



(10) 授权公告号 CN 110381998 B

(45) 授权公告日 2023. 08. 29

(21) 申请号 201880015331.9

(22) 申请日 2018.01.02

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110381998 A

(43) 申请公布日 2019.10.25

(30) 优先权数据
62/441,551 2017.01.02 US
62/445,673 2017.01.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.09.02

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/012040 2018.01.02

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/126259 EN 2018.07.05

(73) 专利权人 德克萨斯大学体系董事会
地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 廖晓伶 刘强 安志强 张凝艳
桂勋 张成城 邓觅 解晶晶

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所
11517

专利代理师 吴瑜 顾云峰

(51) Int.Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
C12P 21/08 (2006.01)

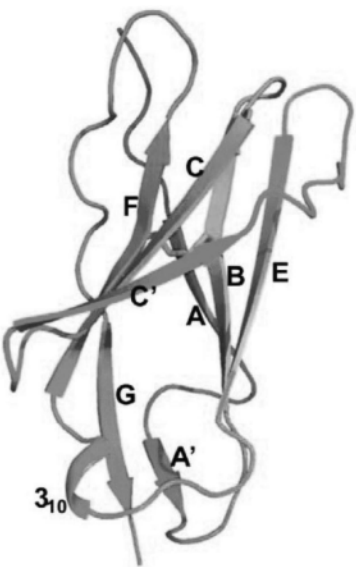
(56) 对比文件
W0 201007858 A2,2010.07.08
W0 2016172583 A1,2016.10.27
Y Zhang等.Expression of leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor (LAIR-1) on osteoclasts and its potential role in rheumatoid arthritis.《Clinics》.2013,第68卷(第4期),第475-481页.

审查员 夏颖

权利要求书3页 说明书63页
序列表154页 附图39页

(54) 发明名称
抗LAIR1抗体及其用途

(57) 摘要
本公开涉及与LAIR1结合的抗体和其对癌症、炎症、免疫相关疾病或移植的治疗。



1. 一种分离的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其在与LAIR1结合时调节LAIR1的活性, 其包含重链可变区和轻链可变区,

其中所述重链可变区包含: 氨基酸序列为SEQ ID NO: 493的HCDR1, 氨基酸序列为SEQ ID NO: 494的HCDR2, 以及氨基酸序列为SEQ ID NO: 495的HCDR3, 并且

其中所述轻链可变区包含: 氨基酸序列为SEQ ID NO: 496的LCDR1, 氨基酸序列为QAS的LCDR2, 以及氨基酸序列为SEQ ID NO: 497的LCDR3。

2. 根据权利要求1所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其抑制LAIR1的激活。

3. 根据权利要求1所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其特异性地阻断胶原蛋白I与LAIR1的结合。

4. 根据权利要求1所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其包含

(a) 重链可变区, 其氨基酸序列具有与SEQ ID NO: 491至少约90%的同一性; 和

(b) 轻链可变区, 其氨基酸序列具有与SEQ ID NO: 492至少约90%的同一性。

5. 根据权利要求4所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中所述重链可变区的氨基酸序列为SEQ ID NO: 491, 并且其中所述轻链可变区的氨基酸序列为SEQ ID NO: 492。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其为F(ab)'₂、Fab、Fv或单链Fv片段。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段, 其中所述分离的单克隆抗体是鼠抗体、兔抗体、嵌合抗体、人源化抗体或人类抗体。

8. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1至5中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段和至少一种药学上可接受的载体。

9. 一种分离的核酸, 其编码根据权利要求1至5中任一项所述的分离的单克隆抗体。

10. 一种载体, 其包含根据权利要求9所述的分离的核酸。

11. 一种宿主细胞, 其包含根据权利要求10所述的载体。

12. 根据权利要求11所述的宿主细胞, 其中所述宿主细胞是哺乳动物细胞。

13. 根据权利要求11所述的宿主细胞, 其中所述宿主细胞是CHO细胞。

14. 一种杂交瘤或工程化细胞, 其编码或产生根据权利要求1至5中任一项所述的分离的单克隆抗体。

15. 一种产生抗体的方法, 其包含在适合表达所述抗体的条件下培养根据权利要求11所述的宿主细胞并回收所述抗体。

16. 权利要求1至5中任一项所述的抗体或其抗原结合片段在制备在有需要的受试者中治疗或改善癌症的作用的药品中的用途。

17. 根据权利要求16所述的用途, 其中所述癌症是实体瘤。

18. 根据权利要求17所述的用途, 其中所述实体瘤是肺癌、脑癌、头颈癌、乳腺癌、皮肤癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌、睾丸癌、皮肤癌细胞或食管癌。

19. 根据权利要求16所述的用途, 其中所述癌症是白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

20. 根据权利要求19所述的用途, 其中所述白血病、淋巴瘤或骨髓瘤是急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病或多发性骨髓瘤。

21. 根据权利要求16所述的用途,其中所述癌症是转移癌、多药耐药癌或复发癌。
22. 根据权利要求16所述的用途,其进一步包含向所述受试者施用治疗有效量的第二抗癌剂或治疗剂。
23. 根据权利要求22所述的用途,其中所述第二抗癌剂或治疗剂是化疗、放疗、免疫疗法、激素疗法或毒素疗法。
24. 根据权利要求16所述的用途,其中所述第二抗癌剂或治疗剂与所述抗体或其抗原结合片段同时给予。
25. 根据权利要求16所述的用途,其中所述第二抗癌剂或治疗剂在所述抗体或其抗原结合片段之前和/或之后给予。
26. 根据权利要求16所述的用途,其中所述抗体或其抗原结合片段通过静脉内、动脉内、瘤内或皮下施用。
27. 根据权利要求16所述的用途,其中所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段是F(ab)'₂、Fab、Fv或单链Fv片段。
28. 根据权利要求16所述的用途,其中所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段是鼠抗体、兔抗体、嵌合抗体、人源化抗体或人类抗体。
29. 根据权利要求16所述的用途,其中所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段进一步包含与其连接的抗肿瘤药物。
30. 根据权利要求29所述的用途,其中所述抗肿瘤药物与所述抗体通过对光不稳定的接头连接。
31. 根据权利要求29所述的用途,其中所述抗肿瘤药物与所述抗体通过酶切割的接头连接。
32. 根据权利要求29所述的用途,其中所述抗肿瘤药物是毒素、放射性同位素、细胞因子或酶。
33. 根据权利要求16所述的用途,其中所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段进一步包含标记。
34. 根据权利要求33所述的用途,其中所述标记是肽标签、酶、磁性颗粒、发色团、荧光分子、化学发光分子或染料。
35. 根据权利要求16所述的用途,其中所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段与脂质体或纳米颗粒缀合。
36. 根据权利要求16所述的用途,其中所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段引起对细胞死亡的诱导,如通过抗体依赖性的细胞毒性或补体介导的细胞毒性。
37. 权利要求1至5中任一项所述的抗体或其抗原结合片段在制备在有需要的受试者中治疗或改善免疫病症的作用的药品中的用途。
38. 根据权利要求37所述的用途,其中所述免疫病症是自身免疫疾病或炎症。
39. 根据权利要求37所述的用途,其中所述免疫病症选自以下组成的组:类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、斑秃、强直性脊柱炎、抗磷脂综合征、自身免疫性爱迪生氏病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳病、自身免疫性淋巴细胞增生综合征(ALPS)、自身免疫性血小板减少性紫癜(ATP)、白塞病、大疱性类天疱疮、心肌病、乳糜泻、口炎性腹泻-皮炎、慢性疲劳免疫缺陷综合征(CFIDS)、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、瘢痕

性类天疱疮、冷凝集素病、克雷斯综合征、克罗恩病、德戈氏病、皮炎、幼年型皮炎、盘状狼疮、原发性混合型冷球蛋白血症、纤维肌痛-纤维肌炎、格雷夫斯病、吉兰-巴雷综合征、桥本氏甲状腺炎、特发性肺纤维化、特发性血小板减少性紫癜 (ITP)、IgA肾病、胰岛素依赖型糖尿病 (或I型糖尿病)、幼年型关节炎、美尼尔病、混合性结缔组织病、多发性硬化、重症肌无力、寻常型天疱疮、恶性贫血、结节性多动脉炎、多软骨炎、多腺体综合征、风湿性多肌痛、多发性肌炎和皮炎、原发性胆汁性肝硬化、牛皮癣、雷诺现象、赖特综合征、风湿热、结节病、硬皮病、舍格伦综合征、僵人综合征、大动脉炎、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风以及韦格纳肉芽肿。

40. 根据权利要求37所述的用途,其中所述免疫病症是移植排斥反应。

41. 权利要求1至5中任一项所述的抗体或其抗原结合片段在制备检测样品或受试者中的癌细胞、癌症干细胞、炎性或免疫细胞的试剂盒中的用途,所述检测包含:

(a) 使受试者或来自所述受试者的样品与根据权利要求1至5中任一项所述的抗体或其抗原结合片段接触;和

(b) 检测所述抗体与所述受试者或样品中的癌细胞、癌症干细胞、炎性或免疫细胞的结合。

42. 根据权利要求41所述的用途,其中所述样品是体液或活检样本。

43. 根据权利要求41所述的用途,其中所述样品是血液、痰、泪液、唾液、粘液、血清、尿液或粪便。

44. 根据权利要求41所述的用途,其中检测包含免疫组织化学法、ELISA、RIA或蛋白质印迹。

抗LAIR1抗体及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年1月12日提交的美国临时专利申请62/445,673和2017年1月2日提交的美国临时专利申请62/441,551的优先权,其公开内容以引用的方式并入本文中。

发明领域

[0003] 本公开大体上涉及医学、肿瘤学和免疫学领域。具体来说,本公开涉及抗LAIR1抗体及其在治疗癌症、炎症和自身免疫疾病中的用途。

背景技术

[0004] 人类白细胞相关的免疫球蛋白样受体1 (LAIR1) 是由287个氨基酸组成的I型跨膜糖蛋白,其含有单个细胞外C2型Ig样结构域,随后是与单个跨膜结构域连接的茎区域和2个传递抑制信号的细胞质免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)。

[0005] LAIR1在结构上与包括LILRB在内的几种其它抑制性Ig超家族成员相关,定位于人类染色体19q13.4上的白细胞受体复合物 (leukocyte receptor complex, LRC), 表明这些分子是从共同的祖先基因进化而来的。LAIR1由10个外显子组成。

[0006] LAIR1在T细胞、B细胞、自然杀伤 (NK) 细胞、巨噬细胞和树突状细胞以及包括人类CD34+细胞的造血祖细胞中表达。已经证明, LAIR1在急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 干细胞和分化的AML以及急性淋巴细胞性白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 细胞上表达, 其中LAIR1通过活化SHP-1/CAMK/CREB途径而为AML发展所必需的。

[0007] 由于LAIR1具有免疫抑制功能和白血病干性功能, 需要调节LAIR1活性的抗体, 其将具有作为免疫检查点调节剂和作为癌症或自身免疫疾病的治疗剂的用途。

发明内容

[0008] 因此, 在一个方面, 本公开提供一种分离的与LAIR1特异性结合的单克隆抗体或其抗原结合片段。在某些实施方式中, 所述抗体或抗原结合片段在与LAIR1结合时调节LAIR1的活性。在某些实施方式中, 所述抗体或抗原结合片段在与LAIR1结合时活化LAIR1。在某些实施方式中, 所述抗体或抗原结合片段在与LAIR1结合时抑制LAIR1的活化。在某些实施方式中, 所述抗体或抗原结合片段在与LAIR1结合时特异性地阻断胶原蛋白I与LAIR1的结合。

[0009] 在一些实施方式中, 所述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与LAIR1的Ig结构域 (氨基酸残基25-121) 特异性结合。在一些实施方式中, 所述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与LAIR1的Ig结构域内所含有的表位特异性结合。在一些实施方式中, 所述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与氨基酸残基25-47、53-81、88-96和/或102-119内所含有的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中, 所述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与氨基酸残基30-34、45-47和/或88-89内所含有的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中, 所

述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与氨基酸残基37-41、116-119、98-105、59-63和/或66-71内所含有的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,所述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含氨基酸残基30-34、37-41、45-47、59-63、66-71、88-89、98-105、108-110或116-119的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,所述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含氨基酸残基35-36、44、53-56、64-65、73-81、89-96、106-107或111-115的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,所述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含氨基酸残基25、35、56、65-68、73、75-77、80、89、93、106、107或109的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,所述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与氨基酸残基59-69和/或100-112内所含有的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,所述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含氨基酸残基59、61、65、67、68、69、100、102、109、111或112的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,所述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含氨基酸残基59、61和109的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,所述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含LAIR1的氨基酸残基61或62的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,所述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含LAIR1的氨基酸残基68或69的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,所述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含LAIR1的氨基酸残基61或62、65或66以及111或112的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,所述单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含LAIR1的氨基酸残基111或112的LAIR1的表位特异性结合。

[0010] 在某些实施方式中,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含(a)重链可变区,其包含以下互补决定区(CDR):重链CDR1,其为SEQ ID NO:1、15、29、43、57、71、85、99、113、127、141、155、169、183、197、211、225、239、253、267、281、295、309、323、337、351、365、379、393、407、421、435、449、463、477、491、505或519中的CDR1;重链CDR2,其为SEQ ID NO:1、15、29、43、57、71、85、99、113、127、141、155、169、183、197、211、225、239、253、267、281、295、309、323、337、351、365、379、393、407、421、435、449、463、477、491、505或519中的CDR2;以及重链CDR3,其为SEQ ID NO:1、15、29、43、57、71、85、99、113、127、141、155、169、183、197、211、225、239、253、267、281、295、309、323、337、351、365、379、393、407、421、435、449、463、477、491、505或519中的CDR3;和(b)轻链可变区,其包含以下CDR:轻链CDR1,其为SEQ ID NO:2、16、30、44、58、72、86、100、114、128、142、156、170、184、198、212、226、240、254、268、282、296、310、324、338、352、366、380、394、408、422、436、450、464、478、492、506或520中的CDR1;轻链CDR2,其为SEQ ID NO:2、16、30、44、58、72、86、100、114、128、142、156、170、184、198、212、226、240、254、268、282、296、310、324、338、352、366、380、394、408、422、436、450、464、478、492、506或520中的CDR2;以及轻链CDR3,其为SEQ ID NO:2、16、30、44、58、72、86、100、114、128、142、156、170、184、198、212、226、240、254、268、282、296、310、324、338、352、366、380、394、408、422、436、450、464、478、492、506或520中的CDR3。

[0011] 在某些实施方式中,重链可变区包含:CDR1,其包含SEQ ID NO:3、17、31、45、59、73、87、101、115、129、143、157、171、185、199、213、227、241、255、269、283、297、311、325、339、353、367、381、395、409、423、437、451、465、479、493、507或521;CDR2,其包含SEQ ID NO:4、18、32、46、60、74、88、102、116、130、144、158、172、186、200、214、228、242、256、270、284、298、312、326、340、354、368、382、396、410、424、438、452、466、480、494、508或522;以及

CDR3,其包含SEQ ID NO:5、19、33、47、61、75、89、103、117、131、145、159、173、187、201、215、229、243、257、271、285、299、313、327、341、355、369、383、397、411、425、439、453、467、481、495、509或523。

[0012] 在某些实施方式中,轻链可变区包含:CDR1,其包含SEQ ID NO:6、20、34、48、62、76、90、104、118、132、146、160、174、188、202、216、230、244、258、272、286、300、314、328、342、356、370、384、398、412、426、440、454、468、482、496、510或524;CDR2,其包含氨基酸序列DAS、RAS、LAS、KAS、YAS、GAS、GPS、LSS、QAS、AAS、WTS、QSS或AVS;以及CDR3,其包含SEQ ID NO:7、21、35、49、63、77、91、105、119、133、147、161、175、189、203、217、231、245、259、273、287、301、315、329、343、357、371、385、399、413、427、441、455、469、483、497、511或525。

[0013] 在某些实施方式中,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段包含:(a)重链可变区,其具有与SEQ ID NO:1、15、29、43、57、71、85、99、113、127、141、155、169、183、197、211、225、239、253、267、281、295、309、323、337、351、365、379、393、407、421、435、449、463、477、491、505或519至少约90%同一性的氨基酸序列;和(b)轻链可变区,其具有与SEQ ID NO:2、16、30、44、58、72、86、100、114、128、142、156、170、184、198、212、226、240、254、268、282、296、310、324、338、352、366、380、394、408、422、436、450、464、478、492、506或520至少约90%同一性的氨基酸序列。在某些实施方式中,重链可变区具有SEQ ID NO:1、15、29、43、57、71、85、99、113、127、141、155、169、183、197、211、225、239、253、267、281、295、309、323、337、351、365、379、393、407、421、435、449、463、477、491、505或519的氨基酸序列,并且其中轻链可变区具有SEQ ID NO:2、16、30、44、58、72、86、100、114、128、142、156、170、184、198、212、226、240、254、268、282、296、310、324、338、352、366、380、394、408、422、436、450、464、478、492、506或520的氨基酸序列。

[0014] 在一些实施方式中,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合片段与如本公开提供的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段竞争相同的表位。

[0015] 在某些实施方式中,抗体的特征在于具有表1中所列的重链和轻链可变区序列中所含有的克隆配对的重链和轻链CDR序列。在某些实施方式中,每个CDR根据Kabat定义、Chothia定义、Kabat定义与Chothia定义的组合、AbM定义或CDR的接触定义(contact definition)来定义。在某些实施方式中,抗体的特征在于具有表1中所列的克隆配对的重链和轻链可变区序列。

[0016] 在某些实施方式中,抗体的特征在于具有与表1中的克隆配对的序列至少有约70%、80%、90%或95%同一性的氨基酸序列的克隆配对的重链和轻链可变区序列。

[0017] 在另一个方面,本公开提供一种分离的单克隆抗体或其抗原结合片段,其与本公开所述的抗体竞争相同的表位。在某些实施方式中,所述抗体与具有表1中的克隆配对的重链和轻链可变区的抗体竞争相同的表位。

[0018] 在某些实施方式中,本公开所述的分离的单克隆抗体是嵌合抗体、人源化抗体或人类抗体。在某些实施方式中,本公开所述的分离的单克隆抗体属于IgG1、IgG2、IgG3或IgG4类型。在某些实施方式中,本公开所述的抗原结合片段是重组ScFv(单链片段可变)抗体、Fab片段、F(ab')₂片段或Fv片段。

[0019] 在另一个方面,本公开提供一种药物组合物,其包含如本公开提供的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段和至少一种药学上可接受的载体。

[0020] 在另一个方面,本公开提供一种分离的核酸,其编码如本公开提供的分离的单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0021] 在另一个方面,本公开提供一种载体,其包含如本公开提供的分离的核酸。

[0022] 在另一个方面,本公开提供一种宿主细胞,其包含如本公开提供的载体。宿主细胞可以是哺乳动物细胞。宿主细胞可以是CHO细胞。

[0023] 在另一个方面,本公开提供一种杂交瘤,其编码或产生如本公开提供的分离的单克隆抗体。

[0024] 在另一个方面,本公开提供一种产生抗体的方法。所述方法可以包含在适合表达抗体的条件下培养如本公开提供的宿主细胞并回收抗体。

[0025] 在另一个方面,本公开提供一种在受试者中治疗或改善癌症或自身免疫疾病的作用的方法。所述方法可以包含向受试者施用治疗有效量的如本公开提供的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方式中,癌症是急性骨髓性白血病。在某些实施方式中,抗体或其抗原结合片段通过静脉内、动脉内、瘤内或皮下施用。

[0026] 此外,在另一个方面,本公开提供一种检测样品或受试者中的癌细胞或癌症干细胞的方法。在某些实施方式中,所述方法包含使受试者或来自受试者的样品与如本公开提供的抗体或其抗原结合片段接触,并检测所述抗体与所述受试者或样品中的癌细胞或癌症干细胞的结合。样品可以是体液或活检样本。样品可以是血液、痰、泪液、唾液、粘液、血清、尿液或粪便。在某些实施方式中,检测包含免疫组织化学法、ELISA、RIA或蛋白质印迹(Western blot)。

[0027] 当在权利要求书和/或说明书中结合术语“包含”一起使用时,词语“一(a/an)”的使用可以意指“一个”,而且其还符合“一个或多个”、“至少一个”以及“一个或超过一个”的含义。

[0028] 预期本公开所述的任何方法或组合物都可以参照本公开所述的任何其它方法或组合物实施。本公开的其它目的、特征和优势将由以下详细描述而变得显而易见。然而,应理解,详细描述和具体实施例虽然指示本发明的具体实施方式,但仅以说明方式给出,因为本领域的普通技术人员将从这种详细描述中清楚明白在本公开的精神和范围内的各种变化和修改。

附图说明

[0029] 以下附图形成本说明书的一部分,以进一步展示本公开的某些方面。通过参考这些附图中的一个或多个并结合本公开给出的具体实施方式的详细描述,可以更好地理解本公开。

[0030] 图1A是呈彩虹色的LAIR-1胞外域(或细胞外结构域,或ECD)结构从N端(蓝色)到C端(红色)的带状图。以棒条表示法指示Ig样结构域特有的β链B和F之间的二硫键。(该图是基于T.Harma C et al., Crystal structure and collagen-binding site of immune inhibitory receptor LAIR-1: unexpected implications for collagen binding by platelet receptor GPVI, Blood, (2010) 115(7):1364-73)

[0031] 图1B显示LAIR1Ig结构域的序列中提供配体结合功能的特定氨基酸残基(氨基酸残基25-121;SEQ ID NO:535)(加下划线的残基是β-链)。

- [0032] 图2显示ELISA中mAb LA-56与LAIR1的ECD的结合。
- [0033] 图3显示ELISA中mAb LA-89与LAIR1的ECD的结合。
- [0034] 图4显示ELISA中mAb LA-29与LAIR1的ECD的结合。
- [0035] 图5显示ELISA中mAb LA-141与LAIR1的ECD的结合。
- [0036] 图6显示ELISA中mAb LA-235与LAIR1的ECD的结合。
- [0037] 图7显示ELISA中mAb LA-192与LAIR1的ECD的结合。
- [0038] 图8显示ELISA中mAb LA-61与LAIR1的ECD的结合。
- [0039] 图9显示ELISA中mAb LA-145与LAIR1的ECD的结合。
- [0040] 图10显示ELISA中mAb LA-111与LAIR1的ECD的结合。
- [0041] 图11显示ELISA中mAb LA-245与LAIR1的ECD的结合。
- [0042] 图12显示ELISA中mAb LA-171与LAIR1的ECD的结合。
- [0043] 图13显示ELISA中mAb LA-199与LAIR1的ECD的结合。
- [0044] 图14显示ELISA中mAb LA-94与LAIR1的ECD的结合。
- [0045] 图15显示ELISA中mAb LA-6与LAIR1的ECD的结合。
- [0046] 图16显示ELISA中mAb LA-121与LAIR1的ECD的结合。
- [0047] 图17显示ELISA中mAb LA-142-1与LAIR1的ECD的结合。
- [0048] 图18显示ELISA中mAb LA-142-2与LAIR1的ECD的结合。
- [0049] 图19显示ELISA中mAb LA-259-1与LAIR1的ECD的结合。
- [0050] 图20显示ELISA中mAb LA-259-2与LAIR1的ECD的结合。
- [0051] 图21显示ELISA中mAb LA-258-1与LAIR1的ECD的结合。
- [0052] 图22显示ELISA中mAb LA-258-2与LAIR1的ECD的结合。
- [0053] 图23显示ELISA中mAb LA-258-3与LAIR1的ECD的结合。
- [0054] 图24显示ELISA中mAb LA-30与LAIR1的ECD的结合。
- [0055] 图25显示ELISA中mAb LA-35与LAIR1的ECD的结合。
- [0056] 图26显示ELISA中mAb LA-37与LAIR1的ECD的结合。
- [0057] 图27显示ELISA中mAb LA-60与LAIR1的ECD的结合。
- [0058] 图28显示ELISA中mAb LA-63与LAIR1的ECD的结合。
- [0059] 图29显示ELISA中mAb LA-64与LAIR1的ECD的结合。
- [0060] 图30显示ELISA中mAb LA-82与LAIR1的ECD的结合。
- [0061] 图31显示ELISA中mAb LA-87与LAIR1的ECD的结合。
- [0062] 图32显示ELISA中mAb LA-219与LAIR1的ECD的结合。
- [0063] 图33显示ELISA中mAb LA-101与LAIR1的ECD的结合。
- [0064] 图34显示ELISA中mAb LA-117与LAIR1的ECD的结合。
- [0065] 图35显示ELISA中mAb LA-151与LAIR1的ECD的结合。
- [0066] 图36显示ELISA中mAb LA-155与LAIR1的ECD的结合。
- [0067] 图37显示ELISA中mAb LA-95与LAIR1的ECD的结合。
- [0068] 图38显示ELISA中mAb LA-222与LAIR1的ECD的结合。
- [0069] 图39显示ELISA中mAb LA-252与LAIR1的ECD的结合。
- [0070] 图40通过竞争ELISA显示抗LAIR1抗体对胶原蛋白I与LAIR1ECD的结的影响。在4

℃下,在高吸收96孔板上以2μg/ml,100μl/孔包被胶原蛋白I,过夜。将带6Xhis标签的LAIR1-ECD以10μg/ml与抗LAIR1抗体(10μg/ml)一起预孵育30-60分钟。向胶原蛋白包被的96孔板添加LAIR1-his/抗LAIR1mAb混合物。通过HRP结合的抗his标签抗体,使用TMB底物检测LAIR1结合,并使用读板仪读取450nm下的读数。所述分析重复3次。

[0071] 图41示出了Octet RED96系统。

[0072] 图42示出了经典夹心分析法。

[0073] 图43以图形方式示出了当抗体落入相同的表位库“+”内时。

[0074] 图44以图形方式示出了当抗体落入不同的表位库“-”内时。

[0075] 图45显示所确定的分库组的第一组(组1)。使用图41-44中所述的方法鉴定了14种兔mAb的五个表位库。

[0076] 图46显示所确定的分库组的第二组(组2)。使用图41-44中所述的方法鉴定了7种兔mAb的两个表位库。

[0077] 图47显示所确定的分库组的第三组(组3)。使用图41-44中所述的方法鉴定了7种兔mAb的两个表位库。

[0078] 图48显示所确定的分库组的第四组(组4)。使用图41-44的图中所述的方法鉴定了7种兔mAb的两个表位库。

[0079] 图49显示使用Octet获得的mAb LA-121的动力学结合传感图。

[0080] 图50显示使用Octet获得的mAb LA-258-3的动力学结合传感图。

[0081] 图51显示使用Octet获得的mAb LA-258-2的动力学结合传感图。

[0082] 图52显示使用Octet获得的mAb LA-259-2的动力学结合传感图。

[0083] 图53A-E显示抗LAIR1的拮抗性和激动性抗体的筛选。图53A描述用于鉴定与LAIR1结合的抗体的初始筛选方法。此处,将产生单克隆抗体的兔浆细胞的条件培养基中的潜在抗LAIR1抗体在蛋白质A包被的孔上预孵育。然后铺板LAIR1报告细胞(指示LAIR1的功能性结合,如Kang et al., Nat Cell Biol 2015, 17(5):665-677中所述),并在24小时后检测其GFP+%。能够诱导GFP+%上调的条件培养基可能含有结合LAIR1的单克隆抗体。图53B总结了使用用以鉴定拮抗性抗LAIR1抗体的方法得到的数据。此处,将LAIR1配体胶原蛋白I包被在孔表面上,然后添加可溶性Ab,并在24小时后检测GFP+LAIR1报告细胞的百分比。呈可溶形式的拮抗性抗LAIR1抗体能够抑制报告细胞中由胶原蛋白I诱导的GFP+信号(显示为GFP+%)。图53C显示使用用以进一步缩小拮抗性抗LAIR1抗体范围的方法得到的数据。将LAIR1配体胶原蛋白I包被在孔表面上,然后添加可溶性Ab和K562细胞(其在细胞表面上表达Fc受体),并在24小时后检测GFP+LAIR1报告细胞的百分比。即使在共培养物中存在Fc受体阳性细胞的情况下,呈可溶形式的拮抗性抗LAIR1抗体仍然能够抑制报告细胞中由胶原蛋白I诱导的GFP+信号(显示为GFP+%)。图53D显示,使用LAIR1报告细胞系统,遵循图53A-C中的方法提出了两种潜在的激动性抗体(LA-94和LA-192)和LA-94的N297A Fc突变形式(N297A94)以及四种潜在的拮抗性抗体(LA-235、LA-219、LA-252、LA-259)和LA-235的N297A Fc突变形式(N297A235)。表(下图)中总结了所有GFP表达信息。呈可溶形式的拮抗性抗LAIR1抗体即使在存在Fc受体阳性细胞的情况下仍然能够抑制报告细胞中由胶原蛋白I诱导的GFP+信号,而呈可溶形式的激动性抗LAIR1抗体则会在报告细胞中诱导GFP+信号。图53E显示拮抗性抗体抗LAIR1LA-235抑制LAIR1报告细胞的由胶原蛋白诱导的GFP+(%)的剂量依赖性活

性。相反,激动剂Ab LA-94则展现出增强LAIR1报告细胞的由胶原蛋白诱导的GFP+(%)的能力。

[0084] 图54A-D显示,抗LAIR1抗体在NSG异种移植模型中阻断白血病发展。图54A显示,在第0天,将 1×10^6 个稳定地表达荧光素酶的THP-1细胞通过尾静脉注射移植到NSG小鼠中,并在30分钟后,通过眼静脉注射施用抗LAIR1抗体。通过BLI成像监测肿瘤发展。图54B显示来自图54A的小鼠的存活曲线。图54C显示,在第0天,将 5×10^6 个GFP+MV4-11细胞通过尾静脉注射移植到NSG小鼠中,并在30分钟后,通过眼静脉注射施用10mg/kg抗LAIR1抗体。24小时后收集组织并通过流式细胞仪检测GFP+MV4-11细胞的归巢,其表示为肝脏(LVR)、骨髓(BM)和脾脏(SP)中的MV4-11细胞与外周血(PB)中的MV4-11细胞的比率(分别表示为LVR/PB、BM/PB和SP/PB)。图54D显示,在第-7天,在24孔transwell板的上部孔上每孔铺板 1×10^5 个人类内皮细胞。在第0天添加 1×10^5 个MV4-11细胞,并且在第1天(18小时后),使用流式细胞仪计数下部孔中的MV4-11细胞的细胞数量。

[0085] 图55A-D显示,抗LAIR1抗体在异位表达人类LAIR1的MLL-AF9小鼠模型中阻断白血病发展。图55A显示异位表达人类LAIR1的MLL-AF9小鼠模型的示意图。图55B显示,A中用于移植的GFP+细胞呈人类LAIR1阳性,但是不表达小鼠LAIR1。图55C显示,在小鼠骨髓细胞中异位表达的人类LAIR1上调磷酸化的SHP1(左),并且增加集落形成单位(colony formation unit,CFU)的数量(右)。图55D显示,对于已移植异位表达人类LAIR1的细胞的小鼠,在移植后第5天、第7天和第9天,每只小鼠注射100 μ g抗LAIR1抗体。在第15天收集外周血样品,并使用流式细胞仪检测GFP+细胞的百分比。

[0086] 图56显示,抗LAIR1抗体展现出Fc依赖性的增强人类巨噬细胞的吞噬作用的能力。表面上表达LAIR1的经过CFSE染色的THP-1细胞与对照或抗LAIR1抗体一起在冰上孵育15分钟,接着进行PBS洗涤。然后将细胞与人类PBMC衍生的巨噬细胞一起孵育30分钟。测量人类巨噬细胞对THP-1细胞的吞噬作用。

[0087] 图57A-B显示,抗LAIR1激动性抗体抑制T细胞活性。在图57A中,在96孔平底板的孔的表面上包被指定浓度的抗CD3抗体,并孵育与对照或LA-192抗LAIR1抗体混合的 1×10^5 个PBMC(最终浓度50 μ g/ml)。在第5天,通过流式细胞仪检测CD3+T细胞的百分比。在图57B中,用指定对照或各种抗LAIR1抗体处理人类T细胞/GFP+THP-1细胞混合物。4小时后测量GFP+THP-1细胞的凋亡。

[0088] 发明详述

[0089] 以下对本公开的描述仅旨在说明本公开的各种实施方式。因此,所讨论的具体修改不应被解释为对本公开范围的限制。对于本领域普通技术人员显而易见的是,在不脱离本公开的范围的情况下可以作出各种等同物、改变和修改,并且应当理解,这些等同的实施方式将包括在本公开中。本公开引用的所有参考文献,包括出版物、专利和专利申请,均以全文引用的方式并入本公开中。

[0090] 定义

[0091] 应理解,前面的一般性描述和以下的详细描述都只是示范性和说明性的,并不是对要求保护的本发明的限制。在本申请中,除非另外明确地说明,否则单数的使用包括复数。在本申请中,除非另外说明,否则“或”的使用意味着“和/或”。此外,术语“包括(including)”以及例如“包括(includes)”和“包括(included)”等其它形式的使用不具限

制性。此外,除非另外明确地说明,否则例如“要素”或“组分”等术语涵盖包含一个单位的要素和组分以及包含超过一个亚单位的要素和组分。此外,术语“部分(portion)”的使用可以包括部分(moiety)的一部分(portion)或整个部分(moiety)。

[0092] 当提及例如量、时距等可测量的值时,如本公开所用的术语“约”意味着涵盖与指定值相差至多 $\pm 10\%$ 的变化。除非另外指明,否则在说明书和权利要求书中使用的所有表示成分的数量、性质如分子量、反应条件等的数字应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。因此,除非有相反的指示,否则在以下说明书和所附权利要求书中列出的数值参数是近似值,其可以根据所公开的主题所寻求获得的所期望的性质而变化。至少,并不是试图将等同原则的应用限制在权利要求书的范围内,每个数值参数至少应该根据所报告的有效数字的数量并通过应用普通的舍入技术来解释。尽管阐述本发明广泛范围的数值范围和参数是近似值,但尽可能精确地报告具体实例中列出的数值。然而,任何数值固有地含有必然由其各自的测试测量中发现的标准偏差引起的某些误差。

[0093] 术语“抗体”是指任何同种型的完整免疫球蛋白,或可以与该完整抗体竞争对靶抗原的特异性结合的片段,并且包括例如嵌合抗体、人源化抗体、完全人类抗体以及双特异性抗体。“抗体”是一种抗原结合蛋白。完整抗体通常包含至少两条全长重链和两条全长轻链,但在一些情况下可以包括更少的链,例如天然存在于骆驼科动物中的抗体,其可以仅包含重链。抗体可以仅衍生自单一来源,或者可以是“嵌合的”,即抗体的不同部分可以衍生自两种不同的抗体,如下文进一步所描述。可以通过重组DNA技术或通过完整抗体的酶促或化学裂解在杂交瘤中产生抗原结合蛋白、抗体或结合片段。除非另外指明,否则术语“抗体”除了包含两条全长重链和两条全长轻链的抗体外,还包括其衍生物、变体、片段和突变蛋白,其实例如下所述。此外,除非明确排除,否则抗体包括单克隆抗体、双特异性抗体、微型抗体、结构域抗体、合成抗体(在本公开中有时被称作“抗体模拟物”)、嵌合抗体、人源化抗体、人类抗体、抗体融合物(在本公开中有时被称作“抗体缀合物”)以及其各自的片段。在一些实施方式中,所述术语还涵盖肽体。

[0094] 天然产生的抗体结构单元通常包含四聚体。每个这样的四聚体通常包括两对相同的多肽链,每对具有一条全长“轻”链(在某些实施方式中,约25kDa)和一条全长“重”链(在某些实施方式中,约50-70kDa)。每条链的氨基端部分通常包括约100到110个或更多个氨基酸的可变区,其通常负责抗原识别。每条链的羧基端部分通常定义可以负责效应功能(effector function)的恒定区。人类轻链通常分类为 κ 和 λ 轻链。重链通常分类为 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ,并且分别将抗体的同种型定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。IgG具有几个亚类,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。IgM具有亚类,包括但不限于IgM1和IgM2。IgA类似地细分为亚类,包括但不限于IgA1和IgA2。通常,全长轻链和重链内的可变区和恒定区通过约12个或更多个氨基酸的“J”区连接,重链还包括约10个以上氨基酸的“D”区。参见例如《基础免疫学》(Fundamental Immunology),第7章(Paul, W. 编,第2版纽约州雷文出版社(Raven Press, N.Y.) (1989)) (出于所有目的以全文引用的方式并入本公开中)。每对轻/重链的可变区通常形成抗原结合位点。

[0095] 术语“可变区”或“可变结构域”是指抗体的轻链和/或重链的一部分,通常包括重链中约120到130个氨基端氨基酸和轻链中约100到110个氨基端氨基酸。在某些实施方式中,即使在相同的物种的抗体中,不同抗体的可变区的氨基酸序列也相差很大。抗体的可变

区通常决定了特定抗体对其靶标的特异性。

[0096] 可变区通常展现相同的由三个高变区连接的相对保守的框架区 (framework region, FR) 的一般结构, 这三个高变区也称为互补决定区或CDR。来自每对的两条链的CDR通常通过框架区对齐, 这可以实现与特定表位的结合。从N端到C端, 轻链和重链可变区通常包含结构域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。每个结构域的氨基酸的分配通常符合Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md.) (1987 and 1991); Chothia & Lesk, J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987); 或 Chothia et al., Nature, 342:878-883 (1989) 的定义。

[0097] 在某些实施方式中, 在不存在抗体轻链的情况下, 抗体重链与抗原结合。在某些实施方式中, 在不存在抗体重链的情况下, 抗体轻链与抗原结合。在某些实施方式中, 在不存在抗体轻链的情况下, 抗体结合区与抗原结合。在某些实施方式中, 在不存在抗体重链的情况下, 抗体结合区与抗原结合。在某些实施方式中, 在不存在其它可变区的情况下, 个别可变区与抗原特异性结合。

[0098] 在某些实施方式中, 通过解析抗体结构和/或解析抗体-配体复合物的结构来明确描述CDR和鉴定包含抗体的结合位点的残基。在某些实施方式中, 这可以通过本领域的普通技术人员已知的多种技术中的任一种, 例如X射线晶体学来实现。在某些实施方式中, 可以采用各种分析方法来鉴定或估计CDR区。这类方法的实例包括但不限于Kabat定义、Chothia定义、AbM定义以及接触定义。

[0099] Kabat定义是用于对抗体中的残基进行编号的标准, 并且通常用于鉴定CDR区。参见例如Johnson & Wu, Nucleic Acids Res., 28:214-8 (2000)。Chothia定义与Kabat定义类似, 但Chothia定义考虑了某些结构环区域的位置。参见例如Chothia et al., J. Mol. Biol., 196:901-17 (1986); Chothia et al., Nature, 342:877-83 (1989)。AbM定义使用由Oxford Molecular Group生产的一套完整的计算机程序, 其对抗体结构建模。参见例如Martin et al., Proc Natl Acad Sci (USA), 86:9268-9272 (1989); “AbM™, A Computer Program for Modeling Variable Regions of Antibodies”, Oxford, UK; Oxford Molecular, Ltd.。AbM定义使用知识数据库和从头算方法 (ab initio method) 的组合从一级序列对抗体的三级结构进行建模, 所述从头算方法例如由Samudrala et al., Ab Initio Protein Structure Prediction Using a Combined Hierarchical Approach, PROTEINS, Structure, Function and Genetics Suppl., 3:194-198 (1999) 所述的那些。接触定义是基于对可用的复杂晶体结构的分析。参见例如MacCallum et al., J. Mol. Biol., 5:732-45 (1996)。

[0100] 按照惯例, 重链中的CDR区通常称为H1、H2和H3, 并且沿着从氨基端到羧基端的方向依序编号。轻链中的CDR区通常称为L1、L2和L3, 并且沿着从氨基端到羧基端的方向依序编号。

[0101] 术语“轻链”包括全长轻链和其具有足够赋予结合特异性的可变区序列的片段。全长轻链包括可变区结构域VL和恒定区结构域CL。轻链的可变区结构域是在多肽的氨基端。轻链包括κ链和λ链。

[0102] 术语“重链”包括全长重链和其具有足够赋予结合特异性的可变区序列的片段。全长重链包括可变区结构域VH和三个恒定区结构域CH1、CH2和CH3。VH结构域是在多肽的氨基

端,并且CH结构域是在羧基端,CH3最靠近多肽的羧基端。重链可以具有任何同种型,包括IgG(包括IgG1、IgG2、IgG3和IgG4亚型)、IgA(包括IgA1和IgA2亚型)、IgM和IgE。

[0103] 双特异性或双功能抗体通常是具有两对不同的重链/轻链和两种不同的结合位点的人工杂交抗体。可以通过各种方法产生双特异性抗体,包括但不限于杂交瘤的融合或Fab'片段的连接。参见例如Songsivilai et al., Clin. Exp. Immunol., 79:315-321(1990); Kostelny et al., J. Immunol., 148:1547-1553(1992)。

[0104] 术语“抗原”是指能够诱导适应性免疫应答的物质。具体而言,抗原是用作适应性免疫应答的受体的靶标的物质。通常,抗原是与抗原特异性受体结合,但本身不能在体内诱导免疫应答的分子。抗原通常是蛋白质和多糖,不太常见的是脂质。合适的抗原包括但不限于细菌(外壳、荚膜、细胞壁、鞭毛、菌毛以及毒素)、病毒以及其它微生物的部分。抗原还包括肿瘤抗原,例如在肿瘤中的突变产生的抗原。如本公开所用的抗原还包括免疫原和半抗原。

[0105] 如本公开所用的术语“抗原结合片段”是指能够与抗原特异性结合的蛋白质部分。在某一实施方式中,抗原结合片段衍生自包含一个或多个CDR的抗体,或任何其它与抗原结合但不包含完整天然抗体结构的抗体片段。抗原结合片段的实例包括但不限于双体抗体(diabody)、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv片段、二硫键稳定的Fv片段(dsFv)、(dsFv)₂、双特异性dsFv(dsFv-dsFv')、二硫键稳定的双体抗体(ds diabody)、单链抗体分子(scFv)、scFv二聚体(二价双体抗体)、多特异性抗体、单结构域抗体(sdAb)、骆驼抗体或纳米抗体、结构域抗体以及二价结构域抗体。在某些实施方式中,抗原结合片段能够与亲本抗体结合相同的抗原。在某些实施方式中,抗原结合片段可以包含一个或多个来自特定人类抗体的CDR,其被移植到来自一个或多个不同人类抗体的框架区。

[0106] “Fab片段”包含一条轻链以及一条重链的CH1和可变区。Fab分子的重链不能与另一个重链分子形成二硫键。

[0107] “Fab'片段”包含一条轻链和一条重链的一部分,所述部分含有VH结构域和CH1结构域并且还含有介于CH1与CH2结构域之间的区域,因此可以在两个Fab'片段的两条重链之间形成链间二硫键,形成F(ab')₂分子。

[0108] “F(ab')₂片段”含有两条轻链和两条重链,重链含有VH和CH1结构域并且还含有介于CH1和CH2结构域之间的恒定区的一部分,因此在两条重链之间形成了链间二硫键。F(ab')₂片段从而由两个Fab'片段构成,这两个片段通过两条重链之间的二硫键保持在一起。

[0109] “Fc”区包含两个重链片段,所述重链片段包含抗体的CH1和CH2结构域。两个重链片段通过两个或更多个二硫键以及CH3结构域的疏水性相互作用保持在一起。

[0110] “Fv区”包含来自重链和轻链的可变区,但不含恒定区。

[0111] “单链抗体”是Fv分子,其中重链和轻链可变区通过柔性接头连接形成单一多肽链,这形成了抗原结合区。在国际专利申请公开第W0 88/01649号和美国专利第4,946,778号和第5,260,203号中详细讨论了单链抗体,这些专利的公开内容通过引用并入。

[0112] “结构域抗体”是仅含重链可变区或轻链可变区的免疫功能性免疫球蛋白片段。在一些情况下,两个或更多个VH区通过肽接头共价连接,产生二价结构域抗体。二价结构域抗体的两个VH区可以靶向相同或不同抗原。

[0113] “二价抗原结合蛋白”或“二价抗体”包含两个抗原结合位点。在一些情况下，两个结合位点具有相同的抗原特异性。二价抗原结合蛋白和二价抗体可以具有双特异性，参见下文。在某些实施方式中，除“多特异性”或“多功能”抗体之外的二价抗体通常应理解为其每个结合位点都相同。

[0114] “多特异性抗原结合蛋白”或“多特异性抗体”是靶向超过一个抗原或表位的抗原结合蛋白或抗体。

[0115] “双特异性”、“双重特异性”或“双功能”抗原结合蛋白或抗体分别是具有两个不同抗原结合位点的杂交抗原结合蛋白或抗体。双特异性抗原结合蛋白和抗体是一种类型的多特异性抗原结合蛋白抗体并且可以通过各种方法产生，包括但不限于杂交瘤的融合或Fab'片段的连接。参见例如Songsivilai and Lachmann, 1990, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553。双特异性抗原结合蛋白或抗体的两个结合位点将与两个不同表位结合，这两个表位可以存在于相同或不同的蛋白质靶标上。

[0116] “结合亲和力”一般是指分子（例如，抗体）的单个结合位点与其结合配偶体（例如，抗原）之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另外指明，否则如本公开所用的“结合亲和力”是指反映结合对（例如，抗体和抗原）的成员之间的1:1相互作用的内在结合亲和力。分子X对其配偶体Y的亲和力一般可以用解离常数(K_d)表示。亲和力可以通过本领域中已知的常见方法，包括本公开所述的那些方法来测量。低亲和力抗体一般缓慢地结合抗原并且往往容易解离，而高亲和力抗体一般更快地结合抗原并且往往保持更长时间的结合。本领域中已知各种测量结合亲和力的方法，可以使用其中的任何方法用于本发明的目的。用于测量结合亲和力的具体说明性和示范性实施方式描述如下。

[0117] 与特定多肽或特定多肽上的表位“特异性结合”或对其具有“特异性”的抗体是与特定多肽或特定多肽上的表位结合且基本上不与任何其它多肽或多肽表位结合的抗体。例如，本发明的LAIR1特异性抗体对LAIR1具有特异性。在一些实施方式中，与LAIR1结合的抗体的解离常数(K_d)是 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 0.1\text{nM}$ 、 $\leq 0.01\text{nM}$ 或 $\leq 0.001\text{nM}$ （例如 10^{-8}M 或更小，例如从 10^{-8}M 到 10^{-13}M ，例如从 10^{-9}M 到 10^{-13}M ）。如本公开所用的 K_d 是指解离速率与缔合速率的比率($k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$)，可以使用表面等离子体共振方法确定，例如使用如Biacore的仪器。

[0118] 当在竞争相同的表位的抗原结合蛋白（例如，抗体或其抗原结合片段）的情况下使用术语“竞争”时，意指通过分析确定的抗原结合蛋白之间的竞争，其中在所述分析中，所测试的抗原结合蛋白（例如，抗体或其抗原结合片段）防止或抑制（例如，降低）参考抗原结合蛋白（例如，配体或参考抗体）与共同抗原（例如，LAIR1或其片段）的特异性结合。可以使用多种类型的竞争性结合分析来确定一种抗原结合蛋白是否与另一种抗原结合蛋白相竞争，例如：固相直接或间接放射免疫分析(RIA)、固相直接或间接酶免疫分析(EIA)、夹心竞争分析（参见例如Stahli et al., 1983, Methods in Enzymology 9:242-253）；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA（参见例如Kirkland et al., 1986, J. Immunol. 137:3614-3619）；固相直接标记分析、固相直接标记夹心分析（参见例如Harlow and Lane, 1988, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press）；使用1-125标记的固相直接标记RIA（参见例如Morel et al., 1988, Molec. Immunol. 25:7-15）；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA（参见例如Cheung et al., 1990, Virology 176:546-552）；以及直接标记RIA（Moldenhauer et al., 1990, Scand. J. Immunol. 32:77-82）。通常，这种分析涉及使用与固体表面或细胞结

合的纯化后的抗原,其带有下列者之一:未标记的测试抗原结合蛋白和标记的参考抗原结合蛋白。在存在测试抗原结合蛋白的情况下,通过测定与固体表面或细胞结合的标记的量来测量竞争性抑制。测试抗原结合蛋白通常过量存在。通过竞争分析鉴定的抗原结合蛋白(竞争性抗原结合蛋白)包括与参考抗原结合蛋白结合相同的表位的抗原结合蛋白,以及为了产生空间位阻而与参考抗原结合蛋白所结合的表位足够接近的相邻表位结合的抗原结合蛋白。本公开的实例中提供了确定竞争性结合的方法的其它细节。通常,当竞争性抗原结合蛋白过量存在时,它将会抑制(例如,降低)参考抗原结合蛋白与共同抗原的特异性结合至少40-45%、45-50%、50-55%、55-60%、60-65%、65-70%、70-75%或75%或更多。在一些情况下,结合被抑制至少80-85%、85-90%、90-95%、95-97%或97%或更多。

[0119] 如本公开所用的术语“表位”是指抗体所结合的抗原上特定的一组原子或氨基酸。表位可以是线性表位或构象表位。线性表位由来自抗原的连续氨基酸序列形成,并且基于其一级结构与抗体相互作用。另一方面,构象表位由抗原的氨基酸序列的不连续区段构成,并且基于抗原的3D结构与抗体相互作用。一般来说,表位的长度是大约五或六个氨基酸。如果两个抗体对某个抗原展现出竞争性结合,那么他们可能结合所述抗原的相同表位。

[0120] 术语“宿主细胞”是指已经用核酸序列转化或能够用核酸序列转化并且从而表达目的基因的细胞。所述术语包括亲本细胞的后代,无论后代与原始亲本细胞在形态上或遗传构成上是否相同,只要存在目的基因即可。

[0121] 术语“同一性”是指通过比对和比较序列所确定的两个或更多个多肽分子或两个或更多个核酸分子的序列之间的关系。“%同一性”是指所比较的分子中氨基酸或核苷酸之间相同残基的百分比,并且基于所比较的最小分子的大小来计算。对于这些计算,比对中的空位(如果有的话)优选通过特定的数学模型或计算机程序(即,“算法”)来解决。可用于计算所比对的核酸或多肽的同一性的方法包括以下文献中所述的那些方法:Computational Molecular Biology, (Lesk, A.M., ed.), 1988, New York: Oxford University Press; Biocomputing Informatics and Genome Projects, (Smith, D.W., ed.), 1993, New York: Academic Press; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, (Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds.), 1994, New Jersey: Humana Press; von Heinje, G., 1987, Sequence Analysis in Molecular Biology, New York: Academic Press; Sequence Analysis Primer, (Gribskov, M. and Devereux, J., eds.), 1991, New York: M. Stockton Press; and Carillo et al., 1988, SIAM J. Applied Math. 48:1073。

[0122] 在计算同一性百分比时,所比较的序列通常以给出序列之间最大匹配的方式比对。可用于确定同一性百分比的计算机程序的一个实例是GCG程序包,其包括GAP (Devereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12:387; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, Wis.)。计算机算法GAP用于比对要测定序列同一性百分比的两个多肽或多核苷酸。比对序列以使其各自的氨基酸或核苷酸最佳匹配(“匹配的跨度”,由算法确定)。空位开放罚分(计算为平均对角线的3倍,其中“平均对角线”是正在使用的比较矩阵的对角线的平均值;“对角线”是特定比较矩阵分配给每个完美氨基酸匹配的评分或数字)和空位延伸罚分(通常是空位开放罚分的1/10倍)以及比较矩阵,如PAM 250或BLOSUM 62,与算法结合使用。在某些实施方式中,算法还使用了标准比较矩阵(关于PAM 250比较矩阵,参见Dayhoff et al., 1978, Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352;关于

BLOSUM 62比较矩阵,参见Henikoff et al.,1992,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.89:10915-10919)。

[0123] 可以在Needleman et al.,1970,J.Mol.Biol.48:443-453中找到可以在使用GAP程序确定多肽或核苷酸序列的同一性百分比时采用的参数实例。

[0124] 用于比对两个氨基酸序列的某些比对方案可以仅引起两个序列的短区域匹配,并且即使两个全长序列之间没有显著关系,这个小比对区域也可以具有非常高的序列同一性。因此,如果需要,可以调整所选择的比对方法(GAP程序),以产生跨越靶多肽的至少50个或其它数量的连续氨基酸的比对。

[0125] 如本公开所用的“分离的”生物组分(如核酸、肽或细胞)已经与天然存在所述组分的生物体的其它生物组分或细胞基本上分离、分开产生或从中纯化,所述其他生物组分即是其它染色体和染色体外DNA和RNA、细胞和蛋白质。因此,已经“分离”的核酸、肽和蛋白质包括通过标准纯化方法纯化的核酸和蛋白质。所述术语还涵盖通过在宿主细胞中重组表达制备的核酸、肽和蛋白质以及化学合成的核酸。

[0126] 术语“寡核苷酸”是指包含200个或更少核苷酸的多核苷酸。在一些实施方式中,寡核苷酸的长度是10到60个碱基。在其它实施方式中,寡核苷酸的长度是12、13、14、15、16、17、18、19或20到40个核苷酸。寡核苷酸可以是单链或双链,例如用于构建突变基因。寡核苷酸可以是有义或反义寡核苷酸。寡核苷酸可以包括用于检测分析的标记,包括放射性标记、荧光标记、半抗原或抗原标记。寡核苷酸可以例如用作PCR引物、克隆引物或杂交探针。

[0127] 术语“可操作地连接”是指要素的排列,其中被如此描述的组分这样配置以执行其通常的功能。因此,与多肽可操作地连接的给定信号肽指导多肽从细胞的分泌。在启动子的情况下,与编码序列可操作地连接的启动子将指导编码序列的表达。启动子或其它控制元件不需要与编码序列邻接,只要它们起到指导其表达的作用即可。例如,非翻译但已转录的插入序列可以存在于启动子序列与编码序列之间,启动子序列仍然可以被认为与编码序列“可操作地连接”。

[0128] 术语“多核苷酸”或“核酸”包括单链和双链核苷酸聚合物。包含多核苷酸的核苷酸可以是核糖核苷酸或脱氧核糖核苷酸或任一类型核苷酸的修饰形式。所述修饰包括碱基修饰,如溴尿苷和肌苷衍生物;核糖修饰,如2',3'-双脱氧核糖;以及核苷酸间键修饰,如硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯、二硒代磷酸酯、苯胺硫代磷酸酯(phosphoroanilothioate)、苯胺基磷酸酯(phoshoraniladate)以及磷酰胺(phosphoramidate)。

[0129] 术语“多肽”或“蛋白质”是指具有天然蛋白质的氨基酸序列的大分子,即由天然存在的和非重组的细胞产生的蛋白质;或者它由基因工程化或重组的细胞产生,并且包含具有天然蛋白质的氨基酸序列的分子,或具有天然序列的一个或多个氨基酸的缺失、添加和/或取代的分子。所述术语还包括氨基酸聚合物,其中一个或多个氨基酸是相应的天然存在的氨基酸和聚合物的化学类似物。术语“多肽”和“蛋白质”特别涵盖LAIR1抗原结合蛋白、抗体或具有抗原结合蛋白的一个或多个氨基酸的缺失、添加和/或取代的序列。术语“多肽片段”是指与全长天然蛋白质相比具有氨基端缺失、羧基端缺失和/或内部缺失的多肽。这种片段还可以含有与天然蛋白质相比修饰过的氨基酸。在某些实施方式中,片段的长度为约5到500个氨基酸。例如,片段的长度可以是至少5、6、8、10、14、20、50、70、100、110、150、200、

250、300、350、400或450个氨基酸。有用的多肽片段包括抗体的免疫功能片段，包括结合结构域。在LAIR1结合抗体的情况下，有用的片段包括但不限于CDR区、重链和/或轻链的可变结构域、抗体链的一部分或仅是其包括两个CDR的可变区等。

[0130] 可用于本发明的药学上可接受的载体是常规的。Remington's Pharmaceutical Sciences, E.W. Martin, Mack Publishing Co., Easton, PA, 15th Edition (1975) 描述了适合本公开所公开的融合蛋白的药物递送的组合物和制剂。一般来说，载体的性质取决于所采用的特定施用方式。例如，肠胃外制剂通常包含可注射的流体作为媒剂，包括药学上和生理学上可接受的流体，如水、生理盐水、平衡盐溶液、右旋糖水溶液、甘油等。对于固体组合物（例如粉末、丸剂、片剂或胶囊形式），常规的无毒固体载体可以包括例如药物级甘露醇、乳糖、淀粉或硬脂酸镁。除了生物中性载体之外，待施用的药物组合物还可以含有少量无毒辅助物质，如润湿剂或乳化剂、防腐剂和pH缓冲剂等，例如乙酸钠或脱水山梨糖醇单月桂酸酯。

[0131] 如本公开所用的术语“受试者”是指人类或任何非人类动物（例如小鼠、大鼠、兔、狗、猫、牛、猪、羊、马或灵长类动物）。人类包括产前和产后形式。在许多实施方式中，受试者是人类。受试者可以是患者，其是指为了诊断或治疗疾病而出现在医疗提供者面前的人。术语“受试者”在本公开中与“个体”或“患者”可互换使用。受试者可患有或易患疾病或病症，但可能表现或不表现出疾病或病症的症状。

[0132] 如本公开所用的“有效量”或“治疗有效量”是指足以预防、治疗、减少和/或改善任何病症或疾病的症状和/或潜在病因的药剂的量，或足以对细胞产生所期望的作用的药剂的量。在一个实施方式中，“治疗有效量”是足以减少或消除疾病症状的量。在另一个实施方式中，治疗有效量是足以战胜疾病本身的量。

[0133] 如本公开所用的病状的“治疗(treating/treatment)”包括预防或减轻病状、减缓病状的发作或发展速度、降低得病状的风险、预防或延迟与病状相关的症状的发展、减少或结束与病状相关的症状、产生病状的完全或部分消退、治愈病状或其某种组合。

[0134] 如本公开所用，“载体”是指引入宿主细胞中的核酸分子，从而产生转化的宿主细胞。载体可以包括允许其在宿主细胞中复制的核酸序列，如复制起点。载体还可以包括一个或多个治疗基因和/或可选标记基因和本领域中已知的其它遗传元件。载体可以转导、转化或感染细胞，从而使细胞表达除对细胞来说天然的核酸和/或蛋白质之外的其他核酸和/或蛋白质。载体任选地包括有助于实现核酸进入细胞的材料，如病毒颗粒、脂质体、蛋白质包衣等。

[0135] 抗LAIR1抗体

[0136] 白细胞相关免疫球蛋白样受体1是人类中由LAIR1基因编码的蛋白质。LAIR1也被命名为CD305(分化簇305)。LAIR1是I型跨膜糖蛋白，其含有一个细胞外Ig样结构域和两个细胞内ITIM。与编码LILRB的基因一样，*lair1*定位于人类染色体19q13.4上的白细胞受体复合物(LRC)。LAIR1结合胶原蛋白，并且其ITIM募集SHP-1和SHP-2。LAIR1在T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞和树突状细胞以及包括人类CD34⁺细胞的造血祖细胞中表达。发明人发现，LAIR1在AML干细胞以及分化的AML和ALL细胞上表达，并且它的抑制阻断AML-SC活性和白血病的发展。

[0137] 在一个方面，本公开提供了一种单克隆抗体或其抗原结合片段，其在与LAIR1结合

时调节LAIR1的活性。使用标准方法制备本公开所述的单克隆抗体,接着进行筛选、表征和功能评估。在某个实施方式中,对可变区进行测序,然后将其亚克隆到人类表达载体中以产生嵌合抗体基因,然后表达并纯化所述基因。测试这些嵌合抗体的抗原结合、信号传导阻断和异种移植实验。

[0138] A. 一般方法

[0139] 应理解,与LAIR1结合的单克隆抗体将具有多种应用。这些应用包括用于生产用于检测和诊断癌症的诊断试剂盒以及癌症治疗。在这些情况下,可以将这些抗体与诊断剂或治疗剂连接起来,在竞争性分析中将其用作捕获剂或竞争剂,或者单独使用它们而不需要连接额外试剂。抗体可以经过突变或修饰,如下面进一步所讨论。制备和表征抗体的方法是本领域中众所周知的(参见例如Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,1988;美国专利4,196,265)。

[0140] 产生单克隆抗体(MAb)的方法一般沿着与制备多克隆抗体的方法相同的路线开始。这两种方法的第一个步骤是适当宿主的免疫。如本领域众所周知的,用于免疫的给定组合物的免疫原性可以不同。因此,通常需要增强宿主免疫系统,这可以通过将肽或多肽免疫原偶合到载体上来实现。示范性和优选的载体是匙孔血蓝蛋白(keyhole limpet hemocyanin,KLH)和牛血清白蛋白(bovine serum albumin,BSA)。其它白蛋白,如卵白蛋白、小鼠血清白蛋白或兔血清白蛋白,也可用作载体。用于将多肽与载体蛋白缀合的方法是本领域中众所周知的,并且包括戊二醛、间马来酰亚胺基苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯、碳二亚胺以及双重氮联苯胺。如本领域中还众所周知的,通过使用称为佐剂的免疫反应的非特异性刺激剂,可以增强特定免疫原组合物的免疫原性。示范性和优选的佐剂包括完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant)(一种含有灭活的结核分枝杆菌(Mycobacterium tuberculosis)的免疫反应的非特异性刺激剂)、不完全弗氏佐剂和氢氧化铝佐剂。

[0141] 用于产生多克隆抗体的免疫原组合物的量根据免疫原的性质以及用于免疫的动物而变化。可以使用多种途径来施用免疫原(皮下、肌肉内、皮内、静脉内和腹膜内)。可以通过在免疫后的不同时间点对已免疫动物的血液进行取样来监测多克隆抗体的产生。也可以给予第二次加强注射。重复加强和滴定的操作,直到达到合适的滴度。当获得所期望的免疫原性水平时,可以对已免疫动物放血并分离和储存血清,和/或可以使用所述动物产生MAb。

[0142] 免疫后,选择具有产生抗体潜力的体细胞,特别是B淋巴细胞(B细胞),用于MAb产生方案。可以从活检的脾脏或淋巴结或从循环血液获得这些细胞。然后将来自已免疫动物的产抗体B淋巴细胞与永生骨髓瘤细胞的细胞融合,所述永生骨髓瘤细胞通常是与被免疫的动物相同的物种的细胞或人类细胞或人类/小鼠嵌合细胞。适用于产生杂交瘤的融合程序的骨髓瘤细胞系优选是非产抗体的,并且具有高融合效率和使其不能在某些选择性培养基中生长的酶缺陷,所述某些选择性培养基仅支持所希望的融合细胞(杂交瘤)生长。如本领域技术人员已知的,可以使用众多骨髓瘤细胞中的任一种(Goding,pp.65-66,1986;Campbell,pp.75-83,1984)。

[0143] 用于产生抗体的脾脏或淋巴结细胞和骨髓瘤细胞的杂交体的方法通常包含在一种或多种促进细胞膜融合的试剂(化学或电学)存在下,分别将体细胞与骨髓瘤细胞以2:1的比例混合,但所述比例可以在约20:1到约1:1之间变化。Kohler和Milstein(1975;1976)描述了使用仙台病毒(Sendai virus)的融合方法,Gefter et al.(1977)描述了使用聚乙

二醇 (PEG), 例如 37% (v/v) PEG 的融合方法。电诱导融合方法的使用也是合适的 (Goding, pp. 71-74, 1986)。通常, 融合程序产生活的杂交体的发生率低, 约 1×10^{-6} 到 1×10^{-8} 。然而, 这不会造成问题, 因为通过在选择性培养基中培养, 活的融合杂交体有别于亲本输注细胞 (特别是通常会继续无限分裂的输注的骨髓瘤细胞)。选择性培养基通常是含有阻断组织培养基中核苷酸从头合成 (de novo synthesis) 的试剂的培养基。示范性和优选的试剂是氨基蝶呤 (aminopterin)、甲氨蝶呤 (methotrexate) 和重氮丝氨酸 (azaserine)。氨基蝶呤和甲氨蝶呤阻断嘌呤和嘧啶的从头合成, 而重氮丝氨酸仅阻断嘌呤合成。在使用氨基蝶呤或甲氨蝶呤的情况下, 给培养基补充次黄嘌呤和胸苷作为核苷酸来源 (HAT 培养基)。在使用重氮丝氨酸的情况下, 给培养基补充次黄嘌呤。如果 B 细胞的来源是埃-巴二氏病毒 (Epstein Barr virus, EBV) 转化的人类 B 细胞系, 那么为了消除尚未与骨髓瘤融合的 EBV 转化系, 添加乌本苷 (ouabain)。

[0144] 优选的选择培养基是 HAT 或含有乌本苷的 HAT。只有能够操作核苷酸补救途径的细胞才能在 HAT 培养基中存活。骨髓瘤细胞缺乏补救途径的关键酶, 例如次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶 (hypoxanthine phosphoribosyl transferase, HPRT), 并且它们不能存活。B 细胞能够操作这种途径, 但它们在培养中的寿命有限, 并且通常在约两周内死亡。因此, 唯一能够在选择性培养基中存活的细胞是由骨髓瘤和 B 细胞形成的那些杂交体。当用于融合的 B 细胞的来源是 EBV 转化的 B 细胞系时, 如此处, 还可以使用乌本苷用于杂交体的药物选择, 因为 EBV 转化的 B 细胞容易受到药物杀伤, 而选择使用的骨髓瘤配偶体是具有乌本苷抗性的。

[0145] 培养提供杂交瘤群体, 从中选择特定的杂交瘤。通常, 通过在微量滴定板中培养通过单克隆稀释的细胞, 接着针对所期望的反应性测试单独克隆上清液 (约 2 至 3 周后) 来进行杂交瘤的选择。所述分析应该是灵敏、简单和快速的, 例如放射免疫分析、酶免疫分析、细胞毒性分析、空斑分析、斑点免疫结合分析等。然后对所选择的杂交瘤进行连续稀释或通过流式细胞仪分选进行单细胞分选, 并将其克隆到单独的产抗体细胞系中, 然后可以无限繁殖所述克隆以提供 mAb。可以按两种基本方式利用细胞系来产生 MAb。可以将杂交瘤样品注射到动物 (例如小鼠) 中 (通常注射到腹腔中)。任选地, 在注射之前, 用烃, 尤其是例如姥鲛烷 (四甲基十五烷) 的油对动物进行引发。当以这种方式使用人类杂交瘤时, 最好注射免疫低下的小鼠, 例如 SCID 小鼠, 以预防肿瘤排斥。被注射的动物发展出肿瘤, 肿瘤分泌由融合的细胞杂交体产生的特异性单克隆抗体。然后可以抽取动物的体液, 例如血清或腹水液, 以提供高浓度的 MAb。单独的细胞系也可以在体外培养, 其中 MAb 天然地分泌到培养基中, 可以从培养基中容易地获得高浓度 MAb。或者, 可以在体外使用人类杂交瘤细胞系以在细胞上清液中产生免疫球蛋白。所述细胞系可以适应在无血清培养基中生长, 以优化回收高纯度人类单克隆免疫球蛋白的能力。

[0146] 如果需要, 可以使用过滤、离心和各种色谱方法, 如 FPLC 或亲和色谱法, 进一步纯化通过任一种方法产生的 MAb。本公开的单克隆抗体的片段可以通过包括用例如胃蛋白酶或木瓜蛋白酶的酶消化和/或通过化学还原断裂二硫键的方法从纯化后的单克隆抗体获得。或者, 可以使用自动肽合成仪合成本公开所涵盖的单克隆抗体片段。

[0147] 还预期可以使用分子克隆方法来产生单克隆抗体。为此, 可以从杂交瘤系中分离 RNA, 并通过 RT-PCR 获得抗体基因并将抗体基因克隆到免疫球蛋白表达载体中。或者, 从分离自细胞系的 RNA 制备组合免疫球蛋白噬菌粒文库, 并通过使用病毒抗原淘选来选择表达

适当抗体的噬菌粒。这种方法优于常规杂交瘤技术的优点是可以在一轮中产生和筛选大约 10^4 倍的抗体,并且通过H和L链组合产生新的特异性,这进一步增加了找到合适抗体的机会。

[0148] 教导了可用于本公开的抗体的产生的其它美国专利各自以引用的方式并入本公开中,包括美国专利5,565,332,其描述了使用组合方法产生嵌合抗体;美国专利4,816,567,其描述了重组免疫球蛋白制剂;以及美国专利4,867,973,其描述了抗体-治疗剂缀合物。

[0149] B. 本公开的抗体

[0150] 1. 针对LAIR1的抗体

[0151] 在第一种情况下,根据本公开的抗体或其抗原结合片段可以通过其结合特异性来定义,在这种情况下是针对LAIR1的结合特异性。通过使用本领域的技术人员众所周知的技术评估给定抗体的结合特异性/亲和力,本领域的技术人员可以确定此类抗体是否落入本权利要求书的范围。

[0152] 在一个方面,本公开提供了与LAIR1特异性结合的抗体和抗原结合片段。在一些实施方式中,当与LAIR1结合时,这种抗体调节LAIR1的活化。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段在与LAIR1结合时活化LAIR1。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段在与LAIR1结合时抑制LAIR1的活化。在某些实施方式中,所述抗体或抗原结合片段在与LAIR1结合时可以特异性地干扰、阻断或减少胶原蛋白I与LAIR1之间的相互作用。在某些实施方式中,本公开提供的抗体或抗原结合片段能够抑制胶原蛋白介导的LAIR1活性。在某些实施方式中,本公开提供的抗体或抗原结合片段能够增强胶原蛋白介导的LAIR1活性。在某些实施方式中,本公开提供的抗体或抗原结合片段特异性地或选择性地与人类LAIR1 (SEQ ID NO:533) 结合。

[0153] 在某些实施方式中,如通过等离子体共振结合分析所测量,本公开提供的单克隆抗体或其抗原结合片段能够以约 10^{-6} M或更小(例如, 10^{-6} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} M、 10^{-13} M)的结合亲和力与LAIR1特异性结合。结合亲和力可以由 K_D 值表示,按照抗原与抗原结合分子之间的结合达到平衡时的解离速率与缔合速率的比率(k_{off}/k_{on})来计算 K_D 值。可以使用本领域中已知的合适方法适当地确定抗原结合亲和力(例如 K_D),所述方法包括例如使用例如Biacore的仪器的等离子体共振结合分析(参见例如Murphy, M. et al., Current protocols in protein science, Chapter 19, unit 19.14, 2006)。

[0154] 在某些实施方式中,如通过ELISA所测量,本公开提供的单克隆抗体或其抗原结合片段能够以0.001 μ g/ml-1 μ g/ml(例如,0.001 μ g/ml-0.5 μ g/ml、0.001 μ g/ml-0.2 μ g/ml、0.001 μ g/ml-0.1 μ g/ml、0.01 μ g/ml-0.2 μ g/ml、0.01 μ g/ml-0.1 μ g/ml、0.01 μ g/ml-0.05 μ g/ml、0.01 μ g/ml-0.03 μ g/ml或0.001 μ g/ml-0.01 μ g/ml)的 EC_{50} (即,50%结合浓度)与LAIR1结合,或如通过FACS所测量,本公开提供的单克隆抗体或其抗原结合片段能够以0.01 μ g/ml-1 μ g/ml(例如,0.01 μ g/ml-0.5 μ g/ml、0.01 μ g/ml-0.2 μ g/ml、0.05 μ g/ml-1 μ g/ml、0.05 μ g/ml-0.5 μ g/ml或0.05 μ g/ml-0.2 μ g/ml)的 EC_{50} 与LAIR1结合。可以通过本领域中已知的方法测量抗体与LAIR1的结合,例如ELISA、FACS、表面等离子体共振、GST下拉、表位标签、免疫沉淀、Far-Western、荧光共振能量转移、时间分辨荧光免疫分析(time resolved fluorescence immunoassay, TR-FIA)、放射免疫分析(radioimmunoassay, RIA)、酶免疫分析、乳胶凝集、蛋

白质印迹 (Western blot) 以及免疫组织化学法或其它结合分析。在一个说明性实例中,使测试抗体(即,第一抗体)与固定的LAIR1或表达LAIR1的细胞结合,并且在洗去未结合的抗体后引入带标记的第二抗体,其可以与第一抗体结合并从而能够检测所结合的第一抗体。当使用固定的LAIR1时,可以用微孔板读数仪进行检测,或者当使用表达LAIR1的细胞时,可以通过使用FACS分析进行检测。

[0155] 在一些实施方式中,抗体或抗原结合片段阻断胶原蛋白与LAIR1的结合的 IC_{50} 小于1 μ M、1000nM到100nM、100nM到10nM、10nM到1nM、1000pM到500pM、500pM到200pM、小于200pM、200pM到150pM、200pM到100pM、100pM到10pM、10pM到1pM。

[0156] 在一些实施方式中,本公开提供的抗体或抗原结合片段具有来自如表1所示的重链和轻链可变区序列的克隆配对的CDR。可以使用本公开所述的方法,通过以下实施例部分中讨论的克隆产生这种抗体。在某些实施方式中,每个CDR根据Kabat定义、Chothia定义、Kabat定义与Chothia定义的组合、AbM定义或CDR的接触定义来定义。在某些实施方式中,抗体或抗原结合片段的特征在于来自表2的克隆配对的重链和轻链CDR序列。

[0157] 在某些实施方式中,抗体可以由其可变序列定义,其可变序列包括另外的“框架”区。抗体的特征在于来自表1的克隆配对的重链和轻链氨基酸序列。此外,抗体序列可以不同于这些序列,特别是在CDR外的区域中。例如,氨基酸可以与上面给出的那些序列相差给定百分比,例如具有80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源性,或者因允许保守性取代(将在下文讨论),氨基酸可以不同于上面给出的那些序列。上述每一个都适用于表1的氨基酸序列。在另一个实施方式中,本公开的抗体衍生物包含VL和VH结构域,其具有多达0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个保守或非保守氨基酸取代,同时仍然表现出所期望的结合和功能特性。

[0158] 虽然本公开的抗体以IgG的类型产生,但修饰恒定区以改变其功能可能是有用的。抗体的恒定区通常介导抗体与宿主组织或因子的结合,宿主组织或因子包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)和经典补系统的第一组分(C1q)。因此,术语“抗体”包括IgA、IgG、IgE、IgD、IgM类型(以及其亚型)的完整免疫球蛋白,其中免疫球蛋白的轻链可以属于 κ 或 λ 类型。在轻链和重链内,可变区和恒定区通过约12个或更多个氨基酸的“J”区连接,重链还包括约10个以上氨基酸的“D”区。主要参见Fundamental Immunology Ch.7 (Paul, W. ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))。

[0159] 本公开进一步包含与编码本公开所公开的抗体的核酸杂交的核酸。一般来说,所述核酸在中等或高严格条件下与编码本公开所公开的抗体的核酸杂交,并且也编码保持与LAIR1特异性结合的能力的抗体。当第一核酸分子的单链形式可以在适当的温度和溶液离子强度条件下与第二核酸分子复性时,则第一核酸分子与第二核酸分子“可杂交”(参见 Sambrook et al., 同前文献)。温度和离子强度条件决定了杂交的“严格性”。典型的中等严格杂交条件是40%甲酰胺,含有5 $\times$ 或6 $\times$ SSC和0.1% SDS,在42 $^{\circ}$ C下。高严格杂交条件是50%甲酰胺,5 $\times$ 或6 $\times$ SSC (0.15M NaCl和0.015M柠檬酸钠),在42 $^{\circ}$ C下,或任选地,在更高温度下(例如,57 $^{\circ}$ C、59 $^{\circ}$ C、60 $^{\circ}$ C、62 $^{\circ}$ C、63 $^{\circ}$ C、65 $^{\circ}$ C或68 $^{\circ}$ C)。杂交需要两个核酸含有互补序列,但是,取决于杂交的严格性,碱基之间的错配是可能的。适当的核酸杂交严格性取决于核酸的长度和互补程度,这些是本领域中众所周知的变量。两条核苷酸序列之间的相似性或同源性程度越高,核酸可以杂交的严格性越高。对于长度大于100个核苷酸的杂交体,已经推

导出用于计算解链温度的方程(参见Sambrook et al.,同前文献)。对于与较短的核酸,例如寡核苷酸的杂交,错配的位置变得更重要,并且寡核苷酸的长度决定了其特异性(参见Sambrook et al.,同前文献)。

[0160] 2. 示范性表位

[0161] 在另一个方面,本公开提供了抗LAIR1抗体所结合的表位。

[0162] 在一些实施方式中,由本公开所述的抗体结合的表位是有用的。在某些实施方式中,本公开提供的表位可以用以分离与LAIR1结合的抗体或抗原结合蛋白。在某些实施方式中,本公开提供的表位可以用以产生与LAIR1结合的抗体或抗原结合蛋白。在某些实施方式中,表位或包含本公开提供的表位的序列可以用作免疫原以产生与LAIR1结合的抗体或抗原结合蛋白。在某些实施方式中,本公开所述的表位或包含本公开所述的表位的序列可以用以干扰LAIR1的生物活性。

[0163] 在一些实施方式中,与所述表位中的任一个结合的抗体或其抗原结合片段是特别有用的。在一些实施方式中,本公开提供的表位在与抗体结合时调节LAIR1的生物活性。在一些实施方式中,本公开提供的表位在与抗体结合时活化LAIR1。在一些实施方式中,本公开提供的表位在与抗体结合时抑制LAIR1的活化。在一些实施方式中,本公开提供的表位在与抗体结合时调节胶原蛋白与LAIR1之间的相互作用。

[0164] 在一些实施方式中,可以通过使LAIR1中的特定残基突变并判定抗体是否能够结合突变的LAIR1蛋白质来鉴定含有与抗体接触或被抗体掩埋的残基的结构域/区域。通过产生许多单独的突变,可以鉴定出在结合中起直接作用的残基或与抗体足够接近因而突变会影响抗体与抗原之间的结合的残基。根据这些氨基酸的知识,可以阐明含有与抗原结合蛋白接触或被抗体覆盖的残基的抗原的结构域或区域。这种结构域可以包括抗原结合蛋白的结合表位。

[0165] 在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与LAIR1的Ig结构域(氨基酸残基25-121)特异性结合。在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与LAIR1的Ig结构域内所含有的表位特异性结合。在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与氨基酸残基25-47、53-81、88-96和/或102-119内所含有的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与氨基酸残基30-34、45-47和/或88-89内所含有的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与氨基酸残基37-41、116-119、98-105、59-63和/或66-71内所含有的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含氨基酸残基30-34、37-41、45-47、59-63、66-71、88-89、98-105、108-110或116-119的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含氨基酸残基35-36、44、53-56、64-65、73-81、89-96、106-107或111-115的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含氨基酸残基25、35、56、65-68、73、75-77、80、89、93、106、107或109的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与氨基酸残基59-69和/或100-112内所含有的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含氨基酸残基59、61、65、67、68、69、100、102、109、111或112的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含氨基酸残基59、61和109的LAIR1的表位特异性结合。

在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含LAIR1的氨基酸残基61或62的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含LAIR1的氨基酸残基68或69的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含LAIR1的氨基酸残基61或62、65或66以及111或112的LAIR1的表位特异性结合。在一些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段可以与包含LAIR1的氨基酸残基111或112的LAIR1的表位特异性结合。

[0166] 3. 竞争性抗原结合蛋白

[0167] 在另一个方面,本公开提供了与本公开所述的表位结合的示例性抗体或抗原结合片段之一竞争特异性结合LAIR1的抗原结合蛋白。这种抗原结合蛋白还可以与本公开示例性的抗体或抗原结合片段之一结合相同的表位或重叠表位。预期与示例性的抗体竞争或结合相同表位的抗原结合蛋白显示出相似的功能特性。示例性的抗体包括上述抗体,包括具有表1到5中列出的重链和轻链可变区和CDR的那些抗体。

[0168] C. 抗体序列的工程化

[0169] 在各个实施方式中,可以出于各种原因选择工程化所鉴定的抗体的序列,所述原因包括例如改善表达、改善交叉反应性或减少脱靶结合。以下是抗体工程化的相关技术的一般性讨论。

[0170] 可以培养杂交瘤,然后溶解细胞,并提取总RNA。随机六聚体可与RT一起使用以产生RNA的cDNA拷贝,并且然后使用预期扩增所有的人类可变基因序列的PCR引物的多重混合物进行PCR。可以将PCR产物克隆到pGEM-T Easy载体中,然后使用标准载体引物通过自动DNA测序进行测序。可以使用从杂交瘤上清液收集并使用蛋白G柱通过FPLC纯化的抗体进行结合和中和的分析实验。可以通过将重链和轻链Fv DNA从克隆载体亚克隆到IgG质粒载体中,转染到HEK293细胞或CHO细胞中,并从HEK293或CHO细胞上清液中收集和纯化抗体来产生重组全长IgG抗体。

[0171] 在与最终cGMP制造过程相同的宿主细胞和细胞培养过程中产生的抗体的快速可用性具有减少过程开发程序的持续时间的潜力。

[0172] 抗体分子将包含例如通过mAb的蛋白水解裂解产生的片段(如F(ab')₂),或可例如通过重组方法产生的单链免疫球蛋白。这种抗体衍生物是单价的。在一个实施方式中,这种片段可彼此组合,或其它抗体片段或受体配体组合以形成“嵌合”结合分子。值得注意的是,这种嵌合分子可以含有能够结合相同分子的不同表位的取代基。

[0173] 1. 抗原结合修饰

[0174] 在相关实施方式中,抗体是所公开抗体的衍生物,例如包含与所公开抗体中的CDR序列相同的CDR序列的抗体(例如,嵌合抗体或CDR移植的抗体)。或者,可能希望进行修饰,例如将保守变化引入抗体分子中。在进行这种改变时,可以考虑氨基酸的亲水指数。亲水氨基酸指数在赋予蛋白质相互作用生物学功能方面的重要性通常为本领域中所理解的(Kyte和Doolittle,1982)。公认氨基酸的相对亲水特征有助于所得蛋白质的二级结构,二级结构又限定了蛋白质与其它分子的相互作用,其它分子包括例如酶、底物、受体、DNA、抗体、抗原等。

[0175] 本领域中还应理解,可以基于亲水性有效地进行相似氨基酸的取代。通过引用并入本公开的美国专利第4,554,101号宣称,由相邻氨基酸的亲水性所管控的蛋白质的最大

局部平均亲水性与蛋白质的生物特性相关。如美国专利第4,554,101号中所详述的,给氨基酸残基分配以下亲水性值:碱性氨基酸:精氨酸(+3.0)、赖氨酸(+3.0)和组氨酸(-0.5);酸性氨基酸:天冬氨酸(+3.0±1)、谷氨酸(+3.0±1)、天冬酰胺(+0.2)和谷氨酰胺(+0.2);亲水性非离子氨基酸:丝氨酸(+0.3)、天冬酰胺(+0.2)、谷氨酰胺(+0.2)和苏氨酸(-0.4);含硫氨基酸:半胱氨酸(-1.0)和蛋氨酸(-1.3);疏水性非芳香族氨基酸:缬氨酸(-1.5)、亮氨酸(-1.8)、异亮氨酸(-1.8)、脯氨酸(-0.5±1)、丙氨酸(-0.5)和甘氨酸(0);疏水性芳香族氨基酸:色氨酸(-3.4)、苯丙氨酸(-2.5)和酪氨酸(-2.3)。

[0176] 应理解,氨基酸可以取代具有相似亲水性的另一种氨基酸,并产生生物学或免疫学修饰的蛋白质。在这种变化中,优选亲水性值在±2内的氨基酸的取代,特别优选亲水性值在±1内的氨基酸的取代,甚至更特别优选亲水性值在±0.5内的氨基酸的取代。

[0177] 如上文所概述,氨基酸取代一般是基于氨基酸侧链取代基的相对相似性,例如其疏水性、亲水性、电荷、大小等。考虑到了各种前述特征的示范性取代是本领域的技术人员众所周知的,并且包括:精氨酸和赖氨酸;谷氨酸和天冬氨酸;丝氨酸和苏氨酸;谷氨酰胺和天冬酰胺;以及缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸。

[0178] 本公开还涵盖同种型修饰。通过将Fc区修饰为具有不同的同种型,可以实现不同的功能。例如,改为IgG₁可以增加抗体依赖性的细胞毒性,转换为A型可以改善组织分布,转换为M型可以改善效价。

[0179] 可以通过本领域技术人员已知的任何技术制备修饰的抗体,包括通过标准分子生物学技术表达,或多肽的化学合成。用于重组表达的方法在本公开件的其它地方有提到。

[0180] 2.Fc区修饰

[0181] 本公开所公开的抗体还可以被工程化改造以在Fc区内含有修饰,通常用来改变抗体的一种或多种功能特性,例如血清半衰期、补体固定、Fc受体结合和/或效应功能(例如,抗原依赖性的细胞毒性)。此外,本公开所公开的抗体可以经过化学修饰(例如,一个或多个化学部分可以连接到抗体上)或改变其糖基化的修饰,也是为了改变抗体的一种或多种功能特性。下文进一步逐个详细描述这些实施方式。残基在Fc区中的编号是Kabat的EU索引的编号。本公开所公开的抗体还包括具有修饰的(或阻断的)Fc区的抗体,以提供改变的效应功能。参见例如美国专利第5,624,821号;W02003/086310;W02005/120571;W02006/0057702。这种修饰可用于增强或抑制免疫系统的各种反应,在诊断和治疗中可能具有有益效果。Fc区的改变包括氨基酸改变(取代、缺失和插入)、糖基化或去糖基化(去糖基化也可以被称作无糖基化)以及添加多个Fc。对Fc的改变还可以改变治疗性抗体中抗体的半衰期,使得给药频率降低,从而增加了便利性并减少了材料的使用。据报道,这种突变消除了铰链区中重链间二硫桥键的异质性。

[0182] 在一个实施方式中,对CH1的铰链区进行修饰以使得铰链区中的半胱氨酸残基的数量增加或减少。这种方法进一步描述于美国专利第5,677,425号中。改变CH1的铰链区中的半胱氨酸残基的数量,例如,以促进轻链和重链的组装或增加或降低抗体的稳定性。在另一个实施方式中,修饰抗体以增加其生物半衰期。各种方法都是可能的。例如,可以引入以下突变中的一种或多种:T252L、T254S、T256F,如美国专利第6,277,375号中所述。或者,为了增加生物半衰期,可以改变抗体的CH1或CL区以使其包含取自IgG的Fc区的CH2结构域的两个环的补救受体结合表位,如美国专利第5,869,046号和第6,121,022号中所述。在其它

实施方式中,通过将至少一个氨基酸残基替换为不同的氨基酸残基来改变Fc区,从而改变抗体的效应功能。例如,可以将一个或多个选自氨基酸残基234、235、236、237、297、318、320和322的氨基酸替换为不同的氨基酸残基,使得抗体对效应配体的亲和力改变,但是保留亲本抗体的抗原结合能力。亲和力改变了的效应配体可以是例如Fc受体或补体的C1组分。这种方法进一步详细描述于美国专利第5,624,821号和第5,648,260号中。

[0183] 在另一个实施方式中,改变氨基酸位置231和239内的一个或多个氨基酸残基,从而改变抗体固定补体的能力。这种方法进一步描述于PCT公开第W0 94/29351号中。在又一个实施方式中,通过修饰在以下位置的一个或多个氨基酸来修饰Fc区以增加或降低抗体介导抗体依赖性的细胞毒性(ADCC)的能力和/或增加或降低抗体对Fc γ 受体的亲和力:238、239、243、248、249、252、254、255、256、258、264、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、309、312、315、320、322、324、326、327、329、330、331、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438或439。这种方法进一步描述于PCT公开W0 00/42072中。此外,已经定位了人类IgG1上对Fc γ R1、Fc γ RII、Fc γ RIII和FcRn的结合位点,并且已经描述了具有改善的结合的变体。在位置256、290、298、333、334和339处的特定突变显示可改善与Fc γ RIII的结合。另外,以下组合突变体显示可改善Fc γ RIII结合:T256A/S298A、S298A/E333A、S298A/K224A和S298A/E333A/K334A。

[0184] 在一个实施方式中,通过修饰残基243和264来修饰Fc区以降低抗体介导效应功能的能力和/或增加抗炎特性。在一个实施方式中,通过将位置243和264处的残基改为丙氨酸来修饰抗体的Fc区。在一个实施方式中,通过修饰残基243、264、267和328来修饰Fc区以降低抗体介导效应功能的能力和/或增加抗炎特性。在另一个实施方式中,抗体包含特定的糖基化模式。例如,可以制得无糖基化抗体(即,抗体缺乏糖基化)。例如,可以改变抗体的糖基化模式来增加抗体对抗原的亲和力或亲合力。这种修饰可以通过例如改变抗体序列内的一个或多个糖基化位点来实现。例如,可以进行一个或多个氨基酸取代,其导致一个或多个可变区框架糖基化位点的去除,从而消除该位点的糖基化。这种糖基化可以增加抗体对抗原的亲和力或亲合力。参见例如美国专利第5,714,350号和第6,350,861号。

[0185] 还可以制得这样的抗体,其中糖基化模式包括低岩藻糖基化或无岩藻糖基化的聚糖,例如聚糖上的岩藻糖基残基量减少的低岩藻糖基化抗体或无岩藻糖基化抗体。抗体还可以包括具有增加量的二等分N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc)结构的聚糖。已经证明这种改变的糖基化模式可以增加抗体的ADCC能力。可以通过例如在宿主细胞中表达抗体来实现这样的修饰,所述宿主细胞中的糖基化途径已经过基因工程改造以产生具有特定糖基化模式的糖蛋白。这些细胞在本领域中已有描述,并且可用作在其中表达本发明的重组抗体的宿主细胞,从而产生糖基化改变的抗体。例如,细胞系Ms704、Ms705和Ms709缺乏岩藻糖基转移酶基因FUT8(α (1,6)-岩藻糖基转移酶),使得在Ms704、Ms705和Ms709细胞系中表达的抗体在其碳水化合物上缺乏岩藻糖。Ms704、Ms705和Ms709FUT8 $^{-/-}$ 细胞系是通过使用两个替换载体靶向破坏CHO/DG44细胞中的FUT8基因而产生的(参见美国专利公开第20040110704号)。作为另一个实例,EP1176195描述了具有功能被破坏的FUT8基因(它编码岩藻糖基转移酶)的细胞系,使得在这种细胞系中表达的抗体通过减少或消除 α -1,6键相关酶而表现出低岩藻糖基化。EP1176195也描述了具有将岩藻糖添加到N-乙酰葡萄糖胺(其与抗体的Fc区结合)的低

酶活性或不具有该酶活性的细胞系,例如大鼠骨髓瘤细胞系YB2/0(ATCC CRL 1662)。PCT公开W003/035835描述了变体CHO细胞系Lec13细胞,其将岩藻糖与Asn(297)连接的碳水化合物连接的能力降低,也导致了在该宿主细胞中表达的抗体的低岩藻糖基化。如PCT公开W006/089231中所述,也可以在鸡蛋中产生具有修饰的糖基化谱的抗体。或者,可以在植物细胞中产生具有修饰的糖基化谱的抗体,例如Lemna(美国专利7,632,983)。在美国专利6,998,267和7,388,081中公开了在植物系统中产生抗体的方法。PCT公开W099/54342描述了经工程化以表达糖蛋白修饰糖基转移酶(例如, $\beta(1,4)$ -N-乙酰葡萄糖胺基转移酶III(GnTIII))的细胞系,使得在工程化的细胞系中表达的抗体表现出增加的二等分N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc)结构,这导致抗体的ADCC活性增加。

[0186] 或者,可以使用岩藻糖苷酶裂解掉抗体的岩藻糖残基;例如,岩藻糖苷酶 α -L-岩藻糖苷酶从抗体中去除岩藻糖残基。本公开所公开的抗体进一步包括在低等真核生物宿主细胞中,特别是在例如酵母和丝状真菌的真菌宿主细胞中产生的抗体,所述宿主细胞已经过基因工程改造以产生具有类似哺乳动物或人类的糖基化模式的糖蛋白。这些经过遗传修饰的宿主细胞相对于目前使用的哺乳动物细胞系的特别优势是能够控制细胞中产生的糖蛋白的糖基化谱,使得可以产生特定的N-聚糖结构占优势的糖蛋白的组合物(参见例如美国专利7,029,872和7,449,308)。这些经过遗传修饰的宿主细胞已被用于产生特定的N-聚糖结构占优势的抗体。

[0187] 此外,由于例如酵母或丝状真菌的真菌缺乏产生岩藻糖基化糖蛋白的能力,因此除非细胞被进一步修饰以包括用于产生岩藻糖基化糖蛋白的酶促途径,否则在这些细胞中产生的抗体将缺乏岩藻糖(参见例如PCT公开W02008112092)。在特定实施方式中,本公开所公开的抗体进一步包括在低等真核宿主细胞中产生的抗体,并且所述抗体包含岩藻糖基化和非岩藻糖基化的杂合和复合N-聚糖,包括二等分和多天线的种类,包括但不限于例如以下的N-聚糖:GlcNAc(1-4)Man3GlcNAc2;Gal(1-4)GlcNAc(1-4)Man3GlcNAc2;NANA(1-4)Gal(1-4)GlcNAc(1-4)Man3GlcNAc2。在特定实施方式中,本公开提供的抗体组合物可以包含具有至少一种选自下组的杂合N-聚糖的抗体:GlcNAcMan5GlcNAc2、GalGlcNAcMan5GlcNAc2和NANAGalGlcNAcMan5GlcNAc2。在特定方面,杂合N-聚糖是组合物中主要的N-聚糖种类。在其它方面,杂合N-聚糖是特定的N-聚糖种类,其占组合物中的杂合N-聚糖的约30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或100%。

[0188] 在特定实施方式中,本公开提供的抗体组合物包含具有至少一种选自下组的复合N-聚糖的抗体:GlcNAcMan3GlcNAc2;GalGlcNAcMan3GlcNAc2;NANAGalGlcNAcMan3GlcNAc2;GlcNAc2Man3GlcNAc2;GalGlcNAc2Man3GlcNAc2;Gal2GlcNAc2Man3GlcNAc2;NANAGal2GlcNAc2Man3GlcNAc2;以及NANA2Gal2GlcNAc2Man3GlcNAc2。在特定方面,复合N-聚糖是组合物中主要的N-聚糖种类。在其它方面,复合N-聚糖是特定的N-聚糖种类,其占组合物中的复合N-聚糖的约30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、98%、99%或100%。在特定实施方式中,N-聚糖被岩藻糖基化。一般来说,岩藻糖在N-聚糖的还原端与GlcNAc形成 $\alpha 1,3$ -键,在N-聚糖的还原端与GlcNAc形成 $\alpha 1,6$ -键,在N-聚糖的非还原端与Gal形成 $\alpha 1,2$ -键,在N-聚糖的非还原端与GlcNAc形成 $\alpha 1,3$ -键,或在N-聚糖的非还原端与GlcNAc形成 $\alpha 1,4$ -键。

[0189] 因此,在以上糖蛋白组合物的特定方面,糖型呈 $\alpha 1,3$ -键或 $\alpha 1,6$ -键岩藻糖以产生

选自下组的糖型:Man5GlcNAc2(Fuc)、GlcNAcMan5GlcNAc2(Fuc)、Man3GlcNAc2(Fuc)、GlcNAcMan3GlcNAc2(Fuc)、GlcNAc2Man3GlcNAc2(Fuc)、GalGlcNAc2Man3GlcNAc2(Fuc)、Gal2GlcNAc2Man3GlcNAc2(Fuc)、NANAGal2GlcNAc2Man3GlcNAc2(Fuc)和NANA2Gal2GlcNAc2Man3GlcNAc2(Fuc);呈 α 1,3-键或 α 1,4-键岩藻糖以产生选自下组的糖型:GlcNAc(Fuc)Man5GlcNAc2、GlcNAc(Fuc)Man3GlcNAc2、GlcNAc2(Fuc1-2)Man3GlcNAc2、GalGlcNAc2(Fuc1-2)Man3GlcNAc2、Gal2GlcNAc2(Fuc1-2)Man3GlcNAc2、NANAGal2GlcNAc2(Fuc1-2)Man3GlcNAc2和NANA2Gal2GlcNAc2(Fuc1-2)Man3GlcNAc2;或呈 α 1,2-键岩藻糖以产生选自下组的糖型:Gal(Fuc)GlcNAc2Man3GlcNAc2、Gal2(Fuc1-2)GlcNAc2Man3GlcNAc2、NANAGal2(Fuc1-2)GlcNAc2Man3GlcNAc2和NANA2Gal2(Fuc1-2)GlcNAc2Man3GlcNAc2。

[0190] 在其它方面,抗体包含高甘露糖N-聚糖,包括但不限于Man8GlcNAc2、Man7GlcNAc2、Man6GlcNAc2、Man5GlcNAc2、Man4GlcNAc2,或由Man3GlcNAc2N-聚糖结构组成的N-聚糖。在上述其它方面,复合N-聚糖进一步包括岩藻糖基化和非岩藻糖基化的二等分和多天线种类。如本公开所用的术语“N-聚糖”和“糖型”可互换使用,并且是指N-连接的寡糖,例如,通过天冬酰胺-N-乙酰葡萄糖胺键与多肽的天冬酰胺残基连接的寡糖。N-连接的糖蛋白含有与蛋白质中的天冬酰胺残基的酰胺氮连接的N-乙酰葡萄糖胺残基。

[0191] D. 单链抗体

[0192] 单链可变片段(scFv)是免疫球蛋白的重链和轻链可变区的融合体,所述可变区用短(通常是丝氨酸、甘氨酸)接头连接在一起。尽管去除了恒定区并且引入了接头肽,但这种嵌合分子保留了原始免疫球蛋白的特异性。这种修饰通常使特异性不变。过去创建这些分子是为了促进噬菌体展示,在噬菌体展示中以单个肽的形式表达抗原结合结构域非常方便。或者,可以直接从衍生自杂交瘤的亚克隆重链和轻链产生scFv。单链可变片段缺乏在完整抗体分子中发现的恒定Fc区,因此缺乏用于纯化抗体的常见结合位点(例如,蛋白质A/G)。通常可以使用蛋白质L纯化/固定这些片段,因为蛋白质L与 κ 轻链的可变区相互作用。

[0193] 柔性接头通常包含螺旋和转角促进氨基酸残基,例如丙氨酸、丝氨酸和甘氨酸。然而,其它残基也可以起作用。Tang等人(1996)使用噬菌体展示作为从蛋白质接头文库快速选择用于单链抗体(scFv)的定制接头的手段。构建随机接头文库,其中重链和轻链可变结构域的基因通过编码可变组分的18-氨基酸多肽的区段连接。将scFv谱系(约 5×10^6 个不同成员)展示在丝状噬菌体上,并用半抗原进行亲和选择。所选变体的群体表现出显著增加的结合活性,但保留了相当大的序列多样性。随后筛选1054个单独的变体,产生催化活性的scFv,其以可溶形式有效产生。序列分析显示,所选择的系链间仅有的共同特征为:接头中在V_H C末端后两个残基处有保守的脯氨酸和在其它位置存在大量的精氨酸和脯氨酸。

[0194] 本公开的重组抗体还可以涉及允许受体二聚化或多聚化的序列或部分。这些序列包括衍生自IgA的序列,其允许与J链一起形成多聚体。另一个多聚化结构域是Gal4二聚化结构域。在其它实施方式中,可以用例如生物素/抗生物素蛋白的试剂修饰链,其允许两种抗体的组合。

[0195] 在一个单独的实施方式中,可以通过使用非肽接头或化学单元连接受体轻链和重链来产生单链抗体。通常,轻链和重链将在不同的细胞中产生、纯化,然后以适当的方式连接在一起(即,重链的N端通过适当的化学桥与轻链的C端连接)。

[0196] 交联试剂用于形成结合两种不同分子的官能团的分子桥,例如稳定剂和凝结剂。

然而,预期可以产生相同类似物的二聚体或多聚体或包含不同类似物的异聚体复合物。为了逐步连接两种不同的化合物,可以使用异质双官能交联剂来消除不希望的均聚物形成。

[0197] 示例性的异质双官能交联剂含有两个反应性基团:一个与伯胺基团反应(例如,N-羟基琥珀酰亚胺),另一个与硫醇基团反应(例如,吡啶基二硫化物、马来酰亚胺、卤素等)。交联剂可以通过伯胺反应性基团与一种蛋白质(例如,所选择的抗体或片段)的赖氨酸残基反应;已经与第一种蛋白质结合交联剂通过硫醇反应性基团与另一种蛋白质(例如选择剂)的半胱氨酸残基(游离巯基)反应。

[0198] 优选采用在血液中具有合理稳定性的交联剂。已知许多类型的含二硫键的接头可成功用于缀合靶向剂和治疗剂/预防剂。可证明含有空间位阻的二硫键的接头在体内具有更高的稳定性,防止靶向肽在到达作用位点之前释放。因此,这些接头是一组连接剂。

[0199] 另一种交联试剂是SMPT,这是一种含有二硫键的双官能交联剂,其因相邻的苯环和甲基而具有“空间位阻”。人们认为,二硫键的空间位阻起到保护键免受可能存在于组织和血液中的硫醇根阴离子(例如,谷胱甘肽)的攻击的作用,从而有助于防止缀合物在所连接的药剂递送到目标部位之前脱偶联。

[0200] 与许多其它已知的交联试剂一样,SMPT交联试剂具有交联官能团的能力,所述官能团例如半胱氨酸的SH或伯胺(例如赖氨酸的 ϵ 氨基)。另一种可能类型的交联剂包括含有可裂解的二硫键的异质双官能光反应性苯基叠氮化物,例如磺基琥珀酰亚胺基-2-(对叠氮基水杨酰氨基)乙基-1,3'-二硫代丙酸酯。N-羟基-琥珀酰亚胺基与伯氨基反应,并且苯基叠氮化物(光解后)与任何氨基酸残基非选择性地反应。

[0201] 除了位阻交联剂之外,还可以根据本公开使用非位阻接头。其它被认为不含或不产生受保护的二硫化物的有用的交联剂包括SATA、SPDP和2-亚氨基硫杂环戊烷(Wawrzynczak和Thorpe,1987)。这种交联剂的用途在本领域中很好理解。另一个实施方式涉及使用柔性接头。

[0202] 美国专利第4,680,338号描述了双功能接头,其适用于产生配体与含胺聚合物和/或蛋白质的缀合物,尤其是用于与螯合剂、药物、酶、可检测标记等形成抗体缀合物。美国专利第5,141,648号和第5,563,250号公开了含有可在各种温和条件下裂解的不稳定键的可裂解缀合物。这种接头特别有用,因为目标药剂可以直接与接头结合,并且裂解可导致活性剂的释放。具体用途包括向蛋白质(例如抗体)或药物中添加游离氨基或游离巯基。

[0203] 美国专利第5,856,456号提供了肽接头,其用于连接多肽组分以制造融合蛋白,例如单链抗体。接头长度最多约50个氨基酸,带电荷的氨基酸(优选精氨酸或赖氨酸)之后跟着脯氨酸的情况至少出现一次,并且接头的特征在于稳定性更高和聚集减少。美国专利第5,880,270号公开了含有氨基氧基的接头,其适用于各种免疫诊断和分离技术。

[0204] E. 纯化

[0205] 在某些实施方式中,可以纯化本公开的抗体。如本公开所用的术语“纯化”意指可与其它组分分离的组合物,其中蛋白质相对于其天然可获得的状态被纯化至任何程度。因此,纯化的蛋白质也指脱离其天然存在的环境的蛋白质。当使用术语“基本上纯化的”时,这个名称是指蛋白质或肽形成组合物的主要组分的组合物,例如构成组合物中的蛋白质的约50%、约60%、约70%、约80%、约90%、约95%或更多。

[0206] 蛋白质纯化技术是本领域的技术人员众所周知的。这些技术在一个层面上涉及将

细胞环境粗分级分离为多肽和非多肽级分。将多肽与其它蛋白质分离后,可以使用色谱和电泳技术进一步纯化目标多肽,以实现部分或完全纯化(或纯化至同质性)。特别适合制备纯肽的分析方法是离子交换色谱、排阻色谱、聚丙烯酰胺凝胶电泳、等电聚焦。用于蛋白质纯化的其它方法包括用硫酸铵、PEG、抗体等沉淀或通过热变性,然后离心;凝胶过滤、逆相羟基磷灰石和亲和色谱;以及这些和其它技术的组合。

[0207] 在纯化本公开的抗体时,可能需要在原核或真核表达系统中表达多肽,并使用变性条件提取蛋白质。可以使用亲和柱从其它细胞组分中纯化多肽,所述亲和柱与多肽的标记部分结合。如本领域中通常已知的,人们认为可以改变进行各种纯化步骤的顺序,或者可以省略某些步骤,并且仍然产生适合制备基本上纯化的蛋白质或肽的方法。

[0208] 通常,使用结合抗体的Fc部分的试剂(即蛋白质A)分级分离完全抗体。或者,可以使用抗原同时纯化和选择适当的抗体。这些方法通常利用与支持物(例如柱子、过滤器或珠粒)结合的选择剂。抗体与支持物结合,去除(例如,洗去)污染物,并通过施加条件(盐、热等)释放抗体。

[0209] 根据本公开,本领域的技术人员将会知道用于定量蛋白质或肽的纯化程度的各种方法。这些方法包括例如确定活性级分的比活性,或通过SDS/PAGE分析评估级分内的多肽的量。评估级分纯度的另一种方法是计算级分的比活性,将其与初始提取物的比活性进行比较,并由此计算纯度。当然,用于表示活性量的实际单位将取决于选择用于纯化的特定分析技术以及所表达的蛋白质或肽是否表现出可检测的活性。

[0210] 已知多肽的迁移可以随SDS/PAGE的不同条件而变化,有时是显著的变化(Capaldi et al., 1977)。因此,应理解,在不同的电泳条件下,纯化的或部分纯化的表达产物的表观分子量可以变化。

[0211] F. 抗体组合物

[0212] 本公开还提供了包含抗LAIR1抗体和/或用于产生所述抗体的抗原的组合物。

[0213] 1. 药物组合物

[0214] 本公开提供的药物组合物包含预防或治疗有效量的抗体或其片段,和药学上可接受的载体。在一个特定实施方式中,术语“药学上可接受的”意指由联邦或州政府的管理机构批准或在美国药典或其它公认的药典中列出用于动物中,并且更特别是用于人类中。术语“载体”是指与治疗剂一起施用的稀释剂、赋形剂或媒剂。这类药物载剂可以是无菌液体,如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的油,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当静脉内施用药物组合物时,水是特定的载体。盐水溶液和右旋糖水溶液以及甘油溶液也可用作液体载体,特别是用于可注射溶液。其它合适的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。

[0215] 如果需要,所述组合物还可以含有少量润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。这些组合物可以采用溶液、悬浮液、乳液、片剂、丸剂、胶囊、粉末、缓释制剂等形式。口服制剂可以包括标准载体,例如药物级甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。合适的药剂的实例描述于Remington's Pharmaceutical Sciences中。这种组合物将含有预防或治疗有效量的优选呈纯化形式的抗体或其片段,与合适量的载体一起,以便为患者提供适当的施用形式。制剂应该适合施用模式,施用模式可以是口服、静脉内、动脉内、颊内、鼻内、雾

化、支气管吸入或通过机械通气递送。

[0216] 如本公开所述,本公开的抗体可以被配制成用于肠胃外施用,例如被配制成用于通过皮内、静脉内、肌肉内、皮下、瘤内或甚至腹膜内途径注射。或者,抗体可以通过局部途径直接施用于粘膜,例如通过滴鼻剂、吸入或通过雾化器。药学上可接受的盐包括酸盐和用无机酸或有机酸形成的盐,无机酸例如盐酸或磷酸,有机酸例如乙酸、草酸、酒石酸、扁桃酸等。用游离羧基形成的盐也可以衍生自无机碱和有机碱,无机碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁,有机碱例如异丙胺、三甲胺、2-乙基氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因(procaine)等。

[0217] 抗体的被动转移(被称为人工获得性被动免疫)通常涉及使用静脉内注射。抗体的形式可以是人类或动物血浆或血清,如用于静脉内(IVIG)或肌肉内(IG)使用的合并的人类免疫球蛋白,如来自自己免疫供体或来自从疾病中恢复的供体的高滴度人类IVIG或IG,以及如单克隆抗体(MAb)。这种免疫通常仅持续很短的一段时间,并且还可能存在超敏反应和血清病的潜在风险,特别是来自非人源的丙种球蛋白。然而,被动免疫提供即时保护。抗体将在适合注射,即无菌且可注射的载体中配制。

[0218] 通常,本公开的组合物成分单独地或以单位剂型混合在一起供应,例如,作为在密封容器(如标识了活性剂的量的安瓿或药囊)中的干燥的冻干粉末或无水浓缩物。当组合物通过输注施用,组合物可以用含有无菌药用级水或盐水的输液瓶分配。当组合物通过注射施用,可以提供一安瓿的无菌注射用水或盐水,以便可以在施用前混合成分。

[0219] 本公开的组合物可以被配制为中性或盐形式。药学上可接受的盐包括与阴离子形成的盐和与阳离子形成的盐,所述阴离子如衍生自盐酸、磷酸、乙酸、草酸、酒石酸等的阴离子;所述阳离子如衍生自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙、氢氧化铁、异丙胺、三乙胺、2-乙基氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因等的阳离子。

[0220] 2. 抗体缀合物

[0221] 本公开的抗体可以与至少一种药剂连接以形成抗体缀合物。为了增加抗体分子作为诊断剂或治疗剂的功效,常规做法是连接或共价结合或复合至少一个所期望的分子或部分。这种分子或部分可以是但不限于至少一种效应分子或报告分子。效应分子包含具有所期望的活性,例如细胞毒活性的分子。已与抗体连接的效应分子的非限制性实例包括毒素、抗肿瘤剂、治疗性酶、放射性核素、抗病毒剂、螯合剂、细胞因子、生长因子以及寡核苷酸或多核苷酸。相比之下,报告分子被定义为可以使用分析法检测的任何部分。已与抗体缀合的报告分子的非限制性实例包括酶、放射性标记、半抗原、荧光标记、磷光分子、化学发光分子、发色团、光亲和分子、有色颗粒或配体,例如生物素。

[0222] 通常优选抗体缀合物用作诊断剂。抗体诊断通常属于两类:用于体外诊断的抗体,例如用于各种免疫分析;和用于体内诊断方案的抗体,通常被称为“抗体定向成像”。许多适当的成像剂是本领域中已知的,它们与抗体连接的方法也是已知的(参见例如美国专利第5,021,236号、第4,938,948号和第4,472,509号)。所用的成像部分可以是顺磁离子、放射性同位素、荧光染料、NMR可检测物质以及X射线成像剂。

[0223] 在顺磁离子的情况下,可以通过举例提及离子,例如铬(III)、锰(II)、铁(III)、铁(II)、钴(II)、镍(II)、铜(II)、钆(III)、钐(III)、铽(III)、钆(III)、钒(II)、铽(III)、镧(III)、铈(III)和/或铕(III),其中钆是特别优选的。在例如X射线成像的其它情况下有用

的离子包括但不限于镧(III)、金(III)、铅(II),并且尤其是铋(III)。

[0224] 在用于治疗 and/或诊断应用的放射性同位素的情况下,可以提及砷²¹¹、¹⁴碳、⁵¹铬、³⁶氯、⁵⁷钴、⁵⁸钴、铜⁶⁷、¹⁵²钷、镓⁶⁷、³氢、碘¹²³、碘¹²⁵、碘¹³¹、铟¹¹¹、⁵⁹铁、³²磷、铈¹⁸⁶、铈¹⁸⁸、⁷⁵硒、³⁵硫、铟^{99m}和/或铯⁹⁰。在某些实施方式中,常常优选使用¹²⁵I,并且铟^{99m}和/或铟¹¹¹由于其低能量和适用于长距离检测,常常也是优选的。可以根据本领域中众所周知的方法产生本公开的放射性标记的单克隆抗体。例如,单克隆抗体可以通过与碘化钠和/或碘化钾和化学氧化剂(例如次氯酸钠)或酶氧化剂(例如乳过氧化物酶)接触来碘化。根据本公开的单克隆抗体可以通过配体交换方法用铟^{99m}标记,例如,通过用亚锡溶液还原高铟酸盐(pertechnate),将还原后的铟螯合到Sephadex柱上并对此柱施加抗体。或者,可以使用直接标记技术,例如通过孵育高铟酸盐、还原剂(例如SNC1₂)、缓冲溶液(例如邻苯二甲酸钠钾溶液)以及抗体。常用于将金属离子态的放射性同位素与抗体相结合的中间官能团是二乙烯三胺五乙酸(DTPA)或乙二胺四乙酸(EDTA)。

[0225] 预期用作缀合物的荧光标记包括Alexa 350、Alexa 430、AMCA、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665、BODIPY-FL、BODIPY-R6G、BODIPY-TMR、BODIPY-TRX、级联蓝(Cascade Blue)、Cy3、Cy5、6-FAM、异硫氰酸荧光素、HEX、6-JOE、俄勒冈绿(Oregon Green)488、俄勒冈绿500、俄勒冈绿514、太平洋蓝(Pacific Blue)、REG、罗丹明绿(Rhodamine Green)、罗丹明红(Rhodamine Red)、肾造影剂(Renographin)、ROX、TAMRA、TET、四甲基罗丹明(Tetramethylrhodamine)和/或德克萨斯红(Texas Red)。

[0226] 本公开中考虑的另一类抗体缀合物是打算主要用于体外的抗体缀合物,其中抗体与二级结合配体和/或酶(酶标签)连接,其在与发色底物接触时将产生有色产物。合适的酶的实例包括脲酶、碱性磷酸酶、(辣根过氧化物酶)过氧化氢酶或葡萄糖氧化酶。优选的二级结合配体是生物素和抗生物素蛋白以及链霉抗生物素蛋白化合物。这种标记的使用是本领域的技术人员众所周知的,并且描述于例如美国专利3,817,837、3,850,752、3,939,350、3,996,345、4,277,437、4,275,149和4,366,241中。

[0227] 另一种已知的将分子与抗体位点特异性连接的方法包含抗体与基于半抗原的亲标记的反应。基本上,基于半抗原的亲标记与抗原结合位点中的氨基酸反应,从而破坏此位点并阻断特异性抗原反应。然而,这可能不是有利的,因为它导致抗体缀合物丧失抗原结合。

[0228] 还可以使用含有叠氮基的分子,通过由低强度紫外光产生的反应性氮宾中间物与蛋白质形成共价键(Potter和Haley,1983)。具体来说,嘌呤核苷酸的2-和8-叠氮基类似物已被用作定点光探针以鉴定粗细胞提取物中的核苷酸结合蛋白(Owens和Haley,1987; Atherton et al.,1985)。2-和8-叠氮基核苷酸还被用于定位纯化的蛋白质的核苷酸结合结构域(Khatoun et al.,1989;King et al.,1989;Dholakia et al.,1989),并且可被用作抗体结合剂。

[0229] 本领域已知几种方法用于抗体与其缀合物部分的连接或缀合。一些连接方法涉及使用金属螯合复合物,例如使用与抗体连接的有机螯合剂,如二乙烯三胺五乙酸酐(DTPA); 乙烯三胺四乙酸;N-氯-对甲苯磺酰胺;和/或四氯-3 α -6 α -二苯基甘脲-3(美国专利第4,472,509号和第4,938,948号)。单克隆抗体也可以在例如戊二醛或高碘酸盐的偶合剂存在下与酶反应。在这些偶合剂存在下或通过与异硫氰酸酯反应制备具有荧光素标志物的缀合

物。在美国专利4,938,948中,使用单克隆抗体实现乳腺肿瘤的成像,并且使用例如甲基-对羟基苯甲亚氨酸酯或N-琥珀酰亚胺基-3-(4-羟苯基)丙酸酯的接头将可检测的成像部分与抗体结合。

[0230] 在其它实施方式中,考虑使用不改变抗体结合位点的反应条件,通过在免疫球蛋白的Fc区中选择性地引入巯基来衍生免疫球蛋白。现有技术公开了根据这种方法产生的抗体缀合物可展现改善的寿命、特异性和灵敏性(美国专利第5,196,066号,以引用的方式并入本公开中)。效应分子或报告分子的位点特异性连接,其中报告分子或效应分子与Fc区中的碳水化合物残基缀合,也已被公开在文献(O'Shannessy et al.,1987)中。据报道,这种方法产生诊断和治疗上有前景的抗体,目前正在对所述抗体进行临床评估。

[0231] G. 使用方法

[0232] 本公开进一步提供本公开提供的单克隆抗体或其抗原结合片段的使用方法。

[0233] 1. 癌症的治疗

[0234] 癌症.虽然过度增生性疾病可能与任何导致细胞开始不受控制地复制的疾病相关,但典型的例子是癌症。癌症的关键要素之一是细胞的正常凋亡周期被中断,因此中断细胞生长的药剂作为治疗这些疾病的治疗剂是重要的。这里,潜在的要求是在癌细胞表面上,并且特别是在癌症干细胞表面上,或在因为LAIR1的这种存在而受到抑制的免疫细胞的表面上,存在LAIR1。

[0235] 可以根据本公开治疗的癌细胞包括但不限于来自膀胱、血液、骨骼、骨髓、脑、乳房、结肠、食道、胃肠道、牙龈、头、肾脏、肝脏、肺、鼻咽、颈、卵巢、前列腺、皮肤、胃、胰脏、睾丸、舌、子宫颈或子宫的细胞。另外,癌症可以特定地属于以下组织学类型,尽管癌症并不限于这些:恶性赘生物;癌瘤;未分化癌瘤;巨细胞癌和梭细胞癌;小细胞癌;乳头状癌;鳞状细胞癌;淋巴上皮癌;基底细胞癌;毛母质癌;移行细胞癌;乳头状移行细胞癌;腺癌;恶性胃泌素瘤;胆管癌;肝细胞癌;组合肝细胞癌和胆管癌;小梁状腺癌;腺样囊性癌;腺瘤息肉中的腺癌;家族性结肠息肉病腺癌;实体癌瘤;恶性类癌肿瘤;腮-肺泡腺癌;乳头状腺癌;嫌色细胞癌;嗜酸细胞癌;嗜酸性腺癌;嗜碱性癌;透明细胞腺癌;颗粒状细胞癌;滤泡性腺癌;乳头状和滤泡性腺癌;非包膜硬化性癌;肾上腺皮质癌;子宫内膜样癌;皮肤附属器癌;大汗腺癌;皮脂腺癌;耵聍腺腺癌;粘液表皮样癌;囊腺癌;乳头状囊腺癌;乳头状浆液囊腺癌;粘液性囊腺癌;粘液性腺癌;印戒细胞癌;浸润性管癌;髓质癌;小叶癌;炎性癌;乳腺佩吉特病(Paget's disease);腺泡细胞癌;腺鳞癌;腺癌伴鳞状化生;恶性胸腺瘤;恶性卵巢间质瘤;恶性卵泡膜细胞瘤;恶性粒层细胞瘤;恶性睾丸胚细胞瘤;塞特利氏细胞癌(sertoli cell carcinoma);恶性莱迪希细胞肿瘤(Leydig cell tumor);恶性脂质细胞肿瘤;恶性副神经节瘤;恶性乳腺外副神经节瘤;嗜铬细胞瘤;筋膜纤维肉瘤;恶性黑色素瘤;无色素性黑色素瘤;浅表扩散性黑色素瘤;巨大色素痣中的恶性黑色素瘤;上皮样细胞黑色素瘤;恶性蓝痣;肉瘤;纤维肉瘤;恶性纤维组织细胞瘤;粘液肉瘤;脂肪肉瘤;平滑肌肉瘤;横纹肌肉瘤;胚胎横纹肌肉瘤;腺泡状横纹肌肉瘤;基质肉瘤;恶性混合瘤;苗勒混合瘤(Mullerian mixed tumor);肾胚细胞瘤;肝胚细胞瘤;癌肉瘤;恶性间叶瘤;恶性布伦纳瘤(Brenner tumor);恶性叶状肿瘤;滑膜肉瘤;恶性间皮瘤;无性细胞瘤;胚胎性癌;恶性畸胎瘤;恶性卵巢甲状腺瘤;绒膜癌;恶性中肾瘤;血管内皮瘤;恶性血管内皮瘤;卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma);恶性血管外皮细胞瘤;淋巴管肉瘤;骨肉瘤;密质旁骨肉瘤;软骨肉瘤;恶性成软骨细胞瘤;

间充质软骨肉瘤；骨巨细胞瘤；尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)；恶性牙源性肿瘤；成釉细胞性牙肉瘤；恶性成釉细胞瘤；成釉细胞性纤维肉瘤；恶性松果体瘤；脊索瘤；恶性神经胶质瘤；室管膜瘤；星形细胞瘤；原浆性星形细胞瘤；肌原纤维性星形细胞瘤；成星形细胞瘤；成胶质细胞瘤；少突神经胶质瘤；成少突神经胶质瘤；原始神经外胚层；小脑肉瘤；成神经节胶质神经瘤；成神经细胞瘤；成视网膜细胞瘤；嗅觉神经性肿瘤；恶性脑膜瘤；神经纤维肉瘤；恶性神经鞘瘤；恶性颗粒状细胞瘤；恶性淋巴瘤；霍奇金氏病(Hodgkin's disease)；副肉芽肿；小淋巴细胞性恶性淋巴瘤；大细胞弥漫性恶性淋巴瘤；滤泡性恶性淋巴瘤；蕈样真菌病；其它指定的非霍奇金氏淋巴瘤；恶性组织细胞增多病；多发性骨髓瘤；肥大细胞肉瘤；免疫增生性小肠疾病；白血病；淋巴性白血病；浆细胞白血病；红白血病；淋巴肉瘤细胞白血病；骨髓性白血病；嗜碱性白血病；嗜酸性白血病；单核细胞性白血病；肥大细胞白血病；成巨核细胞性白血病；髓系肉瘤；以及毛细胞白血病。在某些方面，肿瘤可以包含骨肉瘤、血管肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、尤文氏肉瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤或白血病。

[0236] 2. 急性骨髓性白血病

[0237] 急性骨髓性白血病(AML)，也被称为急性骨髓白血病或急性非淋巴细胞白血病(ANLL)，是骨髓血细胞系的癌症，其特征在于在骨髓中累积的异常白血细胞快速生长，并干扰正常血细胞的产生。AML是影响成人的最常见的急性白血病，并且其发病率随年龄增长而增加。虽然AML是一种相对罕见的疾病，占美国癌症死亡人数的约1.2%，但随着人口老龄化，其发病率预计会增加。

[0238] AML的症状是由白血病细胞替代正常骨髓引起的，其引起红血细胞、血小板和正常白血细胞的下降。这些症状包括疲劳、呼吸急促、容易瘀伤和出血以及感染风险增加。已经确定了几种风险因素和染色体异常，但具体病因尚不清楚。作为急性白血病，AML进展迅速，并且如果不治疗，通常在数周或数月内致命。

[0239] AML具有几种亚型；治疗和预后因亚型而异。五年存活率从15-70%不等，并且复发率从33-78%不等，取决于亚型。AML最初用化疗治疗，旨在诱导缓解；患者可能继续接受额外的化疗或造血干细胞移植。最近对AML遗传学的研究的结果是有实验可以预测哪种药物或哪些药物可能对特定患者最有效以及所述患者可能存活多久。

[0240] AML的大多数体征和症状是由白血病细胞替代正常血细胞引起的。缺乏正常的白血细胞生成使患者容易感染；虽然白血病细胞本身衍生自白血细胞前体，但它们没有抗感染能力。红血细胞计数下降(贫血)可导致疲劳、面色苍白和呼吸急促。缺乏血小板可导致容易瘀伤或出血，伴有轻微创伤。

[0241] AML的早期体征常常是模糊的和非特异性的，并且可能类似于流感或其它常见疾病的体征。一些常见的症状包括发烧、疲劳、体重减轻或食欲不振、呼吸急促、贫血、容易瘀伤或出血、瘀斑(由出血引起的皮肤下的扁平的针头大小的斑点)、骨骼和关节疼痛以及持续性或频繁感染。

[0242] AML中可能出现脾脏肿大，但这通常是轻微的和无症状的。与急性成淋巴细胞性白血病相反，AML中罕有淋巴结肿胀。约10%的时候，皮肤以皮肤白血病的形式涉及其中。AML很少会出现斯维特综合征(Sweet's syndrome)，即皮肤的副肿瘤性炎症。

[0243] 由于白血病细胞浸润到牙龈组织中，一些患有AML的患者可能经历牙龈肿胀。白血病的第一个迹象很少会是在骨髓外发生实体白血病肿块或肿瘤，称为绿色瘤。偶尔，一个人

可能没有症状,白血病可能是在血常规检测期间偶然发现的。

[0244] 已经鉴定了许多会发展出AML的风险因素,包括:其它血液病症、化学暴露、电离辐射以及遗传学。

[0245] “白血病前期”血液病症,例如骨髓增生异常综合征或骨髓增生性疾病,可以演变为AML;确切的风险取决于MDS/MPS的类型。暴露于抗癌化疗,特别是烷化剂,会增加随后发生AML的风险。化疗后约三到五年风险最高。其它化疗剂,特别是表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)和蒽环类药物(anthracycline),也与治疗相关的白血病有关。这些治疗相关的白血病常常与白血病细胞中的特定染色体异常有关。苯和其它芳香族有机溶剂的职业化学暴露作为AML的病因是有争议的。已知苯和其许多衍生物在体外是致癌的。虽然一些研究表明对苯的职业性暴露与AML风险增加之间存在联系,但其它研究表明,归因危险度(如果有的话)很小。大量的电离辐射暴露会增加AML的风险。AML的遗传风险似乎是存在的。据报道,一个家庭中多个AML病例发展的速度高于仅凭概率预测的速度。几种先天性病状可能会增加白血病的风险;最常见的很可能是唐氏综合症(Down syndrome),它与AML风险增加10到18倍有关。

[0246] AML诊断的第一个线索通常是全血细胞计数的异常结果。虽然过量的异常白血细胞(白细胞增多症)是常见的发现,并且有时会看到白血病母细胞,但AML也可能出现孤立性的血小板、红血细胞减少,或甚至是低白血细胞计数(白细胞减少症)。虽然当存在循环白血病母细胞时可以通过检查外周血涂片来进行AML的推定诊断,但确定的诊断通常需要足够的骨髓穿刺和活检。

[0247] 通过光学显微镜以及流式细胞仪检查骨髓或血液,以诊断白血病的存在,将AML与其它类型的白血病(例如,急性成淋巴细胞性白血病-ALL)区分开来,并对疾病的亚型进行分类(见下文)。通常还通过常规细胞遗传学或荧光原位杂交法测试骨髓或血液样品的染色体异常。还可以进行遗传学研究以寻找基因中的特定突变,例如FLT3、核磷蛋白和KIT,其可能影响疾病的结果。

[0248] 血液和骨髓涂片上的细胞化学染色有助于区分AML和ALL,以及AML的亚分类。在大多数情况下,髓过氧化物酶或苏丹黑染色和非特异性酯酶染色组合将提供所需的信息。髓过氧化物酶或苏丹黑反应最有助于确定AML并将其与ALL区分开来。非特异性酯酶染色用于鉴定AML中的单核细胞组分,并将低分化的成单核细胞性白血病和ALL区分开来。

[0249] AML的诊断和分类可能具有挑战性,并且应由合格的血液病理学家或血液学家进行。在直接的情况下,某些形态特征(如奥尔氏杆)或特定的流式细胞仪结果的存在可以区分AML与其它白血病;然而,在没有这些特征的情况下,诊断可能更困难。

[0250] 根据广泛使用的WHO标准,通过证明白血病髓细胞涉及超过20%的血液和/或骨髓来确定AML的诊断。法国-美国-英国(FAB)分类有点更严格,关于AML的诊断,需要骨髓(BM)或外周血(PB)中至少30%的母细胞百分比。必须小心区分AML与“白血病前期”病状,例如骨髓增生异常或骨髓增生性综合征,这些病症的治疗方法不同。

[0251] 因为急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia,APL)具有最高的可治愈性并且需要独特形式的治疗,所以快速确定或排除这种白血病亚型的诊断是非常重要的。对血液或骨髓进行的荧光原位杂交常常用于此目的,因为它容易鉴定表征APL的染色体易位[t(15;17)(q22;q12);]。还需要分子检测PML/RARA融合蛋白的存在,PML/RARA融合

蛋白是所述易位的致癌产物。

[0252] AML的一线治疗主要由化疗组成,并且分为两个阶段:诱导和缓解后(或巩固)治疗。诱导治疗的目标是通过将白血病细胞数量减少到不可检测的水平来实现完全缓解;巩固治疗的目标是消除任何残留的不可检测的疾病并实现治愈。如果诱导化疗失败或在患者复发后,通常会考虑造血干细胞移植,尽管移植有时也被用作高危疾病患者的一线治疗。

[0253] 除M3以外的所有FAB亚型通常用阿糖胞苷(ara-C)和蒽环类药物(最常见的是柔红霉素(daunorubicin))进行诱导化疗。这种诱导化疗方案被称为“7+3”(或“3+7”),因为阿糖胞苷连续七天通过连续IV输注给予,而蒽环类药物连续三天通过IV推注给予。通过这种方案,高达70%的患者将实现缓解。也可以使用其它替代诱导方案,包括单独的高剂量阿糖胞苷、类似FLAG的方案或研究药剂。由于治疗的毒性作用(包括骨髓抑制和感染风险增加),可能无法向老年人提供诱导化疗,而是可能选择包括不太强烈的化疗或姑息护理。

[0254] 除了通常使用蒽环类药物的诱导化疗之外,AML的M3亚型,也被称为急性早幼粒细胞白血病(APL),几乎普遍用药物全反式维甲酸(ATRA)治疗。必须注意防止弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC),当前髓细胞将其颗粒内容物释放到外周循环中时,弥散性血管内凝血使APL的治疗变得复杂。通过已被充分证明的治疗方案,APL非常容易治愈。

[0255] 诱导期的目标是达到完全缓解。完全缓解并不意味着疾病已经治愈;而是,它表示可用的诊断方法检测不到疾病。约50%-75%的新诊断的成人可以获得完全缓解,尽管该比例可能随着上述预后因素而变化。缓解期的长短取决于原始白血病的预后特征。一般来说,如果没有额外的巩固治疗,所有缓解都将失败。

[0256] 甚至在实现完全缓解后,仍然可能存在数量太小而不能用现有诊断技术检测到的白血病细胞。如果没有给予进一步的缓解后或巩固治疗,几乎所有患者最终都会复发。因此,需要更多的治疗来消除不可检测的疾病并防止复发,即实现治愈。

[0257] 基于患者的预后因素(见上文)和整体健康状况,将特定类型的缓解后治疗个体化。对于预后良好的白血病(即,inv(16)、t(8;21)和t(15;17)),患者通常将经历额外的三到五个疗程的强化化疗,被称为巩固化疗。对于高复发风险的患者(例如,具有高风险细胞遗传学、潜在MDS或治疗相关AML的患者),如果患者能够耐受移植并且具有合适的供体,那么通常推荐同种异体干细胞移植。中度风险AML(不属于良性风险或高风险组的正常细胞遗传学或细胞遗传学变化)的最佳缓解后治疗不太明确并且取决于具体情况,包括患者的年龄和整体健康状况、患者的个人价值以及是否有合适的干细胞供体。

[0258] 对于不符合干细胞移植条件的患者,在巩固完成后用组胺二盐酸盐(塞普林(Ceplene))和白细胞介素2(普罗金(Proleukin))的组合进行免疫治疗已被证明可将绝对复发风险降低14%,体现为维持缓解的可能性增加50%。

[0259] 对于患有复发性AML的患者,唯一经证实的潜在治愈性疗法是造血干细胞移植,如果尚未进行的话。在2000年,单克隆抗体连接的细胞毒性剂吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)(麦罗塔(Mylotarg))在美国被批准用于年龄超过60岁的患有复发性AML且不是高剂量化疗候选者的患者。这种药物于2010年由其制造商辉瑞(Pfizer)自愿退出市场,并且后来于2017年由辉瑞重新推出,并附有修改后的处方信息(prescribing information,PI)。由于复发性AML的治疗选择非常有限,因此可以提供姑息护理。

[0260] 患有复发性AML且不是干细胞移植候选者或在干细胞移植后复发的患者可以在临床试验中提供治疗,因为常规治疗选择是有限的。正在研究的药剂包括细胞毒性药物,例如氯法拉滨(clofarabine),以及靶向疗法,例如法呢基转移酶抑制剂、地西他滨(decitabine)以及MDR1(多药耐药蛋白)抑制剂。对于复发性急性早幼粒细胞白血病(APL),三氧化二砷已经过试验测试并得到了美国FDA的批准。与ATRA一样,三氧化二砷对其它AML亚型不起作用。

[0261] 虽然急性骨髓性白血病是可治愈的疾病,但是特定患者的治愈机会取决于许多预后因素。AML中的一个最重要的预后因素是细胞遗传学或白血病细胞的染色体结构。某些细胞遗传学异常与非常好的结果有关(例如,急性早幼粒细胞白血病中的(15:17)易位)。约一半的AML患者具有“正常”的细胞遗传学;他们属于中等风险组。已知许多其它细胞遗传学异常与不良预后和治疗后复发的高风险有关。

[0262] 由预先存在的骨髓增生异常综合征(MDS)或骨髓增生性疾病(所谓的继发性AML)引起的AML具有较差的预后,在针对另一种既往恶性肿瘤的化疗之后出现的治疗相关的AML也是如此。这两个事实都与高比例的不利细胞遗传学异常有关。

[0263] 在一些研究中,年龄>60岁且乳酸脱氢酶水平升高也与较差的结果有关。与大多数形式的癌症一样,体力状况(Performance Status,即,患者的一般身体状况和活动水平)也在预后中起主要作用。

[0264] FLT3内部串联重复(internal tandem duplication,ITD)已被证明赋予AML较差的预后。用更积极的疗法,例如首次缓解中的干细胞移植来治疗这些患者尚未被证明可以提高长期存活率。FLT3的ITD可能与白细胞淤滞有关。在2017年,诺华(Novartis)收到了美国食品和药物管理局(US Food and Drug Administration,FDA)对Rydapt®(米哚妥林(midostaurin),以前的PKC412)的批准,批准其与化疗组合用于在新诊断的患者中治疗急性骨髓性白血病(AML),这些患者经FDA批准的测试检测呈FMS样酪氨酸激酶3突变阳性(FLT3+)。

[0265] 研究人员正在研究AML中的c-KIT突变的临床意义。这些突变普遍存在,并且因为酪氨酸激酶抑制剂的可用性而临床相关,所述酪氨酸激酶抑制剂包括例如能够在药理学上阻断c-KIT活性的伊马替尼(imatinib)和舒尼替尼(sunitinib)。作为预后因素或治疗靶标而被研究的其它基因包括CEBPA、BAALC、ERG和NPM1。

[0266] 3. 急性成淋巴细胞性白血病(ALL)

[0267] 急性成淋巴细胞性白血病(ALL)或急性淋巴性白血病是白血病(或白血细胞癌)的急性形式,其特征在于被称为成淋巴细胞的癌性未成熟白血细胞的过量产生。在患有ALL的人中,成淋巴细胞在骨髓中过量产生并且不断繁殖,通过抑制骨髓中正常细胞(例如红血细胞和白血细胞以及血小板)的产生以及通过浸润到其它器官而导致损伤和死亡。ALL在儿童时期最常见,峰值发病率出现在2-5岁,并且在老年时达到另一个峰值。

[0268] ALL的症状指示功能性血细胞的产生减少,因为白血病浪费了骨髓的资源,骨髓通常用于产生新的功能性血细胞。这些症状可以包括发烧、感染(尤其是由于中性粒细胞减少症所导致的细菌感染,如肺炎;此类感染的症状包括呼吸急促、胸痛、咳嗽、呕吐、肠道或膀胱习惯改变)的风险增加、出血倾向增加(由于血小板减少症)以及指示贫血的迹象,包括面色苍白、心动过速(高心率)、疲劳和头痛。

[0269] 美国每年报道约6,000例病例;其它国家的统计数据很难得到,尽管已知在美国、意大利和哥斯达黎加(Costa Rica)更为常见。治愈是一个现实的目标,并且受影响的儿童中超过80%实现了治愈,但只有20-40%的成人能被治愈。“急性”是指疾病与慢性淋巴细胞性白血病相区别的相对较短的时间过程,慢性淋巴细胞性白血病具有多年的潜在时间过程。

[0270] 症状不是特定针对ALL的,但会恶化到寻求医疗帮助的程度。这些症状是由于缺乏正常和健康的血细胞所导致的,因为这些细胞被恶性和未成熟的白细胞(白血细胞)挤掉了。因此,患有ALL的人会因其红细胞(红血细胞)、白细胞和血小板的功能障碍而出现症状。可能显示异常的化验包括血细胞计数检测、肾功能检测、电解质检测以及肝酶检测。

[0271] ALL的体征和症状是各种各样的,但是由骨髓置换和/或器官浸润产生,并且包括全身虚弱和疲劳、贫血、头晕、频繁或不明原因的发烧和感染、体重减轻和/或食欲不振、过度和不明原因的瘀伤、骨痛、关节疼痛(由“胚”细胞从骨髓腔扩散到骨表面或关节中引起)、呼吸困难、淋巴结、肝脏和/或脾脏肿大、下肢和/或腹部凹陷性水肿(肿胀)以及瘀斑,瘀斑是由于血小板水平低而在皮肤中出现的微小红点或线。

[0272] 一般来说,癌症是由DNA损伤引起的,DNA损伤通过增加引起生长的化学信号或通过中断控制生长的化学信号而导致细胞不受控制地生长并全身扩散。损伤可以通过融合基因的形成以及通过原癌基因与另一基因(例如T细胞受体基因)的启动子毗邻所导致的原癌基因的失调而引起。这种损伤可能是由环境因素引起的,例如化学物质、药物或辐射等,并且在有丝分裂或其它正常过程中天然发生(尽管细胞具有许多有助于减少这种情况的DNA修复机制)。

[0273] ALL与动物和人类暴露于辐射和化学物质有关。高水平的辐射暴露是已知的患上白血病的风险因素,正如对广岛和长崎的原子弹暴露幸存者的研究所发现的那样。在动物中,对苯和其它化学物质的暴露会导致白血病。流行病学研究已将白血病与工作场所的化学物质暴露联系起来,但这些研究不是结论性的。一些证据表明,在用放射和化疗治疗过其它癌症的个体中,会因为所述治疗而发展出继发性白血病。

[0274] 诊断ALL以病史、体格检查、全血细胞计数和血液涂片开始。因为症状如此常见,所以必须排除许多其它具有相似症状的疾病。通常,白血细胞计数越高,预后越差。在大多数情况下,血液涂片上可见母细胞(母细胞是所有免疫细胞系的前体(干细胞))。骨髓活检是ALL的确凿证据。腰椎穿刺(也被称为脊椎穿刺)将指示脊柱和大脑是否已被侵入。

[0275] 病理学检查、细胞遗传学(特别是费城染色体(Philadelphia chromosome)的存在)以及免疫表型分型能够确定成髓细胞性细胞(嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞或嗜碱性粒细胞)还是成淋巴细胞性细胞(B淋巴细胞或T淋巴细胞)有问题。RNA测试能够确定疾病的侵袭性如何;不同的突变与较短的还是较长的存活期有关。免疫组织化学检测可以揭示白血病细胞表面上的TdT或CALLA抗原。TdT是在前T细胞和前B细胞的发育早期表达的蛋白质,而CALLA是在80%的ALL病例中发现的并且也在CML的“原始细胞危象(blast crisis)”中发现的抗原。医学成像(例如超声或CT扫描)能够发现其它器官受到的侵入,所述其它器官通常是肺、肝脏、脾脏、淋巴结、脑、肾脏以及生殖器官。

[0276] 越早检测到急性淋巴细胞性白血病,治疗越有效。目的是诱导持久的缓解,持久的缓解被定义为体内不存在可检测的癌细胞(通常是骨髓中的母细胞少于5%)。急性白血病

的治疗可以包括化疗、类固醇、放射疗法、强化组合治疗(包括骨髓或干细胞移植)以及生长因子。

[0277] 化疗是首选的初始治疗。大多数ALL患者将接受不同治疗的组合。由于恶性细胞的全身分布,所以没有手术可供选择。一般来说,针对ALL的细胞毒性化疗以多种组合形式组合多种抗白血病药物。针对ALL的化疗由三个阶段组成:缓解诱导、强化和维持治疗。

[0278] 由于化疗方案是密集并且长期的(在GMALL UKALL、HyperCVAD或CALGB方案的情况下,常常约2年;对于ALL,对于接受COG方案的男性为约3年2个月;对于女性为2年2个月,男性更久,因为睾丸是一个潜在的储存器),所以许多患者具有插入大静脉中的静脉内导管(被称为中心静脉导管或希克曼线(Hickman line)),或Portacath,Portacath是一种锥形孔口,具有硅酮鼻,以手术方式种植在皮下,通常靠近锁骨,并且由于portacath的低感染风险和长期生存能力,portacath是可用的最有效的产品。

[0279] 放射疗法(或放疗)用于具有高疾病负荷的疼痛的骨区域,或作为骨髓移植准备过程的一部分(全身照射)。呈全脑放射形式的放射也用于中枢神经系统预防,以预防脑中白血病的复发。全脑预防性放射过去是儿童ALL治疗的常用方法。最近的研究显示,CNS化疗提供的结果是有利的,但发育副作用较小。因此,全脑放射的使用受到更多限制。成人白血病方面的大多数专家已经放弃使用放射疗法进行CNS预防,改为使用鞘内化疗。

[0280] 对于复发性ALL的一些亚型,与化疗组合针对例如蛋白酶体的生物学靶标在临床试验中给出了有前景的结果。基于生物学靶标对白血病成淋巴细胞的组合作用对生物学靶标进行选择,产生了用于改善ALL治疗效果的临床试验。在正在进行的临床试验中,CD19-CD3双特异性单克隆鼠抗体布林莫单抗(Blinatumomab)显示出巨大的前景。

[0281] 已经开发了嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)作为ALL的有前景的疗法。这种技术使用被设计成用于识别细胞表面标志物CD19的单链可变片段(scFv)作为治疗ALL的方法。CD19是在所有B细胞上发现的分子,并且可以用作区分患者中的潜在恶性B细胞群体的手段。在这种疗法中,用CD19抗原免疫小鼠并产生抗CD19抗体。从与骨髓瘤细胞系融合的小鼠脾细胞发育的杂交瘤可以被开发为编码CD19特异性抗体的cDNA的来源。对cDNA进行测序,并使用小的肽接头将编码这些抗体的可变重链和可变轻链的序列克隆在一起。这样得到的序列编码scFv。它可以被克隆到转基因中,所述转基因编码将变成CAR的胞内结构域的部分。被用作胞内结构域的亚基存在不同的排列,但它们一般由与scFv连接的铰链区、跨膜区、如CD28的共刺激分子的细胞内区以及含有ITAM重复序列的CD3- ζ 的细胞内结构域组成。通常包括的其它序列是:4-1bb和OX40。然后将含有scFv和胞内结构域序列的最终转基因序列插入从患者获得并在体外扩增的免疫效应细胞中。在先前的试验中,这些已经是一类能够产生细胞毒性的T细胞。将DNA插入效应细胞可以通过几种方法完成。最常见的是,使用编码转基因的慢病毒来完成。假型化自身失活的慢病毒已被证明是将所期望的转基因稳定地插入靶细胞基因组DNA的有效方法。其它方法包括电穿孔和转染,但这些方法的功效受到限制,因为转基因表达会随着时间的推移而减少。然后将基因修饰的效应细胞移植回患者体内。通常,这个过程与调节方案(例如,环磷酰胺)组合在一起进行,所述调节方案已被证明可增强所输注的T细胞的作用。这种效应是由于免疫空间位(immunologic space niche)的产生而产生的。所述过程总体上产生效应细胞,通常是T细胞,所述T细胞能够以不依赖主要组织相容性复合体的方式识别肿瘤细胞抗原并引发细胞毒性应答。

[0282] 4. 慢性成淋巴细胞性白血病 (CLL)

[0283] B细胞慢性淋巴细胞性白血病 (B-CLL), 也被称为慢性淋巴性白血病 (chronic lymphoid leukemia, CLL), 是成人中最常见的白血病 (白血细胞的一种癌症) 类型。CLL影响B细胞淋巴细胞, 其起源于骨髓, 在淋巴结中发育, 并且通常通过产生抗体来抵抗感染。在CLL中, B细胞的生长失去控制并在骨髓和血液中累积, 在那里它们挤掉了健康的血细胞。CLL是小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL) 的一个阶段, 小淋巴细胞性淋巴瘤是一种B细胞淋巴瘤, 主要存在于淋巴结中。CLL和SLL被认为是相同的潜在疾病, 只是外在表现不同。CLL是一种成人疾病。大多数 (>75%) 新诊断患有CLL的人年龄超过50岁, 而且大多数是男性。但是, 在极少数情况下, 它可能出现在青少年中, 并且偶尔出现在儿童中。其中一些可能与遗传的倾向有关。

[0284] 大多数人诊断结果为常见的显示高白血细胞计数的血液检测, 没有症状, 但是, 随着CLL的进展, CLL导致淋巴结、脾脏和肝脏肿胀, 并最终导致贫血和感染。早期CLL不治疗, 晚期CLL用化疗和单克隆抗体治疗。

[0285] DNA分析区分了两种主要的CLL类型, 它们有不同的存活时间。标志物ZAP-70阳性的CLL的平均存活期为8年, 而ZAP-70阴性的CLL的平均存活期超过25年。许多疾病进展缓慢的患者, 特别是年龄较大的患者, 可以放心, 并且可能在其一生中都不需要任何治疗。

[0286] 大多数人诊断结果为常见的显示高白血细胞计数的血液检测, 没有症状。不太常见的是, CLL可能出现淋巴结肿大而没有高白血细胞计数或没有血液中有疾病的证据。这被称为小淋巴细胞性淋巴瘤。在一些个体中, 只有在肿瘤细胞充满骨髓, 导致贫血, 产生疲劳或虚弱之后, 才会发现疾病。

[0287] 在全血细胞计数 (CBC) 检查中, 如果存在淋巴细胞增多 (即, 一种白血细胞的增加), 通常首先怀疑是CLL。这通常是常规就诊时的偶然发现。大多数情况下, 淋巴细胞计数是每微升 (μl) 血液大于4000个细胞, 但可能更高。老年人中存在淋巴细胞增多的, 应强烈怀疑是CLL, 并且除非临床上不必要, 否则应进行验证性诊断检查, 特别是流式细胞术。

[0288] CLL的诊断是基于证明血液、骨髓或组织中异常的B淋巴细胞群体在细胞表面上显示出不寻常但特征性的分子模式。这种非典型分子模式包括细胞表面标志物分化簇5 (CD5) 和分化簇23 (CD23) 的共表达。另外, 一个个体内的所有CLL细胞都是克隆的, 即在遗传上是相同的。实际上, 这是通过在异常B细胞的整个群体上仅检测到互斥的抗体轻链之一 κ 或 λ 来推断的。正常B淋巴细胞由不同的产抗体细胞的混合物组成, 产生 κ 和 λ 表达细胞的混合物。产生 κ 和 λ 链的B细胞的非正常分布是证明克隆性的一个根据, 克隆性是确定任何B细胞恶性肿瘤 (B细胞非霍奇金淋巴瘤) 的诊断的关键要素。

[0289] 为了确诊CLL, 需要将外周血的显微镜检查和流式细胞仪对淋巴细胞的分析相组合以确认克隆性和标志物分子表达。两者都可以通过少量血液轻松完成。流式细胞仪是一种能够检查体液中的单个细胞上的分子表达的仪器。这需要使用针对标志物分子的特异性抗体, 该抗体具有能被仪器识别的荧光标签。在CLL中, 淋巴细胞是B细胞谱系的遗传克隆 (表达标志物分子分化簇19 (CD19) 和CD20), 并且特征性地表达标志物分子CD5和CD23。在显微镜下, 这些B细胞与正常淋巴细胞相似, 但比正常淋巴细胞略小, 并且在涂抹到载玻片上时易碎, 产生许多破碎的细胞, 这些细胞被称为“涂抹”或“涂片”细胞。

[0290] Matutes的CLL评分可以鉴定经典CLL的同质亚组, 其在五种标志物的表达 (CD5、

CD23、FMC7、CD22和免疫球蛋白轻链)方面与非典型/混合CLL不同。Matutes的CLL评分系统非常有助于经典CLL和其它B细胞慢性淋巴组织增生性病症之间的鉴别诊断,但不适用于混合/非典型CLL和套细胞淋巴瘤(MCL恶性B细胞)之间的免疫学区分。通过添加非常规标志物,如CD54和CD200,可以改善CLL和MCL之间的区分。在常规标志物中,最有区别性的特征是CD20/CD23平均荧光强度比。相比之下,FMC7表达可能会意外地误诊边缘病例。

[0291] 用Rai分期系统或Binet分类(参见细节)进行分期、确定疾病的程度,并且主要是基于低血小板或红细胞计数的存在。早期疾病不需要治疗。

[0292] CLL治疗的重点是控制疾病和其症状,而不是彻底治愈。CLL通过化疗、放射疗法、生物疗法或骨髓移植来治疗。有时通过手术(用脾切除术去除肿大的脾)或通过放射疗法(使肿胀的淋巴结“减积”)来治疗症状。

[0293] 初始CLL治疗根据确切的诊断和疾病的进展而变化,并且甚至根据医疗保健从业者的偏好和经验而变化。有数十种药剂用于治疗CLL。含有氟达拉滨(fludarabine)、环磷酰胺和利妥昔单抗(rituximab)的初始治疗方案(被称为FCR)已显示出较高的总体响应率和完全响应率。

[0294] 宾夕法尼亚大学(University of Pennsylvania)的研究人员所进行的研究使用遗传修饰过的T细胞攻击表达CD19蛋白的细胞来对抗疾病。在2013年,研究人员宣布,59名患者中有26名已实现完全缓解,并且原始患者仍保持没有肿瘤。

[0295] 白血病很少与妊娠有关,10,000名孕妇中仅影响约1名。慢性淋巴细胞性白血病的治疗常常可以推迟到怀孕结束后。如果必需治疗,那么相比于在孕早期治疗,在孕中期或孕晚期给予化疗导致妊娠丢失或出生缺陷的可能性更小。

[0296] 虽然通常认为是无法治愈的,但在大多数情况下CLL进展缓慢。许多患有CLL的人多年来,在某些情况下数十年过着正常且活跃的生活。因为CLL发作缓慢,所以一般来说,早期CLL不进行治疗,因为认为早期CLL干预不改善存活时间或生活质量。取而代之的是,不断地监测病状以检测疾病模式的任何变化。

[0297] 当患者的临床症状或血液计数指示疾病已经进展到可能影响患者生活质量的程度时,决定开始CLL治疗。例如Rai 4期系统和Binet分类的临床“分期系统”可以帮助确定何时以及如何治疗患者。确定何时开始治疗以及采用何种方法常常是很困难的;研究表明,过早治疗疾病没有存活优势。美国国家癌症研究所工作组已经发布了治疗指南,并附上了在开始治疗前应该满足的特定标志物。

[0298] 组合化疗方案在新诊断的和复发的CLL中都是有效的。相比于单一药剂,氟达拉滨与烷化剂(环磷酰胺)的组合产生更高的响应率和更久的无进展存活期:

[0299] FC(氟达拉滨与环磷酰胺)

[0300] FR(氟达拉滨与利妥昔单抗)

[0301] FCR(氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗)

[0302] CHOP(环磷酰胺、多柔比星(doxorubicin)、长春新碱(vincristine)和泼尼松龙(prednisolone))

[0303] 虽然嘌呤类似物氟达拉滨做为首选治疗已被证明可提供优于苯丁酸氮芥的响应率,但没有证据表明早期使用氟达拉滨可改善总存活期,并且一些临床医生更喜欢将氟达拉滨预留用于复发性疾病。

[0304] 采用FCR的化学免疫疗法已证明在针对身体健康选择的CLL患者的大样本随机试验中改善了响应率、无进展存活期和总存活期。这是第一个证明选择一线治疗可以改善CLL患者的总存活期的临床试验。批准用于CLL的烷化剂包括苯达莫司汀(bendamustine)和环磷酰胺。

[0305] 靶向疗法攻击特定靶标处的癌细胞,目的是不伤害正常细胞。在CLL中使用单克隆抗体,例如阿仑单抗(alemtuzumab)(针对CD52)以及利妥昔单抗和奥法木单抗(ofatumumab)(针对CD20)。酪氨酸激酶抑制剂治疗也可用于CLL。2014年2月,FDA批准依鲁替尼(ibrutinib)用于治疗慢性淋巴细胞性白血病。依鲁替尼是一种布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,BTK)抑制剂。2014年7月,FDA和EMA批准艾德昔布(idelalisib)用于治疗不同类型的白血病。艾德昔布是靶向PI3K δ 途径的PI3K抑制剂。它是口服的。

[0306] 使用受体自身细胞的自身干细胞移植不是治愈性的。较年轻的个体,如果死于CLL的风险很高,可以考虑同种异体造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)。骨髓清除(骨髓杀伤)形式的同种异体干细胞移植(一种使用来自健康供体的血细胞的高风险治疗)可能是治愈性的,但治疗相关的毒性较为显著。中间水平,被称为降低强度的调节型同种异体干细胞移植,可以更好地被老年人或体弱患者耐受。

[0307] “难治性”CLL是不再对治疗起有利反应的疾病。在这种情况下,考虑更积极的治疗,包括来那度胺(lenalidomide)、夫拉平度(flavopiridol)和骨髓(干细胞)移植。单克隆抗体阿仑单抗(针对CD52)可用于患有基于骨髓的难治性疾病的患者。

[0308] 并发症包括瑞希特氏综合征(Richter's syndrom)、引发反复感染的低丙种球蛋白血症、10-15%患者中的温抗体型自身免疫性溶血性贫血、转化为高级别淋巴瘤。在患有慢性淋巴细胞性白血病的患者中,慢性淋巴细胞性白血病可能转化为瑞希特氏综合征,发展出快速生长的弥漫性大B细胞淋巴瘤、幼淋巴细胞白血病、霍奇金氏淋巴瘤或急性白血病。CLL患者的发病率估计为约5%。

[0309] 慢性淋巴细胞性白血病很少出现胃肠道(GI)损害。所报道的一些表现包括肠套叠、小肠细菌污染、结肠炎等。通常,在瑞希特氏转化(Richter transformation)后发生CLL的GI并发症。到目前为止,已有两例病例报告在没有瑞希特氏转化的慢性淋巴细胞性白血病中有GI损害。

[0310] 5. 非小细胞肺癌

[0311] 非小细胞肺癌(NSCLC)是除小细胞肺癌(SCLC)之外的任何类型的上皮肺癌。与小细胞癌相比,作为一种类别,NSCLC对化疗相对不敏感。尽管化疗越来越多地在术前(新辅助化疗)和术后(辅助化疗)使用,但在可能的情况下,它们主要通过以治愈为目的的手术切除来治疗。

[0312] 最常见类型的NSCLC是鳞状细胞癌、大细胞癌和腺癌,但是也有不常发生的其它几种类型,并且所有类型可以以不寻常的组织学变体和混合细胞类型组合出现。有时短语“非小细胞肺癌”(“未另外指定”或NOS)通常是在不能进行更具体的诊断时用于泛指。当病理学家检查细胞学或活检样本中的少量恶性细胞或组织时,通常就是这种情况。

[0313] 从不吸烟者的肺癌几乎普遍是NSCLC,其中相当大多数是腺癌。在相对罕见的情况下,发现恶性肺肿瘤含有SCLC和NSCLC的组分。在这些情况下,肿瘤应被归类为联合小细胞

肺癌(c-SCLC),并且(通常)像“纯”SCLC一样治疗。

[0314] 肺腺癌是“从不吸烟者”(终身不吸烟者)中目前最常见的肺癌类型。腺癌占肺癌的大约40%。从历史上看,在肺外周,腺癌比小细胞肺癌和鳞状细胞肺癌更为常见,后两种癌症往往更常见于中心位置。然而,有趣的是,最近的研究表明,对于腺癌和鳞状细胞癌,“中心相对于外周发生”病变的比例可能会趋于统一。

[0315] 肺的鳞状细胞癌(SCC)在男性中比在女性中更常见。它与吸烟史密切相关,这种关联比大多数其它类型的肺癌更大。根据护士健康研究(Nurses' Health Study),与从不吸烟者相比,先前吸烟持续时间为1到20年的吸烟者和20到30年的吸烟者的SCC的相对风险是大约5.5。在先前吸烟持续时间为30到40年的情况下,相对风险增加到大约16,并且在先前吸烟持续时间超过40年的情况下,相对风险增加到大约22。

[0316] 大细胞肺癌(LCLC)是源自肺中转化的上皮细胞的一组异质未分化恶性赘生物。过去,LCLC通常占有NSCLC的约10%,尽管较新的诊断技术似乎因为倾向于未被很好区分的鳞状细胞癌和腺癌,而降低了“经典”LCLC的诊断发生率。实际上,LCLC是一种“排除性诊断”,因为肿瘤细胞缺乏能将赘生物归类为小细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌或肺癌的其它更具体的组织学类型的光学显微镜特征。LCLC与小细胞肺癌(SCLC)的主要区别在于较大尺寸的间变性细胞、较高的细胞质与细胞核大小比、以及缺乏“盐和胡椒粉(salt-and-pepper)”样染色质。

[0317] 常常使用超过一种类型的治疗,这取决于癌症的阶段、个体的总体健康状况、年龄、对化疗的响应以及其它因素,例如治疗的可能副作用。NSCLC通常对化疗和/或放射不是非常敏感,因此如果在早期被诊断,那么手术是首选治疗方法,通常采用涉及顺铂的辅助(补充)化疗。其它治疗选择是化疗、放射疗法(放疗)和靶向疗法。

[0318] 给予放射疗法的新方法允许医生在治疗肺癌方面更准确。这意味着较少的放射影响附近的健康组织。新方法包括射波刀治疗(Cyberknife)和立体定向放射外科手术(stereotactic radiosurgery, SRS)。其它治疗是射频消融和化疗栓塞。

[0319] 多种化疗被用于晚期(转移性)NSCLC。具有EGFR基因特定突变的一些患者对EGFR酪氨酸激酶抑制剂如吉非替尼(gefitinib)有反应。约7%的NSCLC具有EML4-ALK易位;这些可能受益于临床试验中的ALK抑制剂。克唑替尼(crizotinib)于2011年8月获得FDA批准。

[0320] 6. 胃癌

[0321] 胃癌(stomach cancer)或胃癌(gastric cancer)是从胃的内衬发展的癌症。早期症状可能包括胃灼热、上腹痛、恶心和食欲不振。稍后的体征和症状可能包括体重减轻、皮肤发黄、呕吐、吞咽困难和便血等。癌症可能从胃扩散到身体的其它部分,特别是肝脏、肺、骨骼、腹部内衬以及淋巴结。胃癌的预后通常很差,因为肿瘤到发现时常常已经转移,并且在就诊时大多数具有所述病状的人是老年人(中位年龄在70岁与75岁之间)。据报道,胃癌的5年存活率小于10%。

[0322] 最常见的病因是被细菌幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染,其占到病例的超过60%。某些类型的幽门螺杆菌比其它类型具有更大的风险。其它常见病因包括吃腌制蔬菜和吸烟。大约10%的病例具有家族性,并且1%-3%的病例是由于从一个人的父母遗传的遗传综合征,例如遗传性弥漫性胃癌。大多数胃癌(stomach cancer)病例是胃癌瘤(gastric carcinomas)。这种类型可以分为许多亚型。淋巴瘤和间充质肿瘤也可以在胃内

发展。大多数时候,胃癌在很多年内经历了多个阶段。通常是在内窥镜检查期间进行的活检来进行诊断。然后接着进行医学成像,以确定疾病是否已扩散到身体的其它部分。日本和韩国这两个具有高疾病率的国家会筛查胃癌。

[0323] 地中海饮食和停止吸烟一样降低了癌症风险。有初步证据表明,治疗幽门螺杆菌可降低未来的风险。如果早期就治疗癌症,那么很多病例都可以被治愈。治疗可以包括手术、化疗、放射疗法以及靶向疗法的一些组合。如果治疗得晚,那么可以建议姑息护理。结果往往很差,全球5年存活率低于10%。这很大程度上是因为大多数具有病状的人患有晚期疾病。在美国,5年存活率是28%,而在韩国,所述存活率超过65%,部分原因在于筛查工作。

[0324] 在全球范围内,胃癌是癌症的第五主要病因,并且癌症死亡的第三主要病因,构成7%的病例和9%的死亡。在2012年,在950,000人中发生了胃癌,并且胃癌造成了723,000人死亡。在20世纪30年代之前,在世界大部分地区,包括美国 and 英国,它是癌症死亡的最常见病因。自那时以来,世界上许多地区的死亡率一直在下降。这被认为是由于冷藏作为食物保鲜方法的发展而导致食用的盐渍和腌制食物减少。胃癌最常发生在东亚和东欧,并且其在男性中的发生频率是女性中的两倍。

[0325] 胃癌常常是无症状的(不产生明显的症状),或者在其早期阶段可能仅引起非特异性症状(不仅是胃癌特有的,而且也是其它相关的或不相关的病症所特有的症状)。到症状出现时,癌症常常已经到达晚期(见下文)并且可能也已经转移(扩散到身体的其它部分,可能是远处的部分),这是其预后相对较差的主要原因之一。早期癌症可能与消化不良或灼烧感(胃灼热)有关。然而,由于消化不良而转诊内窥镜检查的每50人中不到1人患有癌症。可能会出现腹部不适和食欲不振,尤其是对于肉类。

[0326] 具有正常组织肿大和入侵的胃癌可导致虚弱、疲劳、饭后胃胀、上腹部腹痛、恶心和偶尔呕吐、腹泻或便秘。进一步肿大可能导致体重减轻或出血,伴随吐血或粪便中有血,后者表现为黑色变色(黑便),并且有时导致贫血。吞咽困难表明贲门中有肿瘤或胃肿瘤延伸到了食道中。

[0327] 胃癌是一种多因素疾病。幽门螺杆菌感染是65-80%的胃癌的重要风险因素,但仅有2%的此类感染。幽门螺杆菌诱导胃癌的机制可能涉及慢性炎症,或例如CagA的幽门螺杆菌毒力因子的作用。吸烟会显著增加患胃癌的风险,对于目前吸烟者,风险增加40%;对于重度吸烟者,风险增加82%。由吸烟引起的胃癌主要发生在靠近食道的胃上部。一些研究显示,饮酒也会增加风险。

[0328] 膳食因素不是已被证实的病因,但是一些食物,包括烟熏食物、盐和高盐食物、红肉、加工肉、腌制蔬菜以及蕨菜,与较高的胃癌风险有关。腌制肉类中的硝酸盐和亚硝酸盐会被某些细菌,包括幽门螺杆菌,转化为已被发现在动物中引起胃癌的化合物。另一方面,新鲜水果和蔬菜的摄入、柑橘类水果的摄入以及抗氧化剂的摄入与较低的胃癌风险有关。与定期服用阿司匹林(aspirin)一样,地中海饮食也与较低的胃癌比率有关。

[0329] 缺碘与胃癌之间存在相关性。胃癌在其发病率方面显示男性占数量优势,因为相对于每位女性,有多达两名男性受影响。雌激素可以保护女性,抵抗这种癌症形式的发展。大约10%的病例显示遗传成分。

[0330] 人们可能具有某些风险因素,例如那些可以改变其对胃癌的易感性的身体或遗传因素。肥胖是一种这样的身体风险因素,已发现它通过促进胃食管反流病

(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发展来增加胃腺癌的风险。肥胖引起GERD的确切机制尚不完全清楚。研究假设,由于脂肪组织过多,增加的膳食脂肪导致胃和下食道括约肌的压力增加,可能起作用,但尚未收集到统计学上显著的数据。然而,已发现,在GERD存在下,胃贲门腺癌的风险对于肥胖者而言增加超过2倍。胃癌的遗传风险因素是CDH1基因的遗传缺陷,被称为遗传性弥漫性胃癌(HDGC)。编码E-钙粘蛋白的CDH1基因位于第16条染色体上。当基因经历特定突变时,胃癌通过一种尚未完全了解的机制发展。这种突变被认为是常染色体显性的,这意味着一半的携带者的孩子可能会经历相同的突变。遗传性弥漫性胃癌的诊断通常发生在至少两例涉及家庭成员(如父母或祖父母)的病例被诊断出来时,其中至少有一例在50岁之前被诊断出来。如果家庭中至少有三个病例,那么也可以做出这种诊断,在这种情况下不考虑年龄。

[0331] 国际癌症基因组联盟正致力于鉴定涉及胃癌的基因组变化。非常小百分比的弥漫型胃癌(参见下文组织病理学)源自遗传的异常CDH1基因。遗传测试和治疗选择可供用于有风险的家庭。

[0332] 与增加的风险有关的其它因素是艾滋病、糖尿病、恶性贫血、慢性萎缩性胃炎、梅内特里耶病(Menetrrier's disease)(增生性过度分泌性胃病)以及肠上皮化生。

[0333] 为了找出症状的病因,医生询问患者的病史,进行体格检查,并且可以安排实验室研究。胃镜检查是首选的诊断方法。这涉及将光纤摄像机插入胃中以使其可视化。上GI系列(可被称为钡片X线照片)。腹部的计算机断层扫描或CT扫描可以显示胃癌,但它对确定邻近组织侵入或向局部淋巴结的扩散更有用。偏离病灶且显示增强的超过1cm的壁增厚倾向于恶性肿瘤。

[0334] 在胃镜检查中看到的异常组织将由外科医生或胃肠病学家进行活检。然后将这个组织送至病理学家,在显微镜下进行组织学检查,以检查癌细胞的存在。活检,伴随后续的组织学分析,是确认癌细胞存在的唯一可靠方法。

[0335] 已经开发了各种胃镜模式来增加检测到的带染料的粘膜的量,所述染料加强了细胞结构并且可以鉴定发育不良的区域。细胞学内镜具有超高放大倍数,以使细胞结构可视化,从而更好地确定发育不良的区域。其它胃镜模式,如光学相干断层扫描,也正为了类似的应用而进行研究性试验。

[0336] 许多皮肤病状与胃癌有关。通常是腋窝和腹股沟处的皮肤变黑增生的病状,被称为黑棘皮病,与例如胃癌的腹腔内癌症有关。胃癌的其它皮肤表现包括牛肚样掌(tripe palms)(手掌皮肤的一种类似的变黑增生)和莱泽-特雷拉特征(Leser-Trelat sign),这是被称为脂溢性角化病的皮肤病变的快速发展。可以进行各种血液检查,包括检查贫血的全血细胞计数(CBC)和检查粪便中的血液的粪便隐血检查。

[0337] 在感染者中除去幽门螺杆菌降低了胃癌风险,至少在亚洲人中是这样。低剂量的维生素,尤其是从健康饮食中获取的,可降低胃癌风险。先前的补充法检查没找到支持证据和可能的更糟糕的结果。

[0338] 除非在早期阶段(在胃癌开始扩散之前)就发现胃癌,否则难以治愈胃癌。令人遗憾的是,因为早期胃癌引起的症状很少,所以在做出诊断时,疾病通常是晚期。胃癌的治疗可以包括手术、化疗和/或放射疗法。正在临床试验中研究新的治疗方法,例如生物疗法,并改善现有方法的使用方式。

[0339] 手术仍然是胃癌的唯一治愈性疗法。在不同的手术技术中,内镜粘膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)是对早期胃癌(肿瘤仅涉及粘膜)的治疗,这种治疗在日本首创,但在美国某些中心也有。在此过程中,使用穿过内窥镜的电线环将肿瘤与胃的内衬(粘膜)一起从胃壁去除。优点是这是一项比去除胃要小得多的操作。内镜粘膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是日本首创的类似技术,用于一片式切除大面积粘膜。如果切除的样本的病理检查显示不完全切除或被肿瘤深入侵入,那么患者将需要正式的胃切除术。

[0340] 在就诊时患有转移性疾病的那些人可以接受姑息性手术,虽然由于手术本身可能出现并发症以及可能延迟化疗的事实,手术仍然存在争议,但是迄今为止的数据大多是积极的,并且在使用这种方法治疗的患者中观察到了改善的存活率。

[0341] 使用化疗治疗胃癌还没有牢固建立的护理标准。令人遗憾的是,胃癌对这些药物并不是特别敏感,并且如果使用化疗,那么化疗通常用来姑息性地减小肿瘤的大小,缓解疾病的症状并增加存活时间。用于胃癌治疗的一些药物包括:5-FU(氟尿嘧啶)或其类似物卡培他滨(capecitabine)、BCNU(卡莫司汀(carmustine))、甲基-CCNU(司莫司汀(semustine))和多柔比星(阿霉素(Adriamycin)),以及丝裂霉素C(mitomycin C),以及最近的顺铂和泰索帝(taxotere),常常以各种组合形式使用药物。这些不同药物的单独和组合的相对益处尚不清楚。临床研究人员已经探索了在手术前给予化疗以缩小肿瘤,或在手术后作为辅助治疗给予化疗以破坏剩余的癌细胞的益处。最近,被称为曲妥珠单抗(trastuzumab)的靶向治疗已经可与化疗一起用于治疗在其肿瘤细胞中过表达HER2基因的那些患者。

[0342] 放射疗法(也被称为放疗)也可用于治疗胃癌,通常作为化疗和/或手术的辅助疗法。

[0343] 7. 抗体的施用

[0344] 在一些实施方式中,本公开提供了治疗受试者中的LAIR1相关病状的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开提供的单克隆抗体或其抗原结合片段。在某些实施方式中,本公开提供预防、检测或诊断LAIR1相关病状的方法,所述方法包括使本公开提供的单克隆抗体或其抗原结合片段与从怀疑具有、或具有、或有风险具有LAIR1相关病状的受试者获得的生物样品接触,并且测定与生物样品中的LAIR1结合的LAIR1抗体或其抗原结合片段的水平。

[0345] 本公开提供的抗体或其抗原结合片段的治疗有效量(当单独使用或与其它药剂如化疗剂组合使用时)将取决于本领域已知的各种因素,例如待治疗的疾病的类型、抗体类型、受试者的体重、年龄、既往病史、目前药物、健康状况、免疫状况和交叉反应的可能性、过敏、敏感性和不良副作用,以及施用途径和疾病的类型、严重程度和进展以及主治医师或兽医的判断。在某些实施方式中,本公开提供的单克隆抗体或其抗原结合片段可以按约0.001mg/kg到约100mg/kg的治疗有效剂量每天施用一次或多次(例如,约0.001mg/kg、约0.3mg/kg、约0.5mg/kg、约1mg/kg、约3mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约25mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg、约40mg/kg、约45mg/kg、约50mg/kg、约55mg/kg、约60mg/kg、约65mg/kg、约70mg/kg、约75mg/kg、约80mg/kg、约85mg/kg、约90mg/kg、约95mg/kg或约100mg/kg,每天一次或多次)。在某些实施方式中,单克隆抗体或其抗原结合片段按约50mg/

kg或更低的剂量施用,并且在某些实施方式中,剂量是20mg/kg或更低、10mg/kg或更低、3mg/kg或更低、1mg/kg或更低、0.3mg/kg或更低、0.1mg/kg或更低、或0.01mg/kg或更低、或0.001mg/kg或更低。在某些实施方式中,施用剂量可以在治疗过程中改变。例如,在某些实施方式中,初始施用剂量可以高于随后的施用剂量。在某些实施方式中,施用剂量可以在治疗过程中根据受试者的反应而改变。

[0346] 可以调整给药方案以提供最佳的所期望的响应(例如,治疗性响应)。在某些实施方式中,本公开提供的单克隆抗体或其抗原结合片段是同时或在一系列治疗中向受试者施用。在某些实施方式中,根据疾病的类型和严重程度,本公开提供的单克隆抗体或其抗原结合片段通过一次或多次分开施用或通过连续输注向受试者施用。可以在例如美国专利第4,657,760号、第5,206,344号、第5,225,212号中找到指导。

[0347] 本公开提供的单克隆抗体和抗原结合片段可以通过本领域已知的任何途径施用,例如肠胃外(例如,皮下、腹膜内、静脉内(包括静脉内输注)、肌肉内或皮内注射)或非肠胃外(例如,口服、鼻内、眼内、舌下、经直肠或局部)途径。

[0348] 在某些实施方式中,本公开提供的单克隆抗体和其抗原结合片段可以按控释方式施用。可以将控释胃肠外制剂制为植入物、油性注射剂或微粒系统(例如微球、微粒、微胶囊、纳米胶囊、纳米球和纳米颗粒)(参见Banga,A.J.,*Therapeutic Peptides and Proteins:Formulation,Processing,and Delivery Systems*,Technomic Publishing Company,Inc.,Lancaster,Pa.,(1995);Kreuter,J.,*Colloidal Drug Delivery Systems*,J.Kreuter,ed.,Marcel Dekker,Inc.,New York,N.Y.,pp.219-342(1994);Tice&Tabibi,*Treatise on Controlled Drug Delivery*,A.Kydonieus,ed.,Marcel Dekker,Inc.New York,N.Y.,pp.315-339,(1992))。在某些实施方式中,本公开所公开的单克隆抗体和其抗原结合片段可以在可降解或不可降解的聚合物基质中施用(参见Langer,*Accounts Chem.Res.*26:537-542,1993)。

[0349] 与LAIR1有关的病状可以是免疫相关疾病或病症、感染和癌症。在某些实施方式中,所述病状是实体瘤、血液学病症、传染病、自身免疫疾病或纤维化疾病。在某些实施方式中,实体瘤包括例如非小细胞肺癌(鳞状/非鳞状)、小细胞肺癌、肾细胞癌、结肠直肠癌、结肠癌、卵巢癌、乳腺癌(包括基底乳腺癌、导管癌和小叶乳腺癌)、胰腺癌、胃癌、膀胱癌、食管癌、间皮瘤、黑色素瘤、头颈癌、甲状腺癌、肉瘤、前列腺癌、成胶质细胞瘤、宫颈癌、胸腺癌、黑色素瘤、骨髓瘤、蕈样霉菌病(mycoses fungoids)、梅克尔细胞癌(merkel cell cancer)、肝细胞癌(HCC)、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤和其它肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏肿瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、淋巴恶性肿瘤、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、嗜铬细胞瘤皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、髓质癌、支气管癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒膜癌、维尔姆斯瘤(Wilms'tumor)、宫颈癌、睾丸肿瘤、精原细胞瘤。在某些实施方式中,血液学病症包括例如经典霍奇金淋巴瘤(CHL)、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、富含T细胞/组织细胞的B细胞淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病、急性骨髓性白血病和成髓细胞性、早幼粒细胞性、骨髓单核细胞性、单核细胞性白血病和红白血病、慢性髓细胞性(粒细胞)白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、真性红细胞增多症、肥大细胞源性肿瘤、EBV阳性和阴性PTLD以及弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、浆母细胞淋巴瘤、结外NK/T细胞淋巴瘤、鼻咽癌和HHV8相关的原发性

渗出性淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia)、重链疾病、骨髓增生异常综合征、毛细胞白血病和骨髓异常增生、中枢神经系统 (CNS) 赘生物, 如原发性CNS淋巴瘤、脊髓轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、成神经细胞瘤和成视网膜细胞瘤。在某些实施方式中, 癌症是急性骨髓性白血病 (AML)。

[0350] 在一些实施方式中, 本公开提供的单克隆抗体或其抗原结合片段可以单独或与一种或多种额外治疗剂或治疗方法组合施用。例如, 本公开提供的单克隆抗体或其抗原结合片段可以与第二疗法或用于治疗由LAIR1介导的癌症或任何医学病症的第二治疗剂组合施用, 所述第二疗法包括例如放射疗法、化疗、靶向疗法、基因疗法、免疫疗法、激素疗法、血管生成抑制、姑息护理、用于治疗癌症的手术 (例如, 肿瘤切除术)、一种或多种止吐药或针对由化疗引起的并发症的其它治疗; 所述第二治疗剂包括例如另一种抗体、治疗性多核苷酸、化疗剂、抗血管生成剂、细胞因子、其它细胞毒性剂、生长抑制剂。在某些上述实施方式中, 本公开提供的单克隆抗体或其抗原结合片段可以与一种或多种额外治疗剂同时施用, 并且在上述某些实施方式中, 单克隆抗体或其抗原结合片段和额外治疗剂可以作为相同药物组合物的一部分施用。然而, 与另一种治疗剂“组合”施用的抗体或其抗原结合片段不是必须与所述药剂同时或在相同的组合物中施用。在另一种药剂之前或之后施用的抗体或其抗原结合片段被认为与所述药剂如本公开中所使用的短语“组合”施用, 即使抗体或抗原结合片段和第二药剂是通过不同途径施用的。在可能的情况下, 根据额外治疗剂的说明书中列出的时间表, 或根据Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 57th Ed; Medical Economics Company; ISBN: 1563634457; 57th edition (November 2002)) 或本领域中众所周知的方案施用与本公开提供的单克隆抗体或其抗原结合片段组合施用的额外治疗剂。

[0351] H. 组合疗法

[0352] 还可能期望使用本公开的抗体结合额外抗癌疗法来提供组合治疗。这些疗法将以可有效实现一种或多种疾病参数降低的组合量提供。这个过程可以涉及使细胞/受试者同时与两种药剂/疗法接触, 例如, 使用包括两种药剂的单一组合物或药理学制剂, 或通过使细胞/受试者同时与两种不同的组合物或制剂接触, 其中一种组合物包含抗体, 另一种组合物包含另一种药剂。

[0353] 或者, 抗体可以在其它治疗之前或之后间隔数分钟至数周的时间间隔进行。一般要确保在每次递送的时间之间不要有显著的时间间隔, 以使得所述疗法仍然能够对细胞/受试者产生有利的组合效果。在这种情况下, 预期可以使细胞与两种用药模式接触, 这两种用药模式彼此间隔不超过约12-24小时, 彼此间隔不超过约6-12小时, 或延迟时间为仅约12小时。但是, 在一些情况下, 可能需要显著地延长治疗时间段, 其中在各次施用之间经过几个 (2、3、4、5、6或7个) 10天到几周 (1、2、3、4、5、6、7或8周)。

[0354] 还可以想到, 需要不止一次施用抗体或其它疗法。可以采用各种组合, 其中抗体是“A”, 其它疗法是“B”, 举例说明如下:

	A/B/A	B/A/B	B/B/A	A/A/B	B/A/A	A/B/B	B/B/B/A	B/B/A/B
[0355]	A/A/B/B	A/B/A/B	A/B/B/A	B/B/A/A	B/A/B/A	B/A/A/B	B/B/B/A	B/B/A/B
	A/A/A/B	B/A/A/A	A/B/A/A	A/A/B/A	A/B/B/B	B/A/B/B	B/B/A/B	B/B/A/B

[0356] 考虑其它组合。为了杀伤细胞、抑制细胞生长、抑制转移、抑制血管生成或以其它方式逆转或减少肿瘤细胞的恶性表型,使用本发明的方法和组合物可以使靶细胞或部位与抗体和至少一种其它疗法接触。这些疗法将以可有效杀伤癌细胞或抑制癌细胞增殖的组合量提供。这个过程可以涉及使细胞/部位/受试者同时与药剂/疗法接触。

[0357] 预期用于与本公开的抗体组合治疗的特定药剂包括化疗和造血干细胞移植。除了诱导化疗之外,化疗还可以包括阿糖胞苷(ara-C)和蒽环类药物(最常见的是柔红霉素)、单独的高剂量阿糖胞苷、全反式维甲酸(ATRA),通常是用于巩固治疗完成后的蒽环类药物、组胺二盐酸盐(塞普林)和白细胞介素2(普罗金),用于年龄超过60岁的患有复发性AML且不是高剂量化疗候选者的患者的吉妥珠单抗奥佐米星(麦罗塔)、氯法拉滨以及靶向疗法,如激酶抑制剂、法呢基转移酶抑制剂、地西他滨和MDR1(多药耐药蛋白)抑制剂,或三氧化二砷或复发性急性早幼粒细胞白血病(APL)。

[0358] 在某些实施方式中,用于组合疗法的药剂选自下组:蒽环类药物拓扑异构酶(topoisomerase)抑制剂、柔红霉素、核苷代谢抑制剂、阿糖胞苷、柔红霉素和阿糖胞苷的组合、注射用柔红霉素和阿糖胞苷脂质体(Vyxeos)、全反式维甲酸(ATRA)、砷、三氧化二砷、二盐酸组胺(Ceplene)、白细胞介素-2(Proleukin)、吉妥珠单抗奥佐米星(MyloTarg)、氯法拉滨、法呢基转移酶抑制剂、地西他滨、IDH1抑制剂、IDH2抑制剂、恩西地平(enasidenib)(依地法(Idhifa))、IDO抑制剂、艾卡噪司他(epacadostat)、铂络合物衍生物(奥沙利铂(oxaliplatin))、激酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂、BTK抑制剂(依鲁替尼)、PD-1抗体、PD-L1抗体、CTLA-4抗体、LAG3抗体、ICOS抗体、TIGIT抗体、TIM3抗体、与肿瘤抗原结合的抗体、与T细胞表面标志物结合的抗体、与骨髓细胞或NK细胞表面标志物结合的抗体、烷化剂、亚硝基脲剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、衍生自植物的生物碱、拓扑异构酶抑制剂、激素治疗药物、激素拮抗剂、芳香酶抑制剂以及P-糖蛋白抑制剂。

[0359] I. 免疫病症的治疗

[0360] 另一方面,本公开提供了使用如本公开中所公开的抗体或其抗原结合片段来治疗免疫病症的方法,所述免疫病症包括但不限于炎症、自身免疫疾病和移植排斥反应。

[0361] 1. 炎症和自身免疫疾病

[0362] 如本公开所用的自身免疫疾病是指由对正常身体部位的异常免疫反应引起的病状。由自身免疫疾病引起的疾病超过了80种。几乎涉及到身体的任何部位。自身免疫疾病具有多种不同的影响,包括组织损伤或破坏、器官生长改变和器官功能改变。美国约有2400万(7%)人患有自身免疫疾病。

[0363] 在本质上被视为自身免疫疾病或炎症的一些常见疾病包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、斑秃、强直性脊柱炎、抗磷脂综合征、自身免疫性爱迪生氏病(autoimmune Addison's disease)、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳病、自身免疫性淋巴细胞增生综合征(autoimmune lymphoproliferative syndrome,ALPS)、自身免疫性血小板减少性紫癜(autoimmune thrombocytopenic purpura,ATP)、白塞病(Behcet's

disease)、大疱性类天疱疮、心肌病、乳糜泻、口炎性腹泻-皮炎、慢性疲劳免疫缺陷综合征(chronic fatigue immune deficiency syndrome,CFIDS)、慢性炎症脱髓鞘性多发性神经病、瘢痕性类天疱疮、冷凝集素病、克雷斯综合征(Crest syndrome)、克罗恩病(Crohn's disease)、德戈氏病(Dego's disease)、皮炎、青少年型皮炎、盘状狼疮、原发性混合型冷球蛋白血症、纤维肌痛-纤维肌炎、格雷夫斯病(grave's disease)、吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre)、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、特发性肺纤维化、特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenia purpura,ITP)、IgA肾病、炎症性肠病、胰岛素依赖型糖尿病(或I型糖尿病)、青少年型关节炎、美尼尔病(Meniere's disease)、混合性结缔组织病、多发性硬化、重症肌无力、寻常型天疱疮、恶性贫血、结节性多动脉炎、多软骨炎、多腺体综合征、风湿性多肌痛、多发性肌炎和皮炎、原发性胆汁性肝硬化、牛皮癣、雷诺现象(Raymond's phenomenon)、赖特综合征(Reiter's syndrome)、风湿热、类风湿性关节炎、结节病、硬皮病、舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)、僵人综合征、系统性红斑狼疮、大动脉炎、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、白癜风以及韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis)。

[0364] 类风湿性关节炎是一种长期自身免疫疾病,其主要影响关节,通常导致关节变暖、肿胀和疼痛。其它症状包括红血细胞计数偏低、肺部和心脏周围炎症、发烧和低能量。虽然类风湿性关节炎的病因尚不清楚,但是认为其涉及遗传和环境因素的组合。潜在的机制涉及身体的免疫系统错误地攻击关节,导致关节囊的炎症和增厚,并且还影响下面的骨和软骨。

[0365] 系统性红斑狼疮,也称为狼疮,是一种身体的免疫系统错误地攻击身体多个部分的健康组织的疾病。常见症状包括关节疼痛和肿胀、发烧、胸痛、脱发、口腔溃疡、淋巴结肿大、感觉疲倦以及脸上最常见的红疹。虽然狼疮的病因尚不清楚,但可能涉及遗传和环境因素。狼疮的机制涉及自身抗体针对人自身组织的免疫反应,其最常见的是导致炎症的抗核抗体。

[0366] 1型糖尿病是一种糖尿病形式,其中不产生足够的胰岛素,这导致体内高血糖水平。1型糖尿病的症状包括尿频、口渴增加、饥饿感增加、体重减轻、视力模糊、感觉疲倦以及愈合不良。虽然1型糖尿病的病因尚不清楚,但潜在的机制涉及胰腺中产生胰岛素的β细胞的自身免疫性破坏。

[0367] 多发性硬化是一种自身免疫疾病,其中大脑和脊髓中的神经细胞的绝缘覆盖物被人自身的免疫系统损伤。这种损伤会破坏神经系统的交流能力,导致一系列症状,包括复视、单目失明、肌无力、感觉障碍或协调障碍。虽然病因尚不清楚,但多发性的潜在机制被认为是免疫系统的破坏。可能的病因包括遗传和环境因素。

[0368] 虽然自身免疫疾病是普遍存在的,但其病因通常不清楚。人类适应性免疫系统,包括T细胞和B细胞,都能够与自身抗原反应。但是这些自身反应性T细胞和B细胞通常在免疫系统内变得活跃之前就被杀伤,处于无反应性状态,或被调节细胞去除其在免疫系统中的作用。当这些机制中的任一种失败时,一些自身反应性细胞可能在免疫系统内起作用并引起自身免疫疾病。

[0369] 2. 移植排斥反应

[0370] 当移植组织被接受者的免疫系统排斥时,发生移植排斥反应,其破坏移植组织。排

斥反应的潜在机制涉及由杀伤性T细胞介导的通过细胞免疫的适应性免疫反应与由活化的B细胞介导的体液免疫的组合。还可能涉及先天性免疫反应的一些组分,例如吞噬细胞和可溶性免疫蛋白。

[0371] 可以用免疫抑制疗法治疗急性移植排斥反应。免疫抑制药物包括皮质类固醇,如泼尼松龙和氢化可的松(hydrocortisone)、钙调神经磷酸酶抑制剂和mTOR抑制剂。对选定免疫组分具有特异性的抗体也可用于免疫抑制疗法中。

[0372] J. 免疫检测方法

[0373] 在更进一步的实施方式中,本公开涉及用于结合、纯化、去除、定量和以其它方式一般性地检测LAIR1相关癌症的免疫检测方法。虽然这些方法可以按传统意义应用,但另一种用途是疫苗和其它病毒库存的质量控制和监测,其中根据本公开的抗体可用于评估病毒中H1抗原的量或完整性(即,长期稳定性)。或者,所述方法可用于针对适当的/所期望的反应性概况筛选各种抗体。

[0374] 略举几例,一些免疫检测方法包括酶联免疫吸附分析(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)、放射免疫分析(radioimmunoassay,RIA)、免疫放射分析、荧光免疫分析、化学发光分析、生物发光分析以及蛋白质印迹。特别地,还提供了用于检测和定量LAIR1的竞争性分析。各种有用的免疫检测方法的步骤已描述于科学文献中,例如Doolittle and Ben-Zeev(1999)、Gulbis and Galand(1993)、De Jager et al.(1993)以及Nakamura et al.(1987)。一般来说,免疫结合方法包括获得怀疑含有LAIR1相关癌症的样品,并且视具体情况而定,在有效允许形成免疫复合物的条件下,使样品与根据本公开的第一抗体接触。

[0375] 这些方法包括用于从样品中检测或纯化LAIR1或LAIR1相关癌细胞的方法。抗体将优选与例如呈柱基质形式的固体载体连接,并将怀疑含有LAIR1相关癌细胞的样品施加于固定的抗体上。将不需要的组分从柱中洗掉,使表达LAIR1的细胞免疫复合到固定的抗体上,然后通过从柱中去除生物体或抗原来收集抗体。

[0376] 免疫结合方法还包括用于检测和定量样品中的LAIR1相关癌细胞或相关组分的量的方法,以及检测和定量在结合过程中形成的任何免疫复合物的方法。此处,获取怀疑含有LAIR1相关癌细胞的样品,并使所述样品与结合LAIR1或其组分的抗体接触,然后检测和定量在特定条件下形成的免疫复合物的量。就抗原检测而言,所分析的生物样品可以是怀疑含有LAIR1相关癌症的任何样品,例如组织切片或样本、均质化组织提取物、生物体液,包括血液和血清,或分泌物,如粪便或尿液。

[0377] 使所选生物样品与抗体在有效条件下接触并持续足够长的时间以允许形成免疫复合物(初级免疫复合物),通常只是简单地将抗体组合物添加到样品中并将混合物孵育足够长的一段时间以使得抗体与LAIR1形成免疫复合物,即与LAIR1结合。在这段时间之后,通常将洗涤样品-抗体组合物,例如组织切片、ELISA板、斑点印迹或蛋白质印迹,以去除任何非特异性结合的抗体组分,使得只有那些在初级免疫复合物内被特异性结合的抗体被检测到。

[0378] 一般来说,检测免疫复合物形成是本领域中众所周知的,并且可以通过应用多种方法来实现。这些方法一般是根据检测标记或标志物,例如放射性标签、荧光标签、生物标签和酶标签中的任一种。关于这些标记的使用的专利包括美国专利3,817,837、3,850,752、

3,939,350、3,996,345、4,277,437、4,275,149和4,366,241。当然,通过使用如本领域已知的二级结合配体,如第二抗体和/或生物素/抗生物素蛋白配体结合安排,可以发现额外的优势。

[0379] 检测中采用的抗体本身可以与可检测标记连接,由此可以简单地检测这种标记,从而可以确定组合物中初级免疫复合物的量。或者,可以通过对抗体具有结合亲和力的第二结合配体检测在初级免疫复合物内结合的第一抗体。在这些情况下,第二结合配体可以与可检测标记连接。第二结合配体本身常常是抗体,其因此可被称为“二级”抗体。使初级免疫复合物与标记的二级结合配体或抗体在有效条件下接触,并且持续足够长的一段时间以允许形成二级免疫复合物。然后通常洗涤二级免疫复合物以去除任何非特异性结合的标记的二级抗体或配体,然后检测二级免疫复合物中留存的标记。

[0380] 其它方法包括通过两步法检测初级免疫复合物。如上所述,第二结合配体,如对抗体具有结合亲和力的抗体,用于形成二级免疫复合物。洗涤后,使二级免疫复合物与对第二抗体具有结合亲和力的第三结合配体或抗体再次在有效条件下接触,并且持续足够长的一段时间以允许形成免疫复合物(三级免疫复合物)。第三配体或抗体与可检测标记连接,实现由此形成的三级免疫复合物的检测。如果需要的话,这个系统可以用来信号放大。

[0381] 一种免疫检测方法使用两种不同的抗体。使用第一种生物素标记的抗体来检测靶抗原,然后使用第二种抗体来检测与复合生物素连接的生物素。在所述方法中,首先将待测样品在含有第一步抗体的溶液中孵育。如果存在靶抗原,那么其中一些抗体与抗原结合以形成生物素标记的抗体/抗原复合物。然后通过链霉抗生物素蛋白(或抗生物素蛋白)、生物素标记的DNA和/或互补的生物素标记的DNA的连续溶液中孵育来扩增抗体/抗原复合物,每个步骤向抗体/抗原复合物中添加额外的生物素位点。重复扩增步骤直至达到合适的扩增水平,此时将样品在含有针对生物素的第二步抗体的溶液中孵育。这种第二步抗体被标记,例如用可用于通过组织酶学使用色素原底物检测抗体/抗原复合物的存在的酶标记。通过合适的扩增,可以产生宏观可见的缀合物。

[0382] 另一种已知的免疫检测方法利用免疫PCR(聚合酶链式反应)方法。在与生物素标记的DNA一起孵育方面,PCR方法类似于Cantor方法,然而,它并未使用多轮链霉抗生物素蛋白和生物素标记的DNA孵育,用低pH或高盐缓冲液洗掉DNA/生物素/链霉抗生物素蛋白/抗体复合物,释放出抗体。然后采用合适的引物,采用适当的对照,将所得洗涤溶液用于进行PCR反应。至少在理论上,PCR的巨大扩增能力和特异性可用于检测单个抗原分子。

[0383] 1. ELISA

[0384] 最简单和直接意义上的免疫分析是结合分析。某些优选的免疫分析是本领域中已知的各种类型的酶联免疫吸附分析(ELISA)和放射免疫分析(RIA)。使用组织切片的免疫组织化学检测也是特别有用的。然而,容易理解的是,检测不限于这些技术,并且也可以使用蛋白质印迹、斑点印迹、FACS分析等。

[0385] 在一个示范性ELISA中,将本公开的抗体固定到表现出蛋白质亲和力的选定表面上,例如聚苯乙烯微量滴定板中的孔。然后,将怀疑含有LAIR1相关癌细胞的测试组合物添加到孔中。在结合并洗涤以去除非特异性结合的免疫复合物后,可以检测结合的抗原。可以通过添加与可检测标记连接的另一种抗LAIR1抗体来实现检测。这种类型的ELISA是简单的“夹心ELISA”。也可以通过添加第二抗LAIR1抗体,然后添加对第二抗体具有结合亲和力的

第三抗体来实现检测,其中第三抗体与可检测标记连接。

[0386] 在另一个示范性ELISA中,将怀疑含有LAIR1相关癌细胞的样品固定到孔表面上,然后与本公开的抗LAIR1抗体接触。在结合并洗涤以去除非特异性结合的免疫复合物后,检测结合的抗LAIR1抗体。当初始抗LAIR1抗体与可检测标记连接时,可以直接检测免疫复合物。同样,可以使用对第一抗LAIR1抗体具有结合亲和力的第二抗体检测免疫复合物,其中第二抗体与可检测标记连接。

[0387] 不考虑所采用的形式,ELISA具有某些共同的特征,例如包被、孵育和结合、洗涤以去除非特异性结合的物质以及检测结合的免疫复合物。这些在下文中描述。

[0388] 在用抗原或抗体包被培养板时,通常将培养板的孔与抗原或抗体的溶液一起孵育过夜或孵育一段数小时的指定时间。然后洗涤培养板的孔以去除未完全吸附的材料。然后用对测试抗血清呈抗原中性的非特异性蛋白质“包被”孔的任何剩余可用表面。这些包括牛血清白蛋白(bovine serum albumin,BSA)、酪蛋白或奶粉溶液。包被使固定表面上的非特异性吸附位点被阻断,从而降低由于抗血清与表面的非特异性结合而引起的背景。

[0389] 在ELISA中,通常使用二级或三级检测手段,而不是直接检测。因此,在将蛋白质或抗体结合到孔上,用非反应性材料包被以降低背景,并洗涤以去除未结合的材料之后,使固定表面与待测试的生物样品在可有效允许免疫复合物(抗原/抗体)形成的条件下接触。然后,免疫复合物的检测需要标记的二级结合配体或抗体,以及二级结合配体或抗体连同标记的三级抗体或第三结合配体一起。

[0390] “在可有效允许免疫复合物(抗原/抗体)形成的条件下”意指所述条件优选包括用例如BSA、牛 γ 球蛋白(BGG)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)/吐温(Tween)的溶液稀释抗原和/或抗体。所添加的这些试剂也倾向于帮助降低非特异性背景。

[0391] “合适的”条件还指孵育是在足以允许有效结合的温度下或持续足以允许有效结合的一段时间。孵育步骤通常是约1到2到4小时左右,温度优选为约25℃到27℃,或者可以在约4℃左右过夜。

[0392] 在ELISA中的所有孵育步骤之后,洗涤接触表面以去除未复合的材料。优选的洗涤操作包括用例如PBS/吐温或硼酸盐缓冲液的溶液洗涤。在测试样品与最初结合的材料之间形成特定的免疫复合物并随后洗涤后,可以确定甚至微量免疫复合物的存在。

[0393] 为了提供检测手段,第二或第三抗体将具有相关标记以允许检测。优选地,标记是在与适当的发色底物一起孵育后产生显色的酶。因此,例如,希望将第一和第二免疫复合物与脲酶、葡萄糖氧化酶、碱性磷酸酶或过氧化氢酶缀合的抗体在有利于发生进一步免疫复合物形成的条件下接触或孵育,并持续有利于发生进一步免疫复合物形成的一段时间(例如,在室温下在含PBS的溶液如PBS-吐温中孵育2小时)。

[0394] 在与标记的抗体一起孵育后,并且在洗涤以去除未结合的材料后,定量标记的量,例如通过与发色底物一起孵育,发色底物为例如脲,或溴甲酚紫,或2,2'-连氨基-2-(3-乙基-苯并噻唑啉-6-磺酸)(ABTS),或在过氧化物酶作为酶标记的情况下为 H_2O_2 。然后通过例如使用可见光谱分光光度计测量所产生的颜色的程度来实现定量。

[0395] 2. 蛋白质印迹

[0396] 蛋白质印迹(或者,蛋白质免疫印迹)是用于检测给定的组织匀浆或提取物样品中的特定蛋白质的分析技术。它使用凝胶电泳通过多肽的长度(变性条件)或通过蛋白质的3-

D结构(天然/非变性条件)分离天然或变性蛋白质。然后将蛋白质转移到膜(通常是硝酸纤维素或PVDF)上,在膜上使用对靶蛋白具有特异性的抗体来探测(检测)它们。

[0397] 样品可以取自整个组织或细胞培养物。在大多数情况下,首先使用掺合机(对于较大的样品体积)、均质机(较小体积)或通过超声法机械地分解固体组织。也可以通过以上机械方法中的一种碎裂细胞。然而,应该注意,细菌、病毒或环境样品可以是蛋白质的来源,因此蛋白质印迹不仅限于细胞研究。可以使用各种洗涤剂、盐和缓冲剂来促进细胞裂解并溶解蛋白质。通常添加蛋白酶和磷酸酶抑制剂以防止样品被其自身的酶消化。通常在低温下制备组织以避免蛋白质变性。

[0398] 使用凝胶电泳分离样品的蛋白质。可以通过等电点(pI)、分子量、电荷或这些因素的组合物来分离蛋白质。分离的性质取决于样品的处理和凝胶的性质。这是确定蛋白质的非常有用的方法。还可以使用二维(2-D)凝胶,其将来自单个样品的蛋白质以二维方式扩散出来。根据第一维中的等电点(其具有中性净电荷时的pH)和根据蛋白质在第二维中的分子量来分离蛋白质。

[0399] 为了使蛋白质可用于抗体检测,将其从凝胶内移动到由硝酸纤维素或聚偏二氟乙烯(PVDF)制成的膜上。将膜放置在凝胶上,并将一叠滤纸放置在膜上。将整叠滤纸放置在缓冲溶液中,缓冲液通过毛细管作用在滤纸中向上移动,使蛋白质与其一起移动。转移蛋白质的另一种方法被称为电印迹,并使用电流将蛋白质从凝胶中拉入PVDF或硝酸纤维素膜。蛋白质从凝胶内移动到膜上,同时保持其在胶内所具有的组织形式。作为这个印迹过程的结果,蛋白质暴露于薄表面层上用于检测(见下文)。选择这两种类型的膜均是因为其非特异性蛋白质结合特性(即,同样好地结合所有蛋白质)。蛋白质结合是基于疏水相互作用,以及膜和蛋白质之间的带电相互作用。硝化纤维素膜比PVDF便宜,但要脆弱得多,并且经不起反复探测。通过用考马斯亮蓝(Coomassie Brilliant Blue)或丽春红S(Ponceau S)染料对膜进行染色,可以检查蛋白质从凝胶到膜的转移的均匀性和总体效果。转移后,使用标记的一抗或未标记的一抗检测蛋白质,然后使用标记的蛋白质A或与一抗的Fc区结合的二级标记的抗体进行间接检测。

[0400] 3. 免疫组织化学

[0401] 本公开的抗体还可以与为免疫组织化学(IHC)研究而制备的、新鲜冷冻和/或福尔马林固定的、石蜡包埋的组织块联合使用。从这些微粒样本制备组织块的方法已经成功地用于先前各种预后因素的IHC研究中,并且是本领域的技术人员众所周知的(Brown et al., 1990; Abbondanzo et al., 1990; Allred et al., 1990)。

[0402] 简单来说,可以通过以下步骤制备冷冻切片:在室温下,在小塑料胶囊中在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中再水合50ng冷冻的“已粉碎”组织;将颗粒通过离心造粒;将其再悬浮于粘性包埋培养基(OCT)中;反转胶囊和/或再次将颗粒通过离心造粒;在-70℃异戊烷中快速冷冻;切割塑料胶囊和/或取下冷冻的组织圆筒;将组织圆筒固定在低温恒温切片夹盘上;和/或从胶囊切割25-50个连续切片。或者,可将整个冷冻组织样品用于连续切片切割。

[0403] 可以通过类似的方法制备永久性切片,所述方法包括在塑料微量离心管中再水合50mg样品;造粒;再悬浮于10%福尔马林中,固定4小时;洗涤/造粒;再悬浮于温热的2.5%琼脂中;造粒;在冰水中冷却以硬化琼脂;从管中取出组织/琼脂块;将所述块渗透和/或包埋在石蜡中;和/或切割多达50个连续永久性切片。同样,可以用整个组织样品替代。

[0404] 4.免疫检测试剂盒

[0405] 在更进一步的实施方式中,本公开涉及与上述免疫检测方法一起使用的免疫检测试剂盒。由于抗体可用于检测LAIR1相关的癌细胞,因此抗体可被包括在试剂盒中。因此,免疫检测试剂盒将在合适的容器装置中包含与LAIR1结合的第一抗体,和任选地免疫检测试剂。

[0406] 在某些实施方式中,抗体可以与固体载体预先结合,固体载体包括例如柱基质和/或微量滴定板的孔。试剂盒的免疫检测试剂可以采用多种形式中的任何一种,包括与给定抗体缔合或连接的那些可检测标记。还考虑了与二级结合配体缔合或连接的可检测标记。示范性二级配体是那些对第一抗体具有结合亲和力的二级抗体。

[0407] 用于本发明试剂盒的其它合适的免疫检测试剂包括双组分试剂,其包含对第一抗体具有结合亲和力的二级抗体,以及对第二抗体具有结合亲和力的第三抗体,第三抗体与可检测标记连接。如上文所指出,许多示范性标记在本领域中是已知的,并且所有这些标记都可以结合本公开使用。

[0408] 试剂盒可以进一步包含适当等分的LAIR1组合物,无论是标记的还是未标记的,都可以用于制备用于检测分析的标准曲线。试剂盒可以含有呈完全缀合形式、呈中间物形式的抗体-标记缀合物,或作为待由试剂盒的使用者缀合的分开的部分。试剂盒的组分可以在水性介质中或以冻干形式包装。

[0409] 试剂盒的容器装置通常包括至少一个小瓶、试管、烧瓶、瓶子、注射器或其它容器装置,抗体可以放入其中,或者优选适当地等分。本公开的试剂盒通常还包括用于容纳抗体、抗原的装置和任何其它严格限制以用于商业出售的试剂容器。这类容器可以包括能够保存所需要的小瓶的、注射或吹塑成型的塑料容器。

[0410] K.实施例

[0411] 以下实施例用以说明优选的实施方式。本领域的技术人员应该了解,以下实施例中公开的技术代表发明人发现的在实施方式的实践中很好地起作用的技术,因此可以认为是构成其实践的优选模式。然而,根据本公开,本领域的技术人员应该了解,可以在不脱离本公开的精神和范围的情况下对所公开的具体实施方式作出许多改变并且仍获得相似或类似结果。

[0412] 实施例1

[0413] 本实施例说明了与人类LAIR1细胞外结构域(ECD)结合的LAIR1单克隆抗体(mAb)。

[0414] 本发明人使用人类LAIR1ECD作为抗原产生了一组单克隆抗体。单克隆抗体序列的细节列于表1到5中。

[0415] 表1.抗LAIR1抗体的可变区,氨基酸序列(SEQ ID NO见下表6)

[0416]

mAb	VH	VL
LA-56	SSSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSG FSLSAYWVGWVRQAPGKGLEYIGF VDVDIYYASWARGRFTISKTSSTTV DLILTSPTMEDTATYFCVRMSYNAM DLWGPGTLVTISS	ELDLTQTASSVSAVGGDTVTINCQS SESVYKDNFLSWYQQKPGQPPKLLI YRASTLASGVPSRFKGS GSGS QFTL TISDVVCDDAATYYCSGYRNSHDG LPFGGGTEVEIK
LA-89	QSVKESGGRLVTPGTPLTLTCTVSG FSLSSNAISWVRQAPGKGLEWIGYI YGDGRTFYASWAKGRFTISKTSSTTV DLKMTSLTSEDATYFCIKSLHLWG PGTLVTISS	ELDMTQTASPVSAVGGTVTINCQS SQSVYNKNQLFWYQQKPGQPPKLL IYDASTLASGVPSRYKGS GSGT QFT LTISGVQCDDAATYYCLGEYTGNIY TFGEGTEVVVK

[0417]

LA-29	SSSVEESGGGLVQPEGSLLTCTASG FSFSSRYMCWVRQAPGKGLEWIA CIYNGDGSRYASWAKGRFTISKTS STTVTLQMTSLTAADTATYFCVRDR HTAFVDYGDDNLWGPGTLVTVSS	ELDLTQTPASVSEPVGGTVTIKCQA SQSIYSNLAWYQQKPGQPPKLLIYR ASTLASGVPSRFKGS GAGTEFTLTIS DLECADAATYYCQCTYDGISYVPSS FGGGTEVVVK
LA-141	QSLEESGGRLVKPDESLLTCTVSGF SLSSNAMSWVRQAPGKGLEWIGYI YGDGRTFYANWAKGRITISRTSTTV DLKMTSLRTEDATYFCVKSLILWG PGTLVTISS	ELDMTQTPSPVSAVGGTVTINCQS SHSVYNANQLYWYQQKPGQPPKLL IYDASTLASGVPSRFKGS GSGT QFT LTISGVQCDDAATYYCLGEYSGNIY VFGEGTEVEIN
LA-235	SSSVEESEGRVTPGTPLTLTCTVSG FSLSSYTMGWVRQAPGEGLEWIGT TSNDGSTYYASWAKGRFTISKTSST TVDLMMTSLTTEDATYFCVRGTNI RSLWGPGTLVTISS	ELVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQ ASQSIGSNLAWYQQKPGQPPKLLIY LASALASGVSSRFKGS GSGSDFTLT SDLECADAATYYCQCTYGSNNNN YGDPFGGGTEVEIK
LA-192	EQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTASG FSLSSYMTWVRQAPGKGLEWIGYI MHTGGGVVYASWATGRFTISRTST VDLKITSPTTEDATYFCARSHAGY STINRLDLWGVGTLVTISS	ELDLTQTPSSVSAVGGTVTISCQSS PSVYTNNLSWFQQKPGQPPKLLIYD ASKLESGVPSRFKGS GSGTQFTLTIS DVQCDDAATYYCAGAYLSDSDTTF GGGTELEIK
LA-61	GEQLMEESGGRLVTPGTPLTLTCTA SGFDVNAYHMGWVRQAPGKGLE WIGYIYSGGTIFYANWAKGRFTLSR TSTTVDLKITSPTTEDATYFCARGG YDNYNILYDLWGPGTLVTISS	ELDMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQA SQSISVYLAWYQQKPGQPPKLLIYD ASTLTSGVPSRFKGS GSGTEFTLTIS DLECADAAYYCQSYDGTPTAAFG GGTEVVVK
LA-145	SSSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSG FSLSSYVMGWVRQAPGKGLEWIGT ISRSNTYASWAKGRFTISKTSSTTV DLKITSPTTEDATYFCARGAGNVY YSDYYFSLWGPGTLVTISS	ELVMTQPPASVSAVGGTVTINCQA SQNIYSNLAWYQQRPGQPPKLLIYK ASTLASGVPSRFKGS GSGTDYTLTIT DLECADAATYYCQTYNMMDDGA AFGGGTEVEIK
LA-111	EQSVEESGGGLVAPGGSLLTCTVS GFSLSNYHMGWVRQAPGKGLEWI GYIYTHGTTFYASWAKGRFTISKTS TTVDLKMTRLTTGDTATYFCARGG YADYNILYNLWGPGTLVTISS	ELVLTQTPASVEAAVGGTVTINCQA SQSISSYLAWYQQKPGQPPKLLIYD ASDLASGVPSRFKGS RSGTEFTFTIS DLECADAATYYCQTYDSSTTAAFG GGTEVEIK
LA-245	QSLQESRGRVTPGTPLTLTCTASGF SLSSYHMGWVRQAPGKGLEWIGYI HTNRNTWYANWAKGRFTISKTSST TVNLRMTSPTTEDATYFCARGSYG DYNFLFDVWGPGTLVTVSS	ELVMTQTPASVSEPVGGTVTINCQA SEDISIYLAWYQQKPGQPPKLLIYD ASTLESGVPSRFSGSGSRTQFTLTIS DLECADAATYYCQYSTTDNNLF GGGTEVEIK
LA-171	EQSVEESGGRLVTPGGSLLTCTVS GFSLSSYNMGWVRQAPGKGLEYIG WISLGGNTYYASWVNGRFTISKTS TVELKISSPTTEDATYFCARGAGSL YYGDIYFTLWGPGTLVTISS	ELVLTQTPSSVSAVGGTVTIKCQA SQSIYSNLAWYQQKPGQPPKLLIYK ASNLASGVPSRFKGS GSGTEYTLTIS DLECADAATYYCQNYYGINDYGA AFGGGTEVVVK
LA-199	EQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASG FSLSSYAMIWVRQAPGEGLEWIGDI YAGGGATYYASWAKGRFTISKTSST VDLKITSPTTEDATYFCARAYGSG YDLWGPGTLVTVSS	ELDLTQTPASVEAVGGTVTIKCQA SQSISSYLSWYQQKPGQPPKLLIY ASTMASGVPSRFSGSGSGTQFTLTIS DLECADAATYYCQQGDSRSNVDNI FGGGTEVVVK

[0418]

LA-94	EQSLEESEGRVTPGTPLTLTCTASG FSLSGYHMSWVRQAPGKGLEYIGY ISERGTSYANWAKGRFTVSKSSSS TVVLSHISPTAEDTATYFCARYGGGD SAFILWGPGTLVTISS	ELVMTQTPASVSGPVGGTVTIKCQA SHNIDNSLAWYQQKPGQPPKLLIYK ASTLASGVSSRFKSGSGTEYTLTIS DLECADAATYFCQGTIGLNSGCAFG GGTEVEIK
LA-6	GEQSVEESGGDLVKPEGSLTLTCTA SGFSFSSGYMCWVRQAPGKGLE WIGCIHSSSGNIYYASWAKGRFTISK TSSTTVDLQLTSLTAADTATYFCAR DSEVYGWNPNDLWGPGTLVTVSS	ELDMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQA SQSISSYLAWYQQKPGQRPKLLIYG ASNLASGVSSRFKGSRSQTFTLTIT DLECDDAATYYCQCSYYGNSYVG GAFGGGTEVVVK
LA-121	EQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTASG FSLYKYNIQWVRQAPGKGLEYIGA STYAGYTYASWAIGRVTISRSTTV DLKMTSPTTEDTATYFCARHIDGDY SGYALWGPGTLVTISS	ELDLTQTPASVSAAVGGTVTIKCQA SQSIDTWFGWYQQKPGQSPKLLIY GASKLASGVPPRFKSGSGTEFTLT SDLECADAATYYCQNTYYGVRYLG GAFGGGTEVEIK
LA-142-1	AAVKESGGRLVTPGTPLTLTCTASG FSLYKYNIQWVRQAPGKGLEYIGA STYAGYTYASWAKGRVTISRSTTT VDLKMTSPTTEDTATYFCARHIDGD YSGYALWGPGTLVTVSS	ELVLTQTPASVSAAVGGTVTIKCQA SQSIGTWFAWYQQKPGQSPKLLIYG PSKLASGVPPRFKSGSGTEFTLTIS DLECADAATYYCQSTYFGVDYLG TFGGGTEVEIK
LA-142-2	AAVKESGGRLVTPGTPLTLTCTASG FSLYKYNIQWVRQAPGKGLEYIGA STYAGYTYASWAKGRVTISRSTTT VDLKMTSPTTEDTATYFCARHIDGD YSGYALWGPGTLVTVSS	ELVLTQTPASVSAAVGGTVTIKCQA SQSIGTWFAWYQQKPGQSPKLLIYG ASNLASGVSSRFKGSRTGTEYTLTIS DLECADAATYYCQCSVDGNTYGA AFGGGTEVEIN
LA-259-1	QSVKESGGRLVTPGTPLTLTCTASGF SLYKYNIQWVRQAPGKGLEYIGAS TYAGYTYASWAKGRVTISRSTTV DLKMTSPTTEDTATYFCARHIDGDY SGYALWGPGTLVTISS	ELVLTQTPASVSAAVGGTVTIKCQA SQSIGTWFAWYQQKPGQSPKLLIYG PSKLASGVPPRFKSGSGTEFTLTIS DLECADAATYYCQSTYFGVDYLG TFGGGTEVVVK
LA-259-2	QSVKESGGRLVTPGTPLTLTCTASGF SLYKYNIQWVRQAPGKGLEYIGAS TYAGYTYASWAKGRVTISRSTTV DLKMTSPTTEDTATYFCARHIDGDY SGYALWGPGTLVTISS	ELVMTQTPASVSAAVGGTVTIKCQA SQSIGTWFAWYQQKPGQSPKLLIYG PSKLASGVPPRFKSGSGTEFTLTIS DLECDDAATYYCQSNNGGSISNGWG SFGGGTEVVVK
LA-258-1	QSVKESGGDLVKPEGSLTLTCKASG FSFSNSYYMCWVRQAPGKGLEWIA CIYTGSTSGTYASWVNGRFTISK PSTTVTLQMTSLTVADTATYFCSRK LTNFNGAYLDLWGPGTLVTISS	ELVLTQTPASVEAAVGGTVTINCQA SQSISNLLAWYQQKPGQRPKLLIYR ASTLASGVSSRFKSGSGTEYTLTIS GVQCDDAATYYCQQGYTSNNVDN AFGGGTEVEIK
LA-258-2	QSVKESGGDLVKPEGSLTLTCKASG FSFSNSYYMCWVRQAPGKGLEWIA CIYTGSTSGTYASWVNGRFTISK PSTTVTLQMTSLTVADTATYFCSRK LTNFNGAYLDLWGPGTLVTISS	ELVMTQTPSSVEAAVGGTVTIKCQA SQSIYSYLAWYQQKPGQPPKVLIYK ASTLASGVPSRFKSGSGTDFTLTIS DLECADAATYYCQANNGGSDNNF GGGTEVEIK
LA-258-3	QSVKESGGDLVKPEGSLTLTCKASG FSFSNSYYMCWVRQAPGKGLEWIA CIYTGSTSGTYASWVNGRFTISK PSTTVTLQMTSLTVADTATYFCSRK LTNFNGAYLDLWGPGTLVTISS	ELVLTQTPASVEAAVGGTVTINCQA SQSISNLLAWYQQKPGQPPKVLIYK ASTLASGVPSRFKSGSGTDFTLTIS DLECADAATYYCQANNGGSDNNF GGGTEVVKA

[0419]

LA-30	EQSVESGGGLVQPEGSLTLTCKASG FDFSRNAICWVRQAPGKGPEWIA YSFSSSATYYASWAKSRFTISKTSST TVTLMQMTSLTAADTATYFCARVDI GGSRYWGMWGPGLVTIIS	ELVMTQTPASVEAAVGGTVTIKCQ ASQNIGGDLAWYQQKPGQPPKLLI YRASTLESVPSRFSGSGSGTEFTLT ISDLECADAATYYCQDIDIGSGAFG GGTELEIK
LA-35	EQSVKESGGRLVTPGTPLTLTCTVS GIDLSYYSMGWFRQAPGKGLEWIG VISSSDSTYYANWAKGRFTISKTSST VDLKIAGPTTEDTATYFCARVLANS YNAFNLWGPGLVTIIS	ELDLTQTPASVSEPVGGTVTIKCQA SQSVGSRLAWYQQKPGQPPKLLIY KASTLASGVPSRFGSGSGTGFTLT MSDLECADAATYYCQCTNISSAYL GAFGGGTEVEIK
LA-37	EQSLEESGGDLVKPGASLTTLTCKAS GFSFSSSEFMCWVRQAPGKGLEWI ACIYGGLSDDTYFASWAKGRFTISK TSSITVTLQMTSLTAADTATYFCARS CDVNYYGFDPWGPGLVTIIS	ELVLTQTPAPVSAAVGDTVTIKCQA SQNKGTNLAWYQQKPGQPPKLLIY LSSTLASGVPPRFKGSRSRGTETLT SDLECADAATYFCQSTYYGSNGLTF GGGTEVEIK
LA-60	EQSLESGGGLVQPEGSLTLTCTASGF SFSNSYYMCWVRQAPGKGLEWIG IYTGSSSGTYASWAEGRFTISKTPS TTVTLQMTSLTAADTATYFCSRKLT NFNGAYLDLWGPGLVTIVSS	ELVLTQTPASVEAAVGGTVTIKCQA SQSIYSYLAWYQQKPGQPPKVLIIY ASTLASGVPSRFGSGSGTGTEFTLT DLECADAATYYCQNNNGGSDNTFG GGTEVVVK
LA-63	EQSVEESGGRLVAPGGSLTLTCTVS GFSLSYAMSWVRQAPGKGLEWIG VMYNSGSAYYASWAKGRFTISRTST TVDLKVTSLTTEDTATYFCGRGGSN SAWGDDLWGPGLVTIVSS	ELDMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQA SQSISIRYFSWYQQKPGQPPKLLIY ASTLASGVPSRFGSGSGTGDFTLTIS DLECADAATYYCQDSNYSNYFGA FGGGTEVVVK
LA-64	EQSLESGGGLITPGGTLTLTCTASGF TVTRYMNWVRQAPGKGLEWIGY IYASSKTYANWAKGRFTISKTSST VDLKMTSLTAEDTGTYFCARGGVG NSGLNLDLWGPGLVTIIS	ELVLTQTPASVSEPVGGTVTIKCQAS QSIGSWLAWYQQKPGQPPKLLIYQ ASRLASGVSSRFGSGSGTGTEFTLT DLECADAATYYCQQAQAEYSGDVENT FGGGTEVVVK
LA-82	EQSLEESGGDLVKPGASLTACTAS GFSFSDGYMCWVRQAPGKGLEW IGCIHSSSGSIYYASWAKGRFTISKTS STMVTLQMSSSLTAADTATYFCARDS ESYGYNPCELWGPGLVTIIS	ELVMTQTPASVSEAVGGTVTIKCQA SQTISNYLAWYQQKPGQRPKLLIYA ASSLASGVSSRFRGSRSGTEYTLTIT DLECDDAATYYCQCTYYGTYYIGG AFGGGTEVEIK
LA-87	QSVKESGGRLVTPGGSLTLTCTVSG FSLSNYNIQWVRQAPGKGLEWIGFI SPAGNGYYASWAKGRFTISKASSTT VELKMTSLTASDTATYFCARHWDL WGPGLVTIIS	ELVLTQTASSVSAAVGGTVTISCQSS QSVYSNYLSWFQQKPGQPPKELVY WTSTLQSGVPSRFSGSGSGTGFTLT SDLECDDAATYYCLGGYSGWYFAY GGGTEVVVK
LA-95	EQSLKESGGRLVTPGGSLTLTCTAS GFDINNYNIQWVRQAPGKGLEWIG FISPAGNEYSATWAKGRFTIYKTSST TVELKMTSLTASDTATYFCARHWD SWGPGLVTIIS	ELVMTQTESPVSAAVGGTVTISCQS SQSVYSNRLSWFQQKPGQPPKELV YWTSTLQSGVPSRFSGSGSGTGFTLT TISDLECDDAATYYCLGGYSGNIYV FGGGTEVEIK
LA-101	EQSVEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSG FSLSSFHMCWVRQAPGKGLEYIGII YPGGSTGYANWAKGRFTVSKASNT VDLKISSPTTEDTATYFCARVNYGD WINGMDLWGPGLVTIIS	ELDMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQA SQSIGSNLAWYQQKPGQRPKLLIYK ASTLASGVPSRFGSGSGTGDFTLTIS DLECADAASYCQQAQYWSGNVDN VFGGGTEVEIK

[0420]

LA-117	QSVKESGGDLVKPGASLTACTASG FSFSDGYMCWVRQAPGKGLEWI GCIHSSSGSIYYASWAKGRFTISKTS STMVTLQMSSLTAADTATYFCARDS ESYGYNPCELWGPGLVTISS	ELDLTQTPASVSEAVGGTVTIKCQA SQTISNYLAWYQQKPGQRPKLLIYA ASSLASGVSSRFRGSRSGTEYTLTIT DLECDDAATYYCQCTYYGTTYVG GAFGGGTELEIK
LA-151	SSSVEESGGRLVTPGTPLTLCTVSG FSLGSYAMGWVRQGPGLGLEWIGA VYGTGTYIYFATWAKGRFTISKST TVDLKITSPTTEDTATYFCARGYLT DSIANGFGVWGPGLVTVSS	ELDLTQTPASVSEPVGGTVTIKCQA SQTITNRYLAWYQQKPGQPPKLLIY QSSKLASGVSSRFRKGSGSGTDFTLTI SDLECADAATYYCQCTDYGSTYLG TFGGGTEVEIK
LA-155	EQSLEESGGDLVKPEGSLLTCTASG FSFNSNYWICWVRQTPGKGLEWIG CIYSGSSGDTYYASWAKGRFTISK SSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARG ADYVYWSYGLWGPGLVTISS	ELVLTQTPASVSAAVGGTLTIKCQAS ETIGTNLAWYQQKPGQPPKLLIYLA SYLASGVSSRFRKGSRSGTEFTLTISD LDCDDAATYYCQSTHFGNGHTFGG GTEVVVK
LA-219	EQSVESGGGLITPGGTLTLCTASGF TVTRYMNWVRQAPGKGLEWIGY IYASSKTYANWAKGRFTISKSTT VDLKMTSLTAEDTGTYFCARGGVG NSGLNLDLWGPGLVTISS	ELDMTQTPASVSEPVGGTVTIKCQA SQSIGSWLAWYQQKPGQPPKLLIYQ ASRLASGVSSRFGSGSGTEFTLTIS DLECADAATYYCQQA EYSGDVENT FGGGTEVVVK
LA-222	EQSVEESGGDLVKPGASLTTLCTAS GFSFTYWICWVRQAPGKGLEWIAC IYAGSSGDTYYASWAKGRFTISKTS TTVTLQMTSLTAADTATYFCARSPD YVAWG YDLWGPGLTRVTVSS	ELVLTQTPASVSAAVGGTVTINCQA SQSIGTNLVWYQQKPGQPPKLLFY ASTLASGVPSRFRGSRSGTEYTLTIS DLECADAATYYCQCIYYGGNYGHT FGGGTEVVVK
LA-252	EQSVEESGGRLVTPGTPLTLCTASG FTISDYHMCWVRQAPGKGLEWIGL IRASHSTAYASWANGRFTISRTSTTV DLKITSPTSEDATYFCARYGGSGIG CNLWGPGLVTISS	ELVLTQTPASVSEPVGGTVTIKCQAS QSIDSNLAWYQQKPGQPPKLIYAV SNLASGVPSRFRKGSGSGTEFTLTISD LECADAASYCECTYYGNSYVGGF GGGTEVEIK

[0421] 表2. 重链CDR序列, 氨基酸 (SEQ ID NO见下表6)

[0422]

mAb	HCDR1	HCDR2	HCDR3
LA-56	GFSLSAYW	VDVDIYY	RMSYNAMD
LA-89	GFSLSSNA	IYGDGRT	IKSLHL
LA-29	GFSFSSRY	IYNGDGS	VRDRHTAFVDYGGDNL
LA-141	GFSLSSNA	IYGDGRT	VKSLIL
LA-235	GFSLSSYT	TSNDGST	VRGTNIRSL
LA-192	GFSLSSYY	MHTGGGV	ARSHAGYSTINRLDL
LA-61	GFDVNAYH	IYSGGTI	ARGGYDNYNILYDL
LA-145	GFSLSSYV	ISIRSNT	ARGAGNVYYSDDYFSL
LA-111	GFSLSNYH	IYTHGTT	ARGGYADYNILYNL
LA-245	GFSLSSYH	IHTNRNT	ARGSYGDYNFLFDV
LA-171	GFSLSSYN	ISLGGNT	ARGAGSLYYGDYYFTL
LA-199	GFSLSSYA	IYAGGGAT	ARAYGSGYDL
LA-94	GFSLSGYH	ISERGTS	ARYGGGDSAFIL
LA-6	GFSFSSGY	IHSSSGN	ARDSEVYGWNPNDL

[0423]

LA-121	GFSLYKYN	STYAGYT	ARHIDGDYSGYAL
LA-142-1	GFSLYKYN	STYAGYT	ARHIDGDYSGYAL
LA-142-2	GFSLYKYN	STYAGYT	ARHIDGDYSGYAL
LA-259-1	GFSLYKYN	STYAGYT	ARHIDGDYSGYAL
LA-259-2	GFSLYKYN	STYAGYT	ARHIDGDYSGYAL
LA-258-1	GFSFSNSYY	IYTGSTSGT	SRKLTNFNGAYLDL
LA-258-2	GFSFSNSYY	IYTGSTSGT	SRKLTNFNGAYLDL
LA-258-3	GFSFSNSYY	IYTGSTSGT	SRKLTNFNGAYLDL
LA-30	GDFFSRNA	YSFSSSA	ARVDIYGGSRYWGM
LA-35	GIDLSYYS	ISSSDST	ARVLANSYNFNL
LA-37	GFSFSSEF	IYGGLSDDT	ARSCDVNYGFD
LA-60	GFSFSNSYY	IYTGSSSGT	SRKLTNFNGAYLDL
LA-63	GFSLSYA	MYNSGSA	GRGGSNSAWGDDL
LA-64	GFTVTRY	IYASSKT	ARGGVGNSGLNLDL
LA-82	GFSFSDGYY	IHSSSGS	ARDSESYGYNPCEL
LA-87	GFSLSNYN	ISPAGNG	ARHWDL
LA-95	GFDINNYN	ISPAGNE	ARHWDS
LA-101	GFSLSFH	IYPGGST	ARVNYGDWINGMDL
LA-117	GFSFSDGYY	IHSSSGSI	RDSESYGYNPCEL
LA-151	GFSLGSYA	VYGTGYI	ARGYLTDSIANGFGV
LA-155	GFSFNSNYW	IYSGSSGDT	ARGADYVYWSYGL
LA-219	GFTVTRY	IYASSKT	ARGGVGNSGLNLDL
LA-222	ASGFSFTYW	IYAGSSGDT	ARSPDYVAWGYDL
LA-252	GFTISDYH	IRASHST	ARYGGSGIGCNL

[0424] 表3. 重链CDR, 核酸序列 (SEQ ID NO见下表6)

[0425]

mAb	HCDR1	HCDR2	HCDR3
LA-56	ggattctccctcagtgccactgg	gttgatgtcgatatatactac	agaatgtcttacaatgcaatggacctc
LA-89	ggattctccctcagtagcaatgca	atttatgggtgatggtcgata	atcaaatcactgcacttg
LA-29	ggattctccctcagtagcagatactac	atttataatgggtgatggcagc	gtgagagatcgccatactgctttgttgattatgggtgataacttg
LA-141	ggattctccctcagtagcaatgca	atttatgggtgatggtcgata	gtcaaatcacttatcttg
LA-235	ggattctccctcagtagctacacc	actagtaatgatggtatgata	gtcagaggtacgaatattagaagcttg
LA-192	ggattctccctcagtagctactac	atgcatacgggtggtggcgta	gccagagatcatgctggttatagctactataaatcggtggatctc
LA-61	ggattctgacgcaatgcctaccac	atttatagcgggtggtaccata	gccagagggggttatgataattacaacattctatatgacttg
LA-145	ggattctccctcagtagctatgta	atttagtattcgaagtaataca	gccagaggtgctggtatgtttattatagcgactactacttttcttg
LA-111	ggattctccctcagtagaactaccac	atttatactcatggtaccaca	gccagagggggttatgctgattataatttttataatttg
LA-245	ggattctccctcagtagctaccac	attcatactaatcgtatataca	gctagaggctcttatggtgattataattttttgacgtg
LA-171	ggattctccctcagtagctacaac	atttagcttggtggttaacaca	gccagagggggtggtatgctttattatggggtactactttacttg
LA-199	ggattctccctcagtagctatgca	atttatgctggtggtggtgccaca	gccagagcatatggtatggttatgacttg
LA-94	ggattctccctcagtggtatcat	atttagtgagcgtggtacctca	gccagatatggtggtggtgattcggctttatcttg
LA-6	ggattctccttcagtagcggctactac	atccatagtagtagtgtaaat	gcgagggattcggaggttatggttggaatcctaaccgacttg
LA-121	ggattctccttcataagtacaac	agtactatgctggttacaca	gccagacataatgatggtgattatagtggtacgccttg
LA-142-1	ggattctccttcataagtacaac	agtactatgctggttacaca	gccagacataatgatggtgattatagtggtacgccttg
LA-142-2	ggattctccttcataagtacaac	agtactatgctggttacaca	gccagacataatgatggtgattatagtggtacgccttg
LA-259-1	ggattctccttcataagtacaac	agtactatgctggttacaca	gccagacataatgatggtgattatagtggtacgccttg
LA-259-2	ggattctccttcataagtacaac	agtactatgctggttacaca	gccagacataatgatggtgattatagtggtacgccttg
LA-258-1	ggattctccttcagtaatagtattac	atttatactggtagtagtggtgact	tcgagaaagcttaccattcaatggtgcttatttagatttg
LA-258-2	ggattctccttcagtaatagtattac	atttatactggtagtagtggtgact	tcgagaaagcttaccattcaatggtgcttatttagatttg

[0426]

LA-258-3	ggattctcctcagtaatagtttac	atttactggtagtagtggtgact	tcgagaaagcttaccatttcaatggtgcttatttagattg
LA-30	ggattcgactcagtagaataatgca	tatagtttagtagtagtgcc	gcgagagtgatatttagtggttagccgttattggggcatg
LA-35	ggaatcgacctcagttactattca	attagtagtagtgatagcaca	gccaggggtattggctaatagttataatgccttaacttg
LA-37	ggattctcctcagtagcagtggaattc	atttatggtgggctagtgacgacacc	gcgagatcctgtgatgtaattattatggtttgatccc
LA-60	ggattctcctcagtaatagttattat	atttactggtagtagtagtggtgact	tcgagaaagcttaccatttcaatggtgcttatttagattg
LA-63	ggattctcctcagtagctatgca	atgtataatagtgtagcgca	ggcagagggggatccaatagtcctgggggtgatgacttg
LA-64	ggattcaccgtcactaggtattat	atttatgctagtagtaagaca	gccagaggggggtgttgtaatagtggctgaaccttgacttg
LA-82	ggattctcctcagtgacggctactat	attcattctagtagtggtagt	gcgagagattcggagaggtatggtataatccttgtaggtg
LA-87	ggattctcctcagtaactacaac	attagtcacgtggttaacgga	gccagacattgggacttg
LA-95	ggattcgacatcaataactacaac	attagtcacgtggttaacgaa	gccagacattgggactcg
LA-101	ggattctcctcagtagctttcac	attatcctggtgtagcaca	gccagagtttaattatggtgattggaatggtatggacttg
LA-117	ggattctcctcagtgacggctactat	attcattctagtagtggtagcatt	agagattcggagagttatggtataatccttgtaggtg
LA-151	ggattctcctcggttagctatgca	gtatatggtactactggtatata	gccagaggatattcttagtagtattgtaacggcttggcgctc
LA-155	ggattctcctcaatagcaactactgg	atttatagtggtagtagtggtgacact	gcgaggggggctgattatggtattggagttatggcttg
LA-219	ggattcaccgtcactaggtattat	atttatgctagtagtaagaca	gccagaggggggtgttgtaatagtggctgaaccttgacttg
LA-222	gcctctggattctcctcactactgg	atttatgctgtagtagtggtgacact	gcgagatcccccattatggtgctggggatatgacttg
LA-252	ggattcaccatcagtgactaccac	attcgggctagtcattccaca	gccagatatggtgtagtggtattggttgaatttg

[0427] 表4. 轻链CDR, 氨基酸序列 (SEQ ID NO见下表6)

[0428]

mAb	LCDR1	LCDR2	LCDR3
LA-56	QSVYNKNQ	DAS	LGEYTGNIYT
LA-89	QSIYSN	RAS	QCTYDGISYVPSS
LA-29	HSVYNANQ	DAS	LGEYSGNIYV
LA-141	QSIGSN	LAS	QCTYGSSNNNNYGD
LA-235	PSVYTNN	DAS	AGAYLSDSDTT
LA-192	QSIISVY	DAS	QSYDGTPTAA
LA-61	QSVYNNNY	DAS	AGFVSRSTDGAA
LA-145	QNIYSN	KAS	QTYNNMMDDGAA
LA-111	QSISSY	DAS	QTYDSSTTAA
LA-245	EDISIY	DAS	QQYSTTDTNNL
LA-171	QSIYSN	KAS	QNYYGINDYGAA
LA-199	QSISSY	YAS	QQGDSRSNVDNI
LA-94	HNIDNS	KAS	QGTIGLNSGCA
LA-6	QSISSY	GAS	QCSYYGNSYVGA
LA-121	QSIDTW	GAS	QNTYYGVRYLGA
LA-142-1	QSIGTW	GPS	QSTYFGVDYLGST
LA-142-2	QSIGTW	GAS	QCSDVGNTYGAA
LA-259-1	QSIGTW	GPS	QSTYFGVDYLGST
LA-259-2	QSIGTW	GPS	QSNNGSISNGWGS
LA-258-1	QSIISNL	RAS	QQGYTSNNVDNA
LA-258-2	QSIYSY	KAS	QANNGGSDNN
LA-258-3	QSIISNL	KAS	QANNGGSDNN
LA-30	QNIGGD	RAS	QDTDIGSGA
LA-35	QSVGSR	KAS	QCTNISSAYLGA
LA-37	QNKGTN	LSS	QSTYYGSNGLT
LA-60	QSIYSY	KAS	QNNNGGSDNT
LA-63	QSIISY	GAS	QDSNYSNYFGA
LA-64	QSIGSW	QAS	QQAESGDVENT

[0429]

LA-82	QTISNY	AAS	QCTYYGTTYIGGA
LA-87	QSVYSNY	WTS	LGGYSGWIFYA
LA-95	QSVYSNR	WTS	LGGYSGNIYV
LA-101	QSIGSN	KAS	QQAYWSGNVDNV
LA-117	QTISNY	AAS	QCTYYGTTYVGGGA
LA-151	QTITNRY	QSS	QCTDYGSTYLGT
LA-155	ETIGTN	LAS	QSTHFGNGHT
LA-219	QSIGSW	QAS	QQAAYSVDVENT
LA-222	QSIGTN	YAS	QCIYYGGNYGHT
LA-252	QSIDSN	AVS	ECTYYGNSYVGG

[0430] 表5.轻链CDR,核酸序列(SEQ ID NO见下表6)

[0431]

mAb	LCDR1	LCDR2	LCDR3
LA-56	caaagtgtttataataagaaccaa	gatgcatcc	ctaggagaatatactggtaatatatact
LA-89	cagagcatttacagcaat	agggcatcc	caatgtacttatgatggtattatgtccccagttct
LA-29	cacagtgtttataatgccaaccaa	gatgcatcc	ctaggagaatatactggtaatatctatgtt
LA-141	cagagcatttgtagtaaat	ctggcatct	caatgcacttatggtatagtaataataaattatggatgatcct
LA-235	ccgagtgtttactaacaac	gatgcatcc	gcaggcgtctaccctcagtatagtgatactact
LA-192	cagagtattagtgtctac	gatgcatcc	caaagtattgatggtactcctactgcggct
LA-61	cagagtgtttataataacaactac	gatgcatcc	gcaggatttggtagtagaagtagctggtgctgct
LA-145	cagaacatttacagtaaat	aaggcatcg	caaacctattataatgatggatgatggtgctgct
LA-111	cagagtattagtagttac	gatgcatcc	cagacttatgatagtatgactacagcggct
LA-245	gaggatattagtagttac	gatgcatcc	caacaatatagtagtagataactaataatctt
LA-171	cagagcatttacagcaat	aaggcatcc	caaaactactatggtattaatgattatggtgctgct
LA-199	cagagcatttagtagttat	tatgcatcc	caacagggtgatagtaggagtaaatgttgataatatt
LA-94	cacaacattgataatagt	aaggcatcc	caaggcactattggtcttaatagtgggtgctgct
LA-6	cagagcatttagtagttac	ggtgcatcc	caatgtagtattatggtaaatgttatgtgggggggct
LA-121	cagagcattgatacttgg	ggtgcatcc	caaaacacttattatggtgttcgttatcttggagggtgct
LA-142-1	cagagcattggtacttgg	ggtccatcc	caaagcacttatttcggtgttgattatcttggagggtact
LA-142-2	cagagcattggtacttgg	ggtgcatcc	caatgttctgatgttggtataacttatggcgtgctgct
LA-259-1	cagagcattggtacttgg	ggtccatcc	caaagcacttatttcggtgttgattatcttggagggtact
LA-259-2	cagagcattggtacttgg	ggtccatcc	caaagcaatggtgtagtattagtaaatggtggggtagt
LA-258-1	cagagcatttagcaacctc	agggcatcc	caacagggttatactagtaataatgtcgataatgct
LA-258-2	cagagcatttacagctac	aaggcttcc	caagctaataatggtggtatgtgataataat
LA-258-3	cagagcatttagcaacctc	aaggcttcc	caagctaataatggtggtatgtgataataat
LA-30	cagaacattggtggcgac	agggcatcc	caagatactgataatggtatgtggtgct
LA-35	cagagcgttggttagtagg	aaggcatcc	caatgtactaatattagtagtgcttatctaggggct
LA-37	cagaataagggtactaat	ctgtcatcc	caatctacttattatggttagtaatggtctgact
LA-60	cagagcatttacagctac	aaggcttcc	caaaataataatggtggtatgtgataatact
LA-63	cagagtattagtagttac	ggtgcatcc	caagatagtaatataatagtaattattttggagct
LA-64	cagagcattggcagttgg	caggcatcc	caacaggctgagtatagtggtgatgttgagaatact
LA-82	cagaccattagtaactac	gctgcatcc	caatgtacttattatggtaccacttatttgggggggct
LA-87	cagagtgtttatagtaactac	tggacatcc	ctaggcggttatagtggttggtttttatgct
LA-95	cagagtgtttatagtaaccgc	tggacatcc	ctaggcggttatagtggaataattttatgtt
LA-101	cagagcattggtatgaat	aaggcttcc	caacaggcttattggagtggtaaatgttgataatgtt
LA-117	cagaccattagtaactac	gctgcatcc	caatgtacttattatggtaccacttatttgggggggct
LA-151	cagactattactaataggtac	cagtcatcc	caatgtactgattatggtatgacttatttgggtact

[0432]

LA-155	gagaccattggcacgaat	ctggcatcc	caaagcactcattttggtaatggtcactact
LA-219	cagagcattggcagttgg	caggcatcc	caacaggctgagtatagtggtgatgttgagaatact
LA-222	cagagtattggtactaat	tatgcatcc	caatgtatttattatggtggtaatatggtcactact
LA-252	cagagcattgataatgaat	gctgtatcc	gaatgtacttattatggtaatagttatgttgggtggt

[0433] 表6.抗LAIR1抗体序列的SEQ ID NO

[0434]

mAb	VH/VL SEQ ID NO		HCDR1/HCDR2/HCDR3 SEQ ID NO		LCDR1/LCDR3 SEQ ID NO	
	氨基酸	核酸	氨基酸	核酸	氨基酸	核酸
LA-56	1/2	8/9	3/4/5	10/11/12	6/7	13/14
LA-89	15/16	22/23	17/18/19	24/25/26	20/21	27/28
LA-29	29/30	36/37	31/32/33	38/39/40	34/35	V41/42
LA-141	43/44	50/51	45/46/47	52/53/54	48/49	55/56
LA-235	57/58	64/65	59/60/61	66/67/68	62/63	69/70
LA-192	71/72	78/79	73/74/75	80/81/82	76/77	83/84
LA-61	85/86	92/93	87/88/89	94/95/96	90/91	97/98
LA-145	99/100	106/107	101/102/103	108/109/120	104/105	111/112
LA-111	113/114	120/121	115/116/117	122/123/124	118/119	125/126
LA-245	127/128	134/135	129/130/131	136/137/138	132/133	139/140
LA-171	141/142	148/149	143/144/145	150/151/152	146/147	153/154
LA-199	155/156	162/163	157/158/159	164/165/166	160/161	167/168
LA-94	169/170	176/177	171/172/173	178/179/180	174/175	181/182
LA-6	183/184	190/191	185/186/187	192/193/194	188/189	195/196
LA-121	197/198	204/205	199/200/201	206/207/208	202/203	209/210
LA-142-1	211/212	218/219	213/214/215	220/221/222	216/217	223/224
LA-142-2	225/226	232/233	227/228/229	234/235/236	230/231	237/238
LA-259-1	239/240	246/247	241/242/243	248/249/250	244/245	251/252
LA-259-2	253/254	260/261	255/256/257	262/263/264	258/259	265/266
LA-258-1	267/268	274/275	269/270/271	276/277/278	272/273	279/280
LA-258-2	281/282	288/289	283/284/285	290/291/292	286/287	293/294
LA-258-3	295/296	302/303	297/298/299	304/305/306	300/301	307/308
LA-30	309/310	316/317	311/312/313	318/319/320	314/315	321/322
LA-35	323/324	330/331	325/326/327	332/333/334	328/329	335/336
LA-37	337/338	344/345	339/340/341	346/347/348	342/343	349/350
LA-60	351/352	358/359	353/354/355	360/361/362	356/357	363/364
LA-63	365/366	372/373	367/368/369	374/375/376	370/371	377/378
LA-64	379/380	386/387	381/382/383	388/389/390	384/385	391/392
LA-82	393/394	400/401	395/396/397	402/403/404	398/399	405/406
LA-87	407/408	414/415	409/410/411	416/417/418	412/413	419/420
LA-95	421/422	428/429	423/424/425	430/431/432	426/427	433/434
LA-101	435/436	442/443	437/438/439	444/445/446	440/441	447/448
LA-117	449/450	456/457	451/452/453	458/459/460	454/455	461/462
LA-151	463/464	470/471	465/466/467	472/473/474	468/469	475/476
LA-155	477/478	484/485	479/480/481	486/487/488	482/483	489/490
LA-219	491/492	498/499	493/494/495	500/501/502	496/497	503/504
LA-222	505/506	512/513	507/508/509	514/515/516	510/511	517/518

[0435]

LA-252	519/520	526/527	521/522/523	528/529/530	524/525	531/532
--------	---------	---------	-------------	-------------	---------	---------

[0436] 发明人然后使用浓度滴定 (0-10 μ g/ml) 通过ELISA来确定与人类LAIR1ECD结合的LAIR1单克隆抗体 (mAb)。ELISA分析的结果如图2到39和表7所示。对于图2到39, X轴指示抗体浓度, Y轴是结合信号, 以OD (450nm) 测量。为了进行ELISA分析, 在高吸附96孔板上包被LAIR1ECD重组蛋白质。将连续稀释 (3倍) 的LAIR1mAb添加到包被/阻断的培养板中, 并使用缀合HRP的山羊抗兔F(ab')₂作为二级抗体进行检测。所有分析均重复3次, 并使用GraphPad软件使用4参数拟合曲线拟合滴定曲线以估计EC₅₀。

[0437] 表7. 与人类LAIR1结合的抗LAIR1抗体的EC₅₀, 通过ELISA测定

[0438]

mAb	EC ₅₀ (ELISA, nM)	mAb	EC ₅₀ (ELISA, nM)
LA-56	0.05	LA-258-1	4.21

LA-89	0.08	LA-258-2	0.37
LA-29	0.02	LA-258-3	0.30
LA-141	0.05	LA-30	0.07
LA-235	0.03	LA-35	0.08
LA-192	0.04	LA-37	0.05
LA-61	0.05	LA-60	0.10
LA-145	0.08	LA-63	234.22
LA-111	0.09	LA-64	0.09
LA-245	0.09	LA-82	0.10
LA-171	0.09	LA-87	0.06
LA-199	0.16	LA-95	0.04
LA-94	0.12	LA-101	0.05
LA-6	0.07	LA-117	0.08
LA-121	0.21	LA-151	0.08
LA-142-1	0.25	LA-155	0.04
LA-142-2	0.28	LA-219	0.06
LA-259-1	0.23	LA-222	0.05
LA-259-2	0.22	LA-252	0.05

[0439] 出于本申请的目的,可以通过如下方法确定ELISA值:在HEK293细胞中重组产生LAIR1细胞外结构域(ECD)蛋白质(在C端具有6个HIS标签),并将其以1 μ g/ml浓度(100 μ l/孔)包被到高结合96孔透明板(Corning-Costar,Fisher Scientific)上,并在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜。冲洗培养板,然后在37 $^{\circ}$ C下用含5%脱脂牛奶的PBS以200 μ l/孔阻断2小时。

[0440] 将从10mg/ml开始并且由3倍滴定起直至12次稀释的LAIR1单克隆抗体(IgG或scFv片段)的连续稀释液添加到96孔板中,通过在37 $^{\circ}$ C下孵育45分钟进行结合,在分析板上盖有盖子。然后将培养板用含有吐温20(0.05%浓度)的PBS洗涤3次,并用PBS洗涤一次。添加具有HRP缀合物的抗人或抗兔抗体或其它物种IgG特异性抗体的二级抗体(Jackson ImmunoResearch),在室温下按照制造商建议的稀释度孵育1小时。通过添加HRP底物TMB(ThermoFisher)并持续10分钟进行检测,并且通过添加50 μ l/孔的2N H₂SO₄停止检测。使用读板仪(SpectraMax M4,Molecular Devices)读取培养板在450nm下的吸光度。收集数据并使用GrapPad Prism 7软件用4参数拟合曲线绘图以计算EC₅₀。

[0441] 实施例2

[0442] 本实施例说明LAIR1抗体对胶原蛋白I与LAIR1ECD的结合的影响。

[0443] 胶原蛋白I被提出是LAIR1的配体(Lebbink,R.J.,de Ruiter,T.,Adelmeijer,J.et al.,2006.Collagens are functional,high affinity ligands for the inhibitory immune receptor LAIR-1.J.Exp.Med.203:1419)。

[0444] 在表征LAIR1抗体组与LAIR1ECD的结合后,发明人随后评估了LAIR1抗体对胶原蛋白I与LAIR1ECD的结合的影响。为了进行分析,将胶原蛋白I以2 μ g/ml浓度(100 μ l/孔)包被到高结合96孔透明板(Corning-Costar,Fisher Scientific)上,并在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜。将在C端含有6XHIS标签的LAIR1细胞外结构域(ECD)蛋白质(10 μ g/ml)与LAIR1单克隆抗体(10 μ

g/ml)一起预孵育30-60分钟。然后在用pH 7.4的PBS短暂洗涤后,将LAIR1-his/LAIR1抗体混合物添加到胶原蛋白I包被的培养板中。

[0445] 使用HRP缀合的抗HIS标签抗体与已结合培养板上的胶原蛋白1的HIS标记的LAIR1结合的能力来鉴定LAIR1与胶原蛋白I的结合。使用TMB底物证明了这种结合,并使用读板仪在450nm下读板。

[0446] 如图40所示,对照兔IgG或PBS不抑制LAIR1与胶原蛋白1包被的培养板的结合。与LAIR1单克隆抗体LA-94一起预孵育增强了LAIR1与胶原蛋白的结合,与LAIR1单克隆抗体LA-235一起预孵育抑制了LAIR1与胶原蛋白培养板的结合。

[0447] 实施例3

[0448] 本实施例说明了使用在Octet RED96中进行的经典夹心表位分库分析形式的38种抗LAIR1兔mAb的BLI分析(图41)。

[0449] 用于LAIR1mAb的表位分库的程序显示于图42中。将第一抗体(40 μ g/mL)加载到用于Octet 8通道Red96的蛋白质A传感器上,并用对照兔抗体(200 μ g/ml)阻断传感器,然后将传感器在动力学缓冲液中浸泡10秒。然后将传感器暴露于重组LAIR1(25 μ g/mL)4分钟。最后,将传感器暴露于竞争物/第二抗体(40 μ g/mL)4分钟以检查结合。使用ForteBio的数据分析软件7.0处理所收集的动力学数据,并评估抗体对的竞争性结合。检测到传感器芯片上任何额外的第二抗体结合就指示未被占据的表位(非竞争者“-”),而芯片上无第二抗体的结合则指示被阻断的表位(竞争者“+”)。

[0450] 如图45所示,分库组的第一组(组1)确定了14种兔mAb的五个表位库。

[0451] 如图46所示,分库组的第二组(组2)确定了7种兔mAb的两个表位库。

[0452] 如图47所示,分库组的第三组(组3)确定了7种兔mAb的两个表位库。

[0453] 如图48所示,分库组的第四组(组4)确定了7种兔mAb的两个表位库。

[0454] 实施例4

[0455] 本实施例说明了使用Octet确定的选定LAIR1抗体的动力学结合传感图。

[0456] 为了进行分析,将抗体(30 μ g/mL)加载到蛋白质A传感器中4分钟,然后进行短缓冲以在动力学缓冲液中建立基线。然后将已加载的传感器暴露于一系列重组LAIR1浓度(0.1-200nM)以进行动力学结合检测。使用背景减除法校正传感器漂移。所有实验均在1,000rpm振荡下进行。从仅加载抗体的参考传感器测量背景波长位移。使用ForteBio的数据分析软件将数据与1:1结合模型拟合以提取缔合速率和解离速率。使用ForteBio的数据分析软件7.0,以 k_{off}/k_{on} 的比率计算KD。

[0457] 使用Octet的mAb LA-121的动力学结合传感图显示在图49中。

[0458] 使用Octet的mAb LA-258-3的动力学结合传感图显示在图50中。

[0459] 使用Octet的mAb LA-258-2的动力学结合传感图显示在图51中。

[0460] 使用Octet的mAb LA-259-2的动力学结合传感图显示在图52中。

[0461] 抗LAIR1抗体的动力学结合分析结果显示在表8中。

[0462] 表8. 使用Octet生物传感器芯片测定的抗LAIR1抗体的动力学结合常数

[0463]

mAb	K_D (M)	K_{on} (1/Ms)	K_{dis} (1/s)	R^2
LA-121	1.27E-10	1.90E+05	2.41E-05	0.9986
LA-258-3	5.58E-09	3.97E+05	2.22E-03	0.9771

LA-258-2	3.37E-11	2.38E+05	8.02E-06	0.9988
LA-259-2	1.96E-10	2.16E+05	4.23E-05	0.9991

[0464] 实施例5

[0465] 本实施例说明抗LAIR1激动性和拮抗性抗体的筛选。

[0466] 在蛋白质A包被的孔上,在产生单克隆抗体的兔浆细胞的条件培养基中孵育抗LAIR1抗体。24小时后检测GFP+LAIR1报告细胞的百分比(指示LAIR1的功能性结合,如Kang et al., Nat Cell Biol 2015, 17(5):665-677中所述)(图53A)。

[0467] 将LAIR1配体胶原蛋白I包被在孔表面上,然后添加可溶性Ab,并在24小时后检测GFP+LAIR1报告细胞的百分比(图53B)。

[0468] 将LAIR1配体胶原蛋白I包被在孔表面上,然后添加可溶性Ab和Fc受体阳性细胞系K562,并在24小时后检测GFP+LAIR1报告细胞的百分比(图53C)。

[0469] 使用报告细胞系统证实两种潜在的激动性抗体(LA-94和LA-192)和LA-94的N297A Fc突变形式(N297A94)、四种潜在的拮抗性抗体(LA-235、LA-219、LA-252、LA-259)和LA-235的N297A Fc突变形式(N297A235)(图53D)。表(图53D的下图)中总结了所有GFP表达信息。

[0470] 拮抗性抗LAIR1抗体LA-235显示出阻断胶原蛋白诱导的LAIR1报告细胞上调的剂量依赖性活性(图53E)。相反,激动性Ab LA-94展现出增强胶原蛋白诱导的LAIR1报告细胞上调的能力。

[0471] 实施例6

[0472] 本实施例说明,抗LAIR1抗体在NSG异种移植模型中阻断白血病发展。

[0473] 在第0天,将 1×10^6 个稳定地表达荧光素酶的THP-1细胞通过尾静脉注射移植到NSG小鼠中,并在30分钟后,通过眼静脉注射施用抗LAIR1抗体。通过BLI成像监测肿瘤发展(图54A)。

[0474] 如图54B所示,抗LAIR1抗体LA-94、LA-235以及LA-94的N297A突变形式显著地延长了小鼠的寿命。

[0475] 在第0天,将 5×10^6 个GFP⁺MV4-11细胞通过尾静脉注射移植到NSG小鼠中,并在30分钟后,通过眼静脉注射处理10mg/kg抗LAIR1抗体。24小时后收集器官并通过流式细胞仪检测GFP⁺MV4-11细胞。如图54C所示,抗LAIR1抗体LA-94和LA-235显著地减少了小鼠中的GFP⁺MV4-11的数量。

[0476] 在第-7天,在24孔transwell板的上层空间每孔铺板 1×10^5 个人类内皮细胞。在第0天添加 1×10^5 个MV4-11细胞,并在第1天(18小时后)使用流式细胞仪计数下层空间中的MV4-11细胞的细胞数量。如图54D所示,抗LAIR1拮抗性抗体LA-235和N297A235显著地减少了MV4-11细胞的迁移。

[0477] 实施例7

[0478] 本实施例说明,抗LAIR1抗体在表达人类LAIR1的MLL-AF9小鼠模型中阻断白血病发展。

[0479] 图55A显示表达人类LAIR1的MLL-AF9小鼠模型的示意图。

[0480] 如图55B所示,在A中用于移植的GFP⁺细胞的人类LAIR1阳性接近100%,但是不表达小鼠LAIR1。

[0481] 如图55C所示,在小鼠骨髓细胞中表达的人类LAIR1上调磷酸化的SHP1(左),并且

增加集落形成单位(CFU)的数量(右)。

[0482] 如图55D所示,在移植后第5天、第7天和第9天,对于表达人类LAIR1的小鼠模型,给每只小鼠注射100 μ g抗LAIR1抗体。在第15天收集外周血样品,并使用流式细胞仪检测GFP+细胞的百分比。

[0483] 实施例8

[0484] 本实施例说明,抗LAIR1抗体展现出Fc依赖性的增强人类巨噬细胞吞噬作用的能力。将经过CFSE染色的THP-1细胞与对照或抗LAIR1抗体一起在冰上孵育15分钟,接着进行PBS洗涤。然后将细胞与人类PBMC衍生的巨噬细胞一起孵育30分钟。测量人类巨噬细胞对THP-1细胞的吞噬作用。如图56所示,抗LAIR1抗体LA-94和LA-235显著地增加THP-1细胞的吞噬作用,而抗体的N297A修饰基本上消除了抗体增强吞噬作用的能力,表明抗体增强吞噬作用的能力是Fc依赖性的。

[0485] 实施例9

[0486] 本实施例说明,抗LAIR1激动性抗体抑制T细胞活性。

[0487] 将指定浓度的抗CD3抗体包被在96孔平底板的孔表面上,然后孵育与对照或抗LAIR1抗体混合的 1×10^5 个PBMC(最终浓度50 μ g/ml)。在第5天,通过流式细胞仪检测CD3+T细胞的百分比。如图57A所示,抗LAIR1激动性抗体LA-192显著地减小PBMC中的T细胞百分比。

[0488] 用指定对照或抗LAIR1抗体处理人类T细胞/GFP+THP-1细胞混合物。4小时后测量GFP+THP-1细胞的凋亡。如图57B所示,抗LAIR1激动性抗体LA-94显著地减少T细胞诱导的THP-1细胞凋亡,暗示其对T细胞活性具有抑制作用。

[0001]	序列表
[0002]	<110> 德克萨斯大学体系董事会
[0003]	<120> 抗LAIR1抗体及其用途
[0004]	<130> UTFH.P0344W0
[0005]	<150> US 62/441,551
[0006]	<151> 2017-01-02
[0007]	<150> US 62/445,673
[0008]	<151> 2017-01-12
[0009]	<160> 535
[0010]	<170> 3.5版PatentIn
[0011]	<210> 1
[0012]	<211> 113
[0013]	<212> PRT
[0014]	<213> 人工序列
[0015]	<220>
[0016]	<223> 合成肽
[0017]	<400> 1
[0018]	Ser Ser Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
[0019]	1 5 10 15
[0020]	Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Tyr
[0021]	20 25 30
[0022]	Trp Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile
[0023]	35 40 45
[0024]	Gly Phe Val Asp Val Asp Ile Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Arg Gly Arg
[0025]	50 55 60
[0026]	Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Ile Leu Thr
[0027]	65 70 75 80
[0028]	Ser Pro Thr Met Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Met Ser
[0029]	85 90 95
[0030]	Tyr Asn Ala Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser
[0031]	100 105 110
[0032]	Ser
[0033]	<210> 2
[0034]	<211> 111
[0035]	<212> PRT
[0036]	<213> 人工序列
[0037]	<220>
[0038]	<223> 合成肽

[0039]	<400> 2
[0040]	Glu Leu Asp Leu Thr Gln Thr Ala Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[0041]	1 5 10 15
[0042]	Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Glu Ser Val Tyr Lys Asp
[0043]	20 25 30
[0044]	Asn Phe Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[0045]	35 40 45
[0046]	Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[0047]	50 55 60
[0048]	Lys Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val
[0049]	65 70 75 80
[0050]	Val Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gly Tyr Arg Asn Ser
[0051]	85 90 95
[0052]	His Asp Gly Leu Pro Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
[0053]	100 105 110
[0054]	<210> 3
[0055]	<211> 8
[0056]	<212> PRT
[0057]	<213> 人工序列
[0058]	<220>
[0059]	<223> 合成肽
[0060]	<400> 3
[0061]	Gly Phe Ser Leu Ser Ala Tyr Trp
[0062]	1 5
[0063]	<210> 4
[0064]	<211> 7
[0065]	<212> PRT
[0066]	<213> 人工序列
[0067]	<220>
[0068]	<223> 合成肽
[0069]	<400> 4
[0070]	Val Asp Val Asp Ile Tyr Tyr
[0071]	1 5
[0072]	<210> 5
[0073]	<211> 9
[0074]	<212> PRT
[0075]	<213> 人工序列
[0076]	<220>
[0077]	<223> 合成肽

[0078]	<400> 5
[0079]	Arg Met Ser Tyr Asn Ala Met Asp Leu
[0080]	1 5
[0081]	<210> 6
[0082]	<211> 8
[0083]	<212> PRT
[0084]	<213> 人工序列
[0085]	<220>
[0086]	<223> 合成肽
[0087]	<400> 6
[0088]	Gln Ser Val Tyr Asn Lys Asn Gln
[0089]	1 5
[0090]	<210> 7
[0091]	<211> 10
[0092]	<212> PRT
[0093]	<213> 人工序列
[0094]	<220>
[0095]	<223> 合成肽
[0096]	<400> 7
[0097]	Leu Gly Glu Tyr Thr Gly Asn Ile Tyr Thr
[0098]	1 5 10
[0099]	<210> 8
[0100]	<211> 339
[0101]	<212> DNA
[0102]	<213> 人工序列
[0103]	<220>
[0104]	<223> 合成寡核苷酸
[0105]	<400> 8
[0106]	agcagttcgg tggaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacacc cctgacactc 60
[0107]	acctgcacag tctctggatt ctccctcagt gcctactggg tgggctgggt ccgccaggct 120
[0108]	ccaggggaagg gactggaata catcgattc gttgatgtcg atatatacta cgcgagttgg 180
[0109]	gcgagaggcc gattcaccat ctccaaaacc tcgtcgacca cggtggatct gatattgacc 240
[0110]	agtccgacaa tggaggacac ggccacctat ttctgtgtta gaatgtctta caatgcaatg 300
[0111]	gacctctggg gccagggac cctcgtcacc atctcctca 339
[0112]	<210> 9
[0113]	<211> 333
[0114]	<212> DNA
[0115]	<213> 人工序列
[0116]	<220>

- [0117] <223> 合成寡核苷酸
- [0118] <400> 9
- [0119] gagctcgatc tgacccagac tgcacgtcc gtgtctgcag ctgtgggaga cacagtcacc 60
- [0120] atcaattgcc agtccagtga gagggtttat aaggacaact tcttaccctg gtatcagcag 120
- [0121] aaaccagggc agcctcccaa gctcctgac tacagggcac ccactctggc atctggggtc 180
- [0122] ccttcgcggt tcaaaggcag tggatctggg tcacagtcca ctctcaccat cagtgatgtg 240
- [0123] gtgtgtgacg atgctgccac ttattactgt tcagggtaca gaaatagtca tgatgggtctt 300
- [0124] cctttcggcg gagggaccga ggtggaaatc aaa 333
- [0125] <210> 10
- [0126] <211> 24
- [0127] <212> DNA
- [0128] <213> 人工序列
- [0129] <220>
- [0130] <223> 合成寡核苷酸
- [0131] <400> 10
- [0132] ggattctccc tcagtccta ctgg 24
- [0133] <210> 11
- [0134] <211> 21
- [0135] <212> DNA
- [0136] <213> 人工序列
- [0137] <220>
- [0138] <223> 合成寡核苷酸
- [0139] <400> 11
- [0140] gttgatgtcg atatatacta c 21
- [0141] <210> 12
- [0142] <211> 27
- [0143] <212> DNA
- [0144] <213> 人工序列
- [0145] <220>
- [0146] <223> 合成寡核苷酸
- [0147] <400> 12
- [0148] agaatgtctt acaatgcaat ggacctc 27
- [0149] <210> 13
- [0150] <211> 24
- [0151] <212> DNA
- [0152] <213> 人工序列
- [0153] <220>
- [0154] <223> 合成寡核苷酸
- [0155] <400> 13

[0156]	caaagtgttt ataataagaa ccaa 24
[0157]	<210> 14
[0158]	<211> 30
[0159]	<212> DNA
[0160]	<213> 人工序列
[0161]	<220>
[0162]	<223> 合成寡核苷酸
[0163]	<400> 14
[0164]	ctaggagaat atactggtaa tatatatact 30
[0165]	<210> 15
[0166]	<211> 109
[0167]	<212> PRT
[0168]	<213> 人工序列
[0169]	<220>
[0170]	<223> 合成肽
[0171]	<400> 15
[0172]	Gln Ser Val Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[0173]	1 5 10 15
[0174]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala
[0175]	20 25 30
[0176]	Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[0177]	35 40 45
[0178]	Tyr Ile Tyr Gly Asp Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[0179]	50 55 60
[0180]	Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
[0181]	65 70 75 80
[0182]	Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ile Lys Ser Leu
[0183]	85 90 95
[0184]	His Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser
[0185]	100 105
[0186]	<210> 16
[0187]	<211> 110
[0188]	<212> PRT
[0189]	<213> 人工序列
[0190]	<220>
[0191]	<223> 合成肽
[0192]	<400> 16
[0193]	Glu Leu Asp Met Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
[0194]	1 5 10 15

[0195]	Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Lys
[0196]	20 25 30
[0197]	Asn Gln Leu Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[0198]	35 40 45
[0199]	Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Tyr
[0200]	50 55 60
[0201]	Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
[0202]	65 70 75 80
[0203]	Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Glu Tyr Thr Gly
[0204]	85 90 95
[0205]	Asn Ile Tyr Thr Phe Gly Glu Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[0206]	100 105 110
[0207]	<210> 17
[0208]	<211> 8
[0209]	<212> PRT
[0210]	<213> 人工序列
[0211]	<220>
[0212]	<223> 合成肽
[0213]	<400> 17
[0214]	Gly Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala
[0215]	1 5
[0216]	<210> 18
[0217]	<211> 7
[0218]	<212> PRT
[0219]	<213> 人工序列
[0220]	<220>
[0221]	<223> 合成肽
[0222]	<400> 18
[0223]	Ile Tyr Gly Asp Gly Arg Thr
[0224]	1 5
[0225]	<210> 19
[0226]	<211> 6
[0227]	<212> PRT
[0228]	<213> 人工序列
[0229]	<220>
[0230]	<223> 合成肽
[0231]	<400> 19
[0232]	Ile Lys Ser Leu His Leu
[0233]	1 5

[0234]	<210> 20	
[0235]	<211> 6	
[0236]	<212> PRT	
[0237]	<213> 人工序列	
[0238]	<220>	
[0239]	<223> 合成肽	
[0240]	<400> 20	
[0241]	Gln Ser Ile Tyr Ser Asn	
[0242]	1	5
[0243]	<210> 21	
[0244]	<211> 13	
[0245]	<212> PRT	
[0246]	<213> 人工序列	
[0247]	<220>	
[0248]	<223> 合成肽	
[0249]	<400> 21	
[0250]	Gln Cys Thr Tyr Asp Gly Ile Ser Tyr Val Pro Ser Ser	
[0251]	1	5 10
[0252]	<210> 22	
[0253]	<211> 327	
[0254]	<212> DNA	
[0255]	<213> 人工序列	
[0256]	<220>	
[0257]	<223> 合成寡核苷酸	
[0258]	<400> 22	
[0259]	cagtcggtga aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc	60
[0260]	tgcaccgtct ctggattctc cctcagtagc aatgcaataa gctgggtccg ccaggctcca	120
[0261]	gggaaggggc tggagtggat cggatatatt tatggtgatg gtcgtacatt ctacgcgagc	180
[0262]	tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggatggatct gaaaatgacc	240
[0263]	agtctgacgt ccgaggacac ggccacctat ttctgtatca aatcactgca cttgtggggc	300
[0264]	ccaggcaccc tggtcaccat ctcttca	327
[0265]	<210> 23	
[0266]	<211> 330	
[0267]	<212> DNA	
[0268]	<213> 人工序列	
[0269]	<220>	
[0270]	<223> 合成寡核苷酸	
[0271]	<400> 23	
[0272]	gagctcgata tgaccagac tgcaccccc gtgtctgcgg ctgtgggagg cacagtcacc	60

[0273]	atcaattgcc agtccagtca aagtgtttat aataagaacc aattattctg gtatcagcag 120
[0274]	aaaccagggc agcctcctaa gctcctgata tacgatgcat ccactctggc atctggggtc 180
[0275]	ccatcgcggt acaaaggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcggcgtg 240
[0276]	cagtgtgacg atgctgccac ttactattgt ctaggagaat atactggtaa tatatatact 300
[0277]	ttcggcgaag ggaccgaggt ggtggtcaaa 330
[0278]	<210> 24
[0279]	<211> 24
[0280]	<212> DNA
[0281]	<213> 人工序列
[0282]	<220>
[0283]	<223> 合成寡核苷酸
[0284]	<400> 24
[0285]	ggattctccc tcagtagcaa tgca 24
[0286]	<210> 25
[0287]	<211> 21
[0288]	<212> DNA
[0289]	<213> 人工序列
[0290]	<220>
[0291]	<223> 合成寡核苷酸
[0292]	<400> 25
[0293]	atztatggtg atggtcgtac a 21
[0294]	<210> 26
[0295]	<211> 18
[0296]	<212> DNA
[0297]	<213> 人工序列
[0298]	<220>
[0299]	<223> 合成寡核苷酸
[0300]	<400> 26
[0301]	atcaaatacac tgcacttg 18
[0302]	<210> 27
[0303]	<211> 18
[0304]	<212> DNA
[0305]	<213> 人工序列
[0306]	<220>
[0307]	<223> 合成寡核苷酸
[0308]	<400> 27
[0309]	cagagcattt acagcaat 18
[0310]	<210> 28
[0311]	<211> 39

[0312]	<212>	DNA
[0313]	<213>	人工序列
[0314]	<220>	
[0315]	<223>	合成寡核苷酸
[0316]	<400>	28
[0317]	caatgtacttt atgatgggtat tagttatgtc cccagttct 39	
[0318]	<210>	29
[0319]	<211>	123
[0320]	<212>	PRT
[0321]	<213>	人工序列
[0322]	<220>	
[0323]	<223>	合成肽
[0324]	<400>	29
[0325]	Ser Ser Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly	
[0326]	1	5 10 15
[0327]	Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Arg	
[0328]	20	25 30
[0329]	Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp	
[0330]	35	40 45
[0331]	Ile Ala Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp	
[0332]	50	55 60
[0333]	Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr	
[0334]	65	70 75 80
[0335]	Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys	
[0336]	85	90 95
[0337]	Val Arg Asp Arg His Thr Ala Phe Val Asp Tyr Gly Asp Asp Asn Leu	
[0338]	100	105 110
[0339]	Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[0340]	115	120
[0341]	<210>	30
[0342]	<211>	111
[0343]	<212>	PRT
[0344]	<213>	人工序列
[0345]	<220>	
[0346]	<223>	合成肽
[0347]	<400>	30
[0348]	Glu Leu Asp Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly	
[0349]	1	5 10 15
[0350]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Asn	

[0351]	20	25	30
[0352]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile		
[0353]	35	40	45
[0354]	Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly		
[0355]	50	55	60
[0356]	Ser Gly Ala Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys		
[0357]	65	70	75
[0358]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Tyr Asp Gly Ile Ser		
[0359]	85	90	95
[0360]	Tyr Val Pro Ser Ser Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys		
[0361]	100	105	110
[0362]	<210> 31		
[0363]	<211> 9		
[0364]	<212> PRT		
[0365]	<213> 人工序列		
[0366]	<220>		
[0367]	<223> 合成肽		
[0368]	<400> 31		
[0369]	Gly Phe Ser Phe Ser Ser Arg Tyr Tyr		
[0370]	1	5	
[0371]	<210> 32		
[0372]	<211> 7		
[0373]	<212> PRT		
[0374]	<213> 人工序列		
[0375]	<220>		
[0376]	<223> 合成肽		
[0377]	<400> 32		
[0378]	Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser		
[0379]	1	5	
[0380]	<210> 33		
[0381]	<211> 16		
[0382]	<212> PRT		
[0383]	<213> 人工序列		
[0384]	<220>		
[0385]	<223> 合成肽		
[0386]	<400> 33		
[0387]	Val Arg Asp Arg His Thr Ala Phe Val Asp Tyr Gly Asp Asp Asn Leu		
[0388]	1	5	10
[0389]	<210> 34		

[0390]	<211> 8
[0391]	<212> PRT
[0392]	<213> 人工序列
[0393]	<220>
[0394]	<223> 合成肽
[0395]	<400> 34
[0396]	His Ser Val Tyr Asn Ala Asn Gln
[0397]	1 5
[0398]	<210> 35
[0399]	<211> 10
[0400]	<212> PRT
[0401]	<213> 人工序列
[0402]	<220>
[0403]	<223> 合成肽
[0404]	<400> 35
[0405]	Leu Gly Glu Tyr Ser Gly Asn Ile Tyr Val
[0406]	1 5 10
[0407]	<210> 36
[0408]	<211> 369
[0409]	<212> DNA
[0410]	<213> 人工序列
[0411]	<220>
[0412]	<223> 合成寡核苷酸
[0413]	<400> 36
[0414]	agcagttcgg tggaggagtc cgggggaggc ctggtccagc ctgagggatc cctgacactc 60
[0415]	acctgcacag cttctggatt ctccttcagt agcagatact acatgtgctg ggtccgccag 120
[0416]	gctccaggga aggggctgga gtggatcgca tgcatttata atggtgatgg cagcagatac 180
[0417]	tacgcgagct gggcgaaagg ccgattcacc atctccaaaa cctcgtcgac cacgggtgact 240
[0418]	ctgcaaata cagtcctgac agccgcggac acggccacct atttctgtgt gagagatcgc 300
[0419]	catactgctt ttgttgatta tggatgatgat aacttgtggg gccagggcac cctgggtcacc 360
[0420]	gtctcttca 369
[0421]	<210> 37
[0422]	<211> 369
[0423]	<212> DNA
[0424]	<213> 人工序列
[0425]	<220>
[0426]	<223> 合成寡核苷酸
[0427]	<400> 37
[0428]	agcagttcgg tggaggagtc cgggggaggc ctggtccagc ctgagggatc cctgacactc 60

[0429] acctgcacag cttctggatt ctccttcagt agcagatact acatgtgctg ggtccgccag 120
[0430] gctccagga aggggctgga gtggatcgca tgcatttata atggatgatg cagcagatac 180
[0431] tacgcgagct gggcgaaagg ccgattcacc atctccaaa cctcgtcgac cacggtgact 240
[0432] ctgcaaata ccagtctgac agccgcggac acggccacct atttctgtgt gagagatcgc 300
[0433] catactgctt ttgttgatta tggatgatgat aacttgtggg gcccgaggcac cctggtcacc 360
[0434] gtctcttca 369
[0435] <210> 38
[0436] <211> 27
[0437] <212> DNA
[0438] <213> 人工序列
[0439] <220>
[0440] <223> 合成寡核苷酸
[0441] <400> 38
[0442] ggattctcct tcagtagcag atactac 27
[0443] <210> 39
[0444] <211> 21
[0445] <212> DNA
[0446] <213> 人工序列
[0447] <220>
[0448] <223> 合成寡核苷酸
[0449] <400> 39
[0450] atttataatg gtgatggcag c 21
[0451] <210> 40
[0452] <211> 48
[0453] <212> DNA
[0454] <213> 人工序列
[0455] <220>
[0456] <223> 合成寡核苷酸
[0457] <400> 40
[0458] gtgagagatc gccatactgc ttttgttgat tatggatgatg ataacttg 48
[0459] <210> 41
[0460] <211> 24
[0461] <212> DNA
[0462] <213> 人工序列
[0463] <220>
[0464] <223> 合成寡核苷酸
[0465] <400> 41
[0466] cacagtgttt ataatgcaa ccaa 24
[0467] <210> 42

[0468]	<211>	30
[0469]	<212>	DNA
[0470]	<213>	人工序列
[0471]	<220>	
[0472]	<223>	合成寡核苷酸
[0473]	<400>	42
[0474]	ctaggagaat atagtggtaa tatctatggt 30	
[0475]	<210>	43
[0476]	<211>	109
[0477]	<212>	PRT
[0478]	<213>	人工序列
[0479]	<220>	
[0480]	<223>	合成肽
[0481]	<400>	43
[0482]	Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Lys Pro Asp Glu Ser	
[0483]	1	5 10 15
[0484]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala	
[0485]	20	25 30
[0486]	Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly	
[0487]	35	40 45
[0488]	Tyr Ile Tyr Gly Asp Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly	
[0489]	50	55 60
[0490]	Arg Ile Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr	
[0491]	65	70 75 80
[0492]	Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Lys Ser Leu	
[0493]	85	90 95
[0494]	Ile Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser	
[0495]	100	105
[0496]	<210>	44
[0497]	<211>	110
[0498]	<212>	PRT
[0499]	<213>	人工序列
[0500]	<220>	
[0501]	<223>	合成肽
[0502]	<400>	44
[0503]	Glu Leu Asp Met Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly	
[0504]	1	5 10 15
[0505]	Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser His Ser Val Tyr Asn Ala	
[0506]	20	25 30

[0507]	Asn Gln Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
[0508]	35 40 45
[0509]	Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
[0510]	50 55 60
[0511]	Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
[0512]	65 70 75 80
[0513]	Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Glu Tyr Ser Gly
[0514]	85 90 95
[0515]	Asn Ile Tyr Val Phe Gly Glu Gly Thr Glu Val Glu Ile Asn
[0516]	100 105 110
[0517]	<210> 45
[0518]	<211> 8
[0519]	<212> PRT
[0520]	<213> 人工序列
[0521]	<220>
[0522]	<223> 合成肽
[0523]	<400> 45
[0524]	Gly Phe Ser Leu Ser Ser Asn Ala
[0525]	1 5
[0526]	<210> 46
[0527]	<211> 7
[0528]	<212> PRT
[0529]	<213> 人工序列
[0530]	<220>
[0531]	<223> 合成肽
[0532]	<400> 46
[0533]	Ile Tyr Gly Asp Gly Arg Thr
[0534]	1 5
[0535]	<210> 47
[0536]	<211> 6
[0537]	<212> PRT
[0538]	<213> 人工序列
[0539]	<220>
[0540]	<223> 合成肽
[0541]	<400> 47
[0542]	Val Lys Ser Leu Ile Leu
[0543]	1 5
[0544]	<210> 48
[0545]	<211> 6

[0546]	<212>	PRT			
[0547]	<213>	人工序列			
[0548]	<220>				
[0549]	<223>	合成肽			
[0550]	<400>	48			
[0551]		Gln Ser Ile Gly Ser Asn			
[0552]	1		5		
[0553]	<210>	49			
[0554]	<211>	15			
[0555]	<212>	PRT			
[0556]	<213>	人工序列			
[0557]	<220>				
[0558]	<223>	合成肽			
[0559]	<400>	49			
[0560]		Gln Cys Thr Tyr Gly Ser Ser Asn Asn Asn Asn Tyr Gly Asp Pro			
[0561]	1		5	10	15
[0562]	<210>	50			
[0563]	<211>	327			
[0564]	<212>	DNA			
[0565]	<213>	人工序列			
[0566]	<220>				
[0567]	<223>	合成寡核苷酸			
[0568]	<400>	50			
[0569]		cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtaaagcctg acgaatccct gacactcacc	60		
[0570]		tgcaccgtct ctggattctc cctcagtagc aatgcaatga gctgggtccg ccaggctcca	120		
[0571]		gggaaggggc tggagtggat cggatacatt tatggtgatg gtcgcacatt ctacgcgaac	180		
[0572]		tgggcaaaag gccgaatcac catctccaga acctcaacca cgggtggatct gaaaatgacc	240		
[0573]		agtctgagaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgtca aatcatttat cttgtggggc	300		
[0574]		ccaggcaccc tggtcaccat ctcttca	327		
[0575]	<210>	51			
[0576]	<211>	330			
[0577]	<212>	DNA			
[0578]	<213>	人工序列			
[0579]	<220>				
[0580]	<223>	合成寡核苷酸			
[0581]	<400>	51			
[0582]		gagctcgata tgaccagac tccatcccc gtgtctgcgg ctgtgggagg cacagtcacc	60		
[0583]		atcaattgcc agtccagtca cagtgtttat aatgccaacc aattatactg gtatcagcag	120		
[0584]		aaaccagggc agcctcccaa gctcctgata tatgatgcat ccactctggc atctggggtc	180		

[0585] ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg 240
[0586] cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ctaggagaat atagtggtaa tatctatgtt 300
[0587] ttcggcgaag ggaccgaggt ggaaatcaac 330
[0588] <210> 52
[0589] <211> 24
[0590] <212> DNA
[0591] <213> 人工序列
[0592] <220>
[0593] <223> 合成寡核苷酸
[0594] <400> 52
[0595] ggattctccc tcagtagcaa tgca 24
[0596] <210> 53
[0597] <211> 21
[0598] <212> DNA
[0599] <213> 人工序列
[0600] <220>
[0601] <223> 合成寡核苷酸
[0602] <400> 53
[0603] atttatggtg atggtcgcac a 21
[0604] <210> 54
[0605] <211> 18
[0606] <212> DNA
[0607] <213> 人工序列
[0608] <220>
[0609] <223> 合成寡核苷酸
[0610] <400> 54
[0611] gtcaaatacac ttatcttg 18
[0612] <210> 55
[0613] <211> 18
[0614] <212> DNA
[0615] <213> 人工序列
[0616] <220>
[0617] <223> 合成寡核苷酸
[0618] <400> 55
[0619] cagagcattg gtagtaat 18
[0620] <210> 56
[0621] <211> 45
[0622] <212> DNA
[0623] <213> 人工序列

[0624]	<220>
[0625]	<223> 合成寡核苷酸
[0626]	<400> 56
[0627]	caatgcactt atggtagtag taataataat aattatggtg atcct 45
[0628]	<210> 57
[0629]	<211> 114
[0630]	<212> PRT
[0631]	<213> 人工序列
[0632]	<220>
[0633]	<223> 合成肽
[0634]	<400> 57
[0635]	Ser Ser Ser Val Glu Glu Ser Glu Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
[0636]	1 5 10 15
[0637]	Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
[0638]	20 25 30
[0639]	Thr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
[0640]	35 40 45
[0641]	Gly Thr Thr Ser Asn Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
[0642]	50 55 60
[0643]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Met
[0644]	65 70 75 80
[0645]	Met Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg
[0646]	85 90 95
[0647]	Gly Thr Asn Ile Arg Ser Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Ile
[0648]	100 105 110
[0649]	Ser Ser
[0650]	<210> 58
[0651]	<211> 113
[0652]	<212> PRT
[0653]	<213> 人工序列
[0654]	<220>
[0655]	<223> 合成肽
[0656]	<400> 58
[0657]	Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly
[0658]	1 5 10 15
[0659]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Asn
[0660]	20 25 30
[0661]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[0662]	35 40 45

[0663] Tyr Leu Ala Ser Ala Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
 [0664] 50 55 60
 [0665] Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
 [0666] 65 70 75 80
 [0667] Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Tyr Gly Ser Ser Asn
 [0668] 85 90 95
 [0669] Asn Asn Asn Tyr Gly Asp Pro Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile
 [0670] 100 105 110
 [0671] Lys
 [0672] <210> 59
 [0673] <211> 8
 [0674] <212> PRT
 [0675] <213> 人工序列
 [0676] <220>
 [0677] <223> 合成肽
 [0678] <400> 59
 [0679] Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Thr
 [0680] 1 5
 [0681] <210> 60
 [0682] <211> 7
 [0683] <212> PRT
 [0684] <213> 人工序列
 [0685] <220>
 [0686] <223> 合成肽
 [0687] <400> 60
 [0688] Thr Ser Asn Asp Gly Ser Thr
 [0689] 1 5
 [0690] <210> 61
 [0691] <211> 9
 [0692] <212> PRT
 [0693] <213> 人工序列
 [0694] <220>
 [0695] <223> 合成肽
 [0696] <400> 61
 [0697] Val Arg Gly Thr Asn Ile Arg Ser Leu
 [0698] 1 5
 [0699] <210> 62
 [0700] <211> 7
 [0701] <212> PRT

[0702]	<213> 人工序列
[0703]	<220>
[0704]	<223> 合成肽
[0705]	<400> 62
[0706]	Pro Ser Val Tyr Thr Asn Asn
[0707]	1 5
[0708]	<210> 63
[0709]	<211> 11
[0710]	<212> PRT
[0711]	<213> 人工序列
[0712]	<220>
[0713]	<223> 合成肽
[0714]	<400> 63
[0715]	Ala Gly Ala Tyr Leu Ser Asp Ser Asp Thr Thr
[0716]	1 5 10
[0717]	<210> 64
[0718]	<211> 342
[0719]	<212> DNA
[0720]	<213> 人工序列
[0721]	<220>
[0722]	<223> 合成寡核苷酸
[0723]	<400> 64
[0724]	agcagttcgg tggaggagtc cgagggtcgc ctggtcacgc ctgggacacc cctgacactc 60
[0725]	acctgcacag tctctggatt ctccctcagt agctacacca tgggctgggt ccgccaggct 120
[0726]	ccaggggagg ggctggaatg gatcggaacc actagtaatg atggtagtac atactacgcg 180
[0727]	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc aaaacctcgt cgaccacggg ggatctgatg 240
[0728]	atgaccagtc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgtcagagg tacgaatatt 300
[0729]	agaagcttgt ggggcccagg caccctggtc accatctcct ca 342
[0730]	<210> 65
[0731]	<211> 339
[0732]	<212> DNA
[0733]	<213> 人工序列
[0734]	<220>
[0735]	<223> 合成寡核苷酸
[0736]	<400> 65
[0737]	gagctcgtga tgaccagac accagcctcc gtggaggcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
[0738]	atcaagtgcc aggccagtca gagcattggg agtaatttag cctggtatca gcagaaacca 120
[0739]	gggcagcctc ccaagctcct gatctatctg gcattctgtc tggcattctgg ggtctcatcg 180
[0740]	cggttcaaag gcagtggatc tgggtcagat ttactctca ccatcagcga cctggagtgt 240

[0741] gccgatgctg ccacttacta ctgtcaatgc acttatggta gtagtaataa taataattat 300
[0742] ggtgatcctt tcggcggagg gaccgaggtg gaaatcaaa 339
[0743] <210> 66
[0744] <211> 24
[0745] <212> DNA
[0746] <213> 人工序列
[0747] <220>
[0748] <223> 合成寡核苷酸
[0749] <400> 66
[0750] ggattctccc tcagtagcta cacc 24
[0751] <210> 67
[0752] <211> 21
[0753] <212> DNA
[0754] <213> 人工序列
[0755] <220>
[0756] <223> 合成寡核苷酸
[0757] <400> 67
[0758] actagtaatg atggtagtac a 21
[0759] <210> 68
[0760] <211> 27
[0761] <212> DNA
[0762] <213> 人工序列
[0763] <220>
[0764] <223> 合成寡核苷酸
[0765] <400> 68
[0766] gtcagaggta cgaatattag aagcttg 27
[0767] <210> 69
[0768] <211> 21
[0769] <212> DNA
[0770] <213> 人工序列
[0771] <220>
[0772] <223> 合成寡核苷酸
[0773] <400> 69
[0774] ccgagtgttt atactaacia c 21
[0775] <210> 70
[0776] <211> 33
[0777] <212> DNA
[0778] <213> 人工序列
[0779] <220>

[0780]	<223> 合成寡核苷酸
[0781]	<400> 70
[0782]	gcaggcgctt acctcagtga tagtgatact act 33
[0783]	<210> 71
[0784]	<211> 119
[0785]	<212> PRT
[0786]	<213> 人工序列
[0787]	<220>
[0788]	<223> 合成肽
[0789]	<400> 71
[0790]	Glu Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
[0791]	1 5 10 15
[0792]	Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
[0793]	20 25 30
[0794]	Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[0795]	35 40 45
[0796]	Gly Tyr Met His Thr Gly Gly Gly Val Val Tyr Ala Ser Trp Ala Thr
[0797]	50 55 60
[0798]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile
[0799]	65 70 75 80
[0800]	Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ser
[0801]	85 90 95
[0802]	His Ala Gly Tyr Ser Thr Ile Asn Arg Leu Asp Leu Trp Gly Val Gly
[0803]	100 105 110
[0804]	Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser
[0805]	115
[0806]	<210> 72
[0807]	<211> 110
[0808]	<212> PRT
[0809]	<213> 人工序列
[0810]	<220>
[0811]	<223> 合成肽
[0812]	<400> 72
[0813]	Glu Leu Asp Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[0814]	1 5 10 15
[0815]	Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Pro Ser Val Tyr Thr Asn
[0816]	20 25 30
[0817]	Asn Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
[0818]	35 40 45

[0819]	Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg
[0820]	50 55 60
[0821]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
[0822]	65 70 75 80
[0823]	Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Ala Tyr Leu Ser Asp
[0824]	85 90 95
[0825]	Ser Asp Thr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Lys
[0826]	100 105 110
[0827]	<210> 73
[0828]	<211> 8
[0829]	<212> PRT
[0830]	<213> 人工序列
[0831]	<220>
[0832]	<223> 合成肽
[0833]	<400> 73
[0834]	Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Tyr
[0835]	1 5
[0836]	<210> 74
[0837]	<211> 7
[0838]	<212> PRT
[0839]	<213> 人工序列
[0840]	<220>
[0841]	<223> 合成肽
[0842]	<400> 74
[0843]	Met His Thr Gly Gly Gly Val
[0844]	1 5
[0845]	<210> 75
[0846]	<211> 15
[0847]	<212> PRT
[0848]	<213> 人工序列
[0849]	<220>
[0850]	<223> 合成肽
[0851]	<400> 75
[0852]	Ala Arg Ser His Ala Gly Tyr Ser Thr Ile Asn Arg Leu Asp Leu
[0853]	1 5 10 15
[0854]	<210> 76
[0855]	<211> 6
[0856]	<212> PRT
[0857]	<213> 人工序列

[0858]	<220>	
[0859]	<223>	合成肽
[0860]	<400>	76
[0861]	Gln Ser Ile Ser Val Tyr	
[0862]	1	5
[0863]	<210>	77
[0864]	<211>	10
[0865]	<212>	PRT
[0866]	<213>	人工序列
[0867]	<220>	
[0868]	<223>	合成肽
[0869]	<400>	77
[0870]	Gln Ser Tyr Asp Gly Thr Pro Thr Ala Ala	
[0871]	1	5 10
[0872]	<210>	78
[0873]	<211>	357
[0874]	<212>	DNA
[0875]	<213>	人工序列
[0876]	<220>	
[0877]	<223>	合成寡核苷酸
[0878]	<400>	78
[0879]	gagcagtcgt tggaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacacc cctgacactc 60	
[0880]	acctgcacag cctctggatt ctccctcagt agctactaca tgacctgggt ccgccaggct 120	
[0881]	ccagggaagg gactggagtg gatcggatac atgcatacgg gtggtggcgt agtctacgcg 180	
[0882]	agttgggcga caggccggtt caccatctcc agaacctga ccacggtgga tctgaaaatc 240	
[0883]	accagtccga caactgagga cacggccact tatttctgtg ccagaagtca tgctggttat 300	
[0884]	agtactataa atcggttgga tctctggggc gtgggcaccc tggtcaccat ctccctca 357	
[0885]	<210>	79
[0886]	<211>	330
[0887]	<212>	DNA
[0888]	<213>	人工序列
[0889]	<220>	
[0890]	<223>	合成寡核苷酸
[0891]	<400>	79
[0892]	gagctcgatc tgacctagac tccatcctcc gtgtctgccg ctgtgggagg cacagtcacc 60	
[0893]	atcagttgcc agtccagtcg gagtgtttat actaacaact tatcctgggt tcagcagaaa 120	
[0894]	ccagggcagc ctcccaagct cctgatctat gatgcattca aactggaatc aggggtccca 180	
[0895]	tcgcggttca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240	
[0896]	tgtgacgatg ctgccactta ttattgtgca ggcgcttacc tcagtgatag tgatactact 300	

[0897] ttcggcggag ggaccgagct ggaaatcaaa 330
[0898] <210> 80
[0899] <211> 24
[0900] <212> DNA
[0901] <213> 人工序列
[0902] <220>
[0903] <223> 合成寡核苷酸
[0904] <400> 80
[0905] ggattctccc tcagtagcta ctac 24
[0906] <210> 81
[0907] <211> 21
[0908] <212> DNA
[0909] <213> 人工序列
[0910] <220>
[0911] <223> 合成寡核苷酸
[0912] <400> 81
[0913] atgcatacgg gtggtggcgt a 21
[0914] <210> 82
[0915] <211> 45
[0916] <212> DNA
[0917] <213> 人工序列
[0918] <220>
[0919] <223> 合成寡核苷酸
[0920] <400> 82
[0921] gccagaagtc atgctggtta tagtactata aatcggttgg atctc 45
[0922] <210> 83
[0923] <211> 18
[0924] <212> DNA
[0925] <213> 人工序列
[0926] <220>
[0927] <223> 合成寡核苷酸
[0928] <400> 83
[0929] cagagtatta gtgtctac 18
[0930] <210> 84
[0931] <211> 30
[0932] <212> DNA
[0933] <213> 人工序列
[0934] <220>
[0935] <223> 合成寡核苷酸

[0936]	<400> 84
[0937]	caaagttatg atggtactcc tactgcggct 30
[0938]	<210> 85
[0939]	<211> 119
[0940]	<212> PRT
[0941]	<213> 人工序列
[0942]	<220>
[0943]	<223> 合成肽
[0944]	<400> 85
[0945]	Gly Glu Gln Leu Met Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly
[0946]	1 5 10 15
[0947]	Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Val Asn Ala
[0948]	20 25 30
[0949]	Tyr His Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[0950]	35 40 45
[0951]	Ile Gly Tyr Ile Tyr Ser Gly Gly Thr Ile Phe Tyr Ala Asn Trp Ala
[0952]	50 55 60
[0953]	Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys
[0954]	65 70 75 80
[0955]	Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
[0956]	85 90 95
[0957]	Gly Gly Tyr Asp Asn Tyr Asn Ile Leu Tyr Asp Leu Trp Gly Pro Gly
[0958]	100 105 110
[0959]	Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser
[0960]	115
[0961]	<210> 86
[0962]	<211> 108
[0963]	<212> PRT
[0964]	<213> 人工序列
[0965]	<220>
[0966]	<223> 合成肽
[0967]	<400> 86
[0968]	Glu Leu Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
[0969]	1 5 10 15
[0970]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Val Tyr
[0971]	20 25 30
[0972]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[0973]	35 40 45
[0974]	Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly

[0975]	50	55	60
[0976]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys		
[0977]	65	70	75 80
[0978]	Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Gly Thr Pro Thr		
[0979]	85	90	95
[0980]	Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys		
[0981]	100	105	
[0982]	<210> 87		
[0983]	<211> 8		
[0984]	<212> PRT		
[0985]	<213> 人工序列		
[0986]	<220>		
[0987]	<223> 合成肽		
[0988]	<400> 87		
[0989]	Gly Phe Asp Val Asn Ala Tyr His		
[0990]	1	5	
[0991]	<210> 88		
[0992]	<211> 7		
[0993]	<212> PRT		
[0994]	<213> 人工序列		
[0995]	<220>		
[0996]	<223> 合成肽		
[0997]	<400> 88		
[0998]	Ile Tyr Ser Gly Gly Thr Ile		
[0999]	1	5	
[1000]	<210> 89		
[1001]	<211> 14		
[1002]	<212> PRT		
[1003]	<213> 人工序列		
[1004]	<220>		
[1005]	<223> 合成肽		
[1006]	<400> 89		
[1007]	Ala Arg Gly Gly Tyr Asp Asn Tyr Asn Ile Leu Tyr Asp Leu		
[1008]	1	5	10
[1009]	<210> 90		
[1010]	<211> 8		
[1011]	<212> PRT		
[1012]	<213> 人工序列		
[1013]	<220>		

[1014]	<223> 合成肽
[1015]	<400> 90
[1016]	Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Tyr
[1017]	1 5
[1018]	<210> 91
[1019]	<211> 12
[1020]	<212> PRT
[1021]	<213> 人工序列
[1022]	<220>
[1023]	<223> 合成肽
[1024]	<400> 91
[1025]	Ala Gly Phe Val Ser Arg Ser Thr Asp Gly Ala Ala
[1026]	1 5 10
[1027]	<210> 92
[1028]	<211> 355
[1029]	<212> DNA
[1030]	<213> 人工序列
[1031]	<220>
[1032]	<223> 合成寡核苷酸
[1033]	<400> 92
[1034]	gagcagctga tggaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacacc cctgacactc 60
[1035]	acctgcacag cctctggatt cgacgtcaat gcctaccaca tgggctgggt ccgccaggct 120
[1036]	ccagggaagg ggctggaatg gatcgatac atttatagcg gtggtaccat attctacgcg 180
[1037]	aactgggcaa aaggccgatt caccctctcc agaacctcga ccacggtgga tctgaagatc 240
[1038]	accagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggggg ttatgataat 300
[1039]	tacaacattc tatatgactt gtggggccca ggcaccctgg tcaccatctc ttcag 355
[1040]	<210> 93
[1041]	<211> 324
[1042]	<212> DNA
[1043]	<213> 人工序列
[1044]	<220>
[1045]	<223> 合成寡核苷酸
[1046]	<400> 93
[1047]	gagctcgata tgaccagac tccagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60
[1048]	atcaagtgcc aggccagtca gagtattagt gtctacttag cctggatatca gcagaaacca 120
[1049]	gggcagcctc ccaagctcct aatctatgat gcatccactc tgacatctgg ggtcccatcg 180
[1050]	cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag ttactctca ccatcagcga cctggagtgt 240
[1051]	gccgatgctg ccgcttacta ctgtcaaagt tatgatggta ctctactgc ggctttcggc 300
[1052]	ggagggaccg aggtggtggt caaa 324

[1053]	<210> 94
[1054]	<211> 24
[1055]	<212> DNA
[1056]	<213> 人工序列
[1057]	<220>
[1058]	<223> 合成寡核苷酸
[1059]	<400> 94
[1060]	ggattcgacg tcaatgccta ccac 24
[1061]	<210> 95
[1062]	<211> 21
[1063]	<212> DNA
[1064]	<213> 人工序列
[1065]	<220>
[1066]	<223> 合成寡核苷酸
[1067]	<400> 95
[1068]	atztatagcg gtggtaccat a 21
[1069]	<210> 96
[1070]	<211> 42
[1071]	<212> DNA
[1072]	<213> 人工序列
[1073]	<220>
[1074]	<223> 合成寡核苷酸
[1075]	<400> 96
[1076]	gccagagggg gttatgataa ttacaacatt ctatatgact tg 42
[1077]	<210> 97
[1078]	<211> 24
[1079]	<212> DNA
[1080]	<213> 人工序列
[1081]	<220>
[1082]	<223> 合成寡核苷酸
[1083]	<400> 97
[1084]	cagagtgttt ataataacaa ctac 24
[1085]	<210> 98
[1086]	<211> 36
[1087]	<212> DNA
[1088]	<213> 人工序列
[1089]	<220>
[1090]	<223> 合成寡核苷酸
[1091]	<400> 98

[1092]	gcaggatttg tgagtagaag tactgatggt gctgct 36															
[1093]	<210> 99															
[1094]	<211> 120															
[1095]	<212> PRT															
[1096]	<213> 人工序列															
[1097]	<220>															
[1098]	<223> 合成肽															
[1099]	<400> 99															
[1100]	Ser	Ser	Ser	Val	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Thr
[1101]	1				5					10					15	
[1102]	Pro	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Ser	Tyr
[1103]					20					25					30	
[1104]	Val	Met	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[1105]					35					40					45	
[1106]	Gly	Thr	Ile	Ser	Ile	Arg	Ser	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys
[1107]					50					55					60	
[1108]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Lys	Ile
[1109]	65					70					75					80
[1110]	Thr	Ser	Pro	Ile	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Gly
[1111]					85					90					95	
[1112]	Ala	Gly	Asn	Val	Tyr	Tyr	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Phe	Ser	Leu	Trp	Gly	Pro
[1113]					100					105					110	
[1114]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Ile	Ser	Ser								
[1115]					115					120						
[1116]	<210> 100															
[1117]	<211> 110															
[1118]	<212> PRT															
[1119]	<213> 人工序列															
[1120]	<220>															
[1121]	<223> 合成肽															
[1122]	<400> 100															
[1123]	Glu	Leu	Val	Met	Thr	Gln	Pro	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Val	Gly
[1124]	1				5					10					15	
[1125]	Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Asn	Ile	Tyr	Ser	Asn
[1126]					20					25					30	
[1127]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[1128]					35					40					45	
[1129]	Tyr	Lys	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Lys	Gly
[1130]					50					55					60	

[1131]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Asp Leu Glu Cys
[1132]	65 70 75 80
[1133]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Tyr Asn Met Met Asp
[1134]	85 90 95
[1135]	Asp Gly Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
[1136]	100 105 110
[1137]	<210> 101
[1138]	<211> 8
[1139]	<212> PRT
[1140]	<213> 人工序列
[1141]	<220>
[1142]	<223> 合成肽
[1143]	<400> 101
[1144]	Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Val
[1145]	1 5
[1146]	<210> 102
[1147]	<211> 7
[1148]	<212> PRT
[1149]	<213> 人工序列
[1150]	<220>
[1151]	<223> 合成肽
[1152]	<400> 102
[1153]	Ile Ser Ile Arg Ser Asn Thr
[1154]	1 5
[1155]	<210> 103
[1156]	<211> 16
[1157]	<212> PRT
[1158]	<213> 人工序列
[1159]	<220>
[1160]	<223> 合成肽
[1161]	<400> 103
[1162]	Ala Arg Gly Ala Gly Asn Val Tyr Tyr Ser Asp Tyr Tyr Phe Ser Leu
[1163]	1 5 10 15
[1164]	<210> 104
[1165]	<211> 6
[1166]	<212> PRT
[1167]	<213> 人工序列
[1168]	<220>
[1169]	<223> 合成肽

[1170]	<400> 104	
[1171]	Gln Asn Ile Tyr Ser Asn	
[1172]	1	5
[1173]	<210> 105	
[1174]	<211> 12	
[1175]	<212> PRT	
[1176]	<213> 人工序列	
[1177]	<220>	
[1178]	<223> 合成肽	
[1179]	<400> 105	
[1180]	Gln Thr Tyr Tyr Asn Met Met Asp Asp Gly Ala Ala	
[1181]	1	5 10
[1182]	<210> 106	
[1183]	<211> 360	
[1184]	<212> DNA	
[1185]	<213> 人工序列	
[1186]	<220>	
[1187]	<223> 合成寡核苷酸	
[1188]	<400> 106	
[1189]	agcagttcgg tggaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacacc cctgacactc	60
[1190]	acctgcacag tctctggatt ctccctcagt agctatgtaa tgggctgggt ccgccaggct	120
[1191]	ccagggaagg gactagagtg gatcgggact attagtattc gaagtaatac atactacgcg	180
[1192]	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc aaaacctcga ccacggtgga tctcaaaatc	240
[1193]	accagtccga taaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggtc tggtaatgtt	300
[1194]	tattatagcg actactactt ttccttgtgg ggcccaggca ccctgggtcac catctcttca	360
[1195]	<210> 107	
[1196]	<211> 330	
[1197]	<212> DNA	
[1198]	<213> 人工序列	
[1199]	<220>	
[1200]	<223> 合成寡核苷酸	
[1201]	<400> 107	
[1202]	gagctcgtga tgaccagcc tccagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc	60
[1203]	atcaattgcc aggccagtca gaacatttac agtaatttag cctggtatca gcagagacca	120
[1204]	gggcagcctc ccaagctcct gatttataag gcatcgactc tggcatctgg ggtcccatcg	180
[1205]	cggttcaaag gcagtggatc tgggacagac tacactctca ccatcaccga cctggagtgt	240
[1206]	gccgatgctg ccacttacta ttgtcaaacc tattataata tgatggatga tgggtgctgct	300
[1207]	ttcggcggag ggaccgaggt ggaaatcaaa	330
[1208]	<210> 108	

[1209]	<211> 24
[1210]	<212> DNA
[1211]	<213> 人工序列
[1212]	<220>
[1213]	<223> 合成寡核苷酸
[1214]	<400> 108
[1215]	ggattctccc tcagtagcta tgta 24
[1216]	<210> 109
[1217]	<211> 21
[1218]	<212> DNA
[1219]	<213> 人工序列
[1220]	<220>
[1221]	<223> 合成寡核苷酸
[1222]	<400> 109
[1223]	attagtattc gaagtaatac a 21
[1224]	<210> 110
[1225]	<211> 48
[1226]	<212> DNA
[1227]	<213> 人工序列
[1228]	<220>
[1229]	<223> 合成寡核苷酸
[1230]	<400> 110
[1231]	gccagaggtg ctggtaatgt ttattatagc gactactact tttccttg 48
[1232]	<210> 111
[1233]	<211> 18
[1234]	<212> DNA
[1235]	<213> 人工序列
[1236]	<220>
[1237]	<223> 合成寡核苷酸
[1238]	<400> 111
[1239]	cagaacattt acagtaat 18
[1240]	<210> 112
[1241]	<211> 36
[1242]	<212> DNA
[1243]	<213> 人工序列
[1244]	<220>
[1245]	<223> 合成寡核苷酸
[1246]	<400> 112
[1247]	caaacctatt ataatatgat ggatgatggt gctgct 36

[1248]	<210> 113																
[1249]	<211> 118																
[1250]	<212> PRT																
[1251]	<213> 人工序列																
[1252]	<220>																
[1253]	<223> 合成肽																
[1254]	<400> 113																
[1255]	Glu	Gln	Ser	Val	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Ala	Pro	Gly	Gly	
[1256]	1				5					10					15		
[1257]	Ser	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Asn	Tyr	
[1258]				20					25					30			
[1259]	His	Met	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
[1260]			35					40					45				
[1261]	Gly	Tyr	Ile	Tyr	Thr	His	Gly	Thr	Thr	Phe	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	
[1262]		50					55					60					
[1263]	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Lys	Met	
[1264]	65					70				75					80		
[1265]	Thr	Arg	Leu	Thr	Thr	Gly	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Gly	
[1266]				85						90					95		
[1267]	Gly	Tyr	Ala	Asp	Tyr	Asn	Ile	Leu	Tyr	Asn	Leu	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	
[1268]				100					105					110			
[1269]	Leu	Val	Thr	Ile	Ser	Ser											
[1270]			115														
[1271]	<210> 114																
[1272]	<211> 108																
[1273]	<212> PRT																
[1274]	<213> 人工序列																
[1275]	<220>																
[1276]	<223> 合成肽																
[1277]	<400> 114																
[1278]	Glu	Leu	Val	Leu	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ser	Val	Glu	Ala	Ala	Val	Gly	
[1279]	1				5					10					15		
[1280]	Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr	
[1281]				20					25					30			
[1282]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	
[1283]			35					40					45				
[1284]	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asp	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Lys	Gly	
[1285]		50					55					60					
[1286]	Ser	Arg	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Asp	Leu	Glu	Cys	

[1287]	65	70	75	80
[1288]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Thr Tyr Asp Ser Ser Thr Thr			
[1289]		85	90	95
[1290]	Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys			
[1291]		100	105	
[1292]	<210> 115			
[1293]	<211> 8			
[1294]	<212> PRT			
[1295]	<213> 人工序列			
[1296]	<220>			
[1297]	<223> 合成肽			
[1298]	<400> 115			
[1299]	Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr His			
[1300]	1	5		
[1301]	<210> 116			
[1302]	<211> 7			
[1303]	<212> PRT			
[1304]	<213> 人工序列			
[1305]	<220>			
[1306]	<223> 合成肽			
[1307]	<400> 116			
[1308]	Ile Tyr Thr His Gly Thr Thr			
[1309]	1	5		
[1310]	<210> 117			
[1311]	<211> 14			
[1312]	<212> PRT			
[1313]	<213> 人工序列			
[1314]	<220>			
[1315]	<223> 合成肽			
[1316]	<400> 117			
[1317]	Ala Arg Gly Gly Tyr Ala Asp Tyr Asn Ile Leu Tyr Asn Leu			
[1318]	1	5	10	
[1319]	<210> 118			
[1320]	<211> 6			
[1321]	<212> PRT			
[1322]	<213> 人工序列			
[1323]	<220>			
[1324]	<223> 合成肽			
[1325]	<400> 118			

[1326]	Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[1327]	1	5
[1328]	<210>	119
[1329]	<211>	10
[1330]	<212>	PRT
[1331]	<213>	人工序列
[1332]	<220>	
[1333]	<223>	合成肽
[1334]	<400>	119
[1335]	Gln Thr Tyr Asp Ser Ser Thr Thr Ala Ala	
[1336]	1	5 10
[1337]	<210>	120
[1338]	<211>	354
[1339]	<212>	DNA
[1340]	<213>	人工序列
[1341]	<220>	
[1342]	<223>	合成寡核苷酸
[1343]	<400>	120
[1344]	gagcagtcgg tggaggagtc cggaggaggc ctggtagcgc ctggaggatc cctgacactc	60
[1345]	acctgcacag tctctggatt ctccctcagt aactaccaca tgggctgggt ccgccaggct	120
[1346]	ccagggaagg ggctggagtg gatcggtatc atttatactc atggtaccac attctacgct	180
[1347]	agctgggcga aaggccgatt caccatctcc aaaacctcga ccacggtgga tctgaaaatg	240
[1348]	accaggctga caaccgggga cacggccacc tatttctgtg ccagaggggg ttatgctgat	300
[1349]	tataatatatt tatataattt gtggggccca ggcaccctgg tcaccatctc ttca	354
[1350]	<210>	121
[1351]	<211>	324
[1352]	<212>	DNA
[1353]	<213>	人工序列
[1354]	<220>	
[1355]	<223>	合成寡核苷酸
[1356]	<400>	121
[1357]	gagctcgtgc tgaccagac accagcctcc gtggaggcag ctgtgggagg cacagtcacc	60
[1358]	atcaattgcc aggccagtca gagtattagt agttacctag cctggtatca gcagaaacca	120
[1359]	gggcagcctc ccaagctcct gatctatgat gcatccgata tggcatctgg ggtcccatcg	180
[1360]	cggttcaaag gcagtagatc tgggacagag ttcactttca ccatcagcga cctggagtgt	240
[1361]	gccgatgctg ccacttacta ctgtcagact tatgatagta gtactacage ggctttcggc	300
[1362]	ggagggaccg aggtggaaat caaa	324
[1363]	<210>	122
[1364]	<211>	24

- [1365] <212> DNA
[1366] <213> 人工序列
[1367] <220>
[1368] <223> 合成寡核苷酸
[1369] <400> 122
[1370] ggattctccc tcagtaacta ccac 24
[1371] <210> 123
[1372] <211> 21
[1373] <212> DNA
[1374] <213> 人工序列
[1375] <220>
[1376] <223> 合成寡核苷酸
[1377] <400> 123
[1378] atttatactc atggtaccac a 21
[1379] <210> 124
[1380] <211> 42
[1381] <212> DNA
[1382] <213> 人工序列
[1383] <220>
[1384] <223> 合成寡核苷酸
[1385] <400> 124
[1386] gccagagggg gttatgctga ttataatatt ttatataatt tg 42
[1387] <210> 125
[1388] <211> 18
[1389] <212> DNA
[1390] <213> 人工序列
[1391] <220>
[1392] <223> 合成寡核苷酸
[1393] <400> 125
[1394] cagagtatta gtagttac 18
[1395] <210> 126
[1396] <211> 30
[1397] <212> DNA
[1398] <213> 人工序列
[1399] <220>
[1400] <223> 合成寡核苷酸
[1401] <400> 126
[1402] cagacttatg atagtagtac tacagcggct 30
[1403] <210> 127

[1404]	<211>	118
[1405]	<212>	PRT
[1406]	<213>	人工序列
[1407]	<220>	
[1408]	<223>	合成肽
[1409]	<400>	127
[1410]	Gln Ser Leu Gln Glu Ser Arg Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro	
[1411]	1 5 10 15	
[1412]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr His	
[1413]	20 25 30	
[1414]	Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly	
[1415]	35 40 45	
[1416]	Tyr Ile His Thr Asn Arg Asn Thr Trp Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly	
[1417]	50 55 60	
[1418]	Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asn Leu Arg Met	
[1419]	65 70 75 80	
[1420]	Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly	
[1421]	85 90 95	
[1422]	Ser Tyr Gly Asp Tyr Asn Phe Leu Phe Asp Val Trp Gly Pro Gly Thr	
[1423]	100 105 110	
[1424]	Leu Val Thr Val Ser Ser	
[1425]	115	
[1426]	<210>	128
[1427]	<211>	109
[1428]	<212>	PRT
[1429]	<213>	人工序列
[1430]	<220>	
[1431]	<223>	合成肽
[1432]	<400>	128
[1433]	Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly	
[1434]	1 5 10 15	
[1435]	Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Ser Ile Tyr	
[1436]	20 25 30	
[1437]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile	
[1438]	35 40 45	
[1439]	Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1440]	50 55 60	
[1441]	Ser Gly Ser Arg Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys	
[1442]	65 70 75 80	

[1443]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Thr Asp Thr
[1444]	85 90 95
[1445]	Asn Asn Leu Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
[1446]	100 105
[1447]	<210> 129
[1448]	<211> 8
[1449]	<212> PRT
[1450]	<213> 人工序列
[1451]	<220>
[1452]	<223> 合成肽
[1453]	<400> 129
[1454]	Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr His
[1455]	1 5
[1456]	<210> 130
[1457]	<211> 7
[1458]	<212> PRT
[1459]	<213> 人工序列
[1460]	<220>
[1461]	<223> 合成肽
[1462]	<400> 130
[1463]	Ile His Thr Asn Arg Asn Thr
[1464]	1 5
[1465]	<210> 131
[1466]	<211> 14
[1467]	<212> PRT
[1468]	<213> 人工序列
[1469]	<220>
[1470]	<223> 合成肽
[1471]	<400> 131
[1472]	Ala Arg Gly Ser Tyr Gly Asp Tyr Asn Phe Leu Phe Asp Val
[1473]	1 5 10
[1474]	<210> 132
[1475]	<211> 6
[1476]	<212> PRT
[1477]	<213> 人工序列
[1478]	<220>
[1479]	<223> 合成肽
[1480]	<400> 132
[1481]	Glu Asp Ile Ser Ile Tyr

[1482]	1	5
[1483]	<210> 133	
[1484]	<211> 11	
[1485]	<212> PRT	
[1486]	<213> 人工序列	
[1487]	<220>	
[1488]	<223> 合成肽	
[1489]	<400> 133	
[1490]	Gln Gln Tyr Ser Thr Thr Asp Thr Asn Asn Leu	
[1491]	1	5 10
[1492]	<210> 134	
[1493]	<211> 354	
[1494]	<212> DNA	
[1495]	<213> 人工序列	
[1496]	<220>	
[1497]	<223> 合成寡核苷酸	
[1498]	<400> 134	
[1499]	cagtcgttgc aggagtccag gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60	
[1500]	tgcacagcct ctggattctc cctcagtagc taccacatgg gctgggtccg ccaggctcca 120	
[1501]	gggaaggggc tggaatggat cggatacatt cataactaatc gtaatacatg gtacgcgaac 180	
[1502]	tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgaa tctgaggatg 240	
[1503]	accagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ctagaggctc ttatggtgat 300	
[1504]	tataattttc tttttgacgt gtggggccca ggcaccctgg tcaccgtctc ctca 354	
[1505]	<210> 135	
[1506]	<211> 327	
[1507]	<212> DNA	
[1508]	<213> 人工序列	
[1509]	<220>	
[1510]	<223> 合成寡核苷酸	
[1511]	<400> 135	
[1512]	gagctcgtga tgaccagac tccagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60	
[1513]	atcaattgcc aggccagtga ggatattagt atctacttag cctggtatca gcagaaacca 120	
[1514]	gggcagcctc ccaagctcct gatctatgat gcatccactc tggaatctgg ggtcccatcg 180	
[1515]	cggttcagcg gcagtggatc taggacacaa ttcaactctca ccatcagcga cctggagtgt 240	
[1516]	gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacaa tatagtacta cagatactaa taatcttttc 300	
[1517]	ggcggaggga ccgaggtgga aatcaaa 327	
[1518]	<210> 136	
[1519]	<211> 24	
[1520]	<212> DNA	

- [1521] <213> 人工序列
[1522] <220>
[1523] <223> 合成寡核苷酸
[1524] <400> 136
[1525] ggattctccc tcagtagcta ccac 24
[1526] <210> 137
[1527] <211> 21
[1528] <212> DNA
[1529] <213> 人工序列
[1530] <220>
[1531] <223> 合成寡核苷酸
[1532] <400> 137
[1533] attcatacta atcgtaatac a 21
[1534] <210> 138
[1535] <211> 42
[1536] <212> DNA
[1537] <213> 人工序列
[1538] <220>
[1539] <223> 合成寡核苷酸
[1540] <400> 138
[1541] gctagaggct cttatggtga ttataatttt ctttttgacg tg 42
[1542] <210> 139
[1543] <211> 18
[1544] <212> DNA
[1545] <213> 人工序列
[1546] <220>
[1547] <223> 合成寡核苷酸
[1548] <400> 139
[1549] gaggatatta gtatctac 18
[1550] <210> 140
[1551] <211> 33
[1552] <212> DNA
[1553] <213> 人工序列
[1554] <220>
[1555] <223> 合成寡核苷酸
[1556] <400> 140
[1557] caacaatata gtactacaga tactaataat ctt 33
[1558] <210> 141
[1559] <211> 120

[1560]	<212>	PRT
[1561]	<213>	人工序列
[1562]	<220>	
[1563]	<223>	合成肽
[1564]	<400>	141
[1565]	Glu Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly	
[1566]	1 5 10 15	
[1567]	Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr	
[1568]	20 25 30	
[1569]	Asn Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile	
[1570]	35 40 45	
[1571]	Gly Trp Ile Ser Leu Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn	
[1572]	50 55 60	
[1573]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Glu Leu Lys Ile	
[1574]	65 70 75 80	
[1575]	Ser Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly	
[1576]	85 90 95	
[1577]	Ala Gly Ser Leu Tyr Tyr Gly Asp Tyr Tyr Phe Thr Leu Trp Gly Pro	
[1578]	100 105 110	
[1579]	Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser	
[1580]	115 120	
[1581]	<210>	142
[1582]	<211>	110
[1583]	<212>	PRT
[1584]	<213>	人工序列
[1585]	<220>	
[1586]	<223>	合成肽
[1587]	<400>	142
[1588]	Glu Leu Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly	
[1589]	1 5 10 15	
[1590]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Asn	
[1591]	20 25 30	
[1592]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile	
[1593]	35 40 45	
[1594]	Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly	
[1595]	50 55 60	
[1596]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys	
[1597]	65 70 75 80	
[1598]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Tyr Gly Ile Asn Asp	

[1599]		85		90		95
[1600]	Tyr Gly Ala Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys					
[1601]		100		105		110
[1602]	<210> 143					
[1603]	<211> 8					
[1604]	<212> PRT					
[1605]	<213> 人工序列					
[1606]	<220>					
[1607]	<223> 合成肽					
[1608]	<400> 143					
[1609]	Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Asn					
[1610]	1	5				
[1611]	<210> 144					
[1612]	<211> 7					
[1613]	<212> PRT					
[1614]	<213> 人工序列					
[1615]	<220>					
[1616]	<223> 合成肽					
[1617]	<400> 144					
[1618]	Ile Ser Leu Gly Gly Asn Thr					
[1619]	1	5				
[1620]	<210> 145					
[1621]	<211> 16					
[1622]	<212> PRT					
[1623]	<213> 人工序列					
[1624]	<220>					
[1625]	<223> 合成肽					
[1626]	<400> 145					
[1627]	Ala Arg Gly Ala Gly Ser Leu Tyr Tyr Gly Asp Tyr Tyr Phe Thr Leu					
[1628]	1	5		10		15
[1629]	<210> 146					
[1630]	<211> 6					
[1631]	<212> PRT					
[1632]	<213> 人工序列					
[1633]	<220>					
[1634]	<223> 合成肽					
[1635]	<400> 146					
[1636]	Gln Ser Ile Tyr Ser Asn					
[1637]	1	5				

[1638]	<210>	147	
[1639]	<211>	12	
[1640]	<212>	PRT	
[1641]	<213>	人工序列	
[1642]	<220>		
[1643]	<223>	合成肽	
[1644]	<400>	147	
[1645]		Gln Asn Tyr Tyr Gly Ile Asn Asp Tyr Gly Ala Ala	
[1646]		1 5 10	
[1647]	<210>	148	
[1648]	<211>	360	
[1649]	<212>	DNA	
[1650]	<213>	人工序列	
[1651]	<220>		
[1652]	<223>	合成寡核苷酸	
[1653]	<400>	148	
[1654]		gagcagtcgg tggaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctggaggatc cctgacactc	60
[1655]		acctgcacag tctctggatt ctccctcagt agctacaaca tgggctgggt ccgccaggct	120
[1656]		ccagggaagg ggctggaata catcgatgg attagtcttg gtggtaacac atattacgcg	180
[1657]		agctgggtga atggtcgatt caccatctcc aaaacctcga ccacggtgga gctgaaaatc	240
[1658]		agcagcccgga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggggc tggtagtctt	300
[1659]		tattatgggg attactactt taccttgtgg ggcccaggca ccctggtcac catctcctca	360
[1660]	<210>	149	
[1661]	<211>	330	
[1662]	<212>	DNA	
[1663]	<213>	人工序列	
[1664]	<220>		
[1665]	<223>	合成寡核苷酸	
[1666]	<400>	149	
[1667]		gagctcgtgc tgaccagac tccatcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc	60
[1668]		atcaagtgcc aggccagtca gagcatttac agcaatttag cctggtatca gcagaaacca	120
[1669]		gggcagcctc ccaagctcct gatctacaag gcatccaatc tggcatctgg ggtcccatcg	180
[1670]		cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcga cctggagtgt	240
[1671]		gccgatgctg ccacttacta ctgtcaaaac tactatggta ttaatgatta tgggtctgct	300
[1672]		ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa	330
[1673]	<210>	150	
[1674]	<211>	24	
[1675]	<212>	DNA	
[1676]	<213>	人工序列	

- [1677] <220>
[1678] <223> 合成寡核苷酸
[1679] <400> 150
[1680] ggattctccc tcagtagcta caac 24
[1681] <210> 151
[1682] <211> 21
[1683] <212> DNA
[1684] <213> 人工序列
[1685] <220>
[1686] <223> 合成寡核苷酸
[1687] <400> 151
[1688] attagtcttg gtggtaacac a 21
[1689] <210> 152
[1690] <211> 48
[1691] <212> DNA
[1692] <213> 人工序列
[1693] <220>
[1694] <223> 合成寡核苷酸
[1695] <400> 152
[1696] gccagagggg ctggtagtct ttattatggg gattactact ttaccttg 48
[1697] <210> 153
[1698] <211> 18
[1699] <212> DNA
[1700] <213> 人工序列
[1701] <220>
[1702] <223> 合成寡核苷酸
[1703] <400> 153
[1704] cagagcattt acagcaat 18
[1705] <210> 154
[1706] <211> 36
[1707] <212> DNA
[1708] <213> 人工序列
[1709] <220>
[1710] <223> 合成寡核苷酸
[1711] <400> 154
[1712] caaaactact atggtattaa tgattatggt gctgct 36
[1713] <210> 155
[1714] <211> 115
[1715] <212> PRT

[1716]	<213> 人工序列															
[1717]	<220>															
[1718]	<223> 合成肽															
[1719]	<400> 155															
[1720]	Glu	Gln	Ser	Val	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Thr
[1721]	1				5					10					15	
[1722]	Pro	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Ser	Tyr
[1723]					20					25					30	
[1724]	Ala	Met	Ile	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Glu	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[1725]					35					40					45	
[1726]	Gly	Asp	Ile	Tyr	Ala	Gly	Gly	Gly	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala
[1727]					50					55					60	
[1728]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Lys
[1729]	65					70					75					80
[1730]	Ile	Thr	Ser	Pro	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg
[1731]						85					90					95
[1732]	Ala	Tyr	Gly	Ser	Gly	Tyr	Asp	Leu	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr
[1733]						100					105					110
[1734]	Val	Ser	Ser													
[1735]																115
[1736]	<210> 156															
[1737]	<211> 110															
[1738]	<212> PRT															
[1739]	<213> 人工序列															
[1740]	<220>															
[1741]	<223> 合成肽															
[1742]	<400> 156															
[1743]	Glu	Leu	Asp	Leu	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ser	Val	Glu	Val	Ala	Val	Gly
[1744]	1					5					10					15
[1745]	Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Lys	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr
[1746]						20					25					30
[1747]	Leu	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[1748]						35					40					45
[1749]	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Thr	Met	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[1750]																50
[1751]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Leu	Glu	Cys
[1752]	65															70
[1753]	Ala	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Asp	Ser	Arg	Ser	Asn
[1754]																85

[1755]	Val Asp Asn Ile Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[1756]	100 105 110
[1757]	<210> 157
[1758]	<211> 8
[1759]	<212> PRT
[1760]	<213> 人工序列
[1761]	<220>
[1762]	<223> 合成肽
[1763]	<400> 157
[1764]	Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
[1765]	1 5
[1766]	<210> 158
[1767]	<211> 8
[1768]	<212> PRT
[1769]	<213> 人工序列
[1770]	<220>
[1771]	<223> 合成肽
[1772]	<400> 158
[1773]	Ile Tyr Ala Gly Gly Gly Ala Thr
[1774]	1 5
[1775]	<210> 159
[1776]	<211> 10
[1777]	<212> PRT
[1778]	<213> 人工序列
[1779]	<220>
[1780]	<223> 合成肽
[1781]	<400> 159
[1782]	Ala Arg Ala Tyr Gly Ser Gly Tyr Asp Leu
[1783]	1 5 10
[1784]	<210> 160
[1785]	<211> 6
[1786]	<212> PRT
[1787]	<213> 人工序列
[1788]	<220>
[1789]	<223> 合成肽
[1790]	<400> 160
[1791]	Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[1792]	1 5
[1793]	<210> 161

[1794]	<211> 12
[1795]	<212> PRT
[1796]	<213> 人工序列
[1797]	<220>
[1798]	<223> 合成肽
[1799]	<400> 161
[1800]	Gln Gln Gly Asp Ser Arg Ser Asn Val Asp Asn Ile
[1801]	1 5 10
[1802]	<210> 162
[1803]	<211> 345
[1804]	<212> DNA
[1805]	<213> 人工序列
[1806]	<220>
[1807]	<223> 合成寡核苷酸
[1808]	<400> 162
[1809]	gagcagtcgg tggaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacacc cctgacactc 60
[1810]	acctgcacag cctctggatt ctccctcagt agctatgcaa tgatctgggt ccgccaggct 120
[1811]	ccaggggagg ggctggagtg gatcggagac atttatgctg gtggtggtgc cacatactac 180
[1812]	gcgagctggg cgaaaggccg attcaccatc tccaaaacct cgaccacggt ggatctgaaa 240
[1813]	atcaccagtc cgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagc atatggtagt 300
[1814]	ggttatgact tgtggggccc aggcaccctg gtcaccgtct cttca 345
[1815]	<210> 163
[1816]	<211> 330
[1817]	<212> DNA
[1818]	<213> 人工序列
[1819]	<220>
[1820]	<223> 合成寡核苷酸
[1821]	<400> 163
[1822]	gagctcgatc tgaccagac tccagcctct gtggaggtag ctgtgggagg cacagtcacc 60
[1823]	atcaagtgcc aggccagtca gaggattagt agttatttat cctggtatca gcagaaacca 120
[1824]	gggcagcctc ccaaactcct gatctattat gcatccacta tggcatctgg ggtcccatcg 180
[1825]	cggttcagcg gcagtggatc tgggacacag ttactctca ccatcagcga cctggagtgt 240
[1826]	gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag ggtgatagta ggagtaatgt tgataatatt 300
[1827]	ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 330
[1828]	<210> 164
[1829]	<211> 24
[1830]	<212> DNA
[1831]	<213> 人工序列
[1832]	<220>

- [1833] <223> 合成寡核苷酸
[1834] <400> 164
[1835] ggattctccc tcagtagcta tgca 24
[1836] <210> 165
[1837] <211> 24
[1838] <212> DNA
[1839] <213> 人工序列
[1840] <220>
[1841] <223> 合成寡核苷酸
[1842] <400> 165
[1843] atttatgctg gtggtggtgc caca 24
[1844] <210> 166
[1845] <211> 30
[1846] <212> DNA
[1847] <213> 人工序列
[1848] <220>
[1849] <223> 合成寡核苷酸
[1850] <400> 166
[1851] gccagagcat atggtagtgg ttatgacttg 30
[1852] <210> 167
[1853] <211> 18
[1854] <212> DNA
[1855] <213> 人工序列
[1856] <220>
[1857] <223> 合成寡核苷酸
[1858] <400> 167
[1859] cagagcatta gtagttat 18
[1860] <210> 168
[1861] <211> 36
[1862] <212> DNA
[1863] <213> 人工序列
[1864] <220>
[1865] <223> 合成寡核苷酸
[1866] <400> 168
[1867] caacagggtg atagtaggag taatgttgat aatatt 36
[1868] <210> 169
[1869] <211> 117
[1870] <212> PRT
[1871] <213> 人工序列

[1872]	<220>
[1873]	<223> 合成肽
[1874]	<400> 169
[1875]	Glu Gln Ser Leu Glu Glu Ser Glu Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
[1876]	1 5 10 15
[1877]	Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Gly Tyr
[1878]	20 25 30
[1879]	His Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile
[1880]	35 40 45
[1881]	Gly Tyr Ile Ser Glu Arg Gly Thr Ser Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys
[1882]	50 55 60
[1883]	Gly Arg Phe Thr Val Ser Lys Ser Ser Ser Ser Thr Val Val Leu Ser
[1884]	65 70 75 80
[1885]	Ile Ile Ser Pro Thr Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
[1886]	85 90 95
[1887]	Tyr Gly Gly Gly Asp Ser Ala Phe Ile Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[1888]	100 105 110
[1889]	Val Thr Ile Ser Ser
[1890]	115
[1891]	<210> 170
[1892]	<211> 109
[1893]	<212> PRT
[1894]	<213> 人工序列
[1895]	<220>
[1896]	<223> 合成肽
[1897]	<400> 170
[1898]	Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Gly Pro Val Gly
[1899]	1 5 10 15
[1900]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser His Asn Ile Asp Asn Ser
[1901]	20 25 30
[1902]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[1903]	35 40 45
[1904]	Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
[1905]	50 55 60
[1906]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
[1907]	65 70 75 80
[1908]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gly Thr Ile Gly Leu Asn Ser
[1909]	85 90 95
[1910]	Gly Cys Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys

[1911]	100	105
[1912]	<210> 171	
[1913]	<211> 8	
[1914]	<212> PRT	
[1915]	<213> 人工序列	
[1916]	<220>	
[1917]	<223> 合成肽	
[1918]	<400> 171	
[1919]	Gly Phe Ser Leu Ser Gly Tyr His	
[1920]	1	5
[1921]	<210> 172	
[1922]	<211> 7	
[1923]	<212> PRT	
[1924]	<213> 人工序列	
[1925]	<220>	
[1926]	<223> 合成肽	
[1927]	<400> 172	
[1928]	Ile Ser Glu Arg Gly Thr Ser	
[1929]	1	5
[1930]	<210> 173	
[1931]	<211> 12	
[1932]	<212> PRT	
[1933]	<213> 人工序列	
[1934]	<220>	
[1935]	<223> 合成肽	
[1936]	<400> 173	
[1937]	Ala Arg Tyr Gly Gly Gly Asp Ser Ala Phe Ile Leu	
[1938]	1	5 10
[1939]	<210> 174	
[1940]	<211> 6	
[1941]	<212> PRT	
[1942]	<213> 人工序列	
[1943]	<220>	
[1944]	<223> 合成肽	
[1945]	<400> 174	
[1946]	His Asn Ile Asp Asn Ser	
[1947]	1	5
[1948]	<210> 175	
[1949]	<211> 11	

- [1950] <212> PRT
- [1951] <213> 人工序列
- [1952] <220>
- [1953] <223> 合成肽
- [1954] <400> 175
- [1955] Gln Gly Thr Ile Gly Leu Asn Ser Gly Cys Ala
- [1956] 1 5 10
- [1957] <210> 176
- [1958] <211> 351
- [1959] <212> DNA
- [1960] <213> 人工序列
- [1961] <220>
- [1962] <223> 合成寡核苷酸
- [1963] <400> 176
- [1964] gagcagtcgt tggaggagtc cgagggtcgc ctggtcacgc ctgggacacc cctgacactc 60
- [1965] acctgcacag cctctggatt ctccctcagt ggctatcata tgtcttgggt ccgccaggct 120
- [1966] ccagggaagg ggctggaata catcggtat attagtgagc gtggtacctc atattacgcg 180
- [1967] aactgggcga aaggccgatt caccgtctcc aaatcctcgt cgtccacggg ggttctatca 240
- [1968] atcatcagtc cgacagccga ggacacggcc acctatttct gtgccagata tgggtggtggt 300
- [1969] gattcggctt ttatcttgtg gggcccaggc accctgggtca ccatctcttc a 351
- [1970] <210> 177
- [1971] <211> 327
- [1972] <212> DNA
- [1973] <213> 人工序列
- [1974] <220>
- [1975] <223> 合成寡核苷酸
- [1976] <400> 177
- [1977] gagctcgtga tgaccagac tccagcctcc gtgtctggac ctgtgggagg cacagtcacc 60
- [1978] atcaagtgcc aggccagtca caacattgat aatagtttgg cctggtatca gcagaaacca 120
- [1979] gggcagcctc ccaagctcct catctacaag gcatccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180
- [1980] cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag tacactctca ccatcagcga ccttgagtgt 240
- [1981] gccgatgctg ccacttactt ctgtcaaggc actattgggc ttaatagtgg gtgtgctttc 300
- [1982] ggcggaggga ccgaggtgga aatcaaa 327
- [1983] <210> 178
- [1984] <211> 24
- [1985] <212> DNA
- [1986] <213> 人工序列
- [1987] <220>
- [1988] <223> 合成寡核苷酸

[1989]	<400> 178
[1990]	ggattctccc tcagtggtta tcat 24
[1991]	<210> 179
[1992]	<211> 21
[1993]	<212> DNA
[1994]	<213> 人工序列
[1995]	<220>
[1996]	<223> 合成寡核苷酸
[1997]	<400> 179
[1998]	attagtgagc gtggtacctc a 21
[1999]	<210> 180
[2000]	<211> 36
[2001]	<212> DNA
[2002]	<213> 人工序列
[2003]	<220>
[2004]	<223> 合成寡核苷酸
[2005]	<400> 180
[2006]	gccagatatg gtggtggtga ttcggctttt atcttg 36
[2007]	<210> 181
[2008]	<211> 18
[2009]	<212> DNA
[2010]	<213> 人工序列
[2011]	<220>
[2012]	<223> 合成寡核苷酸
[2013]	<400> 181
[2014]	cacaacattg ataatagt 18
[2015]	<210> 182
[2016]	<211> 33
[2017]	<212> DNA
[2018]	<213> 人工序列
[2019]	<220>
[2020]	<223> 合成寡核苷酸
[2021]	<400> 182
[2022]	caaggcacta ttggtcttaa tagtgggtgt gct 33
[2023]	<210> 183
[2024]	<211> 122
[2025]	<212> PRT
[2026]	<213> 人工序列
[2027]	<220>

[2028]	<223> 合成肽															
[2029]	<400> 183															
[2030]	Gly	Glu	Gln	Ser	Val	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Asp	Leu	Val	Lys	Pro	Glu
[2031]	1				5					10					15	
[2032]	Gly	Ser	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser	Ser
[2033]					20					25					30	
[2034]	Gly	Tyr	Tyr	Met	Cys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
[2035]					35					40					45	
[2036]	Trp	Ile	Gly	Cys	Ile	His	Ser	Ser	Ser	Gly	Asn	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Ser
[2037]		50						55					60			
[2038]	Trp	Ala	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Val
[2039]	65					70					75					80
[2040]	Asp	Leu	Gln	Leu	Thr	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe
[2041]					85					90					95	
[2042]	Cys	Ala	Arg	Asp	Ser	Glu	Val	Tyr	Gly	Trp	Asn	Pro	Asn	Asp	Leu	Trp
[2043]					100					105					110	
[2044]	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[2045]					115					120						
[2046]	<210> 184															
[2047]	<211> 111															
[2048]	<212> PRT															
[2049]	<213> 人工序列															
[2050]	<220>															
[2051]	<223> 合成肽															
[2052]	<400> 184															
[2053]	Glu	Leu	Asp	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Glu	Pro	Val	Gly
[2054]	1				5					10					15	
[2055]	Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Lys	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr
[2056]					20					25					30	
[2057]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Arg	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[2058]					35					40					45	
[2059]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Lys	Gly
[2060]		50						55					60			
[2061]	Ser	Arg	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Thr	Asp	Leu	Glu	Cys
[2062]	65					70					75					80
[2063]	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Cys	Ser	Tyr	Tyr	Gly	Asn	Ser
[2064]					85					90					95	
[2065]	Tyr	Val	Gly	Gly	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	Lys	
[2066]					100					105					110	

[2067]	<210>	185	
[2068]	<211>	9	
[2069]	<212>	PRT	
[2070]	<213>	人工序列	
[2071]	<220>		
[2072]	<223>	合成肽	
[2073]	<400>	185	
[2074]		Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr Tyr	
[2075]		1 5	
[2076]	<210>	186	
[2077]	<211>	7	
[2078]	<212>	PRT	
[2079]	<213>	人工序列	
[2080]	<220>		
[2081]	<223>	合成肽	
[2082]	<400>	186	
[2083]		Ile His Ser Ser Ser Gly Asn	
[2084]		1 5	
[2085]	<210>	187	
[2086]	<211>	14	
[2087]	<212>	PRT	
[2088]	<213>	人工序列	
[2089]	<220>		
[2090]	<223>	合成肽	
[2091]	<400>	187	
[2092]		Ala Arg Asp Ser Glu Val Tyr Gly Trp Asn Pro Asn Asp Leu	
[2093]		1 5 10	
[2094]	<210>	188	
[2095]	<211>	6	
[2096]	<212>	PRT	
[2097]	<213>	人工序列	
[2098]	<220>		
[2099]	<223>	合成肽	
[2100]	<400>	188	
[2101]		Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[2102]		1 5	
[2103]	<210>	189	
[2104]	<211>	13	
[2105]	<212>	PRT	

- [2106] <213> 人工序列
- [2107] <220>
- [2108] <223> 合成肽
- [2109] <400> 189
- [2110] Gln Cys Ser Tyr Tyr Gly Asn Ser Tyr Val Gly Gly Ala
- [2111] 1 5 10
- [2112] <210> 190
- [2113] <211> 363
- [2114] <212> DNA
- [2115] <213> 人工序列
- [2116] <220>
- [2117] <223> 合成寡核苷酸
- [2118] <400> 190
- [2119] gagcagtcgg tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctgagggatc cctgacactc 60
- [2120] acctgcacag cttcttgatt ctcttccagt agcggctact acatgtgctg ggtccgccag 120
- [2121] gctccaggga aggggctgga gtggatcgga tgcattcata gtagtagtgg taatatattac 180
- [2122] tacgcgagct gggcaaaagg ccgattcacc atctccaaaa cctcgtcgac cacgggtggat 240
- [2123] ctgcaattga ccagtctgac agccgcggac acggccacct atttctgtgc gagggattcg 300
- [2124] gaagtttatg gttggaatcc taacgacttg tggggcccag gcaccctggc caccgtctcc 360
- [2125] tca 363
- [2126] <210> 191
- [2127] <211> 333
- [2128] <212> DNA
- [2129] <213> 人工序列
- [2130] <220>
- [2131] <223> 合成寡核苷酸
- [2132] <400> 191
- [2133] gagctcgata tgaccagac tccagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60
- [2134] atcaagtgcc aggccagtca gagcattagt agctacttag cctggtatca gcagaaacca 120
- [2135] gggcagcgtc ccaagctcct gatctatggc gcatccaatc tggcatctgg ggtctcatcg 180
- [2136] cggttcaaag gcagtagatc tgggacacag ttactctca ccatcaccga cctggagtgt 240
- [2137] gacgatgctg ccacttacta ctgtcaatgt agttattatg gtaatagtta tgttgggggg 300
- [2138] gctttcggcg gagggaccga ggtggtggc aaa 333
- [2139] <210> 192
- [2140] <211> 27
- [2141] <212> DNA
- [2142] <213> 人工序列
- [2143] <220>
- [2144] <223> 合成寡核苷酸

- [2145] <400> 192
[2146] ggattctcct tcagtagcgg ctactac 27
[2147] <210> 193
[2148] <211> 21
[2149] <212> DNA
[2150] <213> 人工序列
[2151] <220>
[2152] <223> 合成寡核苷酸
[2153] <400> 193
[2154] atccatagta gtagtggttaa t 21
[2155] <210> 194
[2156] <211> 42
[2157] <212> DNA
[2158] <213> 人工序列
[2159] <220>
[2160] <223> 合成寡核苷酸
[2161] <400> 194
[2162] gcgagggatt cggaagttta tggttggaat cctaacgact tg 42
[2163] <210> 195
[2164] <211> 18
[2165] <212> DNA
[2166] <213> 人工序列
[2167] <220>
[2168] <223> 合成寡核苷酸
[2169] <400> 195
[2170] cagagcatta gtagctac 18
[2171] <210> 196
[2172] <211> 39
[2173] <212> DNA
[2174] <213> 人工序列
[2175] <220>
[2176] <223> 合成寡核苷酸
[2177] <400> 196
[2178] caatgtagttt attatggtaa tagttatggtt gggggggct 39
[2179] <210> 197
[2180] <211> 117
[2181] <212> PRT
[2182] <213> 人工序列
[2183] <220>

[2184]	<223> 合成肽															
[2185]	<400> 197															
[2186]	Glu	Gln	Ser	Val	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Thr
[2187]	1				5					10					15	
[2188]	Pro	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Tyr	Lys	Tyr
[2189]					20					25					30	
[2190]	Asn	Ile	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Tyr	Ile
[2191]					35					40					45	
[2192]	Gly	Ala	Ser	Thr	Tyr	Ala	Gly	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Ile
[2193]					50					55					60	
[2194]	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Arg	Thr	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Lys	Met
[2195]	65						70					75				80
[2196]	Thr	Ser	Pro	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	His
[2197]							85				90					95
[2198]	Ile	Asp	Gly	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Ala	Leu	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu
[2199]							100				105				110	
[2200]	Val	Thr	Ile	Ser	Ser											
[2201]																115
[2202]	<210> 198															
[2203]	<211> 111															
[2204]	<212> PRT															
[2205]	<213> 人工序列															
[2206]	<220>															
[2207]	<223> 合成肽															
[2208]	<400> 198															
[2209]	Glu	Leu	Asp	Leu	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Val	Gly
[2210]	1					5					10					15
[2211]	Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Lys	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Asp	Thr	Trp
[2212]						20					25					30
[2213]	Phe	Gly	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[2214]						35					40					45
[2215]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Pro	Arg	Phe	Lys	Gly
[2216]						50					55					60
[2217]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Leu	Glu	Cys
[2218]	65						70					75				80
[2219]	Ala	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Gly	Val	Arg
[2220]							85					90				95
[2221]	Tyr	Leu	Gly	Gly	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Glu	Ile	Lys	
[2222]							100					105				110

[2223]	<210>	199
[2224]	<211>	8
[2225]	<212>	PRT
[2226]	<213>	人工序列
[2227]	<220>	
[2228]	<223>	合成肽
[2229]	<400>	199
[2230]	Gly Phe Ser Leu Tyr Lys Tyr Asn	
[2231]	1	5
[2232]	<210>	200
[2233]	<211>	7
[2234]	<212>	PRT
[2235]	<213>	人工序列
[2236]	<220>	
[2237]	<223>	合成肽
[2238]	<400>	200
[2239]	Ser Thr Tyr Ala Gly Tyr Thr	
[2240]	1	5
[2241]	<210>	201
[2242]	<211>	13
[2243]	<212>	PRT
[2244]	<213>	人工序列
[2245]	<220>	
[2246]	<223>	合成肽
[2247]	<400>	201
[2248]	Ala Arg His Ile Asp Gly Asp Tyr Ser Gly Tyr Ala Leu	
[2249]	1	5 10
[2250]	<210>	202
[2251]	<211>	6
[2252]	<212>	PRT
[2253]	<213>	人工序列
[2254]	<220>	
[2255]	<223>	合成肽
[2256]	<400>	202
[2257]	Gln Ser Ile Asp Thr Trp	
[2258]	1	5
[2259]	<210>	203
[2260]	<211>	13
[2261]	<212>	PRT

- [2262] <213> 人工序列
- [2263] <220>
- [2264] <223> 合成肽
- [2265] <400> 203
- [2266] Gln Asn Thr Tyr Tyr Gly Val Arg Tyr Leu Gly Gly Ala
- [2267] 1 5 10
- [2268] <210> 204
- [2269] <211> 351
- [2270] <212> DNA
- [2271] <213> 人工序列
- [2272] <220>
- [2273] <223> 合成寡核苷酸
- [2274] <400> 204
- [2275] gagcagtcgg tggaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacacc cctgacactc 60
- [2276] acctgcacag cctctggatt ctccctctat aagtacaaca ttcaatgggt ccgccaggct 120
- [2277] ccagggaagg ggctggaata catcgagacc agtacttatg ctggttacac atactacgcg 180
- [2278] agctgggcga taggccgagt caccatctcc agaacctga ccacggtgga tctgaaaatg 240
- [2279] accagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagacatat tgatggtgat 300
- [2280] tatagtggat acgccttgtg gggcccaggc accctgggtca ccactctctc a 351
- [2281] <210> 205
- [2282] <211> 333
- [2283] <212> DNA
- [2284] <213> 人工序列
- [2285] <220>
- [2286] <223> 合成寡核苷酸
- [2287] <400> 205
- [2288] gagctcgatc tgacctcagac accagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
- [2289] atcaagtgcc aggccagtca gagcattgat acttggttcg gctggtatca gcagaaacca 120
- [2290] gggcagtcct ccaagctcct gatctatggt gcatccaaac tggcatctgg ggtcccaccg 180
- [2291] cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag ttactctca ccatcagcga cctggagtgt 240
- [2292] gccgatgctg ccacttacta ctgtcaaaac acttattatg gtgttcgtta tcttggaggt 300
- [2293] gctttcggcg gagggaccga ggtggaaatc aaa 333
- [2294] <210> 206
- [2295] <211> 24
- [2296] <212> DNA
- [2297] <213> 人工序列
- [2298] <220>
- [2299] <223> 合成寡核苷酸
- [2300] <400> 206

- [2301] ggattctccc tctataagta caac 24
- [2302] <210> 207
- [2303] <211> 21
- [2304] <212> DNA
- [2305] <213> 人工序列
- [2306] <220>
- [2307] <223> 合成寡核苷酸
- [2308] <400> 207
- [2309] agtacttatg ctggttacac a 21
- [2310] <210> 208
- [2311] <211> 39
- [2312] <212> DNA
- [2313] <213> 人工序列
- [2314] <220>
- [2315] <223> 合成寡核苷酸
- [2316] <400> 208
- [2317] gccagacata ttgatggtga ttatagtgga tacgccttg 39
- [2318] <210> 209
- [2319] <211> 18
- [2320] <212> DNA
- [2321] <213> 人工序列
- [2322] <220>
- [2323] <223> 合成寡核苷酸
- [2324] <400> 209
- [2325] cagagcattg atacttgg 18
- [2326] <210> 210
- [2327] <211> 39
- [2328] <212> DNA
- [2329] <213> 人工序列
- [2330] <220>
- [2331] <223> 合成寡核苷酸
- [2332] <400> 210
- [2333] caaaacactt attatggtgt tcgttatctt ggaggtgct 39
- [2334] <210> 211
- [2335] <211> 116
- [2336] <212> PRT
- [2337] <213> 人工序列
- [2338] <220>
- [2339] <223> 合成肽

[2340]	<400> 211
[2341]	Ala Ala Val Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[2342]	1 5 10 15
[2343]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Tyr Lys Tyr Asn
[2344]	20 25 30
[2345]	Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
[2346]	35 40 45
[2347]	Ala Ser Thr Tyr Ala Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[2348]	50 55 60
[2349]	Arg Val Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
[2350]	65 70 75 80
[2351]	Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg His Ile
[2352]	85 90 95
[2353]	Asp Gly Asp Tyr Ser Gly Tyr Ala Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
[2354]	100 105 110
[2355]	Thr Val Ser Ser
[2356]	115
[2357]	<210> 212
[2358]	<211> 111
[2359]	<212> PRT
[2360]	<213> 人工序列
[2361]	<220>
[2362]	<223> 合成肽
[2363]	<400> 212
[2364]	Glu Leu Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[2365]	1 5 10 15
[2366]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Trp
[2367]	20 25 30
[2368]	Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[2369]	35 40 45
[2370]	Tyr Gly Pro Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Lys Gly
[2371]	50 55 60
[2372]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
[2373]	65 70 75 80
[2374]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Phe Gly Val Asp
[2375]	85 90 95
[2376]	Tyr Leu Gly Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
[2377]	100 105 110
[2378]	<210> 213

[2379]	<211> 8
[2380]	<212> PRT
[2381]	<213> 人工序列
[2382]	<220>
[2383]	<223> 合成肽
[2384]	<400> 213
[2385]	Gly Phe Ser Leu Tyr Lys Tyr Asn
[2386]	1 5
[2387]	<210> 214
[2388]	<211> 7
[2389]	<212> PRT
[2390]	<213> 人工序列
[2391]	<220>
[2392]	<223> 合成肽
[2393]	<400> 214
[2394]	Ser Thr Tyr Ala Gly Tyr Thr
[2395]	1 5
[2396]	<210> 215
[2397]	<211> 13
[2398]	<212> PRT
[2399]	<213> 人工序列
[2400]	<220>
[2401]	<223> 合成肽
[2402]	<400> 215
[2403]	Ala Arg His Ile Asp Gly Asp Tyr Ser Gly Tyr Ala Leu
[2404]	1 5 10
[2405]	<210> 216
[2406]	<211> 6
[2407]	<212> PRT
[2408]	<213> 人工序列
[2409]	<220>
[2410]	<223> 合成肽
[2411]	<400> 216
[2412]	Gln Ser Ile Gly Thr Trp
[2413]	1 5
[2414]	<210> 217
[2415]	<211> 13
[2416]	<212> PRT
[2417]	<213> 人工序列

[2418]	<220>	
[2419]	<223>	合成肽
[2420]	<400>	217
[2421]	Gln Ser Thr Tyr Phe Gly Val Asp Tyr Leu Gly Gly Thr	
[2422]	1	5 10
[2423]	<210>	218
[2424]	<211>	348
[2425]	<212>	DNA
[2426]	<213>	人工序列
[2427]	<220>	
[2428]	<223>	合成寡核苷酸
[2429]	<400>	218
[2430]	gcagcgggtga aggagtcggg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc	60
[2431]	tgcacagcct ctggattctc cctctataag tacaatatac aatgggtccg ccaggtcca	120
[2432]	gggaaggggc tggaatacat cggagccagt acttatgctg gttacacata ctacgcgagc	180
[2433]	tgggcaaaag gccgagtcac catctccaga acctcgacca cgggtgatct gaaaatgacc	240
[2434]	agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgccg gacatatga tgggtgattat	300
[2435]	agtggatacg ccttgtgggg cccaggcacc ctggtcaccg tctcctca	348
[2436]	<210>	219
[2437]	<211>	333
[2438]	<212>	DNA
[2439]	<213>	人工序列
[2440]	<220>	
[2441]	<223>	合成寡核苷酸
[2442]	<400>	219
[2443]	gagctcgtgc tgaccagac accagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc	60
[2444]	atcaagtgcc aggccagtca gagcattggt acttggttcg cctggtatca gcagaaacca	120
[2445]	gggcagtctc ccaagctcct gatctatggt ccatccaaac tggcatctgg ggtcccaccg	180
[2446]	cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag ttactctca ccatcagcga cctggagtgt	240
[2447]	gccgatgctg ccacttacta ctgtcaaage acttatttcg gtgttgatta tcttggaggt	300
[2448]	actttcggcg gagggaccga ggtggaaatc aaa	333
[2449]	<210>	220
[2450]	<211>	24
[2451]	<212>	DNA
[2452]	<213>	人工序列
[2453]	<220>	
[2454]	<223>	合成寡核苷酸
[2455]	<400>	220
[2456]	ggattctccc tctataagta caat	24

- [2457] <210> 221
[2458] <211> 21
[2459] <212> DNA
[2460] <213> 人工序列
[2461] <220>
[2462] <223> 合成寡核苷酸
[2463] <400> 221
[2464] agtacttatg ctggttacac a 21
[2465] <210> 222
[2466] <211> 39
[2467] <212> DNA
[2468] <213> 人工序列
[2469] <220>
[2470] <223> 合成寡核苷酸
[2471] <400> 222
[2472] gccagacata ttgatggtga ttatagtga tacgccttg 39
[2473] <210> 223
[2474] <211> 18
[2475] <212> DNA
[2476] <213> 人工序列
[2477] <220>
[2478] <223> 合成寡核苷酸
[2479] <400> 223
[2480] cagagcattg gtacttgg 18
[2481] <210> 224
[2482] <211> 39
[2483] <212> DNA
[2484] <213> 人工序列
[2485] <220>
[2486] <223> 合成寡核苷酸
[2487] <400> 224
[2488] caaagcactt atttcggtgt tgattatctt ggaggtact 39
[2489] <210> 225
[2490] <211> 116
[2491] <212> PRT
[2492] <213> 人工序列
[2493] <220>
[2494] <223> 合成肽
[2495] <400> 225

[2496]	Ala	Ala	Val	Lys	Glu	Ser	Gly	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Pro	Gly	Thr	Pro
[2497]	1			5					10					15		
[2498]	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Tyr	Lys	Tyr	Asn
[2499]				20					25					30		
[2500]	Ile	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Tyr	Ile	Gly
[2501]				35					40					45		
[2502]	Ala	Ser	Thr	Tyr	Ala	Gly	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	Lys	Gly
[2503]				50					55					60		
[2504]	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Arg	Thr	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Leu	Lys	Met	Thr
[2505]	65					70						75				80
[2506]	Ser	Pro	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	His	Ile
[2507]					85					90					95	
[2508]	Asp	Gly	Asp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Ala	Leu	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val
[2509]					100				105						110	
[2510]	Thr	Val	Ser	Ser												
[2511]					115											
[2512]	<210>	226														
[2513]	<211>	110														
[2514]	<212>	PRT														
[2515]	<213>	人工序列														
[2516]	<220>															
[2517]	<223>	合成肽														
[2518]	<400>	226														
[2519]	Glu	Leu	Val	Leu	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Ala	Ala	Val	Gly
[2520]	1				5					10					15	
[2521]	Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Lys	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Gly	Thr	Trp
[2522]					20					25					30	
[2523]	Phe	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[2524]					35					40					45	
[2525]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Asn	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Lys	Gly
[2526]					50					55					60	
[2527]	Ile	Arg	Ser	Gly	Thr	Glu	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Leu	Glu	Cys
[2528]	65					70						75				80
[2529]	Ala	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Cys	Ser	Asp	Val	Gly	Asn	Thr
[2530]					85					90					95	
[2531]	Tyr	Gly	Ala	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Glu	Ile	Asn		
[2532]					100					105					110	
[2533]	<210>	227														
[2534]	<211>	8														

[2535]	<212>	PRT
[2536]	<213>	人工序列
[2537]	<220>	
[2538]	<223>	合成肽
[2539]	<400>	227
[2540]	Gly Phe Ser Leu Tyr Lys Tyr Asn	
[2541]	1	5
[2542]	<210>	228
[2543]	<211>	7
[2544]	<212>	PRT
[2545]	<213>	人工序列
[2546]	<220>	
[2547]	<223>	合成肽
[2548]	<400>	228
[2549]	Ser Thr Tyr Ala Gly Tyr Thr	
[2550]	1	5
[2551]	<210>	229
[2552]	<211>	13
[2553]	<212>	PRT
[2554]	<213>	人工序列
[2555]	<220>	
[2556]	<223>	合成肽
[2557]	<400>	229
[2558]	Ala Arg His Ile Asp Gly Asp Tyr Ser Gly Tyr Ala Leu	
[2559]	1	5 10
[2560]	<210>	230
[2561]	<211>	6
[2562]	<212>	PRT
[2563]	<213>	人工序列
[2564]	<220>	
[2565]	<223>	合成肽
[2566]	<400>	230
[2567]	Gln Ser Ile Gly Thr Trp	
[2568]	1	5
[2569]	<210>	231
[2570]	<211>	12
[2571]	<212>	PRT
[2572]	<213>	人工序列
[2573]	<220>	

- [2574] <223> 合成肽
- [2575] <400> 231
- [2576] Gln Cys Ser Asp Val Gly Asn Thr Tyr Gly Ala Ala
- [2577] 1 5 10
- [2578] <210> 232
- [2579] <211> 348
- [2580] <212> DNA
- [2581] <213> 人工序列
- [2582] <220>
- [2583] <223> 合成寡核苷酸
- [2584] <400> 232
- [2585] gcagcgggtga aggagtcggg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
- [2586] tgcacagcct ctggattctc cctctataag tacaatatac aatgggtccg ccaggctcca 120
- [2587] gggaaggggc tggaatacat cggagccagt acttatgctg gttacacata ctacgcgagc 180
- [2588] tgggcaaaag gccgagtcac catctccaga acctcgacca cgggtggatct gaaaatgacc 240
- [2589] agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcc aacatattga tgggtgattat 300
- [2590] agtggatacg ccttgtgggg cccaggcacc ctggtcaccg tctctca 348
- [2591] <210> 233
- [2592] <211> 330
- [2593] <212> DNA
- [2594] <213> 人工序列
- [2595] <220>
- [2596] <223> 合成寡核苷酸
- [2597] <400> 233
- [2598] gagctcgtgc tgaccagac accagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
- [2599] atcaagtgcc aggccagtca gagcattggg acttggttcg cctgggtatca gcagaaacca 120
- [2600] gggcagtcct ccaagctcct gatctatggg gcatccaatc tggcatctgg ggtctcatcg 180
- [2601] cggttcaaag gcattagatc tgggacagaa tacactctca ccatcagcga cctggagtgt 240
- [2602] gccgatgctg ccacttacta ttgtcaatgt tctgatgttg gtaatactta tggcgctgct 300
- [2603] ttcggcggag ggaccgaggt ggaaatcaac 330
- [2604] <210> 234
- [2605] <211> 24
- [2606] <212> DNA
- [2607] <213> 人工序列
- [2608] <220>
- [2609] <223> 合成寡核苷酸
- [2610] <400> 234
- [2611] ggattctccc tctataagta caat 24
- [2612] <210> 235

- [2613] <211> 21
[2614] <212> DNA
[2615] <213> 人工序列
[2616] <220>
[2617] <223> 合成寡核苷酸
[2618] <400> 235
[2619] agtacttatg ctggttacac a 21
[2620] <210> 236
[2621] <211> 39
[2622] <212> DNA
[2623] <213> 人工序列
[2624] <220>
[2625] <223> 合成寡核苷酸
[2626] <400> 236
[2627] gccagacata ttgatggtga ttatagtgga tacgccttg 39
[2628] <210> 237
[2629] <211> 18
[2630] <212> DNA
[2631] <213> 人工序列
[2632] <220>
[2633] <223> 合成寡核苷酸
[2634] <400> 237
[2635] cagagcattg gtacttgg 18
[2636] <210> 238
[2637] <211> 36
[2638] <212> DNA
[2639] <213> 人工序列
[2640] <220>
[2641] <223> 合成寡核苷酸
[2642] <400> 238
[2643] caatgttctg atgttggtaa tacttatggc gctgct 36
[2644] <210> 239
[2645] <211> 116
[2646] <212> PRT
[2647] <213> 人工序列
[2648] <220>
[2649] <223> 合成肽
[2650] <400> 239
[2651] Gln Ser Val Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

[2652]	1	5	10	15
[2653]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Tyr Lys Tyr Asn			
[2654]	20	25	30	
[2655]	Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly			
[2656]	35	40	45	
[2657]	Ala Ser Thr Tyr Ala Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly			
[2658]	50	55	60	
[2659]	Arg Val Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr			
[2660]	65	70	75	80
[2661]	Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg His Ile			
[2662]	85	90	95	
[2663]	Asp Gly Asp Tyr Ser Gly Tyr Ala Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val			
[2664]	100	105	110	
[2665]	Thr Ile Ser Ser			
[2666]	115			
[2667]	<210> 240			
[2668]	<211> 111			
[2669]	<212> PRT			
[2670]	<213> 人工序列			
[2671]	<220>			
[2672]	<223> 合成肽			
[2673]	<400> 240			
[2674]	Glu Leu Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly			
[2675]	1	5	10	15
[2676]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Trp			
[2677]	20	25	30	
[2678]	Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile			
[2679]	35	40	45	
[2680]	Tyr Gly Pro Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Lys Gly			
[2681]	50	55	60	
[2682]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys			
[2683]	65	70	75	80
[2684]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr Tyr Phe Gly Val Asp			
[2685]	85	90	95	
[2686]	Tyr Leu Gly Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys			
[2687]	100	105	110	
[2688]	<210> 241			
[2689]	<211> 8			
[2690]	<212> PRT			

[2691]	<213>	人工序列
[2692]	<220>	
[2693]	<223>	合成肽
[2694]	<400>	241
[2695]	Gly Phe Ser Leu Tyr Lys Tyr Asn	
[2696]	1	5
[2697]	<210>	242
[2698]	<211>	7
[2699]	<212>	PRT
[2700]	<213>	人工序列
[2701]	<220>	
[2702]	<223>	合成肽
[2703]	<400>	242
[2704]	Ser Thr Tyr Ala Gly Tyr Thr	
[2705]	1	5
[2706]	<210>	243
[2707]	<211>	13
[2708]	<212>	PRT
[2709]	<213>	人工序列
[2710]	<220>	
[2711]	<223>	合成肽
[2712]	<400>	243
[2713]	Ala Arg His Ile Asp Gly Asp Tyr Ser Gly Tyr Ala Leu	
[2714]	1	5 10
[2715]	<210>	244
[2716]	<211>	6
[2717]	<212>	PRT
[2718]	<213>	人工序列
[2719]	<220>	
[2720]	<223>	合成肽
[2721]	<400>	244
[2722]	Gln Ser Ile Gly Thr Trp	
[2723]	1	5
[2724]	<210>	245
[2725]	<211>	13
[2726]	<212>	PRT
[2727]	<213>	人工序列
[2728]	<220>	
[2729]	<223>	合成肽

- [2730] <400> 245
- [2731] Gln Ser Thr Tyr Phe Gly Val Asp Tyr Leu Gly Gly Thr
- [2732] 1 5 10
- [2733] <210> 246
- [2734] <211> 348
- [2735] <212> DNA
- [2736] <213> 人工序列
- [2737] <220>
- [2738] <223> 合成寡核苷酸
- [2739] <400> 246
- [2740] cagtcggtga aggagtcagg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
- [2741] tgcacagcct ctggattctc cctctataag tacaatatac aatgggtccg ccaggctcca 120
- [2742] gggaaggggc tggaatacat cggagccagt acttatgctg gttacacata ctacgcgagc 180
- [2743] tgggcaaaag gccgagtcac catctccaga acctcgacca cgggtggatct gaaaatgacc 240
- [2744] agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gacatatga tggtgattat 300
- [2745] agtggatacg ccttgtgggg cccaggcacc ctggtcacca tctcctca 348
- [2746] <210> 247
- [2747] <211> 333
- [2748] <212> DNA
- [2749] <213> 人工序列
- [2750] <220>
- [2751] <223> 合成寡核苷酸
- [2752] <400> 247
- [2753] gagctcgtgc tgaccagac accagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
- [2754] atcaagtgcc aggccagtca gagcattggt acttggttcg cctgggtatca gcagaaacca 120
- [2755] gggcagtcct ccaagctcct gatctatggt ccatccaaac tggcatctgg ggtcccaccg 180
- [2756] cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag ttactctca ccatcagcga cctggagtgt 240
- [2757] gccgatgctg ccacttacta ctgtcaaagc acttatttcg gtgttgatta tcttggaggt 300
- [2758] actttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaa 333
- [2759] <210> 248
- [2760] <211> 24
- [2761] <212> DNA
- [2762] <213> 人工序列
- [2763] <220>
- [2764] <223> 合成寡核苷酸
- [2765] <400> 248
- [2766] ggattctccc tctataagta caat 24
- [2767] <210> 249
- [2768] <211> 21

[2769]	<212> DNA
[2770]	<213> 人工序列
[2771]	<220>
[2772]	<223> 合成寡核苷酸
[2773]	<400> 249
[2774]	agtacttatg ctggttacac a 21
[2775]	<210> 250
[2776]	<211> 39
[2777]	<212> DNA
[2778]	<213> 人工序列
[2779]	<220>
[2780]	<223> 合成寡核苷酸
[2781]	<400> 250
[2782]	gccagacata ttgatggtga ttatagtgga tacgccttg 39
[2783]	<210> 251
[2784]	<211> 18
[2785]	<212> DNA
[2786]	<213> 人工序列
[2787]	<220>
[2788]	<223> 合成寡核苷酸
[2789]	<400> 251
[2790]	cagagcattg gtacttgg 18
[2791]	<210> 252
[2792]	<211> 39
[2793]	<212> DNA
[2794]	<213> 人工序列
[2795]	<220>
[2796]	<223> 合成寡核苷酸
[2797]	<400> 252
[2798]	caaagcactt atttcggtgt tgattatctt ggaggtact 39
[2799]	<210> 253
[2800]	<211> 116
[2801]	<212> PRT
[2802]	<213> 人工序列
[2803]	<220>
[2804]	<223> 合成肽
[2805]	<400> 253
[2806]	Gln Ser Val Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
[2807]	1 5 10 15

[2808]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Leu Tyr Lys Tyr Asn
[2809]	20 25 30
[2810]	Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile Gly
[2811]	35 40 45
[2812]	Ala Ser Thr Tyr Ala Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
[2813]	50 55 60
[2814]	Arg Val Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
[2815]	65 70 75 80
[2816]	Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg His Ile
[2817]	85 90 95
[2818]	Asp Gly Asp Tyr Ser Gly Tyr Ala Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
[2819]	100 105 110
[2820]	Thr Ile Ser Ser
[2821]	115
[2822]	<210> 254
[2823]	<211> 111
[2824]	<212> PRT
[2825]	<213> 人工序列
[2826]	<220>
[2827]	<223> 合成肽
[2828]	<400> 254
[2829]	Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[2830]	1 5 10 15
[2831]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Trp
[2832]	20 25 30
[2833]	Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[2834]	35 40 45
[2835]	Tyr Gly Pro Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Lys Gly
[2836]	50 55 60
[2837]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
[2838]	65 70 75 80
[2839]	Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Asn Gly Gly Ser Ile Ser
[2840]	85 90 95
[2841]	Asn Gly Trp Gly Ser Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[2842]	100 105 110
[2843]	<210> 255
[2844]	<211> 8
[2845]	<212> PRT
[2846]	<213> 人工序列

[2847]	<220>
[2848]	<223> 合成肽
[2849]	<400> 255
[2850]	Gly Phe Ser Leu Tyr Lys Tyr Asn
[2851]	1 5
[2852]	<210> 256
[2853]	<211> 7
[2854]	<212> PRT
[2855]	<213> 人工序列
[2856]	<220>
[2857]	<223> 合成肽
[2858]	<400> 256
[2859]	Ser Thr Tyr Ala Gly Tyr Thr
[2860]	1 5
[2861]	<210> 257
[2862]	<211> 13
[2863]	<212> PRT
[2864]	<213> 人工序列
[2865]	<220>
[2866]	<223> 合成肽
[2867]	<400> 257
[2868]	Ala Arg His Ile Asp Gly Asp Tyr Ser Gly Tyr Ala Leu
[2869]	1 5 10
[2870]	<210> 258
[2871]	<211> 6
[2872]	<212> PRT
[2873]	<213> 人工序列
[2874]	<220>
[2875]	<223> 合成肽
[2876]	<400> 258
[2877]	Gln Ser Ile Gly Thr Trp
[2878]	1 5
[2879]	<210> 259
[2880]	<211> 13
[2881]	<212> PRT
[2882]	<213> 人工序列
[2883]	<220>
[2884]	<223> 合成肽
[2885]	<400> 259

[2886]	Gln Ser Asn Gly Gly Ser Ile Ser Asn Gly Trp Gly Ser
[2887]	1 5 10
[2888]	<210> 260
[2889]	<211> 348
[2890]	<212> DNA
[2891]	<213> 人工序列
[2892]	<220>
[2893]	<223> 合成寡核苷酸
[2894]	<400> 260
[2895]	cagtcggtga aggagtcgagg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60
[2896]	tgcacagcct ctggattctc cctctataag tacaatatac aatgggtccg ccaggctcca 120
[2897]	gggaaggggc tggaatacat cggagccagt acttatgctg gttacacata ctacgcgagc 180
[2898]	tgggcaaaag gccgagtcac catctccaga acctcgacca cgggtggatct gaaaatgacc 240
[2899]	agtccgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gacatattga tgggtgattat 300
[2900]	agtggatacg ccttgtgggg cccaggcacc ctggtcacca tctcctca 348
[2901]	<210> 261
[2902]	<211> 333
[2903]	<212> DNA
[2904]	<213> 人工序列
[2905]	<220>
[2906]	<223> 合成寡核苷酸
[2907]	<400> 261
[2908]	gagctcgtga tgaccagac accagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
[2909]	atcaagtgcc aggccagtca gagcattggt acttggttcg cctggatatca gcagaaacca 120
[2910]	gggcagtctc ccaagctcct gatctatggt ccatccaaac tggcatctgg ggtcccaccg 180
[2911]	cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag ttactctca ccatcagcga cctggagtgt 240
[2912]	gacgatgctg ccacttacta ctgtcaaagc aatgggtgta gtattagtaa tgggtggggt 300
[2913]	agtttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaa 333
[2914]	<210> 262
[2915]	<211> 24
[2916]	<212> DNA
[2917]	<213> 人工序列
[2918]	<220>
[2919]	<223> 合成寡核苷酸
[2920]	<400> 262
[2921]	ggattctccc tctataagta caat 24
[2922]	<210> 263
[2923]	<211> 21
[2924]	<212> DNA

- [2925] <213> 人工序列
- [2926] <220>
- [2927] <223> 合成寡核苷酸
- [2928] <400> 263
- [2929] agtacttatg ctggttacac a 21
- [2930] <210> 264
- [2931] <211> 39
- [2932] <212> DNA
- [2933] <213> 人工序列
- [2934] <220>
- [2935] <223> 合成寡核苷酸
- [2936] <400> 264
- [2937] gccagacata ttgatggtga ttatagtgga tacgccttg 39
- [2938] <210> 265
- [2939] <211> 18
- [2940] <212> DNA
- [2941] <213> 人工序列
- [2942] <220>
- [2943] <223> 合成寡核苷酸
- [2944] <400> 265
- [2945] cagagcattg gtacttgg 18
- [2946] <210> 266
- [2947] <211> 39
- [2948] <212> DNA
- [2949] <213> 人工序列
- [2950] <220>
- [2951] <223> 合成寡核苷酸
- [2952] <400> 266
- [2953] caaagcaatg gtggtagtat tagtaatggt tgggtagt 39
- [2954] <210> 267
- [2955] <211> 121
- [2956] <212> PRT
- [2957] <213> 人工序列
- [2958] <220>
- [2959] <223> 合成肽
- [2960] <400> 267
- [2961] Gln Ser Val Lys Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser
- [2962] 1 5 10 15
- [2963] Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ser Tyr

[2964]		20		25		30													
[2965]	Tyr	Met	Cys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile			
[2966]			35					40					45						
[2967]	Ala	Cys	Ile	Tyr	Thr	Gly	Ser	Thr	Ser	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp			
[2968]		50					55					60							
[2969]	Val	Asn	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Lys	Thr	Pro	Ser	Thr	Thr	Val	Thr			
[2970]	65					70				75						80			
[2971]	Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Thr	Val	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys			
[2972]				85					90				95						
[2973]	Ser	Arg	Lys	Leu	Thr	Asn	Phe	Asn	Gly	Ala	Tyr	Leu	Asp	Leu	Trp	Gly			
[2974]			100					105				110							
[2975]	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Ile	Ser	Ser										
[2976]			115				120												
[2977]	<210>	268																	
[2978]	<211>	110																	
[2979]	<212>	PRT																	
[2980]	<213>	人工序列																	
[2981]	<220>																		
[2982]	<223>	合成肽																	
[2983]	<400>	268																	
[2984]	Glu	Leu	Val	Leu	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ser	Val	Glu	Ala	Ala	Val	Gly			
[2985]	1			5				10				15							
[2986]	Gly	Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Asn	Leu			
[2987]			20					25				30							
[2988]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Arg	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile			
[2989]		35					40					45							
[2990]	Tyr	Arg	Ala	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Lys	Gly			
[2991]		50					55					60							
[2992]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Val	Gln	Cys			
[2993]	65					70				75						80			
[2994]	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Tyr	Thr	Ser	Asn	Asn			
[2995]				85					90				95						
[2996]	Val	Asp	Asn	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Glu	Ile	Lys					
[2997]			100					105				110							
[2998]	<210>	269																	
[2999]	<211>	9																	
[3000]	<212>	PRT																	
[3001]	<213>	人工序列																	
[3002]	<220>																		

[3003]	<223>	合成肽
[3004]	<400>	269
[3005]	Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ser Tyr Tyr	
[3006]	1	5
[3007]	<210>	270
[3008]	<211>	9
[3009]	<212>	PRT
[3010]	<213>	人工序列
[3011]	<220>	
[3012]	<223>	合成肽
[3013]	<400>	270
[3014]	Ile Tyr Thr Gly Ser Thr Ser Gly Thr	
[3015]	1	5
[3016]	<210>	271
[3017]	<211>	14
[3018]	<212>	PRT
[3019]	<213>	人工序列
[3020]	<220>	
[3021]	<223>	合成肽
[3022]	<400>	271
[3023]	Ser Arg Lys Leu Thr Asn Phe Asn Gly Ala Tyr Leu Asp Leu	
[3024]	1	5 10
[3025]	<210>	272
[3026]	<211>	6
[3027]	<212>	PRT
[3028]	<213>	人工序列
[3029]	<220>	
[3030]	<223>	合成肽
[3031]	<400>	272
[3032]	Gln Ser Ile Ser Asn Leu	
[3033]	1	5
[3034]	<210>	273
[3035]	<211>	12
[3036]	<212>	PRT
[3037]	<213>	人工序列
[3038]	<220>	
[3039]	<223>	合成肽
[3040]	<400>	273
[3041]	Gln Gln Gly Tyr Thr Ser Asn Asn Val Asp Asn Ala	

[3042]	1	5	10
[3043]	<210>	274	
[3044]	<211>	363	
[3045]	<212>	DNA	
[3046]	<213>	人工序列	
[3047]	<220>		
[3048]	<223>	合成寡核苷酸	
[3049]	<400>	274	
[3050]	cagtcggtga	aggagtccgg	gggagacctg gtcaagcctg agggatccct gacactcacc 60
[3051]	tgcaaagcct	ctggattctc	cttcagtaat agttattaca tgtgctgggt ccgccaggct 120
[3052]	ccagggaagg	ggctggagtg	gatcgcatgc atttatactg gtagtactag tggcacttac 180
[3053]	tacgcgagct	gggtgaatgg	ccgattcacc atctccaaaa ccccgtcgac cacggtgact 240
[3054]	ctgcaaatga	ccagtctgac	agtcgcggac acggccacct atttctgttc gagaaagctt 300
[3055]	accaatttca	atggtgctta	tttagatttg tggggcccag gcaccctggc caccatctcc 360
[3056]	tca	363	
[3057]	<210>	275	
[3058]	<211>	330	
[3059]	<212>	DNA	
[3060]	<213>	人工序列	
[3061]	<220>		
[3062]	<223>	合成寡核苷酸	
[3063]	<400>	275	
[3064]	gagctcgtgc	tgaccagac	accagcctcc gtggaggcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
[3065]	atcaattgcc	aggccagtca	gagcattagc aacctcttag cctggtatca gcagaaacca 120
[3066]	gggcagcgtc	ccaagctcct	gatctacagg gcatccactc tggcatctgg ggtctcatcg 180
[3067]	cggttcaaag	gcagtggatc	tgggacagag tacactctca ccatcagcgg cgtgcagtgt 240
[3068]	gacgatgctg	ccacttacta	ctgtcaacag gggtatacta gtaataatgt cgataatgct 300
[3069]	ttcggcggag	ggaccgaggt	ggaaatcaaa 330
[3070]	<210>	276	
[3071]	<211>	27	
[3072]	<212>	DNA	
[3073]	<213>	人工序列	
[3074]	<220>		
[3075]	<223>	合成寡核苷酸	
[3076]	<400>	276	
[3077]	ggattctcct	tcagtaatag	ttattac 27
[3078]	<210>	277	
[3079]	<211>	27	
[3080]	<212>	DNA	

- [3081] <213> 人工序列
[3082] <220>
[3083] <223> 合成寡核苷酸
[3084] <400> 277
[3085] atttatactg gtagtactag tggcact 27
[3086] <210> 278
[3087] <211> 42
[3088] <212> DNA
[3089] <213> 人工序列
[3090] <220>
[3091] <223> 合成寡核苷酸
[3092] <400> 278
[3093] tcgagaaagc ttaccaattd caatggtgct tatttagatt tg 42
[3094] <210> 279
[3095] <211> 18
[3096] <212> DNA
[3097] <213> 人工序列
[3098] <220>
[3099] <223> 合成寡核苷酸
[3100] <400> 279
[3101] cagagcatta gcaacctc 18
[3102] <210> 280
[3103] <211> 36
[3104] <212> DNA
[3105] <213> 人工序列
[3106] <220>
[3107] <223> 合成寡核苷酸
[3108] <400> 280
[3109] caacagggtt atactagtaa taatgtcgat aatgct 36
[3110] <210> 281
[3111] <211> 121
[3112] <212> PRT
[3113] <213> 人工序列
[3114] <220>
[3115] <223> 合成肽
[3116] <400> 281
[3117] Gln Ser Val Lys Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser
[3118] 1 5 10 15
[3119] Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ser Tyr

148

[3159]	<223>	合成肽
[3160]	<400>	283
[3161]	Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ser Tyr Tyr	
[3162]	1	5
[3163]	<210>	284
[3164]	<211>	9
[3165]	<212>	PRT
[3166]	<213>	人工序列
[3167]	<220>	
[3168]	<223>	合成肽
[3169]	<400>	284
[3170]	Ile Tyr Thr Gly Ser Thr Ser Gly Thr	
[3171]	1	5
[3172]	<210>	285
[3173]	<211>	14
[3174]	<212>	PRT
[3175]	<213>	人工序列
[3176]	<220>	
[3177]	<223>	合成肽
[3178]	<400>	285
[3179]	Ser Arg Lys Leu Thr Asn Phe Asn Gly Ala Tyr Leu Asp Leu	
[3180]	1	5 10
[3181]	<210>	286
[3182]	<211>	6
[3183]	<212>	PRT
[3184]	<213>	人工序列
[3185]	<220>	
[3186]	<223>	合成肽
[3187]	<400>	286
[3188]	Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr	
[3189]	1	5
[3190]	<210>	287
[3191]	<211>	10
[3192]	<212>	PRT
[3193]	<213>	人工序列
[3194]	<220>	
[3195]	<223>	合成肽
[3196]	<400>	287
[3197]	Gln Ala Asn Asn Gly Gly Ser Asp Asn Asn	

[3198]	1	5	10
[3199]	<210>	288	
[3200]	<211>	363	
[3201]	<212>	DNA	
[3202]	<213>	人工序列	
[3203]	<220>		
[3204]	<223>	合成寡核苷酸	
[3205]	<400>	288	
[3206]	cagtcggtga	aggagtccgg	gggagacctg gtcaagcctg agggatccct gacactcacc 60
[3207]	tgcaaagcct	ctggattctc	cttcagtaat agttattaca tgtgctgggt ccgccaggct 120
[3208]	ccagggaagg	ggctggagtg	gategcatgc atttatactg gtagtactag tggcacttac 180
[3209]	tacgcgagct	gggtgaatgg	ccgattcacc atctccaaaa ccccgtcgac cacggtgact 240
[3210]	ctgcaaatga	ccagtctgac	agtcgcggac acggccacct atttctgttc gagaaagctt 300
[3211]	accaatttca	atggtgctta	tttagatttg tggggcccag gcaccctggt caccatctcc 360
[3212]	tca	363	
[3213]	<210>	289	
[3214]	<211>	324	
[3215]	<212>	DNA	
[3216]	<213>	人工序列	
[3217]	<220>		
[3218]	<223>	合成寡核苷酸	
[3219]	<400>	289	
[3220]	gagctcgtga	tgaccagac	tccatcctcc gtggaggcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
[3221]	atcaagtgcc	aggccagtca	gagcatttac agctacttag cctggtatca gcagaaacca 120
[3222]	gggcagcctc	ccaaggtcct	gatctacaag gcttccactc tggcatctgg ggtcccatcg 180
[3223]	cggttcaaag	gcagtggatc	tgggacagac ttactctca ccattagcga cctggagtgt 240
[3224]	gccgatgctg	ccacttacta	ctgtcaagct aataatggtg gtagtgataa taatttcggc 300
[3225]	ggagggaccg	aggtggaaat	caaa 324
[3226]	<210>	290	
[3227]	<211>	27	
[3228]	<212>	DNA	
[3229]	<213>	人工序列	
[3230]	<220>		
[3231]	<223>	合成寡核苷酸	
[3232]	<400>	290	
[3233]	ggattctcct	tcagtaatag	ttattac 27
[3234]	<210>	291	
[3235]	<211>	27	
[3236]	<212>	DNA	

- [3237] <213> 人工序列
- [3238] <220>
- [3239] <223> 合成寡核苷酸
- [3240] <400> 291
- [3241] atttatactg gtagtactag tggcact 27
- [3242] <210> 292
- [3243] <211> 42
- [3244] <212> DNA
- [3245] <213> 人工序列
- [3246] <220>
- [3247] <223> 合成寡核苷酸
- [3248] <400> 292
- [3249] tcgagaaagc ttaccaattt caatggtgct tatttagatt tg 42
- [3250] <210> 293
- [3251] <211> 18
- [3252] <212> DNA
- [3253] <213> 人工序列
- [3254] <220>
- [3255] <223> 合成寡核苷酸
- [3256] <400> 293
- [3257] cagagcattt acagctac 18
- [3258] <210> 294
- [3259] <211> 30
- [3260] <212> DNA
- [3261] <213> 人工序列
- [3262] <220>
- [3263] <223> 合成寡核苷酸
- [3264] <400> 294
- [3265] caagctaata atggtggtag tgataataat 30
- [3266] <210> 295
- [3267] <211> 121
- [3268] <212> PRT
- [3269] <213> 人工序列
- [3270] <220>
- [3271] <223> 合成肽
- [3272] <400> 295
- [3273] Gln Ser Val Lys Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser
- [3274] 1 5 10 15
- [3275] Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ser Tyr

152

- [3315] <223> 合成肽
[3316] <400> 297
[3317] Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ser Tyr Tyr
[3318] 1 5
[3319] <210> 298
[3320] <211> 9
[3321] <212> PRT
[3322] <213> 人工序列
[3323] <220>
[3324] <223> 合成肽
[3325] <400> 298
[3326] Ile Tyr Thr Gly Ser Thr Ser Gly Thr
[3327] 1 5
[3328] <210> 299
[3329] <211> 14
[3330] <212> PRT
[3331] <213> 人工序列
[3332] <220>
[3333] <223> 合成肽
[3334] <400> 299
[3335] Ser Arg Lys Leu Thr Asn Phe Asn Gly Ala Tyr Leu Asp Leu
[3336] 1 5 10
[3337] <210> 300
[3338] <211> 6
[3339] <212> PRT
[3340] <213> 人工序列
[3341] <220>
[3342] <223> 合成肽
[3343] <400> 300
[3344] Gln Ser Ile Ser Asn Leu
[3345] 1 5
[3346] <210> 301
[3347] <211> 10
[3348] <212> PRT
[3349] <213> 人工序列
[3350] <220>
[3351] <223> 合成肽
[3352] <400> 301
[3353] Gln Ala Asn Asn Gly Gly Ser Asp Asn Asn

[3354]	1	5	10
[3355]	<210>	302	
[3356]	<211>	363	
[3357]	<212>	DNA	
[3358]	<213>	人工序列	
[3359]	<220>		
[3360]	<223>	合成寡核苷酸	
[3361]	<400>	302	
[3362]	cagtcggtga	aggagtccgg	gggagacctg gtcaagcctg agggatccct gacactcacc 60
[3363]	tgcaaagcct	ctggattctc	cttcagtaat agttattaca tgtgctgggt ccgccaggct 120
[3364]	ccagggaagg	ggctggagtg	gatcgcatgc atttatactg gtagtactag tggcacttac 180
[3365]	tacgcgagct	gggtgaatgg	ccgattcacc atctccaaaa ccccgtcgac cacggtgact 240
[3366]	ctgcaaatga	ccagtctgac	agtcgcggac acggccacct atttctgttc gagaaagctt 300
[3367]	accaatttca	atggtgctta	tttagatttg tggggcccag gcaccctggt caccatctcc 360
[3368]	tca	363	
[3369]	<210>	303	
[3370]	<211>	324	
[3371]	<212>	DNA	
[3372]	<213>	人工序列	
[3373]	<220>		
[3374]	<223>	合成寡核苷酸	
[3375]	<400>	303	
[3376]	gagctcgtgc	tgaccagac	accagcctcc gtggaggcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
[3377]	atcaattgcc	aggccagtca	gagcattagc aacctcttag cctggtatca gcagaaacca 120
[3378]	gggcagcctc	ccaaggtcct	gatctacaag gcttcactc tggcatctgg ggtcccatcg 180
[3379]	cggttcaaag	gcagtggatc	tgggacagac ttactctca ccattagcga cctggagtgt 240
[3380]	gccgatgctg	ccacttacta	ctgtcaagct aataatggtg gtagtgataa taatttcggc 300
[3381]	ggagggaccg	aggtggtggt	caaa 324
[3382]	<210>	304	
[3383]	<211>	27	
[3384]	<212>	DNA	
[3385]	<213>	人工序列	
[3386]	<220>		
[3387]	<223>	合成寡核苷酸	
[3388]	<400>	304	
[3389]	ggattctcct	tcagtaatag	ttattac 27
[3390]	<210>	305	
[3391]	<211>	27	
[3392]	<212>	DNA	

- [3393] <213> 人工序列
- [3394] <220>
- [3395] <223> 合成寡核苷酸
- [3396] <400> 305
- [3397] atttatactg gtagtactag tggcact 27
- [3398] <210> 306
- [3399] <211> 42
- [3400] <212> DNA
- [3401] <213> 人工序列
- [3402] <220>
- [3403] <223> 合成寡核苷酸
- [3404] <400> 306
- [3405] tcgagaaagc ttaccaattt caatggtgct tatttagatt tg 42
- [3406] <210> 307
- [3407] <211> 18
- [3408] <212> DNA
- [3409] <213> 人工序列
- [3410] <220>
- [3411] <223> 合成寡核苷酸
- [3412] <400> 307
- [3413] cagagcatta gcaacctc 18
- [3414] <210> 308
- [3415] <211> 30
- [3416] <212> DNA
- [3417] <213> 人工序列
- [3418] <220>
- [3419] <223> 合成寡核苷酸
- [3420] <400> 308
- [3421] caagctaata atggtggtag tgataataat 30
- [3422] <210> 309
- [3423] <211> 119
- [3424] <212> PRT
- [3425] <213> 人工序列
- [3426] <220>
- [3427] <223> 合成肽
- [3428] <400> 309
- [3429] Glu Gln Ser Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
- [3430] 1 5 10 15
- [3431] Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Arg Asn Ala

[3432]	20	25	30
[3433]	Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Ile Ala		
[3434]	35	40	45
[3435]	Cys Tyr Ser Phe Ser Ser Ser Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys		
[3436]	50	55	60
[3437]	Ser Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln		
[3438]	65	70	75
[3439]	Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg		
[3440]	85	90	95
[3441]	Val Asp Ile Tyr Gly Gly Ser Arg Tyr Trp Gly Met Trp Gly Pro Gly		
[3442]	100	105	110
[3443]	Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser		
[3444]	115		
[3445]	<210> 310		
[3446]	<211> 107		
[3447]	<212> PRT		
[3448]	<213> 人工序列		
[3449]	<220>		
[3450]	<223> 合成肽		
[3451]	<400> 310		
[3452]	Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly		
[3453]	1	5	10
[3454]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Ile Gly Gly Asp		
[3455]	20	25	30
[3456]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile		
[3457]	35	40	45
[3458]	Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[3459]	50	55	60
[3460]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys		
[3461]	65	70	75
[3462]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asp Thr Asp Ile Gly Ser Gly		
[3463]	85	90	95
[3464]	Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Lys		
[3465]	100	105	
[3466]	<210> 311		
[3467]	<211> 8		
[3468]	<212> PRT		
[3469]	<213> 人工序列		
[3470]	<220>		

- [3471] <223> 合成肽
[3472] <400> 311
[3473] Gly Phe Asp Phe Ser Arg Asn Ala
[3474] 1 5
[3475] <210> 312
[3476] <211> 7
[3477] <212> PRT
[3478] <213> 人工序列
[3479] <220>
[3480] <223> 合成肽
[3481] <400> 312
[3482] Tyr Ser Phe Ser Ser Ser Ala
[3483] 1 5
[3484] <210> 313
[3485] <211> 14
[3486] <212> PRT
[3487] <213> 人工序列
[3488] <220>
[3489] <223> 合成肽
[3490] <400> 313
[3491] Ala Arg Val Asp Ile Tyr Gly Gly Ser Arg Tyr Trp Gly Met
[3492] 1 5 10
[3493] <210> 314
[3494] <211> 6
[3495] <212> PRT
[3496] <213> 人工序列
[3497] <220>
[3498] <223> 合成肽
[3499] <400> 314
[3500] Gln Asn Ile Gly Gly Asp
[3501] 1 5
[3502] <210> 315
[3503] <211> 9
[3504] <212> PRT
[3505] <213> 人工序列
[3506] <220>
[3507] <223> 合成肽
[3508] <400> 315
[3509] Gln Asp Thr Asp Ile Gly Ser Gly Ala

[3510]	1	5
[3511]	<210>	316
[3512]	<211>	357
[3513]	<212>	DNA
[3514]	<213>	人工序列
[3515]	<220>	
[3516]	<223>	合成寡核苷酸
[3517]	<400>	316
[3518]	gagcagtcgg tggagtcggt gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60	
[3519]	tgcaaagcct ctggattcga cttcagtaga aatgcaatct gctgggtccg ccaggctcca 120	
[3520]	gggaaggggc ctgagtggat cgcattctat agtttttagta gtagtgccac atactacgcg 180	
[3521]	agctgggcga agagccgatt caccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa 240	
[3522]	atgaccagtc tgacagccgc ggacacggcc acctatttct gtgcgagagt tgatatttat 300	
[3523]	ggtggtagcc gttattgggg catgtggggc ccaggcacc tggtcaccat ctctca 357	
[3524]	<210>	317
[3525]	<211>	321
[3526]	<212>	DNA
[3527]	<213>	人工序列
[3528]	<220>	
[3529]	<223>	合成寡核苷酸
[3530]	<400>	317
[3531]	gagctcgtga tgaccagac accagcctcc gtggaggcag ctgtgggagg cacagtcacc 60	
[3532]	atcaagtgcc aggccagtca gaacattggt ggcgacttgg cctggtatca gcagaaacca 120	
[3533]	gggcagcctc ccaagctcct gatctacagg gcatccactc tggaatctgg ggtcccatcg 180	
[3534]	cggttcagcg gcagtggatc tgggacagag ttactctca ccatcagcga cctggagtgt 240	
[3535]	gccgatgctg ccacttatta ctgtcaagat actgatattg gtagtggtgc tttcggcgga 300	
[3536]	gggaccgagc tggaaatcaa a 321	
[3537]	<210>	318
[3538]	<211>	24
[3539]	<212>	DNA
[3540]	<213>	人工序列
[3541]	<220>	
[3542]	<223>	合成寡核苷酸
[3543]	<400>	318
[3544]	ggattcgact tcagtagaaa tgca 24	
[3545]	<210>	319
[3546]	<211>	21
[3547]	<212>	DNA
[3548]	<213>	人工序列

[3549]	<220>
[3550]	<223> 合成寡核苷酸
[3551]	<400> 319
[3552]	tatagtttta gtagtagtgc c 21
[3553]	<210> 320
[3554]	<211> 42
[3555]	<212> DNA
[3556]	<213> 人工序列
[3557]	<220>
[3558]	<223> 合成寡核苷酸
[3559]	<400> 320
[3560]	gcgagagttg atatttatgg tggtagccgt tattggggca tg 42
[3561]	<210> 321
[3562]	<211> 18
[3563]	<212> DNA
[3564]	<213> 人工序列
[3565]	<220>
[3566]	<223> 合成寡核苷酸
[3567]	<400> 321
[3568]	cagaacattg gtggcgac 18
[3569]	<210> 322
[3570]	<211> 27
[3571]	<212> DNA
[3572]	<213> 人工序列
[3573]	<220>
[3574]	<223> 合成寡核苷酸
[3575]	<400> 322
[3576]	caagatactg atattggtag tggtgct 27
[3577]	<210> 323
[3578]	<211> 117
[3579]	<212> PRT
[3580]	<213> 人工序列
[3581]	<220>
[3582]	<223> 合成肽
[3583]	<400> 323
[3584]	Glu Gln Ser Val Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
[3585]	1 5 10 15
[3586]	Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Tyr Tyr
[3587]	20 25 30

[3588]	Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[3589]	35 40 45
[3590]	Gly Val Ile Ser Ser Ser Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys
[3591]	50 55 60
[3592]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile
[3593]	65 70 75 80
[3594]	Ala Gly Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val
[3595]	85 90 95
[3596]	Leu Ala Asn Ser Tyr Asn Ala Phe Asn Leu Trp Gly Pro Gly Ser Leu
[3597]	100 105 110
[3598]	Val Thr Ile Ser Ser
[3599]	115
[3600]	<210> 324
[3601]	<211> 110
[3602]	<212> PRT
[3603]	<213> 人工序列
[3604]	<220>
[3605]	<223> 合成肽
[3606]	<400> 324
[3607]	Glu Leu Asp Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
[3608]	1 5 10 15
[3609]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Arg
[3610]	20 25 30
[3611]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[3612]	35 40 45
[3613]	Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
[3614]	50 55 60
[3615]	Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Met Ser Asp Leu Glu Cys
[3616]	65 70 75 80
[3617]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Asn Ile Ser Ser Ala
[3618]	85 90 95
[3619]	Tyr Leu Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
[3620]	100 105 110
[3621]	<210> 325
[3622]	<211> 8
[3623]	<212> PRT
[3624]	<213> 人工序列
[3625]	<220>
[3626]	<223> 合成肽

[3627]	<400> 325
[3628]	Gly Ile Asp Leu Ser Tyr Tyr Ser
[3629]	1 5
[3630]	<210> 326
[3631]	<211> 7
[3632]	<212> PRT
[3633]	<213> 人工序列
[3634]	<220>
[3635]	<223> 合成肽
[3636]	<400> 326
[3637]	Ile Ser Ser Ser Asp Ser Thr
[3638]	1 5
[3639]	<210> 327
[3640]	<211> 13
[3641]	<212> PRT
[3642]	<213> 人工序列
[3643]	<220>
[3644]	<223> 合成肽
[3645]	<400> 327
[3646]	Ala Arg Val Leu Ala Asn Ser Tyr Asn Ala Phe Asn Leu
[3647]	1 5 10
[3648]	<210> 328
[3649]	<211> 6
[3650]	<212> PRT
[3651]	<213> 人工序列
[3652]	<220>
[3653]	<223> 合成肽
[3654]	<400> 328
[3655]	Gln Ser Val Gly Ser Arg
[3656]	1 5
[3657]	<210> 329
[3658]	<211> 12
[3659]	<212> PRT
[3660]	<213> 人工序列
[3661]	<220>
[3662]	<223> 合成肽
[3663]	<400> 329
[3664]	Gln Cys Thr Asn Ile Ser Ser Ala Tyr Leu Gly Ala
[3665]	1 5 10

- [3666] <210> 330
[3667] <211> 351
[3668] <212> DNA
[3669] <213> 人工序列
[3670] <220>
[3671] <223> 合成寡核苷酸
[3672] <400> 330
[3673] gagcagtcgg tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacacc cctgacactc 60
[3674] acctgcacag tctctggaat cgacctcagt tactattcaa tgggctgggt cgcgccaggct 120
[3675] ccagggaagg ggctggaatg gatcggagtc attagtagta gtgatagcac atactacgcg 180
[3676] aactgggcaa aaggccggtt caccatctcc aaaacctga ccacagtgga tctgaaaatc 240
[3677] gccggtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagggtatt ggctaatagt 300
[3678] tataatgcct ttaacttgtg gggcccaggc tccctgggtc ccatctcttc a 351
[3679] <210> 331
[3680] <211> 330
[3681] <212> DNA
[3682] <213> 人工序列
[3683] <220>
[3684] <223> 合成寡核苷酸
[3685] <400> 331
[3686] gagctcgatc tgacctcagac accagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60
[3687] atcaagtgcc aggccagtca gagcgttggt agtaggttag cctggtatca gcagaaacca 120
[3688] gggcagcctc ccaagctcct gatctacaag gcatccactc tggcatctgg ggtcccatcg 180
[3689] cggttcaaag gcagtggatc tgggacacag ttcactctca ccatgagcga cctggagtgt 240
[3690] gccgatgctg ccacttacta ctgtcaatgt actaatatta gtagtgctta tctaggggct 300
[3691] ttcggcggag ggaccgaggt ggaaatcaaa 330
[3692] <210> 332
[3693] <211> 24
[3694] <212> DNA
[3695] <213> 人工序列
[3696] <220>
[3697] <223> 合成寡核苷酸
[3698] <400> 332
[3699] ggaatcgacc tcagttacta ttca 24
[3700] <210> 333
[3701] <211> 21
[3702] <212> DNA
[3703] <213> 人工序列
[3704] <220>

- [3705] <223> 合成寡核苷酸
- [3706] <400> 333
- [3707] attagtagta gtgatagcac a 21
- [3708] <210> 334
- [3709] <211> 39
- [3710] <212> DNA
- [3711] <213> 人工序列
- [3712] <220>
- [3713] <223> 合成寡核苷酸
- [3714] <400> 334
- [3715] gccagggtat tggctaataag ttataatgcc ttttaacttg 39
- [3716] <210> 335
- [3717] <211> 18
- [3718] <212> DNA
- [3719] <213> 人工序列
- [3720] <220>
- [3721] <223> 合成寡核苷酸
- [3722] <400> 335
- [3723] cagagcggttg gtagtagg 18
- [3724] <210> 336
- [3725] <211> 36
- [3726] <212> DNA
- [3727] <213> 人工序列
- [3728] <220>
- [3729] <223> 合成寡核苷酸
- [3730] <400> 336
- [3731] caatgtacta atattagtag tgcttatcta ggggct 36
- [3732] <210> 337
- [3733] <211> 121
- [3734] <212> PRT
- [3735] <213> 人工序列
- [3736] <220>
- [3737] <223> 合成肽
- [3738] <400> 337
- [3739] Glu Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
- [3740] 1 5 10 15
- [3741] Ser Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser
- [3742] 20 25 30
- [3743] Glu Phe Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

[3744]	35	40	45
[3745]	Ile Ala Cys Ile Tyr Gly Gly Leu Ser Asp Asp Thr Tyr Phe Ala Ser		
[3746]	50	55	60
[3747]	Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Ile Thr Val		
[3748]	65	70	75
[3749]	Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe		
[3750]	85	90	95
[3751]	Cys Ala Arg Ser Cys Asp Val Asn Tyr Tyr Gly Phe Asp Pro Trp Gly		
[3752]	100	105	110
[3753]	Pro Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser		
[3754]	115	120	
[3755]	<210> 338		
[3756]	<211> 109		
[3757]	<212> PRT		
[3758]	<213> 人工序列		
[3759]	<220>		
[3760]	<223> 合成肽		
[3761]	<400> 338		
[3762]	Glu Leu Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Pro Val Ser Ala Ala Val Gly		
[3763]	1	5	10
[3764]	Asp Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Asn Lys Gly Thr Asn		
[3765]	20	25	30
[3766]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile		
[3767]	35	40	45
[3768]	Tyr Leu Ser Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Lys Gly		
[3769]	50	55	60
[3770]	Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys		
[3771]	65	70	75
[3772]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Ser Thr Tyr Tyr Gly Ser Asn		
[3773]	85	90	95
[3774]	Gly Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys		
[3775]	100	105	
[3776]	<210> 339		
[3777]	<211> 9		
[3778]	<212> PRT		
[3779]	<213> 人工序列		
[3780]	<220>		
[3781]	<223> 合成肽		
[3782]	<400> 339		

[3783]	Gly Phe Ser Phe Ser Ser Ser Glu Phe
[3784]	1 5
[3785]	<210> 340
[3786]	<211> 9
[3787]	<212> PRT
[3788]	<213> 人工序列
[3789]	<220>
[3790]	<223> 合成肽
[3791]	<400> 340
[3792]	Ile Tyr Gly Gly Leu Ser Asp Asp Thr
[3793]	1 5
[3794]	<210> 341
[3795]	<211> 13
[3796]	<212> PRT
[3797]	<213> 人工序列
[3798]	<220>
[3799]	<223> 合成肽
[3800]	<400> 341
[3801]	Ala Arg Ser Cys Asp Val Asn Tyr Tyr Gly Phe Asp Pro
[3802]	1 5 10
[3803]	<210> 342
[3804]	<211> 6
[3805]	<212> PRT
[3806]	<213> 人工序列
[3807]	<220>
[3808]	<223> 合成肽
[3809]	<400> 342
[3810]	Gln Asn Lys Gly Thr Asn
[3811]	1 5
[3812]	<210> 343
[3813]	<211> 11
[3814]	<212> PRT
[3815]	<213> 人工序列
[3816]	<220>
[3817]	<223> 合成肽
[3818]	<400> 343
[3819]	Gln Ser Thr Tyr Tyr Gly Ser Asn Gly Leu Thr
[3820]	1 5 10
[3821]	<210> 344

- [3822] <211> 363
- [3823] <212> DNA
- [3824] <213> 人工序列
- [3825] <220>
- [3826] <223> 合成寡核苷酸
- [3827] <400> 344
- [3828] gagcagtcgt tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctggggcatc cctgacactc 60
- [3829] acctgcaaag cctctggatt ctcttccagt agcagtgaat tcatgtgctg ggtccgccag 120
- [3830] gctccaggga aagggtgga gtggatcgca tgcatttatg gtgggcttag tgacgacacc 180
- [3831] tatttcgcga gctgggcgaa aggccgattc accatctcca aaacctcgtc gatcacggtg 240
- [3832] actctgcaaa tgaccagtct gacagccgag gacacggcca cctatttctg tgcgagatcc 300
- [3833] tgtgatgtta attattatgg ttttgatccc tggggcccag gcaccctggc caccatctct 360
- [3834] tca 363
- [3835] <210> 345
- [3836] <211> 327
- [3837] <212> DNA
- [3838] <213> 人工序列
- [3839] <220>
- [3840] <223> 合成寡核苷酸
- [3841] <400> 345
- [3842] gagctcgtgc tgaccagac accagcccc gtgtctgcag ctgtgggaga cacagtcacc 60
- [3843] atcaagtgcc aggccagtca gaataagggt actaatttag cctggatatca gcagaaacca 120
- [3844] gggcagcctc ccaagctcct gatctatctg tcatccactc tggcatctgg ggtcccaccg 180
- [3845] cggttcaaag gcagtagatc tgggacagag tacactctca ccatcagcga cctggagtgt 240
- [3846] gccgatgctg ccacttactt ttgtcaatct acttattatg gtagtaatgg tctgactttc 300
- [3847] ggcggaggga ccgaggtgga aatcaaa 327
- [3848] <210> 346
- [3849] <211> 27
- [3850] <212> DNA
- [3851] <213> 人工序列
- [3852] <220>
- [3853] <223> 合成寡核苷酸
- [3854] <400> 346
- [3855] ggattctcct tcagtagcag tgaattc 27
- [3856] <210> 347
- [3857] <211> 27
- [3858] <212> DNA
- [3859] <213> 人工序列
- [3860] <220>

- [3861] <223> 合成寡核苷酸
- [3862] <400> 347
- [3863] atttatggtg ggcttagtga cgacacc 27
- [3864] <210> 348
- [3865] <211> 39
- [3866] <212> DNA
- [3867] <213> 人工序列
- [3868] <220>
- [3869] <223> 合成寡核苷酸
- [3870] <400> 348
- [3871] gcgagatcct gtgatgttaa ttattatggt ttgatccc 39
- [3872] <210> 349
- [3873] <211> 18
- [3874] <212> DNA
- [3875] <213> 人工序列
- [3876] <220>
- [3877] <223> 合成寡核苷酸
- [3878] <400> 349
- [3879] cagaataagg gtactaat 18
- [3880] <210> 350
- [3881] <211> 33
- [3882] <212> DNA
- [3883] <213> 人工序列
- [3884] <220>
- [3885] <223> 合成寡核苷酸
- [3886] <400> 350
- [3887] caatctactt attatggtag taatggtctg act 33
- [3888] <210> 351
- [3889] <211> 121
- [3890] <212> PRT
- [3891] <213> 人工序列
- [3892] <220>
- [3893] <223> 合成肽
- [3894] <400> 351
- [3895] Glu Gln Ser Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
- [3896] 1 5 10 15
- [3897] Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ser Tyr
- [3898] 20 25 30
- [3899] Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

[3900]	35	40	45
[3901]	Gly Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Ser Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp		
[3902]	50	55	60
[3903]	Ala Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Pro Ser Thr Thr Val Thr		
[3904]	65	70	75
[3905]	Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys		
[3906]	85	90	95
[3907]	Ser Arg Lys Leu Thr Asn Phe Asn Gly Ala Tyr Leu Asp Leu Trp Gly		
[3908]	100	105	110
[3909]	Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[3910]	115	120	
[3911]	<210> 352		
[3912]	<211> 108		
[3913]	<212> PRT		
[3914]	<213> 人工序列		
[3915]	<220>		
[3916]	<223> 合成肽		
[3917]	<400> 352		
[3918]	Glu Leu Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val Gly		
[3919]	1	5	10
[3920]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr		
[3921]	20	25	30
[3922]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Val Leu Ile		
[3923]	35	40	45
[3924]	Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly		
[3925]	50	55	60
[3926]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys		
[3927]	65	70	75
[3928]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Asn Asn Gly Gly Ser Asp		
[3929]	85	90	95
[3930]	Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys		
[3931]	100	105	
[3932]	<210> 353		
[3933]	<211> 9		
[3934]	<212> PRT		
[3935]	<213> 人工序列		
[3936]	<220>		
[3937]	<223> 合成肽		
[3938]	<400> 353		

[3939]	Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ser Tyr Tyr
[3940]	1 5
[3941]	<210> 354
[3942]	<211> 9
[3943]	<212> PRT
[3944]	<213> 人工序列
[3945]	<220>
[3946]	<223> 合成肽
[3947]	<400> 354
[3948]	Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Ser Gly Thr
[3949]	1 5
[3950]	<210> 355
[3951]	<211> 14
[3952]	<212> PRT
[3953]	<213> 人工序列
[3954]	<220>
[3955]	<223> 合成肽
[3956]	<400> 355
[3957]	Ser Arg Lys Leu Thr Asn Phe Asn Gly Ala Tyr Leu Asp Leu
[3958]	1 5 10
[3959]	<210> 356
[3960]	<211> 6
[3961]	<212> PRT
[3962]	<213> 人工序列
[3963]	<220>
[3964]	<223> 合成肽
[3965]	<400> 356
[3966]	Gln Ser Ile Tyr Ser Tyr
[3967]	1 5
[3968]	<210> 357
[3969]	<211> 10
[3970]	<212> PRT
[3971]	<213> 人工序列
[3972]	<220>
[3973]	<223> 合成肽
[3974]	<400> 357
[3975]	Gln Asn Asn Asn Gly Gly Ser Asp Asn Thr
[3976]	1 5 10
[3977]	<210> 358

- [3978] <211> 363
[3979] <212> DNA
[3980] <213> 人工序列
[3981] <220>
[3982] <223> 合成寡核苷酸
[3983] <400> 358
[3984] gagcagtcgt tggagtcggt gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60
[3985] tgcacagctt ctggattctc cttcagtaat agttattata tgtgctgggt ccgccaggct 120
[3986] ccagggaagg ggctggagtg gatcggatgc atttatactg gtagtagtag tggcacttac 180
[3987] tacgcgagct gggcggaagg ccgattcacc atctccaaaa ccccgctcac cacggtgact 240
[3988] ctgcaaatga ccagtctgac agccgcggac acggccacct atttctgttc gagaaagctt 300
[3989] accaatttca atggtgctta tttagatttg tggggcccag gcaccctggt caccgtctct 360
[3990] tca 363
[3991] <210> 359
[3992] <211> 324
[3993] <212> DNA
[3994] <213> 人工序列
[3995] <220>
[3996] <223> 合成寡核苷酸
[3997] <400> 359
[3998] gagctcgtgc tgaccagac accagcctcc gtggaggcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
[3999] atcaagtgcc aggccagtca gagcatttac agctacttag cctggtatca gcagaaacca 120
[4000] gggcagcctc ccaaggtcct gatctacaag gcttccactc tggcatctgg ggtcccatcg 180
[4001] cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag ttactctca ccatcagcga cctggagtgt 240
[4002] gccgatgctg ccacttacta ctgtcaaaat aataatggtg gtagtgataa tactttcggc 300
[4003] ggagggaccg aggtggtggt caaa 324
[4004] <210> 360
[4005] <211> 27
[4006] <212> DNA
[4007] <213> 人工序列
[4008] <220>
[4009] <223> 合成寡核苷酸
[4010] <400> 360
[4011] ggattctcct tcagtaatag ttattat 27
[4012] <210> 361
[4013] <211> 27
[4014] <212> DNA
[4015] <213> 人工序列
[4016] <220>

- [4017] <223> 合成寡核苷酸
- [4018] <400> 361
- [4019] atttatactg gtagtagtag tggcact 27
- [4020] <210> 362
- [4021] <211> 42
- [4022] <212> DNA
- [4023] <213> 人工序列
- [4024] <220>
- [4025] <223> 合成寡核苷酸
- [4026] <400> 362
- [4027] tcgagaaagc ttaccaatth caatggtgct tatttagatt tg 42
- [4028] <210> 363
- [4029] <211> 18
- [4030] <212> DNA
- [4031] <213> 人工序列
- [4032] <220>
- [4033] <223> 合成寡核苷酸
- [4034] <400> 363
- [4035] cagagcattt acagctac 18
- [4036] <210> 364
- [4037] <211> 30
- [4038] <212> DNA
- [4039] <213> 人工序列
- [4040] <220>
- [4041] <223> 合成寡核苷酸
- [4042] <400> 364
- [4043] caaaataata atggtggtag tgataatact 30
- [4044] <210> 365
- [4045] <211> 117
- [4046] <212> PRT
- [4047] <213> 人工序列
- [4048] <220>
- [4049] <223> 合成肽
- [4050] <400> 365
- [4051] Glu Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Ala Pro Gly Gly
- [4052] 1 5 10 15
- [4053] Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
- [4054] 20 25 30
- [4055] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

[4056]	35	40	45
[4057]	Gly Val Met Tyr Asn Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys		
[4058]	50	55	60
[4059]	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Val		
[4060]	65	70	75
[4061]	Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Gly Arg Gly		
[4062]	85	90	95
[4063]	Gly Ser Asn Ser Ala Trp Gly Asp Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu		
[4064]	100	105	110
[4065]	Val Thr Val Ser Ser		
[4066]	115		
[4067]	<210> 366		
[4068]	<211> 111		
[4069]	<212> PRT		
[4070]	<213> 人工序列		
[4071]	<220>		
[4072]	<223> 合成肽		
[4073]	<400> 366		
[4074]	Glu Leu Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly		
[4075]	1	5	10
[4076]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Arg		
[4077]	20	25	30
[4078]	Tyr Phe Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu		
[4079]	35	40	45
[4080]	Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys		
[4081]	50	55	60
[4082]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu		
[4083]	65	70	75
[4084]	Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asp Ser Asn Tyr Asn Ser		
[4085]	85	90	95
[4086]	Asn Tyr Phe Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys		
[4087]	100	105	110
[4088]	<210> 367		
[4089]	<211> 8		
[4090]	<212> PRT		
[4091]	<213> 人工序列		
[4092]	<220>		
[4093]	<223> 合成肽		
[4094]	<400> 367		

[4095]	Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
[4096]	1 5
[4097]	<210> 368
[4098]	<211> 7
[4099]	<212> PRT
[4100]	<213> 人工序列
[4101]	<220>
[4102]	<223> 合成肽
[4103]	<400> 368
[4104]	Met Tyr Asn Ser Gly Ser Ala
[4105]	1 5
[4106]	<210> 369
[4107]	<211> 13
[4108]	<212> PRT
[4109]	<213> 人工序列
[4110]	<220>
[4111]	<223> 合成肽
[4112]	<400> 369
[4113]	Gly Arg Gly Gly Ser Asn Ser Ala Trp Gly Asp Asp Leu
[4114]	1 5 10
[4115]	<210> 370
[4116]	<211> 7
[4117]	<212> PRT
[4118]	<213> 人工序列
[4119]	<220>
[4120]	<223> 合成肽
[4121]	<400> 370
[4122]	Gln Ser Ile Ser Ile Arg Tyr
[4123]	1 5
[4124]	<210> 371
[4125]	<211> 12
[4126]	<212> PRT
[4127]	<213> 人工序列
[4128]	<220>
[4129]	<223> 合成肽
[4130]	<400> 371
[4131]	Gln Asp Ser Asn Tyr Asn Ser Asn Tyr Phe Gly Ala
[4132]	1 5 10
[4133]	<210> 372

- [4134] <211> 351
[4135] <212> DNA
[4136] <213> 人工序列
[4137] <220>
[4138] <223> 合成寡核苷酸
[4139] <400> 372
[4140] gagcagtcgg tggaggagtc cgggggtcgc ctggtagcgc ctggaggatc cctgacactc 60
[4141] acctgcacag tctctggatt ctccctcagt agctatgcaa tgagctgggt ccgccaggct 120
[4142] ccagggaagg ggctagaatg gatcggagtc atgtataata gtggtagcgc atactacgcg 180
[4143] agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctga ccacggtgga tctgaaagtg 240
[4144] accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg gcagaggggg atccaatagt 300
[4145] gcctgggggtg atgacttgtg gggcccaggc accctgggtca ccgtctcctc a 351
[4146] <210> 373
[4147] <211> 333
[4148] <212> DNA
[4149] <213> 人工序列
[4150] <220>
[4151] <223> 合成寡核苷酸
[4152] <400> 373
[4153] gagctcgata tgaccagac accagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60
[4154] atcaagtgcc aggccagtca gagtattagt attaggtact tttcttggtg tcagcagaaa 120
[4155] ccagggcagc ctcccaagct cctgatctat ggtgcatcca ctctggcatc tgggggtccca 180
[4156] tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca gacttcactc tcaccatcag cgacctggag 240
[4157] tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa gatagtaatt ataatagtaa ttattttggg 300
[4158] gctttcggcg gagggaccga ggtggtggtc aaa 333
[4159] <210> 374
[4160] <211> 24
[4161] <212> DNA
[4162] <213> 人工序列
[4163] <220>
[4164] <223> 合成寡核苷酸
[4165] <400> 374
[4166] ggattctccc tcagtagcta tgca 24
[4167] <210> 375
[4168] <211> 21
[4169] <212> DNA
[4170] <213> 人工序列
[4171] <220>
[4172] <223> 合成寡核苷酸

[4173]	<400> 375
[4174]	atgtataata gtggtagcgc a 21
[4175]	<210> 376
[4176]	<211> 39
[4177]	<212> DNA
[4178]	<213> 人工序列
[4179]	<220>
[4180]	<223> 合成寡核苷酸
[4181]	<400> 376
[4182]	ggcagagggg gatccaatag tgcctggggt gatgacttg 39
[4183]	<210> 377
[4184]	<211> 21
[4185]	<212> DNA
[4186]	<213> 人工序列
[4187]	<220>
[4188]	<223> 合成寡核苷酸
[4189]	<400> 377
[4190]	cagagtatta gtattaggta c 21
[4191]	<210> 378
[4192]	<211> 36
[4193]	<212> DNA
[4194]	<213> 人工序列
[4195]	<220>
[4196]	<223> 合成寡核苷酸
[4197]	<400> 378
[4198]	caagatagta attataatag taattatttt ggagct 36
[4199]	<210> 379
[4200]	<211> 117
[4201]	<212> PRT
[4202]	<213> 人工序列
[4203]	<220>
[4204]	<223> 合成肽
[4205]	<400> 379
[4206]	Glu Gln Ser Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Thr Pro Gly Gly Thr
[4207]	1 5 10 15
[4208]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Val Thr Arg Tyr Tyr
[4209]	20 25 30
[4210]	Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[4211]	35 40 45

[4212]	Tyr Ile Tyr Ala Ser Ser Lys Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly
[4213]	50 55 60
[4214]	Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
[4215]	65 70 75 80
[4216]	Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly
[4217]	85 90 95
[4218]	Val Gly Asn Ser Gly Leu Asn Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
[4219]	100 105 110
[4220]	Val Thr Ile Ser Ser
[4221]	115
[4222]	<210> 380
[4223]	<211> 110
[4224]	<212> PRT
[4225]	<213> 人工序列
[4226]	<220>
[4227]	<223> 合成肽
[4228]	<400> 380
[4229]	Glu Leu Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
[4230]	1 5 10 15
[4231]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp
[4232]	20 25 30
[4233]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[4234]	35 40 45
[4235]	Tyr Gln Ala Ser Arg Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Gly Gly
[4236]	50 55 60
[4237]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
[4238]	65 70 75 80
[4239]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Glu Tyr Ser Gly Asp
[4240]	85 90 95
[4241]	Val Glu Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[4242]	100 105 110
[4243]	<210> 381
[4244]	<211> 8
[4245]	<212> PRT
[4246]	<213> 人工序列
[4247]	<220>
[4248]	<223> 合成肽
[4249]	<400> 381
[4250]	Gly Phe Thr Val Thr Arg Tyr Tyr

[4251]	1	5
[4252]	<210> 382	
[4253]	<211> 7	
[4254]	<212> PRT	
[4255]	<213> 人工序列	
[4256]	<220>	
[4257]	<223> 合成肽	
[4258]	<400> 382	
[4259]	Ile Tyr Ala Ser Ser Lys Thr	
[4260]	1	5
[4261]	<210> 383	
[4262]	<211> 14	
[4263]	<212> PRT	
[4264]	<213> 人工序列	
[4265]	<220>	
[4266]	<223> 合成肽	
[4267]	<400> 383	
[4268]	Ala Arg Gly Gly Val Gly Asn Ser Gly Leu Asn Leu Asp Leu	
[4269]	1	5 10
[4270]	<210> 384	
[4271]	<211> 6	
[4272]	<212> PRT	
[4273]	<213> 人工序列	
[4274]	<220>	
[4275]	<223> 合成肽	
[4276]	<400> 384	
[4277]	Gln Ser Ile Gly Ser Trp	
[4278]	1	5
[4279]	<210> 385	
[4280]	<211> 12	
[4281]	<212> PRT	
[4282]	<213> 人工序列	
[4283]	<220>	
[4284]	<223> 合成肽	
[4285]	<400> 385	
[4286]	Gln Gln Ala Glu Tyr Ser Gly Asp Val Glu Asn Thr	
[4287]	1	5 10
[4288]	<210> 386	
[4289]	<211> 351	

- [4290] <212> DNA
[4291] <213> 人工序列
[4292] <220>
[4293] <223> 合成寡核苷酸
[4294] <400> 386
[4295] gagcagtcgt tggagtccgg aggaggcctg ataacgcctg gaggaaccct gacactcacc 60
[4296] tgcacagcct ctggattcac cgtcactagg tattatatga actgggtccg ccaggctcca 120
[4297] gggaaggggc tggaatgat cggatacatt tatgctagta gtaagacata ctacgcgaac 180
[4298] tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaagatgacc 240
[4299] agtctgacag ccgaggacac gggcacctat ttctgtgcca gagggggtgt tggtaatagt 300
[4300] ggcttgaacc ttgacttgtg gggcccaggc accctgggtca ccatctcttc a 351
[4301] <210> 387
[4302] <211> 330
[4303] <212> DNA
[4304] <213> 人工序列
[4305] <220>
[4306] <223> 合成寡核苷酸
[4307] <400> 387
[4308] gagctcgtgc tgaccagac accagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60
[4309] atcaagtgtc aggccagtca gagcattggc agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120
[4310] gggcagcctc ccaagctcct gatctaccag gcatccagac tggcatctgg ggtctcatcg 180
[4311] cggttcggag gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcga cctggagtgt 240
[4312] gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag gctgagtata gtggtgatgt tgagaatact 300
[4313] ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 330
[4314] <210> 388
[4315] <211> 24
[4316] <212> DNA
[4317] <213> 人工序列
[4318] <220>
[4319] <223> 合成寡核苷酸
[4320] <400> 388
[4321] ggattcacccg tcactaggta ttat 24
[4322] <210> 389
[4323] <211> 21
[4324] <212> DNA
[4325] <213> 人工序列
[4326] <220>
[4327] <223> 合成寡核苷酸
[4328] <400> 389

- [4329] atttatgcta gtagtaagac a 21
- [4330] <210> 390
- [4331] <211> 42
- [4332] <212> DNA
- [4333] <213> 人工序列
- [4334] <220>
- [4335] <223> 合成寡核苷酸
- [4336] <400> 390
- [4337] gccagagggg gtgttggtaa tagtggcttg aaccttgact tg 42
- [4338] <210> 391
- [4339] <211> 18
- [4340] <212> DNA
- [4341] <213> 人工序列
- [4342] <220>
- [4343] <223> 合成寡核苷酸
- [4344] <400> 391
- [4345] cagagcattg gcagttgg 18
- [4346] <210> 392
- [4347] <211> 36
- [4348] <212> DNA
- [4349] <213> 人工序列
- [4350] <220>
- [4351] <223> 合成寡核苷酸
- [4352] <400> 392
- [4353] caacaggctg agtatagtgg tgatgttgag aatact 36
- [4354] <210> 393
- [4355] <211> 121
- [4356] <212> PRT
- [4357] <213> 人工序列
- [4358] <220>
- [4359] <223> 合成肽
- [4360] <400> 393
- [4361] Glu Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
- [4362] 1 5 10 15
- [4363] Ser Leu Thr Leu Ala Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Gly
- [4364] 20 25 30
- [4365] Tyr Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
- [4366] 35 40 45
- [4367] Ile Gly Cys Ile His Ser Ser Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Ser Trp

[4368]	50	55	60
[4369]	Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Met Val Thr		
[4370]	65	70	75
[4371]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys		80
[4372]		85	90
[4373]	Ala Arg Asp Ser Glu Ser Tyr Gly Tyr Asn Pro Cys Glu Leu Trp Gly		95
[4374]		100	105
[4375]	Pro Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser		110
[4376]		115	120
[4377]	<210> 394		
[4378]	<211> 111		
[4379]	<212> PRT		
[4380]	<213> 人工序列		
[4381]	<220>		
[4382]	<223> 合成肽		
[4383]	<400> 394		
[4384]	Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Ala Val Gly		
[4385]	1	5	10
[4386]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Tyr		15
[4387]		20	25
[4388]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile		30
[4389]		35	40
[4390]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg Gly		45
[4391]	50	55	60
[4392]	Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Asp Leu Glu Cys		
[4393]	65	70	75
[4394]	Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Tyr Tyr Gly Thr Thr		80
[4395]		85	90
[4396]	Tyr Ile Gly Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys		95
[4397]		100	105
[4398]	<210> 395		110
[4399]	<211> 9		
[4400]	<212> PRT		
[4401]	<213> 人工序列		
[4402]	<220>		
[4403]	<223> 合成肽		
[4404]	<400> 395		
[4405]	Gly Phe Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr		
[4406]	1	5	

[4407]	<210>	396	
[4408]	<211>	7	
[4409]	<212>	PRT	
[4410]	<213>	人工序列	
[4411]	<220>		
[4412]	<223>	合成肽	
[4413]	<400>	396	
[4414]	Ile His Ser Ser Ser Gly Ser		
[4415]	1	5	
[4416]	<210>	397	
[4417]	<211>	14	
[4418]	<212>	PRT	
[4419]	<213>	人工序列	
[4420]	<220>		
[4421]	<223>	合成肽	
[4422]	<400>	397	
[4423]	Ala Arg Asp Ser Glu Ser Tyr Gly Tyr Asn Pro Cys Glu Leu		
[4424]	1	5	10
[4425]	<210>	398	
[4426]	<211>	6	
[4427]	<212>	PRT	
[4428]	<213>	人工序列	
[4429]	<220>		
[4430]	<223>	合成肽	
[4431]	<400>	398	
[4432]	Gln Thr Ile Ser Asn Tyr		
[4433]	1	5	
[4434]	<210>	399	
[4435]	<211>	13	
[4436]	<212>	PRT	
[4437]	<213>	人工序列	
[4438]	<220>		
[4439]	<223>	合成肽	
[4440]	<400>	399	
[4441]	Gln Cys Thr Tyr Tyr Gly Thr Thr Tyr Ile Gly Gly Ala		
[4442]	1	5	10
[4443]	<210>	400	
[4444]	<211>	363	
[4445]	<212>	DNA	

- [4446] <213> 人工序列
[4447] <220>
[4448] <223> 合成寡核苷酸
[4449] <400> 400
[4450] gagcagtcgt tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctggggcatc cctgacactc 60
[4451] gcctgcacag cttctggatt ctcttctcagt gacggctact atatgtgctg ggtccggcag 120
[4452] gctccaggga aggggctgga gtggatcgga tgcattcatt ctagtagtgg tagtatttat 180
[4453] tacgcgagct gggcgaaagg ccgattcacc atctccaaaa cctcgtcgac catggtgact 240
[4454] ctgcaaatga gcagtctgac agccgcggac acggccacct atttctgtgc gagagattcg 300
[4455] gagagttatg gttataatcc ttgtgagttg tggggcccag gcaccctggt caccatctct 360
[4456] tca 363
[4457] <210> 401
[4458] <211> 333
[4459] <212> DNA
[4460] <213> 人工序列
[4461] <220>
[4462] <223> 合成寡核苷酸
[4463] <400> 401
[4464] gagctcgtga tgaccagac accagcctcc gtgtctgaag ctgtgggagg cacagtcacc 60
[4465] atcaagtgcc aggccagtca gaccattagt aactacttag cctggtatca gcagaaacca 120
[4466] gggcagcgtc ccaagctcct gatctatgct gcatccagtc tggcatctgg ggtctcatcg 180
[4467] cggttcagag gcagtagatc tgggacagaa tacactctca ccatcaccga cctggagtgt 240
[4468] gacgatgctg ccacttacta ctgtcaatgt acttattatg gtaccactta tattgggggg 300
[4469] gctttcggcg gagggaccga ggtggaaatc aaa 333
[4470] <210> 402
[4471] <211> 27
[4472] <212> DNA
[4473] <213> 人工序列
[4474] <220>
[4475] <223> 合成寡核苷酸
[4476] <400> 402
[4477] ggattctcct tcagtgcagg ctactat 27
[4478] <210> 403
[4479] <211> 21
[4480] <212> DNA
[4481] <213> 人工序列
[4482] <220>
[4483] <223> 合成寡核苷酸
[4484] <400> 403

[4485]	attcattcta gtagtggtag t 21
[4486]	<210> 404
[4487]	<211> 42
[4488]	<212> DNA
[4489]	<213> 人工序列
[4490]	<220>
[4491]	<223> 合成寡核苷酸
[4492]	<400> 404
[4493]	gcgagagatt cggagagtta tggttataat ccttgtgagt tg 42
[4494]	<210> 405
[4495]	<211> 18
[4496]	<212> DNA
[4497]	<213> 人工序列
[4498]	<220>
[4499]	<223> 合成寡核苷酸
[4500]	<400> 405
[4501]	cagaccatta gtaactac 18
[4502]	<210> 406
[4503]	<211> 39
[4504]	<212> DNA
[4505]	<213> 人工序列
[4506]	<220>
[4507]	<223> 合成寡核苷酸
[4508]	<400> 406
[4509]	caatgtactt attatggtac cacttatatt gggggggct 39
[4510]	<210> 407
[4511]	<211> 110
[4512]	<212> PRT
[4513]	<213> 人工序列
[4514]	<220>
[4515]	<223> 合成肽
[4516]	<400> 407
[4517]	Gln Ser Val Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
[4518]	1 5 10 15
[4519]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Asn
[4520]	20 25 30
[4521]	Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
[4522]	35 40 45
[4523]	Phe Ile Ser Pro Ala Gly Asn Gly Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

[4524]	50	55	60
[4525]	Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ala Ser Ser Thr Thr Val Glu Leu Lys Met		
[4526]	65	70	75
[4527]	Thr Ser Leu Thr Ala Ser Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg His		
[4528]	85	90	95
[4529]	Trp Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser		
[4530]	100	105	110
[4531]	<210> 408		
[4532]	<211> 109		
[4533]	<212> PRT		
[4534]	<213> 人工序列		
[4535]	<220>		
[4536]	<223> 合成肽		
[4537]	<400> 408		
[4538]	Glu Leu Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly		
[4539]	1	5	10
[4540]	Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Ser Asn		
[4541]	20	25	30
[4542]	Tyr Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Glu Leu		
[4543]	35	40	45
[4544]	Val Tyr Trp Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser		
[4545]	50	55	60
[4546]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu		
[4547]	65	70	75
[4548]	Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Ser Gly Trp		
[4549]	85	90	95
[4550]	Phe Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys		
[4551]	100	105	
[4552]	<210> 409		
[4553]	<211> 8		
[4554]	<212> PRT		
[4555]	<213> 人工序列		
[4556]	<220>		
[4557]	<223> 合成肽		
[4558]	<400> 409		
[4559]	Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr Asn		
[4560]	1	5	
[4561]	<210> 410		
[4562]	<211> 7		

[4563]	<212>	PRT
[4564]	<213>	人工序列
[4565]	<220>	
[4566]	<223>	合成肽
[4567]	<400>	410
[4568]	Ile Ser Pro Ala Gly Asn Gly	
[4569]	1	5
[4570]	<210>	411
[4571]	<211>	6
[4572]	<212>	PRT
[4573]	<213>	人工序列
[4574]	<220>	
[4575]	<223>	合成肽
[4576]	<400>	411
[4577]	Ala Arg His Trp Asp Leu	
[4578]	1	5
[4579]	<210>	412
[4580]	<211>	7
[4581]	<212>	PRT
[4582]	<213>	人工序列
[4583]	<220>	
[4584]	<223>	合成肽
[4585]	<400>	412
[4586]	Gln Ser Val Tyr Ser Asn Tyr	
[4587]	1	5
[4588]	<210>	413
[4589]	<211>	10
[4590]	<212>	PRT
[4591]	<213>	人工序列
[4592]	<220>	
[4593]	<223>	合成肽
[4594]	<400>	413
[4595]	Leu Gly Gly Tyr Ser Gly Trp Phe Tyr Ala	
[4596]	1	5 10
[4597]	<210>	414
[4598]	<211>	330
[4599]	<212>	DNA
[4600]	<213>	人工序列
[4601]	<220>	

- [4602] <223> 合成寡核苷酸
[4603] <400> 414
[4604] cagtcggtga aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60
[4605] tgcacagtct ctggattctc cctcagtaac tacaacatac aatgggtccg ccaggctcca 120
[4606] gggaaggggc tggaatgat cggcttcatt agtcagctg gtaacggata ctacgcgagc 180
[4607] tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa gcctcgtcga ccacggtgga gctgaaaatg 240
[4608] accagtctga cggcttcaga cacggccacc tatttctgtg ccagacattg ggacttgtgg 300
[4609] ggcccaggca ccctggtcac catctcctca 330
[4610] <210> 415
[4611] <211> 327
[4612] <212> DNA
[4613] <213> 人工序列
[4614] <220>
[4615] <223> 合成寡核苷酸
[4616] <400> 415
[4617] gagctcgtgc tgaccagac tgcctcgtcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
[4618] atcagttgcc agtcagtcga gagggtttat agtaactact tatcctgggt tcagcagaaa 120
[4619] ccaggacagc ctcccaagga actagtctat tggacatcca ctctgcaatc tgggggtcca 180
[4620] tcgcggttca gcggcagtg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240
[4621] tgtgacgatg ctgccactta ttattgtcta ggcgggtata gtggttggtt ttatgctttc 300
[4622] ggcggaggga ccgaggtggt ggtcaaa 327
[4623] <210> 416
[4624] <211> 24
[4625] <212> DNA
[4626] <213> 人工序列
[4627] <220>
[4628] <223> 合成寡核苷酸
[4629] <400> 416
[4630] ggattctccc tcagtaacta caac 24
[4631] <210> 417
[4632] <211> 21
[4633] <212> DNA
[4634] <213> 人工序列
[4635] <220>
[4636] <223> 合成寡核苷酸
[4637] <400> 417
[4638] attagtccag ctggtaacgg a 21
[4639] <210> 418
[4640] <211> 18

[4641]	<212> DNA
[4642]	<213> 人工序列
[4643]	<220>
[4644]	<223> 合成寡核苷酸
[4645]	<400> 418
[4646]	gccagacatt gggacttg 18
[4647]	<210> 419
[4648]	<211> 21
[4649]	<212> DNA
[4650]	<213> 人工序列
[4651]	<220>
[4652]	<223> 合成寡核苷酸
[4653]	<400> 419
[4654]	cagagtgttt atagtaacta c 21
[4655]	<210> 420
[4656]	<211> 30
[4657]	<212> DNA
[4658]	<213> 人工序列
[4659]	<220>
[4660]	<223> 合成寡核苷酸
[4661]	<400> 420
[4662]	ctaggcggtt atagtggttg gttttatgct 30
[4663]	<210> 421
[4664]	<211> 111
[4665]	<212> PRT
[4666]	<213> 人工序列
[4667]	<220>
[4668]	<223> 合成肽
[4669]	<400> 421
[4670]	Glu Gln Ser Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly
[4671]	1 5 10 15
[4672]	Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Ile Asn Asn Tyr
[4673]	20 25 30
[4674]	Asn Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[4675]	35 40 45
[4676]	Gly Phe Ile Ser Pro Ala Gly Asn Glu Tyr Ser Ala Thr Trp Ala Lys
[4677]	50 55 60
[4678]	Gly Arg Phe Thr Ile Tyr Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Glu Leu Lys
[4679]	65 70 75 80

[4680]	Met Thr Ser Leu Thr Ala Ser Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
[4681]	85 90 95
[4682]	His Trp Asp Ser Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser
[4683]	100 105 110
[4684]	<210> 422
[4685]	<211> 109
[4686]	<212> PRT
[4687]	<213> 人工序列
[4688]	<220>
[4689]	<223> 合成肽
[4690]	<400> 422
[4691]	Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Glu Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly
[4692]	1 5 10 15
[4693]	Gly Thr Val Thr Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Ser Asn
[4694]	20 25 30
[4695]	Arg Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Glu Leu
[4696]	35 40 45
[4697]	Val Tyr Trp Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
[4698]	50 55 60
[4699]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
[4700]	65 70 75 80
[4701]	Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Gly Tyr Ser Gly Asn
[4702]	85 90 95
[4703]	Ile Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
[4704]	100 105
[4705]	<210> 423
[4706]	<211> 8
[4707]	<212> PRT
[4708]	<213> 人工序列
[4709]	<220>
[4710]	<223> 合成肽
[4711]	<400> 423
[4712]	Gly Phe Asp Ile Asn Asn Tyr Asn
[4713]	1 5
[4714]	<210> 424
[4715]	<211> 7
[4716]	<212> PRT
[4717]	<213> 人工序列
[4718]	<220>

[4719]	<223> 合成肽	
[4720]	<400> 424	
[4721]	Ile Ser Pro Ala Gly Asn Glu	
[4722]	1	5
[4723]	<210> 425	
[4724]	<211> 6	
[4725]	<212> PRT	
[4726]	<213> 人工序列	
[4727]	<220>	
[4728]	<223> 合成肽	
[4729]	<400> 425	
[4730]	Ala Arg His Trp Asp Ser	
[4731]	1	5
[4732]	<210> 426	
[4733]	<211> 7	
[4734]	<212> PRT	
[4735]	<213> 人工序列	
[4736]	<220>	
[4737]	<223> 合成肽	
[4738]	<400> 426	
[4739]	Gln Ser Val Tyr Ser Asn Arg	
[4740]	1	5
[4741]	<210> 427	
[4742]	<211> 10	
[4743]	<212> PRT	
[4744]	<213> 人工序列	
[4745]	<220>	
[4746]	<223> 合成肽	
[4747]	<400> 427	
[4748]	Leu Gly Gly Tyr Ser Gly Asn Ile Tyr Val	
[4749]	1	5 10
[4750]	<210> 428	
[4751]	<211> 333	
[4752]	<212> DNA	
[4753]	<213> 人工序列	
[4754]	<220>	
[4755]	<223> 合成寡核苷酸	
[4756]	<400> 428	
[4757]	gagcagtcgt tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctggaggatc cctgacactc 60	

[4758]	acctgcacag cctctggatt cgacatcaat aactacaaca tacaatgggt ccgccaggct 120
[4759]	ccaggggaagg ggctggagtg gatcgattc attagtccag ctggtaacga atactcagcg 180
[4760]	acctgggcga aaggccgatt caccatttac aaaacctcgt cgaccacggg ggagctgaaa 240
[4761]	atgaccagtc tgacggcttc agacacggcc acctatttct gtgccagaca ttgggactcg 300
[4762]	tggggcccag gcaccctggg caccatctcc tca 333
[4763]	<210> 429
[4764]	<211> 327
[4765]	<212> DNA
[4766]	<213> 人工序列
[4767]	<220>
[4768]	<223> 合成寡核苷酸
[4769]	<400> 429
[4770]	gagctcgtga tgaccagac tgaatgccc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60
[4771]	atcagttgcc agtccagtca gagtgtttat agtaaccgct tatcctgggt tcagcagaaa 120
[4772]	ccagggcagc ctcccaagga actagtctat tggacatcca ctctgcaatc tgggggtcca 180
[4773]	tcgcggttca gcggcagtg atctgggaca caattcactc tcaccatcag cgacctggag 240
[4774]	tgtgacgatg ctgccactta ttattgtcta ggcggttata gtggcaatat ttatgttttc 300
[4775]	ggcggaggga ccgaggtgga aatcaaa 327
[4776]	<210> 430
[4777]	<211> 24
[4778]	<212> DNA
[4779]	<213> 人工序列
[4780]	<220>
[4781]	<223> 合成寡核苷酸
[4782]	<400> 430
[4783]	ggattcgaca tcaataacta caac 24
[4784]	<210> 431
[4785]	<211> 21
[4786]	<212> DNA
[4787]	<213> 人工序列
[4788]	<220>
[4789]	<223> 合成寡核苷酸
[4790]	<400> 431
[4791]	attagtccag ctggtaacga a 21
[4792]	<210> 432
[4793]	<211> 18
[4794]	<212> DNA
[4795]	<213> 人工序列
[4796]	<220>

[4797]	<223> 合成寡核苷酸
[4798]	<400> 432
[4799]	gccagacatt gggactcg 18
[4800]	<210> 433
[4801]	<211> 21
[4802]	<212> DNA
[4803]	<213> 人工序列
[4804]	<220>
[4805]	<223> 合成寡核苷酸
[4806]	<400> 433
[4807]	cagagtgttt atagtaaccg c 21
[4808]	<210> 434
[4809]	<211> 30
[4810]	<212> DNA
[4811]	<213> 人工序列
[4812]	<220>
[4813]	<223> 合成寡核苷酸
[4814]	<400> 434
[4815]	ctaggcggtt atagtggcaa tatttatgtt 30
[4816]	<210> 435
[4817]	<211> 118
[4818]	<212> PRT
[4819]	<213> 人工序列
[4820]	<220>
[4821]	<223> 合成肽
[4822]	<400> 435
[4823]	Glu Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
[4824]	1 5 10 15
[4825]	Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Phe
[4826]	20 25 30
[4827]	His Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile
[4828]	35 40 45
[4829]	Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asn Trp Ala Lys
[4830]	50 55 60
[4831]	Gly Arg Phe Thr Val Ser Lys Ala Ser Asn Thr Val Asp Leu Lys Ile
[4832]	65 70 75 80
[4833]	Ser Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Val
[4834]	85 90 95
[4835]	Asn Tyr Gly Asp Trp Ile Asn Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr

[4836]	100	105	110
[4837]	Leu Val Thr Ile Ser Ser		
[4838]	115		
[4839]	<210> 436		
[4840]	<211> 110		
[4841]	<212> PRT		
[4842]	<213> 人工序列		
[4843]	<220>		
[4844]	<223> 合成肽		
[4845]	<400> 436		
[4846]	Glu Leu Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly		
[4847]	1 5 10 15		
[4848]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Asn		
[4849]	20 25 30		
[4850]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile		
[4851]	35 40 45		
[4852]	Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly		
[4853]	50 55 60		
[4854]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys		
[4855]	65 70 75 80		
[4856]	Ala Asp Ala Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Tyr Trp Ser Gly Asn		
[4857]	85 90 95		
[4858]	Val Asp Asn Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys		
[4859]	100 105 110		
[4860]	<210> 437		
[4861]	<211> 8		
[4862]	<212> PRT		
[4863]	<213> 人工序列		
[4864]	<220>		
[4865]	<223> 合成肽		
[4866]	<400> 437		
[4867]	Gly Phe Ser Leu Ser Ser Phe His		
[4868]	1 5		
[4869]	<210> 438		
[4870]	<211> 7		
[4871]	<212> PRT		
[4872]	<213> 人工序列		
[4873]	<220>		
[4874]	<223> 合成肽		

[4875]	<400> 438
[4876]	Ile Tyr Pro Gly Gly Ser Thr
[4877]	1 5
[4878]	<210> 439
[4879]	<211> 14
[4880]	<212> PRT
[4881]	<213> 人工序列
[4882]	<220>
[4883]	<223> 合成肽
[4884]	<400> 439
[4885]	Ala Arg Val Asn Tyr Gly Asp Trp Ile Asn Gly Met Asp Leu
[4886]	1 5 10
[4887]	<210> 440
[4888]	<211> 6
[4889]	<212> PRT
[4890]	<213> 人工序列
[4891]	<220>
[4892]	<223> 合成肽
[4893]	<400> 440
[4894]	Gln Ser Ile Gly Ser Asn
[4895]	1 5
[4896]	<210> 441
[4897]	<211> 12
[4898]	<212> PRT
[4899]	<213> 人工序列
[4900]	<220>
[4901]	<223> 合成肽
[4902]	<400> 441
[4903]	Gln Gln Ala Tyr Trp Ser Gly Asn Val Asp Asn Val
[4904]	1 5 10
[4905]	<210> 442
[4906]	<211> 354
[4907]	<212> DNA
[4908]	<213> 人工序列
[4909]	<220>
[4910]	<223> 合成寡核苷酸
[4911]	<400> 442
[4912]	gagcagtcgg tggaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacacc cctgacactc 60
[4913]	acctgcacag tctctggatt ctccctcagt agctttcaca tgtgctgggt ccgccaggct 120

- [4914] ccagggaagg ggctggaata catcggaatc atttatcctg gtggtagcac aggctacgcg 180
- [4915] aactgggcga aaggccgatt caccgtctcc aaggcctcga atacggtgga tctgaaaatc 240
- [4916] agcagtccga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagttaa ttatgggtgat 300
- [4917] tggatcaatg gtatggactt gtggggccca ggcacactgg tcaccatctc ctca 354
- [4918] <210> 443
- [4919] <211> 330
- [4920] <212> DNA
- [4921] <213> 人工序列
- [4922] <220>
- [4923] <223> 合成寡核苷酸
- [4924] <400> 443
- [4925] gagctcgata tgaccagac accagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60
- [4926] atcaagtgcc aggccagtca gagcattggg agtaatttag cctggtatca gcagaaacca 120
- [4927] gggcaacgtc ccaagctcct aatctacaag gcttccactc tggcatctgg ggtcccatcg 180
- [4928] cggttcaaag gcagtggatc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcga cctggagtgt 240
- [4929] gccgatgctg ccagttacta ctgtcaacag gcttattgga gtggtaatgt tgataatgtt 300
- [4930] ttcggcggag ggaccgaggt ggaaatcaaa 330
- [4931] <210> 444
- [4932] <211> 24
- [4933] <212> DNA
- [4934] <213> 人工序列
- [4935] <220>
- [4936] <223> 合成寡核苷酸
- [4937] <400> 444
- [4938] ggattctccc tcagtagctt tcac 24
- [4939] <210> 445
- [4940] <211> 21
- [4941] <212> DNA
- [4942] <213> 人工序列
- [4943] <220>
- [4944] <223> 合成寡核苷酸
- [4945] <400> 445
- [4946] atttatcctg gtggtagcac a 21
- [4947] <210> 446
- [4948] <211> 42
- [4949] <212> DNA
- [4950] <213> 人工序列
- [4951] <220>
- [4952] <223> 合成寡核苷酸

[4953]	<400> 446
[4954]	gccagagtta attatggtga ttggatcaat ggtatggact tg 42
[4955]	<210> 447
[4956]	<211> 18
[4957]	<212> DNA
[4958]	<213> 人工序列
[4959]	<220>
[4960]	<223> 合成寡核苷酸
[4961]	<400> 447
[4962]	cagagcattg gtagtaat 18
[4963]	<210> 448
[4964]	<211> 36
[4965]	<212> DNA
[4966]	<213> 人工序列
[4967]	<220>
[4968]	<223> 合成寡核苷酸
[4969]	<400> 448
[4970]	caacaggctt attggagtgg taatgttgat aatgtt 36
[4971]	<210> 449
[4972]	<211> 120
[4973]	<212> PRT
[4974]	<213> 人工序列
[4975]	<220>
[4976]	<223> 合成肽
[4977]	<400> 449
[4978]	Gln Ser Val Lys Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
[4979]	1 5 10 15
[4980]	Leu Thr Leu Ala Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Gly Tyr
[4981]	20 25 30
[4982]	Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[4983]	35 40 45
[4984]	Gly Cys Ile His Ser Ser Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
[4985]	50 55 60
[4986]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Met Val Thr Leu
[4987]	65 70 75 80
[4988]	Gln Met Ser Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
[4989]	85 90 95
[4990]	Arg Asp Ser Glu Ser Tyr Gly Tyr Asn Pro Cys Glu Leu Trp Gly Pro
[4991]	100 105 110

[4992]	Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser
[4993]	115 120
[4994]	<210> 450
[4995]	<211> 111
[4996]	<212> PRT
[4997]	<213> 人工序列
[4998]	<220>
[4999]	<223> 合成肽
[5000]	<400> 450
[5001]	Glu Leu Asp Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Ala Val Gly
[5002]	1 5 10 15
[5003]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn Tyr
[5004]	20 25 30
[5005]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Leu Leu Ile
[5006]	35 40 45
[5007]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg Gly
[5008]	50 55 60
[5009]	Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Thr Asp Leu Glu Cys
[5010]	65 70 75 80
[5011]	Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Tyr Tyr Gly Thr Thr
[5012]	85 90 95
[5013]	Tyr Val Gly Gly Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Glu Ile Lys
[5014]	100 105 110
[5015]	<210> 451
[5016]	<211> 9
[5017]	<212> PRT
[5018]	<213> 人工序列
[5019]	<220>
[5020]	<223> 合成肽
[5021]	<400> 451
[5022]	Gly Phe Ser Phe Ser Asp Gly Tyr Tyr
[5023]	1 5
[5024]	<210> 452
[5025]	<211> 8
[5026]	<212> PRT
[5027]	<213> 人工序列
[5028]	<220>
[5029]	<223> 合成肽
[5030]	<400> 452

[5031]	Ile His Ser Ser Ser Gly Ser Ile
[5032]	1 5
[5033]	<210> 453
[5034]	<211> 13
[5035]	<212> PRT
[5036]	<213> 人工序列
[5037]	<220>
[5038]	<223> 合成肽
[5039]	<400> 453
[5040]	Arg Asp Ser Glu Ser Tyr Gly Tyr Asn Pro Cys Glu Leu
[5041]	1 5 10
[5042]	<210> 454
[5043]	<211> 6
[5044]	<212> PRT
[5045]	<213> 人工序列
[5046]	<220>
[5047]	<223> 合成肽
[5048]	<400> 454
[5049]	Gln Thr Ile Ser Asn Tyr
[5050]	1 5
[5051]	<210> 455
[5052]	<211> 13
[5053]	<212> PRT
[5054]	<213> 人工序列
[5055]	<220>
[5056]	<223> 合成肽
[5057]	<400> 455
[5058]	Gln Cys Thr Tyr Tyr Gly Thr Thr Tyr Val Gly Gly Ala
[5059]	1 5 10
[5060]	<210> 456
[5061]	<211> 360
[5062]	<212> DNA
[5063]	<213> 人工序列
[5064]	<220>
[5065]	<223> 合成寡核苷酸
[5066]	<400> 456
[5067]	cagtcggtga aggagtccgg gggagacctg gtcaagcctg gggcatccct gacactcgcc 60
[5068]	tgcacagcct ctggattctc cttcagtgac ggctactata tgtgctgggt ccggcaggct 120
[5069]	ccaggaagg ggctggagtg gatcggatgc attcattcta gtagtggttag catttattac 180

[5070]	gcgagctggg cgaaaggccg attcaccatc tccaaaacct cgtcgaccat ggtgactctg	240
[5071]	caaatgagca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatt tctgtgcgag agattcggag	300
[5072]	agttatggtt ataatccttg tgagttgtgg ggcccaggca ccctggtcac catctcttca	360
[5073]	<210>	457
[5074]	<211>	333
[5075]	<212>	DNA
[5076]	<213>	人工序列
[5077]	<220>	
[5078]	<223>	合成寡核苷酸
[5079]	<400>	457
[5080]	gagctcgatc tgaccagac accagcctcc gtgtctgaag ctgtgggagg cacagtcacc	60
[5081]	atcaagtgcc aggccagtca gaccattagt aactacttag cctggtatca gcagaaacca	120
[5082]	gggcagcgtc ccaagctcct gatctatgct gcatccagtc tggcatctgg ggtctcatcg	180
[5083]	cggttcagag gcagtagatc tgggacagaa tacactctca ccatcaccga cctggagtgt	240
[5084]	gacgatgctg ccacttacta ctgtcaatgt acttattatg gtaccactta tgttgggggg	300
[5085]	gctttcggcg gagggaccga gctggaaatc aaa	333
[5086]	<210>	458
[5087]	<211>	27
[5088]	<212>	DNA
[5089]	<213>	人工序列
[5090]	<220>	
[5091]	<223>	合成寡核苷酸
[5092]	<400>	458
[5093]	ggattctcct tcagtgacgg ctactat	27
[5094]	<210>	459
[5095]	<211>	24
[5096]	<212>	DNA
[5097]	<213>	人工序列
[5098]	<220>	
[5099]	<223>	合成寡核苷酸
[5100]	<400>	459
[5101]	attcattcta gtagtggtag catt	24
[5102]	<210>	460
[5103]	<211>	39
[5104]	<212>	DNA
[5105]	<213>	人工序列
[5106]	<220>	
[5107]	<223>	合成寡核苷酸
[5108]	<400>	460

[5109]	agagattcgg agagttatgg ttataatcct tgtgagttg 39
[5110]	<210> 461
[5111]	<211> 18
[5112]	<212> DNA
[5113]	<213> 人工序列
[5114]	<220>
[5115]	<223> 合成寡核苷酸
[5116]	<400> 461
[5117]	cagaccatta gtaactac 18
[5118]	<210> 462
[5119]	<211> 39
[5120]	<212> DNA
[5121]	<213> 人工序列
[5122]	<220>
[5123]	<223> 合成寡核苷酸
[5124]	<400> 462
[5125]	caatgtacttt attatggtac cacttatggtt gggggggct 39
[5126]	<210> 463
[5127]	<211> 120
[5128]	<212> PRT
[5129]	<213> 人工序列
[5130]	<220>
[5131]	<223> 合成肽
[5132]	<400> 463
[5133]	Ser Ser Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
[5134]	1 5 10 15
[5135]	Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Gly Ser Tyr
[5136]	20 25 30
[5137]	Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[5138]	35 40 45
[5139]	Gly Ala Val Tyr Gly Thr Thr Gly Tyr Ile Tyr Phe Ala Thr Trp Ala
[5140]	50 55 60
[5141]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys
[5142]	65 70 75 80
[5143]	Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
[5144]	85 90 95
[5145]	Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Ile Ala Asn Gly Phe Gly Val Trp Gly Pro
[5146]	100 105 110
[5147]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[5148]	115	120
[5149]	<210> 464	
[5150]	<211> 111	
[5151]	<212> PRT	
[5152]	<213> 人工序列	
[5153]	<220>	
[5154]	<223> 合成肽	
[5155]	<400> 464	
[5156]	Glu Leu Asp Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly	
[5157]	1 5 10 15	
[5158]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Thr Ile Thr Asn Arg	
[5159]	20 25 30	
[5160]	Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu	
[5161]	35 40 45	
[5162]	Ile Tyr Gln Ser Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys	
[5163]	50 55 60	
[5164]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu	
[5165]	65 70 75 80	
[5166]	Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Thr Asp Tyr Gly Ser	
[5167]	85 90 95	
[5168]	Thr Tyr Leu Gly Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys	
[5169]	100 105 110	
[5170]	<210> 465	
[5171]	<211> 8	
[5172]	<212> PRT	
[5173]	<213> 人工序列	
[5174]	<220>	
[5175]	<223> 合成肽	
[5176]	<400> 465	
[5177]	Gly Phe Ser Leu Gly Ser Tyr Ala	
[5178]	1 5	
[5179]	<210> 466	
[5180]	<211> 8	
[5181]	<212> PRT	
[5182]	<213> 人工序列	
[5183]	<220>	
[5184]	<223> 合成肽	
[5185]	<400> 466	
[5186]	Val Tyr Gly Thr Thr Gly Tyr Ile	

[5187]	1	5	
[5188]	<210>	467	
[5189]	<211>	15	
[5190]	<212>	PRT	
[5191]	<213>	人工序列	
[5192]	<220>		
[5193]	<223>	合成肽	
[5194]	<400>	467	
[5195]	Ala Arg Gly Tyr Leu Thr Asp Ser Ile Ala Asn Gly Phe Gly Val		
[5196]	1	5	10 15
[5197]	<210>	468	
[5198]	<211>	7	
[5199]	<212>	PRT	
[5200]	<213>	人工序列	
[5201]	<220>		
[5202]	<223>	合成肽	
[5203]	<400>	468	
[5204]	Gln Thr Ile Thr Asn Arg Tyr		
[5205]	1	5	
[5206]	<210>	469	
[5207]	<211>	12	
[5208]	<212>	PRT	
[5209]	<213>	人工序列	
[5210]	<220>		
[5211]	<223>	合成肽	
[5212]	<400>	469	
[5213]	Gln Cys Thr Asp Tyr Gly Ser Thr Tyr Leu Gly Thr		
[5214]	1	5	10
[5215]	<210>	470	
[5216]	<211>	360	
[5217]	<212>	DNA	
[5218]	<213>	人工序列	
[5219]	<220>		
[5220]	<223>	合成寡核苷酸	
[5221]	<400>	470	
[5222]	agcagttcgg tggaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacacc cctgacactc	60	
[5223]	acctgcacag tctctggatt ctccctcggg agctatgcaa tgggctgggt ccgccagggt	120	
[5224]	ccagggaagg ggctggaatg gatcggagcc gtatatggta ctactggtta tatatacttc	180	
[5225]	gcgacttggg caaaaggccg attcaccatc tccaaaacct cgaccacggt ggatctgaaa	240	

[5226] atcaccagtc cgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg atatcttact 300
[5227] gatagtattg ctaacggctt tggcgtctgg ggcccaggca ccctgggtcac cgtctcctca 360
[5228] <210> 471
[5229] <211> 333
[5230] <212> DNA
[5231] <213> 人工序列
[5232] <220>
[5233] <223> 合成寡核苷酸
[5234] <400> 471
[5235] gagctcgatc tgacccagac accagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60
[5236] atcaagtgcc aggccagtca gactattact aataggtact tagcctggta tcagcagaaa 120
[5237] ccagggcagc ctcccaagct cctgatctac cagtcatcca aactggcatc tgggggtctca 180
[5238] tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca gacttcactc tcaccatcag cgacctggag 240
[5239] tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcaa tgtactgatt atggtagtac ttatttgggt 300
[5240] actttcggcg gagggaccga ggtggaaatc aaa 333
[5241] <210> 472
[5242] <211> 24
[5243] <212> DNA
[5244] <213> 人工序列
[5245] <220>
[5246] <223> 合成寡核苷酸
[5247] <400> 472
[5248] ggattctccc tcggtagcta tgca 24
[5249] <210> 473
[5250] <211> 24
[5251] <212> DNA
[5252] <213> 人工序列
[5253] <220>
[5254] <223> 合成寡核苷酸
[5255] <400> 473
[5256] gtatatggta ctactggtta tata 24
[5257] <210> 474
[5258] <211> 45
[5259] <212> DNA
[5260] <213> 人工序列
[5261] <220>
[5262] <223> 合成寡核苷酸
[5263] <400> 474
[5264] gccagaggat atcttactga tagtattgct aacggctttg gcgtc 45

[5265]	<210>	475
[5266]	<211>	21
[5267]	<212>	DNA
[5268]	<213>	人工序列
[5269]	<220>	
[5270]	<223>	合成寡核苷酸
[5271]	<400>	475
[5272]	cagactatta ctaataggta c	21
[5273]	<210>	476
[5274]	<211>	36
[5275]	<212>	DNA
[5276]	<213>	人工序列
[5277]	<220>	
[5278]	<223>	合成寡核苷酸
[5279]	<400>	476
[5280]	caatgtactg attatggtag tacttatttg ggtact	36
[5281]	<210>	477
[5282]	<211>	121
[5283]	<212>	PRT
[5284]	<213>	人工序列
[5285]	<220>	
[5286]	<223>	合成肽
[5287]	<400>	477
[5288]	Glu Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Glu Gly	
[5289]	1 5 10 15	
[5290]	Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Asn Ser Asn	
[5291]	20 25 30	
[5292]	Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp	
[5293]	35 40 45	
[5294]	Ile Gly Cys Ile Tyr Ser Gly Ser Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Ser	
[5295]	50 55 60	
[5296]	Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val	
[5297]	65 70 75 80	
[5298]	Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe	
[5299]	85 90 95	
[5300]	Cys Ala Arg Gly Ala Asp Tyr Val Tyr Trp Ser Tyr Gly Leu Trp Gly	
[5301]	100 105 110	
[5302]	Pro Gly Thr Leu Val Thr Ile Ser Ser	
[5303]	115 120	

[5304]	<210> 478
[5305]	<211> 108
[5306]	<212> PRT
[5307]	<213> 人工序列
[5308]	<220>
[5309]	<223> 合成肽
[5310]	<400> 478
[5311]	Glu Leu Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
[5312]	1 5 10 15
[5313]	Gly Thr Leu Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Thr Ile Gly Thr Asn
[5314]	20 25 30
[5315]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[5316]	35 40 45
[5317]	Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly
[5318]	50 55 60
[5319]	Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Asp Cys
[5320]	65 70 75 80
[5321]	Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Thr His Phe Gly Asn Gly
[5322]	85 90 95
[5323]	His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[5324]	100 105
[5325]	<210> 479
[5326]	<211> 9
[5327]	<212> PRT
[5328]	<213> 人工序列
[5329]	<220>
[5330]	<223> 合成肽
[5331]	<400> 479
[5332]	Gly Phe Ser Phe Asn Ser Asn Tyr Trp
[5333]	1 5
[5334]	<210> 480
[5335]	<211> 9
[5336]	<212> PRT
[5337]	<213> 人工序列
[5338]	<220>
[5339]	<223> 合成肽
[5340]	<400> 480
[5341]	Ile Tyr Ser Gly Ser Ser Gly Asp Thr
[5342]	1 5

[5343]	<210>	481	
[5344]	<211>	13	
[5345]	<212>	PRT	
[5346]	<213>	人工序列	
[5347]	<220>		
[5348]	<223>	合成肽	
[5349]	<400>	481	
[5350]		Ala Arg Gly Ala Asp Tyr Val Tyr Trp Ser Tyr Gly Leu	
[5351]	1	5	10
[5352]	<210>	482	
[5353]	<211>	6	
[5354]	<212>	PRT	
[5355]	<213>	人工序列	
[5356]	<220>		
[5357]	<223>	合成肽	
[5358]	<400>	482	
[5359]		Glu Thr Ile Gly Thr Asn	
[5360]	1	5	
[5361]	<210>	483	
[5362]	<211>	10	
[5363]	<212>	PRT	
[5364]	<213>	人工序列	
[5365]	<220>		
[5366]	<223>	合成肽	
[5367]	<400>	483	
[5368]		Gln Ser Thr His Phe Gly Asn Gly His Thr	
[5369]	1	5	10
[5370]	<210>	484	
[5371]	<211>	363	
[5372]	<212>	DNA	
[5373]	<213>	人工序列	
[5374]	<220>		
[5375]	<223>	合成寡核苷酸	
[5376]	<400>	484	
[5377]		gagcagtcgt tggaggagtc cgggggagac ctgggtcaagc ctgagggtac cctgacactc	60
[5378]		acctgcacag cctctggatt ctcttccaat agcaactact ggatatgctg ggtccgccag	120
[5379]		actccaggga aggggctgga gtggatcgga tgcatttata gtggtagtag tggtagacact	180
[5380]		tactacgcga gctgggcgaa aggccgattc accatctcca aaacctcgtc gaccacggtg	240
[5381]		actctacaaa tgaccagtct gacagccgcg gacacggcca cctatttctg tgcgcggggg	300

- [5382] gctgattatg ttatttggag ttatggcttg tggggcccag gtaccctggt caccatctct 360
- [5383] tca 363
- [5384] <210> 485
- [5385] <211> 324
- [5386] <212> DNA
- [5387] <213> 人工序列
- [5388] <220>
- [5389] <223> 合成寡核苷酸
- [5390] <400> 485
- [5391] gagctcgtgc tgaccagac accagcctcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacactcacc 60
- [5392] atcaagtgcc aggccagtga gaccattggc acgaatttgg cctggtatca gcagaaacca 120
- [5393] gggcagcctc ccaagctcct catctatctg gcatectatc tggcatctgg ggtctcatcg 180
- [5394] cggttcaaag gcagtagatc tgggacagag ttactctca ccatcagcga cctggactgt 240
- [5395] gacgatgctg ccacttacta ctgtcaaagc actcattttg gtaatggta tactttcggc 300
- [5396] ggagggaccg aggtggtggt caaa 324
- [5397] <210> 486
- [5398] <211> 27
- [5399] <212> DNA
- [5400] <213> 人工序列
- [5401] <220>
- [5402] <223> 合成寡核苷酸
- [5403] <400> 486
- [5404] ggattctcct tcaatagcaa ctactgg 27
- [5405] <210> 487
- [5406] <211> 27
- [5407] <212> DNA
- [5408] <213> 人工序列
- [5409] <220>
- [5410] <223> 合成寡核苷酸
- [5411] <400> 487
- [5412] atttatagtg gtagtagtgg tgacact 27
- [5413] <210> 488
- [5414] <211> 39
- [5415] <212> DNA
- [5416] <213> 人工序列
- [5417] <220>
- [5418] <223> 合成寡核苷酸
- [5419] <400> 488
- [5420] gcgcgggggg ctgattatgt ttattggagt tatggcttg 39

[5421]	<210>	489
[5422]	<211>	18
[5423]	<212>	DNA
[5424]	<213>	人工序列
[5425]	<220>	
[5426]	<223>	合成寡核苷酸
[5427]	<400>	489
[5428]	gagaccattg gcacgaat 18	
[5429]	<210>	490
[5430]	<211>	30
[5431]	<212>	DNA
[5432]	<213>	人工序列
[5433]	<220>	
[5434]	<223>	合成寡核苷酸
[5435]	<400>	490
[5436]	caaagcactc attttggttaa tggtcatact 30	
[5437]	<210>	491
[5438]	<211>	117
[5439]	<212>	PRT
[5440]	<213>	人工序列
[5441]	<220>	
[5442]	<223>	合成肽
[5443]	<400>	491
[5444]	Glu Gln Ser Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Thr Pro Gly Gly Thr	
[5445]	1	15
[5446]	Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Val Thr Arg Tyr Tyr	
[5447]	20	30
[5448]	Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly	
[5449]	35	45
[5450]	Tyr Ile Tyr Ala Ser Ser Lys Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Ala Lys Gly	
[5451]	50	60
[5452]	Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr	
[5453]	65	80
[5454]	Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly	
[5455]	85	95
[5456]	Val Gly Asn Ser Gly Leu Asn Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu	
[5457]	100	110
[5458]	Val Thr Ile Ser Ser	
[5459]	115	

[5460]	<210> 492
[5461]	<211> 110
[5462]	<212> PRT
[5463]	<213> 人工序列
[5464]	<220>
[5465]	<223> 合成肽
[5466]	<400> 492
[5467]	Glu Leu Asp Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
[5468]	1 5 10 15
[5469]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Trp
[5470]	20 25 30
[5471]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
[5472]	35 40 45
[5473]	Tyr Gln Ala Ser Arg Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Gly Gly
[5474]	50 55 60
[5475]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
[5476]	65 70 75 80
[5477]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Glu Tyr Ser Gly Asp
[5478]	85 90 95
[5479]	Val Glu Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
[5480]	100 105 110
[5481]	<210> 493
[5482]	<211> 8
[5483]	<212> PRT
[5484]	<213> 人工序列
[5485]	<220>
[5486]	<223> 合成肽
[5487]	<400> 493
[5488]	Gly Phe Thr Val Thr Arg Tyr Tyr
[5489]	1 5
[5490]	<210> 494
[5491]	<211> 7
[5492]	<212> PRT
[5493]	<213> 人工序列
[5494]	<220>
[5495]	<223> 合成肽
[5496]	<400> 494
[5497]	Ile Tyr Ala Ser Ser Lys Thr
[5498]	1 5

[5499]	<210>	495	
[5500]	<211>	14	
[5501]	<212>	PRT	
[5502]	<213>	人工序列	
[5503]	<220>		
[5504]	<223>	合成肽	
[5505]	<400>	495	
[5506]		Ala Arg Gly Gly Val Gly Asn Ser Gly Leu Asn Leu Asp Leu	
[5507]	1	5	10
[5508]	<210>	496	
[5509]	<211>	6	
[5510]	<212>	PRT	
[5511]	<213>	人工序列	
[5512]	<220>		
[5513]	<223>	合成肽	
[5514]	<400>	496	
[5515]		Gln Ser Ile Gly Ser Trp	
[5516]	1	5	
[5517]	<210>	497	
[5518]	<211>	12	
[5519]	<212>	PRT	
[5520]	<213>	人工序列	
[5521]	<220>		
[5522]	<223>	合成肽	
[5523]	<400>	497	
[5524]		Gln Gln Ala Glu Tyr Ser Gly Asp Val Glu Asn Thr	
[5525]	1	5	10
[5526]	<210>	498	
[5527]	<211>	351	
[5528]	<212>	DNA	
[5529]	<213>	人工序列	
[5530]	<220>		
[5531]	<223>	合成寡核苷酸	
[5532]	<400>	498	
[5533]		gagcagtcgg tggagtcgg aggaggcctg ataacgcctg gaggaaccct gacactcacc	60
[5534]		tgcacagcct ctggattcac cgtcactagg tattatatga actgggtccg ccaggtcca	120
[5535]		gggaaggggc tggaatggat cggatacatt tatgctagta gtaagacata ctacgcgaac	180
[5536]		tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cgggtggatct gaagatgacc	240
[5537]		agtctgacag ccgaggacac gggcacctat ttctgtgccg gagggggtgt tggtaatagt	300

[5538] ggcttgaacc ttgacttgtg gggcccaggc accctgggtca ccatctcctc a 351
[5539] <210> 499
[5540] <211> 330
[5541] <212> DNA
[5542] <213> 人工序列
[5543] <220>
[5544] <223> 合成寡核苷酸
[5545] <400> 499
[5546] gagctcgata tgaccagac accagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60
[5547] atcaagtgtc aggccagtca gagcattggc agttggtttag cctgggtatca gcagaaacca 120
[5548] gggcagcctc ccaagctcct gatctaccag gcatccagac tggcatctgg ggtctcatcg 180
[5549] cggttcggag gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcga cctggagtgt 240
[5550] gccgatgctg ccacttacta ctgtcaacag gctgagtata gtggtgatgt tgagaatact 300
[5551] ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 330
[5552] <210> 500
[5553] <211> 24
[5554] <212> DNA
[5555] <213> 人工序列
[5556] <220>
[5557] <223> 合成寡核苷酸
[5558] <400> 500
[5559] ggattcaccg tcactaggta ttat 24
[5560] <210> 501
[5561] <211> 21
[5562] <212> DNA
[5563] <213> 人工序列
[5564] <220>
[5565] <223> 合成寡核苷酸
[5566] <400> 501
[5567] atttatgcta gtagtaagac a 21
[5568] <210> 502
[5569] <211> 42
[5570] <212> DNA
[5571] <213> 人工序列
[5572] <220>
[5573] <223> 合成寡核苷酸
[5574] <400> 502
[5575] gccagagggg gtgttggtaa tagtggcttg aaccttgact tg 42
[5576] <210> 503

[5577]	<211> 18
[5578]	<212> DNA
[5579]	<213> 人工序列
[5580]	<220>
[5581]	<223> 合成寡核苷酸
[5582]	<400> 503
[5583]	cagagcattg gcagttgg 18
[5584]	<210> 504
[5585]	<211> 36
[5586]	<212> DNA
[5587]	<213> 人工序列
[5588]	<220>
[5589]	<223> 合成寡核苷酸
[5590]	<400> 504
[5591]	caacaggctg agtatagtgg tgatgttgag aatact 36
[5592]	<210> 505
[5593]	<211> 119
[5594]	<212> PRT
[5595]	<213> 人工序列
[5596]	<220>
[5597]	<223> 合成肽
[5598]	<400> 505
[5599]	Glu Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
[5600]	1 5 10 15
[5601]	Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Tyr Trp
[5602]	20 25 30
[5603]	Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
[5604]	35 40 45
[5605]	Cys Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
[5606]	50 55 60
[5607]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
[5608]	65 70 75 80
[5609]	Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
[5610]	85 90 95
[5611]	Arg Ser Pro Asp Tyr Val Ala Trp Gly Tyr Asp Leu Trp Gly Pro Gly
[5612]	100 105 110
[5613]	Thr Arg Val Thr Val Ser Ser
[5614]	115
[5615]	<210> 506

[5616]	<211>	110
[5617]	<212>	PRT
[5618]	<213>	人工序列
[5619]	<220>	
[5620]	<223>	合成肽
[5621]	<400>	506
[5622]	Glu Leu Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Ala Ala Val Gly	
[5623]	1	5 10 15
[5624]	Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn	
[5625]	20	25 30
[5626]	Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Phe	
[5627]	35	40 45
[5628]	Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly	
[5629]	50	55 60
[5630]	Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys	
[5631]	65	70 75 80
[5632]	Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Cys Ile Tyr Tyr Gly Gly Asn	
[5633]	85	90 95
[5634]	Tyr Gly His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys	
[5635]	100	105 110
[5636]	<210>	507
[5637]	<211>	9
[5638]	<212>	PRT
[5639]	<213>	人工序列
[5640]	<220>	
[5641]	<223>	合成肽
[5642]	<400>	507
[5643]	Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Tyr Trp	
[5644]	1	5
[5645]	<210>	508
[5646]	<211>	9
[5647]	<212>	PRT
[5648]	<213>	人工序列
[5649]	<220>	
[5650]	<223>	合成肽
[5651]	<400>	508
[5652]	Ile Tyr Ala Gly Ser Ser Gly Asp Thr	
[5653]	1	5
[5654]	<210>	509

[5655]	<211> 13
[5656]	<212> PRT
[5657]	<213> 人工序列
[5658]	<220>
[5659]	<223> 合成肽
[5660]	<400> 509
[5661]	Ala Arg Ser Pro Asp Tyr Val Ala Trp Gly Tyr Asp Leu
[5662]	1 5 10
[5663]	<210> 510
[5664]	<211> 6
[5665]	<212> PRT
[5666]	<213> 人工序列
[5667]	<220>
[5668]	<223> 合成肽
[5669]	<400> 510
[5670]	Gln Ser Ile Gly Thr Asn
[5671]	1 5
[5672]	<210> 511
[5673]	<211> 12
[5674]	<212> PRT
[5675]	<213> 人工序列
[5676]	<220>
[5677]	<223> 合成肽
[5678]	<400> 511
[5679]	Gln Cys Ile Tyr Tyr Gly Gly Asn Tyr Gly His Thr
[5680]	1 5 10
[5681]	<210> 512
[5682]	<211> 357
[5683]	<212> DNA
[5684]	<213> 人工序列
[5685]	<220>
[5686]	<223> 合成寡核苷酸
[5687]	<400> 512
[5688]	gagcagtcgg tggaggagtc cgggggagac ctggtcaagc ctggggcadc cctgacactc 60
[5689]	acctgcacag cctctggatt ctccctcacc tactggatat gctgggtccg ccaggetcca 120
[5690]	gggaaggggc tggagtggat cgcattgcatt tatgtctggtg gtagtggtga cacttactac 180
[5691]	gcgagctggg cgaaaggccg attcaccatc tccaaaacct cgtcgaccac ggtgactctg 240
[5692]	caaatgacca gtctgacagc cgcggacacg gccacctatt tctgtgcgag atcccccgat 300
[5693]	tatgttgctt ggggatatga cttgtggggc ccaggcaccc gggtcaccgt ctcttca 357

- [5694] <210> 513
[5695] <211> 330
[5696] <212> DNA
[5697] <213> 人工序列
[5698] <220>
[5699] <223> 合成寡核苷酸
[5700] <400> 513
[5701] gagctcgtgc tgacccagac accagcctcc gtgtctgcgg ctgtgggagg cacagtcacc 60
[5702] atcaattgcc aggccagtca gagtattggc actaatttag tctggtatca gcagaaacca 120
[5703] gggcagcctc ccaagctcct cttctattat gcatccactc tggcatctgg ggtcccatcg 180
[5704] cggttcagag gcagtagatc tgggacagag tacactctca ccatcagcga cctggagtgt 240
[5705] gccgatgctg ccacttatta ttgtcaatgt atttattatg gtggttaatta tggtcatact 300
[5706] ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa 330
[5707] <210> 514
[5708] <211> 27
[5709] <212> DNA
[5710] <213> 人工序列
[5711] <220>
[5712] <223> 合成寡核苷酸
[5713] <400> 514
[5714] gcctctggat tctccttcac ctactgg 27
[5715] <210> 515
[5716] <211> 27
[5717] <212> DNA
[5718] <213> 人工序列
[5719] <220>
[5720] <223> 合成寡核苷酸
[5721] <400> 515
[5722] atttatgctg gtagtagtgg tgacact 27
[5723] <210> 516
[5724] <211> 39
[5725] <212> DNA
[5726] <213> 人工序列
[5727] <220>
[5728] <223> 合成寡核苷酸
[5729] <400> 516
[5730] gcgagatccc ccgattatgt tgcttgggga tatgacttg 39
[5731] <210> 517
[5732] <211> 18

[5733]	<212>	DNA
[5734]	<213>	人工序列
[5735]	<220>	
[5736]	<223>	合成寡核苷酸
[5737]	<400>	517
[5738]		cagagtattg gtactaat 18
[5739]	<210>	518
[5740]	<211>	36
[5741]	<212>	DNA
[5742]	<213>	人工序列
[5743]	<220>	
[5744]	<223>	合成寡核苷酸
[5745]	<400>	518
[5746]		caatgtattt attatggtgg taattatggt catact 36
[5747]	<210>	519
[5748]	<211>	116
[5749]	<212>	PRT
[5750]	<213>	人工序列
[5751]	<220>	
[5752]	<223>	合成肽
[5753]	<400>	519
[5754]		Glu Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
[5755]		1 5 10 15
[5756]		Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr
[5757]		20 25 30
[5758]		His Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[5759]		35 40 45
[5760]		Gly Leu Ile Arg Ala Ser His Ser Thr Ala Tyr Ala Ser Trp Ala Asn
[5761]		50 55 60
[5762]		Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile
[5763]		65 70 75 80
[5764]		Thr Ser Pro Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Tyr
[5765]		85 90 95
[5766]		Gly Gly Ser Gly Ile Gly Cys Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
[5767]		100 105 110
[5768]		Thr Ile Ser Ser
[5769]		115
[5770]	<210>	520
[5771]	<211>	110

[5772]	<212>	PRT
[5773]	<213>	人工序列
[5774]	<220>	
[5775]	<223>	合成肽
[5776]	<400>	520
[5777]	Glu Leu Val Leu Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly	
[5778]	1	5 10 15
[5779]	Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asp Ser Asn	
[5780]	20	25 30
[5781]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile	
[5782]	35	40 45
[5783]	Tyr Ala Val Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly	
[5784]	50	55 60
[5785]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys	
[5786]	65	70 75 80
[5787]	Ala Asp Ala Ala Ser Tyr Tyr Cys Glu Cys Thr Tyr Tyr Gly Asn Ser	
[5788]	85	90 95
[5789]	Tyr Val Gly Gly Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys	
[5790]	100	105 110
[5791]	<210>	521
[5792]	<211>	8
[5793]	<212>	PRT
[5794]	<213>	人工序列
[5795]	<220>	
[5796]	<223>	合成肽
[5797]	<400>	521
[5798]	Gly Phe Thr Ile Ser Asp Tyr His	
[5799]	1	5
[5800]	<210>	522
[5801]	<211>	7
[5802]	<212>	PRT
[5803]	<213>	人工序列
[5804]	<220>	
[5805]	<223>	合成肽
[5806]	<400>	522
[5807]	Ile Arg Ala Ser His Ser Thr	
[5808]	1	5
[5809]	<210>	523
[5810]	<211>	12

[5811]	<212>	PRT
[5812]	<213>	人工序列
[5813]	<220>	
[5814]	<223>	合成肽
[5815]	<400>	523
[5816]	Ala Arg Tyr Gly Gly Ser Gly Ile Gly Cys Asn Leu	
[5817]	1	5 10
[5818]	<210>	524
[5819]	<211>	6
[5820]	<212>	PRT
[5821]	<213>	人工序列
[5822]	<220>	
[5823]	<223>	合成肽
[5824]	<400>	524
[5825]	Gln Ser Ile Asp Ser Asn	
[5826]	1	5
[5827]	<210>	525
[5828]	<211>	12
[5829]	<212>	PRT
[5830]	<213>	人工序列
[5831]	<220>	
[5832]	<223>	合成肽
[5833]	<400>	525
[5834]	Glu Cys Thr Tyr Tyr Gly Asn Ser Tyr Val Gly Gly	
[5835]	1	5 10
[5836]	<210>	526
[5837]	<211>	348
[5838]	<212>	DNA
[5839]	<213>	人工序列
[5840]	<220>	
[5841]	<223>	合成寡核苷酸
[5842]	<400>	526
[5843]	gagcagtcgg tggaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacacc cctgacactc 60	
[5844]	acctgcacag cctctggatt caccatcagt gactaccaca tgtgctgggt ccgccaggct 120	
[5845]	ccagggaagg ggctggagtg gatcggactc attcgggcta gtcattccac agcctacgcg 180	
[5846]	agctgggcga atggccgatt caccatctcc agaacctega ccacggtgga tctgaagatc 240	
[5847]	accagtccga caagtgagga cacggccacc tatttctgtg ccagatatgg tggtagtgg 300	
[5848]	attggttgta atttgtgggg cccaggcacc ctggtcacca tctcctca 348	
[5849]	<210>	527

[5850]	<211> 330
[5851]	<212> DNA
[5852]	<213> 人工序列
[5853]	<220>
[5854]	<223> 合成寡核苷酸
[5855]	<400> 527
[5856]	gagctcgtgc tgaccagac accagcctcc gtgtctgaac ctgtgggagg cacagtcacc 60
[5857]	atcaagtgcc aggccagtca gagcattgat agtaatttag cctggtatca gcagaaacca 120
[5858]	gggcagcctc ccaagcaact gatctatgct gtatccaatt tggcatctgg ggtcccatcg 180
[5859]	cggttcaaag gcagtggatc tgggacagag ttactctca ccatcagcga cctggagtgt 240
[5860]	gccgatgccg ccagttatta ttgtgaatgt acttattatg gtaatagtta tgttggtggt 300
[5861]	ttcggcggag ggaccgaggt ggaaatcaaa 330
[5862]	<210> 528
[5863]	<211> 24
[5864]	<212> DNA
[5865]	<213> 人工序列
[5866]	<220>
[5867]	<223> 合成寡核苷酸
[5868]	<400> 528
[5869]	ggattcacca tcagtgacta ccac 24
[5870]	<210> 529
[5871]	<211> 21
[5872]	<212> DNA
[5873]	<213> 人工序列
[5874]	<220>
[5875]	<223> 合成寡核苷酸
[5876]	<400> 529
[5877]	attcgggcta gtcattccac a 21
[5878]	<210> 530
[5879]	<211> 36
[5880]	<212> DNA
[5881]	<213> 人工序列
[5882]	<220>
[5883]	<223> 合成寡核苷酸
[5884]	<400> 530
[5885]	gccagatatg gtggtagtgg tattggttgt aatttg 36
[5886]	<210> 531
[5887]	<211> 18
[5888]	<212> DNA

[5889]	<213>	人工序列
[5890]	<220>	
[5891]	<223>	合成寡核苷酸
[5892]	<400>	531
[5893]	cagagcattg atagtaat	18
[5894]	<210>	532
[5895]	<211>	36
[5896]	<212>	DNA
[5897]	<213>	人工序列
[5898]	<220>	
[5899]	<223>	合成寡核苷酸
[5900]	<400>	532
[5901]	gaatgtacttt attatggtaa tagttatggt ggtggt	36
[5902]	<210>	533
[5903]	<211>	287
[5904]	<212>	PRT
[5905]	<213>	智人
[5906]	<400>	533
[5907]	Met Ser Pro His Pro Thr Ala Leu Leu Gly Leu Val Leu Cys Leu Ala	
[5908]	1 5 10 15	
[5909]	Gln Thr Ile His Thr Gln Glu Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser	
[5910]	20 25 30	
[5911]	Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val	
[5912]	35 40 45	
[5913]	Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser	
[5914]	50 55 60	
[5915]	Arg Ser Thr Tyr Asn Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser	
[5916]	65 70 75 80	
[5917]	Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala	
[5918]	85 90 95	
[5919]	Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln	
[5920]	100 105 110	
[5921]	Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys Glu Thr Ser Gly Gly Pro Asp	
[5922]	115 120 125	
[5923]	Ser Pro Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro	
[5924]	130 135 140	
[5925]	Ser Asp Asn Ser His Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys	
[5926]	145 150 155 160	
[5927]	Ala Glu His Leu Tyr Ile Leu Ile Gly Val Ser Val Val Phe Leu Phe	

[5928]	165	170	175
[5929]	Cys Leu Leu Leu Leu Val Leu Phe Cys Leu His Arg Gln Asn Gln Ile		
[5930]	180	185	190
[5931]	Lys Gln Gly Pro Pro Arg Ser Lys Asp Glu Glu Gln Lys Pro Gln Gln		
[5932]	195	200	205
[5933]	Arg Pro Asp Leu Ala Val Asp Val Leu Glu Arg Thr Ala Asp Lys Ala		
[5934]	210	215	220
[5935]	Thr Val Asn Gly Leu Pro Glu Lys Asp Arg Glu Thr Asp Thr Ser Ala		
[5936]	225	230	235
[5937]	Leu Ala Ala Gly Ser Ser Gln Glu Val Thr Tyr Ala Gln Leu Asp His		
[5938]	245	250	255
[5939]	Trp Ala Leu Thr Gln Arg Thr Ala Arg Ala Val Ser Pro Gln Ser Thr		
[5940]	260	265	270
[5941]	Lys Pro Met Ala Glu Ser Ile Thr Tyr Ala Ala Val Ala Arg His		
[5942]	275	280	285
[5943]	<210> 534		
[5944]	<211> 861		
[5945]	<212> DNA		
[5946]	<213> 智人		
[5947]	<400> 534		
[5948]	atgtctcccc accccaccgc cctcctgggc ctagtgctct gcctggccca gaccatccac	60	
[5949]	acgcaggagg aagatctgcc cagaccctcc atctcggtg agccaggcac cgtgatcccc	120	
[5950]	ctggggagcc atgtgacttt cgtgtgccgg ggcccggttg gggttcaaac attccgcctg	180	
[5951]	gagagggaga gtagatccac atacaatgat actgaagatg tgtctcaagc tagtccatct	240	
[5952]	gagtcagagg ccagattccg cattgactca gtaagtgaag gaaatgccgg gccttatcgc	300	
[5953]	tgcattctatt ataagcccc taaatggtct gagcagagtg actacctgga gctgctgggtg	360	
[5954]	aaagaaacct ctggaggccc ggactcccc gacacagagc ccggctcctc agctggaccc	420	
[5955]	acgcagaggc cgtcggacaa cagtcacaat gagcatgcac ctgcttccca aggcctgaaa	480	
[5956]	gctgagcatc tgtatattct catcggggtc tcagtgggtc tcctcttctg tctcctcctc	540	
[5957]	ctggctctct tctgcctcca tcgccagaat cagataaagc aggggcccc cagaagcaag	600	
[5958]	gacgaggagc agaagccaca gcagaggcct gacctgggtg ttgatgttct agagaggaca	660	
[5959]	gcagacaagg ccacagtcaa tggacttcct gagaaggaca gagagacgga cacctcggcc	720	
[5960]	ctggctgcag ggagttccca ggaggtgacg tatgctcagc tggaccactg ggccctcaca	780	
[5961]	cagaggacag cccgggtgtg gtccccacag tccacaaagc ccatggccga gtccatcacg	840	
[5962]	tatgcagccg ttgccagaca c	861	
[5963]	<210> 535		
[5964]	<211> 78		
[5965]	<212> PRT		
[5966]	<213> 人工序列		

[5967] <220>
[5968] <223> 合成肽
[5969] <400> 535
[5970] Asp Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His
[5971] 1 5 10 15
[5972] Val Thr Phe Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Glu Arg Glu Ser Arg Ser
[5973] 20 25 30
[5974] Thr Tyr Asn Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ile
[5975] 35 40 45
[5976] Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Ile Tyr Tyr Lys
[5977] 50 55 60
[5978] Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu
[5979] 65 70 75

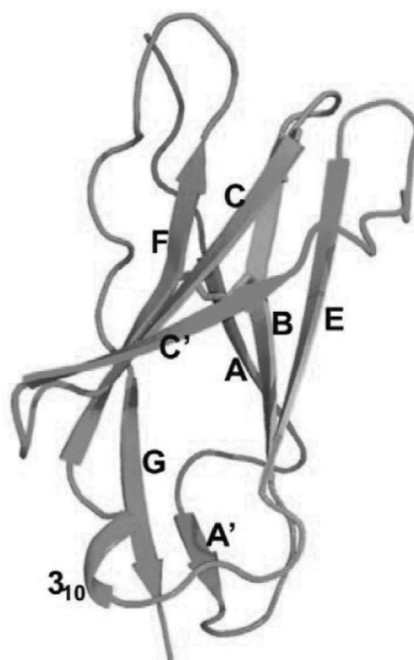


图1A

D25 (不包括: aa26-29)、S30、I31、S32、A33、E34、P35、G36、T37、V38、I39、P40、L41、G42、S43、H44、V45、T46、F47 (不包括: aa48-52)、V53、G54、V55、Q56、T57、F58、R59、E61、R62、E63、S64、R65、S66、T67、Y68、N69、D70、T71、E72、D73、V74、S75、Q76、A77、S78、P79、S80、E81 (不包括: aa82-87)、I88、D89、S90、V91、S92、E93、G94、N95、A96、G97、P98、Y99、R100 (不包括C101)、I102、Y103、Y104、K105、P106、P107、K108、W109、S110、E111、Q112、S113、D114、Y115、L116、E117、L118、L119。

图1B

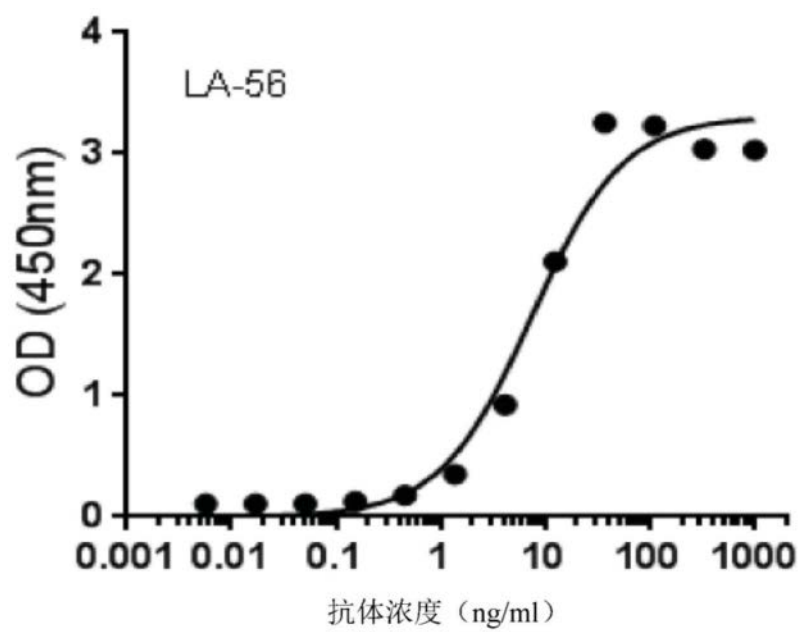


图2

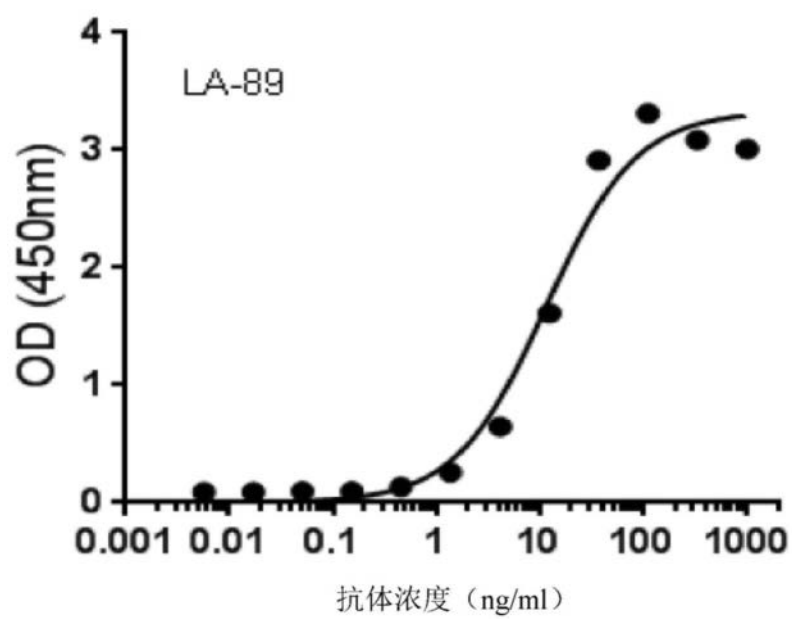


图3

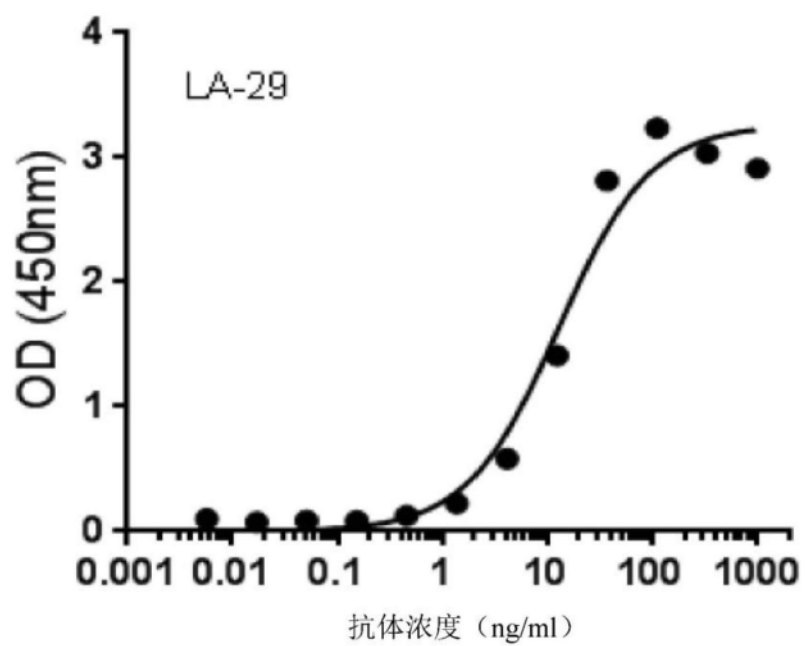


图4

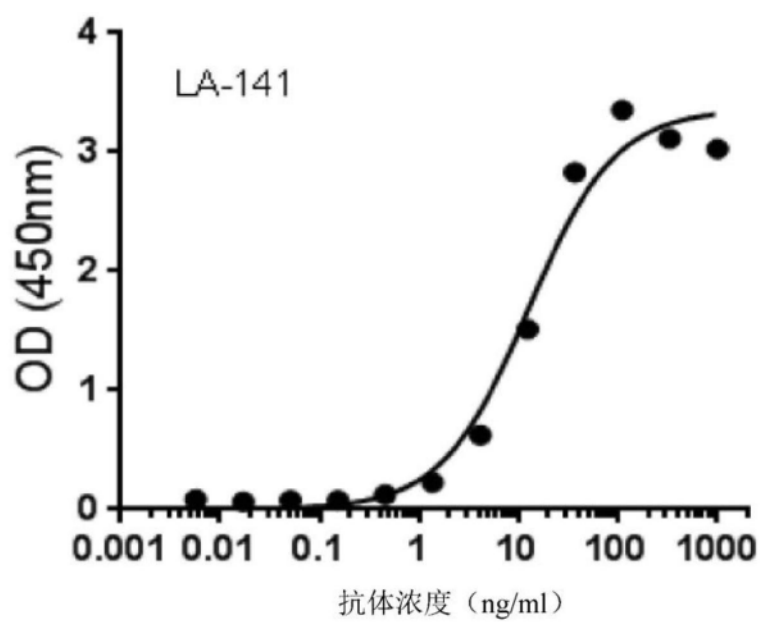


图5

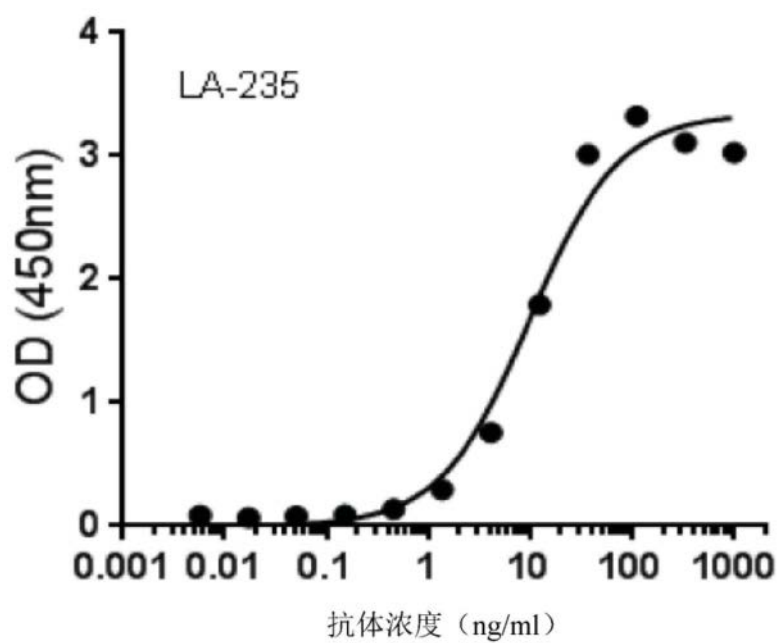


图6

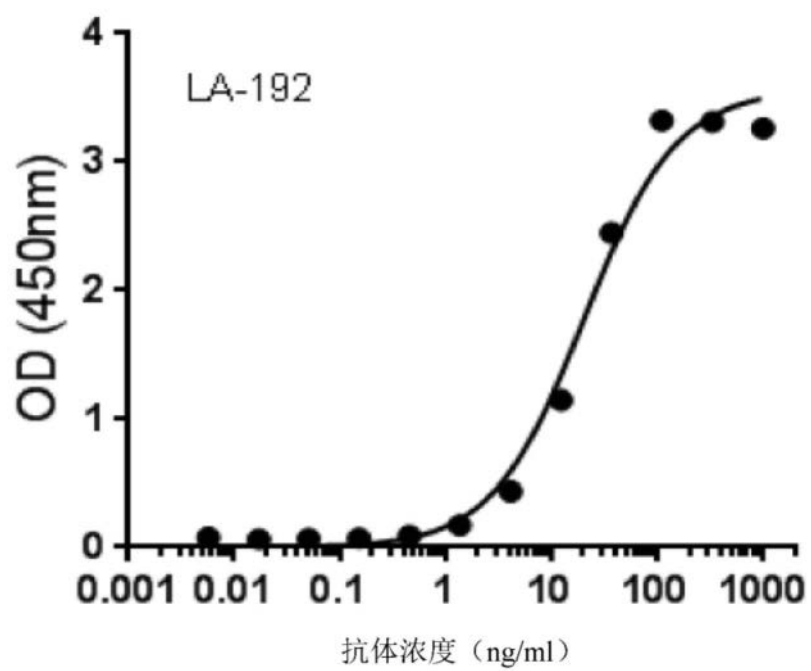


图7

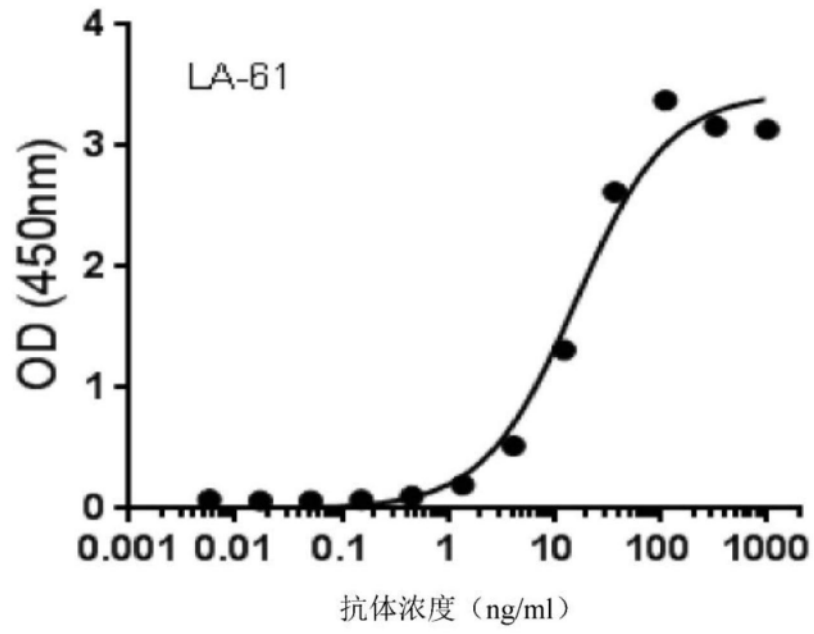


图8

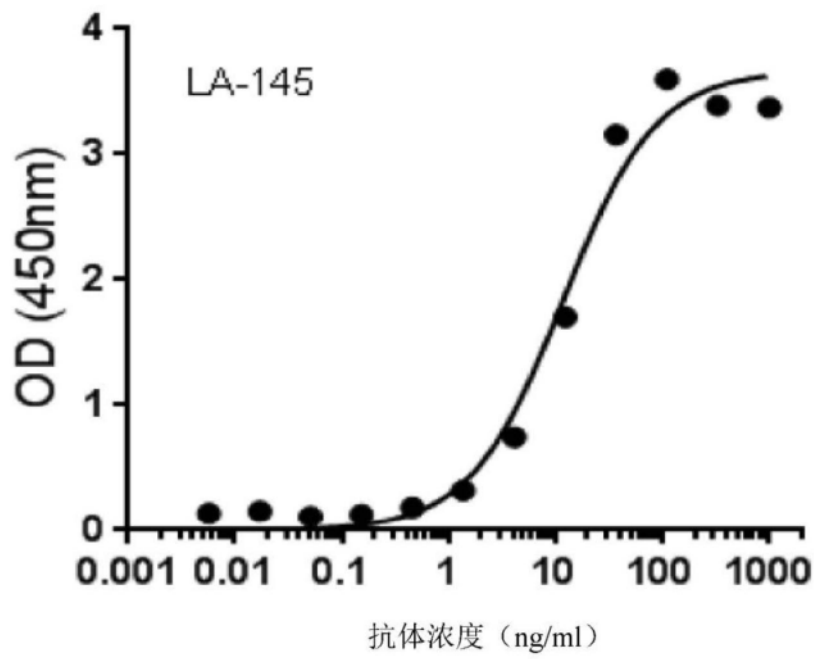


图9

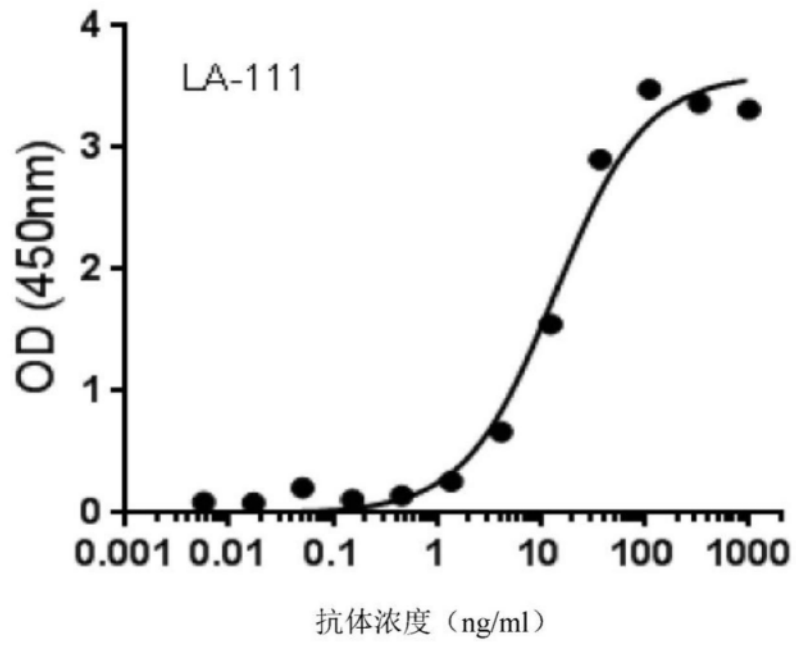


图10

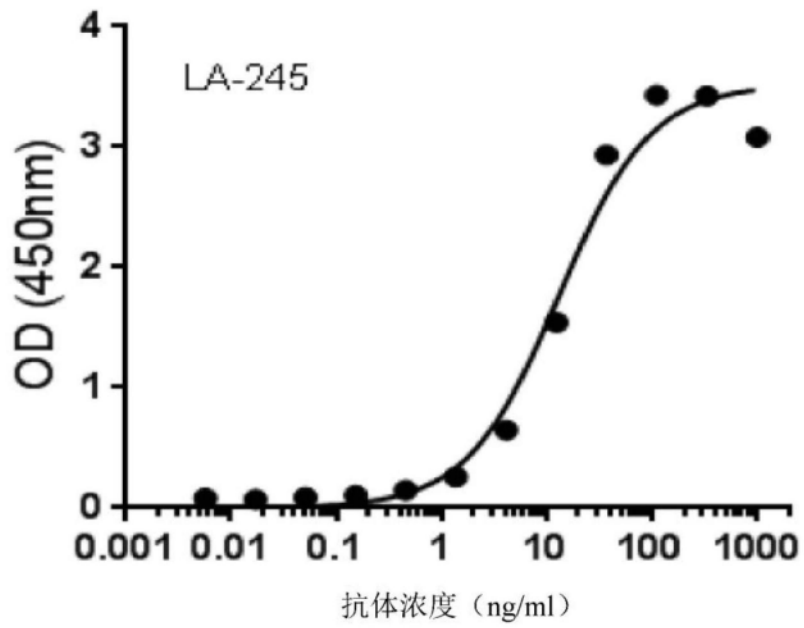


图11

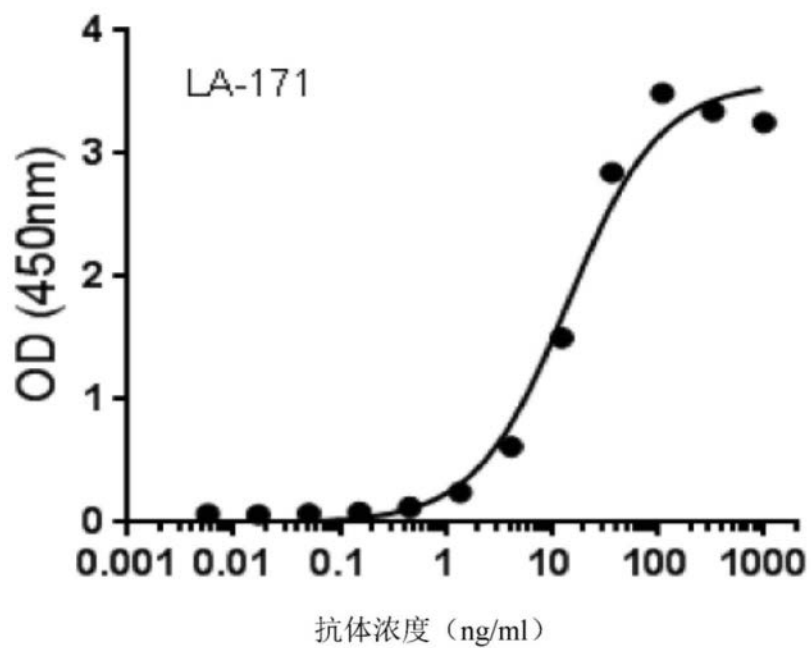


图12

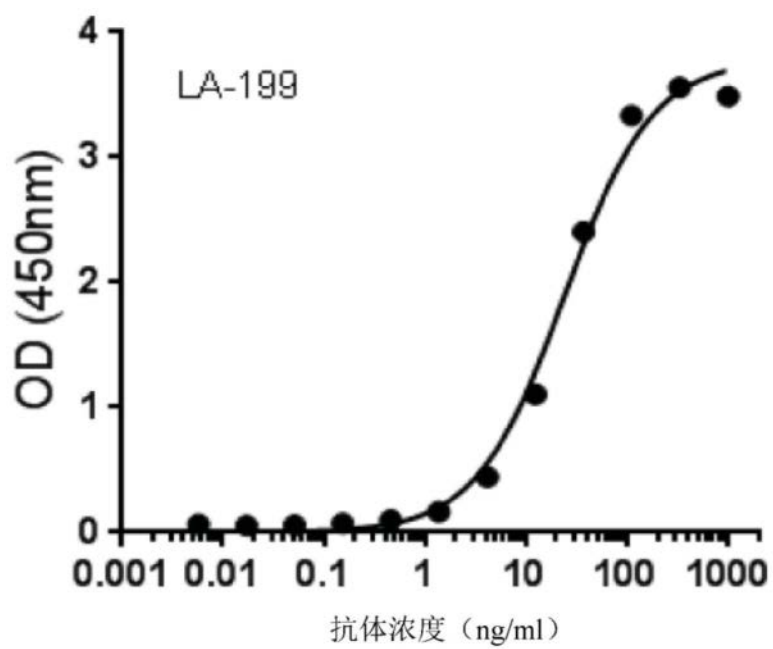


图13

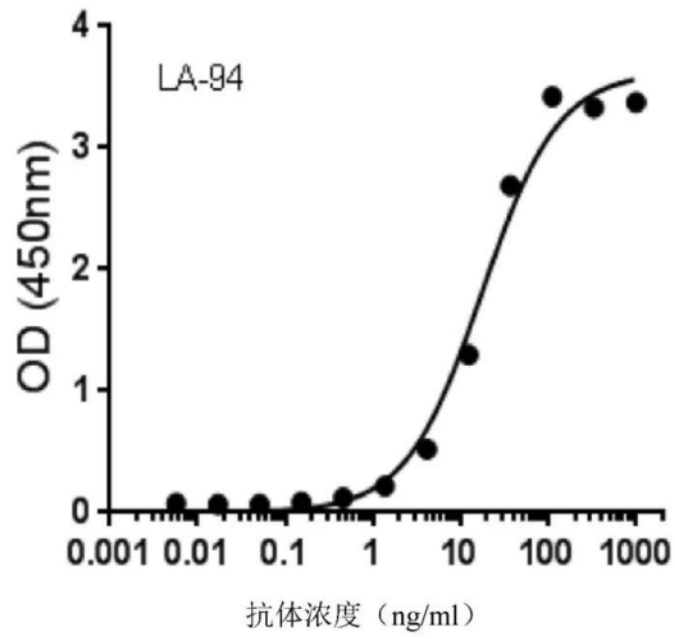


图14

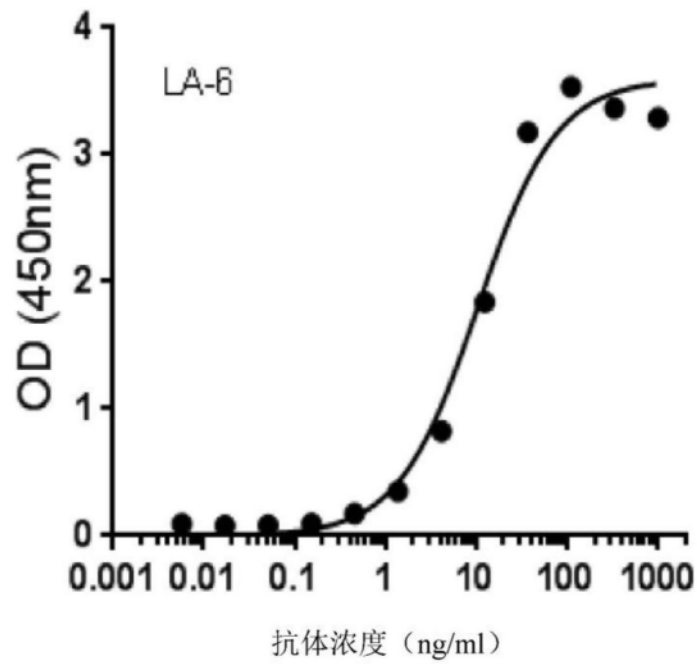


图15

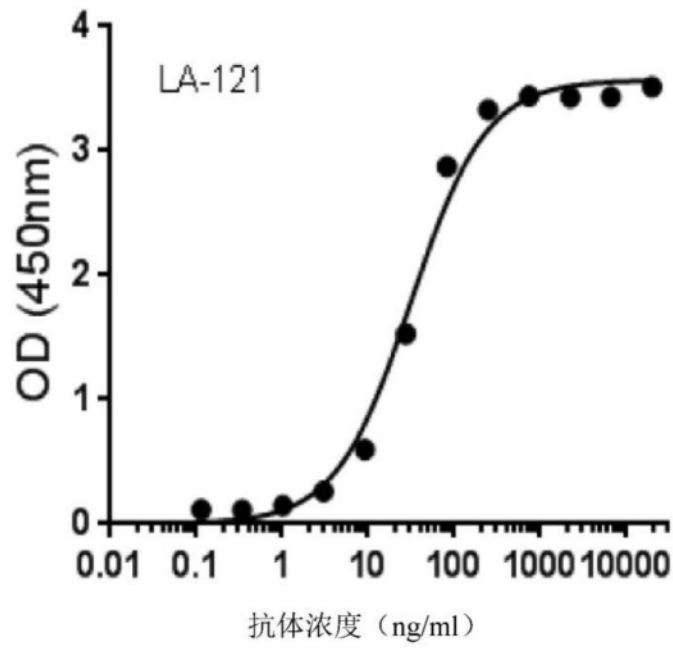


图16

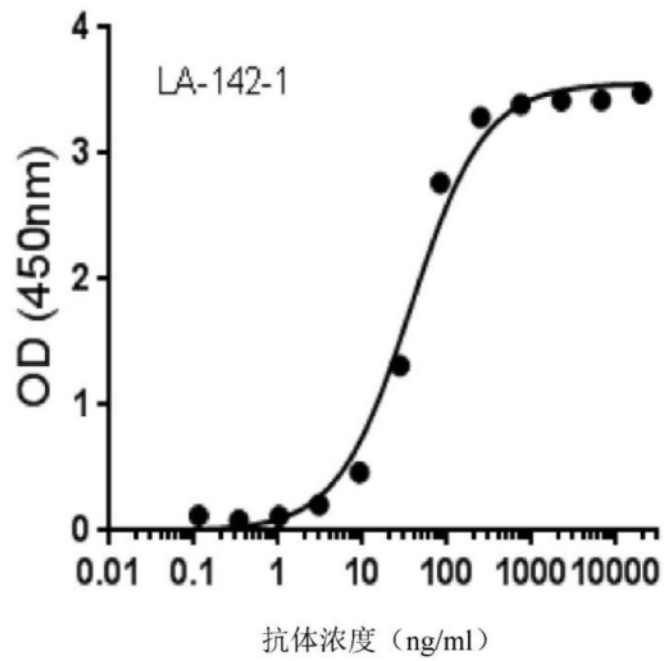


图17

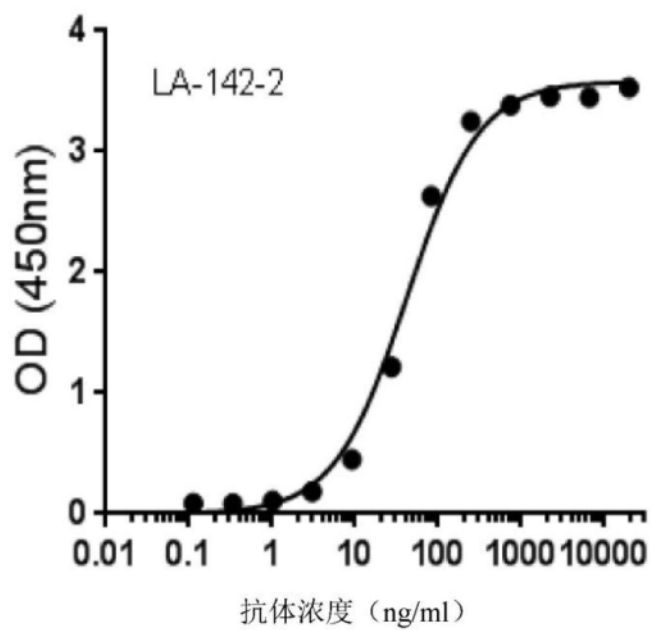


图18

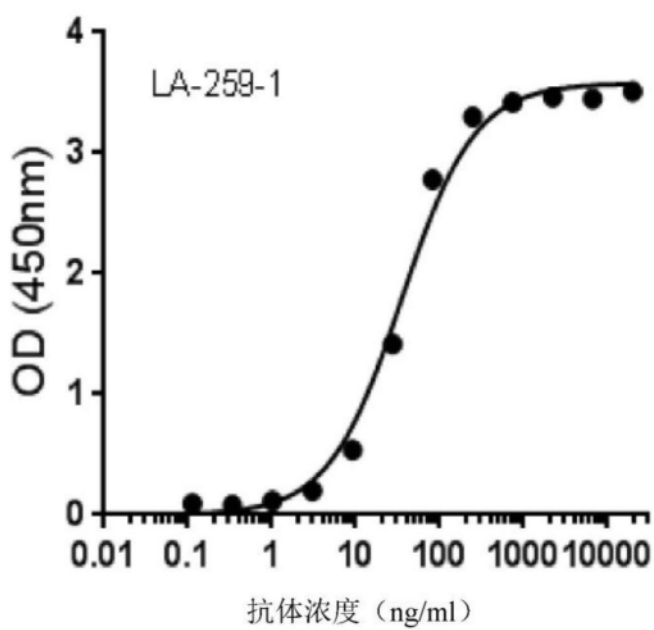


图19

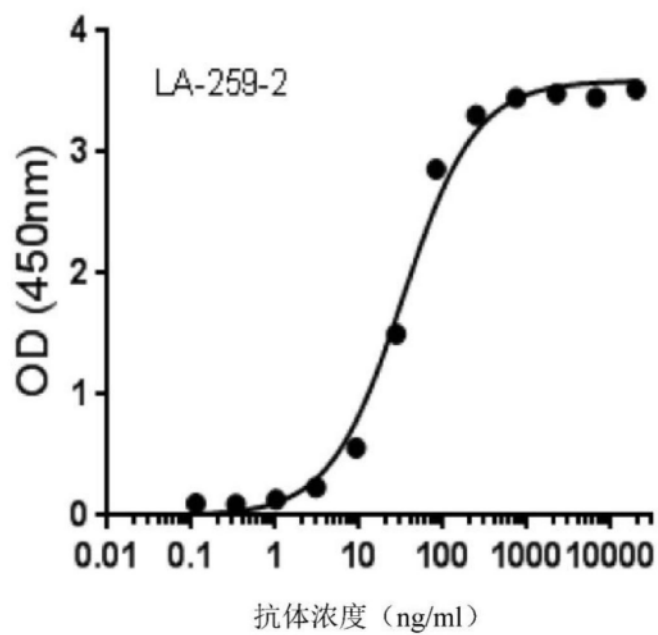


图20

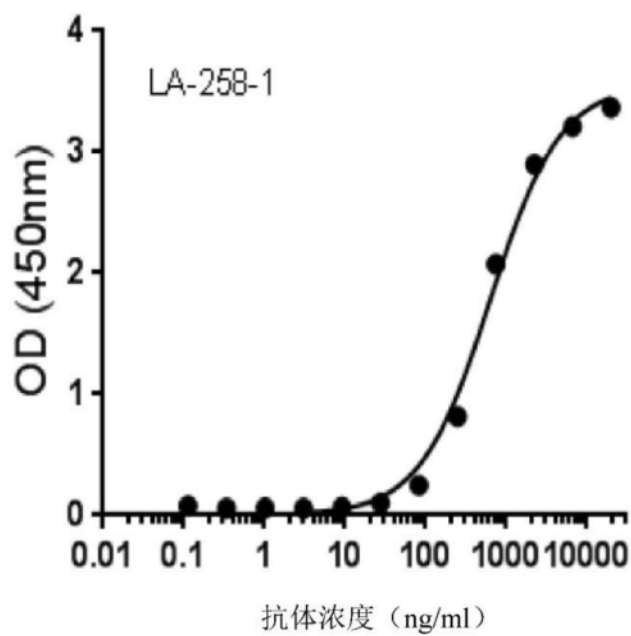


图21

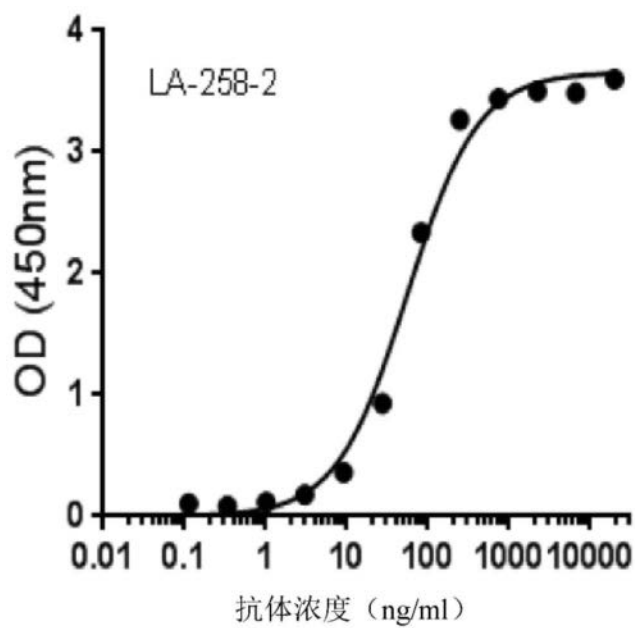


图22

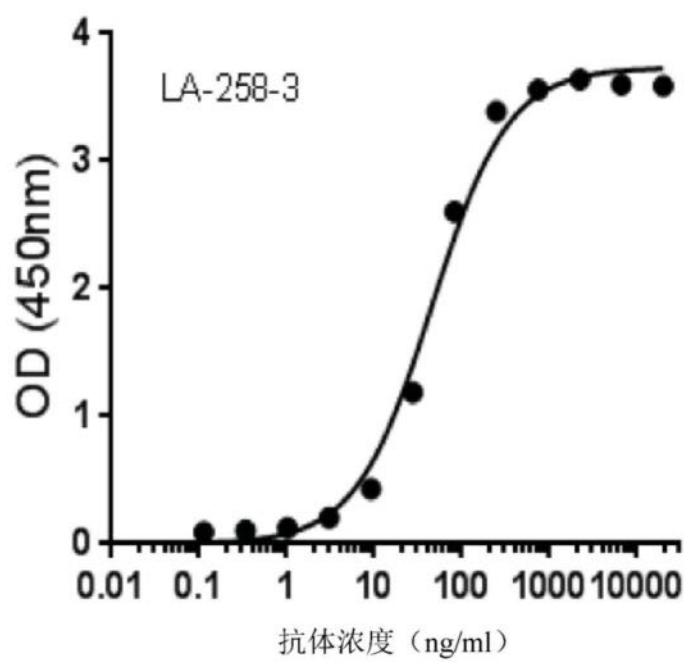


图23

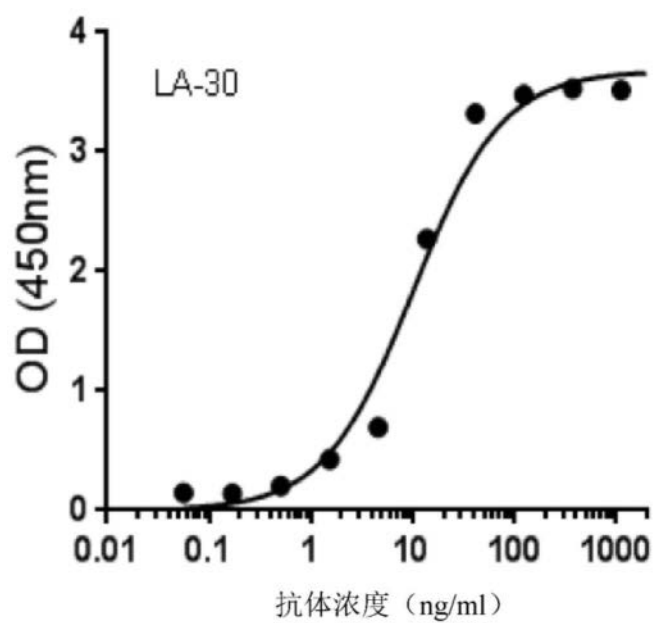


图24

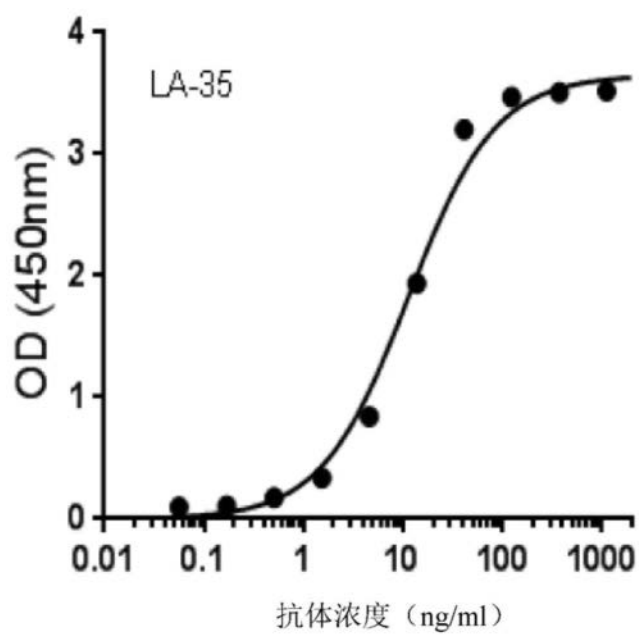


图25

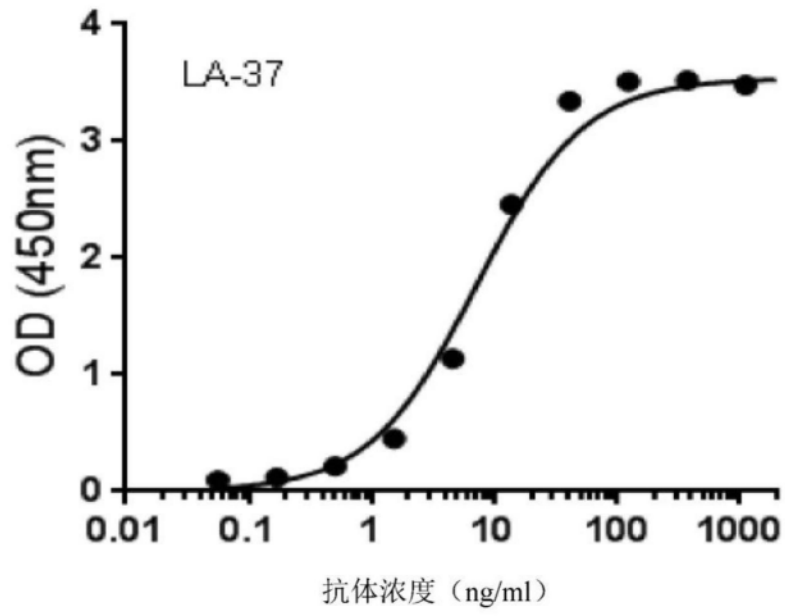


图26

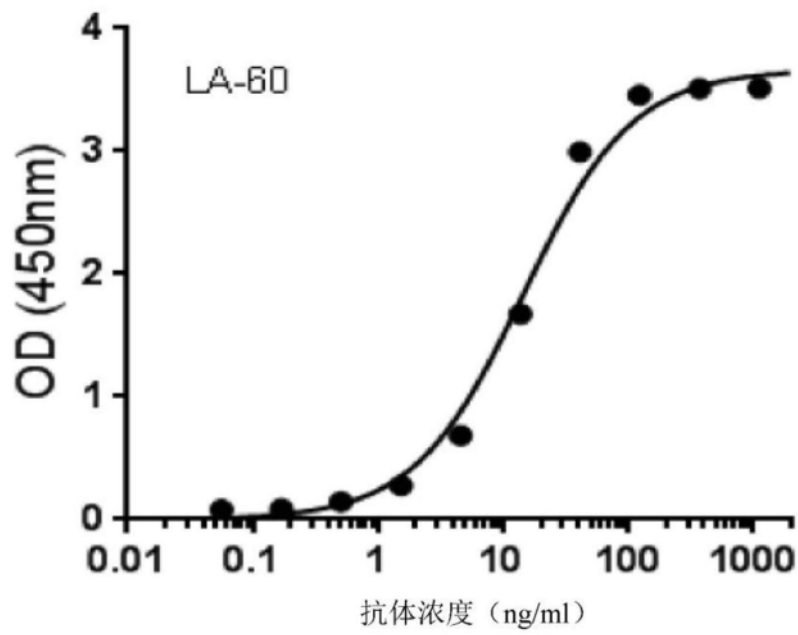


图27

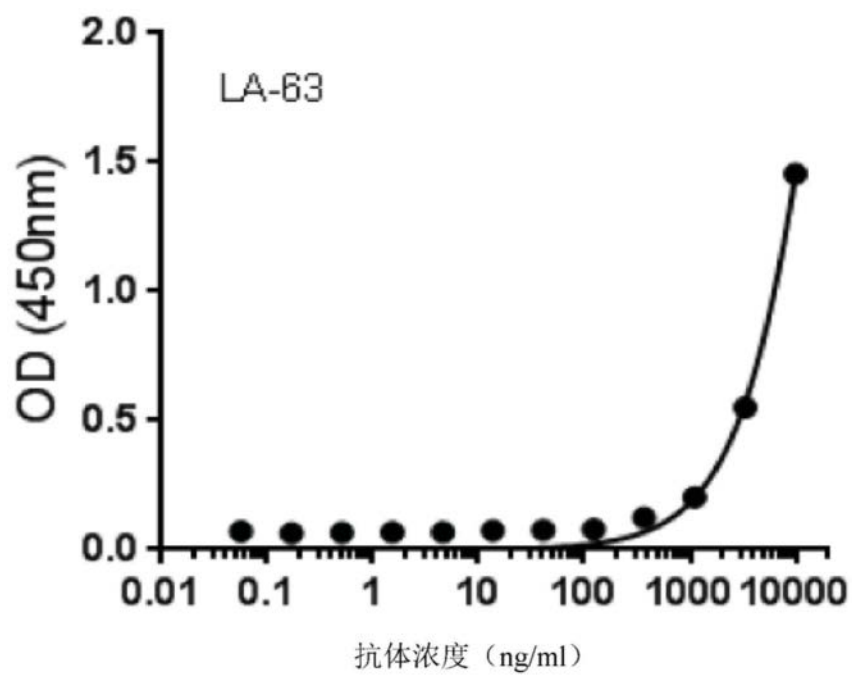


图28

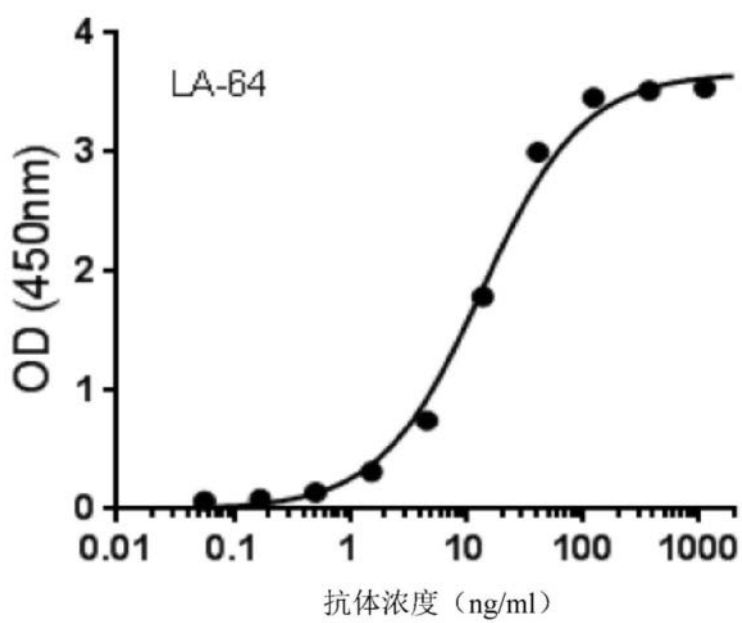


图29

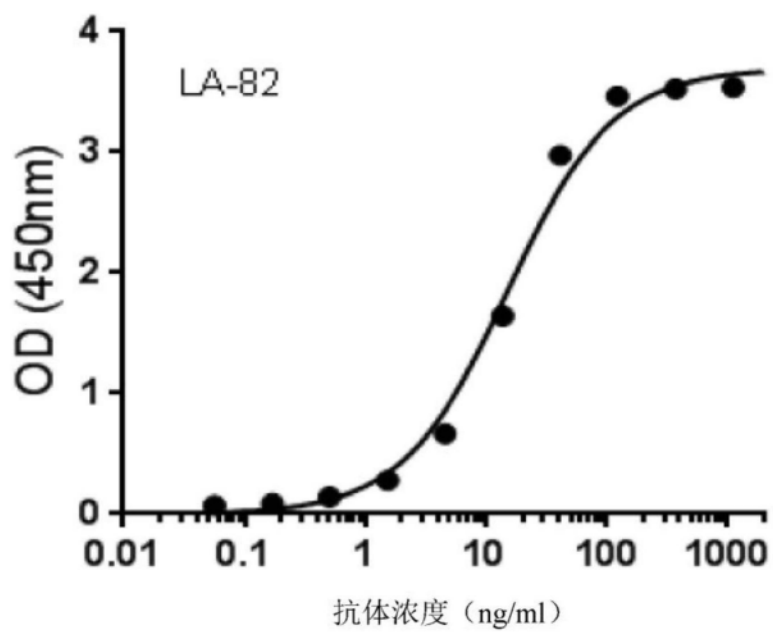


图30

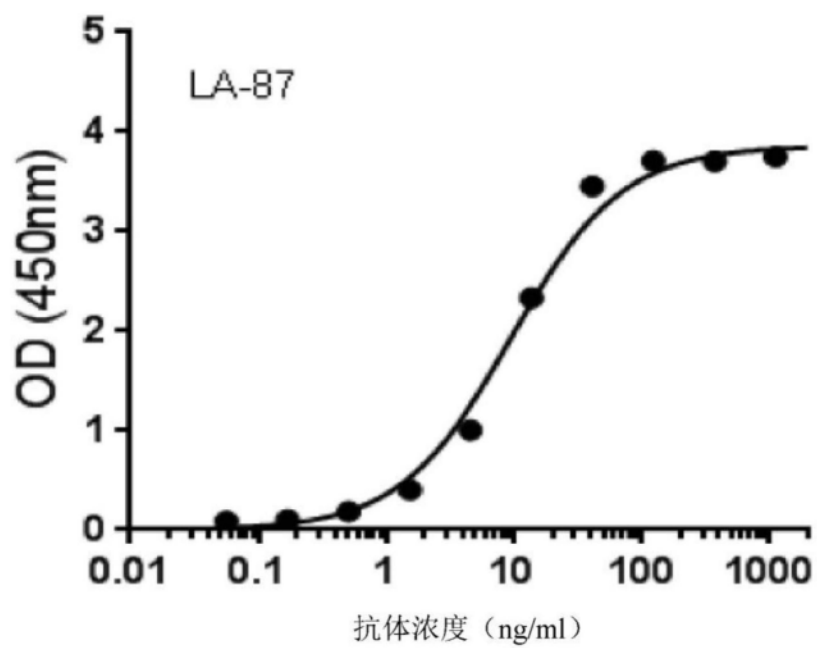


图31

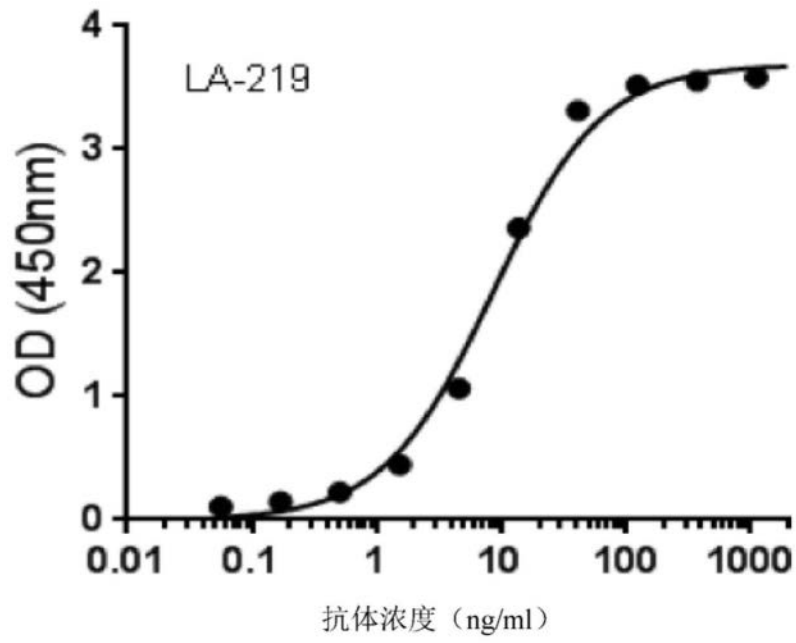


图32

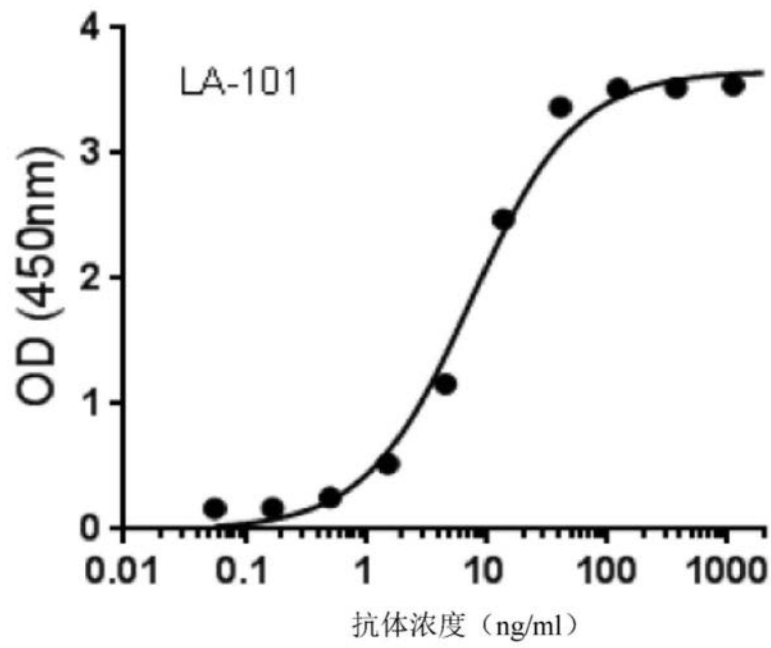


图33

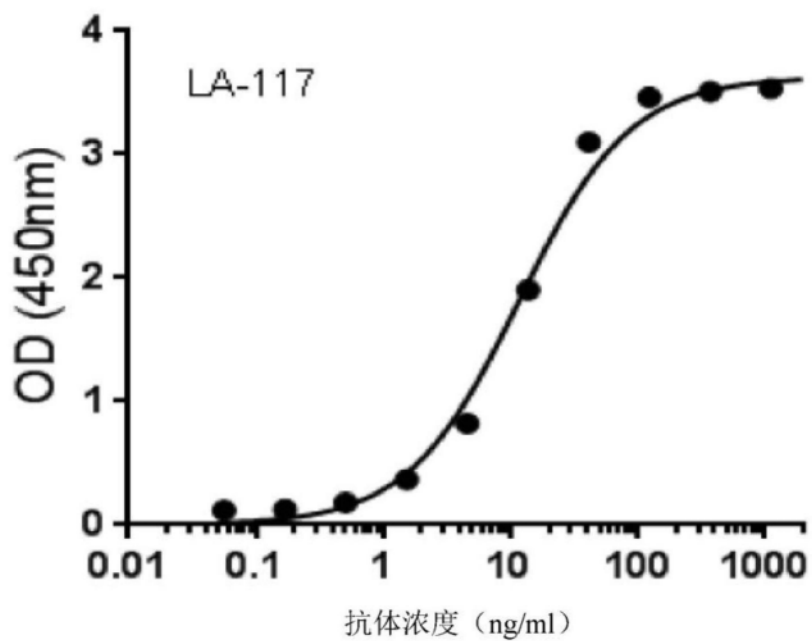


图34

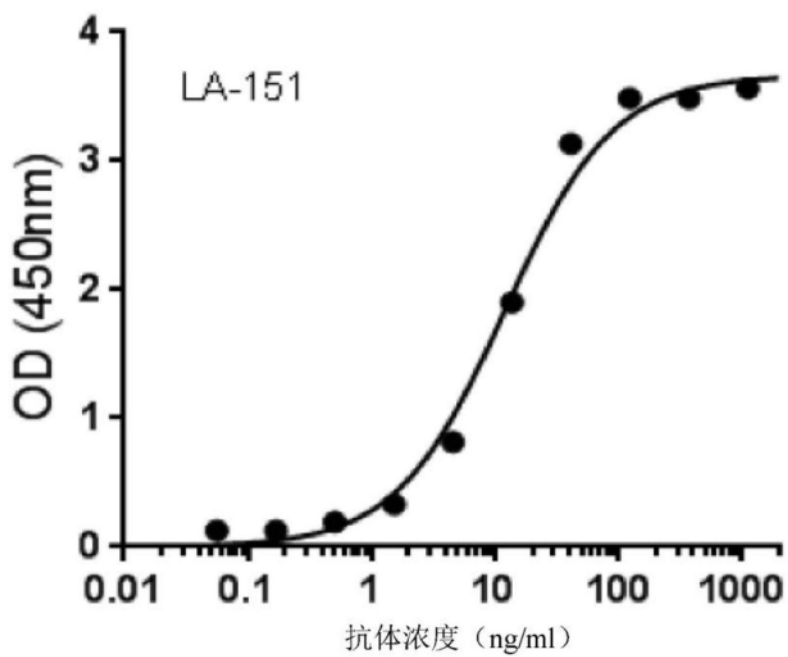


图35

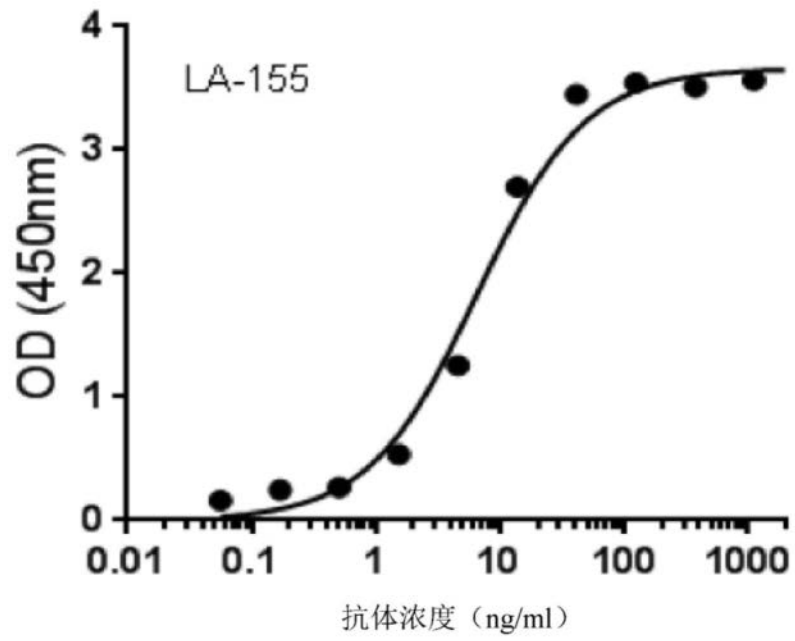


图36

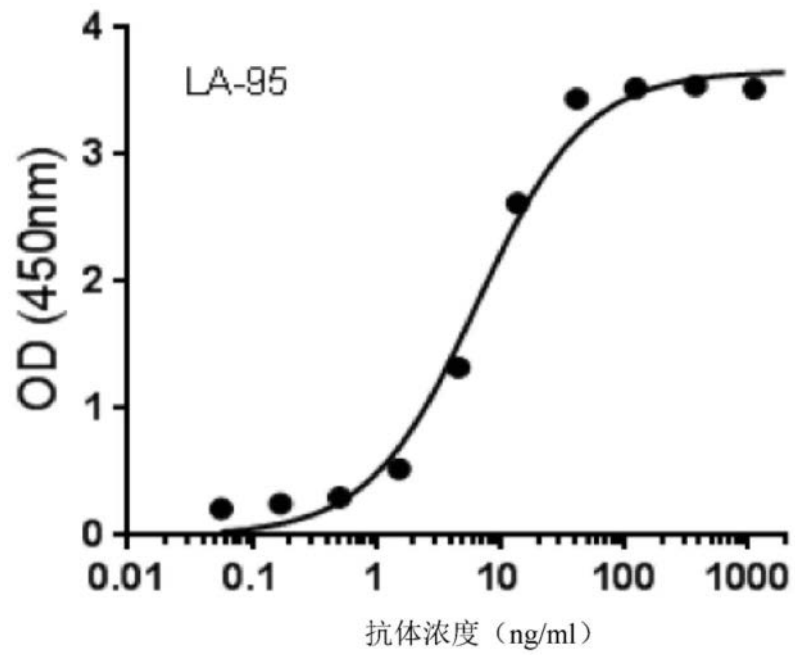


图37

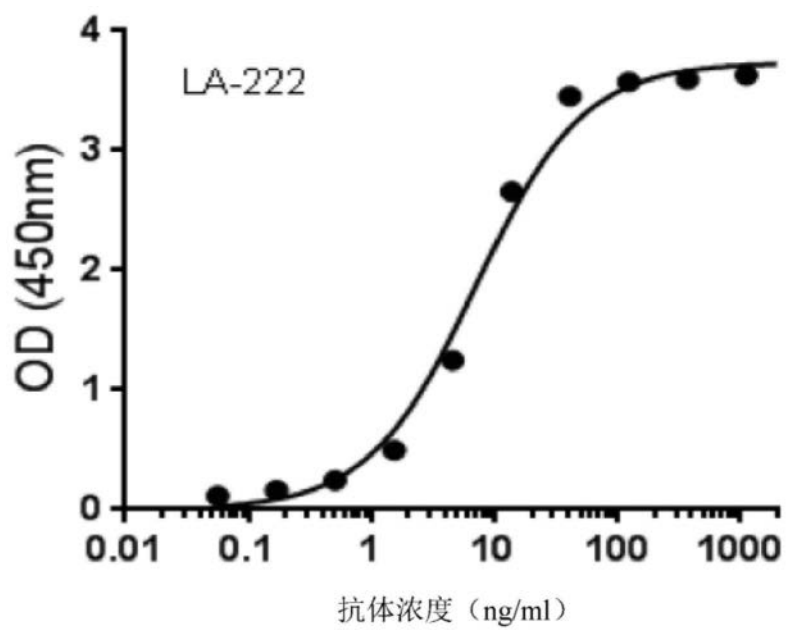


图38

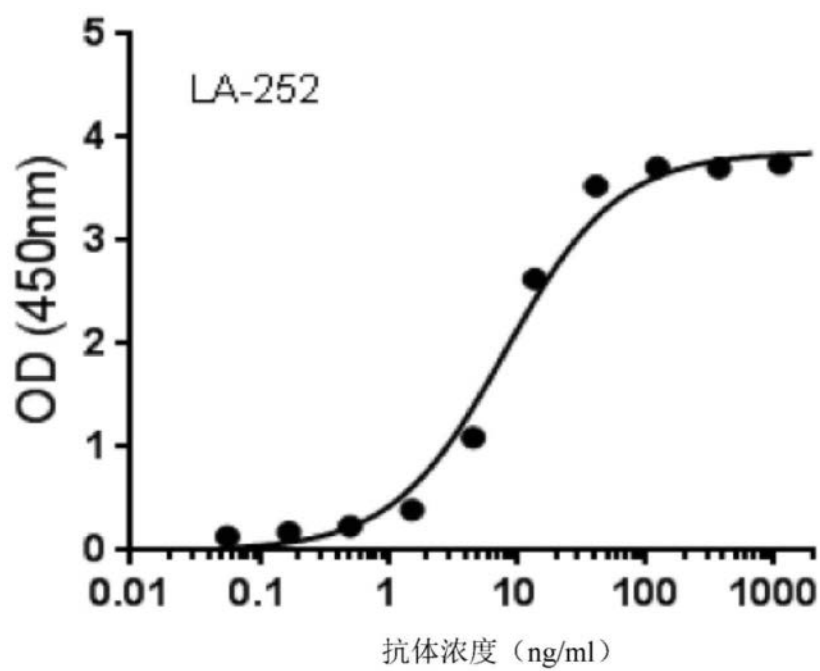


图39

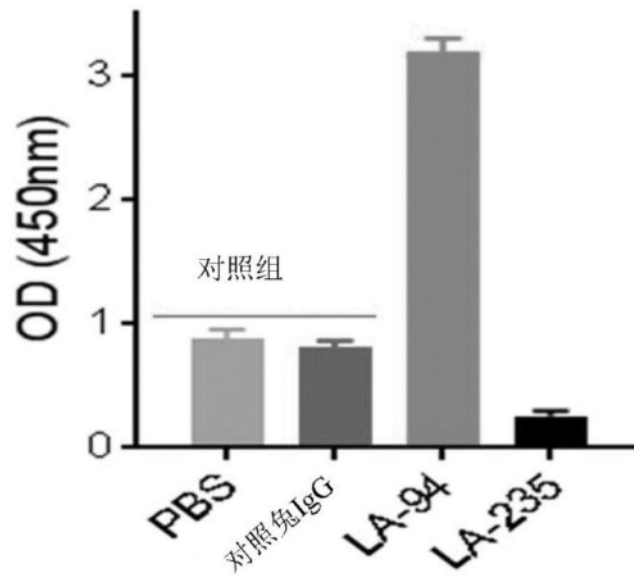


图40

■ Octet RED96系统



图41

■ 经典夹心分析

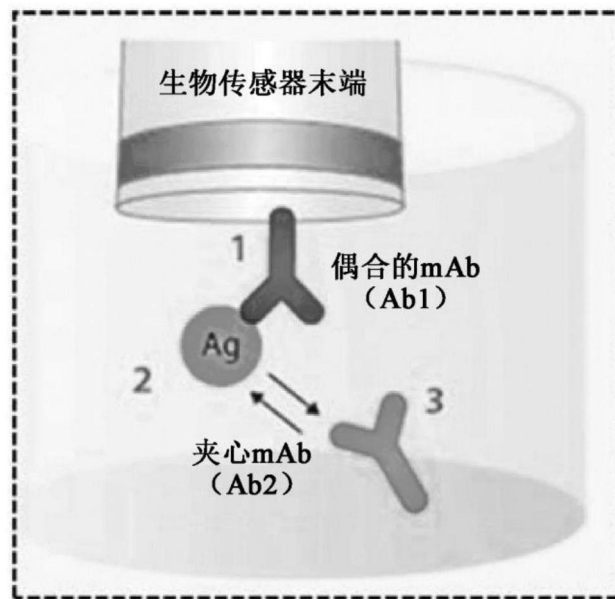


图42

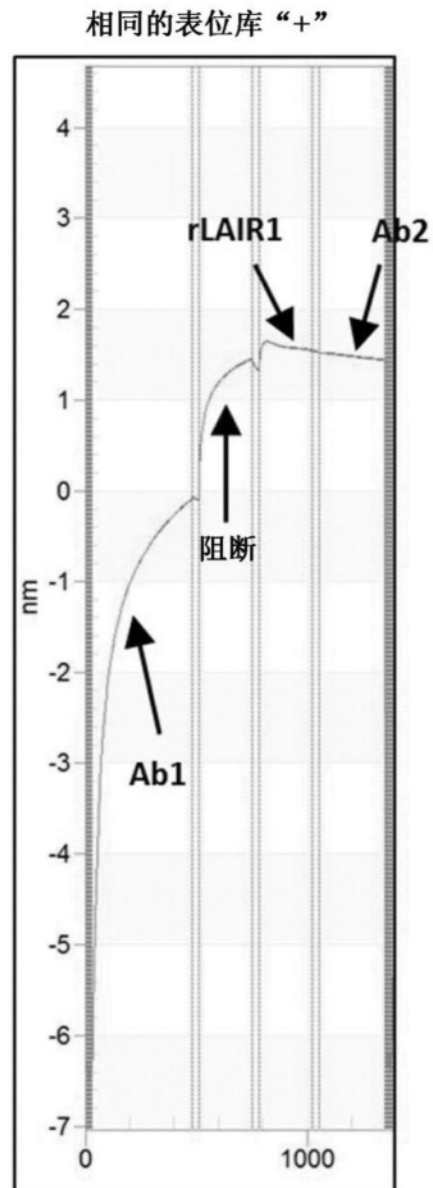


图43

不同的表位库“-”

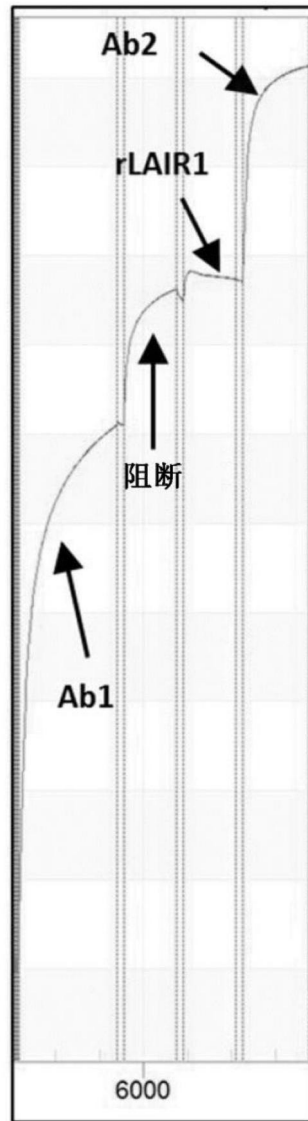


图44

	表位库													
	库1			库2	库3					库4	库5			
成对	LA-56	LA-89	LA-141	LA-235	LA-192	LA-199	LA-61	LA-111	LA-245	LA-94	LA-6	LA-171	LA-145	LA-29
LA-56	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LA-89	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LA-141	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LA-235	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
LA-192	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
LA-199	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
LA-61	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
LA-111	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
LA-245	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
LA-94	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+
LA-6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
LA-171	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
LA-145	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
LA-29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+

图45

	表位库						
	库1					库2	
成对	LA-121	LA-142-1	LA-142-2	LA-259-1	LA-259-2	LA-258-2	LA-258-3
LA-121	+	+	+	+	+	-	-
LA-142-1	+	+	+	+	+	-	-
LA-142-2	+	+	+	+	+	-	-
LA-259-1	+	+	+	+	+	-	-
LA-259-2	+	+	+	+	+	-	-
LA-258-2	-	-	-	-	-	+	+
LA-258-3	-	-	-	-	-	+	+

图46

	表位库						
	库1					库2	
成对	LA-30	LA-64	LA-82	LA-117	LA-219	LA-60	LA-252
LA-30	+	+	+	+	+	-	-
LA-64	+	+	+	+	+	-	-
LA-82	+	+	+	+	+	-	-
LA-117	+	+	+	+	+	-	-
LA-219	+	+	+	+	+	-	-
LA-60	-	-	-	-	-	+	+
LA-252	-	-	-	-	-	+	+

图47

	表位库						
	库1						库2
成对	LA-35	LA-37	LA-87	LA-95	LA-155	LA-222	LA-151
LA-35	+	+	+	+	+	+	-
LA-37	+	+	+	+	+	+	-
LA-87	+	+	+	+	+	+	-
LA-95	+	+	+	+	+	+	-
LA-155	+	+	+	+	+	+	-
LA-222	+	+	+	+	+	+	-
LA-151	-	-	-	-	-	-	+

图48

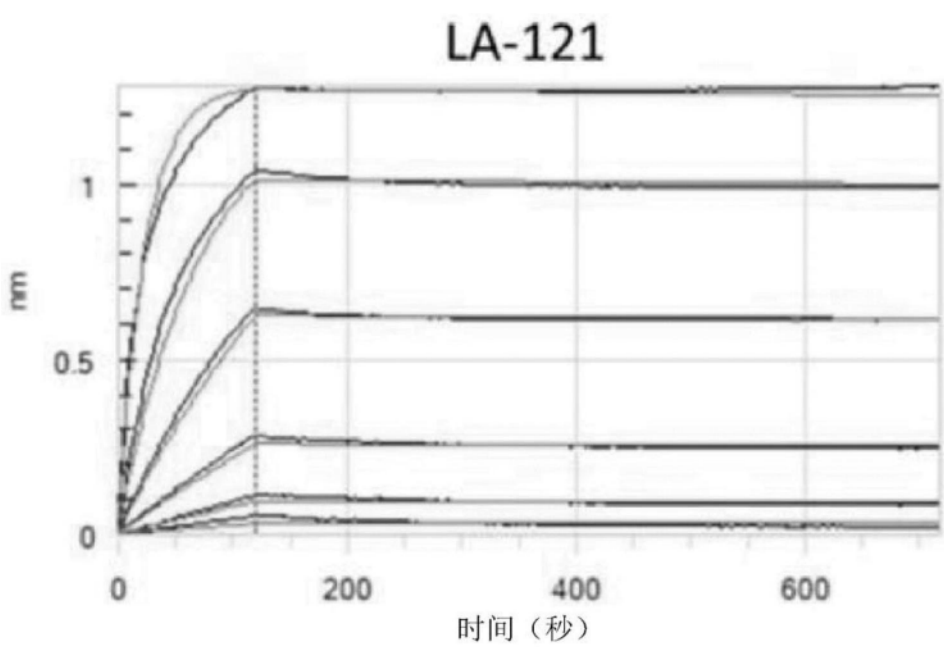


图49

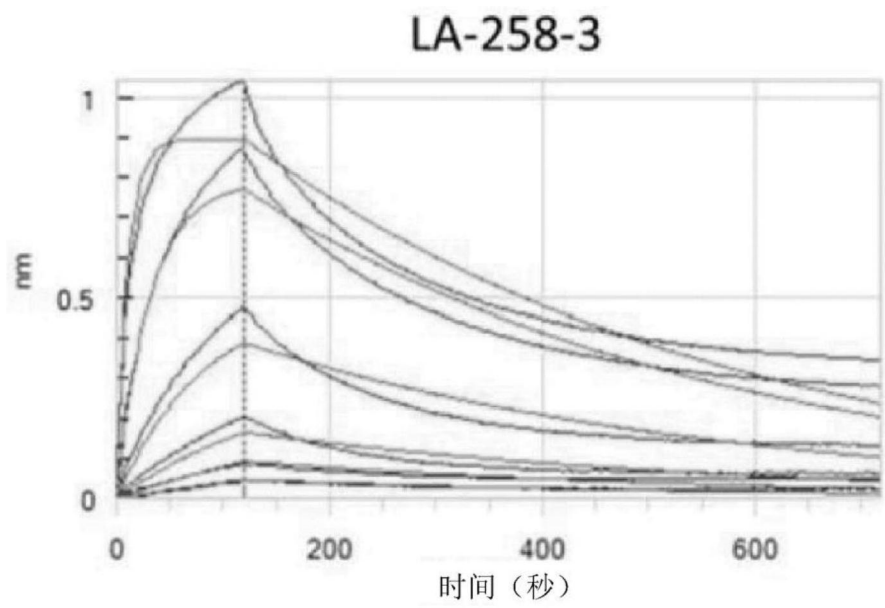


图50

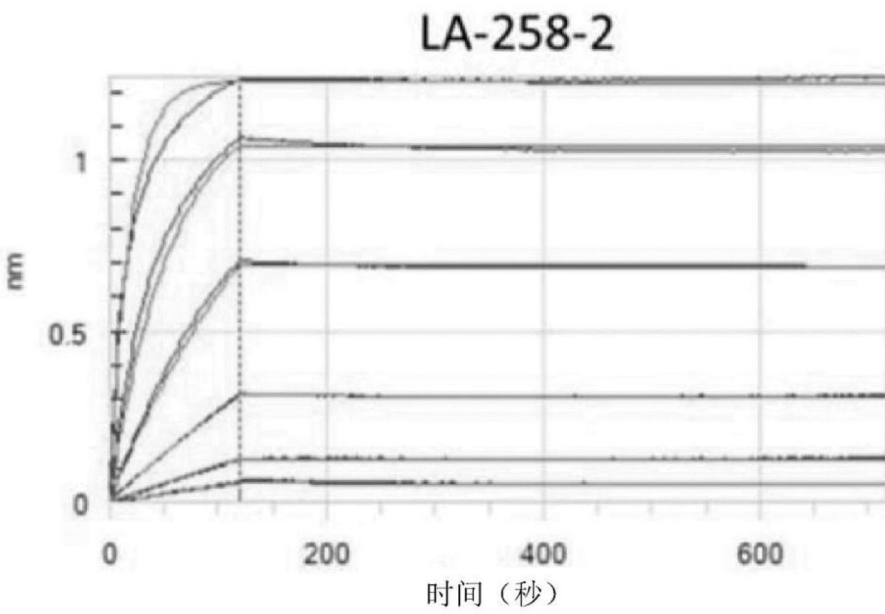


图51

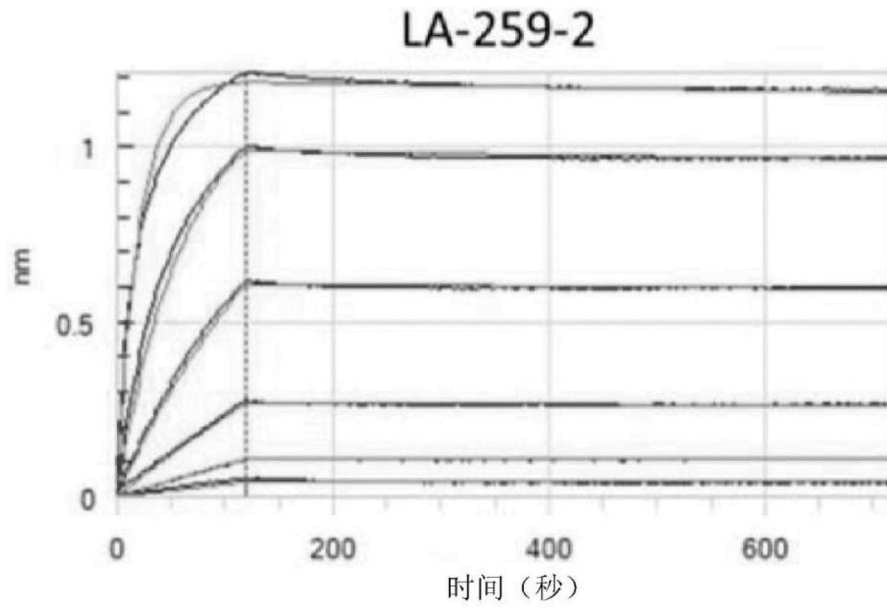


图52

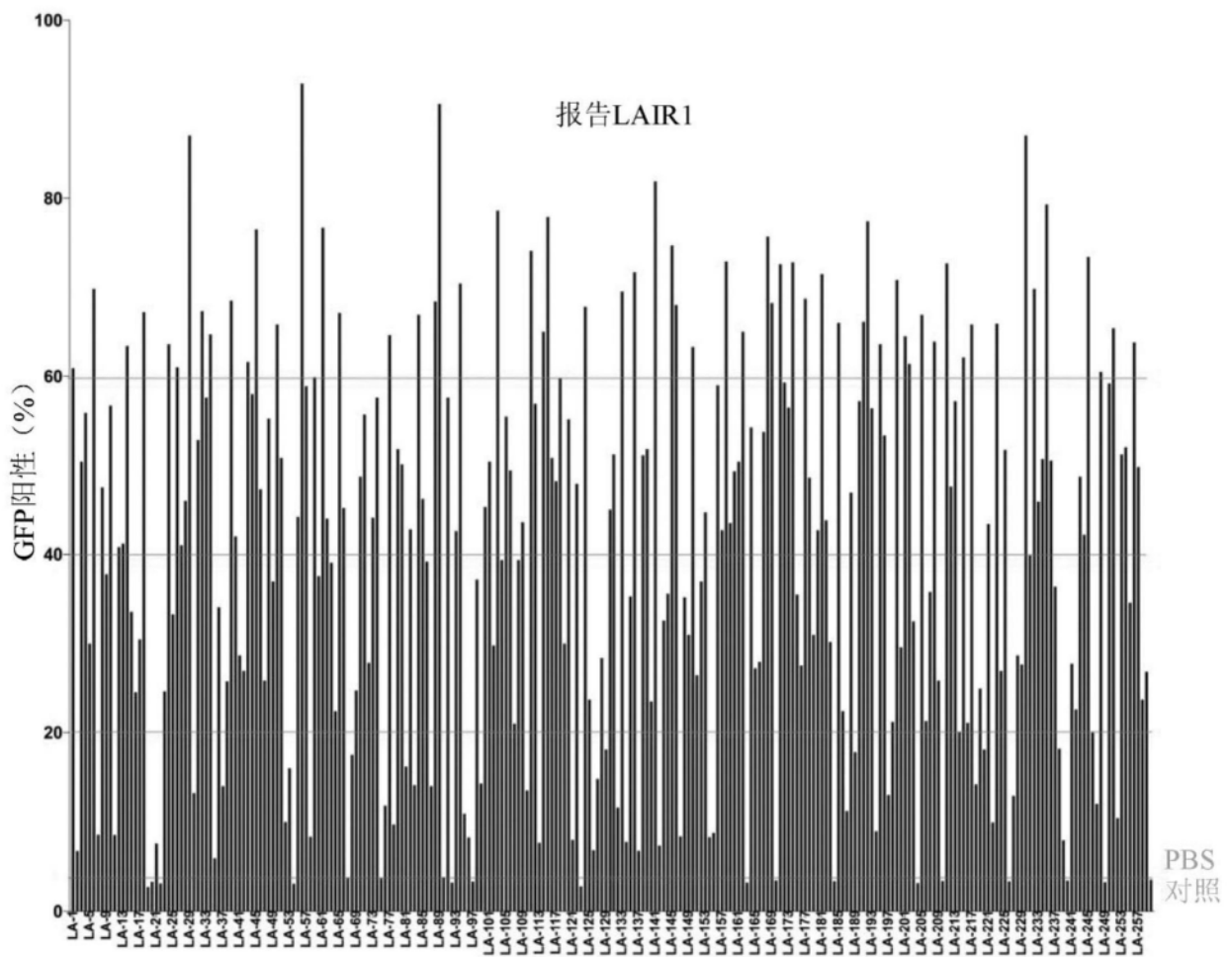


图53A

胶原蛋白I包被的

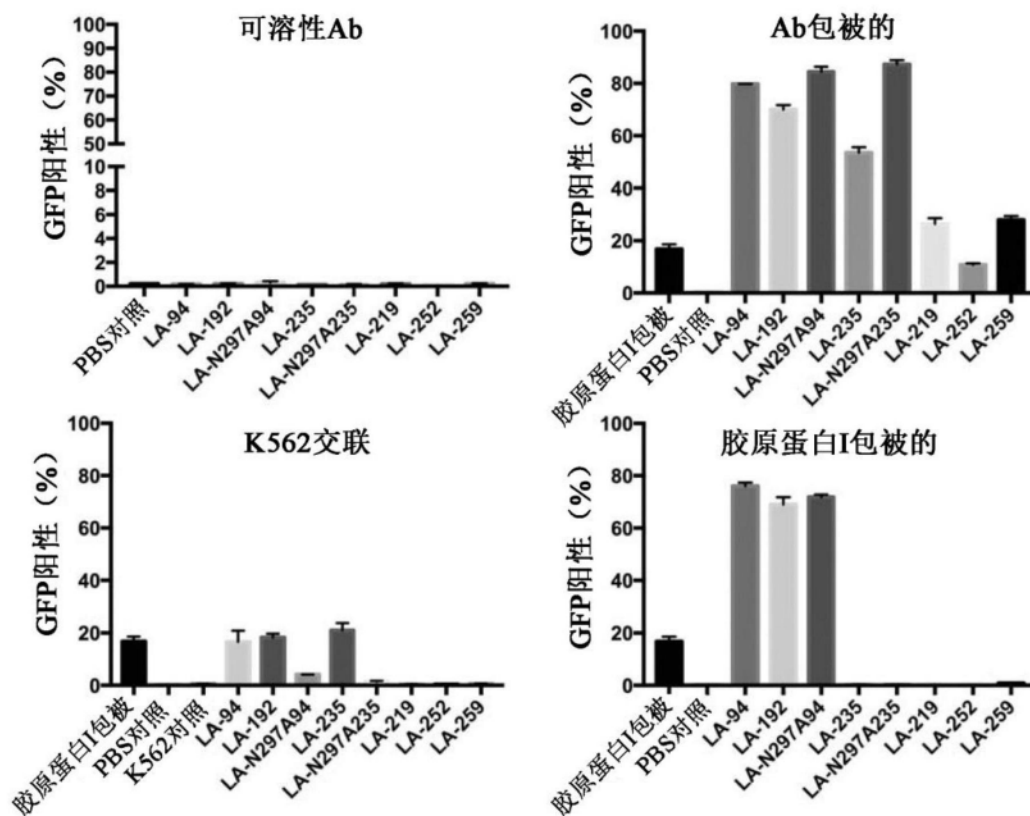
Ab	GFP+%	Ab	GFP+%	Ab	GFP+%	Ab	GFP+%
LA-21	0.943	LA-94	50.4	LA-143	1.79	LA-197	1.44
LA-23	1.43	LA-95	0.711	LA-144	1.78	LA-203	0.383
LA-27	1.76	LA-100	1.21	LA-151	0.678	LA-212	1.87
LA-30	1.51	LA-101	2.92	LA-153	1.3	LA-214	0.918
LA-31	3.59	LA-103	1.06	LA-154	1.03	LA-219	0.924
LA-35	1.1	LA-105	4.26	LA-155	0.746	LA-220	0.678
LA-37	0.86	LA-106	2.57	LA-157	3.16	LA-222	0.905
LA-38	6.04	LA-107	1.15	LA-158	0.788	LA-228	0.711
LA-41	1.36	LA-108	1.5	LA-161	5.03	LA-229	0.748
LA-47	2.35	LA-109	1.4	LA-165	0.944	LA-231	1.29
LA-52	0.876	LA-110	0.74	LA-166	0.872	LA-233	5.26
LA-53	0.956	LA-113	0.992	LA-167	2.01	LA-235	5.76
LA-57	7.92	LA-117	3.19	LA-172	5.09	LA-239	0.666
LA-58	0.991	LA-119	1.2	LA-173	0.967	LA-241	6.13
LA-60	6.5	LA-121	1.11	LA-178	2.37	LA-242	1.01
LA-63	2.42	LA-122	8.16	LA-179	0.687	LA-243	0.664
LA-64	1.5	LA-124	3.44	LA-182	2.44	LA-244	5.67
LA-65	1.04	LA-125	1.4	LA-183	0.813	LA-246	0.793
LA-72	2.09	LA-126	1.19	LA-184	9.06	LA-247	1
LA-73	2.29	LA-127	1.36	LA-186	0.685	LA-252	0.679
LA-76	1.39	LA-128	1.01	LA-187	0.83	LA-253	1.08
LA-78	1.55	LA-129	1.72	LA-188	0.767	LA-255	0.61
LA-80	2.4	LA-130	2.24	LA-189	0.762	LA-257	0.962
LA-81	1.58	LA-132	1.24	LA-191	0.751	LA-258	1.2
LA-82	1.1	LA-134	1.2	LA-192	63.2	LA-259	0.757
LA-85	2.16	LA-135	1.71	LA-194	0.718	胶原蛋白I对照	31.3
LA-87	1.45	LA-142	0.607	LA-196	6.62	阴性对照	2.37

图53B

K562共培养物

Ab	GFP+%	Ab	GFP+%	Ab	GFP+%	Ab	GFP+%
LA-21	0.874	LA-81	1.28	LA-143	2.75	LA-219	2.11
LA-23	1.86	LA-87	0.844	LA-144	4.03	LA-220	4.27
LA-27	9.75	LA-94	24.6	LA-151	1.95	LA-222	0.792
LA-30	1.94	LA-95	0.595	LA-154	0.696	LA-228	3.59
LA-35	1.13	LA-107	9.63	LA-155	0.867	LA-229	1.4
LA-37	1.08	LA-108	2.36	LA-165	4.92	LA-231	1.05
LA-38	8.8	LA-110	0.518	LA-166	2.28	LA-235	19.0
LA-41	5.48	LA-113	0.495	LA-179	1.83	LA-239	1.39
LA-47	18.2	LA-119	1.98	LA-183	1.05	LA-241	5.03
LA-52	1.16	LA-121	0.891	LA-184	7.06	LA-242	1.88
LA-53	1.86	LA-125	1.8	LA-186	7.91	LA-246	2.96
LA-58	1.14	LA-126	1.29	LA-187	0.891	LA-247	1.33
LA-63	1.31	LA-127	1.2	LA-189	1.31	LA-252	0.698
LA-64	2.29	LA-128	2.3	LA-192	18.7	LA-255	3.9
LA-72	3.39	LA-129	1.32	LA-194	0.466	LA-258	3.19
LA-73	3.1	LA-132	0.976	LA-197	2.55	LA-259	0.569
LA-76	1.66	LA-134	0.867	LA-203	1.65	胶原蛋白I对照	42.5
LA-78	0.693	LA-142	0.632	LA-214	1.31	阴性对照	2.37

图53C



	Ab包被的	胶原蛋白I包被的	胶原蛋白I包被的 + K562
LA-94 LA-192	++++	++++	++++
LA-235		-	++
LA-259	+ / ++	-	-
LA-219 LA-252	+ / ++	-	-

表格图例汇总如下：

GFP+ > 40%	++++
10% < GFP+ < 40%	++
5% < GFP+ < 10%	+
GFP+ < 5%	-

图53D

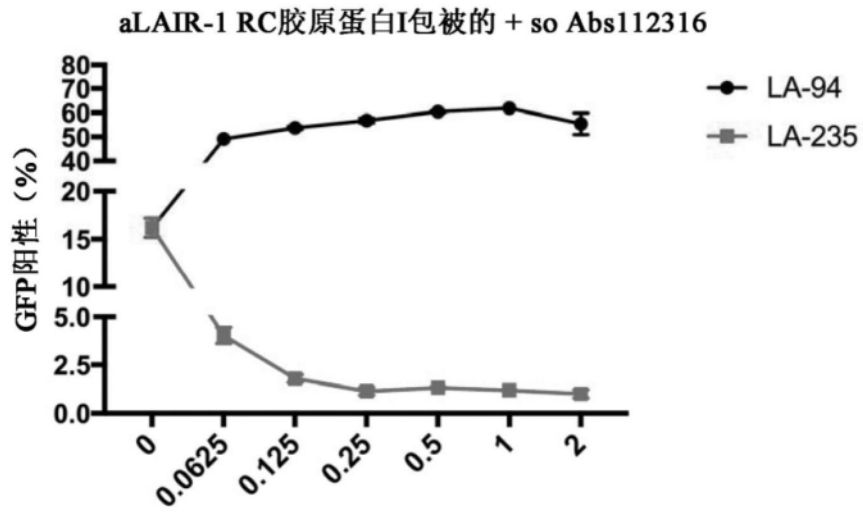


图53E

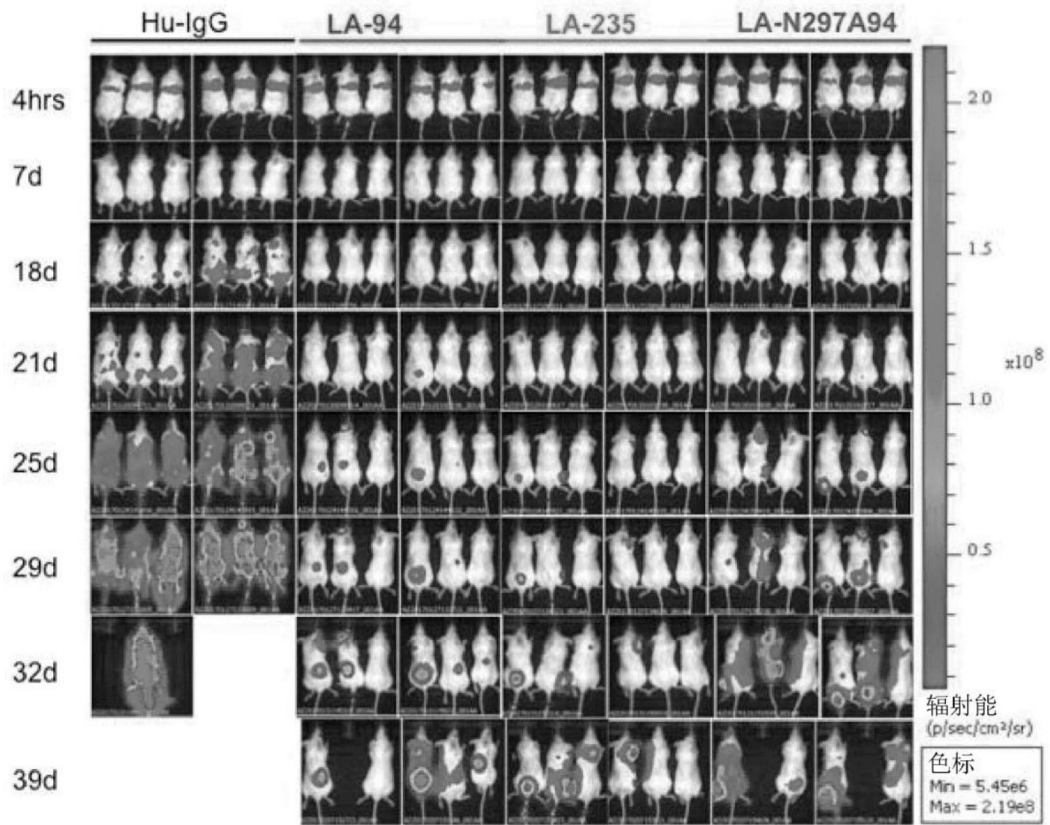


图54A

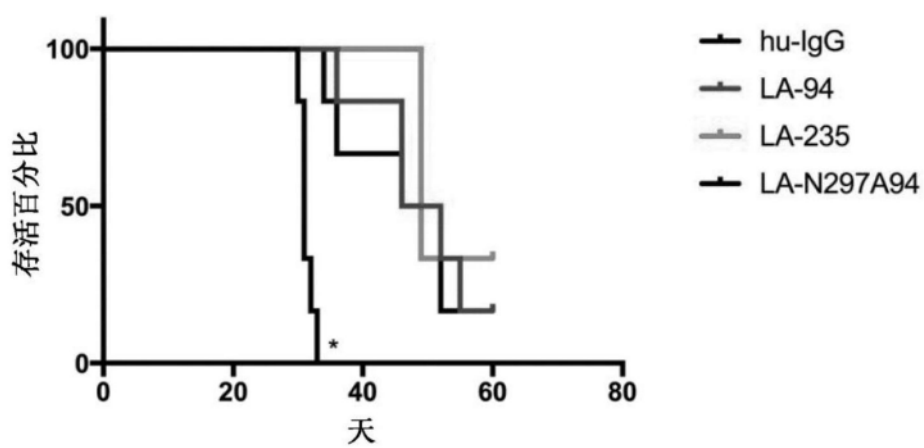


图54B

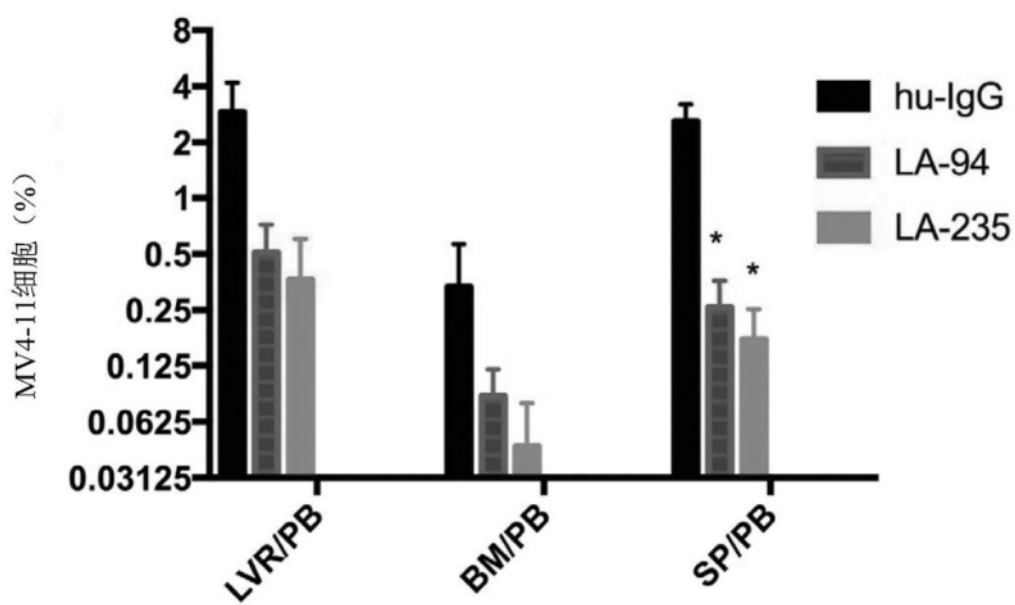


图54C

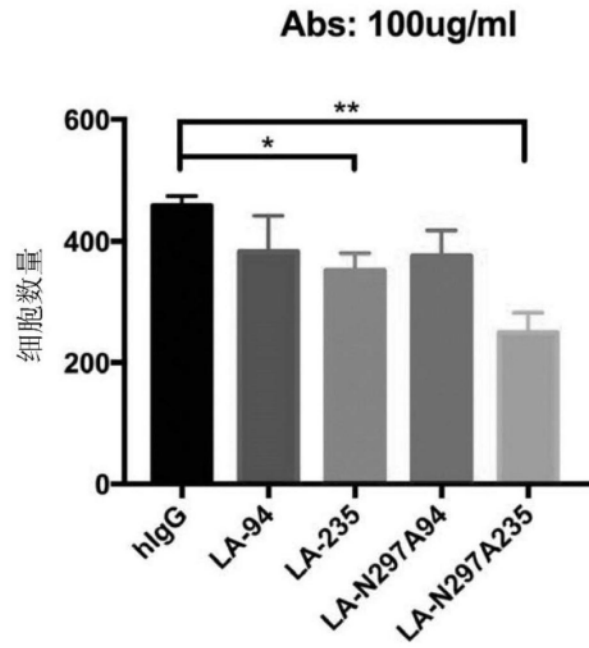


图54D

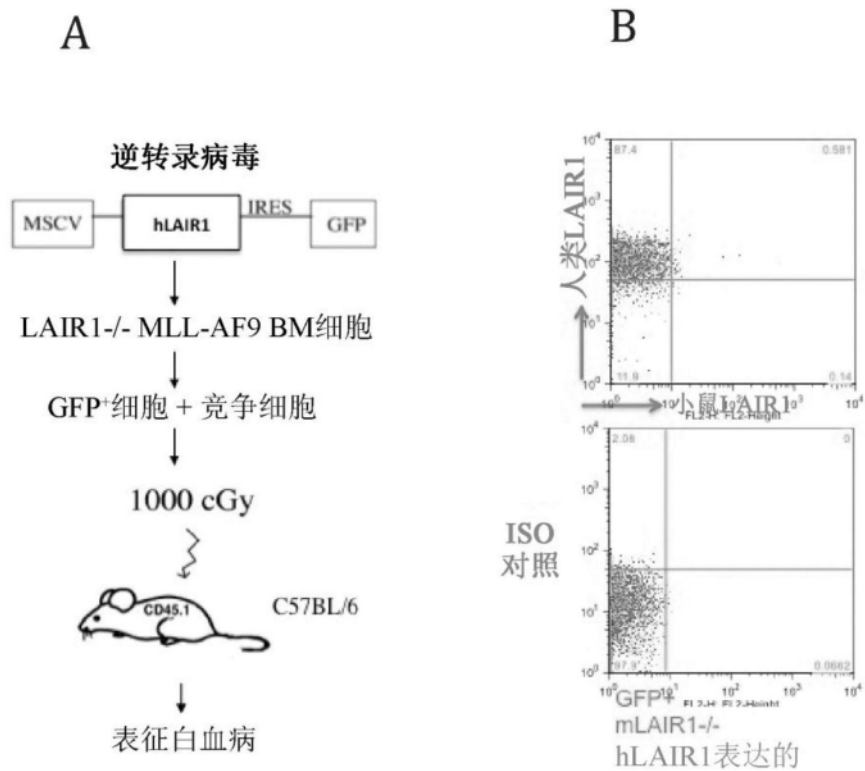


图55A和图55B

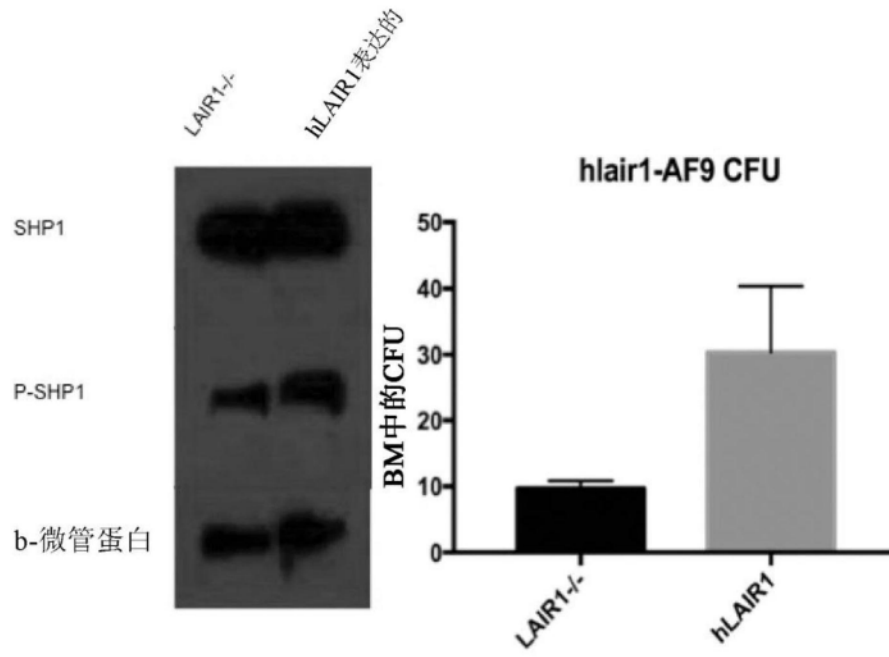


图55C

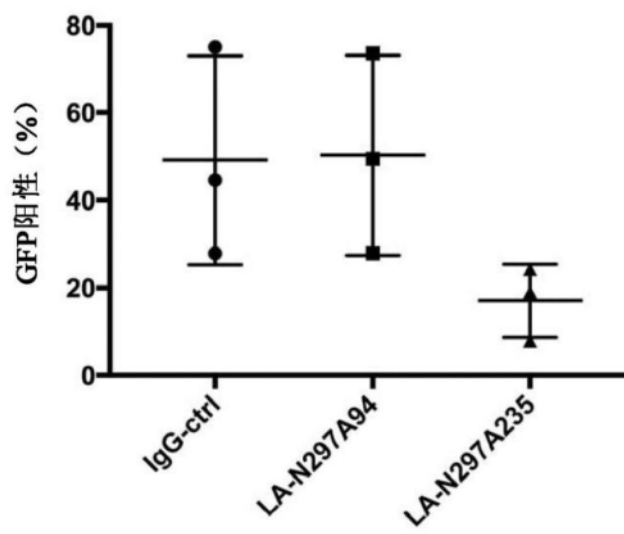


图55D

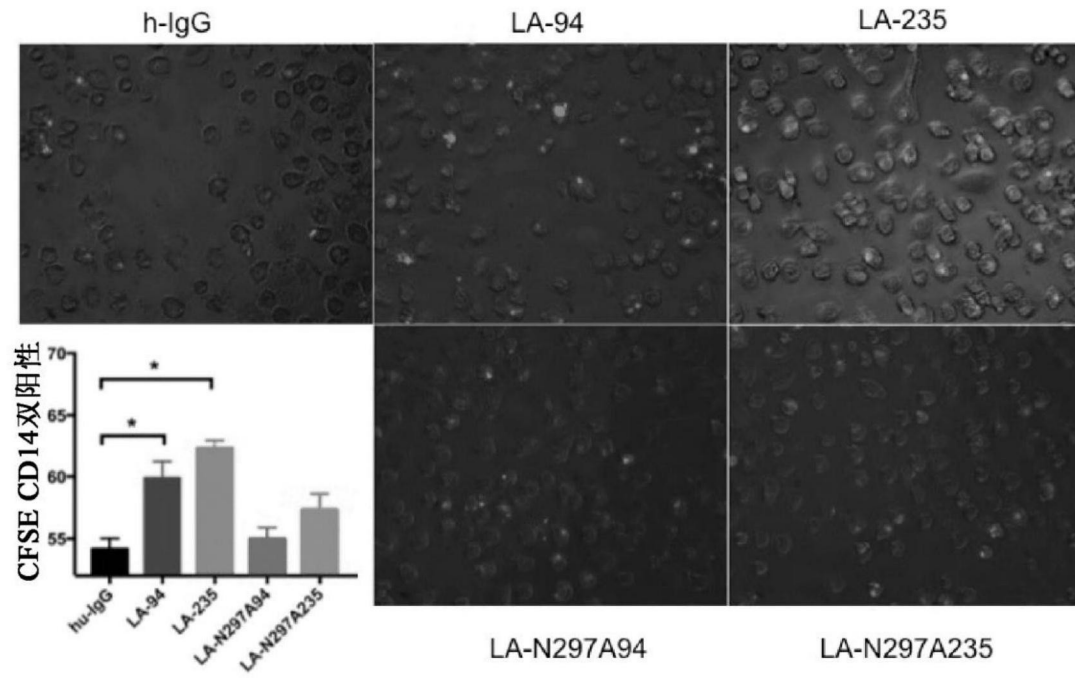


图56

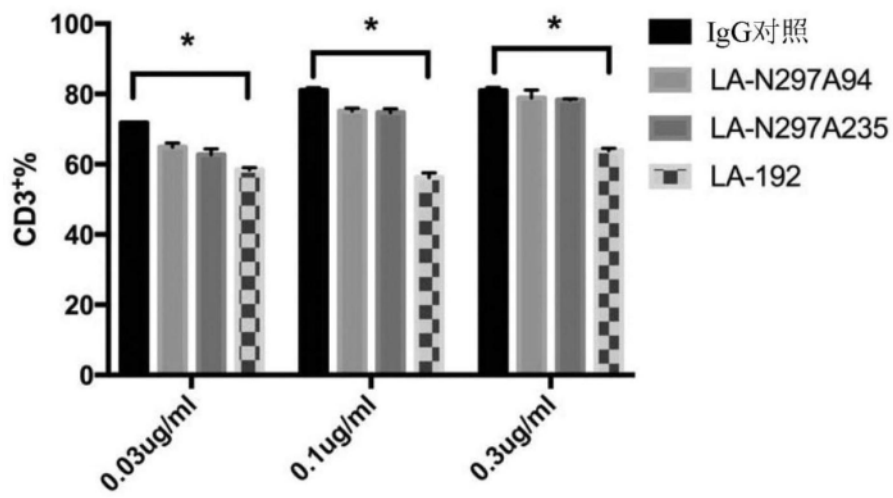


图57A

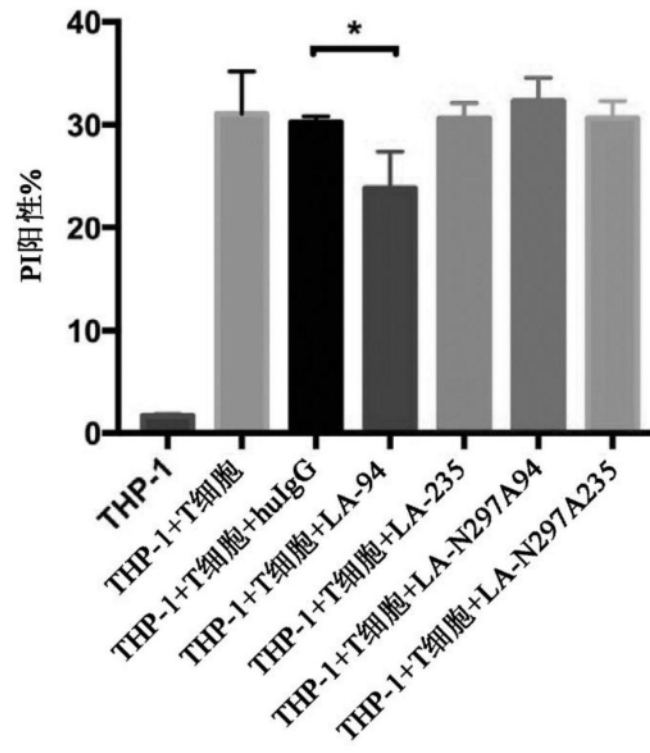


图57B