8805] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[8806] 145 150 155 160
[8807] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
[8808] 165 170 175
[8809] Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[8810] 180 185 190
[8811] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[8812] 195 200 205
[8813] Lys

[8814] <210> 305
[8815] <211> 209
[8816] <212> PRT
[8817] <213> 人造序列
[8818] <220>
[8819] <223> 合成的
[8820] <400> 305
[8821] Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
[8822] 1 5 10 15
[8823] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
[8824] 20 25 30
[8825] Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
[8826] 35 40 45
[8827] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
[8828] 50 55 60
[8829] Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
[8830] 65 70 75 80
[8831] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
[8832] 85 90 95
[8833] Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
[8834] 100 105 110
[8835] Leu Pro Pro Cys Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
[8836] 115 120 125
[8837] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
[8838] 130 135 140
[8839] Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
[8840] 145 150 155 160
[8841] Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
[8842] 165 170 175
[8843] Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
[8844] 180 185 190
[8845] Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
[8846] 195 200 205
[8847] Lys
[8848] <210> 306
[8849] <211> 4
[8850] <212> PRT
[8851] <213> 人造序列
[8852] <220>

[8853] <223> 合成的
[8854] <400> 306
[8855] Trp Gly Arg Ala
[8856] 1
[8857] <210> 307
[8858] <211> 4
[8859] <212> PRT
[8860] <213> 人造序列
[8861] <220>
[8862] <223> 合成的
[8863] <220>
[8864] <221> X
[8865] <222> (3)..(4)
[8866] <223> "X" represents that no amino acid is present
[8867] <400> 307
[8868] Phe Glu Xaa Xaa
[8869] 1
[8870] <210> 308
[8871] <211> 11
[8872] <212> PRT
[8873] <213> 人造序列
[8874] <220>
[8875] <223> 合成的
[8876] <400> 308
[8877] Lys Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro
[8878] 1 5 10
[8879] <210> 309
[8880] <211> 9
[8881] <212> PRT
[8882] <213> 人造序列
[8883] <220>
[8884] <223> 合成的
[8885] <400> 309
[8886] Lys Pro Thr Gly Val Gly Gly Thr Pro
[8887] 1 5
[8888] <210> 310
[8889] <211> 80
[8890] <212> PRT
[8891] <213> 人造序列

[8892] <220>
[8893] <223> 合成的
[8894] <400> 310
[8895] Lys Ser Val Phe Val Met Lys Asn Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val
[8896] 1 5 10 15
[8897] Lys Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys
[8898] 20 25 30
[8899] Lys Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys
[8900] 35 40 45
[8901] Tyr Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr
[8902] 50 55 60
[8903] Cys Ser Val Gln His Asp Asn Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[8904] 65 70 75 80
[8905] <210> 311
[8906] <211> 109
[8907] <212> PRT
[8908] <213> 人造序列
[8909] <220>
[8910] <223> 合成的
[8911] <400> 311
[8912] Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln
[8913] 1 5 10 15
[8914] Gln Met Val Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu
[8915] 20 25 30
[8916] Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala
[8917] 35 40 45
[8918] Phe Thr Cys Gly Pro Ser Pro Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu
[8919] 50 55 60
[8920] Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu
[8921] 65 70 75 80
[8922] Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln
[8923] 85 90 95
[8924] Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr
[8925] 100 105
[8926] <210> 312
[8927] <211> 109
[8928] <212> PRT
[8929] <213> 人造序列
[8930] <220>

[8931] <223> 合成的

[8932] <400> 312

[8933] Phe Pro Ser Leu Cys Pro Pro Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln

[8934] 1 5 10 15

[8935] Gln Met Val Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu

[8936] 20 25 30

[8937] Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala

[8938] 35 40 45

[8939] Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu

[8940] 50 55 60

[8941] Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu

[8942] 65 70 75 80

[8943] Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln

[8944] 85 90 95

[8945] Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr

[8946] 100 105

[8947] <210> 313

[8948] <211> 109

[8949] <212> PRT

[8950] <213> 人造序列

[8951] <220>

[8952] <223> 合成的

[8953] <400> 313

[8954] Phe Pro Cys Leu Ala Pro Pro Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln

[8955] 1 5 10 15

[8956] Gln Met Val Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu

[8957] 20 25 30

[8958] Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala

[8959] 35 40 45

[8960] Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu

[8961] 50 55 60

[8962] Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu

[8963] 65 70 75 80

[8964] Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln

[8965] 85 90 95

[8966] Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr

[8967] 100 105

[8968] <210> 314

[8969] <211> 109

[8970] <212> PRT
[8971] <213> 人造序列
[8972] <220>
[8973] <223> 合成的
[8974] <400> 314
[8975] Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln
[8976] 1 5 10 15
[8977] Gln Met Val Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu
[8978] 20 25 30
[8979] Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala
[8980] 35 40 45
[8981] Phe Thr Tyr Gly Pro Cys Pro Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu
[8982] 50 55 60
[8983] Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu
[8984] 65 70 75 80
[8985] Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln
[8986] 85 90 95
[8987] Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr
[8988] 100 105
[8989] <210> 315
[8990] <211> 109
[8991] <212> PRT
[8992] <213> 人造序列
[8993] <220>
[8994] <223> 合成的
[8995] <400> 315
[8996] Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln
[8997] 1 5 10 15
[8998] Gln Met Val Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu
[8999] 20 25 30
[9000] Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala
[9001] 35 40 45
[9002] Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala Cys Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu
[9003] 50 55 60
[9004] Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu
[9005] 65 70 75 80
[9006] Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln
[9007] 85 90 95
[9008] Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr

[9009] 100 105

[9010] <210> 316

[9011] <211> 109

[9012] <212> PRT

[9013] <213> 人造序列

[9014] <220>

[9015] <223> 合成的

[9016] <400> 316

[9017] Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Cys Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln

[9018] 1 5 10 15

[9019] Gln Met Val Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu

[9020] 20 25 30

[9021] Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala

[9022] 35 40 45

[9023] Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu

[9024] 50 55 60

[9025] Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu

[9026] 65 70 75 80

[9027] Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln

[9028] 85 90 95

[9029] Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr

[9030] 100 105

[9031] <210> 317

[9032] <211> 121

[9033] <212> PRT

[9034] <213> 人造序列

[9035] <220>

[9036] <223> 合成的

[9037] <400> 317

[9038] Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln

[9039] 1 5 10 15

[9040] Gln Met Val Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu

[9041] 20 25 30

[9042] Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala

[9043] 35 40 45

[9044] Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu

[9045] 50 55 60

[9046] Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu

[9047] 65 70 75 80

[9048] Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln
[9049] 85 90 95
[9050] Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr Cys Pro Gln
[9051] 100 105 110
[9052] Glu Pro Leu Arg Gly Thr Pro Gly Gly
[9053] 115 120
[9054] <210> 318
[9055] <211> 110
[9056] <212> PRT
[9057] <213> 人造序列
[9058] <220>
[9059] <223> 合成的
[9060] <400> 318
[9061] Phe Pro Ser Leu Ala Pro Pro Ile Met Leu Leu Val Asp Gly Lys Gln
[9062] 1 5 10 15
[9063] Gln Met Val Val Val Cys Leu Val Leu Asp Val Ala Pro Pro Gly Leu
[9064] 20 25 30
[9065] Asp Ser Pro Ile Trp Phe Ser Ala Gly Gln Gly Ser Ala Leu Asp Ala
[9066] 35 40 45
[9067] Phe Thr Tyr Gly Pro Ser Pro Ala Thr Asp Gly Thr Trp Thr Asn Leu
[9068] 50 55 60
[9069] Ala His Leu Ser Leu Pro Ser Glu Glu Leu Ala Ser Trp Glu Pro Leu
[9070] 65 70 75 80
[9071] Val Cys His Thr Gly Pro Gly Ala Glu Gly His Ser Arg Ser Thr Gln
[9072] 85 90 95
[9073] Pro Met His Leu Ser Gly Glu Ala Ser Thr Ala Arg Thr Cys
[9074] 100 105 110
[9075] <210> 319
[9076] <211> 116
[9077] <212> PRT
[9078] <213> 人造序列
[9079] <220>
[9080] <223> 合成的
[9081] <400> 319
[9082] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
[9083] 1 5 10 15
[9084] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
[9085] 20 25 30
[9086] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser

[9087] 35 40 45

[9088] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg

[9089] 50 55 60

[9090] Tyr Ala Leu Cys Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn

[9091] 65 70 75 80

[9092] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu

[9093] 85 90 95

[9094] Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val

[9095] 100 105 110

[9096] Ser Ala Glu Ala

[9097] 115

[9098] <210> 320

[9099] <211> 116

[9100] <212> PRT

[9101] <213> 人造序列

[9102] <220>

[9103] <223> 合成的

[9104] <400> 320

[9105] Glu Val Ala Val Cys Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln

[9106] 1 5 10 15

[9107] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val

[9108] 20 25 30

[9109] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser

[9110] 35 40 45

[9111] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg

[9112] 50 55 60

[9113] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn

[9114] 65 70 75 80

[9115] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu

[9116] 85 90 95

[9117] Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val

[9118] 100 105 110

[9119] Ser Ala Glu Ala

[9120] 115

[9121] <210> 321

[9122] <211> 116

[9123] <212> PRT

[9124] <213> 人造序列

[9125] <220>

[9126] <223> 合成的

[9127] <400> 321

[9128] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Cys Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln

[9129] 1 5 10 15

[9130] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val

[9131] 20 25 30

[9132] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser

[9133] 35 40 45

[9134] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg

[9135] 50 55 60

[9136] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn

[9137] 65 70 75 80

[9138] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu

[9139] 85 90 95

[9140] Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val

[9141] 100 105 110

[9142] Ser Ala Glu Ala

[9143] 115

[9144] <210> 322

[9145] <211> 116

[9146] <212> PRT

[9147] <213> 人造序列

[9148] <220>

[9149] <223> 合成的

[9150] <400> 322

[9151] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Cys Glu Ile Ser His Thr Gln

[9152] 1 5 10 15

[9153] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val

[9154] 20 25 30

[9155] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser

[9156] 35 40 45

[9157] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg

[9158] 50 55 60

[9159] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn

[9160] 65 70 75 80

[9161] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu

[9162] 85 90 95

[9163] Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val

[9164] 100 105 110

[9165] Ser Ala Glu Ala
[9166] 115
[9167] <210> 323
[9168] <211> 116
[9169] <212> PRT
[9170] <213> 人造序列
[9171] <220>
[9172] <223> 合成的
[9173] <400> 323
[9174] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Cys Ile Ser His Thr Gln
[9175] 1 5 10 15
[9176] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
[9177] 20 25 30
[9178] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
[9179] 35 40 45
[9180] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg
[9181] 50 55 60
[9182] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
[9183] 65 70 75 80
[9184] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
[9185] 85 90 95
[9186] Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
[9187] 100 105 110
[9188] Ser Ala Glu Ala
[9189] 115
[9190] <210> 324
[9191] <211> 116
[9192] <212> PRT
[9193] <213> 人造序列
[9194] <220>
[9195] <223> 合成的
[9196] <400> 324
[9197] Glu Val Cys Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
[9198] 1 5 10 15
[9199] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
[9200] 20 25 30
[9201] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
[9202] 35 40 45
[9203] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg

[9204] 50 55 60
[9205] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
[9206] 65 70 75 80
[9207] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
[9208] 85 90 95
[9209] Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
[9210] 100 105 110
[9211] Ser Ala Glu Ala
[9212] 115
[9213] <210> 325
[9214] <211> 79
[9215] <212> PRT
[9216] <213> 人造序列
[9217] <220>
[9218] <223> 合成的
[9219] <400> 325
[9220] Ser Val Phe Val Met Lys Cys Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys
[9221] 1 5 10 15
[9222] Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys
[9223] 20 25 30
[9224] Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr
[9225] 35 40 45
[9226] Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys
[9227] 50 55 60
[9228] Ser Val Gln His Asp Gln Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[9229] 65 70 75
[9230] <210> 326
[9231] <211> 79
[9232] <212> PRT
[9233] <213> 人造序列
[9234] <220>
[9235] <223> 合成的
[9236] <400> 326
[9237] Ser Val Phe Val Met Lys Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys
[9238] 1 5 10 15
[9239] Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys
[9240] 20 25 30
[9241] Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Cys Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr
[9242] 35 40 45

[9243] Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys
[9244] 50 55 60
[9245] Ser Val Gln His Asp Gln Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[9246] 65 70 75
[9247] <210> 327
[9248] <211> 79
[9249] <212> PRT
[9250] <213> 人造序列
[9251] <220>
[9252] <223> 合成的
[9253] <400> 327
[9254] Ser Val Phe Val Met Lys Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys
[9255] 1 5 10 15
[9256] Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys
[9257] 20 25 30
[9258] Ile Thr Glu Phe Cys Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr
[9259] 35 40 45
[9260] Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys
[9261] 50 55 60
[9262] Ser Val Gln His Asp Gln Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[9263] 65 70 75
[9264] <210> 328
[9265] <211> 79
[9266] <212> PRT
[9267] <213> 人造序列
[9268] <220>
[9269] <223> 合成的
[9270] <400> 328
[9271] Ser Val Cys Val Met Lys Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys
[9272] 1 5 10 15
[9273] Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys
[9274] 20 25 30
[9275] Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr
[9276] 35 40 45
[9277] Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys
[9278] 50 55 60
[9279] Ser Val Gln His Asp Gln Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[9280] 65 70 75
[9281] <210> 329

[9282] <211> 79
[9283] <212> PRT
[9284] <213> 人造序列
[9285] <220>
[9286] <223> 合成的
[9287] <400> 329
[9288] Ser Val Phe Val Cys Lys Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys
[9289] 1 5 10 15
[9290] Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys
[9291] 20 25 30
[9292] Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr
[9293] 35 40 45
[9294] Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys
[9295] 50 55 60
[9296] Ser Val Gln His Asp Gln Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Glu
[9297] 65 70 75
[9298] <210> 330
[9299] <211> 79
[9300] <212> PRT
[9301] <213> 人造序列
[9302] <220>
[9303] <223> 合成的
[9304] <400> 330
[9305] Ser Val Phe Val Met Lys Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys
[9306] 1 5 10 15
[9307] Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys
[9308] 20 25 30
[9309] Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr
[9310] 35 40 45
[9311] Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys
[9312] 50 55 60
[9313] Ser Val Gln His Asp Gln Lys Thr Val His Ser Thr Asp Cys Glu
[9314] 65 70 75
[9315] <210> 331
[9316] <211> 79
[9317] <212> PRT
[9318] <213> 人造序列
[9319] <220>
[9320] <223> 合成的

[9321] <400> 331

[9322] Ser Val Phe Val Met Lys Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys

[9323] 1 5 10 15

[9324] Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys

[9325] 20 25 30

[9326] Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Val Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr

[9327] 35 40 45

[9328] Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys

[9329] 50 55 60

[9330] Ser Val Gln His Asp Gln Lys Thr Val His Ser Thr Asp Phe Cys

[9331] 65 70 75

[9332] <210> 332

[9333] <211> 77

[9334] <212> PRT

[9335] <213> 人造序列

[9336] <220>

[9337] <223> 合成的

[9338] <400> 332

[9339] Ser Val Phe Val Met Lys Gln Gly Thr Asn Val Ala Cys Leu Val Lys

[9340] 1 5 10 15

[9341] Glu Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Arg Ile Asn Leu Val Ser Ser Lys Lys

[9342] 20 25 30

[9343] Ile Thr Glu Phe Asp Pro Ala Ile Cys Ile Ser Pro Ser Gly Lys Tyr

[9344] 35 40 45

[9345] Asn Ala Val Lys Leu Gly Lys Tyr Glu Asp Ser Asn Ser Val Thr Cys

[9346] 50 55 60

[9347] Ser Val Gln His Asp Gln Lys Thr Val His Ser Thr Asp

[9348] 65 70 75

[9349] <210> 333

[9350] <211> 95

[9351] <212> PRT

[9352] <213> 人造序列

[9353] <220>

[9354] <223> 合成的

[9355] <400> 333

[9356] Lys Pro Cys Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys

[9357] 1 5 10 15

[9358] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile

[9359] 20 25 30

[9360] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln
[9361] 35 40 45
[9362] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp
[9363] 50 55 60
[9364] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val
[9365] 65 70 75 80
[9366] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe
[9367] 85 90 95
[9368] <210> 334
[9369] <211> 95
[9370] <212> PRT
[9371] <213> 人造序列
[9372] <220>
[9373] <223> 合成的
[9374] <400> 334
[9375] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys
[9376] 1 5 10 15
[9377] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile
[9378] 20 25 30
[9379] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Cys
[9380] 35 40 45
[9381] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp
[9382] 50 55 60
[9383] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val
[9384] 65 70 75 80
[9385] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe
[9386] 85 90 95
[9387] <210> 335
[9388] <211> 95
[9389] <212> PRT
[9390] <213> 人造序列
[9391] <220>
[9392] <223> 合成的
[9393] <400> 335
[9394] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys
[9395] 1 5 10 15
[9396] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile
[9397] 20 25 30
[9398] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln

[9399] 35 40 45

[9400] Glu Gly Asn Thr Cys Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp

[9401] 50 55 60

[9402] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val

[9403] 65 70 75 80

[9404] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe

[9405] 85 90 95

[9406] <210> 336

[9407] <211> 95

[9408] <212> PRT

[9409] <213> 人造序列

[9410] <220>

[9411] <223> 合成的

[9412] <400> 336

[9413] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Cys Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys

[9414] 1 5 10 15

[9415] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile

[9416] 20 25 30

[9417] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln

[9418] 35 40 45

[9419] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp

[9420] 50 55 60

[9421] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val

[9422] 65 70 75 80

[9423] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe

[9424] 85 90 95

[9425] <210> 337

[9426] <211> 95

[9427] <212> PRT

[9428] <213> 人造序列

[9429] <220>

[9430] <223> 合成的

[9431] <400> 337

[9432] Lys Pro Thr Ile Cys Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys

[9433] 1 5 10 15

[9434] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile

[9435] 20 25 30

[9436] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln

[9437] 35 40 45

[9438] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp
[9439] 50 55 60
[9440] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val
[9441] 65 70 75 80
[9442] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe
[9443] 85 90 95
[9444] <210> 338
[9445] <211> 95
[9446] <212> PRT
[9447] <213> 人造序列
[9448] <220>
[9449] <223> 合成的
[9450] <400> 338
[9451] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Cys Thr Lys Leu Gln Lys
[9452] 1 5 10 15
[9453] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile
[9454] 20 25 30
[9455] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln
[9456] 35 40 45
[9457] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp
[9458] 50 55 60
[9459] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val
[9460] 65 70 75 80
[9461] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe
[9462] 85 90 95
[9463] <210> 339
[9464] <211> 95
[9465] <212> PRT
[9466] <213> 人造序列
[9467] <220>
[9468] <223> 合成的
[9469] <400> 339
[9470] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Cys Glu Thr Lys Leu Gln Lys
[9471] 1 5 10 15
[9472] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile
[9473] 20 25 30
[9474] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Gln
[9475] 35 40 45
[9476] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp

[9477] 50 55 60

[9478] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val

[9479] 65 70 75 80

[9480] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe

[9481] 85 90 95

[9482] <210> 340

[9483] <211> 106

[9484] <212> PRT

[9485] <213> 人造序列

[9486] <220>

[9487] <223> 合成的

[9488] <400> 340

[9489] Lys Pro Thr Ile Phe Leu Pro Ser Ile Ala Glu Thr Lys Leu Gln Lys

[9490] 1 5 10 15

[9491] Ala Gly Thr Tyr Leu Cys Leu Leu Glu Lys Phe Phe Pro Asp Val Ile

[9492] 20 25 30

[9493] Lys Ile His Trp Gln Glu Lys Lys Ser Asn Thr Ile Leu Gly Ser Cys

[9494] 35 40 45

[9495] Glu Gly Asn Thr Met Lys Thr Gln Asp Thr Tyr Met Lys Phe Ser Trp

[9496] 50 55 60

[9497] Leu Thr Val Pro Glu Glu Ser Leu Asp Lys Glu His Arg Cys Ile Val

[9498] 65 70 75 80

[9499] Arg His Glu Asn Asn Lys Asn Gly Val Asp Gln Glu Ile Ile Phe Pro

[9500] 85 90 95

[9501] Pro Ile Lys Thr Asp Val Ile Thr Met Asp

[9502] 100 105

[9503] <210> 341

[9504] <211> 11

[9505] <212> PRT

[9506] <213> 人造序列

[9507] <220>

[9508] <223> 合成的

[9509] <400> 341

[9510] Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys

[9511] 1 5 10

[9512] <210> 342

[9513] <211> 10

[9514] <212> PRT

[9515] <213> 小鼠

[9516] <400> 342

[9517] Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile His

[9518] 1 5 10

[9519] <210> 343

[9520] <211> 17

[9521] <212> PRT

[9522] <213> 小鼠

[9523] <400> 343

[9524] Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe Lys

[9525] 1 5 10 15

[9526] Gly

[9527] <210> 344

[9528] <211> 10

[9529] <212> PRT

[9530] <213> 小鼠

[9531] <400> 344

[9532] Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr

[9533] 1 5 10

[9534] <210> 345

[9535] <211> 17

[9536] <212> PRT

[9537] <213> 小鼠

[9538] <400> 345

[9539] Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu

[9540] 1 5 10 15

[9541] Ala

[9542] <210> 346

[9543] <211> 7

[9544] <212> PRT

[9545] <213> 小鼠

[9546] <400> 346

[9547] Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser

[9548] 1 5

[9549] <210> 347

[9550] <211> 8

[9551] <212> PRT

[9552] <213> 小鼠

[9553] <400> 347

[9554] Thr Gln Ser His Thr Leu Arg Thr

[9555] 1 5

[9556] <210> 348

[9557] <211> 119

[9558] <212> PRT

[9559] <213> 小鼠

[9560] <400> 348

[9561] Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

[9562] 1 5 10 15

[9563] Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr

[9564] 20 25 30

[9565] Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[9566] 35 40 45

[9567] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe

[9568] 50 55 60

[9569] Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Leu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

[9570] 65 70 75 80

[9571] Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

[9572] 85 90 95

[9573] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[9574] 100 105 110

[9575] Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

[9576] 115

[9577] <210> 349

[9578] <211> 357

[9579] <212> DNA

[9580] <213> 小鼠

[9581] <400> 349

[9582] caggtccagc tgcagcagtc tggacctgaa ttggtgaagc ctggggcttc cgtgaggata 60

[9583] tcctgcaagg cttctggctt cgccttcaca gactactata tacactgggt gaagcagagg 120

[9584] cctggacagg gtcttgagtg gattggatgg atttctcctg gaaatgttaa tactaaatac 180

[9585] aatgaaaact tcaagggcag ggccacactg actgcagacc tatcctccag cacagcctac 240

[9586] atgcagctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagagatgga 300

[9587] tattccctgt attactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctca 357

[9588] <210> 350

[9589] <211> 112

[9590] <212> PRT

[9591] <213> 小鼠

[9592] <400> 350

[9593] Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Ala Gly

[9594] 1 5 10 15
[9595] Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[9596] 20 25 30
[9597] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[9598] 35 40 45
[9599] Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[9600] 50 55 60
[9601] Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Thr
[9602] 65 70 75 80
[9603] Ile Ser Gly Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Thr Gln
[9604] 85 90 95
[9605] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[9606] 100 105 110
[9607] <210> 351
[9608] <211> 336
[9609] <212> DNA
[9610] <213> 小鼠
[9611] <400> 351
[9612] gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctgactgtgt cagcaggaga gaaggtcact 60
[9613] atgagctgca aatccagtca gagtctgctc aacagtagaa cccgaaagaa ctacttggct 120
[9614] tggtaccagc agaagccagg gcagtctcct aaactactaa tctactgggc atccactagg 180
[9615] caatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagcttt cactctcacc 240
[9616] atcagcggtg tgcaggctga agacctggca gtttatttct gcacgcaatc tcatactctt 300
[9617] cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336
[9618] <210> 352
[9619] <211> 119
[9620] <212> PRT
[9621] <213> 人造序列
[9622] <220>
[9623] <223> 合成的
[9624] <400> 352
[9625] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[9626] 1 5 10 15
[9627] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[9628] 20 25 30
[9629] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[9630] 35 40 45
[9631] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[9632] 50 55 60

[9633] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[9634] 65 70 75 80
[9635] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9636] 85 90 95
[9637] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[9638] 100 105 110
[9639] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[9640] 115
[9641] <210> 353
[9642] <211> 357
[9643] <212> DNA
[9644] <213> 人造序列
[9645] <220>
[9646] <223> 合成的
[9647] <400> 353
[9648] caggtgcagc ttgtgcagtc tggggcagaa gtgaagaagc ctgggtctag tgtcaaggtg 60
[9649] tcatgcaagg ctagcgggtt cgcctttact gactactaca tccactgggt gcggcaggct 120
[9650] cccggacaag ggttggagtg gatgggatgg atctccccag gcaatgtcaa cacaaagtac 180
[9651] aacgagaact tcaaaggccg cgtcaccatt accgccgaca agagcacctc cacagcctac 240
[9652] atggagctgt ccagcctcag aagcgaggac actgccgtct actactgtgc cagggatggg 300
[9653] tactccctgt attactttga ttactggggc cagggcacac tggtgacagt gagctcc 357
[9654] <210> 354
[9655] <211> 112
[9656] <212> PRT
[9657] <213> 人造序列
[9658] <220>
[9659] <223> 合成的
[9660] <400> 354
[9661] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[9662] 1 5 10 15
[9663] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[9664] 20 25 30
[9665] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[9666] 35 40 45
[9667] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[9668] 50 55 60
[9669] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[9670] 65 70 75 80
[9671] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln

[9672] 85 90 95

[9673] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[9674] 100 105 110

[9675] <210> 355

[9676] <211> 336

[9677] <212> DNA

[9678] <213> 人造序列

[9679] <220>

[9680] <223> 合成的

[9681] <400> 355

[9682] gatatcgtga tgacccagag cccagactcc cttgctgtct ccctcggcga aagagcaacc 60

[9683] atcaactgca agagctccca aagcctgctg aactccagga ccaggaagaa ttacctggcc 120

[9684] tggtatcagc agaagcccgg ccagcctcct aagctgctca tctactgggc ctccacccgg 180

[9685] cagtctgggg tgcccgatcg gtttagtgga tctgggagcg ggacagactt cacattgaca 240

[9686] attagctcac tgcaggccga ggacgtggcc gtctactact gtactcagag ccacactctc 300

[9687] cgcacattcg gcggagggac taaagtggag attaag 336

[9688] <210> 356

[9689] <211> 10

[9690] <212> PRT

[9691] <213> 小鼠

[9692] <400> 356

[9693] Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Val Ile His

[9694] 1 5 10

[9695] <210> 357

[9696] <211> 17

[9697] <212> PRT

[9698] <213> 小鼠

[9699] <400> 357

[9700] Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Glu Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

[9701] 1 5 10 15

[9702] Ala

[9703] <210> 358

[9704] <211> 12

[9705] <212> PRT

[9706] <213> 小鼠

[9707] <400> 358

[9708] Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Pro Phe Asp Tyr

[9709] 1 5 10

[9710] <210> 359

[9711] <211> 17
[9712] <212> PRT
[9713] <213> 人造序列
[9714] <220>
[9715] <223> 合成的
[9716] <400> 359
[9717] Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Ala Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
[9718] 1 5 10 15
[9719] Gly
[9720] <210> 360
[9721] <211> 10
[9722] <212> PRT
[9723] <213> 小鼠
[9724] <400> 360
[9725] Ser Ala Ser Ser Thr Val Asn Tyr Met His
[9726] 1 5 10
[9727] <210> 361
[9728] <211> 7
[9729] <212> PRT
[9730] <213> 小鼠
[9731] <400> 361
[9732] Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
[9733] 1 5
[9734] <210> 362
[9735] <211> 9
[9736] <212> PRT
[9737] <213> 小鼠
[9738] <400> 362
[9739] His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr
[9740] 1 5
[9741] <210> 363
[9742] <211> 116
[9743] <212> PRT
[9744] <213> 小鼠
[9745] <400> 363
[9746] Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[9747] 1 5 10 15
[9748] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
[9749] 20 25 30

[9750] Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[9751] 35 40 45
[9752] Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
[9753] 50 55 60
[9754] Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[9755] 65 70 75 80
[9756] Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[9757] 85 90 95
[9758] Leu Thr Thr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
[9759] 100 105 110
[9760] Thr Val Ser Ser
[9761] 115
[9762] <210> 364
[9763] <211> 348
[9764] <212> DNA
[9765] <213> 小鼠
[9766] <400> 364
[9767] gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaaggta 60
[9768] tcctgcaagg cttctggtta tgcattcact agctacaaca tgtactgggt gaagcagagc 120
[9769] catggaaaga gccttgagtg gattggatat attgatcctt acaatggtga tactacctac 180
[9770] aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgttgaca agtcctccag cacagcctac 240
[9771] atgcatctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtct cactacggcc 300
[9772] tatgctatgg actactgggg tcaaggaacc tcagtcaccg tctcctca 348
[9773] <210> 365
[9774] <211> 106
[9775] <212> PRT
[9776] <213> 小鼠
[9777] <400> 365
[9778] Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
[9779] 1 5 10 15
[9780] Glu Glu Ile Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Thr Val Asn Tyr Met
[9781] 20 25 30
[9782] His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[9783] 35 40 45
[9784] Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[9785] 50 55 60
[9786] Gly Ser Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile Arg Ser Val Glu Ala Glu
[9787] 65 70 75 80
[9788] Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr

[9789] 85 90 95

[9790] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

[9791] 100 105

[9792] <210> 366

[9793] <211> 318

[9794] <212> DNA

[9795] <213> 小鼠

[9796] <400> 366

[9797] caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga ggagatcacc 60

[9798] ctaacctgca gtgccagctc gactgtaaat tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

[9799] acttctccca aactcttgat ttatagcaca tccaacctgg cttctggagt cccttctcgc 180

[9800] ttcagtggca gtgggtctgg gacctttttat tctctcacaa tcagaagtgt ggaggctgaa 240

[9801] gatgctgccg attattactg ccatcagtgg agtagttatc cgtacacgtt cggaggggggg 300

[9802] accaagctgg aaataaaa 318

[9803] <210> 367

[9804] <211> 116

[9805] <212> PRT

[9806] <213> 人造序列

[9807] <220>

[9808] <223> 合成的

[9809] <400> 367

[9810] Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr

[9811] 1 5 10 15

[9812] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr

[9813] 20 25 30

[9814] Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

[9815] 35 40 45

[9816] Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Ala Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

[9817] 50 55 60

[9818] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[9819] 65 70 75 80

[9820] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[9821] 85 90 95

[9822] Leu Thr Thr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

[9823] 100 105 110

[9824] Thr Val Ser Ser

[9825] 115

[9826] <210> 368

[9827] <211> 348

[9828] <212> DNA
[9829] <213> 人造序列
[9830] <220>
[9831] <223> 合成的
[9832] <400> 368
[9833] caaatgcagc tcgtccagtc tggacctgaa gtgaagaagc ccgggacatc cgtcaaggtc 60
[9834] tcatgtaagg ctagcgggta cgcattcact tcctacaaca tgtactgggt gcgccaggcc 120
[9835] agaggacaga ggttggagtg gatcggctac atcgacccat acaacgccga tactacctac 180
[9836] aatcagaagt ttaaagggcg ggtgaccatt acccgggata tgtccacctc caccgcctac 240
[9837] atggagctga gcagcctgag gagcgaggac acagccgtgt actactgcct gacaacagcc 300
[9838] tatgccatgg actattgggg ccagggcaca cttgtgactg tgagcagt 348
[9839] <210> 369
[9840] <211> 106
[9841] <212> PRT
[9842] <213> 人造序列
[9843] <220>
[9844] <223> 合成的
[9845] <400> 369
[9846] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
[9847] 1 5 10 15
[9848] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Thr Val Asn Tyr Met
[9849] 20 25 30
[9850] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[9851] 35 40 45
[9852] Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[9853] 50 55 60
[9854] Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
[9855] 65 70 75 80
[9856] Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr
[9857] 85 90 95
[9858] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[9859] 100 105
[9860] <210> 370
[9861] <211> 318
[9862] <212> DNA
[9863] <213> 人造序列
[9864] <220>
[9865] <223> 合成的
[9866] <400> 370

[9867] gacatccagc tcacccaatc cccttctttc ctctccgcaa gtgtcggaga tagggtgact 60
[9868] atcacctgct cagcttcttc aaccgtgaac tacatgcatt ggtaccagca gaagcccggg 120
[9869] aaagccccaa agctgctgat ctacagcacc tccaatctgg ccagtggagt gccaagccgg 180
[9870] tttagcggga gcggctccgg cactgaattc actttgacaa ttagcagcct tcagcctgag 240
[9871] gactttgcca catattactg tcaccagtgg tccagctacc cctacacatt cgggcagggc 300
[9872] acaaagctgg agattaag 318
[9873] <210> 371
[9874] <211> 213
[9875] <212> PRT
[9876] <213> 人造序列
[9877] <220>
[9878] <223> 合成的
[9879] <400> 371
[9880] Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
[9881] 1 5 10 15
[9882] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Thr Val Asn Tyr Met
[9883] 20 25 30
[9884] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
[9885] 35 40 45
[9886] Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[9887] 50 55 60
[9888] Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
[9889] 65 70 75 80
[9890] Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Tyr Thr
[9891] 85 90 95
[9892] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
[9893] 100 105 110
[9894] Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
[9895] 115 120 125
[9896] Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
[9897] 130 135 140
[9898] Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
[9899] 145 150 155 160
[9900] Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
[9901] 165 170 175
[9902] Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
[9903] 180 185 190
[9904] Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
[9905] 195 200 205

[9906] Asn Arg Gly Glu Cys
[9907] 210
[9908] <210> 372
[9909] <211> 446
[9910] <212> PRT
[9911] <213> 人造序列
[9912] <220>
[9913] <223> 合成的
[9914] <400> 372
[9915] Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
[9916] 1 5 10 15
[9917] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ser Tyr
[9918] 20 25 30
[9919] Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[9920] 35 40 45
[9921] Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
[9922] 50 55 60
[9923] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Met Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[9924] 65 70 75 80
[9925] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[9926] 85 90 95
[9927] Leu Thr Thr Ala Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[9928] 100 105 110
[9929] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[9930] 115 120 125
[9931] Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[9932] 130 135 140
[9933] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[9934] 145 150 155 160
[9935] Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[9936] 165 170 175
[9937] Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[9938] 180 185 190
[9939] Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
[9940] 195 200 205
[9941] Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
[9942] 210 215 220
[9943] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[9944] 225 230 235 240

[9945] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[9946] 245 250 255
[9947] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
[9948] 260 265 270
[9949] Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[9950] 275 280 285
[9951] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[9952] 290 295 300
[9953] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[9954] 305 310 315 320
[9955] Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[9956] 325 330 335
[9957] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro
[9958] 340 345 350
[9959] Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
[9960] 355 360 365
[9961] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[9962] 370 375 380
[9963] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[9964] 385 390 395 400
[9965] Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[9966] 405 410 415
[9967] Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[9968] 420 425 430
[9969] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[9970] 435 440 445
[9971] <210> 373
[9972] <211> 207
[9973] <212> PRT
[9974] <213> 人造序列
[9975] <220>
[9976] <223> 合成的
[9977] <400> 373
[9978] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[9979] 1 5 10 15
[9980] Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[9981] 20 25 30
[9982] Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[9983] 35 40 45

[9984] Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gln Ser Gly Val
[9985] 50 55 60
[9986] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[9987] 65 70 75 80
[9988] Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Gln
[9989] 85 90 95
[9990] Ser His Thr Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[9991] 100 105 110
[9992] Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
[9993] 115 120 125
[9994] Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
[9995] 130 135 140
[9996] Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys
[9997] 145 150 155 160
[9998] Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val
[9999] 165 170 175
[10000] Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn
[10001] 180 185 190
[10002] Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[10003] 195 200 205
[10004] <210> 374
[10005] <211> 475
[10006] <212> PRT
[10007] <213> 人造序列
[10008] <220>
[10009] <223> 合成的
[10010] <400> 374
[10011] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[10012] 1 5 10 15
[10013] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Asp Tyr
[10014] 20 25 30
[10015] Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[10016] 35 40 45
[10017] Gly Trp Ile Ser Pro Gly Asn Val Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[10018] 50 55 60
[10019] Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[10020] 65 70 75 80
[10021] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10022] 85 90 95

[10023] Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[10024] 100 105 110
[10025] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[10026] 115 120 125
[10027] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[10028] 130 135 140
[10029] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[10030] 145 150 155 160
[10031] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[10032] 165 170 175
[10033] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[10034] 180 185 190
[10035] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[10036] 195 200 205
[10037] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[10038] 210 215 220
[10039] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[10040] 225 230 235 240
[10041] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
[10042] 245 250 255
[10043] Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[10044] 260 265 270
[10045] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[10046] 275 280 285
[10047] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
[10048] 290 295 300
[10049] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[10050] 305 310 315 320
[10051] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[10052] 325 330 335
[10053] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[10054] 340 345 350
[10055] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[10056] 355 360 365
[10057] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu
[10058] 370 375 380
[10059] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
[10060] 385 390 395 400
[10061] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

[10062] 405 410 415
[10063] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[10064] 420 425 430
[10065] Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
[10066] 435 440 445
[10067] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[10068] 450 455 460
[10069] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[10070] 465 470 475
[10071] <210> 375
[10072] <211> 215
[10073] <212> PRT
[10074] <213> 人造序列
[10075] <220>
[10076] <223> 合成的
[10077] <400> 375
[10078] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[10079] 1 5 10 15
[10080] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
[10081] 20 25 30
[10082] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[10083] 35 40 45
[10084] Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[10085] 50 55 60
[10086] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[10087] 65 70 75 80
[10088] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
[10089] 85 90 95
[10090] Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[10091] 100 105 110
[10092] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[10093] 115 120 125
[10094] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[10095] 130 135 140
[10096] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[10097] 145 150 155 160
[10098] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[10099] 165 170 175
[10100] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

[10101] 180 185 190
[10102] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[10103] 195 200 205
[10104] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[10105] 210 215
[10106] <210> 376
[10107] <211> 710
[10108] <212> PRT
[10109] <213> 人造序列
[10110] <220>
[10111] <223> 合成的
[10112] <400> 376
[10113] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[10114] 1 5 10 15
[10115] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[10116] 20 25 30
[10117] Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10118] 35 40 45
[10119] Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[10120] 50 55 60
[10121] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[10122] 65 70 75 80
[10123] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[10124] 85 90 95
[10125] Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[10126] 100 105 110
[10127] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[10128] 115 120 125
[10129] Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
[10130] 130 135 140
[10131] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[10132] 145 150 155 160
[10133] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[10134] 165 170 175
[10135] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[10136] 180 185 190
[10137] Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
[10138] 195 200 205
[10139] Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys

[10140] 210 215 220

[10141] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

[10142] 225 230 235 240

[10143] Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

[10144] 245 250 255

[10145] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln

[10146] 260 265 270

[10147] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

[10148] 275 280 285

[10149] Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

[10150] 290 295 300

[10151] Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

[10152] 305 310 315 320

[10153] Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

[10154] 325 330 335

[10155] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

[10156] 340 345 350

[10157] Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys

[10158] 355 360 365

[10159] Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln

[10160] 370 375 380

[10161] Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

[10162] 385 390 395 400

[10163] Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

[10164] 405 410 415

[10165] Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

[10166] 420 425 430

[10167] His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly

[10168] 435 440 445

[10169] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

[10170] 450 455 460

[10171] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[10172] 465 470 475 480

[10173] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His

[10174] 485 490 495

[10175] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[10176] 500 505 510

[10177] Ser Thr Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

[10178] 515 520 525

[10179] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[10180] 530 535 540
[10181] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10182] 545 550 555 560
[10183] Ala Lys Asn Arg Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[10184] 565 570 575
[10185] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[10186] 580 585 590
[10187] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[10188] 595 600 605
[10189] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[10190] 610 615 620
[10191] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[10192] 625 630 635 640
[10193] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[10194] 645 650 655
[10195] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[10196] 660 665 670
[10197] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[10198] 675 680 685
[10199] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[10200] 690 695 700
[10201] Ala Glu Ala Trp Gly Arg
[10202] 705 710
[10203] <210> 377
[10204] <211> 200
[10205] <212> PRT
[10206] <213> 人造序列
[10207] <220>
[10208] <223> 合成的
[10209] <400> 377
[10210] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[10211] 1 5 10 15
[10212] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Asn Lys Asp Val
[10213] 20 25 30
[10214] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[10215] 35 40 45
[10216] Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Gly Phe Ser Gly Ser
[10217] 50 55 60

[10218] Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
[10219] 65 70 75 80
[10220] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ile Trp Val Phe
[10221] 85 90 95
[10222] Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp
[10223] 100 105 110
[10224] Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val
[10225] 115 120 125
[10226] Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys
[10227] 130 135 140
[10228] Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser
[10229] 145 150 155 160
[10230] Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp
[10231] 165 170 175
[10232] Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr
[10233] 180 185 190
[10234] Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[10235] 195 200
[10236] <210> 378
[10237] <211> 211
[10238] <212> PRT
[10239] <213> 人造序列
[10240] <220>
[10241] <223> 合成的
[10242] <400> 378
[10243] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[10244] 1 5 10 15
[10245] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Asn Lys Asp Val
[10246] 20 25 30
[10247] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[10248] 35 40 45
[10249] Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Gly Phe Ser Gly Ser
[10250] 50 55 60
[10251] Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
[10252] 65 70 75 80
[10253] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ile Trp Val Phe
[10254] 85 90 95
[10255] Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro
[10256] 100 105 110

[10257] Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys
[10258] 115 120 125
[10259] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr
[10260] 130 135 140
[10261] Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr
[10262] 145 150 155 160
[10263] Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr
[10264] 165 170 175
[10265] Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys
[10266] 180 185 190
[10267] Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr
[10268] 195 200 205
[10269] Glu Cys Ser
[10270] 210
[10271] <210> 379
[10272] <211> 710
[10273] <212> PRT
[10274] <213> 人造序列
[10275] <220>
[10276] <223> 合成的
[10277] <400> 379
[10278] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[10279] 1 5 10 15
[10280] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
[10281] 20 25 30
[10282] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10283] 35 40 45
[10284] Ser Thr Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[10285] 50 55 60
[10286] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[10287] 65 70 75 80
[10288] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10289] 85 90 95
[10290] Ala Lys Asn Arg Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[10291] 100 105 110
[10292] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[10293] 115 120 125
[10294] Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
[10295] 130 135 140

[10296] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[10297] 145 150 155 160
[10298] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[10299] 165 170 175
[10300] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[10301] 180 185 190
[10302] Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
[10303] 195 200 205
[10304] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
[10305] 210 215 220
[10306] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[10307] 225 230 235 240
[10308] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[10309] 245 250 255
[10310] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
[10311] 260 265 270
[10312] Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[10313] 275 280 285
[10314] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[10315] 290 295 300
[10316] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[10317] 305 310 315 320
[10318] Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[10319] 325 330 335
[10320] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[10321] 340 345 350
[10322] Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[10323] 355 360 365
[10324] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[10325] 370 375 380
[10326] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[10327] 385 390 395 400
[10328] Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[10329] 405 410 415
[10330] Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[10331] 420 425 430
[10332] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly
[10333] 435 440 445
[10334] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

[10335] 450 455 460

[10336] Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly

[10337] 465 470 475 480

[10338] Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser

[10339] 485 490 495

[10340] Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

[10341] 500 505 510

[10342] Val Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser

[10343] 515 520 525

[10344] Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

[10345] 530 535 540

[10346] Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr

[10347] 545 550 555 560

[10348] Cys Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[10349] 565 570 575

[10350] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[10351] 580 585 590

[10352] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys

[10353] 595 600 605

[10354] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu

[10355] 610 615 620

[10356] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

[10357] 625 630 635 640

[10358] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr

[10359] 645 650 655

[10360] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

[10361] 660 665 670

[10362] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn

[10363] 675 680 685

[10364] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser

[10365] 690 695 700

[10366] Ala Glu Ala Trp Gly Arg

[10367] 705 710

[10368] <210> 380

[10369] <211> 203

[10370] <212> PRT

[10371] <213> 人造序列

[10372] <220>

[10373] <223> 合成的

[10374] <400> 380

[10375] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[10376] 1 5 10 15

[10377] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
[10378] 20 25 30

[10379] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[10380] 35 40 45

[10381] Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[10382] 50 55 60

[10383] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[10384] 65 70 75 80

[10385] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
[10386] 85 90 95

[10387] Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Pro Asp Ile Gln
[10388] 100 105 110

[10389] Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp
[10390] 115 120 125

[10391] Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val Ser
[10392] 130 135 140

[10393] Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp
[10394] 145 150 155 160

[10395] Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Gln
[10396] 165 170 175

[10397] Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn Ser Ile Ile Pro
[10398] 180 185 190

[10399] Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[10400] 195 200

[10401] <210> 381

[10402] <211> 200

[10403] <212> PRT

[10404] <213> 人造序列

[10405] <220>

[10406] <223> 合成的

[10407] <400> 381

[10408] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[10409] 1 5 10 15

[10410] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Asn Lys Asp Val
[10411] 20 25 30

[10412] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

[10413] 35 40 45
[10414] Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Gly Phe Ser Gly Ser
[10415] 50 55 60
[10416] Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
[10417] 65 70 75 80
[10418] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ile Trp Val Phe
[10419] 85 90 95
[10420] Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp
[10421] 100 105 110
[10422] Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val
[10423] 115 120 125
[10424] Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys
[10425] 130 135 140
[10426] Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser
[10427] 145 150 155 160
[10428] Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp
[10429] 165 170 175
[10430] Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr
[10431] 180 185 190
[10432] Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[10433] 195 200
[10434] <210> 382
[10435] <211> 707
[10436] <212> PRT
[10437] <213> 人造序列
[10438] <220>
[10439] <223> 合成的
[10440] <400> 382
[10441] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[10442] 1 5 10 15
[10443] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
[10444] 20 25 30
[10445] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10446] 35 40 45
[10447] Ser Thr Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[10448] 50 55 60
[10449] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[10450] 65 70 75 80
[10451] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[10452] 85 90 95
[10453] Ala Lys Asn Arg Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[10454] 100 105 110
[10455] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[10456] 115 120 125
[10457] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[10458] 130 135 140
[10459] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[10460] 145 150 155 160
[10461] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[10462] 165 170 175
[10463] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[10464] 180 185 190
[10465] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[10466] 195 200 205
[10467] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[10468] 210 215 220
[10469] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[10470] 225 230 235 240
[10471] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[10472] 245 250 255
[10473] Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[10474] 260 265 270
[10475] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[10476] 275 280 285
[10477] Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
[10478] 290 295 300
[10479] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[10480] 305 310 315 320
[10481] Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[10482] 325 330 335
[10483] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
[10484] 340 345 350
[10485] Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[10486] 355 360 365
[10487] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
[10488] 370 375 380
[10489] Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[10490] 385 390 395 400

[10491] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[10492] 405 410 415
[10493] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[10494] 420 425 430
[10495] Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
[10496] 435 440 445
[10497] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[10498] 450 455 460
[10499] Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[10500] 465 470 475 480
[10501] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
[10502] 485 490 495
[10503] Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
[10504] 500 505 510
[10505] Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met His Trp Val
[10506] 515 520 525
[10507] Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Thr Phe Ile Ser Tyr
[10508] 530 535 540
[10509] Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
[10510] 545 550 555 560
[10511] Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
[10512] 565 570 575
[10513] Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Trp
[10514] 580 585 590
[10515] Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
[10516] 595 600 605
[10517] Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
[10518] 610 615 620
[10519] Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
[10520] 625 630 635 640
[10521] Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
[10522] 645 650 655
[10523] Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
[10524] 660 665 670
[10525] Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
[10526] 675 680 685
[10527] Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
[10528] 690 695 700
[10529] Lys Arg Val

[10530] 705

[10531] <210> 383

[10532] <211> 215

[10533] <212> PRT

[10534] <213> 人造序列

[10535] <220>

[10536] <223> 合成的

[10537] <400> 383

[10538] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

[10539] 1 5 10 15

[10540] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser

[10541] 20 25 30

[10542] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

[10543] 35 40 45

[10544] Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

[10545] 50 55 60

[10546] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

[10547] 65 70 75 80

[10548] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

[10549] 85 90 95

[10550] Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

[10551] 100 105 110

[10552] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

[10553] 115 120 125

[10554] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

[10555] 130 135 140

[10556] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

[10557] 145 150 155 160

[10558] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

[10559] 165 170 175

[10560] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

[10561] 180 185 190

[10562] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

[10563] 195 200 205

[10564] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[10565] 210 215

[10566] <210> 384

[10567] <211> 200

[10568] <212> PRT

[10569] <213> 人造序列
[10570] <220>
[10571] <223> 合成的
[10572] <400> 384
[10573] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[10574] 1 5 10 15
[10575] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Asn Lys Asp Val
[10576] 20 25 30
[10577] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[10578] 35 40 45
[10579] Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Gly Phe Ser Gly Ser
[10580] 50 55 60
[10581] Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
[10582] 65 70 75 80
[10583] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ile Trp Val Phe
[10584] 85 90 95
[10585] Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp
[10586] 100 105 110
[10587] Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val
[10588] 115 120 125
[10589] Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys
[10590] 130 135 140
[10591] Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser
[10592] 145 150 155 160
[10593] Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp
[10594] 165 170 175
[10595] Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr
[10596] 180 185 190
[10597] Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[10598] 195 200
[10599] <210> 385
[10600] <211> 701
[10601] <212> PRT
[10602] <213> 人造序列
[10603] <220>
[10604] <223> 合成的
[10605] <400> 385
[10606] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[10607] 1 5 10 15

[10608] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
[10609] 20 25 30
[10610] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10611] 35 40 45
[10612] Ser Thr Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[10613] 50 55 60
[10614] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[10615] 65 70 75 80
[10616] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10617] 85 90 95
[10618] Ala Lys Asn Arg Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[10619] 100 105 110
[10620] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[10621] 115 120 125
[10622] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[10623] 130 135 140
[10624] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[10625] 145 150 155 160
[10626] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[10627] 165 170 175
[10628] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[10629] 180 185 190
[10630] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[10631] 195 200 205
[10632] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[10633] 210 215 220
[10634] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[10635] 225 230 235 240
[10636] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[10637] 245 250 255
[10638] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[10639] 260 265 270
[10640] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[10641] 275 280 285
[10642] Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10643] 290 295 300
[10644] Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[10645] 305 310 315 320
[10646] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[10647] 325 330 335
[10648] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[10649] 340 345 350
[10650] Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[10651] 355 360 365
[10652] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[10653] 370 375 380
[10654] Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
[10655] 385 390 395 400
[10656] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[10657] 405 410 415
[10658] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[10659] 420 425 430
[10660] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[10661] 435 440 445
[10662] Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
[10663] 450 455 460
[10664] Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
[10665] 465 470 475 480
[10666] Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
[10667] 485 490 495
[10668] Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
[10669] 500 505 510
[10670] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
[10671] 515 520 525
[10672] Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
[10673] 530 535 540
[10674] Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
[10675] 545 550 555 560
[10676] Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
[10677] 565 570 575
[10678] Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
[10679] 580 585 590
[10680] Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[10681] 595 600 605
[10682] Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
[10683] 610 615 620
[10684] Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
[10685] 625 630 635 640

[10686] Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
[10687] 645 650 655
[10688] Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
[10689] 660 665 670
[10690] Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
[10691] 675 680 685
[10692] His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[10693] 690 695 700
[10694] <210> 386
[10695] <211> 215
[10696] <212> PRT
[10697] <213> 人造序列
[10698] <220>
[10699] <223> 合成的
[10700] <400> 386
[10701] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[10702] 1 5 10 15
[10703] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
[10704] 20 25 30
[10705] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[10706] 35 40 45
[10707] Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[10708] 50 55 60
[10709] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[10710] 65 70 75 80
[10711] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
[10712] 85 90 95
[10713] Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[10714] 100 105 110
[10715] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[10716] 115 120 125
[10717] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[10718] 130 135 140
[10719] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[10720] 145 150 155 160
[10721] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[10722] 165 170 175
[10723] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[10724] 180 185 190

[10725] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[10726] 195 200 205
[10727] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[10728] 210 215
[10729] <210> 387
[10730] <211> 211
[10731] <212> PRT
[10732] <213> 人造序列
[10733] <220>
[10734] <223> 合成的
[10735] <400> 387
[10736] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[10737] 1 5 10 15
[10738] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Asn Lys Asp Val
[10739] 20 25 30
[10740] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[10741] 35 40 45
[10742] Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Gly Phe Ser Gly Ser
[10743] 50 55 60
[10744] Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
[10745] 65 70 75 80
[10746] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ile Trp Val Phe
[10747] 85 90 95
[10748] Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro
[10749] 100 105 110
[10750] Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys
[10751] 115 120 125
[10752] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr
[10753] 130 135 140
[10754] Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr
[10755] 145 150 155 160
[10756] Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr
[10757] 165 170 175
[10758] Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys
[10759] 180 185 190
[10760] Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr
[10761] 195 200 205
[10762] Glu Cys Ser
[10763] 210

[10764] <210> 388
[10765] <211> 698
[10766] <212> PRT
[10767] <213> 人造序列
[10768] <220>
[10769] <223> 合成的
[10770] <400> 388

[10771] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[10772] 1 5 10 15
[10773] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
[10774] 20 25 30
[10775] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10776] 35 40 45
[10777] Ser Thr Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[10778] 50 55 60
[10779] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[10780] 65 70 75 80
[10781] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10782] 85 90 95
[10783] Ala Lys Asn Arg Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[10784] 100 105 110
[10785] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[10786] 115 120 125
[10787] Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
[10788] 130 135 140
[10789] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[10790] 145 150 155 160
[10791] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[10792] 165 170 175
[10793] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[10794] 180 185 190
[10795] Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
[10796] 195 200 205
[10797] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[10798] 210 215 220
[10799] Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
[10800] 225 230 235 240
[10801] Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
[10802] 245 250 255

[10803] Ser Ser Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
[10804] 260 265 270
[10805] Glu Trp Val Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala
[10806] 275 280 285
[10807] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
[10808] 290 295 300
[10809] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile
[10810] 305 310 315 320
[10811] Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
[10812] 325 330 335
[10813] Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro
[10814] 340 345 350
[10815] Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr
[10816] 355 360 365
[10817] Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His
[10818] 370 375 380
[10819] Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val
[10820] 385 390 395 400
[10821] Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser
[10822] 405 410 415
[10823] Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln
[10824] 420 425 430
[10825] Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser
[10826] 435 440 445
[10827] Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile
[10828] 450 455 460
[10829] Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
[10830] 465 470 475 480
[10831] Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[10832] 485 490 495
[10833] Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[10834] 500 505 510
[10835] Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
[10836] 515 520 525
[10837] Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[10838] 530 535 540
[10839] Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[10840] 545 550 555 560
[10841] His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

[10842] 565 570 575
[10843] Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[10844] 580 585 590
[10845] Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
[10846] 595 600 605
[10847] Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[10848] 610 615 620
[10849] Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[10850] 625 630 635 640
[10851] Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[10852] 645 650 655
[10853] Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
[10854] 660 665 670
[10855] Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[10856] 675 680 685
[10857] Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[10858] 690 695
[10859] <210> 389
[10860] <211> 203
[10861] <212> PRT
[10862] <213> 人造序列
[10863] <220>
[10864] <223> 合成的
[10865] <400> 389
[10866] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[10867] 1 5 10 15
[10868] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
[10869] 20 25 30
[10870] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[10871] 35 40 45
[10872] Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[10873] 50 55 60
[10874] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[10875] 65 70 75 80
[10876] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
[10877] 85 90 95
[10878] Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Pro Asp Ile Gln
[10879] 100 105 110
[10880] Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp

[10881] 115 120 125
[10882] Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val Ser
[10883] 130 135 140
[10884] Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp
[10885] 145 150 155 160
[10886] Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Gln
[10887] 165 170 175
[10888] Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn Ser Ile Ile Pro
[10889] 180 185 190
[10890] Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[10891] 195 200
[10892] <210> 390
[10893] <211> 200
[10894] <212> PRT
[10895] <213> 人造序列
[10896] <220>
[10897] <223> 合成的
[10898] <400> 390
[10899] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[10900] 1 5 10 15
[10901] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Asn Lys Asp Val
[10902] 20 25 30
[10903] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[10904] 35 40 45
[10905] Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Gly Phe Ser Gly Ser
[10906] 50 55 60
[10907] Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
[10908] 65 70 75 80
[10909] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ile Trp Val Phe
[10910] 85 90 95
[10911] Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp
[10912] 100 105 110
[10913] Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val
[10914] 115 120 125
[10915] Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys
[10916] 130 135 140
[10917] Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser
[10918] 145 150 155 160
[10919] Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp

[10920] 165 170 175
[10921] Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr
[10922] 180 185 190
[10923] Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[10924] 195 200
[10925] <210> 391
[10926] <211> 475
[10927] <212> PRT
[10928] <213> 人造序列
[10929] <220>
[10930] <223> 合成的
[10931] <400> 391
[10932] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[10933] 1 5 10 15
[10934] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
[10935] 20 25 30
[10936] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[10937] 35 40 45
[10938] Ser Thr Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[10939] 50 55 60
[10940] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[10941] 65 70 75 80
[10942] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[10943] 85 90 95
[10944] Ala Lys Asn Arg Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[10945] 100 105 110
[10946] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[10947] 115 120 125
[10948] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[10949] 130 135 140
[10950] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[10951] 145 150 155 160
[10952] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[10953] 165 170 175
[10954] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[10955] 180 185 190
[10956] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[10957] 195 200 205
[10958] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn

[10959] 210 215 220
[10960] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[10961] 225 230 235 240
[10962] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[10963] 245 250 255
[10964] Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
[10965] 260 265 270
[10966] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[10967] 275 280 285
[10968] Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[10969] 290 295 300
[10970] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Gly Ser Gly Val Pro
[10971] 305 310 315 320
[10972] Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[10973] 325 330 335
[10974] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
[10975] 340 345 350
[10976] Thr His Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[10977] 355 360 365
[10978] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[10979] 370 375 380
[10980] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[10981] 385 390 395 400
[10982] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[10983] 405 410 415
[10984] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[10985] 420 425 430
[10986] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[10987] 435 440 445
[10988] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[10989] 450 455 460
[10990] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[10991] 465 470 475
[10992] <210> 392
[10993] <211> 447
[10994] <212> PRT
[10995] <213> 人造序列
[10996] <220>
[10997] <223> 合成的

[10998] <400> 392

[10999] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[11000] 1 5 10 15

[11001] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Tyr His Thr Ile Thr Ser Gly
[11002] 20 25 30

[11003] Tyr Asp Trp Thr Trp Ile Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Met Glu Trp
[11004] 35 40 45

[11005] Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[11006] 50 55 60

[11007] Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
[11008] 65 70 75 80

[11009] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11010] 85 90 95

[11011] Ala Ser Met Met Val Pro His Tyr Tyr Val Met Asp Ala Trp Gly Gln
[11012] 100 105 110

[11013] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[11014] 115 120 125

[11015] Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
[11016] 130 135 140

[11017] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[11018] 145 150 155 160

[11019] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[11020] 165 170 175

[11021] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[11022] 180 185 190

[11023] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
[11024] 195 200 205

[11025] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
[11026] 210 215 220

[11027] Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
[11028] 225 230 235 240

[11029] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[11030] 245 250 255

[11031] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
[11032] 260 265 270

[11033] Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[11034] 275 280 285

[11035] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[11036] 290 295 300

[11037] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[11038] 305 310 315 320
[11039] Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
[11040] 325 330 335
[11041] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[11042] 340 345 350
[11043] Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[11044] 355 360 365
[11045] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[11046] 370 375 380
[11047] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[11048] 385 390 395 400
[11049] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[11050] 405 410 415
[11051] Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[11052] 420 425 430
[11053] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[11054] 435 440 445
[11055] <210> 393
[11056] <211> 211
[11057] <212> PRT
[11058] <213> 人造序列
[11059] <220>
[11060] <223> 合成的
[11061] <400> 393
[11062] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[11063] 1 5 10 15
[11064] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Asn Lys Asp Val
[11065] 20 25 30
[11066] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[11067] 35 40 45
[11068] Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Gly Phe Ser Gly Ser
[11069] 50 55 60
[11070] Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
[11071] 65 70 75 80
[11072] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ile Trp Val Phe
[11073] 85 90 95
[11074] Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro
[11075] 100 105 110

[11076] Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys
[11077] 115 120 125
[11078] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr
[11079] 130 135 140
[11080] Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr
[11081] 145 150 155 160
[11082] Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr
[11083] 165 170 175
[11084] Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys
[11085] 180 185 190
[11086] Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr
[11087] 195 200 205
[11088] Glu Cys Ser
[11089] 210
[11090] <210> 394
[11091] <211> 711
[11092] <212> PRT
[11093] <213> 人造序列
[11094] <220>
[11095] <223> 合成的
[11096] <400> 394
[11097] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11098] 1 5 10 15
[11099] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
[11100] 20 25 30
[11101] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[11102] 35 40 45
[11103] Ser Thr Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[11104] 50 55 60
[11105] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[11106] 65 70 75 80
[11107] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11108] 85 90 95
[11109] Ala Lys Asn Arg Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[11110] 100 105 110
[11111] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[11112] 115 120 125
[11113] Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
[11114] 130 135 140

[11115] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[11116] 145 150 155 160
[11117] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[11118] 165 170 175
[11119] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[11120] 180 185 190
[11121] Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
[11122] 195 200 205
[11123] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
[11124] 210 215 220
[11125] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[11126] 225 230 235 240
[11127] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[11128] 245 250 255
[11129] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
[11130] 260 265 270
[11131] Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[11132] 275 280 285
[11133] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[11134] 290 295 300
[11135] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[11136] 305 310 315 320
[11137] Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[11138] 325 330 335
[11139] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[11140] 340 345 350
[11141] Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[11142] 355 360 365
[11143] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[11144] 370 375 380
[11145] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[11146] 385 390 395 400
[11147] Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[11148] 405 410 415
[11149] Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[11150] 420 425 430
[11151] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly
[11152] 435 440 445
[11153] Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

[11154] 450 455 460
[11155] Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
[11156] 465 470 475 480
[11157] Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn
[11158] 485 490 495
[11159] Tyr Phe Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp
[11160] 500 505 510
[11161] Met Gly Arg Val Asp Pro Glu Gln Gly Arg Ala Asp Tyr Ala Glu Lys
[11162] 515 520 525
[11163] Phe Lys Lys Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala
[11164] 530 535 540
[11165] Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[11166] 545 550 555 560
[11167] Cys Ala Arg Arg Ala Met Asp Asn Tyr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
[11168] 565 570 575
[11169] Gly Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro
[11170] 580 585 590
[11171] Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
[11172] 595 600 605
[11173] Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
[11174] 610 615 620
[11175] Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys
[11176] 625 630 635 640
[11177] Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg
[11178] 645 650 655
[11179] Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
[11180] 660 665 670
[11181] Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
[11182] 675 680 685
[11183] Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
[11184] 690 695 700
[11185] Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
[11186] 705 710
[11187] <210> 395
[11188] <211> 201
[11189] <212> PRT
[11190] <213> 人造序列
[11191] <220>
[11192] <223> 合成的

[11193] <400> 395

[11194] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

[11195] 1 5 10 15

[11196] Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Asn Ser Ala Leu Ser Tyr Met

[11197] 20 25 30

[11198] Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Trp Val His

[11199] 35 40 45

[11200] Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

[11201] 50 55 60

[11202] Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu

[11203] 65 70 75 80

[11204] Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His His Trp Ser Asn Thr Gln Trp Thr

[11205] 85 90 95

[11206] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro

[11207] 100 105 110

[11208] Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser

[11209] 115 120 125

[11210] Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val Ser Gln Ser

[11211] 130 135 140

[11212] Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg

[11213] 145 150 155 160

[11214] Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Gln Lys Ser

[11215] 165 170 175

[11216] Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp

[11217] 180 185 190

[11218] Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser

[11219] 195 200

[11220] <210> 396

[11221] <211> 200

[11222] <212> PRT

[11223] <213> 人造序列

[11224] <220>

[11225] <223> 合成的

[11226] <400> 396

[11227] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln

[11228] 1 5 10 15

[11229] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Asn Lys Asp Val

[11230] 20 25 30

[11231] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr

[11232] 35 40 45
[11233] Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Gly Phe Ser Gly Ser
[11234] 50 55 60
[11235] Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
[11236] 65 70 75 80
[11237] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ile Trp Val Phe
[11238] 85 90 95
[11239] Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp
[11240] 100 105 110
[11241] Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val
[11242] 115 120 125
[11243] Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys
[11244] 130 135 140
[11245] Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser
[11246] 145 150 155 160
[11247] Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp
[11248] 165 170 175
[11249] Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr
[11250] 180 185 190
[11251] Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[11252] 195 200
[11253] <210> 397
[11254] <211> 708
[11255] <212> PRT
[11256] <213> 人造序列
[11257] <220>
[11258] <223> 合成的
[11259] <400> 397
[11260] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11261] 1 5 10 15
[11262] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
[11263] 20 25 30
[11264] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[11265] 35 40 45
[11266] Ser Thr Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[11267] 50 55 60
[11268] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[11269] 65 70 75 80
[11270] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[11271] 85 90 95
[11272] Ala Lys Asn Arg Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[11273] 100 105 110
[11274] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[11275] 115 120 125
[11276] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[11277] 130 135 140
[11278] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[11279] 145 150 155 160
[11280] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[11281] 165 170 175
[11282] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[11283] 180 185 190
[11284] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[11285] 195 200 205
[11286] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[11287] 210 215 220
[11288] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[11289] 225 230 235 240
[11290] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[11291] 245 250 255
[11292] Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[11293] 260 265 270
[11294] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[11295] 275 280 285
[11296] Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
[11297] 290 295 300
[11298] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[11299] 305 310 315 320
[11300] Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[11301] 325 330 335
[11302] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
[11303] 340 345 350
[11304] Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[11305] 355 360 365
[11306] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
[11307] 370 375 380
[11308] Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[11309] 385 390 395 400

[11310] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[11311] 405 410 415
[11312] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[11313] 420 425 430
[11314] Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
[11315] 435 440 445
[11316] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[11317] 450 455 460
[11318] Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
[11319] 465 470 475 480
[11320] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
[11321] 485 490 495
[11322] Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser
[11323] 500 505 510
[11324] Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Phe Met Asn Trp Val
[11325] 515 520 525
[11326] Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Val Asp Pro
[11327] 530 535 540
[11328] Glu Gln Gly Arg Ala Asp Tyr Ala Glu Lys Phe Lys Lys Arg Val Thr
[11329] 545 550 555 560
[11330] Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
[11331] 565 570 575
[11332] Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Ala Met
[11333] 580 585 590
[11334] Asp Asn Tyr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
[11335] 595 600 605
[11336] Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
[11337] 610 615 620
[11338] Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
[11339] 625 630 635 640
[11340] Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
[11341] 645 650 655
[11342] Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
[11343] 660 665 670
[11344] Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
[11345] 675 680 685
[11346] Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
[11347] 690 695 700
[11348] Asp Lys Arg Val

[11349] 705

[11350] <210> 398

[11351] <211> 213

[11352] <212> PRT

[11353] <213> 人造序列

[11354] <220>

[11355] <223> 合成的

[11356] <400> 398

[11357] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

[11358] 1 5 10 15

[11359] Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Asn Ser Ala Leu Ser Tyr Met

[11360] 20 25 30

[11361] Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Trp Val His

[11362] 35 40 45

[11363] Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

[11364] 50 55 60

[11365] Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu

[11366] 65 70 75 80

[11367] Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His His Trp Ser Asn Thr Gln Trp Thr

[11368] 85 90 95

[11369] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

[11370] 100 105 110

[11371] Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

[11372] 115 120 125

[11373] Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

[11374] 130 135 140

[11375] Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu

[11376] 145 150 155 160

[11377] Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

[11378] 165 170 175

[11379] Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

[11380] 180 185 190

[11381] Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

[11382] 195 200 205

[11383] Asn Arg Gly Glu Cys

[11384] 210

[11385] <210> 399

[11386] <211> 200

[11387] <212> PRT

[11388] <213> 人造序列
[11389] <220>
[11390] <223> 合成的
[11391] <400> 399
[11392] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[11393] 1 5 10 15
[11394] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Asn Lys Asp Val
[11395] 20 25 30
[11396] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[11397] 35 40 45
[11398] Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Gly Phe Ser Gly Ser
[11399] 50 55 60
[11400] Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
[11401] 65 70 75 80
[11402] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ile Trp Val Phe
[11403] 85 90 95
[11404] Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp
[11405] 100 105 110
[11406] Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val
[11407] 115 120 125
[11408] Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys
[11409] 130 135 140
[11410] Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg Ser
[11411] 145 150 155 160
[11412] Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp
[11413] 165 170 175
[11414] Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr
[11415] 180 185 190
[11416] Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[11417] 195 200
[11418] <210> 400
[11419] <211> 702
[11420] <212> PRT
[11421] <213> 人造序列
[11422] <220>
[11423] <223> 合成的
[11424] <400> 400
[11425] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11426] 1 5 10 15

[11427] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
[11428] 20 25 30
[11429] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[11430] 35 40 45
[11431] Ser Thr Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[11432] 50 55 60
[11433] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[11434] 65 70 75 80
[11435] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11436] 85 90 95
[11437] Ala Lys Asn Arg Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[11438] 100 105 110
[11439] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[11440] 115 120 125
[11441] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[11442] 130 135 140
[11443] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[11444] 145 150 155 160
[11445] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[11446] 165 170 175
[11447] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[11448] 180 185 190
[11449] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[11450] 195 200 205
[11451] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[11452] 210 215 220
[11453] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[11454] 225 230 235 240
[11455] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[11456] 245 250 255
[11457] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[11458] 260 265 270
[11459] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[11460] 275 280 285
[11461] Phe Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[11462] 290 295 300
[11463] Gly Arg Val Asp Pro Glu Gln Gly Arg Ala Asp Tyr Ala Glu Lys Phe
[11464] 305 310 315 320
[11465] Lys Lys Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

[11466] 325 330 335
[11467] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11468] 340 345 350
[11469] Ala Arg Arg Ala Met Asp Asn Tyr Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
[11470] 355 360 365
[11471] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[11472] 370 375 380
[11473] Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
[11474] 385 390 395 400
[11475] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[11476] 405 410 415
[11477] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[11478] 420 425 430
[11479] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[11480] 435 440 445
[11481] Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
[11482] 450 455 460
[11483] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
[11484] 465 470 475 480
[11485] Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
[11486] 485 490 495
[11487] Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
[11488] 500 505 510
[11489] Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
[11490] 515 520 525
[11491] Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
[11492] 530 535 540
[11493] Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
[11494] 545 550 555 560
[11495] Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
[11496] 565 570 575
[11497] Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
[11498] 580 585 590
[11499] Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[11500] 595 600 605
[11501] Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[11502] 610 615 620
[11503] Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[11504] 625 630 635 640

[11505] Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[11506] 645 650 655
[11507] Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[11508] 660 665 670
[11509] Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[11510] 675 680 685
[11511] Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[11512] 690 695 700
[11513] <210> 401
[11514] <211> 213
[11515] <212> PRT
[11516] <213> 人造序列
[11517] <220>
[11518] <223> 合成的
[11519] <400> 401
[11520] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
[11521] 1 5 10 15
[11522] Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Asn Ser Ala Leu Ser Tyr Met
[11523] 20 25 30
[11524] Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Trp Val His
[11525] 35 40 45
[11526] Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[11527] 50 55 60
[11528] Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
[11529] 65 70 75 80
[11530] Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His His Trp Ser Asn Thr Gln Trp Thr
[11531] 85 90 95
[11532] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
[11533] 100 105 110
[11534] Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
[11535] 115 120 125
[11536] Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
[11537] 130 135 140
[11538] Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
[11539] 145 150 155 160
[11540] Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
[11541] 165 170 175
[11542] Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
[11543] 180 185 190

[11544] Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
[11545] 195 200 205
[11546] Asn Arg Gly Glu Cys
[11547] 210
[11548] <210> 402
[11549] <211> 211
[11550] <212> PRT
[11551] <213> 人造序列
[11552] <220>
[11553] <223> 合成的
[11554] <400> 402
[11555] Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
[11556] 1 5 10 15
[11557] Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Asn Lys Asp Val
[11558] 20 25 30
[11559] His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
[11560] 35 40 45
[11561] Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Gly Phe Ser Gly Ser
[11562] 50 55 60
[11563] Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
[11564] 65 70 75 80
[11565] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ile Trp Val Phe
[11566] 85 90 95
[11567] Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro
[11568] 100 105 110
[11569] Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys
[11570] 115 120 125
[11571] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr
[11572] 130 135 140
[11573] Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr
[11574] 145 150 155 160
[11575] Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr
[11576] 165 170 175
[11577] Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Lys Ser Tyr Ser Cys
[11578] 180 185 190
[11579] Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr
[11580] 195 200 205
[11581] Glu Cys Ser
[11582] 210

[11583] <210> 403
[11584] <211> 699
[11585] <212> PRT
[11586] <213> 人造序列
[11587] <220>
[11588] <223> 合成的
[11589] <400> 403
[11590] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11591] 1 5 10 15
[11592] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
[11593] 20 25 30
[11594] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[11595] 35 40 45
[11596] Ser Thr Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[11597] 50 55 60
[11598] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[11599] 65 70 75 80
[11600] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11601] 85 90 95
[11602] Ala Lys Asn Arg Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[11603] 100 105 110
[11604] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
[11605] 115 120 125
[11606] Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
[11607] 130 135 140
[11608] Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
[11609] 145 150 155 160
[11610] Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
[11611] 165 170 175
[11612] Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
[11613] 180 185 190
[11614] Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
[11615] 195 200 205
[11616] Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[11617] 210 215 220
[11618] Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
[11619] 225 230 235 240
[11620] Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
[11621] 245 250 255

[11622] Thr Asn Tyr Phe Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
[11623] 260 265 270
[11624] Glu Trp Met Gly Arg Val Asp Pro Glu Gln Gly Arg Ala Asp Tyr Ala
[11625] 275 280 285
[11626] Glu Lys Phe Lys Lys Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser
[11627] 290 295 300
[11628] Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
[11629] 305 310 315 320
[11630] Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Ala Met Asp Asn Tyr Gly Phe Ala Tyr Trp
[11631] 325 330 335
[11632] Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe
[11633] 340 345 350
[11634] Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His
[11635] 355 360 365
[11636] Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp
[11637] 370 375 380
[11638] His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly
[11639] 385 390 395 400
[11640] Val Cys Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp
[11641] 405 410 415
[11642] Ser Arg Tyr Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp
[11643] 420 425 430
[11644] Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu
[11645] 435 440 445
[11646] Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln
[11647] 450 455 460
[11648] Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
[11649] 465 470 475 480
[11650] Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[11651] 485 490 495
[11652] Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[11653] 500 505 510
[11654] Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
[11655] 515 520 525
[11656] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[11657] 530 535 540
[11658] Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[11659] 545 550 555 560
[11660] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

[11661] 565 570 575
[11662] Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[11663] 580 585 590
[11664] Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
[11665] 595 600 605
[11666] Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[11667] 610 615 620
[11668] Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[11669] 625 630 635 640
[11670] Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[11671] 645 650 655
[11672] Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
[11673] 660 665 670
[11674] Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[11675] 675 680 685
[11676] Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[11677] 690 695
[11678] <210> 404
[11679] <211> 201
[11680] <212> PRT
[11681] <213> 人造序列
[11682] <220>
[11683] <223> 合成的
[11684] <400> 404
[11685] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
[11686] 1 5 10 15
[11687] Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Asn Ser Ala Leu Ser Tyr Met
[11688] 20 25 30
[11689] Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Trp Val His
[11690] 35 40 45
[11691] Gly Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
[11692] 50 55 60
[11693] Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu
[11694] 65 70 75 80
[11695] Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His His Trp Ser Asn Thr Gln Trp Thr
[11696] 85 90 95
[11697] Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Pro Asp Ile Gln Asn Pro
[11698] 100 105 110
[11699] Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser

[11700] 115 120 125
[11701] Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val Ser Gln Ser
[11702] 130 135 140
[11703] Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp Met Arg
[11704] 145 150 155 160
[11705] Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Gln Lys Ser
[11706] 165 170 175
[11707] Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp
[11708] 180 185 190
[11709] Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[11710] 195 200
[11711] <210> 405
[11712] <211> 667
[11713] <212> PRT
[11714] <213> 人造序列
[11715] <220>
[11716] <223> 合成的
[11717] <400> 405
[11718] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[11719] 1 5 10 15
[11720] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Tyr His Thr Ile Thr Ser Gly
[11721] 20 25 30
[11722] Tyr Asp Trp Thr Trp Ile Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Met Glu Trp
[11723] 35 40 45
[11724] Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[11725] 50 55 60
[11726] Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
[11727] 65 70 75 80
[11728] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11729] 85 90 95
[11730] Ala Ser Met Met Val Pro His Tyr Tyr Val Met Asp Ala Trp Gly Gln
[11731] 100 105 110
[11732] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[11733] 115 120 125
[11734] Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
[11735] 130 135 140
[11736] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[11737] 145 150 155 160
[11738] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

[11739] 165 170 175
[11740] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[11741] 180 185 190
[11742] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
[11743] 195 200 205
[11744] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
[11745] 210 215 220
[11746] Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
[11747] 225 230 235 240
[11748] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
[11749] 245 250 255
[11750] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
[11751] 260 265 270
[11752] Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
[11753] 275 280 285
[11754] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
[11755] 290 295 300
[11756] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
[11757] 305 310 315 320
[11758] Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
[11759] 325 330 335
[11760] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
[11761] 340 345 350
[11762] Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
[11763] 355 360 365
[11764] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
[11765] 370 375 380
[11766] Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
[11767] 385 390 395 400
[11768] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
[11769] 405 410 415
[11770] Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[11771] 420 425 430
[11772] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly
[11773] 435 440 445
[11774] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[11775] 450 455 460
[11776] Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala
[11777] 465 470 475 480

[11778] Leu Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly Asn
[11779] 485 490 495
[11780] Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
[11781] 500 505 510
[11782] Val Ile Tyr Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Gly Phe
[11783] 515 520 525
[11784] Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala
[11785] 530 535 540
[11786] Gln Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ile
[11787] 545 550 555 560
[11788] Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Pro Asp Ile Gln
[11789] 565 570 575
[11790] Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp
[11791] 580 585 590
[11792] Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val Ser
[11793] 595 600 605
[11794] Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu Asp
[11795] 610 615 620
[11796] Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Gln
[11797] 625 630 635 640
[11798] Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn Ser Ile Ile Pro
[11799] 645 650 655
[11800] Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser
[11801] 660 665
[11802] <210> 406
[11803] <211> 246
[11804] <212> PRT
[11805] <213> 人造序列
[11806] <220>
[11807] <223> 合成的
[11808] <400> 406
[11809] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[11810] 1 5 10 15
[11811] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
[11812] 20 25 30
[11813] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[11814] 35 40 45
[11815] Ser Thr Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[11816] 50 55 60

[11817] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[11818] 65 70 75 80
[11819] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11820] 85 90 95
[11821] Ala Lys Asn Arg Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[11822] 100 105 110
[11823] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
[11824] 115 120 125
[11825] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
[11826] 130 135 140
[11827] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
[11828] 145 150 155 160
[11829] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr
[11830] 165 170 175
[11831] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr
[11832] 180 185 190
[11833] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
[11834] 195 200 205
[11835] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
[11836] 210 215 220
[11837] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
[11838] 225 230 235 240
[11839] Ala Glu Ala Trp Gly Arg
[11840] 245
[11841] <210> 407
[11842] <211> 219
[11843] <212> PRT
[11844] <213> 人造序列
[11845] <220>
[11846] <223> 合成的
[11847] <400> 407
[11848] Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
[11849] 1 5 10 15
[11850] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[11851] 20 25 30
[11852] Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[11853] 35 40 45
[11854] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Gly Ser Gly Val Pro
[11855] 50 55 60

[11856] Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[11857] 65 70 75 80
[11858] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
[11859] 85 90 95
[11860] Thr His Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[11861] 100 105 110
[11862] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[11863] 115 120 125
[11864] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[11865] 130 135 140
[11866] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[11867] 145 150 155 160
[11868] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[11869] 165 170 175
[11870] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[11871] 180 185 190
[11872] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[11873] 195 200 205
[11874] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[11875] 210 215
[11876] <210> 408
[11877] <211> 428
[11878] <212> PRT
[11879] <213> 人造序列
[11880] <220>
[11881] <223> 合成的
[11882] <400> 408
[11883] Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[11884] 1 5 10 15
[11885] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Tyr His Thr Ile Thr Ser Gly
[11886] 20 25 30
[11887] Tyr Asp Trp Thr Trp Ile Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Met Glu Trp
[11888] 35 40 45
[11889] Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
[11890] 50 55 60
[11891] Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
[11892] 65 70 75 80
[11893] Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[11894] 85 90 95

[11895] Ala Ser Met Met Val Pro His Tyr Tyr Val Met Asp Ala Trp Gly Gln
[11896] 100 105 110
[11897] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[11898] 115 120 125
[11899] Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
[11900] 130 135 140
[11901] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[11902] 145 150 155 160
[11903] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[11904] 165 170 175
[11905] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[11906] 180 185 190
[11907] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
[11908] 195 200 205
[11909] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[11910] 210 215 220
[11911] Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val
[11912] 225 230 235 240
[11913] Ala Leu Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asp Asn Ile Gly
[11914] 245 250 255
[11915] Asn Lys Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val
[11916] 260 265 270
[11917] Leu Val Ile Tyr Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Gly
[11918] 275 280 285
[11919] Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg
[11920] 290 295 300
[11921] Ala Gln Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser
[11922] 305 310 315 320
[11923] Ile Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Pro Asp Ile
[11924] 325 330 335
[11925] Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser
[11926] 340 345 350
[11927] Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr Gln Val
[11928] 355 360 365
[11929] Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Cys Val Leu
[11930] 370 375 380
[11931] Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser
[11932] 385 390 395 400
[11933] Gln Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn Ser Ile Ile

[11934] 405 410 415

[11935] Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser

[11936] 420 425

[11937] <210> 409

[11938] <211> 471

[11939] <212> PRT

[11940] <213> 人造序列

[11941] <220>

[11942] <223> 合成的

[11943] <400> 409

[11944] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

[11945] 1 5 10 15

[11946] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His

[11947] 20 25 30

[11948] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[11949] 35 40 45

[11950] Ser Thr Ile Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

[11951] 50 55 60

[11952] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[11953] 65 70 75 80

[11954] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[11955] 85 90 95

[11956] Ala Lys Asn Arg Ala Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

[11957] 100 105 110

[11958] Thr Leu Val Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu

[11959] 115 120 125

[11960] Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys

[11961] 130 135 140

[11962] Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu

[11963] 145 150 155 160

[11964] Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Cys Thr

[11965] 165 170 175

[11966] Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Gln Asp Ser Arg Tyr

[11967] 180 185 190

[11968] Ala Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro

[11969] 195 200 205

[11970] Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn

[11971] 210 215 220

[11972] Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser

[11973] 225 230 235 240
[11974] Ala Glu Ala Trp Gly Arg Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
[11975] 245 250 255
[11976] Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
[11977] 260 265 270
[11978] Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
[11979] 275 280 285
[11980] Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
[11981] 290 295 300
[11982] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
[11983] 305 310 315 320
[11984] Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
[11985] 325 330 335
[11986] Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
[11987] 340 345 350
[11988] Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
[11989] 355 360 365
[11990] Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
[11991] 370 375 380
[11992] Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[11993] 385 390 395 400
[11994] Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[11995] 405 410 415
[11996] Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[11997] 420 425 430
[11998] Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
[11999] 435 440 445
[12000] Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[12001] 450 455 460
[12002] Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
[12003] 465 470
[12004] <210> 410
[12005] <211> 219
[12006] <212> PRT
[12007] <213> 人造序列
[12008] <220>
[12009] <223> 合成的
[12010] <400> 410
[12011] Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

[12012] 1 5 10 15
[12013] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
[12014] 20 25 30
[12015] Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[12016] 35 40 45
[12017] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Gly Ser Gly Val Pro
[12018] 50 55 60
[12019] Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[12020] 65 70 75 80
[12021] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
[12022] 85 90 95
[12023] Thr His Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[12024] 100 105 110
[12025] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[12026] 115 120 125
[12027] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[12028] 130 135 140
[12029] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[12030] 145 150 155 160
[12031] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[12032] 165 170 175
[12033] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[12034] 180 185 190
[12035] Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[12036] 195 200 205
[12037] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[12038] 210 215
[12039] <210> 411
[12040] <211> 95
[12041] <212> PRT
[12042] <213> 人造序列
[12043] <220>
[12044] <223> 合成的
[12045] <400> 411
[12046] Pro Asp Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser
[12047] 1 5 10 15
[12048] Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln
[12049] 20 25 30
[12050] Thr Gln Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys

[12051] 35 40 45

[12052] Cys Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val

[12053] 50 55 60

[12054] Ala Trp Ser Gln Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Gln Asn

[12055] 65 70 75 80

[12056] Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser

[12057] 85 90 95

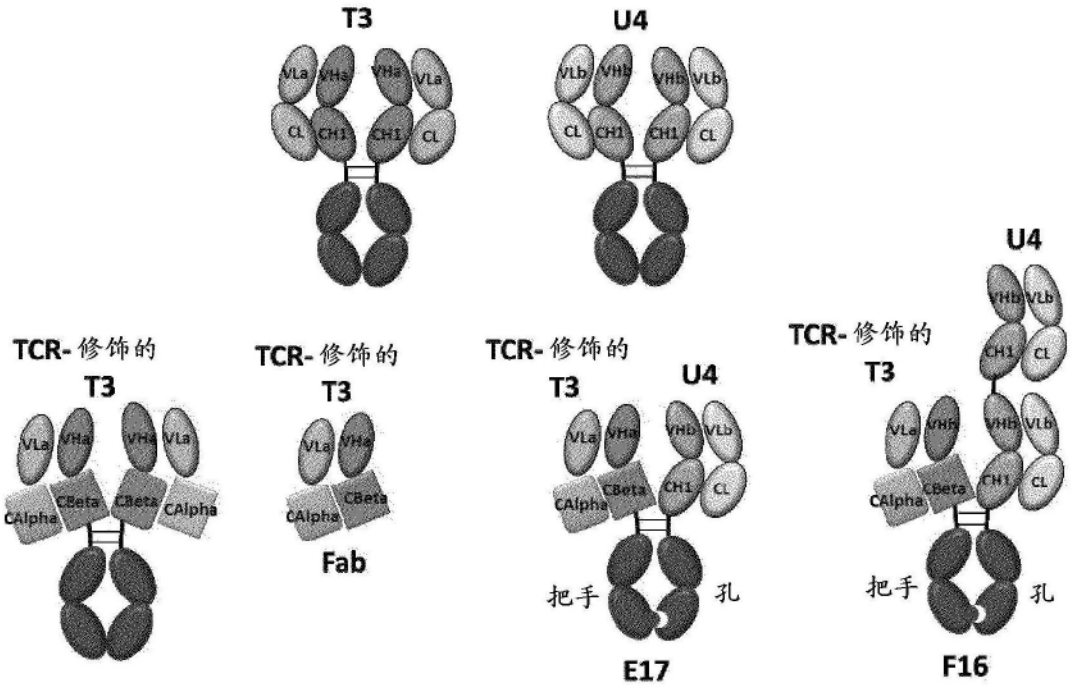

T3
U4
VLa
VHa
VHa
VLa
CL
CH1
CH1
CL
VLb
VHb
VHb
VLb
TCR-修饰的
T3
CAlpha
CBeta
CBeta
CAlpha
TCR-修饰的
T3
Fab
TCR-修饰的
T3
U4
CH1
把手
孔
E17
TCR-修饰的
T3
U4
F16

图1

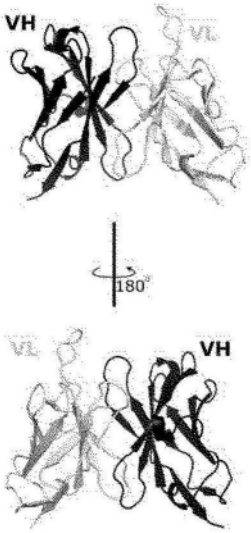

VH
VL
180°
VL
VH

图2A

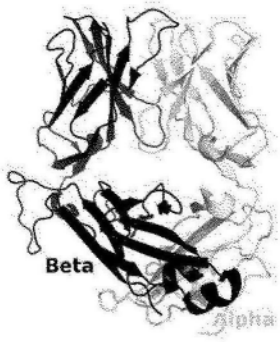


图2B

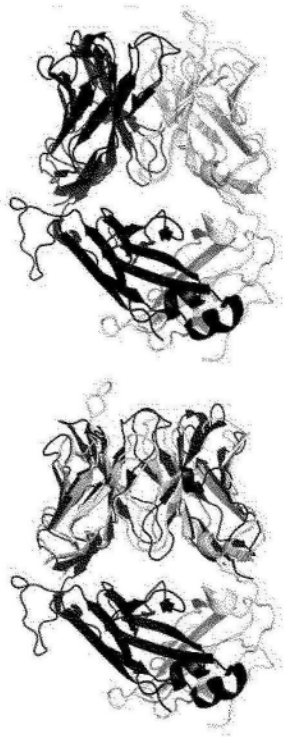


图2C

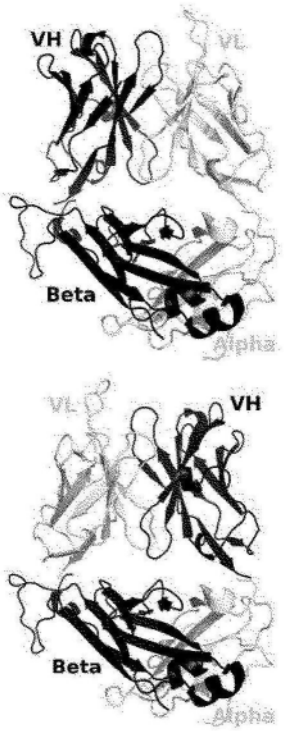


图2D

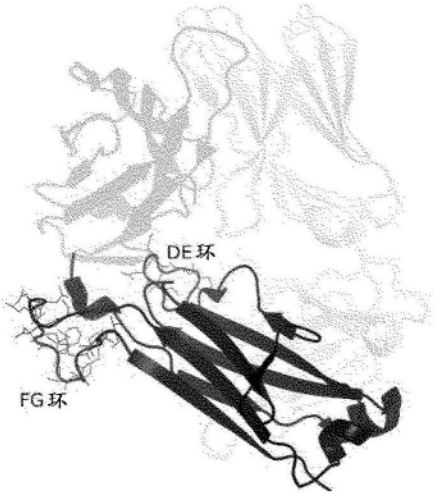


图3A

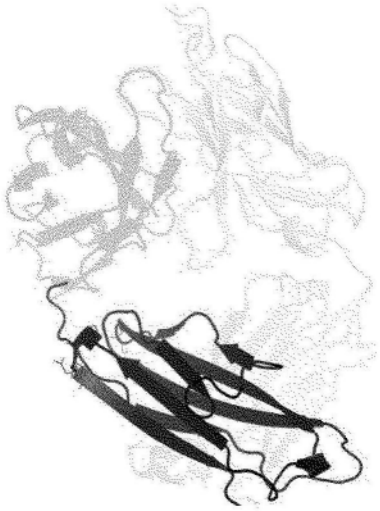


图3B

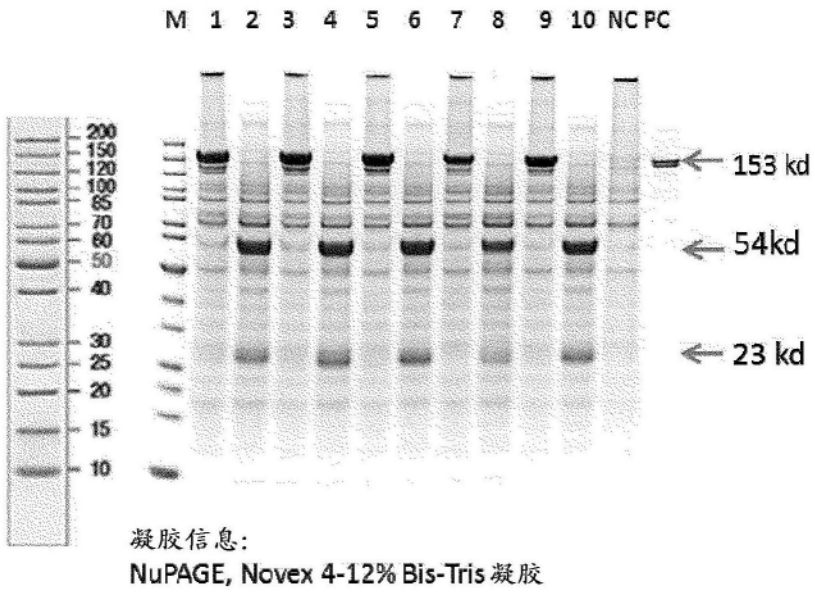

M 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 NC PC
200
150
120
100
85
70
60
50
40
30
25
20
15
10
153 kd
54kd
23 kd
凝胶信息:
NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris 凝胶

图4

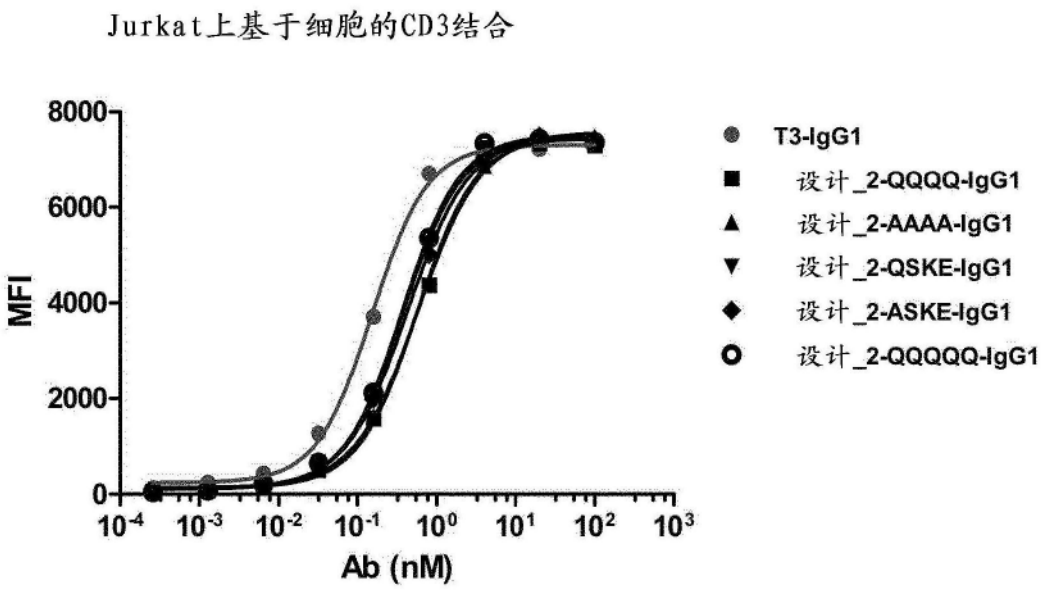

Jurkat上基于细胞的CD3结合
MFI
8000
6000
4000
2000
0
10^{-4} 10^{-3} 10^{-2} 10^{-1} 10^{0} 10^{1} 10^{2} 10^{3}
Ab (nM)
T3-IgG1
设计_2-QQQQ-IgG1
设计_2-AAAA-IgG1
设计_2-QSKE-IgG1
设计_2-ASKE-IgG1
设计_2-QQQQQ-IgG1

图5

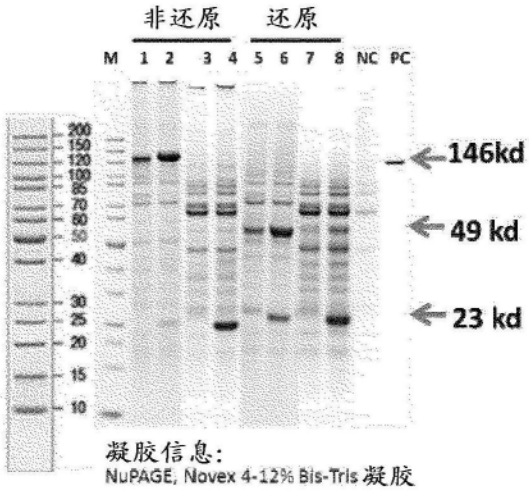

非还原
还原
M 1 2 3 4 5 6 7 8 NC PC
200
150
120
100
85
70
60
50
40
30
25
20
15
10
146kd
49 kd
23 kd
凝胶信息:
NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris 凝胶

图6A

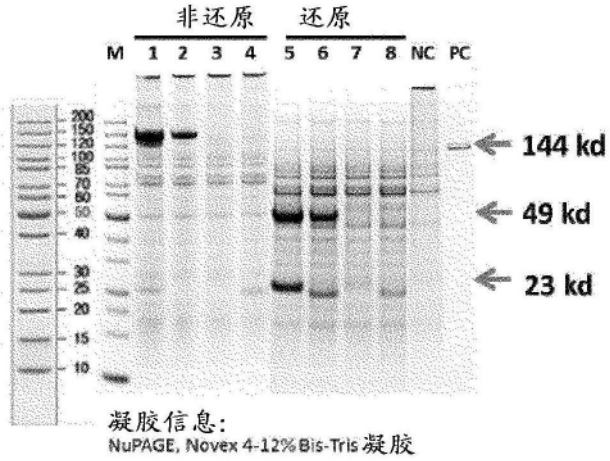

非还原
还原
M 1 2 3 4 5 6 7 8 NC PC
144 kd
49 kd
23 kd
凝胶信息:
NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris 凝胶

图6B

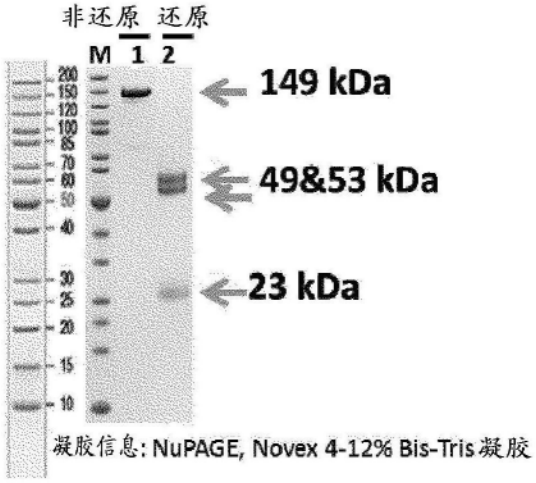

非还原 还原
M 1 2
149 kDa
49&53 kDa
23 kDa
凝胶信息: NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris 凝胶

图7A

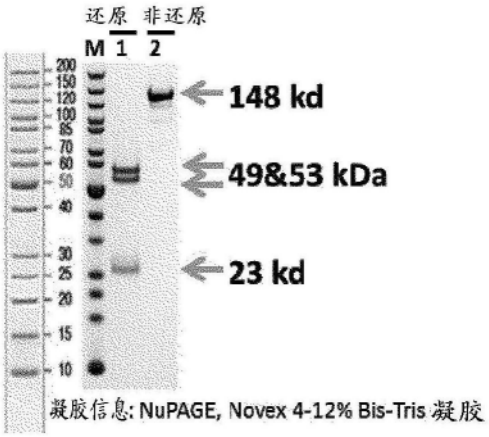

还原 非还原
M 1 2
148 kd
49&53 kDa
23 kd
凝胶信息: NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris 凝胶

图7B

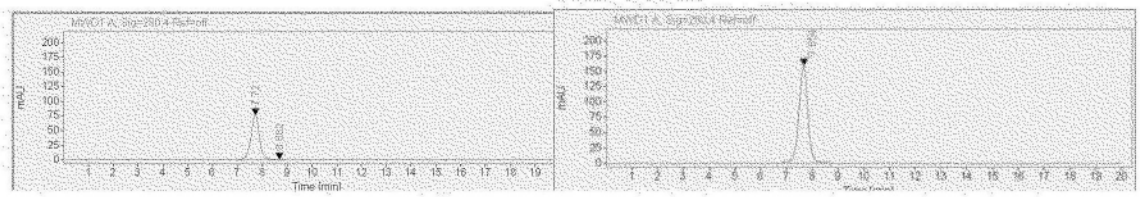
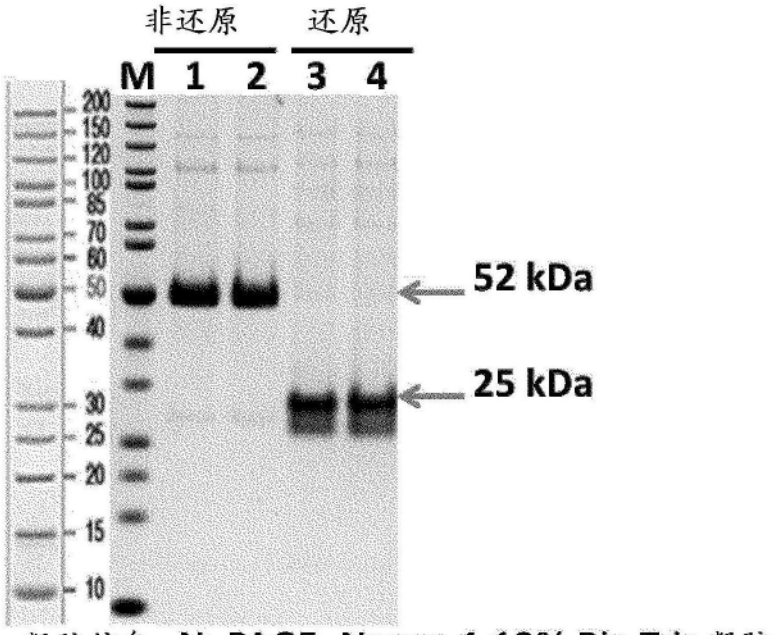


图7C 图7D



凝胶信息：NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris 凝胶

图8

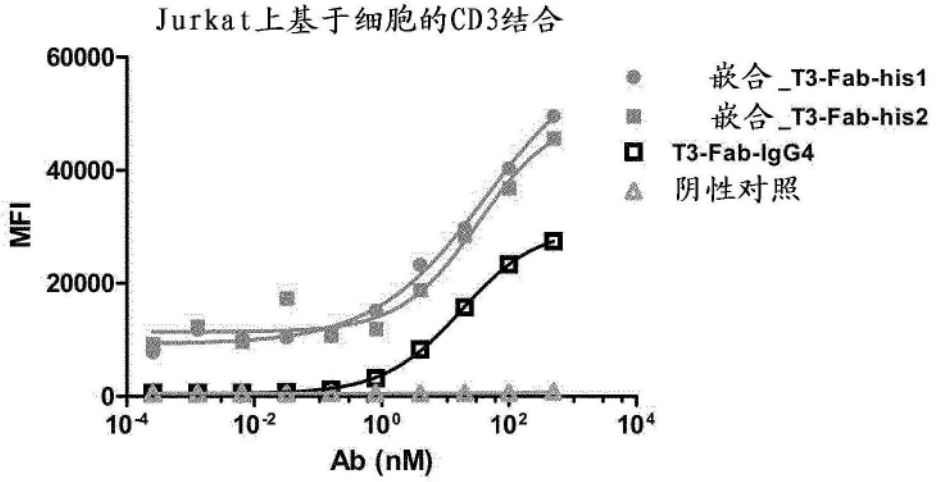

Jurkat上基于细胞的CD3结合
60000
40000
20000
0
MFI
10-4
10-2
100
102
104
Ab (nM)
嵌合_T3-Fab-his1
嵌合_T3-Fab-his2
T3-Fab-IgG4
阴性对照

图9

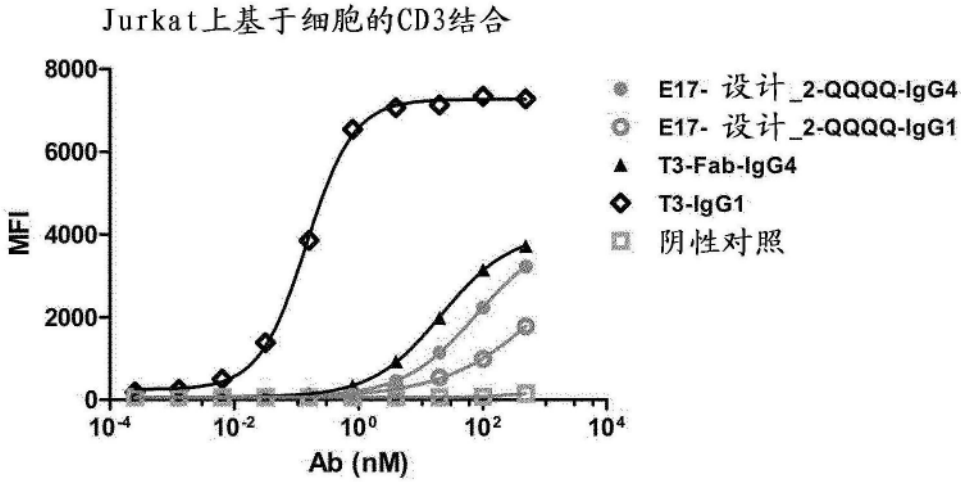

Jurkat上基于细胞的CD3结合
8000
6000
4000
2000
0
MFI
10-4
10-2
100
102
104
Ab (nM)
E17- 设计_2-QQQQ-IgG4
E17- 设计_2-QQQQ-IgG1
T3-Fab-IgG4
T3-IgG1
阴性对照

图10A

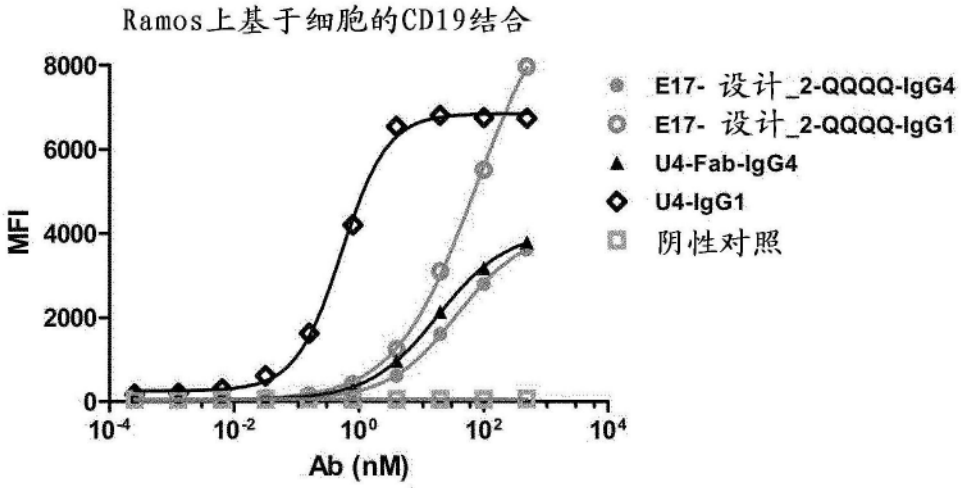


图10B

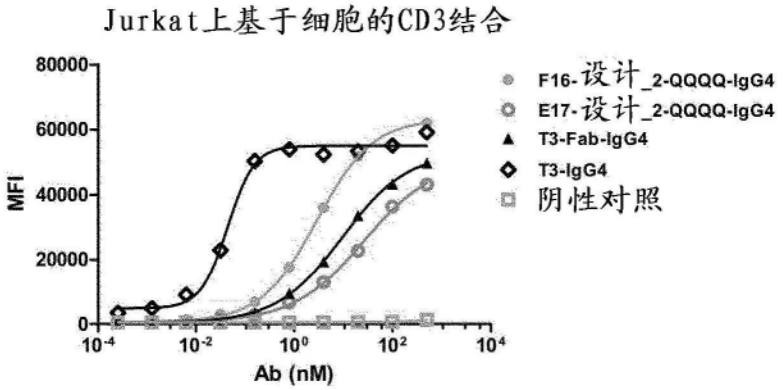


图11A

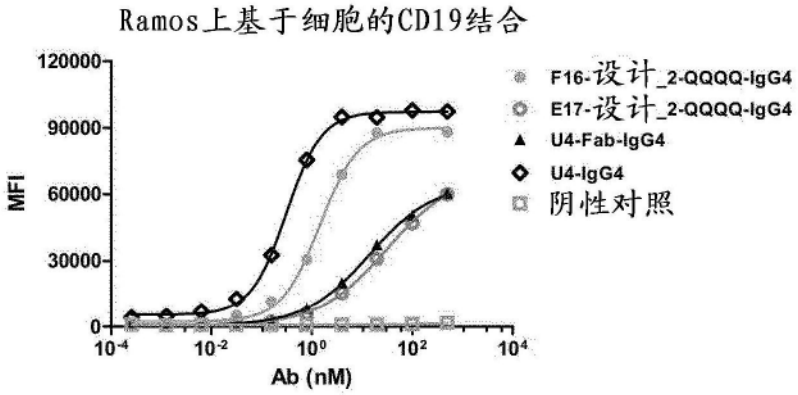


图11B

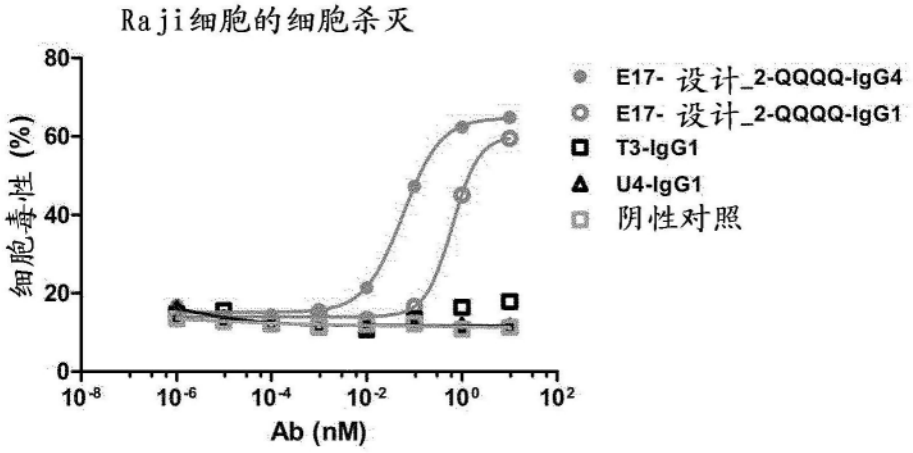

Raji细胞的细胞杀灭
细胞毒性 (%)
Ab (nM)
E17- 设计_2-QQQQ-IgG4
E17- 设计_2-QQQQ-IgG1
T3-IgG1
U4-IgG1
阴性对照

图12

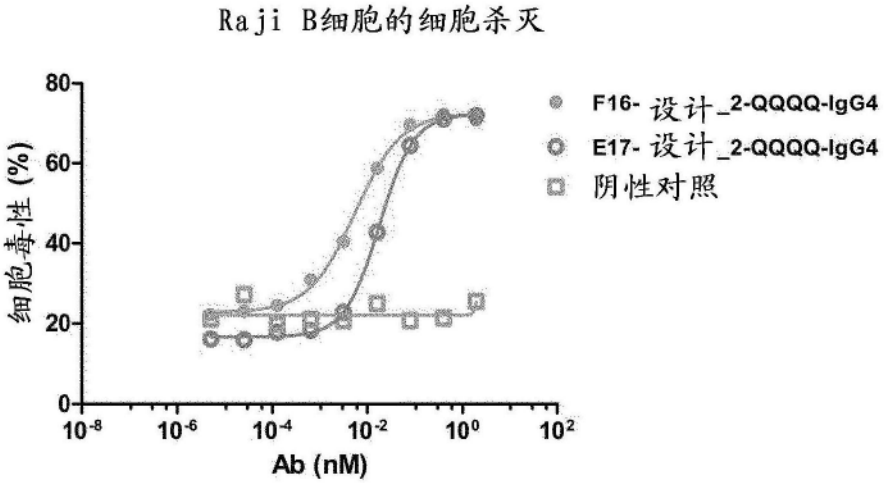

Raji B细胞的细胞杀灭
细胞毒性 (%)
Ab (nM)
F16- 设计_2-QQQQ-IgG4
E17- 设计_2-QQQQ-IgG4
阴性对照

图13

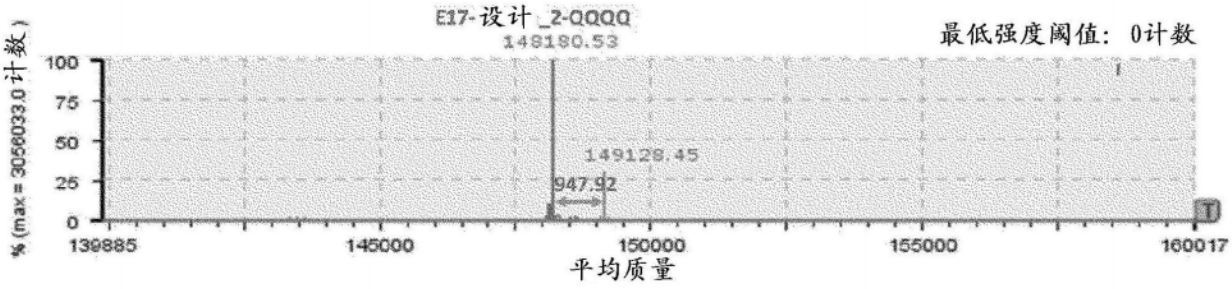

E17-设计_2-QQQQ
149180.53
最低强度阈值: 0计数
% (max = 3056033.0 计数)
149128.45
947.92
平均质量

图14A

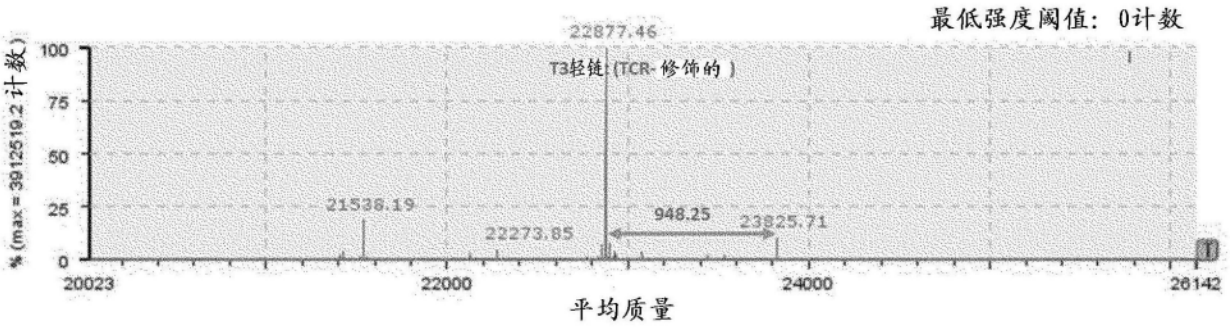

最低强度阈值: 0计数
22877.46
T3轻链(TCR-修饰的)
% (max = 3912519.2 计数)
100
75
50
25
0
21538.19
22273.85
948.25
23825.71
20023
22000
24000
26142
平均质量

图14B

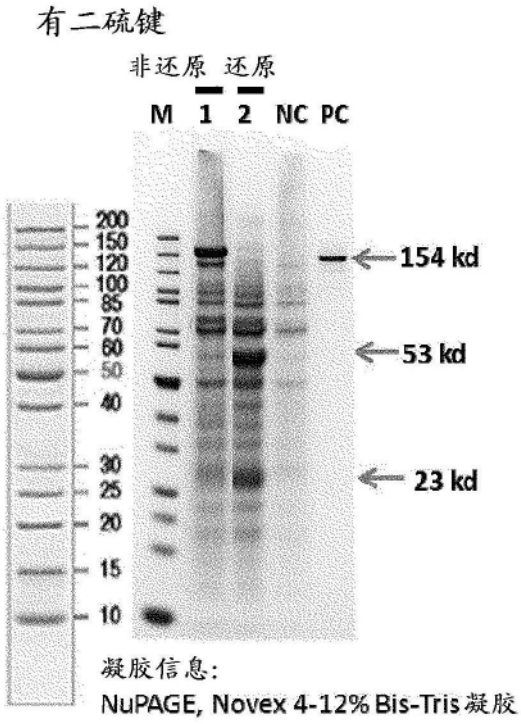

有二硫键
非还原 还原
M 1 2 NC PC
200
150
120
100
85
70
60
50
40
30
25
20
15
10
154 kd
53 kd
23 kd
凝胶信息:
NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris凝胶

图15A

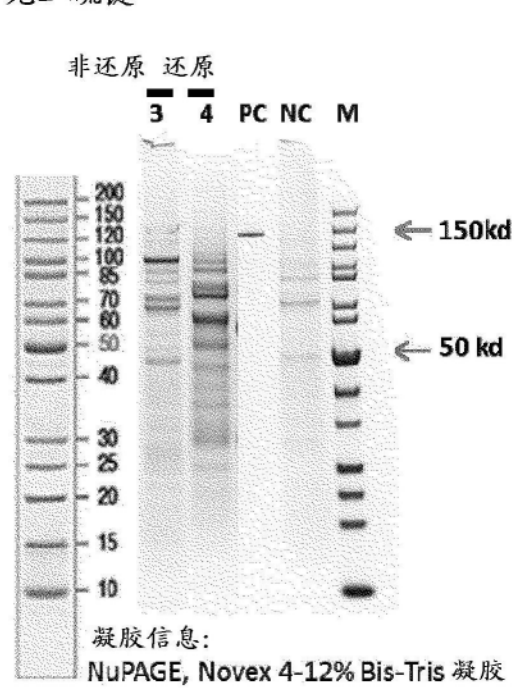

无二硫键
非还原 还原
3
4
PC
NC
M
200
150
120
100
85
70
60
50
40
30
25
20
15
10
150kd
50 kd
凝胶信息:
NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris 凝胶

图15B

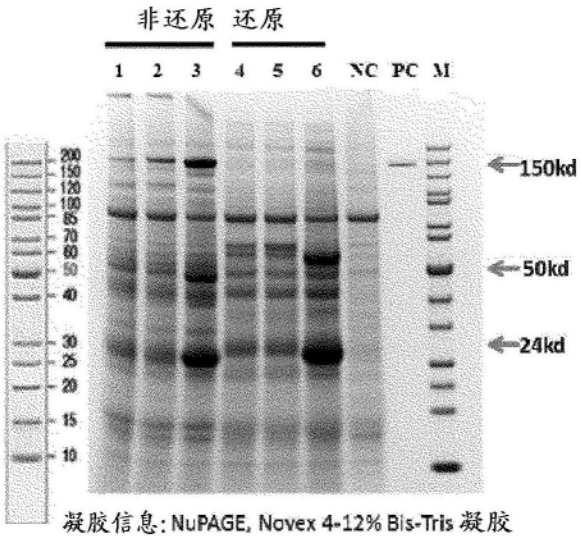
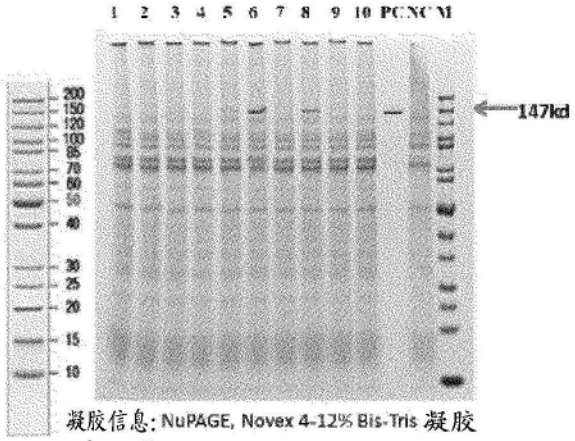

非还原 还原
1
2
3
4
5
6
NC
PC
M
200
150
120
100
85
70
60
50
40
30
25
20
15
10
150kd
50kd
24kd
凝胶信息: NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris 凝胶

图16

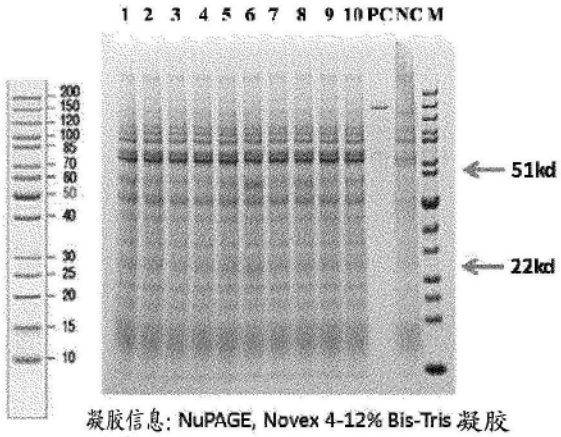
非还原 SDS-Page



凝胶信息: NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris 凝胶
非还原;

图17A

还原 SDS-Page



凝胶信息: NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris 凝胶
还原:

图17B

TCR α 链的恒定区序列:

```
TRAC_人          PNIQNPDPAV YQLRDSKSSD KSVCLFTDFD SQTNVSQSKD SDVYITDKTV
4L4T_Alpha_晶体  PDIQNPDPAV YQLRDSKSSD KSVCLFTDFD SQTNVSQSKD SDVYITDKCV

TRAC_人          LDMRSMDFKS NSAVAWSNKS DFACANAFNN SIIPEDTFFP SPESSCDVKL
4L4T_Alpha_晶体  LDMRSMDFKS NSAVAWSNKS DFACANAFNN SIIPEDTFFP SPESS-----

TRAC_人          VEKSFETDTN LNFQNLSVIG FRILLLKVAG FNLLMTLRLW SS SEQ ID NO:254
4L4T_Alpha_晶体  ---------- ---------- ---------- ---------- -- SEQ ID NO:255
```

图18A

TCRβ链的恒定区序列:

```
TRBC1_人          EDLNKVFPPE VAVFEPSEAE ISHTQKATLV CLATGFFPDH VELSWWVNGK
TRBC2_人          -DLKNVFPPE VAVFEPSEAE ISHTQKATLV CLATGFYPDH VELSWWVNGK
4L4T_Beta_晶体    EDLKNVFPPE VAVFEPSEAE ISHTQKATLV CLATGFYPDH VELSWWVNGK

TRBC1_人          EVHSGVSTDP QPLKEQPALN DSRYCLSSRL RVSATFWQNP RNHFRCQVQF
TRBC2_人          EVHSGVSTDP QPLKEQPALN DSRYCLSSRL RVSATFWQNP RNHFRCQVQF
4L4T_Beta_晶体    EVHSGVCTDP QPLKEQPALN DSRYALSSRL RVSATFWQNP RNHFRCQVQF

TRBC1_人          YGLSENDEWT QDRAKPVTQI VSAEAWGRAD CGFTSVSYQQ GVLSATILYE
TRBC2_人          YGLSENDEWT QDRAKPVTQI VSAEAWGRAD CGFTSESYQQ GVLSATILYE
4L4T_Beta_晶体    YGLSENDEWT QDRAKPVTQI VSAEAWGRAD ---------- ----------

TRBC1_人          ILLGKATLYA VLVSALVLMA MVKRKDF--  SEQ ID NO:256
TRBC2_人          ILLGKATLYA VLVSALVLMA MVKRKDSRG  SEQ ID NO:257
4L4T_Beta_晶体    ---------- ---------- ---------  SEQ ID NO:258
```

图18B

前α的恒定区序列:

```
PTCRA_人          MAGTWLLLLL ALGCPALPTG VGGTPFPSLA PPIMLLVDGK QQMVVVCLVL
3OF6_PreAlpha_晶体 ---------- --GAHMLPTG VGGTPFPSLA PPIMLLVDGK QQMVVVCLVL

PTCRA_人          DVAPPGLDSP IWFSAGNGSA LDAFTYGPSP ATDGTWTNLA HLSLPSEELA
3OF6_PreAlpha_晶体 DVAPPGLDSP IWFSAGNGSA LDAFTYGPSP ATDGTWTNLA HLSLPSEELA

PTCRA_人          SWEPLVCHTG PGAEGHSRST QPMHLSGEAS TARTCPQEPL RGTPGGALWL
3OF6_PreAlpha_晶体 SWEPLVCHTG PGAEGHSRST QPMHLSGEAS TARTC-SGDD DDK-------

PTCRA_人          GVLRLLLFKL LLFDLLLTCS CLCDPAGPLP SPATTTRLRA LGSHRLHPAT
3OF6_PreAlpha_晶体 ---------- ---------- ---------- ---------- ----------

PTCRA_人          ETGGREATSS PRPQPRDRRW GDTPPGRKPG SPVWGEGSYL SSYPTCPAQA
3OF6_PreAlpha_晶体 ---------- ---------- ---------- ---------- ----------

PTCRA_人          WCSRSALRAP SSSLGAFFAG DLPPPLQAGA A  SEQ ID NO:259
3OF6_PreAlpha_晶体 ---------- ---------- ---------- -  SEQ ID NO:260
```

图18C

δ的恒定区序列:

```
TRA@_人          MLFSSLLCVF VAFSYSGSSV AQKVTQAQSS VSMPVRKAVT LNCLYETSWW
4LFH_Delta_晶体  ---------- --------ETG AQKVTQAQSS VSMPVRKAVT LNCLYETSWW

TRA@_人          SYYIFWYKQL PSKEMIFLIR QGSDEQNAKS GRYSVNFKKA AKSVALTISA
4LFH_Delta_晶体  SYYIFWYKQL PSKEMIFLIR QGSDEQNAKS GRYSVNFKKA AKSVALTISA

TRA@_人          LQLEDSAKYF CALGESFLPF RGNFHYTDKL IFGKGTRVTV EPRSQPHTKP
4LFH_Delta_晶体  LQLEDSAKYF CALGD----- -PGGLNTDKL IFGKGTRVTV EPRSQPHTKP

TRA@_人          SVFVMKNGTN VACLVKEFYP KDIRINLVSS KKITEFDPAI VISPSGKYNA
4LFH_Delta_晶体  SVFVMKNGTN VACLVKEFYP KDIRINLVSS KKITEFDPAI VISPSGKYNA

TRA@_人          VKLGKYEDSN SVTCSVQHDN KTVHSTDFEV KTDSTDHVKP KETENTKQPS
4LFH_Delta_晶体  VKLGKYEDSN SVTCSVQHDN KTVHSTDFEV KTDSTDHVKP KETENTKQPS

TRA@_人          K--SCHKPKA IVHTEKVNMM SLTVLGLRML FAKTVAVNFL LTAKLFFL SEQ ID NO:261
4LFH_Delta_晶体  KSASGLVPR- ---------- ---------- ---------- -------- SEQ ID NO:262
```

图18D

γ的恒定区序列:

```
TRGC1_人         DKQLDADVSP KPTIFLPSIA ETKLQKAGTY LCLLEKFFPD VIKIHWQEKK
4LFH_Gamma_晶体  DKQLDADVSP KPTIFLPSIA ETKLQKAGTY LCLLEKFFPD VIKIHWQEKK
TRGC2_人         DKQLDADVSP KPTIFLPSIA ETKLQKAGTY LCLLEKFFPD IIKIHWQEKK

TRGC1_人         SNTILGSQEG NTMKTNDTYM KFSWLTVPEK SLDKEHRCIV RHENNKNGVD
4LFH_Gamma_晶体  SNTILGSQEG NTMKTNDTYM KFSWLTVPEE SLDKEHRCIV RHENNKNGVD
TRGC2_人         SNTILGSQEG NTMKTNDTYM KFSWLTVPEE SLDKEHRCIV RHENNKNGID

TRGC1_人         QEIIFPPIKT DVITMDPKD- ---------- -----NCSKD ANDTLLLQLT
4LFH_Gamma_晶体  QEIIFPPIKT DVITMDPKD- ---------- ---------- --N-------
TRGC2_人         QEIIFPPIKT DVTTVDPKDS YSKDANDVIT MDPKDNWSKD ANDTLLLQLT

TRGC1_人         NTSAYYMYLL LLLKSVVYFA IITCCLLRRT AFCCNGEKS  SEQ ID NO:263
4LFH_Gamma_晶体  -ASG------ ---------- -----LVPR- ----------  SEQ ID NO:264
TRGC2_人         NTSAYYMYLL LLLKSVVYFA IITCCLLGRT AFCCNGEKS  SEQ ID NO:265
```

图18E

对α恒定区确定的编号:

```
                          1          11         21         31                  50
            TRAC_人       PNIQNPDPAV YQLRDSKSSD KSVCLFTDFD SQTNVSQSKD SDVYITDKTV
      4L4T_Alpha_晶体     PDIQNPDPAV YQLRDSKSSD KSVCLFTDFD SQTNVSQSKD SDVYITDKCV
E17_设计_2_QQQQ_IgG4      PDIQNPDPAV YQLRDSKSSD KSVCLFTDFD SQTQVSQSKD SDVYITDKCV

                          51         61         71         81            95 SEQ ID NO:
            TRAC_人       LDMRSMDFKS NSAVAWSNKS DFACANAFNN SIIPEDTFFP SPESS   239
      4L4T_Alpha_晶体     LDMRSMDFKS NSAVAWSNKS DFACANAFNN SIIPEDTFFP SPESS   240
E17_设计_2_QQQQ_IgG4      LDMRSMDFKS NSAVAWSQKS DFACANAFQN SIIPEDTFFP SPESS   241
```

图19A

对β恒定区确定的编号:.

```
                        0 1          11         21         31                  50
            TRBC1_人     E DLNKVFPPEV AVFEPSEAEI SHTQKATLVC LATGFFPDHV ELSWWVNGKE
      4L4T_Beta_晶体    LE DLKNVFPPEV AVFEPSEAEI SHTQKATLVC LATGFYPDHV ELSWWVNGKE
E17_设计_2_QQQQ_IgG4    LE DLKNVFPPEV AVFEPSEAEI SHTQKATLVC LATGFYPDHV ELSWWVNGKE

                          51         61         71         81                 100
            TRBC1_人      VHSGVSTDPQ PLKEQPALND SRYCLSSRLR VSATFWQNPR NHFRCQVQFY
      4L4T_Beta_晶体      VHSGVCTDPQ PLKEQPALND SRYALSSRLR VSATFWQNPR NHFRCQVQFY
E17_设计_2_QQQQ_IgG4      VHSGVCTDPQ PLKEQPALQD SRYALSSRLR VSATFWQNPR NHFRCQVQFY

                          101        111         124   128 SEQ ID NO:
            TRBC1_人      GLSENDEWTQ DRAKPVTQIV SAEA  WGRA   242
      4L4T_Beta_晶体      GLSENDEWTQ DRAKPVTQIV SAEA  WGRA   243
E17_设计_2_QQQQ_IgG4      GLSENDEWTQ DRAKPVTQIV SAEA  WGRA   244
```

图19B

对前α恒定区确定的编号:

```
                         1          11         21         31                  50
            PTCRA_人     PTGVGGTPFP SLAPPIMLLV DGKQQMVVVC LVLDVAPPGL DSPIWFSAGN
      3OF6_PreAlpha_晶体 PTGVGGTPFP SLAPPIMLLV DGKQQMVVVC LVLDVAPPGL DSPIWFSAGN
设计_6_Pre_TCR_构建’1_Cys14  PTGVGGTPFP CLAPPIMLLV DGKQQMVVVC LVLDVAPPGL DSPIWFSAGQ

                         51         61         71         81                 100
            PTCRA_人     GSALDAFTYG PSPATDGTWT NLAHLSLPSE ELASWEPLVC HTGPGAEGHS
      3OF6_PreAlpha_晶体 GSALDAFTYG PSPATDGTWT NLAHLSLPSE ELASWEPLVC HTGPGAEGHS
设计_6_Pre_TCR_构建’1_Cys14  GSALDAFTYG PSPATDGTWT NLAHLSLPSE ELASWEPLVC HTGPGAEGHS

                         101            117      SEQ ID NO:
            PTCRA_人     RSTQPMHLSG EASTART   245
      3OF6_PreAlpha_晶体 RSTQPMHLSG EASTART   246
设计_6_Pre_TCR_构建’1_Cys14  RSTQPMHLSG EASTART   247
```

图19C

对δ恒定区确定的编号:

```
                      0 1          11         21         31                50
          TRA@_人     E PRSQPHTKPS VFVMKNGTNV ACLVKEFYPK DIRINLVSSK KITEFDPAIV
    4LFH_Delta_晶体   E PRSQPHTKPS VFVMKNGTNV ACLVKEFYPK DIRINLVSSK KITEFDPAIV
设计_2_Cys5_no_Glyco  E PRSQPHTKPS VFVMKQGTNV ACLVKEFYPK DIRINLVSSK KITEFDPAIV

                        51         61         71              88  SEQ ID NO:
          TRA_人        ISPSGKYNAV KLGKYEDSNS VTCSVQHDNK TVHSTDFE   248
    4LFH_Delta_晶体     ISPSGKYNAV KLGKYEDSNS VTCSVQHDNK TVHSTDFE   249
设计_2_Cys5_no_Glyco    ISPSGKYNAV KLGKYEDSNS VTCSVQHDQK TVHSTDFC   250
```

图19D

对γ恒定区确定的编号:

```
                      0 1          11         21         31                50
         TRGC1_人     TD KQLDADVSPK PTIFLPSIAE TKLQKAGTYL CLLEKFFPDV IKIHWQEKKS
    4LFH_Gamma_晶体   TD KQLDADVSPK PTIFLPSIAE TKLQKAGTYL CLLEKFFPDV IKIHWQEKKS
设计_2_Cys5_no_Glyco  TD KQLDADVSPK PTIFLPSICE TKLQKAGTYL CLLEKFFPDV IKIHWQEKKS

                        51         61         71         81                100
         TRGC1_人     NTILGSQEGN TMKTNDTYMK FSWLTVPEKS LDKEHRCIVR HENNKNGVDQ
    4LFH_Gamma_晶体   NTILGSQEGN TMKTNDTYMK FSWLTVPEES LDKEHRCIVR HENNKNGVDQ
设计_2_Cys5_no_Glyco  NTILGSQEGN TMKTQDTYMK FSWLTVPEES LDKEHRCIVR HENNKNGVDQ

                        101   SEQ ID NO:
         TRGC1_人     EIIF   251
    4LFH_Gamma_晶体   EIIF   252
设计_2_Cys5_no_Glyco  EIIF   253
```

图19E

IgG1“把手”突变的位置

	1	50
IgG1_野生型	EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD	
IgG1_把手	EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD	
	51	100
IgG1_野生型	VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN	
IgG1_把手	VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN	
	101	150
IgG1_野生型	GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL	
IgG1_把手	GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPCR EEMTKNQVSL	
	151	200
IgG1_野生型	TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS	
IgG1_把手	WCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS	
	201 232	SEQ ID NO:
IgG1_野生型	RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK	294
IgG1_把手	RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK	295

图20A

IgG4“把手”突变的位置

	1	50
IgG4_野生型	ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ	
IgG4_把手	ESKYGPPCPP CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ	
	51	100
IgG4_野生型	EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE	
IgG4_把手	EDPEVQFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQFNS TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE	
	101	150
IgG4_野生型	YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL	
IgG4_把手	YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPCQEEM TKNQVSLWCL	
	151	200
IgG4_野生型	VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ	
IgG4_把手	VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ	
	201 229	SEQ ID NO:
IgG4_野生型	EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK	297
IgG4_把手	EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK	298

图20B

IgG1 "孔"突变的位置

	1									50
IgG1_野生型	EPKSCDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD					
IgG1_孔	EPKSCDKTHT	CPPCPAPELL	GGPSVFLFPP	KPKDTLMISR	TPEVTCVVVD					
	51									100
IgG1_野生型	VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ	YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN					
IgG1_孔	VSHEDPEVKF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ	YNSTYRVVSV	LTVLHQDWLN					
	101									150
IgG1_野生型	GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGQPRE	PQV**Y**TLPPSR	EEMTKNQVSL					
IgG1_孔	GKEYKCKVSN	KALPAPIEKT	ISKAKGQPRE	PQV**C**TLPPSR	EEMTKNQVSL					
	151									200
IgG1_野生型	**T**CLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTTP	PVLDSDGSFF	L**Y**SKLTVDKS					
IgG1_孔	**S**CA**V**KGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTTP	PVLDSDGSFF	L**V**SKLTVDKS					
	201							232	SEQ	ID NO:
IgG1_野生型	RWQQGNVFSC	SVMHEALHNH	YTQKSLSLSP	GK					294	
IgG1_孔	RWQQGNVFSC	SVMHEALHNH	YTQKSLSLSP	GK					296	

图20C

IgG4 "孔"突变的位置

	1									50
IgG4_野生型	ESKYGPPCPP	CPAPEFLGGP	SVFLFPPKPK	DTLMISRTPE	VTCVVVDVSQ					
IgG4_孔	ESKYGPPCPP	CPAPEFLGGP	SVFLFPPKPK	DTLMISRTPE	VTCVVVDVSQ					
	51									100
IgG4_野生型	EDPEVQFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQFNS	TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE					
IgG4_孔	EDPEVQFNWY	VDGVEVHNAK	TKPREEQFNS	TYRVVSVLTV	LHQDWLNGKE					
	101									150
IgG4_野生型	YKCKVSNKGL	PSSIEKTISK	AKGQPREPQV	**Y**TLPPSQEEM	TKNQVSL**T**CL					
IgG4_孔	YKCKVSNKGL	PSSIEKTISK	AKGQPREPQV	**C**TLPPSQEEM	TKNQVSL**S**CA					
	151									200
IgG4_野生型	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVL	DSDGSFFL**Y**S	RLTVDKSRWQ					
IgG4_孔	VKGFYPSDIA	VEWESNGQPE	NNYKTTPPVL	DSDGSFFL**V**S	RLTVDKSRWQ					
	201							229	SEQ	ID NO:
IgG4_野生型	EGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSLGK						297	
IgG4_孔	EGNVFSCSVM	HEALHNHYTQ	KSLSLSLGK						299	

图20D

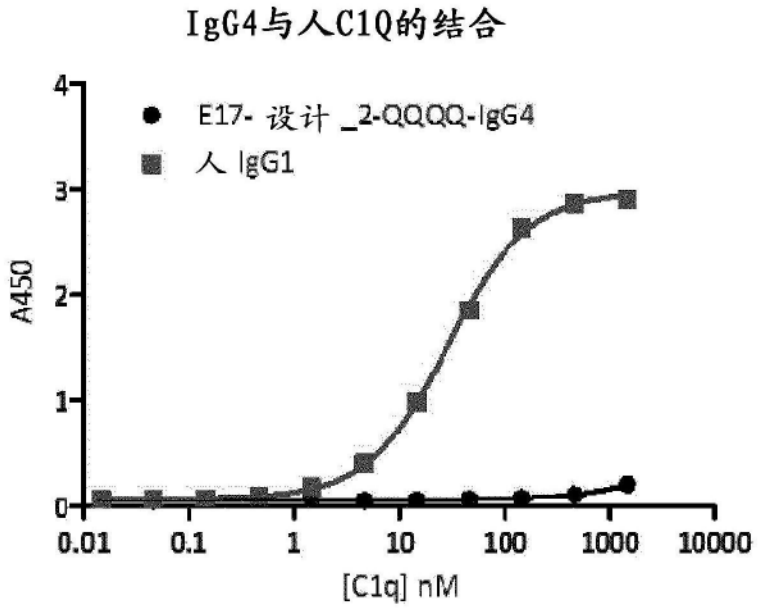

IgG4与人C1Q的结合
E17- 设计 _2-QQQQ-IgG4
人 IgG1
A450
0
1
2
3
4
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
[C1q] nM

图21A

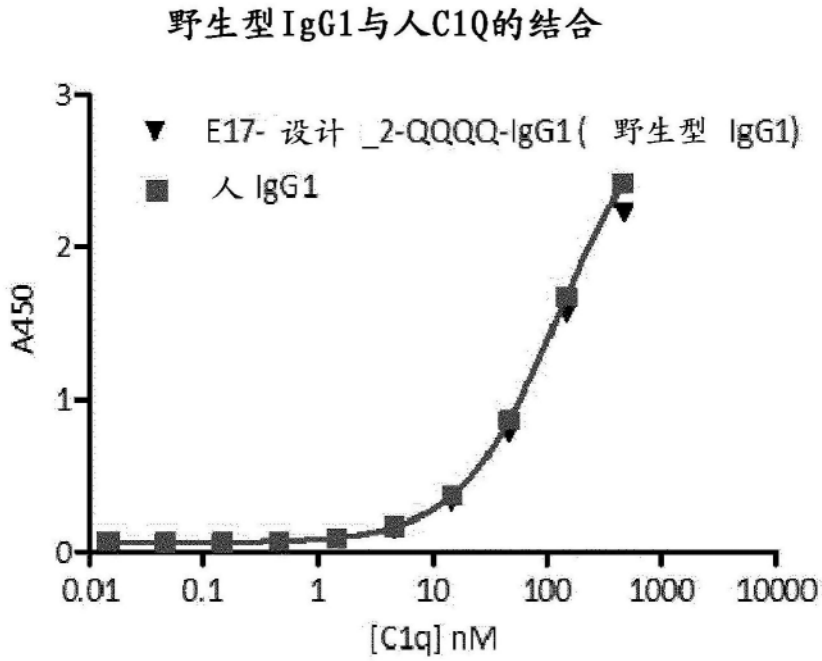

野生型IgG1与人C1Q的结合
E17- 设计 _2-QQQQ-IgG1(野生型 IgG1)
人 IgG1
A450
0
1
2
3
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
[C1q] nM

图21B

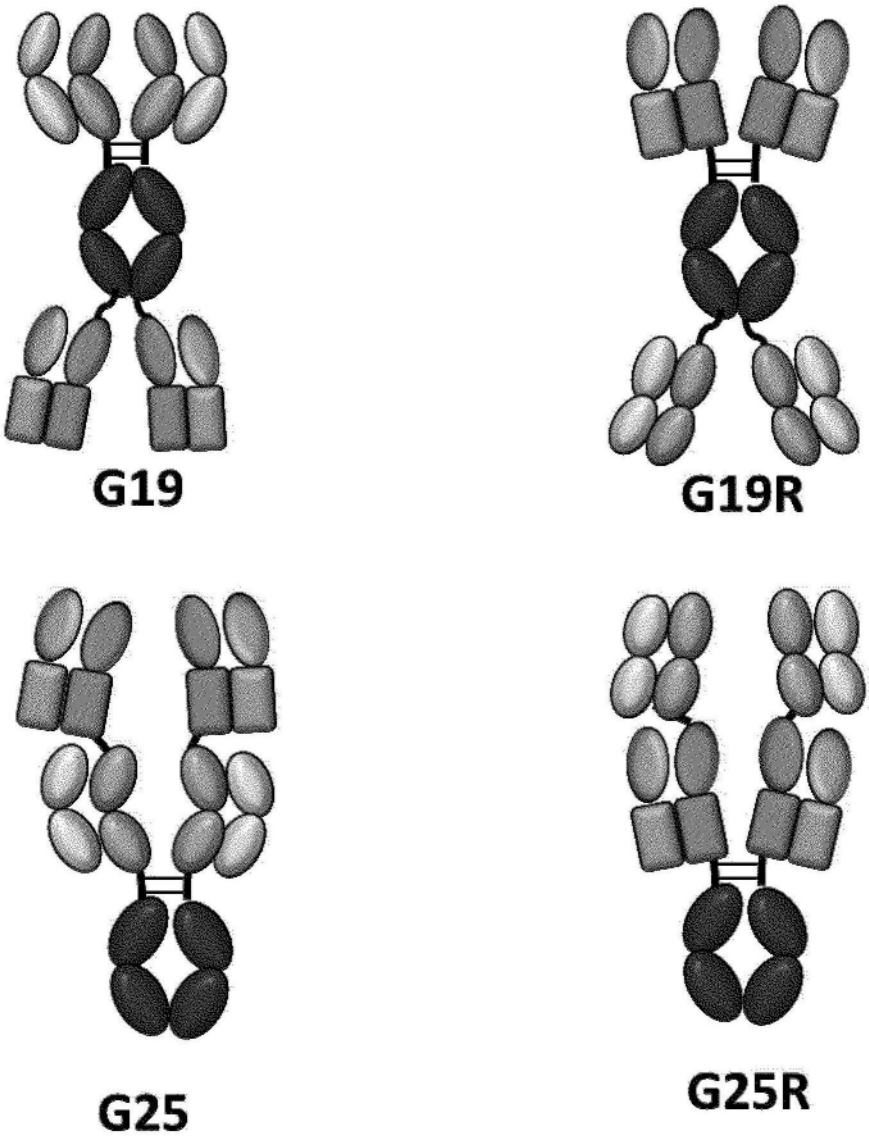


图22

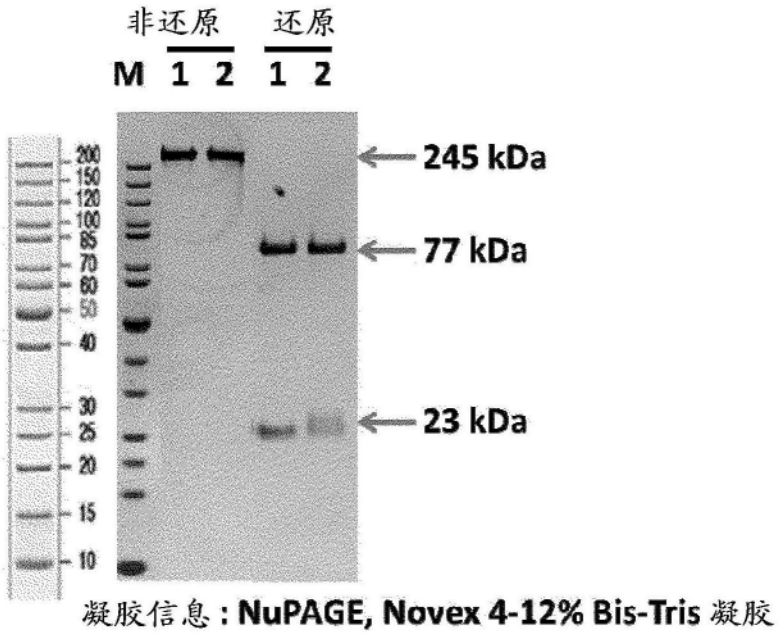

非还原
还原
M 1 2 1 2
245 kDa
77 kDa
23 kDa
凝胶信息：NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris 凝胶

图23A

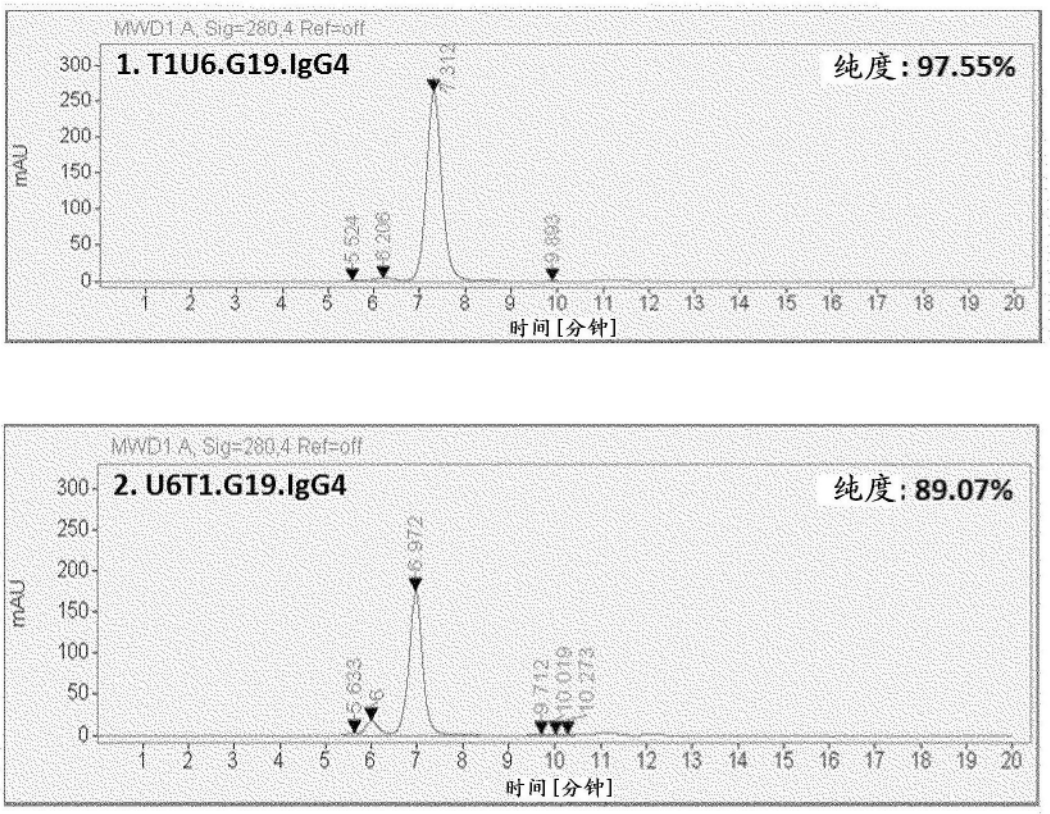

MWD1 A, Sig=280,4 Ref=off
1. T1U6.G19.IgG4
纯度：97.55%
mAU
时间[分钟]
MWD1 A, Sig=280,4 Ref=off
2. U6T1.G19.IgG4
纯度：89.07%
mAU
时间[分钟]

图23B

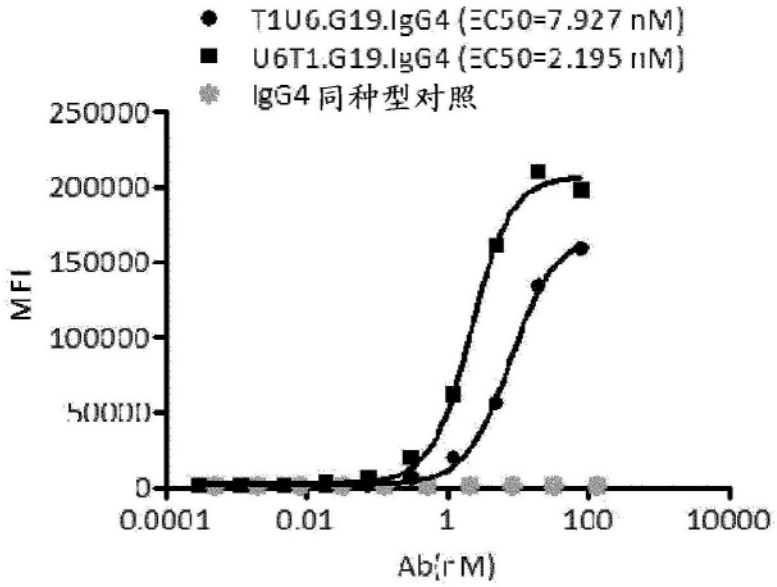

T1U6.G19.IgG4 (EC50=7.927 nM)
U6T1.G19.IgG4 (EC50=2.195 nM)
IgG4 同种型对照
250000
200000
150000
100000
50000
0
MFI
0.0001
0.01
1
100
10000
Ab(nM)

图24A

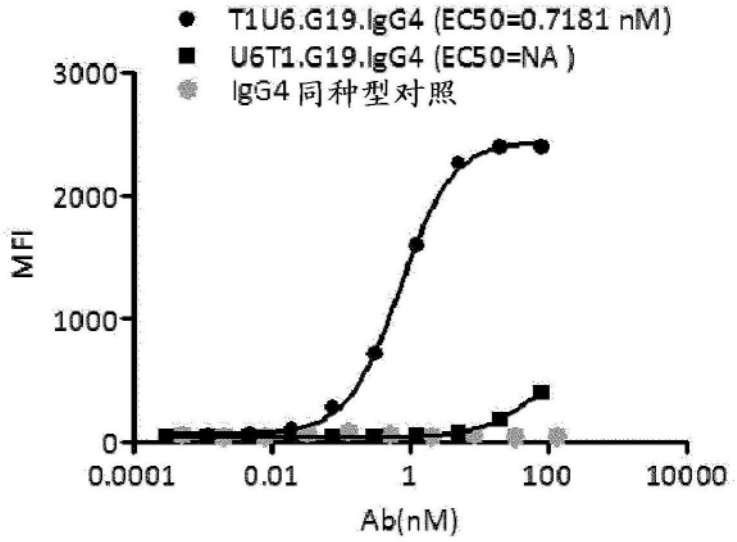

T1U6.G19.IgG4 (EC50=0.7181 nM)
U6T1.G19.IgG4 (EC50=NA)
IgG4 同种型对照
3000
2000
1000
0
MFI
0.0001
0.01
1
100
10000
Ab(nM)

图24B

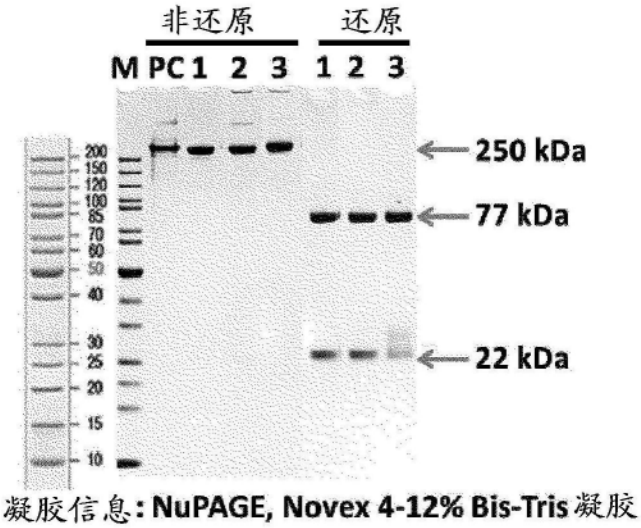

非还原
还原
M PC 1 2 3 1 2 3
250 kDa
77 kDa
22 kDa
凝胶信息：NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris 凝胶

图25A

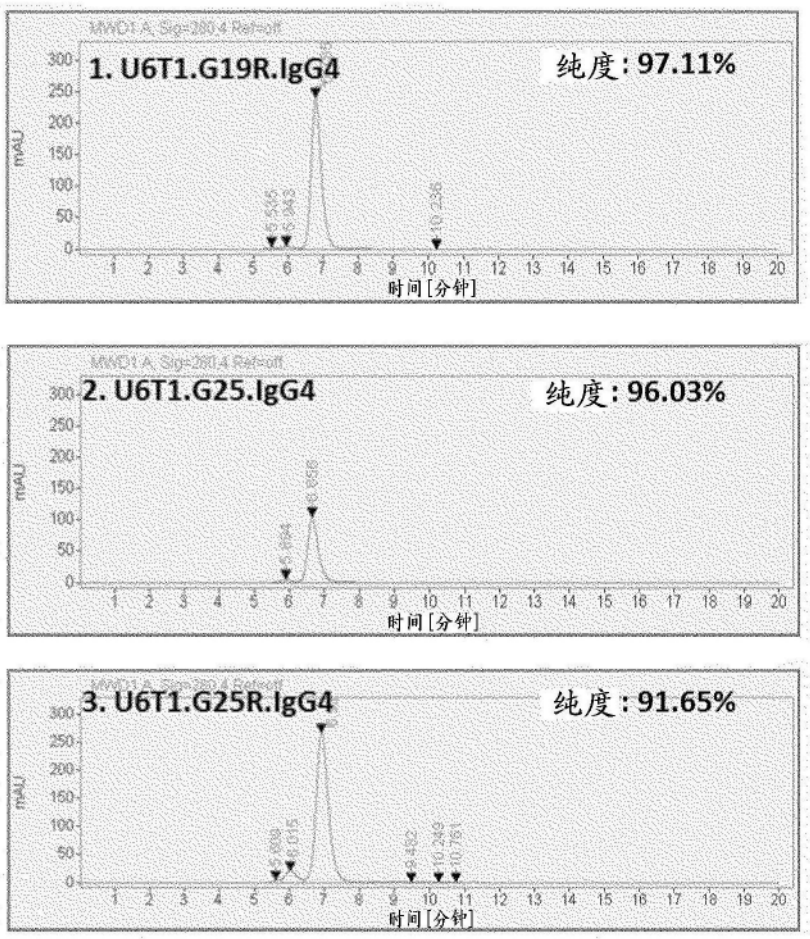

1. U6T1.G19R.IgG4
纯度：97.11%
2. U6T1.G25.IgG4
纯度：96.03%
3. U6T1.G25R.IgG4
纯度：91.65%
mAU
时间[分钟]

图25B

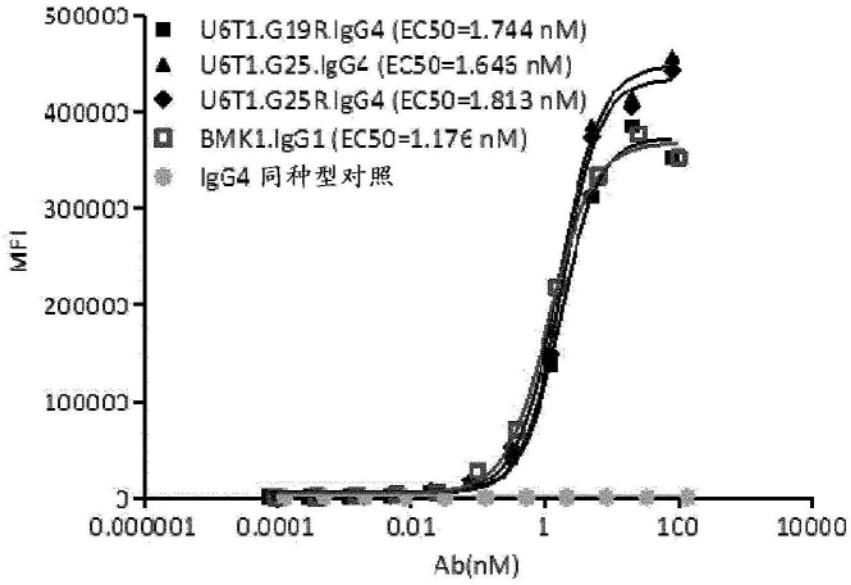

500000
400000
300000
200000
100000
0
MFI
U6T1.G19R.IgG4 (EC50=1.744 nM)
U6T1.G25.IgG4 (EC50=1.645 nM)
U6T1.G25R.IgG4 (EC50=1.813 nM)
BMK1.IgG1 (EC50=1.176 nM)
IgG4 同种型对照
0.000001
0.0001
0.01
1
100
10000
Ab(nM)

图26A

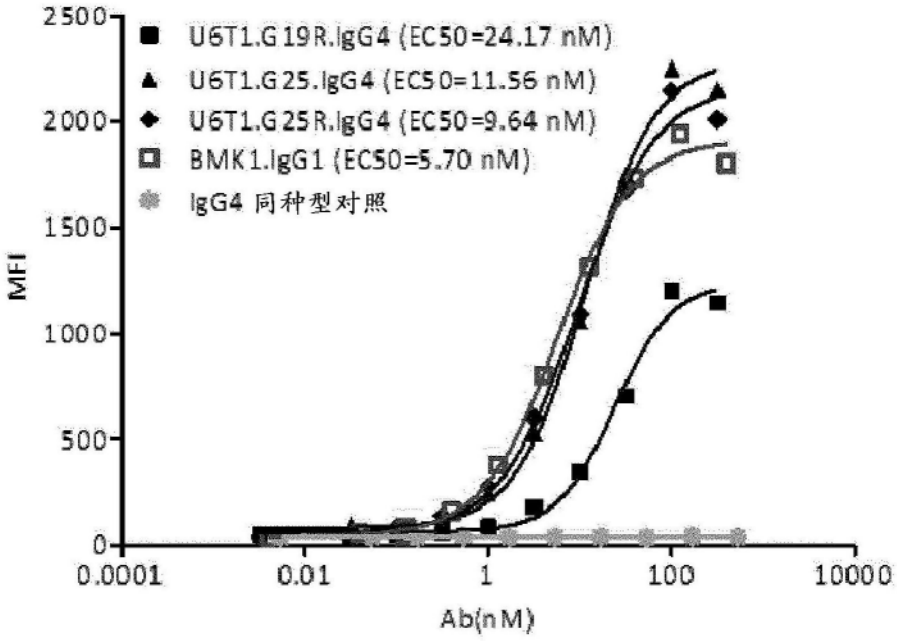

2500
2000
1500
1000
500
0
MFI
U6T1.G19R.IgG4 (EC50=24.17 nM)
U6T1.G25.IgG4 (EC50=11.56 nM)
U6T1.G25R.IgG4 (EC50=9.64 nM)
BMK1.IgG1 (EC50=5.70 nM)
IgG4 同种型对照
0.0001
0.01
1
100
10000
Ab(nM)

图26B

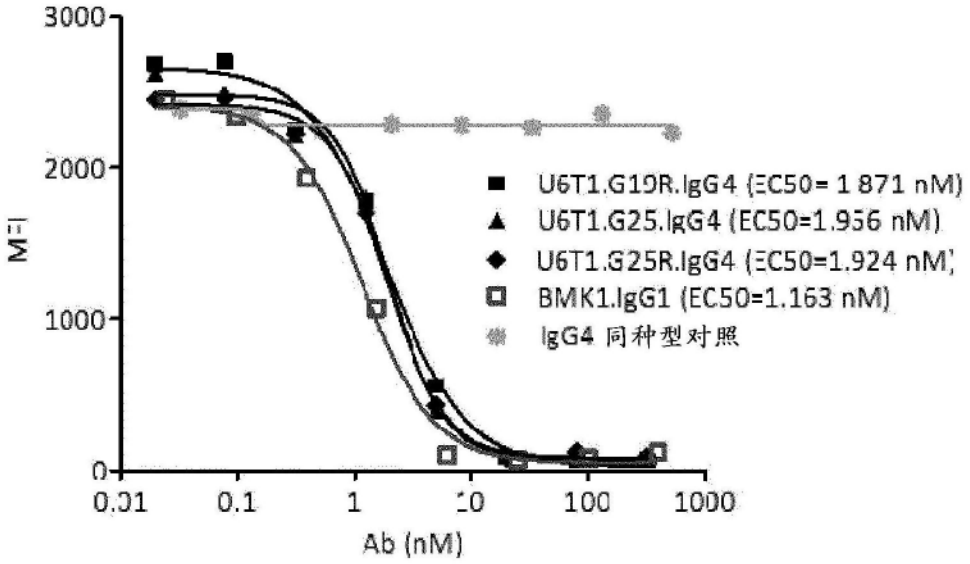

3000
2000
1000
0
MFI
0.01
0.1
1
10
100
1000
Ab (nM)
U6T1.G19R.IgG4 (EC50= 1.871 nM)
U6T1.G25.IgG4 (EC50=1.956 nM)
U6T1.G25R.IgG4 (EC50=1.924 nM)
BMK1.IgG1 (EC50=1.163 nM)
IgG4 同种型对照

图27A

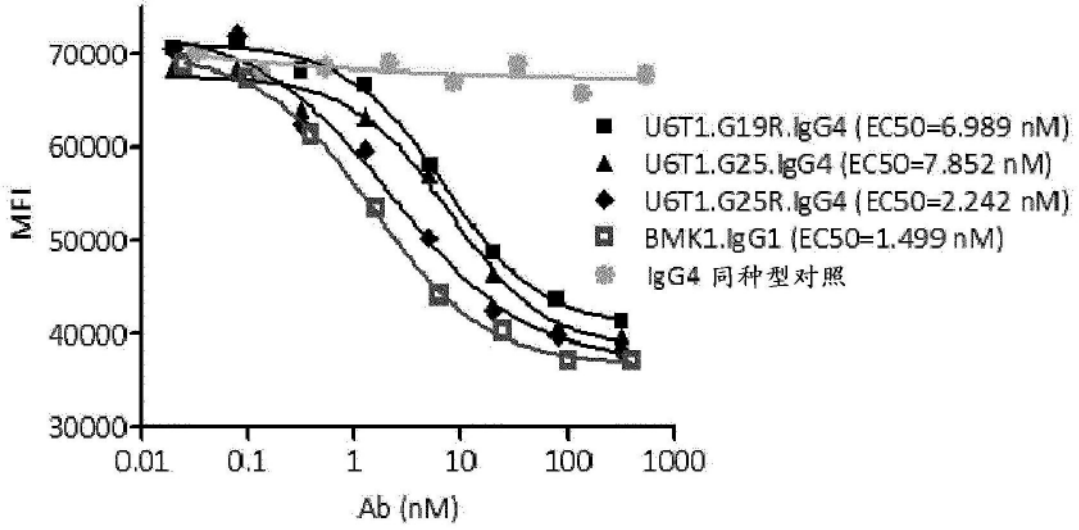

70000
60000
50000
40000
30000
MFI
0.01
0.1
1
10
100
1000
Ab (nM)
U6T1.G19R.IgG4 (EC50=6.989 nM)
U6T1.G25.IgG4 (EC50=7.852 nM)
U6T1.G25R.IgG4 (EC50=2.242 nM)
BMK1.IgG1 (EC50=1.499 nM)
IgG4 同种型对照

图27B

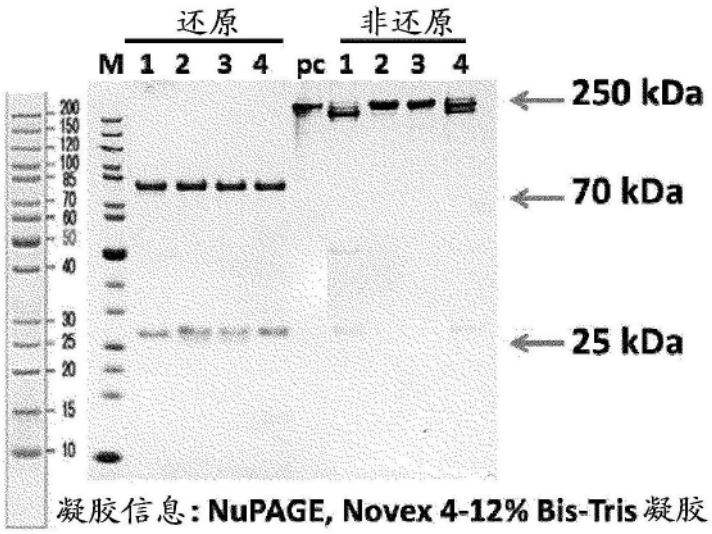

还原
非还原
M 1 2 3 4 pc 1 2 3 4
250 kDa
70 kDa
25 kDa
凝胶信息：NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris 凝胶

图28A

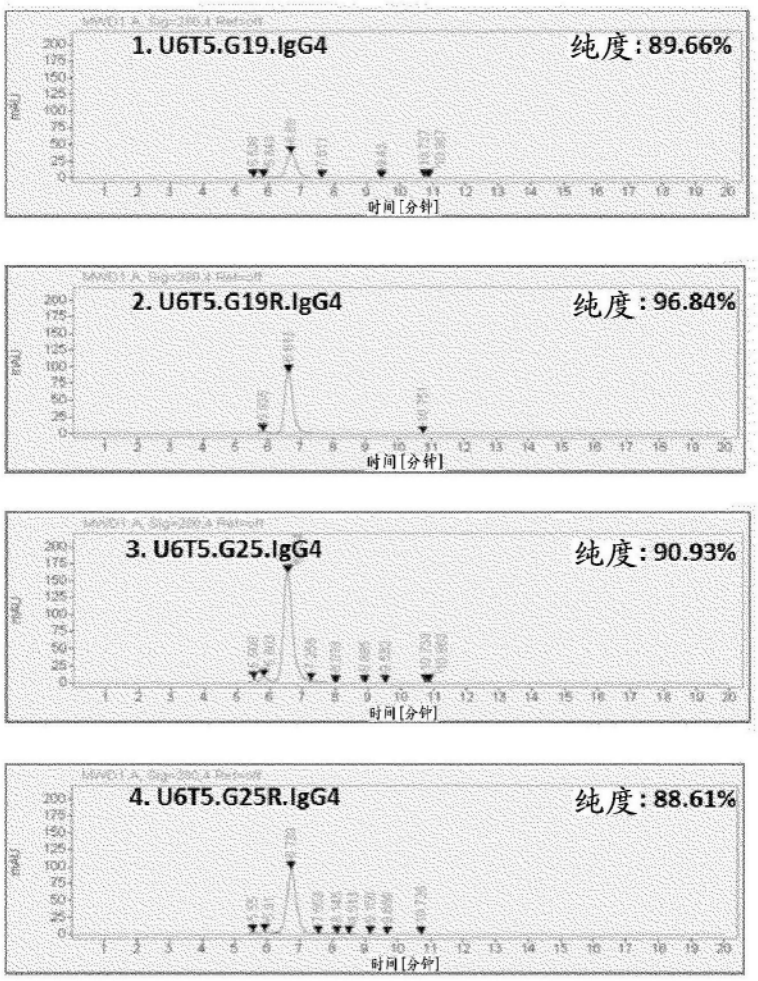

1. U6T5.G19.IgG4
纯度：89.66%
2. U6T5.G19R.IgG4
纯度：96.84%
3. U6T5.G25.IgG4
纯度：90.93%
4. U6T5.G25R.IgG4
纯度：88.61%
时间[分钟]

图28B

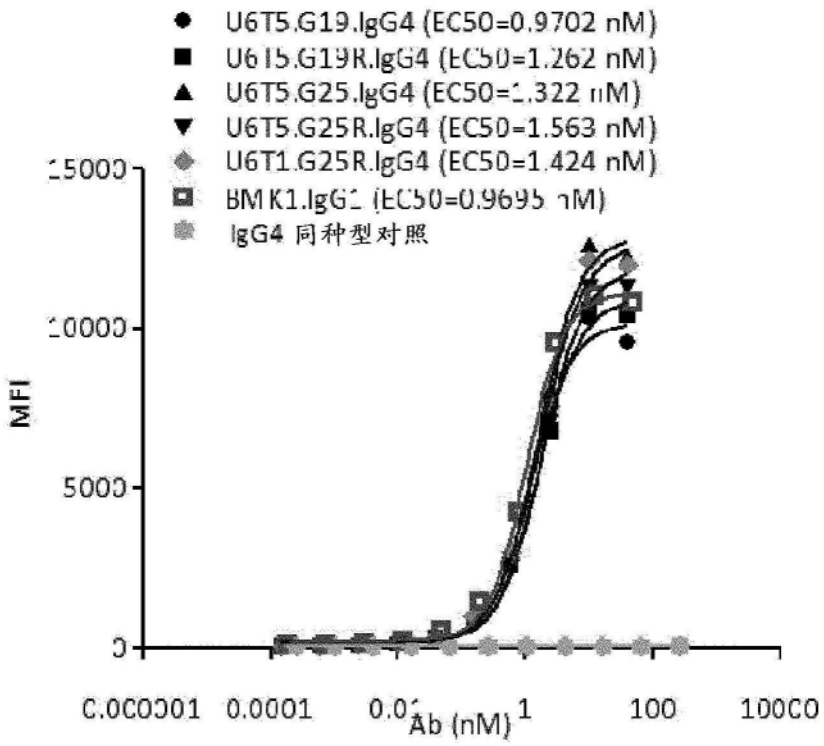

U6T5.G19.IgG4 (EC50=0.9702 nM)
U6T5.G19R.IgG4 (EC50=1.262 nM)
U6T5.G25.IgG4 (EC50=1.322 nM)
U6T5.G25R.IgG4 (EC50=1.563 nM)
U6T1.G25R.IgG4 (EC50=1.424 nM)
BMK1.IgG1 (EC50=0.9695 nM)
IgG4 同种型对照
MFI
15000
10000
5000
0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
10000
Ab (nM)

图29A

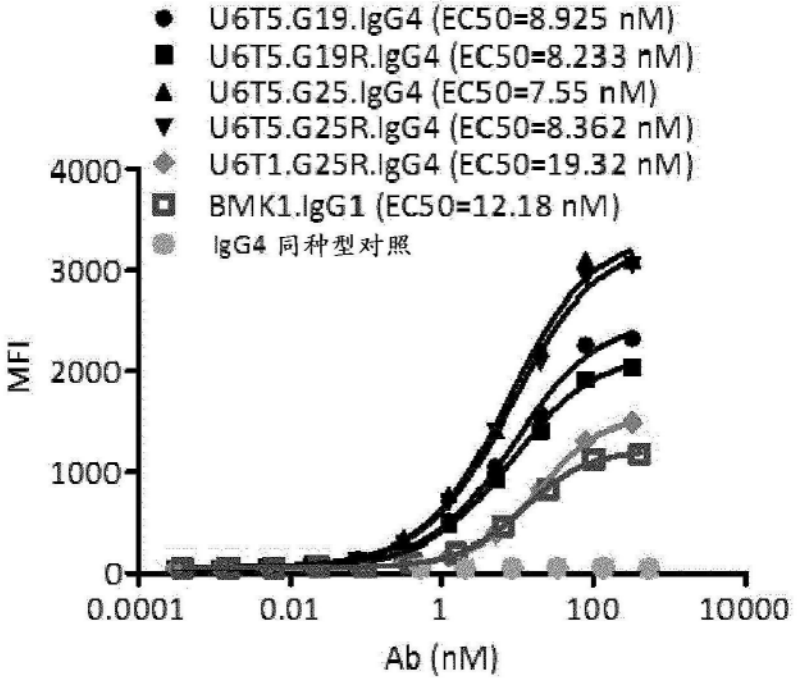

U6T5.G19.IgG4 (EC50=8.925 nM)
U6T5.G19R.IgG4 (EC50=8.233 nM)
U6T5.G25.IgG4 (EC50=7.55 nM)
U6T5.G25R.IgG4 (EC50=8.362 nM)
U6T1.G25R.IgG4 (EC50=19.32 nM)
BMK1.IgG1 (EC50=12.18 nM)
IgG4 同种型对照
MFI
4000
3000
2000
1000
0
0.0001
0.01
1
100
10000
Ab (nM)

图29B

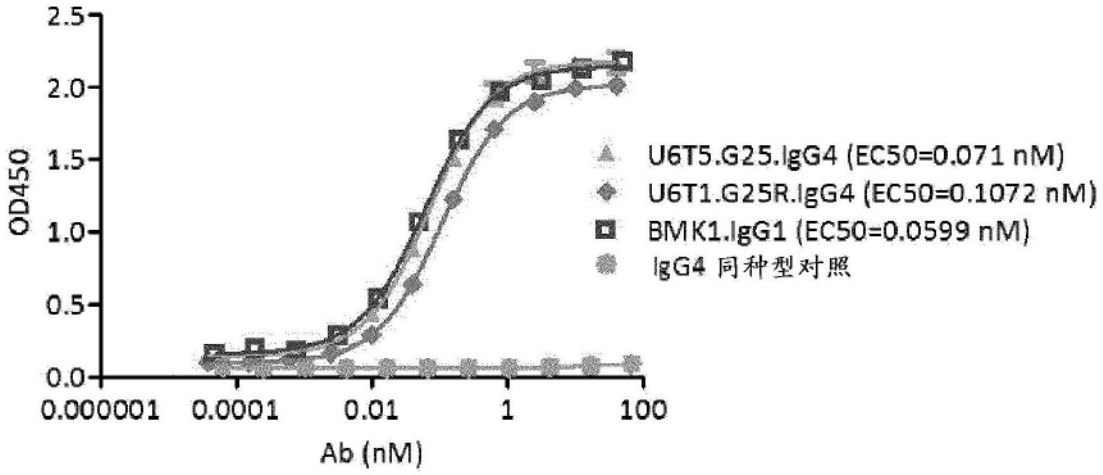

2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
OD450
0.000001
0.0001
0.01
1
100
Ab (nM)
U6T5.G25.IgG4 (EC50=0.071 nM)
U6T1.G25R.IgG4 (EC50=0.1072 nM)
BMK1.IgG1 (EC50=0.0599 nM)
IgG4 同种型对照

图30

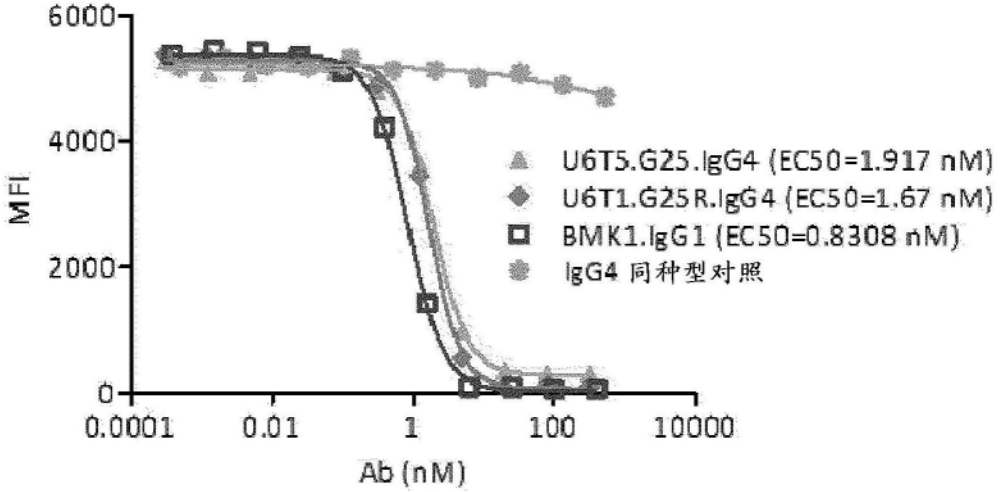

6000
4000
2000
0
MFI
0.0001
0.01
1
100
10000
Ab (nM)
U6T5.G25.IgG4 (EC50=1.917 nM)
U6T1.G25R.IgG4 (EC50=1.67 nM)
BMK1.IgG1 (EC50=0.8308 nM)
IgG4 同种型对照

图31A

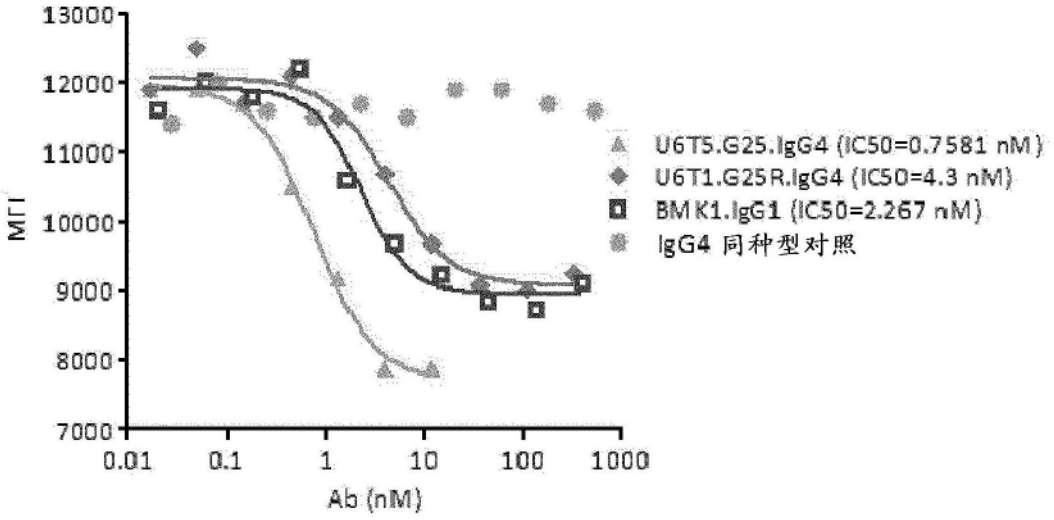

13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
MFI
0.01
0.1
1
10
100
1000
Ab (nM)
U6T5.G25.IgG4 (IC50=0.7581 nM)
U6T1.G25R.IgG4 (IC50=4.3 nM)
BMK1.IgG1 (IC50=2.267 nM)
IgG4 同种型对照

图31B

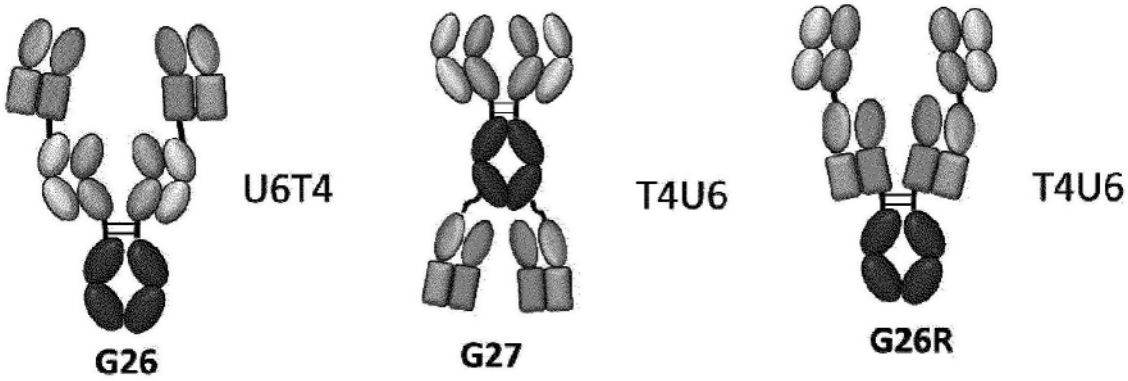
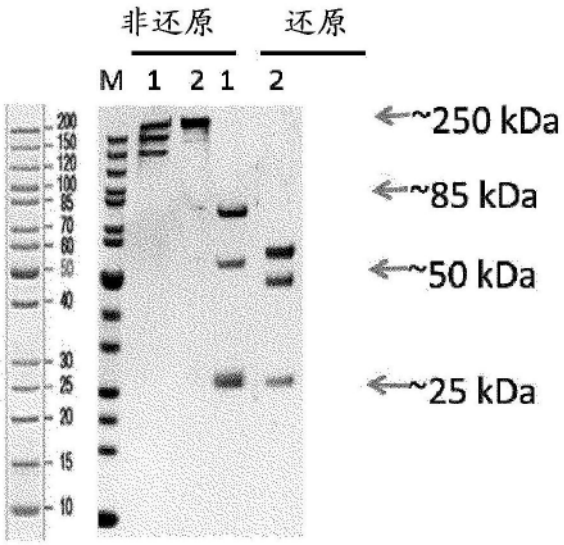

U6T4
G26
T4U6
G27
T4U6
G26R

图32



凝胶信息：NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris 凝胶

图33A

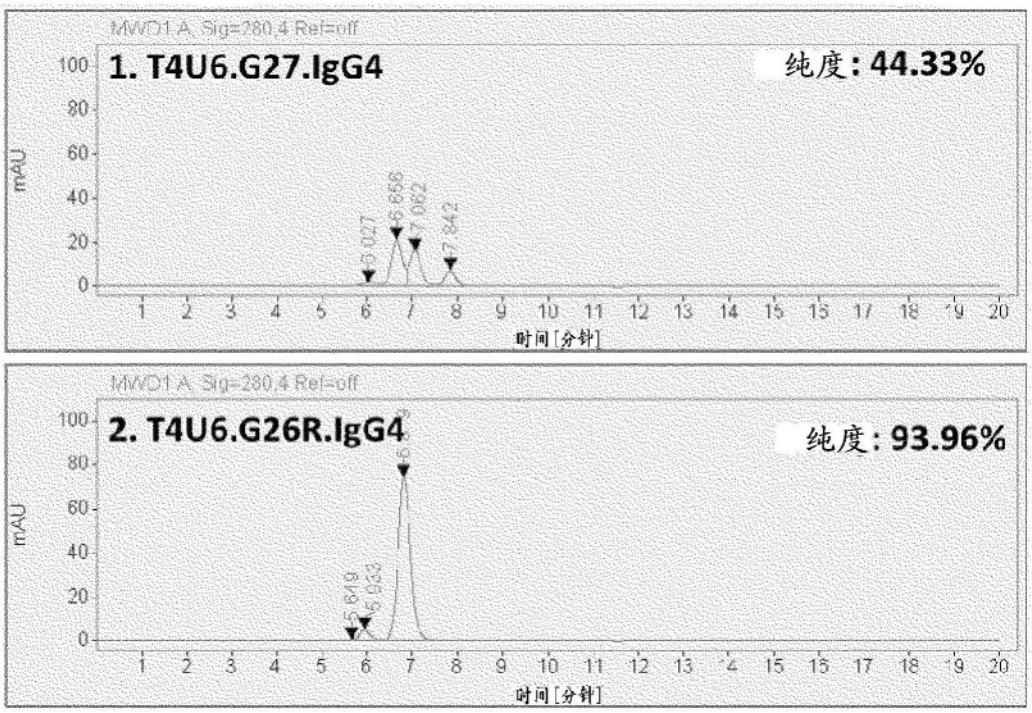


图33B

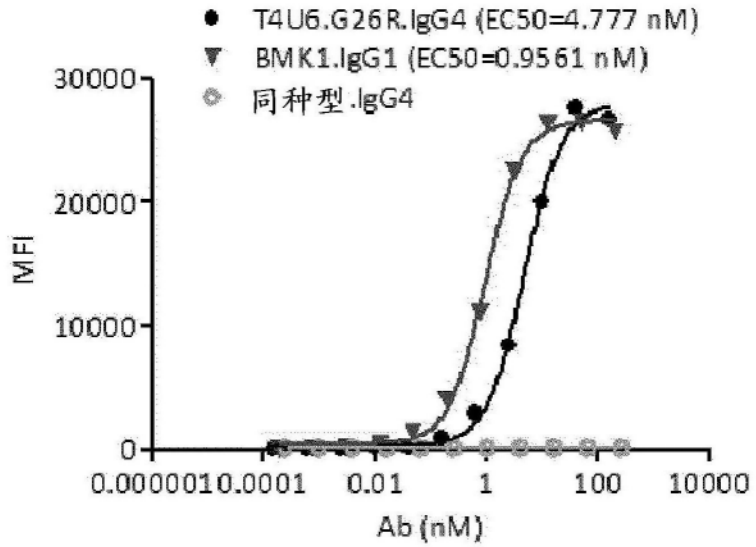

T4U6.G26R.IgG4 (EC50=4.777 nM)
BMK1.IgG1 (EC50=0.9561 nM)
同种型.IgG4
MFI
30000
20000
10000
0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
10000
Ab (nM)

图34A

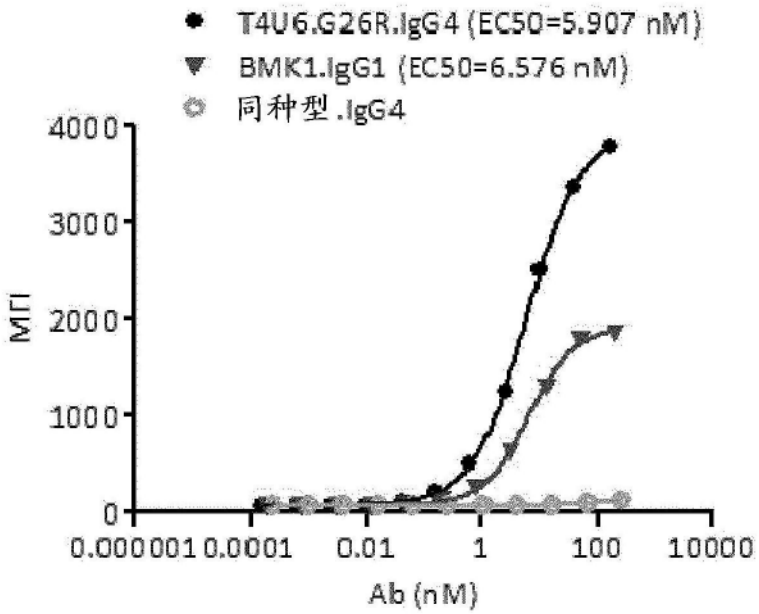

T4U6.G26R.IgG4 (EC50=5.907 nM)
BMK1.IgG1 (EC50=6.576 nM)
同种型.IgG4
MFI
4000
3000
2000
1000
0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
10000
Ab (nM)

图34B

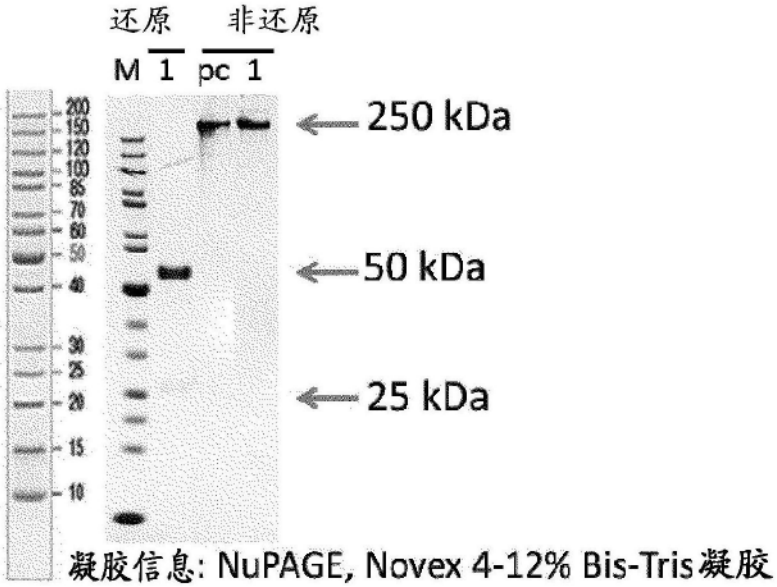

还原
非还原
M 1 pc 1
250 kDa
50 kDa
25 kDa
凝胶信息: NuPAGE, Novex 4-12% Bis-Tris凝胶

图35A

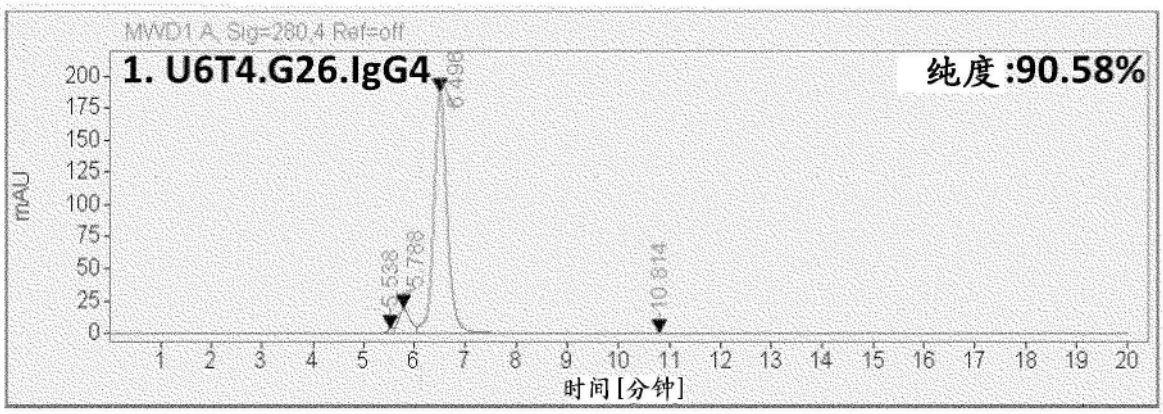

MWD1 A, Sig=280,4 Ref=off
1. U6T4.G26.IgG4
纯度:90.58%
mAU
时间[分钟]

图35B

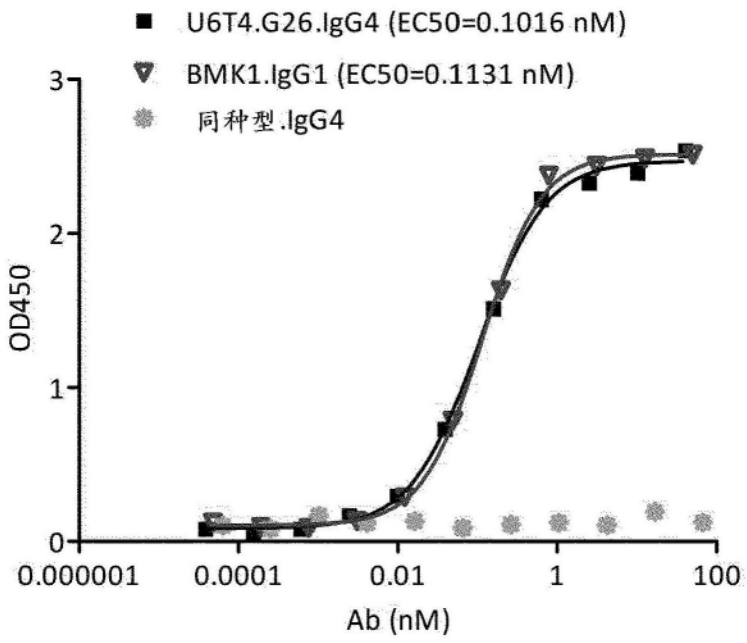

U6T4.G26.IgG4 (EC50=0.1016 nM)
BMK1.IgG1 (EC50=0.1131 nM)
同种型.IgG4
OD450
3
2
1
0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
Ab (nM)

图36A

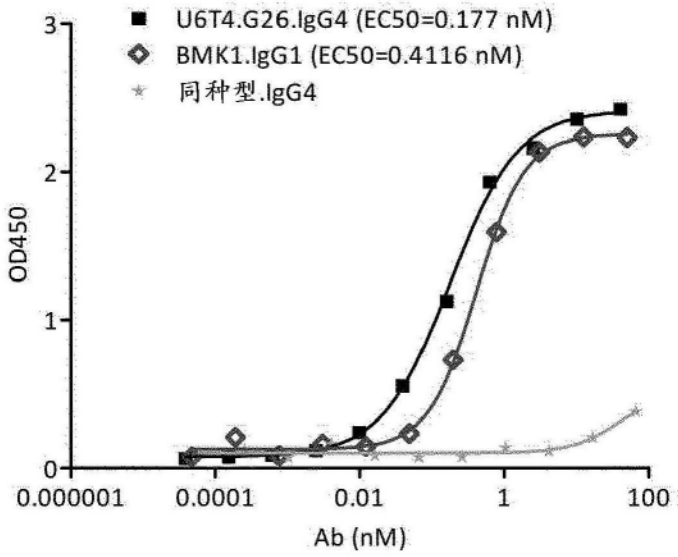

U6T4.G26.IgG4 (EC50=0.177 nM)
BMK1.IgG1 (EC50=0.4116 nM)
同种型.IgG4
OD450
3
2
1
0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
Ab (nM)

图36B

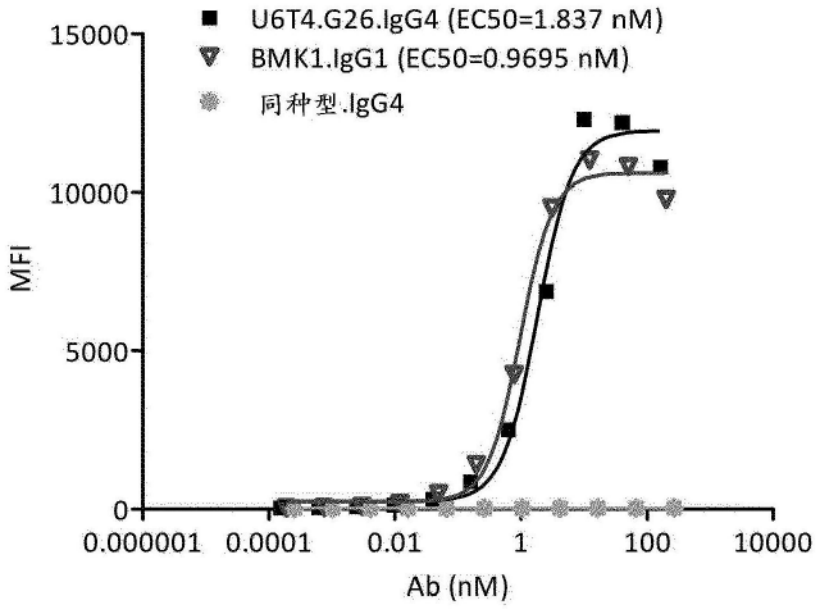

U6T4.G26.IgG4 (EC50=1.837 nM)
BMK1.IgG1 (EC50=0.9695 nM)
同种型.IgG4
15000
10000
5000
0
MFI
0.000001
0.0001
0.01
1
100
10000
Ab (nM)

图36C

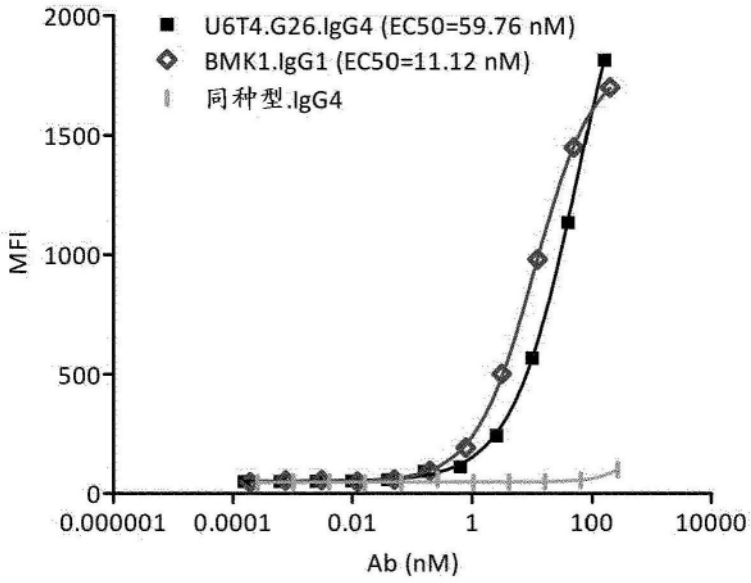

U6T4.G26.IgG4 (EC50=59.76 nM)
BMK1.IgG1 (EC50=11.12 nM)
同种型.IgG4
2000
1500
1000
500
0
MFI
0.000001
0.0001
0.01
1
100
10000
Ab (nM)

图36D

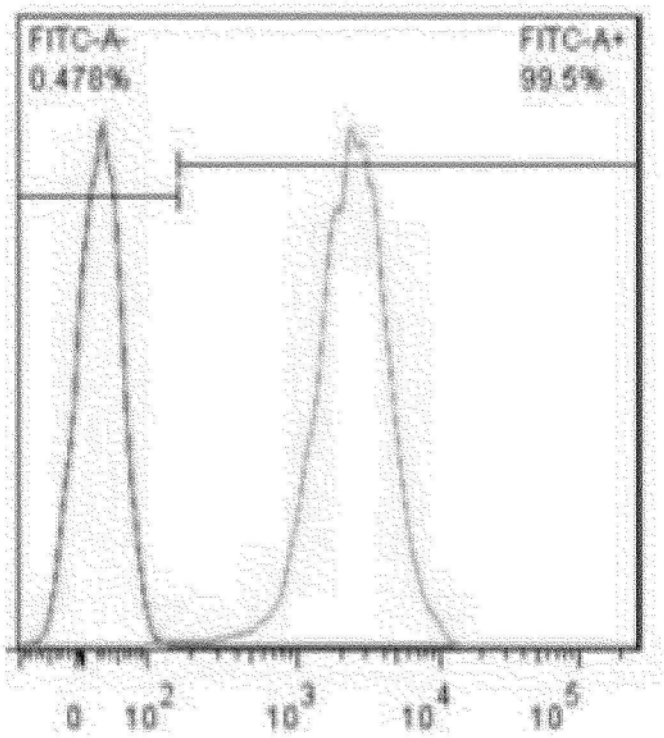

FITC-A-
0.478%
FITC-A+
99.5%
0
10^2
10^3
10^4
10^5

图37

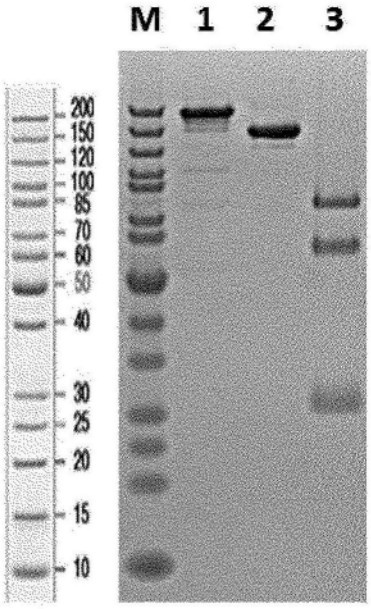

M
1
2
3
200
150
120
100
85
70
60
50
40
30
25
20
15
10

图38

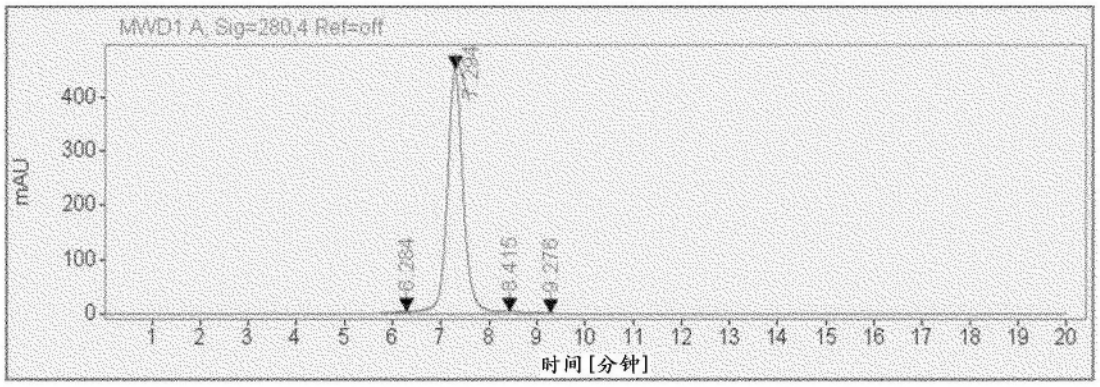

MWD1 A, Sig=280,4 Ref=off
mAU
400
300
200
100
0
6.284
8.415
9.276
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
时间[分钟]

图39

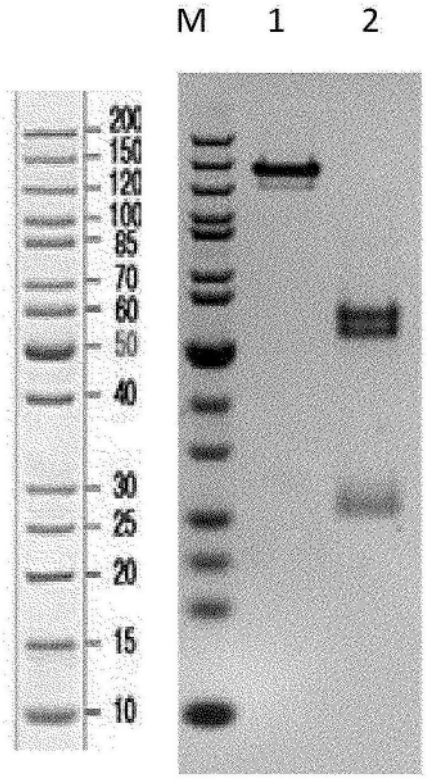

M
1
2
200
150
120
100
85
70
60
50
40
30
25
20
15
10

图40

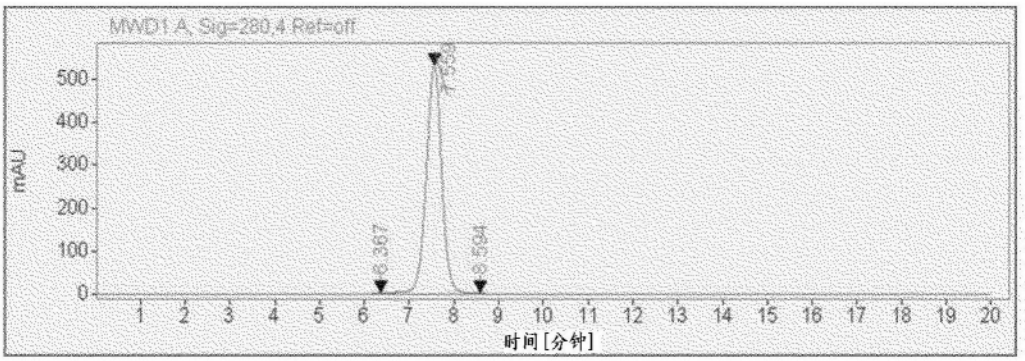


图41

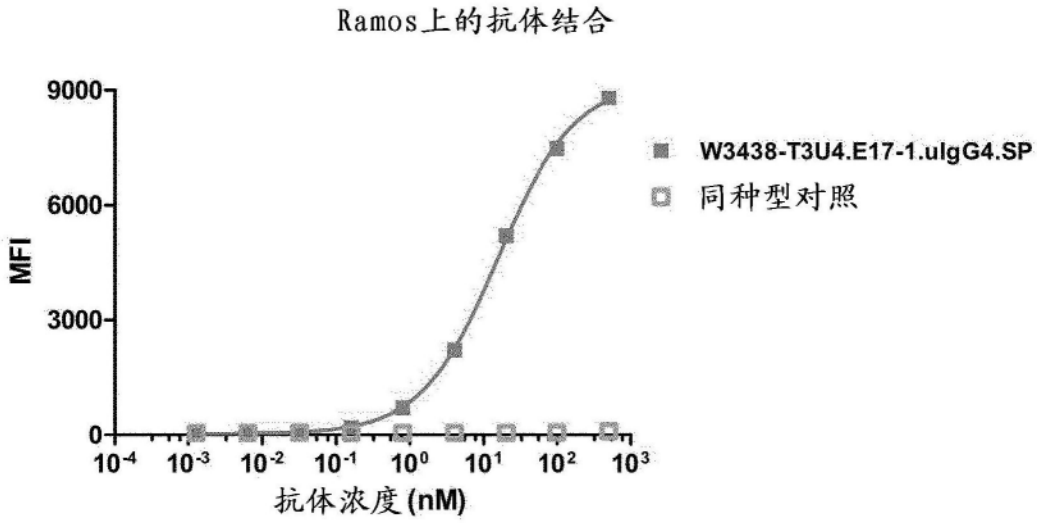


图42A

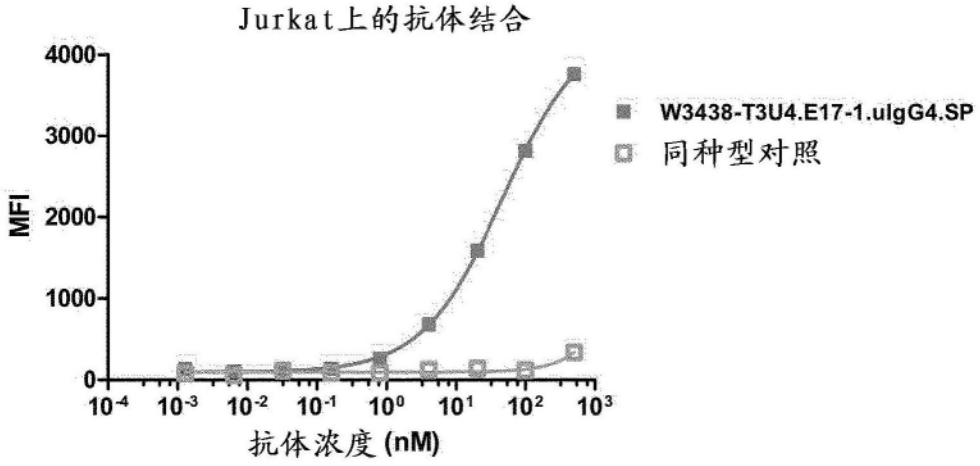


图42B

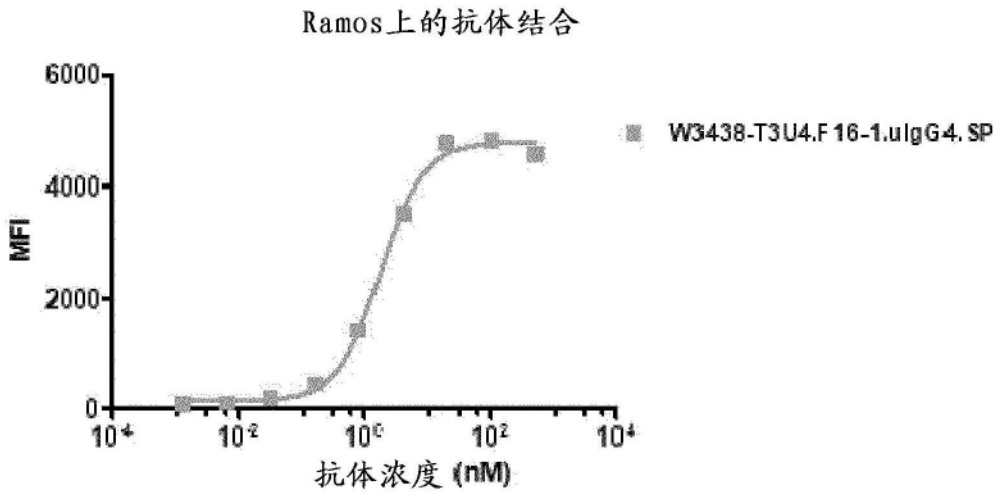

Ramos上的抗体结合
6000
4000
2000
0
MFI
10-4
10-2
100
102
104
抗体浓度 (nM)
W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP

图43A

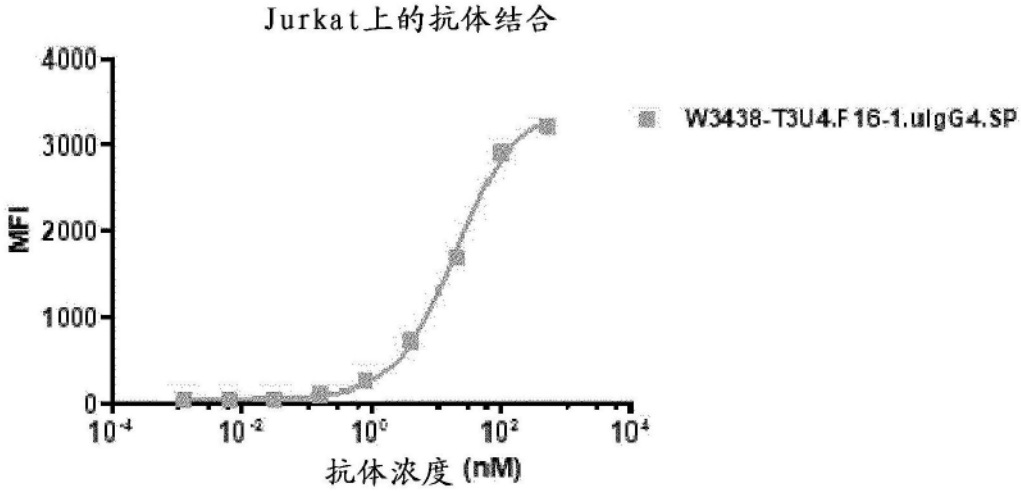

Jurkat上的抗体结合
4000
3000
2000
1000
0
MFI
10-4
10-2
100
102
104
抗体浓度 (nM)
W3438-T3U4.F16-1.uIgG4.SP

图43B

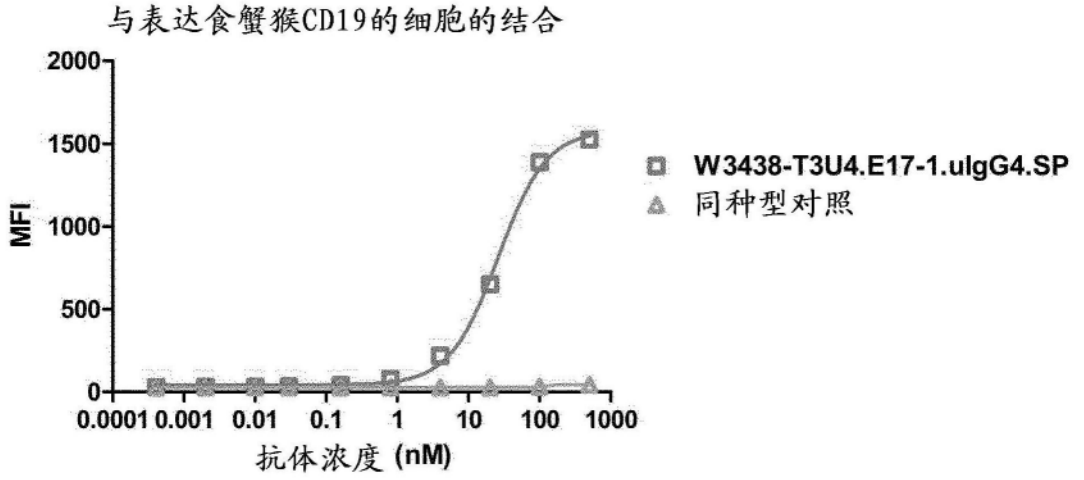

与表达食蟹猴CD19的细胞的结合
2000
1500
1000
500
0
MFI
0.0001 0.001 0.01 0.1 1 10 100 1000
抗体浓度 (nM)
W3438-T3U4.E17-1.ulgG4.SP
同种型对照

图44

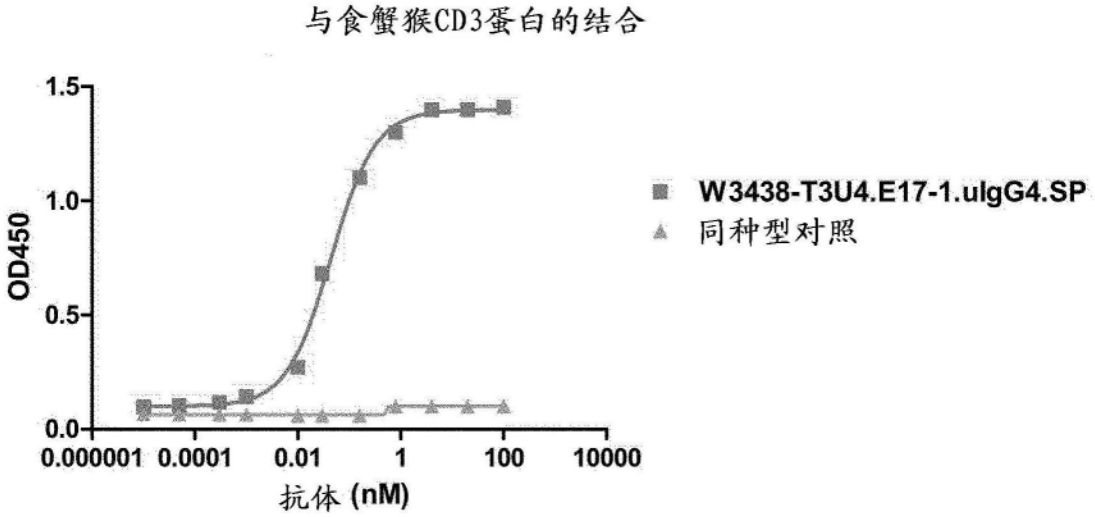

与食蟹猴CD3蛋白的结合
1.5
1.0
0.5
0.0
OD450
0.000001 0.0001 0.01 1 100 10000
抗体 (nM)
W3438-T3U4.E17-1.ulgG4.SP
同种型对照

图45

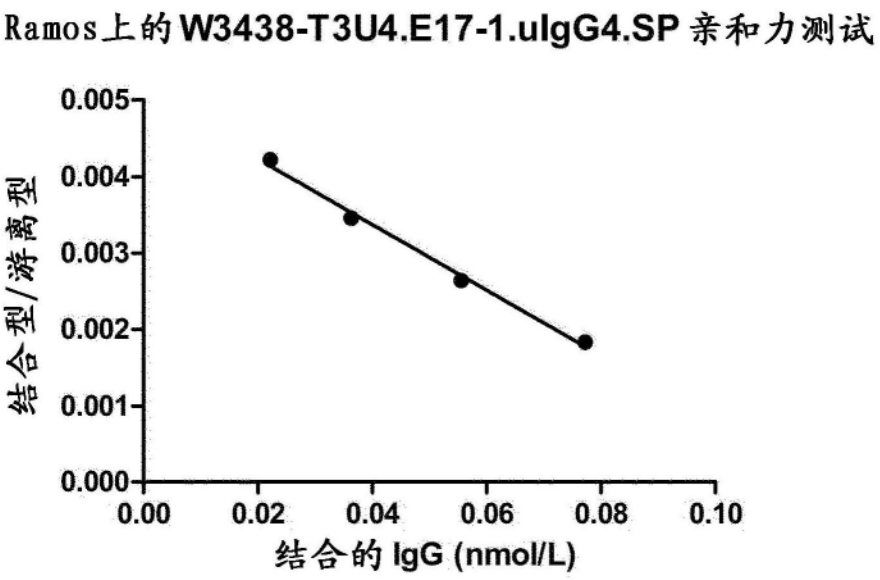

Ramos上的W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP亲和力测试
结合型/游离型
0.005
0.004
0.003
0.002
0.001
0.000
0.00
0.02
0.04
0.06
0.08
0.10
结合的 IgG (nmol/L)

图46A

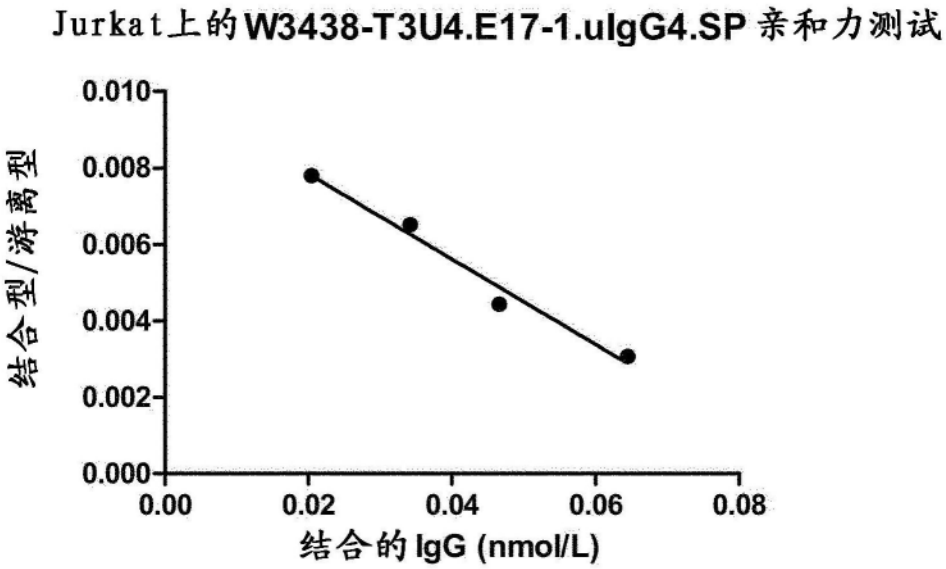

Jurkat上的W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP亲和力测试
结合型/游离型
0.010
0.008
0.006
0.004
0.002
0.000
0.00
0.02
0.04
0.06
0.08
结合的 IgG (nmol/L)

图46B

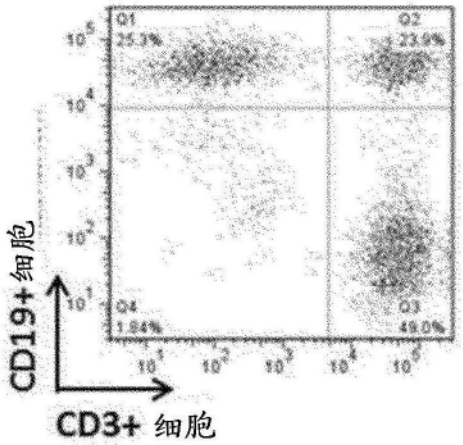


图47A

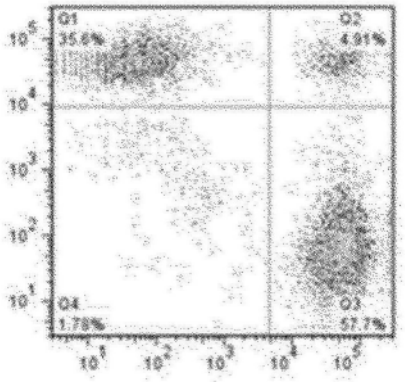


图47B

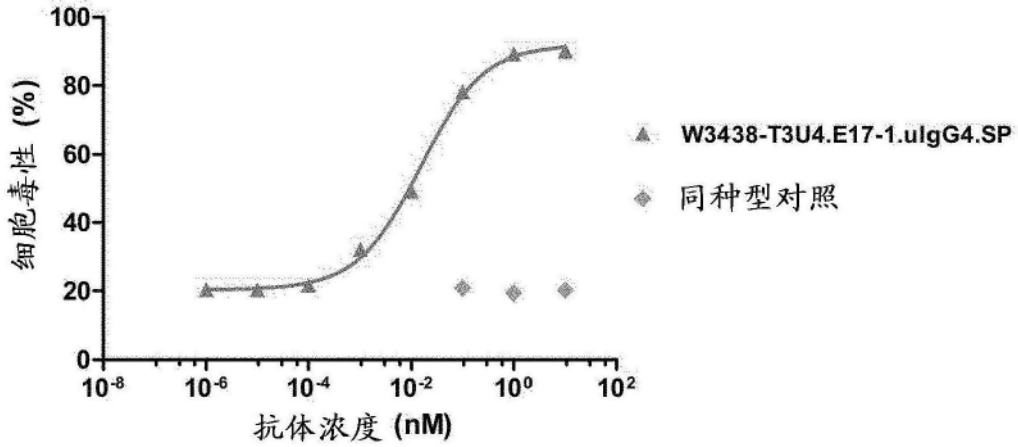


图48A

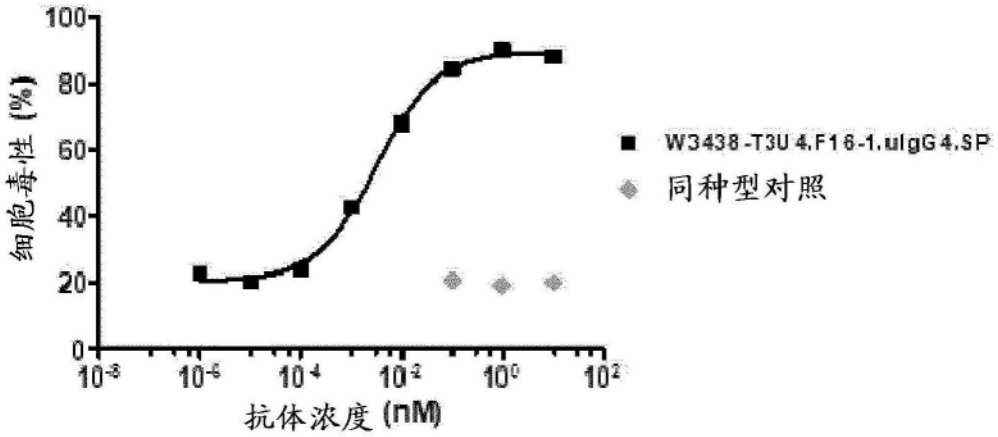


图48B

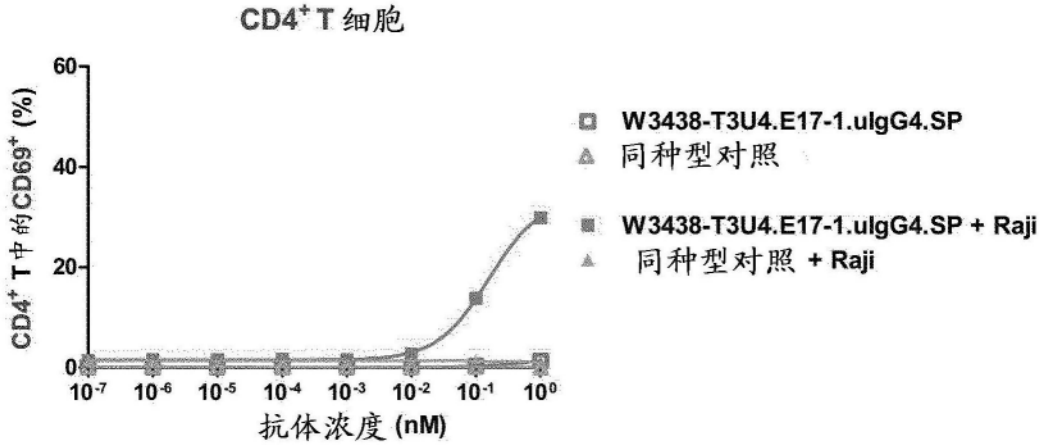


图49A

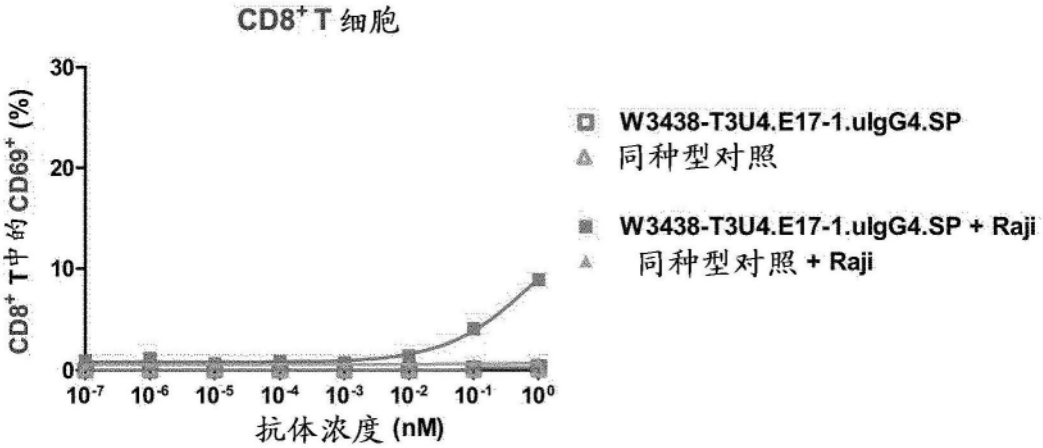


图49B

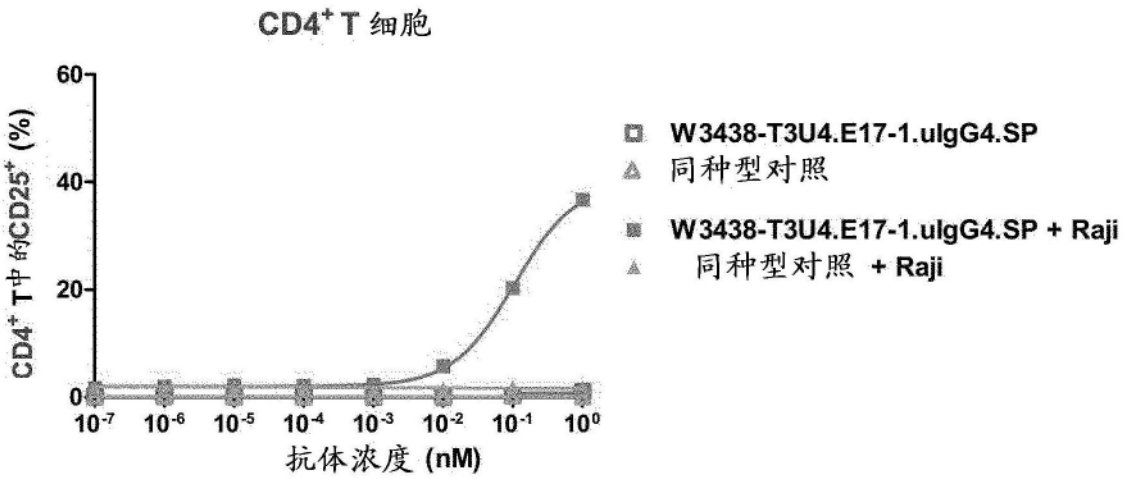

CD4+ T 细胞
CD4+ T中的CD25+ (%)
60
40
20
0
10-7 10-6 10-5 10-4 10-3 10-2 10-1 100
抗体浓度 (nM)
W3438-T3U4.E17-1.ulgG4.SP
同种型对照
W3438-T3U4.E17-1.ulgG4.SP + Raji
同种型对照 + Raji

图49C

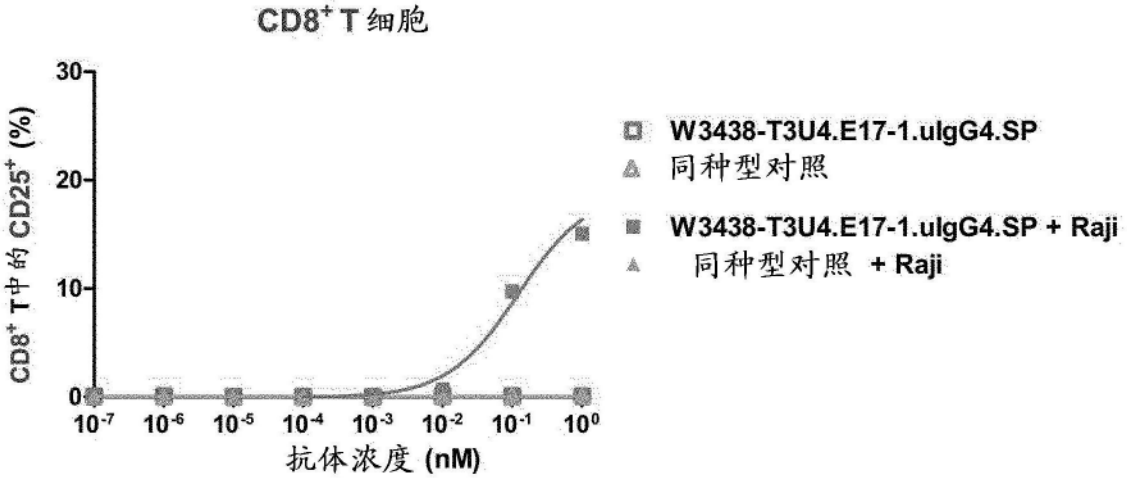

CD8+ T 细胞
CD8+ T中的 CD25+ (%)
30
20
10
0
10-7 10-6 10-5 10-4 10-3 10-2 10-1 100
抗体浓度 (nM)
W3438-T3U4.E17-1.ulgG4.SP
同种型对照
W3438-T3U4.E17-1.ulgG4.SP + Raji
同种型对照 + Raji

图49D

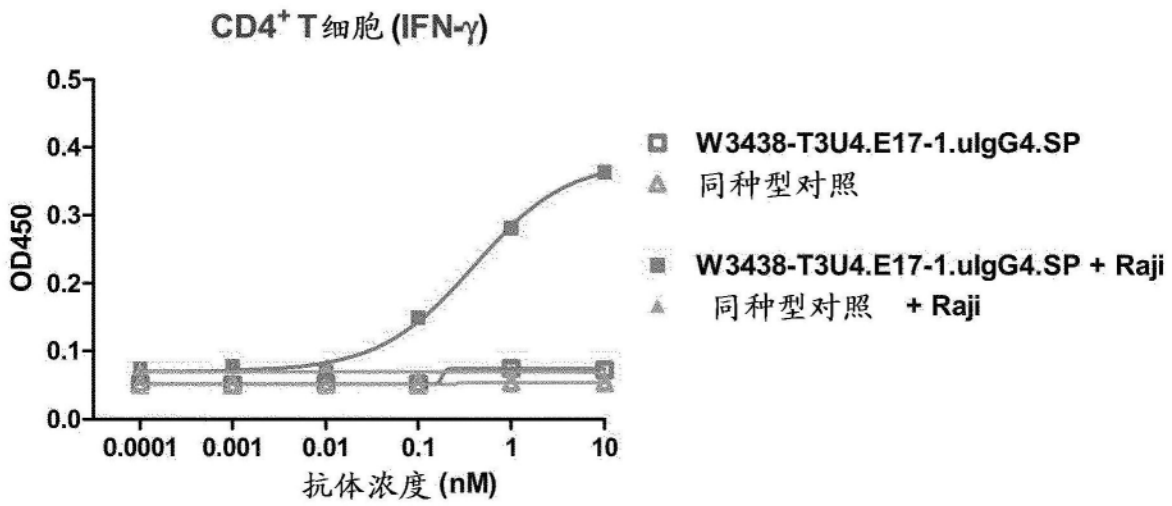

CD4+ T细胞 (IFN-γ)
OD450
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
抗体浓度 (nM)
W3438-T3U4.E17-1.ulgG4.SP
同种型对照
W3438-T3U4.E17-1.ulgG4.SP + Raji
同种型对照 + Raji

图50A

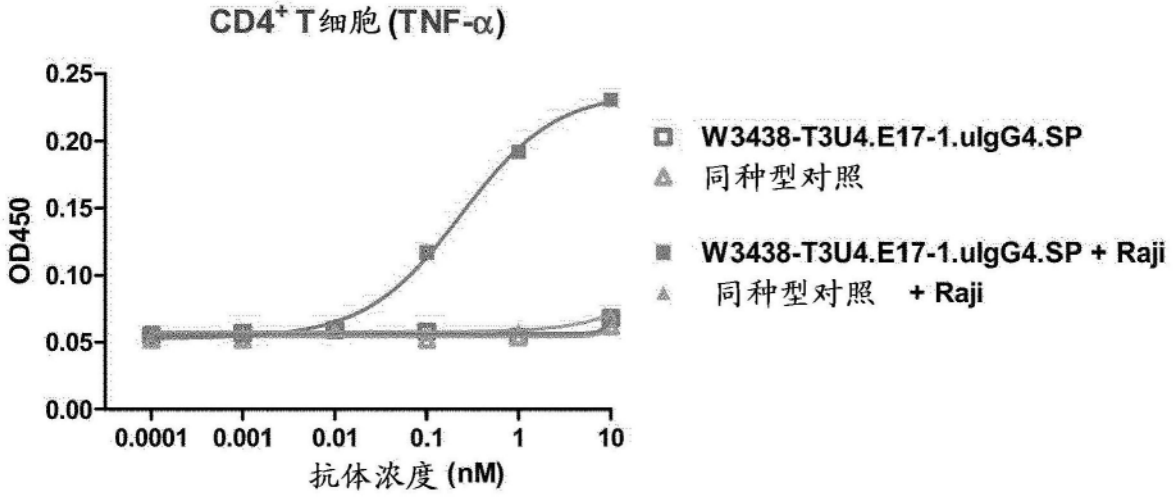

CD4+ T细胞 (TNF-α)
OD450
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
抗体浓度 (nM)
W3438-T3U4.E17-1.ulgG4.SP
同种型对照
W3438-T3U4.E17-1.ulgG4.SP + Raji
同种型对照 + Raji

图50B

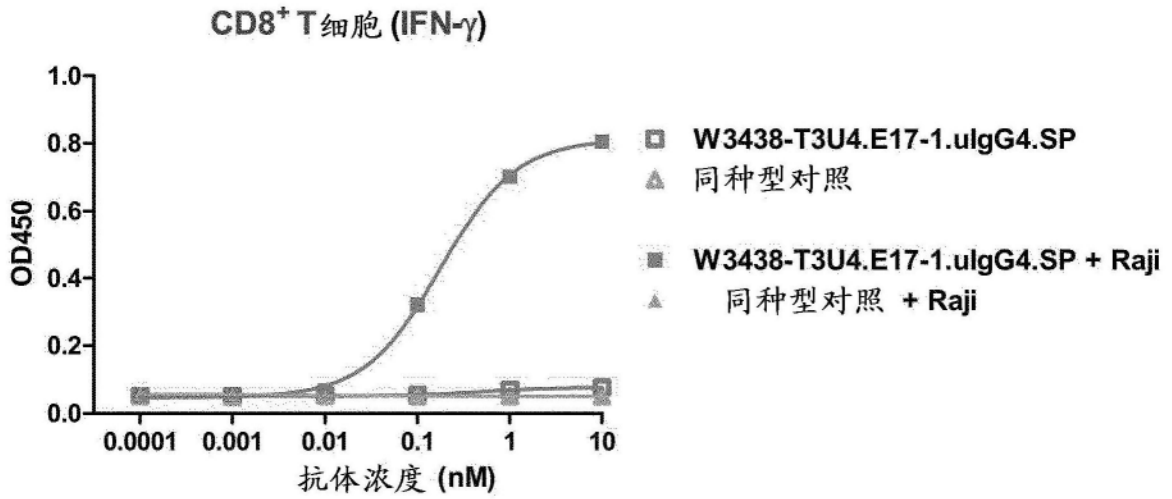

CD8+ T细胞 (IFN-γ)
OD450
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
抗体浓度 (nM)
W3438-T3U4.E17-1.ulgG4.SP
同种型对照
W3438-T3U4.E17-1.ulgG4.SP + Raji
同种型对照 + Raji

图50C

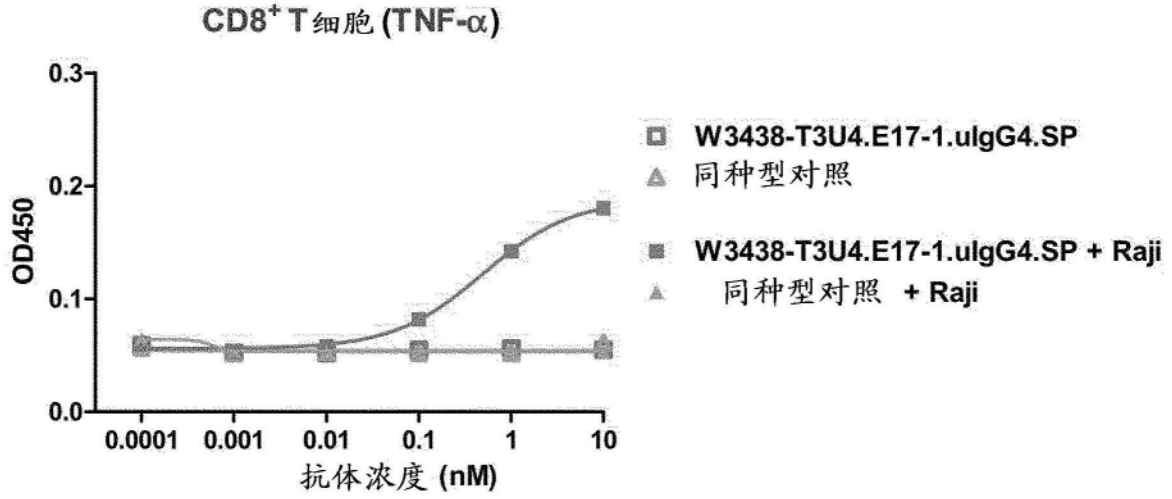

CD8+ T细胞 (TNF-α)
OD450
0.3
0.2
0.1
0.0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
抗体浓度 (nM)
W3438-T3U4.E17-1.ulgG4.SP
同种型对照
W3438-T3U4.E17-1.ulgG4.SP + Raji
同种型对照 + Raji

图50D

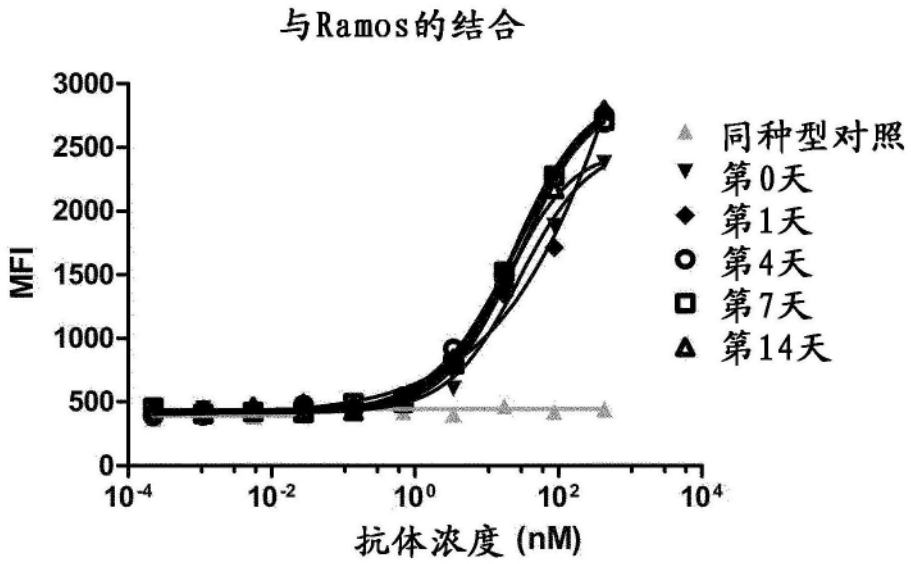

与Ramos的结合
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
MFI
10-4
10-2
100
102
104
抗体浓度 (nM)
同种型对照
第0天
第1天
第4天
第7天
第14天

图51A

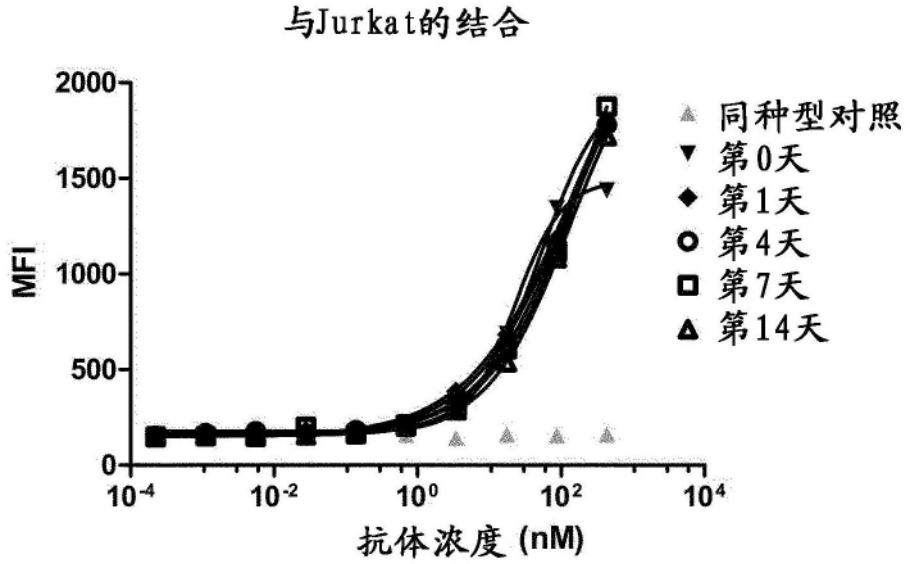

与Jurkat的结合
2000
1500
1000
500
0
MFI
10-4
10-2
100
102
104
抗体浓度 (nM)
同种型对照
第0天
第1天
第4天
第7天
第14天

图51B

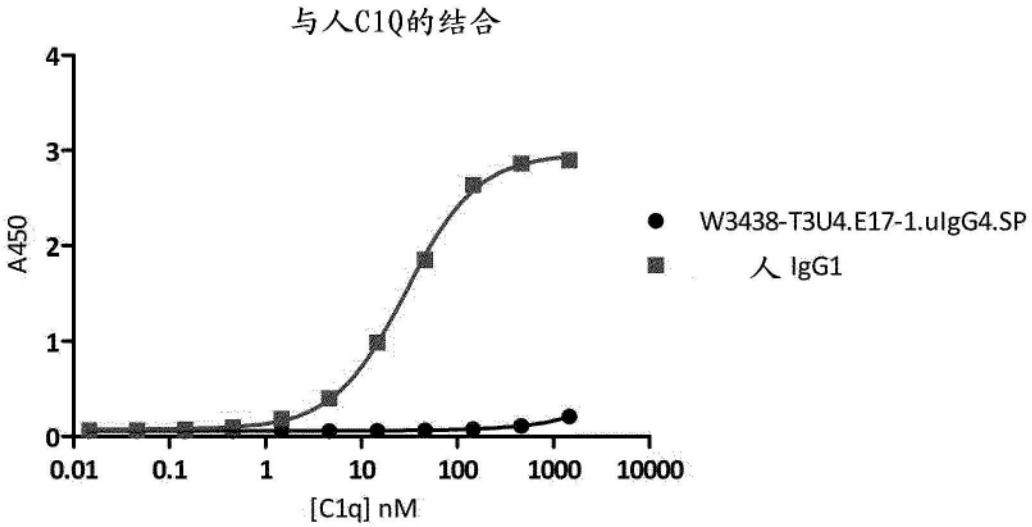

与人C1Q的结合
A450
[C1q] nM
W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP
人 IgG1

图52

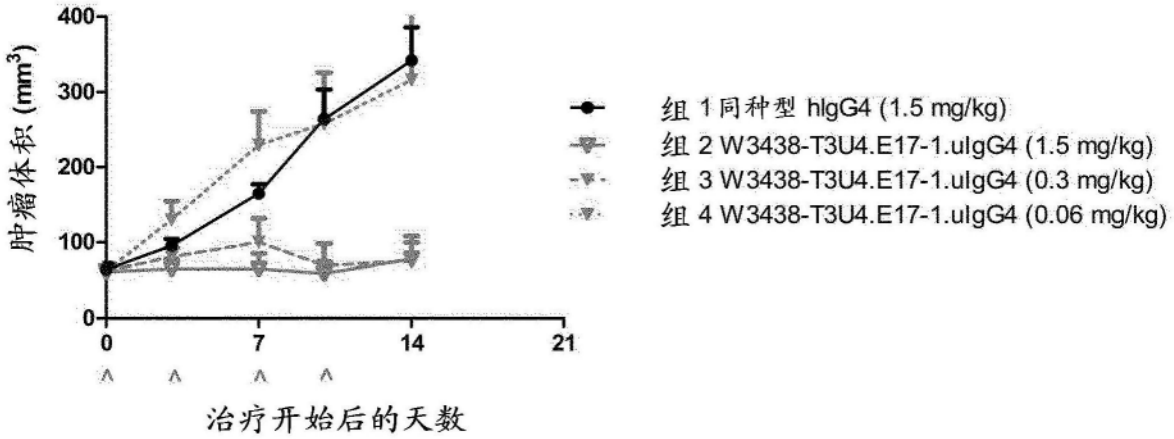

肿瘤体积 (mm3)
治疗开始后的天数
组 1 同种型 hIgG4 (1.5 mg/kg)
组 2 W3438-T3U4.E17-1.uIgG4 (1.5 mg/kg)
组 3 W3438-T3U4.E17-1.uIgG4 (0.3 mg/kg)
组 4 W3438-T3U4.E17-1.uIgG4 (0.06 mg/kg)

图53

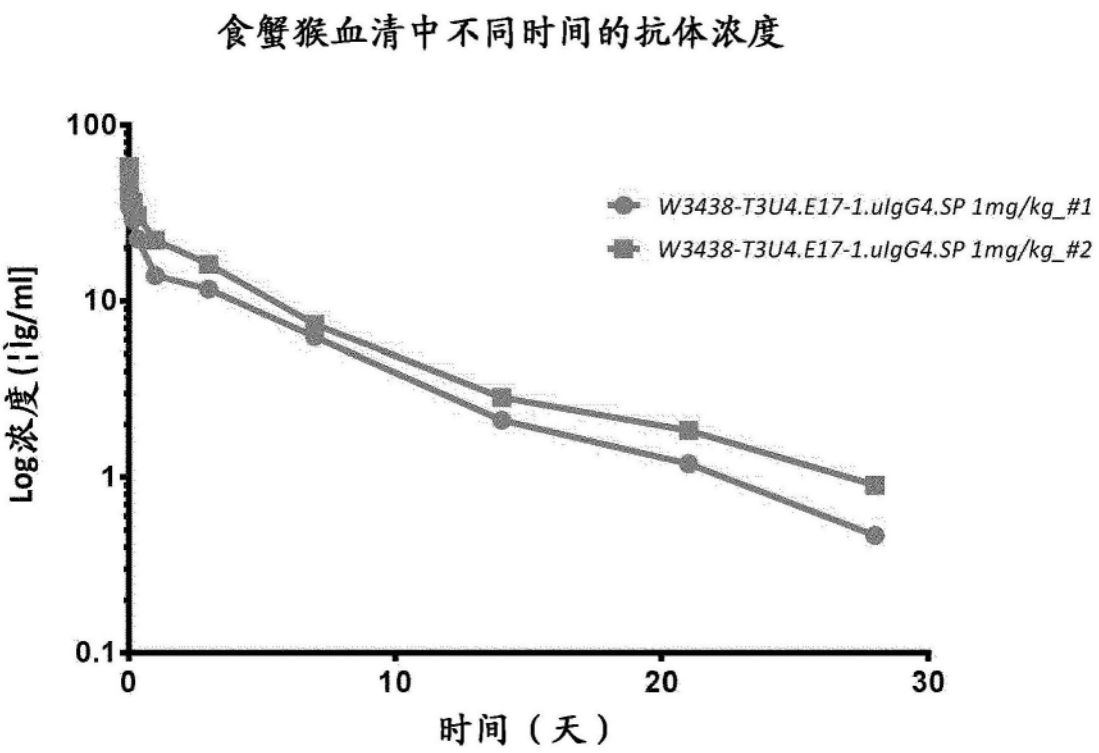

食蟹猴血清中不同时间的抗体浓度
100
10
1
0.1
Log浓度 (μg/ml)
0
10
20
30
时间（天）
W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP 1mg/kg_#1
W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP 1mg/kg_#2

图54

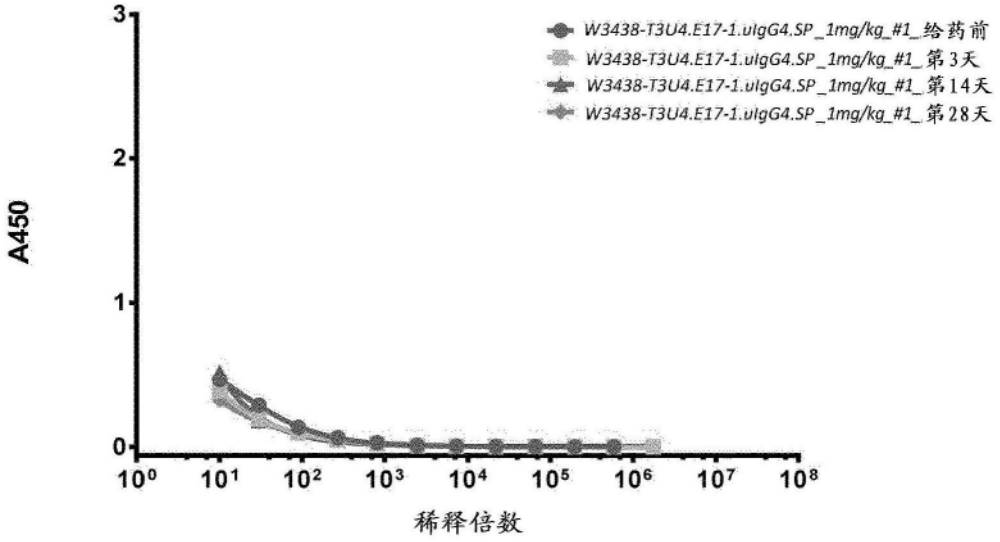

3
2
1
0
A450
10⁰ 10¹ 10² 10³ 10⁴ 10⁵ 10⁶ 10⁷ 10⁸
稀释倍数
W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP_1mg/kg_#1_给药前
W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP_1mg/kg_#1_第3天
W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP_1mg/kg_#1_第14天
W3438-T3U4.E17-1.uIgG4.SP_1mg/kg_#1_第28天

图55A

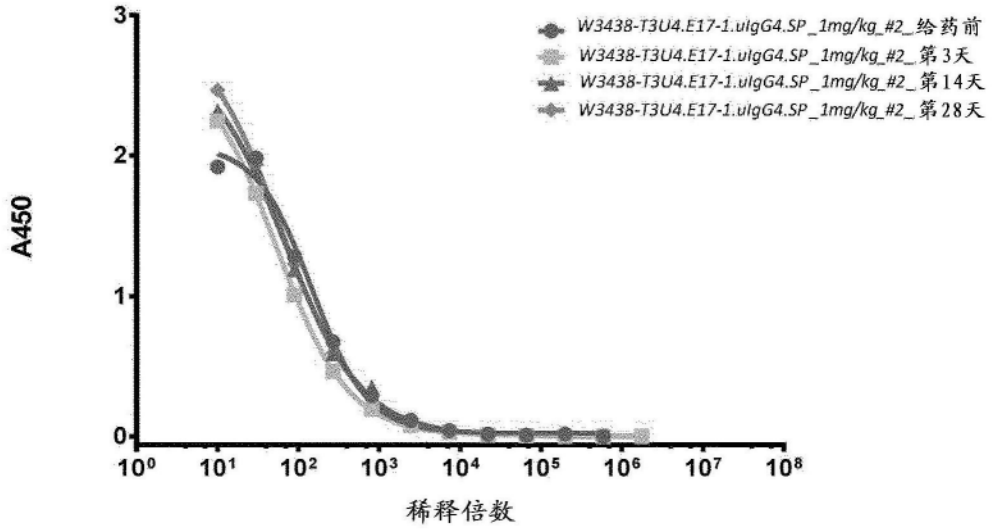
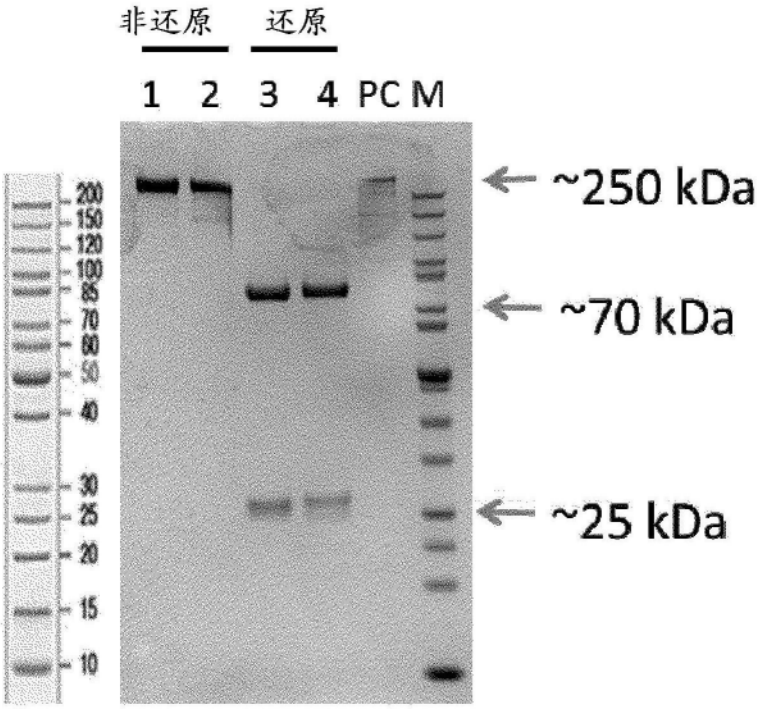


图55B



泳道	蛋白质名称	MW(kDa)
1	W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP	242.7
2	W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP	244.7
3	W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP	22.5+76.6+22.2
4	W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP	21.8+77.1+23.4
PC	BMK	250
M	PageRuler™ 未染色蛋白质梯度	

图56A

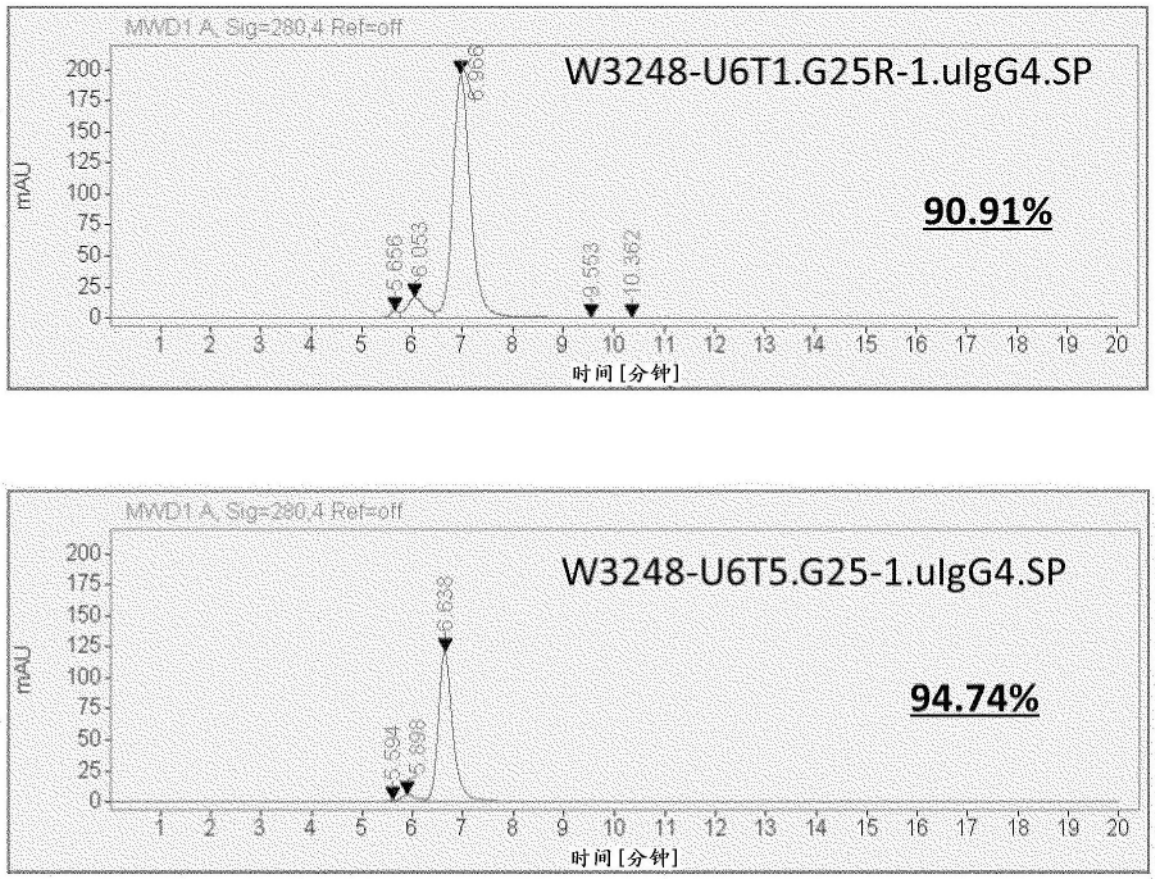
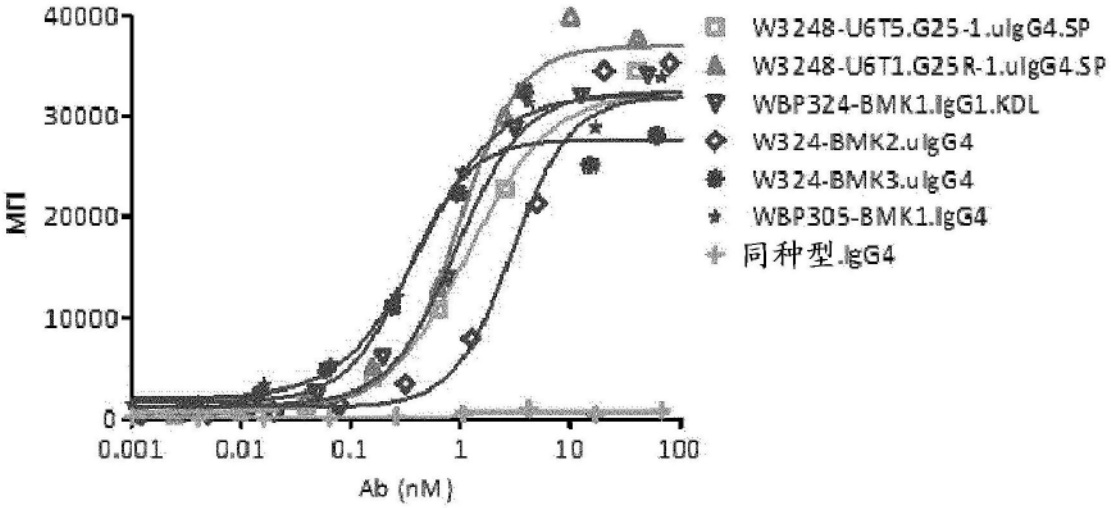


图56B

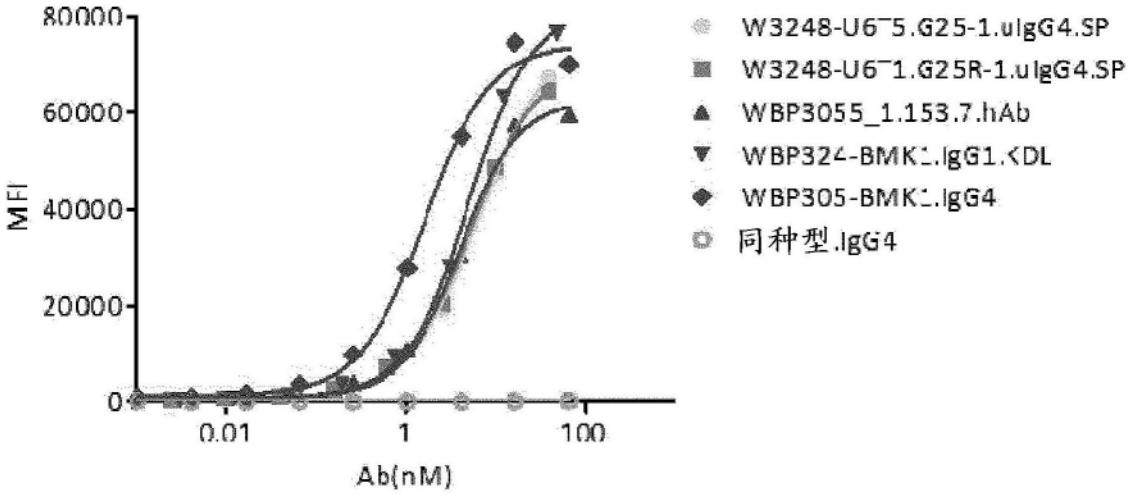
抗体	同种型	T_h 1(℃)	T_h 2(℃)
W3248-U6T1.G25R-1.ulgG4.SP	hIgG4, kappa	60.8	73.9
W3248-U6T5.G25-1.ulgG4.SP	hIgG4, kappa	63.4	-
W324-BMK1.ulgG1.KDL	hIgG1, kappa	57.4	79.6

图57



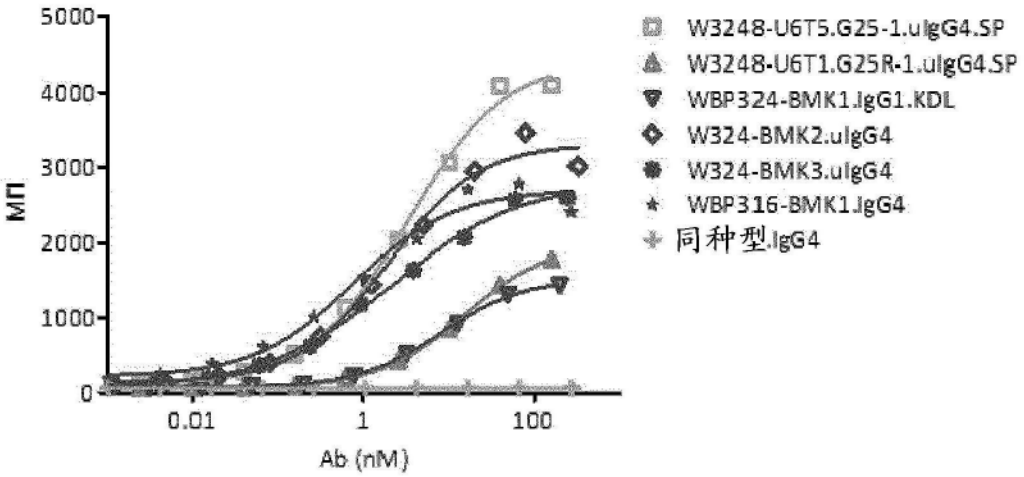
抗体	EC_{50} (nM)	MFI
W3248-U6T5.G25-1.ulgG4.SP	1.176	32427
W3248-U6T1.G25R-1.ulgG4.SP	0.948	37076
WBP324-BMK1.lgG1.KDL	0.9131	32468
W324-BMK2.ulgG4	2.943	31973
W324-BMK3.ulgG4	0.3317	27715
WBP305-BMK1.lgG4	0.3528	28771

图58



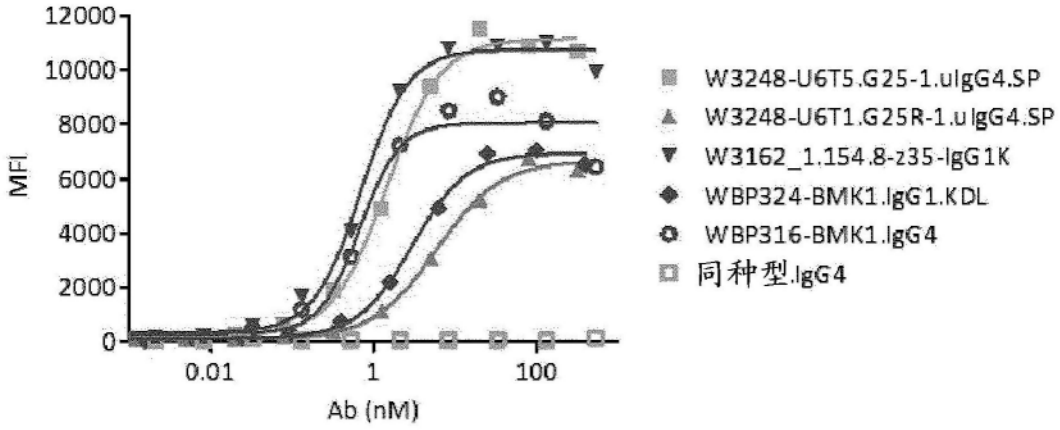
抗体	EC_{50} (nM)	Top(MFI)
W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP	5.131	68107
W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP	4.709	66813
WBP3055_1.153.7.hAb	3.482	56664
WBP324-BMK1.IgG1.KDL	4.661	78382
WBP305-BMK1.IgG4	1.435	69649

图59



抗体	EC_{50} (nM)	MFI
W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP	3.173	4442
W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP	14.99	2021
WBP324-BMK1.IgG1.KDL	7.977	1535
W324-BMK2.uIgG4	1.91	3322
W324-BMK3.uIgG4	2.114	2811
WBP316-BMK1.IgG4	0.7471	2699

图60

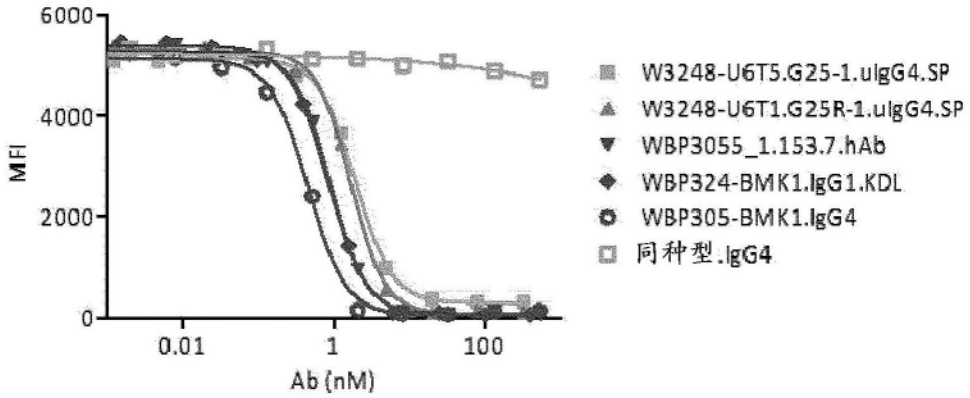


抗体	EC_{50} (nM)	Top(MFI)
W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP	1.45	11156
W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP	5.872	6653
W3162_1.154.8-z35-IgG1K	0.6994	10757
WBP324-BMK1.IgG1.KDL	2.98	6951
WBP316-BMK1.IgG4	0.6737	8052

图61

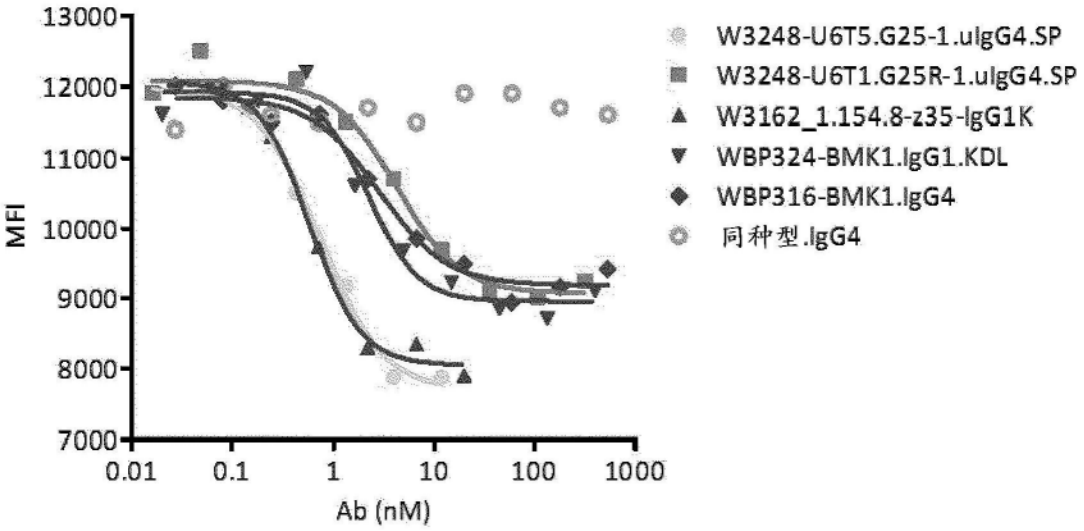
分析物	配体	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
CTLA4	W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP	8.08E+05	2.88E-05	3.56E-11
	W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP	1.83E+05	6.54E-05	3.57E-10
	WBP316-BMK1.uIgG4.SPK	3.83E+05	4.97E-05	1.30E-10
PD-1	W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP	5.42E+05	6.75E-04	1.24E-09
	W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP	6.42E+05	8.44E-04	1.32E-09
	亲本抗体	3.27E+05	6.14E-04	1.88E-09

图62



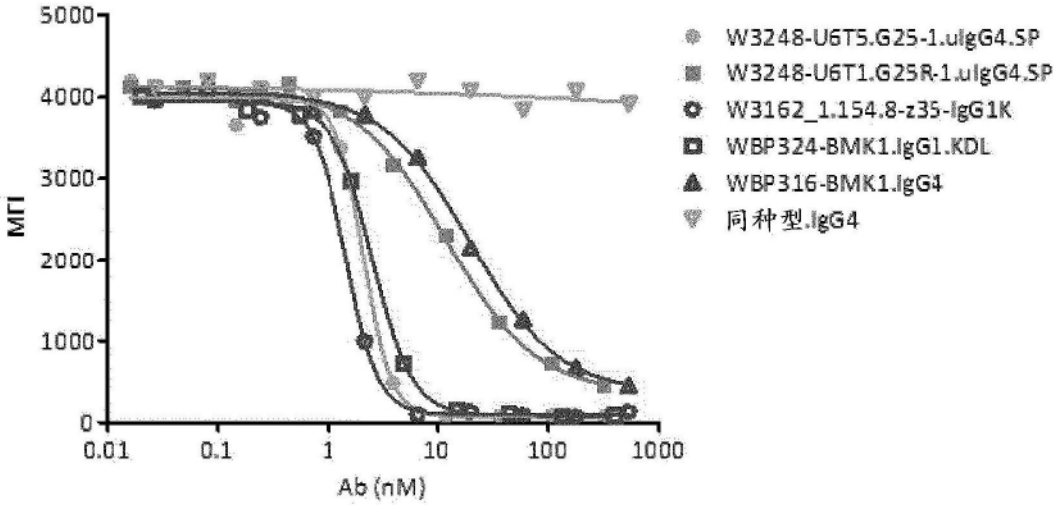
抗体	IC_{50} (nM)	抑制%
W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP	1.917	94.4
W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP	1.670	98.6
WBP3055_1.153.7.hAb	0.888	98.6
WBP324-BMK1.IgG1.KDL	0.8308	99.4
WBP305-BMK1.IgG4	0.4536	99.1

图63



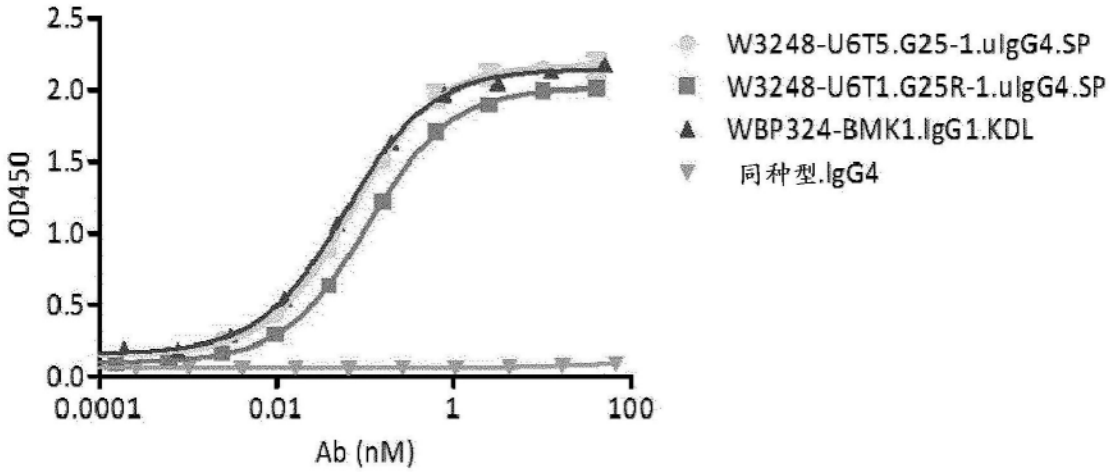
抗体	IC_{50} (nM)	抑制%
W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP	0.7581	35.9
W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP	4.300	24.4
W3162_1.154.8-z35-IgG1K	0.5935	32.9
WBP324-BMK1.IgG1.KDL	2.267	25.3
WBP316-BMK1.IgG4	2.862	23.4

图64



抗体	IC_{50} (nM)	抑制%
W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP	2.138	98.2
W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP	11.98	91.0
W3162_1.154.8-z35-IgG1K	1.468	97.6
WBP324-BMK1.IgG1.KDL	2.553	97.9
WBP316-BMK1.IgG4	19.82	90.9

图65



抗体	EC_{50} (nM)	Top(OD450)
W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP	0.0710	2.178
W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP	0.1072	2.016
WBP324-BMK1.IgG1.KDL	0.0599	2.145

图66

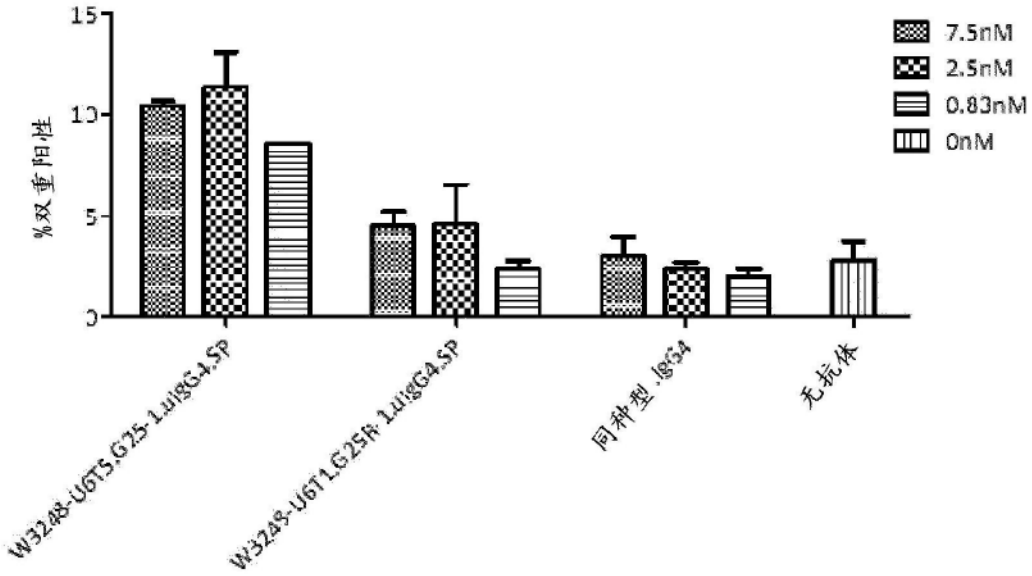
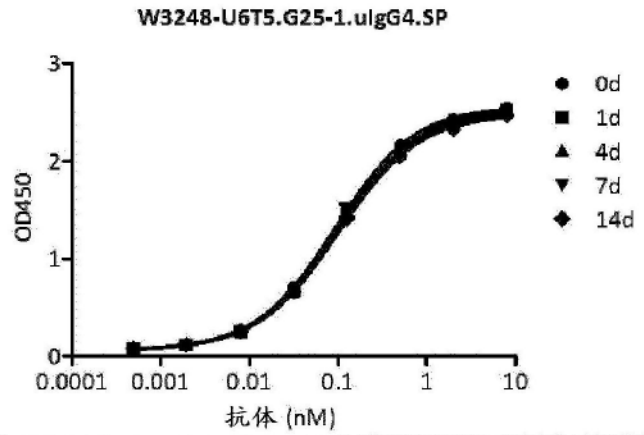
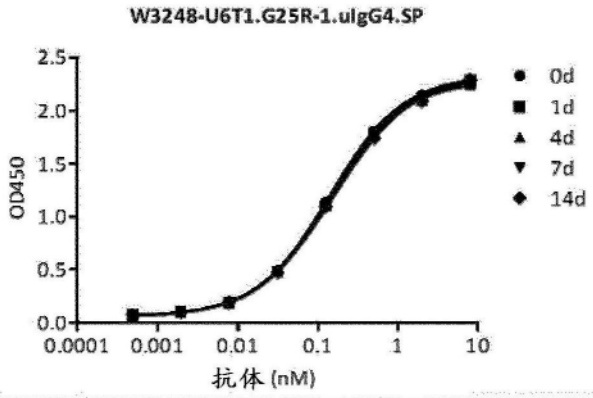


图67



W3248-U6T5.G25-1.uIgG4.SP	EC_{50} (nM)	Top (MFI)
0d	0.09203	2.559
1d	0.09778	2.541
4d	0.09443	2.516
7d	0.1014	2.502
14d	0.09894	2.482

图68A



W3248-U6T1.G25R-1.uIgG4.SP	EC_{50} (nM)	Top (MFI)
0d	0.14	2.328
1d	0.1475	2.318
4d	0.1406	2.286
7d	0.1446	2.285
14d	0.1561	2.333

图68B