(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114409786 B
(45)授权公告日 2025.02.11

(21)申请号 202210126917.0
(22)申请日 2018.12.19
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114409786 A
(43)申请公布日 2022.04.29
(30)优先权数据
62/607,917 2017.12.20 US
(62)分案原申请数据
201880083036.7 2018.12.19
(73)专利权人 和铂医药(上海)有限责任公司
地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园区蔡伦路987号7层
(72)发明人 甘馨 何云 沈宇强 赵久乔 戎一平 F·格罗斯维尔德 D·德拉贝克 M(R)·范哈佩恩 R·扬森
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 邹宗亮 涂滔
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
(56)对比文件
CN 101578296 A,2009.11.11
CN 107056940 A,2017.08.18
审查员 周韵品

权利要求书2页 说明书38页
序列表96页 附图11页

(54)发明名称

结合CTLA-4的抗体及其用途

(57)摘要

公开了分离的单克隆抗体,其包含CD152结合结构域,其中抗体与人CD152特异性结合。还提供了制备和使用抗体以治疗包括癌症和自身免疫性疾病的疾病的方法。

CN 114409786 B

1.分离的单克隆抗体,其包含CD152结合结构域,其中所述CD152结合结构域包含包括CDR1、CDR2和CDR3的免疫球蛋白重链可变区,其中所述CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别如以下所示:

(1)SEQ ID NO:16、17和18;

(2)SEQ ID NO:58、59和60;或

(3)SEQ ID NO:64、65和66,

其中所述抗体不包含免疫球蛋白轻链。

2.权利要求1的分离的单克隆抗体,其中所述抗体是仅重链的抗体。

3.权利要求1或2的分离的单克隆抗体,其中所述抗体包含两条免疫球蛋白重链。

4.权利要求1至3中任一项的分离的单克隆抗体,其中所述抗体由两条免疫球蛋白重链组成。

5.权利要求1至4中任一项的分离的单克隆抗体,其中所述免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:15、57或63具有至少90%一致性的氨基酸序列。

6.权利要求5的分离的单克隆抗体,其中所述免疫球蛋白重链可变域包含与SEQ ID NO:15、57或63具有至少95%一致性的氨基酸序列。

7.权利要求5的分离的单克隆抗体,其中所述免疫球蛋白重链可变域包含如SEQ ID NO:15、57或63所示的氨基酸序列。

8.权利要求3至7中任一项的分离的单克隆抗体,其中所述两条免疫球蛋白重链的至少一条包含与SEQ ID NO:14、56、62、116、164或176具有至少90%一致性的氨基酸序列。

9.权利要求8的分离的单克隆抗体,其中所述两条免疫球蛋白重链的至少一条包含与SEQ ID NO:14、56、62、116、164或176具有至少95%一致性的氨基酸序列。

10.权利要求8的分离的单克隆抗体,其中所述两条免疫球蛋白重链的至少一条包含如SEQ ID NO:14、56、62、116、164或176所示的氨基酸序列。

11.权利要求1至10中任一项的分离的单克隆抗体,其表现出以下特性的一种或组合:(a)与人CD152结合;(b)与猴CD152特异性结合;(c)不与小鼠CD152结合;(d)阻断CD152与CD80、CD86或两者的结合;(e)促进免疫细胞分泌IL-2;(f)诱导T细胞活化;(g)刺激免疫细胞的抗肿瘤免疫应答。

12.权利要求1至11中任一项的分离的单克隆抗体,其表现出以下特性的一种或组合:(a)以比伊匹单抗(ipilimumab)类似物的亲和力更高的亲和力与人CD152结合;(b)以$1.0*10^{-9}$M或更小的K_d从人CD152解离;(c)以比伊匹单抗类似物的K_d更低的K_d从人CD152解离,

其中所述伊匹单抗类似物包含具有SEQ ID NO:199的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:200的氨基酸序列的轻链。

13.权利要求1至12中任一项的分离的单克隆抗体,其中所述抗体以$6.0*10^{-11}$M或更小的K_d从人CD152解离。

14.权利要求1至13中任一项的分离的单克隆抗体,其中所述抗体是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体。

15.药物组合物,其包含权利要求1至14中任一项的分离的单克隆抗体和药学上可接受的赋形剂。

16.权利要求15的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂选自下组:载体、表面

活性剂、增稠剂或乳化剂、固体粘合剂、分散或悬浮助剂、增溶剂、着色剂、调味剂、包衣、崩解剂、润滑剂、甜味剂、防腐剂、等渗剂及其组合。

17.权利要求15或16的药物组合物,其进一步包含第二抗体,其中所述第二抗体是免疫刺激抗体或共刺激抗体。

18.核酸分子,其编码权利要求1至14中任一项的分离的单克隆抗体。

19.权利要求18的核酸分子,其中所述核酸分子包含与SEQ ID NO:13、55、61、115、163或175具有至少90%一致性的核苷酸序列。

20.权利要求19的核酸分子,其中所述核酸分子包含与SEQ ID NO:13、55、61、115、163或175具有至少95%一致性的核苷酸序列。

21.权利要求19的核酸分子,其中所述核酸分子包含如SEQ ID NO:13、55、61、115、163或175所示的核苷酸序列。

22.表达载体,其包含权利要求18-21中任一项的核酸分子,其中所述核酸分子与适合于在宿主细胞中表达核酸区段的调节序列可操作地连接。

23.宿主细胞,其包含权利要求22的表达载体。

24.权利要求1至14中任一项的分离的单克隆抗体或权利要求15至17中任一项的药物组合物在制备用于治疗病症的药物中的用途,其中所述病症是实体瘤。

25.权利要求24的用途,其中所述实体瘤选自下组:肾细胞癌、结直肠癌、乳腺癌、上皮鳞状细胞癌、黑色素瘤、骨髓瘤、胃癌、脑癌、肺癌、胰腺癌、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸癌、甲状腺癌和头颈癌。

26.权利要求24的用途,其中所述实体瘤是结肠癌。

27.权利要求24-26中任一项的用途,其中所述药物进一步含有另外的治疗剂。

28.权利要求27的用途,其中所述另外的治疗剂是抗癌剂。

结合CTLA-4的抗体及其用途

[0001] 本申请是基于申请日为2018年12月19日,优先权日为2017年12月20日,申请号为201880083036.7,发明名称为:“结合CTLA-4的抗体及其用途”的专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及单克隆抗CTLA-4抗体、编码该抗体的核酸、含有该核酸的表达载体和重组细胞以及包含该抗体的药物组合物。还提供了制备该抗体的方法以及使用该抗体治疗包括癌症和自身免疫性疾病在内的疾病的方法。

发明背景

[0003] 癌症免疫疗法是癌症治疗中的最新突破,它利用患者自身的免疫系统攻击肿瘤细胞。在肿瘤微环境中促进强大的CD8 T细胞依赖性细胞毒性应答对于产生有效的抗肿瘤免疫应答非常重要。然而,肿瘤倾向于通过利用T细胞抑制机制来逃避免疫监视。肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的耗竭导致细胞毒性T细胞的无反应性和肿瘤细胞的逃逸(Wherry and Kurachi,2015,Nat Rev Immunol.,2015,15:486-499;Dyck and Mills,2017,Eur.J.Immunol.,47(5):765-779)。

[0004] 免疫检查点蛋白的抑制剂具有治疗多种肿瘤,如转移性黑色素瘤、肺癌、乳腺癌和肾细胞癌的潜力。CTLA-4(CD152)是T细胞表面上的此类抑制性检查点分子。它最初是通过鼠溶细胞性T细胞cDNA文库的差异筛选来鉴定的(Brunet et al.,1987,Nature,328:267-270)。提示了CTLA-4可以充当T细胞活化的负调节物(Walunas et al.,1994,Immunity,1:405-413)。CTLA-4在调节性T细胞的表面上组成性表达,但数量相对较低。它在T细胞活化后上调。活化后,CTLA-4与CD80(B7.1)和CD86(B7.2)相互作用,CD80(B7.1)和CD86(B7.2)也是CD28的配体,其结合亲和力比CD28高得多(van der Merwe et al.,1997,J Exp Med.185:393-403;Alegre et al.,2001,Nat Rev Immunol,1:220-228)。CD28信号传导促进T细胞活化,而CTLA-4与其配体B7.1和B7.2的相互作用阻止T细胞的进一步活化。

[0005] CTLA-4拮抗剂引人注目,因为显示了用拮抗剂阻断CTLA-4为针对肿瘤的有效疗法(美国专利号6,984,720)。使用拮抗剂如抗CTLA-4mAb对该表面受体进行抑制增强效应CD4和CD8 T细胞应答,并降低Treg细胞的抑制功能。近年来,基于CTLA-4拮抗剂的治疗进展很快。伊匹单抗(ipilimumab)(VERYOR®)是一种人源化抗体且阻断CTLA-4的作用,其增强T细胞对肿瘤细胞的应答。伊匹单抗是首个在随机对照3期临床试验中显示出改进患有转移性黑色素瘤的患者的总生存的药物。在以前用其他疗法治疗的患者中以3mg/kg的剂量作为单一疗法以及在初治患者中以10mg/kg的剂量与达卡巴嗪(dacarbazine)组合,它都有可控的安全性概况。除恶性黑色素瘤外,伊匹单抗也正在开发用于前列腺癌和非小细胞肺癌的治疗。

[0006] 然而,尽管有上述进展,仍期望具有改进的亲和力、特异性和可开发性的CTLA-4拮抗剂。另外,还需要涉及在人类中有效抑制CTLA-4信号传导活性,同时引起最小的不良副作用的抗CTLA-4抗体的更有效的疗法。

发明概述

[0007] 公开了分离的单克隆抗体,其包含CD152结合结构域,其中CD152结合结构域包含包括CDR1、CDR2和CDR3的免疫球蛋白重链可变区,其中CDR1、CDR2和CDR3分别包含与以下具有至少80%、85%、88%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%一致性的氨基酸序列:(1)SEQ ID NO:4、5和6;(2)SEQ ID NO:10、11和12;(3)SEQ ID NO:16、17和18;(4)SEQ ID NO:22、23和24;(5)SEQ ID NO:28、29和30;(6)SEQ ID NO:34、35和36;(7)SEQ ID NO:40、41和42;(8)SEQ ID NO:46、47和48;(9)SEQ ID NO:52、53和54;(10)SEQ ID NO:58、59和60;(11)SEQ ID NO:64、65和66;(12)SEQ ID NO:70、71和72;(13)SEQ ID NO:76、77和78;(14)SEQ ID NO:82、83和84;(15)SEQ ID NO:88、89和90;(16)SEQ ID NO:94、95和96;(17)SEQ ID NO:100、101和102;(18)SEQ ID NO:106、107和108;(19)SEQ ID NO:112、113和114;(20)SEQ ID NO:118、119和120;(21)SEQ ID NO:124、125和126;(22)SEQ ID NO:130、131和132;(23)SEQ ID NO:136、137和138;(24)SEQ ID NO:142、143和144;(25)SEQ ID NO:148、149和150;(26)SEQ ID NO:154、155和156;(27)SEQ ID NO:160、161和162;(28)SEQ ID NO:166、167和168;(29)SEQ ID NO:172、173和174;(30)SEQ ID NO:178、179和180;(31)SEQ ID NO:184、185和186;或(32)SEQ ID NO:190、191和192。

[0008] 在一些情况下,抗体是仅重链的抗体。在一些情况下,抗体不包含免疫球蛋白轻链。在一些情况下,抗体包含一条免疫球蛋白重链。在一些情况下,抗体包含两条免疫球蛋白重链。在一些情况下,抗体由两条免疫球蛋白重链组成。在一些情况下,两条免疫球蛋白重链的至少一条包含与SEQ ID NO:2、8、14、20、26、32、38、44、50、56、62、68、74、80、86、92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182或188具有至少80%、85%、88%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%一致性的氨基酸序列。

[0009] 在一些情况下,免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:3、9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、87、93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183或189具有至少80%、85%、88%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%一致性的氨基酸序列。

[0010] 在一些情况下,抗体与人CD152特异性结合。在一些情况下,抗体以高亲和力与人CD152结合。在一些情况下,抗体以比伊匹单抗类似物更高的亲和力与人CD152结合。在一些情况下,抗体以比伊匹单抗类似物高至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍或至少100倍的亲和力与人CD152结合。

[0011] 在一些情况下,抗体以$1.0*10^{-7}$M或更小的K_d从人CD152解离。在一些情况下,抗体以$1.0*10^{-8}$M或更小的K_d从人CD152解离。在一些情况下,抗体以$1.0*10^{-9}$M或更小的K_d从人CD152解离。在一些情况下,抗体以$1.0*10^{-10}$M或更小的K_d从人CD152解离。在一些情况下,抗体以$1.0*10^{-11}$M或更小的K_d从人CD152解离。在一些情况下,K_d为$6.0*10^{-11}$M或更小。在一些情况下,抗体以比伊匹单抗类似物更低的K_d从人CD152解离。在一些情况下,抗体以比伊匹单抗类似物低至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍或至少100倍的K_d从人CD152解离。在一些情况下,通过表面等离子体共振测定K_d。

[0012] 在一些情况下,抗体与猴CD152特异性结合。在一些情况下,抗体不与猴CD152特异性结合。在一些情况下,抗体阻断CD152与CD80、CD86或两者的结合。在一些情况下,抗体促进免疫细胞分泌IL-2。在一些情况下,抗体诱导T细胞活化。在一些情况下,抗体刺激免疫细

胞的抗肿瘤免疫应答。在一些情况下,抗体是人、人源化或嵌合抗体。

[0013] 在另一方面,本文公开了分离的单克隆仅重链的抗体,其包含CD152结合结构域,其中抗体与人CD152特异性结合。在一些情况下,抗体不包含免疫球蛋白轻链。在一些情况下,抗体包含一条免疫球蛋白重链。在一些情况下,抗体包含两条免疫球蛋白重链。在一些情况下,抗体由两条免疫球蛋白重链组成。

[0014] 在一些情况下,抗体以高亲和力与人CD152结合。在一些情况下,抗体以比伊匹单抗类似物更高的亲和力与人CD152结合。在一些情况下,抗体以比伊匹单抗类似物高至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍或至少100倍的亲和力与人CD152结合。

[0015] 在一些情况下,抗体以$1.0*10^{-7}$M或更小的K_d从人CD152解离。在一些情况下,抗体以$1.0*10^{-8}$M或更小的K_d从人CD152解离。在一些情况下,抗体以$1.0*10^{-9}$M或更小的K_d从人CD152解离。在一些情况下,抗体以$1.0*10^{-10}$M或更小的K_d从人CD152解离。在一些情况下,抗体以$1.0*10^{-11}$M或更小的K_d从人CD152解离。在一些情况下,K_d为$6.0*10^{-11}$M或更小。在一些情况下,抗体以比伊匹单抗类似物更低的K_d从人CD152解离。在一些情况下,抗体以比伊匹单抗类似物低至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍或至少100倍的K_d从人CD152解离。在一些情况下,通过表面等离子体共振测定K_d。

[0016] 在一些情况下,抗体与猴CD152特异性结合。在一些情况下,抗体不与猴CD152特异性结合。在一些情况下,CD152结合结构域包含包括CDR1、CDR2和CDR3的免疫球蛋白重链可变区,其中CDR1、CDR2和CDR3分别包含与以下具有至少80%、85%、88%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%一致性的氨基酸序列:(1)SEQ ID NO:4、5和6;(2)SEQ ID NO:10、11和12;(3)SEQ ID NO:16、17和18;(4)SEQ ID NO:22、23和24;(5)SEQ ID NO:28、29和30;(6)SEQ ID NO:34、35和36;(7)SEQ ID NO:40、41和42;(8)SEQ ID NO:46、47和48;(9)SEQ ID NO:52、53和54;(10)SEQ ID NO:58、59和60;(11)SEQ ID NO:64、65和66;(12)SEQ ID NO:70、71和72;(13)SEQ ID NO:76、77和78;(14)SEQ ID NO:82、83和84;(15)SEQ ID NO:88、89和90;(16)SEQ ID NO:94、95和96;(17)SEQ ID NO:100、101和102;(18)SEQ ID NO:106、107和108;(19)SEQ ID NO:112、113和114;(20)SEQ ID NO:118、119和120;(21)SEQ ID NO:124、125和126;(22)SEQ ID NO:130、131和132;(23)SEQ ID NO:136、137和138;(24)SEQ ID NO:142、143和144;(25)SEQ ID NO:148、149和150;(26)SEQ ID NO:154、155和156;(27)SEQ ID NO:160、161和162;(28)SEQ ID NO:166、167和168;(29)SEQ ID NO:172、173和174;(30)SEQ ID NO:178、179和180;(31)SEQ ID NO:184、185和186;或(32)SEQ ID NO:190、191和192。

[0017] 在一些情况下,CD152结合结构域包含至少一条免疫球蛋白重链,其中免疫球蛋白重链包含与SEQ ID NO:2、8、14、20、26、32、38、44、50、56、62、68、74、80、86、92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182或188具有至少80%、85%、88%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%一致性的氨基酸序列。在一些情况下,免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:3、9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、87、93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183或189具有至少80%、85%、88%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%一致性的氨基酸序列。

[0018] 在一些情况下,抗体阻断CD152与CD80、CD86或两者的结合。在一些情况下,抗体促

进免疫细胞分泌IL-2。在一些情况下,抗体诱导T细胞活化。在一些情况下,抗体刺激免疫细胞的抗肿瘤免疫应答。在一些情况下,抗体是人、人源化或嵌合抗体。

[0019] 在另一方面,本文公开了药物组合物,其包含本文公开的任何抗体及其药学上可接受的赋形剂。在一些情况下,药学上可接受的赋形剂选自下组:载体、表面活性剂、增稠剂或乳化剂、固体粘合剂、分散或悬浮助剂、增溶剂、着色剂、调味剂、包衣、崩解剂、润滑剂、甜味剂、防腐剂、等渗剂及其组合。在一些情况下,药物组合物进一步包含第二抗体,其中第二抗体是免疫刺激抗体或共刺激抗体。在一些情况下,免疫刺激抗体选自下组:抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗LAG-3抗体、抗TIM3抗体、抗STAT3抗体和抗ROR1抗体。在一些情况下,共刺激抗体是抗CD137抗体或抗GITR抗体。

[0020] 在另一方面,本文公开了分离的核酸分子,其编码本文公开的任何抗体。在一些情况下,核酸分子包含与SEQ ID NO:1、7、13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、163、169、175、181或187具有至少80%、85%、88%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%一致性的核苷酸序列。在一些情况下,核酸分子包含SEQ ID NO:1、7、13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、163、169、175、181或187中所示的核苷酸序列。

[0021] 在另一方面,本文公开了表达载体,其包含编码本文公开的任何抗体的核酸区段,其中核酸区段与适合于在宿主细胞中表达核酸区段的调节序列可操作地连接。在一些情况下,核酸区段包含与SEQ ID NO:1、7、13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、163、169、175、181或187具有至少80%、85%、88%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%一致性的核苷酸序列。在一些情况下,核酸区段包含SEQ ID NO:1、7、13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、163、169、175、181或187中所示的核苷酸序列。

[0022] 在另一方面,本文公开了宿主细胞,其包含本文公开的任何表达载体。

[0023] 在另一方面,本文公开了用于产生CD152结合单克隆抗体的方法,该方法包括:在表达核酸区段的条件下培养包含任何表达载体的宿主细胞,从而产生CD152结合单克隆抗体。在一些情况下,宿主细胞是CHO、HEK293或COS宿主细胞系。在一些情况下,CHO宿主细胞系是CHO-K1细胞系。在一些情况下,方法进一步包括回收CD152结合单克隆抗体。

[0024] 在另一方面,本文公开了诱导针对表达肿瘤相关抗原的细胞的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)的方法,该方法包括:使T细胞与本文公开的任何抗体接触,其中所述接触在诱导针对表达肿瘤相关抗原的细胞的ADCC的条件下进行。

[0025] 在另一方面,本文公开了用于治疗受试者中病症的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本文公开的任何抗体或本文公开的任何药物组合物。在一些情况下,病症是癌症。在一些情况下,癌症选自下组:白血病、淋巴瘤、CLL、小淋巴细胞性淋巴瘤、边缘细胞B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、肾细胞癌、结肠癌、结直肠癌、乳腺癌、上皮鳞状细胞癌、黑色素瘤、骨髓瘤、胃癌、脑癌、肺癌、胰腺癌、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸癌、甲状腺癌和头颈癌。在一些情况下,方法进一步包括治疗剂。在一些情况下,治疗剂是抗癌药。在一些情况下,治疗剂是伊匹单抗或其生物仿制药产品。在一些情况下,病症是自身免疫性疾病。

[0026] 在另一方面,本文公开了本文公开的任何药物组合物在制备用于治疗病症的药物

中的用途。在一些情况下,病症是癌症。在一些情况下,癌症选自下组:白血病、淋巴瘤、CLL、小淋巴细胞性淋巴瘤、边缘细胞B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、肾细胞癌、结肠癌、结直肠癌、乳腺癌、上皮鳞状细胞癌、黑色素瘤、骨髓瘤、胃癌、脑癌、肺癌、胰腺癌、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸癌、甲状腺癌和头颈癌。在一些情况下,病症是自身免疫性疾病。

[0027] 在另一方面,本发明涉及分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其具有包含CDR1区、CDR2区和CDR3区的重链可变区,其中CDR1区、CDR2区和CDR3区分别包含与以下具有至少80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%一致性的氨基酸序列:(1)SEQ ID NO:4、5和6;(2)SEQ ID NO:10、11和12;(3)SEQ ID NO:16、17和18;(4)SEQ ID NO:22、23和24;(5)SEQ ID NO:28、29和30;(6)SEQ ID NO:34、35和36;(7)SEQ ID NO:40、41和42;(8)SEQ ID NO:46、47和48;(9)SEQ ID NO:52、53和54;(10)SEQ ID NO:58、59和60;(11)SEQ ID NO:64、65和66;(12)SEQ ID NO:70、71和72;(13)SEQ ID NO:76、77和78;(14)SEQ ID NO:82、83和84;(15)SEQ ID NO:88、89和90;(16)SEQ ID NO:94、95和96;(17)SEQ ID NO:100、101和102;(18)SEQ ID NO:106、107和108;(19)SEQ ID NO:112、113和114;(20)SEQ ID NO:118、119和120;(21)SEQ ID NO:124、125和126;(22)SEQ ID NO:130、131和132;(23)SEQ ID NO:136、137和138;(24)SEQ ID NO:142、143和144;(25)SEQ ID NO:148、149和150;(26)SEQ ID NO:154、155和156;(27)SEQ ID NO:160、161和162;(28)SEQ ID NO:166、167和168;(29)SEQ ID NO:172、173和174;(30)SEQ ID NO:178、179和180;(31)SEQ ID NO:184、185和186;或(32)SEQ ID NO:190、191和192;其中抗体或其抗原结合片段结合CTLA-4。

[0028] 在另一方面,本发明的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分包含重链可变区,其包含与SEQ ID NO:3、9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、87、93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183或189具有至少80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%一致性的氨基酸序列。

[0029] 在一个实施方案中,本发明的抗体包含重链,其包含与SEQ ID NO:2、8、14、20、26、32、38、44、50、56、62、68、74、80、86、92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182或188具有至少80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%一致性的氨基酸序列,其可以由与SEQ ID NO:1、7、13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、157、163、169、175、181或187具有至少80%、85%、90%、95%、98%、99%或100%一致性的核酸序列编码。

[0030] 在一些实施方案中,本发明的抗体基本上由如上文所述的两条重链组成或由之组成。

[0031] 在本发明的另一方面,抗体或其抗原结合部分是免疫缀合物的一部分,该免疫缀合物包含与抗体连接的治疗剂,例如细胞毒素或放射性同位素。在另一方面,抗体是双特异性分子的一部分,该双特异性分子包含与所述抗体或其抗原结合部分具有不同结合特异性的第二功能部分(例如,第二抗体)。在另一方面,本发明的抗体或其抗原结合部分可以制备成嵌合抗原受体(CAR)或工程化T细胞受体的一部分。本发明的抗体或其抗原结合部分也可以由溶瘤病毒编码或与溶瘤病毒联合使用。

[0032] 还提供了药物组合物,其包含本发明的抗体或其抗原结合部分、免疫缀合物、双特异性分子、嵌合抗原受体、工程化T细胞受体或溶瘤病毒,其任选地配制在药学上可接受的载体中。

[0033] 药物组合物可以进一步包含其他抗癌剂。药物组合物可以进一步包含至少一种选自下组的另外的免疫刺激抗体:抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗LAG-3抗体、抗TIM3抗体、抗STAT3抗体和抗ROR1抗体,和/或共刺激抗体,其可以是抗CD137抗体或抗GITR抗体。

[0034] 还提供了编码本发明的抗体或其抗原结合部分(例如,可变区和/或CDR)的核酸分子,以及包含该核酸的表达载体和包含该表达载体的宿主细胞。还提供了使用包含表达载体的宿主细胞制备抗CTLA-4抗体的方法,并且该方法包括以下步骤:(i)在宿主细胞中表达抗体,和(ii)从宿主细胞分离抗体。

[0035] 在又一个实施方案中,本发明提供了用于抑制受试者中肿瘤细胞的生长的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本发明的抗体或其抗原结合部分。肿瘤可以是实体瘤或非实体瘤,选自下组:白血病、淋巴瘤、CLL、小淋巴细胞性淋巴瘤、边缘细胞B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、肾细胞癌、结肠癌、结直肠癌、乳腺癌、上皮鳞状细胞癌、黑色素瘤、骨髓瘤、胃癌、脑癌、肺癌、胰腺癌、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸癌、甲状腺癌和头颈癌。优选地,肿瘤是黑色素瘤、前列腺癌或非小细胞肺癌。在又一个实施方案中,本发明提供了用于治疗受试者中自身免疫性疾病的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本发明的抗体或其抗原结合部分。在又一个实施方案中,本发明提供了用于治疗受试者中病毒感染的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本发明的抗体或其抗原结合部分。在另一个实施方案中,方法包括施用本发明的药物组合物、双特异性或免疫缀合物。

[0036] 在另一方面,本发明提供了抗CTLA-4抗体和本发明的组合物,其用于前述方法中,或用于制备用于前述方法中的药物(例如用于治疗)。

[0037] 通过下面的详细描述和实施例,本公开的其他特征和优点将变得显而易见,详细描述和实施例不应被解释为限制性的。在本申请中引用的所有参考文献、Genbank条目、专利和公开的专利申请的内容通过引用明确地并入本文。

[0038] 本发明包括以下实施方案:

[0039] 实施方案1.分离的单克隆抗体,其包含CD152结合结构域,其中所述CD152结合结构域包含包括CDR1、CDR2和CDR3的免疫球蛋白重链可变区,其中所述CDR1、CDR2和CDR3分别包含与以下具有至少80%、85%、88%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%一致性的氨基酸序列:

[0040] (1)SEQ ID NO:4、5和6;

[0041] (2)SEQ ID NO:10、11和12;

[0042] (3)SEQ ID NO:16、17和18;

[0043] (4)SEQ ID NO:22、23和24;

[0044] (5)SEQ ID NO:28、29和30;

[0045] (6)SEQ ID NO:34、35和36;

[0046] (7)SEQ ID NO:40、41和42;

[0047] (8)SEQ ID NO:46、47和48;

[0048] (9)SEQ ID NO:52、53和54;

[0049] (10)SEQ ID NO:58、59和60;

[0050] (11)SEQ ID NO:64、65和66;

[0051] (12)SEQ ID NO:70、71和72;

[0052] (13)SEQ ID NO:76、77和78;

[0053] (14)SEQ ID NO:82、83和84;

[0054] (15)SEQ ID NO:88、89和90;

[0055] (16)SEQ ID NO:94、95和96;

[0056] (17)SEQ ID NO:100、101和102;

[0057] (18)SEQ ID NO:106、107和108;

[0058] (19)SEQ ID NO:112、113和114;

[0059] (20)SEQ ID NO:118、119和120;

[0060] (21)SEQ ID NO:124、125和126;

[0061] (22)SEQ ID NO:130、131和132;

[0062] (23)SEQ ID NO:136、137和138;

[0063] (24)SEQ ID NO:142、143和144;

[0064] (25)SEQ ID NO:148、149和150;

[0065] (26)SEQ ID NO:154、155和156;

[0066] (27)SEQ ID NO:160、161和162;

[0067] (28)SEQ ID NO:166、167和168;

[0068] (29)SEQ ID NO:172、173和174;

[0069] (30)SEQ ID NO:178、179和180;

[0070] (31)SEQ ID NO:184、185和186;或

[0071] (32)SEQ ID NO:190、191和192。

[0072] 实施方案2.实施方案1的分离的单克隆抗体,其中所述抗体是仅重链的抗体。

[0073] 实施方案3.实施方案1或2的分离的单克隆抗体,其中所述抗体包含两条免疫球蛋白重链。

[0074] 实施方案4.实施方案1至3中任一项的分离的单克隆抗体,其中所述抗体由两条免疫球蛋白重链组成。

[0075] 实施方案5.实施方案3或4的分离的单克隆抗体,其中所述两条免疫球蛋白重链的至少一条包含与SEQ ID NO:2、8、14、20、26、32、38、44、50、56、62、68、74、80、86、92、98、104、110、116、122、128、134、140、146、152、158、164、170、176、182或188具有至少80%、85%、88%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%一致性的氨基酸序列。

[0076] 实施方案6.实施方案1至5中任一项的分离的单克隆抗体,其中所述免疫球蛋白重链可变区包含与SEQ ID NO:3、9、15、21、27、33、39、45、51、57、63、69、75、81、87、93、99、105、111、117、123、129、135、141、147、153、159、165、171、177、183或189具有至少80%、85%、88%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%一致性的氨基酸序列。

[0077] 实施方案7.实施方案1至6中任一项的分离的单克隆抗体,其表现出以下特性的一种或组合:(a)与人CD152结合;(b)与猴CD152特异性结合;(c)不与小鼠CD152结合;(d)阻断CD152与CD80、CD86或两者的结合;(e)促进免疫细胞分泌IL-2;(f)诱导T细胞活化;(g)刺激免疫细胞的抗肿瘤免疫应答。

[0078] 实施方案8.实施方案1至7中任一项的分离的单克隆抗体,其表现出以下特性的一种或组合:(a)以比伊匹单抗(ipilimumab)类似物的亲和力更高的亲和力与人CD152结合;

(b)以比伊匹单抗类似物的亲和力高至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍或至少100倍的亲和力与人CD152结合;(c)以$1.0*10^{-9}$M或更小的K_d从人CD152解离;(d)以比伊匹单抗类似物的K_d更低的K_d从人CD152解离;(e)以比伊匹单抗类似物的K_d低至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍或至少100倍的K_d从人CD152解离。

[0079] 实施方案9.实施方案1至8中任一项的分离的单克隆抗体,其中所述抗体以$6.0*10^{-11}$M或更小的K_d从人CD152解离。

[0080] 实施方案10.实施方案1至9中任一项的分离的单克隆抗体,其中所述抗体是人、人源化或嵌合抗体。

[0081] 实施方案11.药物组合物,其包含实施方案1至10中任一项的分离的单克隆抗体和药学上可接受的赋形剂。

[0082] 实施方案12.实施方案11的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂选自下组:载体、表面活性剂、增稠剂或乳化剂、固体粘合剂、分散或悬浮助剂、增溶剂、着色剂、调味剂、包衣、崩解剂、润滑剂、甜味剂、防腐剂、等渗剂及其组合。

[0083] 实施方案13.实施方案11或12的药物组合物,其进一步包含第二抗体,其中所述第二抗体是免疫刺激抗体或共刺激抗体。

[0084] 实施方案14.实施方案13的药物组合物,其中所述免疫刺激抗体选自下组:抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗LAG-3抗体、抗TIM3抗体、抗STAT3抗体和抗ROR1抗体。

[0085] 实施方案15.实施方案13或14所述的药物组合物,其中所述共刺激抗体是抗CD137抗体或抗GITR抗体。

[0086] 实施方案16.核酸分子,其编码实施方案1至10中任一项的分离的抗体。

[0087] 实施方案17.实施方案16的核酸分子,其中所述核酸分子包含与SEQ ID NO:1、7、13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、163、169、175、181或187具有至少80%、85%、88%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或100%一致性的核苷酸序列。

[0088] 实施方案18.表达载体,其包含实施方案16或17的核酸分子,其中所述核酸分子与适合于在宿主细胞中表达核酸区段的调节序列可操作地连接。

[0089] 实施方案19.宿主细胞,其包含实施方案18的表达载体。

[0090] 实施方案20.诱导针对表达肿瘤相关抗原的细胞的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)的方法,所述方法包括使T细胞与实施方案1至10中任一项的分离的抗体接触,其中所述接触在诱导所述针对表达肿瘤相关抗原的细胞的ADCC的条件下进行。

[0091] 实施方案21.实施方案1至10中任一项的分离的单克隆抗体或实施方案11至15中任一项的药物组合物在制备用于治疗病症的药物中的用途,其中所述病症是癌症或自身免疫性疾病。

[0092] 实施方案22.实施方案21的用途,其中所述病症是癌症。

[0093] 实施方案23.实施方案22的用途,其中所述癌症选自下组:白血病、淋巴瘤、CLL、小淋巴细胞性淋巴瘤、边缘细胞B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、肾细胞癌、结肠癌、结直肠癌、乳腺癌、上皮鳞状细胞癌、黑色素瘤、骨髓瘤、胃癌、脑癌、肺癌、胰腺癌、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸癌、甲状腺癌和头颈癌。

[0094] 实施方案24.实施方案21至23中任一项的用途,其中所述药物进一步含有另外的

治疗剂。

[0095] 实施方案25.实施方案24的用途,其中所述另外的治疗剂是抗癌剂。

[0096] 实施方案26.实施方案24的用途,其中所述另外的治疗剂是伊匹单抗及其生物仿制药产品。

[0097] 实施方案27.实施方案21的用途,其中所述病症是自身免疫性疾病。

附图简要说明

[0098] 当结合附图进行解释时,将更好地理解前述发明概述以及下面的发明详述。应当理解,本发明不限于附图中所示的实施方案。

[0099] 在附图中:

[0100] 图1显示本发明的抗CTLA-4抗体与在293细胞上表达的人CTLA-4的结合活性。

[0101] 图2显示本发明的抗CTLA-4抗体与在293细胞上表达的食蟹猴CTLA-4的结合活性。

[0102] 图3显示本发明的抗CTLA-4抗体阻断CTLA-4和B7.1之间相互作用的能力。

[0103] 图4A和4B显示在使用来自供体1的PBMC的SEB依赖性T淋巴细胞刺激测定法中,抗CTLA-4抗体CL3、CL5、CL11和CL22(A)以及CL24、CL25和CL30(B)对IL-2分泌的影响。

[0104] 图5A和5B显示抗CTLA-4抗体CL5、CL11、CL22、CL24和CL25(A)以及CL5(B)与人CTLA-4或小鼠CTLA-4的结合能力。

[0105] 图6A和6B显示在使用来自供体2的PBMC的SEB依赖性T淋巴细胞刺激测定法中,抗CTLA-4抗体CL5、CL11及其突变体(A)以及CL22、CL25及其突变体(B)对IL-2分泌的影响。

[0106] 图7显示抗CTLA-4抗体突变体与人CTLA-4的结合活性。

[0107] 图8显示抗CTLA-4抗体突变体对阻断CTLA-4和生物素标记的B7.1以及B7.2之间相互作用的活性。

[0108] 图9显示在使用来自供体3的PBMC的SEB依赖性T淋巴细胞刺激测定法中,抗CTLA-4抗体突变体对IL-2分泌的影响。

[0109] 图10显示如通过BiaCore所测量的抗CTLA-4抗体CL5及其突变体与人或食蟹猴CTLA-4的结合活性。

[0110] 图11显示抗CTLA-4抗体CL5及其突变体在CHO K1-CTLA-4细胞上的体外ADCC活性。

[0111] 图12显示雄性C57BL/6小鼠中抗CTLA-4抗体CL5的血清浓度-时间概况。

[0112] 图13显示抗CTLA4 HCAb浓度的肿瘤与血清比率。

[0113] 图14A、14B和14C显示抗CTLA-4抗体在MC38荷瘤小鼠中的抗肿瘤活性。(A)不同组中的肿瘤生长曲线。(B)时间至终点的Kaplan-Meier生存曲线。(C)随着人抗CTLA-4抗体治疗,小鼠体重保持相对恒定。数据表示为平均值+SEM,N=9。

[0114] 图15A和15B显示人抗CTLA-4抗体在荷MC38的小鼠中对肿瘤生长的抑制。(A)肿瘤生长曲线。(B)随着人抗CTLA-4抗体治疗,小鼠体重保持相对恒定。数据表示为平均值+SEM,N=6。

发明详述

[0115] 总体概述

[0116] 本公开提供了与CD152特异性结合的抗体。这些结合分子可以与CD152和另一靶标

特异性结合。对有此需要的患者施用治疗有效量的CD152结合抗体可用于治疗某些病症,包括某些癌症。抗体与表达CD152的T细胞的结合诱导针对表达肿瘤相关抗原的细胞的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性。本公开的CD152结合疗法在治疗患者中提供了多种优点,例如,有效结合CD152,有效诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性和/或不良事件(例如毒性)风险较低。在某些方面,CD152结合抗体以某些形式(例如,与典型的全长抗体相比的仅重链的抗体)与CD152更有效地结合,导致更高的效力和改进的治疗与CD152有关的病症的效用。

[0117] 定义

[0118] 在此使用的章节标题仅是出于组织目的,并且不应被解释为限制所描述的主题。本文引用的所有文件或文件的部分,包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍和专著,均出于任何目的在此以其整体通过引用明确地并入。如果一个或多个并入的文件或文件的部分定义了与本申请中该术语的定义相矛盾的术语,则以本申请中出现的定义为准。但是,此处引用的任何参考文献、文章、出版物、专利、专利出版物和专利申请的提及不被视为,也不应被视为对它们构成有效的现有技术或形成世界上任何国家公知常识的一部分的承认或任何形式的提示。

[0119] 在本说明书中,除非另有说明,任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应理解为包括所述范围内的任何整数的值,以及在适当时其分数(如整数的十分之一和百分之一)。应当理解,除非另有说明,否则本文所用的术语“一个”和“一种”是指所列举的组分中的“一个或多个”。替代方案(例如“或”)的使用应理解为意指替代方案之一、两者或其任何组合。如本文所用,术语“包括”和“包含”是同义使用的。另外,应当理解,本申请公开了包含本文所述的组分(例如,结构域或区域)和取代基的各种组合的多肽,其程度与每个多肽单独列出的程度相同。因此,单个多肽的特定组分的选择在本公开的范围内。

[0120] 如本文所用,相对于参考数值的术语“约”及其语法等同物可以包括从该值加或减10%的值的范围,如从该值加或减10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的值的范围。例如,数量“约10”包括从9到11的数量。

[0121] 如本文所用,“多肽”或“多肽链”是共价连接的氨基酸的单一、线性和连续排列。它不包括两条以非线性方式如经由链间二硫键连接在一起的多肽链(例如,半个免疫球蛋白分子,其中轻链经由二硫键与重链连接)。多肽可以具有或形成一个或多个链内二硫键。关于本文所述的多肽,涉及对应于SEQ ID NO所指定的氨基酸残基的氨基酸残基包括此类残基的翻译后修饰。

[0122] “蛋白质”是包含一个或多个多肽链的大分子。蛋白质也可以包含非肽组分,如碳水化合物基团。碳水化合物和其他非肽取代基可以通过其中产生蛋白质的细胞添加到蛋白质中,并且将随细胞类型而变化。本文根据蛋白质的氨基酸主链结构来定义蛋白质;取代基如碳水化合物基团通常没有具体规定,但是仍然可以存在。

[0123] 术语“抗体”、“免疫球蛋白”或“Ig”在本文可以可互换地使用,并且意指通过免疫球蛋白分子可变区内的至少一个抗原识别位点来识别并特异性结合靶标的免疫球蛋白分子,所述靶标如蛋白质、多肽、肽、碳水化合物、多核苷酸、脂质,或前述的组合。如本文所用,术语“抗体”涵盖完整的多克隆抗体、完整的单克隆抗体、抗体片段(如Fab、Fab′、$F(ab')_2$和Fμ片段)、单链Fμ(scFv)突变体、多特异性抗体如双特异性抗体(包括双结合抗体)、嵌合抗体、人源化抗体、人抗体、包含抗体的抗原决定部分的融合蛋白,以及包含抗原识别位点的

任何其他经修饰的免疫球蛋白分子,只要抗体表现出所期望的生物活性。术语“抗体”也可以指分子量为约150kDa的Y形糖蛋白,其由四条多肽链:两条轻(L)链和两条重(H)链组成。有五种类型的哺乳动物Ig重链同种型,由希腊字母alpha(α)、delta(δ)、epsilon(ε)、gamma(γ)和mu(μ)表示。重链的类型分别定义了抗体的类别,即IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。基于恒定结构域序列和功能的差异,将γ和α类进一步分为亚类,例如IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。在哺乳动物中,有两种类型的免疫球蛋白轻链,λ和κ。

[0124] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从基本上均质的抗体的群体(即,除了可以以少量存在的可能的天然存在的突变和/或翻译后修饰(例如异构化、酰胺化)外,构成群体的各个抗体是相同的)获得的抗体。单克隆抗体针对单一抗原位点具有高度特异性。与通常包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相反,每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。除了其特异性之外,单克隆抗体的优势在于它们是由杂交瘤培养物合成的,不受其他免疫球蛋白的污染。修饰语“单克隆”表示抗体的特征是从基本上均质的抗体群体获得的,并且不应解释为要求通过任何特定方法来生产抗体。例如,可以通过多种技术制备根据本发明使用的单克隆抗体,包括例如,杂交瘤方法(例如,Kohler and Milstein,Nature,256:495-97(1975);Hongo et al.,Hybridoma,14(3):253-260(1995),Harlow et al.,Antibodies:A Laboratory Manual,(Cold Spring Harbor Laboratory Press,2nd ed.1988);Hammerling et al.,in:Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681(Elsevier,N.Y.,1981)),重组DNA方法(参见例如美国专利号4,816,567),噬菌体展示技术(参见例如Clackson et al.,Nature,352:624-628(1991);Marks et al.,J.Mol.Biol.222:581-597(1992);Sidhu et al.,J.Mol.Biol.338(2):299-310(2004);Lee et al.,J.Mol.Biol.340(5):1073-1093(2004);Fellouse,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101(34):12467-12472(2004);和Lee et al.,J.Immunol.Methods 284(1-2):119-132(2004)),以及用于在具有部分或全部人免疫球蛋白基因座或编码人免疫球蛋白序列的基因的动物中产生人或人样抗体的技术(参见例如WO1998/24893;WO 1996/34096;WO 1996/33735;WO 1991/10741;Jakobovits et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:2551(1993);Jakobovits et al.,Nature 362:255-258(1993);Bruggemann et al.,Year in Immunol.7:33(1993);美国专利号5,545,807;5,545,806;5,569,825;5,625,126;5,633,425;和5,661,016;Marks et al.,Bio/Technology 10:779-783(1992);Lonberg et al.,Nature 368:856-859(1994);Morrison,Nature 368:812-813(1994);Fishwild et al.,Nature Biotechnol.14:845-851(1996);Neuberger,Nature Biotechnol.14:826(1996);以及Lonberg and Huszar,Intern.Rev.Immunol.13:65-93(1995))。

[0125] 如本文所用,术语“仅重链的抗体”(HCAb)是指仅由两条重链组成并且缺乏全长抗体中通常存在的两条轻链的抗体。

[0126] 当用于描述本文所公开的各种抗体时,术语“分离的抗体”意指已经从表达它的细胞或细胞培养物中鉴定、分离和/或回收的抗体。其自然环境的污染物组分是通常将干扰多肽的诊断或治疗用途的物质,并且可以包括酶、激素和其他蛋白质或非蛋白质溶质。在一些实施方案中,将抗体纯化至大于95%或99%的纯度,所述纯度例如通过电泳(例如,SDS-PAGE、等电聚焦(IEF)、毛细管电泳)或色谱法(例如,离子交换或反向相HPLC)所确定。对于评估抗体纯度的方法的综述,参见例如,Flatman et al.,J.Chromatogr.B 848:79-87

(2007)。在优选的实施方案中,抗体将经纯化(1)至足以通过使用旋转杯测序仪获得N端或内部氨基酸序列的至少15个残基的程度,或(2)至均质,所述纯化使用考马斯蓝或优选银染在非还原或还原条件下通过SDS-PAGE进行。分离的抗体包括重组细胞内的原位抗体,因为将不存在多肽天然环境的至少一种组分。然而,通常,分离的多肽将通过至少一个纯化步骤来制备。

[0127] 术语"分离的"核酸是指已经从其天然环境的组分分开的核酸分子。分离的核酸包括通常含有该核酸分子的细胞中所含的核酸分子,但是该核酸分子存在于染色体外或与其天然染色体位置不同的染色体位置处。

[0128] 术语"轻链可变区"(也称为"轻链可变结构域"或"VL"或V_L)和"重链可变区"(也称为"重链可变结构域"或"VH"或V_H)分别指来自抗体轻链和重链的可变结合区。可变结合区由称为"互补决定区"(CDR)和"框架区"(FR)的离散的、明确定义的亚区组成,通常从氨基端至羧基端依次包含FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。在一个实施方案中,FR是人源化的。术语"CL"是指"免疫球蛋白轻链恒定区"或"轻链恒定区",即来自抗体轻链的恒定区。术语"CH"是指"免疫球蛋白重链恒定区"或"重链恒定区",其根据抗体同种型可进一步分割为CH1、CH2和CH3(IgA、IgD、IgG)或CH1、CH2、CH3和CH4结构域(IgE、IgM)。"Fab"(片段抗原结合)是与抗原结合的抗体的部分,并且包括经由链间二硫键与轻链连接的重链的可变区和CH1结构域。

[0129] 如本文所用,术语"结合结构域"或"结合区"是指蛋白质、多肽、寡肽或肽或抗体或衍生自抗体的结合结构域的结构域、区、部分或位点,其具有特异性识别并结合靶分子(如抗原、配体、受体、底物或抑制剂(例如CD152))的能力。示例性结合结构域包括单链抗体可变区(例如结构域抗体、sFv、scFv、scFab)、受体胞外域和配体(例如细胞因子、趋化因子)。在某些实施方案中,结合结构域包含抗原结合位点(例如,包含来自抗体的可变重链序列和可变轻链序列或者三个轻链互补决定区(CDR)和三个重链CDR,其置于替代的框架区(FR)(例如,任选地包含一个或多个氨基酸取代的人FR)中)或由之组成。已知用于鉴定本公开的特异性结合特定靶标的结合结构域的多种测定法,包括蛋白质印迹、ELISA、噬菌体展示文库和BIACORE®相互作用分析。如本文所用,"CD152结合结构域"可以具有包含三个重链CDR的免疫球蛋白重链可变区:CDR1、CDR2和CDR3。

[0130] 如果抗体或结合结构域以等于或大于10^5M^{-1}的亲和力或K_a(即特定结合相互作用的平衡缔合常数,单位为1/M)与靶标结合,则其"特异性结合"靶标,而不显著结合测试样品中存在的其他组分。抗体或结合结构域可以分为"高亲和力"抗体或结合结构域和"低亲和力"抗体或结合结构域。"高亲和力"抗体或结合结构域是指具有至少10^7M^{-1}、至少10^8M^{-1}、至少10^9M^{-1}、至少$10^{10}M^{-1}$、至少$10^{11}M^{-1}$、至少$10^{12}M^{-1}$或至少$10^{13}M^{-1}$的K_a的那些抗体或结合结构域。"低亲和力"抗体或结合结构域是指具有的高达10^7M^{-1}、高达10^6M^{-1}、高达10^5M^{-1}的K_a的那些抗体或结合结构域。或者,亲和力可以定义为特定结合相互作用的平衡解离常数(K_d),单位为M(例如10^{-5}M至10^{-13}M)。在抗体与抗原结合的情况下,$K_a=1/K_d$。可以使用常规技术如表面等离子体共振,容易地确定根据本公开的抗体或结合结构域的亲和力(参见例如,Scatchard et al.(1949)Ann.N.Y.Acad.Sci.51:660;和美国专利号5,283,173,5,468,614或等同物)。

[0131] 如本文所用,"CD152"是指分化簇152,其也称为细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)。术语"CD152"、"CTLA-4"和"CTLA4"在本文中可互换使用。类似地,"抗CD152"、"抗

CTLA-4”、“抗CTLA4”在本文中也可互换使用。

[0132] 如本文所用,“CD80”是指分化簇80,其是在树突细胞、活化的B细胞和单核细胞上发现的蛋白质,其提供T细胞活化和存活所必需的共刺激信号。术语“CD80”、“B7-1”和“B7.1”在本文中可互换使用。

[0133] 如本文所用,“CD86”是指分化簇86,其是在抗原呈递细胞上表达的蛋白质,其提供T细胞活化和存活所必需的共刺激信号。术语“CD86”、“B7-2”和“B7.2”在本文中可互换使用。

[0134] 如本文所用,“保守取代”在本领域中被认为是一个氨基酸被具有相似特性的另一氨基酸取代。示例性保守取代在本领域中是众所周知的(参见例如,WO 97/09433,第10页,公开于1997年3月13日;Lehninger,Biochemistry,Second Edition;Worth Publishers,Inc.NY:NY(1975),pp.71-77;Lewin,Genes IV,Oxford University Press,NY and Cell Press,Cambridge,MA(1990),p.8)。在某些实施方案中,保守取代包括亮氨酸至丝氨酸取代。

[0135] 如本文所用,“伊匹单抗类似物”是指与CTLA-4特异性结合的单克隆抗体,其包含具有SEQ ID NO:199的氨基酸序列的重链和具有SEQ ID NO:200的氨基酸序列的轻链。

[0136] 如本文所用,除非另有说明,否则生物产品的任何非专有或通用名称包括生物产品及其任何生物仿制药产品。例如,非专有名称伊匹单抗是指以商品名YERVOY出售的生物产品;它也包括该生物产品的任何生物仿制药产品。

[0137] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“生物仿制药产品”是指1)具有与参考产品相同的氨基酸序列的生物产品;2)具有与参考产品不同的氨基酸序列(例如N端或C端截短)的生物产品;或3)具有与参考产品不同的翻译后修饰(例如,糖基化或磷酸化)的生物产品,其中生物仿制药产品和参考产品利用相同的一种或多种作用机制预防、治疗或治愈疾病或状况。

[0138] 如本文所用,术语“衍生物”是指通过化学方法或生物学方法,在使用或者不使用酶的情况下,例如通过糖基化、烷基化、酰化、酯形成或酰胺形成,对肽的一个或多个氨基酸残基的修饰。

[0139] 如本文所用,“衍生自”指定多肽或蛋白质的多肽或氨基酸序列是指该多肽的来源。在某些实施方案中,衍生自特定序列(有时称为“起始”或“亲本”或“亲代”序列)的多肽或氨基酸序列具有与起始序列或其部分基本相同的氨基酸序列,其中该部分由至少10-20个氨基酸、至少20-30个氨基酸或至少30-50个氨基酸或至少50-150个氨基酸组成,或者对于本领域普通技术人员以其他方式可鉴定为起源于起始序列。例如,结合结构域可以衍生自抗体,例如,Fab、F(ab')2、Fab'、scFv、单结构域抗体(sdAb)等。

[0140] 衍生自另一多肽的多肽可以具有相对于起始多肽的一个或多个突变,例如,一个或多个氨基酸残基已被另一氨基酸残基取代或者其具有一个或多个氨基酸残基插入或缺失。多肽可以包含非天然存在的氨基酸序列。此类变化与起始多肽必然具有小于100%的序列一致性或相似性。在一个实施方案中,变体将具有与起始多肽的氨基酸序列约60%至小于100%的氨基酸序列一致性或相似性的氨基酸序列。在另一个实施方案中,变体将具有与起始多肽的氨基酸序列约75%至小于100%、约80%至小于100%、约85%至小于100%、约90%至小于100%、约95%至小于100%的氨基酸序列一致性或相似性的氨基酸序列。

[0141] 如本文所用,除非另外提供,否则根据IMGT编号惯例(Brochet,X,et al,Nucl.Acids Res.(2008)36,W503-508)对免疫球蛋白分子的可变区中的氨基酸残基的位置进行编号并根据EU命名法(Ward et al.,1995Therap.Immunol.2:77-94)对免疫球蛋白分子的恒定区中的氨基酸残基的位置进行编号。其他编号惯例在本领域中是已知的(例如,Kabat编号惯例(Kabat,Sequences of Proteins of Immunological Interest,5th ed.Bethesda,MD:Public Health Service,National Institutes of Health(1991))。

[0142] 如本文所用,术语“人”抗体是指人源的抗体或人源化抗体。

[0143] 如本文所用,术语“人源化”是指使使用基因工程技术,使衍生自非人类物种(例如小鼠或大鼠)的抗体或免疫球蛋白结合蛋白和多肽对人类的免疫原性降低,同时仍保留原始抗体的抗原结合特性的过程。在一些实施方案中,抗体或免疫球蛋白结合蛋白和多肽的结合结构域(例如,轻链和重链可变区、Fab、scFv)被人源化。可以使用称为CDR移植的技术(Jones et al.,Nature321:522(1986))及其变形,包括“重塑”(Verhoeyen,et al.,1988 Science239:1534-1536;Riechmann,et al.,1988Nature 332:323-337;Tempest,et al.,Bio/Technol 1991 9:266-271)、“超嵌合(hyperchimerization)”(Queen,et al.,1989Proc Natl Acad Sci USA 86:10029-10033;Co,et al.,1991Proc Natl Acad Sci USA 88:2869-2873;Co,et al.,1992J Immunol 148:1149-1154)和“饰面(veneering)”(Mark,et al.,"Derivation of therapeutically active humanized and veneered anti-CD18 antibodies."In:Metcalf BW,Dalton BJ,eds.Cellular adhesion:molecular definition to therapeutic potential.New York:Plenum Press,1994:291-312)来对非人结合结构域进行人源化。如果衍生自非人来源,则抗体或免疫球蛋白结合蛋白和多肽的其他区域,如铰链区和恒定区结构域,也可以被人源化。

[0144] 如本文所用,术语“有需要的患者”或“有需要的受试者”是指处于患疾病、病症或状况的风险,或罹患疾病、病症或状况的患者或受试者,所述疾病、病症或状况适合于用本文提供的CD152结合抗体或其组合物治疗或改善。

[0145] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指当使用本领域众所周知的途径施用时通常不产生过敏或其他严重不良反应的分子实体和组合物。经联邦或州政府监管机构批准或在美国药典或其他公认的药典中列出的用于动物中,且更特别的是人类中的分子实体和组合物被认为是“药学上可接受的”。

[0146] 如本文所用,术语“治疗”或“改善”是指治疗性治疗或预防疾病性(prophylactic)/预防性治疗。如果接受治疗的个体中至少一种疾病的症状得到改善,或者治疗可以延迟个体中进行性疾病的恶化,或防止另外的相关疾病的发作,则该治疗为治疗性的。

[0147] 如本文所用,特定结合分子或化合物的术语“治疗有效量(或剂量)”或“有效量(或剂量)”是指足以导致以统计学上显著的方式改善治疗的疾病的一种或多种症状,或统计学上显著的器官功能改进的化合物的量。当涉及单独施用的单独的活性成分时,治疗有效剂量是指单独的该成分。当涉及组合时,治疗有效剂量是指导致治疗效果的活性成分的组合量,无论是连续施用还是同时施用(在相同配制剂中或在分开的配制剂中并行施用)。

[0148] 如本文所用,术语“抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”和“ADCC”是指细胞介导的过程,其中表达FcγR的非特异性细胞毒性细胞(例如单核细胞,如自然杀伤(NK)细胞和巨噬细

胞)识别靶细胞上的结合抗体(或其他能够结合FcγR的蛋白质),并随后引起靶细胞裂解。原则上,任何具有激活FcγR的效应细胞都可以经触发来介导ADCC。介导ADCC的主要细胞是NK细胞,其仅表达FcγRIII,而单核细胞根据其激活、定位或分化状态可以表达FcγRI、FcγRII和FcγRIII。关于造血细胞上FcγR表达的综述,参见例如,Ravetch et al.,1991,Annu.Rev.Immunol.,9:457-92。

[0149] 如本文所用,术语"启动子"是指参与结合RNA聚合酶以启动转录的DNA的区域。

[0150] 如本文所用,术语"核酸"、"核酸分子"或"多核苷酸"是指单链或双链形式的脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。除非特别限制,否则该术语涵盖含有天然核苷酸的类似物的核酸,所述天然核苷酸的类似物具有与参考核酸相似的结合特性并且以与天然核苷酸相似的方式得以代谢。除非另有说明,否则特定的核酸序列还隐含地涵盖其保守修饰的变体(例如简并密码子取代)和互补序列以及明确指出的序列。具体而言,简并密码子取代可以通过生成其中一个或多个所选(或全部)密码子的第三位置被混合碱基和/或脱氧肌苷残基取代的序列来实现(Batzer et al.(1991)Nucleic Acid Res.19:5081;Ohtsuka et al.(1985)J.Biol.Chem.260:2605-2608;Cassol et al.(1992);Rossolini et al.(1994)Mol.Cell.Probes 8:91-98)。术语核酸可与基因、cDNA和由基因编码的mRNA互换使用。如本文所用,术语"核酸"、"核酸分子"或"多核苷酸"旨在包括DNA分子(例如cDNA或基因组DNA)、RNA分子(例如mRNA)、使用核苷酸类似物生成的DNA或RNA的类似物,及其衍生物、片段和同源物。

[0151] 术语"表达"是指由核酸编码的产物的生物合成。例如,在核酸区段编码感兴趣的多肽的情况下,表达涉及将核酸区段转录成mRNA和将mRNA翻译成一种或多种多肽。

[0152] 术语"表达单元"和"表达盒"在本文中可互换使用,并且表示编码感兴趣的多肽并能够在宿主细胞中提供核酸区段的表达的核酸区段。表达单元通常包含转录启动子、编码感兴趣的多肽的开放阅读框和转录终止子,其均处于可操作的构型。除转录启动子和终止子外,表达单元可以进一步包括其他核酸区段,如例如增强子或聚腺苷酸化信号。

[0153] 如本文所用,术语"表达载体"是指包含一个或多个表达单元的线性或环状核酸分子。除了一个或多个表达单元外,表达载体还可以包括另外的核酸区段,如例如一个或多个复制起点或一个或多个可选择标志物。表达载体通常衍生自质粒或病毒DNA,或者可以含有两者的元件。

[0154] 如本文所用,术语"序列一致性"是指两个或更多个多核苷酸序列之间或两个或更多个多肽序列之间的关系。当一个序列中的位置被比较序列的相应位置中相同的核酸碱基或氨基酸残基占据时,序列在该位置处称为"相同的"。通过确定两个序列中相同的核酸碱基或氨基酸残基出现的位置的数目以产生"相同的"位置的数目来计算百分比"序列一致性"。然后,将"相同的"位置的数目除以比较窗口中的位置的总数并乘以100以产生"序列一致性"的百分比。通过比较在比较窗口中两个最佳比对的序列来确定"序列一致性"的百分比。核酸序列的比较窗口可以是例如长度为至少20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、300、400、500、600、700、800、900或1000个或更多个核酸。多肽序列的比较窗口可以是例如长度为至少20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、300个或更多个氨基酸。为了最佳地比对序列以进行比较,比较窗口中的多核苷酸或多肽序列的部分可以包含称为空位的添加或缺失,而参考

序列保持恒定。最佳的比对是即使具有空位也在参考序列和比较序列之间产生最大可能数目的“相同的”位置的比对。可以使用自2004年9月1日起可从国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information)获得的程序“BLAST 2序列”的版本确定两个序列之间的百分比“序列一致性”,该程序包含程序BLASTN(用于核苷酸序列比较)和BLASTP(用于多肽序列比较),这些程序是基于Karlin和Altschul的算法(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90(12):5873-5877,1993)。利用“BLAST 2序列”时,自2004年9月1日起作为默认参数的参数可以用于字长(3)、开放空位罚分(11)、延伸空位罚分(1)、空位下降(50)、期望值(10)和任何其他必需参数,包括但不限于矩阵选项。如果两个核苷酸或氨基酸序列相对于彼此具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列一致性,则认为这两个序列具有“基本相似的序列一致性”或“基本的序列一致性”。

[0155] 抗体

[0156] 本文公开了包含CD152结合结构域的人单克隆抗体。抗体可以是仅重链的抗体。抗体可以由仅两条重链组成。抗体可以不包含轻链。抗体可以特异性结合CD152。抗体可以是以高亲和力特异性结合CD152的分离的单克隆抗体。

[0157] 本文公开的抗CD152抗体可以特异性结合人CD152。在一些情况下,抗CD152抗体可以以高亲和力结合人CD152(例如,$K_D < 6.0*10^{-11}M$)。与伊匹单抗类似物相比时,抗CD152抗体可以具有与CTLA-4相当或更高的亲和力。抗CD152抗体也可以阻断CD152与其配体B7.1的结合。抗CD152抗体可以比伊匹单抗类似物具有增强的肿瘤/外周血清比率。抗CD152抗体可以诱导更高的ADCC,例如,抗体可以诱导NK细胞裂解活性增加至少约2倍、至少约3倍、至少约4倍、至少约5倍、至少约6倍、至少约7倍、至少约8倍、至少约9倍、至少约10倍、至少约15倍或至少约20倍。

[0158] 抗CD152抗体可以包含CD152结合结构域,其包含包括CDR1、CDR2和CDR3的免疫球蛋白重链可变区。抗CD152抗体还可以包含与本文公开的抗CD152抗体的CDR1、CDR2和CDR3相差一个或多个保守修饰的CDR1、CDR2和CDR3。本领域中应理解,可以进行某些保守序列修饰而不除去抗原结合。参见例如,Brummell et al.,1993,Biochem 32:1180-8;de Wildt et al.,1997,Prot.Eng.10:835-41;Komissarov et al.,1997,J.Biol.Chem.272:26864-26870;Hall et al.,1992,J.Immunol.149:1605-12;Kelley and O′Connell,1993,Biochem.32:6862-35;Adib-Conquy et al.,1998,Int.Immunol.10:341-6和Beers et al.,2000,Clin.Can.Res.6:2835-43。

[0159] 药物组合物和配制剂

[0160] 药物组合物可以包含与药学上可接受的赋形剂一起配制的一种或多种本文公开的抗CD152抗体。如果赋形剂的施用可以由接受患者耐受,则称其为“药学上可接受的赋形剂”。可以使用的赋形剂包括载体、表面活性剂、增稠剂或乳化剂、固体粘合剂、分散或悬浮助剂、增溶剂、着色剂、调味剂、包衣、崩解剂、润滑剂、甜味剂、防腐剂、等渗剂及其组合。合适的赋形剂的选择和使用教导于Gennaro,ed.,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,20th Ed.(Lippincott Williams&Wilkins 2003)中,以及Gennaro,ed.,Remington′s Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company,19th ed.1995)中。无菌磷酸盐缓冲盐水是药学上可接受的赋形剂的一个实例。配制剂可以进一步包括一种或

多种载体、稀释剂、防腐剂、增溶剂、缓冲剂、白蛋白以防止小瓶表面的蛋白质损失等。

[0161] 可以与载体物质组合以产生单一剂型的活性成分的量可以根据所治疗的受试者和特定的施用方式而变化，并且通常可以是产生治疗效果的药物组合物的量。通常，活性成分的量的范围可以为约0.01％至约99％(w/w)的组合物，例如可以为约0.1％-1％、约0.1％-5％、约0.1-10％、约0.1％-20％、约0.5％-1％、约0.5％-5％、约0.5％-10％、约0.5％-20％、约1％-5％、约1％-10％、约1％-20％、约5％-10％、约5％-20％、约10％-20％、约10％-30％、约20％-30％、约20％-40％、约30％-40％、约30％-50％、约40％-50％、约40％-60％、约50％-60％、约50％-70％、约60％-70％、约60％-80％、约70％-80％、约70％-90％、约80％-90％、约80％-95％或95％-99％的药物组合物。优选地，活性成分的量可以为约0.1％至约70％，并且最优选地为约1％至约30％的药物组合物。

[0162] 药物组合物可以适合于静脉内、肌肉内、皮下、肠胃外、脊柱或表皮施用(例如，通过注射或输注)。取决于施用的途径，可以将活性成分包被在物质中以保护其免受酸和可能使其失活的其他自然条件的作用。如本文所用，短语“肠胃外施用”意指除肠内和局部施用以外的施用方式，通常通过注射，并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注。或者，本发明的抗体可以经由非肠胃外途径，如局部、表皮或粘膜施用途径，例如鼻内、口服、阴道、直肠、舌下或局部施用。药物组合物可以是无菌水溶液或分散液的形式。药物组合物也可以配制成适合高药物浓度的微乳剂、脂质体或其他有序结构。

[0163] 药物组合物可以配制成选自下组的剂型：口服单位剂型、静脉内单位剂型、鼻内单位剂型、栓剂单位剂型、皮内单位剂型、肌肉内单位剂型、腹膜内单位剂型、皮下单位剂型、硬膜外单位剂型、舌下单位剂型和脑内单位剂型。口服单位剂型可以选自下组：片剂、丸剂(pill)、小丸剂(pellet)、胶囊剂、散剂、锭剂、颗粒剂、溶液剂、混悬剂、乳剂、糖浆剂、酏剂、缓释配制剂、气雾剂和喷雾剂。

[0164] 药物组合物可以是控释配制剂，包括植入物、透皮贴剂和微囊递送系统。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物，如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。参见例如，Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R.Robinson,ed.,Marcel Dekker,Inc.,New York,1978。

[0165] 本文公开的单克隆抗体可以配制以确保在体内的适当分布。例如，为了确保本发明的治疗性抗体穿过血脑屏障，可以将它们配制成脂质体，其可以另外包含靶向部分以增强向特定细胞或器官的选择性运输。参见例如美国专利号4,522,811;5,374,548;5,416,016;和5,399,331;V.V.Ranade,1989,J.Clin.Pharmacol.29:685;Umezawa et al.,1988,Biochem.Biophys.Res.Commun.153:1038;Bloeman et al.,1995,FEBS Lett.357:140;M.Owais et al.,1995,Antimicrob.Agents Chemother.39:180;Briscoe et al.,1995,Am.J.Physiol.1233:134;Schreier et al.,1994,J.Biol.Chem.269:9090;Keinanen and Laukkanen,1994,FEBS Lett.346:123;以及Killion and Fidler,1994,Immunomethods 4:273。

[0166] 药物组合物可以任选地含有一种或多种另外的药物活性成分，如另一种抗体或药物。本发明的药物组合物还可以与例如另一种抗癌剂、另一种抗炎剂或疫苗以组合疗法施用。

[0167] 药物组合物可以作为试剂盒提供,所述试剂盒包括包含如本文所述的药物组合物的容器。药物组合物可以例如以单次或多次剂量的可注射溶液的形式提供,或作为将在注射前重构的无菌粉末提供。或者,此类试剂盒可以包括用于施用药物组合物的干粉分散器、液体气溶胶发生器或喷雾器。此类试剂盒可以进一步包含关于药物组合物的适应症和用法的书面信息。

[0168] 治疗方法

[0169] 本文进一步公开了通过向受试者施用治疗有效量的本文公开的抗体或药物组合物来治疗病症的方法。本文公开的抗CD152抗体可以用于治疗受试者(例如,人或非人灵长类动物)的方法中或用于制备用于治疗受试者的药物的方法中。通常,此类方法包括向需要此类治疗的受试者施用如本文所述的抗CD152抗体。

[0170] 本文公开的抗CD152抗体可以用于治疗受试者(例如,人或非人灵长类动物)的方法中或用于制备用于治疗受试者的药物的方法中。通常,此类方法包括向需要此类治疗的受试者施用如本文所述的抗CD152抗体。在一些实施方案中,抗CD152抗体包含至少一种选自抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)的效应功能,使得抗CD152抗体诱导针对受试者中表达CD152的细胞的ADCC和/或CDC。

[0171] 本文还公开了治疗以肿瘤抗原的过表达为特征的病症(如癌症)的方法。可以由双特异性抗CD152抗体识别的肿瘤抗原的实例可以包括PSMA、CD19、CD20、CD37、CD38、CD123、Her2、ROR1、RON、糖蛋白A33抗原(gpA33)和CEA。通常,此类方法包括向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的抗CD152抗体,该CD152抗体包含结合如本文所述的肿瘤抗原的第二结合结构域。抗CD152抗体可以诱导针对受试者中表达肿瘤抗原的细胞的重定向的T细胞细胞毒性(RTCC)。

[0172] 方法可以用于治疗癌症,如前列腺癌、结直肠癌、肾细胞癌、膀胱癌、唾液腺癌、胰腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、黑色素瘤、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、肾上腺癌、套细胞淋巴瘤、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、急性髓样白血病(AML)、B淋巴样白血病、母细胞性浆细胞样树突新生物(BPDCN)和毛细胞白血病。

[0173] 本文还公开了治疗自身免疫病症的方法,其包括向有此需要的患者施用治疗有效量的本文所述的药物组合物或抗CD152抗体。

[0174] 用于施用如本文所述的抗CD152抗体的受试者包括处于发展特定病症的高风险的患者以及表现出存在此类病症的患者。通常,已经将受试者诊断为患有寻求治疗的病症。此外,可以在治疗过程期间监测受试者的病症的任何变化(例如,病症的临床症状的增加或减少)。同样,在一些变化中,受试者不罹患需要涉及靶向表达CD152的细胞的治疗的另一种病症。

[0175] 在预防疾病性应用中,可以以足以消除或降低该病症的风险或延缓该病症的发作的量向易患该特定病症或处于该特定病症风险的患者施用药物组合物。在治疗性应用中,可以以足以治愈或至少部分抑制病症及其并发症症状的量向怀疑或已经罹患此类病症的患者施用组合物。足以完成此的量称为治疗有效剂量或治疗有效量。在预防疾病性和治疗性方案两者中,可以以若干剂量施用药剂,直到达到足够的反应为止。通常,如果期望的反应开始减弱,则监测反应并给予重复剂量。

[0176] 为了鉴定根据本公开内容的方法治疗的受试者患者,可以采用公认的筛选方法来

确定与特定病症相关的危险因素或确定受试者中经鉴定的已经存在的病症的状态。此类方法可以包括例如确定个体是否具有诊断患有特定病症的亲属。筛查方法还可以包括,例如,常规检查以确定已知具有遗传组分的特定病症的家族性状态。例如,还已知各种癌症具有某些可遗传组分。癌症的可遗传组分包括,例如,正在转化的多个基因中的突变(例如,Ras、Raf、EGFR、cMet等),某些HLA和杀伤抑制受体(KIR)分子的存在或不存在,或癌细胞能够直接或间接调控细胞如NK细胞和T细胞的免疫抑制的机制(参见例如Ljunggren and Malmberg,Nature Rev.Immunol.7:329-339,2007;Boyton and Altmann,Clin.Exp.Immunol.149:1-8,2007)。为此目的,可以常规地采用核苷酸探针来鉴定携带与特定感兴趣的病症相关的遗传标志物的个体。另外,本领域已知多种免疫学方法,其可用于鉴定特定病症的标志物。例如,采用单克隆抗体探针来检测与特定肿瘤相关的抗原的各种ELISA免疫测定方法是可用的且是本领域公知的。可以如已知的患者症状学、年龄因素、相关的危险因素等指示实施筛查。这些方法允许临床医生常规地选择需要本文所述方法进行治疗的患者。根据这些方法,靶向病理性表达肿瘤抗原的细胞可以作为独立的治疗程序或作为其他治疗的后续、辅助或协调治疗方案来实施。

[0177] 在这种情况下,有效剂量的确定通常基于动物模型研究,随后是人类临床试验,并通过确定显著降低了模型受试者中受试者病症的发生或严重程度的有效剂量和施用方案来指导。本公开的组合物的有效剂量取决于许多不同因素而变化,所述因素包括施用方式、靶位点、患者的生理状态、患者是人还是动物、所施用的其他药物、治疗是预防疾病性还是治疗性以及组合物本身的比活性及其在个体中引起所期望的反应的能力。通常,患者是人,但是在一些疾病中,患者可以是非人哺乳动物。通常,调整剂量方案以提供最佳的治疗反应,即优化安全性和功效。因此,治疗有效量也是这样的量,其中通过施用如本文所述的抗CD152抗体的有益作用超过了任何不期望的附带作用。对于抗CD152抗体的施用,剂量范围可以为受试者体重的约0.1μg至100mg/kg或1μg/kg至约50mg/kg,且更通常为10μg至5mg/kg。在更具体的实施方案中,药剂的有效量为约1μg/kg和约20mg/kg之间,约10μg/kg和约10mg/kg之间或约0.1mg/kg至约5mg/kg之间。该范围内的剂量可以通过单次或多次施用来实现,包括例如每天多次施用或每日、每周、每两周或每月施用。例如,在某些变化中,方案由初始施用,然后是每周或每两周间隔的多次后续施用组成。另一种方案由初始施用,然后是每月或每两个月间隔的多次后续施用组成。或者,可以如通过监测病症的临床症状所指示不定期地施用。

[0178] 主治医生可以改变药物组合物的剂量,以在靶位点维持期望的浓度。例如,如果选择静脉内递送的方式,取决于受试者的状态和预计的测量反应,药剂在靶组织处血流中的局部浓度可以在每升组合物约0.01-50纳摩尔之间,有时在每升约1.0纳摩尔和每升10、15或25纳摩尔之间。可以基于递送的方式(例如,经表皮递送与递送至粘膜表面)选择更高或更低的浓度。剂量还应基于施用的配制剂(例如,鼻喷雾剂与散剂、缓释口服或注射颗粒、透皮配制剂等)的释放速率进行调整。要达到相同的血清浓度水平,例如,具有5纳摩尔释放速率的缓慢释放颗粒(在标准条件下)将以约两倍剂量的具有10纳摩尔释放速率的颗粒施用。

[0179] 抗CD152治疗剂(例如,抗CD152抗体)也可以以每千克体重(mpk)约0.001至约10毫克(mg)的每日剂量施用,优选以单一每日剂量或以每天约两次至六次的分次剂量给予。为了向人类成年患者施用,治疗有效量可以以每剂0.2mg至800mg的范围内的剂量来施用,包

括但不限于每剂0.2mg、每剂0.5mg、每剂1mg、每剂5mg、每剂10mg、每剂25mg、每剂100mg、每剂200mg和每剂400mg,并且在治疗过程中可以施用多次,通常是连续每日剂量。抗CD152治疗剂可以在一天的不同时间施用。在一个实施方案中,最佳治疗剂量可以在晚上施用。在另一个实施方案中,最佳治疗剂量可以在早晨施用。因此,在一个实施方案中,抗CD152治疗剂的每日总剂量的范围可以为约1mg至约2g,并且通常范围为约100mg至约1.5g,并且最通常范围为约200mg至约1200mg。在典型的70kg成年人类的情况下,抗CD152治疗剂的每日总剂量的范围可以为约2mg至约1200mg,并且如上所述通常范围将在约0.2mg至约800mg。

[0180] 也可以调整剂量方案以提供最佳的期望反应(例如,治疗反应)。例如,可以施用单次推注,随时间推移可以施用若干分次剂量,或者可以如治疗情况的紧急所指示的按比例减少或增加剂量。以剂量单位形式配制肠胃外组合物是特别有利的,以易于施用和剂量均匀。如本文所用,剂量单位形式是指适合于作为待治疗受试者的单位剂量的物理上离散的单位;每个单位含有预定量的活性成分,该活性成分经计算与所需的药物载体一起产生所期望的治疗效果。或者,抗体可以作为缓释配制剂施用,在这种情况下,需要较少频率的施用。

[0181] 对于抗体的施用,剂量的范围可以为宿主体重的约0.0001至100mg/kg,且更通常为0.01至5mg/kg。例如剂量可以是0.3mg/kg体重、1mg/kg体重、3mg/kg体重、5mg/kg体重或10mg/kg体重或在1-10mg/kg的范围内。示例性治疗方案需要每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每月一次、每三个月一次或每三至六个月一次施用。本发明的抗CD152抗体的优选剂量方案包括经由静脉内施用的1mg/kg体重或3mg/kg体重,其中使用以下给药方案之一给予抗体:(i)每四周六个剂量,然后每三个月;(ii)每三周;(iii)3mg/kg体重一次,然后每三周1mg/kg体重。在一些方法中,调整剂量以达到约1-1000μg/ml的血浆抗体浓度,并且在一些方法中,约为25-300μg/ml。

[0182] 本发明的抗CD152抗体的“治疗有效剂量”优选导致疾病症状的严重性降低,疾病无症状时期的频率和持续时间增加,或预防由于疾病困扰造成的损伤或残疾。例如,对于治疗荷瘤受试者,“治疗有效剂量”优选相对于未经治疗的受试者抑制肿瘤生长至少约20%,更优选至少约40%,甚至更优选至少约60%,并且仍然更优选至少约80%。治疗有效量的治疗性抗体可以减小肿瘤大小,或以其他方式改善受试者中的症状,受试者通常是人或可以是另一种哺乳动物。

[0183] 关于实体瘤的治疗,用于评估终点和抗肿瘤活性的方案是本领域众所周知的。虽然每种方案对肿瘤反应评估的定义可能有所不同,但RECIST(实体肿瘤疗效评价标准)标准目前被国家癌症研究所(National Cancer Institute)视为评估肿瘤反应的推荐指南(参见Therasse et al.,J.Natl.Cancer Inst.92:205-216,2000)。根据RECIST标准,肿瘤反应意味着减少或消除所有可测量的病变或转移。如果疾病包含可以用常规技术在至少一个维度精确测量为≥20mm,或者通过医学照片或X射线、计算机轴向断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)或临床检查(如果病变是浅表的)具有明确限定的边缘的用螺旋CT扫描在至少一个维度精确测量为≥10mm的病变,则通常认为该疾病是可测量的。不可测量的疾病意指该疾病包含用常规技术<20mm或用螺旋CT扫描<10mm的病变以及真正不可测量的病变(太小而无法准确测量)。不可测量的疾病包括胸腔积液、腹水和间接证据记录的疾病。

[0184] 方案需要客观状态的标准以评估实体瘤反应。代表性标准包括以下:(1)完全反应

(CR),定义为所有可测量的疾病的完全消失;无新的病变;无疾病相关症状;无可测量疾病的证据;(2)部分反应(PR),定义为靶病变的最长直径总和减少30%;(3)进行性疾病(PD),定义为靶病变的最长直径总和增加20%或出现任何新病变;(4)稳定或无反应,定义为不符合CR、PR或进行性疾病的条件。(参见Therasse et al.,同上)

[0185] 肿瘤学领域内所接受的另外的终点包括总生存(OS)、无病生存(DFS)、客观反应率(ORR)、进展时间(TTP)和无进展生存(PFS)(参见Guidance for Industry:Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics,April 2005,Center for Drug Evaluation and Research,FDA,Rockville,MD)

[0186] 作为单一疗法或与抗PD-L1单克隆抗体或其他抗癌药组合,抗CD152抗体可以用于抑制负调节免疫应答的CTLA-4介导的信号传导途径,并因此增强肿瘤特异性免疫应答。

[0187] 制备抗体的方法

[0188] 本文公开的抗体可以是从Harbour人源化小鼠生成的人仅重链的抗体(HCAb)(美国专利号9,353,179、9,346,877和8,921,522,以及欧洲专利号1776383和1864998)。由HCAb小鼠产生的分子可以是可溶的,并且可以具有与传统人IgG抗体相当的亲和力、多样性和/或理化特性。

[0189] 从HCAb小鼠制备HCAb可以促进可溶性人VH结构域,最小的免疫球蛋白识别单位的生成,并因此构建包含多个VH结构域或与其他分子偶联的VH结构域(如双特异性抗体,抗体药物缀合物或VH结构域衍生的诊断或治疗分子)的新的多功能分子。

[0190] 也可以使用具有本文公开的抗CD152抗体的一个或多个V_H序列的抗体作为工程化改造经修饰的抗体的起始物质来制备抗CD152抗体。可以通过修饰可变区(即V_H和/或V_L)内例如一个或多个CDR区内和/或一个或多个框架区内的一个或多个残基来工程化抗体。另外地或可替代地,可以通过修饰恒定区内的残基来工程化抗体,例如以改变抗体的效应功能。

[0191] 包含所期望的多核苷酸序列的多核苷酸分子可以通过将分子置于载体中而繁殖。可以使用病毒和非病毒载体,包括质粒。质粒的选择将取决于其中期望繁殖的细胞的类型和繁殖的目的。某些载体可用于扩增和制备大量所期望的DNA序列。其他载体适合在培养的细胞中表达。其他载体也适合在整个动物或人中的细胞中转移和表达。适当载体的选择完全在本领域技术范围内。许多此类载体可商购。通常通过DNA连接酶附着到载体中切割的限制酶位点来将部分或全长多核苷酸插入到载体中。或者,可以通过体内同源重组插入所期望的核苷酸序列。通常,这是通过将同源的区域在期望的核苷酸序列的侧翼上附着到载体来实现的。例如,通过寡核苷酸的连接或通过使用包含同源的区域和所期望的核苷酸序列的一部分两者的引物的聚合酶链反应来添加同源的区域。

[0192] 对于表达,可以采用表达盒或系统。为了表达编码本文公开的多肽的核酸,将与控制表达载体中转录表达的调节序列可操作地连接的编码该多肽的核酸分子引入到宿主细胞中。除了转录调节序列如启动子和增强子,表达载体还可以包括翻译调节序列和标志物基因(其适合于选择携带表达载体的细胞)。由本公开的多核苷酸编码的基因产物在任何方便的表达系统中表达,包括例如细菌、酵母、昆虫、两栖和哺乳动物系统。在表达载体中,将编码多肽的多核苷酸适当地连接至调节序列以获得所期望的表达特性。这些可以包括启动子、增强子、终止子、操纵子、阻遏子和诱导子。启动子可以经调节(例如,来自类固醇可诱导的pIND载体(Invitrogen)的启动子)或是组成型(例如,来自CMV、SV40、延伸因子或LTR序列

的启动子)。使用上文描述的与载体连接的技术将它们与所期望的核苷酸序列连接。可以使用本领域中已知的任何技术。因此,表达载体通常将提供可以是诱导型或组成型的转录和翻译起始区,其中编码区在转录起始区以及转录和翻译终止区的转录控制下可操作地连接。

[0193] 可以将表达盒引入到多种载体中,例如质粒、BAC、YAC、噬菌体如lambda、P1、M13等,植物或动物病毒载体(例如基于逆转录病毒的载体、腺病毒载体)等,其中载体的特征通常在于提供选择包含表达载体的细胞的能力。载体可以提供染色体外维持,特别是作为质粒或病毒,或提供整合到宿主染色体中。在期望染色体外维持的情况下,提供了用于复制质粒的起点序列,其可以是低拷贝数或高拷贝数。多种标志物可用于选择,特别是防御毒素的标志物,更特别的是防御抗生素的标志物。选择的特定标记物根据宿主的性质进行选择,其中在一些情况下,可以与营养缺陷型宿主进行互补。DNA构建体的引导可以使用任何方便的方法,包括例如缀合、细菌转化、钙沉淀的DNA、电穿孔、融合、转染、用病毒载体感染、基因枪(biolistics)等。本公开涉及包含核酸区段的表达载体,其中所述核酸区段可以包含SEQ ID NO:1、7、13、19、25、31、37、43、49、55、61、67、73、79、85、91、97、103、109、115、121、127、133、139、145、151、163、169、175、181或187中所示的核苷酸。

[0194] 因此,可以根据常规技术在基因工程宿主细胞中产生在本公开内使用的蛋白质。合适的宿主细胞是那些可以用外源DNA转化或转染并在培养物中生长的细胞类型,并包括细菌、真菌细胞和培养的高等真核细胞(包括多细胞生物体的培养细胞),特别是培养的哺乳动物细胞。操纵克隆的DNA分子并将外源DNA引入到各种宿主细胞中的技术公开于Sambrook and Russell,Molecular Cloning:A Laboratory Manual(3rd ed.,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY,2001)和Ausubel et al.,Short Protocols in Molecular Biology(4th ed.,John Wiley&Sons,1999)。

[0195] 为了将重组蛋白引导到宿主细胞的分泌途径中,在表达载体中提供了分泌信号序列(也称为前导序列)。分泌信号序列可以是重组蛋白的天然形式的,或者可以衍生自另一种分泌蛋白或从头合成。分泌信号序列与编码多肽的DNA序列可操作地连接,即,两个序列在正确的阅读框中接合并定位以将新合成的多肽引导到宿主细胞的分泌途径中。分泌信号序列通常位于编码感兴趣的多肽的DNA序列的5',尽管某些信号序列可以位于感兴趣的DNA序列的其他位置(参见例如,Welch等,美国专利号5,037,743;Holland等,美国专利号5,143,830)。

[0196] 培养的哺乳动物细胞是用于产生在本公开内使用的重组蛋白的合适宿主。用于将外源DNA引入到哺乳动物宿主细胞中的方法包括磷酸钙介导的转染(Wigler et al.,Cell 14:725,1978;Corsaro and Pearson,Somatic Cell Genetics7:603,1981:Graham and Van der Eb,Virology 52:456,1973)、电穿孔(Neumann et al.,EMBO J.1:841-845,1982)、DEAE-葡聚糖介导的转染(Ausubel et al.,同上)和脂质体介导的转染(Hawley-Nelson et al.,Focus 15:73,1993;Ciccarone et al.,Focus 15:80,1993)。在培养的哺乳动物细胞中重组多肽的产生公开于例如,Levinson等,美国专利号4,713,339;Hagen等,美国专利号4,784,950;Palmiter等,美国专利号4,579,821;和Ringold,美国专利号4,656,134。合适的哺乳动物宿主细胞的实例包括非洲绿猴肾细胞(Vero;ATCC CRL 1587)、人胚胎肾细胞(293-HEK;ATCC CRL 1573)、幼仓鼠肾细胞(BHK-21、BHK-570;ATCC CRL8544、ATCC

CRL 10314)、犬肾细胞(MDCK;ATCC CCL 34)、中国仓鼠卵巢细胞(CHO-K1;ATCC CCL61;CHO DG44;CHO DXB11(Hyclone,Logan,UT);也参见例如Chasin et al.,Som.Cell.Molec.Genet.12:555,1986)、大鼠垂体细胞(GH1;ATCC CCL82)、HeLa S3细胞(ATCC CCL2.2)、大鼠肝癌细胞(H-4-II-E;ATCC CRL 1548)、SV40转化的猴肾细胞(COS-1;ATCC CRL 1650)和鼠胚胎细胞(NIH-3T3;ATCC CRL 1658)。另外的合适的细胞系在本领域中是已知的,并且可从公共保藏处获得,如美国典型培养物保藏中心,Manassas,Virginia。可以使用强转录启动子,如来自SV-40或巨细胞病毒的启动子。参见例如,美国专利号4,956,288。其他合适的启动子包括来自金属硫蛋白基因的启动子(美国专利号4,579,821和4,601,978)和腺病毒主要晚期启动子。

[0197] 药物选择通常用于选择已插入外来DNA的培养的哺乳动物细胞。此类细胞通常称为“转染子”。在存在选择剂的情况下培养的且能够将感兴趣的基因传递给其子代的细胞称为“稳定转染子”。示例性选择标志物包括编码对抗生素新霉素有抗性的基因,其允许在存在新霉素型药物如G-418等的情况下进行选择;黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶的gpt基因,其允许在存在霉酚酸/黄嘌呤的情况下的宿主细胞生长;以及提供对zeocin、博来霉素、杀稻瘟素(blastocidin)和潮霉素有抗性的标志物(参见例如,Gatignol et al.,Mol.Gen.Genet.207:342,1987;Drocourt et al.,Nucl.Acids Res.18:4009,1990)。选择系统也可以用于提高感兴趣的基因的表达水平,这一过程称为“扩增”。通过在存在低水平的选择剂的情况下培养转染子,然后增加选择剂的量以选择产生高水平引入基因产物的细胞来进行扩增。示例性可扩增可选择标志物是二氢叶酸还原酶,其赋予对甲氨蝶呤的抗性。也可以使用其他药物抗性基因(例如潮霉素抗性、多药抗性、嘌呤霉素乙酰转移酶)。

[0198] 其他高等真核细胞也可以用作宿主,包括昆虫细胞、植物细胞和禽细胞。生根农杆菌(Agrobacterium rhizogenes)作为在植物细胞中表达基因的载体的用途已综述于Sinkar et al.,J.Biosci.(Bangalore)11:47-58,1987。昆虫细胞的转化和其中外来多肽的产生公开于Guarino et al.,US 5,162,222和WO 94/06463。

[0199] 可以用重组杆状病毒感染昆虫细胞,所述重组杆状病毒通常衍生自苜蓿银纹夜蛾(Autographa californica)核多角体病毒(AcNPV)。参见King and Possee,The Baculovirus Expression System:A Laboratory Guide(Chapman&Hall,London);O’Reilly et al.,Baculovirus Expression Vectors:A Laboratory Manual(Oxford University Press.,New York 1994);和Baculovirus Expression Protocols.Methods in Molecular Biology(Richardson ed.,Humana Press,Totowa,NJ,1995)。重组杆状病毒也可以通过使用由Luckow等人(J.Virol.67:4566-4579,1993)描述的基于转座子的系统产生。该利用转移载体的系统以试剂盒形式可商购(BAC-TO-BAC试剂盒;Life Technologies,Gaithersburg,MD)。转移载体(例如PFASTBAC1;Life Technologies)含有Tn7转座子以将编码感兴趣的蛋白的DNA移入在大肠杆菌中维持的杆状病毒基因组中,作为称为“杆粒(bacmid)”的大质粒。参见Hill-Perkins and Possee,J.Gen.Virol.71:971-976,1990;Bonning et al.,J.Gen.Virol.75:1551-1556,1994;和Chazenbalk and Rapoport,J.Biol.Chem.270:1543-1549,1995。此外,转移载体可以包括与编码如上所述的多肽延伸或亲和标签的DNA的框内融合。使用本领域已知的技术,将含有编码蛋白质的DNA序列的转移载体转化到大肠杆菌宿主细胞中,并筛选细胞含有指示重组杆状病毒的中断的lacZ基因

的杆粒。使用常规技术分离含有重组杆状病毒基因组的杆粒DNA,并将其用于转染草地贪夜蛾(Spodoptera frugiperda)细胞,如Sf9细胞。随后产生表达感兴趣的蛋白质的重组病毒。重组病毒储液通过本领域常用的方法制备。

[0200] 为了产生蛋白质,重组病毒用于感染宿主细胞,通常是衍生自秋天粘虫,草地贪夜蛾(Spodoptera frugiperda)(例如Sf9或Sf21细胞)或粉纹夜蛾(Trichoplusia ni)(例如HIGH FIVE细胞;Invitrogen,Carlsbad,CA)的细胞系。通常参见Glick and Pasternak,Molecular Biotechnology,Principles&Applications of Recombinant DNA(ASM Press,Washington,D.C.,1994)。也参见美国专利号5,300,435。无血清培养基用于生长和维持细胞。合适的培养基配制剂是本领域已知的,并且可以从商业供应商获得。细胞从大约2-5x 10^5个细胞的接种密度生长至1-2x 10^6个细胞的密度,此时以0.1至10(更典型地接近3)的感染复数(MOI)添加重组病毒储备。使用的规程通常描述于可用的实验室手册中(参见例如,King and Possee,同上;O'Reilly et al.,同上;Richardson,同上)。

[0201] 真菌细胞,包括酵母细胞,也可以在本公开内使用。在这方面,酵母物种包括例如酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)、巴斯德毕赤酵母(Pichia pastoris)和甲醇毕赤酵母(Pichia methanolica)。用外源DNA转化酿酒酵母细胞并从中产生重组多肽的方法公开于,例如,Kawasaki,美国专利号4,599,311;Kawasaki et al.,美国专利号4,931,373;Brake,美国专利号4,870,008;Welch et al.,美国专利号5,037,743;和Murray et al.,美国专利号4,845,075。通过可选择标志物确定的表型选择转化的细胞,所述表型通常是药物抗性或在不存在特定营养物(例如亮氨酸)的情况下的生长能力。用于酿酒酵母中的示例性载体系统是Kawasaki等人(美国专利号4,931,373)公开的POT1载体系统,其允许通过在含葡萄糖的培养基中生长来选择转化的细胞。用于酵母中的合适的启动子和终止子包括来自糖酵解酶基因的启动子和终止子(参见例如,Kawasaki,美国专利号4,599,311;Kingsman et al.,美国专利号4,615,974;和Bitter,美国专利号4,977,092)和来自醇脱氢酶基因的启动子和终止子。也参见美国专利号4,990,446;5,063,154;5,139,936;和4,661,454。用于其他酵母的转化系统在本领域中是已知的,所述酵母包括多形汉逊酵母(Hansenula polymorpha)、粟酒裂殖酵母(Schizosaccharomyces pombe)、乳酸克鲁维酵母(Kluyveromyces lactis)、脆弱克鲁维酵母(Kluyveromyces fragilis)、玉米黑粉菌(Ustilago maydis)、巴斯德毕赤酵母、甲醇毕赤酵母、吉氏毕赤酵母(Pichia guillermondii)和麦芽糖假丝酵母(Candida maltosa)。参见例如,Gleeson et al.,J.Gen.Microbiol.132:3459-3465,1986;Cregg,美国专利号4,882,279;和Raymond et al.,Yeast14:11-23,1998。可以根据McKnight等,美国专利号4,935,349的方法利用曲霉细胞。用于转化产黄枝顶孢(Acremonium chrysogenum)的方法公开于Sumino等,美国专利号5,162,228。用于转化脉孢菌(Neurospora)的方法公开于Lambowitz,美国专利号4,486,533。在甲醇毕赤酵母中产生重组蛋白公开于美国专利号5,716,808;5,736,383;5,854,039;和5,888,768中。

[0202] 原核宿主细胞,包括细菌大肠杆菌、芽孢杆菌和其他属的菌株,也是本公开内有用的宿主细胞。用于转化这些宿主并表达其中克隆的外来DNA序列的技术是本领域众所周知的(参见例如,Sambrook and Russell,同上)。当在细菌例如大肠杆菌中表达重组蛋白时,该蛋白质可以通常作为不溶性颗粒保留在细胞质中,或者可以通过细菌分泌序列导向到周

质空间。在前一种情况下,细胞裂解,并使用例如异硫氰酸胍或尿素回收颗粒并使其变性。然后可以通过稀释变性剂,如通过针对尿素溶液以及还原型和氧化型谷胱甘肽的组合进行透析,然后通过针对缓冲盐溶液进行透析,将变性的蛋白质重折叠和二聚化。或者,可以从细胞质中以可溶形式回收蛋白质,并且不使用变性剂将其分离。在例如磷酸盐缓冲盐水中从细胞中作为水性提取物回收蛋白质。为了捕获感兴趣的蛋白质,将提取物直接应用于色谱介质,如固定化抗体或肝素-琼脂糖柱。可以通过破坏细胞(例如通过超声处理或渗透压休克)以释放周质空间的内容物并回收蛋白质来以可溶且功能性形式从周质空间回收分泌的蛋白质,从而无需变性和重新折叠。可以根据已知方法在细菌宿主细胞中产生包括单链抗体在内的抗体。参见例如,Bird et al.,Science 242:423-426,1988;Huston et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883,1988;和Pantoliano et al.,Biochem.30:10117-10125,1991。

[0203] 根据常规规程,在含有营养物和所选宿主细胞生长所需的其他组分的培养基中培养转化或转染的宿主细胞。多种合适的培养基,包括确定成分培养基和复合培养基,在本领域中是已知的,并且通常包括碳源、氮源、必需氨基酸、维生素和矿物质。根据需要,培养基还可以含有如生长因子或血清的组分。生长培养基通常将通过例如由表达载体上携带的或共转染到宿主细胞中的可选择标志物补充的药物选择或必需营养物的缺乏来选择含有外源添加的DNA的细胞。

[0204] 抗CD152抗体可以通过常规的蛋白质纯化方法,通常通过色谱技术的组合来进行纯化。通常参见Affinity Chromatography:Principles&Methods(Pharmacia LKB Biotechnology,Uppsala,Sweden,1988);Scopes,Protein Purification:Principles and Practice(Springer-Verlag,New York 1994)。可以通过固定化蛋白A或蛋白G上的亲和色谱法纯化包含免疫球蛋白Fc区的蛋白质。可以使用另外的纯化步骤如凝胶过滤获得所期望水平的纯度或提供脱盐、缓冲液交换等。

[0205] 本发明的以下实施例是为了进一步说明本发明的性质。应当理解,以下实施例不限制本发明,并且本发明的范围由所附权利要求书确定。

实施例

[0206] 实施例1-抗CTLA-4抗体的生成

[0207] 人CTLA-4-ECD蛋白(Acro Bio)用作生成抗CTLA-4抗体的免疫原。使用人免疫球蛋白转基因小鼠技术以开发和制备人抗体首先描述于Abgenix(xeno mouse and Medarex(HuMab"mouse");Lonberg et al.,1994,Nature,368:856-859;Lonberg and Huszar,1995,Internal Rev.Immunol.,13:65-93;Harding and Lonberg,1995,Ann.N.Y.Acad.Sci.,764:536-546)。

[0208] 每两周用人CTLA-4-ECD蛋白以20mg/每小鼠对HCAb小鼠进行免疫三次,并且其中六只以44mg/每小鼠免疫另外的五次。除了第一次注射(其中使用Stimune(Prionics)作为佐剂)外,所有加强免疫均用Ribi佐剂(Sigma佐剂系统S6322-1VL)进行。免疫后,从小鼠骨髓、脾和淋巴结分离出单细胞悬液。然后使用浆细胞分离试剂盒(Miltenyi,Cat.No.130-092-530)分离小鼠浆细胞。简而言之,制备了来自小鼠浆细胞的总RNA,并在更大的汇集池中逆转录为cDNA。使用如下引物从cDNA扩增人VH区。

[0209] 正向引物:

[0210] lib-3-23/53-S:5'-GTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTG(SEQ ID NO:193)和

[0211] lib-3-11-S:5'-GTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTG(SEQ ID NO:194)

[0212] 反向引物:

[0213] mG1hrv:5'-GGCTTACAACCACAATCCCTGGGC(SEQ ID NO:195)

[0214] 将所有扩增的含VH结构域的PCR片段克隆到哺乳动物表达载体pTT5中。通过电穿孔将获得的质粒转化到细菌(DH5α)中。复制并纯化质粒,然后将其转染到HEK 293细胞中以生产抗体。

[0215] 将293细胞在293FreeStyle培养基(12338018,Thermo)中温育10天,并且用ELISA测定法筛选上清液。将重组人CTLA4-his蛋白(Acro Bio)在PBS中以2μg/mL的浓度稀释,并将每孔100μL稀释的CTLA-4-his蛋白添加到ELISA微孔板中,将其于4℃温育过夜以用重组蛋白包被板。然后将板用ELISA封闭液(含有2%BSA,0.05%(v/v)Tween-20,pH 7.4PBS缓冲液,w/v)在37℃下封闭2小时,然后与上清液在37℃下温育1小时。洗涤板,并将其与辣根过氧化物酶(HRP)缀合的山羊抗人IgG(H+L)抗体(A18805,Life technologies)在37℃温育1小时。加入100μL的四甲基联苯胺(TMB),并将板在室温下温育15分钟。加入50μL的1N HCl以终止反应。挑选出35个显示明显染色的阳性克隆进行进一步测试。

[0216] 对35个克隆进行测序,并从35个克隆中选择具有独特CDR3序列的9个克隆。表1总结了这9种抗CTLA-4抗体的核酸和氨基酸序列。HCAb抗体仅含有两条重链。

[0217] 表1.人抗CTLA-4抗体的核酸和氨基酸序列

[0218]

克隆ID	SEQ ID No					
	na-重链	aa-重链	aa-重链可变区	aa-重链CDR1	aa-重链CDR2	aa-重链CDR3

[0219]

CL3	1	2	3	4	5	6
CL5	7	8	9	10	11	12
CL11	13	14	15	16	17	18
CL20	19	20	21	22	23	24
CL22	25	26	27	28	29	30
CL24	31	32	33	34	35	36
CL25	37	38	39	40	41	42
CL30	43	44	45	46	47	48
CL34	49	50	51	52	53	54

[0220] na:核酸;aa:氨基酸

[0221] 实施例2-抗CTLA-4抗体的制备和纯化

[0222] 步骤1.过表达hCTLA-4的HEK 293F细胞的制备

[0223] 将编码人CTLA-4的核苷酸序列(SEQ ID NO:196,编码SEQ ID NO:197的氨基酸序列)亚克隆到pcDNA3.1载体(Clontech)中以获得质粒。使用PEI用质粒瞬时转染HEK293和

CHO-K1细胞(Invitrogen),并将转化子在含有0.5g/mL青霉素/链霉素和10％(w/w)胎牛血清(FBS)的DMEM培养基中培养2周。在96孔培养板中进行有限稀释,然后在37℃与5％(v/v)CO_2下温育板约2周。在6孔板中扩增单克隆,并使用可商购的抗hCTLA-4抗体(R&D Systems)通过流式细胞术筛选扩增的克隆。如通过FACS测量的显示出较高生长速率和较高荧光强度的克隆得以进一步扩增并冷冻保存在液氮中。

[0224] 步骤2.通过ELISA和基于细胞的FACS结合测定法确定抗CTLA-4抗体在HEK 293F细胞培养基中的结合活性

[0225] 将重组人CTLA4-his蛋白(Acro Bio)在PBS中以2μg/mL的浓度稀释,并将每孔100μL稀释的CTLA-4-his蛋白添加到ELISA微孔板中,将其于4℃温育过夜以用重组蛋白包被板。然后将板用ELISA封闭液(含有2％BSA,0.05％(v/v)Tween-20,pH 7.4PBS缓冲液,w/v)在37℃下封闭2小时,然后与含有抗CTLA-4抗体的293F细胞培养基(参见实施例1)在37℃下温育1小时。洗涤板,并将其与辣根过氧化物酶(HRP)缀合的山羊抗人IgG(H+L)抗体(A18805,Life technologies)在37℃温育1小时。加入100μL的四甲基联苯胺(TMB),并将板在室温下温育15分钟。加入50μL的1N HCl以终止反应,并通过ELISA酶标仪测定OD450nm。

[0226] 同时,培养在步骤1中制备的293-hCTLA-4细胞,并将其用于测量抗体结合活性。用无酶细胞解离溶液(Versene溶液,Invitrogen)处理细胞,然后收集。将BSA添加到细胞悬液中至1％的终浓度,并将细胞在冰上封闭30分钟,然后用HBSS洗涤两次。离心后收集细胞,并以2x 10^6个细胞/mL重悬于FACS缓冲液(HBSS+1％BSA,v/v)中。然后将100μL的细胞悬液添加到96孔板的每个孔中。将100μL的含有抗CTLA-4抗体的293F细胞培养基(参见实施例1)添加到96孔板的每个孔中,并在冰上温育1小时。将细胞用FACS缓冲液洗涤两次,然后将100μL的Alexa 488标记的抗人(H+L)抗体(Invitrogen)添加到96孔板中,并在冰上温育1小时。将样品用FACS缓冲液洗涤3次,并向每个孔加入100μL的固定缓冲液(4％多聚甲醛v/v)并温育10分钟。然后将细胞用FACS缓冲液洗涤两次,并重悬于100μL的FACS缓冲液中。使用FACS Calibur(BD)测定平均荧光强度(MFI)。

[0227] 步骤3:先导候选抗体的生产和纯化

[0228] 来自HEK293细胞的抗体浓度为约1-10μg/mL,并且变化很大。此外,FBS和培养基的组分可能干扰分析。因此,有必要进行小规模(1-5mg)的抗体生产和纯化。

[0229] 将含有编码抗CTLA-4抗体的核苷酸序列(如表1中所列)的构建体引入到293细胞中。转染后6-7天,通过离心和过滤收获含有目标抗体的上清液。单克隆抗体通过使其经过2mL蛋白G柱(GE Healthcare)进行纯化。首先用PBS缓冲液(pH7.2)平衡蛋白G柱,然后将杂交瘤培养上清液以3mL/分的恒定流速施加到平衡的蛋白G柱上。然后用具有比柱的体积大3倍的体积的PBS缓冲液洗涤每个柱。然后用洗脱缓冲液(0.1M乙酸盐缓冲液,pH2.5)洗脱抗CTLA-4抗体,并使用UV检测器监测洗脱液的UV吸光度(A280 UV吸收峰)。向洗脱液中加入10％的1.0M Tris-HCL缓冲液以中和pH,并通过使样品经过0.22微米过滤器对其进行无菌过滤。获得了无菌过滤的纯化抗CTLA-4抗体。

[0230] 通过UV吸光度(A280/1.4)确定纯化的抗CTLA-4抗体的浓度,并测量纯度和内毒素水平(Lonza试剂盒)。纯化的抗CTLA-4抗体具有小于1.0EU/mg的内毒素浓度。

[0231] 实施例3-先导候选抗体的表征

[0232] 用含有编码人CTLA-4的核酸序列(SEQ ID NO:196)的pTT5质粒稳定转染293细胞,

以生成稳定表达人CTLA-4的293F细胞(本文称为293-hCTLA-4细胞)。用含有编码全长食蟹猴CTLA-4的核酸序列(SEQ ID NO:198)的pIRES质粒稳定转染另外的293细胞,以生成稳定表达食蟹猴CTLA-4的293细胞(本文称为293-cynoCTLA-4细胞)。培养293-hCTLA-4和293-cynoCTLA-4细胞,并在T-75培养瓶中扩增至90%汇合。吸出培养基,并用HBSS(汉克斯平衡盐溶液,Invitrogen)洗涤细胞两次。用无酶细胞解离溶液(Versene溶液,Invitrogen)处理细胞并收集。然后将细胞用HBSS洗涤两次,确定细胞计数,并以2x 10^6个细胞/mL用HBSS重悬细胞。将BSA添加到细胞悬液至1%的终浓度,并将细胞在冰上封闭30分钟,然后用HBSS洗涤两次。离心后收集细胞,并以2x 10^6个细胞/mL重悬于FACS缓冲液(HBSS+1%BSA,v/v)中。然后将100μL的细胞悬液添加到96孔板的每个孔中。将来自实施例2的100μL纯化的抗CTLA-4抗体或对照抗体加入96孔板的每个孔中,并在冰上温育1小时,其中伊匹单抗类似物的重链和轻链分别具有SEQ ID NO:199和SEQ ID NO:200的氨基酸序列。将细胞用FACS缓冲液洗涤两次,然后将100μL的Alexa 488标记的抗人(H+L)抗体(Invitrogen)添加到96孔板中,并在冰上温育1小时。将样品用FACS缓冲液洗涤3次,并向每个孔加入100μL的固定缓冲液(4%多聚甲醛,v/v)并温育10分钟。然后将细胞用FACS缓冲液洗涤两次,并重悬于100μL的FACS缓冲液中。

[0233] 使用FACS Calibur(BD)测定平均荧光强度(MFI),且结果显示于图1和图2中。来自实施例2的抗体在293F细胞上具有与伊匹单抗类似物相当的与人或食蟹猴CTLA的结合活性。

[0234] 实施例4-抗CTLA-4抗体阻断CTLA-4与B7.1结合的能力的确定

[0235] 进行基于细胞的受体-配体结合测定法以确定抗CTLA-4抗体阻断CTLA-4与其配体B7.1结合的能力。根据制造商的说明,使用EZ-LINK NHS-PEG12-生物素(Thermo Scientific#21312)对重组的B7.1^{ECD}-Fc蛋白(B71-H5259,Acro Bio)进行生物素化。浓缩生物素化的B7.1^{ECD}-Fc蛋白,并使用Amicon离心过滤器(10kDa截断)除去游离标记。B7.1的细胞外结构域对应于Uniprot数据库蛋白质P33681的氨基酸Val35-Asn242。

[0236] 培养实施例3中制备的293-hCTLA-4细胞并在T-75培养瓶中扩增至60-80%汇合。吸出培养基,并将细胞用PBS洗涤两次。用无酶细胞解离溶液(Versene溶液,Invitrogen)处理细胞并收集。通过加入8mL的培养基中和解离溶液,并确定细胞计数。将细胞以300g离心5分钟,然后以1x 10^6个细胞/mL重悬于封闭缓冲液(含有2%BSA,pH 7.4PBS缓冲液,w/v)中。将细胞在37℃下封闭15分钟。同时,在37℃下用200μL的封闭缓冲液封闭96孔圆底板的孔1小时。丢弃封闭缓冲液,将200μL的细胞分配到96孔板的每个孔中(2x 10^5个细胞/孔)。将板以500g离心5分钟,并丢弃上清液。将细胞重悬于具有不同浓度的封闭缓冲液中制备的100μL抗CTLA-4抗体中。将100μL生物素化的B7.1^{ECD}-Fc(封闭缓冲液中60μg/mL)加入96孔板的每个孔中,并通过轻轻摇动进行混合。将板在4℃下温育90分钟,并用200μL封闭缓冲液洗涤两次。丢弃封闭缓冲液,并将细胞重悬于100μL的链霉亲和素-Alexa 488溶液(Invitrogen,封闭缓冲液中1:500)中,并在4℃下温育1小时。用封闭缓冲液洗涤板3次,并加入200μL的封闭缓冲液。

[0237] 使用FACS Calibur(BD)测定平均荧光强度(MFI)。如图3中所示,结果证明抗CTLA-4抗体可以以与伊匹单抗类似物相当的水平阻断细胞表达的CTLA-4与其配体B7.1的结合。

[0238] 实施例5-抗CLTA-4HCAb抗体促进IL-20释放

[0239] 步骤1PBMC刺激测试

[0240] 将100μL的PBMC(含有1x 10^5个细胞)添加到96孔板的孔中,然后将50μL的具有各种浓度的每种测试抗体添加到96孔板中,并在室温下温育15分钟。向每个孔中加入50μL的100ng/ml SEB,并在37℃,5%CO_2下培养72小时。收集上清液并保存在-20℃直至分析。

[0241] 步骤2通过ELISA检测白介素IL-2分泌

[0242] 遵循制造商提供的操作说明,使用人IL-2Quantikine ELISA试剂盒(DY202,R&D Systems)对培养上清液中IL-2的水平进行定量。简而言之,将抗IL-2多克隆抗体包被在ELISA微孔板上,并且将100μL的培养上清液以及标准品添加至每个孔中,并且在室温下温育2小时。将板用洗涤缓冲液洗涤4次,然后加入HRP缀合的抗人IL-2抗体,并在室温下温育2小时。洗涤后,加入生色底物(5120-0077,SeraCare),并在黑暗中于室温下温育30分钟,并通过添加终止溶液(E661006-0200,BBI Life sciences)终止反应。

[0243] 使用ELISA酶标仪测定在450nm处的吸光度,并且如图4A和4B中所示,结果证明与人IgG(AB170090,Crown Bio)或伊匹单抗类似物相比,一些抗CTLA-4抗体可以在低浓度下增加IL-2的分泌。

[0244] 实施例6-在ELISA测定法中,抗CTLA-4HCAb抗体结合人CTLA-4但不结合鼠CTLA-4

[0245] 将重组人或小鼠CTLA4-his蛋白(人蛋白质为CT4-H5229,小鼠蛋白质为CT4-M52H5,Acro Bio)在PBS中稀释至2μg/mL的浓度,并将100μL稀释的CTLA-4-his蛋白每孔添加到ELISA微孔板中,将其在4℃温育过夜以用重组蛋白包被板。然后将板用ELISA封闭液(含有2%BSA,0.05%(v/v)Tween-20,pH7.4 PBS缓冲液,w/v)在37℃封闭2小时,然后与抗CTLA温育-4抗体以各种浓度在37℃下温育1小时。洗涤板,并与辣根过氧化物酶(HRP)缀合的山羊抗人IgG(H+L)抗体(A18805,Life technologies)在37℃温育1小时。加入100μL的四甲基联苯胺(TMB),并将板在室温下温育15分钟。加入50μL的1N HCl以终止反应,并通过ELISA酶标仪测定OD450nm。

[0246] 数据显示在图5A和图5B中,表明所有克隆与人CTLA-4结合但几乎不与鼠CTLA-4结合。

[0247] 实施例7-抗CTLA-4抗体突变体促进IL-20释放

[0248] 对上述一些抗体及其突变体进行T细胞刺激测定法,以通过阻断CTLA-4与其配体B7.1和B7.2的结合来检查这些抗体对T细胞刺激的作用。

[0249] 通过PCR在HCAb克隆5、克隆11、克隆22、克隆25和克隆30的Fc恒定结构域中应用S239D和I332E突变来制备抗体突变体。突变的抗体在HEK293细胞中表达,并如实施例2中所述进行纯化。使用标准分子生物学方法确定抗体突变体的核酸和氨基酸序列,并总结于表2中。

[0250] 表2.抗CTLA-4抗体突变体的核酸和氨基酸序列

[0251]

克隆ID	SEQ ID No					
	na-重链	aa-重链	aa-重链可变区	aa-重链CDR1	aa-重链CDR2	aa-重链CDR3
CL5-eA	139	140	141	142	143	144
CL11-eA	115	116	117	118	119	120
CL22-eA	121	122	123	124	125	126
CL25-eA	127	128	129	130	131	132
CL30-eA	133	134	135	136	137	138

[0252] na:核酸;aa:氨基酸

[0253] 如实施例5中所述进行PBMC刺激测试和通过ELISA检测白介素IL-2分泌。

[0254] 图6A和6B中的结果证明,与人IgG1同种型对照及其亲本克隆相比时,抗CTLA-4抗体突变体促进更多的IL-2分泌。

[0255] 实施例8-去除了PTM的抗CTLA-4抗体变体

[0256] 将7个HCAb克隆(CL22、CL25、CL5、CL3、CL11、CL30、CL24)的氨基酸序列与基因IGHV3-53*01比对,并显示在表3中。与种系基因的差异和PTM位点为突出显示。序列以Chothia编号方案编号。

[0257] 种系基因IGHV3-53天然不具有N-糖基化基序,并且7个HCAb克隆中携带的那些N-糖基化基序是通过体细胞突变形成的。因此,去除该基序的一种方法是用种系中相应的对应残基取代它,例如,由种系的TVS替换CL11的CDR1中的NVS基序。还基于用于人源化的CDR移植的概念,通过将PTM去除与“种系化(germlining)”组合来探索替代的方法。在第二种方法中,将每个HCAb的CDR移植到种系IGHV3-53框架中,并且还保留了来自亲本HCAb的关键框架残基。对于一些抗体,恢复了可能影响CTLA-4与抗体之间结合活性的位于特定残基中的氨基酸突变。表4中列出了去除PTM的人抗CTLA-4HCAb抗体变体的核酸和氨基酸序列。

[0258] 表3.与种系序列相比HCAb氨基酸序列的差异

[0259]

	种系	关键PTM

[0260]

克隆 #	IGHV	一致性 %	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4
CL22	IGHV3-53*02	89.7%					NxS/T		
CL25	IGHV3-53*02	96.9%					NxS/T		
CL5	IGHV3-53*02	86.6%		NxS/T					
CL3	IGHV3-53*02	88.7%		NxS/T			NxS/T		
CL11	IGHV3-53*02	86.6%		NxS/T					
CL30	IGHV3-53*02	87.6%		NxS/T					
CL24	IGHV3-53*02	84.5%		NxS/T			NxS/T		
CL20	IGHV3-74*03	98.0%				NxS/T,NS,DG			
CL34	IGHV3-74*03	88.8%				NxS/T,NS,DG		DG	

[0261] 表4.去除PTM的抗CTLA-4抗体变体的核酸和氨基酸序列

[0262]

克隆ID	SEQ ID No					
	na-重链	aa-重链	aa-重链可变区	aa-重链CDR1	aa-重链CDR2	aa-重链CDR3
CL5-dPTM	103	104	105	106	107	108
CL5-dPTM'	109	110	111	112	113	114
CL5-eA-dPTM	145	146	147	148	149	150
CL5-eA-dPTM'	151	152	153	154	155	156
CL5'-dPTM'	169	170	171	172	173	174
CL5'-eA-dPTM'	181	182	183	184	185	186
CL11-dPTM	55	56	57	58	59	60
CL11-dPTM'	61	62	63	64	65	66
CL11'-dPTM'	163	164	165	166	167	168
CL11'-eA-dPTM'	175	176	177	178	179	180
CL20'-eA	187	188	189	190	191	192
CL22-dPTM	67	68	69	70	71	72
CL22-dPTM'	73	74	75	76	77	78
CL25-dPTM	79	80	81	82	83	84

[0263]

CL25-dPTM'	85	86	87	88	89	90
CL30-dPTM	91	92	93	94	95	96
CL30-dPTM'	97	98	99	100	101	102

[0264] na:核酸;aa:氨基酸

[0265] 实施例9-去除PTM的抗CTLA-4抗体变体的基于细胞的结合活性

[0266] 进行了基于细胞的结合测定法以确定去除PTM的抗CTLA-4抗体变体与人CTLA-4的结合能力。测定法规程与实施例3中描述的规程类似。简而言之,使用无酶细胞解离溶液(Versene溶液,Invitrogen)收获293F-hCTLA-4细胞,然后通过培养基中和,并确定细胞计数。将细胞离心并在37℃下以1x 10^6个细胞/mL在封闭缓冲液(含有2%BSA,pH 7.4PBS缓冲液,w/v)中封闭15分钟。将200μL的细胞分配到96孔板的每个孔中(2x 10^5个细胞/孔)。将板离心,弃去上清液。将细胞重悬于在封闭缓冲液中制备的100μL的抗CTLA-4抗体中。将板在4℃下温育90分钟,并洗涤两次。丢弃封闭缓冲液后,将细胞重悬于100μL的Alexa 488标记的抗人(H+L)抗体(1:500,Invitrogen)中,并在4℃下温育1小时。洗涤细胞并将其重悬于200μL的封闭缓冲液中。使用FACS Calibur(BD)测定平均荧光强度(MFI)。

[0267] 如图7中所示,结果证明去除PTM的抗CTLA-4抗体变体结合细胞表达的人CTLA-4。

[0268] 实施例10-去除PTM的抗CTLA-4抗体变体对CTLA-4-B7.1和B7.2相互作用的阻断活性

[0269] 如实施例4中所述进行基于细胞的受体配体结合测定法,以确定去除PTM的抗CTLA-4抗体变体阻断CTLA-4与其配体B7.1结合的能力。

[0270] 如图8中所示,结果证明去除PTM的抗CTLA-4抗体变体以与伊匹单抗类似物相当的水平阻断了细胞表达的CTLA-4与其配体B7.1和B7.2的结合(数据未显示)。

[0271] 实施例11-去除PTM的抗CTLA-4抗体变体促进IL-20的释放

[0272] 如实施例5中所述进行PBMC刺激和IL-20水平定量。

[0273] 如图9中所示,结果证明去除PTM的抗CTLA-4抗体变体仍可以促进IL-2分泌。具有S239D和I332E突变以及PTM去除的抗CTLA-4抗体比具有S239D和I332E突变但没有PTM去除的抗CTLA-4抗体诱导增加的IL-2分泌。

[0274] 实施例12-去除PTM的抗CTLA-4抗体变体的结合亲和力和解离常数

[0275] 遵循制造商提供的仪器的说明书由Biacore T200(GE Healthcare)确定解离常数。简而言之,将在10mM NaOAc(pH 5.0,sigma)中的1μg/mL稀释的抗CTLA-4抗体固定化在SCM5系列传感器芯片的流通池上。用1M乙醇胺(pH8.5)封闭剩余的活性酯基团。以HBS-EP+作为运行缓冲液,将具有五个系列稀释浓度的重组人CTLA-4-his(CT4-H5229,AcroBio)和食蟹猴CTLA-4-his蛋白(CT4-C5227,AcroBio)以30μL/min注射到流通池中,其中缔合时间为180s。维持缓冲液流以解离600s。使用Biacore T200评价软件1.0和1:1结合的拟合模型评价抗体和抗原之间每次相互作用的KD值。

[0276] 结果显示在图10和表5中。两个克隆的结合亲和力与伊匹单抗类似物的结合亲和力相似。

[0277] 表5.如通过Biacore T200测定的人抗CTLA-4抗体与人CTLA-4^{ECD}-his蛋白和食蟹猴CTLA-4^{ECD}-his蛋白的结合动力学和亲和力

[0278]

克隆ID	蛋白质	KD(M)	ka(1/Ms)	kd(1/s)
CL5'-dPTM'	人CTLA-4^{ECD}-his	4.28E-11	5.35E+06	2.29E-04
CL5'-dPTM'	食蟹猴CTLA-4^{ECD}-his	5.91E-11	5.21E+06	3.08E-04
CL5'-eA-dPTM'	人CTLA-4^{ECD}-his	1.40E-11	5.40E+06	7.58E-05
CL5'-eA-dPTM'	食蟹猴CTLA-4^{ECD}-his	2.43E-11	4.55E+06	1.10E-04

伊匹单抗类似物	人CTLA-4^{ECD}-his	7.32E-11	1.23E+06	8.98E-05
伊匹单抗类似物	食蟹猴CTLA-4^{ECD}-his	3.47E-10	3.73E+06	1.29E-03

[0279] 实施例13-体外ADCC功能分析

[0280] 为了证实人抗CTLA-4抗体的推测的NK依赖性细胞毒性活性,对表达CTLA-4的CHO-K1细胞和表达CTLA-4的体外刺激的Treg细胞两者均进行了抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)测定法。

[0281] 如实施例2步骤1中所述,用ADCC培养基(含有无酚红的RPMI 1640、10％FBS和1％青霉素/链霉素)将表达CTLA-4的CHO-K1细胞调整至2×10^{5}个细胞/mL的浓度。将50μL的细胞悬液(1×10^{4}个活细胞)添加到v型底96孔板的每个孔中。将测试抗体在ADCC培养基(无酚红)中系列稀释,并将50μL的每种所得的溶液一式三份加入孔中。最终抗体浓度为:0.087pM、0.44pM、2.2pM、10.9pM、54pM、272pM、1.36nM和6.8nM。将该板在37℃下温育30分钟。用ADCC培养基(无酚红)调整用FcγRⅢ158V稳定转染的NK92细胞,使得通过向靶细胞添加100μL的用FcγRⅢ158V稳定转染的NK92细胞,效应物与靶细胞的比率为5:1。然后将该板在37℃下温育6小时。温育6小时后,将板离心,并将50μL的每种上清液转移至新板中。将上清液与50μL LDH检测缓冲液在室温下温育30分钟,并测量490nm处的吸光度。对于最大细胞裂解对照,添加了50μL的表达CTLA-4的CHO-K1细胞、50μL的ADCC培养基和100μL的1％triton-X100缓冲液用于LDH检测。对于最小细胞裂解对照,添加了50μL的表达CTLA-4的CHO-K1细胞和150μL的ADCC培养基用于LDH检测。测量492/650nm处的吸光度。细胞裂解的百分比计算为100*(样品的吸光度-背景的吸光度)/(最大释放的吸光度-最小释放的吸光度)。使用GraphPad Prism 5.0计算所有细胞裂解值的百分比。

[0282] 如图11中所示,结果证明克隆CL5-dPTM'抗体诱导了对表达CTLA-4的CHO-K1细胞的ADCC作用,并且具有另外的S239D和I332E突变的克隆CL5-eA-dTPM'显示出比伊匹单抗类似物更高的ADCC活性。

[0283] 表达CTLA-4的体外刺激的Treg细胞衍生自体外分离的初始CD4+T细胞。首先,根据制造商的说明(Miltenyi,130-094-131)从原代PBMC中分离出初始CD4+T细胞。然后,通过与Dynabeads人T激活物CD3/CD28(1:1)(Thermo,11131D)、10ng/ml IL-2(PeproTech,200-02-B)和20ng/ml TGF-β1(PeproTech,100-21)温育三天来激活初始CD4+T细胞。在ADCC杀伤实验的当天,用ADCC培养基(含有无酚红的RPMI 1640、10％FBS和1％青霉素/链霉素)将刺激的Treg细胞调整至1×10^{6}个细胞/mL的浓度。通过5ul钙黄绿素AM(Therom,C34851,储备液制备为每50ul DMSO 50ug)将1×10^{6}个细胞在37℃下染色1h。通过ADCC培养基将Treg细胞洗涤3次。将50μL的Treg细胞悬液(5×10^{3}个活细胞)添加到v型底96孔板的每个孔中。将测试抗体在ADCC培养基(无酚红)中系列稀释,并将50μL的每种所得的溶液一式三份加入孔中。最终抗体浓度为:1pM、10pM、100pM、1nM、10nM和100nM。将板在室温下温育30分钟。用ADCC培养基(无酚红)将新鲜的PBMC(Miaotong)调整为5×10^{6}个细胞/mL。通过向染色的Treg细胞中加入50μL的新鲜PBMC,效应物与靶细胞的比率为50:1。然后将该板在37℃下温育2小时。温育2小时后,将板离心,并将100μL的每种上清液转移至新板中。用Enspire仪器测量上清液。对于最大细胞裂解对照,添加了50μL的钙黄绿素AM染色的Treg细胞、50μL的ADCC培养基和100μL的1％triton-X100缓冲液用于释放的钙黄绿素AM检测。对于最小细胞裂解对照,添加了50μL的钙黄绿素AM染色的细胞和150μL的ADCC培养基用于释放的钙黄绿

素AM检测。测量520/650nm处的吸光度。特异性杀伤的百分比计算为100*(样品的吸光度-背景的吸光度)/(最大释放的吸光度-最小释放的吸光度)。使用GraphPad Prism 5.0计算所有特定杀伤值的百分比。

[0284] 结果显示,人抗CTLA-4抗体诱导了对表达CTLA-4的Treg细胞的ADCC作用,并且具有S239D和I332E突变的抗体显示出比未突变的抗体更高的ADCC活性。

[0285] 实施例14-抗CTLA-4抗体的药代动力学研究

[0286] 步骤1小鼠中单剂量抗CTLA-4抗体治疗

[0287] 经由尾静脉向雄性C57BL/6小鼠注射3mg/kg抗CTLA-4抗体,以测量抗CTLA-4抗体的血清浓度。手动约束动物,并经由眼眶后穿刺收集大约100μL血液/时间点,时间点是给药前,抗体注射后0.167、1、4、8、24小时,2、4、7、14天。最终收集是经由心脏穿刺进行的。将血液样品放置在室温下,并在4℃以2,000Xg离心5分钟以获得血清样品。

[0288] 步骤2通过ELISA测量的抗CTLA-4抗体的血清浓度

[0289] 首先将所有血清样品在测定稀释剂中以20倍稀释。在5%小鼠血清(PBS,v/v)中进行另外的稀释。将重组人CTLA4-his蛋白(Acro Bio)在PBS中稀释至0.5μg/mL的浓度,并将50μL稀释的CTLA-4-his蛋白样品每孔添加到ELISA微孔板中,将其在4℃下温育过夜以用重组蛋白包被板。然后将板用ELISA封闭液(含有2%BSA,0.05%(v/v)Tween-20,pH7.4 PBS缓冲液,w/v)在37℃下封闭2小时。吸出封闭缓冲液,并将板与稀释的血清样品在37℃下温育1小时。将板用洗涤缓冲液(PBS+0.01%(v/v)Tween 20)洗涤3次,并与辣根过氧化物酶(HRP)缀合的山羊抗人IgG(Fc)抗体(A0170,Sigma)在37℃下温育一小时。加入100μL的四甲基联苯胺(TMB),并将板在室温下温育15分钟。向每个孔中加入100μL的0.1N HCl以终止反应。用ELISA酶标仪(SpectraMax M2)测量450nm处的吸光度。

[0290] 抗CTLA-4抗体的相应血清浓度显示于图12中,其中详细数据列于表6中。

[0291] 表6.小鼠中以3mg/kg IV给药后抗体的平均血清浓度

[0292]

雄性C57B/6小鼠中3 mg/kg的IV剂量后的个体和平均血清浓度-时间数据

剂量 (mg/kg)	剂量途径	采样时间（天）	浓度 (μg/mL) 个体 (#1~#12)			平均值 (μg/mL)	SD	CV(%)
3	IV	0	BQL	BQL	BQL	BQL	NA	NA
		0.00694	67.3	69.8	60.2	65.8	4.99	7.59
		0.0417	52.8	58.4	54.0	55.1	2.92	5.29
		0.167	42.1	55.6	52.7	50.2	7.09	14.14
		0.333	37.3	42.0	38.1	39.2	2.54	6.50
		1	21.7	26.0	24.0	23.9	2.163	9.04
		2	19.8	22.8	17.6	20.1	2.59	12.9
		4	17.7	17.5	17.0	17.4	0.389	2.24
		7	18.3	13.3	13.4	15.03	2.829	18.83
		14	10.8	9.8	10.3	10.30	0.531	5.15

PK 参数	单位	估计值
CL	mL/天/kg	7.12
Vss	mL/kg	127
V1	mL/kg	47.2
Alpha $t_{1/2}$	天	0.271
Beta $t_{1/2}$	天	12.8
AUC	天*μg/mL	421
MRT	天	17.8

[0293]

3 mg/kg的IV剂量后的CL5的个体和平均血清浓度-时间数据

剂量 (mg/kg)	剂量途径	采样时间（天）	浓度 (μg/mL) 个体			平均值 (μg/mL)	SD	CV(%)
3	IV	0	BQL	BQL	BQL	BQL	NA	NA
		0.00694	44.3	49.7	50.9	48.3	3.54	7.33
		0.0417	37.5	39.6	33.4	36.8	3.20	8.67
		0.167	26.0	26.0	22.5	24.8	2.00	8.07
		0.333	22.1	18.7	21.0	20.6	1.70	8.27
		1	12.8	14.1	14.0	13.6	0.697	5.12
		2	12.7	13.6	11.0	12.4	1.32	10.6
		4	11.0	10.5	9.62	10.4	0.690	6.66
		7	9.94	9.09	10.2	9.75	0.594	6.09
		14	4.99	5.42	5.89	5.43	0.449	8.26

PK 参数	单位	估计值
CL	mL/天/kg	13.9
Vss	mL/kg	194
V_1	mL/kg	64.0
Alpha $t_{1/2}$	天	0.113
Beta $t_{1/2}$	天	9.92
AUC	天*μg/mL	216
MRT	天	14.0

[0294] 另外,在荷MC38肿瘤的C57BL/6小鼠中测量了抗CTLA4 HCAb浓度的肿瘤与血清比率。经由尾静脉向小鼠注射3mg/kg的抗CTLA-4抗体以测量抗CTLA-4抗体的血清和肿瘤驻留

浓度。手动约束动物,并经由眼眶后穿刺收集大约100μL的血液/时间点,时间点是注射后8和24小时。最终收集是经由心脏穿刺进行的。将血液样品保持在室温下,并在4℃以2,000Xg离心5分钟以获得血清样品。如步骤2中,还通过ELISA测试了抗CTLA-4抗体的血清和肿瘤浓度。

[0295] 如图13中所示,CL5-eA-dPTM'组中抗CTLA4 HCAb浓度的肿瘤与血清比率比伊匹单抗类似物组中的比率高约一倍,这可能是由于仅重链的HCAb抗体的独特特征。较高的肿瘤对血清分布可能导致HCAb抗体的更高的肿瘤组织渗透。

[0296] 实施例15-使用人抗CTLA-4抗体的荷MC38肿瘤的小鼠更好地生存

[0297] 将冷冻保存的鼠结肠癌MC-38细胞系恢复并在37℃下在含有10%胎牛血清(FBS)和1%青霉素链霉素的DMEM培养基中培养以获得足够的细胞用于肿瘤植入。收获培养的MC-38细胞,以1x10^7个细胞/ml的密度重悬于PBS中,其中存活力>90%,并将其皮下植入到120只hCTLA-4敲入小鼠(GempharmaTech)的右侧腹中。肿瘤接种后五天,选择81只肿瘤大小范围在26-64mm^3(平均肿瘤大小为40mm^3)的小鼠,并基于其肿瘤体积使用分层随机将其分为9组,每组9只。从随机当天开始治疗(定义为D0)。第1组在D0、D3、D6、D10、D13、D16以10mpk用hlgG1 i.p.治疗;第2组在D0、D3、D6、D10、D13、D16以5.4mpk用CL20'-eA(表7中的序列)i.p.治疗;第3组在D0、D3、D6、D10、D13、D16以10mpk用伊匹单抗类似物i.p.治疗;第4组在D0、D3、D6、D10、D13、D16以1mpk用伊匹单抗类似物i.p.治疗;第5组在D0、D3、D6、D10、D13、D16以5.4mpk用CL5'-dPTM'i.p.治疗;第6组在D0、D3、D6、D10、D13、D16以0.54mpk用CL5'-dPTM'i.p.治疗;第7组在D0、D3、D6、D10、D13、D16以5.4mpk用CL5'-eA-dPTM'i.p.治疗;第8组在D0、D3、D6、D10、D13、D16以1.5mpk用CL5'-eA-dPTM'i.p.治疗;并且第9组在D0、D3、D6、D10、D13、D16以0.54mpk用CL5'-eA-dPTM'i.p.治疗;。

[0298] 表7.克隆CL20'-eA的核酸和氨基酸序列

[0299]

克隆ID	SEQ ID No					
	na-重链	aa-重链	aa-重链可变区	aa-重链CDR1	aa-重链CDR2	aa-重链CDR3
CL20'eA	157	158	159	160	161	162

[0300] na:核酸;aa:氨基酸

[0301] 在治疗期间每周测量肿瘤大小三次。当单个动物到达终止终点时(TV>2000mm^3),将其安乐死。从治疗起始到终止的时间认为是其生存时间。生存曲线通过Kaplan-Meier方法绘制。计算每组的中位生存时间(MST)。根据以下公式计算寿命增加(ILS):

[0302] ILS(%)=($MST_{治疗}$-$MST_{媒介物}$)/$MST_{媒介物}$x 100%)。

[0303] 根据国家癌症研究所标准,ILS(%)>25%将认为是生物学上显著的生存益处。

[0304] 根据以下公式计算每只小鼠的体重相对变化(RCBW):RCBW(%)=(BW_i-BW_0)/BW_0×100%,其中BW_i指第i天的平均体重,而BW_0指第0天的平均体重。

[0305] 基于以下公式计算肿瘤体积(TV):肿瘤体积=(长度×宽度^2)/2。

[0306] 根据以下公式计算每个给药组的肿瘤生长抑制率(TGI%):TGI%=[1-TV_i/TV_{vi}]*100%,其中TV_i指第一天给药组的平均肿瘤体积,而TV_{vi}指第i天媒介物组的平均肿瘤体积。

[0307] 使用Microsoft Excel 2007计算每组的小鼠体重、RCBW和肿瘤体积的平均值和平

均值的标准误(SEM)。使用GraphPad Prism 5绘制体重、体重相对变化、肿瘤生长曲线和肿瘤生长抑制的图。使用双向RM ANOVA分析不同组之间的肿瘤生长。使用Log-Rank检验分析Kaplan-Meier生存曲线。认为＜0.05的P值统计学上显著。

[0308] 整个研究在D65终止。每个组的个体肿瘤生长曲线显示在图14A中。动物的时间至终点Kaplan-Meier生存曲线显示在图14B中。如图14C中所观察到的,所有治疗均得以耐受而没有任何不良作用。在大多数这些组中,当肿瘤体积达到2000mm^{3}时,小鼠均被处死。在第7组中,用CL5'-eA-dPTM'以5.4mpk治疗的9只小鼠中有3只在D65无肿瘤生存。在第9组中,用CL5'-eA-dPTM'以5.4mpk施用的9只小鼠中有2只在D65无肿瘤生存。

[0309] 对于每组计算MST,并显示于表8中。媒介物组5.4mpk的hIgG1的MST和5.4mpk的CL20'-eA的MST均为14天。使用10mpk和1mpk的伊匹单抗类似物、5.4mpk和0.54mpk的CL5'-dPTM',5.4mpk、1.5mpk和0.54mpk的CL5'-eA-dPTM'的治疗组的MST分别为14、23、19、21、14、40、21和28天。从表8中也可以看出,与媒介物治疗组hIgG1相比,治疗组中的ILS为64.3％、35.7％、50％、0％、185.7％、50％和100％。10mpk的伊匹单抗类似物、5.4mpk的CL5'-dPTM',5.4mpk、1.5mpk和0.54mpk的CL5'-eA-dPTM'显著增加了中位生存时间。用5.4mpk的CL5'-eA-dPTM'治疗的小鼠比用10mpk的伊匹单抗类似物的小鼠表现出更好的ILS。

[0310] 表8.生存分析

[0311]

组		MST	ILS(%)	p 值
G1	hIgG1, 10mpk	14	-	--
G2	CL20'-eA, 5.4mpk	14	0.0	ns
G3	伊匹单抗类似物，10mpk	23	64.3	<0.01
G4	伊匹单抗类似物，1mpk	19	35.7	ns
G5	CL5'-dPTM', 5.4mpk	21	50.0	<0.05
G6	CL5'-dPTM', 0.54mpk	14	0.0	ns
G7	CL5'-eA-dPTM', 5.4mpk	40	185.7	<0.05
G8	CL5'-eA-dPTM', 1.5mpk	21	50.0	<0.05
G9	CL5'-eA-dPTM', 0.54mpk	28	100.0	<0.05

[0312] 注释:ILS＝(MST_{Gn}-MST_{G1})/MST_{G1}*100％;P值是所有组与G1组相比。

[0313] 实施例16-抗CTLA-4HCAb在hCTLA-4敲入小鼠中抑制MC38肿瘤生长

[0314] 将冷冻保存的鼠结肠癌MC-38细胞系恢复并在37℃下在含有10％胎牛血清(FBS)和1％青霉素链霉素的DMEM培养基中培养以获得足够的细胞用于肿瘤植入。收获培养的MC-38细胞,以5x10^{6}个细胞/ml的密度重悬于PBS中,其中存活力>90％,并将其皮下植入到60只hCTLA-4敲入小鼠的右侧腹中。肿瘤接种后七天,选择30只具有102mm^{3}的平均肿瘤大小的荷瘤小鼠,并基于其肿瘤大小将其随机分为5组(n＝6)。从随机当天开始治疗(定义为D0)。在D0、D6、D9、D13、D16和D19通过腹腔内(i.p.)分别用hIgG1(0.5mpk)、伊匹单抗类似物(0.5和0.2mpk)和CL5'-eA-dPTM'(0.27和0.1mpk)治疗入组的小鼠。每天监测小鼠,并在工作日记录体重。在治疗期间每周两次测量肿瘤大小。

[0315] 如实施例16中计算体重相对变化(RCBW)、肿瘤体积(TV)和肿瘤生长抑制率(TGI%)。使用Microsoft Excel 2007计算每组的小鼠体重、RCBW和肿瘤体积的平均值、平均值的标准误(SEM)。使用GraphPad Prism 5绘制体重、体重相对变化、肿瘤生长曲线和肿瘤生长抑制的图。使用双向RM ANOVA分析不同组之间的肿瘤生长。使用Log-Rank检验分析Kaplan-Meier生存曲线。认为＜0.05的P值统计学上显著。

[0316] 肿瘤生长曲线显示于图15A中。如图15B中所观察到的,所有治疗均得以耐受而没有任何不良作用。与0.2mpk的hIgG1组中的小鼠相比,0.1mpk和0.27mpk的CL5'-eA-dPTM'、0.5mpk的伊匹单抗类似物组中的小鼠从D20至D30显示出显著的肿瘤生长抑制。同时,与0.2mpk的hIgG1相比,0.2mg/kg的伊匹单抗类似物治疗未显示出显著的肿瘤生长抑制。在相同剂量下,CL5'-eA-dPTM'比伊匹单抗类似物促进了更好的肿瘤生长抑制。

[0317] 尽管已经详细地并参照本发明的具体实施方案对本发明进行了描述,但是对于本领域的普通技术人员将显而易见的是,在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以在其中进行各种改变和修改。

[0001] 序列表

[0002] <110> 和铂医药(上海)有限责任公司

[0003] <120> 结合CTLA-4的抗体及其用途

[0004] <130> 55543 00001

[0005] <150> US62/607917

[0006] <151> 2017-12-20

[0007] <160> 200

[0008] <170> PatentIn version 3.5

[0009] <210> 1

[0010] <211> 1113

[0011] <212> DNA

[0012] <213> 智人

[0013] <400> 1

[0014] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[0015] tctgaggtgc agctggtgga gattggagga ggcgagatcc agccgggggg gtccctgaga 120

[0016] ctctcgtgtg cagcctctgg gttcaacgtc agtaagaact acatgagttg ggtccgccag 180

[0017] gctccaggga aggggctgga gtgggtctca gtaatctata gtggtggtgg tacagaatac 240

[0018] gcagcctccg tgaagggccg atttaacatc tccagagaca gttccaagaa tatgttgtat 300

[0019] cttcaaatga acaacctgag agccgaggac acggccgtgt attattgtgc gagggccgtc 360

[0020] cccaggcccc atgggactga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttcagag 420

[0021] cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 480

[0022] ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 540

[0023] cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 600

[0024] tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 660

[0025] aacagcacgt accgggtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 720

[0026] aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 780

[0027] tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 840

[0028] gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 900

[0029] atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 960

[0030] gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1020

[0031] tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1080

[0032] acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1113

[0033] <210> 2

[0034] <211> 371

[0035] <212> PRT

[0036] <213> 智人

[0037] <400> 2

[0038] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[0039] 1 5 10 15

[0040] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ile Gly Gly Gly Glu

[0041] 20 25 30

[0042] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
[0043] 35 40 45
[0044] Asn Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[0045] 50 55 60
[0046] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Gly Thr Glu Tyr
[0047] 65 70 75 80
[0048] Ala Ala Ser Val Lys Gly Arg Phe Asn Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys
[0049] 85 90 95
[0050] Asn Met Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[0051] 100 105 110
[0052] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro Arg Pro His Gly Thr Asp Ile
[0053] 115 120 125
[0054] Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys
[0055] 130 135 140
[0056] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[0057] 145 150 155 160
[0058] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[0059] 165 170 175
[0060] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[0061] 180 185 190
[0062] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[0063] 195 200 205
[0064] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[0065] 210 215 220
[0066] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[0067] 225 230 235 240
[0068] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[0069] 245 250 255
[0070] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[0071] 260 265 270
[0072] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[0073] 275 280 285
[0074] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[0075] 290 295 300
[0076] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[0077] 305 310 315 320
[0078] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[0079] 325 330 335
[0080] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[0081] 340 345 350
[0082] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[0083] 355 360 365

[0084] Pro Gly Lys
[0085] 370
[0086] <210> 3
[0087] <211> 118
[0088] <212> PRT
[0089] <213> 智人
[0090] <400> 3
[0091] Glu Val Gln Leu Val Glu Ile Gly Gly Gly Glu Ile Gln Pro Gly Gly
[0092] 1 5 10 15
[0093] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Val Ser Lys Asn
[0094] 20 25 30
[0095] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0096] 35 40 45
[0097] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Gly Thr Glu Tyr Ala Ala Ser Val Lys
[0098] 50 55 60
[0099] Gly Arg Phe Asn Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Met Leu Tyr Leu
[0100] 65 70 75 80
[0101] Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[0102] 85 90 95
[0103] Arg Ala Val Pro Arg Pro His Gly Thr Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
[0104] 100 105 110
[0105] Met Val Thr Val Ser Ser
[0106] 115
[0107] <210> 4
[0108] <211> 10
[0109] <212> PRT
[0110] <213> 智人
[0111] <400> 4
[0112] Gly Phe Asn Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser
[0113] 1 5 10
[0114] <210> 5
[0115] <211> 16
[0116] <212> PRT
[0117] <213> 智人
[0118] <400> 5
[0119] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Gly Thr Glu Tyr Ala Ala Ser Val Lys Gly
[0120] 1 5 10 15
[0121] <210> 6
[0122] <211> 10
[0123] <212> PRT
[0124] <213> 智人
[0125] <400> 6

[0126] Ala Val Pro Arg Pro His Gly Thr Asp Ile
[0127] 1 5 10
[0128] <210> 7
[0129] <211> 1116
[0130] <212> DNA
[0131] <213> 智人
[0132] <400> 7
[0133] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[0134] tctgaggtgc agctggcgga gactggagga ggcttgatcc agcctggggg gtccctgaga 120
[0135] ctctcctgtg cagtctctgg gttcaatgtc agtaagaatt acatgagctg ggtccgccag 180
[0136] gttccaggga aggggctgga gtgggtcgca gttgtttata gcggtggtag caaaacctac 240
[0137] gcagactccg tgaagggccg attcatcctc tccagagaca attccgacaa cacactgtat 300
[0138] cttcaaatga acaacctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagccgtt 360
[0139] cctcattccc ccagttcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 420
[0140] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[0141] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[0142] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[0143] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[0144] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720
[0145] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 780
[0146] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[0147] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[0148] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[0149] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[0150] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[0151] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116
[0152] <210> 8
[0153] <211> 372
[0154] <212> PRT
[0155] <213> 智人
[0156] <400> 8
[0157] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[0158] 1 5 10 15
[0159] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Ala Glu Thr Gly Gly Gly Leu
[0160] 20 25 30
[0161] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
[0162] 35 40 45
[0163] Asn Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys
[0164] 50 55 60
[0165] Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr
[0166] 65 70 75 80
[0167] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Leu Ser Arg Asp Asn Ser Asp

[0168] 85 90 95

[0169] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

[0170] 100 105 110

[0171] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp

[0172] 115 120 125

[0173] Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser

[0174] 130 135 140

[0175] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

[0176] 145 150 155 160

[0177] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

[0178] 165 170 175

[0179] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

[0180] 180 185 190

[0181] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

[0182] 195 200 205

[0183] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

[0184] 210 215 220

[0185] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

[0186] 225 230 235 240

[0187] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

[0188] 245 250 255

[0189] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

[0190] 260 265 270

[0191] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

[0192] 275 280 285

[0193] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

[0194] 290 295 300

[0195] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

[0196] 305 310 315 320

[0197] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

[0198] 325 330 335

[0199] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

[0200] 340 345 350

[0201] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

[0202] 355 360 365

[0203] Ser Pro Gly Lys

[0204] 370

[0205] <210> 9

[0206] <211> 119

[0207] <212> PRT

[0208] <213> 智人

[0209] <400> 9

[0210] Glu Val Gln Leu Ala Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[0211] 1 5 10 15
[0212] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Asn Val Ser Lys Asn
[0213] 20 25 30
[0214] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0215] 35 40 45
[0216] Ala Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0217] 50 55 60
[0218] Gly Arg Phe Ile Leu Ser Arg Asp Asn Ser Asp Asn Thr Leu Tyr Leu
[0219] 65 70 75 80
[0220] Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[0221] 85 90 95
[0222] Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[0223] 100 105 110
[0224] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[0225] 115
[0226] <210> 10
[0227] <211> 10
[0228] <212> PRT
[0229] <213> 智人
[0230] <400> 10
[0231] Gly Phe Asn Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser
[0232] 1 5 10
[0233] <210> 11
[0234] <211> 16
[0235] <212> PRT
[0236] <213> 智人
[0237] <400> 11
[0238] Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[0239] 1 5 10 15
[0240] <210> 12
[0241] <211> 11
[0242] <212> PRT
[0243] <213> 智人
[0244] <400> 12
[0245] Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[0246] 1 5 10
[0247] <210> 13
[0248] <211> 1116
[0249] <212> DNA
[0250] <213> 智人
[0251] <400> 13

[0252] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[0253] tctgaggtgc agctggagga gactggagga gacttgatcc agccgggggg gtccctgaga 120
[0254] ctctcctgta cagcctctgg gtttaacgtc agtagaatct acatgagctg ggtccgccag 180
[0255] gctccaggga aggggctgga gtgggtctca gtgatttata gcggtggaag tatatattac 240
[0256] gcagattccg tgaggggccg atttaccatc tccagagaca gttccacgaa cacggtgttt 300
[0257] cttcaaatga acagcctgag agccgaggac tcggccgtgt attactgtgc gagagccgtc 360
[0258] ccaagtgccc ctagttcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 420
[0259] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[0260] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[0261] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[0262] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[0263] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720
[0264] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 780
[0265] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[0266] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[0267] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[0268] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[0269] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[0270] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116
[0271] <210> 14
[0272] <211> 372
[0273] <212> PRT
[0274] <213> 智人
[0275] <400> 14
[0276] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[0277] 1 5 10 15
[0278] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Glu Glu Thr Gly Gly Asp Leu
[0279] 20 25 30
[0280] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe
[0281] 35 40 45
[0282] Asn Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[0283] 50 55 60
[0284] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr
[0285] 65 70 75 80
[0286] Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Thr
[0287] 85 90 95
[0288] Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala
[0289] 100 105 110
[0290] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp
[0291] 115 120 125
[0292] Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[0293] 130 135 140

[0294] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[0295] 145 150 155 160
[0296] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[0297] 165 170 175
[0298] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[0299] 180 185 190
[0300] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[0301] 195 200 205
[0302] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[0303] 210 215 220
[0304] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[0305] 225 230 235 240
[0306] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[0307] 245 250 255
[0308] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[0309] 260 265 270
[0310] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[0311] 275 280 285
[0312] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[0313] 290 295 300
[0314] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[0315] 305 310 315 320
[0316] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[0317] 325 330 335
[0318] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[0319] 340 345 350
[0320] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[0321] 355 360 365
[0322] Ser Pro Gly Lys
[0323] 370
[0324] <210> 15
[0325] <211> 119
[0326] <212> PRT
[0327] <213> 智人
[0328] <400> 15
[0329] Glu Val Gln Leu Glu Glu Thr Gly Gly Asp Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[0330] 1 5 10 15
[0331] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Val Ser Arg Ile
[0332] 20 25 30
[0333] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0334] 35 40 45
[0335] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg

[0336] 50 55 60

[0337] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Thr Asn Thr Val Phe Leu

[0338] 65 70 75 80

[0339] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

[0340] 85 90 95

[0341] Arg Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

[0342] 100 105 110

[0343] Thr Met Val Thr Val Ser Ser

[0344] 115

[0345] <210> 16

[0346] <211> 10

[0347] <212> PRT

[0348] <213> 智人

[0349] <400> 16

[0350] Gly Phe Asn Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser

[0351] 1 5 10

[0352] <210> 17

[0353] <211> 16

[0354] <212> PRT

[0355] <213> 智人

[0356] <400> 17

[0357] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly

[0358] 1 5 10 15

[0359] <210> 18

[0360] <211> 11

[0361] <212> PRT

[0362] <213> 智人

[0363] <400> 18

[0364] Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp Ile

[0365] 1 5 10

[0366] <210> 19

[0367] <211> 1119

[0368] <212> DNA

[0369] <213> 智人

[0370] <400> 19

[0371] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[0372] tctgaggtgc agctggtgga gtccggggga ggcttagttc agcctggggg gtccctgaga 120

[0373] ctctcctgtg cagcctctgg attcaccttc agtaactact ggatgcactg ggtccgccaa 180

[0374] gctccaggga aggggctggt gtgggtctca cgtattaata gtgatgggag taacacaacc 240

[0375] tacgcggact ccgtgaaggg ccgattcacc atctccagag acaacgccaa gaacacgctg 300

[0376] tatctgcaaa tgaacagtct gagagccgag gacacggctg tgtattactg tgcaagatgg 360

[0377] ttcggggagc actactacgg aatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctct 420

[0378] tcagagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 480

[0379] ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 540

[0380] cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 600

[0381] ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 660

[0382] cagtacaaca gcacgtaccg ggtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 720

[0383] aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 780

[0384] accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccccatcc 840

[0385] cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 900

[0386] agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 960

[0387] cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1020

[0388] agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1080

[0389] cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 1119

[0390] <210> 20

[0391] <211> 373

[0392] <212> PRT

[0393] <213> 智人

[0394] <400> 20

[0395] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[0396] 1 5 10 15

[0397] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

[0398] 20 25 30

[0399] Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

[0400] 35 40 45

[0401] Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

[0402] 50 55 60

[0403] Gly Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Asn Thr Thr

[0404] 65 70 75 80

[0405] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

[0406] 85 90 95

[0407] Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

[0408] 100 105 110

[0409] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Phe Gly Glu His Tyr Tyr Gly Met

[0410] 115 120 125

[0411] Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys

[0412] 130 135 140

[0413] Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

[0414] 145 150 155 160

[0415] Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

[0416] 165 170 175

[0417] Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

[0418] 180 185 190

[0419] Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

[0420] 195 200 205
[0421] Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
[0422] 210 215 220
[0423] Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
[0424] 225 230 235 240
[0425] Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[0426] 245 250 255
[0427] Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[0428] 260 265 270
[0429] Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
[0430] 275 280 285
[0431] Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[0432] 290 295 300
[0433] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[0434] 305 310 315 320
[0435] Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[0436] 325 330 335
[0437] Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[0438] 340 345 350
[0439] Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[0440] 355 360 365
[0441] Leu Ser Pro Gly Lys
[0442] 370
[0443] <210> 21
[0444] <211> 120
[0445] <212> PRT
[0446] <213> 智人
[0447] <400> 21
[0448] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0449] 1 5 10 15
[0450] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[0451] 20 25 30
[0452] Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
[0453] 35 40 45
[0454] Ser Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Asn Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
[0455] 50 55 60
[0456] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[0457] 65 70 75 80
[0458] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0459] 85 90 95
[0460] Ala Arg Trp Phe Gly Glu His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
[0461] 100 105 110

[0462] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

[0463] 115 120

[0464] <210> 22

[0465] <211> 10

[0466] <212> PRT

[0467] <213> 智人

[0468] <400> 22

[0469] Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met His

[0470] 1 5 10

[0471] <210> 23

[0472] <211> 17

[0473] <212> PRT

[0474] <213> 智人

[0475] <400> 23

[0476] Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Asn Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0477] 1 5 10 15

[0478] Gly

[0479] <210> 24

[0480] <211> 11

[0481] <212> PRT

[0482] <213> 智人

[0483] <400> 24

[0484] Trp Phe Gly Glu His Tyr Tyr Gly Met Asp Val

[0485] 1 5 10

[0486] <210> 25

[0487] <211> 1116

[0488] <212> DNA

[0489] <213> 智人

[0490] <400> 25

[0491] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[0492] tctgaggtgc agctggtgga gactggagga gggctgatcc agccgggggg gtccctgaga 120

[0493] ctctcctgtg cagtctctgg gttcaccgtc agaaacaact acatgagctg ggcccgccag 180

[0494] gttccaggga agggactgga gtgggtctca gttatttata gcggtgggag tataacctac 240

[0495] gcagactccg tgaagggccg attcatcatc tccagagaca attccaacaa cacgctatat 300

[0496] cttcaaatga acggtctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagccgtc 360

[0497] ccacatgccc caagtgcttt tgacatctgg ggccagggga caatggtcac cgtctcttca 420

[0498] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480

[0499] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540

[0500] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600

[0501] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660

[0502] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720

[0503] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccca cgagaaaacc 780

[0504] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840

[0505] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900

[0506] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960

[0507] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020

[0508] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080

[0509] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116

[0510] <210> 26

[0511] <211> 372

[0512] <212> PRT

[0513] <213> 智人

[0514] <400> 26

[0515] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[0516] 1 5 10 15

[0517] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu

[0518] 20 25 30

[0519] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe

[0520] 35 40 45

[0521] Thr Val Arg Asn Asn Tyr Met Ser Trp Ala Arg Gln Val Pro Gly Lys

[0522] 50 55 60

[0523] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Thr Tyr

[0524] 65 70 75 80

[0525] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn

[0526] 85 90 95

[0527] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

[0528] 100 105 110

[0529] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Ala Phe Asp

[0530] 115 120 125

[0531] Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser

[0532] 130 135 140

[0533] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

[0534] 145 150 155 160

[0535] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

[0536] 165 170 175

[0537] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

[0538] 180 185 190

[0539] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

[0540] 195 200 205

[0541] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

[0542] 210 215 220

[0543] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

[0544] 225 230 235 240

[0545] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

[0546] 245 250 255
[0547] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[0548] 260 265 270
[0549] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[0550] 275 280 285
[0551] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[0552] 290 295 300
[0553] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[0554] 305 310 315 320
[0555] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[0556] 325 330 335
[0557] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[0558] 340 345 350
[0559] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[0560] 355 360 365
[0561] Ser Pro Gly Lys
[0562] 370
[0563] <210> 27
[0564] <211> 119
[0565] <212> PRT
[0566] <213> 智人
[0567] <400> 27
[0568] Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[0569] 1 5 10 15
[0570] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Val Arg Asn Asn
[0571] 20 25 30
[0572] Tyr Met Ser Trp Ala Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0573] 35 40 45
[0574] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0575] 50 55 60
[0576] Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn Asn Thr Leu Tyr Leu
[0577] 65 70 75 80
[0578] Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[0579] 85 90 95
[0580] Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[0581] 100 105 110
[0582] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[0583] 115
[0584] <210> 28
[0585] <211> 10
[0586] <212> PRT
[0587] <213> 智人

[0588] <400> 28

[0589] Gly Phe Thr Val Arg Asn Asn Tyr Met Ser

[0590] 1 5 10

[0591] <210> 29

[0592] <211> 16

[0593] <212> PRT

[0594] <213> 智人

[0595] <400> 29

[0596] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[0597] 1 5 10 15

[0598] <210> 30

[0599] <211> 11

[0600] <212> PRT

[0601] <213> 智人

[0602] <400> 30

[0603] Ala Val Pro His Ala Pro Ser Ala Phe Asp Ile

[0604] 1 5 10

[0605] <210> 31

[0606] <211> 1113

[0607] <212> DNA

[0608] <213> 智人

[0609] <400> 31

[0610] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[0611] tctgaggtgc agctggtgga gactggagga ggcttaatcc agcctggggg gtccctgaga 120

[0612] ctctcctgtg cagcctctgg gctcaatgtc agtaggcact acttaagctg ggtccgccag 180

[0613] gctccaggga aggggctgga gtgggtcgca gtaatttata gcggtggtgg tatagagtac 240

[0614] gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaacaa cacgctgtat 300

[0615] cttcaaatga gaagcctgag aaccgaagac tcggccgtat attactgtgc gcgggccatt 360

[0616] cccagacccc atggttcgga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttcagag 420

[0617] cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 480

[0618] ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 540

[0619] cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 600

[0620] tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 660

[0621] aacagcacgt accgggtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 720

[0622] aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 780

[0623] tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 840

[0624] gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 900

[0625] atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 960

[0626] gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1020

[0627] tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1080

[0628] acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1113

[0629] <210> 32

[0630] <211> 371

[0631] <212> PRT

[0632] <213> 智人

[0633] <400> 32

[0634] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[0635] 1 5 10 15

[0636] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu

[0637] 20 25 30

[0638] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu

[0639] 35 40 45

[0640] Asn Val Ser Arg His Tyr Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

[0641] 50 55 60

[0642] Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Tyr Ser Gly Gly Gly Ile Glu Tyr

[0643] 65 70 75 80

[0644] Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Asn

[0645] 85 90 95

[0646] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Arg Ser Leu Arg Thr Glu Asp Ser Ala

[0647] 100 105 110

[0648] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Ile Pro Arg Pro His Gly Ser Asp Ile

[0649] 115 120 125

[0650] Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys

[0651] 130 135 140

[0652] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

[0653] 145 150 155 160

[0654] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

[0655] 165 170 175

[0656] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

[0657] 180 185 190

[0658] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

[0659] 195 200 205

[0660] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

[0661] 210 215 220

[0662] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

[0663] 225 230 235 240

[0664] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

[0665] 245 250 255

[0666] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

[0667] 260 265 270

[0668] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

[0669] 275 280 285

[0670] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

[0671] 290 295 300

[0672] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[0673] 305 310 315 320
[0674] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[0675] 325 330 335
[0676] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[0677] 340 345 350
[0678] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[0679] 355 360 365
[0680] Pro Gly Lys
[0681] 370
[0682] <210> 33
[0683] <211> 118
[0684] <212> PRT
[0685] <213> 智人
[0686] <400> 33
[0687] Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[0688] 1 5 10 15
[0689] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Asn Val Ser Arg His
[0690] 20 25 30
[0691] Tyr Leu Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0692] 35 40 45
[0693] Ala Val Ile Tyr Ser Gly Gly Gly Ile Glu Tyr Val Asp Ser Val Lys
[0694] 50 55 60
[0695] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Asn Asn Thr Leu Tyr Leu
[0696] 65 70 75 80
[0697] Gln Met Arg Ser Leu Arg Thr Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[0698] 85 90 95
[0699] Arg Ala Ile Pro Arg Pro His Gly Ser Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
[0700] 100 105 110
[0701] Met Val Thr Val Ser Ser
[0702] 115
[0703] <210> 34
[0704] <211> 10
[0705] <212> PRT
[0706] <213> 智人
[0707] <400> 34
[0708] Gly Leu Asn Val Ser Arg His Tyr Leu Ser
[0709] 1 5 10
[0710] <210> 35
[0711] <211> 16
[0712] <212> PRT
[0713] <213> 智人

[0714] <400> 35

[0715] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Gly Ile Glu Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly

[0716] 1 5 10 15

[0717] <210> 36

[0718] <211> 10

[0719] <212> PRT

[0720] <213> 智人

[0721] <400> 36

[0722] Ala Ile Pro Arg Pro His Gly Ser Asp Ile

[0723] 1 5 10

[0724] <210> 37

[0725] <211> 1116

[0726] <212> DNA

[0727] <213> 智人

[0728] <400> 37

[0729] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[0730] tctgaggtgc agctggtgga gactggagga ggcttgatcc agcctggggg gtccctgaga 120

[0731] ctctcctgtg cagcctctgg gttcaccgtc agtagcaact acatgagctg ggtccgccag 180

[0732] gctccaggga aggggctgga gtgggtctca gttatttata gcggtggtag cacatactac 240

[0733] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 300

[0734] cttcaaatga gcaacctgac cgccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagccgtt 360

[0735] ccccactccc ccagtgcttt tgataggtgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcttca 420

[0736] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480

[0737] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540

[0738] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600

[0739] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660

[0740] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720

[0741] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccca cgagaaaacc 780

[0742] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840

[0743] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900

[0744] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960

[0745] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020

[0746] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080

[0747] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116

[0748] <210> 38

[0749] <211> 372

[0750] <212> PRT

[0751] <213> 智人

[0752] <400> 38

[0753] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[0754] 1 5 10 15

[0755] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu

[0756] 20 25 30

[0757] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

[0758] 35 40 45

[0759] Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

[0760] 50 55 60

[0761] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr

[0762] 65 70 75 80

[0763] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

[0764] 85 90 95

[0765] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Asn Leu Thr Ala Glu Asp Thr Ala

[0766] 100 105 110

[0767] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ala Phe Asp

[0768] 115 120 125

[0769] Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser

[0770] 130 135 140

[0771] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

[0772] 145 150 155 160

[0773] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

[0774] 165 170 175

[0775] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

[0776] 180 185 190

[0777] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

[0778] 195 200 205

[0779] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

[0780] 210 215 220

[0781] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

[0782] 225 230 235 240

[0783] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

[0784] 245 250 255

[0785] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

[0786] 260 265 270

[0787] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

[0788] 275 280 285

[0789] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

[0790] 290 295 300

[0791] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

[0792] 305 310 315 320

[0793] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

[0794] 325 330 335

[0795] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

[0796] 340 345 350

[0797] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

[0798] 355 360 365

[0799] Ser Pro Gly Lys

[0800] 370

[0801] <210> 39

[0802] <211> 119

[0803] <212> PRT

[0804] <213> 智人

[0805] <400> 39

[0806] Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly

[0807] 1 5 10 15

[0808] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn

[0809] 20 25 30

[0810] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[0811] 35 40 45

[0812] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[0813] 50 55 60

[0814] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

[0815] 65 70 75 80

[0816] Gln Met Ser Asn Leu Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

[0817] 85 90 95

[0818] Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ala Phe Asp Arg Trp Gly Gln Gly

[0819] 100 105 110

[0820] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0821] 115

[0822] <210> 40

[0823] <211> 10

[0824] <212> PRT

[0825] <213> 智人

[0826] <400> 40

[0827] Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser

[0828] 1 5 10

[0829] <210> 41

[0830] <211> 16

[0831] <212> PRT

[0832] <213> 智人

[0833] <400> 41

[0834] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[0835] 1 5 10 15

[0836] <210> 42

[0837] <211> 11

[0838] <212> PRT

[0839] <213> 智人

[0840] <400> 42

[0841] Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ala Phe Asp Arg

[0842] 1 5 10

[0843] <210> 43

[0844] <211> 1116

[0845] <212> DNA

[0846] <213> 智人

[0847] <400> 43

[0848] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[0849] tctgaggtgc agctggagga gactggagga gacttgatcc agccgggggg gtccctgaga 120

[0850] ctctcctgta cagcctctgg gtttaacgtc agtagaatct acatgagctg ggtccgccag 180

[0851] gctccaggga aggggctgga gtgggtctca gtgatttata gcggtggaag tatatattac 240

[0852] gcagattccg tgaggggccg atttaccatc tccagagaca gttccacgaa cacggtgtat 300

[0853] cttcaaatga acagcctgag agccgaggac tcggccgtgt attactgtgc gagagccgtc 360

[0854] ccacatgccc ctagtaattt tgataaatgg ggccaaggga caagggtcac cgtctcttca 420

[0855] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480

[0856] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540

[0857] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600

[0858] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660

[0859] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720

[0860] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 780

[0861] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840

[0862] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900

[0863] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960

[0864] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020

[0865] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080

[0866] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116

[0867] <210> 44

[0868] <211> 372

[0869] <212> PRT

[0870] <213> 智人

[0871] <400> 44

[0872] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[0873] 1 5 10 15

[0874] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Glu Glu Thr Gly Gly Asp Leu

[0875] 20 25 30

[0876] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe

[0877] 35 40 45

[0878] Asn Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

[0879] 50 55 60

[0880] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr

[0881] 65 70 75 80

[0882] Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Thr
[0883] 85 90 95
[0884] Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala
[0885] 100 105 110
[0886] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Asn Phe Asp
[0887] 115 120 125
[0888] Lys Trp Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[0889] 130 135 140
[0890] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[0891] 145 150 155 160
[0892] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[0893] 165 170 175
[0894] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[0895] 180 185 190
[0896] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[0897] 195 200 205
[0898] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[0899] 210 215 220
[0900] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[0901] 225 230 235 240
[0902] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[0903] 245 250 255
[0904] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[0905] 260 265 270
[0906] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[0907] 275 280 285
[0908] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[0909] 290 295 300
[0910] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[0911] 305 310 315 320
[0912] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[0913] 325 330 335
[0914] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[0915] 340 345 350
[0916] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[0917] 355 360 365
[0918] Ser Pro Gly Lys
[0919] 370
[0920] <210> 45
[0921] <211> 119
[0922] <212> PRT
[0923] <213> 智人

[0924] <400> 45

[0925] Glu Val Gln Leu Glu Glu Thr Gly Gly Asp Leu Ile Gln Pro Gly Gly

[0926] 1 5 10 15

[0927] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Val Ser Arg Ile

[0928] 20 25 30

[0929] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[0930] 35 40 45

[0931] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg

[0932] 50 55 60

[0933] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Thr Asn Thr Val Tyr Leu

[0934] 65 70 75 80

[0935] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

[0936] 85 90 95

[0937] Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Asn Phe Asp Lys Trp Gly Gln Gly

[0938] 100 105 110

[0939] Thr Arg Val Thr Val Ser Ser

[0940] 115

[0941] <210> 46

[0942] <211> 10

[0943] <212> PRT

[0944] <213> 智人

[0945] <400> 46

[0946] Gly Phe Asn Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser

[0947] 1 5 10

[0948] <210> 47

[0949] <211> 16

[0950] <212> PRT

[0951] <213> 智人

[0952] <400> 47

[0953] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly

[0954] 1 5 10 15

[0955] <210> 48

[0956] <211> 11

[0957] <212> PRT

[0958] <213> 智人

[0959] <400> 48

[0960] Ala Val Pro His Ala Pro Ser Asn Phe Asp Lys

[0961] 1 5 10

[0962] <210> 49

[0963] <211> 1125

[0964] <212> DNA

[0965] <213> 智人

[0966] <400> 49

[0967] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[0968] tctgaggtgc agctggtgga gtctggggga ggcttggttc agccgggggg gtccctgcga 120

[0969] ctctcctgtg tagcctctgg attcaccttc agtaactatt ggatgcactg ggtccgccaa 180

[0970] attccaggga aggggatggt gtggatctca gaaattaaca gtgacgggaa taggacaggc 240

[0971] tatgcggact ccgtaaaggg ccgattcacc atctccagag acaacgccaa gaagatgttg 300

[0972] tatctgcaaa tgaacagtct gagagccgag gacacggctg tttattattg tgcaagaaac 360

[0973] tggggatcgg gcccccatca taccgctttt gatggttggg gccaagggac aatggtcacc 420

[0974] gtctcttcag agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 480

[0975] gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc ttcccccaa aacccaagga caccctcatg 540

[0976] atctcccgga cccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 600

[0977] gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 660

[0978] gaggagcagt acaacagcac gtaccgggtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 720

[0979] tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctccc agcccccatc 780

[0980] gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 840

[0981] ccatcccggg aggagatgac caagaaccag gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc 900

[0982] tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 960

[0983] accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1020

[0984] gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1080

[0985] cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1125

[0986] <210> 50

[0987] <211> 375

[0988] <212> PRT

[0989] <213> 智人

[0990] <400> 50

[0991] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[0992] 1 5 10 15

[0993] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

[0994] 20 25 30

[0995] Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe

[0996] 35 40 45

[0997] Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ile Pro Gly Lys

[0998] 50 55 60

[0999] Gly Met Val Trp Ile Ser Glu Ile Asn Ser Asp Gly Asn Arg Thr Gly

[1000] 65 70 75 80

[1001] Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

[1002] 85 90 95

[1003] Lys Lys Met Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

[1004] 100 105 110

[1005] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Trp Gly Ser Gly Pro His His Thr

[1006] 115 120 125

[1007] Ala Phe Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu

[1008] 130 135 140
[1009] Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
[1010] 145 150 155 160
[1011] Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
[1012] 165 170 175
[1013] Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
[1014] 180 185 190
[1015] Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
[1016] 195 200 205
[1017] Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
[1018] 210 215 220
[1019] Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
[1020] 225 230 235 240
[1021] Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
[1022] 245 250 255
[1023] Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
[1024] 260 265 270
[1025] Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
[1026] 275 280 285
[1027] Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
[1028] 290 295 300
[1029] Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
[1030] 305 310 315 320
[1031] Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
[1032] 325 330 335
[1033] Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
[1034] 340 345 350
[1035] Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
[1036] 355 360 365
[1037] Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[1038] 370 375
[1039] <210> 51
[1040] <211> 122
[1041] <212> PRT
[1042] <213> 智人
[1043] <400> 51
[1044] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1045] 1 5 10 15
[1046] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[1047] 20 25 30
[1048] Trp Met His Trp Val Arg Gln Ile Pro Gly Lys Gly Met Val Trp Ile
[1049] 35 40 45

[1050] Ser Glu Ile Asn Ser Asp Gly Asn Arg Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
[1051] 50 55 60
[1052] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Met Leu Tyr
[1053] 65 70 75 80
[1054] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1055] 85 90 95
[1056] Ala Arg Asn Trp Gly Ser Gly Pro His His Thr Ala Phe Asp Gly Trp
[1057] 100 105 110
[1058] Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[1059] 115 120
[1060] <210> 52
[1061] <211> 10
[1062] <212> PRT
[1063] <213> 智人
[1064] <400> 52
[1065] Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met His
[1066] 1 5 10
[1067] <210> 53
[1068] <211> 17
[1069] <212> PRT
[1070] <213> 智人
[1071] <400> 53
[1072] Glu Ile Asn Ser Asp Gly Asn Arg Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1073] 1 5 10 15
[1074] Gly
[1075] <210> 54
[1076] <211> 13
[1077] <212> PRT
[1078] <213> 智人
[1079] <400> 54
[1080] Asn Trp Gly Ser Gly Pro His His Thr Ala Phe Asp Gly
[1081] 1 5 10
[1082] <210> 55
[1083] <211> 1116
[1084] <212> DNA
[1085] <213> 智人
[1086] <400> 55
[1087] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[1088] tctgaggtgc agctggagga gactggagga gacttgatcc agccgggggg gtccctgaga 120
[1089] ctctcctgta cagcctctgg gtttaccgtc agtagaatct acatgagctg ggtccgccag 180
[1090] gctccaggga aggggctgga gtgggtctca gtgatttata gcggtggaag tatatattac 240
[1091] gcagattccg tgaggggccg atttaccatc tccagagaca gttccacgaa cacggtgttt 300

[1092] cttcaaatga acagcctgag agccgaggac tcggccgtgt attactgtgc gagagccgtc 360
[1093] ccaagtgccc ctagttcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 420
[1094] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[1095] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[1096] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[1097] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[1098] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720
[1099] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 780
[1100] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[1101] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[1102] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[1103] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[1104] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[1105] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116
[1106] <210> 56
[1107] <211> 372
[1108] <212> PRT
[1109] <213> 智人
[1110] <400> 56
[1111] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[1112] 1 5 10 15
[1113] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Glu Glu Thr Gly Gly Asp Leu
[1114] 20 25 30
[1115] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe
[1116] 35 40 45
[1117] Thr Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[1118] 50 55 60
[1119] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr
[1120] 65 70 75 80
[1121] Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Thr
[1122] 85 90 95
[1123] Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala
[1124] 100 105 110
[1125] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp
[1126] 115 120 125
[1127] Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[1128] 130 135 140
[1129] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[1130] 145 150 155 160
[1131] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[1132] 165 170 175
[1133] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

[1134] 180 185 190
[1135] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[1136] 195 200 205
[1137] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[1138] 210 215 220
[1139] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[1140] 225 230 235 240
[1141] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[1142] 245 250 255
[1143] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[1144] 260 265 270
[1145] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[1146] 275 280 285
[1147] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[1148] 290 295 300
[1149] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[1150] 305 310 315 320
[1151] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[1152] 325 330 335
[1153] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[1154] 340 345 350
[1155] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[1156] 355 360 365
[1157] Ser Pro Gly Lys
[1158] 370
[1159] <210> 57
[1160] <211> 119
[1161] <212> PRT
[1162] <213> 智人
[1163] <400> 57
[1164] Glu Val Gln Leu Glu Glu Thr Gly Gly Asp Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[1165] 1 5 10 15
[1166] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Arg Ile
[1167] 20 25 30
[1168] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1169] 35 40 45
[1170] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg
[1171] 50 55 60
[1172] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Thr Asn Thr Val Phe Leu
[1173] 65 70 75 80
[1174] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[1175] 85 90 95

[1176] Arg Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[1177] 100 105 110
[1178] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[1179] 115
[1180] <210> 58
[1181] <211> 10
[1182] <212> PRT
[1183] <213> 智人
[1184] <400> 58
[1185] Gly Phe Thr Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser
[1186] 1 5 10
[1187] <210> 59
[1188] <211> 16
[1189] <212> PRT
[1190] <213> 智人
[1191] <400> 59
[1192] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly
[1193] 1 5 10 15
[1194] <210> 60
[1195] <211> 11
[1196] <212> PRT
[1197] <213> 智人
[1198] <400> 60
[1199] Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[1200] 1 5 10
[1201] <210> 61
[1202] <211> 1116
[1203] <212> DNA
[1204] <213> 智人
[1205] <400> 61
[1206] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[1207] tctgaggtgc agctggtgga gagcggagga ggcttgatcc agccgggggg gtccctgaga 120
[1208] ctctcctgtg ccgcctctgg gtttaccgtc agtagaatct acatgagctg ggtccgccag 180
[1209] gctccaggga aggggctgga gtgggtctca gtgatttata gcggtggaag tatatattac 240
[1210] gcagattccg tgaagggccg atttaccatc tccagagaca gttccaagaa cacggtgtac 300
[1211] cttcaaatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt attactgtgc gagagccgtc 360
[1212] ccaagtgccc ctagttcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 420
[1213] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[1214] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[1215] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[1216] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[1217] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720

[1218] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 780
[1219] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[1220] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[1221] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[1222] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[1223] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[1224] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116
[1225] <210> 62
[1226] <211> 372
[1227] <212> PRT
[1228] <213> 智人
[1229] <400> 62
[1230] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[1231] 1 5 10 15
[1232] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
[1233] 20 25 30
[1234] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
[1235] 35 40 45
[1236] Thr Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[1237] 50 55 60
[1238] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr
[1239] 65 70 75 80
[1240] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys
[1241] 85 90 95
[1242] Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[1243] 100 105 110
[1244] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp
[1245] 115 120 125
[1246] Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[1247] 130 135 140
[1248] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[1249] 145 150 155 160
[1250] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[1251] 165 170 175
[1252] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[1253] 180 185 190
[1254] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[1255] 195 200 205
[1256] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[1257] 210 215 220
[1258] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[1259] 225 230 235 240

[1260] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[1261] 245 250 255
[1262] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[1263] 260 265 270
[1264] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[1265] 275 280 285
[1266] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[1267] 290 295 300
[1268] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[1269] 305 310 315 320
[1270] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[1271] 325 330 335
[1272] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[1273] 340 345 350
[1274] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[1275] 355 360 365
[1276] Ser Pro Gly Lys
[1277] 370
[1278] <210> 63
[1279] <211> 119
[1280] <212> PRT
[1281] <213> 智人
[1282] <400> 63
[1283] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[1284] 1 5 10 15
[1285] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Arg Ile
[1286] 20 25 30
[1287] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1288] 35 40 45
[1289] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1290] 50 55 60
[1291] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[1292] 65 70 75 80
[1293] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[1294] 85 90 95
[1295] Arg Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[1296] 100 105 110
[1297] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[1298] 115
[1299] <210> 64
[1300] <211> 10
[1301] <212> PRT

[1302] <213> 智人
[1303] <400> 64
[1304] Gly Phe Thr Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser
[1305] 1 5 10
[1306] <210> 65
[1307] <211> 16
[1308] <212> PRT
[1309] <213> 智人
[1310] <400> 65
[1311] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[1312] 1 5 10 15
[1313] <210> 66
[1314] <211> 11
[1315] <212> PRT
[1316] <213> 智人
[1317] <400> 66
[1318] Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[1319] 1 5 10
[1320] <210> 67
[1321] <211> 1116
[1322] <212> DNA
[1323] <213> 智人
[1324] <400> 67
[1325] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[1326] tctgaggtgc agctggtgga gactggagga gggctgatcc agccgggggg gtccctgaga 120
[1327] ctctcctgtg cagtctctgg gttcaccgtc agaaacaact acatgagctg ggcccgccag 180
[1328] gttccaggga agggactgga gtgggtctca gttatttata gcggtgggag tataacctac 240
[1329] gcagactccg tgaagggccg attcatcatc tccagagaca attccaagaa cacgctatat 300
[1330] cttcaaatga acggtctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagccgtc 360
[1331] ccacatgccc caagtgcttt tgacatctgg ggccagggga caatggtcac cgtctcttca 420
[1332] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[1333] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[1334] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[1335] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[1336] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720
[1337] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccca cgagaaaacc 780
[1338] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[1339] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[1340] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[1341] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[1342] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[1343] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116

[1344] <210> 68

[1345] <211> 372

[1346] <212> PRT

[1347] <213> 智人

[1348] <400> 68

[1349] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[1350] 1 5 10 15

[1351] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu

[1352] 20 25 30

[1353] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe

[1354] 35 40 45

[1355] Thr Val Arg Asn Asn Tyr Met Ser Trp Ala Arg Gln Val Pro Gly Lys

[1356] 50 55 60

[1357] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Thr Tyr

[1358] 65 70 75 80

[1359] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

[1360] 85 90 95

[1361] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

[1362] 100 105 110

[1363] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Ala Phe Asp

[1364] 115 120 125

[1365] Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser

[1366] 130 135 140

[1367] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

[1368] 145 150 155 160

[1369] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

[1370] 165 170 175

[1371] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

[1372] 180 185 190

[1373] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

[1374] 195 200 205

[1375] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

[1376] 210 215 220

[1377] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

[1378] 225 230 235 240

[1379] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

[1380] 245 250 255

[1381] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

[1382] 260 265 270

[1383] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val

[1384] 275 280 285

[1385] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

[1386] 290 295 300
[1387] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[1388] 305 310 315 320
[1389] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[1390] 325 330 335
[1391] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[1392] 340 345 350
[1393] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[1394] 355 360 365
[1395] Ser Pro Gly Lys
[1396] 370
[1397] <210> 69
[1398] <211> 119
[1399] <212> PRT
[1400] <213> 智人
[1401] <400> 69
[1402] Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[1403] 1 5 10 15
[1404] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Val Arg Asn Asn
[1405] 20 25 30
[1406] Tyr Met Ser Trp Ala Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1407] 35 40 45
[1408] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1409] 50 55 60
[1410] Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[1411] 65 70 75 80
[1412] Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[1413] 85 90 95
[1414] Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[1415] 100 105 110
[1416] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[1417] 115
[1418] <210> 70
[1419] <211> 10
[1420] <212> PRT
[1421] <213> 智人
[1422] <400> 70
[1423] Gly Phe Thr Val Arg Asn Asn Tyr Met Ser
[1424] 1 5 10
[1425] <210> 71
[1426] <211> 16
[1427] <212> PRT

[1428] <213> 智人

[1429] <400> 71

[1430] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[1431] 1 5 10 15

[1432] <210> 72

[1433] <211> 11

[1434] <212> PRT

[1435] <213> 智人

[1436] <400> 72

[1437] Ala Val Pro His Ala Pro Ser Ala Phe Asp Ile

[1438] 1 5 10

[1439] <210> 73

[1440] <211> 1116

[1441] <212> DNA

[1442] <213> 智人

[1443] <400> 73

[1444] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[1445] tctgaggtgc agctggtgga gagcggagga gggctgatcc agccgggggg gtccctgaga 120

[1446] ctctcctgtg cagcctctgg gttcaccgtc agaaacaact acatgagctg ggtgcgccag 180

[1447] gccccaggga agggactgga gtgggtctca gttatttata gcggtgggag tataacctac 240

[1448] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctatat 300

[1449] cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagccgtc 360

[1450] ccacatgccc caagtgcttt tgacatctgg ggccagggga caatggtcac cgtctcttca 420

[1451] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480

[1452] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540

[1453] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600

[1454] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660

[1455] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720

[1456] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 780

[1457] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840

[1458] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900

[1459] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960

[1460] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020

[1461] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080

[1462] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116

[1463] <210> 74

[1464] <211> 372

[1465] <212> PRT

[1466] <213> 智人

[1467] <400> 74

[1468] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[1469] 1 5 10 15

[1470] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
[1471] 20 25 30
[1472] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
[1473] 35 40 45
[1474] Thr Val Arg Asn Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[1475] 50 55 60
[1476] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Thr Tyr
[1477] 65 70 75 80
[1478] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[1479] 85 90 95
[1480] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[1481] 100 105 110
[1482] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Ala Phe Asp
[1483] 115 120 125
[1484] Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[1485] 130 135 140
[1486] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[1487] 145 150 155 160
[1488] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[1489] 165 170 175
[1490] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[1491] 180 185 190
[1492] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[1493] 195 200 205
[1494] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[1495] 210 215 220
[1496] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[1497] 225 230 235 240
[1498] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[1499] 245 250 255
[1500] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[1501] 260 265 270
[1502] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[1503] 275 280 285
[1504] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[1505] 290 295 300
[1506] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[1507] 305 310 315 320
[1508] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[1509] 325 330 335
[1510] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[1511] 340 345 350

[1512] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[1513] 355 360 365
[1514] Ser Pro Gly Lys
[1515] 370
[1516] <210> 75
[1517] <211> 119
[1518] <212> PRT
[1519] <213> 智人
[1520] <400> 75
[1521] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[1522] 1 5 10 15
[1523] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Arg Asn Asn
[1524] 20 25 30
[1525] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1526] 35 40 45
[1527] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1528] 50 55 60
[1529] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[1530] 65 70 75 80
[1531] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[1532] 85 90 95
[1533] Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[1534] 100 105 110
[1535] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[1536] 115
[1537] <210> 76
[1538] <211> 10
[1539] <212> PRT
[1540] <213> 智人
[1541] <400> 76
[1542] Gly Phe Thr Val Arg Asn Asn Tyr Met Ser
[1543] 1 5 10
[1544] <210> 77
[1545] <211> 16
[1546] <212> PRT
[1547] <213> 智人
[1548] <400> 77
[1549] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[1550] 1 5 10 15
[1551] <210> 78
[1552] <211> 11
[1553] <212> PRT

[1554] <213> 智人
[1555] <400> 78
[1556] Ala Val Pro His Ala Pro Ser Ala Phe Asp Ile
[1557] 1 5 10
[1558] <210> 79
[1559] <211> 1116
[1560] <212> DNA
[1561] <213> 智人
[1562] <400> 79
[1563] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[1564] tctgaggtgc agctggtgga gactggagga ggcttgatcc agcctggggg gtccctgaga 120
[1565] ctctcctgtg cagcctctgg gttcaccgtc agtagcaact acatgagctg ggtccgccag 180
[1566] gctccaggga aggggctgga gtgggtctca gttatttata gcggtggtag cacatactac 240
[1567] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 300
[1568] cttcaaatga gcagcctgag ggccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagccgtt 360
[1569] ccccactccc ccagtgcttt tgataggtgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcttca 420
[1570] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[1571] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[1572] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[1573] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[1574] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720
[1575] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 780
[1576] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[1577] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[1578] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[1579] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[1580] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[1581] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116
[1582] <210> 80
[1583] <211> 372
[1584] <212> PRT
[1585] <213> 智人
[1586] <400> 80
[1587] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[1588] 1 5 10 15
[1589] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
[1590] 20 25 30
[1591] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
[1592] 35 40 45
[1593] Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[1594] 50 55 60
[1595] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr

[1596] 65 70 75 80
[1597] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[1598] 85 90 95
[1599] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[1600] 100 105 110
[1601] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ala Phe Asp
[1602] 115 120 125
[1603] Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[1604] 130 135 140
[1605] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[1606] 145 150 155 160
[1607] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[1608] 165 170 175
[1609] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[1610] 180 185 190
[1611] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[1612] 195 200 205
[1613] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[1614] 210 215 220
[1615] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[1616] 225 230 235 240
[1617] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[1618] 245 250 255
[1619] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[1620] 260 265 270
[1621] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[1622] 275 280 285
[1623] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[1624] 290 295 300
[1625] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[1626] 305 310 315 320
[1627] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[1628] 325 330 335
[1629] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[1630] 340 345 350
[1631] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[1632] 355 360 365
[1633] Ser Pro Gly Lys
[1634] 370
[1635] <210> 81
[1636] <211> 119
[1637] <212> PRT

[1638] <213> 智人
[1639] <400> 81
[1640] Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[1641] 1 5 10 15
[1642] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
[1643] 20 25 30
[1644] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1645] 35 40 45
[1646] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1647] 50 55 60
[1648] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[1649] 65 70 75 80
[1650] Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[1651] 85 90 95
[1652] Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ala Phe Asp Arg Trp Gly Gln Gly
[1653] 100 105 110
[1654] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1655] 115
[1656] <210> 82
[1657] <211> 10
[1658] <212> PRT
[1659] <213> 智人
[1660] <400> 82
[1661] Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser
[1662] 1 5 10
[1663] <210> 83
[1664] <211> 16
[1665] <212> PRT
[1666] <213> 智人
[1667] <400> 83
[1668] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[1669] 1 5 10 15
[1670] <210> 84
[1671] <211> 11
[1672] <212> PRT
[1673] <213> 智人
[1674] <400> 84
[1675] Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ala Phe Asp Arg
[1676] 1 5 10
[1677] <210> 85
[1678] <211> 1116
[1679] <212> DNA

[1680] <213> 智人

[1681] <400> 85

[1682] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[1683] tctgaggtgc agctggtgga gagcggagga ggcttgatcc agcctggggg gtccctgaga 120

[1684] ctctcctgtg cagcctctgg gttcaccgtc agtagcaact acatgagctg ggtccgccag 180

[1685] gctccaggga aggggctgga gtgggtctca gttatttata gcggtggtag cacatactac 240

[1686] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 300

[1687] cttcaaatga acagcctgag ggccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagccgtt 360

[1688] ccccactccc ccagtgcttt tgataggtgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcttca 420

[1689] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480

[1690] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540

[1691] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600

[1692] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660

[1693] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720

[1694] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 780

[1695] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840

[1696] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900

[1697] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960

[1698] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020

[1699] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080

[1700] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116

[1701] <210> 86

[1702] <211> 372

[1703] <212> PRT

[1704] <213> 智人

[1705] <400> 86

[1706] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[1707] 1 5 10 15

[1708] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu

[1709] 20 25 30

[1710] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

[1711] 35 40 45

[1712] Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

[1713] 50 55 60

[1714] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr

[1715] 65 70 75 80

[1716] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

[1717] 85 90 95

[1718] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

[1719] 100 105 110

[1720] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ala Phe Asp

[1721] 115 120 125

[1722] Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[1723] 130 135 140
[1724] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[1725] 145 150 155 160
[1726] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[1727] 165 170 175
[1728] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[1729] 180 185 190
[1730] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[1731] 195 200 205
[1732] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[1733] 210 215 220
[1734] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[1735] 225 230 235 240
[1736] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[1737] 245 250 255
[1738] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[1739] 260 265 270
[1740] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[1741] 275 280 285
[1742] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[1743] 290 295 300
[1744] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[1745] 305 310 315 320
[1746] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[1747] 325 330 335
[1748] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[1749] 340 345 350
[1750] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[1751] 355 360 365
[1752] Ser Pro Gly Lys
[1753] 370
[1754] <210> 87
[1755] <211> 119
[1756] <212> PRT
[1757] <213> 智人
[1758] <400> 87
[1759] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[1760] 1 5 10 15
[1761] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
[1762] 20 25 30
[1763] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[1764] 35 40 45

[1765] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[1766] 50 55 60

[1767] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

[1768] 65 70 75 80

[1769] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

[1770] 85 90 95

[1771] Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ala Phe Asp Arg Trp Gly Gln Gly

[1772] 100 105 110

[1773] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[1774] 115

[1775] <210> 88

[1776] <211> 10

[1777] <212> PRT

[1778] <213> 智人

[1779] <400> 88

[1780] Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser

[1781] 1 5 10

[1782] <210> 89

[1783] <211> 16

[1784] <212> PRT

[1785] <213> 智人

[1786] <400> 89

[1787] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[1788] 1 5 10 15

[1789] <210> 90

[1790] <211> 11

[1791] <212> PRT

[1792] <213> 智人

[1793] <400> 90

[1794] Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ala Phe Asp Arg

[1795] 1 5 10

[1796] <210> 91

[1797] <211> 1116

[1798] <212> DNA

[1799] <213> 智人

[1800] <400> 91

[1801] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[1802] tctgaggtgc agctggagga gactggagga gacttgatcc agccgggggg gtccctgaga 120

[1803] ctctcctgta cagcctctgg gtttaccgtc agtagaatct acatgagctg ggtccgccag 180

[1804] gctccaggga aggggctgga gtgggtctca gtgatttata gcggtggaag tatatattac 240

[1805] gcagattccg tgaggggccg atttaccatc tccagagaca gttccacgaa cacggtgtat 300

[1806] cttcaaatga acagcctgag agccgaggac tcggccgtgt attactgtgc gagagccgtc 360
[1807] ccacatgccc ctagtaattt tgataaatgg ggccaaggga caagggtcac cgtctcttca 420
[1808] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[1809] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[1810] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[1811] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[1812] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720
[1813] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 780
[1814] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[1815] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[1816] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[1817] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[1818] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[1819] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116
[1820] <210> 92
[1821] <211> 372
[1822] <212> PRT
[1823] <213> 智人
[1824] <400> 92
[1825] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[1826] 1 5 10 15
[1827] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Glu Glu Thr Gly Gly Asp Leu
[1828] 20 25 30
[1829] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe
[1830] 35 40 45
[1831] Thr Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[1832] 50 55 60
[1833] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr
[1834] 65 70 75 80
[1835] Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Thr
[1836] 85 90 95
[1837] Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala
[1838] 100 105 110
[1839] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Asn Phe Asp
[1840] 115 120 125
[1841] Lys Trp Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[1842] 130 135 140
[1843] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[1844] 145 150 155 160
[1845] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[1846] 165 170 175
[1847] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

[1848] 180 185 190
[1849] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[1850] 195 200 205
[1851] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[1852] 210 215 220
[1853] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[1854] 225 230 235 240
[1855] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[1856] 245 250 255
[1857] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[1858] 260 265 270
[1859] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[1860] 275 280 285
[1861] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[1862] 290 295 300
[1863] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[1864] 305 310 315 320
[1865] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[1866] 325 330 335
[1867] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[1868] 340 345 350
[1869] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[1870] 355 360 365
[1871] Ser Pro Gly Lys
[1872] 370
[1873] <210> 93
[1874] <211> 119
[1875] <212> PRT
[1876] <213> 智人
[1877] <400> 93
[1878] Glu Val Gln Leu Glu Glu Thr Gly Gly Asp Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[1879] 1 5 10 15
[1880] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Arg Ile
[1881] 20 25 30
[1882] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1883] 35 40 45
[1884] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg
[1885] 50 55 60
[1886] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Thr Asn Thr Val Tyr Leu
[1887] 65 70 75 80
[1888] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[1889] 85 90 95

[1890] Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Asn Phe Asp Lys Trp Gly Gln Gly
[1891] 100 105 110
[1892] Thr Arg Val Thr Val Ser Ser
[1893] 115
[1894] <210> 94
[1895] <211> 10
[1896] <212> PRT
[1897] <213> 智人
[1898] <400> 94
[1899] Gly Phe Thr Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser
[1900] 1 5 10
[1901] <210> 95
[1902] <211> 16
[1903] <212> PRT
[1904] <213> 智人
[1905] <400> 95
[1906] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly
[1907] 1 5 10 15
[1908] <210> 96
[1909] <211> 11
[1910] <212> PRT
[1911] <213> 智人
[1912] <400> 96
[1913] Ala Val Pro His Ala Pro Ser Asn Phe Asp Lys
[1914] 1 5 10
[1915] <210> 97
[1916] <211> 1116
[1917] <212> DNA
[1918] <213> 智人
[1919] <400> 97
[1920] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[1921] tctgaggtgc agctggcgga gactggagga ggcttgatcc agcctggggg gtccctgaga 120
[1922] ctctcctgtg cagtctctgg gttcaccgtc agtaagaatt acatgagctg ggtccgccag 180
[1923] gttccaggga aggggctgga gtgggtcgca gttgtttata gcggtggtag caaaacctac 240
[1924] gcagactccg tgaagggccg attcatcctc tccagagaca attccgacaa cacactgtat 300
[1925] cttcaaatga acaacctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagccgtt 360
[1926] cctcattccc ccagttcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 420
[1927] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[1928] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[1929] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[1930] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[1931] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720

[1932] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 780
[1933] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[1934] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[1935] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[1936] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[1937] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[1938] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116
[1939] <210> 98
[1940] <211> 372
[1941] <212> PRT
[1942] <213> 智人
[1943] <400> 98
[1944] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[1945] 1 5 10 15
[1946] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
[1947] 20 25 30
[1948] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
[1949] 35 40 45
[1950] Thr Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[1951] 50 55 60
[1952] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr
[1953] 65 70 75 80
[1954] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys
[1955] 85 90 95
[1956] Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[1957] 100 105 110
[1958] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Asn Phe Asp
[1959] 115 120 125
[1960] Lys Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[1961] 130 135 140
[1962] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[1963] 145 150 155 160
[1964] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[1965] 165 170 175
[1966] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[1967] 180 185 190
[1968] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[1969] 195 200 205
[1970] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[1971] 210 215 220
[1972] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[1973] 225 230 235 240

[1974] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[1975] 245 250 255
[1976] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[1977] 260 265 270
[1978] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[1979] 275 280 285
[1980] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[1981] 290 295 300
[1982] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[1983] 305 310 315 320
[1984] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[1985] 325 330 335
[1986] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[1987] 340 345 350
[1988] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[1989] 355 360 365
[1990] Ser Pro Gly Lys
[1991] 370
[1992] <210> 99
[1993] <211> 119
[1994] <212> PRT
[1995] <213> 智人
[1996] <400> 99
[1997] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[1998] 1 5 10 15
[1999] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Arg Ile
[2000] 20 25 30
[2001] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2002] 35 40 45
[2003] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[2004] 50 55 60
[2005] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[2006] 65 70 75 80
[2007] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[2008] 85 90 95
[2009] Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Asn Phe Asp Lys Trp Gly Gln Gly
[2010] 100 105 110
[2011] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2012] 115
[2013] <210> 100
[2014] <211> 10
[2015] <212> PRT

[2016] <213> 智人
[2017] <400> 100
[2018] Gly Phe Thr Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser
[2019] 1 5 10
[2020] <210> 101
[2021] <211> 16
[2022] <212> PRT
[2023] <213> 智人
[2024] <400> 101
[2025] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[2026] 1 5 10 15
[2027] <210> 102
[2028] <211> 11
[2029] <212> PRT
[2030] <213> 智人
[2031] <400> 102
[2032] Ala Val Pro His Ala Pro Ser Asn Phe Asp Lys
[2033] 1 5 10
[2034] <210> 103
[2035] <211> 1116
[2036] <212> DNA
[2037] <213> 智人
[2038] <400> 103
[2039] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[2040] tctgaggtgc agctggcgga gactggagga ggcttgatcc agcctggggg gtccctgaga 120
[2041] ctctcctgtg cagtctctgg gttcaccgtc agtaagaatt acatgagctg ggtccgccag 180
[2042] gttccaggga aggggctgga gtgggtcgca gttgtttata gcggtggtag caaaacctac 240
[2043] gcagactccg tgaagggccg attcatcctc tccagagaca attccgacaa cacactgtat 300
[2044] cttcaaatga acaacctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagccgtt 360
[2045] cctcattccc ccagttcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 420
[2046] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[2047] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[2048] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[2049] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[2050] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720
[2051] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 780
[2052] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[2053] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[2054] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[2055] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[2056] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[2057] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116

[2058] <210> 104
[2059] <211> 372
[2060] <212> PRT
[2061] <213> 智人
[2062] <400> 104
[2063] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[2064] 1 5 10 15
[2065] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Ala Glu Thr Gly Gly Gly Leu
[2066] 20 25 30
[2067] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
[2068] 35 40 45
[2069] Thr Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys
[2070] 50 55 60
[2071] Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr
[2072] 65 70 75 80
[2073] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Leu Ser Arg Asp Asn Ser Asp
[2074] 85 90 95
[2075] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[2076] 100 105 110
[2077] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp
[2078] 115 120 125
[2079] Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[2080] 130 135 140
[2081] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[2082] 145 150 155 160
[2083] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[2084] 165 170 175
[2085] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[2086] 180 185 190
[2087] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2088] 195 200 205
[2089] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2090] 210 215 220
[2091] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2092] 225 230 235 240
[2093] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2094] 245 250 255
[2095] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[2096] 260 265 270
[2097] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[2098] 275 280 285
[2099] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

[2100] 290 295 300
[2101] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[2102] 305 310 315 320
[2103] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[2104] 325 330 335
[2105] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[2106] 340 345 350
[2107] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[2108] 355 360 365
[2109] Ser Pro Gly Lys
[2110] 370
[2111] <210> 105
[2112] <211> 119
[2113] <212> PRT
[2114] <213> 智人
[2115] <400> 105
[2116] Glu Val Gln Leu Ala Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[2117] 1 5 10 15
[2118] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Val Ser Lys Asn
[2119] 20 25 30
[2120] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2121] 35 40 45
[2122] Ala Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[2123] 50 55 60
[2124] Gly Arg Phe Ile Leu Ser Arg Asp Asn Ser Asp Asn Thr Leu Tyr Leu
[2125] 65 70 75 80
[2126] Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[2127] 85 90 95
[2128] Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[2129] 100 105 110
[2130] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[2131] 115
[2132] <210> 106
[2133] <211> 10
[2134] <212> PRT
[2135] <213> 智人
[2136] <400> 106
[2137] Gly Phe Thr Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser
[2138] 1 5 10
[2139] <210> 107
[2140] <211> 16
[2141] <212> PRT

[2142] <213> 智人
[2143] <400> 107
[2144] Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[2145] 1 5 10 15
[2146] <210> 108
[2147] <211> 11
[2148] <212> PRT
[2149] <213> 智人
[2150] <400> 108
[2151] Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[2152] 1 5 10
[2153] <210> 109
[2154] <211> 1116
[2155] <212> DNA
[2156] <213> 智人
[2157] <400> 109
[2158] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[2159] tctgaggtgc agctggtgga gagcggagga ggcttgatcc agcctggggg gtccctgaga 120
[2160] ctctcctgtg cagtctctgg gttcaccgtc agtaagaatt acatgagctg ggtccgccag 180
[2161] gccccaggga aggggctgga gtgggtcagc gttgtttata gcggtggtag caaaacctac 240
[2162] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 300
[2163] cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagccgtt 360
[2164] cctcattccc ccagttcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 420
[2165] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[2166] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[2167] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[2168] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[2169] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720
[2170] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccca cgagaaaacc 780
[2171] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[2172] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[2173] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[2174] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[2175] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[2176] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116
[2177] <210> 110
[2178] <211> 372
[2179] <212> PRT
[2180] <213> 智人
[2181] <400> 110
[2182] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[2183] 1 5 10 15

[2184] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
[2185] 20 25 30
[2186] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
[2187] 35 40 45
[2188] Thr Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[2189] 50 55 60
[2190] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr
[2191] 65 70 75 80
[2192] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[2193] 85 90 95
[2194] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[2195] 100 105 110
[2196] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp
[2197] 115 120 125
[2198] Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[2199] 130 135 140
[2200] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[2201] 145 150 155 160
[2202] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[2203] 165 170 175
[2204] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[2205] 180 185 190
[2206] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2207] 195 200 205
[2208] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2209] 210 215 220
[2210] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2211] 225 230 235 240
[2212] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2213] 245 250 255
[2214] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[2215] 260 265 270
[2216] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[2217] 275 280 285
[2218] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[2219] 290 295 300
[2220] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[2221] 305 310 315 320
[2222] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[2223] 325 330 335
[2224] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[2225] 340 345 350

[2226] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[2227] 355 360 365
[2228] Ser Pro Gly Lys
[2229] 370
[2230] <210> 111
[2231] <211> 119
[2232] <212> PRT
[2233] <213> 智人
[2234] <400> 111
[2235] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[2236] 1 5 10 15
[2237] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Val Ser Lys Asn
[2238] 20 25 30
[2239] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2240] 35 40 45
[2241] Ser Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[2242] 50 55 60
[2243] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[2244] 65 70 75 80
[2245] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[2246] 85 90 95
[2247] Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[2248] 100 105 110
[2249] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[2250] 115
[2251] <210> 112
[2252] <211> 10
[2253] <212> PRT
[2254] <213> 智人
[2255] <400> 112
[2256] Gly Phe Thr Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser
[2257] 1 5 10
[2258] <210> 113
[2259] <211> 16
[2260] <212> PRT
[2261] <213> 智人
[2262] <400> 113
[2263] Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[2264] 1 5 10 15
[2265] <210> 114
[2266] <211> 11
[2267] <212> PRT

[2268] <213> 智人

[2269] <400> 114

[2270] Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile

[2271] 1 5 10

[2272] <210> 115

[2273] <211> 1116

[2274] <212> DNA

[2275] <213> 智人

[2276] <400> 115

[2277] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[2278] tctgaggtgc agctggagga gactggagga gacttgatcc agccgggggg gtccctgaga 120

[2279] ctctcctgta cagcctctgg gtttaacgtc agtagaatct acatgagctg ggtccgccag 180

[2280] gctccaggga aggggctgga gtgggtctca gtgatttata gcggtggaag tatatattac 240

[2281] gcagattccg tgaggggccg atttaccatc tccagagaca gttccacgaa cacggtgttt 300

[2282] cttcaaatga acagcctgag agccgaggac tcggccgtgt attactgtgc gagagccgtc 360

[2283] ccaagtgccc ctagttcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 420

[2284] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480

[2285] gggggaccgg acgtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540

[2286] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600

[2287] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660

[2288] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720

[2289] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccga ggagaaaacc 780

[2290] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840

[2291] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900

[2292] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960

[2293] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020

[2294] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080

[2295] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116

[2296] <210> 116

[2297] <211> 372

[2298] <212> PRT

[2299] <213> 智人

[2300] <400> 116

[2301] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[2302] 1 5 10 15

[2303] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Glu Glu Thr Gly Gly Asp Leu

[2304] 20 25 30

[2305] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe

[2306] 35 40 45

[2307] Asn Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

[2308] 50 55 60

[2309] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr

[2310] 65 70 75 80
[2311] Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Thr
[2312] 85 90 95
[2313] Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala
[2314] 100 105 110
[2315] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp
[2316] 115 120 125
[2317] Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[2318] 130 135 140
[2319] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[2320] 145 150 155 160
[2321] Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[2322] 165 170 175
[2323] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[2324] 180 185 190
[2325] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2326] 195 200 205
[2327] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2328] 210 215 220
[2329] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2330] 225 230 235 240
[2331] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2332] 245 250 255
[2333] Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[2334] 260 265 270
[2335] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[2336] 275 280 285
[2337] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[2338] 290 295 300
[2339] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[2340] 305 310 315 320
[2341] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[2342] 325 330 335
[2343] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[2344] 340 345 350
[2345] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[2346] 355 360 365
[2347] Ser Pro Gly Lys
[2348] 370
[2349] <210> 117
[2350] <211> 119
[2351] <212> PRT

[2352] <213> 智人
[2353] <400> 117
[2354] Glu Val Gln Leu Glu Glu Thr Gly Gly Asp Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[2355] 1 5 10 15
[2356] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Val Ser Arg Ile
[2357] 20 25 30
[2358] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2359] 35 40 45
[2360] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg
[2361] 50 55 60
[2362] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Thr Asn Thr Val Phe Leu
[2363] 65 70 75 80
[2364] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[2365] 85 90 95
[2366] Arg Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[2367] 100 105 110
[2368] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[2369] 115
[2370] <210> 118
[2371] <211> 10
[2372] <212> PRT
[2373] <213> 智人
[2374] <400> 118
[2375] Gly Phe Asn Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser
[2376] 1 5 10
[2377] <210> 119
[2378] <211> 16
[2379] <212> PRT
[2380] <213> 智人
[2381] <400> 119
[2382] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly
[2383] 1 5 10 15
[2384] <210> 120
[2385] <211> 11
[2386] <212> PRT
[2387] <213> 智人
[2388] <400> 120
[2389] Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[2390] 1 5 10
[2391] <210> 121
[2392] <211> 1116
[2393] <212> DNA

[2394] <213> 智人

[2395] <400> 121

[2396] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[2397] tctgaggtgc agctggtgga gactggagga gggctgatcc agccgggggg gtccctgaga 120

[2398] ctctcctgtg cagtctctgg gttcaccgtc agaaacaact acatgagctg ggcccgccag 180

[2399] gttccaggga agggactgga gtgggtctca gttatttata gcggtgggag tataacctac 240

[2400] gcagactccg tgaagggccg attcatcatc tccagagaca attccaacaa cacgctatat 300

[2401] cttcaaatga acggtctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagccgtc 360

[2402] ccacatgccc caagtgcttt tgacatctgg ggccagggga caatggtcac cgtctcttca 420

[2403] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480

[2404] gggggaccgg acgtcttcct cttccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540

[2405] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600

[2406] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660

[2407] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720

[2408] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccga ggagaaaacc 780

[2409] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840

[2410] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900

[2411] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960

[2412] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020

[2413] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080

[2414] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116

[2415] <210> 122

[2416] <211> 372

[2417] <212> PRT

[2418] <213> 智人

[2419] <400> 122

[2420] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[2421] 1 5 10 15

[2422] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu

[2423] 20 25 30

[2424] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe

[2425] 35 40 45

[2426] Thr Val Arg Asn Asn Tyr Met Ser Trp Ala Arg Gln Val Pro Gly Lys

[2427] 50 55 60

[2428] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Thr Tyr

[2429] 65 70 75 80

[2430] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn

[2431] 85 90 95

[2432] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

[2433] 100 105 110

[2434] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Ala Phe Asp

[2435] 115 120 125

[2436] Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[2437] 130 135 140
[2438] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[2439] 145 150 155 160
[2440] Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[2441] 165 170 175
[2442] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[2443] 180 185 190
[2444] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2445] 195 200 205
[2446] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2447] 210 215 220
[2448] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2449] 225 230 235 240
[2450] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2451] 245 250 255
[2452] Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[2453] 260 265 270
[2454] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[2455] 275 280 285
[2456] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[2457] 290 295 300
[2458] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[2459] 305 310 315 320
[2460] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[2461] 325 330 335
[2462] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[2463] 340 345 350
[2464] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[2465] 355 360 365
[2466] Ser Pro Gly Lys
[2467] 370
[2468] <210> 123
[2469] <211> 119
[2470] <212> PRT
[2471] <213> 智人
[2472] <400> 123
[2473] Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[2474] 1 5 10 15
[2475] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Val Arg Asn Asn
[2476] 20 25 30
[2477] Tyr Met Ser Trp Ala Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

[2478] 35 40 45

[2479] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[2480] 50 55 60

[2481] Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn Asn Thr Leu Tyr Leu

[2482] 65 70 75 80

[2483] Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

[2484] 85 90 95

[2485] Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

[2486] 100 105 110

[2487] Thr Met Val Thr Val Ser Ser

[2488] 115

[2489] <210> 124

[2490] <211> 10

[2491] <212> PRT

[2492] <213> 智人

[2493] <400> 124

[2494] Gly Phe Thr Val Arg Asn Asn Tyr Met Ser

[2495] 1 5 10

[2496] <210> 125

[2497] <211> 16

[2498] <212> PRT

[2499] <213> 智人

[2500] <400> 125

[2501] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[2502] 1 5 10 15

[2503] <210> 126

[2504] <211> 11

[2505] <212> PRT

[2506] <213> 智人

[2507] <400> 126

[2508] Ala Val Pro His Ala Pro Ser Ala Phe Asp Ile

[2509] 1 5 10

[2510] <210> 127

[2511] <211> 1116

[2512] <212> DNA

[2513] <213> 智人

[2514] <400> 127

[2515] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[2516] tctgaggtgc agctggtgga gactggagga ggcttgatcc agcctggggg gtccctgaga 120

[2517] ctctcctgtg cagcctctgg gttcaccgtc agtagcaact acatgagctg ggtccgccag 180

[2518] gctccaggga aggggctgga gtgggtctca gttatttata gcggtggtag cacatactac 240

[2519] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 300

[2520] cttcaaatga gcaacctgac cgccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagccgtt 360
[2521] ccccactccc ccagtgcttt tgataggtgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcttca 420
[2522] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[2523] gggggaccgg acgtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[2524] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[2525] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[2526] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720
[2527] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccga ggagaaaacc 780
[2528] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[2529] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[2530] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[2531] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[2532] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[2533] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116
[2534] <210> 128
[2535] <211> 372
[2536] <212> PRT
[2537] <213> 智人
[2538] <400> 128
[2539] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[2540] 1 5 10 15
[2541] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu
[2542] 20 25 30
[2543] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
[2544] 35 40 45
[2545] Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[2546] 50 55 60
[2547] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
[2548] 65 70 75 80
[2549] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[2550] 85 90 95
[2551] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Asn Leu Thr Ala Glu Asp Thr Ala
[2552] 100 105 110
[2553] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ala Phe Asp
[2554] 115 120 125
[2555] Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[2556] 130 135 140
[2557] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[2558] 145 150 155 160
[2559] Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[2560] 165 170 175
[2561] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

[2562] 180 185 190
[2563] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2564] 195 200 205
[2565] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2566] 210 215 220
[2567] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2568] 225 230 235 240
[2569] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2570] 245 250 255
[2571] Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[2572] 260 265 270
[2573] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[2574] 275 280 285
[2575] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[2576] 290 295 300
[2577] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[2578] 305 310 315 320
[2579] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[2580] 325 330 335
[2581] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[2582] 340 345 350
[2583] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[2584] 355 360 365
[2585] Ser Pro Gly Lys
[2586] 370
[2587] <210> 129
[2588] <211> 119
[2589] <212> PRT
[2590] <213> 智人
[2591] <400> 129
[2592] Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[2593] 1 5 10 15
[2594] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
[2595] 20 25 30
[2596] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2597] 35 40 45
[2598] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[2599] 50 55 60
[2600] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[2601] 65 70 75 80
[2602] Gln Met Ser Asn Leu Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[2603] 85 90 95

[2604] Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ala Phe Asp Arg Trp Gly Gln Gly
[2605] 100 105 110
[2606] Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2607] 115
[2608] <210> 130
[2609] <211> 10
[2610] <212> PRT
[2611] <213> 智人
[2612] <400> 130
[2613] Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser
[2614] 1 5 10
[2615] <210> 131
[2616] <211> 16
[2617] <212> PRT
[2618] <213> 智人
[2619] <400> 131
[2620] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[2621] 1 5 10 15
[2622] <210> 132
[2623] <211> 11
[2624] <212> PRT
[2625] <213> 智人
[2626] <400> 132
[2627] Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ala Phe Asp Arg
[2628] 1 5 10
[2629] <210> 133
[2630] <211> 1116
[2631] <212> DNA
[2632] <213> 智人
[2633] <400> 133
[2634] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[2635] tctgaggtgc agctggagga gactggagga gacttgatcc agccgggggg gtccctgaga 120
[2636] ctctcctgta cagcctctgg gtttaacgtc agtagaatct acatgagctg ggtccgccag 180
[2637] gctccaggga aggggctgga gtgggtctca gtgatttata gcggtggaag tatatattac 240
[2638] gcagattccg tgaggggccg atttaccatc tccagagaca gttccacgaa cacggtgtat 300
[2639] cttcaaatga acagcctgag agccgaggac tcggccgtgt attactgtgc gagagccgtc 360
[2640] ccacatgccc ctagtaattt tgataaatgg ggccaaggga caagggtcac cgtctcttca 420
[2641] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[2642] gggggaccgg acgtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[2643] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[2644] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[2645] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720

[2646] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccga ggagaaaacc 780
[2647] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[2648] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[2649] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[2650] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[2651] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[2652] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116
[2653] <210> 134
[2654] <211> 372
[2655] <212> PRT
[2656] <213> 智人
[2657] <400> 134
[2658] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[2659] 1 5 10 15
[2660] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Glu Glu Thr Gly Gly Asp Leu
[2661] 20 25 30
[2662] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe
[2663] 35 40 45
[2664] Asn Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[2665] 50 55 60
[2666] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr
[2667] 65 70 75 80
[2668] Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Thr
[2669] 85 90 95
[2670] Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala
[2671] 100 105 110
[2672] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Asn Phe Asp
[2673] 115 120 125
[2674] Lys Trp Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[2675] 130 135 140
[2676] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[2677] 145 150 155 160
[2678] Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[2679] 165 170 175
[2680] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[2681] 180 185 190
[2682] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2683] 195 200 205
[2684] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2685] 210 215 220
[2686] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2687] 225 230 235 240

[2688] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2689] 245 250 255
[2690] Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[2691] 260 265 270
[2692] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[2693] 275 280 285
[2694] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[2695] 290 295 300
[2696] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[2697] 305 310 315 320
[2698] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[2699] 325 330 335
[2700] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[2701] 340 345 350
[2702] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[2703] 355 360 365
[2704] Ser Pro Gly Lys
[2705] 370
[2706] <210> 135
[2707] <211> 119
[2708] <212> PRT
[2709] <213> 智人
[2710] <400> 135
[2711] Glu Val Gln Leu Glu Glu Thr Gly Gly Asp Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[2712] 1 5 10 15
[2713] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Val Ser Arg Ile
[2714] 20 25 30
[2715] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2716] 35 40 45
[2717] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg
[2718] 50 55 60
[2719] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Thr Asn Thr Val Tyr Leu
[2720] 65 70 75 80
[2721] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[2722] 85 90 95
[2723] Arg Ala Val Pro His Ala Pro Ser Asn Phe Asp Lys Trp Gly Gln Gly
[2724] 100 105 110
[2725] Thr Arg Val Thr Val Ser Ser
[2726] 115
[2727] <210> 136
[2728] <211> 10
[2729] <212> PRT

[2730] <213> 智人
[2731] <400> 136
[2732] Gly Phe Asn Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser
[2733] 1 5 10
[2734] <210> 137
[2735] <211> 16
[2736] <212> PRT
[2737] <213> 智人
[2738] <400> 137
[2739] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly
[2740] 1 5 10 15
[2741] <210> 138
[2742] <211> 11
[2743] <212> PRT
[2744] <213> 智人
[2745] <400> 138
[2746] Ala Val Pro His Ala Pro Ser Asn Phe Asp Lys
[2747] 1 5 10
[2748] <210> 139
[2749] <211> 1116
[2750] <212> DNA
[2751] <213> 智人
[2752] <400> 139
[2753] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[2754] tctgaggtgc agctggcgga gactggagga ggcttgatcc agcctggggg gtccctgaga 120
[2755] ctctcctgtg cagtctctgg gttcaatgtc agtaagaatt acatgagctg ggtccgccag 180
[2756] gttccaggga aggggctgga gtgggtcgca gttgtttata gcggtggtag caaaacctac 240
[2757] gcagactccg tgaagggccg attcatcctc tccagagaca attccgacaa cacactgtat 300
[2758] cttcaaatga acaacctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagccgtt 360
[2759] cctcattccc ccagttcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 420
[2760] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[2761] gggggaccgg acgtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[2762] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[2763] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[2764] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720
[2765] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccga ggagaaaacc 780
[2766] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[2767] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[2768] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[2769] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[2770] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[2771] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116

[2772] <210> 140
[2773] <211> 372
[2774] <212> PRT
[2775] <213> 智人
[2776] <400> 140
[2777] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[2778] 1 5 10 15
[2779] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Ala Glu Thr Gly Gly Gly Leu
[2780] 20 25 30
[2781] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
[2782] 35 40 45
[2783] Asn Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys
[2784] 50 55 60
[2785] Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr
[2786] 65 70 75 80
[2787] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Leu Ser Arg Asp Asn Ser Asp
[2788] 85 90 95
[2789] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[2790] 100 105 110
[2791] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp
[2792] 115 120 125
[2793] Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[2794] 130 135 140
[2795] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[2796] 145 150 155 160
[2797] Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[2798] 165 170 175
[2799] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[2800] 180 185 190
[2801] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2802] 195 200 205
[2803] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2804] 210 215 220
[2805] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2806] 225 230 235 240
[2807] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2808] 245 250 255
[2809] Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[2810] 260 265 270
[2811] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[2812] 275 280 285
[2813] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

[2814] 290 295 300
[2815] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[2816] 305 310 315 320
[2817] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[2818] 325 330 335
[2819] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[2820] 340 345 350
[2821] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[2822] 355 360 365
[2823] Ser Pro Gly Lys
[2824] 370
[2825] <210> 141
[2826] <211> 119
[2827] <212> PRT
[2828] <213> 智人
[2829] <400> 141
[2830] Glu Val Gln Leu Ala Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[2831] 1 5 10 15
[2832] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Asn Val Ser Lys Asn
[2833] 20 25 30
[2834] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2835] 35 40 45
[2836] Ala Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[2837] 50 55 60
[2838] Gly Arg Phe Ile Leu Ser Arg Asp Asn Ser Asp Asn Thr Leu Tyr Leu
[2839] 65 70 75 80
[2840] Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[2841] 85 90 95
[2842] Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[2843] 100 105 110
[2844] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[2845] 115
[2846] <210> 142
[2847] <211> 10
[2848] <212> PRT
[2849] <213> 智人
[2850] <400> 142
[2851] Gly Phe Asn Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser
[2852] 1 5 10
[2853] <210> 143
[2854] <211> 16
[2855] <212> PRT

[2856] <213> 智人

[2857] <400> 143

[2858] Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

[2859] 1 5 10 15

[2860] <210> 144

[2861] <211> 11

[2862] <212> PRT

[2863] <213> 智人

[2864] <400> 144

[2865] Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile

[2866] 1 5 10

[2867] <210> 145

[2868] <211> 1116

[2869] <212> DNA

[2870] <213> 智人

[2871] <400> 145

[2872] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[2873] tctgaggtgc agctggcgga gactggagga ggcttgatcc agcctggggg gtccctgaga 120

[2874] ctctcctgtg cagtctctgg gttcaccgtc agtaagaatt acatgagctg ggtccgccag 180

[2875] gttccaggga aggggctgga gtgggtcgca gttgtttata gcggtggtag caaaacctac 240

[2876] gcagactccg tgaagggccg attcatcctc tccagagaca attccgacaa cacactgtat 300

[2877] cttcaaatga acaacctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagccgtt 360

[2878] cctcattccc ccagttcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 420

[2879] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480

[2880] gggggaccgg acgtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540

[2881] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600

[2882] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660

[2883] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720

[2884] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccga ggagaaaacc 780

[2885] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840

[2886] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900

[2887] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960

[2888] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020

[2889] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080

[2890] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116

[2891] <210> 146

[2892] <211> 372

[2893] <212> PRT

[2894] <213> 智人

[2895] <400> 146

[2896] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[2897] 1 5 10 15

[2898] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Ala Glu Thr Gly Gly Gly Leu
[2899] 20 25 30
[2900] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
[2901] 35 40 45
[2902] Thr Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys
[2903] 50 55 60
[2904] Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr
[2905] 65 70 75 80
[2906] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Leu Ser Arg Asp Asn Ser Asp
[2907] 85 90 95
[2908] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[2909] 100 105 110
[2910] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp
[2911] 115 120 125
[2912] Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[2913] 130 135 140
[2914] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[2915] 145 150 155 160
[2916] Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[2917] 165 170 175
[2918] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[2919] 180 185 190
[2920] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[2921] 195 200 205
[2922] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[2923] 210 215 220
[2924] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[2925] 225 230 235 240
[2926] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[2927] 245 250 255
[2928] Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[2929] 260 265 270
[2930] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[2931] 275 280 285
[2932] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[2933] 290 295 300
[2934] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[2935] 305 310 315 320
[2936] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[2937] 325 330 335
[2938] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[2939] 340 345 350

[2940] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[2941] 355 360 365
[2942] Ser Pro Gly Lys
[2943] 370
[2944] <210> 147
[2945] <211> 119
[2946] <212> PRT
[2947] <213> 智人
[2948] <400> 147
[2949] Glu Val Gln Leu Ala Glu Thr Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[2950] 1 5 10 15
[2951] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Val Ser Lys Asn
[2952] 20 25 30
[2953] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2954] 35 40 45
[2955] Ala Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[2956] 50 55 60
[2957] Gly Arg Phe Ile Leu Ser Arg Asp Asn Ser Asp Asn Thr Leu Tyr Leu
[2958] 65 70 75 80
[2959] Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[2960] 85 90 95
[2961] Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[2962] 100 105 110
[2963] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[2964] 115
[2965] <210> 148
[2966] <211> 10
[2967] <212> PRT
[2968] <213> 智人
[2969] <400> 148
[2970] Gly Phe Thr Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser
[2971] 1 5 10
[2972] <210> 149
[2973] <211> 16
[2974] <212> PRT
[2975] <213> 智人
[2976] <400> 149
[2977] Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[2978] 1 5 10 15
[2979] <210> 150
[2980] <211> 11
[2981] <212> PRT

[2982] <213> 智人
[2983] <400> 150
[2984] Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[2985] 1 5 10
[2986] <210> 151
[2987] <211> 1116
[2988] <212> DNA
[2989] <213> 智人
[2990] <400> 151
[2991] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[2992] tctgaggtgc agctggtgga gagcggagga ggcttgatcc agcctggggg gtccctgaga 120
[2993] ctctcctgtg cagtctctgg gttcaccgtc agtaagaatt acatgagctg ggtccgccag 180
[2994] gccccaggga aggggctgga gtgggtcagc gttgtttata gcggtggtag caaaacctac 240
[2995] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 300
[2996] cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagccgtt 360
[2997] cctcattccc ccagttcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 420
[2998] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[2999] gggggaccgg acgtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[3000] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[3001] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[3002] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720
[3003] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccga ggagaaaacc 780
[3004] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[3005] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[3006] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[3007] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[3008] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[3009] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116
[3010] <210> 152
[3011] <211> 372
[3012] <212> PRT
[3013] <213> 智人
[3014] <400> 152
[3015] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[3016] 1 5 10 15
[3017] Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
[3018] 20 25 30
[3019] Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
[3020] 35 40 45
[3021] Thr Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
[3022] 50 55 60
[3023] Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr

[3024] 65 70 75 80
[3025] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
[3026] 85 90 95
[3027] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[3028] 100 105 110
[3029] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp
[3030] 115 120 125
[3031] Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[3032] 130 135 140
[3033] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[3034] 145 150 155 160
[3035] Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[3036] 165 170 175
[3037] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[3038] 180 185 190
[3039] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[3040] 195 200 205
[3041] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[3042] 210 215 220
[3043] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[3044] 225 230 235 240
[3045] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[3046] 245 250 255
[3047] Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[3048] 260 265 270
[3049] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[3050] 275 280 285
[3051] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[3052] 290 295 300
[3053] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[3054] 305 310 315 320
[3055] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[3056] 325 330 335
[3057] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[3058] 340 345 350
[3059] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[3060] 355 360 365
[3061] Ser Pro Gly Lys
[3062] 370
[3063] <210> 153
[3064] <211> 119
[3065] <212> PRT

[3066] <213> 智人
[3067] <400> 153
[3068] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[3069] 1 5 10 15
[3070] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Val Ser Lys Asn
[3071] 20 25 30
[3072] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3073] 35 40 45
[3074] Ser Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3075] 50 55 60
[3076] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[3077] 65 70 75 80
[3078] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[3079] 85 90 95
[3080] Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[3081] 100 105 110
[3082] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[3083] 115
[3084] <210> 154
[3085] <211> 10
[3086] <212> PRT
[3087] <213> 智人
[3088] <400> 154
[3089] Gly Phe Thr Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser
[3090] 1 5 10
[3091] <210> 155
[3092] <211> 16
[3093] <212> PRT
[3094] <213> 智人
[3095] <400> 155
[3096] Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[3097] 1 5 10 15
[3098] <210> 156
[3099] <211> 11
[3100] <212> PRT
[3101] <213> 智人
[3102] <400> 156
[3103] Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[3104] 1 5 10
[3105] <210> 157
[3106] <211> 1116
[3107] <212> DNA

[3108] <213> 智人

[3109] <400> 157

[3110] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[3111] gaggtgcagc tggtggagtc cgggggaggc ttagttcagc ctgggggtc cctgagactc 120

[3112] tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactactgga tgcactgggt ccgccaagct 180

[3113] ccagggaagg ggctggtgtg ggtctcacgt attaatagtg atgggagtaa cacaacctac 240

[3114] gcggactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat 300

[3115] ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagatggttc 360

[3116] ggggagcact actacggaat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcttca 420

[3117] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480

[3118] gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540

[3119] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600

[3120] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660

[3121] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720

[3122] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 780

[3123] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840

[3124] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900

[3125] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960

[3126] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020

[3127] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080

[3128] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116

[3129] <210> 158

[3130] <211> 372

[3131] <212> PRT

[3132] <213> 智人

[3133] <400> 158

[3134] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[3135] 1 5 10 15

[3136] Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val

[3137] 20 25 30

[3138] Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr

[3139] 35 40 45

[3140] Phe Ser Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

[3141] 50 55 60

[3142] Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Asn Thr Thr Tyr

[3143] 65 70 75 80

[3144] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

[3145] 85 90 95

[3146] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

[3147] 100 105 110

[3148] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Phe Gly Glu His Tyr Tyr Gly Met Asp

[3149] 115 120 125

[3150] Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[3151] 130 135 140
[3152] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[3153] 145 150 155 160
[3154] Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[3155] 165 170 175
[3156] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[3157] 180 185 190
[3158] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[3159] 195 200 205
[3160] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[3161] 210 215 220
[3162] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[3163] 225 230 235 240
[3164] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[3165] 245 250 255
[3166] Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[3167] 260 265 270
[3168] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[3169] 275 280 285
[3170] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[3171] 290 295 300
[3172] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[3173] 305 310 315 320
[3174] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[3175] 325 330 335
[3176] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[3177] 340 345 350
[3178] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[3179] 355 360 365
[3180] Ser Pro Gly Lys
[3181] 370
[3182] <210> 159
[3183] <211> 120
[3184] <212> PRT
[3185] <213> 智人
[3186] <400> 159
[3187] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3188] 1 5 10 15
[3189] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[3190] 20 25 30
[3191] Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val

[3192] 35 40 45

[3193] Ser Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Asn Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val

[3194] 50 55 60

[3195] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

[3196] 65 70 75 80

[3197] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3198] 85 90 95

[3199] Ala Arg Trp Phe Gly Glu His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

[3200] 100 105 110

[3201] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

[3202] 115 120

[3203] <210> 160

[3204] <211> 10

[3205] <212> PRT

[3206] <213> 智人

[3207] <400> 160

[3208] Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met His

[3209] 1 5 10

[3210] <210> 161

[3211] <211> 17

[3212] <212> PRT

[3213] <213> 智人

[3214] <400> 161

[3215] Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Asn Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

[3216] 1 5 10 15

[3217] Gly

[3218] <210> 162

[3219] <211> 11

[3220] <212> PRT

[3221] <213> 智人

[3222] <400> 162

[3223] Trp Phe Gly Glu His Tyr Tyr Gly Met Asp Val

[3224] 1 5 10

[3225] <210> 163

[3226] <211> 1113

[3227] <212> DNA

[3228] <213> 智人

[3229] <400> 163

[3230] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60

[3231] gaggtgcagc tggtggagag cggaggaggc ttgatccagc cgggggggtc cctgagactc 120

[3232] tcctgtgccg cctctgggtt taccgtcagt agaatctaca tgagctgggt ccgccaggct 180

[3233] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtg atttatagcg gtggaagtat atattacgca 240

[3234] gattccgtga agggccgatt taccatctcc agagacagtt ccaagaacac ggtgtacctt 300
[3235] caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtatt actgtgcgag agccgtccca 360
[3236] agtgccccta gttcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttcagag 420
[3237] cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 480
[3238] ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 540
[3239] cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 600
[3240] tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 660
[3241] aacagcacgt accgggtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 720
[3242] aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 780
[3243] tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 840
[3244] gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 900
[3245] atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 960
[3246] gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1020
[3247] tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1080
[3248] acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1113
[3249] <210> 164
[3250] <211> 371
[3251] <212> PRT
[3252] <213> 智人
[3253] <400> 164
[3254] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[3255] 1 5 10 15
[3256] Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile
[3257] 20 25 30
[3258] Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[3259] 35 40 45
[3260] Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[3261] 50 55 60
[3262] Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala
[3263] 65 70 75 80
[3264] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn
[3265] 85 90 95
[3266] Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
[3267] 100 105 110
[3268] Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[3269] 115 120 125
[3270] Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys
[3271] 130 135 140
[3272] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[3273] 145 150 155 160
[3274] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[3275] 165 170 175

[3276] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[3277] 180 185 190
[3278] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[3279] 195 200 205
[3280] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[3281] 210 215 220
[3282] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[3283] 225 230 235 240
[3284] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[3285] 245 250 255
[3286] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[3287] 260 265 270
[3288] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[3289] 275 280 285
[3290] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[3291] 290 295 300
[3292] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[3293] 305 310 315 320
[3294] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[3295] 325 330 335
[3296] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[3297] 340 345 350
[3298] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[3299] 355 360 365
[3300] Pro Gly Lys
[3301] 370
[3302] <210> 165
[3303] <211> 119
[3304] <212> PRT
[3305] <213> 智人
[3306] <400> 165
[3307] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[3308] 1 5 10 15
[3309] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Arg Ile
[3310] 20 25 30
[3311] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3312] 35 40 45
[3313] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3314] 50 55 60
[3315] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[3316] 65 70 75 80
[3317] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

[3318] 85 90 95
[3319] Arg Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[3320] 100 105 110
[3321] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[3322] 115
[3323] <210> 166
[3324] <211> 10
[3325] <212> PRT
[3326] <213> 智人
[3327] <400> 166
[3328] Gly Phe Thr Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser
[3329] 1 5 10
[3330] <210> 167
[3331] <211> 16
[3332] <212> PRT
[3333] <213> 智人
[3334] <400> 167
[3335] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[3336] 1 5 10 15
[3337] <210> 168
[3338] <211> 11
[3339] <212> PRT
[3340] <213> 智人
[3341] <400> 168
[3342] Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[3343] 1 5 10
[3344] <210> 169
[3345] <211> 1113
[3346] <212> DNA
[3347] <213> 智人
[3348] <400> 169
[3349] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[3350] gaggtgcagc tggtggagag cggaggaggc ttgatccagc ctgggggtc cctgagactc 120
[3351] tcctgtgcag tctctgggtt caccgtcagt aagaattaca tgagctgggt ccgccaggcc 180
[3352] ccagggaagg ggctggagtg ggtcagcgtt gtttatagcg gtggtagcaa aacctacgca 240
[3353] gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac actgtatctt 300
[3354] caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agccgttcct 360
[3355] cattccccca gttcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttcagag 420
[3356] cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 480
[3357] ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 540
[3358] cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 600
[3359] tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 660

[3360] aacagcacgt accgggtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 720
[3361] aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 780
[3362] tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 840
[3363] gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 900
[3364] atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 960
[3365] gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1020
[3366] tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1080
[3367] acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1113
[3368] <210> 170
[3369] <211> 371
[3370] <212> PRT
[3371] <213> 智人
[3372] <400> 170
[3373] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[3374] 1 5 10 15
[3375] Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile
[3376] 20 25 30
[3377] Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr
[3378] 35 40 45
[3379] Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[3380] 50 55 60
[3381] Leu Glu Trp Val Ser Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala
[3382] 65 70 75 80
[3383] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
[3384] 85 90 95
[3385] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
[3386] 100 105 110
[3387] Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[3388] 115 120 125
[3389] Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys
[3390] 130 135 140
[3391] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[3392] 145 150 155 160
[3393] Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[3394] 165 170 175
[3395] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[3396] 180 185 190
[3397] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[3398] 195 200 205
[3399] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[3400] 210 215 220
[3401] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

[3402] 225 230 235 240
[3403] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
[3404] 245 250 255
[3405] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[3406] 260 265 270
[3407] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[3408] 275 280 285
[3409] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[3410] 290 295 300
[3411] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[3412] 305 310 315 320
[3413] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[3414] 325 330 335
[3415] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[3416] 340 345 350
[3417] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[3418] 355 360 365
[3419] Pro Gly Lys
[3420] 370
[3421] <210> 171
[3422] <211> 119
[3423] <212> PRT
[3424] <213> 智人
[3425] <400> 171
[3426] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[3427] 1 5 10 15
[3428] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Val Ser Lys Asn
[3429] 20 25 30
[3430] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3431] 35 40 45
[3432] Ser Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3433] 50 55 60
[3434] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[3435] 65 70 75 80
[3436] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[3437] 85 90 95
[3438] Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[3439] 100 105 110
[3440] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[3441] 115
[3442] <210> 172
[3443] <211> 10

[3444] <212> PRT
[3445] <213> 智人
[3446] <400> 172
[3447] Gly Phe Thr Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser
[3448] 1 5 10
[3449] <210> 173
[3450] <211> 16
[3451] <212> PRT
[3452] <213> 智人
[3453] <400> 173
[3454] Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[3455] 1 5 10 15
[3456] <210> 174
[3457] <211> 11
[3458] <212> PRT
[3459] <213> 智人
[3460] <400> 174
[3461] Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[3462] 1 5 10
[3463] <210> 175
[3464] <211> 1113
[3465] <212> DNA
[3466] <213> 智人
[3467] <400> 175
[3468] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[3469] gaggtgcagc tggtggagag cggaggaggc ttgatccagc cgggggggtc cctgagactc 120
[3470] tcctgtgccg cctctgggtt taccgtcagt agaatctaca tgagctgggt ccgccaggct 180
[3471] ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtg atttatagcg gtggaagtat atattacgca 240
[3472] gattccgtga agggccgatt taccatctcc agagacagtt ccaagaacac ggtgtacctt 300
[3473] caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtatt actgtgcgag agccgtccca 360
[3474] agtgccccta gttcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttcagag 420
[3475] cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 480
[3476] ggaccggacg tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 540
[3477] cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 600
[3478] tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 660
[3479] aacagcacgt accgggtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 720
[3480] aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccgagga gaaaaccatc 780
[3481] tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 840
[3482] gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 900
[3483] atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 960
[3484] gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1020
[3485] tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1080

[3486] acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1113

[3487] <210> 176

[3488] <211> 371

[3489] <212> PRT

[3490] <213> 智人

[3491] <400> 176

[3492] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[3493] 1 5 10 15
[3494] Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile
[3495] 20 25 30
[3496] Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[3497] 35 40 45
[3498] Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[3499] 50 55 60
[3500] Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala
[3501] 65 70 75 80
[3502] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn
[3503] 85 90 95
[3504] Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
[3505] 100 105 110
[3506] Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[3507] 115 120 125
[3508] Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys
[3509] 130 135 140
[3510] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[3511] 145 150 155 160
[3512] Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[3513] 165 170 175
[3514] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[3515] 180 185 190
[3516] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[3517] 195 200 205
[3518] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[3519] 210 215 220
[3520] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[3521] 225 230 235 240
[3522] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu
[3523] 245 250 255
[3524] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[3525] 260 265 270
[3526] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[3527] 275 280 285

[3528] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[3529] 290 295 300
[3530] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[3531] 305 310 315 320
[3532] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[3533] 325 330 335
[3534] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
[3535] 340 345 350
[3536] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[3537] 355 360 365
[3538] Pro Gly Lys
[3539] 370
[3540] <210> 177
[3541] <211> 119
[3542] <212> PRT
[3543] <213> 智人
[3544] <400> 177
[3545] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[3546] 1 5 10 15
[3547] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Arg Ile
[3548] 20 25 30
[3549] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3550] 35 40 45
[3551] Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3552] 50 55 60
[3553] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
[3554] 65 70 75 80
[3555] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[3556] 85 90 95
[3557] Arg Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[3558] 100 105 110
[3559] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[3560] 115
[3561] <210> 178
[3562] <211> 10
[3563] <212> PRT
[3564] <213> 智人
[3565] <400> 178
[3566] Gly Phe Thr Val Ser Arg Ile Tyr Met Ser
[3567] 1 5 10
[3568] <210> 179
[3569] <211> 16

[3570] <212> PRT
[3571] <213> 智人
[3572] <400> 179
[3573] Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[3574] 1 5 10 15
[3575] <210> 180
[3576] <211> 11
[3577] <212> PRT
[3578] <213> 智人
[3579] <400> 180
[3580] Ala Val Pro Ser Ala Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[3581] 1 5 10
[3582] <210> 181
[3583] <211> 1113
[3584] <212> DNA
[3585] <213> 智人
[3586] <400> 181
[3587] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[3588] gaggtgcagc tggtggagag cggaggaggc ttgatccagc ctgggggtc cctgagactc 120
[3589] tcctgtgcag tctctgggtt caccgtcagt aagaattaca tgagctgggt ccgccaggcc 180
[3590] ccagggaagg ggctggagtg ggtcagcgtt gtttatagcg gtggtagcaa aacctacgca 240
[3591] gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac actgtatctt 300
[3592] caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agccgttcct 360
[3593] cattccccca gttcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttcagag 420
[3594] cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 480
[3595] ggaccggacg tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 540
[3596] cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 600
[3597] tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 660
[3598] aacagcacgt accgggtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 720
[3599] aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccgagga gaaaaccatc 780
[3600] tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 840
[3601] gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 900
[3602] atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 960
[3603] gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1020
[3604] tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1080
[3605] acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1113
[3606] <210> 182
[3607] <211> 371
[3608] <212> PRT
[3609] <213> 智人
[3610] <400> 182
[3611] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro

[3612] 1 5 10 15
[3613] Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile
[3614] 20 25 30
[3615] Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr
[3616] 35 40 45
[3617] Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[3618] 50 55 60
[3619] Leu Glu Trp Val Ser Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala
[3620] 65 70 75 80
[3621] Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
[3622] 85 90 95
[3623] Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
[3624] 100 105 110
[3625] Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[3626] 115 120 125
[3627] Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser Cys
[3628] 130 135 140
[3629] Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[3630] 145 150 155 160
[3631] Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[3632] 165 170 175
[3633] Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[3634] 180 185 190
[3635] Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[3636] 195 200 205
[3637] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[3638] 210 215 220
[3639] Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
[3640] 225 230 235 240
[3641] Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Glu
[3642] 245 250 255
[3643] Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
[3644] 260 265 270
[3645] Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
[3646] 275 280 285
[3647] Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
[3648] 290 295 300
[3649] Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
[3650] 305 310 315 320
[3651] Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
[3652] 325 330 335
[3653] Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

[3654] 340 345 350
[3655] His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
[3656] 355 360 365
[3657] Pro Gly Lys
[3658] 370
[3659] <210> 183
[3660] <211> 119
[3661] <212> PRT
[3662] <213> 智人
[3663] <400> 183
[3664] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
[3665] 1 5 10 15
[3666] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Val Ser Lys Asn
[3667] 20 25 30
[3668] Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3669] 35 40 45
[3670] Ser Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3671] 50 55 60
[3672] Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
[3673] 65 70 75 80
[3674] Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[3675] 85 90 95
[3676] Arg Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
[3677] 100 105 110
[3678] Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[3679] 115
[3680] <210> 184
[3681] <211> 10
[3682] <212> PRT
[3683] <213> 智人
[3684] <400> 184
[3685] Gly Phe Thr Val Ser Lys Asn Tyr Met Ser
[3686] 1 5 10
[3687] <210> 185
[3688] <211> 16
[3689] <212> PRT
[3690] <213> 智人
[3691] <400> 185
[3692] Val Val Tyr Ser Gly Gly Ser Lys Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
[3693] 1 5 10 15
[3694] <210> 186
[3695] <211> 11

[3696] <212> PRT
[3697] <213> 智人
[3698] <400> 186
[3699] Ala Val Pro His Ser Pro Ser Ser Phe Asp Ile
[3700] 1 5 10
[3701] <210> 187
[3702] <211> 1116
[3703] <212> DNA
[3704] <213> 智人
[3705] <400> 187
[3706] atggagaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg atccaccggc 60
[3707] gaggtgcagc tggtggagtc cgggggaggc ttagttcagc ctgggggtc cctgagactc 120
[3708] tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactactgga tgcactgggt ccgccaagct 180
[3709] ccagggaagg ggctggtgtg ggtctcacgt attaatagtg atgggagtaa cacaacctac 240
[3710] gcggactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa cacgctgtat 300
[3711] ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc aagatggttc 360
[3712] ggggagcact actacggaat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcttca 420
[3713] gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 480
[3714] gggggaccgg acgtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 540
[3715] acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 600
[3716] aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 660
[3717] tacaacagca cgtaccgggt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 720
[3718] ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccga ggagaaaacc 780
[3719] atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 840
[3720] gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 900
[3721] gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 960
[3722] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1020
[3723] aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1080
[3724] tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1116
[3725] <210> 188
[3726] <211> 372
[3727] <212> PRT
[3728] <213> 智人
[3729] <400> 188
[3730] Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
[3731] 1 5 10 15
[3732] Gly Ser Thr Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
[3733] 20 25 30
[3734] Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
[3735] 35 40 45
[3736] Phe Ser Asn Tyr Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
[3737] 50 55 60

[3738] Leu Val Trp Val Ser Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Asn Thr Thr Tyr
[3739] 65 70 75 80
[3740] Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
[3741] 85 90 95
[3742] Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
[3743] 100 105 110
[3744] Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Phe Gly Glu His Tyr Tyr Gly Met Asp
[3745] 115 120 125
[3746] Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Glu Pro Lys Ser
[3747] 130 135 140
[3748] Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
[3749] 145 150 155 160
[3750] Gly Gly Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
[3751] 165 170 175
[3752] Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
[3753] 180 185 190
[3754] His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
[3755] 195 200 205
[3756] Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
[3757] 210 215 220
[3758] Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
[3759] 225 230 235 240
[3760] Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
[3761] 245 250 255
[3762] Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
[3763] 260 265 270
[3764] Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
[3765] 275 280 285
[3766] Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
[3767] 290 295 300
[3768] Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
[3769] 305 310 315 320
[3770] Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
[3771] 325 330 335
[3772] Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
[3773] 340 345 350
[3774] Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
[3775] 355 360 365
[3776] Ser Pro Gly Lys
[3777] 370
[3778] <210> 189
[3779] <211> 120

[3780] <212> PRT
[3781] <213> 智人
[3782] <400> 189
[3783] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3784] 1 5 10 15
[3785] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
[3786] 20 25 30
[3787] Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
[3788] 35 40 45
[3789] Ser Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Asn Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val
[3790] 50 55 60
[3791] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
[3792] 65 70 75 80
[3793] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3794] 85 90 95
[3795] Ala Arg Trp Phe Gly Glu His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
[3796] 100 105 110
[3797] Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[3798] 115 120
[3799] <210> 190
[3800] <211> 10
[3801] <212> PRT
[3802] <213> 智人
[3803] <400> 190
[3804] Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Trp Met His
[3805] 1 5 10
[3806] <210> 191
[3807] <211> 17
[3808] <212> PRT
[3809] <213> 智人
[3810] <400> 191
[3811] Arg Ile Asn Ser Asp Gly Ser Asn Thr Thr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3812] 1 5 10 15
[3813] Gly
[3814] <210> 192
[3815] <211> 11
[3816] <212> PRT
[3817] <213> 智人
[3818] <400> 192
[3819] Trp Phe Gly Glu His Tyr Tyr Gly Met Asp Val
[3820] 1 5 10
[3821] <210> 193

[3822] <211> 23
[3823] <212> DNA
[3824] <213> 人工序列
[3825] <220>
[3826] <223> 引物
[3827] <400> 193
[3828] gtgtccagtg tgaggtgcag ctg 23
[3829] <210> 194
[3830] <211> 23
[3831] <212> DNA
[3832] <213> 人工序列
[3833] <220>
[3834] <223> 引物
[3835] <400> 194
[3836] gtgtccagtg tcaggtgcag ctg 23
[3837] <210> 195
[3838] <211> 24
[3839] <212> DNA
[3840] <213> 人工序列
[3841] <220>
[3842] <223> 引物
[3843] <400> 195
[3844] ggcttacaac cacaatccct gggc 24
[3845] <210> 196
[3846] <211> 672
[3847] <212> DNA
[3848] <213> 智人
[3849] <400> 196
[3850] atggcttgcc ttggatttca gcggcacaag gctcagctga acctggctac caggacctgg 60
[3851] ccctgcactc tcctgttttt tcttctcttc atccctgtct tctgcaaagc aatgcacgtg 120
[3852] gcccagcctg ctgtggtact ggccagcagc cgaggcatcg ccagctttgt gtgtgagtat 180
[3853] gcatctccag gcaaagccac tgaggtccgg gtgacagtgc ttcggcaggc tgacagccag 240
[3854] gtgactgaag tctgtgcggc aacctacatg atggggaatg agttgacctt cctagatgat 300
[3855] tccatctgca cgggcacctc cagtggaaat caagtgaacc tcactatcca aggactgagg 360
[3856] gccatggaca cgggactcta catctgcaag gtggagctca tgtacccacc gccatactac 420
[3857] ctgggcatag gcaacggaac ccagatttat gtaattgatc cagaaccgtg cccagattct 480
[3858] gacttcctcc tctggatcct tgcagcagtt agttcggggt tgtttttta tagctttctc 540
[3859] ctcacagctg tttctttgag caaaatgcta aagaaaagaa gccctcttac aacaggggtc 600
[3860] tatgtgaaaa tgcccccaac agagccagaa tgtgaaaagc aatttcagcc ttattttatt 660
[3861] cccatcaatt ga 672
[3862] <210> 197
[3863] <211> 223

[3864] <212> PRT
[3865] <213> 智人
[3866] <400> 197
[3867] Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala
[3868] 1 5 10 15
[3869] Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro
[3870] 20 25 30
[3871] Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala
[3872] 35 40 45
[3873] Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly
[3874] 50 55 60
[3875] Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln
[3876] 65 70 75 80
[3877] Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr
[3878] 85 90 95
[3879] Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val
[3880] 100 105 110
[3881] Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile
[3882] 115 120 125
[3883] Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly
[3884] 130 135 140
[3885] Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
[3886] 145 150 155 160
[3887] Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe
[3888] 165 170 175
[3889] Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
[3890] 180 185 190
[3891] Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
[3892] 195 200 205
[3893] Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
[3894] 210 215 220
[3895] <210> 198
[3896] <211> 672
[3897] <212> DNA
[3898] <213> 猕猴
[3899] <400> 198
[3900] atggcttgcc ttggatttca gcggcacaag gctcggctca acctggctac caggacccgg 60
[3901] ccctacactc tcctgttttc tcttctcttc atccctgtct tctccaaagc aatgcacgtg 120
[3902] gcccagcctg ctgtggtgct ggccaacagc cgagggatcg ccagctttgt gtgtgagtat 180
[3903] gcatctccag gcaaagccac tgaggtccgg gtgacagtgc ttcggcaggc cgacagccag 240
[3904] gtgactgaag tctgtgcggc aacatacatg atggggaatg agttgacctt cctagatgat 300
[3905] tccatctgca cgggcacctc cagtggaaat caagtgaacc tcactatcca aggactgagg 360

[3906] gctatggaca caggactcta catctgcaag gtggagctca tgtacccacc accatactac 420
[3907] atgggcatag gcaatggaac ccagatttat gtaattgatc cagaaccgtg cccagattct 480
[3908] gacttcctcc tctggatcct tgcagcagtt agttcggggt tgtttttta tagctttctc 540
[3909] ctcacagctg tttctttgag caaaatgcta aagaaaagaa gccctctcac aacaggggtc 600
[3910] tatgtgaaaa tgccccccaac agagccagaa tgtgaaaagc aatttcagcc ttattttatt 660
[3911] cccatcaatt ga 672
[3912] <210> 199
[3913] <211> 448
[3914] <212> PRT
[3915] <213> 人工序列
[3916] <220>
[3917] <223> 伊匹单抗类似物的重链
[3918] <400> 199
[3919] Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[3920] 1 5 10 15
[3921] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[3922] 20 25 30
[3923] Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3924] 35 40 45
[3925] Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3926] 50 55 60
[3927] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3928] 65 70 75 80
[3929] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
[3930] 85 90 95
[3931] Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[3932] 100 105 110
[3933] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[3934] 115 120 125
[3935] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[3936] 130 135 140
[3937] Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[3938] 145 150 155 160
[3939] Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[3940] 165 170 175
[3941] Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[3942] 180 185 190
[3943] Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[3944] 195 200 205
[3945] Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
[3946] 210 215 220
[3947] His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

[3948] 225 230 235 240
[3949] Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
[3950] 245 250 255
[3951] Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
[3952] 260 265 270
[3953] Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
[3954] 275 280 285
[3955] Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[3956] 290 295 300
[3957] Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[3958] 305 310 315 320
[3959] Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[3960] 325 330 335
[3961] Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[3962] 340 345 350
[3963] Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[3964] 355 360 365
[3965] Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[3966] 370 375 380
[3967] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[3968] 385 390 395 400
[3969] Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[3970] 405 410 415
[3971] Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[3972] 420 425 430
[3973] Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[3974] 435 440 445
[3975] <210> 200
[3976] <211> 215
[3977] <212> PRT
[3978] <213> 人工序列
[3979] <220>
[3980] <223> 伊匹单抗类似物的轻链
[3981] <400> 200
[3982] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3983] 1 5 10 15
[3984] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
[3985] 20 25 30
[3986] Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
[3987] 35 40 45
[3988] Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
[3989] 50 55 60

[3990] Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
[3991] 65 70 75 80
[3992] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
[3993] 85 90 95
[3994] Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[3995] 100 105 110
[3996] Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[3997] 115 120 125
[3998] Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[3999] 130 135 140
[4000] Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[4001] 145 150 155 160
[4002] Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[4003] 165 170 175
[4004] Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[4005] 180 185 190
[4006] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[4007] 195 200 205
[4008] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[4009] 210 215

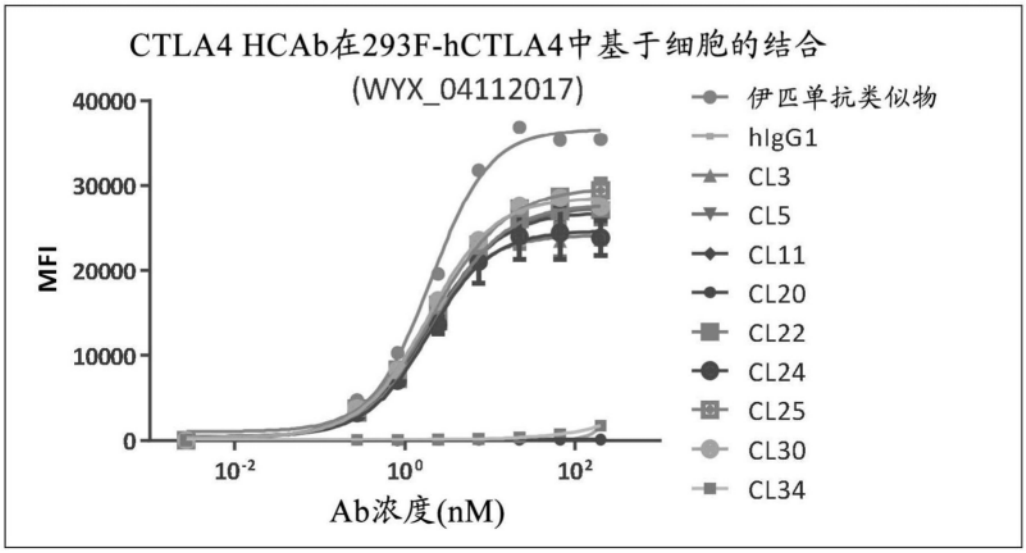

CTLA4 HCAb在293F-hCTLA4中基于细胞的结合
(WYX_04112017)
MFI
40000
30000
20000
10000
0
10-2
100
102
Ab浓度(nM)
伊匹单抗类似物
hIgG1
CL3
CL5
CL11
CL20
CL22
CL24
CL25
CL30
CL34

图1

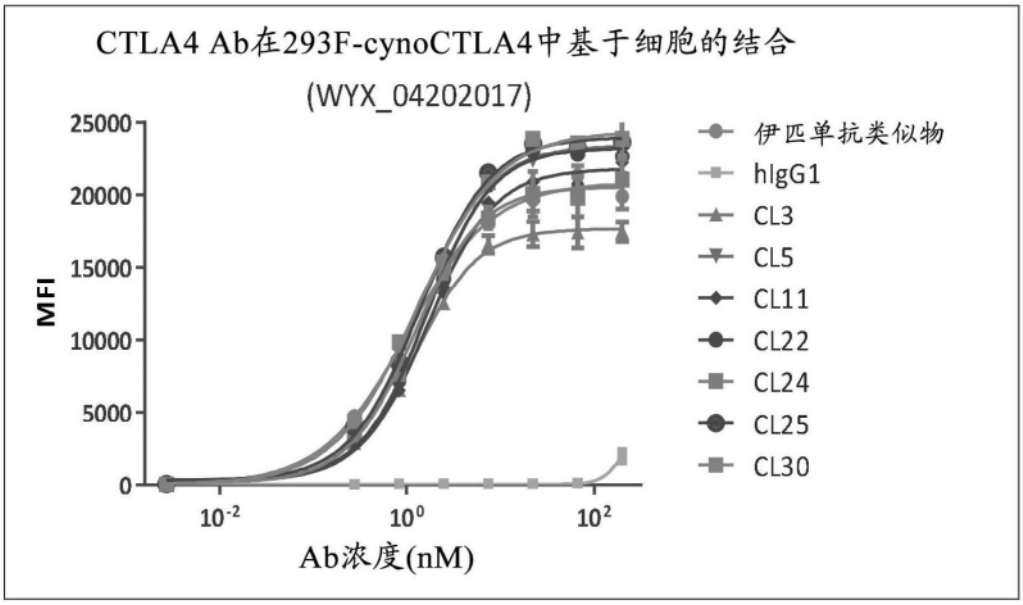

CTLA4 Ab在293F-cynoCTLA4中基于细胞的结合
(WYX_04202017)
MFI
25000
20000
15000
10000
5000
0
10-2
100
102
Ab浓度(nM)
伊匹单抗类似物
hIgG1
CL3
CL5
CL11
CL22
CL24
CL25
CL30

图2

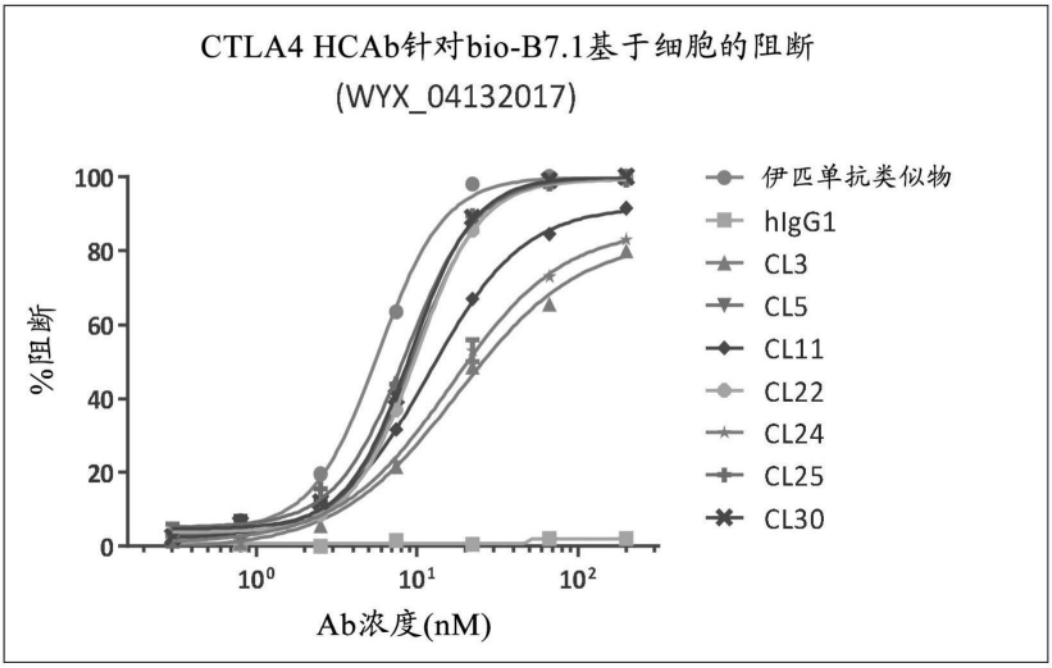
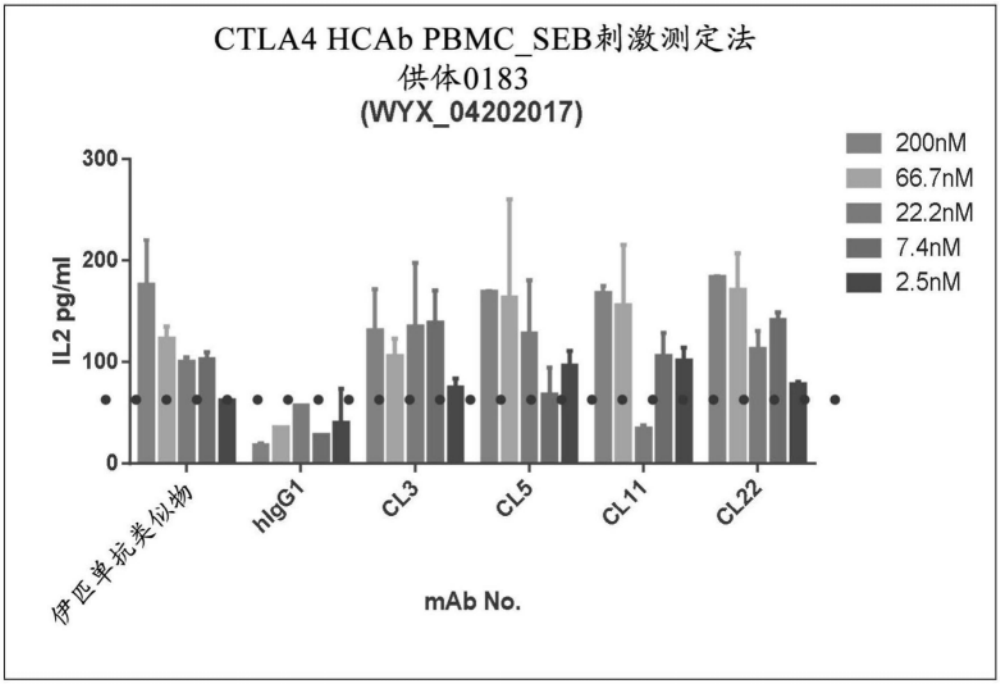

CTLA4 HCAb针对bio-B7.1基于细胞的阻断
(WYX_04132017)
%阻断
100
80
60
40
20
0
10^0
10^1
10^2
Ab浓度(nM)
伊匹单抗类似物
hIgG1
CL3
CL5
CL11
CL22
CL24
CL25
CL30

图3

A


CTLA4 HCAb PBMC_SEB刺激测定法
供体0183
(WYX_04202017)
200nM
66.7nM
22.2nM
7.4nM
2.5nM
IL2 pg/ml
300
200
100
0
伊匹单抗类似物
hIgG1
CL3
CL5
CL11
CL22
mAb No.

B

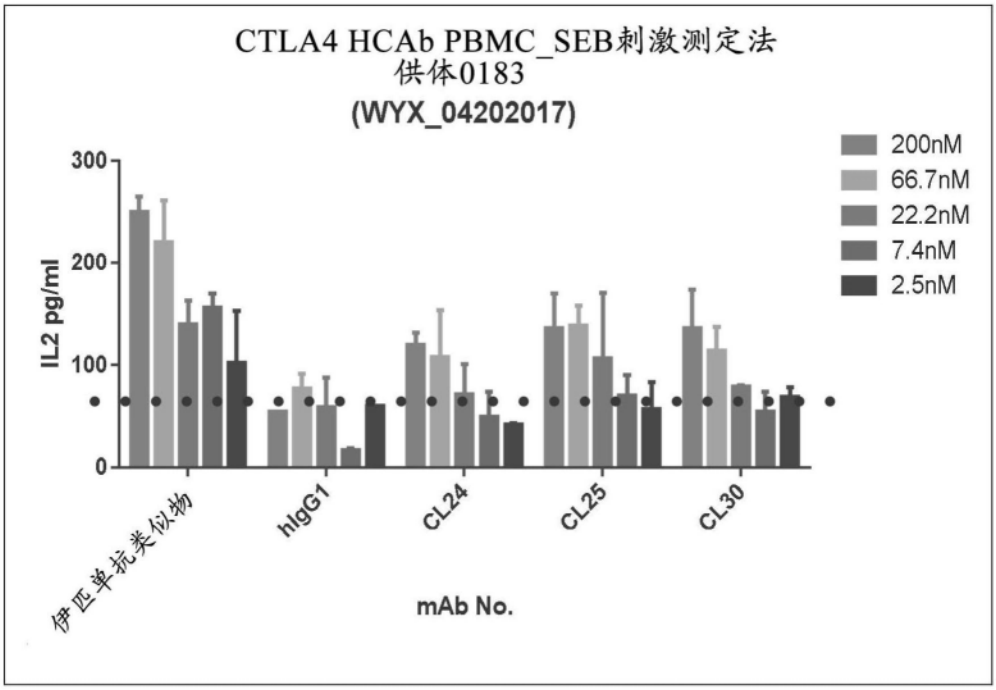
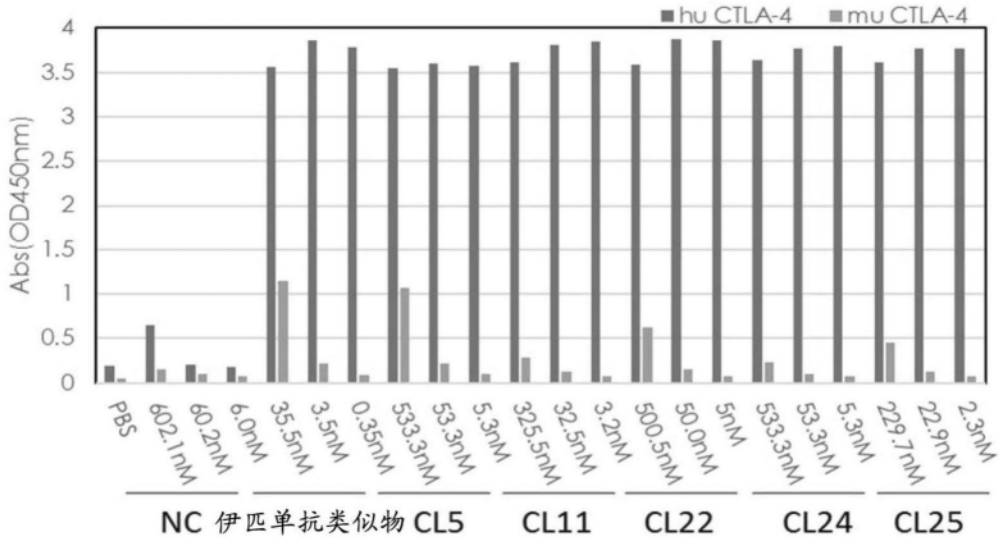

CTLA4 HCAb PBMC_SEB刺激测定法
供体0183
(WYX_04202017)
200nM
66.7nM
22.2nM
7.4nM
2.5nM
IL2 pg/ml
300
200
100
0
伊匹单抗类似物
hIgG1
CL24
CL25
CL30
mAb No.

图4

A


hu CTLA-4
mu CTLA-4
Abs(OD450nm)
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
PBS
602.1nM
60.2nM
6.0nM
35.5nM
3.5nM
0.35nM
533.3nM
53.3nM
5.3nM
325.5nM
32.5nM
3.2nM
500.5nM
50.0nM
5nM
533.3nM
53.3nM
5.3nM
229.7nM
22.9nM
2.3nM
NC
伊匹单抗类似物
CL5
CL11
CL22
CL24
CL25

B

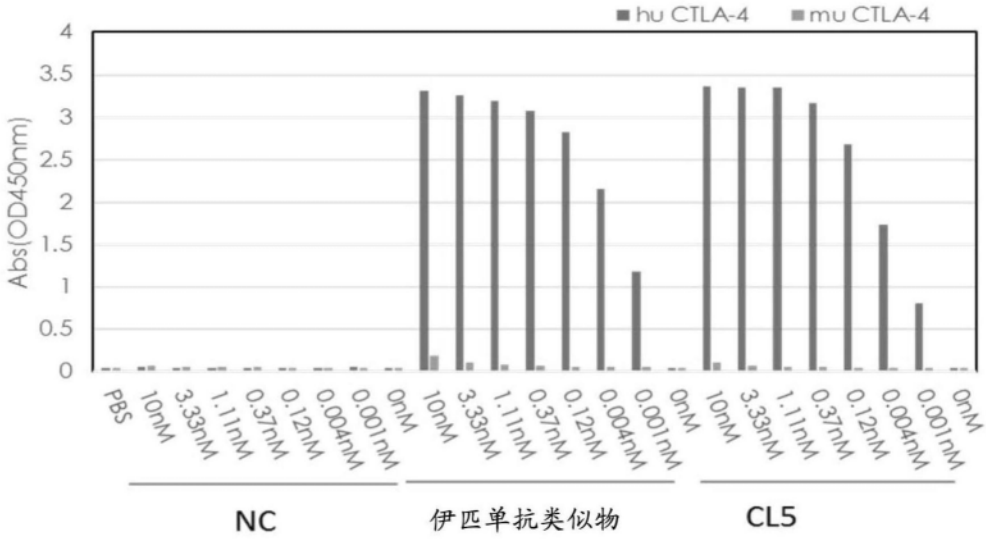
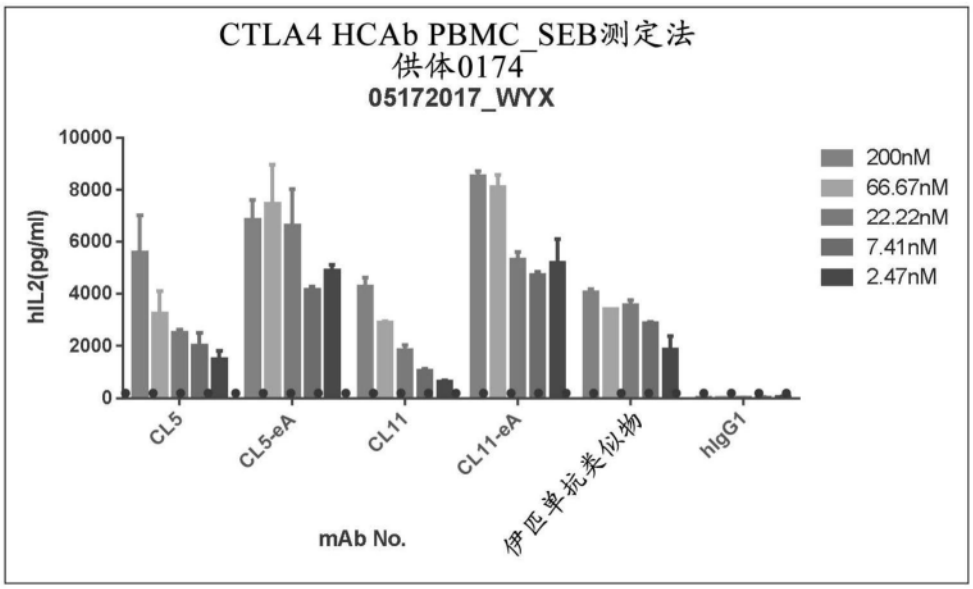

hu CTLA-4
mu CTLA-4
Abs(OD450nm)
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
PBS
10nM
3.33nM
1.11nM
0.37nM
0.12nM
0.004nM
0.001nM
0nM
10nM
3.33nM
1.11nM
0.37nM
0.12nM
0.004nM
0.001nM
0nM
10nM
3.33nM
1.11nM
0.37nM
0.12nM
0.004nM
0.001nM
0nM
NC
伊匹单抗类似物
CL5

图5

A


CTLA4 HCAb PBMC_SEB测定法
供体0174
05172017_WYX
hIL2(pg/ml)
10000
8000
6000
4000
2000
0
200nM
66.67nM
22.22nM
7.41nM
2.47nM
CL5
CL5-eA
CL11
CL11-eA
伊匹单抗类似物
hIgG1
mAb No.

B

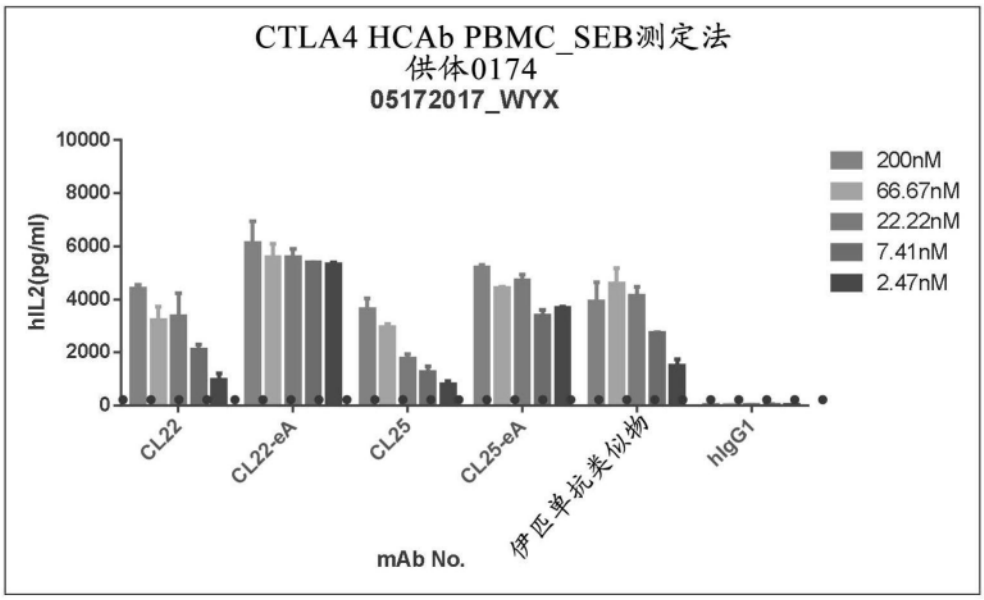

CTLA4 HCAb PBMC_SEB测定法
供体0174
05172017_WYX
hIL2(pg/ml)
10000
8000
6000
4000
2000
0
200nM
66.67nM
22.22nM
7.41nM
2.47nM
CL22
CL22-eA
CL25
CL25-eA
伊匹单抗类似物
hIgG1
mAb No.

图6

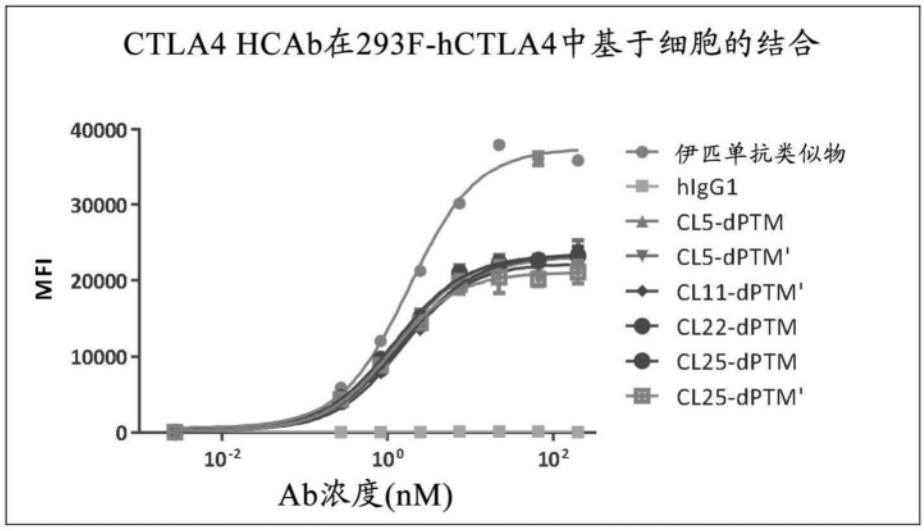

CTLA4 HCAb在293F-hCTLA4中基于细胞的结合
MFI
40000
30000
20000
10000
0
10^{-2}
10^{0}
10^{2}
Ab浓度(nM)
伊匹单抗类似物
hIgG1
CL5-dPTM
CL5-dPTM'
CL11-dPTM'
CL22-dPTM
CL25-dPTM
CL25-dPTM'

图7

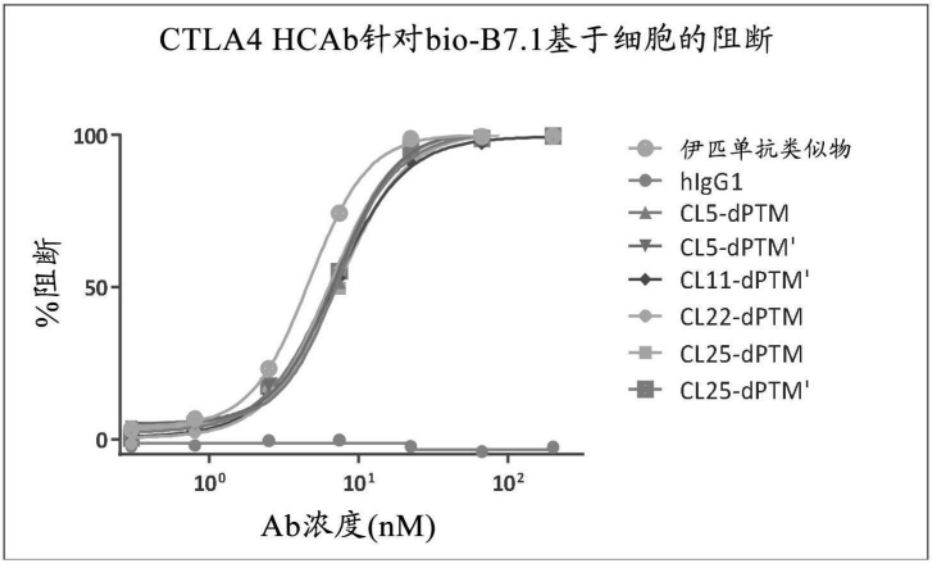

CTLA4 HCAb针对bio-B7.1基于细胞的阻断
%阻断
100
50
0
10^{0}
10^{1}
10^{2}
Ab浓度(nM)
伊匹单抗类似物
hIgG1
CL5-dPTM
CL5-dPTM'
CL11-dPTM'
CL22-dPTM
CL25-dPTM
CL25-dPTM'

图8

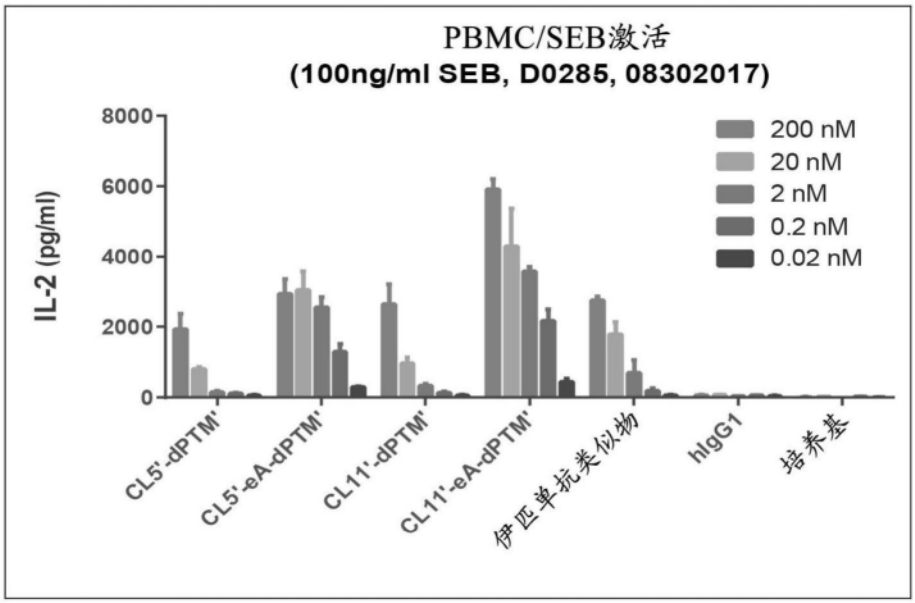

PBMC/SEB激活
(100ng/ml SEB, D0285, 08302017)
IL-2 (pg/ml)
8000
6000
4000
2000
0
200 nM
20 nM
2 nM
0.2 nM
0.02 nM
CL5'-dPTM'
CL5'-eA-dPTM'
CL11'-dPTM'
CL11'-eA-dPTM'
伊匹单抗类似物
hIgG1
培养基

图9

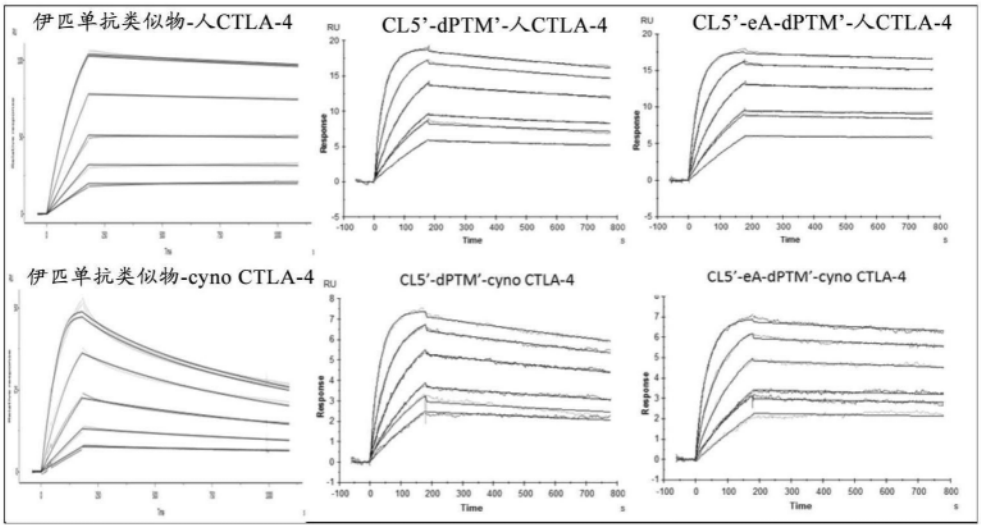
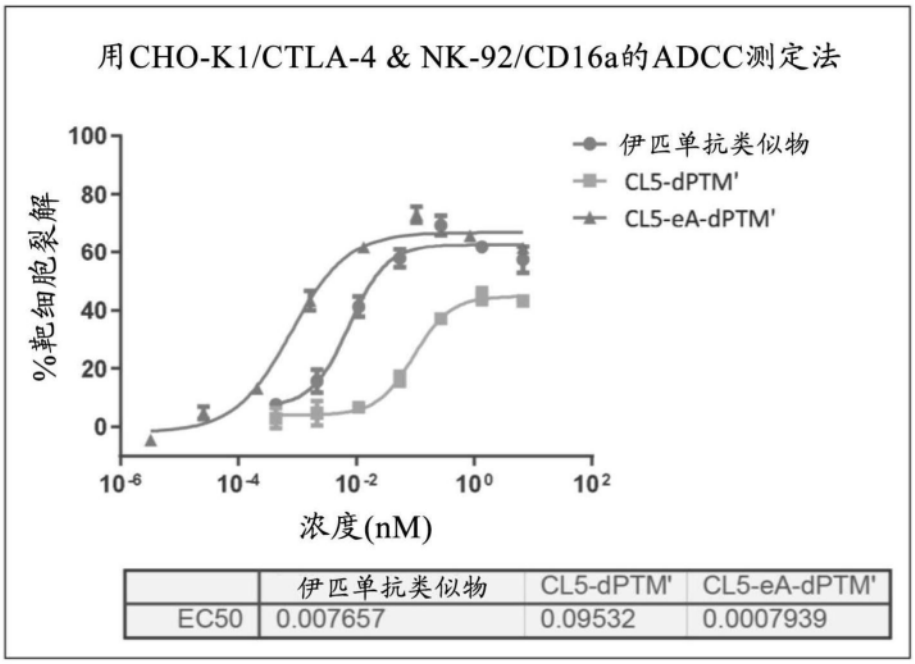
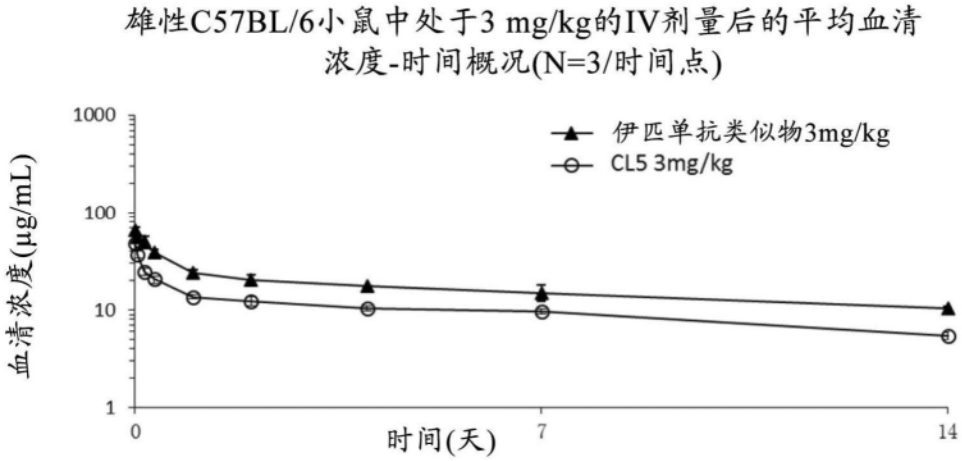

伊匹单抗类似物-人CTLA-4
CL5'-dPTM'-人CTLA-4
CL5'-eA-dPTM'-人CTLA-4
伊匹单抗类似物-cyno CTLA-4
CL5'-dPTM'-cyno CTLA-4
CL5'-eA-dPTM'-cyno CTLA-4
RU
Response
Time

图10



	伊匹单抗类似物	CL5-dPTM'	CL5-eA-dPTM'
EC50	0.007657	0.09532	0.0007939

图11



PK参数	单位	估计值(伊匹单抗类似物)	PK参数	单位	估计值(CL5)
CL	mL/天/kg	7.12	CL	mL/天/k	13.9
Vss	mL/kg	127	Vss	mL/kg	194
V1	mL/kg	47.2	V1	mL/kg	64.0
Alpha $t_{1/2}$	天	0.271	Alpha $t_{1/2}$	天	0.113
Beta $t_{1/2}$	天	12.8	Beta $t_{1/2}$	天	9.92
AUC	天*μg/mL	421	AUC	天*μg/mL	216
MRT	天	17.8	MRT	天	14.0

图12

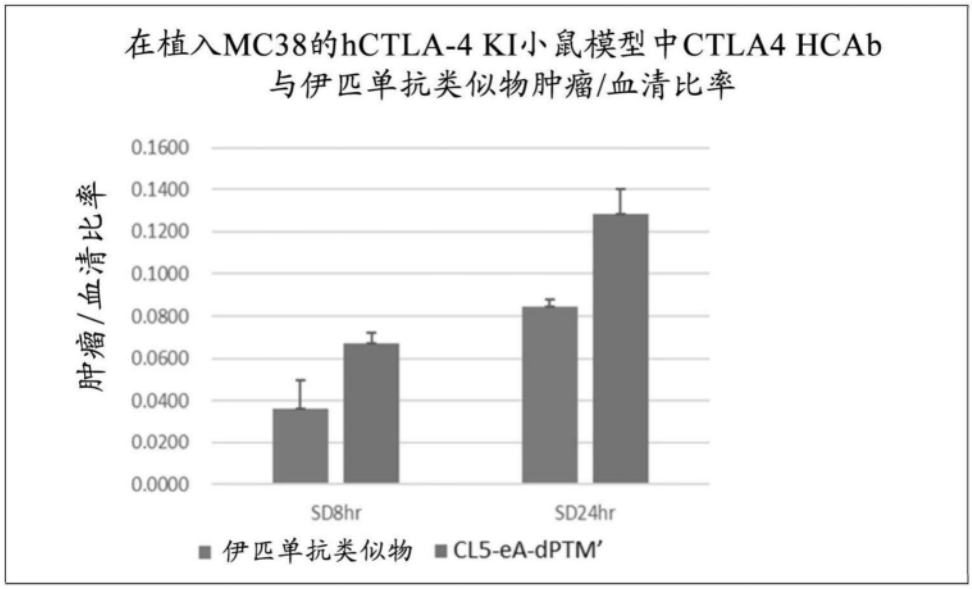

在植入MC38的hCTLA-4 KI小鼠模型中CTLA4 HCAb
与伊匹单抗类似物肿瘤/血清比率
肿瘤/血清比率
0.1600
0.1400
0.1200
0.1000
0.0800
0.0600
0.0400
0.0200
0.0000
SD8hr
SD24hr
伊匹单抗类似物
CL5-eA-dPTM'

图13

A

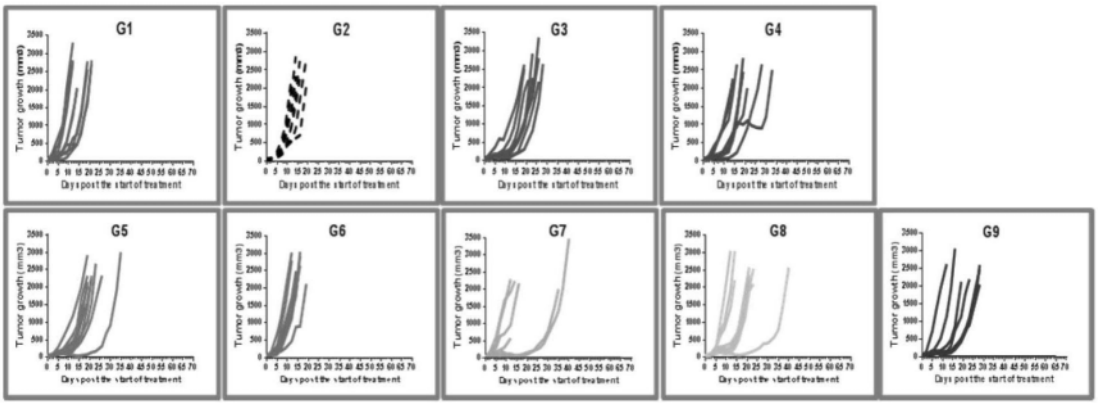
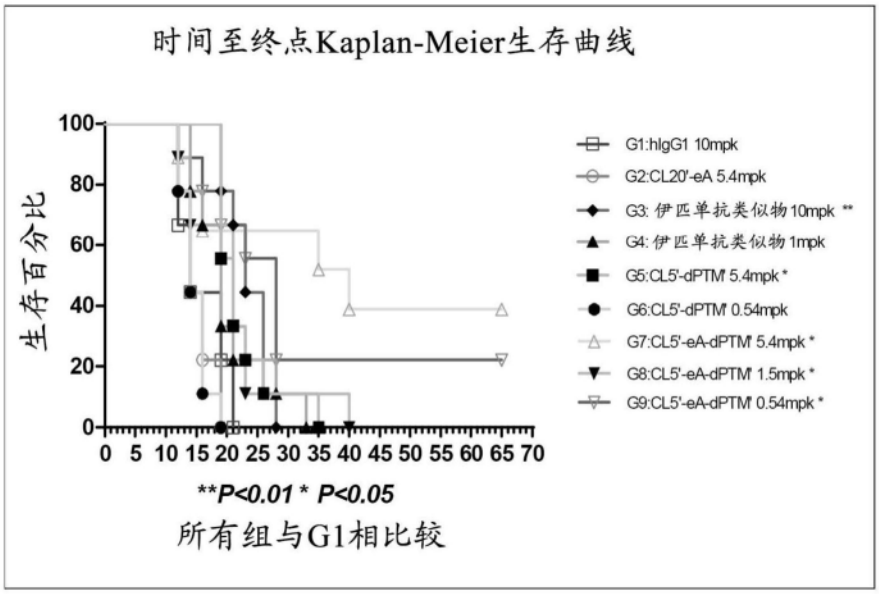

G1
G2
G3
G4
G5
G6
G7
G8
G9
Tumor growth (mm3)
Days post the start of treatment

图14

B


时间至终点Kaplan-Meier生存曲线
生存百分比
100
80
60
40
20
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70
**P<0.01 * P<0.05
所有组与G1相比较
G1:hIgG1 10mpk
G2:CL20'-eA 5.4mpk
G3: 伊匹单抗类似物10mpk **
G4: 伊匹单抗类似物1mpk
G5:CL5'-dPTM' 5.4mpk *
G6:CL5'-dPTM' 0.54mpk
G7:CL5'-eA-dPTM' 5.4mpk *
G8:CL5'-eA-dPTM' 1.5mpk *
G9:CL5'-eA-dPTM' 0.54mpk *

C

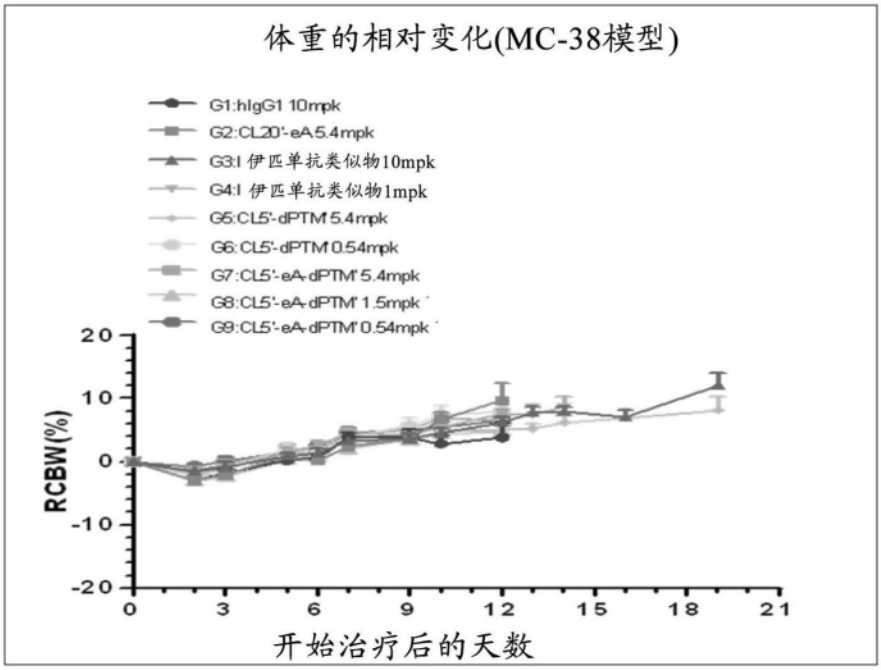
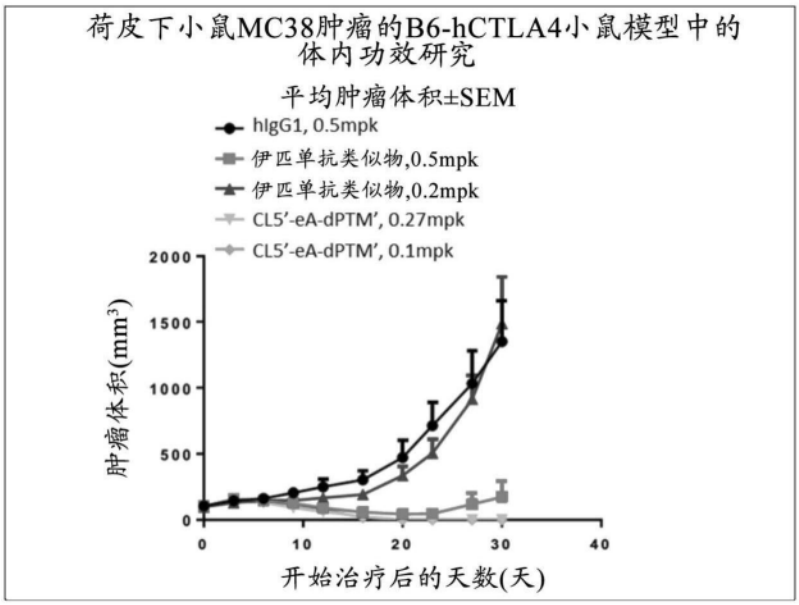

体重的相对变化(MC-38模型)
G1:hIgG1 10mpk
G2:CL20'-eA 5.4mpk
G3:I 伊匹单抗类似物10mpk
G4:I 伊匹单抗类似物1mpk
G5:CL5'-dPTM' 5.4mpk
G6:CL5'-dPTM' 0.54mpk
G7:CL5'-eA-dPTM' 5.4mpk
G8:CL5'-eA-dPTM' 1.5mpk
G9:CL5'-eA-dPTM' 0.54mpk
RCBW(%)
20
10
0
-10
-20
0 3 6 9 12 15 18 21
开始治疗后的天数

图14(续)

A


荷皮下小鼠MC38肿瘤的B6-hCTLA4小鼠模型中的体内功效研究
平均肿瘤体积±SEM
hIgG1, 0.5mpk
伊匹单抗类似物,0.5mpk
伊匹单抗类似物,0.2mpk
CL5'-eA-dPTM', 0.27mpk
CL5'-eA-dPTM', 0.1mpk
肿瘤体积(mm³)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
开始治疗后的天数(天)

B

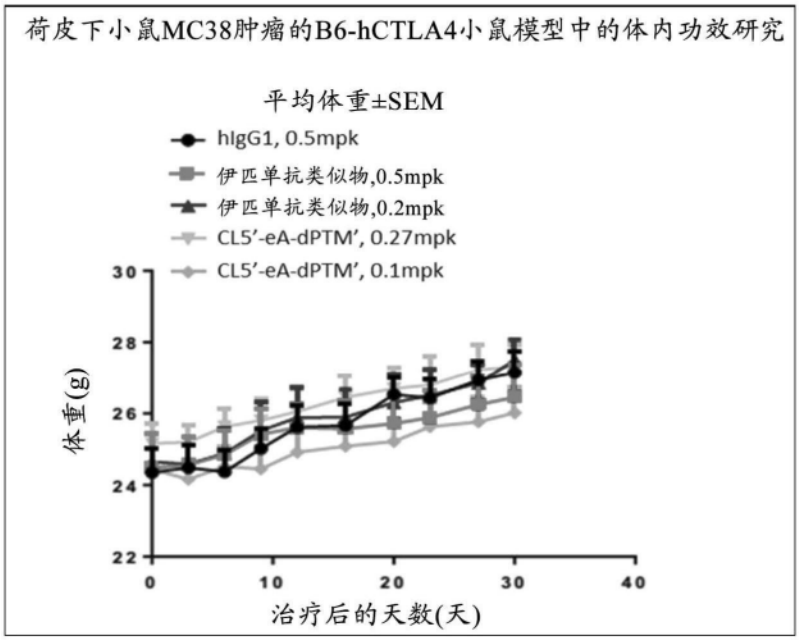

荷皮下小鼠MC38肿瘤的B6-hCTLA4小鼠模型中的体内功效研究
平均体重±SEM
hIgG1, 0.5mpk
伊匹单抗类似物,0.5mpk
伊匹单抗类似物,0.2mpk
CL5'-eA-dPTM', 0.27mpk
CL5'-eA-dPTM', 0.1mpk
体重(g)
30
28
26
24
22
0
10
20
30
40
治疗后的天数(天)

图15