



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107250158 B

(45) 授权公告日 2022. 03. 25

(21) 申请号 201580061990.2

G · A · 拉扎尔

(22) 申请日 2015.11.18

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(65) 同一申请的已公布的文献号

代理人 岑晓东

申请公布号 CN 107250158 A

(51) Int. Cl.

(43) 申请公布日 2017.10.13

C07K 16/28 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07K 16/40 (2006.01)

62/081,965 2014.11.19 US

C12N 15/02 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 39/395 (2006.01)

2017.05.15

A61P 27/02 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 25/28 (2006.01)

PCT/US2015/061402 2015.11.18

A61P 25/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 25/16 (2006.01)

W02016/081640 EN 2016.05.26

G01N 33/68 (2006.01)

(73) 专利权人 基因泰克公司

(56) 对比文件

CN 103897033 A, 2014.07.02

地址 美国加利福尼亚州

EP 2653158 A1, 2013.10.23

(续)

专利权人 阿迪马布有限责任公司

审查员 何春征

(72) 发明人 刘懿津 J · 阿特瓦尔

C · P · C · 赵 R · J · 沃茨 吴雁

E · 克劳兰 M · 费德豪斯 章莹

J · Y · 祖凯罗 J · 库奇

M · S · 丹尼斯 J · A · 恩斯特

权利要求书6页 说明书100页

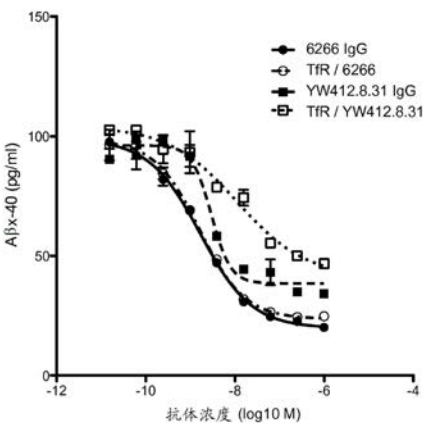
序列表202页 附图89页

(54) 发明名称

抗转铁蛋白受体/抗BACE1多特异性抗体和
使用方法

(57) 摘要

本发明涉及结合转铁蛋白受体和BACE1的双
特异性抗体以及其使用方法。



	YW412.8.31		6266	
	IgG	双特异性	IgG	双特异性
最大抑制(%)	62	54	79	74
IC ₅₀ (M)	2.9E-09	11E-09	1.7E-09	1.6E-09

[接上页]

(56) 对比文件

徐单单等. 一种新型转铁蛋白受体结合肽的筛选与鉴定.《山东医药》.2012,第52卷(第11期),第15-18页.

Y. Joy Yu et al..Boosting Brain

Uptake of a Therapeutic Antibody by Reducing Its Affinity for a Transcytosis Target.《Science Translational Medicine》.2011,第3卷(第84期),第1-8页.

1. 一种多特异性抗体,其包含第一半抗体,所述第一半抗体包含结合人转铁蛋白受体(TfR)和灵长类TfR的第一抗原结合位点,其中所述抗体不抑制转铁蛋白与TfR结合;和第二半抗体,所述第二半抗体包含结合BACE1的第二抗原结合位点,

其中所述第二抗原结合位点依次包含以下HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3及HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3:

- 1) SEQ ID NO:165、179和202及SEQ ID NO:215、221和230;
- 2) SEQ ID NO:380、179和384及SEQ ID NO:215、375和230;
- 3) SEQ ID NO:380、179和384及SEQ ID NO:215、223和230;
- 4) SEQ ID NO:165、179和202及SEQ ID NO:215、223和230;
- 5) SEQ ID NO:165、179和202及SEQ ID NO:215、375和230;
- 6) SEQ ID NO:381、179和202及SEQ ID NO:215、221和230;
- 7) SEQ ID NO:382、179和202及SEQ ID NO:215、221和230;或
- 8) SEQ ID NO:165、179和379及SEQ ID NO:215、221和230。

2. 如权利要求1所述的抗体,其中所述第一抗原结合位点依次包含以下HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3及HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3:

- SEQ ID NO:32、33和34及SEQ ID NO:29、30和31;
SEQ ID NO:37、38和39及SEQ ID NO:35、30和36;
SEQ ID NO:32、40和34及SEQ ID NO:35、30和36;
SEQ ID NO:37、43和44及SEQ ID NO:41、30和42;
SEQ ID NO:32、33和34及SEQ ID NO:29、30和31;
SEQ ID NO:47、48和49及SEQ ID NO:45、30和46;
SEQ ID NO:53、54和55及SEQ ID NO:50、51和52;
SEQ ID NO:53、58和59及SEQ ID NO:56、57和52;
SEQ ID NO:53、63和55及SEQ ID NO:60、61和62;
SEQ ID NO:53、65和55及SEQ ID NO:60、64和52;
SEQ ID NO:53、69和70及SEQ ID NO:66、67和68;
SEQ ID NO:74、75和76及SEQ ID NO:71、72和73;
SEQ ID NO:80、81和82及SEQ ID NO:77、78和79;
SEQ ID NO:80、83和84及SEQ ID NO:77、78和79;
SEQ ID NO:88、89和90及SEQ ID NO:85、86和87;
SEQ ID NO:94、95和96及SEQ ID NO:91、92和93;
SEQ ID NO:100、101和102及SEQ ID NO:97、98和99;
SEQ ID NO:53、406和55及SEQ ID NO:50、51和52;或
SEQ ID NO:53、407和55及SEQ ID NO:50、51和52。

3. 如权利要求1或权利要求2所述的抗体,其是单克隆抗体。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的抗体,其中所述第一抗原结合位点是人源化的。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的抗体,其中所述第二抗原结合位点是人源化的。

6. 如权利要求1至3中任一项所述的抗体,其中所述第一抗原结合位点包含:

- a) VH序列SEQ ID NO:7和VL序列SEQ ID NO:4;

- b) VH序列SEQ ID NO:8和VL序列SEQ ID NO:5;
- c) VH序列SEQ ID NO:9和VL序列SEQ ID NO:5;
- d) VH序列SEQ ID NO:10和VL序列SEQ ID NO:6;
- e) VH序列SEQ ID NO:15和VL序列SEQ ID NO:11;
- f) VH序列SEQ ID NO:16和VL序列SEQ ID NO:12;
- g) VH序列SEQ ID NO:17和VL序列SEQ ID NO:13;
- h) VH序列SEQ ID NO:18和VL序列SEQ ID NO:14;
- i) VH序列SEQ ID NO:20和VL序列SEQ ID NO:19;
- j) VH序列SEQ ID NO:25和VL序列SEQ ID NO:21;
- k) VH序列SEQ ID NO:26和VL序列SEQ ID NO:22;
- l) VH序列SEQ ID NO:27和VL序列SEQ ID NO:23;
- m) VH序列SEQ ID NO:28和VL序列SEQ ID NO:24;
- n) VH序列SEQ ID NO:108和VL序列SEQ ID NO:105;
- o) VH序列SEQ ID NO:114和VL序列SEQ ID NO:111;
- p) VH序列SEQ ID NO:120和VL序列SEQ ID NO:117;
- q) VH序列SEQ ID NO:126和VL序列SEQ ID NO:123;
- r) VH序列SEQ ID NO:403和VL序列SEQ ID NO:105;
- s) VH序列SEQ ID NO:404和VL序列SEQ ID NO:105;
- t) VH序列SEQ ID NO:108和VL序列SEQ ID NO:401;
- u) VH序列SEQ ID NO:108和VL序列SEQ ID NO:402;
- v) VH序列SEQ ID NO:403和VL序列SEQ ID NO:401;
- w) VH序列SEQ ID NO:404和VL序列SEQ ID NO:401;
- x) VH序列SEQ ID NO:403和VL序列SEQ ID NO:105;或
- y) VH序列SEQ ID NO:404和VL序列SEQ ID NO:105。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的抗体,其中所述抗体对人TfR具有1pM至100μM的亲合力(K_D)。

8. 如权利要求1至7中任一项所述的抗体,其中所述抗体对人TfR具有20nM至1μM的亲合力(K_D)。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的抗体,其中所述抗体对人TfR具有30nM至1μM的亲合力(K_D)。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的抗体,其中所述抗体对人TfR具有40nM至1μM的亲合力(K_D)。

11. 如权利要求1至3中任一项所述的抗体,其中所述第二抗原结合位点包含:

- VH序列SEQ ID NO:288和VL序列SEQ ID NO:306;
- VH序列SEQ ID NO:367和VL序列SEQ ID NO:359;
- VH序列SEQ ID NO:368和VL序列SEQ ID NO:360;
- VH序列SEQ ID NO:369和VL序列SEQ ID NO:361;
- VH序列SEQ ID NO:370和VL序列SEQ ID NO:362;
- VH序列SEQ ID NO:371和VL序列SEQ ID NO:363;

- VH序列SEQ ID NO:372和VL序列SEQ ID NO:364;或
VH序列SEQ ID NO:374和VL序列SEQ ID NO:366。
12. 如权利要求1至11中任一项所述的抗体,其中抗体调节BACE1的活性。
13. 如权利要求12所述的抗体,其中所述抗体抑制BACE1的活性。
14. 如权利要求1至13中任一项所述的抗体,其中所述抗体是IgG抗体。
15. 如权利要求14所述的抗体,其中所述抗体是IgG1或IgG4抗体。
16. 如权利要求15所述的抗体,其中所述抗体是IgG1抗体。
17. 如权利要求1至16中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含第一重链恒定区和第二重链恒定区,其中所述第一重链恒定区包含钮突变并且所述第二重链恒定区包含孔突变。
18. 如权利要求17所述的抗体,其中所述第一重链恒定区与所述第一抗原结合位点融合。
19. 如权利要求17或权利要求18所述的抗体,其中所述第二重链恒定区与所述第二抗原结合位点融合。
20. 如权利要求17所述的抗体,其中所述第一重链恒定区与所述第二抗原结合位点融合。
21. 如权利要求17或权利要求20所述的抗体,其中所述第二重链恒定区与所述第一抗原结合位点融合。
22. 如权利要求17至21中任一项所述的抗体,其中所述抗体是IgG1抗体并且其中所述钮突变包括T366W突变。
23. 如权利要求17至22中任一项所述的抗体,其中所述抗体是IgG1抗体并且其中所述孔突变包括选自T366S、L368A和Y407V的一个、两个或三个突变。
24. 如权利要求17至21中任一项所述的抗体,其中所述抗体是IgG4抗体并且其中所述钮突变包括T366W突变。
25. 如权利要求17至21和24中任一项所述的抗体,其中所述抗体是IgG4抗体并且其中所述孔突变包括选自T366S、L368A和Y407V突变的一个、两个或三个突变。
26. 如权利要求1至25中任一项所述的抗体,其中所述效应功能通过所述Fc区的至少一个修饰而被减少或消除。
27. 如权利要求26所述的抗体,其中所述效应功能或补体激活功能通过缺失全部或一部分所述Fc区,或者通过工程改造所述抗体以使其不包括胜任效应功能或补体激活功能的Fc区或非Fc区而被减少或消除。
28. 如权利要求27所述的抗体,其中所述修饰选自:所述Fc区的选自以下位置的用于削弱与一个或多个Fc受体的结合的点突变:234、235、238、239、248、249、252、254、265、268、269、270、272、278、289、292、293、294、295、296、297、298、301、303、322、324、327、329、333、335、338、340、373、376、382、388、389、414、416、419、434、435、437、438和439;所述Fc区的选自以下位置的用于削弱与C1q的结合的点突变:270、322、329和321;消除部分或全部所述Fc区;和CH1结构域的位置132上的点突变。
29. 如权利要求28所述的抗体,其中所述修饰是所述Fc区的选自234、235、265、297和329的用于削弱与一个或多个Fc受体的结合的至少一个点突变。
30. 如权利要求29所述的抗体,其中所述修饰是位置297或位置265和297处。

31. 如权利要求29所述的抗体,其中所述修饰在位置234、235和329处。
32. 如权利要求30所述的抗体,其中所述修饰是N297G;D265A和N297A或D265A和N297G。
33. 如权利要求31所述的抗体,其中所述修饰是L234A、L235A和P329G。
34. 如权利要求1至33中任一项所述的抗体,其中所述抗体在所述抗体的FcRn结合结构域中在选自以下的位置处包含修饰:252、254、256、434和436。
35. 如权利要求34所述的抗体,其中所述抗体的半衰期大于在所述FcRn结合结构域中缺乏所述修饰的所述亲本应用的半衰期。
36. 如权利要求34或权利要求35所述的抗体,其中所述修饰在位置252、254和256处。
37. 如权利要求34或权利要求35所述的抗体,其中所述修饰在位置434和436处。
38. 如权利要求36所述的抗体,其中所述修饰是M252Y、S254T和T256E。
39. 如权利要求37所述的抗体,其中所述修饰是N434A和Y436I。
40. 如权利要求1至39中任一项所述的抗体,其中所述第一半抗体包含第一重链和第一轻链,并且所述第二半抗体包含第二重链和第二轻链,其中:
- a) 所述第一半抗体包含具有序列SEQ ID NO:329的第一重链和具有序列SEQ ID NO:330的第一轻链,并且所述第二半抗体包含具有序列SEQ ID NO:331的第二重链和具有序列SEQ ID NO:332的第二轻链;
- b) 所述第一半抗体包含具有序列SEQ ID NO:333的第一重链和具有序列SEQ ID NO:334的第一轻链,并且所述第二半抗体包含具有序列SEQ ID NO:335的第二重链和具有序列SEQ ID NO:336的第二轻链;
- c) 所述第一半抗体包含具有序列SEQ ID NO:337的第一重链和具有序列SEQ ID NO:338的第一轻链,并且所述第二半抗体包含具有序列SEQ ID NO:339的第二重链和具有序列SEQ ID NO:340的第二轻链;
- d) 所述第一半抗体包含具有序列SEQ ID NO:341的第一重链和具有序列SEQ ID NO:342的第一轻链,并且所述第二半抗体包含具有序列SEQ ID NO:343的第二重链和具有序列SEQ ID NO:344的第二轻链;或
- e) 所述第一半抗体包含具有序列SEQ ID NO:394的第一重链和具有序列SEQ ID NO:342的第一轻链,并且所述第二半抗体包含具有序列SEQ ID NO:343的第二重链和具有序列SEQ ID NO:344的第二轻链。
41. 如权利要求40所述的抗体,其中:
- a) 所述第一半抗体包含具有序列SEQ ID NO:333的第一重链和具有序列SEQ ID NO:334的第一轻链,并且所述第二半抗体包含具有序列SEQ ID NO:335的第二重链和具有序列SEQ ID NO:336的第二轻链;
- b) 所述第一半抗体包含具有序列SEQ ID NO:341的第一重链和具有序列SEQ ID NO:342的第一轻链,并且所述第二半抗体包含具有序列SEQ ID NO:343的第二重链和具有序列SEQ ID NO:344的第二轻链;或
- c) 所述第一半抗体包含具有序列SEQ ID NO:394的第一重链和具有序列SEQ ID NO:342的第一轻链,并且所述第二半抗体包含具有序列SEQ ID NO:343的第二重链和具有序列SEQ ID NO:344的第二轻链。
42. 一种多特异性抗体,其包含第一半抗体,所述第一半抗体包含结合人转铁蛋白受体

(TfR) 和灵长类TfR的第一抗原结合位点;和第二半抗体,所述第二半抗体包含结合BACE1的第二抗原结合位点,其中:

a) 所述第一半抗体包含具有序列SEQ ID NO:394的第一重链和具有序列SEQ ID NO:342的第一轻链,并且所述第二半抗体包含具有序列SEQ ID NO:343的第二重链和具有序列SEQ ID NO:344的第二轻链;或

b) 所述第一半抗体包含有包含序列SEQ ID NO:396的第一重链可变区和包含序列SEQ ID NO:398的第一轻链可变区,并且所述第二半抗体包含有包含序列SEQ ID NO:399的第二重链可变区和包含序列SEQ ID NO:400的第二轻链可变区。

43. 一种分离的核酸,其编码:

a) 如权利要求1至42中任一项所述的抗体;

b) 如权利要求1至42中任一项所述的第一半抗体;或

c) 如权利要求1至42中任一项所述的第二半抗体。

44. 一种组合物,其包含编码如权利要求1至42中任一项所述的第一半抗体的第一分离的核酸和编码如权利要求1至42中任一项所述的第二半抗体的第二分离的核酸。

45. 一种宿主细胞,其包含如权利要求43所述的核酸或如权利要求44所述的组合物。

46. 一种产生抗体或半抗体的方法,其包括培养如权利要求45所述的宿主细胞以产生所述抗体或所述半抗体,和任选地从所述宿主细胞回收所述抗体或半抗体。

47. 一种药物制剂,其包含如权利要求1-42中任一项所述的抗体和药学上可接受的载体。

48. 如权利要求47所述的药物制剂,其包含缓解或有助于减轻对网织红细胞水平或急性临床症状的影响的化合物。

49. 如权利要求48所述的药物制剂,其中所述化合物保护网织红细胞免受抗体相关的消耗或支持网织红细胞的生长、发育或重建。

50. 如权利要求48或49所述的药物制剂,其中所述化合物选自红细胞生成素(EPO)、铁补充剂、维生素C、叶酸和维生素B12。

51. 如权利要求47所述的药物制剂,其包含血红细胞或网织红细胞。

52. 如权利要求1至42中任一项所述的抗体制备用于治疗受试者的神经系统疾病或病症的药物的用途。

53. 如权利要求1至42中任一项所述的抗体制备用于减少罹患神经系统疾病或病症或者处在感染神经系统疾病或病症风险下的受试者中的淀粉样斑块的药物的用途。

54. 如权利要求1至42中任一项所述的抗体制备用于抑制罹患神经系统疾病或病症或者处在发展神经系统疾病或病症的风险下的受试者中的淀粉样斑块形成的药物的用途。

55. 如权利要求52-54中任一项所述的用途,其中所述神经系统疾病或病症选自阿尔茨海默氏病、中风、外伤性脑损伤和青光眼。

56. 如权利要求1至42中任一项所述的抗体制备用于减少受试者中淀粉样- β (A β) 蛋白的药物的用途。

57. 如权利要求56所述的用途,其中所述受试者罹患神经系统疾病或病症或者处在感染神经系统疾病或病症的风险下。

58. 如权利要求57所述的用途,其中所述神经系统疾病或病症选自阿尔茨海默氏病、中

风、外伤性脑损伤和青光眼。

59. 如权利要求52至58中任一项所述的用途,其中调节所述剂量和/或施用频率以降低所述血红细胞所暴露的所述抗体浓度。

60. 如权利要求59所述的用途,其中监测所述受试者的血红细胞消耗。

61. 如权利要求52至60中任一项所述的用途,其中所述剂量是TfR饱和的。

62. 如权利要求52至61中任一项所述的用途,其中所述抗体的施用以经校正以使所述抗体施用的急性临床症状最小化的剂量和/或剂量频率进行。

63. 如权利要求1至42中任一项所述的抗体制备供一种诊断受试者的神经系统疾病或病症的方法使用的试剂或试剂盒的用途,其中所述方法包括使从所述受试者分离的生物样本与如权利要求1至42中任一项所述的抗体在适合所述抗体与BACE1多肽结合的条件下接触,和检测所述抗体与所述BACE1多肽之间是否形成了复合物。

64. 如权利要求1至42中任一项所述的抗体制备供一种确定受试者是否适于用抗BACE1抗体治疗的方法使用的试剂或试剂盒的用途,其中所述方法包括使从所述受试者分离的生物样本与如权利要求1至42中任一项所述的抗体在适合所述抗体与BACE1多肽结合的条件下接触,和检测所述抗体与所述BACE1多肽之间是否形成了复合物,其中存在所述抗体与BACE1之间的复合物表明受试者适于用抗BACE1抗体治疗。

65. 如权利要求63或64所述的用途,其中所述生物样本选自血清、血浆、唾液、胃分泌液、粘液、脑脊髓液、淋巴液、神经元组织、脑组织、心脏组织或血管组织。

抗转铁蛋白受体/抗BACE1多特异性抗体和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年11月19日提交的美国临时申请No.62/081,965的优先权权益,该美国临时申请出于任何目的而以全文引用的方式并入本文中。

[0003] 序列表

[0004] 本申请与电子格式的序列表一起提交。所述序列表提供为2015年11月18日创建的命名为“2015-11-18_01146-0041-00PCT_ST25.txt”的文件,其大小是352,040字节,并替换为2018年6月25日创建的命名为“2018-06-25_01146-0041-00US_Seq_List_Revised.txt”的文件,其大小是352,761字节。所述序列表的电子格式中的信息以全文引用的方式并入本文中。

发明领域

[0005] 本发明涉及结合转铁蛋白受体和BACE1的多特异性抗体以及其使用方法。

[0006] 发明背景

[0007] 大分子药物的脑渗透因在很大程度上不可渗透的血脑屏障(BBB)而受到严重限制。在用于克服这一障碍的策略中有许多种利用在脑毛细血管内皮中表达的内源受体的胞移途径(transcytosis trafficking pathway)。已经设计了针对这些受体的重组蛋白质,诸如单克隆抗体,以使得大分子能够向脑部进行受体介导的递送。使脑摄入最大化同时使回到血液的反向胞移作用最小化并且还使治疗性给药后的积聚程度最大化的策略已经通过以下发现而得以解决,即对BBB受体具有低亲和力的抗体相对于针对此类受体的典型高亲和力抗体提供了显著增加所缔合的治疗部分/分子的BBB转运和CNS滞留的潜力(Atwal等,Sci.Transl.Med.3,84ra43(2011);Yu等,Sci.Transl.Med.2011年5月25日:第3卷,第84期,第84ra44页)。然而,那些抗体不会特异性结合人和灵长类TfR。

发明概要

[0008] 单克隆抗体具有用于治疗神经或中枢神经系统(CNS)疾病的巨大治疗潜力,但是血脑屏障(BBB)限制其进入脑部。过去的研究已经显示,非常小百分比(约0.1%)的在血流中循环的IgG能穿过BBB进入CNS(Felgenhauer,Klin.Wschr.52:1158-1164(1974)),在这种情况下抗体的CNS浓度可能不足以允许稳固的效果。先前发现,可以通过开发BBB受体(即,转铁蛋白受体、胰岛素受体等等)来提高分布至CNS中的抗体的百分比(参见例如W09502421)。举例来说,可以使抗BBB受体抗体具有多特异性以靶向CNS中的一种或多种期望抗原,或者一个或多个异源分子可以与抗BBB受体抗体偶联;在任一种情况下,抗BBB受体抗体都可以辅助治疗性分子穿过BBB递送至CNS中。

[0009] 然而,用传统特异性高亲和力抗体靶向BBB受体一般导致BBB转运的有限增加。申请人后来发现,在所研究的抗BBB抗体中,摄取至并且分布在CNS中的抗体的数量与其对BBB受体的结合亲和力反相关。举例来说,相对于较高亲和力的抗TfR抗体,以治疗剂量水平给予的针对转铁蛋白受体(TfR)的低亲和力抗体大大提高了抗TfR抗体的BBB转运和CNS滞留,

并且使得有可能在CNS中更容易地达到治疗浓度(Yu等, *Sci. Transl. Med.* 3, 84ra44 (2011))。使用双特异性抗体获得了这种BBB转运的证据, 所述双特异性抗体结合TfR和淀粉样前体蛋白(APP)裂解酶, β -分泌酶(BACE1)两者。与单独的单特异性抗BACE1相比, 使用本发明的方法加以工程改造的双特异性抗TfR/BACE1抗体的单次全身给药不仅在脑中引起了显著抗体摄取, 而且还显著地降低了脑 $A\beta_{1-40}$ 的水平, 这表明BBB穿透会影响抗BACE1的效力。(Atwal等, *Sci. Transl. Med.* 3, 84ra43 (2011); Yu等, *Sci. Transl. Med.* 3, 84ra44 (2011))。

[0010] 那些数据和实验突出显示了使用较低亲和力抗体方法增加抗体摄取至CNS中的若干成因机制。首先, 高亲和力抗BBB受体(BBB-R)抗体(例如, 抗TfR^A, 其来自于Yu等, 同上)通过快速地使脑血管系统中的BBB-R饱和来限制脑摄取, 从而降低摄取至脑中的抗体的总量并且还限制其分布至血管系统中。令人震惊的是, 降低对BBB-R的亲和力改善了脑摄取和分布, 观察到从血管系统至分布在CNS内的神经元和相关神经毯的定位的明显移动。第二, 提出抗体对BBB-R的较低亲和力削弱了抗体通过BBB-R从BBB的CNS侧回到该膜的血管侧的能力, 因为抗体对BBB-R的整体亲和力较低, 并且由于抗体快速分散至CNS区室中而使抗体在BBB的CNS侧的局部浓度是不饱和的。第三, 在体内, 以及如对于TfR系统所观察, 对BBB-R具有较低亲和力的抗体不会像对BBB-R具有较高亲和力的那些抗体那样被有效地从系统中清除, 并且因此与其较高亲和力对应物相比以较高循环浓度保留。这是有利的, 因为较低亲和力抗体的循环抗体水平被维持在治疗水平的时间段比较高亲和力抗体的时间段更长久, 这就因此在更长的时间段内提高脑对抗体的摄取。此外, 在血浆和脑暴露方面的这种提高可以降低临床给药的频率, 这将具有潜在的益处, 不仅是对于患者顺从性和方便性, 而且还在于减轻抗体和/或与其相偶联的治疗性化合物的任何潜在副作用或者脱靶效应。

[0011] 选择/工程改造以上引用的工作中所描述的低亲和力BBB-R抗体, 以避免干扰转铁蛋白与TfR之间的天然结合, 并且从而避免潜在的铁转运相关副作用。但是, 在小鼠中施用这些抗体中的某些时, 观察到一些明显的副作用。小鼠显示出网织红细胞群明显消耗的初级反应, 伴随着迅速发作的急性临床症状。尽管小鼠及时地从急性临床症状和网织红细胞水平降低两者中恢复, 但是为了使抗TfR抗体能够安全地用作治疗性分子, 显然需要避免或以其他方式缓解对网织红细胞的这种影响。发现对抗TfR施用的主要反应(明显网织红细胞消耗和急性临床迹象)在很大部分上由抗体的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性驱动, 而剩余的网织红细胞消耗作用是由补体途径介导。参见例如Couch等, 2013, *Sci. Transl. Med.*, 5:183ra57。

[0012] 这些现有研究利用特异性结合小鼠TfR但是不特异性识别灵长类或人TfR的小鼠抗体。因此, 本发明提供确实特异性识别灵长类和人TfR二者的抗体和其功能部分, 以便促进在人中进行治疗性或诊断性使用之前使用所述抗体在灵长类中进行安全性和功效研究。使用以本文中所提供的抗人TfR抗体处理过的人成红细胞系和原代骨髓细胞的体外研究证明, 在人/灵长类细胞系统中也可以观察到如同在小鼠中的明显TfR阳性红系细胞消耗(参见例如, 实施例4)。因此, 本文还提供了对抗体的修饰, 以极大地减少或消除在抗TfR施用后表达TfR的网织红细胞群的不需要的减少, 同时仍然能够实现由以治疗浓度施用的抗人/灵长类TfR抗体提供增强的BBB转运、增加的CNS分布和CNS滞留。本文中提供了若干种缓解所观察到的抗TfR抗体对主要和剩余网织红细胞消耗的影响的通用方法, 并且可以单独或组

合使用。

[0013] 在一种方法中,减少或消除抗人/食蟹猴TfR抗体的效应功能,以便减少或消除ADCC活性。在另一种方法中,进一步降低抗人/食蟹猴TfR抗体对人或灵长类TfR的亲和力,以使得抗体与网织红细胞群的相互作用对所述群的损害较小。第三种方法涉及减少血浆中存在的抗人/食蟹猴TfR抗体的量,以减少网织红细胞群暴露于可能不利浓度的抗体。第四种方法寻求保护、稳定和/或补充网织红细胞群,以便避免、减轻或缓解由抗人/食蟹猴TfR抗体的施用引起的循环或骨髓中网织红细胞群的任何潜在消耗。

[0014] 如本文中所描述,效应功能减少或消除可以通过以下方式实现:(i)减少或消除抗体的野生型哺乳动物糖基化,(例如,通过在不能发生这种糖基化的环境中产生抗体、通过使一个或多个糖连接点突变以使得抗体不能被糖基化,或者在抗体已经糖基化之后通过以化学方式或酶方式从抗体中去除一个或多个糖);(ii)通过减少或消除抗人/食蟹猴TfR抗体的Fc受体结合能力(例如,通过Fc区的突变、Fc区内的缺失或Fc区的消除);或(iii)通过利用已知具有最小或不具有效应功能的抗体同种型(即,包括但不限于IgG4)。

[0015] 如本文中所描述,可以通过减少或消除抗人/食蟹猴TfR抗体的C1q结合能力(例如,通过Fc区的突变、Fc区内的缺失或Fc区的消除,或者通过修饰抗人/食蟹猴TfR抗体的非Fc部分),或者通过其他方式阻遏补体系统的激活或活性(例如,通过共同施用一种或多种补体途径激活抑制剂或补体途径活性抑制剂)来实现降低抗体补体激活。

[0016] 当抗人/食蟹猴TfR抗体与网织红细胞或其他表达高水平TfR的细胞类型上的人或食蟹猴TfR的结合触发其消耗时,如同本文中示例的抗人/食蟹猴TfR抗体,减少抗体与网织红细胞或其他细胞类型上的人或食蟹猴TfR的结合应进而降低抗体施用后观察到的循环中或骨髓中网织红细胞或其他细胞类型消耗的量。可以使用本文中所描述的和如实施例所示的任何方法来修饰抗人/食蟹猴TfR抗体对灵长类或人TfR的亲和力。

[0017] 可以用若干种方式实现减少血浆中存在的抗人/食蟹猴TfR抗体的量,以便减少网织红细胞群暴露于可能不利浓度的抗体。一种方法是简单地减少所给予的抗体的量,可能同时还增加给药频率,以便降低血浆中的最高浓度,但是维持对于功效来说足够,同时仍然低于细胞消耗副作用的阈值的血清水平。可以与给药改进组合的另一种方法是,选择或工程改造与TfR具有pH值敏感性结合的抗TfR抗体,以使其在pH 7.4下以如本文中所描述的所需低亲和力结合血浆中的细胞表面TfR,但是在内化至内体区室中后,与TfR的这种结合在所述区室的相对较低pH值(pH 5.5-6.0)下迅速并且显著减少。这种解离可以保护抗体免于抗原介导的清除,或者增加递送至CNS或穿过BBB反向循环的抗体的量——在任一种情况下,抗体的有效浓度相对于不包含这种pH值敏感性的抗TfR抗体有所增加,而不增加抗体的施用剂量,并且又潜在地允许较低抗体剂量伴随较低副作用风险。

[0018] 可以使用药物或物理方法来实现保护、稳定和/或补充网织红细胞群。除了抗人/食蟹猴TfR抗体以外,可以共同施用(同时或相继)缓解抗体对网织红细胞群的负面副作用的至少一种其他治疗剂。此类治疗剂的实例包括但不限于红细胞生成素(EPO)、铁补充剂、维生素C、叶酸和维生素B12。还可能通过例如用可能来自于具有类似血型的另一个体或可能先前已经从被施用抗人/食蟹猴TfR抗体的受试者中提取的类似细胞输血来进行红血细胞(即,网织红细胞)的物理置换。

[0019] 本领域的普通技术人员将会了解,可以采用上述方法的任何组合对抗体(和/或其

给药方案)进行工程改造,其中在以下各项之间达到最佳平衡:(i)对灵长类或人TfR的所需低亲和力,这将会使抗体和任何缀合化合物向CNS中的转运最大化;(ii)缀合化合物对其CNS抗原的亲和力(作为一个非限制性实例,包括抗人/食蟹猴TfR抗体中的第二或其他抗原结合特异性),因为这与需要存在于CNS中以具有治疗效果的化合物的量相关;(iii)抗人/食蟹猴TfR抗体的清除率;(iv)抗TfR/缀合化合物在低pH值下的不稳定性,以促进所述缀合化合物在BBB的CNS/脑侧上的释放;以及(v)对网织红细胞群的影响。

[0020] 还应了解,本文中认识到的抗TfR抗体施用的网织红细胞消耗作用可以用于治疗其中网织红细胞过度增殖有问题的任何疾病或病症。举例来说,在先天性红细胞增多症或增生性真性红细胞增多症中,由于例如网织红细胞的过度增殖所致的红细胞计数升高导致血液变稠和伴随生理症状。其中抗体的至少部分效应功能被保留的本发明的抗人/食蟹猴TfR抗体的施用将允许选择性去除未成熟网织红细胞群,而不影响向CNS中的正常转铁蛋白转运。如本领域中众所周知,可以调节这种抗体的给药以便可以使急性临床症状最小化(即,以极低剂量或以宽范围间隔给予)。

[0021] 抗TfR/BACE1和抗TfR/A β 每一者都是用于治疗阿尔茨海默氏病的有前途而且新型的治疗候选物。此外,基于受体介导的转运(RMT)的双特异性靶向技术为用于CNS疾病的众多潜在治疗剂打开了大门。本发明提供了工程改造BBB渗透性治疗剂的方法,该方法大大提高了治疗剂越过BBB的转运和CNS分布而不消耗网织红细胞。

[0022] 因此,在一些实施方案中,提供了结合人转铁蛋白受体(TfR)和灵长类TfR的分离的多特异性抗体,其中所述抗体不抑制转铁蛋白与TfR结合,并且其中所述抗体还结合BACE1。在一些方面,所述结合是特异性结合。在一些实施方案中,所述抗体的一种或多种性质已经过修饰以便在经所述抗体治疗的受试者或哺乳动物中减少或消除所述抗体对网织红细胞影响和/或降低急性临床症状的严重程度或存在。在另一个方面,所述抗体还不抑制人血色素沉着蛋白(“HFE”)与TfR结合。在一些方面,所述结合是特异性结合。在一些方面,所述抗体是单克隆抗体。在另一个方面,所述抗体是人抗体。在另一个方面,所述抗体是人源化抗体。在另一个方面,所述抗体是嵌合抗体。在另一个方面,所述抗体是结合人TfR和灵长类TfR而且还结合BACE1的抗体片段。在另一个方面,所述灵长类TfR来自于食蟹猴。

[0023] 在以上实施方案的一些方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:31、33和34的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:36、38和39的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:36、40和34的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:42、43和44的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:31、33和34的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:46、48和49的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:52、54和55的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:52、58和59的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR

臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:62、63和55的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:52、65和55的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:68、69和70的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:73、75和76的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:79、81和82的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:79、83和84的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:87、89和90的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:93、95和96的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:99、101和102的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:127、33和34的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:52、406和55的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:52、407和55的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:408、54和55的HVR-L3、HVR-H2和HVR-H3。

[0024] 在以上实施方案的一些方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:32、33和34的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:37、38和39的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:32、40和34的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:37、43和44的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:32、33和34的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:47、48和49的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、54和55的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、58和59的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、63和55的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、65和55的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、69和70的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:74、75和76的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗

体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:80、81和82的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:80、83和84的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:88、89和90的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:94、95和96的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:100、101和102的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、406和55的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、407和55的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。

[0025] 在以上实施方案的一些方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:29、30和31的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:35、30和36的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:41、30和42的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:29、30和31的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:45、30和46的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:50、51和52的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:56、57和52的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:60、61和62的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:60、64和52的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:66、67和68的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:71、72和73的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:77、78和79的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:85、86和87的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:91、92和93的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:97、98和99的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:29、30和127的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:50、51和408的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。

[0026] 在以上实施方案的一些方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸

序列SEQ ID NO:29、30和31的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:32、33和34的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:35、30和36的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:37、38和39的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:35、30和36的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:32、40和34的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:41、30和42的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:37、43和44的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:29、30和31的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:32、33和34的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:45、30和46的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:47、48和49的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:50、51和52的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、54和55的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:56、57和52的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、58和59的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:60、61和62的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、63和55的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:60、64和52的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、65和55的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:66、67和68的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、69和70的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:71、72和73的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:74、75和76的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:77、78和79的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:80、81和82的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:77、78和79的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:80、83和84的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:85、86和87的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:88、89和90的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:91、92和93的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:94、95和96的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:97、98和99的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID

NO:100、101和102的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:29、30和127的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:32、33和34的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:50、51和52的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、406和55的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:50、51和52的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、407和55的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:50、51和408的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3以及分别包含氨基酸序列SEQ ID NO:53、54和55的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。

[0027] 在以上实施方案的一些方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含选自由以下各项组成的序列组的至少一个HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2或HVR-L3序列:HVR-H1序列SEQ ID NO:47、53或100;HVR-H2序列SEQ ID NO:48、69、101、406或407;HVR-H3序列SEQ ID NO:49、76或102;HVR-L1序列SEQ ID NO:45、66或97;HVR-L2序列SEQ ID NO:30、67或98;以及HVR-L3序列SEQ ID NO:46、68或99。

[0028] 在以上实施方案的一些方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含(a)与氨基酸序列SEQ ID NO:7、8、9、10、15、16、17、18、20、25、26、27、28、108、114、120、126、403或404具有至少95%序列同一性的VH序列;(b)与氨基酸序列SEQ ID NO:4、5、6、11、12、13、14、19、21、22、23、24、105、111、117、123、401或402具有至少95%序列同一性的VL序列;或(c)如(a)中的VH序列和如(b)中的VL序列。在一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:4和VH序列SEQ ID NO:7。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:5和VH序列SEQ ID NO:8。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:5和VH序列SEQ ID NO:9。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:6和VH序列SEQ ID NO:10。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:11和VH序列SEQ ID NO:15。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:12和VH序列SEQ ID NO:16。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:13和VH序列SEQ ID NO:17。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:14和VH序列SEQ ID NO:18。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:19和VH序列SEQ ID NO:20。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:21和VH序列SEQ ID NO:25。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:22和VH序列SEQ ID NO:26。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:23和VH序列SEQ ID NO:27。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:24和VH序列SEQ ID NO:28。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:105和VH序列SEQ ID NO:108。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:401和VH序列SEQ ID NO:108。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:111和VH序列SEQ ID NO:114。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包

含VL序列SEQ ID NO:117和VH序列SEQ ID NO:120。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:123和VH序列SEQ ID NO:126。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:105和VH序列SEQ ID NO:403。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含VL序列SEQ ID NO:401和VH序列SEQ ID NO:403。在另一个这样的方面,所述抗体包含VL序列SEQ ID NO:105和VH序列SEQ ID NO:404。在另一个这样的方面,所述抗体包含VL序列SEQ ID NO:401和VH序列SEQ ID NO:404。在另一个这样的方面,所述抗体包含VL序列SEQ ID NO:402和VH序列SEQ ID NO:108。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含以下VH序列:(a) SEQ ID NO:108;(b) SEQ ID NO:114;(c) SEQ ID NO:120;(d) SEQ ID NO:126;(e) SEQ ID NO:403;或(f) SEQ ID NO:404。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含以下VL序列:(a) SEQ ID NO:105;(b) SEQ ID NO:111;(c) SEQ ID NO:117;(d) SEQ ID NO:123;(e) SEQ ID NO:401;或(f) SEQ ID NO:402。

[0029] 在以上实施方案的一些方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂选自抗体7A4、8A2、15D2、10D11、7B10、15G11、16G5、13C3、16G4、16F6、7G7、4C2、1B12和13D4组成的组。在一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是8A2。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是15D2。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是10D11。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7B10。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是15G11。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是16G5。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是13C3。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是16G4。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是16F6。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7G7。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是4C2。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是1B12。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是13D4。

[0030] 在上述任一者的一些方面,使所述抗体进行进一步亲和力成熟。在一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是选自以下各项组成的组:15G11.v1、15G11.v2、15G11.v3、15G11.v4、15G11.v5、7A4.v1、7A4.v2、7A4.v3、7A4.v4、7A4.v5、7A4.v6、7A4.v7、7A4.v8、7A4.v9、7A4.v10、7A4.v11、7A4.v12、7A4.v13、7A4.v14、7A4.v15、7G7.v1、16F6.v1、16F6.v2、16F6.v3、16F6.v4、15G11.N52A、15G11.T53A和15G11.W92A。在一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是15G11.v1。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是15G11.v2。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是15G11.v3。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是15G11.v4。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是15G11.v5。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4.v1。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4.v2。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4.v3。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4.v4。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4.v5。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4.v6。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4.v7。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4.v8。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4.v9。在另一个这样的方面,所述多特

异性抗体的抗TfR臂是7A4.v10。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4.v11。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4.v12。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4.v13。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4.v14。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7A4.v15。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是7G7.v1。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是16F6.v1。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是16F6.v2。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是16F6.v3。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是16F6.v4。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是15G11.N52A。在另一个这样的方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是15G11.T53A。在另一个这样的方面,所述抗体是15G11.W92A。

[0031] 在以上实施方案的一些方面,所述抗体在VH或VL中的一个或多个氨基酸位置处被修饰成图4E-1和图4E-2中针对所述位置所指明的氨基酸。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含对应于针对图3和图4以及图4E-1和图4E-2中的任一个克隆所阐述的序列或那些序列中的一个或多个的序列或者一个或多个HVR序列。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含对应于针对图3和图4以及图4E-1和图4E-2中的任一个克隆所阐述的序列的VH或VL序列。在以上实施方案的另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含对应于针对图3和图4以及图4E-1和图4E-2中的任一个克隆所阐述的那些序列中的一个或多个的一个或多个HVR序列。

[0032] 在一些实施方案中,提供了一种多特异性抗体TfR,其包含第一半抗体,所述第一半抗体包含结合人转铁蛋白受体(TfR)和灵长类的第一抗原结合位点,其中所述抗体不抑制转铁蛋白与TfR结合;和第二半抗体,所述第二半抗体包含结合BACE1的第二抗原结合位点,其中所述第二抗原结合位点包含:

[0033] a) 选自SEQ ID NO:151至156的HVR-H1序列;选自SEQ ID NO:172至175的HVR-H2序列;选自SEQ ID NO:200和201的HVR-H3序列;选自SEQ ID NO:212和213的HVR-L1序列;选自SEQ ID NO:219和220的HVR-L2序列;和选自SEQ ID NO:225至228和248的HVR-L3序列;或

[0034] b) 选自SEQ ID NO:157至171、376、381和382的HVR-H1序列;选自SEQ ID NO:176至199、377、383和405的HVR-H2序列;选自SEQ ID NO:202至211、378、379、384和385的HVR-H3序列;选自SEQ ID NO:214至218的HVR-L1序列;选自SEQ ID NO:219至224和375的HVR-L2序列;和选自SEQ ID NO:229至247的HVR-L3序列。

[0035] 在一些实施方案中,提供了一种多特异性抗体,其包含第一半抗体,所述第一半抗体包含结合人TfR和灵长类TfR的第一抗原结合位点,其中所述抗体不抑制转铁蛋白与TfR结合,并且其中所述抗体的一种或多种性质已经被修饰以便在用所述抗体治疗的受试者或哺乳动物中减少或消除所述抗体对网织红细胞的影响和/或降低急性临床症状的严重程度或存在;和第二半抗体,所述第二半抗体包含结合BACE1的第二抗原结合位点,其中所述第二抗原结合位点包含:

[0036] a) 选自SEQ ID NO:151至156的HVR-H1序列;选自SEQ ID NO:172至175的HVR-H2序列;选自SEQ ID NO:200和201的HVR-H3序列;选自SEQ ID NO:212和213的HVR-L1序列;选自SEQ ID NO:219和220的HVR-L2序列;和选自SEQ ID NO:225至228和248的HVR-L3序列;或

[0037] b) 选自SEQ ID NO:157至171、376、381和382的HVR-H1序列;选自SEQ ID NO:176至

199、377、383和405的HVR-H2序列;选自SEQ ID NO:202至211、378、379、384和385的HVR-H3序列;选自SEQ ID NO:214至218的HVR-L1序列;选自SEQ ID NO:219至224和375的HVR-L2序列;和选自SEQ ID NO:229至247的HVR-L3序列。

[0038] 在一些实施方案中,所述第二抗原结合位点包含选自表1中的抗体的抗体的HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在一些实施方案中,来自于表1的抗体是抗体6266。在一些实施方案中,所述抗体包含HVR-H1 SEQ ID NO:15;HVR-H2序列SEQ ID NO:29;HVR-H3序列SEQ ID NO:52;HVR-L1序列SEQ ID NO:65;HVR-L2序列SEQ ID NO:71;和HVR-L3序列SEQ ID NO:80。

[0039] 在一些实施方案中,所述第二结合位点包含:

[0040] a) 与选自SEQ ID NO:249至297、352至358和367至374的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的重链可变区序列;或

[0041] b) 与选自SEQ ID NO:298至328、345至351和359至366的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的轻链可变区序列;或

[0042] c) 如(a)中的重链可变区序列和如(b)中的轻链可变结构域序列。

[0043] 在一些实施方案中,所述第二结合位点包含:

[0044] a) 选自SEQ ID NO:249至297、352至358和367至374的重链可变区序列;或

[0045] b) 选自SEQ ID NO:298至328、345至351和359至366的轻链可变区序列;或

[0046] c) 如(a)中的重链可变区序列和如(b)中的轻链可变结构域序列。

[0047] 在一些实施方案中,所述第二结合位点包含:

[0048] a) 与选自SEQ ID NO:288、352至358和367至374的序列具有至少90%序列同一性的重链可变结构域序列;或

[0049] b) 与选自SEQ ID NO:306、345至351和359至366的序列具有至少90%序列同一性的轻链可变结构域序列;或

[0050] c) 如(a)中的重链可变结构域序列和如(b)中的轻链可变结构域序列。

[0051] 在一些实施方案中,所述第二结合位点包含:

[0052] a) 具有选自SEQ ID NO:288、352至358和367至374的序列的重链可变结构域序列;或

[0053] b) 具有选自SEQ ID NO:306、345至351和359至366的序列的轻链可变结构域序列;或

[0054] c) 如(a)中的重链可变结构域序列和如(b)中的轻链可变结构域序列;或

[0055] d) 选自6266和6266变体1-15的抗体的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序列。

[0056] 在一些实施方案中,所述分离的抗体调节BACE1的活性。在一些实施方案中,所述抗体抑制BACE1的活性。在一些实施方案中,使用均相时间分辨荧光(HTRF)测定来测量BACE1活性。在一些实施方案中,使用表达BACE1底物的细胞系来测量BACE1活性。在一些实施方案中,所述BACE1底物是淀粉样前体蛋白(APP)。在一些实施方案中,在得自于已经施用所述多特异性抗体的动物的组织中测量BACE1活性。在一些实施方案中,所述组织是脑组织。在一些实施方案中,所述动物选自小鼠、大鼠、兔、狗、猴子和非人灵长类。

[0057] 在一些实施方案中,所述抗体是BACE1活性的变构抑制剂。在一些实施方案中,如

通过表面等离子体共振 (SPR) 所测量,所述抗体以介于0.1nM与10nM之间,或介于0.1nM与8nM之间,或介于0.1nM与7nM之间,或介于0.1nM与5nM之间,或介于0.5nM与5nM之间,或介于0.1nM与3nM之间,或介于0.5nM与3nM之间的亲和力(KD)结合BACE1。在一些实施方案中,如例如使用分离的皮层神经元培养物测定所测量,所述抗体实现了大于60%、大于70%、大于75%或大于80%的最大BACE1活性抑制。

[0058] 在以上实施方案的一些方面,所述多特异性抗体的一种或多种性质选自抗体Fc区的效应功能、抗体的补体激活功能和抗体对TfR和/或BACE1的亲和力。在一个这样的方面,所述性质是抗体Fc区的效应功能。在另一个这样的方面,所述性质是抗体的补体激活功能。在另一个这样的方面,所述性质是抗体对TfR和/或BACE1的亲和力。在一个这样的方面,所述效应功能或补体激活功能相对于相同同种型的野生型抗体已经被减少或消除。在一些方面,所述效应功能通过选自以下的方法而被减少或消除:降低所述抗体的糖基化、将所述抗体同种型修饰成天然地具有减少或消除的效应功能的同种型和修饰所述Fc区。

[0059] 在一个这样的方面,所述效应功能通过降低所述抗体的糖基化而被减少或消除。在一个这样的方面,所述抗体的糖基化通过选自以下的方法而被降低:在不允许野生型糖基化的环境中产生所述抗体;去除所述抗体上已经存在的糖基;和修饰所述抗体以使得野生型糖基化不发生。在一个这样的方面,所述抗体的糖基化是通过以下方式降低:在不允许野生型糖基化的环境中产生所述抗体,诸如在非哺乳动物细胞产生系统中或通过合成产生所述抗体的场所产生。在一个这样的方面,所述抗体在非哺乳动物细胞产生系统中产生。在另一个这样的方面,所述抗体通过合成产生。在另一个这样的方面,所述抗体的糖基化通过以下方式降低:修饰所述抗体以使得不发生野生型糖基化,诸如其中所述抗体的Fc区在位置297上包含突变,使得所述位置上的野生型天冬酰胺残基被置换为干扰所述位置上的糖基化的另一个氨基酸。

[0060] 在另一个这样的方面,所述效应功能通过所述Fc区的至少一个修饰而被减少或消除。在一个这样的方面,所述效应功能或补体激活功能通过以下方式而被减少或消除:缺失全部或部分所述Fc区,或者工程改造所述抗体以使其不包括胜任效应功能或补体激活功能的Fc区或非Fc区。在另一个这样的方面,所述Fc区的至少一个修饰是选自:所述Fc区的选自以下位置的用于削弱与一个或多个Fc受体的结合的点突变:238、239、248、249、252、254、265、268、269、270、272、278、289、292、293、294、295、296、297、298、301、303、322、324、327、329、333、335、338、340、373、376、382、388、389、414、416、419、434、435、437、438和439;所述Fc区的选自以下位置的用于削弱与C1q的结合的点突变:270、322、329和321;消除一些或全部所述Fc区;和CH1结构域的位置132上的点突变。在一个这样的方面,所述修饰是所述Fc区的选自以下位置的用于削弱与C1q的结合的点突变:270、322、329和321。在另一个这样的方面,所述修饰是消除一些或全部所述Fc区。在另一个这样的方面,补体触发的功能通过缺失全部或部分所述Fc区,或者通过工程改造所述抗体以使其不包括参与补体途径的Fc区而被减少或消除。在一个这样的方面,所述抗体选自Fab或单链抗体。在另一个这样的方面,修饰所述抗体的非Fc区,以减少或消除所述抗体对补体途径的激活。在一个这样的方面,所述修饰是削弱与C3的结合的CH1区的点突变。在一个这样的方面,所述点突变在位置132处(参见例如Vidarte等,(2001) J.Biol.Chem.276 (41):38217-38223)。

[0061] 在一些方面,通过FcRn结合区中的修饰来增加所述抗体的半衰期。在一些方面,所

述修饰是选自以下位置的氨基酸中的取代:251、256、285、290、308、314、385、389、428、434、436、238、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434。在一些方面,所述修饰是选自以下的取代:M252Y、S254T、T256E、N434A和Y436I。

[0062] 在一些方面,将所述抗体与缓解或有助于减轻对网织红细胞水平或急性临床症状的影响的另一种化合物组合。在一个这样的方面,所述另一种化合物保护网织红细胞免受抗体相关的消耗或支持网织红细胞的生长、发育或重建。在另一个这样的方面,所述另一种化合物选自红细胞生成素(EPO)、铁补充剂、维生素C、叶酸和维生素B12,或者是红血细胞或网织红细胞。

[0063] 在以上实施方案的一些方面,如相对于对TfR不具有降低的亲力的同一同种型的野生型抗体所测量,所述抗体对TfR的亲力有所降低。在一个这样的方面,所述抗体对TfR具有约1pM至约100μM的KD或IC50。在另一个方面,调节抗体的剂量和/或施用频率以降低红血细胞所暴露的抗体浓度。

[0064] 在以上实施方案的一些方面,所述抗体与治疗化合物偶联。在以上实施方案的另一个方面,所述抗体与显像剂或标记偶联。在一个这样的方面,所述抗体是多特异性抗体,并且所述治疗化合物任选地形成所述多特异性抗体的一部分,所述多特异性抗体包含结合TfR的第一抗原结合位点和结合BACE1的第二抗原结合位点。

[0065] 在一些实施方案中,所述多特异性抗体是IgG抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1或IgG4抗体。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体。在一些实施方案中,所述抗体包含第一重链恒定区和第二重链恒定区,其中所述第一重链恒定区包含钮突变(knob mutation)并且所述第二重链恒定区包含孔突变(hole mutation)。在一些实施方案中,所述第一重链恒定区与所述第一抗原结合位点融合。在一些实施方案中,所述第二重链恒定区与所述第二抗原结合位点融合。在一些实施方案中,所述第一重链恒定区与所述第二抗原结合位点融合。在一些实施方案中,所述第二重链恒定区与所述第一抗原结合位点融合。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体并且其中所述钮突变包括T366W突变。在一些实施方案中,所述抗体是IgG1抗体并且其中所述孔突变包括选自T366S、L368A和Y407V的至少一个、至少两个或三个突变。在一些实施方案中,所述抗体是IgG4抗体并且其中所述钮突变包括T366W突变。在一些实施方案中,所述抗体是IgG4抗体并且其中所述孔突变包括选自T366S、L368A和Y407V突变的至少一个、至少两个或三个突变。在一些实施方案中,提供了一种多特异性抗体,其包含第一半抗体,所述第一半抗体包含结合人转铁蛋白受体(TfR)和灵长类的第一抗原结合位点,其中所述抗体不抑制转铁蛋白与TfR结合;和第二半抗体,所述第二半抗体包含结合BACE1的第二抗原结合位点,其中:

[0066] a) 所述第一重链和所述第一轻链选自SEQ ID NO:329和330、SEQ ID NO:333和334、SEQ ID NO:337和338、SEQ ID NO:341和342以及SEQ ID NO:394和342;并且

[0067] b) 所述第二重链和所述第二轻链选自SEQ ID NO:331和332、SEQ ID NO:335和336、SEQ ID NO:339和340以及SEQ ID NO:343和344。

[0068] 在一些实施方案中,所述抗体包含:

[0069] a) 所述第一重链和所述第一轻链选自SEQ ID NO:333和334、SEQ ID NO:341和342以及SEQ ID NO:394和342;并且

[0070] b) 所述第二重链和所述第二轻链选自SEQ ID NO:335和336以及SEQ ID NO:343和344。

[0071] 在一些实施方案中,提供了一种多特异性抗体,其包含第一半抗体,所述第一半抗体包含结合人转铁蛋白受体(TfR)和灵长类TfR的第一抗原结合位点;和第二半抗体,所述第二半抗体包含结合BACE1的第二抗原结合位点,其中:

[0072] a) 所述第一半抗体包含具有序列SEQ ID NO:394的第一重链和具有序列SEQ ID NO:342的第一轻链,并且所述第二半抗体包含具有序列SEQ ID NO:343的第二重链和具有序列SEQ ID NO:344的第二轻链;或

[0073] b) 所述第一半抗体包含有包含序列SEQ ID NO:396的第一重链可变区和包含序列SEQ ID NO:398的第一轻链可变区,并且所述第二半抗体包含有包含序列SEQ ID NO:399的第二重链可变区和包含序列SEQ ID NO:400的第二轻链可变区。

[0074] 在一些实施方案中,所述多特异性抗体包含第一半抗体,所述第一半抗体包含结合人转铁蛋白受体(TfR)和灵长类TfR的第一抗原结合位点;和第二半抗体,所述第二半抗体包含结合BACE1的第二抗原结合位点,其中所述第一半抗体包含有包含序列SEQ ID NO:395的第一重链可变区和包含序列SEQ ID NO:397的第一轻链可变区,并且所述第二半抗体包含有包含序列SEQ ID NO:399的第二重链可变区和包含序列SEQ ID NO:400的第二轻链可变区。

[0075] 在一些实施方案中,本发明提供了一种编码任一种上述抗体的分离的核酸。在另一个方面,本发明提供了一种包含这种核酸的宿主细胞。在另一个方面,本发明提供了一种产生任一种上述抗体的方法,所述方法包括培养这种宿主细胞以产生所述抗体,并且任选地还包括从所述宿主细胞回收所述抗体。

[0076] 在以上实施方案的一些方面,本发明提供了一种包含任一种上述抗体和药学上可接受的载体的药物制剂。

[0077] 在以上实施方案的一些方面,本发明提供了任一种上述抗体以用作药剂。在以上实施方案的另一个方面,本发明提供了任一种上述抗体在制造用于治疗神经系统病症的药剂中的用途。在一个这样的方面,所述神经系统病症是选自由以下各项组成的组:神经病症、神经变性疾病、癌症、眼病病症、癫痫发作病症、溶酶体贮积病、淀粉样变性、病毒或微生物疾病、局部缺血、行为障碍和CNS炎症。

[0078] 在以上实施方案的另一个方面,本发明提供了任一种上述抗体以用于治疗神经系统病症。在一个这样的方面,所述神经系统病症选自由以下各项组成的组:神经病症、神经变性疾病、癌症、眼病病症、癫痫发作病症、溶酶体贮积病、淀粉样变性、病毒或微生物疾病、局部缺血、行为障碍和CNS炎症。

[0079] 在以上实施方案的另一个方面,本发明提供了任一种上述抗体以用于转运一种或多种化合物越过BBB。在以上实施方案的另一个方面,提供了任一种上述抗体在制造用于转运一种或多种化合物越过BBB的药物中的用途。

[0080] 在以上实施方案的一些方面,提供一种在受试者中转运化合物越过BBB的方法,所述方法包括将任一种前述抗体暴露于BBB,以使所述抗体转运与其偶联的化合物越过BBB。在另一个这样的方面,所述BBB在人受试者中。在另一个这样的方面,调节剂量和/或施用频率以降低红血细胞所暴露的抗体浓度。在另一个这样的方面,所述方法还包括监测所述受

试者的红血细胞消耗的步骤。在另一个这样的方面,所述与化合物偶联的抗体以治疗剂量施用。在一个这样的方面,所述治疗剂量是TfR饱和的。在另一个这样的方面,所述抗体的施用以经校正以使所述抗体施用的急性临床症状最小化的剂量和/或剂量频率进行。

[0081] 在以上实施方案的另一个方面,提供一种增加受试者的CNS对化合物的暴露的方法,所述方法包括将任一种上述抗体暴露于BBB,以使所述抗体转运与其偶联的化合物越过BBB。在另一个这样的方面,所述BBB在人受试者中。在另一个这样的方面,调节剂量和/或施用频率以降低红血细胞所暴露的抗体浓度。在另一个这样的方面,所述方法还包括监测所述受试者的红血细胞消耗的步骤。在另一个这样的方面,所述与化合物偶联的抗体以治疗剂量施用。在一个这样的方面,所述治疗剂量是TfR饱和的。在另一个这样的方面,所述抗体的施用以经校正以使所述抗体施用的急性临床症状最小化的剂量和/或剂量频率进行。

[0082] 在以上实施方案的一些方面,提供了一种增加施用给受试者的化合物在CNS中的滞留的方法,所述方法包括将任一种上述抗体暴露于BBB,以使所述化合物在CNS中的滞留有所增加。在另一个这样的方面,所述BBB在人受试者中。在另一个这样的方面,调节剂量和/或施用频率以降低红血细胞所暴露的抗体浓度。在另一个这样的方面,所述方法还包括监测所述受试者的红血细胞消耗的步骤。在另一个这样的方面,所述与化合物偶联的抗体以治疗剂量施用。在一个这样的方面,所述治疗剂量是TfR饱和的。在另一个这样的方面,所述抗体的施用以经校正以使所述抗体施用的急性临床症状最小化的剂量和/或剂量频率进行。

[0083] 在以上实施方案的一些方面,提供了一种治疗哺乳动物的神经系统病症的方法,所述方法包括用任一种上述抗体治疗所述哺乳动物。在一个这样的方面,所述神经系统病症选自以下各项组成的组:神经病病症、神经变性疾病、癌症、眼病病症、癫痫发作病症、溶酶体贮积病、淀粉样变性、病毒或微生物疾病、局部缺血、行为障碍和CNS炎症。在另一个这样的方面,所述神经系统病症在人受试者中。在另一个这样的方面,调节剂量和/或施用频率以降低所述红血细胞所暴露的抗体浓度。在另一个这样的方面,所述方法还包括监测所述受试者的红血细胞消耗的步骤。在另一个这样的方面,所述与化合物偶联的抗体以治疗剂量施用。在一个这样的方面,所述治疗剂量是TfR饱和的。在另一个这样的方面,所述抗体的施用以经校正以使所述抗体施用的急性临床症状最小化的剂量和/或剂量频率进行。

[0084] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种分离的多特异性抗体,所述分离的多特异性抗体包含与选自以下各项组成的组的抗体结合TfR上的相同表位的抗TfR臂:抗体7A4、8A2、15D2、10D11、7B10、15G11、16G5、13C3、16G4、16F6、7G7、4C2、1B12、13D4、15G11.v1、15G11.v2、15G11.v3、15G11.v4、15G11.v5、7A4.v1;7A4.v2、7A4.v3、7A4.v4、7A4.v5、7A4.v6、7A4.v7、7A4.v8、7A4.v9、7A4.v10、7A4.v11、7A4.v12、7A4.v13、7A4.v14、7A4.v15、7G7.v1、16F6.v1、16F6.v2、16F6.v3、16F6.v4、15G11.N52A、15G11.T53A和15G11W92A。

[0085] 在另一个实施方案中,提供了一种降低被施用给受试者的化合物的清除率的方法,其中所述化合物与对TfR具有低亲和力的抗体偶联,以便降低所述化合物的清除率,并且其中所述受试者中的红血细胞水平在化合物偶联的抗体施用给所述受试者后的降低被减轻或消除。

[0086] 在另一个实施方案中,提供一种优化在受试者的CNS中有效的化合物的药代动力学和/或药效学的方法,其中所述化合物与以低亲和力结合TfR的抗体偶联,并且选择所述

抗体,以使得其对TfR的亲合力在与所述化合物偶联后导致一定量的与所述化合物缀合的抗体转运越过BBB,由此优化所述化合物在CNS中的药代动力学和/或药效学,其中所述受试者中的红血细胞水平在化合物偶联的抗体施用给所述受试者后的降低被减轻或消除。

[0087] 应该理解,本发明的任一种上述方法和组合物可以与彼此和/或与本文中的说明书中所描述的本发明的其他方面组合。

[0088] 附图简述

[0089] 图1描绘了基于pdb文件3SM9的TfR二聚体与Tf的复合物的三维晶体结构。标记了TfR的非Tf结合顶端区域。

[0090] 图2A至图2B描绘了在1 μ M人全Tf的存在下结合在293细胞中瞬时表达的人和食蟹猴TfR的小鼠杂交瘤亲本克隆上清液的FACS分析。除非另外指明,否则每幅图中的填充灰色迹线是来自检测抗体的背景,中灰色迹线是与内源性表达基底水平的人TfR的293细胞的结合,粗黑色迹线表示与瞬时表达的人TfR的结合,并且细灰色迹线表示与瞬时表达的食蟹猴TfR的结合。

[0091] 图2C描绘了如实施例1中所描述的人/食蟹猴交叉反应性抗体竞争测定的结果。发现十四个克隆中有九个阻断噬菌体上所展示的顶端结合抗体的结合。

[0092] 图3A-1、图3A-2、图3B-1、图3B-2、图3C-1、图3C-2、图3D-1和图3D-2描绘了与TfR的顶端区域和非顶端区域结合的杂交瘤克隆的重链和轻链可变区序列。所述序列可以根据表位和序列相似性进一步细分为第I类至第III类(顶端结合物)和第IV类(非顶端结合物)。用下划线指明根据Kabat的HVR。

[0093] 图4A-1、图4A-2、图4B-1、图4B-2、图4C-1、图4C-2、图4D-1和图4D-2描绘了(A) 15G11、(B) 7A4/8A2、(C) 7G7和(D) 16F6的人源化序列的比对。将每一个小鼠轻或重可变结构域序列(第二行)与最接近的人种系或共有可变结构域(第一行)进行比对。每一种抗体的人源化形式显示在下方(第三行)。与人种系或共有序列的区别用阴影示出。移植至人骨架上的HVR序列用方框示出。指明了根据Kabat的CDR定义。

[0094] 图4E-1和图4E-2示出了抗体的第I类至第III类组,在FR的一个或多个残基上具有修饰的抗体的变体形式保留亲和力和结合特异性。

[0095] 图5描绘了hu7A4.v15、hu15G11.v5和hu7G7.v1与huTfR在6.3 μ M全Tf存在下的结合。示出了在存在(空心符号和虚线)或不存在(实心符号和实线)6.3 μ M全Tf的情况下抗体与固定的huTfR的结合。

[0096] 图6A至图6B描绘了实施例1中所描述的HFE-HuTfR结合和HFE阻断测定的结果。图6A示出了抗体与增加浓度的经由固定的HFE捕获的huTfR的结合。图6B示出了huTfR与固定的HFE在增加浓度的抗体的存在下的结合。

[0097] 图7A至图7B描绘了15G11.v5和7A4.v5 IgG和Fab A1a变体对食蟹猴和人TfR的结合分析,证明了如呈IgG形式通过ELISA结合评价和呈IgG或Fab形式通过SPR分析评价的每一种抗体的CDR-L3和CDR-H3中的A1a突变对固定的人或食蟹猴TfR的亲合力的影响,如实施例2中所描述。

[0098] 图8A至图8B和图9A至图9B描绘了在原代人骨髓单核细胞中或在人成红细胞系中评价效应功能状态对抗人TfR(“抗hTFR”)抗体的ADCC活性的影响的实验的结果,如实施例4中所描述。

[0099] 图10描绘了实施例5中所描述的灵长类研究的给药和取样方案。

[0100] 图11A至图11B描绘了实施例5中所描述的实验的药代动力学结果,具体来说,以30mg/kg在食蟹猴中进行单次IV推注施用后血清(图11A)和CSF(图11B)中的个体或组平均抗TfR¹/BACE1、抗TfR²/BACE1和抗gD血清浓度随时间的变化。

[0101] 图12A至图12E描绘了实施例5中所描述的实验的药效学结果,具体来说,以30mg/kg在食蟹猴中进行单次IV推注施用后个体或组平均抗TfR¹/BACE1、抗TfR²/BACE1或抗gD血浆(A)或CSF(B至E)浓度随时间额变化。上图示出了血浆(图12A)和CSF(图12B)中的Aβ1-40水平,而下图示出了可溶性APPα水平(图12C)、可溶性APPβ水平(图12D)和sAPPβ/sAPPα比率(图12E)随时间的变化。

[0102] 图13A至图13D描绘了在实施例5中所描述的研究过程中进行的血液学取样的结果。在每一个所指示的时间点,使用标准技术测量总网织红细胞(图13A)、红血细胞(图13B)、血红蛋白(图13D)和总网织红细胞集合中不成熟网织红细胞的百分比(图13C)。

[0103] 图14描绘了实施例6中所描述的灵长类研究的给药和取样方案。

[0104] 图15A至图15B描绘了实施例6中所描述的实验的药效学结果(A)和脑抗体浓度(B)。具体来说,图15A示出了以30mg/kg在食蟹猴中进行单次IV推注施用后CSF中的个体和组平均抗TfR¹/BACE1、抗TfR²/BACE1、抗gD和sAPPβ/sAPPα的抗BACE1定量随时间额变化。图15B示出了给药后24小时抗体在不同的脑区域中的个体抗TfR¹/BACE1、抗TfR²/BACE1、抗gD和抗BACE1浓度。

[0105] 图16A至图16B描绘了获自天然多样性噬菌体展示文库的天然种类的抗BACE1克隆YW412.8和YW412.8的亲和力成熟形式的轻链和重链氨基酸序列。图16A描绘了可变轻链(VL)序列比对(SEQ ID NO.132-137)。图16B描绘了可变重链(VH)序列比对(SEQ ID No.138-139)。在这两幅图中,每一个克隆的HVR序列用加框区域指示,其中第一个框指示HVR-L1(图16A)或HVR-H1(图16B),第二个框指示HVR-L2(图16A)或HVR-H2(图16B),并且第三个框指示HVR-L3(图16A)或HVR-H3(图16B)。

[0106] 图17描绘了如实施例7中所描述的具有Fc效应功能LALAPG突变的鼠IgG2a抗TfR^D/BACE1和抗gD抗体的药代动力学性质。

[0107] 图18描绘了施用50mg/kg剂量的如实施例7中所描述的具有Fc效应功能LALAPG突变的鼠IgG2a抗TfR^D/BACE1和抗gD抗体之后24小时小鼠中的总网织红细胞计数和不成熟网织红细胞计数。

[0108] 图19描绘了15G11v.5(轻链-SEQ ID NO:401和重链-SEQ ID NO:108)和亲和力变体15G11.52A(轻链-SEQ ID NO:401和重链-SEQ ID NO:403)、15G11.53A(轻链-SEQ ID NO:401和重链-SEQ ID NO:404)和15G11.92A(轻链-SEQ ID NO:402和重链-SEQ ID NO:108)的重链和轻链可变区序列。用下划线指明根据Kabat的HVR。

[0109] 图20描绘了如实施例1中所描述的15G11v.5与抗TfR^{C12}之间的竞争测定。

[0110] 图21A至图21D示出了本文中所描述的某些抗BACE1抗体的表位区间(epitope bin)以及重链HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3序列。

[0111] 图22A至图22C示出了本文中所描述的某些抗BACE1抗体的表位区间以及轻链HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3序列。

[0112] 图23A至图23G示出了本文中所描述的某些抗BACE1抗体的表位区间和重链可变区

(VH) 序列。

[0113] 图24A至图24F示出了本文中所描述的某些抗BACE1抗体的表位区间和轻链可变区(VL) 序列。

[0114] 图25A至图25D示出了使用Octet® 系统 (ForteBio) 得到的某些抗BACE1抗体在pH 7.5下对人BACE1 (第2列)、在pH 7.5下对鼠BACE1 (第3列)、在pH 5.0下对人BACE1 (第4列) 和在pH 5.0下对鼠BACE1 (第5列) 的亲和力(K_D) ; 以及通过表面等离子体共振 (Biacore™) 得到的某些抗BACE1抗体对人BACE1的亲和力(K_D) 。对于某些抗体, 示出了两种单独测定中所测定的亲和力。

[0115] 图26示出了使用短底物测定得到的抗BACE1抗体对BACE1活性的调节。

[0116] 图27A至图27B示出了使用长底物测定和短底物测定得到的抗BACE1抗体对BACE1活性的调节。

[0117] 图28A至图28C示出了抗BACE1抗体对细胞中的APP加工的体外调节。

[0118] 图29示出了用抗BACE1抗体6266、抗BACE1抗体YW412.8.13以及双特异性抗体TfR²/6266和TfR²/YW412.8.31抑制小鼠皮层神经元中的BACE1活性。

[0119] 图30示出了在25mg/kg静脉内剂量的双特异性抗体TfR^D/YW412.8.31或双特异性抗体TfR^D/6266后小鼠中的血浆药代动力学(PK) 。

[0120] 图31A和图31B示出了在25mg/kg静脉内剂量的双特异性抗体TfR^D/YW412.8.31或双特异性抗体TfR^D/6266后小鼠中的脑(A) 药代动力学和(B) 药效学。

[0121] 图32A和图32B示出了在单次30mg/kg静脉内剂量的双特异性抗体TfR¹/YW412.8.31或双特异性抗体TfR¹/6266后食蟹猴中的(A) 药代动力学和(B) 药效学。

[0122] 图33描绘了实施例14中所描述的灵长类研究的给药和取样方案。

[0123] 图34A和图34B示出了在单次30mg/kg静脉内剂量的双特异性抗体(A) TfR²/6266或TfR²/6266FcRn^高或者(B) TfR^{52A}/6266或TfR^{52A}/6266FcRn^高后食蟹猴中的药代动力学。

[0124] 图35A和图35B示出了在单次30mg/kg静脉内剂量的双特异性抗体(A) TfR²/6266或TfR²/6266FcRn^高或者(B) TfR^{52A}/6266或TfR^{52A}/6266FcRn^高后食蟹猴中的药效学。

[0125] 图36A至图36B示出了在单次30mg/kg静脉内剂量的双特异性抗体TfR²/6266、TfR²/6266FcRn^高、TfR^{52A}/6266或TfR^{52A}/6266FcRn^高或对照抗体后食蟹猴中的网织红细胞水平。

[0126] 图37A至图37B示出了抗体6266的亲和力成熟变体1-7的(A) 轻链可变区序列和(B) 重链可变区序列。

[0127] 图38A至图38B示出了抗体6266的亲和力成熟变体8-15的(A) 轻链可变区序列和(B) 重链可变区序列。

[0128] 图39示出了抗体6266的亲和力成熟变体的亲和力常数和熔融温度。

[0129] 本发明实施方案的详细描述

[0130] I. 定义

[0131] “亲和力”是指分子(例如抗体)的单一结合位点与其结合配偶体(例如抗原)之间全部非共价相互作用总和的强度。除非另外指明, 否则如本文中所使用, “结合亲和力”是指反映结合对的成员(例如抗体与抗原)之间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(KD, 其是X从Y的解离速率(kd或Koff) 与X和Y的结合速率(ka或kon) 的比率) 来表示。一种或多种抗体对其靶标的亲和力的替代度量是其半最大抑制

浓度(IC50),这是抑制已知配体与抗体靶标的结合达50%需要多少抗体的度量。亲和力可以通过本领域中已知的常用方法来测量,包括本文中所描述的那些。本文中描述了用于测量结合亲和力的具体说明性和示例性实施方案。“血脑屏障”或“BBB”是指外周循环与脑和脊髓(即,CNS)之间的生理屏障,其由脑毛细血管内皮膜内的紧密连接形成,从而产生限制分子(甚至非常小的分子如尿素(60道尔顿))向脑中转运的紧密屏障。脑内的血脑屏障、脊髓内的血脊髓屏障和视网膜内的血视网膜屏障是CNS内的连续毛细血管屏障,并且在本文中被统称为血脑屏障或BBB。BBB还涵盖血-CSF屏障(脉络丛),其中所述屏障由室管膜细胞而不是毛细血管内皮细胞构成。

[0132] 术语“淀粉样蛋白beta”、“ β -淀粉样蛋白”、“Abeta”、“淀粉样蛋白 β ”和“A β ”在本文中可互换使用,是指在 β -分泌酶1(“BACE1”)裂解APP后产生的淀粉样前体蛋白(“APP”)的片段,以及其修饰、片段和任何功能等效物,包括但不限于A β 1-40和A β 1-42。已知A β 以单体形式存在,以及缔合形成寡聚体和原纤维结构,可以发现所述寡聚体和原纤维结构是淀粉样斑块的组成成员。这种A β 肽的结构和序列对本领域普通技术人员众所周知,并且,例如,Glenner和Wong,Biochem Biophys Res.Comm.129:885-890(1984)中描述了产生所述肽或从脑和其他组织中提取所述肽的方法。此外,A β 肽还可以以各种形式商购获得。

[0133] “抗A β 免疫球蛋白”、“抗A β 抗体”和“结合A β 的抗体”在本文可互换使用,并且是指与人A β 特异性结合的抗体。抗A β 抗体的非限制性实例是克瑞珠单抗(crenezumab)。抗A β 抗体的其他非限制性实例是索拉珠单抗(solanezumab)、巴匹珠单抗(bapineuzumab)、甘替鲁单抗(gantenerumab)、阿杜奴单抗(aducanumab)、泊尼珠单抗(ponezumab)和以下公布中所公开的任何抗A β 抗体:W02000162801、W02002046237、W02002003911、W02003016466、W02003016467、W02003077858、W02004029629、W02004032868、W02004032868、W02004108895、W02005028511、W02006039470、W02006036291、W02006066089、W02006066171、W02006066049、W02006095041、W02009027105。

[0134] 术语“克瑞珠单抗”和“MABT5102A”在本文可互换使用,并且是指结合单体、寡聚体和原纤维形式的A β 的特异性抗A β 抗体,而且其与CAS登记号1095207相关。

[0135] “载脂蛋白E4载体”或“ApoE4携带者”可与“载脂蛋白E4阳性”或“ApoE4阳性”互换使用,是指具有至少一个载脂蛋白E4(或“ApoE4”)等位基因的个体。具有零个ApoE4等位基因的个体在本文中被称作是“ApoE4阴性”或“非ApoE4携带者”。还参见Prekumar等,1996,Am.J Pathol.148:2083-95。

[0136] 术语“大脑血管性水肿”是指血管内流体或蛋白质在脑细胞内或细胞外空间中过量积聚。大脑血管性水肿可通过例如脑MRI,包括但不限于FLAIR MRI进行检测,并且可以是无症状的(“无症状性血管性水肿”)或与诸如意识错乱、头晕、呕吐、和昏睡之类的神经系统症状相关(“症状性血管性水肿”)(参见Sperling等,Alzheimer's&Dementia,7:367,2011)。

[0137] 术语“大脑大出血”是指直径超过约1cm的区域的颅内出血或脑中流血。大脑大出血可通过例如脑MRI,包括但不限于T2*加权GRE MRI进行检测,并且可以是无症状的(“无症状性大出血”)或者与诸如暂时或永久性局部运动或感觉损伤、共济失调、失语症和构音障碍之类的症状相关(“症状性大出血”)(参见例如Chalela JA,Gomes J.Expert Rev.Neurother.2004 4:267,2004;和Sperling等,Alzheimer's&Dementia,7:367,2011)。

[0138] 术语“大脑微出血”是指是指直径小于约1cm的区域的颅内出血或脑中流血。大脑

微出血可以通过例如脑MRI,包括但不限于T2*加权GRE MRI进行检测,并且可以是无症状的(“无症状性微出血”)或可能与诸如暂时或永久性局部运动或感觉损伤、共济失调、失语症和构音困难之类的症状相关(“症状性微出血”)。参见例如Greenberg等,2009,Lancet Neurol.8:165-74。

[0139] 术语“脑积液(sulcal effusion)”是指脑沟或脑槽中流体的溢出物。脑积液可以通过例如脑MRI,包括但不限于FLAIR MRI进行检测。参见Sperling等,Alzheimer's & Dementia,7:367,2011。

[0140] 术语“中枢神经系统表面铁沉积症”是指进入脑蛛网膜下腔的流血或出血,并且可以通过例如脑MRI,包括但不限于T2*加权GRE MRI进行检测。指示中枢神经系统表面铁沉积症的症状包括感觉神经性耳聋、小脑性共济失调和维体束病征。参见Kumara-N,Am J Neuroradiol.31:5,2010。

[0141] 如本文中所使用,术语“淀粉样变性”是指一组由淀粉样蛋白或类淀粉样蛋白引起或与其相关的疾病和病症,并且包括但不限于由单体、原纤维或多聚体状态的类淀粉样蛋白或三者的任何组合(包括淀粉样斑块)的存在或活性引起的疾病或病症。此类疾病包括但不限于继发性淀粉样变性和年龄相关性淀粉样变性,诸如包括但不限于以下各项的疾病:神经系统病症,诸如阿尔茨海默氏病(“AD”);以认知记忆能力丧失为特征的疾病或病状,诸如例如轻度认知损害(MCI)、路易体痴呆症、唐氏综合症、伴随淀粉样变性的遗传性脑出血(荷兰型)、关岛帕金森-痴呆复合病和基于或与类淀粉样蛋白相关的其他疾病,诸如进行性核上麻痹、多发性硬化、克雅病(Creutzfeldt Jacob disease)、帕金森氏病、HIV相关痴呆、ALS(肌萎缩性脊髓侧索硬化)、包涵体肌炎(IBM)、成年发作型糖尿病、内分泌肿瘤和老年心脏淀粉样变性,以及多种眼部疾病,包括黄斑变性、玻璃疣相关视神经病变、青光眼和由于 β -淀粉样蛋白沉积引起的白内障。

[0142] 青光眼是以视神经病变为特征性模式的涉及视网膜神经节细胞(RGC)损失的一组视神经疾病。RGC是将视觉信号从眼睛传递到脑的神经细胞。凋亡过程中的两种主要的酶,即,半胱天冬酶-3和半胱天冬酶-8,在引起RGC凋亡的过程中被激活。半胱天冬酶-3裂解淀粉样前体蛋白(APP)以产生神经毒性片段,包括A β 。在没有APP的保护作用的情况下,A β 在视网膜神经节细胞层中积聚导致RGC死亡和不可逆的视力损失。

[0143] 青光眼通常但不是总是伴有眼压增加,这可能是阻断房水循环或其排出的结果。尽管眼内压升高是发展青光眼的主要危险因素,但是不能定义对引起青光眼起决定性作用的眼内压阈值。该损伤还可能由对重要视神经纤维的不良血液供应、神经结构中的弱点和/或神经纤维自身的健康问题引起。不治疗青光眼导致永久性视神经损伤和所引起的视野损失,这可能进展成失明。

[0144] 如本文中所使用的术语“轻度阿尔茨海默氏病”或“轻度AD”(例如,“诊断患有轻度AD的患者”)是指以20至26的MMSE评分为特征的AD阶段。

[0145] 如本文中所使用的术语“轻度至中度阿尔茨海默氏病”或“轻度至中度AD”涵盖轻度和中度AD二者,并且以18至26的MMSE评分为特征。

[0146] 如本文中所使用的术语“中度阿尔茨海默氏病”或“中度AD”(例如,“诊断患有中度AD的患者”)是指以18至19的MMSE评分为特征的AD阶段。

[0147] 术语“中枢神经系统”或“CNS”是指控制身体功能的神经组织的复合体并且包括脑

和脊髓。

[0148] “血脑屏障受体” (在本文中缩写为“BBB-R”) 是在脑内皮细胞表达上的跨膜受体蛋白, 其能够转运分子越过血脑屏障。BBB-R的实例包括但不限于: 转铁蛋白受体 (TfR); 胰岛素受体; 胰岛素样生长因子受体 (IGF-R); 低密度脂蛋白受体, 其包括但不限于低密度脂蛋白受体相关蛋白1 (LRP1) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白8 (LRP8); 葡萄糖转运蛋白1 (Glut1) 和肝素结合性表皮生长因子样生长因子 (HB-EGF)。本文中的示例性BBB-R是转铁蛋白受体 (TfR)。

[0149] 除非另外指明, 否则如本文中所使用的术语“转铁蛋白受体”或“TfR”是指来自任何脊椎动物来源的任何天然TfR, 所述脊椎动物来源包括哺乳动物, 诸如灵长类 (例如人) 和啮齿动物 (例如小鼠和大鼠)。该术语涵盖“全长”未加工TfR以及由在细胞中加工而产生的任何形式的TfR。该术语还涵盖天然存在的TfR变体, 例如, 剪接变体或等位基因变体。TfR是一种跨膜糖蛋白 (分子量为约180,000), 其由参与脊椎动物中的铁摄取的两个二硫键键合的亚单位 (各自的表观分子量为约90,000) 构成。在一些实施方案中, 本文中的TfR是人TfR (“hTfR”), 其包含例如Schneider等, Nature 311:675-678 (1984) 中所阐述的氨基酸序列 (SEQ ID NO:1)。在另一个实施方案中, 本文中的TfR是灵长类TfR (“pTfR”), 其包含如Genbank参照号AFD18260.1所阐述的氨基酸序列 (SEQ ID NO:2)。为了比较, 小鼠TfR序列可见于Genbank参照号AAH54522.1 (SEQ ID NO:3)。

[0150] 如本文中所使用的“神经系统病症”是指影响CNS和/或具有CNS中的病因的疾病或病症。示例性CNS疾病或病症包括但不限于神经病、淀粉样变性、癌症、眼部疾病或病症、病毒或微生物感染、炎症、局部缺血、神经变性疾病、癫痫发作、行为障碍和溶酶体贮积病。出于本申请的目的, CNS应该理解为包括眼睛, 其通常通过血-视网膜屏障与身体其余部分隔离。神经系统病症的具体实例包括但不限于神经变性疾病 (包括但不限于路易体病、脊髓灰质炎后综合征、夏伊-德雷格综合征 (Shy-Draeger syndrome), 橄榄体脑桥小脑萎缩、帕金森氏病、多系统萎缩、纹状体黑质变性、tau病变 (包括但不限于阿尔茨海默病和核上性麻痹)、朊病毒病 (包括但不限于牛海绵状脑病、痒病、克-雅综合征、库鲁病 (kuru)、格-施-沙病 (Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、慢性消耗性疾病和致死性家族性失眠症)、延髓性麻痹、运动神经元病和神经系统异变性病症 (包括但不限于卡纳范病 (Canavan disease)、亨廷顿氏病、神经元蜡样脂褐质沉积病、亚历山大病 (Alexander's disease)、图雷特综合征 (Tourette's syndrome)、门克斯扭结毛发综合征 (Menkes kinky hair syndrome)、科凯恩综合征 (Cockayne syndrome)、哈勒沃登-施帕茨综合征 (Halervorden-Spatz syndrome)、拉福拉病 (lafora disease)、雷特综合征 (Rett syndrome)、肝豆状核变性、莱施-奈恩综合征 (Lesch-Nyhan syndrome) 和翁-隆综合征 (Unverricht-Lundborg syndrome))、痴呆 (包括但不限于皮克病和脊髓小脑性共济失调)、癌症 (例如CNS癌症, 包括由身体其他处的癌症造成的脑转移)。

[0151] “神经系统病症药物”是治疗一种或多种神经系统病症的药物或治疗剂。本发明的神经系统病症药物包括但不限于抗体、肽、蛋白质、一种或多种CNS靶标的天然配体、一种或多种CNS靶标的天然配体的修饰形式、适体、抑制性核酸 (即, 小抑制性RNA (siRNA) 和短发夹RNA (shRNA))、核酶和小分子, 或上述任一者的活性片段。本文中描述了本发明的示例性神经系统病症药物, 并且包括但不限于: 抗体、适体、蛋白质、肽、抑制性核酸和小分子以及上

述任一者的活性片段,它们是其本身或者特异性识别和/或作用于(即,抑制、激活或检测)CNS抗原或靶分子,诸如但不限于淀粉样前体蛋白或其部分、淀粉样蛋白 β 、 β -分泌酶、 γ -分泌酶、tau、 α -突触核蛋白、帕金森蛋白(parkin)、亨廷顿蛋白、DR6、早老蛋白、ApoE、神经胶质瘤或其他CNS癌症标记物和神经营养蛋白。以下表A中提供了神经系统病症药物和可以使用它们治疗的病症的非限制性实例:

[0152] 表A:神经系统病症药物以及可以使用它们治疗的相应病症的非限制性实例

药物	神经系统病症
抗 BACE1 抗体	阿尔茨海默氏病、急性和慢性脑损伤、中风
抗 A β 抗体	阿尔茨海默氏病
抗 Tau 抗体	阿尔茨海默氏病、tau 病变
神经营养蛋白	中风、急性脑损伤、脊髓损伤
脑源性神经营养因子(BDNF)、成纤维细胞生长因子 2 (FGF-2)	慢性脑损伤(神经发生)
抗表皮生长因子受体(EGFR)抗体	脑癌
胶质细胞系源性神经因子(GDNF)	帕金森氏病
脑源性神经营养因子(BDNF)	肌萎缩性侧索硬化、抑郁
溶酶体酶	脑溶酶体贮积症
睫状神经营养因子(CNTF)	肌萎缩性侧索硬化
神经调节蛋白-1	精神分裂症
抗 HER2 抗体(例如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等)	HER2 阳性癌症的脑转移
抗 VEGF 抗体(例如贝伐珠单抗)	复发性或新诊断成胶质细胞瘤、复发性恶性胶质瘤、脑转移

[0155] “显像剂”是具有允许其存在和/或位置被直接或间接检测到的一种或多种性质的化合物。这种显像剂的实例包括并入了允许检测的经标记部分的蛋白质和小分子化合物。

[0156] “CNS抗原”或“脑抗原”是在包括脑在内的CNS中表达的抗原,其可以用抗体或小分

子靶向。这种抗原的实例包括但不限于： β -分泌酶1 (BACE1)、淀粉样蛋白 β (A β)、表皮生长因子受体 (EGFR)、人表皮生长因子受体2 (HER2)、tau、载脂蛋白 E 4 (ApoE4)、 α -突触核蛋白、CD20、亨廷顿蛋白、朊病毒素 (PrP)、富亮氨酸重复激酶2 (LRRK2)、帕金森蛋白、早老蛋白1、早老蛋白2、 γ 分泌酶、死亡受体6 (DR6)、淀粉样前体蛋白 (A β P)、p75神经生长蛋白受体 (p75NTR)、白介素6受体 (IL6R)、TNF受体1 (TNFR1)、白介素1 β (IL1 β) 和半胱天冬酶6。在一些实施方案中,所述抗原是BACE1。

[0157] 除非另外指明,否则如本文中所使用的术语“BACE1”是指来自任何脊椎动物来源,包括哺乳动物诸如灵长类(例如人)和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)的任何天然 β -分泌酶1(也被称为 β -位点淀粉样前体蛋白裂解酶1、膜相关天冬氨酸蛋白酶2、膜天冬氨酸蛋白酶2、天冬氨酰蛋白酶2或Asp2)。该术语涵盖“全长”未加工BACE1以及由细胞中加工产生的任何形式的BACE1。该术语还涵盖天然存在的BACE1变体,例如剪接变体或等位基因变体。示例性BACE1多肽的氨基酸序列示出于以下SEQ ID NO:147中,并且是如Vassar等,Science286:735-741 (1999)中所报道的人BACE1同种型A的序列,该文献以全文引用的方式并入本文中。

MAQALPWLLLWMGAGVLPAGHTQHGIPLRLSGLGGAPLGLRLPRETDEEPEEP
GRRGSFVEMVDNLRGKSGQGYVEMTVGSPQTLNVLDTGSSNFAVGAAPHP
FLHRYRQRLSSTYRDLRKGYYVPYTQGWEGELGTDLVSIHPGNVTVRANIA
AITESDKFFINGSNWEGILGLAYAEIARPDSSLEPFDSL VKQTHVPLNLSLQLCG
AGFPLNQSEVLASVGGSMIIGGIDHSLYTGSLWYTPIRREWYEVIIVRVEINGQD
[0158] LKMDCKEYNYDKSIVDSGTTNLRPLKKVFEEAVKSIKAASSTEKFPDGFWLGEQ
LVCWQAGTTPWNIFPVISLYLMGEVTNQSFRTILPQQYLRPVEDVATSQDDCYK
FAISQSSTGTVMGAVIMEGFYVVFDRARKRIGFAVSACHVHDEFRTAAVEGPFV
TLDMEDCGYNIPQTDESTLMTIAYVMAAICALFMLPLCLMVCQWCCLRLRQQ
HDDFADDISLLK (SEQ ID NO:147)

[0159] 存在人BACE1的若干种其他同种型,包括同种型B、C和D。参见UniProtKB/Swiss-Prot条目P56817,其以全文引用的方式并入本文中。同种型B示于SEQ ID NO:148中并且与同种型A (SEQ ID NO:147) 的不同之处在于其失去了氨基酸190-214 (即,缺失SEQ ID NO:147的氨基酸190-214)。同种型C示于SEQ ID NO:149中并且与同种型A (SEQ ID NO:147) 的不同之处在于其失去了氨基酸146-189 (即,缺失SEQ ID NO:147的氨基酸146-189)。同种型D示于SEQ ID NO:150中并且与同种型A (SEQ ID NO:147) 的不同之处在于其失去了氨基酸146-189和190-214 (即,缺失SEQ ID NO:147的氨基酸146-189和190-214)。

[0160] 术语“抗 β -分泌酶抗体”、“抗BACE1抗体”、“结合 β -分泌酶的抗体”和“结合BACE1的抗体”是指能够以足够的亲和力结合BACE1的抗体,以使得该抗体可以用作靶向BACE1的诊断剂和/或治疗剂。在一些实施方案中,抗BACE1抗体与不相关非BACE1蛋白结合的程度小于该抗体与BACE1的结合的约10%,如例如通过放射免疫测定 (RIA) 所测量。在某些实施方案中,结合BACE1的抗体具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 0.1\text{nM}$ 、 $\leq 0.01\text{nM}$ 或 $\leq 0.001\text{nM}$ (例如 10^{-8}M 或更小,例如 10^{-8}M 至 10^{-13}M ,例如 10^{-9}M 至 10^{-13}M) 的解离常数 (Kd)。在某些实施方案中,抗BACE1抗体结合在来自不同的物种和同种型的BACE1间保守的BACE1表位。

[0161] 在一些实施方案中,提供了结合BACE1上由抗BACE1抗体YW412.8.31结合的表位的

抗体。在其他实施方案中,提供了结合BACE1内位于BACE1的催化结构域中的外位点的抗体。在一些实施方案中,提供了与以全文引用的方式并入本文中的Kornacker等,Biochem.44:11567-11573 (2005)中所鉴定的肽(即,肽1、2、3、1-11、1-10、1-9、1-8、1-7、1-6、2-12、3-12、4-12、5-12、6-12、7-12、8-12、9-12、10-12、4、5、6、5-10、5-9,争夺Y5A、P6A、Y7A、F8A、I9A、P10A和L11A)竞争结合BACE1的抗体。示例性BACE1抗体序列描绘于图23至图26、图38和图39中。本文中的一个示例性抗体包含抗体YW412.8.31的可变结构域(例如。如图15A至图15B中)。

[0162] 本文中的“天然序列”蛋白是指包含在自然界中发现的蛋白质的氨基酸序列的蛋白质,包括所述蛋白质的天然存在的变体。如本文中所使用,该术语包括从其天然来源分离的或重组产生的蛋白质。

[0163] 术语“抗体”在本文中以最广义使用,并且涵盖多种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)和抗体片段,只要它们表现出所需的抗原结合活性便可。

[0164] “抗体片段”是指包含完整抗体中结合完整抗体所结合的抗原的部分的除完整抗体以外的分子。抗体片段的实例在本领域中是众所周知的(参见例如Nelson,MAbs (2010) 2 (1):77-83),并且包括但不限于Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂和Fv;双功能抗体;线性抗体;单链抗体分子,包括但不限于单链可变片段(scFv)、具有或不具有接头(并且任选串联)的轻链和/或重链抗原结合结构域的融合体;和由抗体片段形成的单特异性或多特异性抗原结合分子(包括但不限于由多个缺乏Fc区的可变结构域构建的多特异性抗体)。

[0165] 如本文中所使用的术语“单克隆抗体”是指获自基本上均质的抗体群体的抗体,即,构成所述群体的个别抗体是同一的和/或结合相同表位,但可能的变体,例如含有天然存在的突变或可能在产生单克隆抗体的过程中出现的变体除外,此类变体一般以微量存在。与典型地包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制剂相比,单克隆抗体制剂的每一个单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。修饰语“单克隆”表明抗体是获自基本上同质的抗体群体的特征,并且不应被理解为需要通过任何特定的方法来产生抗体。举例来说,根据本发明使用的单克隆抗体可以通过多种技术制备,包括但不限于杂交瘤方法(参见例如Kohler等,Nature,256:495 (1975))、重组DNA方法(参见例如美国专利No.4,816,567)、噬菌体展示方法(例如,使用Clackson等,Nature,352:624-628 (1991)和Marks等,J.Mol.Biol.,222:581-597 (1991)中所描述的技术)和利用包含全部或部分人免疫球蛋白基因座的转基因动物的方法,这类方法和用于制备单克隆抗体的其他示例性方法描述于本文中。本文中的单克隆抗体的具体实例包括嵌合抗体、人源化抗体和人抗体,包括其抗原结合片段。

[0166] 具体来说,本文中的单克隆抗体包括“嵌合”抗体(免疫球蛋白),其中重链和/或轻链的一部分与来源于特定物种或属于特定抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源,而所述链的其余部分与来源于另一个物种或属于另一个抗体类别或亚类的抗体中的相应序列相同或同源;以及此类抗体的片段,只要其表现出所期望的生物学活性便可(美国专利No.4,816,567;Morrison等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855 (1984))。

[0167] 出于本文中的目的,“受体人骨架”是如以下所定义的包含来源于人免疫球蛋白骨架或人共有骨架的轻链可变结构域(VL)骨架或重链可变结构域(VH)骨架的氨基酸序列的

骨架。“来源于”人免疫球蛋白骨架或人共有骨架的受体人骨架可以包含其相同的氨基酸序列,或其可以含有氨基酸序列变化。在一些实施方案中,氨基酸变化的数目为10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少或2个或更少。在一些实施方案中,VL受体人骨架的序列与VL人免疫球蛋白骨架序列或人共有骨架序列相同。

[0168] “人共有骨架”是指在选择人免疫球蛋白VL或VH骨架序列时代表最常出现的氨基酸残基的骨架。一般来说,人免疫球蛋白VL或VH序列是从可变结构域序列的亚组中选择。一般来说,所述序列亚组是如Kabat等, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), 第1-3卷中的亚组。在一些实施方案中,对于VL,所述亚组是如Kabat等,同上中的亚组 κ I。在一个实施方案中,对于VH,所述亚组是如Kabat等,同上中的亚组III。

[0169] 非人(例如鼠)抗体的“人源化”形式是含有来源于非人抗体的最小序列的嵌合抗体。对于主要部分,人源化抗体是人抗体(受体抗体),其中受体高变区的残基被具有所期望的特异性、亲和力和能力的诸如小鼠、大鼠、兔或非人灵长类之类的非人物种(供体抗体)的高变区残基替换。举例来说,在某些实施方案中,人源化抗体将包含基本上全部的至少一个并且典型地两个可变结构域,其中所有或基本上所有HVR(例如,CDR)对应于非人抗体的那些,并且所有或基本上所有骨架区(FR)对应于人抗体的那些。在一些情况下,人免疫球蛋白的FR残基被相应的非人残基替换。此外,人源化抗体可以包含受体抗体或供体抗体中没有发现的残基。进行这些修饰以进一步改进抗体性能。在某些实施方案中,人源化抗体将包含基本上全部的至少一个并且典型地两个可变结构域,其中所有或基本上所有的高变区对应于非人抗体的那些,并且所有或基本上所有的FR是人抗体的那些,但除了如以上所指出的FR取代。人源化抗体任选还将包含抗体恒定区、典型地人抗体恒定区的至少一部分。抗体(例如,非人抗体)的“人源化形式”是指已经进行了人源化的抗体。关于更多细节,参见Jones等, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann等, *Nature* 332:323-329 (1988); 和Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)。

[0170] “人抗体”在本文中是包含某一氨基酸序列结构的抗体,所述氨基酸序列结构对应于利用人抗体库或其他人抗体编码序列的由人或人细胞产生或来源于非人来源的抗体的氨基酸序列结构。具体来说,人抗体的这一定义排除了包含非人抗原结合残基的人源化抗体。这样的抗体可以通过多种技术来鉴定或制备,包括但不限于:由免疫后能够在不存在内源免疫球蛋白产生的情况下产生人抗体的转基因动物(例如小鼠)产生(参见例如Jakobovits等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:2551 (1993); Jakobovits等, *Nature*, 362:255-258 (1993); Bruggermann等, *Year in Immuno.*, 7:33 (1993); 以及美国专利No. 5,591,669、5,589,369和5,545,807); 从表达人抗体或人抗体片段的噬菌体展示文库中选择(参见例如McCafferty等, *Nature* 348:552-553 (1990); Johnson等, *Current Opinion in Structural Biology* 3:564-571 (1993); Clackson等, *Nature*, 352:624-628 (1991); Marks等, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1991); Griffith等, *EMBO J.* 12:725-734 (1993); 美国专利No. 5,565,332和5,573,905); 通过体外激活的B细胞生成(参见美国专利5,567,610和5,229,275); 以及从产生人抗体的杂交瘤分离。

[0171] “多特异性抗体”以最广义使用,并且具体来说涵盖包含具有多表位特异性(即,能

够特异性结合一个生物分子上的两个或更多个不同的表位或能够特异性结合两个或更多个不同的生物分子上的表位)的抗原结合结构域的抗体。在一些实施方案中,多特异性抗体(诸如双特异性抗体)的抗原结合结构域包含两个VH/VL单元,其中第一个VH/VL单元特异性结合第一表位并且第二VH/VL单元特异性结合第二表位,其中每一个VH/VL单元都包含重链可变结构域(VH)和轻链可变结构域(VL)。示例性多特异性抗体可以结合TfR和脑抗原。在一些实施方案中,多特异性抗体结合TfR和BACE1(“抗TfR/BACE1抗体”)。这样的多特异性抗体包括但不限于全长抗体、具有两个或更多个VL和VH结构域的抗体、诸如Fab、Fv、dsFv、scFv、双功能抗体、双特异性双功能抗体和三功能抗体之类的抗体片段、已共价或非共价连接的抗体片段。另外包含重链可变区的至少一部分和/或轻链可变区的至少一部分的VH/VL单元还可以被称为“臂”或“半体(hemimer)”或“半抗体”。在一些实施方案中,半体包含足以允许与第二半体形成分子内二硫键的重链可变区部分。在一些实施方案中,半体包含钮突变或孔突变,例如,以允许与包含互补孔突变或钮突变的第二半体或半抗体发生异源二聚化。以下进一步论述钮突变和孔突变。

[0172] “双特异性抗体”是包含能够特异性结合一个生物分子上的两个不同的表位或能够特异性结合两个不同的生物分子上的表位的抗原结合结构域的多特异性抗体。双特异性抗体在本文中还可以被称为具有“双重特异性”或“双重特异性的”。

[0173] 如本文中所使用的术语“钮入孔”或“KnH”技术是指通过在两个多肽相互作用的界面上将突起(钮)引入一个多肽中并且将凹穴(孔)引入另一个多肽中,从而在体外或体内指导两个多肽配对在一起的技术。举例来说,已经将KnH引入抗体的Fc:Fc结合界面、CL:CH1界面或VH/VL界面中(参见例如US 2011/0287009、US2007/0178552、WO 96/027011、WO 98/050431和Zhu等,1997,Protein Science6:781-788)。在一些实施方案中,KnH在制造多特异性抗体的过程中驱动两个不同的重链配对在一起。举例来说,Fc区中具有KnH的多特异性抗体可以进一步包含与每一个Fc区连接的单一可变结构域,或进一步包含可以与类似或不同的轻链可变结构域配对的不同的重链可变结构域。KnH技术还可以用于使两个不同的受体细胞外域一起或使包含不同的靶标识别序列的任何其他多肽序列(例如包括亲和体、肽体和其他Fc融合体)配对。

[0174] 如本文中所使用的术语“钮突变”是指将突起(钮)引入多肽中的所述多肽与另一个多肽相互作用的界面上的突变。在一些实施方案中,所述另一个多肽具有孔突变。

[0175] 如本文中所使用的术语“孔突变”是指将凹穴(孔)引入多肽中的所述多肽与另一个多肽相互作用的界面上的突变。在一些实施方案中,所述另一个多肽具有钮突变。

[0176] 本文中的抗体包括具有改变的抗原结合或生物学活性的“氨基酸序列变体”。这样的氨基酸变化的实例包括对抗原具有增强的亲和力的抗体(例如“亲和力成熟”抗体)和具有改变的Fc区(如果存在的话)的抗体,例如具有改变的(增加的或减小的)抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)的抗体(参见例如Presta,L.的W000/42072和Iduosogie等的W0 99/51642);和/或具有增加的或减小的血清半衰期的抗体(参见例如Presta,L.的W000/42072)。

[0177] “经亲和力修饰的变体”具有亲本抗体的(例如亲本嵌合抗体、人源化抗体或人抗体的)一个或多个经取代的高变区或骨架残基,从而改变(增加或降低)亲和力。产生这样的取代变体的简便方式是使用噬菌体展示。简言之,使若干个高变区位点(例如6-7个位点)突

变以便在每一个位点上产生所有可能的氨基取代。这样产生的抗体变体由丝状噬菌体颗粒以单价方式呈现为与包装在每一个颗粒内的M13的基因III产物的融合体。然后筛选噬菌体展示的变体的生物学活性(例如结合亲和力)。为了鉴定用于修饰的候选高变区位点,可以进行丙氨酸扫描诱变以鉴别显著有助于抗原结合的高变区残基。替代地,或另外,分析抗原-抗体复合物的晶体结构以鉴别抗体与其靶标之间的接触点可能是有利的。根据本文中详述的技术,这样的接触残基和邻近残基是取代候选物。一旦产生了这样的变体,便对一组变体进行筛选,并且可以选择具有改变的亲和力的抗体以用于进一步开发。

[0178] “pH值敏感性抗体变体”是在第一pH值下对靶抗原具有的结合亲和力与其在不同的pH值下对该靶抗原具有的结合亲和力不同的抗体变体。作为非限制性实施例,可以选择本发明的抗TfR/BACE1抗体用于与TfR的pH值敏感性结合或者进行工程改造以具有与TfR的pH值敏感性结合,使得其在pH 7.4下以所需的低亲和力(如本文中所描述)结合血浆中的细胞表面TfR,但是在内化至内体区室中后,在相对较低的pH值(pH 5.5-6.0)下迅速地与TfR解离;这样的解离可以保护抗体免于抗原介导的清除,并且增加递送至CNS或越过BBB再循环回来的抗体的量——在任一种情况下,相对于不包含这种pH值敏感性的抗TfR抗体,所述抗体的有效浓度有所增加(参见例如Chaparro-Riggers等,J.Biol.Chem.287(14):11090-11097;Igawa等,Nature Biotechnol.28(11):1203-1208)。本领域普通技术人员可以针对TfR和缀合的化合物容易地确定在血清pH值与内体区室pH值下的亲和力的理想组合。

[0179] 抗体在本文中可以与“异源分子”缀合,以例如增加半衰期或稳定性或者在其他方面改善抗体。举例来说,可以将抗体连接至多种非蛋白聚合物(例如聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚氧化烯或聚乙二醇与聚丙二醇的共聚物)中的一种。与一个或多个PEG分子连接的抗体片段,诸如Fab',是本发明的示例性实施方案。在另一个实例中,所述异源分子是治疗性化合物或可视化剂试(即,可检测的标记),并且所述抗体被用于转运这种异源分子越过BBB。所述异源分子的实例包括但不限于化学化合物、肽、聚合物、脂质、核酸和蛋白质。

[0180] 本文中的抗体可以是“糖基化变体”,使得与Fc区连接的任何糖(如果存在的话)被改变,或是在存在/不存在方面受到修饰或是在类型方面受到修饰。举例来说,美国专利申请No US 2003/0157108(Presta,L.)中描述了具有缺乏与抗体Fc区附接的岩藻糖的成熟糖结构的抗体。还参见US 2004/0093621(Kyowa Hakko Kogyo Co.,Ltd)。Jean-Mairet等的W0 2003/011878和Umana等的美国专利No.6,602,684中提到了在与抗体Fc区附接的糖中具有平分型N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc)的抗体。Patel等的W0 1997/30087中报道了在与抗体Fc区附接的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体。还参见W01998/58964(Raju,S.)和W0 1999/22764(Raju,S.),其涉及具有与其Fc区附接的经过改变的糖的抗体。还参见US 2005/0123546(Umana等),其描述了具有经修饰的糖基化的抗体。Fc区中的共有糖基化序列的突变(位置297-299上的Asn-X-Ser/Thr,其中X不能是脯氨酸),例如通过使此序列的Asn突变成任何其他氨基酸、通过在位置298上放置Pro或通过位置299修饰成除Ser或Thr以外的任何氨基酸,将会消除该位置上的糖基化(参见例如Fares Al-Ejeh等,Clin.Cancer Res.(2007)13:5519s-5527s;Imperiali和Shannon,Biochemistry(1991)30(18):4374-4380;Katsuri,Biochem J.(1997)323(Pt 2):415-419;Shakin-Eshleman等,J.Biol.Chem.(1996)271:6363-6366)。

[0181] 如本文中所使用的术语“高变区”或“HVR”是指抗体可变结构域的每一个区域,其

序列是高变的(“互补性决定区”或“CDR”)和/或形成结构限定的环(“高变环”)和/或含有抗原接触残基(“抗原触点”)。一般来说,抗体包含六个HVR:三个在VH中(H1、H2、H3),三个在VL中(L1、L2、L3)。本文中的示例性HVR包括:

[0182] (a) 存在于氨基酸残基26-32(L1)、50-52(L2)、91-96(L3)、26-32(H1)、53-55(H2)和96-101(H3)处的高变环(Chothia和Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987));

[0183] (b) 存在于氨基酸残基24-34(L1)、50-56(L2)、89-97(L3)、31-35b(H1)、50-65(H2)和95-102(H3)处的CDR(Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(1991));

[0184] (c) 存在于氨基酸残基27c-36(L1)、46-55(L2)、89-96(L3)、30-35b(H1)、47-58(H2)和93-101(H3)处的抗原触点(MacCallum等,J.Mol.Biol.262:732-745(1996));以及

[0185] (d) (a)、(b)和/或(c)的组合,包括HVR氨基酸残基46-56(L2)、47-56(L2)、48-56(L2)、49-56(L2)、26-35(H1)、26-35b(H1)、49-65(H2)、93-102(H3)和94-102(H3)。

[0186] 在一些实施方案中,HVR残基包含图3和图4以及表3和表4或本说明书中其他处鉴定的那些。

[0187] 除非另外指明,否则可变结构域中的HVR残基和其他残基(例如,FR残基)在本文中是根据Kabat等,同上进行编号。

[0188] “骨架”或“FR”残基是除了如本文中所定义的高变区残基以外的那些可变结构域残基。可变结构域的FR一般由四个FR结构域组成:FR1、FR2、FR3和FR4。因此,HVR和FR序列一般按以下顺序出现在VH(或VL)中:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。在某些实施方案中,一个或多个FR残基可以被修饰,以调节抗体的稳定性或调节抗体的一个或多个HVR的三维位置,以便例如增强结合。

[0189] “全长抗体”是包含抗原结合可变区以及轻链恒定域(CL)和重链恒定结构域CH1、CH2和CH3的抗体。恒定结构域可以是天然序列恒定结构域(例如人天然序列恒定结构域)或其氨基酸序列变体。

[0190] 术语“全长抗体”、“完整抗体”和“整抗体”在本文可互换用于指具有与天然抗体结构基本上相似的结构或具有含有如本文中所定义的Fc区的重链的抗体。

[0191] “裸抗体”是指没有与异源结构部分(例如细胞毒性部分或放射性标记)缀合的抗体。所述裸抗体可以存在于药物制剂中。

[0192] “天然抗体”是指天然存在的具有变化的结构的免疫球蛋白分子。举例来说,天然IgG抗体是约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白,其由两个相同的轻链和两个相同的重链构成,所述链通过二硫键键合。从N末端至C末端,每一个重链具有可变区(VH),也称为可变重结构域或重链可变结构域,其后是三个恒定结构域(CH1、CH2和CH3)。类似地,从N末端到C末端,每一个轻链具有可变区(VL),也称为可变轻结构域或轻链可变结构域,其后是恒定轻(CL)结构域。基于其恒定结构域的氨基酸序列,可以将抗体的轻链分配给被称为 κ (kappa)和 λ (lambda)的两个类型中的一个。

[0193] 抗体“效应功能”是指抗体的引起免疫系统激活而不是补体途径激活的那些生物活性。主要在抗体的Fc区(天然序列Fc区或氨基酸序列变体Fc区)中发现此类活性。抗体效应功能的实例包括例如Fc受体结合和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)。在一些实施方案中,本文中的抗体基本上缺乏效应功能。在另一个实施方案中,本文中的抗体保留最低

限度的效应功能。修饰或消除效应功能的方法在本领域中是众所周知的,并且包括但不限于消除负责效应功能的全部或一部分Fc区(即,使用呈缺乏全部或一部分Fc区的形式的抗体或抗体片段,诸如但不限于如本文中所描述的和如本领域中已知的Fab片段、单链抗体等;在一个或多个氨基酸位置上修饰Fc区以消除效应功能(影响Fc结合的:位置238、239、248、249、252、254、256、265、268、269、270、272、278、289、292、293、294、295、296、297、298、301、303、311、322、324、327、329、333、335、338、340、373、376、382、388、389、414、416、419、434、435、436、437、438和439;以及修饰抗体的糖基化(包括但不限于在不允许野生型哺乳动物糖基化的环境中产生抗体、从已经糖基化的抗体中去除一个或多个糖基,和在一个或多个氨基酸位置上修饰抗体以消除抗体在那些位置上被糖基化的能力(包括但不限于N297G和N297A和D265A)。

[0194] 抗体“补体激活”功能或抗体允许或触发“补体途径激活”的性质可互换使用,并且是指抗体的在受试者中参与或刺激的免疫系统的补体途径的那些生物活性。此类活性包括例如C1q结合和补体依赖性细胞毒性(CDC),并且可以由抗体的Fc部分和非Fc部分介导。调节或消除补体激活功能的方法在本领域中是众所周知的,并且包括但不限于:消除负责补体激活的全部或一部分Fc区(即,使用呈缺乏全部或一部分Fc区的形式的抗体或抗体片段,诸如但不限于如本文中所描述的和如本领域中已知的Fab片段、单链抗体等,或者在一个或多个氨基酸位置处修饰Fc区以消除或降低与补体组分的相互作用或激活补体组分的能力,诸如已知参与C1q结合的位置270、322、329和321),以及修饰或消除负责补体激活的非Fc区的一部分(即,在位置132处修饰CH1区(参见例如Vidarte等,(2001) J. Biol. Chem. 276 (41): 38217-38223))。

[0195] 取决于其重链恒定结构域的氨基酸序列,可以将全长抗体分配到不同的“类别”。全长抗体有五个主要类别:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且这些类别中有若干个可以进一步被划分为“亚类”(同种型),例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA和IgA2。对应于不同类别的抗体的重链恒定结构域分别被称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。不同类别的免疫球蛋白的亚单位结构和三维构形是本领域中已知的。

[0196] 如本文中所使用,术语“重组抗体”是指由包含编码所述抗体的核酸的重组宿主细胞表达的抗体(例如嵌合、人源化或人抗体或其抗原结合片段)。

[0197] 术语“宿主细胞”、“宿主细胞系”和“宿主细胞培养物”可互换使用,并且是指已经引入了外源核酸的细胞,包括这类细胞的后代。宿主细胞包括“转化体”和“转化的细胞”,其包括原代转化的细胞和来源于其的后代,而不考虑传代次数。后代在核酸含量上可能与亲本细胞不完全相同,而是可能包含突变。本文中包括具有与在最初转化的细胞中筛选或选择的相同的功能或生物学活性的突变后代。用于产生重组抗体的“宿主细胞”的实例包括:(1)哺乳动物细胞,例如,中国仓鼠卵巢(CHO)、COS、骨髓瘤细胞(包括Y0和NS0细胞)、幼仓鼠肾细胞(BHK),Hela细胞和Vero细胞;(2)昆虫细胞,例如sf9、sf21和Tn5;(3)植物细胞,例如属于烟草属的植物(例如烟草);(4)酵母细胞,例如属于酵母属的那些(例如酿酒酵母)或属于曲霉属的那些(例如黑曲霉);(5)细菌细胞,例如大肠杆菌细胞或者枯草芽孢杆菌细胞等。

[0198] 如本文中所使用,“特异性结合”或“特异性地结合”是指抗体选择性地或优先地结合抗原。一般使用标准测定,诸如斯卡查德分析(Scatchard analysis)或表面等离子体共

振技术(例如使用BIACORE®)来测定结合亲和力。

[0199] 与参照抗体“结合相同表位的抗体”是指在竞争测定中阻断参照抗体与其抗原的结合达50%或更高的抗体,反之,参照抗体在竞争测定中阻断该抗体与其抗原的结合达50%或更高。在一些实施方案中,形成本发明的双特异性或多特异性抗体之一的抗BACE1抗体结合抗体6266所结合的BACE1表位。本文中提供了示例性竞争测定。

[0200] 如本文中所使用,术语“细胞毒性剂”是指抑制或防止细胞功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。细胞毒性剂包括但不限于放射性同位素(例如At²¹¹、I¹³¹、I¹²⁵、Y⁹⁰、Re¹⁸⁶、Re¹⁸⁸、Sm¹⁵³、Bi²¹²、P³²、Pb²¹²和Lu放射性同位素);化疗剂或药物(例如甲氨喋呤、阿霉素、长春花生物碱(长春新碱、长春碱、依托泊苷)、多柔比星、美法仑、丝裂霉素C、苯丁酸氮芥、柔红霉素或其他嵌入剂);生长抑制剂;酶及其片段,诸如核酸水解酶;抗生素;毒素,诸如小分子毒素或者细菌、真菌、植物或动物起源的酶活性毒素,包括其片段和/或变体;以及本文中所公开的多种抗肿瘤或抗癌剂。

[0201] 试剂,例如药物制剂的“有效量”是指在必需的剂量和时间段内有效实现所期望的治疗或预防结果的量。

[0202] 术语“Fc区”在本文中用于定义免疫球蛋白重链的C末端区域,所述区域含有恒定区的至少一部分。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。在一些实施方案中,人IgG重链Fc区从Cys226或从Pro230延伸至重链的羧基末端。然而,Fc区的C末端赖氨酸(Lys447)可能存在或可能不存在。除非本文中另外说明,否则Fc区或恒定区中的氨基酸残基的编号是根据EU编号系统进行,其也被称为EU指数,如在Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD,1991中所描述。

[0203] 如本文中所使用的术语“FcRn受体”或“FcRn”是指已知参与将母体IgG通过人或灵长类胎盘或卵黄囊(兔)转移至胎儿和通过小肠从初乳转移至新生动物的Fc受体(“n”表示新生的)。还已知FcRn通过结合IgG分子并将其再循环至血清中而参与维持恒定的血清IgG水平。“FcRn结合区”或“FcRn受体结合区”是指抗体与FcRn受体相互作用的部分。抗体FcRn结合区中的某些修饰增加了所述抗体或其片段对FcRn的亲和力,而且还增加了该分子的体内半衰期。以下氨基酸位置中的一个或多个处的氨基酸取代增加了抗体与FcRn受体的相互作用:251、256、285、290、308、314、385、389、428、434和436。以下位置处的取代也增加抗体与FcRn受体的相互作用:238、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434,例如(美国专利No.7,371,826)的取代。

[0204] “免疫缀合物”是与一个或多个异源分子,包括但不限于标记或细胞毒性剂缀合的抗体。任选地,这样的缀合是通过接头来进行。

[0205] 如本文中所使用的“接头”是共价或非共价地连接抗体与异源分子的结构。在某些实施方案中,接头是肽。在其他实施方案中,接头是化学接头。

[0206] “标记”是与本文中的抗体偶联并且用于检测或成像的标记物。这样的标记的实例包括:放射性标记、荧光团、生色团或亲和标签。在一些实施方案中,标记是用于医学成像的放射性标记,例如^{99m}Tc或I¹²³,或用于核磁共振(NMR)成像(也被称为磁共振成像,mri)的自旋标记,诸如碘-123、碘-131、钆-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、钆、锰、铁等。

[0207] “个体”或“受试者”是哺乳动物。哺乳动物包括但不限于家养动物(例如,牛、绵羊、

猫、狗和马)、灵长类(例如人和非人灵长类,诸如猴)、兔和啮齿类动物(例如小鼠和大鼠)。在某些实施方案中,所述个体或受试者是人。

[0208] “分离的”抗体是已经与其天然环境的组分分离的抗体。在一些实施方案中,将抗体纯化至超过95%或99%纯度,如通过例如电泳(例如SDS-PAGE、等电聚焦(IEF)、毛细管电泳)或层析(例如离子交换或逆相HPLC)方法测定。关于评价抗体纯度的方法的综述,参见例如Flatman等,J.Chromatogr.B 848:79-87(2007)。

[0209] “分离的”核酸是指已经与其天然环境的组分分离的核酸分子。分离的核酸包括通常含有核酸分子的细胞中所含有的核酸分子,但是该核酸分子存在于染色体外或与其天然染色体位置不同的染色体位置上。

[0210] “编码抗体的分离的核酸”是指编码抗体重链和轻链(或其片段)的一个或多个核酸分子,包括处在单一载体或分开载体中的这样的核酸分子,以及存在于宿主细胞中一个或多个位置上的这样的核酸分子。

[0211] 术语“包装说明书”用于指常规地包括在治疗性产品的商业包装中的说明书,其含有关于适应症、用法、剂量、施用、组合疗法、禁忌症和/或关于使用此类治疗性产品的警告的信息。

[0212] 相对于参照多肽序列的“氨基酸序列同一性百分比(%)”定义为在对候选序列和参照多肽序列进行比对且在必要时引入空位以实现最大百分比序列同一性,并且不将任何保守取代视为序列同一性的一部分之后,候选序列中与参照多肽序列中的氨基酸残基同一的氨基酸残基的百分比。出于确定氨基酸序列同一性百分比的目的的比对可以用本领域技术范围内的各种方式实现,例如使用公众可利用的计算机软件,诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可以确定适当的参数以用于比对序列,包括在所比较的序列的全长上实现最大程度的对准所需的任何算法。然而,出于本文中的目的,使用序列比较计算机程序ALIGN-2来产生氨基酸序列同一性%值。ALIGN-2序列比较计算机程序是由Genentech, Inc. 授权,并且源代码已经随用户文档一起提交至美国版权局(Washington D.C., 20559),其登记在美国版权登记号TXU510087下。公众可从Genentech, Inc. (South San Francisco, California) 得到或者可以从源代码编译ALIGN-2程序。应当编译ALIGN-2程序以用于UNIX操作系统,包括数字UNIX V4.0D。所有序列比较参数都由ALIGN-2程序设定并且不加改变。

[0213] 在采用ALIGN-2用于氨基酸序列比较的情况下,如下计算给定氨基酸序列A相对于、与或针对给定氨基酸序列B的氨基酸序列同一性%(可以替代地表述为给定氨基酸序列A相对于、与或针对给定氨基酸序列B具有或包含某一氨基酸序列同一性%):

[0214] $100 \times \text{分数} X/Y$,

[0215] 其中X是用序列比对程序ALIGN-2在该程序的A和B比对中评分为同一匹配的氨基酸残基数,并且其中Y是B中的氨基酸残基总数。应了解,当氨基酸序列A的长度与氨基酸序列B的长度不相等时,A相对于B的氨基酸序列同一性%将不等于B相对于A的氨基酸序列同一性%。除非另外具体说明,否则本文中使用的所有氨基酸序列同一性%的值都是使用ALIGN-2计算机程序如前一段中所描述的那样获得。

[0216] 术语“药物制剂”是指呈允许其中所含有的活性成分的生物学活性有效的形式并且不含有对将施用所述制剂的受试者具有不可接受的毒性的额外组分的制剂。

[0217] “药学上可接受的载体”是指药物制剂中除了活性成分以外的成分,其对受试者是无毒的。药学上可接受的载体包括但不限于缓冲剂、赋形剂、稳定剂或防腐剂。

[0218] 如本文中所使用,“治疗(treatment)”(和其语法变化形式,诸如“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指试图改变正治疗的个体的自然过程的临床干预,并且可以出于预防的目的或在临床病理学的过程中进行。治疗的理想效果包括但不限于防止疾病发生或复发、改善症状、消除疾病的任何直接或间接病理学后果、预防转移、降低疾病进展速率、改善或减轻疾病状态和缓解或改善预后。在一些实施方案中,使用本发明的抗体来延迟疾病的发展或减缓疾病的进展。

[0219] 术语“可变区”或“可变结构域”是指参与抗体与抗原结合的抗体重或轻链结构域。天然抗体的重链和轻链可变结构域(分别为VH和VL)一般具有类似的结构,其中每一个结构域包含四个保守骨架区(FR)和三个高变区(HVR)。(参见例如Kindt等,Kuby Immunology,第6版,W.H.Freeman and Co.,第91页(2007)。)单一VH或VL结构域可能足以赋予抗原结合特异性。此外,可以使用来自结合特定抗原的抗体的VH或VL结构域来分离结合所述抗原的抗体,以分别筛选互补VL或VH结构域的文库。参见例如Portolano等,J.Immunol.150:880-887(1993);Clarkson等,Nature 352:624-628(1991)。

[0220] 如本文中所使用,术语“载体”是指能够使与其连接的另一个核酸增殖的核酸分子。该术语包括作为自复制核酸结构的载体以及并入已经引入其的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体能够指导与其可操作地连接的核酸的表达。这样的载体在本文中被称作“表达载体”。

[0221] II.组合物和方法

[0222] A.抗TfR/BACE1抗体和其缀合物的产生

[0223] 在一些方面,本发明部分基于可以用于转运需要的分子越过BBB的抗TfR抗体。在一些这样的实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1抗体。在某些实施方案中,提供了结合人TfR的抗体。在某些实施方案中,提供了结合人TfR和灵长类TfR二者的抗体。本发明的抗体可用于例如影响脑和/或CNS的疾病的诊断或治疗。

[0224] A.示例性抗TfR抗体

[0225] 在一些方面,本发明提供了结合TfR和BACE1的分离的多特异性抗体。在某些实施方案中,本发明的多特异性抗体的抗TfR臂特异性结合人TfR和灵长类TfR二者。在某些这样的实施方案中,本发明的多特异性抗体的抗TfR臂不抑制转铁蛋白与TfR结合。在某些这样的实施方案中,本发明的多特异性抗体的抗TfR臂结合TfR的顶端结构域。在其他某些这样的实施方案中,本发明的多特异性抗体的抗TfR臂结合TfR的非顶端结构域。在某些方面,多特异性抗体的抗TfR臂可以用于转运一种或多种缀合成像或治疗化合物越过BBB,诸如形成多特异性抗体的第二臂的抗BACE1抗体。

[0226] 在一些方面,本发明提供了一种多特异性抗体,其包括包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR抗体:(a)HVR-H1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:32;(b)HVR-H2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:33;(c)HVR-H3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:34;(d)HVR-L1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:29;(e)HVR-L2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:30;和(f)HVR-L3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:31。在一些方面,所述抗体包含所有六个上述HVR序列。在另一个方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂是如图3A和表3中所示的克隆7A4。

[0227] 在一些方面,本发明提供了一种多特异性抗体,其包括包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR抗体:(a) HVR-H1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:37;(b) HVR-H2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:38;(c) HVR-H3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:39;(d) HVR-L1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:35;(e) HVR-L2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:30;和(f) HVR-L3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:36。在一些方面,所述多特异性抗体的抗TfR臂包含所有六个上述HVR序列。在另一个方面,所述抗体是如图3A和表3中所示的克隆8A2。

[0228] 在一些方面,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂:(a) HVR-H1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:32;(b) HVR-H2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:40;(c) HVR-H3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:34;(d) HVR-L1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:35;(e) HVR-L2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:30;和(f) HVR-L3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:36。在一些方面,所述抗体包含所有六个上述HVR序列。在另一个方面,所述抗TfR臂是如图3A和表3中所示的克隆15D2。

[0229] 在一些方面,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂:(a) HVR-H1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:37;(b) HVR-H2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:43;(c) HVR-H3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:44;(d) HVR-L1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:41;(e) HVR-L2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:30;和(f) HVR-L3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:42。在一些方面,所述抗体包含所有六个上述HVR序列。在另一个方面,所述抗TfR臂是如图3A和表3中所示的克隆10D11。

[0230] 在一些方面,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂:(a) HVR-H1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:32;(b) HVR-H2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:33;(c) HVR-H3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:34;(d) HVR-L1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:29;(e) HVR-L2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:30;和(f) HVR-L3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:31。在一些方面,所述抗体包含所有六个上述HVR序列。在另一个方面,所述抗TfR臂是如图3A和表3中所示的克隆7B10。

[0231] 在一些方面,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂:(a) HVR-H1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53;(b) HVR-H2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:54;(c) HVR-H3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:55;(d) HVR-L1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:50;(e) HVR-L2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:51;和(f) HVR-L3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:52。在一些方面,所述抗体包含所有六个上述HVR序列。在另一个方面,所述抗TfR臂是如图3B和表3中所示的克隆15G11。

[0232] 在一些方面,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂:(a) HVR-H1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53;(b) HVR-H2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:58;(c) HVR-H3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:59;(d) HVR-L1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:56;(e) HVR-L2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:57;和(f) HVR-L3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:52。在一些方面,所述抗体包含所有六个上述HVR序列。在另一个方面,所述抗TfR臂是如图3B和表3中所示的克隆16G5。

[0233] 在一些方面,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂:(a) HVR-H1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:

53; (b) HVR-H2, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:63; (c) HVR-H3, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:55; (d) HVR-L1, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:60; (e) HVR-L2, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:61; 和 (f) HVR-L3, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:62。在一些方面, 所述抗体包含所有六个上述HVR序列。在另一个方面, 所述抗TfR臂是如图3B和表3中所示的克隆13C3。

[0234] 在一些方面, 本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体, 其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂: (a) HVR-H1, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53; (b) HVR-H2, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:65; (c) HVR-H3, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:55; (d) HVR-L1, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:60; (e) HVR-L2, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:64; 和 (f) HVR-L3, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:52。在一些方面, 所述抗体包含所有六个上述HVR序列。在另一个方面, 所述抗TfR臂是如图3B和表3中所示的克隆16G4。

[0235] 在一些方面, 本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体, 其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂: (a) HVR-H1, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:74; (b) HVR-H2, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:75; (c) HVR-H3, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:76; (d) HVR-L1, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:71; (e) HVR-L2, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:72; 和 (f) HVR-L3, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:73。在一些方面, 所述抗体包含所有六个上述HVR序列。在另一个方面, 所述抗TfR臂是如图3C和表3中所示的克隆16F6。

[0236] 在一些方面, 本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体, 其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂: (a) HVR-H1, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80; (b) HVR-H2, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:81; (c) HVR-H3, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:82; (d) HVR-L1, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77; (e) HVR-L2, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:78; 和 (f) HVR-L3, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:79。在一些方面, 所述抗体包含所有六个上述HVR序列。在另一个方面, 所述抗TfR臂是如图3D和表3中所示的克隆7G7。

[0237] 在一些方面, 本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体, 其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂: (a) HVR-H1, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:80; (b) HVR-H2, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:83; (c) HVR-H3, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:84; (d) HVR-L1, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:77; (e) HVR-L2, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:78; 和 (f) HVR-L3, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:79。在一些方面, 所述抗体包含所有六个上述HVR序列。在另一个方面, 所述抗TfR臂是如图3D和表3中所示的克隆4C2。

[0238] 在一些方面, 本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体, 其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂: (a) HVR-H1, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:88; (b) HVR-H2, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:89; (c) HVR-H3, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:90; (d) HVR-L1, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:85; (e) HVR-L2, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:86; 和 (f) HVR-L3, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:87。在一些方面, 所述抗体包含所有六个上述HVR序列。在另一个方面, 所述抗TfR臂是如图3D和表3中所示的克隆1B12。

[0239] 在一些方面, 本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体, 其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂: (a) HVR-H1, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:94; (b) HVR-H2, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:95; (c) HVR-H3, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:96; (d) HVR-L1, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:91; (e) HVR-L2, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:92; 和 (f) HVR-L3, 其包含氨基酸序列SEQ ID NO:93。在一些方面, 所述抗体包含所有六

个上述HVR序列。在另一个方面,所述抗TfR臂是如图3D和表3中所示的克隆13D4。

[0240] 在一些方面,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂:(a)HVR-H1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:32;(b)HVR-H2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:33;(c)HVR-H3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:34;(d)HVR-L1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:29;(e)HVR-L2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:30;和(f)HVR-L3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:127。在一些方面,所述抗体包含所有六个上述HVR序列。在另一个方面,所述抗TfR臂是如图4B和表4中所示的克隆7A4.v15。

[0241] 以上克隆属于在HVR内具有序列相似性的四个互补组。如表3中所示,共有序列可容易地得自于针对每一个HVR所提供的抗体序列。作为一个非限制性实例,第I类抗体共有HVR如下:

[0242] HVR-L1:Arg-Ala-Ser-Clu-Ser-Val-Asp-[Ser或Asp]-Tyr-Gly-[Asn或Pro]-Ser-Phe-Met-His (SEQ ID NO:45);

[0243] HVR-L2:Arg-Ala-Ser-Asn-Leu-Glu-Ser (SEQ ID NO:30);

[0244] HVR-L3:Gln-[Gln或His]-Ser-Asn-Glu-[Ala,Gly或Asp]-Pro-Pro-Thr (SEQ ID NO:46);

[0245] HVR-H1:Asp-Tyr-[Ala或Gly]-Met-His (SEQ ID NO:47);

[0246] HVR-H2:[Gly或Val]-Ile-Ser-[Thr,Phe或Pro]-Tyr-[Phe或Ser]-Gly-[Arg或Lys]-Thr-Asn-Tyr-[Asn或Ser]-Gln-[Lys或Asn]-Phe[Lys或Met]-Gly (SEQ ID NO:48);

[0247] HVR-H3:Gly-Leu-Ser-Gly-Asn-[Tyr或Phe]-Val-[Met或Val]-Asp-[Tyr或Phe] (SEQ ID NO:49)。(参加表3)。第II类和第IV类的共有序列也提供在表3中。

[0248] 在一些方面,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂:(a)HVR-H1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:47;(b)HVR-H2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:48;(c)HVR-H3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:49;(d)HVR-L1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:45;(e)HVR-L2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:30;和(f)HVR-L3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:46。在一些方面,所述抗体包含所有六个上述HVR序列。

[0249] 在一些方面,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂:(a)HVR-H1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:53;(b)HVR-H2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:69;(c)HVR-H3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:70;(d)HVR-L1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:66;(e)HVR-L2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:67;和(f)HVR-L3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:68。在一些方面,所述抗体包含所有六个上述HVR序列。

[0250] 在一些方面,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含有包含选自以下的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗TfR臂:(a)HVR-H1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:100;(b)HVR-H2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:101;(c)HVR-H3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:102;(d)HVR-L1,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:97;(e)HVR-L2,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:98;和(f)HVR-L3,其包含氨基酸序列SEQ ID NO:99。在一些方面,所述抗体包含所有六个上述HVR序列。

[0251] 在一些方面,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含以上所描述的

抗体中的任一者的至少一个、至少两个或全部三个VH HVR序列。在一些实施方案中,所述抗体包含以上所描述的抗体中的任一者的HVR-H3序列。在另一个实施方案中,所述抗体包含以上所描述的抗体中的任一者的HVR-H3和HVR-L3序列。在另一个实施方案中,所述抗体包含以上所描述的抗体中的任一者的HVR-H3、HVR-L3和HVR-H2序列。在另一个实施方案中,所述抗体包含以上所描述的抗体中的任一者的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3序列。在另一个方面,本发明提供了一种包含以上所描述的抗体中的任一者的至少一个、至少两个或全部三个VL HVR序列的抗体。在一些实施方案中,所述抗体包含以上所描述的抗体中的任一者的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3序列。

[0252] 在另一个方面,本发明的多特异性抗体包含(a)包含选自以上所描述的抗体中的任一者的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3序列的至少一个、至少两个或全部三个VH HVR序列的VH结构域;和(b)包含选自以上所描述的抗体中的任一者的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3序列的至少一个、至少两个或全部三个VL HVR序列的VL结构域。

[0253] 在任何以上实施方案中,多特异性抗体的抗TfR臂被人源化。在一些实施方案中,多特异性抗体的抗TfR臂包含如任何以上实施方案中的HVR,并且还包含受体人骨架,例如人免疫球蛋白骨架或人共有骨架。在另一个实施方案中,多特异性抗体的抗TfR臂包含如任何以上实施方案中的HVR,并且还包含在一个或多个FR区中包含一个或多个氨基酸取代的VH或VL。按照本文中的实施例2,申请人对选自以上那些的某些抗体进行丙氨酸扫描,并且确定尽管所选FR位置上存在氨基酸修饰,但仍获得了类似的或改善的结合。如本文中的图4E-1和图4E-2以及实施例2中所示,对于第I-III类抗体组,在FR的一个或多个残基处具有修饰的抗体变体形式保留了亲和力和结合特异性。举例来说,对于抗体15G11,轻链FR2中的位置43和48、重链FR2中的位置48以及重链FR3中的位置67、69、71和73可以如图4E-1和图4E-2中所示进行修饰,并且得到的抗体仍然保留对人/灵长类TfR的特异性和强结合亲和力。在另一个实例中,对于抗体7A4,轻链FR3的位置58和68、重链FR1中的位置24以及重链FR3中的位置71可以如图4E-1和图4E-2中所示进行修饰,并且得到的抗体仍然保留对人/灵长类TfR的特异性和强结合亲和力。在第三个实例中,对于抗体16F6,轻链FR2的位置43和44以及重链FR3的位置71和78可以如图4E-1和图4E-2中所示进行修饰,并且得到的抗体仍然保留对人/灵长类TfR的特异性和强结合亲和力。在另一个方面,抗TfR/BACE1双特异性抗体包含与SEQ ID NO:7-10、15-18、20、25-28、108、114、120、126、403和404中任一者的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的重链可变结构域(VH)序列。在某些实施方案中,相对于参照序列,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VH序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失,但是包含所述序列的抗TfR/BACE1多特异性抗体保留结合TfR的能力。在某些实施方案中,SEQ ID NO:7-10、15-18、20、25-28、108、114、120和126中的任一者中有总计1至10个氨基酸已经被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,取代、插入或缺失发生在HVR以外的区域中(即,在FR中)。任选地,抗TfR/BACE1双特异性抗体包含SEQ ID NO:7-10、15-18、20、25-28、108、114、120、126、403和404中的任一者的VH序列,包括所述序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,特定抗体的VH包含选自以上和表3或表4中针对所述特定抗体阐述的HVR的一个、两个或三个HVR。本发明抗体的VH序列示出于本文中的图3和图4中。

[0254] 在另一个方面,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含与SEQ

ID NO:4-6、11-14、19、21-24、105、111、117、123、401或402中的任一者的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的轻链可变结构域(VL)。在某些实施方案中,相对于参照序列,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VL序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失,但是包含所述序列的抗TfR/BACE1多特异性抗体保留结合TfR的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:4-6、11-14、19、21-24、105、111、117、123、401或402中的任一者中有总计1至10个氨基酸被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,取代、插入或缺失发生在HVR以外的区域中(即,在FR中)。任选地,抗TfR/BACE1多特异性抗体包含SEQ ID NO:4-6、11-14、19、21-24、105、111、117、123、401或402中的任一者中的VL序列,包括所述序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,所述VL包含选自以上和表3或表4中针对所述特定抗体阐述的HVR的一个、两个或三个HVR。本发明抗体的VL序列示于本文中的图3和图4中。

[0255] 在另一个方面,提供了一种抗TfRBACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含如以上提供的任何实施方案中的VH和如以上提供的任何实施方案中的VL。在一些实施方案中,所述抗体包含分别处于SEQ ID NO:4和7;5和8;5和9;6和10;4和7;11和15;12和16;13和17;14和18;19和20;21和25;22和26;23和27;24和28;105和108;402和108;401和108;401和403;401和404;105和403;105和404;111和114;117和120以及123和126中的VL和VH序列,包括那些序列的翻译后修饰。

[0256] 在另一个方面,本发明提供了一种抗体,所述抗体与本文中所提供的抗TfR抗体结合相同表位。举例来说,在某些实施方案中,提供了一种抗体,所述抗体与包含分别为SEQ ID NO:4和7;5和8;5和9;6和10;4和7;11和15;12和16;13和17;14和18;19和20;21和25;22和26;23和27;24和28;105和108;402和108;401和108;401和403;401和404;105和403;105和404;111和114;117和120或123和126的VL和VH序列的抗TfR抗体结合相同表位。在一些方面,所述抗体与第I类中的任何抗体(即,克隆7A4、8A2、15D2、10D11或7B10,或那些抗体中的任一种的亲合力成熟形式)竞争与TfR结合。在另一个方面,所述抗体与第II类中的任何抗体(即,克隆15G11、16G5、13C3或16G,或那些抗体中的任一种的亲合力成熟形式)竞争与TfR结合。在另一个方面,所述抗体与克隆16F6或其亲合力成熟形式竞争与TfR结合。在另一个方面,所述抗体与第IV类中的任一种抗体(即,克隆7G7、4C2、1B12或13D4,或其亲合力成熟形式)竞争与TfR结合。

[0257] 在本发明的另一个方面,根据任何以上实施方案的多特异性抗体的抗TfR臂是单克隆抗体,包括嵌合、人源化或人抗体。在一些实施方案中,多特异性抗体是抗体片段,例如Fv、Fab、Fab'、scFv、双功能抗体或F(ab')₂片段。在另一个实施方案中,所述抗体是全长抗体,例如完整IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗体或如本文中所定义的其他抗体类别或同种型。

[0258] 在另一个方面,根据任何以上实施方案的抗体可以并入如以下部分1至7中所描述的任何特征(单独或组合)。

[0259] B. 示例性抗BACE1抗体

[0260] 在一些实施方案中,提供了抗TfR/BACE1多特异性抗体。在一些实施方案中,本文中所提供的抗TfR/BACE1多特异性抗体是BACE1活性的变构抑制剂。非限制性示例性抗TfR/BACE1多特异性抗体包括包含表1中所列出的抗体的重链和轻链可变区的抗体。表1中所列出的抗体的重链和轻链可变区分别示于图23和图24中。

[0261] 表1:抗BACE1抗体

Ab	Ab	Ab	Ab	Ab	Ab
5531	5572	5893	6290	6311	5987
5586	5536	5887	6291	6309	6303
5583	5571	6275	6293	6310	6266
5532	5883	6279	6289	6308	6271
5592	5890	6276	5747	5990	6297
5878	5891	5888	5982	6307	6294
5874	5892	5894	5985	5931	5932
5875	5884	5543	5983	6298	6313
5876	6272	5643	5984	5930	6314
5880	6270	5644	5986	5988	6315
5881	6273	5896	6296	6299	5933
5260	6274	5902	5897	6300	6285
6288	5539	5903	5905	6305	6280
6266.1	6266.2	6266.3	6266.4	6266.5	6266.6
6266.7	6266.8	6266.9	6266.1 0	6266.1 1	6266.1 2
6266.1 3	6266.1 4	6266.1 5			

[0263] 在一些实施方案中,本文中所描述的抗BACE1抗体,包括但不限于包含表1中所列出的抗体的一个或多个HVR或全部六个HVR的抗体,是BACE1活性的变构抑制剂。在一些实施方案中,如通过表面等离子体共振 (SPR) 所测量,抗BACE1抗体以小于10nM、小于9nM、小于8nM、小于7nM、小于6nM、小于5nM、小于4nM或小于3nM的亲和力 (K_D) 结合BACE1。在一些实施方案中,如通过表面等离子体共振 (SPR) 所测量,抗BACE1抗体以介于0.1nM与10nM之间,或介于0.1nM与8nM之间,或介于0.1nM与7nM之间,或介于0.1nM与5nM之间,或介于0.5nM与5nM之间,或介于在0.1nM与3nM之间,或介于0.5nM与3nM之间的亲和力 (K_D) 结合BACE1。在一些实施方案中,如例如使用实施例9E中所描述的解离皮层神经元培养物测定所测量,抗BACE1抗体实现了大于60%、大于70%、大于75%或大于80%的最大BACE1活性抑制。

[0264] 在一些方面,本发明提供了一种多特异性抗体,其包含有包含选自表1中所列出的抗BACE1抗体的抗体的至少一、二、三、四、五或六个HVR的抗BACE1臂。图21和图22分别示出了那些抗体中的每一个的重链和轻链HVR序列。在一些实施方案中,本发明提供了一种多特异性抗体,其包含有包含选自表1中所列出的抗BACE1抗体的抗体的HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3的抗BACE1臂。

[0265] 在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:151至156的HVR-H1序列;选自SEQ ID NO:172至175的HVR-H2序列;选自SEQ ID NO:200和201的HVR-H3序列;选自SEQ ID NO:212和213的HVR-L1序列;选自SEQ ID NO:

219和220的HVR-L2序列;以及选自SEQ ID NO:225至228和248的HVR-L3序列。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:157至171、376、381和382的HVR-H1序列;选自SEQ ID NO:176至199、377、383和405的HVR-H2序列;选自SEQ ID NO:202至211、378、379、384和385的HVR-H3序列;选自SEQ ID NO:214至218的HVR-L1序列;选自SEQ ID NO:219至224和375的HVR-L2序列;和选自SEQ ID NO:229至247的HVR-L3序列。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:165、376、381和382的HVR-H1序列;选自SEQ ID NO:179、377和383的HVR-H2序列;选自SEQ ID NO:202、378、379、384和385的HVR-H3序列;HVR-L1序列SEQ ID NO:215;选自SEQ ID NO:221和375的HVR-L2序列;和HVR-L3序列SEQ ID NO:230。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含HVR-H1 SEQ ID NO:165;HVR-H2序列SEQ ID NO:179;HVR-H3序列SEQ ID NO:202;HVR-L1序列SEQ ID NO:215;HVR-L2序列SEQ ID NO:221;和HVR-L3序列SEQ ID NO:230。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自抗体6266变体1-15的抗体的HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。

[0266] 在一些方面,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含选自表1中所列出的抗BACE1抗体的抗体的至少一个、至少两个或全部三个所选VH HVR序列。在一些实施方案中,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含选自表1中所列出的抗BACE1抗体的抗体的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:151至156的HVR-H1序列;选自SEQ ID NO:172至175的HVR-H2序列;以及选自SEQ ID NO:200和201的HVR-H3序列。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:157至171、376、381和382的HVR-H1序列;选自SEQ ID NO:176至199、377、383和405的HVR-H2序列;以及选自SEQ ID NO:202至211、378、379、384和385的HVR-H3序列。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:165、376、381和382的HVR-H1序列;选自SEQ ID NO:179、377和383的HVR-H2序列;以及选自SEQ ID NO:202、378、379、384和385的HVR-H3序列。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含HVR-H1 SEQ ID NO:165;HVR-H2序列SEQ ID NO:179;和HVR-H3序列SEQ ID NO:202。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自抗体6266变体1-15的抗体的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。

[0267] 在一些方面,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含选自表1中所列出的抗BACE1抗体的抗体的至少一个、至少两个或全部三个所选VL HVR序列。在一些实施方案中,本发明提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其包含选自表1中所列出的抗BACE1抗体的抗体的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:212和213的HVR-L1序列;选自SEQ ID NO:219和220的HVR-L2序列;以及选自SEQ ID NO:225至228和248的HVR-L3序列。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:214至218的HVR-L1序列;选自SEQ ID NO:219至224和375的HVR-L2序列;和选自SEQ ID NO:229至247的HVR-L3序列。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含HVR-L1序列SEQ ID NO:215;HVR-L2序列SEQ ID NO:221、223或375;和HVR-L3序列SEQ ID

NO:230。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含HVR-L1序列SEQ ID NO:215;HVR-L2序列SEQ ID NO:221;和HVR-L3序列SEQ ID NO:230。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自抗体6266变体1-15的抗体的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。

[0268] 在另一个方面,抗TfR/BACE1多特异性抗体包含与表1的抗BACE1抗体的VH具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的重链可变结构域(VH)序列。在一些实施方案中,抗TfR/BACE1多特异性抗体包含与选自SEQ ID NO:249至297、352至358和367至374的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的重链可变结构域(VH)序列。在一些实施方案中,抗TfR/BACE1多特异性抗体包含与选自SEQ ID NO:288、352至358和367至374的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的重链可变结构域(VH)序列。在某些实施方案中,相对于参照序列,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VH序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失,但是包含所述序列的抗TfR/BACE1多特异性抗体保留结合BACE1和/或抑制或降低BACE1活性的能力。在某些实施方案中,SEQ ID NO:249至297、352至358和367至374中的任一者中有总计1至10个氨基酸已经被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,取代、插入或缺失发生在HVR以外的区域中(即,在FR中)。任选地,所述抗体包含SEQ ID NO:249至297、352至358和367至374中的任一者中的VH序列,包括所述序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,所述VH包含表1中所列出的抗BACE1抗体的一、二或三个HVR。在一些实施方案中,所述VH包含选自SEQ ID NO:151至156的HVR-H1序列;选自SEQ ID NO:172至175的HVR-H2序列;以及选自SEQ ID NO:200和201的HVR-H3序列。在一些实施方案中,所述VH包含选自SEQ ID NO:157至171、376、381和382的HVR-H1序列;选自SEQ ID NO:176至199、377、383和405的HVR-H2序列;以及选自SEQ ID NO:202至211、378、379、384和385的HVR-H3序列。在一些实施方案中,所述VH包含选自SEQ ID NO:165、376、381和382的HVR-H1序列;选自SEQ ID NO:179、377和383的HVR-H2序列;以及选自SEQ ID NO:202、378、379、384和385的HVR-H3序列。在一些实施方案中,所述VH包含HVR-H1 SEQ ID NO:165;HVR-H2序列SEQ ID NO:179;和HVR-H3序列SEQ ID NO:202。在一些实施方案中,所述VH包含选自抗体6266变体1-15的抗体的HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3。

[0269] 在另一个方面,抗TfR/BACE1多特异性抗体包含与表1的抗BACE1抗体的VL具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的轻链可变结构域(VL)序列。在另一个方面,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含与选自SEQ ID NO:298至328、345至351和359至366的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的轻链可变结构域(VL)。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含与选自SEQ ID NO:306、345至351和359至366的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的轻链可变结构域(VL)。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含与SEQ ID NO:306的氨基酸

序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的轻链可变结构域(VL)。在某些实施方案中,相对于参照序列,具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的VL序列含有取代(例如保守取代)、插入或缺失,但是包含所述序列的抗TfR/BACE1多特异性抗体保留结合BACE1和/或抑制或降低BACE1活性的能力。在某些实施方案中,SEQ ID NO:298至328、345至351和359至366中的任一者中有总计1至10个氨基酸已经被取代、插入和/或缺失。在某些实施方案中,取代、插入或缺失发生在HVR以外的区域中(即,在FR中)。任选地,所述抗体包含SEQ ID NO:298至328、345至351和359至366中的任一者中的VL序列,包括所述序列的翻译后修饰。在一个特定实施方案中,所述VL包含表1中所列出的抗BACE1抗体的一、二或三个HVR。在一些实施方案中,所述VL包含选自SEQ ID NO:212和213的HVR-L1序列;选自SEQ ID NO:219和220的HVR-L2序列;以及选自SEQ ID NO:225至228和248的HVR-L3序列。在一些实施方案中,所述VL包含选自SEQ ID NO:214至218的HVR-L1序列;选自SEQ ID NO:219至224和375的HVR-L2序列;和选自SEQ ID NO:229至247的HVR-L3序列。在一些实施方案中,所述VL包含HVR-L1序列SEQ ID NO:215;HVR-L2序列SEQ ID NO:221、223或375;和HVR-L3序列SEQ ID NO:230。在一些实施方案中,所述VL包含HVR-L1序列SEQ ID NO:215;HVR-L2序列SEQ ID NO:221;和HVR-L3序列SEQ ID NO:230。在一些实施方案中,所述VL包含选自抗体6266变体1-15的抗体的HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3。

[0270] 在另一个方面,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含如以上提供的任何实施方案中的VH和如以上提供的任何实施方案中的VL。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:249至256的VH序列和选自SEQ ID NO:298至302的VL序列。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:257至297、352至358和367至374的VH序列以及选自SEQ ID NO:303至328、345至351和359至366的VL序列。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含表1中所列出的抗BACE1抗体的VH和VL。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自SEQ ID NO:288、352至358和367至374的VH序列以及选自SEQ ID NO:306、345至351和359至366的VL序列。在一些实施方案中,所述抗体包含分别为SEQ ID NO:288和SEQ ID NO:306的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一些实施方案中,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体,其中所述抗体包含选自抗体6266变体1-15的抗体的VH和VL。

[0271] 在另一个方面,本发明提供了一种多特异性抗体,其与本文中所提供的抗BACE1抗体,诸如表1中所列出的抗BACE1抗体结合相同表位。举例来说,在某些实施方案中,提供了一种抗体,其与包含选自SEQ ID NO:249至256的VH序列和选自SEQ ID NO:298至302的VL序列的抗BACE1抗体结合相同表位。在某些实施方案中,提供了一种抗体,其与包含选自SEQ ID NO:257至297、352至358和367至374的VH序列和选自SEQ ID NO:303至328、345至351和359至366的VL序列的抗BACE1抗体结合相同表位。在某些实施方案中,提供了一种抗体,其与包含分别为SEQ ID NO:288和SEQ ID NO:306的VH和VL序列的抗BACE1抗体结合相同表位。

[0272] 在另一个实施方案中,提供了一种多特异性抗体,其与本文中所描述的任何抗BACE1抗体竞争结合(例如,结合相同表位)。

[0273] 在本发明的另一个方面,根据任何以上实施方案的抗TfR/BACE1多特异性抗体的抗BACE1臂是单克隆抗体,包括嵌合或人抗体。在一些实施方案中,抗体是抗体片段,例如Fv、Fab、Fab'、scFv、双功能抗体或F(ab')₂片段。在另一个实施方案中,所述抗体是全长抗体,例如完整IgG1抗体或如本文中所定义的其他抗体类别或同种型。

[0274] 在另一个方面,根据任何以上实施方案的抗TfR/BACE1多特异性抗体可以并入如下部分1-7中所描述的任何特征(单独或组合)。

[0275] 1. 抗体亲和力

[0276] 在某些实施方案中,本文中所提供的抗体具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 、 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 0.1\text{nM}$ 、 $\leq 0.01\text{nM}$ 或 $\leq 0.001\text{nM}$ (例如 10^{-8}M 或更小,例如 10^{-8}M 至 10^{-13}M ,例如 10^{-9}M 至 10^{-13}M)的解离常数(Kd)。

[0277] 在本发明的某些方面,本发明的抗TfR/BACE1多特异性抗体的“低亲和力”抗TfR臂是基于例如实施例5和以下文献中的结果加以选择:Atwal等,Sci.Transl.Med.3,84ra43(2011);和Yu等,Sci.Transl.Med.2011年5月25日:第3卷,第84期,第84ra44页,表明此类针对TfR的较低亲和力抗体在脑/CNS中呈现出改善的CNS(例如脑)摄取和/或持续性。为了鉴定此类低亲和力抗体,可利用多种用于测量抗体亲和力的测定,包括但不限于:斯卡查德分析和表面等离子体共振技术(例如使用BIACORE®)。根据本发明的一些实施方案,所述抗体对人或灵长类TfR具有约5nM,或约20nM,或约100nM至约50 μM 或至约30 μM 或至约10 μM 或至约1 μM 或至约500nM的亲和力。因此,所述亲和力可以在约5nM至约50 μM 范围内,或在约20nM至约30 μM 范围内,或在约30nM至约30 μM 范围内或在约50nM至约1 μM 范围内,或在约100nM至约500nM范围内,例如,如通过斯卡查德分析或BIACORE®所测量。在本发明的另一个实施方案中,所述抗体具有小于1分钟、小于2分钟、小于3分钟、小于四分钟、小于5分钟或小于10分钟至约20分钟或至约30分钟的从TfR的解离半衰期,如通过竞争结合分析或BIACORE®所测量。

[0278] 因此,本发明提供了一种制造可用于转运神经系统病症药物越过血脑屏障的抗体的方法,所述方法包括从一组针对TfR的抗体中选择一种抗体,因为其对TfR的亲和力在约5nM或约20nM或约100nM至约50 μM 或至约30 μM 或至约10 μM 或至约1 μM 或至约500nM范围内。因此,所述亲和力可以在约5nM至约50 μM 范围内,或在约20nM至约30 μM 范围内,或在约30nM至约30 μM 范围内,或在约50nM至约1 μM 范围内,或在约100nM至约500nM范围内,例如,如通过斯卡查德分析或BIACORE®所测量。如本领域技术人员应理解,由于例如空间位阻或甚至由于一个结合臂消除(如果抗体被制成具有多特异性,其中一个或多个臂与不同于该抗体的原始靶标的抗原结合),所以使异源分子/化合物与抗体缀合通常将降低所述抗体对其靶标的亲和力。在一些实施方案中,本发明的与抗BACE1缀合的TfR特异性低亲和力抗体对TfR具有如通过BIACORE测量的约30nM的Kd。在另一个实施方案中,本发明的与BACE1缀合的TfR特异性低亲和力抗体对TfR具有如通过BIACORE测量的约600nM的Kd。在另一个实施方案中,本发明的与BACE1缀合的TfR特异性低亲和力抗体对TfR具有如通过BIACORE测量的约20 μM 的Kd。在另一个实施方案中,本发明的与BACE1缀合的TfR特异性低亲和力抗体对TfR具有如通过BIACORE测量的约30 μM 的Kd。

[0279] 在一些实施方案中,通过放射性标记的抗原结合测定(RIA)来测量Kd。在一些实施方案中,用目标抗体的Fab形式和其抗原来进行RIA。举例来说,通过在存在未经标记的抗原

的滴定系列的情况下,以最低浓度的经(^{125}I)标记的抗原使Fab平衡,然后用经抗Fab抗体涂布的板来俘获已结合的抗原来测量Fab对抗原的溶液结合亲和力(参见例如Chen等, J.Mol.Biol.293:865-881(1999))。为了确定用于测定的条件,将MICROTITER[®]多孔板(Thermo Scientific)用含5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 捕获抗Fab抗体(Cappel Labs)的50mM碳酸钠(pH 9.6)涂布过夜,并且随后用含2% (w/v)牛血清白蛋白的PBS在室温(约23 $^{\circ}\text{C}$)下阻断二至五小时。在非吸附板(Nunc编号269620)中,将100pM或26pM [^{125}I]-抗原与目标Fab的连续稀释液混合(例如,按照Presta等, Cancer Res.57:4593-4599(1997)中对抗VEGF抗体Fab-12的评价)。然后将目标Fab孵育过夜;然而,所述孵育可以持续更长的周期(例如,约65小时)以确保达到平衡。此后,将混合物转移至捕获板以便在室温下孵育(例如一小时)。然后移出溶液并且用含0.1%聚山梨酸酯20(TWEEN-20[®])的PBS将所述板洗涤八次。当所述板已经干燥时,加入150 μl /孔的闪烁剂(MICROSCINT-20[™];Packard),并且将所述板在TOPCOUNT[™] γ 计数器(Packard)上计数十分钟。选择产生小于或等于最大结合的20%的各Fab浓度以用于竞争性结合测定中。

[0280] 在一些方面,所述RIA是斯卡查德分析。举例来说,可以使用乳过氧化物酶法(Bennett和Horuk, Methods in Enzymology 288pg.134-148(1997))将目标抗TfR抗体碘化。使用NAP-5柱通过凝胶过滤来纯化放射性标记的抗TfR抗体以使其不含游离 $^{125}\text{I}-\text{Na}$,并且测量其比活性。将50 μL 含有固定浓度的碘化抗体和递减浓度的经连续稀释的未标记抗体的竞争反应混合物放入96孔板中。在37 $^{\circ}\text{C}$ 下,在5% CO_2 中,在由补充有10% FBS、2mM L-谷氨酰胺和1 $\times$ 青霉素-链霉素的杜尔贝科氏改良伊格尔氏培养基(DMEM) (Genentech)组成的生长培养基中培养暂时表达TfR的细胞。使用Sigma细胞解离溶液使细胞从培养皿脱离,并且用结合缓冲液(含1%牛血清白蛋白、50mM HEPES pH 7.2和0.2%叠氮化钠的DMEM)洗涤。将洗涤过的细胞以200,000个细胞/0.2mL结合缓冲液的近似密度加入到含有50 μL 竞争反应混合物的96孔板中。未标记的抗体在含细胞的竞争反应中的最终浓度是变化的,开始时是1000nM,然后通过1:2倍稀释递减10种浓度,并且包括零添加、仅缓冲液的样本。测定含细胞的竞争反应物的各未标记抗体浓度,一式三份。在室温下将含细胞的竞争反应物孵育2小时。在2小时孵育之后,将竞争反应物转移至过滤板并且用结合缓冲液洗涤四次,以分离游离的碘化抗体与结合的碘化抗体。通过 γ 计数器对过滤器进行计数,并且使用Munson和Rodbard(1980)的拟合算法来评估结合数据,以确定抗体的结合亲和力。

[0281] 可以如下进行使用本发明的组合物的示例性BIACORE[®]分析。使用表面等离子体共振测定使用BIACORE[®]-2000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)在25 $^{\circ}\text{C}$ 下使用抗人Fc试剂盒(BIAcore Inc., Piscataway, NJ)来测量Kd。简言之,根据供应商的说明书用N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)-碳化二亚胺盐酸盐(EDC)和N-羟基-琥珀酰亚胺(NHS)激活羧甲基化右旋糖苷生物传感器芯片(CM5, BIAcore, Inc.)。用10mM乙酸钠pH 4.0将抗人Fc抗体稀释至50 $\mu\text{g}/\text{ml}$,然后以5 $\mu\text{l}/\text{min}$ 的流速注入,以实现约10000个应答单位(RU)的偶联蛋白质。在注入抗体后,注入1M乙醇胺以阻断未反应的基团。对于动力学测量,将单特异性或多特异性抗TfR抗体变体注入HBS-P中至达到约220RU,然后在25 $^{\circ}\text{C}$ 下以约30 $\mu\text{l}/\text{min}$ 的流速将MuTfR-His的两倍连续稀释液(0.61nM至157nM)注入HBS-P中。使用简单一对朗缪尔结合模型(BIACORE[®]评估软件版本3.2),通过同时拟合缔合和解离传感图来计算缔合速率(kon)和解离速率(koff)。平衡解离常数(Kd)计算为比率koff/kon。参见例如Chen等,

J.Mol.Biol.293:865-881(1999)。

[0282] 根据另一个实施方案,使用表面等离子体共振测定以BIACORE®-2000装置(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)在25℃下使用抗人Fc试剂盒(BiAcore Inc., Piscataway, NJ)测量K_d。简言之,根据供应商的说明书用N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亚胺盐酸盐(EDC)和N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)激活羧甲基化右旋糖苷生物传感器芯片(CM5, BIACORE, Inc.)。用10mM乙酸钠pH 4.0将抗人Fc抗体稀释至50μg/ml,然后以5μl/min的流速注入,以实现约10000个应答单位(RU)的偶联蛋白质。在注入抗体后,注入1M乙醇胺以阻断未反应的基团。对于动力学测量,将抗TfR抗体变体注入HBS-P中至达到约220RU,然后在25℃下以约30μl/min的流速将TfR-His的两倍连续稀释液(0.61nM至157nM)注入HBS-P中。使用简单一对一朗缪尔结合模型(BIACORE®评估软件版本3.2)通过同时拟合缔合和解离传感图来计算缔合速率(k_{on})和解离速率(k_{off})。平衡解离常数(K_d)计算为比率k_{off}/k_{on}。参见例如Chen等,J.Mol.Biol.293:865-881(1999)。

[0283] 本领域中已知若干种确定给定化合物的IC₅₀的方法;常用方法是进行竞争结合测定,诸如本文中所描述的那种。一般来说,高IC₅₀指示需要更多抗体以抑制已知配体的结合,并且因此所述抗体对该配体的亲和力相对较低。反之,低IC₅₀指示需要较少的抗体以抑制已知配体的结合,并且因此所述抗体对该配体的亲和力相对较高。

[0284] 用于测量IC₅₀的示例性竞争性ELISA测定是这样的测定,其中将递增浓度的抗TfR或抗TfR/脑抗原(即,抗TfR/BACE1)变体抗体用于与生物素化的已知抗TfR抗体竞争结合TfR。在用含2.5μg/ml经过纯化的鼠TfR胞外结构域的PBS在4℃下涂布过夜的Maxisorp板(Neptune, N.J.)中进行抗TfR竞争ELISA。用PBS/0.05%Tween 20洗涤所述板,并且使用含Superblock阻断缓冲液的PBS(Thermo Scientific, Hudson, NH)阻断。将每一种个别抗TfR或抗TfR/脑抗原(即,抗TfR/BACE1)的滴定液(1:3连续稀释)与生物素化的已知抗TfR(0.5nM最终浓度)组合,并且在室温下加入板中后维持1小时。用PBS/0.05%Tween 20洗涤所述板,并且将HRP-链霉素蛋白(Southern Biotech, Birmingham)加入所述板中,并且在室温孵育1小时。用PBS/0.05%Tween 20洗涤所述板,并且使用TMB底物(BioFX Laboratories, Owings Mills)检测与所述板结合的生物素化的抗TfR抗体。

[0285] 2. 抗体片段

[0286] 在某些实施方案中,本文中所提供的抗体是抗体片段。抗体片段包括但不限于Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv和scFv片段,以及以下所描述的其他片段。关于某些抗体片段的综述,参见Hudson等,Nat.Med.9:129-134(2003)。关于scFv片段的综述,参见例如Pluckthün, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,第113卷,Rosenburg和Moore编,(Springer-Verlag, New York),第269-315页(1994);还参见WO 93/16185;和美国专利No.5,571,894和5,587,458。关于包含拯救受体结合表位残基和具有增加的体内半衰期的Fab和F(ab')₂片段的讨论,参见美国专利No.5,869,046。

[0287] 双功能抗体是具有两个抗原结合位点的抗体片段,其可以是二价或双特异性的。参见例如EP 404,097;WO 1993/01161;Hudson等,Nat.Med.9:129-134(2003);和Hollinger等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993)。三功能抗体和四功能抗体也描述于Hudson等,Nat.Med.9:129-134(2003)中。

[0288] 单结构域抗体是包含抗体的全部或部分重链可变结构域或者全部或部分轻链可

变结构域的抗体片段。在某些实施方案中,单结构域抗体是人单结构域抗体(Domantis, Inc., Waltham, MA; 参见例如美国专利号No. 6,248,516B1)。

[0289] 可以通过多种技术制造抗体片段,包括但不限于完整抗体的蛋白水解消化以及通过重组宿主细胞(例如大肠杆菌或噬菌体)产生,如本文中所描述。

[0290] 3. 嵌合和人源化抗体

[0291] 在某些实施方案中,本文中所提供的抗体是嵌合抗体。某些嵌合抗体描述于例如美国专利No. 4,816,567和Morrison等,Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)中。在一个实例中,嵌合抗体包含非人可变区(例如来源于小鼠、大鼠、仓鼠、兔或诸如猴之类的非人灵长类的可变区)和人恒定区。本文中的目标嵌合抗体包括“灵长类化”抗体,该抗体包含来源于非人灵长类(例如古猿猴,诸如狒狒、恒河猴或食蟹猴)的可变结构域抗原结合序列以及人恒定区序列(美国专利No. 5,693,780)。在另一个实例中,嵌合抗体是类别或亚类已经从亲本抗体的类别或亚类发生变化的“类别转变”抗体。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[0292] 在某些实施方案中,嵌合抗体是人源化抗体。典型地,非人抗体经人源化以降低对人的免疫原性,同时保持亲本非人抗体的特异性和亲和力。一般来说,人源化抗体包含一个或多个可变结构域,其中HVR,例如CDR(或其部分)来源于非人抗体,且FR(或其部分)来源于人抗体序列。人源化抗体任选地还将包含人恒定区的至少一部分。在一些实施方案中,人源化抗体中的一些FR残基被来自非人抗体(例如HVR残基所来源的抗体)的相应残基取代,例如以恢复或提高抗体特异性或亲和力。

[0293] 人源化抗体和其制造方法综述于例如Almagro和Fransson,Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)中,并且进一步描述于例如以下文献中:Riechmann等,Nature 332:323-329 (1988); Queen等,Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); 美国专利No. 5,821,337、7,527,791、6,982,321和7,087,409; Kashmiri等,Methods 36:25-34 (2005) (描述特异性决定区(SDR)移植); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (描述“表面重整”); Dall'Acqua等,Methods 36:43-60 (2005) (描述“FR改组”); 以及Osborn等,Methods 36:61-68 (2005) 和Klimka等,Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (描述用于FR改组的“导向选择”方法)。

[0294] 可用于人源化的人骨架区包括但不限于:使用“最佳拟合”法选择的骨架区(参见例如Sims等,J. Immunol. 151:2296 (1993)); 来源于轻链或重链可变区的特定亚组的人抗体共有序列的骨架区(参见例如Carter等,Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); 和Presta等,J. Immunol., 151:2623 (1993)); 人成熟(体细胞突变)骨架区或人种系骨架区(参见例如Almagro和Fransson,Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)); 以及来源于筛选FR文库的骨架区(参见例如Baca等,J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) 和Rosok等,J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996))。

[0295] 4. 人抗体

[0296] 在某些实施方案中,本文中所提供的抗体是人抗体。可使用本领域中已知的各种技术来产生人抗体。人抗体总体上描述于van Dijk和van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5:368-74 (2001) 和Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)中。

[0297] 可以通过向已经被修饰以便响应于抗原激发而产生完整人抗体或具有人可变区的完整抗体的转基因动物施用免疫原来制备人抗体。这样的动物典型地含有全部或一部分人免疫球蛋白基因座,其替换内源免疫球蛋白基因座,或存在于染色体外或随机整合至动物染色体中。在这样的转基因小鼠中,内源免疫球蛋白基因座一般已经被灭活。关于从转基因动物获得人抗体的方法的综述,参见Lonberg, *Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。还参见例如描述XENOMOUSE™技术的美国专利No. 6,075,181和6,150,584;描述HUMAB®技术的美国专利No. 5,770,429;描述K-MOUSE®技术的美国专利No. 7,041,870;和描述VELOCIMOUSE®技术的美国专利申请公布No. US2007/0061900。由这些动物产生的完整抗体的人可变区可以进行进一步修饰,例如通过与不同的人恒定区组合。

[0298] 人抗体还可以通过基于杂交瘤的方法来制造。已经描述了用于产生人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人杂骨髓瘤细胞系。(参见例如Kozbor *J. Immunol.*, 133:3001 (1984); Brodeur等, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, 第51-63页 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 和Boerner等, *J. Immunol.*, 147:86 (1991)。) Li等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) 中也描述了通过人B细胞杂交瘤技术产生的人抗体。额外的方法包括例如以下文献中所描述的那些:美国专利No. 7,189,826 (描述由杂交瘤细胞系产生单克隆人IgM抗体) 及Ni, *Xiandai Mianyixue*, 26(4):265-268 (2006) (描述人-人杂交瘤)。以下文献中也描述了人杂交瘤技术 (Trioma技术): Vollmers和Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005); 以及Vollmers和Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)。

[0299] 还可以通过分离选自人源噬菌体展示文库的Fv克隆可变结构域序列来产生人抗体。然后将这样的可变结构域序列与所需的人恒定结构域组合。以下描述了用于从抗体文库选择人抗体的技术。

[0300] 5. 文库来源的抗体

[0301] 可以通过在组合文库中筛选具有所需一种或多种活性的抗体来分离本发明抗体。举例来说,本领域中已知多种用于产生噬菌体展示文库和在这些文库中筛选具有所需结合特征的抗体的方法。这些方法综述于例如Hoogenboom等, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等编, Human Press, Totowa, NJ, 2001) 中, 并且进一步描述于例如以下文献中: McCafferty等, *Nature* 348:552-554; Clackson等, *Nature* 352:624-628 (1991); Marks等, *J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992); Marks和Bradbury, *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo编, Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu等, *J. Mol. Biol.* 338(2):299-310 (2004); Lee等, *J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004); 和Lee等, *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132 (2004)。

[0302] 在某些菌体展示方法中, VH和VL基因谱系是通过聚合酶链式反应 (PCR) 分别克隆并且随机重组在噬菌体文库中, 然后可以如Winter等, *Ann. Rev. Immunol.*, 12:433-455 (1994) 中所描述对抗原结合噬菌体进行筛选。噬菌体典型地呈现单链Fv (scFv) 片段或Fab片段形式的抗体片段。来自免疫来源的文库无需构建杂交瘤便可提供针对免疫原的高亲和力抗体。替代地, 可以克隆天然谱系 (例如从人) 以便在无任何免疫的情况下提供针对多种

非自体抗原还有自体抗原的抗体的单一来源,如Griffiths等,EMBO J,12:725-734 (1993) 所描述。最后,还可以通过从干细胞克隆未重排的V基因区段,并且使用含有随机序列的PCR 引物来编码高变CDR3区而且实现体外重排来合成制得天然文库,如Hoogenboom和Winter, J.Mol.Biol.,227:381-388 (1992) 所描述。描述人抗体噬菌体文库的专利公布包括例如:美国专利No.5,750,373以及美国专利公布No.2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936和2009/0002360。

[0303] 从人抗体文库分离的抗体或抗体片段在本文中被视为人抗体或人抗体片段。

[0304] 6. 多特异性抗体

[0305] 在某些实施方案中,本文中所提供的抗体是多特异性抗体,例如双特异性抗体。多特异性抗体是对至少两个不同的位点具有结合特异性的单克隆抗体。在某些实施方案中,一种结合特异性是针对TfR,而另一种是针对BACE1。双特异性抗体还可以用于将细胞毒性剂定位在表达TfR的细胞。双特异性抗体可以制备为全长抗体或抗体片段。

[0306] 用于制造多特异性抗体的技术包括但不限于具有不同的特异性的两个免疫球蛋白重链-轻链对的重组共表达(参见Milstein和Cuello,Nature 305:537 (1983));WO 93/08829;和Traunecker等,EMBO J.10:3655 (1991))以及“钮入孔”工程改造(参见例如美国专利No.5,731,168)。还可以通过以下方法制造多特异性抗体:工程改造用于制备抗体Fc异二聚分子的静电导引作用(WO 2009/089004A1);使两种或更多种抗体或片段交联(参见例如美国专利No.4,676,980,以及Brennan等,Science,229:81 (1985));使用亮氨酸拉链来产生双特异性抗体(参见例如Kostelny等,J.Immunol.,148 (5):1547-1553 (1992));使用“双功能抗体”技术来制造双特异性抗体片段(参见例如Hollinger等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,90:6444-6448 (1993));以及使用单链Fv (sFv) 二聚体(参见例如Gruber等,J.Immunol.,152:5368 (1994));以及如例如Tutt等,J.Immunol.147:60 (1991) 中所描述来制备三特异性抗体。

[0307] 本文中还包括具有三个或更多个功能抗原结合位点的工程改造抗体,包括“章鱼抗体”或“双可变结构域免疫球蛋白”(DVD) (参见例如US 2006/0025576A1,和Wu等,Nature Biotechnology (2007))。

[0308] 本文的抗体或片段还包括包含结合TfR以及诸如BACE1之类的另一个不同的抗原的抗原结合位点的“双重作用Fab”或“DAF” (参见例如US 2008/0069820)。

[0309] 根据本发明的一些实施方案,“偶联”通过产生多特异性抗体(例如双特异性抗体)来实现。多特异性抗体是对至少两个不同抗原或表位具有结合特异性的单克隆抗体。在一些实施方案中,所述多特异性抗体包含结合TfR的第一抗原结合位点和结合脑抗原的第二抗原结合位点,所述脑抗原如 β -分泌酶1 (BACE1) 或A β 以及本文中所公开的其他脑抗原。

[0310] 被这些多特异性/双特异性抗体结合的示例性脑抗原是BACE1,并且与其结合的示例性抗体是本文中的表1中所列出的抗体,诸如抗体6266。

[0311] 钮入孔

[0312] 使用钮入孔作为产生多特异性抗体的方法描述于例如以下文献中:美国专利No.5,731,168;WO2009/089004;US2009/0182127;US2011/0287009;Marvin和Zhu,Acta Pharmacol.Sin. (2005) 26 (6):649-658;以及Kontermann (2005) Acta Pharmacol.Sin.,26:1-9。以下提供了简要非限制性论述。

[0313] “突起”是指至少一个氨基酸侧链从第一多肽的界面上突出并且因此可位于相邻界面(即,第二多肽的界面)上的互补凹穴中以便稳定异源二聚体,并且从而有利于例如异源二聚体形成超过同源二聚体形成。突起可以存在于原始界面上,或可以用合成的方式引入(例如通过改变编码所述界面的核酸)。在一些实施方案中,改变编码第一多肽的界面的核酸以编码突起。为了实现这个目的,将编码第一多肽的界面中的至少一个“原始”氨基酸残基的核酸置换为编码至少一个侧链体积大于原始氨基酸残基的“输入”氨基酸残基的核酸。应了解,可能存在超过一个原始残基和相应的输入残基。各种氨基酸残基的侧链体积示于例如US2011/0287009的表1中。用于引入“突起”的突变可以被称为“钮突变”。

[0314] 在一些实施方案中,用于形成突起的输入残基是选自精氨酸(R)、苯丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)和色氨酸(W)的天然存在的氨基酸残基。在一些实施方案中,输入残基是色氨酸或酪氨酸。在一些实施方案中,用于形成突起的原始残基具有小侧链体积,诸如丙氨酸、天冬酰胺酸、天冬氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸或缬氨酸。

[0315] “凹穴”是指从第二多肽的界面凹陷并且因此可以容纳第一多肽的相邻界面上的相应突起的至少一氨基酸侧链。凹穴可以存在于原始界面上,或者可以用合成的方式引入(例如通过改变编码所述界面的核酸)。在一些实施方案中,改变编码第二多肽的界面的核酸以编码凹穴。为了实现这个目的,将编码第二多肽的界面中的至少一个“原始”氨基酸残基的核酸置换为编码至少一个侧链体积小于原始氨基酸残基的“输入”氨基酸残基的DNA。应了解,可能存在超过一个原始残基和相应的输入残基。在一些实施方案中,用于形成凹穴的输入残基是选自丙氨酸(A)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)和缬氨酸(V)的天然存在的氨基酸残基。在一些实施方案中,输入残基是丝氨酸、丙氨酸或苏氨酸。在一些实施方案中,用于形成凹穴的原始残基具有大侧链体积,诸如酪氨酸、精氨酸、苯丙氨酸或色氨酸。用于引入“凹穴”的突变可以称为“孔突变”。

[0316] 突起“可位于”凹穴中,这意味着突起和凹穴分别在第一多肽和第二多肽的界面上的空间定位,且突起和凹穴的大小使得突起可以位于凹穴中而不显著干扰第一多肽与第二多肽在界面上的正常缔合。因为诸如Tyr、Phe和Trp之类的突起典型地并不垂直于界面的轴线而延伸且具有优选的构型,所以在一些情况下,突起与相应凹穴的对准可能依赖于基于三维结构(诸如通过X射线结晶学或核磁共振(NMR)所获得的那个)对突起/凹穴配对进行建模。这可以使用本领域中被广泛接受的技术来实现。

[0317] 在一些实施方案中,IgG1恒定区中的钮突变是T366W。在一些实施方案中,IgG1恒定区中的孔突变包括选自T366S、L368A和Y407V的一个或多个突变。在一些实施方案中,IgG1恒定区中的孔突变包括T366S、L368A和Y407V。SEQ ID NO:391和393示出了具有钮突变(除了本文中所论述的LALAPG和LALAPG.YTE)的示例性IgG1恒定区。SEQ ID NO:390和392示出了具有孔突变(除了本文中所论述的LALAPG和LALAPG.YTE)的示例性IgG1恒定区。

[0318] 在一些实施方案中,IgG4恒定区中的钮突变是T366W。在一些实施方案中,IgG4恒定区中的孔突变包括选自T366S、L368A和Y407V的一个或多个突变。在一些实施方案中,IgG4恒定区中的孔突变包括T366S、L368A和Y407V。

[0319] 7. 抗体变体

[0320] 在某些实施方案中,涵盖本文中所提供的抗体的氨基酸序列变体。举例来说,可能需要改善抗体的结合亲和力和/或其他生物性质。抗体的氨基酸序列变体可以通过向编码

所述抗体的核苷酸序列中引入适当的修饰或通过肽合成来制备。此类修饰包括例如抗体的氨基酸序列内的残基的缺失和/或插入和/或取代。可以对缺失、插入和取代进行任何组合以获得最终构建体,条件是最终构建体具有所期望的特征,例如抗原结合。

[0321] a) 取代、插入和缺失变体

[0322] 在某些实施方案中,提供了具有一个或多个氨基酸取代的抗体变体。用于取代诱变的目标位点包括HVR和FR。保守取代示于表2中标题“优选取代”下。更多实质性变化提供于表2中标题“示例性取代”下,并且如以下关于氨基酸侧链类别进一步描述。可以将氨基酸取代引入目标抗体中并且筛选具有所期望的活性,例如保持/提高的抗原结合、降低的免疫原性或提高的ADCC或CDC的产物。

[0323] 表2

原始残基	示例性取代	优选取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正亮氨酸	Leu
Leu (L)	正亮氨酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
原始残基	示例性取代	优选取代
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正亮氨酸	Leu

[0325] 氨基酸可以根据共同的侧链性质进行分组:

[0326] (1) 疏水性: 正亮氨酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile;

[0327] (2) 中性亲水性: Cys、Ser、Thr、Asn、Gln;

[0328] (3) 酸性: Asp、Glu;

[0329] (4) 碱性: His、Lys、Arg;

[0330] (5) 影响链取向的残基:Gly、Pro;

[0331] (6) 芳香族:Trp、Tyr、Phe。

[0332] 非保守取代将需要将这些类别之一的成员交换成另一个类别。

[0333] 一种类型的取代变体涉及取代亲本抗体(例如人源化或人抗体)的一个或多个高变区残基。一般来说,选择用于进一步研究的所得一种或多种变体相对于亲本抗体将在某些生物学性质方面有所改变(例如改善)(例如增加的亲和力、降低的免疫原性)和/或将基本上保留亲本抗体的某些生物学性质。示例性取代变体是亲和力成熟抗体,其可以例如使用基于噬菌体展示的亲和力成熟技术(诸如本文中所描述的那些)而方便地产生。简单来说,使一个或多个HVR残基突变并且使变体抗体展现在噬菌体上并筛选特定生物学活性(例如结合亲和力)。

[0334] 可以在HVR中进行改变(例如取代),例如以提高抗体亲和力。此类改变可以在HVR“热点”,即,由在体细胞成熟过程中以高频率进行突变的密码子编码的残基和/或接触抗原的残基(参见例如Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))中进行,测试所得变体VH或VL的结合亲和力。通过构建二级文库并且从其中再选择来实现亲和力成熟已描述于例如Hoogenboom等, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等编, Human Press, Totowa, NJ, (2001))中。在亲和力成熟的一些实施方案中,通过多种方法(例如易错PCR、链改组或寡核苷酸定向诱变)中的任一种将多样性引入选择用于成熟的可变基因中。然后创建二级文库。然后筛选所述文库以鉴别具有所期望的亲和力的任何抗体变体。引入多样性的另一种方法涉及HVR定向方法,其中使若干个HVR残基(例如一次4-6个残基)随机化。可以例如使用丙氨酸扫描诱变或建模来特异性地鉴别参与抗原结合的HVR残基。具体来说,通常靶向CDR-H3和CDR-L3。

[0335] 在某些实施方案中,取代、插入或缺失可以发生在一个或多个HVR内,只要此类改变基本上不降低抗体结合抗原的能力即可。举例来说,可以在HVR中进行基本上不降低结合亲和力的保守变化(例如,如本文中所提供的保守取代)。此类变化可以例如在HVR中的抗原接触残基以外。在以上所提供的变体VH和VL序列的某些实施方案中,各HVR未改变或含有不超过一个、两个或三个氨基酸取代。

[0336] 可用于鉴别抗体中可以作为诱变靶标的残基或区域的一种方法称为“丙氨酸扫描诱变”,如Cunningham和Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085中所描述。在这种方法中,鉴别一个残基或一组靶残基(例如,带电残基,诸如arg、asp、his、lys和glu)且置换为中性或带负电氨基酸(例如丙氨酸或聚丙氨酸)以确定抗体与抗原的相互作用是否受影响。可以在对初始取代显示功能敏感性的氨基酸位置上引入进一步取代。替代地,或另外,使用抗原-抗体复合物的晶体结构来鉴别抗体与抗原之间的接触点。此类接触残基和相邻残基可以作为取代候选物而被靶向或消除。可以筛选变体以确定其是否含有所期望的性质。

[0337] 氨基酸序列插入包括长度在一个残基至含有一百个或更多个残基的多肽范围内的氨基末端和/或羧基末端融合体,以及具有单个或多个氨基酸残基的序列内插入物。末端插入物的实例包括具有N末端甲硫氨酰基残基的抗体。抗体分子的其他插入变体包括抗体的N末端或C末端与可增加所述抗体的血清半衰期的酶(例如用于ADEPT)或多肽的融合体。

[0338] b) 糖基化变体

[0339] 在某些实施方案中,改变本文中所提供的抗体以增加或降低抗体糖基化的程度。

对抗体进行糖基化位点添加或缺失可以通过改变氨基酸序列,从而创建或删除一个或多个糖基化位点而方便地实现。

[0340] 在抗体包含Fc区的情况下,可以改变与其连接的糖。由哺乳动物细胞产生的天然抗体典型地包含一般由N-键联连接至Fc区CH2结构域的Asn297的分支双触角寡糖。参见例如Wright等,TIBTECH15:26-32 (1997)。寡糖可以包括各种糖,例如甘露糖、N-乙酰基葡萄糖胺(GlcNAc)、半乳糖和唾液酸,以及附接至双触角寡糖结构“主干”中的GlcNAc的岩藻糖。在一些实施方案中,可以对本发明的抗体中的寡糖进行修饰以产生具有某些改善性质的抗体变体。

[0341] 在一些实施方案中,提供了具有缺乏(直接或间接)连接至Fc区的岩藻糖的糖结构的抗体变体。举例来说,此类抗体中的岩藻糖的量可以是1%至80%、1%至65%、5%至65%或20%至40%。岩藻糖的量通过计算Asn297处糖链内的岩藻糖平均量相对于与Asn297连接的所有糖结构(例如复合、杂合和高甘露糖结构)的总和来确定,如通过MALDI-TOF质谱法所测量,举例来说,如W0 2008/077546中所描述。Asn297是指位于Fc区中约297位(Fc区残基的Eu编号)上的天冬酰胺残基;然而,Asn297还可能由于抗体中的微小序列变异而位于297位上游或下游约 ± 3 个氨基酸处,即,在294位与300位之间。此类岩藻糖基化变体可以具有改善的ADCC功能。参见例如美国专利公布No.US 2003/0157108 (Presta,L.);US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co.,Ltd)。与“去岩藻糖基化”或“岩藻糖缺乏”抗体变体相关的公布的实例包括:US 2003/0157108;W0 2000/61739;W0 2001/29246;US 2003/0115614;US 2002/0164328;US 2004/0093621;US 2004/0132140;US 2004/0110704;US 2004/0110282;US 2004/0109865;W0 2003/085119;W0 2003/084570;W0 2005/035586;W0 2005/035778;W02005/053742;W02002/031140;Okazaki等,J.Mol.Biol.336:1239-1249 (2004);Yamane-Ohnuki等,Biotech.Bioeng.87:614 (2004)。能够产生去岩藻糖基化抗体的细胞系的实例包括缺乏蛋白质岩藻糖基化的Lec13 CHO细胞(Ripka等,Arch.Biochem.Biophys.249:533-545 (1986);美国专利申请No US 2003/0157108 A1, Presta,L;和W0 2004/056312A1,Adams等,尤其是实施例11);和敲除细胞系,诸如 α -1,6-岩藻糖基转移酶基因FUT8敲除CHO细胞(参见例如Yamane-Ohnuki等,Biotech.Bioeng.87:614 (2004);Kanda,Y.等,Biotechnol.Bioeng.,94 (4):680-688 (2006);以及W02003/085107)。

[0342] 进一步提供具有二等分寡糖的抗体变体,例如,其中连接至抗体Fc区的双触角寡糖被GlcNAc二等分。此类抗体变体可以具有降低的岩藻糖基化和/或改善的ADCC功能。此类抗体变体的实例描述于例如W0 2003/011878 (Jean-Mairet等);美国专利No.6,602,684 (Umana等);以及US 2005/0123546 (Umana等)中。还提供了在连接至Fc区的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体变体。此类抗体变体可以具有改善的CDC功能。此类抗体变体描述于例如W0 1997/30087 (Patel等);W0 1998/58964 (Raju,S.);以及W0 1999/22764 (Raju,S.)中。

[0343] c) Fc区变体

[0344] 在某些实施方案中,可以将一个或多个氨基酸修饰引入本文中所提供的抗体的Fc区中,从而产生Fc区变体。Fc区变体可以包含在一个或多个氨基酸位置上包含氨基酸修饰(例如取代)的人Fc区序列(例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区)。

[0345] 在某些实施方案中,本发明设想了一种具有一些而非所有效应功能的抗体变体,

由此使其成为其中抗体的体内半衰期较为重要但某些效应功能(诸如补体和ADCC)不必要或不利的应用的理想候选物。可以进行体外和/或体内细胞毒性测定以证实CDC和/或ADCC活性的降低/缺失。举例来说,可以进行Fc受体(FcR)结合测定以确保抗体缺乏Fc γ R结合(因此可能缺乏ADCC活性),但保留FcRn结合能力。用于介导ADCC的原代细胞,NK细胞仅表达Fc(RIII,而单核细胞表达Fc(RI、Fc(RII和Fc(RIII。造血细胞上的FcR表达概括在Ravetch和Kinet,Annu.Rev.Immunol.9:457-492(1991)第464页表3中。评估目标分子的ADCC活性的体外测定的非限制性实例描述于美国专利No.5,500,362(参见例如Hellstrom,I.等,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA83:7059-7063(1986))和Hellstrom,I等,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA82:1499-1502(1985);5,821,337(参见Bruggemann,M.等,J.Exp.Med.166:1351-1361(1987))中。替代地,可以采用非放射性测定(参见例如用于流式细胞术的ACTI™非放射性细胞毒性测定(CellTechnology,Inc.,Mountain View,CA;和CytoTox96®非放射性细胞毒性测定(Promega,Madison,WI)。可用于此类测定的效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。替代地,或另外,可以例如在诸如Clynes等,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 95:652-656(1998)中所公开的动物模型中体内评估目标分子的ADCC活性。还可以进行C1q结合测定以证实抗体不能结合C1q且因此缺乏CDC活性。参见例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为了评价补体激活,可以进行CDC测定(参见例如Gazzano-Santoro等,J.Immunol.Methods 202:163(1996);Cragg,M.S.等,Blood101:1045-1052(2003);以及Cragg,M.S.和M.J.Glennie,Blood103:2738-2743(2004))。还可以使用本领域中已知的方法来进行FcRn结合和体内清除率/半衰期测定(参见例如Petkova,S.B.等,Int'l Immunol.18(12):1759-1769(2006))。

[0346] 效应功能有所降低的抗体的非限制性实例包括Fc区残基238、265、269、270、297、327和329中的一个或多个被取代的那些抗体(美国专利No.6,737,056)。此类Fc突变体包括在氨基酸位置265、269、270、297和327中的两个或更多个上具有取代的Fc突变体,包括残基265和297取代成丙氨酸的所谓“DANA”Fc突变体(美国专利No.7,332,581)。

[0347] 描述了与FcR的结合有所改善或受到削弱的某些抗体变体。(参见例如美国专利No.6,737,056;WO 2004/056312;以及Shields等,J.Biol.Chem.9(2):6591-6604(2001)。)

[0348] 在某些实施方案中,抗体变体包含具有一个或多个可以改善ADCC的氨基酸取代(例如在Fc区的位置298、333和/或334(残基的EU编号)上的取代)的Fc区。

[0349] 在一些实施方案中,在Fc区中进行引起C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)改变(即,有所改善或受到削弱)的变化,例如,如美国专利No.6,194,551、WO 99/51642和Idusogie等,J.Immunol.164:4178-4184(2000)中所描述。

[0350] 半衰期有所增加且与负责将母体IgG转移至胎儿的新生儿Fc受体(FcRn)(Guyer等,J.Immunol.117:587(1976)和Kim等,J.Immunol.24:249(1994))的结合有所改善的抗体描述于US2005/0014934A1(Hinton等)中。那些抗体包含其中具有可以改善Fc区与FcRn结合的一个或多个取代的Fc区。此类非限制性Fc变体包括在以下一个或多个Fc区残基处具有取代的变体:238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434,例如对Fc区残基434的取代(美国专利No.7,371,826)。

[0351] 关于Fc区变体的其他实例,还参见Duncan和Winter,Nature322:738-40(1988);美国专利No.5,648,260;美国专利No.5,624,821;和WO 94/29351。

[0352] d) 半胱氨酸工程改造的抗体变体

[0353] 在某些实施方案中,可能需要产生半胱氨酸工程改造的抗体,例如“thioMAb”,其中抗体的一个或多个残基被半胱氨酸残基取代。在具体实施方案中,经过取代的残基出现在抗体中的可及位点处。通过用半胱氨酸取代那些残基,反应性硫醇基借此位于所述抗体的可及位点处并且可以用于使抗体与其他部分(诸如药物部分或接头-药物部分)缀合以产生免疫缀合物,如本文中进一步描述。在某些实施方案中,任何一个或多个以下残基都可以被半胱氨酸取代:轻链的V205(Kabat编号);重链的A118(EU编号);和重链Fc区的S400(EU编号)。可以如例如美国专利No.7,521,541中所描述来产生半胱氨酸工程改造的抗体。

[0354] e) 抗体衍生物

[0355] 在某些实施方案中,本文中所提供的抗体可以经过进一步修饰以含有本领域中已知且容易获得的额外非蛋白质部分。适于对抗体进行衍生化的部分包括但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性实例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纤维素、右旋糖苷、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧杂环戊烷、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或无规共聚物)和右旋糖苷或聚(n-乙烯基吡咯烷酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇和其混合物。聚乙二醇丙醛可能由于其在水中的稳定性而具有制造优势。所述聚合物可以具有任何分子量,并且可以是分支或未分支的。连接至抗体的聚合物数目可以变化,并且如果连接超过一个聚合物,则其可以是相同或不同的分子。一般来说,用于衍生化的聚合物数目和/或类型可以基于多种考虑因素来确定,包括但不限于欲改善的特定抗体性质或功能、抗体衍生物是否将在限定条件下用于疗法中等。

[0356] 在另一个实施方案中,提供了抗体与可以通过曝露于辐射而被选择性地加热的非蛋白质部分的缀合物。在一些实施方案中,非蛋白质部分是碳纳米管(Kam等, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 102:11600-11605(2005))。辐射可以具有任何波长,并且包括但不限于不会伤害普通细胞但会将非蛋白质部分加热至能杀死与抗体-非蛋白质部分邻近的细胞的温度的波长。

[0357] C. 重组方法和组合物

[0358] 可以使用例如美国专利No.4,816,567中所描述的重组方法和组合物来产生抗体。在一些实施方案中,提供了编码本文中所描述的抗TfR/BACE1多特异性抗体的分离的核酸。此类核酸可以编码包含抗体VL的氨基酸序列和/或包含抗体VH的氨基酸序列(例如抗体的轻链和/或重链)。在另一个实施方案中,提供了一种或多种包含此类核酸的载体(例如表达载体)。在另一个实施方案中,提供了一种包含此类核酸的宿主细胞。在一个此类实施方案中,宿主细胞包含(例如已经被转化而具有):(1)包含编码包含抗体VL的氨基酸序列和包含抗体VH的氨基酸序列的核酸的载体,或(2)包含编码包含抗体VL的氨基酸序列的核酸的第一载体和包含编码包含抗体VH的氨基酸序列的核酸的第二载体。在一些实施方案中,宿主细胞是真核的,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或类淋巴细胞(例如Y0、NS0、Sp20细胞)。在一些实施方案中,提供了一种制备抗TfR/BACE1多特异性抗体的方法,其中所述方法包括在适于表达所述抗体的条件下培养如以上所提供的包含编码所述抗体的核酸的宿主细胞,以及任选地从宿主细胞(或宿主细胞培养基)中回收抗体。

[0359] 在一些实施方案中,提供了一种制备多特异性抗体的方法,其中所述方法包括在

适于表达所述抗体的条件下培养包含编码所述多特异性抗体的核酸的宿主细胞,以及任选地从宿主细胞(或宿主细胞培养基)回收所述多特异性抗体。在一些实施方案中,提供了一种制备多特异性抗体的方法,其中所述方法包括在适于表达第一VH/VL单元的条件下培养包含编码多特异性抗体的第一VH/VL单元(包括恒定区(如果有的话),有时被称为“半体”、“半抗体”或“臂”)的核酸的第一宿主细胞,和任选地从宿主细胞(或宿主细胞培养基)中回收所述第一VH/VL单元,以及在适于表达第二VH/VL单元的条件下培养包含编码多特异性抗体的第二VH/VL单元(包括恒定区(如果有的话))的核酸的第二宿主细胞,和任选地从宿主细胞(或宿主细胞培养基)中回收所述第二VH/VL单元。在一些实施方案中,所述方法还包括由分离的第一VH/VL单元和分离的第二VH/VL单元组装所述多特异性抗体。在一些实施方案中,这样的组装可以包括氧化还原步骤以便在两个VH/VL单元(或半体)之间形成分子内二硫键。产生多特异性抗体的非限制性示例性方法描述于例如以下文献中:US 2011/0287009、US2007/0196363、US2007/0178552、美国专利No.5,731,168、W096/027011、W0 98/050431和Zhu等,1997,Protein Science 6:781-788。以下实施例中也描述了非限制性示例性方法。

[0360] 为了重组产生抗TfR/BACE1多特异性抗体,分离编码例如以上所描述的抗体的核酸并且将其插入一种或多种载体中以便在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。此类核酸可以使用常规程序(例如通过使用能够特异性结合编码抗体重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)而容易地分离和测序。

[0361] 适于克隆或表达抗体编码载体的宿主细胞包括本文中所描述的原核或真核细胞。举例来说,可以在细菌中产生抗体,特别是当不需要糖基化和Fc效应功能时。关于在细菌中表达抗体片段和多肽,参见例如美国专利No.5,648,237、5,789,199和5,840,523。(还参见Charlton,Methods in Molecular Biology,第248卷(B.K.C.Lo编,Humana Press,Totowa,NJ,2003),第245-254页,描述在大肠杆菌中表达抗体片段。)在表达之后,可以将抗体从细菌细胞浆分离于可溶性部分中而且可以进一步纯化。

[0362] 除了原核生物以外,诸如丝状真菌或酵母之类的真核微生物也是抗体编码载体的合适的克隆或表达宿主,包括糖基化途径已经被“人源化”,从而产生具有部分或完全人糖基化模式的抗体的真菌和酵母菌株。参见Gerngross,Nat.Biotech.22:1409-1414(2004);和Li等,Nat.Biotech.24:210-215(2006)。

[0363] 适于表达糖基化抗体的宿主细胞还来源于多细胞生物体(无脊椎动物和脊椎动物)。无脊椎动物细胞的实例包括植物细胞和昆虫细胞。已经鉴别了众多可以与昆虫细胞联合使用的杆状病毒菌株,特别是用于转染草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)细胞。

[0364] 植物细胞培养物也可以用作宿主。参见例如美国专利No.5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978和6,417,429(描述用于在转基因植物中产生抗体的PLANTIBODIES™技术)。

[0365] 脊椎动物细胞也可以用作宿主。举例来说,适应在悬浮液中生长的哺乳动物细胞系可能是可用的。有用的哺乳动物宿主细胞系的其他实例是由SV40转化的猴肾CV1细胞系(COS-7);人胚肾细胞系(如例如Graham等,J.Gen Virol.36:59(1977)中所描述的293或293细胞);幼仓鼠肾细胞(BHK);小鼠塞尔托利细胞(如例如Mather,Biol.Reprod.23:243-251(1980)中所描述的TM4细胞);猴肾细胞(CV1);非洲绿猴肾细胞(VERO-76);人宫颈癌细胞

(HELA); 犬肾细胞 (MDCK); 布法罗大鼠肝细胞 (BRL 3A); 人肺细胞 (W138); 人肝细胞 (Hep G2); 小鼠乳腺肿瘤 (MMT 060562); TRI 细胞, 如例如 Mather 等, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383: 44-68 (1982) 中所描述; MRC 5 细胞; 以及 FS4 细胞。其他有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞, 包括 DHFR⁻CHO 细胞 (Urlaub 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 4216 (1980)); 以及骨髓瘤细胞系, 诸如 Y0、NS0 和 Sp2/0。关于适于抗体产生的某些哺乳动物宿主细胞系的综述, 参见例如 Yazaki 和 Wu, *Methods in Molecular Biology*, 第 248 卷 (B.K.C. Lo 编, Humana Press, Totowa, NJ), 第 255-268 页 (2003)。

[0366] D. 测定

[0367] 可以通过本领域中已知的各种测定来鉴别、筛选或表征本文中所提供的抗 TfR/BACE1 多特异性抗体的物理/化学性质和/或生物活性。

[0368] 1. 结合测定和其他测定

[0369] 多种技术可用于测定抗体与 TfR 和/或 BACE1 的结合。一种这样的测定是用于证实结合人 TfR 和/或 BACE1 的能力的酶联免疫吸附测定 (ELISA)。根据这种测定, 将经抗原 (例如重组 TfR 或 BACE1) 涂布的板与包含所述抗体的样本一起孵育, 并且测定抗体与目标抗原的结合。

[0370] 在一些方面, 测试了本发明抗体的抗原结合活性, 例如通过已知的方法, 诸如 ELISA、蛋白质印迹法等。

[0371] 在另一个方面, 可以使用竞争测定来鉴别与任何本发明抗体竞争结合 TfR 和/或 BACE1 的抗体。在某些实施方案中, 这样的竞争抗体结合被任何本发明抗体结合的相同表位 (例如线性或构象表位), 更具体来说, 被如本文中所描述的第 I 类、第 II 类、第 III 类或第 IV 类抗体特异性结合的任何表位 (参见例如实施例 1)。用于对抗体结合的表位进行绘图的详细示例性方法提供于 Morris (1996) “Epitope Mapping Protocols”, *Methods in Molecular Biology* 第 66 卷 (Humana Press, Totowa, NJ) 中。

[0372] 在一种示例性竞争测定中, 在包含第一经标记抗体 (例如本文中所公开的一种或多种抗体) 和正在测试其与所述第一抗体竞争结合抗原的能力的第二未标记抗体的溶液中孵育被固定的 TfR 或 BACE1 (即, 抗原)。所述第二抗体可以存在于杂交瘤上清液中。作为对照, 在包含所述第一经标记抗体但不含所述第二未标记抗体的溶液中孵育经固定的抗原。在允许所述第一抗体与抗原结合的条件下孵育之后, 移除过量未结合抗体, 并且测量与经固定的抗原缔合的标记的量。如果测试样本中与经固定的抗原缔合的标记的量相对于对照样本有所减少, 则表明所述第二抗体与所述第一抗体竞争结合所述抗原。参见 Harlow 和 Lane (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* 第 14 章 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

[0373] 2. 活性测定

[0374] 在一些方面, 提供了用于鉴别具有生物活性的抗体的测定。生物活性可以包括例如转运与抗体缔合/缀合的化合物越过 BBB 进入脑和/或 CNS 中。还提供了在体内和/或体外具有这样的生物活性的抗体。

[0375] 在某些实施方案中, 测试本发明抗体的这种生物活性。

[0376] E. 免疫缀合物

[0377] 本发明还提供了免疫缀合物, 其包含与一种或多种细胞毒性剂的缀合的本文中的

抗体,所述细胞毒性剂诸如化学治疗剂或药物、生长抑制剂、毒素(例如蛋白质毒素;细菌、真菌、植物或动物来源的酶活性毒素;或其片段)或放射性同位素。

[0378] 在一些实施方案中,使本文中的抗体与神经系统病症药物、化学治疗剂和/或显像剂偶联,以便有效地转运所述药物、化学治疗剂和/或显像剂越过BBB。

[0379] 共价缀合可以是直接的或是通过接头。在某些实施方案中,直接缀合是通过构建蛋白质融合体(即,通过编码抗体和例如神经系统病症药物的两个基因的基因融合和表达为单一蛋白质)来实现。在某些实施方案中,直接缀合是通过在抗体的两个部分中的一个上的反应基团与例如神经系统药物上的相应基团或受体之间形成共价键。在某些实施方案中,直接缀合是通过要对被缀合的两个分子中的一个进行修饰(即,基因修饰)以包括反应基团(作为非限制性实例,巯基或羧基),该反应基团与要被缀合的另一个分子在适当条件下形成共价连接。作为一个非限制性实例,可以将具有所需反应基团(即,半胱氨酸残基)的分子(即,氨基酸)引入抗体中,并且与例如神经系统药物形成二硫键。将核酸与蛋白质共价缀合的方法也是本领域中已知的(即,光致交联,参见例如Zatsepin等,Russ.Chem.Rev.74:77-95(2005))。

[0380] 非共价缀合可以通过任何非共价连接手段,包括疏水键、离子键、静电相互作用等,如本领域普通技术人员容易理解的。

[0381] 缀合还可以使用多种接头来进行。举例来说,可以使用多种双功能蛋白质偶联剂使抗体与神经系统药物缀合,所述偶联剂如N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、琥珀酰亚胺基-4-(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-甲酸酯(SMCC)、亚氨基硫烷(IT)、亚氨酸酯的双功能衍生物(诸如盐酸己二亚酰胺二甲酯)、活性酯(诸如辛二酸二琥珀酰亚胺基酯)、醛(诸如戊二醛)、双叠氮基化合物(诸如双(对叠氮基苯甲酰基)己二胺)、双重氮衍生物(诸如双(对重氮苯甲酰基)乙二胺)、二异氰酸酯(诸如甲苯2,6-二异氰酸酯)和双活性氟化合物(诸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。举例来说,可以如Vitetta等,Science 238:1098(1987)中所描述来制备蓖麻毒素免疫毒素。碳-14-标记的1-异硫氰酸基苯甲基-3-甲基二乙烯三胺五乙酸(MX-DTPA)是用于使放射性核苷酸与抗体缀合的示例性螯合剂。参见W094/11026。也可以使用由通过肽键相连的一至二十个氨基酸构成的肽接头。在某些这样的实施方案中,所述氨基酸选自二十种天然存在的氨基酸。在某些其他这样的实施方案中,一个或多个所述氨基酸选自甘氨酸、丙氨酸、脯氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺和赖氨酸。接头可以是促进神经系统药物在递送到脑后释放的“可裂解接头”。举例来说,可以使用酸不稳定接头、肽酶敏感性接头、光不稳定接头、二甲基接头或含二硫键的接头(Chari等,Cancer Res.52:127-131(1992);美国专利No.5,208,020)。

[0382] 本文中的本发明明确涵盖但不限于用包括但不限于以下各项的交联剂试剂制备的缀合物:BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC和磺基-SMPB以及SVSB(琥珀酰亚胺基-(4-乙烯基砒)苯甲酸酯),所述交联剂试剂可商购(例如,购自Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A.)。

[0383] 在一些实施方案中,免疫缀合物是抗体-药物缀合物(ADC),其中抗体与一种或多种药物缀合,所述药物包括但不限于类美登素化合物(参见美国专利No.5,208,020、5,416,064和欧洲专利EP 0 425 235 B1);奥利司他汀,诸如单甲基奥利司他汀药物部分DE和DF

(MMAE和MMAF) (参见美国专利No.5,635,483和5,780,588和7,498,298);多拉司他汀;加利车霉素或其衍生物(参见美国专利No.5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001和5,877,296;Hinman等,Cancer Res.53:3336-3342 (1993);和Lode等,Cancer Res.58:2925-2928 (1998));蒽环类抗生素,诸如道诺霉素或多柔比星(参见Kratz等,Current Med.Chem.13:477-523 (2006);Jeffrey等,Bioorganic& Med.Chem.Letters 16:358-362 (2006);Torgov等,Bioconj.Chem.16:717-721 (2005);Nagy等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97:829-834 (2000);Dubowchik等,Bioorg.& Med.Chem.Letters12:1529-1532 (2002);King等,J.Med.Chem.45:4336-4343 (2002);以及美国专利No.6,630,579);甲氨喋呤;长春地辛;紫杉醇,诸如多烯紫杉醇、太平洋紫杉醇、拉洛紫杉醇(larotaxel)、特赛紫杉醇(tesetaxel)和奥他紫杉醇(ortataxel);单端孢霉烯;和CC1065。

[0384] 在另一个实施方案中,免疫缀合物包含与酶活性毒素或其片段的缀合的如本文中所述的抗体,所述酶活性毒素或其片段包括但不限于白喉A链、白喉毒素的非结合活性片段、外毒素A链(来自于铜绿假单胞菌)、蓖麻毒素A链、相思豆毒素A链、蒴莲根毒素A链、 α -帚曲霉素、油桐蛋白、香石竹毒素蛋白、美洲商陆蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、苦瓜抑制剂、麻疯树毒素、巴豆毒素、肥皂草抑制剂、白树毒素、丝林霉素、局限曲菌素、酸霉素、依诺霉素和单端孢霉烯。

[0385] 在另一个实施方案中,免疫缀合物包含与放射性原子缀合以形成放射性缀合物的如本文中所描述的抗体。多种放射性同位素可用于产生放射性缀合物。实例包括 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 、 Pb^{212} 和Lu的放射性同位素。当免疫缀合物被用于检测时,其可以包含用于闪烁研究的放射性原子,例如 tc99m 或 I123 ,或用于核磁共振(NMR)成像(也称为磁共振成像,mri)的自旋标记物,诸如碘-123、碘-131、镅-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、钆、锰或铁。

[0386] F.用于诊断和检测的方法和组合物

[0387] 在某些实施方案中,本文中提供的任何抗体都可用于检测抗原在生物样本中的存在。如本文中所使用,术语“检测”涵盖定量或定性检测。在某些实施方案中,生物样本包括细胞或组织,诸如血液(即,不成熟红血细胞)、CSF和含有BBB的组织。

[0388] 在一些实施方案中,提供了一种用于诊断或检测方法的抗TfR/BACE1多特异性抗体。在另一个方面,提供了一种检测TfR和/或BACE1在生物样本中的存在的方法。在某些实施方案中,所述方法包括使所述生物样本与如本文中所描述的抗体在允许所述抗体与抗原结合的条件下接触,并且检测在所述抗体与所述抗原之间是否形成了复合物。这样的方法可以是体外或体内方法。在一些实施方案中,本文中所描述的抗体被用于选择适合利用抗TfR/BACE1多特异性抗体的疗法的受试者,例如其中TfR和/或BACE1是用于选择患者的生物标记。

[0389] 由于TfR在网织红细胞中表达并且因此可用本发明的任一种抗体加以检测,因此,可以使用本发明的抗体诊断的示例性病症包括涉及不成熟红细胞的病症。所述病症包括贫血和由网织红细胞水平降低引起的其他病症,或先天性红细胞增多症或增生性真性红细胞增多症,其中由于例如网织红细胞的过度增殖导致的红细胞计数升高导致血液变稠和伴随生理症状。。

[0390] 在某些实施方案中,提供了经标记的抗TfR/BACE1多特异性抗体。标记包括但不限于直接检测的标记或部分(诸如荧光标记、发色团标记、电子致密标记、化学发光标记和放射性标记),以及间接地,例如通过酶反应或分子相互作用检测的部分,诸如酶或配体。示例性标记包括但不限于放射性同位素³²P、¹⁴C、¹²⁵I、³H和¹³¹I;荧光团,诸如稀土螯合物或荧光素和其衍生物;罗丹明和其衍生物;丹酰;伞形酮;荧光素酶,例如萤火虫荧光素酶和细菌荧光素酶(美国专利No.4,737,456);荧光素、2,3-二氢酞嗪二酮、辣根过氧化物酶(HRP)、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶、葡糖淀粉酶、溶菌酶;糖类氧化酶,例如葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶;杂环氧化酶,诸如尿酸酶和黄嘌呤氧化酶,加上利用氢过氧化物来氧化染料前体的酶,诸如HRP、乳过氧化物酶或微过氧化物酶;生物素/亲和素、自旋标记、噬菌体标记、稳定自由基等等。

[0391] 在一些实施方案中,完整抗体缺乏效应功能。在另一个实施方案中,完整抗体具有降低的效应功能。在另一个实施方案中,工程改造完整抗体以具有降低的效应功能。在一些方面,所述抗体是Fab。在另一个方面,所述抗体具有一个或多个降低或消除效应功能的Fc突变。在另一个方面,由于例如在缺乏正常的人糖基化酶的系统产生抗体而导致所述抗体具有修饰的糖基化。在另一个方面,Ig骨架被修饰成天然具有有限的或不具有效应功能的骨架。

[0392] 多种技术可用于测定抗体与TfR和/或BACE1的结合。一种这样的测定是用于证实结合人TfR和/或BACE1的能力的酶联免疫吸附测定(ELISA)。根据这一测定,将用抗原(例如重组TfR或BACE1)涂布的板与包含抗体的样本一起孵育,并且测定所述抗体与目标抗原的结合。

[0393] 用于评估全身施用的抗体的摄取和抗体的其他生物学活性的测定可以如实施例中所公开或如关于目标抗CNS抗原抗体已知的那样来进行。

[0394] 在一些方面,提供了用于鉴别具有生物学活性的抗TfR/BACE1多特异性抗体的测定。生物学活性可以包括例如抑制BACE1天冬氨酰蛋白酶活性。还提供了在体内和/或体外具有这样的生物学活性的抗体,例如,如通过均相时间分辨荧光HTRF测定或微流体毛细管电泳(MCE)测定,使用合成底物肽或在体内表达BACE1底物(诸如APP)的细胞系中加以评估。

[0395] F. 药物制剂

[0396] 如本文中所描述的抗TfR/BACE1多特异性抗体的药物制剂是通过将具有所需纯度的所述抗体与一种或多种任选的药用载体、赋型剂或稳定剂混合来制备(Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol, A. 编, (1980)),其呈冻干制剂或水溶液形式。药学上可接受的载体、赋型剂或稳定剂在所用剂量和浓度下一般对接受者无毒,并且包括但不限于:缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(诸如氯化十八烷基二甲基苄铵、氯化六羟季铵、氯苄烷铵、苄索氯铵;苯酚、丁醇或苄醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他糖类,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖类,诸如蔗糖、甘露醇、岩藻糖或山梨醇;成盐平衡离子,诸如钠;金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物);和/或非离子表面活性剂,诸如聚乙二醇(PEG)。本文中的示

例性药学上可接受的载体还包括间质药物分散剂,如可溶性中性活性透明质酸酶糖蛋白(sHASEGP),例如人可溶性PH-20透明质酸酶糖蛋白,诸如rHuPH20(HYLENEX[®],Baxter International,Inc.)。某些示例性sHASEGP和使用方法,包括rHuPH20,描述于美国专利公布No.2005/0260186和2006/0104968中。在一些方面,将sHASEGP与一种或多种额外葡糖胺聚糖酶(诸如软骨素酶)组合。

[0397] 示例性冻干抗体制剂描述于美国专利No.6,267,958中。水性抗体制剂包括美国专利No.6,171,586和W02006/044908中所描述的那些,后一种制剂包括组氨酸-乙酸盐缓冲剂。

[0398] 本文中的制剂还可以含有超过一种活性成分,所述活性成分对于被治疗的特定适应症是必需的,优选具有不会对彼此造成不利影响的互补活性的那些活性成分。举例来说,可能需要进一步提供用于治疗神经病病症、神经变性疾病、癌症、眼病病症、癫痫发作病症、溶酶体贮积病、淀粉样变性、病毒或微生物疾病、局部缺血、行为障碍或CNS炎症的一种或多种活性成分。下文中讨论了示例性的此类药物。所述活性成分以对于预期目的有效的量合适地组合存在。

[0399] 可以将活性成分截留在例如通过凝聚技术或通过界面聚合所制备的微囊中,例如分别在胶状药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球体、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)中或在巨乳液中的羟甲基纤维素或明胶微囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微囊中。举例来说,Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.编,(1980)中公开了这些技术。可以将一种或多种活性成分包封在与本文中所描述的抗TfR/BACE1多特异性抗体偶联的脂质体中(参见例如美国专利申请公布No.20020025313)。

[0400] 可制备持续释放制剂。持续释放制剂的合适实例包括含有抗体的固体疏水性聚合物的半渗透基质,所述基质呈成形物品,例如膜或微囊形式。持续释放基质的非限制性实例包括聚酯、水凝胶(例如聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美国专利No.3,773,919)、L-谷氨酸与 γ 乙基-L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物,诸如LUPRON DEPOT[™](由乳酸-乙醇酸共聚物与乙酸亮丙瑞林构成的可注射微球体)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0401] 欲用于体内施用的制剂一般是无菌的。可以容易地实现无菌性,例如,通过无菌过滤膜进行过滤。

[0402] G. 治疗方法和组合物

[0403] 本文中提供的任何抗TfR/BACE1多特异性抗体都可以用于治疗方法中。在一些方面,提供了用作药物的抗TfR/BACE1多特异性抗体。举例来说,本发明提供了一种在对红血细胞群体具有减少或消除的影响的情况下转运治疗化合物越过血脑屏障的方法,所述方法包括将抗TfR/BACE1多特异性抗体暴露于BBB,以使转运所述抗体越过BBB。在另一个实例中,本发明提供了一种转运神经系统疾病药物越过血脑屏障的方法,所述方法包括将本发明的抗TfR/BACE1多特异性抗体暴露于BBB,从而在对红血细胞群体具有减少或消除的影响的情况下转运所述抗体越过BBB。在一些实施方案中,所述BBB是在哺乳动物(例如人)中,例如患有神经系统病症的哺乳动物,所述神经系统病症包括但不限于:阿尔茨海默氏病(AD)、中风、痴呆、肌营养不良症(MD)、多发性硬化(MS)、肌萎缩侧索硬化(ALS)、囊性纤维化、安格爾曼综合征(Angelman's syndrome)、利德尔综合征(Liddle syndrome)、帕金森氏病、皮克

病、佩吉特病、癌症、外伤性脑损伤等。

[0404] 在一些实施方案中,所述神经系统病症选自:神经病、淀粉样变性、癌症(例如涉及CNS或脑)、眼部疾病或病症、病毒或微生物感染、炎症(例如CNS或脑炎症)、局部缺血、神经变性疾病、癫痫发作、行为障碍、溶酶体贮积病等。由于本发明的抗体能够转运一种或多种缔合的活性成分/偶联的治疗化合物越过BBB并且进入CNS/脑中(所述病症在其中找到其分子、细胞或病毒/微生物基础),本发明的抗体特别适于治疗所述神经系统病症。

[0405] 神经病病症是以不当或失控神经信号传导或缺乏信号传导为特征的神经系统疾病或异常,并且包括但不限于慢性疼痛(包括感受伤害性疼痛);由对身体组织的损伤引起的疼痛,包括癌症相关的疼痛、神经性疼痛(由神经、脊髓或脑中的异常引起的疼痛)和精神性疼痛(完全或大部分与心理障碍有关);头痛、偏头痛、神经病以及常常伴随这样的神经病病症的症状和综合征,诸如眩晕或恶心。

[0406] 对于神经病病症,可以选择作为镇痛剂的神经系统药物,包括但不限于麻醉药/阿片类镇痛药(即,吗啡、芬太尼、氢可酮、哌替啶、美沙酮、羟吗啡酮、喷他佐辛、丙氧芬、曲马朵、可待因和羟考酮)、非甾体消炎药(NSAID)(即,布洛芬、萘普生、双氯芬酸、二氟尼柳、依托度酸、非诺洛芬、氟比洛芬、吲哚美辛、酮咯酸、甲芬那酸、美洛昔康、萘丁美酮、奥沙普秦、吡罗昔康、舒林酸和托美丁)、皮质类固醇(即,可的松、泼尼松、泼尼松龙、地塞米松、甲泼尼龙和去炎松)、抗偏头痛剂(即,舒马曲坦、阿莫曲普坦、夫罗曲普坦、舒马普坦、利扎曲普坦、依来曲普坦、佐米曲普坦、双氢麦角胺、依来曲普坦和麦角胺)、醋氨酚、水杨酸盐(即,阿司匹林、水杨酸胆碱、水杨酸镁、二氟尼柳和双水杨酯)、抗惊厥药(即,卡马西平、氯硝西泮、加巴喷丁、拉莫三嗪、普瑞巴林、噻加宾和托吡酯)、麻醉药(即,异氟醚、三氯乙烯、氟烷、七氟烷、苯佐卡因、氯普鲁卡因、可卡因、环美卡因、二甲卡因、丙氧卡因、普鲁卡因、奴佛卡因、丙美卡因、丁卡因、阿替卡因、布比卡因、卡替卡因、辛可卡因、依替卡因、左布比卡因、利多卡因、甲哌卡因、哌罗卡因、丙胺卡因、罗哌卡因、三甲卡因、蛤蚌毒素和河豚毒素)和cox-2抑制剂(即,塞来昔布、罗非昔布和伐地考昔)。对于伴随眩晕的神经病病症,可以选择作为抗眩晕剂的神经系统药物,包括但不限于美克洛嗪、苯海拉明、异丙嗪和地西泮。对于涉及恶心的神经病病症,可以选择作为抗恶心剂的神经系统药物,包括但不限于异丙嗪、氯丙嗪、丙氯拉嗪、曲美苄胺和甲氧氯普胺。

[0407] 淀粉样变性是与CNS中细胞外蛋白质样沉积相关的一组疾病和病症,其包括但不限于继发性淀粉样变性、年龄相关的淀粉样变性、阿尔茨海默氏病(AD)、轻度认知障碍(MCI)、路易体痴呆症、唐氏综合征、遗传性脑出血伴随淀粉样变性(荷兰型);关岛帕金森-痴呆复合病、脑淀粉样血管病、亨廷顿氏病、进行性核上性麻痹、多发性硬化;克-雅病、帕金森氏病、传递性海绵状脑病、HIV相关痴呆、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)、包涵体肌炎(IBM)和涉及 β -淀粉样沉积的眼病(即,黄斑变性、玻璃疣相关视神经病变和白内障)。

[0408] 对于淀粉样变性,可以选择的神经系统药物包括但不限于特异性结合选自 β 分泌酶、tau、早老蛋白、淀粉样前体蛋白或其部分、淀粉样 β 肽或其寡聚物或原纤维、死亡受体6(DR6)、高度糖基化终产物受体(RAGE)、帕金蛋白和亨廷顿蛋白的靶标的抗体或其他结合分子(包括但不限于小分子、肽、适体或其他蛋白质结合物);胆碱酯酶抑制剂(即,加兰他敏、多奈哌齐、利斯的明和他克林);NMDA受体拮抗剂(即,美金刚)、单胺耗竭剂(即,丁苯那唑);甲磺酸双氢麦角碱;抗胆碱能抗帕金森氏病药剂(即,丙环定、苯海拉明、苯海索、苯扎托品、

比哌立登和苯海索);多巴胺能抗帕金森氏病药剂(即,恩他卡朋、司来吉兰、普拉克索、溴隐亭、罗替高汀、司来吉兰、罗匹尼罗、雷沙吉兰、阿扑吗啡、卡比多巴、左旋多巴、培高利特、托卡朋和金刚烷胺);丁苯那嗪;消炎药(包括但不限于非甾类消炎药(即,吲哚美辛(indomethicin)和以上列出的其他化合物);激素(即,雌激素、孕酮和亮丙瑞林);维生素(即,叶酸和烟酰胺);丹吡芙蓉;高牛磺酸(即,3-氨基丙磺酸;3APS);5-羟色胺受体活性调节剂(即,扎利罗登);干扰素和糖皮质激素。

[0409] CNS癌症特征在于一个或多个CNS细胞(即,神经细胞)的异常增殖,并且包括但不限于胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、脑膜瘤、星细胞瘤、听神经瘤、软骨瘤、少突神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、神经节神经胶质瘤、许旺氏细胞瘤、神经纤维瘤、成神经细胞瘤和硬膜外、髓内或硬膜内肿瘤。

[0410] 对于癌症,可以选择作为化疗剂的神经系统药物。化疗剂的实例包括烷基化剂,诸如塞替哌和CYTOXAN®环磷酰胺;烷基磺酸酯类,诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;吡丙啶类,诸如苯佐替派、卡波醌、美妥替哌和乌瑞替哌;乙撑亚胺类和甲基蜜胺类,包括六甲蜜胺、曲他胺、三亚乙基磷酰胺、三乙烯硫代磷酸胺和三羟甲蜜胺;聚乙酰类(尤其是布拉他辛和布拉他辛酮); δ -9-四氢大麻酚(屈大麻酚、MARINOL®); β -拉帕醌;拉帕醇;秋水仙碱;桦木酸;喜树碱(包括合成类似物拓扑替康(HYCAMTIN®)、CPT-11(伊立替康、CAMPTOSAR®)、乙酰喜树碱、东莨菪亭和9-氨基喜树碱);苔藓抑素;海绵多烯酮类化合物;CC-1065(包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物);鬼臼毒素;鬼臼酸;替尼泊苷;隐藻素类(特别是隐藻素1和隐藻素8);多拉司他汀;倍癌霉素(包括合成类似物KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素;水鬼蕉碱;匍枝珊瑚素;海绵素;氮芥类,诸如苯丁酸氮芥、氮芥、胆磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、盐酸氧氮芥、美法仑、新氮芥、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲磷胺、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲类,诸如卡莫司汀、氯脲菌素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀;抗生素类,诸如烯二炔类抗生素(例如,加利车霉素,尤其是加利车霉素 γ 11和加利车霉素 ω 11(参见例如Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)));达内霉素,包括达内霉素A;埃斯波霉素;以及新制癌菌素生色团和相关色素蛋白烯二炔类抗生素生色团)、阿克拉霉素、放线菌素、蒽霉素、偶氮丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、卡拉比星、洋红霉素、嗜癌霉素、色霉素、放线菌素D、柔红霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN®多柔比星(包括吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉并-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、马塞罗霉素;丝裂霉素类,诸如丝裂霉素C、霉酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素、培洛霉素、紫菜霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗代谢物,诸如甲氨喋呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,诸如二甲叶酸、甲氨喋呤、喋罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物,诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,诸如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷;雄激素类,诸如卡鲁睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺药,诸如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补偿剂,诸如亚叶酸;醋葡萄糖醛内酯;醛磷酰胺糖苷;5-氨基酮戊酸;恩尿嘧啶;安吡啶;阿莫司汀;比生群;依达曲沙;地佛法明;秋水仙胺;地吡醌;依氟鸟氨酸;依利醋铵;埃坡霉素;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明;类

美登素,诸如美登素和安丝菌素;米托胍脲;米托蒽醌;莫派达醇;尼曲吡啶;喷司他丁;异丙嗪;吡柔比星;洛索蒽醌;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;**PSK®**多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,OR);雷佐生;利索新;西佐喃;锆螺胺;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2''-三氯三乙胺;单端孢霉烯类(尤其是T-2毒素、粘液霉素A、杆孢菌素A和蛇形菌素);乌拉坦;长春地辛(**ELDISINE®**、**FILDESIN®**);达卡巴嗪;甘露莫司汀;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;加西托新;阿糖胞苷("Ara-C");塞替哌;紫杉烷类,例如**TAXOL®**太平洋紫杉醇(Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)、无Cremophor型**ABRAXANETM**、白蛋白工程改造的紫杉醇纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners,Schaumburg,Illinois)和**TAXOTERE®**多烯紫杉醇(**Rhône-Poulenc**Rorer,Antony,France);苯丁酸氮芥;吉西他滨(**GEMZAR®**);6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨喋呤;铂类似物,诸如顺铂和卡铂;长春碱(**VELBAN®**);铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱(**ONCOVIN®**);奥沙利铂;亚叶酸;长春瑞滨(**NAVELBINE®**);诺安托;依达曲沙;道诺霉素;氨基喋呤;伊班膦酸盐;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMF0);类视黄酸类,诸如视黄酸;卡培他滨(**XELODA®**);和任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物;以及以上两种或更多种的组合,诸如CHOP,即环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松龙的组合疗法的缩写;以及FOLFOX,即利用奥沙利铂(ELOXATINTM)与5-FU和亚叶酸的组合的治疗方案的缩写。

[0411] 化疗剂这个定义中还包括用于调节、降低、阻断或抑制可促进癌症生长的激素的作用并且通常呈全身或全体治疗形式的抗激素剂。其自身可能是激素。实例包括抗雌激素类和选择性雌激素受体调控剂(SERM),包括例如他莫昔芬(包括**NOLVADEX®**他莫昔芬)、**EVISTA®**雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫西芬、曲沃昔芬、盐酸雷洛昔芬、LY117018、奥那司酮和**FARESTON®**托瑞米芬;抗黄体酮;雌激素受体下调剂(ERD);功能在于抑制或关闭卵巢的药剂,例如促黄体生成激素释放激素(LHRH)激动剂,诸如**LUPRON®**和**ELIGARD®**醋酸亮丙瑞林、醋酸戈舍瑞林、醋酸布舍瑞林和曲普瑞林;其他抗雄激素类,诸如氟他胺、尼鲁米特和比卡鲁胺;和抑制芳香酶的芳香酶抑制剂,其调节肾上腺中的雌激素产生,诸如例如4(5)-咪唑、氨鲁米特、**MEGASE®**醋酸甲地孕酮、**AROMASIN®**依西美坦、福美坦、法倔唑、**RIVISOR®**伏氯唑、**FEMARA®**来曲唑和**ARIMIDEX®**阿那曲唑。另外,化疗剂这个定义包括双膦酸盐类,诸如氯膦酸盐(例如,**BONEFOS®**或**OSTAC®**)、**DIDROCAL®**依替膦酸盐、NE-58095、**ZOMETA®**唑来膦酸/唑来膦酸盐、**FOSAMAX®**阿仑膦酸盐、**AREDIA®**帕米膦酸盐、**SKELID®**替鲁膦酸盐或**ACTONEL®**利塞膦酸盐;以及曲沙他滨(1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物);反义寡核苷酸,特别是抑制牵涉异常细胞增殖的信号传导途径中的基因,诸如例如PKC- α 、Raf、H-Ras和表皮生长因子受体(EGF-R)的表达的那些;疫苗,诸如**THERATOPE®**疫苗和基因疗法疫苗,例如**ALLOVECTIN®**疫苗、**LEUVECTIN®**疫苗和**VAXID®**疫苗;**LURTOTECAN®**拓扑异构酶1抑制剂;**ABARELIX®** rmRH;二甲苯磺酸拉帕替尼

(ErbB-2和EGFR双酪氨酸激酶小分子抑制剂,也称为GW572016);和以上任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0412] 可以选择作为癌症治疗或预防用神经系统药物的另一组化合物是抗癌免疫球蛋白(包括但不限于曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、贝伐珠单抗、阿仑单抗、西妥昔单抗、吉妥珠单抗奥唑米星、替伊莫单抗、帕尼单抗和利妥昔单抗)。在一些情况下,可以使用与毒性标记或缀合物联合的抗体来靶向并杀死所期望的细胞(即,癌症细胞),包括但不限于具有¹³¹I放射性标记的托西莫单抗或曲妥珠单抗安坦辛。

[0413] 眼部疾病或病症是眼睛的疾病或病症,出于本文中的目的,眼睛被视为由BBB隔离的CNS器官。眼部疾病或病症包括但不限于巩膜、角膜、虹膜和睫状体病症(即,巩膜炎、角膜炎、角膜溃疡、角膜擦伤、雪盲、电光性眼炎、泰格森氏浅表点状角膜病变、角膜新生血管化、富克斯营养不良、圆锥形角膜、干燥性角膜结膜炎、虹膜炎和葡萄膜炎)、晶状体病症(即,白内障)、脉络膜和视网膜病症(即,视网膜脱离、视网膜劈裂症、高血压性视网膜病变、糖尿病视网膜病变、视网膜病、早产儿视网膜病、年龄相关黄斑变性、黄斑变性(湿性或干性)、视网膜外膜、色素性视网膜炎和黄斑水肿)、青光眼、漂浮物、视神经和视觉途径病症(即,莱伯遗传性视神经病变)和视盘玻璃疣)、眼肌/双眼移动调节/折射病症(即,斜视、眼肌瘫痪、进行性外部眼肌麻痹、内斜视、外斜视、远视、近视、散光、屈光不正、老花眼和眼肌麻痹)、视觉障碍和失明(即,弱视、莱伯先天性黑朦、暗点、色盲、全色盲、夜盲症、失明、河盲和微眼炎/缺损)、红眼、阿盖耳·罗伯逊瞳孔、角膜真菌病、干眼病和无虹膜(andaniridia)。

[0414] 对于眼部疾病或病症,可以选择的神经系统药物是:抗血管形成眼用药剂(即,贝伐珠单抗、兰尼单抗和培加尼布)、眼用青光眼药剂(即,卡巴胆碱、肾上腺素、地美溴铵、阿可乐定、溴莫尼定、布林唑胺、左布诺洛尔、噻吗洛尔(timolol)、倍他洛尔、多佐胺、比马前列素、卡替洛尔、美替洛尔、地匹福林、曲伏前列素和拉坦前列素)、碳酸酐酶抑制剂(即,醋甲唑胺和乙酰唑胺)、眼用抗组胺剂(即,萘甲唑啉、去氧肾上腺素和四氢唑啉)、眼用润滑剂、眼用甾类化合物(即,氟米龙、泼尼松龙、氯替泼诺、地塞米松、二氟泼尼酯、利美索龙、氟轻松、甲羟松和去炎松)、眼用麻醉剂(即,利多卡因、丙美卡因和丁卡因)、眼用抗感染剂(即,左氧氟沙星、加替沙星、环丙沙星、莫西沙星、氯霉素、杆菌肽/多粘菌素b、磺胺醋酰、妥布霉素、阿奇霉素、贝西沙星、诺氟沙星、磺胺异噁唑、庆大霉素、碘苷、红霉素、那他霉素、短杆菌肽、新霉素、氧氟沙星、曲氟尿苷、更昔洛韦、阿糖腺苷)、眼用消炎剂(即,奈帕芬胺、酮洛酸、氟比洛芬、舒洛芬、环孢菌素、去炎松、双氯芬酸和溴芬酸)和眼用抗组胺剂或解充血药(即,酮替芬、奥洛他定、依匹斯汀、萘甲唑啉、色甘酸、四氢唑啉、吡嘧司特、贝他斯汀、萘甲唑啉、去氧肾上腺素、奈多罗米、洛度沙胺、去氧肾上腺素、依美斯汀和氮卓斯汀)。

[0415] CNS病毒或微生物感染包括但不限于由病毒(即,流感、HIV、脊髓灰质炎病毒、风疹),细菌(即,奈瑟氏球菌属种、链球菌属种、假单胞菌属种、变形菌属种、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎球菌属种、脑膜炎球菌属种、嗜血杆菌属种和结核分枝杆菌)和其他微生物,诸如真菌(即,酵母、新型隐球菌)、寄生虫(即,弓形虫)或变形虫造成的感染,从而导致CNS病理生理学,包括但不限于脑膜炎、脑炎、脊髓炎、血管炎和脓肿,其可以是急性的或慢性的。

[0416] 对于病毒或微生物疾病,可以选择包括但不限于以下的神经系统药物:抗病毒化合物(包括但不限于金刚烷抗病毒剂(即,金刚乙胺和金刚烷胺)、抗病毒干扰素(即,聚乙二

醇干扰素 α -2b)、趋化因子受体拮抗剂(即,马拉韦罗)、整合酶链转移抑制剂(即,瑞特格韦)、神经氨酸酶抑制剂(即,奥司他韦和扎那米韦)、非核苷逆转录酶抑制剂(即,依法韦仑、依曲韦林、地拉韦啉和奈韦拉平)、核苷逆转录酶抑制剂(替诺福韦、阿巴卡韦、拉米夫定、齐多夫定、司他夫定、恩替卡韦、恩曲他滨、阿德福韦、扎西他滨、替比夫定和去羟肌苷)、蛋白酶抑制剂(即,达如那韦、阿扎那韦、福沙那韦、替拉那韦、利托那韦、奈非那韦、安普那韦、因地那韦和沙奎那韦)、嘌呤核苷(即,伐昔洛韦、泛昔洛韦、阿昔洛韦、利巴韦林、更昔洛韦、缬更昔洛韦和西多福韦)和杂类抗病毒剂(即,恩夫韦肽、膦甲酸、帕利珠单抗和福米韦生)、抗生素(包括但不限于氨基青霉素(即,阿莫西林、氨苄西林、苯唑西林、萘夫西林、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、替莫西林、阿洛西林、羧苄西林、替卡西林、美洛西林、哌拉西林和巴氨西林)、头孢菌素(即,头孢唑啉、头孢氨苄、头孢噻吩、头孢孟多、头孢曲松、头孢噻肟、头孢泊肟、头孢他啶、头孢羟氨苄、头孢拉定、氯碳头孢、头孢替坦、头孢呋辛、头孢丙烯、头孢克洛和头孢西丁)、碳青霉烯/培南(即,亚胺培南、美罗培南、厄他培南、法罗培南和多利培南)、单酰胺菌素(即,胺曲南、替吉莫南、诺卡杀菌素A和烟毒素- β -内酰胺)、与另一种 β -内酰胺抗生素联合的 β -内酰胺酶抑制剂(即,克拉维酸、三唑巴坦和舒巴克坦)、氨基葡萄糖苷(即,阿米卡星、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、奈替米星、链霉素、托普霉素和巴龙霉素)、安沙霉素(即,格尔德霉素和除莠霉素)、碳头孢烯(即,氯碳头孢)、糖肽(即,替考拉宁和万古霉素)、大环内酯(即,阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、红霉素、罗红霉素、醋竹桃霉素、泰利霉素和壮观霉素)、单酰胺菌素(即,氨曲南)、喹诺酮(即,环丙沙星、依诺沙星、加替沙星、左氧氟沙星、利莫沙星、莫西沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、曲伐沙星、格帕沙星、司帕沙星和替马沙星)、磺酰胺(即,磺胺米隆、偶氮磺胺、乙酰磺胺、磺胺嘧啶、磺胺甲二唑、磺胺、柳氮磺吡啶、磺胺异噁唑、甲氧苄啶、甲氧苄啶和磺胺甲噁唑)、四环素(即,四环素、地美环素、多西环素、米诺环素和氧四环素)、抗赘生剂或细胞毒性抗生素(即,多柔比星、米托蒽醌、博来霉素、柔红霉素、更生霉素、表柔比星、伊达比星、普利霉素、丝裂霉素、喷司他丁和戊柔比星)和杂类抗菌化合物(即,杆菌肽、粘菌素和多粘菌素B)、抗真菌剂(即,甲硝唑、硝唑尼特、替硝唑、氯喹、双碘喹啉和巴龙霉素)和抗寄生虫剂(包括但不限于奎宁、氯喹、阿莫地喹、乙胺嘧啶、磺胺多辛、氯胍、甲氟喹、阿托伐醌、伯氨喹、青蒿素、卤泛群、多西环素、克林霉素、甲苯达唑、双羟萘酸噻嘧啶、噻苯达唑、乙胺嗪、伊维菌素、利福平、两性霉素B、美拉唑醇、依氟鸟氨酸和阿苯达唑)。

[0417] CNS炎症包括但不限于由CNS损伤引起的炎症,所述损伤可以是物理损伤(即,由于事故、手术、脑创伤、脊髓损伤、脑震荡)和由于一种或多种其他CNS疾病或病症(即,脓肿、癌症、病毒或微生物感染)导致或与此有关的损伤。

[0418] 对于CNS炎症,可以选择能解决炎症本身的神经系统药物(即,非甾体消炎剂,诸如布洛芬或萘普生),或者能治疗炎症的潜在病因的神经系统药物(即,抗病毒剂或抗癌剂)。

[0419] 如本文中所使用,CNS局部缺血是指与脑部的异常血流或血管行为有关的一组病症或其病因,并且包括但不限于局部脑缺血、全脑局部缺血、中风(即,蛛网膜下出血和脑内出血)和动脉瘤。

[0420] 对于局部缺血,可以选择的神经系统药物包括但不限于溶血栓药(即,尿激酶、阿替普酶、瑞替普酶和替奈普酶)、血小板凝集抑制剂(即,阿司匹林、西洛他唑、氯吡格雷、普拉格雷和双嘧达莫)、他汀类(即,洛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、罗舒伐他汀、阿托伐他汀、

辛伐他汀、西立伐他汀和匹伐他汀)和提高血液流动或血管弹性的化合物,包括例如血压药物。

[0421] 神经变性疾病是与CNS中神经细胞丧失功能或死亡相关的一组疾病和病症,并且包括但不限于肾上腺脑白质营养不良、亚历山大病、阿尔珀斯病(Alper's disease)、肌萎缩性侧索硬化、运动失调性毛细血管扩张症、巴登病(Batten disease)、科凯恩综合征、基层皮质变性、由淀粉样变性引起或与其相关的变性、弗里德赖希共济失调症、额颞叶变性、肯尼迪病(Kennedy's disease)、多系统萎缩、多发性硬化、原发性侧索硬化、进行性核上性麻痹、脊髓性肌萎缩、横贯性脊髓炎、雷夫叙姆病(Refsum's disease)和脊髓小脑性共济失调。

[0422] 对于神经变性疾病,可以选择作为生长激素或神经营养因子的神经系统药物;实例包括但不限于脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)、神经营养蛋白-4/5、成纤维细胞生长因子(FGF)-2和其他FGF、神经营养蛋白(NT)-3、促红细胞生成素(EPO)、肝细胞生长因子(HGF)、表皮生长因子(EGF)、转化生长因子(TGF)- α 、TGF- β 、血管内皮生长因子(VEGF)、白介素-1受体拮抗剂(IL-1ra)、睫状神经营养因子(CNTF)、神经胶质源性神经营养因子(GDNF)、神经营养蛋白、血小板源性生长因子(PDGF)、调蛋白、神经调节蛋白、青蒿素(artemin)、persephin、白介素、胶质细胞系源性神经营养因子(GFR)、粒细胞集落刺激因子(CSF)、粒细胞-巨噬细胞-CSF、导蛋白、心肌营养蛋白-1、刺猬分子、白血病抑制因子(LIF)、中期因子、多效营养因子、骨形成蛋白(BMP)、导蛋白、皂化蛋白、脑信号蛋白和干细胞因子(SCF)。

[0423] CNS的癫痫发作疾病和病症涉及CNS中的不当和/或异常电导,并且包括但不限于癫痫(即,失神型发作、无张力性癫痫发作、良性运动性癫痫、儿童期失神、阵挛发作、复杂部分性癫痫发作、额叶性癫痫发作、发热性癫痫发作、婴儿痉挛、青少年期肌阵挛性癫痫发作、青少年期失神型癫痫、伦-格综合征(Lennox-Gastaut syndrome)、兰-克综合征(Landau-Kleffner Syndrome)、爪费氏综合征(Dravet's syndrome)、大田原综合征(Otahara syndrome)、韦氏综合征(West syndrome)、肌肉阵挛性癫痫发作、线粒体病、进行性肌阵挛性癫痫、精神性癫痫发作、反射性癫痫发作、拉斯穆森综合征(Rasmussen's Syndrome)、简单部分性癫痫发作、继发性全身性癫痫发作、颞叶癫痫发作、阵挛性癫痫发作、强直性癫痫发作、精神运动癫痫发作、边缘叶癫痫发作、部分发作性癫痫发作、全身发作性癫痫发作、癫痫持续状态、腹型癫痫发作、无动性癫痫发作、植物神经性癫痫发作、大量双侧肌阵挛、月经性癫痫发作、跌倒癫痫发作、情绪性癫痫发作、病灶性癫痫发作、发笑癫痫发作、杰克逊尼式行进(Jacksonian March)、拉福拉病、运动性癫痫发作、多病灶性癫痫发作、夜间癫痫发作、光敏性癫痫发作、假性癫痫发作、感觉性癫痫发作、微小癫痫发作、丛林癫痫发作、戒断癫痫发作和视反射癫痫发作。

[0424] 对于癫痫发作病症,可以选择作为抗惊厥剂或抗癫痫剂的神经系统药物,包括但不限于巴比妥酸盐抗惊厥剂(即,扑米酮、美沙比妥、甲苯比妥、阿洛巴比妥、异戊巴比妥、阿普比妥、苯烯比妥、巴比妥、溴烯比妥和苯巴比妥)、苯并二氮卓类抗惊厥剂(即,地西泮、氯硝西泮和劳拉西泮)、氨基甲酸酯抗惊厥剂(即,非尔氨酯)、碳酸酐酶抑制剂抗惊厥剂(即,乙酰唑胺、托吡酯和唑尼沙胺)、二苯并氮卓抗惊厥剂(即,卢非酰胺、卡马西平和奥卡西平)、脂肪酸衍生物抗惊厥剂(即,双丙戊酸钠和丙戊酸)、 γ -氨基丁酸类似物(即,普瑞巴

林、加巴喷丁和氨己烯酸)、 γ -氨基丁酸再摄取抑制剂(即,噻加宾)、 γ -氨基丁酸转氨酶抑制剂(即,氨己烯酸、乙内酰脲抗惊厥剂(即苯妥英、乙苯妥英、磷苯妥英和美芬妥英)、杂类抗惊厥剂(即,拉科酰胺和硫酸镁)、孕酮类(即,黄体酮)、噁唑烷二酮抗惊厥剂(即,甲乙双酮和三甲双酮)、吡咯烷抗惊厥剂(即,左乙拉西坦)、琥珀酰亚胺抗惊厥剂(即,乙琥胺和甲琥胺)、三嗪抗惊厥剂(即,拉莫三嗪)和尿素抗惊厥剂(即,苯乙酰脲和苯丁酰脲)。

[0425] 行为障碍是以由受折磨的受试者表现出的异常行为作为特征的大脑病症,并且包括但不限于睡眠障碍(即,失眠、深眠状态、夜惊、昼夜节律睡眠障碍和发作性睡病)、情绪障碍(即,抑郁、自杀性抑郁、焦虑、慢性情感障碍、恐怖病、惊恐发作、强迫性障碍、注意力缺陷伴多动障碍(ADHD)、注意缺陷障碍(ADD)、慢性疲劳综合征、广场恐怖症、创伤后应激障碍、躁郁症)、进食障碍(即,厌食症或贪食症)、重性精神病、发育行为障碍(即,自闭症、雷特综合征、阿斯伯格综合征(Asperger's syndrome))、人格障碍和精神障碍(即,精神分裂症、妄想障碍等)。

[0426] 对于行为障碍,神经系统药物可以选自行为修正化合物,包括但不限于非典型抗精神病剂(即,利哌立酮、奥氮平、阿立哌唑、喹硫平、帕潘立酮、阿塞那平、氯氮平、伊潘立酮和齐拉西酮)、吩噻嗪抗精神病剂(即,丙氯拉嗪、氯丙嗪、氟奋乃静、奋乃静、三氟拉嗪、硫利达嗪和美索达嗪)、噻吨(即,氨砒噻吨)、杂类抗精神病剂(即,匹莫齐特、锂、吗茛酮、氟哌啶醇和洛沙平)、选择性血清素再摄取抑制剂(即,西酞普兰、依他普兰、帕罗西汀、氟西汀和舍曲林)、血清素-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(即,度洛西汀、文拉法辛、地文拉法辛)、三环抗抑郁药(即,多塞平、氯米帕明、阿莫沙平、去甲替林、阿米替林、曲米帕明、丙咪嗪、普罗替林和地昔帕明)、四环抗抑郁药(即,米氮平和麦普替林)、苯基哌嗪抗抑郁药(即,曲唑酮和奈法唑酮)、单胺氧化酶抑制剂(即,异卡波肼、苯乙肼、司来吉兰和反苯环丙胺)、苯并二氮卓(即,阿普唑仑、艾司唑仑、氟西洋、氯硝西洋、劳拉西洋和地西洋)、去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂(即,丁氨苯丙酮)、CNS兴奋剂(即,芬特明、二乙胺苯丙酮、甲基苯丙胺、右旋安非他命、安非他命、哌醋甲酯、右哌甲酯、利右苯丙胺、莫达非尼、匹莫林、苯甲曲唑、辛非他明、苯甲曲唑、阿莫非尼、二乙胺苯丙酮、咖啡因、阿托西汀、多沙普仑和吗咧啉)、抗焦虑药/镇静药/催眠药(包括但不限于巴比妥酸盐(即,司可巴比妥、苯巴比妥和甲苯比妥)、苯并二氮卓(如以上所描述)和杂类抗焦虑药/镇静药/催眠药(即苯海拉明、羟丁酸钠、扎来普隆、羟嗪、水合氯酸、佐必登、丁螺环酮、多塞平、左旋佐匹克隆、雷美尔通、甲丙氨酯和乙氯维诺))、分泌素(参见例如Ratliff-Schaub等, *Autism* 9:256-265 (2005))、阿片样肽(参见例如Cowen等, *J. Neurochem.* 89:273-285 (2004)) 和神经肽(参见例如Hethwa等, *Am. J. Physiol.* 289:E301-305 (2005))。

[0427] 溶酶体贮积症是一些情况下与CNS相关或具有CNS特异性症状的代谢病症;这样的病症包括但不限于:泰-萨克斯病(Tay-Sachs disease)、戈谢病(Gaucher's disease)、法布里病(Fabry disease)、粘多糖积(I型、II型、III型、IV型、V型、VI型和VII型)、糖原贮积病、GM1神经节苷脂沉积症、异染性脑白质病变、法伯氏病(Farber's disease)、卡纳范脑白质营养不良和神经元蜡样脂褐质沉积病1型和2型、尼曼-皮克病、庞贝氏病(Pompe disease)和克拉伯病(Krabbe's disease)。

[0428] 对于溶酶体贮积病,可以选择自身或以其他方式模拟在该疾病中受损的酶的活性的神经学药物。用于治疗溶酶体贮积症的示例性重组酶包括但不限于例如在美国专利申请

公布号2005/0142141中所描述的那些(即, α -L-艾杜糖醛酸酶、艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶、N-硫酸酯酶、 α -N-乙酰葡萄糖胺糖苷酶、N-乙酰-半乳糖胺-6-硫酸酯酶、 β -半乳糖苷酶、芳基硫酸酯酶B、 β -葡萄糖醛酸糖苷酶、酸性 α -葡萄糖苷酶、葡萄糖脑苷脂酶、 α -半乳糖苷酶A、己糖胺酶A、酸性神经磷脂酶、 β -半乳糖脑苷脂酶、 β -半乳糖苷酶、芳基硫酸酯酶A、酸性酰胺酶、天冬氨酸酰胺酶、棕榈酰-蛋白硫酸酯酶1和三肽基氨肽酶1)。

[0429] 在另一个实施方案中,可以通过保留至少部分效应功能的抗TfR抗体的在本文中被认识到的网织红细胞消耗作用来预防或治疗与不当红血细胞过度产生有关或由其导致或者其中红血细胞的过度产生是疾病的作用的疾病。举例来说,在先天性或赘生性红血细胞增多症中,由于例如网织红细胞的过度增殖引起的红细胞计数升高导致血液变稠和伴随生理症状(d' Onofrio等,Clin.Lab.Haematol.(1996)增刊1:29-34)。其中保留抗体的至少部分效应功能的本发明的抗TfR/BACE1多特异性抗体的施用将允许选择性移除不成熟网织红细胞群,而不影响正常转铁蛋白转运至CNS中。如本领域中众所周知,可以调节这种抗体的给药以便可以将急性临床症状最小化(即,通过以非常低的剂量或以宽范围的间隔给药)。

[0430] 在一些方面,本发明的抗体被用于在症状发作之前检测神经系统病症和/或评价疾病或病症的严重性或持续时间。在一些方面,抗体允许对神经系统病症进行检测和/或成像,包括通过放射照相术、断层摄影术或磁共振成像(MRI)进行成像。

[0431] 在一些方面,提供了本发明的抗TfR/BACE1多特异性抗体以用作药物。在一些实施方案中,所述抗TfR/BACE1多特异性抗体对TfR具有低亲和力。在其他方面,提供了一种抗TfR/BACE1多特异性抗体以用于在不消耗红血细胞(即,网织红细胞)的情况下治疗神经系统疾病或病症(例如,阿尔茨海默氏病)。在某些实施方案中,提供了一种对TfR具有低亲和力的经修饰的抗TfR/BACE1多特异性抗体以用于如本文中所描述的治疗方法中。在某些实施方案中,本发明提供了一种经修饰以提高其安全性的抗TfR/BACE1多特异性抗体以用于治疗患有神经系统疾病或病症的个体的方法中,所述方法包括向所述个体施用有效量的抗TfR/BACE1抗体。在一个这样的实施方案中,所述方法还包括向所述个体施用有效量的至少一种额外治疗剂。在其他实施方案中,本发明提供了一种经修饰以提高其安全性的抗TfR/BACE1多特异性抗体以用于在处于神经系统疾病或病症(例如,阿尔茨海默氏病)的风险下或患有所述疾病或病症的患者中减少或抑制淀粉样斑块形成。根据任何以上实施方案的“个体”任选地是人。在某些方面,用于本发明方法中的本发明抗TfR/BACE1多特异性抗体提高了与其偶联的神经系统病症药物的摄取。

[0432] 在另一个方面,本发明提供了本发明抗TfR/BACE1多特异性抗体在制造或制备药物中的用途。在一些实施方案中,所述抗TfR/BACE1多特异性抗体对TfR具有低亲和力。在一些实施方案中,所述药物是用于治疗神经系统疾病或病症。在另一个实施方案中,所述药物是用于治疗神经系统疾病或病症的方法中,所述方法包括向患有神经系统疾病或病症的个体施用有效量的所述药物。在一个这样的实施方案中,所述方法还包括向所述个体施用有效量的至少一种额外治疗剂。

[0433] 在另一个方面,本发明提供了一种治疗阿尔茨海默氏病的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向患有阿尔茨海默氏病的个体施用有效量的本发明抗TfR/BACE1多特异性抗体。在一个这样的实施方案中,所述方法还包括向所述个体施用有效量的至少一种额

外治疗剂。根据任何以上实施方案的“个体”可以是人。

[0434] 本发明的抗TfR/BACE1多特异性抗体可以单独或与其他药剂组合用于治疗中。举例来说,本发明的抗TfR/BACE1多特异性抗体可以与至少一种额外治疗剂共同施用。在某些实施方案中,额外治疗剂是有效地治疗与正在采用所述抗TfR/BACE1多特异性抗体治疗的神经系统病症相同或不同的神经系统病症的治疗剂。示例性额外治疗剂包括但不限于:以上所描述的多种神经系统药物、胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐、加兰他敏、利斯的明和他克林)、NMDA受体拮抗剂(诸如美金刚)、淀粉样 β 肽聚集抑制剂、抗氧化剂、 γ -分泌酶调节剂、神经生长因子(NGF)模拟物或NGF基因疗法、PPAR γ 激动剂、HMS-CoA还原酶抑制剂(他汀类)、安帕金、钙通道阻断剂、GABA受体拮抗剂、糖原合成酶激酶抑制剂、静脉内免疫球蛋白、毒蕈碱受体激动剂、烟碱受体调节剂、主动或被动淀粉样 β 肽免疫、磷酸二酯酶抑制剂、血清素受体拮抗剂和抗淀粉样 β 肽抗体。在某些实施方案中,所述至少一种额外治疗剂是因其能够减轻神经系统药物的一种或多种副作用而被选择。

[0435] 如本文中所示例,某些抗TfR/BACE1多特异性抗体可能具有不利地影响用抗TfR/BACE1多特异性抗体治疗的受试者中的网织红细胞群的副作用。因此,在某些实施方案中,因其能够减轻对网织红细胞群的这种不利的副作用而被选择的至少一种其他治疗剂与本发明的抗TfR/BACE1多特异性抗体共同施用。此类治疗剂的实例包括但不限于增加红血细胞(即,网织红细胞)群的试剂、支持红血细胞(即,网织红细胞)生长和发育的试剂以及保护红血细胞群免受抗TfR/BACE1多特异性抗体影响的试剂;此类试剂包括但不限于促红细胞生成素(EPO)、铁补充剂、维生素C、叶酸和维生素B12,以及红血细胞(即,网织红细胞)的物理置换,例如通过用可能来自具有类似血型的另一名个体或可能先前从施用抗TfR/BACE1多特异性抗体的受试者中提取的类似细胞进行输血。本领域普通技术人员应理解,在一些情况下,优选在抗TfR/BACE1多特异性抗体疗法之前或与其同时向受试者施用意在保护现有红血细胞(即,网织红细胞)的试剂,而优选在抗TfR/BACE1多特异性抗体疗法同时或之后施用意在支持或引发红血细胞或血细胞群(即,网织红细胞或网织红细胞群)的再生长/发育的试剂,以便可以在抗TfR/BACE1多特异性抗体疗法之后补充此类血细胞。

[0436] 在某些其他这样的实施方案中,至少一种其他治疗剂是因其能够抑制或防止补体途径在施用抗TfR/BACE1多特异性抗体后激活而被选择。此类治疗剂的实例包括但不限于干扰抗TfR/BACE1多特异性抗体结合或激活补体途径的能力的试剂以及抑制补体途径内的一种或多种分子相互作用的试剂,并且一般描述于Mollnes和Kirschfink (2006) *Molec. Immunol.* 43:107-121中,其内容以引用的方式明确并入本文中。

[0437] 以上和本文中所指出的这样的组合疗法涵盖组合施用(其中两种或更多种治疗剂被包括在相同或分开的制剂中),和分开施用,在这种情况下,本发明抗体的施用可以发生在额外治疗剂和/或佐剂的施用之前、同时和/或之后。在一些实施方案中,抗TfR/BACE1多特异性抗体的施用和额外治疗剂的施用在彼此相距约一个月内、或在约一周、两周或三周内、或在约一天、两天、三天、四天、五天或六天内发生。本发明的抗体还可以与其他介入疗法组合使用,所述介入疗法诸如但不限于放射疗法、行为疗法或本领域中已知的且对于欲治疗或预防的神经系统病症来说适当的其他疗法。

[0438] 本发明的抗TfR/BACE1多特异性抗体(和任何额外治疗剂)可以通过任何合适的手段施用,包括肠胃外、肺内和鼻内,并且,如果需要局部治疗,就进行病灶内施用。肠胃外输

注包括肌肉内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。部分取决于施用是短期还是长期而定，可以通过任何合适的途径，例如通过注射，诸如静脉内或皮下注射来进行给药。本文中设想各种给药方案，包括但不限于单次或在不同的时间点多次施用、团注施用和脉冲式输注。

[0439] 本发明的抗体将以与良好医疗实践一致的方式进行配制、给药和施用。在这种情况下考虑的因素包括正在治疗的具体病症、正在治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床病状、病症的原因、递送试剂的部位、施用方法、施用时程和医学从业者已知的其他因素。所述抗体不需要而是任选地与目前用于预防或治疗所讨论病症或者用于预防、减轻或改善抗体施用的一种或多种副作用的一种或多种药剂一起配制。所述其他药剂的有效量取决于制剂中存在的抗体的量、病症或治疗的类型和以上讨论的其他因素。这些一般以相同的剂量并用如本文中所描述的施用途径，或本文中所描述的剂量的约1%至99%，或以凭经验/临床上确定适当的任何剂量和任何途径来使用。

[0440] 为了预防或治疗疾病，本发明抗体的适当剂量（当单独或与一种或多种其他额外治疗剂组合使用时）将取决于欲治疗疾病的类型、抗体的类型、疾病的严重性和过程、所述抗体是出于预防目的还是出于治疗目的而施用、先前的疗法、患者的临床病史和对所述抗体的应答以及主治医师的判断。所述抗体是一次性或经过一系列治疗而合适地施用于患者。取决于疾病的类型和严重性，约1 μ g/kg至15mg/kg（例如0.1mg/kg-10mg/kg）的抗体可以是施用给患者的初始候选剂量，无论例如是通过一次或多次分别施用还是通过连续输注。一个典型的日剂量可以在约1 μ g/kg至100mg/kg或更多的范围内，取决于上文提到的因素。对于重复施用数日或更久，取决于病状，一般将持续治疗直至出现理想的疾病症状抑制。所述抗体的一个示例性剂量将在约0.05mg/kg至约40mg/kg的范围内。因此，可以向患者施用约0.5mg/kg、2.0mg/kg、4.0mg/kg、5.0mg/kg、7.5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg或40mg/kg的一个或多个剂量（或其任何组合）。这样的剂量可以间歇性地，例如每周或每三周施用（例如，使得患者接受约二至约二十个或例如约六个剂量的所述抗体）。可以施用初始较高负荷剂量，之后是一个或多个较低剂量。然而，其他治疗方案可能是有用的。应了解，通过施用抗TfR/BACE1多特异性抗体来减轻对网织红细胞群的影响的一种方法是改变剂量的量或时程，以使得血流中存在总体较低量的循环抗体与网织红细胞相互作用。在一个非限制性实例中，与较高剂量的频率相比，较低剂量的抗TfR/BACE1多特异性抗体可以用更高的频率施用。所使用的剂量可以在下列各项之间平衡：必需递送至CNS的抗体的量（本身与抗体的CNS抗原特异性部分的亲和力有关）、该抗体对TfR的亲和力和保护红血细胞（即，网织红细胞）、刺激生长和发育或抑制补体途径的化合物是否与抗体共同施用或连续施用。可以通过如本文中所描述和如本领域中已知的常规技术和测定容易地监测这种疗法的进展。

[0441] 应理解，可以使用本发明的免疫缀合物代替或加上抗TfR/BACE1多特异性抗体来进行任何以上配制或治疗方法。

[0442] H. 制品

[0443] 在本发明的另一个方面，提供了一种制品，所述制品含有可用于治疗、预防和/或诊断上述病症的材料。所述制品包括容器和在容器上或与容器相关联的标签或包装插页。合适的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、IV溶液袋等。所述容器可以由多种材料，诸如玻璃或塑料形成。所述容器容纳有组合物，所述组合物是单独的或与可有效治疗、预防和/或诊

断所述病状的另一种组合物组合,并且可以具有无菌存取口(例如,所述容器可以是具有可用皮下注射针刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶)。组合物中至少一种活性剂是本发明的抗体。所述标签或包装插页指明该组合物是用于治疗所选择的病状。此外,所述制品可以包含(a)其中包含组合物的第一容器,其中所述组合物包含本发明的抗体;和(b)其中包含组合物的第二容器,其中所述组合物包含另一种细胞毒性剂或其他治疗剂。本发明的这个实施方案中的制品还可以包括包装插页,所述包装插页指明所述组合物可以用于治疗特定病状。替代地,或另外地,所述制品还可以包括第二(或第三)容器,所述容器包含药学上可接受的缓冲剂,诸如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液和葡萄糖溶液。从商业和使用者的立场,它还可以包括其他合乎需要的材料,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头和注射器。

[0444] 应该理解,任何以上制品都可以包括本发明的双特异性抗体免疫缀合物以代替或加上本发明的双特异性抗体。

实施例

[0445] 实施例1:人/食蟹猴交叉反应性抗TfR抗体的产生、表征和人源化

[0446] 开始,进行天然抗体噬菌体淘选方法,以试图鉴定与人TfR和食蟹猴(“cyno”)TfR两者具有交叉反应性从而不与Tf竞争与TfR结合的抗体(Lee等,JMB(2004) 1073-1093)。由该噬菌体淘选方法没有鉴定出这样的交叉反应性非Tf竞争性克隆。然而,鉴定了两种可用于表征随后产生的杂交瘤克隆的抗体。

[0447] 鉴定了与Tf竞争与人或食蟹猴TfR结合的物种交叉反应性抗体(Tf竞争性抗体)。使用小鼠/人嵌合TfR受体将对人TfR特异的另一个克隆的表位绘制至huTfR的顶端结构域(图1)。当将所述顶端结构域中的小鼠TfR序列取代为huTfR时,该顶端结构域结合克隆丧失与huTfR的结合。

[0448] 接下来,进行基于免疫的方法,以产生交叉反应性抗人/食蟹猴TfR抗体。如(Bennet等,Nature(2000) 403, 46-53)所描述来表达含有N端His标签的人TfR胞外结构域(“ecd”)和人血色素沉着蛋白(“HFE”)并且纯化。还制备了类似的食蟹猴TfR ecd构建体。以类似的方式表达食蟹猴TfR并且纯化。通过含有cynoTfR和huTfR ecd各2 μ g的6次剂量(每周两次)在足垫中使5只Balb/C小鼠免疫来产生人和食蟹猴交叉反应性TfR抗体。所有小鼠血清都是FACS阳性的,并且将所有小鼠合并。在所筛选的1632个杂交瘤中,有111个对于与人和食蟹猴TfR结合呈ELISA阳性。

[0449] 在存在1 μ M人全Tf的情况下,通过FACS筛选所得到的ELISA阳性杂交瘤与暂时表达人或食蟹猴TfR的293细胞的结合。简言之,使用在FACS分析之前48-72h使用lipofectamin 2000plus(Invitrogen)以全长人或食蟹猴TfR转染的293细胞来进行FACS分析。将未经过转染(对照)和经过转染的293细胞用FACS缓冲液(含有1%BSA的PBS)洗涤两次,在存在1 μ M人全Tf的情况下将50 μ l杂交瘤上清(标准化至10 μ g/ml)加入293细胞,并且在冰上孵育30min。将细胞用FACS缓冲液洗涤两次,向细胞中加入50 μ l PE-山羊-抗-鼠Fc γ (Jackson ImmunoResearch),并且在冰上将其孵育30min。用FACS缓冲液洗涤细胞并且再悬浮于100 μ l FACS缓冲液中以供分析。

[0450] 14个克隆对结合人和食蟹猴TfR两者呈阳性(图2A和图2B)。对这些克隆进行进一

步亚克隆,并且通过ELISA评估与人和食蟹猴TfR二者的结合,并且使用以上鉴定的顶端结合噬菌体克隆将表位绘制在huTfR上。简言之,在用含2 μ g/ml经过纯化的人或食蟹猴TfR的PBS在4 $^{\circ}$ C下涂布过夜的maxisorp板中进行顶端结构域噬菌体竞争ELISA。将板用PBS/0.05%Tween 20洗涤并且使用含酪蛋白的Superblock (Thermo Scientific, Hudson, NH) 阻断。将30 μ l杂交瘤上清液等分试样(标准化至10 μ g/ml)加入每一个孔中后持续45分钟。此后加入30 μ l在OD 0.05下的顶端结构域结合噬菌体后持续15min。将板用PBS/0.05%Tween 20洗涤,并且向板中加入1:1000稀释的HRP-小鼠-抗M13 (GE healthcare)且在室温下孵育1小时。将板用PBS/0.05%Tween 20洗涤,并且使用TMB底物 (BioFX Laboratories, Owings Mills) 检测结合的噬菌体。发现十四个克隆中有九个阻断噬菌体上呈现的顶端结合抗体的结合(参见图2C)。

[0451] 利用表面等离子体共振(“SPR”) (BiacoreTM, GE Healthcare) 来测量抗体亲和力。将抗His抗体 (Qiagen) 以6000至8000RU偶联至BIACORETMCM5传感器芯片 (Biacore, Inc., Piscataway, NJ) 的四个不同的流动池上。使用由制造商提供的方案,通过经由氨基进行随机偶联来实现固定。将10X HBS-P (Biacore, Inc., Piscataway, NJ) 稀释在水中,并且充当稀释和运行缓冲液。捕获经过纯化的人或食蟹猴TfR,之后使用单循环动力学方法以30ml/min的流速注入IgG或Fab的3倍稀释系列。使用简单1:1朗缪尔结合模型或者当 k_{on} 或 k_{off} 超出检测界限时使用稳态模型来确定亲和力常数。平衡解离常数(K_D) 计算为缔合速率常数(k_{on})与解离速率常数(k_{off})的比率。图2C中示出了结果。

[0452] 克隆每一个杂交瘤。使用RNeasy迷你试剂盒 (Qiagen) 从杂交瘤中分离出总RNA。使用SMART 5'RACE cDNA扩增试剂盒 (Clontech) 基于制造商的说明书来产生cDNA。使用试剂盒中所提供的UPM (5' oligo) 和与恒定区退火的3' oligo来扩增每一种抗体的可变区。然后将整个PCR产物克隆至pCR4Blunt-TOPO载体 (Invitrogen) 中以供测序。在序列分析之后,可以将杂交瘤进一步再分成4组(图3A至图3D)。与顶端结合抗体竞争的克隆属于3个相关的序列类别(图3A至图3C)。4个非顶端克隆(图3D)由2个相关的克隆和2个其他独特的序列组成。每一个克隆的轻链和重链CDR提供在表3中。

[0453] 表3:交叉反应性抗食蟹猴/人TfR抗体的轻链和重链CDR

[0454]

克隆名称	重链/轻链	HVR1	SEQ ID #	HVR2	SEQ ID #	HVR3	SEQ ID #
7A4	轻链	RASESVDSYGNSFMH	29	RASNLES	30	QQSNEAPPT	31
	重链	DYAMH	32	GISTYFGRNTYNNQKFKG	33	GLSGNYVMDY	34
8A2	轻链	RASESVDSYGNSFMH	35	RASNLES	30	QQSNEGPPPT	36
	重链	DYGMH	37	VISPYSGRNTYNNQNFKG	38	GLSGNYVVDY	39
15D2	轻链	RASESVDSYGNSFMH	35	RASNLES	30	QQSNEGPPPT	36
	重链	DYAMH	32	VISFYSGKNTYNNQKFMG	40	GLSGNYVMDY	34
10D1	轻链	RASESVDSYGNSFMH	41	RASNLES	30	QHSNEDPPT	42
	重链	DYGMH	37	VISPYSGKNTYNNQKFKG	43	GLSGNFVMDY	44
7B10	轻链	RASESVDSYGNSFMH	29	RASNLES	30	QQSNEAPPT	31
	重链	DYAMH	32	GISTYFGRNTYNNQKFKG	33	GLSGNYVMDY	34
共有第I类轻链CDR		RASESVD(S/D)YG(N/P)SFMH	45	RASNLES	30	Q(Q/H)SNE(A/G/D)PPT	46
共有第I类重链CDR		DY(A/G)MH	47	(G/V)IS(T/F/P)Y(F/S)G(R/K)TN Y(N/S)Q(K/N)F(K/M)G	48	GLSGN(Y/F)V(M/V)D(Y/F)	49
15G1	轻链	RASDNLYSNLA	50	DATNLAD	51	QHFWGTPLT	52
	重链	SYWMH	53	EINPTNGRTNYIEKFKS	54	GTRAYHY	55
16G5	轻链	RASENIYSNLA	56	AATDLAD	57	QHFWGTPLT	52
	重链	SYWMH	53	EINPTNGRTNYNENFKS	58	GTRAYHF	59
13C3	轻链	RASDNLYSNLA	60	AATNLAD	61	QHFWGTPLM	62
	重链	SYWMH	53	EINPTNGRTNYSEKFKK	63	GTRAYHY	55
16G4	轻链	RASDNLYSNLA	60	AVTNLAD	64	QHFWGTPLT	52
	重链	SYWMH	53	EINPTNGRTNYNETFKS	65	GTRAYHY	55
共有第II类轻链CDR		RAS(E/D)N(L/I)YSNLA	66	(D/A)(A/V)T(N/D)LAD	67	QHFWGTPL(T/M)	68
共有第II类重链CDR		SYWMH	53	EINPT(I/S)NGRTNY(I/N/S)E(K/N/T)FK(S/K)	69	GTRAYH(Y/F)	70
16F6	轻链	RASKISKYLA	71	SGSTLQS	72	QQHNEYPT	73
	重链	SEYAWN	74	YISYSGTTSYNPSLKS	75	YGYGNPATRYFDV	76
7G7	轻链	RARQSVSTSSYSFMH	77	YASIQES	78	QHTWEIPFT	79
	重链	SYWMH	80	NIYPGSGSTKYDERFKS	81	GGYDSRAWFAY	82
4C2	轻链	RARQSVSTSSYSFMH	77	YASIQES	78	QHTWEIPFT	79
	重链	SYWMH	80	NIYPGSGSTKYDEKFKS	83	GGYDSRAWFAH	84
1B12	轻链	TTSSVPSSYFH	85	STSNLAS	86	HQYHRSPT	87
	重链	DYMY	88	SISNGGDNTYYPDTVKG	89	QGALYDGYRGAMDY	90
13D4	轻链	RAGQDITNYLN	91	YTSRLHS	92	QQANTLPYT	93
	重链	NYWIE	94	EILPGSGSTKYNEKFKG	95	RGYGYDGEFAY	96
共有第IV类轻链CDR		(R/T)(A/T)(R/S/G)(Q/S)(S/-)(V/-)(S/-)(T/-)(S/V/D)(S/P/I)(Y/S/T)(S/N)(F/Y)(M/F/L)(H/N)	97	(Y/S)(A/T)S(I/N/R)(Q/L)(E/A/H)S	98	(Q/H)(H/Q)(T/Y/A)(W/H/N)(E/R/T)(I/S/L)P(F/Y)T	99
共有第IV类重链CDR		(S/D/N)Y(W/Y)(M/I)(H/Y/E)	100	(N/S/E)(Y/S/L)(P/N)G(S/G)(G/D)(S/N)T(K/Y)Y(D/P/N)(E/D)(R/K)(F/V)K(S/G)	101	(G/Q/R)G(Y/A/G)(D/L/Y)(S/Y/G)(R/D/Y)(A/G/D)(W/Y/G)(F/Y/E)(R/F/-)(G/-)(A/-)(M/-)(A/D)(Y/H)	102

[0455] 本文中示例了每一个类别的代表性克隆 (15G11、7A4、16F6和7G7) 以进行人源化和进一步表征。使用HVR移植以及包括如以下和图4A-4E中所概述的所选游标位置来实现人源化。通过将HVR移植至IGKV1-NL1*01和IGHV1-3*01人可变结构域中而将15G11人源化。人源化变体中包括不同的小鼠游标位置的组合,如图4E中所概述。人源化15G11变体15G11.v5含有VL中的所选游标位置 (位置43和48) 和VH中的所选游标位置 (位置48、67、69、71和73),如图4A所概述。另外,将VH的N末端从Q变成E。对于7A4的人源化,使用7A4重链和8A2轻链HVR (7A4和8A2是相关的克隆,图3A) 进行HVR移植。将HVR移植至IGKV4-1*01和IGHV1-2*02人可变结构域中。人源化变体中包括不同的小鼠游标位置的组合,如图4E中所概述。人源化7A4变体7A4.v15含有VL中的所选游标位置 (位置68) 和VH中的所选游标位置 (位置24和71) 以及CDR-L3变化G94A,如图4B中所概述。通过将HVR移植至κ4和第I亚组人共有可变结构域中以及VH中的所选游标位置 (位置93) 上而将7G7人源化,如图4C中所概述。这种人源化变体称为7G7.v1。通过将HVR移植至IGKV1-9*01和IGHV4-59*01人可变结构域中而将16F6人源化。人源化变体中包括不同的小鼠游标位置的组合,如图4E中所概述。人源化16F6变体16F6.v4含有VL中的2个变化 (I48L和F71Y) 以及VL中的所选游标位置 (位置43和44) 和VH中的所选游标位置 (位置71和78),如图4D中所概述。

[0456] 表4:人源化抗体/Fab的轻链和重链CDR

克隆名称	重链/ 轻链	CDR1	SEQ ID #	CDR2	SEQ ID #	CDR3	SEQ ID #
15G11.v5	轻链	RASDNLYSNLA	50	DATNLAD	51	QHFWGTPLT	52
	重链	SYWMH	53	EINPTNGRTNYIEFKS	54	GTRAYHY	55
7A4.v15	轻链	RASEVDSYGNSFMH	29	RASNLES	30	QQSNEAPPT	127
	重链	DYAMH	32	GISTYFGRNTYNQKFKG	33	GLSGNYVMDY	34
7G7.v1	轻链	RARQSVSTSSYSFMH	77	YASIQES	78	QHTWEIPFT	79
	重链	SYWMH	80	NIYPGSGSTKYDERFKS	81	GGYDSRAWFAY	82
16F6.v4	轻链	RASKISKYLA	71	SGSTLQS	72	QQHNEYPWT	73
	重链	SEYAWN	74	YISYSGTTSYNPSLKS	75	YGYGNPATRYFDV	76

[0457] 通过SPR来测定呈IgG形式的人源化变体对人和食蟹猴TfR的亲和力(图4E)。还通过SPR分析了呈Fab形式的所选克隆,以评价单价亲和力(表7)。在这两种情况下,都如以上所描述来进行SPR实验。

[0459] 表5:关于所选Fab格式变体的Biacore结合数据

样本	HuTfR			CynoTfR			Cy/hu 比率
	Ka	Kd	KD	Ka	Kd	KD	
Mu15G11.Fab	1.38E+06	4.65E-03	3.37E-09	1.07E+06	6.23E-03	5.81E-09	1.72
Mu15G11.Fab	6.34E+05	1.52E-03	2.41E-09	4.85E+05	3.68E-03	7.57E-09	3.15
Hu15G11.v1.Fab	6.38E+05	0.006986	1.09E-08	5.05E+05	0.0373	7.39E-08	
Hu15G11.v3.Fab	6.42E+05	0.004657	7.26E-09	4.83E+05	0.0201	1.09E-08	
Hu15G11.v5.Fab	4.56E+05	0.004063	8.91E-09				
hu15G11.v5.Fab	7.76E+05	0.003643	4.70E-09	1.41E+06	0.02184	1.56E-08	3.4
Mu7A4.Fab	1.65E+06	3.13E-04	1.90E-10	1.14E+06	8.45E-04	7.41E-10	3.9
Hu7A4.v5.Fab	2.24E+06	1.53E-03	6.86E-10	1.18E+06	6.41E-03	5.44E-09	
Hu7A4.v8.Fab	9.28E+05	1.07E-03	1.15E-09	7.97E+05	6.81E-03	8.55E-09	
Hu7A4.v9.Fab	1.71E+06	6.86E-04	4.01E-10	8.08E+05	3.42E-03	4.23E-09	
Hu7A4.v12.Fab	3.32E+06	8.44E-04	2.55E-10	1.74E+06	3.31E-03	1.90E-09	
hu7A4.v15.Fab	9.10E+05	3.17E-04	3.48E-10	3.78E+05	0.001618	4.28E-09	11
Hu7G7.v1 Fab	1.44E+05	0.006594	4.58E-08	3.84E+04	0.007231	1.88E-07	4.4
Mu16F6.Fab	6.07E+04	1.90E-04	3.13E-09	5.11E+04	1.37E-03	2.68E-08	8.56
Hu16F6.v4.Fab	1.31E+05	1.69E-04	1.29E-09	9.89E+04	2.44E-03	2.47E-08	19.1

[0460] 如下重新证实抗体的结合表位。在用含2 μ g/ml经纯化的人TfR的PBS在4℃下涂布过夜的maxisorp板中进行Tf-TfR阻断ELISA。将板用PBS/0.05%Tween 20洗涤并且使用含Superblock阻断缓冲液的PBS(Thermo Scientific,Hudson,NH)阻断。向所述板中加入50 μ l 112.5 μ M人全Tf(R&D Systems,Minneapolis,MN)持续40分钟。向所述板中加入hu7A4.v15、hu15G11.v5、Tf竞争抗体和hu7G7.v1的50 μ l滴定液(以10 μ g/ml开始,1:3连续稀释),并且孵育20分钟。将板用PBS/0.05%Tween 20洗涤,并且向所述板中加入1:1000稀释的HRP-山羊抗人Fc γ (Jackson ImmunoResearch),并且在室温下孵育1小时。将板用PBS/0.05%Tween 20洗涤,并且使用TMB底物(BioFX Laboratories,Owings Mills)加以检测。

[0462] 在用含2 μ g/ml HFE的PBS在4℃下涂布过夜的maxisorp板中进行HFE-TfR结合

ELISA。将板用PBS/0.05%Tween 20洗涤并且使用含Superblock阻断缓冲液的PBS (Thermo Scientific,Hudson,NH) 阻断。向所述板中加入人TfR的滴定液(以100ug/ml开始,1:3连续稀释),并且孵育1h。然后向所述板中加入1μg/ml的hu15G11.v5、hu7A4.v15或hu7G7.v1后持续1h。将板用PBS/0.05%Tween 20洗涤并且向所述板中加入1:1000稀释的HRP-山羊抗人Fc γ (Jackson ImmunoResearch),并且在室温下孵育1h。将板用PBS/0.05%Tween 20洗涤,并且使用TMB底物(BioFX Laboratories,Owings Mills)加以检测。在用含1μg/ml HFE的PBS在4℃下涂布过夜的maxisorp板中进行HFE-TfR阻断ELISA。将板用PBS/0.05%Tween 20洗涤并且使用含Superblock阻断缓冲液的PBS (Thermo Scientific,Hudson,NH) 阻断。在NUNC™板中,将hu7A4.v15、hu15G11.v5、Tf竞争抗体、人全Tf和对照IgG(对于所有抗体都为400μg;对于全转铁蛋白为8000μg/ml,1:3连续稀释)的滴定液与2μg/ml生物素化人TfR组合,并且孵育1小时。然后,将所述混合物加入HFE涂布的板中在室温下持续1h。将板用PBS/0.05%Tween 20洗涤,并且向所述板中加入1:1000稀释的HRP-链霉亲和素(SouthernBiotech,Birmingham),并且在室温下孵育1小时。将板用PBS/0.05%Tween 20洗涤,并且使用TMB底物(BioFX Laboratories,Owings Mills)检测与所述板结合的生物素化人TfR。

[0463] 这些人源化变体与TfR的结合不因存在6.3μM全Tf而受影响,而与结合TfR上的Tf结合位点的Tf竞争抗体的结合受到抑制(图5)。此外,人源化7A4.v15、15G11.v5和7G7.v1仍然能结合HFE捕获的huTfR,这表明它们不影响huTfR与固定的HFE的结合(图6A)。在一个相关实验中,7A4.v15和15G11.v5不阻断生物素化的TfR与固定的HFE的结合。相反,这种相互作用被Tf竞争抗体和全Tf阻断(图6B)。已知HFE和Tf共用TfR上的类似表位(Bennet等,Nature (2000) 403,46-53)。

[0464] 评估固定的15G11v.5和抗TfR^{C12}与生物素化的人TfR ECD或展示人TfR顶端结构域的单价M13噬菌体的结合。抗TfR^{C12}来源于合成的抗体噬菌体文库,其是针对人TfR ECD淘汰出来的并且结合与跟转铁蛋白竞争结合的人TfR上的位点。将抗体以1μg/ml(在PBS中)涂布在Maxisorp板上。分别用HRP-链霉亲和素(GE health care,RPN 4401V)或HRP-抗M13(GE health care,27-9421-01)检测结合的生物素化的人TfR ECD或TfR-顶端结构域噬菌体。图20示出了15G11v.5结合人TfR顶端结构域。将15G11v.5结合位点绘制到顶端结构域中远离TfR配体结合位点的位点。

[0465] 实施例2:亲和力工程改造人/食蟹猴交叉反应性抗TfR抗体

[0466] 除了以上所描述的人源化变体以外,还制备了额外的亲和力工程改造的变体。本文示例的是15G11.v5和7A4.v15的亲和力工程改造。通过使用标准技术在CDR-L3或CDR-H3中进行个别丙氨酸取代来产生亲和力变体。通过ELISA和SPR来筛选这些呈IgG形式的变体,以鉴定对与人和食蟹猴TfR结合重要的位置;还测定了呈Fab形式的所选变体的单价亲和力。在293细胞中表达Ala扫描变体IgG或Fab,并且在用含1.8μg/ml山羊抗人Fc γ (Jackson ImmunoResearch)的PBS在4℃下涂布过夜的maxisorp板中通过ELISA对与人或食蟹猴TfR的结合进行定量。将板用PBS/0.05%Tween 20洗涤并且使用含Superblock阻断缓冲液的PBS (Thermo Scientific,Hudson,NH) 阻断。对含有表达的IgG的上清液进行1:5连续稀释,并且加入所述板中后持续1h。将经过纯化的hu15G11.v5或hu7A4.v15用作标准物(以1ug/ml开始进行1:5稀释)。将板用PBS/0.05%Tween 20洗涤并且向所述板中加入1:1000稀释的HRP-山

羊抗κ (Southern Biotech), 并且在室温下孵育1小时。将板用PBS/0.05% Tween 20洗涤, 并且使用TMB底物 (BioFX Laboratories, Owings Mills) 加以检测。还如以上所描述通过SPR来评价结合。图7A (15G11.v5变体) 和图7B (7A4.v15变体) 中示出了结果。

[0467] 还产生了在CDR-L1、CDR-L2、CDR-H1和CDR-H2中的位置上具有个别丙氨酸取代的其他15G11.v5变体, 进行表达, 并且首先通过ELISA筛选与人和食蟹猴TfR的结合 (表6)。在用含2μg/ml经过纯化的人或食蟹猴TfR的PBS在4℃下涂布过夜的maxisorp板中进行Hu/Cy结合ELISA。将板用PBS/0.05% Tween 20洗涤并且使用含Superblock阻断缓冲液的PBS (Thermo Scientific, Hudson, NH) 阻断。对含有表达的Ala扫描变体IgG的细胞培养物上清液进行1:5连续稀释, 并且加入孔中持续1h。将板用PBS/0.05% Tween 20洗涤并且向所述板中加入1:1000稀释的HRP-山羊抗人Fcγ (Jackson ImmunoResearch), 并且在室温下孵育1小时。将板用PBS/0.05% Tween 20洗涤, 并且使用TMB底物 (BioFX Laboratories, Owings Mills) 加以检测。

[0468] 表6: hu15G11.v5 IgG Ala变体的ELISA分析

			CynoTfR EC50 (ng/ml)	HuTfR EC50 (ng/ml)
		15G11.v5	1.8	0.8
HVR-H1		G26A	6.1	1.1
		Y27A	1467.1	21.1

[0469]	HVR-H2	T28A	0.8	0.4
		F29A	12.5	1.5
		T30A	0.9	0.4
		S31A	0.1	0.05
		Y32A	1.4	0.4
		W33A	362.5	59.6
		M34A	1.1	0.4
	HVR-H2	G49A	1.1	0.3
		E50A	409.7	20.6
		I51A	0.6	0.2
		N52A	0.9	0.3
		P52aA	8.1	3.9
		T53A	0.7	0.3
		R56A	5405.4	55.1
		N58A	80.4	6.3
		Y59A	0.7	0.3
		I60A	0.7	0.3
		E61A	0.6	0.2
		K62A	0.7	0.3
		F63A	0.6	0.4
		K64A	0.6	0.3
		S65A	0.7	0.2
	HVR-L1	R24A	0.4	0.1
		S26A	0.6	0.2
		D27A	0.8	0.2
		N28A	0.8	0.2
		L29A	0.9	0.3
		Y30A	1.0	0.3
		S31A	0.7	0.3
		N32A	4.0	1.6
		L33A	0.1	0.05
	HVR-L2	D50A	0.5	0.2
		T52A	0.3	0.2
		N53A	0.6	0.3
		L54A	0.5	0.4
		D56A	0.5	0.3

[0470] 然后,对所选的变体进行纯化,并且通过SPR评价其对人或食蟹猴TfR的单价亲和力(表7)。

[0471] 表7:所选15G11.v5 Fab丙氨酸变体的单价SPR分析

[0472]

	HuTfR			CynoTfR			Cy/hu
	Ka	Kd	KD	Ka	Kd	KD	比率
Hu15G11.v5 Fab	6.74E+05	4.74E-03	7.03E-09	4.51E+05	1.27E-02	2.82E-08	4.0
Hu15G11.HC32A Fab	2.38E+05	1.78E-03	7.47E-09	1.77E+05	8.51E-03	4.80E-08	6.4
Hu15G11.HC34A Fab	5.64E+05	4.03E-03	7.14E-09	3.04E+05	9.90E-03	3.26E-08	4.6
Hu15G11.HC52A Fab	5.30E+05	2.36E-02	4.44E-08	4.87E+05	5.67E-02	1.17E-07	2.6
Hu15G11.HC52A Fab	5.64E+05	1.96E-02	3.46E-08	ND	ND	ND	ND
Hu15G11.HC51A Fab	4.33E+05	1.04E-02	2.39E-08	3.13E+05	3.29E-02	1.05E-07	4.4
Hu15G11.HC53A Fab	8.90E+05	1.15E-02	1.29E-08	4.84E+05	2.50E-02	5.18E-08	4.0
Hu15G11.HC54A Fab	2.06E+05	8.71E-03	4.24E-08	2.80E+05	1.69E-02	6.02E-08	1.4

[0473] 实施例3: 双特异性抗人TfR抗体构建和体外分析

[0474] 将某些上述抗体变体重新格式化成具有特异性结合BACE1的第二臂的双特异性抗体。使用‘钮入孔’双特异性抗体构建技术,使用抗人TfR抗体Hu15G11.v5、Hu15G11.LC92A、Hu15G11.HC52A和Hu15G11.HC53A对双特异性抗体的TfR结合臂进行工程改造(Carter,P.(2001) J. Immunol. Methods 248, 7-15; Ridgway, J.B., Presta, L.G. 和 Carter, P. (1996) Protein Eng. 9, 617-621; Merchant, A.M., Zhu, Z., Yuan, J.Q., Goddard, A., Adams, C.W., Presta, L.G. 和 Carter, P. (1998) Nat. Biotechnol. 16, 677-681; Atwell, S., Ridgway, J.B., Wells, J.A. 和 Carter, P. (1997) J. Mol. Biol. 270, 26-35)。对于抗TfR(孔)和抗BACE1(钮),除了Fc中的钮和孔突变以外,所有半抗体都在Fc区中含有可消除效应功能的突变(N297G),并且Hu15G11.v5和Hu15G11.LC92A含有可消除效应功能的额外Fc突变(D265A)。从大肠杆菌中分别纯化出钮和孔半抗体,并且以1:1.1的抗TfR比率组合,以防止形成抗TfR同型二聚体。通过在含有与抗体成100倍比率的还原谷胱甘肽和200mM精氨酸的缓冲液(pH 8.0)中在室温下进行还原性退火持续至少三天来完成双特异性抗体的组装。组装后,通过疏水性相互作用色谱法来纯化双特异性抗体。通过液相色谱质谱法和SDS-PAGE来证实所述组装。通过尺寸排阻和多角度激光光谱法来证实经过纯化的抗体是均相的和单分散的。

[0475] 得到的双特异性抗体被称为15G11.v5(抗TfR¹)、hu15G11.W92A(hu15G11.LC92A或抗TfR²)、hu15G11.N52A(抗TfR^{52A})和hu15G11.T53A(抗TfR^{53A})。如以上通过SPR来测定115G11.v5和115G11.W92A对人和食蟹猴TfR的单价亲和力和动力学性质(参见表9)。抗TfR¹和抗TfR²具有与抗TfR^A和抗TfR^D跟小鼠TfR结合类似的单价结合亲和力(参见Atwal等, Sci. Transl. Med. 3, 84ra43 (2011); Yu等, Sci. Transl. Med. 2011年5月25日:第3卷,第84期,第84ra44页)。

[0476] 表8: 15G11.v5 (TfR¹) 和 15G11.W92A (LC92A、TfR²) 的单价SPR分析

[0477]

	HuTfR			CynoTfR			食蟹猴/人 比率
	Ka	Kd	KD	Ka	Kd	KD	
Hu15G11.v5 Fab	6.74E+05	4.74E-03	7.03E-09	4.51E+05	1.27E-02	2.82E-08	4.0
Hu15G11.W92A 双特异性	1.28E+05	3.77E-02	2.95E-07	8.36E+04	5.20E-02	6.22E-07	2.1

[0478] 另外,如先前所描述,通过SPR来测量抗TfR¹、抗TfR²、Hu15G11.N52A和Hu15G11.T53A双特异性抗体对人和食蟹猴TfR的结合亲和力。如以下表9中所示,抗TfR^{52A}和抗TfR^{53A}对人和食蟹猴TfR具有介于TfR1^{h15G11.v5}与TfR2^{LC92A}之间的结合亲和力。

[0479] 表9

[0480]

抗食蟹猴/人TfR抗体(nM)		
	人TfR	食蟹猴TfR
TfR1 ^{h15G11.v5}	10	37
TfR2 ^{LC92A}	270	810
TfR ^{52A}	52	343
TfR ^{53A}	24	143

[0481] 实施例4:含效应子和无效效应子的单特异性和双特异性抗体对人红白血病细胞系和原代骨髓单核细胞的影响

[0482] 在小鼠中进行的现有研究已经确定具有效应功能和/或补体结合能力的结合鼠TfR的抗体选择性地消耗表达TfR的网织红细胞。为了确定在小鼠研究中观察到的消耗是否是鼠系统特有的,使用结合人TfR的抗TfR进行进一步实验。

[0483] 使用来自健康人供体的外周血单核细胞(PBMC)作为效应细胞来进行ADCC测定。使用人红白血病细胞系(HEL,ATCC)和原代人骨髓单核细胞(AllCells,Inc.)作为靶细胞。为了使可能由Fc γ RIIIA中残基158位上的同种异型差异引起的供体间变异性最小化,在第一组实验(图8A至图8B)中,将供血者限制为携带杂合Rc γ RIIIA基因型(F/V158)的那些。对于第二组实验(图9A至图9B),仅使用HEL细胞作为靶细胞,PBMC来自携带F/V158基因型或Fc γ RIIIA V/V158基因型的健康人供体。由于已知的与NK细胞介导的ADCC活性增加的相关性以及结合IgG4抗体的能力(Bowles和Weiner,2005;Bruhns等,2008),本测定中还包括V/V158基因型。对细胞进行计数,并且通过Vi-CELL[®](Beckman Coulter;Fullerton,CA)按照制造商的使用说明来测定活力。

[0484] 使用Uni-Sep[™]血液分离管(Accurate Chemical&Scientific Corp.;Westbury,NY),通过密度梯度离心来分离PBMC。将处于50 μ L测定培养基(含1%BSA与100单位/mL青霉素和链霉素的RPMI-1640)中的靶细胞以 4×10^4 个/孔接种在96孔圆底板中。向含有靶细胞的板中加入测试和对照抗体的连续稀释液(50 μ L/孔),然后在37 $^{\circ}$ C与5%CO₂下孵育30分钟,以允许调理。在5倍连续稀释后,抗体的最终浓度在0.0051至10,000ng/mL范围内,总计10个数据点。孵育后,向每一个孔中加入含 1.0×10^6 个PBMC效应细胞的100 μ L测定培养基,以产生25:1的效应子:靶细胞比率,并且将所述板再孵育4小时。在孵育结束时对所述板进行离心,并且使用细胞毒性检测试剂盒[™](Roche Applied Science;Indianapolis,IN)来测试上清液的乳酸脱氢酶(LDH)活性。将LDH反应混合物加入上清液中并且将板在室温下在伴随恒速振荡的情况下孵育15分钟。用1M H₃PO₄终止反应,并且使用SpectraMax Plus酶标仪在490nm下测量吸光度(减去在650nm下针对每一个孔测量的背景)。仅含有靶细胞的孔的吸光度充当背景对照(低对照),而含有用Triton-X100裂解的靶细胞的孔提供了可获得的最大

信号(高对照)。在含有靶细胞和效应细胞而没有加入抗体的孔中测量非抗体依赖性细胞毒性(AICC)。如下计算特异性ADCC的程度:

$$[0485] \quad \% \text{ ADCC} = 100 \times \frac{A_{490}(\text{样本}) - A_{490}(\text{AICC})}{A_{490}(\text{高对照}) - A_{490}(\text{低对照})}$$

[0486] 将样本稀释液的ADCC值相对于抗体浓度进行绘图,并且使用SoftMax Pro来拟合剂量-响应曲线与四参数模型。

[0487] 在第一组实验中,使用人红白血病细胞系(HEL细胞)或原代人骨髓单核细胞作为靶细胞来评价多种抗人TfR构建体的ADCC活性。在ADCC测定中,使用抗gD WT IgG1作为阴性对照和鼠抗人HLA(第I类)作为阳性对照,以不同的浓度测试胜任二价IgG1效应功能的抗人TfR1抗体15G11和该抗体的双特异性形式,所述双特异性形式具有呈人IgG1形式的抗BACE1臂,含有D265A和N297G突变,从而消除效应功能(参见实施例3)。图8A和图8B中示出了结果。使用HEL细胞作为靶标(图8A)或骨髓单核细胞作为靶标(图8B),所述单特异性效应子阳性抗人TfR抗体15G11引发了显著ADCC活性。该活性与阳性对照抗人HLA抗体对HEL细胞的活性类似,并且相对于所述阳性对照对骨髓单核细胞的活性处在稳健但较低的水平。在骨髓单核细胞实验中观察到略低水平可能是由于以下事实:实验中所使用的骨髓和红细胞谱系PBMC细胞的异质混合物仅有一部分表达高水平的TfR,而HEL细胞在整个克隆细胞群中具有持续高TfR表达。形成鲜明对比的是,双特异性无效效应子抗人TfR/BACE1抗体在HEL或骨髓单核细胞中都没有表现出任何ADCC活性,与阴性对照类似。

[0488] 在第二组实验中,评价了在该测定系统中转换抗体同种型的影响。ADCC测定程序与上文所描述的相同,例外之处在于所有靶细胞都是HEL细胞,并且效应细胞是来自于携带杂合Fc γ RIIIa-V/F158基因型或纯合Fc γ RIIIa-V/V158基因型的健康人供体的PBMC。所有测试的抗人TfR都是双特异性的,在三种不同的Ig骨架上具有抗gD:野生型人IgG1、具有N297G突变的人IgG1和人IgG4。还测试了具有人IgG4骨架的抗AB抗体,并且小鼠抗人HLA(第I类)充当阳性对照。图9A和图9B中示出了结果。如基于效应细胞激活与V/V158基因型之间的已知相关性所预测(Bowles和Weiner 2005),相对于F/V158供体(影响约25%的靶细胞),V/V158供体PBMC更稳健地引发ADCC活性(影响约45%的靶细胞)(比较图9A与图9B)。具有野生型IgG1的抗TfR/gD在HEL细胞中诱导稳健的ADCC,而不具有效应子IgG1的抗TfR/gD在HEL细胞中没有表现出任何ADCC活性,这重复了第一组实验的结果。值得注意的是,以100ng/mL或更高的浓度,IgG4同种型的抗TfR/gD表现出轻微ADCC活性。在抗ABIgG4结果中没有观察到这种活性,这表明ADCC活性需要TfR结合。这一发现与IgG4具有极小但是可测量的效应功能的先前报告(Adolffson等,J.Neurosci.32(28):9677-9689(2012);van der Zee等,Clin Exp.Immunol.64:415-422(1986));Tao等,J.Exp.Med.173:1025-1028(1991))相关。

[0489] 实施例5:在体内评价双特异性抗人TfR/BACE1双特异性抗体

[0490] A.药代动力学、药效学 and 安全性研究

[0491] 为了在体内评估双特异性抗人TfR抗体的药物浓度、药效学作用和安全性,使用与和现有实施例中所使用的相同抗BACE1臂配对的抗TfR抗体克隆15G11(抗TfR¹/BACE1)或与和现有实施例中所使用的相同抗BACE1臂配对的克隆15G11.LC92A(抗TfR²/BACE1),用双特异性抗体对食蟹猴(Macaca fascicularis)进行给药。这些双特异性抗体呈如先前所描述

的具有消除效应功能的N297G或D265A和N297G突变的人IgG1形式。使用人IgG1上的抗gD分子作为对照。由于这些抗TfR抗体的交叉反应性限于非人灵长类和人,因此,在非人灵长类中进行本研究。另外,研究已经表明,在脑脊液(CSF)与血浆区室之间的药物转运机制在人与灵长类之间可能类似(Poplack等,1977)。使用枕大池留置导管将抗体通过单次静脉内(IV)药团注射以30mg/kg的剂量施用到有意识的食蟹猴隐静脉中。在直至给药后60天的不同的时间点,对血浆、血清和(CSF)进行取样。样本分析包括血液学(全血)、临床化学(血清)、抗体浓度(血清和CSF)和对所述抗体的药效学响应(血浆和CSF)。关于详细的取样方案,参见图10。

[0492] 利用ELISA,使用绵羊抗人IgG猴吸附抗体涂布,然后以1:100稀释度开始加入血清样本,并且以加入用于检测的与猴吸附的辣根过氧化物酶缀合的山羊抗人IgG抗体结束来测量给予的抗体在食蟹猴血清和CSF中的浓度。所述测定具有0.78-50ng/mL的标准曲线范围和0.08μg/mL的检测界限。将低于该检测界限的结果报告为小于可报告(LTR)。

[0493] 图11A至图11B示出了抗TfR1/BACE1和抗TfR2/BACE1的药代动力学分析的结果。抗gD的药代动力学模式如针对典型人IgG1抗体在食蟹猴中所预料,平均清除率是3.98mL/天/kg。可能由于周围靶标介导的清除,两种抗TfR/BACE1抗体比抗gD清除得更快速。抗TfR1/BACE1具有最快清除率,这与其对TfR具有最高结合亲和力一致,而与抗TfR1/BACE1相比,抗TfR2/BACE1表现出改善的药代动力学模式(即,在血清中的暴露延长),这可能由于其对TfR的亲和力有所降低。抗TfR1/BACE1和抗TfR2/BACE1的清除率分别是18.9mL/天/kg和8.14mL/天/kg。所有抗体都在CSF中以血清浓度的约一千分之一进行检测。然而,分子间的CSF抗体浓度存在高度可变性而且总体上没有可检测的差异。

[0494] 表10:在食蟹猴(n=5)中以30mg/kg进行单次IV药团剂量施用后对所有测试抗体的平均(±SD)PK参数估计值

抗体	AUC _{全部}	AUC _{inf}	C _{max}	CL	V _{ss}
	(天*μg/mL)	(天*μg/mL)	(μg/mL)	(mL/天/kg)	(mL/kg)
抗gD	7640 ± 1790	7930 ± 1910	912 ± 141	3.98 ± 1.05	51.3 ± 10.2
抗TfR ¹ /BACE1	1610 ± 240	1610 ± 237	809 ± 132	18.9 ± 2.54	41.0 ± 8.18
抗TfR ² /BACE1	3750 ± 528	3750 ± 530	850 ± 69.2	8.14 ± 1.21	41.2 ± 6.06

[0496] SD=标准偏差;IV=静脉内;AUC_{全部}=从时间0至最后可测量浓度的时间的浓度-时间曲线下面积;AUC_{inf}=外推至无穷大的浓度-时间曲线下面积;C_{max}=观察到的最大血清浓度;CL=清除率;V_{ss}=稳态分布体积;Min=最小值;Max=最大值。

[0497] 为了观察响应于抗TfR/BACE1给药的药效学效果,我们测量了食蟹猴血浆和CSF中的Aβ₁₋₄₀和sAPPα和sAPPβ水平。利用ELISA,使用抗Aβ₁₋₄₀特异性多克隆抗体涂布,然后加入样本,并且以加入用于检测的与辣根过氧化物酶缀合的小鼠抗人Aβ₁₋₄₀单克隆抗体结束来测量Aβ₁₋₄₀。该测定具有60pg/mL的血浆检测界限和140pg/mL的CSF检测界限。低于该浓度的结果报道为小于可报告(LTR)。使用sAPPα/sAPPβ多点测定(Mesoscale Discovery (Gaithersburg,MD))来测定sAPPα和sAPPβ的CSF浓度。在冰上将CSF解冻,然后1:10稀释至含1%BSA的TBS-T(10mM Tris缓冲液pH 8.0、150mM NaCl、0.1%Tween-20)中。按照制造商的方案来进行测定。所述测定具有0.05ng/ml的sAPPα定量值下限和0.03ng/mL的sAPPβ定量

值下限。

[0498] 图12A至图12E总结了抗体的药效学特性。在外周,血浆 $A\beta_{1-40}$ 水平在抗gD施用后保持不变,但是在抗TfR/BACE1施用后暂时降低。两种变体都降低血浆 $A\beta_{1-40}$ 水平,在给药后1天实现50%的最大抑制。血浆 $A\beta_{1-40}$ 水平逐渐恢复,其中给予抗TfR¹/BACE1的动物在给药后约14天恢复到基线 $A\beta_{1-40}$ 水平。在用抗TfR²/BACE1治疗的动物中, $A\beta_{1-40}$ 水平在给药后21至30天恢复到基线水平。两种抗TfR/BACE1抗体都降低CSF $A\beta_{1-40}$ 水平,在给予抗gD的动物中没有观察到变化。与抗TfR²/BACE1(平均最大抑制为基线的20%)相比,抗TfR¹/BACE1施用导致更显著的CSF $A\beta_{1-40}$ 水平降低(平均最大抑制为基线的50%)。sAPP β 产生在抗TfR/BACE1治疗的动物中受到抑制,但是在接受抗gD的动物中不受抑制。与 $A\beta_{40}$ 的结果类似,抗TfR¹/BACE1具有的对sAPP β 产生的抑制作用比抗TfR²/BACE1更强。在BACE1抑制过程中,TfR¹/BACE1和抗TfR²/BACE1都刺激sAPP α 产生,并且响应与针对sAPP β 和 $A\beta_{1-40}$ 观察到的抑制水平负相关。sAPP α 和sAPP β 是淀粉样前体蛋白(APP)的主要加工产物,并且它们的水平高度相关。sAPP β /sAPP α 比率使结果相对于研究过程中的基底APP表达的潜在变化或CSF收集和处理中潜在的分析前差异标准化。使用抗TfR¹/BACE1的CSF sAPP β /sAPP α 比率显示出比抗TfR²/BACE1更稳健的PD作用。因此,这些结果支持抗TfR/BACE1抗体结合靶标(即,BACE1)。

[0499] 总体上,这些结果表明,对人TfR的亲合力介于抗TfR¹/BACE1与抗TfR²/BACE1之间的双特异性抗TfR/BACE1抗体将可能具有理想的药代动力学/药效学平衡。

[0500] 在本研究中没有观察到安全性信号。在给药后多达60天,对施用30mg/kg任何双特异性抗体的猴子的任何血液学或临床化学参数没有明显影响。重要的是,由于这些抗体的效应功能受损并且具有高TfR水平的循环早期网织红细胞的总体水平在正常灵长类中非常低(参见实施例4),因此,正如所料,网织红细胞水平不受用抗TfR¹/BACE1或抗TfR²/BACE1治疗影响(图13)。

[0501] 实施例6:在体内评价双特异性抗人TfR/BACE1双特异性抗体

[0502] 为了检查CSF中的抗体药效学与脑中的药代动力学之间的关系,向食蟹猴给予双特异性抗体抗TfR¹/BACE1或抗TfR²/BACE1,如在先前实施例中所描述。这些双特异性抗体呈人IgG1形式,具有消除效应功能的D265A和N297G突变。使用人IgG1上的抗gD分子作为对照。为了比较,我们还给予二价抗BACE1抗体,所述抗体是用于双特异性抗体的相同克隆。使用枕大池留置导管将抗体通过单次静脉内(IV)药团注射以30mg/kg的剂量施用到有意识的食蟹猴隐静脉中。在给药前24和48小时收集基线CSF样本,并且在给药后24小时收集另一份CSF样本(如图14中示意性地示出)。在给药后24小时进行CSF收集后,对动物灌注盐水,并且收集脑以用于分析抗体浓度。将不同的脑区域在含有完全迷你无EDTA蛋白酶抑制剂混合物片剂(Roche Diagnostics)的含1%NP-40的PBS(Cal-Biochem)中形成匀浆。将匀浆化的脑样本在4℃下旋转1小时,然后在14,000rpm下离心20分钟。分离上清液以使用先前实施例中所描述的ELISA方法进行脑抗体测量。还收集血液以证实周围暴露和药效学响应,这与我们在实施例5中的观察结果类似。

[0503] 在CSF中评价的抗TfR¹/BACE1和抗TfR²/BACE1的药效学效果也与在先前实施例中观察到的类似。图15证明了在给予抗TfR¹/BACE1后,CSF sAPP β /sAPP α 比率稳健降低。在本研究中,抗TfR²/BACE1在给药后24小时没有表现出明显减少。抗BACE1也没有表现出作用。对脑抗体浓度的分析揭示对照IgG和抗BACE1抗体二者都具有有限的脑摄取,摄取水平恰好

在我们的测定中的检测(平均约670pM)以上。抗TfR²/BACE1具有的脑摄取与对照IgG相比提高了约3倍(平均约2nM),而抗TfR¹/BACE1具有最佳脑摄取,是对照IgG的约15倍(平均约10nM)。在我们的研究中,不同抗体的脑抗体浓度与在CSF中所见的药效学响应相关,其中抗TfR¹/BACE1具有最佳脑摄取和最稳健的药效学作用,而抗TfR²/BACE1具有较少的脑摄取和更适度的作用。

[0504] 这些结果将我们先前的发现延伸到证明TfR结合双特异性抗体提高了在非人灵长类脑中的摄取。在灵长类中,如在小鼠中,可能存在的对TfR的最佳亲和力最好地平衡脑摄取与TfR介导的清除。在我们的实施例中,较高亲和力抗TfR¹/BACE1表现出良好的脑摄取,并且受外周靶标介导的清除影响。降低亲和力的TfR²/BACE1具有改善的清除特性,但是似乎具有如此低的TfR结合而不能被TfR有效地转运(主要以如下方式:US2012/0171120中的最低亲和力抗TfR抗体TfR^E具有一定的亲和力阈值,超过该阈值,亲和力太低而不能允许抗体与TfR之间的充分相互作用,以致所述抗体将在TfR开始易位过程时仍与TfR缔合)。从本实验的结果来看,预测在该系统中,与抗TfR¹/BACE1或抗TfR²/BACE1相比,对TfR的亲和力介于TfR¹和TfR²之间的抗人/食蟹猴TfR/BACE1双特异性抗体具有改善的摄取和清除特性。

[0505] 实施例7:在双特异性转铁蛋白受体抗体的情形下产生额外无效效应子突变

[0506] 测试Fc区中除N297G和D265A以外的消除效应功能的其他突变减少或防止表达TfR的网织红细胞的消耗的能力。具体来说,将美国申请公布No. 2012/0251531(其以引用的方式并入本文中)中描述的Fc突变L234A、L235A和P329G(“LALAPG”)并入抗TfR^D/BACE1抗体(其描述于国际申请公布No. WO 2013/177062中,并且所述国际申请公布以全文引用的方式并入本文中)中。

[0507] 在小鼠中单次抗体施用后如下进行药代动力学分析和网织红细胞计数。所有研究都使用6至8周龄的野生型雌性C57B/6小鼠。根据制度指导进行动物护理。静脉内给予小鼠单次50mg/kg剂量的具有LALAPG突变的抗gD抗体(鼠IgG2a)、具有LALAPG突变的抗TfR^D/BACE1抗体(大鼠/鼠嵌合体)。总注射体积不超过250μL,并且在需要时将抗体稀释在D-PBS(Invitrogen)中。24小时后,在灌注之前将全血采集在EDTA微量采血管(BD Diagnostics)中,允许在室温下静置30分钟,并且在5000×g下离心10分钟。将血浆的顶层转移到新的管中以进行抗体测量。

[0508] 使用抗小鼠IgG2a(同种异型a)/抗小鼠IgG2a(同种异型a)ELISA来测量小鼠血浆中的总抗体浓度。将NUNC 384孔Maxisorp免疫板(Neptune,NJ)用为同种异型A特异性抗体的小鼠抗小鼠IgG2a同种异型A(BD/Pharmigen San Jose,CA)在4℃下涂布过夜。将板用PBS、0.5%BSA在25℃下阻断1小时。每一种抗体(抗gD和抗TfR/BACE1双特异性变体)用作标准物来定量相应的抗体浓度。将板使用微量板洗涤器(Bio-Tek Instruments, Inc., Winooski, VT)用PBS、0.05%Tween-20洗涤,并且加入稀释在含有0.5%BSA、0.35M NaCl、0.25%CHAPS、5mM EDTA、0.2%BgG、0.05%Tween-20和15ppmProclin[®]的PBS(Sigma-Aldrich)中的标准物和样本在25℃下持续2小时。用生物素缀合的为同种异型A特异性抗体的小鼠抗小鼠IgG2a同种异型A(BD/Pharmigen San Jose,CA)来检测结合的抗体。用辣根过氧化物酶缀合的链霉亲和素(GE Healthcare Life Sciences, Pittsburgh, PA)来检测结合的生物素缀合的抗体。用3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)(KPL, Inc., Gaithersburg, MD)使样本显色,并且在Multiskan Ascent读数器(Thermo Scientific, Hudson, NH)上在450nm下

测量吸光度。使用四参数非线性回归程序由标准曲线确定浓度。测定在血浆中具有78.13ng/ml的定量下限 (LLOQ) 值。使用双尾未配对t检验来进行实验组间差异的统计学分析。

[0509] 在施用含有Fc LALAPG突变的抗TfR^D/BACE1抗体后,小鼠没有表现出如先前使用具有完全效应功能的抗体观察到的临床症状。参见Couch等, *Sci. Trans. Med.* 5:183ra57 (2013)。图17示出了药代动力学分析的结果。

[0510] 另外,使用Sysmex XT2000iV (Sysmex, Kobe, Japan), 根据制造商的说明书来测定不成熟的和总网织红细胞计数。给药后24小时,在任何测试抗体的情况下,在不成熟网织红细胞分数或总网织红细胞计数方面都没有观察到差异,如图18中所见。这些结果表明LALAPG突变不仅消除抗体效应功能,而且还减少了甚至在无效应子抗体骨架下所见的补体结合和补体介导的网织红细胞清除 (Couch等, 2013)。这与另一份报告相一致:在人IgG1上并入LALA突变可以限制补体结合 (Hessell等, *Nature* 449:101-104 (2007))。

[0511] 实施例8:抗BACE1抗体的产生

[0512] 使用针对人BACE1细胞外结构域 (BACE1-ECD), 即SEQ ID NO:179的氨基酸1-457选择的基于酵母的人抗体展示文库来产生特异性结合BACE1的完全人抗体。

[0513] 如先前所描述使八个天然人合成酵母文库增殖,每一个具有约 10^9 的多样性 (参见例如Xu等, 2013, *Protein Eng. Des. Sel.*, 26:663-70; W02009036379; W02010105256; W02012009568)。对于前两轮选择,如所描述 (参见例如Siegel等, 2004, *J. Immunol. Methods*, 286:141-53) 来进行利用Miltenyi MACs系统的磁性珠粒分选技术。简言之,将酵母细胞 (约 10^{10} 个细胞/文库) 与200nM生物素化BACE1 ECD一起在室温下在FACS洗涤缓冲液 (磷酸盐缓冲盐水 (PBS) /0.1%牛血清白蛋白 (BSA)) 中孵育15分钟。用50ml冰冷洗涤缓冲液洗涤一次之后,使细胞沉淀再悬浮于40mL洗涤缓冲液中,并向酵母中加入链霉亲和素微珠 (500 μ l) 并且在4 $^{\circ}$ C下孵育15分钟。接下来,使酵母沉淀,再悬浮于5mL洗涤缓冲液中,并且负载至Miltenyi LS柱上。负载5mL之后,用3ml FACS洗涤缓冲液将柱洗涤3次。然后将柱从磁场中移出,并且用5mL生长培养基洗脱酵母,然后生长过夜。使用流式细胞术进行随后各轮分选。使约 1×10^8 个酵母沉淀,用洗涤缓冲液洗涤三次,并且与递减浓度的生物素化BACE1-ECD (100至1nM) 一起在平衡条件下在室温下孵育。然后将酵母洗涤两次并且在4 $^{\circ}$ C下用LC-FITC (1:100稀释) 和SA-633 (1:500稀释) 或EA-PE (1:50稀释) 第二试剂染色15min。用冰冷洗涤缓冲液洗涤两次之后,使细胞沉淀再悬浮在0.4mL洗涤缓冲液中并且转移至带过滤盖的分选管。使用FACS ARIA分选器 (BD Biosciences) 进行分选并且确定分选门以选择结合物。在最后一轮分选后,将酵母接种至板并且拣选个别集落以进行表征。

[0514] 通过进行轻链和重链多样化 (各自描述如下) 对所择抗体进行优化。

[0515] 轻链多样化:提取重链质粒并且转化至具有约 1×10^6 的多样性的轻链文库中。如以上所描述进行选择,其中使用生物素化BACE1-ECD滴定液进行一轮MACS分选和两轮FACS分选,如此选择较高亲和力。

[0516] 重链多样化:将CDRH3再组合至具有 1×10^8 的多样性的含CDRH1和CDRH2变体的预制文库中,并且如以上所描述进行选择。通过孵育抗原抗体酵母复合物与亲本Fab或未生物素化抗原持续不同的时间量来施加亲和力压力,以选择最高亲和力抗体。额外的多样化循环利用重链和轻链的基于易出错PCR的诱变。所有三轮都使用FACS分选并且在增加时间的

Fab压力下类似于先前循环来进行选择。

[0517] 从选择过程选择七十八种抗体以进行测序和进一步表征。七十八种抗体的重链和轻链HVR分别示于图21和图22中。重链和轻链可变区序列分别示于图23和图24中。

[0518] 确定抗体在两个分开的表位区间中。每一种抗体的表位区间(区间“2”或区间“3”)示于图21至图24中。

[0519] 实施例9:抗BACE1抗体的表征

[0520] 使用以下所描述的测定进一步表征实施例8中选择的抗BACE1抗体。

[0521] A. 使用**Octet®**系统的结合动力学

[0522] 如下使用**Octet®**系统(ForteBio)测定实施例1中选择的78种抗BACE1抗体对人和鼠BACE1 ECD的结合亲和力。将抗BACE1抗体负载至抗人捕获(AHC)传感器(尖端)上,然后在测定缓冲液中获得60秒基线。然后将尖端暴露于200nM人BACE1 ECD(在CHO细胞中产生或购自R&D Systems)或鼠BACE1 ECD(在CHO细胞中产生;SEQ ID NO:389)。对于解离速率测量,取决于解离速率,将尖端转移至测定缓冲液持续5分钟、30分钟或120分钟。测定缓冲液是PBS+0.1%BSA pH 7.5;或PBS+0.1%BSA pH 5.0。使用1:1结合模型分析动力学性质。

[0523] 该实验的结果示于图25中。 K_D 之前具有“<”符号的测量值达到了该测定运行的可测量解离速率的下限。

[0524] B. 使用表面等离子体共振(BIAcore™)的结合动力学

[0525] 使用BIAcore™-T100仪器通过表面等离子体共振(SRP)来测量某些抗BACE1 IgG的结合亲和力。通过将小鼠抗人Fc抗体(GE Healthcare,目录号BR-1008-39)涂布在CM5生物传感器芯片上达到约150个应答单位(RU)来捕获抗BACE1人IgG。对于动力学测量,在25℃下以30μl/min的流速注入人BACE1(R&D Systems)在HBS-P缓冲液(0.01M HEPES pH 7.4、0.15M NaCl、0.05%v/v表面活性剂P20,GE Healthcare)中的两倍连续稀释(125nM至0nM)。使用简单一对一朗缪尔结合模型(BIAcore评估软件版本3.2)来计算缔合速率(k_{on})和解离速率(k_{off})。平衡解离常数(K_D)计算为比率 k_{off}/k_{on} 。

[0526] 该实验的结果示于图25中。

[0527] C. 表位分区

[0528] 使用**Octet®**系统对78种抗体进行表位分区。简言之,将第一抗体负载至多个AHC尖端上,随后在测定缓冲液pH 7.5中获得60秒基线。然后将尖端暴露于200nM人BACE1持续180秒以允许抗原结合。将尖端转移至含有测定缓冲液中的50μg/ml第二抗体的孔持续90秒。如果第二抗体表现出明显结合,那么就将它视为非竞争剂(即,在与第一抗体不同的表位区间中)。如果第二抗体不表现明显结合,那么就将它视为竞争剂(即,在与第一抗体相同的表位区间中)。通过比较第二抗体在第一抗体存在下与BACE1的结合与第一抗体阻断本身来进行结合测定。为了选择第一抗体,进行类似于以上所描述的测定的测定,并且选择表现出互斥结合的抗体。

[0529] 每一种抗体的表位分区示于图21至图24中。所述78种抗体属于两个表位区间。

[0530] D. 体外抑制测定

[0531] 另外,使用HTRF测定在体外评价抗体调节某些BACE底物上的BACE1蛋白质分解活性的能力。

[0532] 在第一测定中,将某些抗BACE1抗体稀释在反应缓冲液(50mM乙酸钠pH 4.4、0.1%

CHAPS) 中达到约0.6 μ M。将BACE1 ECD稀释在反应缓冲液中达到0.3 μ M。将3 μ L BACE1和3 μ L抗BACE1抗体组合在384孔板的孔中并且孵育30分钟。加入3 μ L FRET短底物Mca-SEVNLDAEFRK (Dnp) RR-NH₂ (Mca: (7-甲氧基香豆素-4-基) 乙酰基, Dnp: 2,4-二硝基苯基; R&D Systems) (SEQ ID NO:184) 并且通过脉冲式自旋加以混合。每10分钟监测被裂解的底物的荧光,持续1小时(激发320nm,发射405nm)。一式四份地测试每一种抗BACE1抗体。BACE1活性的调节计算为((游离酶活性)-(IgG:酶活性))/(游离酶活性)。正值表示抑制,并且负值表示激活。

[0533] 该实验的结果示于图26中。在这个短底物测定中,观察到了酶抑制(正百分比)和酶激活(负值)。

[0534] 在第二测定中,在HTRF测定中测试某些抗BACE1抗体如下。将2微升375nM携带Bi27(生物素-KTEEISEVNLDAEFRHDSGYEVHHQKL (SEQ ID NO:183), American Peptide Company) (其为可增加对BACE1裂解的敏感性的取代的淀粉样前体蛋白BACE1裂解位点肽)与3 μ L 125nM与抗BACE抗体一起预孵育的BACE1组合在384孔板(Proxiplate™, Perkin-Elmer)中的BACE反应缓冲液(50mM乙酸钠pH 4.4和0.1%CHAPS)中。将蛋白水解反应混合物在环境温度下孵育75分钟并且通过加入含有检测缓冲液(200mM Tris pH 8.0、20mM EDTA、0.1%BSA和0.8M KF)中的2nM链霉亲和素-D2和150nM用钨穴状化合物标记的6E10抗淀粉样蛋白 β 抗体(Covance, Emoryville, CA)的5 μ L HTRF检测混合物加以淬灭。将最终反应混合物在环境温度下孵育60分钟,并且使用EnVision Multilabel Plate Reader™ (Perkin-Elmer)在320nm激发波长与615和665nm发射波长下测量TR-FRET信号。将缺乏BACE1酶的反应物(OBACE)和含有缺乏抗BACE1抗体的反应物(PBS (100% BACE1活性)用作对照。另外,还使用短FRET肽(Rh-EVNLDAEFK淬灭剂(SEQ ID NO:185), Invitrogen)进行了与以上描述的HTRF反应相同的反应。

[0535] 将BACE1的合成肽抑制剂OM99-2 (CalBiochem®, 目录号496000)用作对照。如以上但在545nm激发波长和585nm发射波长下测量对照反应的所得荧光产物。使用GraphPad Prism 5™ (LaJolla, CA)来分析所获得的数据。

[0536] 该实验的结果示于图27中。“递减”数据模式表明抑制,而“递增”数据模式表明激活。

[0537] 不意图受任何特定理论束缚,通过变构抑制剂调节酶活性在一些情况下可能导致对活性的激活或抑制,这取决于底物。举例来说,由变构抑制剂引起的构象变化可能引起一种底物更好地结合,并且可能干扰另一种底物结合,从而获得差异性甚至相反的活性调节。

[0538] E. 在原代培养物中的体内活性测定

[0539] 为了确定在细胞的情形下是否也存在所观察到的抗BACE1抗体对APP加工的体外抑制作用,进行了体内研究。如下评价抗体在表达内源水平的野生型人淀粉样前体蛋白的小鼠皮层神经元的原代培养物中抑制A β_{x-40} 产生的能力。简言之,由E16.5 CD1小鼠制备分离的皮层神经元培养物。将神经元以 2.5×10^4 个细胞/孔的密度接种在96孔板中,并且在Neurobasal培养基(Life Technologies)中体外生长五天。将在8点稀释系列中制备的50 μ L含有抗BACE抗体或对照IgG1的新鲜培养基与神经元一起在37℃下孵育24小时。收集细胞上清液并且使用夹层ELISA测定小鼠A β_{x-40} 的存在。简言之,将A β_{x-40} C末端特异性兔多克隆抗体(Millipore, Bedford, MA)涂布至板上,并且使用生物素化抗小鼠A β 单克隆抗体M3.2

(Covance, Dedham, MA) 进行检测。所述测定具有1.96pg/ml的血浆中定量下限值和39.1pg/g的脑中定量下限值。将 AB_{x-40} 值针对如使用CellTiter-Glo发光细胞活力测定(Promega)测定的细胞活力进行标准化。使用四参数非线性回归曲线拟合程序(Prism, Graphpad)对数据进行绘图。

[0540] 该实验的结果示于图28中。抑制百分比是指对每一种抗体所见的最大抑制(为占对照的%)；如下测定抑制百分比： $(\text{基线}AB_{x-40} - \text{最小}AB_{x-40}) / \text{基线}AB_{x-40} * 100$ (基线 AB_{x-40} 是不存在任何处理)。

[0541] 实施例10: 双特异性抗人TfR/抗人BACE1抗体构建

[0542] 将某些上述抗体变体重新格式化为具有特异性结合BACE1的第二臂的双特异性抗体(抗BACE1抗体6266)。使用‘钮入孔’双特异性抗体构建技术(Carter, P. (2001) J. Immunol. Methods 248, 7-15; Ridgway, J. B., Presta, L. G. 和Carter, P. (1996) Protein Eng. 9, 617-621; Merchant, A. M., Zhu, Z., Yuan, J. Q., Goddard, A., Adams, C. W., Presta, L. G. 和Carter, P. (1998) Nat. Biotechnol. 16, 677-681; Atwell, S., Ridgway, J. B., Wells, J. A. 和Carter, P. (1997) J. Mol. Biol. 270, 26-35), 使用抗人TfR抗体15G11.v5 (抗TfR¹)、15G11.LC92A (抗TfR²)、15G11.HC52A (抗TfR^{52A}) 和15G11.HC53A (抗TfR^{53A}) 对双特异性的TfR结合臂进行工程改造。除了抗TfR(孔)和抗BACE1(钮)的Fc中的钮和孔突变以外, 半抗体还在Fc区中含有消除效应功能的突变, 包括(N297G)或L234A/L235A/P329G。另外, 将YTE(M252Y/S254T/T256E)和AI(N434/Y436I)突变并入抗TfR^{52A}/BACE1和抗TfR²/BACE1双特异性抗体二者中。已经描述了新生Fc受体(FcRn)结合结构域突变(FcRn^高突变), 包括M252Y、S254T和T256E(YTE), 可增加FcRn结合且因此增加抗体的半衰期。参见美国公开专利公布No. 2003/0190311和Dall’Acqua等, J. Biol. Chem. 281: 23514-23524 (2006)。另外, 已经描述了FcRn结合结构域突变N434A和Y436I(AI)还增加FcRn结合。参见Yeung等, J. Immunol. 182: 7663-7671 (2009)。

[0543] 使用Kunkel诱变来构建突变, 在CHO细胞中暂时表达抗体, 依次使用蛋白A色谱法和尺寸排阻色谱法(SEC)来纯化钮和孔半抗体。通过在含有与抗体成100x比率的还原谷胱甘肽和200mM精氨酸的缓冲液(pH 8.0)中在室温下进行还原性退火持续至少三天来完成双特异性抗体的组装。组装后, 通过疏水性相互作用色谱法来纯化双特异性抗体。通过液相色谱质谱法和SDS-PAGE来证实所述组装。通过尺寸排阻和多角度激光光谱法来证实经过纯化的抗体是均相的和单分散的。

[0544] 使用BIAcore来测量YTE变体抗体与FcRn的结合。在CHO中表达人和食蟹猴FcRn蛋白并且使用IgG亲和力和色谱法加以纯化。在BIAcore T200仪器上获取数据。根据供应商的说明书, 用EDC和NHS试剂激活S系列传感器芯片CM5(GE Healthcare, 目录BR100530), 并且偶联抗Fab抗体(人Fab捕获试剂盒, GE Health care Bio-science, AB SE-75184, upsala, Sweden)以达到约10,000个应答单位(RU), 随后用1M甲醇胺阻断未反应的基团。对于亲和力测量, 首先以10 μ l/min流速注入抗体以便将约1000RU捕获在3个不同的流动池(FC)上, 但FC1(参照)除外, 然后在同一循环中将人FcRn(或食蟹猴FcRn)在pH 6缓冲液(0.1M磷酸钠)中的2倍连续稀释从低(1nM)到高(25 μ M)相继注入(流速: 30 μ l/min), 在注入之间不进行再生。记录传感图并且减去参照和缓冲液, 随后通过使用BIAcore T200评估软件(版本2.0)加以评估。通过基于1:1结合模型分析稳态结合水平来确定亲和力。表11示出了在pH 6下通过

表面等离子体共振测定的包含抗BACE1抗体6266臂的某些FcRn^高双特异性抗体对人和食蟹猴FcRn的亲合力。

[0545] 表11:FcRn^高双特异性抗体对人和食蟹猴FcRn的亲合力

抗体	效应功能	FcRn 高	人 FcRn, pH6		食蟹猴FcRn, pH6	
			KD (uM)	倍数 亲本 阴影	KD (uM)	倍数 亲本 阴影
抗TfR.52A/6266.hlgG1.LALAPG	LALAPG	WT	0.8	1.0	1.2	1.0
抗TfR.52A/6266.hlgG1.LALAPG.YTE	LALAPG	YTE	0.2	4.0	0.2	6.0
抗TfR2/6266.hlgG1.LALAPG	LALAPG	WT	1.1	1.0	1.2	1.0
抗TfR2/6266.hlgG1.LALAPG.YTE	LALAPG	YTE	0.3	3.7	0.2	6.0

[0547] 使用表面等离子体共振 (SPR) (BiacoreTM, GE Healthcare) 来测定双特异性抗体对人和食蟹猴TfR的亲合力。将链霉亲和素 (Sigma) 以2000至3000RU偶联至S系列BIACORETMCM5传感器芯片 (Biacore, Inc., Piscataway, NJ) 的四个不同的流动池上。使用由制造商提供的方案, 通过经由氨基进行随机偶联来实现固定。将10X HBS-P (Biacore, Inc., Piscataway, NJ) 稀释在水中, 并且充当稀释和运行缓冲液。捕获经过纯化和生物素标记的人或食蟹猴TfR, 之后是使用单循环动力学方法以30ml/min的流速注入的双特异性抗体的3倍稀释系列。使用简单1:1朗缪尔结合模型或者当 k_{on} 或 k_{off} 超出检测界限时使用稳态模型来确定亲和力和常数。平衡解离常数 (K_D) 计算为缔合速率常数 (k_{on}) 与解离速率常数 (k_{off}) 的比率。表12示出了解离常数。

[0548] 表12: 双特异性抗体对人和食蟹猴TfR的亲合力

双特异性抗体	KD (nM)	
	HuTfR	CynoTfR
抗TfR.52A/6266.hlgG1.LALAPG.YTE	64±0.7	299±33
抗TfR2/6266.hlgG1.LALAPG.YTE	275±25	1650±32
抗TfR1/6266.hlgG1.N297G	9±0.3	23.7±2

[0550] 实施例11: 双特异性抗体的体内活性

[0551] 为了评价抗BACE1抗体和双特异性抗体在细胞的情形下对APP加工的抑制作用, 如下评价所述抗体在表达内源水平的野生型人淀粉样前体蛋白的小鼠皮层神经元的原代培养物中抑制 $A\beta_{x-40}$ 产生的能力。简言之, 由E16.5 CD1小鼠制备分离的皮层神经元培养物。将神经元以 2.5×10^4 个细胞/孔的密度接种在96孔板中, 并且在Neurobasal培养基 (Life Technologies) 中体外生长五天。将在8点稀释系列中制备的50 μ l含有抗BACE或双特异性抗体或对照IgG1的新鲜培养基与神经元一起在37℃下孵育24小时。收集细胞上清液并且使用夹层ELISA测定小鼠 $A\beta_{x-40}$ 的存在。简言之, 将对 $A\beta_{x-40}$ 的C末端特异的兔多克隆抗体 (Millipore, Bedford, MA) 涂布至板上, 并且使用生物素化抗小鼠 $A\beta$ 单克隆抗体M3.2 (Covance, Dedham, MA) 进行检测。将 $A\beta_{x-40}$ 值针对如使用CellTiter-Glo发光细胞活力测定 (Promega) 测定的细胞活力进行标准化。使用四参数非线性回归曲线拟合程序 (Prism, Graphpad) 对数据进行绘图。

[0552] 该实验的结果示于图29中。与抗体YW412.8.31表现出的2.9nM的 IC_{50} 和62%的最大

抑制相比,抗体6266具有1.7nM的 IC_{50} 和74%的最大抑制。与双特异性抗体TfR²/YW412.8.31的11nM的 IC_{50} 和54%的最大抑制相比,双特异性抗体TfR²/6266具有1.7nM的 IC_{50} 和79%的最大抑制。

[0553] 实施例12:双特异性抗体在小鼠中的药代动力学和药效学

[0554] 在小鼠中单次抗体施用后如下进行药代动力学和药效分析。所有研究都使用6-8周龄野生型雌性C57B/6小鼠。根据制度指导进行动物护理。静脉内给予小鼠单次25mg/kg剂量的抗gD抗体(人IgG1)、抗TfR^D/YW412.8.31抗体(大鼠/人嵌合体)或抗TfR^D/6266抗体(大鼠/人嵌合体),各抗体被格式化为huIgG1 N297G同种型。总注射体积不超过250 μ L,并且在需要时将抗体稀释在D-PBS (Invitrogen)中。24小时后,在灌注之前将全血采集在EDTA微量采血管(BD Diagnostics)中,允许在室温下静置30分钟,并且在5000x g下离心10分钟。将血浆的顶层转移到新的管中以进行抗体测量。

[0555] 使用抗人Fc/抗人Fc ELISA来测量小鼠血浆中的总抗体浓度。用驴抗人Fc抗体涂布NUNC 384孔Maxisorp免疫板(Neptune,NJ),然后以1:20稀释度开始加入血浆样本,并且以加入用于检测的与辣根过氧化物酶缀合的山羊抗人Fc抗体结束。所述测定具有0.156-20ng/mL的标准曲线范围和0.003 μ g/mL的检测界限。将低于该检测界限的结果报告为小于可报告(LTR)。使用双尾未配对t测试对实验组之间的差异进行统计分析。基本上如实施例11中所描述来测定施用了双特异性抗体单次注射的小鼠中的脑A β_{x-40} 的减少。

[0556] 在施用含有Fc N297G突变的抗TfR^D/BACE1抗体后,小鼠没有表现出如同先前使用具有完全效应功能的抗体所观察到的临床症状。参见Couch等,Sci.Trans.Med.5:183ra57(2013)。

[0557] 图30示出了药代动力学分析的结果。抗TfR^D/YW412.8.31双特异性抗体和抗TfR^D/6266双特异性抗体表现出了类似的药代动力学。

[0558] 图31示出了单次注射双特异性抗体后在小鼠脑中进行药代动力学(A)和药效学(B)分析的结果。如图31A中所示,抗TfR^D/YW412.8.31双特异性抗体表现出比抗TfR^D/6266双特异性抗体稍高的脑抗体浓度。如图31B中所示,在第2天,与抗TfR^D/YW412.8.31双特异性抗体相比(相对于对照IgG下降41%),施用抗TfR^D/6266双特异性抗体的小鼠中的脑A β_{40} 明显较低(相对于对照IgG下降55%)($p<0.05$)。这些结果表明抗TfR^D/6266双特异性抗体提供了更好的最大BACE1抑制和脑中A β 的减少。

[0559] 实施例13:双特异性抗体在食蟹猴中的药代动力学和药效学

[0560] 为了在体内评估双特异性抗人TfR/BACE1抗体的药物浓度、药效学作用和安全性,基本上如实施例5中所描述,用抗TfR¹/YW412.8.31或抗TfR¹/6266双特异性抗体对食蟹猴(Macaca fascicularis)进行给药。这些双特异性抗体呈如先前所描述的具有消除效应功能的N297G突变的人IgG1形式。使用人IgG1上的抗gD分子作为对照。使用枕大池留置导管将抗体通过单次静脉内(IV)药团注射以30mg/kg的剂量施用到有意识的食蟹猴隐静脉中。在不同的时间点,对血浆、血清和(CSF)进行取样。样本分析包括血液学(全血)、临床化学(血清)、抗体浓度(血清和CSF)和对所述抗体的药效学响应(血浆和CSF),基本上如实施例5中所描述。

[0561] 图32A示出了抗TfR¹/YW412.8.31和抗TfR¹/6266的药代动力学分析的结果。可能由于周围靶标介导的清除,两种抗TfR/BACE1抗体都以类似的速率清除,并且都比抗gD清除得

更快速。表13示出了这个实验中的每一种抗体的PK参数。

[0562] 表13:在食蟹猴 (n=5) 中以30mg/kg进行单次IV药团剂量施用后对所有测试抗体的平均($\pm$ SD) PK参数估计值

[0563]	抗体	AUC _{全部} (天 $\cdot\mu$ g/mL)	AUC _{inf} (天 $\cdot\mu$ g/ mL)	C _{max} (μ g/mL)	CL (mL/天/kg)	V _{ss} (mL/kg)
	抗 gD	5210 $\pm$ 603	5550 $\pm$ 862	952 $\pm$ 69.9	5.51 $\pm$ 0.882	51.4 $\pm$ 8.30
	抗 TfR ¹ /YW412.8.31	1600 $\pm$ 208	1600 $\pm$ 208	727 $\pm$ 71.3	19.0 $\pm$ 2.44	42.1 $\pm$ 3.47
	抗 TfR ¹ /6266	1870 $\pm$ 288	1870 $\pm$ 290	1020 $\pm$ 99.4	16.3 $\pm$ 2.28	31.2 $\pm$ 3.75

[0564] SD=标准偏差;IV=静脉内;AUC_{全部}=从时间0至最后可测量浓度的时间的浓度-时间曲线下面积;AUC_{inf}=外推至无穷大的浓度-时间曲线下面积;C_{max}=观察到的最大血清浓度;CL=清除率;V_{ss}=稳态分布体积;Min=最小值;Max=最大值。

[0565] 为了观察响应于双特异性抗体给药的药效学效果,基本上如实施例5中所描述,利用ELISA,使用抗A β ₁₋₄₀特异性多克隆抗体涂布,然后加入样本,并且以加入用于检测的与辣根过氧化物酶缀合的小鼠抗人A β ₁₋₄₀单克隆抗体结束来测量食蟹猴CSF中的A β ₁₋₄₀水平。

[0566] 图32B示出了双特异性抗体在CSF中的药效学特性。施用抗TfR¹/6266双特异性抗体的动物中的CSF A β 40 (相对于基线减少67%)明显低于施用抗TfR¹/YW412.8.31双特异性抗体的动物 (相对于基线减少56%)。对于两种抗体,作用持续时间类似。这些结果表明抗TfR¹/6266双特异性抗体提供了更好的最大BACE1抑制和A β 减少,类似于在小鼠中观察到的结果。

[0567] 实施例14:FCRN^高双特异性抗体在食蟹猴中的药代动力学和药效学

[0568] 为了在体内评估FcRn^高双特异性抗人TfR/BACE1抗体的药物浓度、药效学作用和安全性,用双特异性抗体抗TfR²/6266 (IgG1.LALAPG)、抗TfR²/6266FcRn^高 (IgG1.LALAPG.YTE)、抗TfR^{52A}/6266 (IgG1.LALAPG) 和抗TfR^{52A}/6266FcRn^高 (IgG1.LALAPG.YTE) 对食蟹猴进行给药。使用人IgG1上的抗gD分子作为对照。使用枕大池留置导管将抗体通过单次静脉内 (IV) 药团注射以30mg/kg的剂量施用到有意识的食蟹猴隐静脉中。在不同的时间点,对血浆、血清和 (CSF) 进行取样。样本分析包括血液学 (全血)、临床化学 (血清)、抗体浓度 (血清和CSF) 和对所述抗体的药效学响应 (血浆和CSF)。关于详细的取样方案,参见图33。

[0569] 利用ELISA,使用绵羊抗人IgG猴吸附抗体涂布,然后以1:100稀释度开始加入血清样本,并且以加入用于检测的与猴吸附的辣根过氧化物酶缀合的山羊抗人IgG抗体结束来测量给予的抗体在食蟹猴血清和CSF中的浓度。所述测定具有0.78-50ng/mL的标准曲线范围和0.08 μ g/mL的检测界限。将低于该检测界限的结果报告为小于可报告 (LTR)。另外,使用ADVIA120血液学系统 (Siemens Healthcare, Siemens AG, Erlangen, Germany), 根据制造商的说明书来测定不成熟和总网织红细胞计数。

[0570] 图34A至图34B示出了双特异性抗体在血清中的药代动力学分析的结果。对于抗TfR²/6266和抗TfR^{52A}/6266抗体,提高了FcRn^高双特异性抗体的外周暴露。表14示出了这个实验中的每一种抗体的PK参数。

[0571] 表14:FcRn^高双特异性抗体的药代动力学

抗体	AUC _{全部} (天·μg/mL)	AUC _{inf} (天·μg/mL)	C _{max} (μg/mL)	CL (mL/天/kg)	V _{ss} (mL/kg)
抗 gD	9560 ± 1790	10200 ± 1980	1040 ± 131	3.02 ± 0.577	48.4 ± 5.87
抗 TfR ² /6266	6000 ± 131	6340 ± 367	960 ± 175	4.74 ± 0.74	58.8 ± 3.73
抗 TfR ² /6266 FcRn ^高	8740 ± 816	11100 ± 1060	834 ± 121	2.73 ± 0.251	72.5 ± 6.18
抗 TfR ^{52A} /6266	3520 ± 599	3520 ± 640	859 ± 210	8.62 ± 1.37	47.4 ± 6.79
抗 TfR ^{52A} /6266 FcRn ^高	4340 ± 212	4410 ± 241	751 ± 96.2	6.81 ± 0.384	69.3 ± 1.64

[0573] SD=标准偏差;IV=静脉内;AUC_{全部}=从时间0至最后可测量浓度的时间的浓度-时间曲线下面积;AUC_{inf}=外推至无穷大的浓度-时间曲线下面积;C_{max}=观察到的最大血清浓度;CL=清除率;V_{ss}=稳态分布体积;Min=最小值;Max=最大值。

[0574] 如表14中所示,对于抗TfR²/6266和抗TfR^{52A}/6266,提高了FcRn^高双特异性抗体的暴露和清除率。

[0575] 为了观察响应于抗TfR/BACE1给药的药效学效果,测量了食蟹猴CSF中的Aβ₁₋₄₀水平。利用ELISA,使用抗Aβ₁₋₄₀特异性多克隆抗体涂布,然后加入样本,并且以加入用于检测的与辣根过氧化物酶缀合的小鼠抗人Aβ₁₋₄₀单克隆抗体结束来测量Aβ₁₋₄₀。所述测定具有60pg/mL的血浆检测界限和140pg/mL的CSF检测界限。将低于该浓度的结果报告为小于可报告(LTR)。

[0576] 图35A至图35B示出了抗体的药效学特性。对于抗TfR²/6266和抗TfR^{52A}/6266抗体,用FcRn^高突变提高药效学响应。

[0577] 图36A至图36B示出了如以上所描述施用双特异性抗体的食蟹猴中的网织红细胞水平。

[0578] 在本研究中没有观察到安全性信号。在给药后多达60天,对施用30mg/kg任何双特异性抗体的猴子的任何血液学或临床化学参数没有明显影响。重要的是,由于这些抗体的效应功能受损并且具有高TfR水平的循环早期网织红细胞的总体水平在正常灵长类中非常低,因此,正如所料,网织红细胞水平不受用抗TfR²/6266或抗TfR^{52A}/6266治疗影响。

[0579] 实施例15:6266抗体的亲和力成熟

[0580] 如下对抗体6266进行亲和力成熟。

[0581] NNK走查文库(walk library)设计和噬菌体淘选

[0582] 对于库随机化来说,通过用“NNK”密码子进行寡核苷酸定点诱变使CDR的各位置随机化,其中N是四种天然核苷酸中的任一种,并且K是50%T(胸腺嘧啶)和50%G(鸟嘌呤)。NNK密码子可以编码20种天然氨基酸中的任一种。分别制备轻链和重链的文库,并且同时使每一条链的3个CDR中的每一个随机化。由此产生了在每一条链中具有0至3个随机氨基酸变化的克隆,其中每一个CDR中具有至多一个突变。通过标准方法在噬菌体Fab片段展示载体中制备文库。通过在连续数轮选择中孵育噬菌体展示文库与5、0.5、0.1nM生物素化BACE1,然后在室温或37°C下与100nM非生物素化BACE1竞争以减少较低亲和力克隆与BACE1的结合来选择结合克隆。将结合的克隆捕获在经中性亲和素涂布的ELISA板上,洗涤,并且在室温下在100mM HCl中洗脱20分钟。用1/10体积的1M Tris pH 8.0中和洗脱的噬菌体并且用于感染大肠杆菌以进行扩增,以便用于下一轮选择。

[0583] 深度测序和数据分析

[0584] 为了进行深度测序,从所选轮次中分离出噬菌粒DNA。通过使用Phusion DNA聚合酶(New England Biolabs)进行18个循环的PCR扩增对来自每一份样本的VH和VL区段进行扩增。在2%琼脂糖凝胶上纯化扩增子。使用TruSeq DNA样本制剂(Illumina),用标准Illumina文库制备方法制备扩增子。对衔接子连接文库进行单循环PCR并且在Illumina MiSeq上酌情进行配对端200bp或300bp测序以覆盖扩增子的整个长度。使用统计编程语言R和ShortRead程序包来分析测序数据。对所鉴别的CDR序列进行质量控制,检查每一个CDR序列的确切长度并且允许只携带至多一个NNK突变而且不允许携带非NNK突变。计算每个随机化位置的所有突变的频率生成了位置权重矩阵。通过将指定位置上的指定突变在经过分选的样本中的频率除以该突变在未分选样本中的频率来计算所有单突变的富集比。通过计算在两个指定位置上携带NNK突变的所有克隆的富集比来获得双突变的富集比,忽略第三个NNK突变。为了过滤出取样效果,将经过分选或未经过分选的样本中具有小于10个序列计数的突变对从分析中移除。通过在乘积模型中组合单突变与双突变的富集比来计算上位效应:富集AB=富集A×富集B。所使用的上位效应因此定义为:上位效应=富集AB-富集A×富集B。从单突变分析和双突变分析选择最高富集突变以用于合成。

[0585] 图37和图38示出了亲和力成熟抗体6266变体1至15的重链和轻链可变区序列。

[0586] 使用表面等离子体共振进行亲和力测定

[0587] 使用利用BIAcore™T200仪器的表面等离子体共振(SRP)测量,通过单循环动力学性质来测定抗BACE1 Fab抗体的结合亲和力。简言之,根据供应商的说明书,用EDC和NHS试剂激活S系列传感器芯片CM5,并且偶联抗His抗体以达到约1000个应答单位(RU),随后用1M乙醇胺阻断未反应的基团。对于动力学测量,首先以10μl/min流速注入His标记的BACE1蛋白以便将约100RU捕获在3个不同的流动池(FC)上,但FC1(参照)除外,然后在同一循环中将Fab在HBS-P缓冲液(0.01M HEPES pH 7.4、0.15M NaCl、0.005%表面活性剂P20)中的5倍连续稀释液从低(0.08nM)到高(50nM)相继注入(流速:30μl/min),在注入之间不进行再生。记录传感图并且减去参照和缓冲液,随后通过BIAcore™T200评估软件(版本2.0)加以评估。使用简单一对朗缪尔结合模型来计算缔合速率(k_{on})和解离速率(k_{off})。平衡解离常数(Kd)计算为比率 k_{off}/k_{on} 。

[0588] 通过差示扫描荧光测定法(DSF)进行热熔融温度(Tm)测定

[0589] DSF监测蛋白质在荧光染料存在下的热解折叠,并且典型地通过使用实时PCR仪器(例如Bio-Rad CFX)来进行。将SYPRO橙色染料(Invitrogen,目录号S6650)以1:20稀释在PBS中。将1μl经过稀释的染料加入孔中的24μl Fab蛋白(约100ug/ml)中。当实时PCR仪器(Bio-Rad CFX)中的温度从20℃增加到100℃时,对荧光强度进行绘图并且使用例如玻耳兹曼方程来计算过渡曲线的拐点(Tm)。参见Nature Protocols,2007,2:2212-2221。

[0590] 图39示出了亲和力成熟抗体6266变体1至15的缔合速率、解离速率、解离常数和熔融温度。与抗体6266相比,所有变体都表现出提高的亲和力(K_D)。

[0591] 实施例16:双特异性抗体序列的修饰

[0592] 可以在重链可变区FR4中并入突变,即位置108上的甲硫氨酸变成亮氨酸(M108L),以促进抗TfR/BACE1双特异性抗体的稳定性。包含M108L突变的抗TfR Fab的结合亲和力类似于未经修饰的Fab,如表15中所示。

[0593] 表15:抗TfR Fab的结合亲和力

		ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
[0594]	抗TfR.52A.Fab	3.71E+05	0.0204	5.50E-08
	抗TfR.52A.M108L.Fab	3.20E+05	0.02312	7.22E-08

[0595] 预期包含有包含具有M108L突变的抗TfR².hIgG1.LALAPG.YTE重链 (SEQ ID NO: 394) 的抗TfR臂的双特异性抗体将比包含没有M108L重链突变的相同抗TfR臂的双特异性抗体更稳定,同时还保留对TfR的结合亲和力。

[0596] 虽然已经出于理解清楚性的目的而借助于举例说明和实施例在一定程度上详细描述了上述发明,但是所述描述和实施例不应被视为限制本发明的范围。本文中引用的所有专利和科学文献的公开内容明确地以全文引用的方式并入。

[0597] 某些序列的表

[0598]

SEQ ID NO	描述	序列
1	人 Tfr	MMDQARSASF NLFGGEPLSY TRFSLARQVD GDNSHVEMKL AVDEEENADN NTKANVTGPK RCSGSICYGT IAVIVFFLIG FMIGYLGICK GVEPKTECER LAGTESPVRE EPGEDFPAAR RLYWDDLKRL LSEKLDSTDF TSTIKLLNEN SYVPREAGSQ KDNELALYVE NQFREFKLSK VWRDQHFVKI QVKDSAQNSV IIVDKNGRLV YLVENPGGYV AYSKAATVTG KLVHANFGTK KDFEDLYTPV NGSIVIVRAG KITFAEKVAN AESLNAIGVL IYMDQTKFPI VNAELSFEGH AHLGTGDPYT PGFPPSFNHTQ FPPSRSSGLP NIPVQTISRA AAEKLFNGME GDCPSDWKTD STCRMVTSSE KNVKLTVSNV LKEIKILNIF GVIKGFVEPD HYVVVGAQRD AWGPGAASKG VGTALLKLA QMFSDMLKD GFQPSRSIIF ASWSAGDFGS VGATEWLEGY LSSLHLKAF YINLDKAVLG TSNFKVSASP LLYTLIEKTM QNVKHPVTGQ FLYQDSNWS KVEKLTLDNA AFPFLAYSGI PAVSFCFCED TDYPYLGTTM DTYKELIERI PELNKVARAA AEVAGQFVIK LTHDVELNLD YERYNSQLLS FVRDLNQYRA DIKEMGLSLQ WLYSARGDFF RATSRLTTDF GNAEKTDREK MKKLNDRVMR VEYHFLSPYV SPKESPFRRHV FWGSGSHTLP ALLENLKLRL QNNGAFNETL FRNQLALATW TIQGAANALS GDVWDIDNEF
2	灵长类 Tfr; Genbank 参考 AFD18260.1	MMDQARSASF NLFGGEPLSY TRFSLARQVD GDNSHVEMKL GVDEEENTDN NTKPNGTKPK RCGGNICYGT IAVIIFFLIG FMIGYLGICK GVEPKTECER LAGTESPARE EPEEDFPAAP RLYWDDLKRL LSEKLDSTDF TSTIKLLNEN LYVPREAGSQ KDNELALYIE NQFREFKLSK VWRDQHFVKI QVKDSAQNSV IIVDKNGGLV YLVENPGGYV AYSKAATVTG KLVHANFGTK KDFEDLDSFV NGSIVIVRAG KITFAEKVAN AESLNAIGVL IYMDQTKFPI VKADLSFFGH AHLGTGDPYT PGFPPSFNHTQ FPPSQSSGLP NIPVQTISRA AAEKLFNGME GDCPSDWKTD STCKMVTSEN KSVKLTVSNV LKETKILNIF GVIKGFVEPD HYVVVGAQRD AWGPGAASKS VGTALLKLA QMFSDMLKD GFQPSRSIIF ASWSAGDFGS VGATEWLEGY LSSLHLKAF YINLDKAVLG TSNFKVSASP LLYTLIEKTM QDVKHPVTGR SLYQDSNWS KVEKLTLDNA AFPFLAYSGI PAVSFCFCED TDYPYLGTTM DTYKELVERI PELNKVARAA AEVAGQFVIK LTHDTELNLD YERYNSQLLL FLRDLNQYRA DVKEMGLSLQ WLYSARGDFF RATSRLTTDF RNAEKRDKEV MKKLNDRVMR VEYHFLSPYV SPKESPFRRHV FWGSGSHTLS ALLESKLRLR QNNSAFNETL FRNQLALATW TIQGAANALS GDVWDIDNEF
3	小鼠 Tfr; Genbank 参考 AAH54522.1	MMDQARSASF NLFGGEPLSY TRFSLARQVD GDNSHVEMKL AAEDEENADN NMKASVRKPK RFNGRLCFAA IALVIFFLIG FMSGYLGICK RVEQKEECVK LAETEETDKS ETMETEDVPT SSRLYWADLK TLLSEKLNSI EFADTIKQLS QNTYTPREAG SQKDESLAYY IENQFHEFKF SKVWRDEHYV KIQVKSSIGQ NMVTIVQSNG

[0599]

		NLDPVESPEG YVAFSKPTEV SGKLVHANFG TKKDFEELSY SVNGSLVIVR AGEITFAEKV ANAQSFNAIG VLIYMDKNKF PVVEADLALF GHHLGTGDP YTPGFPSFNH TQFPFSQSSG LPNIPVQTIS RAAAEKLFGR MEGSCPARWN IDSSCKLELS QNQNVLKLVK NVLKERRILN IFGVIKGYEE PDRYVVGAQ RDALGAGVAA KSSVGTGLLL KLAQVFSDMI SKDGRFPRSRS IIFASWTAGD FGAVGATEWL EGYLSSHLK AFTYINLDKV VLGTSNFKVS ASPLLYTLMG KIMQDVKHPV DGKSLYRDSN WISKVEKLSF DNAAYPFLAY SGIPAVSFCF CEDADYPYLG TRLDTYEALT QKVPQLNQMV RTAAEVAGQL IIKLTHDVEL NLDYEMYSK LLSFMKDLNQ FKTDIORMGL SLQWLYSARG DYFRATSRLT TDFHNAEKTN RFVMREINDR IMKVEYHFLS PYVSPRESPE RHIFWGSQSH TLSALVENLK LRQKNITAFN ETLFRNQLAL ATWTIQGVAN ALSGDIWNID NEF
147	人 BACE1, 同种型 B	MAQALPWLLL WMGAGVLPAA GTQHGIRLPL RSLGLGAPLG LRLPRETDEE PEEPGRRGSF VEMVDNLRGK SGQGYVEMT VGSPPQTLNI LVDTGSSNFA VQAAPHPLH RYQQRQLSST YRDLRKGYYV PYTQGWEGE LGTDLVSIPH GPNVTVRANI AAITESDKFF INGSNWEGIL GLAYAEIARP DDSLEPFDS LVKQTHVPLN FSLQLCGAGF PLNQSEVLAS VGGSMIGGI DHSLYTGLW YTPIRREWY EVIIVRVEIN QDLKMDCKE YNYDKSIVDS GTTNLRLPKK VFEAAVKSII AASSTEKFPD GFWLGEQLVC WQAGTTPWNI FVVISLYLMG EVTNQSFRIT ILPQQYLRPV EDVATSQDDC YKFAISQSST GTVMGAVIME GFYVVFDRAR KRIGFAVSAC HVHDEFRTAA VEGPFVTLDM EDCGYNIPQT DESTLMTIAY VMAAICALFM LPLCLMVCQW CCLRCLRQQH DDFADDISLL K
148	人 BACE1, 同种型 A	MAQALPWLLL WMGAGVLPAA GTQHGIRLPL RSLGLGAPLG LRLPRETDEE PEEPGRRGSF VEMVDNLRGK SGQGYVEMT VGSPPQTLNI LVDTGSSNFA VQAAPHPLH RYQQRQLSST YRDLRKGYYV PYTQGWEGE LGTDLVSIPH GPNVTVRANI AAITESDKFF INGSNWEGIL GLAYAEIARL CGAGFPLNQ EVLASVGGSM IIGGIDHSLY TGLWYTPIR REWYEVIIIV RVEINGQDLK MDCKEYNDK SIVDSGTTNL RLPKKVFEEA VKSIKAASST EKFPDGFVLG EQLVCWQAGT TPWNIFPVIS LYLMGEVTNQ SFRITILPQQ YLRPVEDVAT SQDDCYKFAI SQSSTGTVMG AVIMEGFYV FDRARKRIGF AVSACHVHDE FRTAAVEGPF VTLDMEDCGY NIPQTDESTL MTIAYVMAAI CALFMLPLCL MVCQWCCRLC LRQHQDDFAD DISLLK
149	人 BACE1, 同种型 C	MAQALPWLLL WMGAGVLPAA GTQHGIRLPL RSLGLGAPLG LRLPRETDEE PEEPGRRGSF VEMVDNLRGK SGQGYVEMT VGSPPQTLNI LVDTGSSNFA VQAAPHPLH RYQQRQLSST YRDLRKGYYV PYTQGWEGE LGTDLVDDSL EPFFDSLVLK THVPLNLSLQ LCGAGFPLNQ SEVLASVGGM IIGGIDHSL YTGSLWYTPI RREWYEVII VRVEINGQDL KMDCKEYNDY KSIVDSGTTN LRLPKVFEEA AVKSIKAASS TEKFPDGFVL GEQLVCWQAG TTPWNIFPVI SLYLMGEVTN QSFRITILPQ QYLRPVEDVA TSQDDCYKFA ISQSSTGTVM GAVIMEGFYV

[0600]

		VFDRARKRIG FAVSACHVHD EFRTAAVEGP FVTLMEDCG YNIPQTDEST LMTIAYVMAA ICALFMLPLC LMVCQWCLLR CLRQQHDDFA DDISLLK
150	人 BACE1, 同种型 D	MAQALPWLLL WMGAGVLPAL GTQHGIRLPL RSLGAGAPLG LRLPRETDEE PEEPGRGGSF VEMVDNLRGK SGQGYVEMT VGSPPQTLNI LVDTGSSNFA VGAAPHPFLH RYYQRQLSST YRDLRKGYYV PYTQGWKEGE LGTDLLCGAG FPLNQSEVLA SVGGSMIIGG IDHSLYTGS WYTPIRREWY YEVIIVRVEI NGQDLKMDCK EYNYDKSIVD SGTTLNRLPK KVFEAAVKSI KAASSTEKFP DGFWLGEQLV CWQAGTTPWN IFPVISLYLM GEVTNQSFRI TILPQQYLRP VEDVATSQDD CYKFAISQSS TGTVMGAVIM EGFYVVFDR RKRIGFAVSA CHVHDEFRTA AVEGPFVTL MEDCGYNIPQ TDESTLMTIA YVMAAICALF MLPLCLMVCQ WCCLRLRQ HDDFADDISL LK
386	鼠 BACE1, 同种型 1	MAPALHWLLL WVGSGMLPAQ GTHLGIRLPL RSLGAGPPLG LRLPRETDEE SEEPGRGGSF VEMVDNLRGK SGQGYVEMT VGSPPQTLNI LVDTGSSNFA VGAAPHPFLH RYYQRQLSST YRDLRKGYYV PYTQGWKEGE LGTDLVSI GPNVTVRANI AAITESDKFF INGSNWEGIL GLAYAEIARP DDSLEPFDS LVKQTHIPNI FSLQLCGAGF PLNQTEALAS VGGSMIIGGI DHSLYTGSLW YTPIRREWY EVIIVRVEIN GQDLKMDCKE YNYDKSIVDS GTTNLRLPKK VFEAAVKSIK AASSTEKFPD GFWLGEQLVC WQAGTTPWNI FFPVISLYLMG EVTNQSFRI ILPQQYLRPV EDVATSQDDC YKFAVSQSST GTVMGAVIME GFYVVFDRAR KRIGFAVSAC HVHDEFRTAA VEGPFVTADM EDCGYNIPQT DESTLMTIAY VMAAICALFM LPLCLMVCQW RCLRLRHQH DDFADDISL K
387	鼠 BACE1, 同种型 2	MAPALHWLLL WVGSGMLPAQ GTHLGIRLPL RSLGAGPPLG LRLPRETDEE SEEPGRGGSF VEMVDNLRGK SGQGYVEMT VGSPPQTLNI LVDTGSSNFA VGAAPHPFLH RYYQRQLSST YRDLRKGYYV PYTQGWKEGE LGTDLVSI GPNVTVRANI AAITESDKFF INGSNWEGIL GLAYAEIARP DDSLEPFDS LVKQTHIPNI FSLQLCGAGF PLNQTEALAS VGGSMIIGGI DHSLYTGSLW YTPIRREWY EVIIVRVEIN GQDLKMDCKE TEKFPDGFWL GEQLVCWQAG TTPWNI FFPVI SLVLMGEVTN QSFRITILPQ QYLRPVEDVA TSQDDCYKFA VSQSSTGTVM GAVIMEGFYV VFDRARKRIG FAVSACHVHD EFRTAAVEGP FVTADMEDCG YNIPQTDEST LMTIAYVMAA ICALFMLPLC LMVCQWRCLR CLRQHDDFA DDISLLK
388	人 BACE1 ECD	MAQALPWLLL WMGAGVLPAL GTQHGIRLPL RSLGAGAPLG LRLPRETDEE PEEPGRGGSF VEMVDNLRGK SGQGYVEMT VGSPPQTLNI LVDTGSSNFA VGAAPHPFLH RYYQRQLSST YRDLRKGYYV PYTQGWKEGE LGTDLVSI GPNVTVRANI AAITESDKFF INGSNWEGIL GLAYAEIAR PDDSLEPFDD SLVKQTHVPN LFSLQLCGAG FPLNQSEVLA SVGGSMIIGG IDHSLYTGS WYTPIRREWY YEVIIVRVEI NGQDLKMDCK EYNYDKSIVD SGTTLNRLPK KVFEAAVKSI KAASSTEKFP DGFWLGEQLV CWQAGTTPWN IFPVISLYLM GEVTNQSFRI TILPQQYLRP VEDVATSQDD CYKFAISQSS

[0601]

		TGTVMGAVIM EGFYVVFDR RKRIGFAVSA CHVHDEFRTA AVEGPFVTL MEDCGYNIPQ TDESTLMTGR A
389	鼠 BACE1 ECD	MAPALHWWLL WVGSGMLPAQ GTHLGIRLPL RSGLAGPPLG LRLPRETDEE SEEPGRRGSF VEMVDNLRGK SGQGYVEMT VGSFPQTLNI LVDTGSSNFA VGAAPHPFLH RYYQRQLSST YRDLRKG VYPTQGKWE ELGTDLVSI HGPVNTVRAN IAAITESDKF FINGSNWEGI LGLAYAEIAR PDDSLPEFFD SLVKQTHIPN IFSLQLCGAG FPLNQTEALA SVGGSMIIGG IDHSLYTGRL WYTPIRREWY YEVIIVRVEI NGQDLKMDCK EYNYDKSIVD SGTTLRLPK KVFEAAVKSI KAASSTEKFP DGFVLGEQLV CWQAGTTPWN IFPVISLYLM GEVTNQSFRI TILPQQYLRP VEDVATSDQD CYKFAVSQSS TGTVMGAVIM EGFYVVFDR RKRIGFAVSA CHVHDEFRTA AVEGPFVTL MEDCGYNIPQ TDESTLMTGR A
329	抗 TfR ^{52A} /6266.hIgG1.LALAPG 双特异性抗体抗 TfR 重链	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYVMHWVRQA PGQRLEWIGE IAPTNGRTNY IEKFKSRATL TVDKSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGT RAYHYWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DNLNGKEYKC KVSNAKALGAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLVSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK
330	抗 TfR ^{52A} /6266.hIgG1.LALAPG 双特异性抗体抗 TfR 轻链	DIQMTQSPSS LSASVGRVIT ITCRASDNLY SNLAWYQQKP GKSPKLLVYD ATNLADGVPS RFGSGSGSGTD YTLTISLQF EDFATYYCQH FWGTPLTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQ LSSPVTKSFN RGE
331	抗 TfR ^{52A} /6266.hIgG1.LALAPG 双特异性抗体抗 BACE1 重链	EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTSL GYGVSWVRQA PGQGLEWMGN IIPGFGTANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSG GTKYGMVDVW GQGTMTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTTCP PCPAPPAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDV HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LGAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
332	抗 TfR ^{52A} /6266.hIgG1.LALAPG 双特异性抗体抗 BACE1 轻链	EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWYQQKP GQAPRLLIYG ASTRATGIPA RFGSGSGSGTE FTLTISLQF EDFAVYYCQ LILWPPRTFG GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVCLLNIFY YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSSTL TLKADYEKHK KVAACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGE

[0602]

333	抗 TfR ^{52A} /6266.hIgG1.LALAPG.YTE 双特异性抗体抗TfR重链	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE IAPTNGRTNY IEKFKSRATL TVDKSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGT RAYHYWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKLGAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLVSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK
334	抗 TfR ^{52A} /6266.hIgG1.LALAPG.YTE 双特异性抗体抗TfR轻链	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASDNLY SNLAWYQQKP GKSPKLLVYD ATNLADGVPS RFGSGSGSTD YTLTISSLQP EDFATYYCQH FWGTPLTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGE
335	抗 TfR ^{52A} /6266.hIgG1.LALAPG.YTE 双特异性抗体抗BACE1重链	EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTSL GYGVSWVRQA PGQGLEWMGN IIPGFGTANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSG GTKYGMVDVW GQGTMTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTOT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLYITREP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYCKVSNKA LGAPIEKTIK KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MEALHNHYT QKSLSLSPGK
336	抗 TfR ^{52A} /6266.hIgG1.LALAPG.YTE 双特异性抗体抗BACE1轻链	EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWYQQKP GQAPRLIYG ASTRATGIPA RFGSGSGSTE FTLTISSLQS EDFAVYYCQ LILWPPRTFG GGTKEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVCLNNFY YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSLT TLKADYEKHK KVIACEVTHQ GLSPVTKSF NRGE
337	抗TfR ² /6266.hIgG1.LALAPG 双特异性抗体抗TfR重链	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE INPTNGRTNY IEKFKSRATL TVDKSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGT RAYHYWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKLGAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD GSFFLVSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK
338	抗TfR ² /6266.hIgG1.LALAPG 双特异性抗体抗TfR轻链	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASDNLY SNLAWYQQKP GKSPKLLVYD ATNLADGVPS RFGSGSGSTD YTLTISSLQP EDFATYYCQH FAGTPLTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP

		SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGE
339	抗TfR ² /6266.hIgG1.LALAPG 双特异性抗体抗BACE1重链	EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTSL GYGVSWVRQA PGQGLEWMGN IIPGFGTANY AOKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSG GTKYGLMDVW GQGTMTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPAAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LGAPIEKTI KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LQSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFCSCV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
340	抗TfR ² /6266.hIgG1.LALAPG 双特异性抗体抗BACE1轻链	EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWYQQKP GQAPRLIYG ASTRATGIPA RFGSGSGSTE FTLTISSLQS EDFAVYYCQ LILWPPRTFG GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNIF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYLSSTLT TLKADYEKHK VYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGE
341	抗 TfR ² /6266.hIgG1.LALAPG.YTE 双特异性抗体抗TfR重链	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE INPTNGRTNY IEKFKSRATL TVDKSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGT RAYHYWGQGT MVTSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVTVTPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KHTCTPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALGAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLVSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK
394	抗 TfR ² /6266.hIgG1.LALAPG.YTE. M108L 双特异性抗体抗TfR重链	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLEWIGE INPTNGRTNY IEKFKSRATL TVDKSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGT RAYHYWGQGT LVTSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVTVTPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KHTCTPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL YITREPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNAKALGAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLSCAVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLVSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMEHA LHNHYTQKSL SLSPGK
342	抗 TfR ² /6266.hIgG1.LALAPG.YTE 双特异性抗体抗TfR轻链	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASDNLY SNLAWYQQKP GKSPKLLVYD ATNLADGVPS RFGSGSGSTD YTLTISSLQP EDFATYYCQH FAGTPTLTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGE

[0603]

[0604]

343	抗 TfR ² /6266.hIgG1.LALAPG.YTE 双特异性抗体抗 BACE1 重链	EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTSL GYGVSWVRQA PGQGLEWMGN IIPGFGTANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSG GTKYGMVDVW GQGMVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTTCP PCPAPAAAGG PSVFLFPPKP KDTLYITREP EVTCVVDVVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LGAPIEKTIK KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LQSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFCSSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
344	抗 TfR ² /6266.hIgG1.LALAPG.YTE 双特异性抗体抗 BACE1 轻链	EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWYQQKP GQAPRLIYG ASTRATGIPA RFGSGSGSGTE FTLTISLQSS EDFAVYYCQQ LILWPPRTFG GGTKVEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVIACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEK
395	抗 TfR ^{2A} M108L 重链可变区	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLWIGE IAPTNGRTNY IEKFKSRATL TVDKSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGT RAYHYWGQGT LVTVSS
396	抗 TfR ² M108L 重链可变区	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYWMHWVRQA PGQRLWIGE INPTNGRTNY IEKFKSRATL TVDKSASTAY MELSSLRSED TAVYYCARGT RAYHYWGQGT LVTVSS
397	抗 TfR ^{2A} 轻链可变区	DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASDNLY SNLAWYQQKP GKSPKLLVYD ATNLADGVPS RFGSGSGSGTD YTLTISLQSP EDFATYYCQH FWGTPLTFGQ GTKVEIK
398	抗 TfR ² 轻链可变区	DIQMTQSPSS LSASVGRVT ITCRASDNLY SNLAWYQQKP GKSPKLLVYD ATNLADGVPS RFGSGSGSGTD YTLTISLQSP EDFATYYCQH FAGTPLTFGQ GTKVEIK
399	抗 BACE1 6266 重链可变区	EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTSL GYGVSWVRQA PGQGLEWMGN IIPGFGTANY AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSG GTKYGMVDVW GQGMVTVSS
400	抗 BACE1 6266 轻链可变区	EIVMTQSPAT LSVSPGERAT LSCRASQSVS SNLAWYQQKP GQAPRLIYG ASTRATGIPA RFGSGSGSGTE FTLTISLQSS EDFAVYYCQQ LILWPPRTFG GGTKVEIK
375	6266.3, 6266.6, 6266.7, 6266.8, 6266.11 的 VL HVR2	GASTRAY
376	6266.1, 6266.2, 6266.3, 6266.4, 6266.5, 6266.6, 6266.7 的 VH HVR1	GTLSHYGV
377	6266.1, 6266.2, 6266.3, 6266.4, 6266.5, 6266.6, 6266.7 的 VH HVR2	NIIPGIGTANYAQKFQG
378	6266.5, 6266.6 的 VH HVR3	ARSGGTQYGMVDV
379	6266.7, 6266.15 的 VH HVR3	ARSGGTQYGMVDV
380	6266.8, 6266.9 的 VH HVR1	GTLKGYGV

381	6266.12 的 VH HVR1	GTLNGYGV
382	6266.13 的 VH HVR1	GTLSGYGMS
383	6266.14 的 VH HVR2	NIIPGFGVANYAQKFQG
384	6266.8, 6266.9 的 VH HVR3	ARGGGTKYGMMLDV
385	6266.14 的 VH HVR3	ARSGGKTKWGMMLDV
390	具有 T366S、L368A 和 Y407V “孔”突变的 hIgG1.LALAPG 恒定区	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTTCP PCPAPAAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LGAPIEKTIK KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSEFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
391	具有 T366W “钮”突变的 hIgG1.LALAPG 恒定区	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTTCP PCPAPAAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LGAPIEKTIK KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSEFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
392	具有 T366S、L368A 和 Y407V “孔”突变的 hIgG1.LALAPG.YTE 恒定区	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTTCP PCPAPAAAGG PSVFLFPPKP KDTLYITREP EVTCVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LGAPIEKTIK KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSEFLV SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
393	具有 T366W “钮”突变的 hIgG1.LALAPG.YTE 恒定区	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKHTTCP PCPAPAAAGG PSVFLFPPKP KDTLYITREP EVTCVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LGAPIEKTIK KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLWC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSEFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

[0605]

[0001] 序列表
 [0002] <110> 基因泰克公司 (GENENTECH, INC.)
 [0003] 阿迪马布有限责任公司 (ADIMAB LLC)
 [0004] <120> 抗转铁蛋白受体/抗BACE1多特异性抗体和使用方法
 [0005] <130> 01146-0041-00PCT
 [0006] <150> US 62/081,965
 [0007] <151> 2014-11-19
 [0008] <160> 408
 [0009] <170> PatentIn版本3.5
 [0010] <210> 1
 [0011] <211> 760
 [0012] <212> PRT
 [0013] <213> 智人
 [0014] <400> 1
 [0015] Met Met Asp Gln Ala Arg Ser Ala Phe Ser Asn Leu Phe Gly Gly Glu
 [0016] 1 5 10 15
 [0017] Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val Asp Gly Asp
 [0018] 20 25 30
 [0019] Asn Ser His Val Glu Met Lys Leu Ala Val Asp Glu Glu Glu Asn Ala
 [0020] 35 40 45
 [0021] Asp Asn Asn Thr Lys Ala Asn Val Thr Lys Pro Lys Arg Cys Ser Gly
 [0022] 50 55 60
 [0023] Ser Ile Cys Tyr Gly Thr Ile Ala Val Ile Val Phe Phe Leu Ile Gly
 [0024] 65 70 75 80
 [0025] Phe Met Ile Gly Tyr Leu Gly Tyr Cys Lys Gly Val Glu Pro Lys Thr
 [0026] 85 90 95
 [0027] Glu Cys Glu Arg Leu Ala Gly Thr Glu Ser Pro Val Arg Glu Glu Pro
 [0028] 100 105 110
 [0029] Gly Glu Asp Phe Pro Ala Ala Arg Arg Leu Tyr Trp Asp Asp Leu Lys
 [0030] 115 120 125
 [0031] Arg Lys Leu Ser Glu Lys Leu Asp Ser Thr Asp Phe Thr Ser Thr Ile
 [0032] 130 135 140
 [0033] Lys Leu Leu Asn Glu Asn Ser Tyr Val Pro Arg Glu Ala Gly Ser Gln
 [0034] 145 150 155 160
 [0035] Lys Asp Glu Asn Leu Ala Leu Tyr Val Glu Asn Gln Phe Arg Glu Phe
 [0036] 165 170 175
 [0037] Lys Leu Ser Lys Val Trp Arg Asp Gln His Phe Val Lys Ile Gln Val
 [0038] 180 185 190

[0039]	Lys Asp Ser Ala Gln Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg
[0040]	195 200 205
[0041]	Leu Val Tyr Leu Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys
[0042]	210 215 220
[0043]	Ala Ala Thr Val Thr Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys
[0044]	225 230 235 240
[0045]	Lys Asp Phe Glu Asp Leu Tyr Thr Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile
[0046]	245 250 255
[0047]	Val Arg Ala Gly Lys Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu
[0048]	260 265 270
[0049]	Ser Leu Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe
[0050]	275 280 285
[0051]	Pro Ile Val Asn Ala Glu Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly
[0052]	290 295 300
[0053]	Thr Gly Asp Pro Tyr Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln
[0054]	305 310 315 320
[0055]	Phe Pro Pro Ser Arg Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr
[0056]	325 330 335
[0057]	Ile Ser Arg Ala Ala Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp
[0058]	340 345 350
[0059]	Cys Pro Ser Asp Trp Lys Thr Asp Ser Thr Cys Arg Met Val Thr Ser
[0060]	355 360 365
[0061]	Glu Ser Lys Asn Val Lys Leu Thr Val Ser Asn Val Leu Lys Glu Ile
[0062]	370 375 380
[0063]	Lys Ile Leu Asn Ile Phe Gly Val Ile Lys Gly Phe Val Glu Pro Asp
[0064]	385 390 395 400
[0065]	His Tyr Val Val Val Gly Ala Gln Arg Asp Ala Trp Gly Pro Gly Ala
[0066]	405 410 415
[0067]	Ala Lys Ser Gly Val Gly Thr Ala Leu Leu Leu Lys Leu Ala Gln Met
[0068]	420 425 430
[0069]	Phe Ser Asp Met Val Leu Lys Asp Gly Phe Gln Pro Ser Arg Ser Ile
[0070]	435 440 445
[0071]	Ile Phe Ala Ser Trp Ser Ala Gly Asp Phe Gly Ser Val Gly Ala Thr
[0072]	450 455 460
[0073]	Glu Trp Leu Glu Gly Tyr Leu Ser Ser Leu His Leu Lys Ala Phe Thr
[0074]	465 470 475 480
[0075]	Tyr Ile Asn Leu Asp Lys Ala Val Leu Gly Thr Ser Asn Phe Lys Val
[0076]	485 490 495
[0077]	Ser Ala Ser Pro Leu Leu Tyr Thr Leu Ile Glu Lys Thr Met Gln Asn

[0078]	500	505	510
[0079]	Val Lys His Pro Val Thr Gly Gln Phe Leu Tyr Gln Asp Ser Asn Trp		
[0080]	515	520	525
[0081]	Ala Ser Lys Val Glu Lys Leu Thr Leu Asp Asn Ala Ala Phe Pro Phe		
[0082]	530	535	540
[0083]	Leu Ala Tyr Ser Gly Ile Pro Ala Val Ser Phe Cys Phe Cys Glu Asp		
[0084]	545	550	555
[0085]	Thr Asp Tyr Pro Tyr Leu Gly Thr Thr Met Asp Thr Tyr Lys Glu Leu		
[0086]	565	570	575
[0087]	Ile Glu Arg Ile Pro Glu Leu Asn Lys Val Ala Arg Ala Ala Ala Glu		
[0088]	580	585	590
[0089]	Val Ala Gly Gln Phe Val Ile Lys Leu Thr His Asp Val Glu Leu Asn		
[0090]	595	600	605
[0091]	Leu Asp Tyr Glu Arg Tyr Asn Ser Gln Leu Leu Ser Phe Val Arg Asp		
[0092]	610	615	620
[0093]	Leu Asn Gln Tyr Arg Ala Asp Ile Lys Glu Met Gly Leu Ser Leu Gln		
[0094]	625	630	635
[0095]	Trp Leu Tyr Ser Ala Arg Gly Asp Phe Phe Arg Ala Thr Ser Arg Leu		
[0096]	645	650	655
[0097]	Thr Thr Asp Phe Gly Asn Ala Glu Lys Thr Asp Arg Phe Val Met Lys		
[0098]	660	665	670
[0099]	Lys Leu Asn Asp Arg Val Met Arg Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro		
[0100]	675	680	685
[0101]	Tyr Val Ser Pro Lys Glu Ser Pro Phe Arg His Val Phe Trp Gly Ser		
[0102]	690	695	700
[0103]	Gly Ser His Thr Leu Pro Ala Leu Leu Glu Asn Leu Lys Leu Arg Lys		
[0104]	705	710	715
[0105]	Gln Asn Asn Gly Ala Phe Asn Glu Thr Leu Phe Arg Asn Gln Leu Ala		
[0106]	725	730	735
[0107]	Leu Ala Thr Trp Thr Ile Gln Gly Ala Ala Asn Ala Leu Ser Gly Asp		
[0108]	740	745	750
[0109]	Val Trp Asp Ile Asp Asn Glu Phe		
[0110]	755	760	
[0111]	<210> 2		
[0112]	<211> 760		
[0113]	<212> PRT		
[0114]	<213> 恒河猴		
[0115]	<400> 2		
[0116]	Met Met Asp Gln Ala Arg Ser Ala Phe Ser Asn Leu Phe Gly Gly Glu		

[0117]	1	5	10	15
[0118]	Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val Asp Gly Asp			
[0119]	20	25	30	
[0120]	Asn Ser His Val Glu Met Lys Leu Gly Val Asp Glu Glu Glu Asn Thr			
[0121]	35	40	45	
[0122]	Asp Asn Asn Thr Lys Pro Asn Gly Thr Lys Pro Lys Arg Cys Gly Gly			
[0123]	50	55	60	
[0124]	Asn Ile Cys Tyr Gly Thr Ile Ala Val Ile Ile Phe Phe Leu Ile Gly			
[0125]	65	70	75	80
[0126]	Phe Met Ile Gly Tyr Leu Gly Tyr Cys Lys Gly Val Glu Pro Lys Thr			
[0127]	85	90	95	
[0128]	Glu Cys Glu Arg Leu Ala Gly Thr Glu Ser Pro Ala Arg Glu Glu Pro			
[0129]	100	105	110	
[0130]	Glu Glu Asp Phe Pro Ala Ala Pro Arg Leu Tyr Trp Asp Asp Leu Lys			
[0131]	115	120	125	
[0132]	Arg Lys Leu Ser Glu Lys Leu Asp Thr Thr Asp Phe Thr Ser Thr Ile			
[0133]	130	135	140	
[0134]	Lys Leu Leu Asn Glu Asn Leu Tyr Val Pro Arg Glu Ala Gly Ser Gln			
[0135]	145	150	155	160
[0136]	Lys Asp Glu Asn Leu Ala Leu Tyr Ile Glu Asn Gln Phe Arg Glu Phe			
[0137]	165	170	175	
[0138]	Lys Leu Ser Lys Val Trp Arg Asp Gln His Phe Val Lys Ile Gln Val			
[0139]	180	185	190	
[0140]	Lys Asp Ser Ala Gln Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Gly			
[0141]	195	200	205	
[0142]	Leu Val Tyr Leu Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys			
[0143]	210	215	220	
[0144]	Ala Ala Thr Val Thr Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys			
[0145]	225	230	235	240
[0146]	Lys Asp Phe Glu Asp Leu Asp Ser Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile			
[0147]	245	250	255	
[0148]	Val Arg Ala Gly Lys Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu			
[0149]	260	265	270	
[0150]	Ser Leu Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe			
[0151]	275	280	285	
[0152]	Pro Ile Val Lys Ala Asp Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly			
[0153]	290	295	300	
[0154]	Thr Gly Asp Pro Tyr Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln			
[0155]	305	310	315	320

[0156]	Phe	Pro	Pro	Ser	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Pro	Asn	Ile	Pro	Val	Gln	Thr
[0157]					325					330					335	
[0158]	Ile	Ser	Arg	Ala	Ala	Ala	Glu	Lys	Leu	Phe	Gly	Asn	Met	Glu	Gly	Asp
[0159]					340					345					350	
[0160]	Cys	Pro	Ser	Asp	Trp	Lys	Thr	Asp	Ser	Thr	Cys	Lys	Met	Val	Thr	Ser
[0161]					355					360					365	
[0162]	Glu	Asn	Lys	Ser	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Ser	Asn	Val	Leu	Lys	Glu	Thr
[0163]					370					375					380	
[0164]	Lys	Ile	Leu	Asn	Ile	Phe	Gly	Val	Ile	Lys	Gly	Phe	Val	Glu	Pro	Asp
[0165]					385					390					395	
[0166]	His	Tyr	Val	Val	Val	Gly	Ala	Gln	Arg	Asp	Ala	Trp	Gly	Pro	Gly	Ala
[0167]					405					410					415	
[0168]	Ala	Lys	Ser	Ser	Val	Gly	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Lys	Leu	Ala	Gln	Met
[0169]					420					425					430	
[0170]	Phe	Ser	Asp	Met	Val	Leu	Lys	Asp	Gly	Phe	Gln	Pro	Ser	Arg	Ser	Ile
[0171]					435					440					445	
[0172]	Ile	Phe	Ala	Ser	Trp	Ser	Ala	Gly	Asp	Phe	Gly	Ser	Val	Gly	Ala	Thr
[0173]					450					455					460	
[0174]	Glu	Trp	Leu	Glu	Gly	Tyr	Leu	Ser	Ser	Leu	His	Leu	Lys	Ala	Phe	Thr
[0175]					465					470					475	
[0176]	Tyr	Ile	Asn	Leu	Asp	Lys	Ala	Val	Leu	Gly	Thr	Ser	Asn	Phe	Lys	Val
[0177]					485					490					495	
[0178]	Ser	Ala	Ser	Pro	Leu	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ile	Glu	Lys	Thr	Met	Gln	Asp
[0179]					500					505					510	
[0180]	Val	Lys	His	Pro	Val	Thr	Gly	Arg	Ser	Leu	Tyr	Gln	Asp	Ser	Asn	Trp
[0181]					515					520					525	
[0182]	Ala	Ser	Lys	Val	Glu	Lys	Leu	Thr	Leu	Asp	Asn	Ala	Ala	Phe	Pro	Phe
[0183]					530					535					540	
[0184]	Leu	Ala	Tyr	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Val	Ser	Phe	Cys	Phe	Cys	Glu	Asp
[0185]					545					550					555	
[0186]	Thr	Asp	Tyr	Pro	Tyr	Leu	Gly	Thr	Thr	Met	Asp	Thr	Tyr	Lys	Glu	Leu
[0187]					565					570					575	
[0188]	Val	Glu	Arg	Ile	Pro	Glu	Leu	Asn	Lys	Val	Ala	Arg	Ala	Ala	Ala	Glu
[0189]					580					585					590	
[0190]	Val	Ala	Gly	Gln	Phe	Val	Ile	Lys	Leu	Thr	His	Asp	Thr	Glu	Leu	Asn
[0191]					595					600					605	
[0192]	Leu	Asp	Tyr	Glu	Arg	Tyr	Asn	Ser	Gln	Leu	Leu	Leu	Phe	Leu	Arg	Asp
[0193]					610					615					620	
[0194]	Leu	Asn	Gln	Tyr	Arg	Ala	Asp	Val	Lys	Glu	Met	Gly	Leu	Ser	Leu	Gln

[0195]	625	630	635	640
[0196]	Trp Leu Tyr Ser Ala Arg Gly Asp Phe Phe Arg Ala Thr Ser Arg Leu			
[0197]		645	650	655
[0198]	Thr Thr Asp Phe Arg Asn Ala Glu Lys Arg Asp Lys Phe Val Met Lys			
[0199]		660	665	670
[0200]	Lys Leu Asn Asp Arg Val Met Arg Val Glu Tyr Tyr Phe Leu Ser Pro			
[0201]		675	680	685
[0202]	Tyr Val Ser Pro Lys Glu Ser Pro Phe Arg His Val Phe Trp Gly Ser			
[0203]		690	695	700
[0204]	Gly Ser His Thr Leu Ser Ala Leu Leu Glu Ser Leu Lys Leu Arg Arg			
[0205]	705	710	715	720
[0206]	Gln Asn Asn Ser Ala Phe Asn Glu Thr Leu Phe Arg Asn Gln Leu Ala			
[0207]		725	730	735
[0208]	Leu Ala Thr Trp Thr Ile Gln Gly Ala Ala Asn Ala Leu Ser Gly Asp			
[0209]		740	745	750
[0210]	Val Trp Asp Ile Asp Asn Glu Phe			
[0211]		755	760	
[0212]	<210> 3			
[0213]	<211> 763			
[0214]	<212> PRT			
[0215]	<213> 小家鼠			
[0216]	<400> 3			
[0217]	Met Met Asp Gln Ala Arg Ser Ala Phe Ser Asn Leu Phe Gly Gly Glu			
[0218]	1	5	10	15
[0219]	Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val Asp Gly Asp			
[0220]		20	25	30
[0221]	Asn Ser His Val Glu Met Lys Leu Ala Ala Asp Glu Glu Glu Asn Ala			
[0222]		35	40	45
[0223]	Asp Asn Asn Met Lys Ala Ser Val Arg Lys Pro Lys Arg Phe Asn Gly			
[0224]		50	55	60
[0225]	Arg Leu Cys Phe Ala Ala Ile Ala Leu Val Ile Phe Phe Leu Ile Gly			
[0226]	65	70	75	80
[0227]	Phe Met Ser Gly Tyr Leu Gly Tyr Cys Lys Arg Val Glu Gln Lys Glu			
[0228]		85	90	95
[0229]	Glu Cys Val Lys Leu Ala Glu Thr Glu Glu Thr Asp Lys Ser Glu Thr			
[0230]		100	105	110
[0231]	Met Glu Thr Glu Asp Val Pro Thr Ser Ser Arg Leu Tyr Trp Ala Asp			
[0232]		115	120	125
[0233]	Leu Lys Thr Leu Leu Ser Glu Lys Leu Asn Ser Ile Glu Phe Ala Asp			

[0234]	130	135	140
[0235]	Thr Ile Lys Gln Leu Ser Gln Asn Thr Tyr Thr Pro Arg Glu Ala Gly		
[0236]	145	150	155
[0237]	Ser Gln Lys Asp Glu Ser Leu Ala Tyr Tyr Ile Glu Asn Gln Phe His		
[0238]	165	170	175
[0239]	Glu Phe Lys Phe Ser Lys Val Trp Arg Asp Glu His Tyr Val Lys Ile		
[0240]	180	185	190
[0241]	Gln Val Lys Ser Ser Ile Gly Gln Asn Met Val Thr Ile Val Gln Ser		
[0242]	195	200	205
[0243]	Asn Gly Asn Leu Asp Pro Val Glu Ser Pro Glu Gly Tyr Val Ala Phe		
[0244]	210	215	220
[0245]	Ser Lys Pro Thr Glu Val Ser Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly		
[0246]	225	230	235
[0247]	Thr Lys Lys Asp Phe Glu Glu Leu Ser Tyr Ser Val Asn Gly Ser Leu		
[0248]	245	250	255
[0249]	Val Ile Val Arg Ala Gly Glu Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn		
[0250]	260	265	270
[0251]	Ala Gln Ser Phe Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Lys Asn		
[0252]	275	280	285
[0253]	Lys Phe Pro Val Val Glu Ala Asp Leu Ala Leu Phe Gly His Ala His		
[0254]	290	295	300
[0255]	Leu Gly Thr Gly Asp Pro Tyr Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His		
[0256]	305	310	315
[0257]	Thr Gln Phe Pro Pro Ser Gln Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val		
[0258]	325	330	335
[0259]	Gln Thr Ile Ser Arg Ala Ala Ala Glu Lys Leu Phe Gly Lys Met Glu		
[0260]	340	345	350
[0261]	Gly Ser Cys Pro Ala Arg Trp Asn Ile Asp Ser Ser Cys Lys Leu Glu		
[0262]	355	360	365
[0263]	Leu Ser Gln Asn Gln Asn Val Lys Leu Ile Val Lys Asn Val Leu Lys		
[0264]	370	375	380
[0265]	Glu Arg Arg Ile Leu Asn Ile Phe Gly Val Ile Lys Gly Tyr Glu Glu		
[0266]	385	390	395
[0267]	Pro Asp Arg Tyr Val Val Val Gly Ala Gln Arg Asp Ala Leu Gly Ala		
[0268]	405	410	415
[0269]	Gly Val Ala Ala Lys Ser Ser Val Gly Thr Gly Leu Leu Leu Lys Leu		
[0270]	420	425	430
[0271]	Ala Gln Val Phe Ser Asp Met Ile Ser Lys Asp Gly Phe Arg Pro Ser		
[0272]	435	440	445

[0273]	Arg Ser Ile Ile Phe Ala Ser Trp Thr Ala Gly Asp Phe Gly Ala Val
[0274]	450 455 460
[0275]	Gly Ala Thr Glu Trp Leu Glu Gly Tyr Leu Ser Ser Leu His Leu Lys
[0276]	465 470 475 480
[0277]	Ala Phe Thr Tyr Ile Asn Leu Asp Lys Val Val Leu Gly Thr Ser Asn
[0278]	485 490 495
[0279]	Phe Lys Val Ser Ala Ser Pro Leu Leu Tyr Thr Leu Met Gly Lys Ile
[0280]	500 505 510
[0281]	Met Gln Asp Val Lys His Pro Val Asp Gly Lys Ser Leu Tyr Arg Asp
[0282]	515 520 525
[0283]	Ser Asn Trp Ile Ser Lys Val Glu Lys Leu Ser Phe Asp Asn Ala Ala
[0284]	530 535 540
[0285]	Tyr Pro Phe Leu Ala Tyr Ser Gly Ile Pro Ala Val Ser Phe Cys Phe
[0286]	545 550 555 560
[0287]	Cys Glu Asp Ala Asp Tyr Pro Tyr Leu Gly Thr Arg Leu Asp Thr Tyr
[0288]	565 570 575
[0289]	Glu Ala Leu Thr Gln Lys Val Pro Gln Leu Asn Gln Met Val Arg Thr
[0290]	580 585 590
[0291]	Ala Ala Glu Val Ala Gly Gln Leu Ile Ile Lys Leu Thr His Asp Val
[0292]	595 600 605
[0293]	Glu Leu Asn Leu Asp Tyr Glu Met Tyr Asn Ser Lys Leu Leu Ser Phe
[0294]	610 615 620
[0295]	Met Lys Asp Leu Asn Gln Phe Lys Thr Asp Ile Arg Asp Met Gly Leu
[0296]	625 630 635 640
[0297]	Ser Leu Gln Trp Leu Tyr Ser Ala Arg Gly Asp Tyr Phe Arg Ala Thr
[0298]	645 650 655
[0299]	Ser Arg Leu Thr Thr Asp Phe His Asn Ala Glu Lys Thr Asn Arg Phe
[0300]	660 665 670
[0301]	Val Met Arg Glu Ile Asn Asp Arg Ile Met Lys Val Glu Tyr His Phe
[0302]	675 680 685
[0303]	Leu Ser Pro Tyr Val Ser Pro Arg Glu Ser Pro Phe Arg His Ile Phe
[0304]	690 695 700
[0305]	Trp Gly Ser Gly Ser His Thr Leu Ser Ala Leu Val Glu Asn Leu Lys
[0306]	705 710 715 720
[0307]	Leu Arg Gln Lys Asn Ile Thr Ala Phe Asn Glu Thr Leu Phe Arg Asn
[0308]	725 730 735
[0309]	Gln Leu Ala Leu Ala Thr Trp Thr Ile Gln Gly Val Ala Asn Ala Leu
[0310]	740 745 750
[0311]	Ser Gly Asp Ile Trp Asn Ile Asp Asn Glu Phe

[0312]	755	760
[0313]	<210> 4	
[0314]	<211> 111	
[0315]	<212> PRT	
[0316]	<213> 人工序列	
[0317]	<220>	
[0318]	<223> 合成多肽	
[0319]	<400> 4	
[0320]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
[0321]	1 5 10 15	
[0322]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asp Tyr	
[0323]	20 25 30	
[0324]	Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
[0325]	35 40 45	
[0326]	Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala	
[0327]	50 55 60	
[0328]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn	
[0329]	65 70 75 80	
[0330]	Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn	
[0331]	85 90 95	
[0332]	Glu Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg	
[0333]	100 105 110	
[0334]	<210> 5	
[0335]	<211> 111	
[0336]	<212> PRT	
[0337]	<213> 人工序列	
[0338]	<220>	
[0339]	<223> 合成多肽	
[0340]	<400> 5	
[0341]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
[0342]	1 5 10 15	
[0343]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr	
[0344]	20 25 30	
[0345]	Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
[0346]	35 40 45	
[0347]	Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala	
[0348]	50 55 60	
[0349]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn	
[0350]	65 70 75 80	

[0351]	Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
[0352]	85 90 95
[0353]	Glu Gly Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0354]	100 105 110
[0355]	<210> 6
[0356]	<211> 111
[0357]	<212> PRT
[0358]	<213> 人工序列
[0359]	<220>
[0360]	<223> 合成多肽
[0361]	<400> 6
[0362]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[0363]	1 5 10 15
[0364]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
[0365]	20 25 30
[0366]	Gly Pro Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[0367]	35 40 45
[0368]	Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
[0369]	50 55 60
[0370]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
[0371]	65 70 75 80
[0372]	Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Asn
[0373]	85 90 95
[0374]	Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
[0375]	100 105 110
[0376]	<210> 7
[0377]	<211> 119
[0378]	<212> PRT
[0379]	<213> 人工序列
[0380]	<220>
[0381]	<223> 合成多肽
[0382]	<400> 7
[0383]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Val
[0384]	1 5 10 15
[0385]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[0386]	20 25 30
[0387]	Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[0388]	35 40 45
[0389]	Gly Gly Ile Ser Thr Tyr Phe Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

[0390]	50	55	60
[0391]	Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[0392]	65	70	75
[0393]	Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys		80
[0394]		85	90
[0395]	Ala Arg Gly Leu Ser Gly Asn Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		95
[0396]		100	105
[0397]	Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		110
[0398]		115	
[0399]	<210> 8		
[0400]	<211> 119		
[0401]	<212> PRT		
[0402]	<213> 人工序列		
[0403]	<220>		
[0404]	<223> 合成多肽		
[0405]	<400> 8		
[0406]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Val		
[0407]	1	5	10
[0408]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr		15
[0409]		20	25
[0410]	Gly Met His Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile		30
[0411]		35	40
[0412]	Gly Val Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe		45
[0413]	50	55	60
[0414]	Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[0415]	65	70	75
[0416]	Leu Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys		80
[0417]		85	90
[0418]	Ala Arg Gly Leu Ser Gly Asn Tyr Val Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly		95
[0419]		100	105
[0420]	Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		110
[0421]		115	
[0422]	<210> 9		
[0423]	<211> 119		
[0424]	<212> PRT		
[0425]	<213> 人工序列		
[0426]	<220>		
[0427]	<223> 合成多肽		
[0428]	<400> 9		

[0429]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Val
[0430]	1 5 10 15
[0431]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Val Thr Asp Tyr
[0432]	20 25 30
[0433]	Ala Met His Trp Val Lys Gln Ser His Ala Lys Ser Leu Glu Trp Ile
[0434]	35 40 45
[0435]	Gly Val Ile Ser Phe Tyr Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
[0436]	50 55 60
[0437]	Met Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0438]	65 70 75 80
[0439]	Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
[0440]	85 90 95
[0441]	Ala Arg Gly Leu Ser Gly Asn Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[0442]	100 105 110
[0443]	Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[0444]	115
[0445]	<210> 10
[0446]	<211> 119
[0447]	<212> PRT
[0448]	<213> 人工序列
[0449]	<220>
[0450]	<223> 合成多肽
[0451]	<400> 10
[0452]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Val
[0453]	1 5 10 15
[0454]	Ala Val Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Lys Phe Ile Asp Tyr
[0455]	20 25 30
[0456]	Gly Met His Trp Val Lys Gln Ser His Thr Lys Ser Leu Gln Trp Ile
[0457]	35 40 45
[0458]	Gly Val Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Ser Gln Lys Phe
[0459]	50 55 60
[0460]	Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0461]	65 70 75 80
[0462]	Met Glu Leu Ala Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
[0463]	85 90 95
[0464]	Ala Arg Gly Leu Ser Gly Asn Phe Val Met Asp Phe Trp Gly Gln Gly
[0465]	100 105 110
[0466]	Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
[0467]	115

[0468]	<210>	11																	
[0469]	<211>	107																	
[0470]	<212>	PRT																	
[0471]	<213>	人工序列																	
[0472]	<220>																		
[0473]	<223>	合成多肽																	
[0474]	<400>	11																	
[0475]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Val	Gly			
[0476]	1				5					10						15			
[0477]	Glu	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Asp	Asn	Leu	Tyr	Ser	Asn			
[0478]				20					25					30					
[0479]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Gln	Gly	Lys	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Val			
[0480]			35					40					45						
[0481]	Tyr	Asp	Ala	Thr	Asn	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly			
[0482]		50					55					60							
[0483]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Tyr	Ser	Leu	Lys	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Ser			
[0484]	65				70					75					80				
[0485]	Glu	Asp	Phe	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Phe	Trp	Gly	Thr	Pro	Leu			
[0486]				85					90					95					
[0487]	Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys								
[0488]			100						105										
[0489]	<210>	12																	
[0490]	<211>	107																	
[0491]	<212>	PRT																	
[0492]	<213>	人工序列																	
[0493]	<220>																		
[0494]	<223>	合成多肽																	
[0495]	<400>	12																	
[0496]	Asp	Ile	Gln	Leu	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Val	Gly			
[0497]	1				5					10						15			
[0498]	Glu	Thr	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Asn	Ile	Tyr	Ser	Asn			
[0499]				20					25					30					
[0500]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Gln	Gly	Lys	Ser	Pro	Gln	Leu	Leu	Val			
[0501]			35					40					45						
[0502]	Tyr	Ala	Ala	Thr	Asp	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Arg	Gly			
[0503]		50					55					60							
[0504]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Tyr	Ser	Leu	Lys	Ile	Asn	Ser	Leu	Gln	Ser			
[0505]	65				70					75					80				
[0506]	Glu	Asp	Phe	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Phe	Trp	Gly	Thr	Pro	Leu			

[0507]		85		90		95
[0508]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Ile					
[0509]		100		105		
[0510]	<210> 13					
[0511]	<211> 107					
[0512]	<212> PRT					
[0513]	<213> 人工序列					
[0514]	<220>					
[0515]	<223> 合成多肽					
[0516]	<400> 13					
[0517]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly					
[0518]	1	5		10		15
[0519]	Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Ile Tyr Ser Asn					
[0520]		20		25		30
[0521]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val					
[0522]		35		40		45
[0523]	Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[0524]	50		55		60	
[0525]	Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser					
[0526]	65		70		75	80
[0527]	Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu					
[0528]		85		90		95
[0529]	Met Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys					
[0530]		100		105		
[0531]	<210> 14					
[0532]	<211> 107					
[0533]	<212> PRT					
[0534]	<213> 人工序列					
[0535]	<220>					
[0536]	<223> 合成多肽					
[0537]	<400> 14					
[0538]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly					
[0539]	1	5		10		15
[0540]	Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Ile Tyr Ser Asn					
[0541]		20		25		30
[0542]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val					
[0543]		35		40		45
[0544]	Tyr Ala Val Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
[0545]	50		55		60	

[0546]	Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser
[0547]	65 70 75 80
[0548]	Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
[0549]	85 90 95
[0550]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[0551]	100 105
[0552]	<210> 15
[0553]	<211> 116
[0554]	<212> PRT
[0555]	<213> 人工序列
[0556]	<220>
[0557]	<223> 合成多肽
[0558]	<400> 15
[0559]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
[0560]	1 5 10 15
[0561]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[0562]	20 25 30
[0563]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
[0564]	35 40 45
[0565]	Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe
[0566]	50 55 60
[0567]	Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0568]	65 70 75 80
[0569]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0570]	85 90 95
[0571]	Ala Arg Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
[0572]	100 105 110
[0573]	Thr Val Ser Ser
[0574]	115
[0575]	<210> 16
[0576]	<211> 116
[0577]	<212> PRT
[0578]	<213> 人工序列
[0579]	<220>
[0580]	<223> 合成多肽
[0581]	<400> 16
[0582]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
[0583]	1 5 10 15
[0584]	Ala Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[0585]	20	25	30
[0586]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[0587]	35	40	45
[0588]	Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe		
[0589]	50	55	60
[0590]	Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[0591]	65	70	75
[0592]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0593]	85	90	95
[0594]	Ala Arg Gly Thr Arg Ala Tyr His Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val		
[0595]	100	105	110
[0596]	Thr Val Ser Ser		
[0597]	115		
[0598]	<210> 17		
[0599]	<211> 116		
[0600]	<212> PRT		
[0601]	<213> 人工序列		
[0602]	<220>		
[0603]	<223> 合成多肽		
[0604]	<400> 17		
[0605]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala		
[0606]	1	5	10
[0607]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr		
[0608]	20	25	30
[0609]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[0610]	35	40	45
[0611]	Gly Glu Ile Asn Pro Ile Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ser Glu Lys Phe		
[0612]	50	55	60
[0613]	Lys Lys Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[0614]	65	70	75
[0615]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0616]	85	90	95
[0617]	Ala Arg Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val		
[0618]	100	105	110
[0619]	Thr Val Ser Ser		
[0620]	115		
[0621]	<210> 18		
[0622]	<211> 116		
[0623]	<212> PRT		

[0624]	<213> 人工序列															
[0625]	<220>															
[0626]	<223> 合成多肽															
[0627]	<400> 18															
[0628]	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Pro	Gly	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
[0629]	1				5					10					15	
[0630]	Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
[0631]				20					25					30		
[0632]	Trp	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
[0633]			35					40					45			
[0634]	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Ser	Asn	Gly	Arg	Thr	Asn	Tyr	Asn	Glu	Thr	Phe
[0635]		50					55					60				
[0636]	Lys	Ser	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr
[0637]	65					70					75					80
[0638]	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0639]					85					90					95	
[0640]	Ala	Arg	Gly	Thr	Arg	Ala	Tyr	His	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Ser	Val
[0641]				100						105					110	
[0642]	Thr	Val	Ser	Ser												
[0643]					115											
[0644]	<210> 19															
[0645]	<211> 107															
[0646]	<212> PRT															
[0647]	<213> 人工序列															
[0648]	<220>															
[0649]	<223> 合成多肽															
[0650]	<400> 19															
[0651]	Asp	Val	Gln	Ile	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Tyr	Leu	Thr	Ala	Ser	Pro	Gly
[0652]	1				5					10					15	
[0653]	Glu	Thr	Ile	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Ser	Ile	Ser	Lys	Tyr
[0654]				20					25					30		
[0655]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Glu	Lys	Pro	Gly	Lys	Thr	Asn	Lys	Leu	Leu	Ile
[0656]			35					40					45			
[0657]	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[0658]		50					55					60				
[0659]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Glu	Pro
[0660]	65					70					75					80
[0661]	Glu	Asp	Phe	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	His	Asn	Glu	Tyr	Pro	Trp
[0662]					85					90					95	

[0663]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0664]	100 105
[0665]	<210> 20
[0666]	<211> 122
[0667]	<212> PRT
[0668]	<213> 人工序列
[0669]	<220>
[0670]	<223> 合成多肽
[0671]	<400> 20
[0672]	Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[0673]	1 5 10 15
[0674]	Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Asn Ser Ile Thr Ser Glu
[0675]	20 25 30
[0676]	Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
[0677]	35 40 45
[0678]	Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
[0679]	50 55 60
[0680]	Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Phe
[0681]	65 70 75 80
[0682]	Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
[0683]	85 90 95
[0684]	Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Asn Pro Ala Thr Arg Tyr Phe Asp Val Trp
[0685]	100 105 110
[0686]	Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[0687]	115 120
[0688]	<210> 21
[0689]	<211> 111
[0690]	<212> PRT
[0691]	<213> 人工序列
[0692]	<220>
[0693]	<223> 合成多肽
[0694]	<400> 21
[0695]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[0696]	1 5 10 15
[0697]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Val Ser Thr Ser
[0698]	20 25 30
[0699]	Ser Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Arg Gln Lys Ala Gly Gln Pro Pro
[0700]	35 40 45
[0701]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ile Gln Glu Ser Gly Val Pro Ala

[0702]	50	55	60
[0703]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile Leu		
[0704]	65	70	75
[0705]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Thr Trp		
[0706]	85	90	95
[0707]	Glu Ile Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[0708]	100	105	110
[0709]	<210> 22		
[0710]	<211> 111		
[0711]	<212> PRT		
[0712]	<213> 人工序列		
[0713]	<220>		
[0714]	<223> 合成多肽		
[0715]	<400> 22		
[0716]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly		
[0717]	1	5	10
[0718]	Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Arg Gln Ser Val Ser Thr Ser		
[0719]	20	25	30
[0720]	Ser Tyr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro		
[0721]	35	40	45
[0722]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Ile Gln Glu Ser Gly Val Pro Ala		
[0723]	50	55	60
[0724]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile Leu		
[0725]	65	70	75
[0726]	Pro Val Glu Glu Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Thr Trp		
[0727]	85	90	95
[0728]	Glu Ile Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys		
[0729]	100	105	110
[0730]	<210> 23		
[0731]	<211> 108		
[0732]	<212> PRT		
[0733]	<213> 人工序列		
[0734]	<220>		
[0735]	<223> 合成多肽		
[0736]	<400> 23		
[0737]	Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly		
[0738]	1	5	10
[0739]	Gly Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Thr Ser Ser Ser Val Pro Ser Ser		
[0740]	20	25	30

[0741]	Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
[0742]	35 40 45
[0743]	Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
[0744]	50 55 60
[0745]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
[0746]	65 70 75 80
[0747]	Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
[0748]	85 90 95
[0749]	Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0750]	100 105
[0751]	<210> 24
[0752]	<211> 107
[0753]	<212> PRT
[0754]	<213> 人工序列
[0755]	<220>
[0756]	<223> 合成多肽
[0757]	<400> 24
[0758]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
[0759]	1 5 10 15
[0760]	Asp Arg Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Gly Gln Asp Ile Thr Asn Tyr
[0761]	20 25 30
[0762]	Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
[0763]	35 40 45
[0764]	Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0765]	50 55 60
[0766]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Asn Leu Glu Gln
[0767]	65 70 75 80
[0768]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asn Thr Leu Pro Tyr
[0769]	85 90 95
[0770]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0771]	100 105
[0772]	<210> 25
[0773]	<211> 120
[0774]	<212> PRT
[0775]	<213> 人工序列
[0776]	<220>
[0777]	<223> 合成多肽
[0778]	<400> 25
[0779]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

[0780]	1	5	10	15
[0781]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[0782]	20	25	30	
[0783]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg His Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
[0784]	35	40	45	
[0785]	Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asp Glu Arg Phe			
[0786]	50	55	60	
[0787]	Lys Ser Lys Gly Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
[0788]	65	70	75	80
[0789]	Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0790]	85	90	95	
[0791]	Thr Arg Gly Gly Tyr Asp Ser Arg Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln			
[0792]	100	105	110	
[0793]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala			
[0794]	115	120		
[0795]	<210> 26			
[0796]	<211> 120			
[0797]	<212> PRT			
[0798]	<213> 人工序列			
[0799]	<220>			
[0800]	<223> 合成多肽			
[0801]	<400> 26			
[0802]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala			
[0803]	1	5	10	15
[0804]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[0805]	20	25	30	
[0806]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg His Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
[0807]	35	40	45	
[0808]	Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asp Glu Lys Phe			
[0809]	50	55	60	
[0810]	Lys Ser Lys Gly Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
[0811]	65	70	75	80
[0812]	Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0813]	85	90	95	
[0814]	Thr Arg Gly Gly Tyr Asp Ser Arg Ala Trp Phe Ala His Trp Gly Gln			
[0815]	100	105	110	
[0816]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala			
[0817]	115	120		
[0818]	<210> 27			

[0858]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0859]	85 90 95
[0860]	Ala Arg Arg Gly Gly Tyr Gly Tyr Asp Gly Glu Phe Ala Tyr Trp Gly
[0861]	100 105 110
[0862]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
[0863]	115 120
[0864]	<210> 29
[0865]	<211> 15
[0866]	<212> PRT
[0867]	<213> 人工序列
[0868]	<220>
[0869]	<223> 合成多肽
[0870]	<400> 29
[0871]	Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His
[0872]	1 5 10 15
[0873]	<210> 30
[0874]	<211> 7
[0875]	<212> PRT
[0876]	<213> 人工序列
[0877]	<220>
[0878]	<223> 合成多肽
[0879]	<400> 30
[0880]	Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
[0881]	1 5
[0882]	<210> 31
[0883]	<211> 9
[0884]	<212> PRT
[0885]	<213> 人工序列
[0886]	<220>
[0887]	<223> 合成多肽
[0888]	<400> 31
[0889]	Gln Gln Ser Asn Glu Ala Pro Pro Thr
[0890]	1 5
[0891]	<210> 32
[0892]	<211> 5
[0893]	<212> PRT
[0894]	<213> 人工序列
[0895]	<220>
[0896]	<223> 合成多肽

[0897]	<400>	32
[0898]	Asp Tyr Ala Met His	
[0899]	1	5
[0900]	<210>	33
[0901]	<211>	17
[0902]	<212>	PRT
[0903]	<213>	人工序列
[0904]	<220>	
[0905]	<223>	合成多肽
[0906]	<400>	33
[0907]	Gly Ile Ser Thr Tyr Phe Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys	
[0908]	1	5 10 15
[0909]	Gly	
[0910]	<210>	34
[0911]	<211>	10
[0912]	<212>	PRT
[0913]	<213>	人工序列
[0914]	<220>	
[0915]	<223>	合成多肽
[0916]	<400>	34
[0917]	Gly Leu Ser Gly Asn Tyr Val Met Asp Tyr	
[0918]	1	5 10
[0919]	<210>	35
[0920]	<211>	15
[0921]	<212>	PRT
[0922]	<213>	人工序列
[0923]	<220>	
[0924]	<223>	合成多肽
[0925]	<400>	35
[0926]	Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His	
[0927]	1	5 10 15
[0928]	<210>	36
[0929]	<211>	9
[0930]	<212>	PRT
[0931]	<213>	人工序列
[0932]	<220>	
[0933]	<223>	合成多肽
[0934]	<400>	36
[0935]	Gln Gln Ser Asn Glu Gly Pro Pro Thr	

[0936]	1	5	
[0937]	<210>	37	
[0938]	<211>	5	
[0939]	<212>	PRT	
[0940]	<213>	人工序列	
[0941]	<220>		
[0942]	<223>	合成多肽	
[0943]	<400>	37	
[0944]	Asp Tyr Gly Met His		
[0945]	1	5	
[0946]	<210>	38	
[0947]	<211>	17	
[0948]	<212>	PRT	
[0949]	<213>	人工序列	
[0950]	<220>		
[0951]	<223>	合成多肽	
[0952]	<400>	38	
[0953]	Val Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe Lys		
[0954]	1	5	10 15
[0955]	Gly		
[0956]	<210>	39	
[0957]	<211>	10	
[0958]	<212>	PRT	
[0959]	<213>	人工序列	
[0960]	<220>		
[0961]	<223>	合成多肽	
[0962]	<400>	39	
[0963]	Gly Leu Ser Gly Asn Tyr Val Val Asp Tyr		
[0964]	1	5	10
[0965]	<210>	40	
[0966]	<211>	17	
[0967]	<212>	PRT	
[0968]	<213>	人工序列	
[0969]	<220>		
[0970]	<223>	合成多肽	
[0971]	<400>	40	
[0972]	Val Ile Ser Phe Tyr Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Met		
[0973]	1	5	10 15
[0974]	Gly		

[0975]	<210>	41
[0976]	<211>	15
[0977]	<212>	PRT
[0978]	<213>	人工序列
[0979]	<220>	
[0980]	<223>	合成多肽
[0981]	<400>	41
[0982]	Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met His	
[0983]	1	5 10 15
[0984]	<210>	42
[0985]	<211>	9
[0986]	<212>	PRT
[0987]	<213>	人工序列
[0988]	<220>	
[0989]	<223>	合成多肽
[0990]	<400>	42
[0991]	Gln His Ser Asn Glu Asp Pro Pro Thr	
[0992]	1	5
[0993]	<210>	43
[0994]	<211>	17
[0995]	<212>	PRT
[0996]	<213>	人工序列
[0997]	<220>	
[0998]	<223>	合成多肽
[0999]	<400>	43
[1000]	Val Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Lys Thr Asn Tyr Ser Gln Lys Phe Lys	
[1001]	1	5 10 15
[1002]	Gly	
[1003]	<210>	44
[1004]	<211>	10
[1005]	<212>	PRT
[1006]	<213>	人工序列
[1007]	<220>	
[1008]	<223>	合成多肽
[1009]	<400>	44
[1010]	Gly Leu Ser Gly Asn Phe Val Met Asp Phe	
[1011]	1	5 10
[1012]	<210>	45
[1013]	<211>	15

[1014]	<212>	PRT
[1015]	<213>	人工序列
[1016]	<220>	
[1017]	<223>	合成序列
[1018]	<220>	
[1019]	<221>	变体
[1020]	<222>	(8) .. (8)
[1021]	<223>	Xaa是Ser或Asp
[1022]	<220>	
[1023]	<221>	变体
[1024]	<222>	(11) .. (11)
[1025]	<223>	Xaa是Pro或Asn
[1026]	<400>	45
[1027]	Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Xaa Tyr Gly Xaa Ser Phe Met His	
[1028]	1	5 10 15
[1029]	<210>	46
[1030]	<211>	9
[1031]	<212>	PRT
[1032]	<213>	人工序列
[1033]	<220>	
[1034]	<223>	合成序列
[1035]	<220>	
[1036]	<221>	变体
[1037]	<222>	(2) .. (2)
[1038]	<223>	Xaa是His或Gln
[1039]	<220>	
[1040]	<221>	变体
[1041]	<222>	(6) .. (6)
[1042]	<223>	Xaa是Gly或Ala或Asp
[1043]	<400>	46
[1044]	Gln Xaa Ser Asn Glu Xaa Pro Pro Thr	
[1045]	1	5
[1046]	<210>	47
[1047]	<211>	5
[1048]	<212>	PRT
[1049]	<213>	人工序列
[1050]	<220>	
[1051]	<223>	合成序列
[1052]	<220>	

[1053]	<221> misc_feature
[1054]	<222> (3) .. (3)
[1055]	<223> Xaa是Ala或Gly
[1056]	<400> 47
[1057]	Asp Tyr Xaa Met His
[1058]	1 5
[1059]	<210> 48
[1060]	<211> 17
[1061]	<212> PRT
[1062]	<213> 人工序列
[1063]	<220>
[1064]	<223> 合成序列
[1065]	<220>
[1066]	<221> 变体
[1067]	<222> (1) .. (1)
[1068]	<223> Xaa是Val或Gly
[1069]	<220>
[1070]	<221> 变体
[1071]	<222> (4) .. (4)
[1072]	<223> Xaa是Phe或Thr或Pro
[1073]	<220>
[1074]	<221> 变体
[1075]	<222> (6) .. (6)
[1076]	<223> Xaa是Ser或Phe
[1077]	<220>
[1078]	<221> 变体
[1079]	<222> (8) .. (8)
[1080]	<223> Xaa是Lys或Arg
[1081]	<220>
[1082]	<221> 变体
[1083]	<222> (12) .. (12)
[1084]	<223> Xaa是Ser或Asn
[1085]	<220>
[1086]	<221> 变体
[1087]	<222> (14) .. (14)
[1088]	<223> Xaa是Asn或Lys
[1089]	<220>
[1090]	<221> 变体
[1091]	<222> (16) .. (16)

- [1092] <223> Xaa是Met或Lys
- [1093] <400> 48
- [1094] Xaa Ile Ser Xaa Tyr Xaa Gly Xaa Thr Asn Tyr Xaa Gln Xaa Phe Xaa
- [1095] 1 5 10 15
- [1096] Gly
- [1097] <210> 49
- [1098] <211> 10
- [1099] <212> PRT
- [1100] <213> 人工序列
- [1101] <220>
- [1102] <223> 合成序列
- [1103] <220>
- [1104] <221> 变体
- [1105] <222> (6) .. (6)
- [1106] <223> Xaa是Phe或Tyr
- [1107] <220>
- [1108] <221> 变体
- [1109] <222> (8) .. (8)
- [1110] <223> Xaa是Val或Met
- [1111] <220>
- [1112] <221> 变体
- [1113] <222> (10) .. (10)
- [1114] <223> Xaa是Phe或Tyr
- [1115] <400> 49
- [1116] Gly Leu Ser Gly Asn Xaa Val Xaa Asp Xaa
- [1117] 1 5 10
- [1118] <210> 50
- [1119] <211> 11
- [1120] <212> PRT
- [1121] <213> 人工序列
- [1122] <220>
- [1123] <223> 合成多肽
- [1124] <400> 50
- [1125] Arg Ala Ser Asp Asn Leu Tyr Ser Asn Leu Ala
- [1126] 1 5 10
- [1127] <210> 51
- [1128] <211> 7
- [1129] <212> PRT
- [1130] <213> 人工序列

[1131]	<220>
[1132]	<223> 合成多肽
[1133]	<400> 51
[1134]	Asp Ala Thr Asn Leu Ala Asp
[1135]	1 5
[1136]	<210> 52
[1137]	<211> 9
[1138]	<212> PRT
[1139]	<213> 人工序列
[1140]	<220>
[1141]	<223> 合成多肽
[1142]	<400> 52
[1143]	Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Thr
[1144]	1 5
[1145]	<210> 53
[1146]	<211> 5
[1147]	<212> PRT
[1148]	<213> 人工序列
[1149]	<220>
[1150]	<223> 合成多肽
[1151]	<400> 53
[1152]	Ser Tyr Trp Met His
[1153]	1 5
[1154]	<210> 54
[1155]	<211> 17
[1156]	<212> PRT
[1157]	<213> 人工序列
[1158]	<220>
[1159]	<223> 合成多肽
[1160]	<400> 54
[1161]	Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe Lys
[1162]	1 5 10 15
[1163]	Ser
[1164]	<210> 55
[1165]	<211> 7
[1166]	<212> PRT
[1167]	<213> 人工序列
[1168]	<220>
[1169]	<223> 合成多肽

[1170]	<400>	55	
[1171]	Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr		
[1172]	1	5	
[1173]	<210>	56	
[1174]	<211>	11	
[1175]	<212>	PRT	
[1176]	<213>	人工序列	
[1177]	<220>		
[1178]	<223>	合成多肽	
[1179]	<400>	56	
[1180]	Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala		
[1181]	1	5	10
[1182]	<210>	57	
[1183]	<211>	7	
[1184]	<212>	PRT	
[1185]	<213>	人工序列	
[1186]	<220>		
[1187]	<223>	合成多肽	
[1188]	<400>	57	
[1189]	Ala Ala Thr Asp Leu Ala Asp		
[1190]	1	5	
[1191]	<210>	58	
[1192]	<211>	17	
[1193]	<212>	PRT	
[1194]	<213>	人工序列	
[1195]	<220>		
[1196]	<223>	合成多肽	
[1197]	<400>	58	
[1198]	Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys		
[1199]	1	5	10 15
[1200]	Ser		
[1201]	<210>	59	
[1202]	<211>	7	
[1203]	<212>	PRT	
[1204]	<213>	人工序列	
[1205]	<220>		
[1206]	<223>	合成多肽	
[1207]	<400>	59	
[1208]	Gly Thr Arg Ala Tyr His Phe		

[1209]	1	5	
[1210]	<210>	60	
[1211]	<211>	11	
[1212]	<212>	PRT	
[1213]	<213>	人工序列	
[1214]	<220>		
[1215]	<223>	合成多肽	
[1216]	<400>	60	
[1217]	Arg Ala Ser Asp Asn Ile Tyr Ser Asn Leu Ala		
[1218]	1	5	10
[1219]	<210>	61	
[1220]	<211>	7	
[1221]	<212>	PRT	
[1222]	<213>	人工序列	
[1223]	<220>		
[1224]	<223>	合成多肽	
[1225]	<400>	61	
[1226]	Ala Ala Thr Asn Leu Ala Asp		
[1227]	1	5	
[1228]	<210>	62	
[1229]	<211>	9	
[1230]	<212>	PRT	
[1231]	<213>	人工序列	
[1232]	<220>		
[1233]	<223>	合成多肽	
[1234]	<400>	62	
[1235]	Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Met		
[1236]	1	5	
[1237]	<210>	63	
[1238]	<211>	17	
[1239]	<212>	PRT	
[1240]	<213>	人工序列	
[1241]	<220>		
[1242]	<223>	合成多肽	
[1243]	<400>	63	
[1244]	Glu Ile Asn Pro Ile Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ser Glu Lys Phe Lys		
[1245]	1	5	10 15
[1246]	Lys		
[1247]	<210>	64	

[1248]	<211> 7
[1249]	<212> PRT
[1250]	<213> 人工序列
[1251]	<220>
[1252]	<223> 合成多肽
[1253]	<400> 64
[1254]	Ala Val Thr Asn Leu Ala Asp
[1255]	1 5
[1256]	<210> 65
[1257]	<211> 17
[1258]	<212> PRT
[1259]	<213> 人工序列
[1260]	<220>
[1261]	<223> 合成多肽
[1262]	<400> 65
[1263]	Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Thr Phe Lys
[1264]	1 5 10 15
[1265]	Ser
[1266]	<210> 66
[1267]	<211> 11
[1268]	<212> PRT
[1269]	<213> 人工序列
[1270]	<220>
[1271]	<223> 合成多肽
[1272]	<220>
[1273]	<221> 变体
[1274]	<222> (4) .. (4)
[1275]	<223> Xaa是Asp或Glu
[1276]	<220>
[1277]	<221> 变体
[1278]	<222> (6) .. (6)
[1279]	<223> Xaa是Ile或Leu
[1280]	<400> 66
[1281]	Arg Ala Ser Xaa Asn Xaa Tyr Ser Asn Leu Ala
[1282]	1 5 10
[1283]	<210> 67
[1284]	<211> 7
[1285]	<212> PRT
[1286]	<213> 人工序列

- [1287] <220>
[1288] <223> 合成多肽
[1289] <220>
[1290] <221> 变体
[1291] <222> (1) .. (1)
[1292] <223> Xaa是Ala或Asp
[1293] <220>
[1294] <221> 变体
[1295] <222> (2) .. (2)
[1296] <223> Xaa是Val或Ala
[1297] <220>
[1298] <221> 变体
[1299] <222> (4) .. (4)
[1300] <223> Xaa是Asp或Asn
[1301] <400> 67
[1302] Xaa Xaa Thr Xaa Leu Ala Asp
[1303] 1 5
[1304] <210> 68
[1305] <211> 9
[1306] <212> PRT
[1307] <213> 人工序列
[1308] <220>
[1309] <223> 合成多肽
[1310] <220>
[1311] <221> 变体
[1312] <222> (9) .. (9)
[1313] <223> Xaa是Met或Thr
[1314] <400> 68
[1315] Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Xaa
[1316] 1 5
[1317] <210> 69
[1318] <211> 17
[1319] <212> PRT
[1320] <213> 人工序列
[1321] <220>
[1322] <223> 合成多肽
[1323] <220>
[1324] <221> 变体
[1325] <222> (5) .. (5)

- [1326] <223> Xaa是Ile或Thr或Ser
[1327] <220>
[1328] <221> 变体
[1329] <222> (12) .. (12)
[1330] <223> Xaa是Asn或Ile或Ser
[1331] <220>
[1332] <221> 变体
[1333] <222> (14) .. (14)
[1334] <223> Xaa是Asn或Lys或Thr
[1335] <220>
[1336] <221> 变体
[1337] <222> (17) .. (17)
[1338] <223> Xaa是Lys或Ser
[1339] <400> 69
[1340] Glu Ile Asn Pro Xaa Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Xaa Glu Xaa Phe Lys
[1341] 1 5 10 15
[1342] Xaa
[1343] <210> 70
[1344] <211> 7
[1345] <212> PRT
[1346] <213> 人工序列
[1347] <220>
[1348] <223> 合成多肽
[1349] <220>
[1350] <221> 变体
[1351] <222> (7) .. (7)
[1352] <223> Xaa是Phe或Tyr
[1353] <400> 70
[1354] Gly Thr Arg Ala Tyr His Xaa
[1355] 1 5
[1356] <210> 71
[1357] <211> 11
[1358] <212> PRT
[1359] <213> 人工序列
[1360] <220>
[1361] <223> 合成多肽
[1362] <400> 71
[1363] Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala
[1364] 1 5 10

[1365]	<210>	72
[1366]	<211>	7
[1367]	<212>	PRT
[1368]	<213>	人工序列
[1369]	<220>	
[1370]	<223>	合成多肽
[1371]	<400>	72
[1372]	Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser	
[1373]	1	5
[1374]	<210>	73
[1375]	<211>	9
[1376]	<212>	PRT
[1377]	<213>	人工序列
[1378]	<220>	
[1379]	<223>	合成多肽
[1380]	<400>	73
[1381]	Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp Thr	
[1382]	1	5
[1383]	<210>	74
[1384]	<211>	6
[1385]	<212>	PRT
[1386]	<213>	人工序列
[1387]	<220>	
[1388]	<223>	合成多肽
[1389]	<400>	74
[1390]	Ser Glu Tyr Ala Trp Asn	
[1391]	1	5
[1392]	<210>	75
[1393]	<211>	16
[1394]	<212>	PRT
[1395]	<213>	人工序列
[1396]	<220>	
[1397]	<223>	合成多肽
[1398]	<400>	75
[1399]	Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser	
[1400]	1	5 10 15
[1401]	<210>	76
[1402]	<211>	13
[1403]	<212>	PRT

[1404]	<213>	人工序列
[1405]	<220>	
[1406]	<223>	合成多肽
[1407]	<400>	76
[1408]	Tyr Gly Tyr Gly Asn Pro Ala Thr Arg Tyr Phe Asp Val	
[1409]	1	5 10
[1410]	<210>	77
[1411]	<211>	15
[1412]	<212>	PRT
[1413]	<213>	人工序列
[1414]	<220>	
[1415]	<223>	合成多肽
[1416]	<400>	77
[1417]	Arg Ala Arg Gln Ser Val Ser Thr Ser Ser Tyr Ser Phe Met His	
[1418]	1	5 10 15
[1419]	<210>	78
[1420]	<211>	7
[1421]	<212>	PRT
[1422]	<213>	人工序列
[1423]	<220>	
[1424]	<223>	合成多肽
[1425]	<400>	78
[1426]	Tyr Ala Ser Ile Gln Glu Ser	
[1427]	1	5
[1428]	<210>	79
[1429]	<211>	9
[1430]	<212>	PRT
[1431]	<213>	人工序列
[1432]	<220>	
[1433]	<223>	合成多肽
[1434]	<400>	79
[1435]	Gln His Thr Trp Glu Ile Pro Phe Thr	
[1436]	1	5
[1437]	<210>	80
[1438]	<211>	5
[1439]	<212>	PRT
[1440]	<213>	人工序列
[1441]	<220>	
[1442]	<223>	合成多肽

[1443] <400> 80
[1444] Ser Tyr Trp Met His
[1445] 1 5
[1446] <210> 81
[1447] <211> 17
[1448] <212> PRT
[1449] <213> 人工序列
[1450] <220>
[1451] <223> 合成多肽
[1452] <400> 81
[1453] Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asp Glu Arg Phe Lys
[1454] 1 5 10 15
[1455] Ser
[1456] <210> 82
[1457] <211> 11
[1458] <212> PRT
[1459] <213> 人工序列
[1460] <220>
[1461] <223> 合成多肽
[1462] <400> 82
[1463] Gly Gly Tyr Asp Ser Arg Ala Trp Phe Ala Tyr
[1464] 1 5 10
[1465] <210> 83
[1466] <211> 17
[1467] <212> PRT
[1468] <213> 人工序列
[1469] <220>
[1470] <223> 合成多肽
[1471] <400> 83
[1472] Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asp Glu Lys Phe Lys
[1473] 1 5 10 15
[1474] Ser
[1475] <210> 84
[1476] <211> 11
[1477] <212> PRT
[1478] <213> 人工序列
[1479] <220>
[1480] <223> 合成多肽
[1481] <400> 84

[1482]	Gly Gly Tyr Asp Ser Arg Ala Trp Phe Ala His
[1483]	1 5 10
[1484]	<210> 85
[1485]	<211> 12
[1486]	<212> PRT
[1487]	<213> 人工序列
[1488]	<220>
[1489]	<223> 合成多肽
[1490]	<400> 85
[1491]	Thr Thr Ser Ser Ser Val Pro Ser Ser Tyr Phe His
[1492]	1 5 10
[1493]	<210> 86
[1494]	<211> 7
[1495]	<212> PRT
[1496]	<213> 人工序列
[1497]	<220>
[1498]	<223> 合成多肽
[1499]	<400> 86
[1500]	Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
[1501]	1 5
[1502]	<210> 87
[1503]	<211> 9
[1504]	<212> PRT
[1505]	<213> 人工序列
[1506]	<220>
[1507]	<223> 合成多肽
[1508]	<400> 87
[1509]	His Gln Tyr His Arg Ser Pro Phe Thr
[1510]	1 5
[1511]	<210> 88
[1512]	<211> 5
[1513]	<212> PRT
[1514]	<213> 人工序列
[1515]	<220>
[1516]	<223> 合成多肽
[1517]	<400> 88
[1518]	Asp Tyr Tyr Met Tyr
[1519]	1 5
[1520]	<210> 89

[1521]	<211> 17
[1522]	<212> PRT
[1523]	<213> 人工序列
[1524]	<220>
[1525]	<223> 合成多肽
[1526]	<400> 89
[1527]	Ser Ile Ser Asn Gly Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys
[1528]	1 5 10 15
[1529]	Gly
[1530]	<210> 90
[1531]	<211> 15
[1532]	<212> PRT
[1533]	<213> 人工序列
[1534]	<220>
[1535]	<223> 合成多肽
[1536]	<400> 90
[1537]	Gln Gly Ala Leu Tyr Asp Gly Tyr Tyr Arg Gly Ala Met Asp Tyr
[1538]	1 5 10 15
[1539]	<210> 91
[1540]	<211> 11
[1541]	<212> PRT
[1542]	<213> 人工序列
[1543]	<220>
[1544]	<223> 合成多肽
[1545]	<400> 91
[1546]	Arg Ala Gly Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn
[1547]	1 5 10
[1548]	<210> 92
[1549]	<211> 7
[1550]	<212> PRT
[1551]	<213> 人工序列
[1552]	<220>
[1553]	<223> 合成多肽
[1554]	<400> 92
[1555]	Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
[1556]	1 5
[1557]	<210> 93
[1558]	<211> 9
[1559]	<212> PRT

[1560]	<213>	人工序列
[1561]	<220>	
[1562]	<223>	合成多肽
[1563]	<400>	93
[1564]	Gln Gln Ala Asn Thr Leu Pro Tyr Thr	
[1565]	1	5
[1566]	<210>	94
[1567]	<211>	5
[1568]	<212>	PRT
[1569]	<213>	人工序列
[1570]	<220>	
[1571]	<223>	合成多肽
[1572]	<400>	94
[1573]	Asn Tyr Trp Ile Glu	
[1574]	1	5
[1575]	<210>	95
[1576]	<211>	17
[1577]	<212>	PRT
[1578]	<213>	人工序列
[1579]	<220>	
[1580]	<223>	合成多肽
[1581]	<400>	95
[1582]	Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys	
[1583]	1	5 10 15
[1584]	Gly	
[1585]	<210>	96
[1586]	<211>	12
[1587]	<212>	PRT
[1588]	<213>	人工序列
[1589]	<220>	
[1590]	<223>	合成多肽
[1591]	<400>	96
[1592]	Arg Gly Gly Tyr Gly Tyr Asp Gly Glu Phe Ala Tyr	
[1593]	1	5 10
[1594]	<210>	97
[1595]	<211>	15
[1596]	<212>	PRT
[1597]	<213>	人工序列
[1598]	<220>	

[1599] <223> 合成序列
[1600] <220>
[1601] <221> 变体
[1602] <222> (1) .. (1)
[1603] <223> Xaa是Arg或Thr
[1604] <220>
[1605] <221> 变体
[1606] <222> (2) .. (2)
[1607] <223> Xaa是Thr或Ala
[1608] <220>
[1609] <221> 变体
[1610] <222> (3) .. (3)
[1611] <223> Xaa是Arg或Ser或Gly
[1612] <220>
[1613] <221> 变体
[1614] <222> (4) .. (4)
[1615] <223> Xaa是Ser或Gln
[1616] <220>
[1617] <221> 变体
[1618] <222> (5) .. (5)
[1619] <223> Xaa若存在则是Ser
[1620] <220>
[1621] <221> 变体
[1622] <222> (6) .. (6)
[1623] <223> Xaa若存在则是Val
[1624] <220>
[1625] <221> 变体
[1626] <222> (7) .. (7)
[1627] <223> Xaa若存在则是Ser
[1628] <220>
[1629] <221> 变体
[1630] <222> (8) .. (8)
[1631] <223> Xaa若存在则是Thr
[1632] <220>
[1633] <221> 变体
[1634] <222> (9) .. (9)
[1635] <223> Xaa是Ser或Val或Asp
[1636] <220>
[1637] <221> 变体

- [1638] <222> (10) .. (10)
- [1639] <223> Xaa是Ser或Pro或Ile
- [1640] <220>
- [1641] <221> 变体
- [1642] <222> (11) .. (11)
- [1643] <223> Xaa是Tyr或Ser或Thr
- [1644] <220>
- [1645] <221> 变体
- [1646] <222> (12) .. (12)
- [1647] <223> Xaa是Ser或Asn
- [1648] <220>
- [1649] <221> 变体
- [1650] <222> (13) .. (13)
- [1651] <223> Xaa是Phe或Tyr
- [1652] <220>
- [1653] <221> 变体
- [1654] <222> (14) .. (14)
- [1655] <223> Xaa是Met或Phe或Leu
- [1656] <220>
- [1657] <221> 变体
- [1658] <222> (15) .. (15)
- [1659] <223> Xaa是His或Asn
- [1660] <400> 97
- [1661] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
- [1662] 1 5 10 15
- [1663] <210> 98
- [1664] <211> 7
- [1665] <212> PRT
- [1666] <213> 人工序列
- [1667] <220>
- [1668] <223> 合成序列
- [1669] <220>
- [1670] <221> 变体
- [1671] <222> (1) .. (1)
- [1672] <223> Xaa是Tyr或Ser
- [1673] <220>
- [1674] <221> 变体
- [1675] <222> (2) .. (2)
- [1676] <223> Xaa是Ala或Thr

[1677] <220>
[1678] <221> 变体
[1679] <222> (4) .. (4)
[1680] <223> Xaa是Ile或Asn或Arg
[1681] <220>
[1682] <221> 变体
[1683] <222> (5) .. (5)
[1684] <223> Xaa是Gln或Leu
[1685] <220>
[1686] <221> 变体
[1687] <222> (6) .. (6)
[1688] <223> Xaa是Glu或Ala或His
[1689] <400> 98
[1690] Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Ser
[1691] 1 5
[1692] <210> 99
[1693] <211> 9
[1694] <212> PRT
[1695] <213> 人工序列
[1696] <220>
[1697] <223> 合成序列
[1698] <220>
[1699] <221> 变体
[1700] <222> (1) .. (1)
[1701] <223> Xaa是Gln或His
[1702] <220>
[1703] <221> 变体
[1704] <222> (2) .. (2)
[1705] <223> Xaa是His或Gln
[1706] <220>
[1707] <221> 变体
[1708] <222> (3) .. (3)
[1709] <223> Xaa是Thr或Tyr或Ala
[1710] <220>
[1711] <221> 变体
[1712] <222> (4) .. (4)
[1713] <223> Xaa是Trp或His或Asn
[1714] <220>
[1715] <221> 变体

- [1716] <222> (5) .. (5)
[1717] <223> Xaa是Glu或Arg或Thr
[1718] <220>
[1719] <221> 变体
[1720] <222> (6) .. (6)
[1721] <223> Xaa是Ile或Ser或Leu
[1722] <220>
[1723] <221> 变体
[1724] <222> (8) .. (8)
[1725] <223> Xaa是Phe或Tyr
[1726] <400> 99
[1727] Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
[1728] 1 5
[1729] <210> 100
[1730] <211> 5
[1731] <212> PRT
[1732] <213> 人工序列
[1733] <220>
[1734] <223> 合成序列
[1735] <220>
[1736] <221> 变体
[1737] <222> (1) .. (1)
[1738] <223> Xaa是Ser或Asp或Asn
[1739] <220>
[1740] <221> 变体
[1741] <222> (3) .. (3)
[1742] <223> Xaa是Trp或Tyr
[1743] <220>
[1744] <221> 变体
[1745] <222> (4) .. (4)
[1746] <223> Xaa是Met或Ile
[1747] <220>
[1748] <221> 变体
[1749] <222> (5) .. (5)
[1750] <223> Xaa是His或Tyr或Glu
[1751] <400> 100
[1752] Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
[1753] 1 5
[1754] <210> 101

[1755]	<211> 17
[1756]	<212> PRT
[1757]	<213> 人工序列
[1758]	<220>
[1759]	<223> 合成序列
[1760]	<220>
[1761]	<221> 变体
[1762]	<222> (1) .. (1)
[1763]	<223> Xaa是Asn或Ser或Glu
[1764]	<220>
[1765]	<221> 变体
[1766]	<222> (3) .. (3)
[1767]	<223> Xaa是Tyr或Ser或Leu
[1768]	<220>
[1769]	<221> 变体
[1770]	<222> (4) .. (4)
[1771]	<223> Xaa是Pro或Asn
[1772]	<220>
[1773]	<221> 变体
[1774]	<222> (6) .. (6)
[1775]	<223> Xaa是Ser或Gly
[1776]	<220>
[1777]	<221> 变体
[1778]	<222> (7) .. (7)
[1779]	<223> Xaa是Gly或Asp
[1780]	<220>
[1781]	<221> 变体
[1782]	<222> (8) .. (8)
[1783]	<223> Xaa是Ser或Asn
[1784]	<220>
[1785]	<221> 变体
[1786]	<222> (10) .. (10)
[1787]	<223> Xaa是Lys或Tyr
[1788]	<220>
[1789]	<221> 变体
[1790]	<222> (12) .. (12)
[1791]	<223> Xaa是Asp或Pro或Asn
[1792]	<220>
[1793]	<221> 变体

[1794]	<222>	(13) .. (13)
[1795]	<223>	Xaa是Glu或Asp
[1796]	<220>	
[1797]	<221>	变体
[1798]	<222>	(14) .. (14)
[1799]	<223>	Xaa是Arg或Lys或Thr
[1800]	<220>	
[1801]	<221>	变体
[1802]	<222>	(15) .. (15)
[1803]	<223>	Xaa是Phe或Val
[1804]	<220>	
[1805]	<221>	变体
[1806]	<222>	(17) .. (17)
[1807]	<223>	Xaa是Ser或Gly
[1808]	<400>	101
[1809]	Xaa	Ile Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Lys
[1810]	1	5 10 15
[1811]	Xaa	
[1812]	<210>	102
[1813]	<211>	15
[1814]	<212>	PRT
[1815]	<213>	人工序列
[1816]	<220>	
[1817]	<223>	合成序列
[1818]	<220>	
[1819]	<221>	变体
[1820]	<222>	(1) .. (1)
[1821]	<223>	Xaa是Gly或Gln或Arg
[1822]	<220>	
[1823]	<221>	变体
[1824]	<222>	(3) .. (3)
[1825]	<223>	Xaa是Tyr或Ala或Gly
[1826]	<220>	
[1827]	<221>	变体
[1828]	<222>	(4) .. (4)
[1829]	<223>	Xaa是Asp或Leu或Tyr
[1830]	<220>	
[1831]	<221>	变体
[1832]	<222>	(5) .. (5)

- [1833] <223> Xaa是Ser或Tyr或Gly
[1834] <220>
[1835] <221> 变体
[1836] <222> (6) .. (6)
[1837] <223> Xaa是Arg或Asp或Tyr
[1838] <220>
[1839] <221> 变体
[1840] <222> (7) .. (7)
[1841] <223> Xaa是Ala或Gly或Asp
[1842] <220>
[1843] <221> 变体
[1844] <222> (8) .. (8)
[1845] <223> Xaa是Trp或Tyr或Gly
[1846] <220>
[1847] <221> 变体
[1848] <222> (9) .. (9)
[1849] <223> Xaa是Phe或Tyr或Glu
[1850] <220>
[1851] <221> 变体
[1852] <222> (10) .. (10)
[1853] <223> Xaa若存在则是Arg或Phe
[1854] <220>
[1855] <221> 变体
[1856] <222> (11) .. (11)
[1857] <223> Xaa若存在则是Gly
[1858] <220>
[1859] <221> 变体
[1860] <222> (12) .. (12)
[1861] <223> Xaa若存在则是Ala
[1862] <220>
[1863] <221> 变体
[1864] <222> (13) .. (13)
[1865] <223> Xaa若存在则是Met
[1866] <220>
[1867] <221> 变体
[1868] <222> (14) .. (14)
[1869] <223> Xaa是Ala或Asp
[1870] <220>
[1871] <221> 变体

[1872]	<222>	(15) .. (15)
[1873]	<223>	Xaa是Tyr或His
[1874]	<400>	102
[1875]	Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	
[1876]	1	5 10 15
[1877]	<210>	103
[1878]	<211>	107
[1879]	<212>	PRT
[1880]	<213>	智人
[1881]	<400>	103
[1882]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[1883]	1	5 10 15
[1884]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Ser	
[1885]	20	25 30
[1886]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu	
[1887]	35	40 45
[1888]	Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1889]	50	55 60
[1890]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[1891]	65	70 75 80
[1892]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Tyr	
[1893]	85	90 95
[1894]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[1895]	100	105
[1896]	<210>	104
[1897]	<211>	107
[1898]	<212>	PRT
[1899]	<213>	小家鼠
[1900]	<400>	104
[1901]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly	
[1902]	1	5 10 15
[1903]	Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Leu Tyr Ser Asn	
[1904]	20	25 30
[1905]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val	
[1906]	35	40 45
[1907]	Tyr Asp Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[1908]	50	55 60
[1909]	Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser	
[1910]	65	70 75 80

[1911]	Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
[1912]	85 90 95
[1913]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
[1914]	100 105
[1915]	<210> 105
[1916]	<211> 107
[1917]	<212> PRT
[1918]	<213> 人工序列
[1919]	<220>
[1920]	<223> 合成多肽
[1921]	<400> 105
[1922]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[1923]	1 5 10 15
[1924]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Leu Tyr Ser Asn
[1925]	20 25 30
[1926]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Val
[1927]	35 40 45
[1928]	Tyr Asp Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1929]	50 55 60
[1930]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1931]	65 70 75 80
[1932]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
[1933]	85 90 95
[1934]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1935]	100 105
[1936]	<210> 106
[1937]	<211> 112
[1938]	<212> PRT
[1939]	<213> 智人
[1940]	<400> 106
[1941]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1942]	1 5 10 15
[1943]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[1944]	20 25 30
[1945]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
[1946]	35 40 45
[1947]	Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
[1948]	50 55 60
[1949]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

[1950]	65	70	75	80
[1951]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1952]		85	90	95
[1953]	Ala Arg Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[1954]		100	105	110
[1955]	<210> 107			
[1956]	<211> 116			
[1957]	<212> PRT			
[1958]	<213> 小家鼠			
[1959]	<400> 107			
[1960]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala			
[1961]	1	5	10	15
[1962]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[1963]		20	25	30
[1964]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
[1965]		35	40	45
[1966]	Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe			
[1967]		50	55	60
[1968]	Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr			
[1969]	65	70	75	80
[1970]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1971]		85	90	95
[1972]	Ala Arg Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val			
[1973]		100	105	110
[1974]	Thr Val Ser Ser			
[1975]		115		
[1976]	<210> 108			
[1977]	<211> 116			
[1978]	<212> PRT			
[1979]	<213> 人工序列			
[1980]	<220>			
[1981]	<223> 合成多肽			
[1982]	<400> 108			
[1983]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[1984]	1	5	10	15
[1985]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[1986]		20	25	30
[1987]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile			
[1988]		35	40	45

[1989]	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Thr	Asn	Gly	Arg	Thr	Asn	Tyr	Ile	Glu	Lys	Phe
[1990]	50				55				60							
[1991]	Lys	Ser	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr
[1992]	65				70				75				80			
[1993]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1994]					85				90				95			
[1995]	Ala	Arg	Gly	Thr	Arg	Ala	Tyr	His	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val
[1996]					100				105				110			
[1997]	Thr	Val	Ser	Ser												
[1998]	115															
[1999]	<210> 109															
[2000]	<211> 113															
[2001]	<212> PRT															
[2002]	<213> 智人															
[2003]	<400> 109															
[2004]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
[2005]	1				5				10				15			
[2006]	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Tyr	Ser
[2007]					20				25				30			
[2008]	Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
[2009]	35				40				45							
[2010]	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
[2011]	50				55				60							
[2012]	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
[2013]	65				70				75				80			
[2014]	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
[2015]					85				90				95			
[2016]	Tyr	Tyr	Ser	Thr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
[2017]					100				105				110			
[2018]	Lys															
[2019]	<210> 110															
[2020]	<211> 111															
[2021]	<212> PRT															
[2022]	<213> 小家鼠															
[2023]	<400> 110															
[2024]	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
[2025]	1				5				10				15			
[2026]	Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Asp	Ser	Tyr
[2027]					20				25				30			

[2028]	Gly	Asn	Ser	Phe	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
[2029]				35				40					45			
[2030]	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala
[2031]		50					55					60				
[2032]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Asn
[2033]	65					70					75					80
[2034]	Pro	Val	Glu	Ala	Asp	Asp	Val	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Asn
[2035]					85					90					95	
[2036]	Glu	Gly	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
[2037]				100					105					110		
[2038]	<210> 111															
[2039]	<211> 111															
[2040]	<212> PRT															
[2041]	<213> 人工序列															
[2042]	<220>															
[2043]	<223> 合成多肽															
[2044]	<400> 111															
[2045]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
[2046]	1				5				10					15		
[2047]	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Glu	Ser	Val	Asp	Ser	Tyr
[2048]				20					25					30		
[2049]	Gly	Asn	Ser	Phe	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
[2050]			35					40					45			
[2051]	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Arg	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp
[2052]		50					55					60				
[2053]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
[2054]	65					70					75					80
[2055]	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Asn
[2056]					85					90					95	
[2057]	Glu	Ala	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
[2058]				100					105					110		
[2059]	<210> 112															
[2060]	<211> 112															
[2061]	<212> PRT															
[2062]	<213> 智人															
[2063]	<400> 112															
[2064]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[2065]	1				5				10					15		
[2066]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Gly	Tyr

[2067]		20		25		30													
[2068]	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met			
[2069]			35					40					45						
[2070]	Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe			
[2071]		50					55					60							
[2072]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr			
[2073]	65					70					75					80			
[2074]	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
[2075]					85					90				95					
[2076]	Ala	Arg	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
[2077]				100					105					110					
[2078]	<210>	113																	
[2079]	<211>	119																	
[2080]	<212>	PRT																	
[2081]	<213>	小家鼠																	
[2082]	<400>	113																	
[2083]	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Leu	Val	Arg	Pro	Gly	Val			
[2084]	1			5					10					15					
[2085]	Ser	Val	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr			
[2086]				20					25				30						
[2087]	Ala	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Ala	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile			
[2088]			35					40					45						
[2089]	Gly	Gly	Ile	Ser	Thr	Tyr	Phe	Gly	Arg	Thr	Asn	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe			
[2090]		50					55					60							
[2091]	Lys	Gly	Arg	Ala	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr			
[2092]	65					70					75					80			
[2093]	Met	Glu	Leu	Ala	Arg	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys			
[2094]					85					90				95					
[2095]	Ala	Arg	Gly	Leu	Ser	Gly	Asn	Tyr	Val	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly			
[2096]				100					105					110					
[2097]	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser												
[2098]			115																
[2099]	<210>	114																	
[2100]	<211>	119																	
[2101]	<212>	PRT																	
[2102]	<213>	人工序列																	
[2103]	<220>																		
[2104]	<223>	合成多肽																	
[2105]	<400>	114																	

[2106]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2107]	1 5 10 15
[2108]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
[2109]	20 25 30
[2110]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2111]	35 40 45
[2112]	Gly Gly Ile Ser Thr Tyr Phe Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
[2113]	50 55 60
[2114]	Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[2115]	65 70 75 80
[2116]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2117]	85 90 95
[2118]	Ala Arg Gly Leu Ser Gly Asn Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2119]	100 105 110
[2120]	Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2121]	115
[2122]	<210> 115
[2123]	<211> 113
[2124]	<212> PRT
[2125]	<213> 智人
[2126]	<400> 115
[2127]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
[2128]	1 5 10 15
[2129]	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
[2130]	20 25 30
[2131]	Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
[2132]	35 40 45
[2133]	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
[2134]	50 55 60
[2135]	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
[2136]	65 70 75 80
[2137]	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
[2138]	85 90 95
[2139]	Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
[2140]	100 105 110
[2141]	Lys
[2142]	<210> 116
[2143]	<211> 111
[2144]	<212> PRT

[2145]	<213> 小家鼠															
[2146]	<400> 116															
[2147]	Asp	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
[2148]	1				5					10					15	
[2149]	Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Arg	Gln	Ser	Val	Ser	Thr	Ser
[2150]				20					25					30		
[2151]	Ser	Tyr	Ser	Phe	Met	His	Trp	Tyr	Arg	Gln	Lys	Ala	Gly	Gln	Pro	Pro
[2152]			35					40					45			
[2153]	Lys	Leu	Leu	Ile	Lys	Tyr	Ala	Ser	Ile	Gln	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ala
[2154]		50					55					60				
[2155]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	Leu
[2156]	65					70				75					80	
[2157]	Pro	Val	Glu	Glu	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Thr	Trp
[2158]					85				90					95		
[2159]	Glu	Ile	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
[2160]				100					105					110		
[2161]	<210> 117															
[2162]	<211> 111															
[2163]	<212> PRT															
[2164]	<213> 人工序列															
[2165]	<220>															
[2166]	<223> 合成多肽															
[2167]	<400> 117															
[2168]	Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
[2169]	1				5					10					15	
[2170]	Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Arg	Gln	Ser	Val	Ser	Thr	Ser
[2171]				20					25					30		
[2172]	Ser	Tyr	Ser	Phe	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Pro	Ala	Gly	Gln	Pro	Pro
[2173]			35					40					45			
[2174]	Lys	Leu	Leu	Ile	Lys	Tyr	Ala	Ser	Ile	Gln	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp
[2175]		50					55					60				
[2176]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
[2177]	65					70				75					80	
[2178]	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Thr	Trp
[2179]					85				90					95		
[2180]	Glu	Ile	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	
[2181]				100					105					110		
[2182]	<210> 118															
[2183]	<211> 112															

[2184]	<212>	PRT
[2185]	<213>	智人
[2186]	<400>	118
[2187]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2188]	1 5 10 15	
[2189]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2190]	20 25 30	
[2191]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[2192]	35 40 45	
[2193]	Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[2194]	50 55 60	
[2195]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[2196]	65 70 75 80	
[2197]	Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2198]	85 90 95	
[2199]	Ala Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[2200]	100 105 110	
[2201]	<210>	119
[2202]	<211>	120
[2203]	<212>	PRT
[2204]	<213>	小家鼠
[2205]	<400>	119
[2206]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala	
[2207]	1 5 10 15	
[2208]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2209]	20 25 30	
[2210]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg His Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[2211]	35 40 45	
[2212]	Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asp Glu Arg Phe	
[2213]	50 55 60	
[2214]	Lys Ser Lys Gly Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr	
[2215]	65 70 75 80	
[2216]	Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2217]	85 90 95	
[2218]	Thr Arg Gly Gly Tyr Asp Ser Arg Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln	
[2219]	100 105 110	
[2220]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala	
[2221]	115 120	
[2222]	<210>	120

[2223]	<211>	120
[2224]	<212>	PRT
[2225]	<213>	人工序列
[2226]	<220>	
[2227]	<223>	合成多肽
[2228]	<400>	120
[2229]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2230]	1 5 10 15	
[2231]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2232]	20 25 30	
[2233]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[2234]	35 40 45	
[2235]	Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asp Glu Arg Phe	
[2236]	50 55 60	
[2237]	Lys Ser Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[2238]	65 70 75 80	
[2239]	Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2240]	85 90 95	
[2241]	Thr Arg Gly Gly Tyr Asp Ser Arg Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln	
[2242]	100 105 110	
[2243]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[2244]	115 120	
[2245]	<210>	121
[2246]	<211>	107
[2247]	<212>	PRT
[2248]	<213>	智人
[2249]	<400>	121
[2250]	Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2251]	1 5 10 15	
[2252]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr	
[2253]	20 25 30	
[2254]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[2255]	35 40 45	
[2256]	Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2257]	50 55 60	
[2258]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2259]	65 70 75 80	
[2260]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Trp	
[2261]	85 90 95	

[2262]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2263]	100 105
[2264]	<210> 122
[2265]	<211> 107
[2266]	<212> PRT
[2267]	<213> 小家鼠
[2268]	<400> 122
[2269]	Asp Val Gln Ile Thr Gln Ser Pro Ser Tyr Leu Thr Ala Ser Pro Gly
[2270]	1 5 10 15
[2271]	Glu Thr Ile Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
[2272]	20 25 30
[2273]	Leu Ala Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Lys Thr Asn Lys Leu Leu Ile
[2274]	35 40 45
[2275]	Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2276]	50 55 60
[2277]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Pro
[2278]	65 70 75 80
[2279]	Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp
[2280]	85 90 95
[2281]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2282]	100 105
[2283]	<210> 123
[2284]	<211> 107
[2285]	<212> PRT
[2286]	<213> 人工序列
[2287]	<220>
[2288]	<223> 合成多肽
[2289]	<400> 123
[2290]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2291]	1 5 10 15
[2292]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr
[2293]	20 25 30
[2294]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Asn Lys Leu Leu Leu
[2295]	35 40 45
[2296]	Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2297]	50 55 60
[2298]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2299]	65 70 75 80
[2300]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Asn Glu Tyr Pro Trp

[2301]		85		90		95
[2302]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys					
[2303]		100		105		
[2304]	<210> 124					
[2305]	<211> 111					
[2306]	<212> PRT					
[2307]	<213> 智人					
[2308]	<400> 124					
[2309]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu					
[2310]	1	5		10		15
[2311]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr					
[2312]		20		25		30
[2313]	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile					
[2314]		35		40		45
[2315]	Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys					
[2316]		50		55		60
[2317]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu					
[2318]	65	70		75		80
[2319]	Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala					
[2320]		85		90		95
[2321]	Arg Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser					
[2322]		100		105		110
[2323]	<210> 125					
[2324]	<211> 122					
[2325]	<212> PRT					
[2326]	<213> 小家鼠					
[2327]	<400> 125					
[2328]	Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln					
[2329]	1	5		10		15
[2330]	Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Asn Ser Ile Thr Ser Glu					
[2331]		20		25		30
[2332]	Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp					
[2333]		35		40		45
[2334]	Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu					
[2335]		50		55		60
[2336]	Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Phe					
[2337]	65	70		75		80
[2338]	Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys					
[2339]		85		90		95

[2340]	Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Asn Pro Ala Thr Arg Tyr Phe Asp Val Trp
[2341]	100 105 110
[2342]	Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[2343]	115 120
[2344]	<210> 126
[2345]	<211> 122
[2346]	<212> PRT
[2347]	<213> 人工序列
[2348]	<220>
[2349]	<223> 合成多肽
[2350]	<400> 126
[2351]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[2352]	1 5 10 15
[2353]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asn Ser Ile Thr Ser Glu
[2354]	20 25 30
[2355]	Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
[2356]	35 40 45
[2357]	Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Thr Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu
[2358]	50 55 60
[2359]	Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Leu Ser
[2360]	65 70 75 80
[2361]	Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2362]	85 90 95
[2363]	Ala Arg Tyr Gly Tyr Gly Asn Pro Ala Thr Arg Tyr Phe Asp Val Trp
[2364]	100 105 110
[2365]	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2366]	115 120
[2367]	<210> 127
[2368]	<211> 9
[2369]	<212> PRT
[2370]	<213> 人工序列
[2371]	<220>
[2372]	<223> 合成多肽
[2373]	<400> 127
[2374]	Gln Gln Ser Asn Glu Ala Pro Pro Thr
[2375]	1 5
[2376]	<210> 128
[2377]	<211> 9
[2378]	<212> PRT

[2379]	<213>	人工序列
[2380]	<220>	
[2381]	<223>	合成多肽
[2382]	<400>	128
[2383]	Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu Thr	
[2384]	1	5
[2385]	<210>	129
[2386]	<211>	7
[2387]	<212>	PRT
[2388]	<213>	人工序列
[2389]	<220>	
[2390]	<223>	合成多肽
[2391]	<400>	129
[2392]	Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr	
[2393]	1	5
[2394]	<210>	130
[2395]	<211>	9
[2396]	<212>	PRT
[2397]	<213>	人工序列
[2398]	<220>	
[2399]	<223>	合成多肽
[2400]	<400>	130
[2401]	Gln Gln Ser Asn Glu Ala Pro Pro Thr	
[2402]	1	5
[2403]	<210>	131
[2404]	<211>	10
[2405]	<212>	PRT
[2406]	<213>	人工序列
[2407]	<220>	
[2408]	<223>	合成多肽
[2409]	<400>	131
[2410]	Gly Leu Ser Gly Asn Tyr Val Met Asp Tyr	
[2411]	1	5 10
[2412]	<210>	132
[2413]	<211>	108
[2414]	<212>	PRT
[2415]	<213>	人工序列
[2416]	<220>	
[2417]	<223>	合成多肽

[2418]	<400> 132
[2419]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2420]	1 5 10 15
[2421]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
[2422]	20 25 30
[2423]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2424]	35 40 45
[2425]	Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2426]	50 55 60
[2427]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2428]	65 70 75 80
[2429]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Pro
[2430]	85 90 95
[2431]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[2432]	100 105
[2433]	<210> 133
[2434]	<211> 108
[2435]	<212> PRT
[2436]	<213> 人工序列
[2437]	<220>
[2438]	<223> 合成多肽
[2439]	<400> 133
[2440]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[2441]	1 5 10 15
[2442]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
[2443]	20 25 30
[2444]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[2445]	35 40 45
[2446]	Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[2447]	50 55 60
[2448]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[2449]	65 70 75 80
[2450]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Pro Thr Tyr Leu Pro
[2451]	85 90 95
[2452]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[2453]	100 105
[2454]	<210> 134
[2455]	<211> 108
[2456]	<212> PRT

[2457]	<213> 人工序列																		
[2458]	<220>																		
[2459]	<223> 合成多肽																		
[2460]	<400> 134																		
[2461]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly			
[2462]	1				5					10					15				
[2463]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	Thr	Ala			
[2464]				20					25					30					
[2465]	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile			
[2466]			35					40					45						
[2467]	Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly			
[2468]		50					55					60							
[2469]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro			
[2470]	65					70					75				80				
[2471]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Tyr	Asn	Asp	Pro	Pro			
[2472]					85					90				95					
[2473]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg							
[2474]				100						105									
[2475]	<210> 135																		
[2476]	<211> 108																		
[2477]	<212> PRT																		
[2478]	<213> 人工序列																		
[2479]	<220>																		
[2480]	<223> 合成多肽																		
[2481]	<400> 135																		
[2482]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly			
[2483]	1				5					10					15				
[2484]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	Thr	Ala			
[2485]				20					25					30					
[2486]	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile			
[2487]			35					40					45						
[2488]	Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly			
[2489]		50					55					60							
[2490]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro			
[2491]	65					70					75				80				
[2492]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Ser	Thr	Asp	Pro	Thr			
[2493]					85					90				95					
[2494]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg							
[2495]				100						105									

[2496]	<210>	136
[2497]	<211>	108
[2498]	<212>	PRT
[2499]	<213>	人工序列
[2500]	<220>	
[2501]	<223>	合成多肽
[2502]	<400>	136
[2503]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2504]	1 5 10 15	
[2505]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Val Ala Asn Ser	
[2506]	20 25 30	
[2507]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[2508]	35 40 45	
[2509]	Tyr Leu Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2510]	50 55 60	
[2511]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2512]	65 70 75 80	
[2513]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ala Thr Ser Pro Pro	
[2514]	85 90 95	
[2515]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	
[2516]	100 105	
[2517]	<210>	137
[2518]	<211>	108
[2519]	<212>	PRT
[2520]	<213>	人工序列
[2521]	<220>	
[2522]	<223>	合成多肽
[2523]	<400>	137
[2524]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[2525]	1 5 10 15	
[2526]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala	
[2527]	20 25 30	
[2528]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[2529]	35 40 45	
[2530]	Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[2531]	50 55 60	
[2532]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[2533]	65 70 75 80	
[2534]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Thr Asp Pro Pro	

[2535]		85		90		95
[2536]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg					
[2537]		100		105		
[2538]	<210> 138					
[2539]	<211> 119					
[2540]	<212> PRT					
[2541]	<213> 人工序列					
[2542]	<220>					
[2543]	<223> 合成多肽					
[2544]	<400> 138					
[2545]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly					
[2546]	1	5		10		15
[2547]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Tyr					
[2548]		20		25		30
[2549]	Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[2550]		35		40		45
[2551]	Gly Trp Ile Ser Pro Ala Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val					
[2552]		50		55		60
[2553]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr					
[2554]	65	70		75		80
[2555]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[2556]		85		90		95
[2557]	Ala Arg Gly Pro Phe Ser Pro Trp Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly					
[2558]		100		105		110
[2559]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
[2560]		115				
[2561]	<210> 139					
[2562]	<211> 119					
[2563]	<212> PRT					
[2564]	<213> 人工序列					
[2565]	<220>					
[2566]	<223> 合成多肽					
[2567]	<400> 139					
[2568]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly					
[2569]	1	5		10		15
[2570]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Leu Gly Tyr					
[2571]		20		25		30
[2572]	Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val					
[2573]		35		40		45

[2574]	Gly Trp Ile Ser Pro Ala Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
[2575]	50 55 60
[2576]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
[2577]	65 70 75 80
[2578]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2579]	85 90 95
[2580]	Ala Arg Gly Pro Phe Ser Pro Trp Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[2581]	100 105 110
[2582]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[2583]	115
[2584]	<210> 140
[2585]	<400> 140
[2586]	000
[2587]	<210> 141
[2588]	<400> 141
[2589]	000
[2590]	<210> 142
[2591]	<400> 142
[2592]	000
[2593]	<210> 143
[2594]	<400> 143
[2595]	000
[2596]	<210> 144
[2597]	<400> 144
[2598]	000
[2599]	<210> 145
[2600]	<400> 145
[2601]	000
[2602]	<210> 146
[2603]	<400> 146
[2604]	000
[2605]	<210> 147
[2606]	<211> 501
[2607]	<212> PRT
[2608]	<213> 智人
[2609]	<400> 147
[2610]	Met Ala Gln Ala Leu Pro Trp Leu Leu Leu Trp Met Gly Ala Gly Val
[2611]	1 5 10 15
[2612]	Leu Pro Ala His Gly Thr Gln His Gly Ile Arg Leu Pro Leu Arg Ser

[2613]		20		25		30											
[2614]	Gly	Leu	Gly	Gly	Ala	Pro	Leu	Gly	Leu	Arg	Leu	Pro	Arg	Glu	Thr	Asp	
[2615]		35		40		45											
[2616]	Glu	Glu	Pro	Glu	Glu	Pro	Gly	Arg	Arg	Gly	Ser	Phe	Val	Glu	Met	Val	
[2617]		50		55		60											
[2618]	Asp	Asn	Leu	Arg	Gly	Lys	Ser	Gly	Gln	Gly	Tyr	Tyr	Val	Glu	Met	Thr	
[2619]	65			70		75											
[2620]	Val	Gly	Ser	Pro	Pro	Gln	Thr	Leu	Asn	Ile	Leu	Val	Asp	Thr	Gly	Ser	
[2621]				85		90											
[2622]	Ser	Asn	Phe	Ala	Val	Gly	Ala	Ala	Pro	His	Pro	Phe	Leu	His	Arg	Tyr	
[2623]				100		105											
[2624]	Tyr	Gln	Arg	Gln	Leu	Ser	Ser	Thr	Tyr	Arg	Asp	Leu	Arg	Lys	Gly	Val	
[2625]				115		120											
[2626]	Tyr	Val	Pro	Tyr	Thr	Gln	Gly	Lys	Trp	Glu	Gly	Glu	Leu	Gly	Thr	Asp	
[2627]				130		135											
[2628]	Leu	Val	Ser	Ile	Pro	His	Gly	Pro	Asn	Val	Thr	Val	Arg	Ala	Asn	Ile	
[2629]	145					150											
[2630]	Ala	Ala	Ile	Thr	Glu	Ser	Asp	Lys	Phe	Phe	Ile	Asn	Gly	Ser	Asn	Trp	
[2631]						165											
[2632]	Glu	Gly	Ile	Leu	Gly	Leu	Ala	Tyr	Ala	Glu	Ile	Ala	Arg	Pro	Asp	Asp	
[2633]						180											
[2634]	Ser	Leu	Glu	Pro	Phe	Phe	Asp	Ser	Leu	Val	Lys	Gln	Thr	His	Val	Pro	
[2635]						195											
[2636]	Asn	Leu	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Cys	Gly	Ala	Gly	Phe	Pro	Leu	Asn	Gln	
[2637]						210											
[2638]	Ser	Glu	Val	Leu	Ala	Ser	Val	Gly	Gly	Ser	Met	Ile	Ile	Gly	Gly	Ile	
[2639]	225					230											
[2640]	Asp	His	Ser	Leu	Tyr	Thr	Gly	Ser	Leu	Trp	Tyr	Thr	Pro	Ile	Arg	Arg	
[2641]						245											
[2642]	Glu	Trp	Tyr	Tyr	Glu	Val	Ile	Ile	Val	Arg	Val	Glu	Ile	Asn	Gly	Gln	
[2643]						260											
[2644]	Asp	Leu	Lys	Met	Asp	Cys	Lys	Glu	Tyr	Asn	Tyr	Asp	Lys	Ser	Ile	Val	
[2645]						275											
[2646]	Asp	Ser	Gly	Thr	Thr	Asn	Leu	Arg	Leu	Pro	Lys	Lys	Val	Phe	Glu	Ala	
[2647]						290											
[2648]	Ala	Val	Lys	Ser	Ile	Lys	Ala	Ala	Ser	Ser	Thr	Glu	Lys	Phe	Pro	Asp	
[2649]	305					310											
[2650]	Gly	Phe	Trp	Leu	Gly	Glu	Gln	Leu	Val	Cys	Trp	Gln	Ala	Gly	Thr	Thr	
[2651]						325											

[2652]	Pro	Trp	Asn	Ile	Phe	Pro	Val	Ile	Ser	Leu	Tyr	Leu	Met	Gly	Glu	Val
[2653]				340				345					350			
[2654]	Thr	Asn	Gln	Ser	Phe	Arg	Ile	Thr	Ile	Leu	Pro	Gln	Gln	Tyr	Leu	Arg
[2655]			355				360					365				
[2656]	Pro	Val	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Ser	Gln	Asp	Asp	Cys	Tyr	Lys	Phe	Ala
[2657]		370					375					380				
[2658]	Ile	Ser	Gln	Ser	Ser	Thr	Gly	Thr	Val	Met	Gly	Ala	Val	Ile	Met	Glu
[2659]	385					390				395						400
[2660]	Gly	Phe	Tyr	Val	Val	Phe	Asp	Arg	Ala	Arg	Lys	Arg	Ile	Gly	Phe	Ala
[2661]				405					410					415		
[2662]	Val	Ser	Ala	Cys	His	Val	His	Asp	Glu	Phe	Arg	Thr	Ala	Ala	Val	Glu
[2663]			420					425					430			
[2664]	Gly	Pro	Phe	Val	Thr	Leu	Asp	Met	Glu	Asp	Cys	Gly	Tyr	Asn	Ile	Pro
[2665]			435					440					445			
[2666]	Gln	Thr	Asp	Glu	Ser	Thr	Leu	Met	Thr	Ile	Ala	Tyr	Val	Met	Ala	Ala
[2667]		450					455					460				
[2668]	Ile	Cys	Ala	Leu	Phe	Met	Leu	Pro	Leu	Cys	Leu	Met	Val	Cys	Gln	Trp
[2669]	465					470				475						480
[2670]	Cys	Cys	Leu	Arg	Cys	Leu	Arg	Gln	Gln	His	Asp	Asp	Phe	Ala	Asp	Asp
[2671]				485					490					495		
[2672]	Ile	Ser	Leu	Leu	Lys											
[2673]				500												
[2674]	<210>	148														
[2675]	<211>	476														
[2676]	<212>	PRT														
[2677]	<213>	智人														
[2678]	<400>	148														
[2679]	Met	Ala	Gln	Ala	Leu	Pro	Trp	Leu	Leu	Leu	Trp	Met	Gly	Ala	Gly	Val
[2680]	1			5					10					15		
[2681]	Leu	Pro	Ala	His	Gly	Thr	Gln	His	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Leu	Arg	Ser
[2682]				20					25					30		
[2683]	Gly	Leu	Gly	Gly	Ala	Pro	Leu	Gly	Leu	Arg	Leu	Pro	Arg	Glu	Thr	Asp
[2684]			35					40					45			
[2685]	Glu	Glu	Pro	Glu	Glu	Pro	Gly	Arg	Arg	Gly	Ser	Phe	Val	Glu	Met	Val
[2686]		50					55				60					
[2687]	Asp	Asn	Leu	Arg	Gly	Lys	Ser	Gly	Gln	Gly	Tyr	Tyr	Val	Glu	Met	Thr
[2688]	65					70					75				80	
[2689]	Val	Gly	Ser	Pro	Pro	Gln	Thr	Leu	Asn	Ile	Leu	Val	Asp	Thr	Gly	Ser
[2690]				85					90						95	

[2691]	Ser	Asn	Phe	Ala	Val	Gly	Ala	Ala	Pro	His	Pro	Phe	Leu	His	Arg	Tyr
[2692]				100					105					110		
[2693]	Tyr	Gln	Arg	Gln	Leu	Ser	Ser	Thr	Tyr	Arg	Asp	Leu	Arg	Lys	Gly	Val
[2694]				115					120					125		
[2695]	Tyr	Val	Pro	Tyr	Thr	Gln	Gly	Lys	Trp	Glu	Gly	Glu	Leu	Gly	Thr	Asp
[2696]				130					135					140		
[2697]	Leu	Val	Ser	Ile	Pro	His	Gly	Pro	Asn	Val	Thr	Val	Arg	Ala	Asn	Ile
[2698]	145						150					155				160
[2699]	Ala	Ala	Ile	Thr	Glu	Ser	Asp	Lys	Phe	Phe	Ile	Asn	Gly	Ser	Asn	Trp
[2700]					165					170						175
[2701]	Glu	Gly	Ile	Leu	Gly	Leu	Ala	Tyr	Ala	Glu	Ile	Ala	Arg	Leu	Cys	Gly
[2702]					180					185					190	
[2703]	Ala	Gly	Phe	Pro	Leu	Asn	Gln	Ser	Glu	Val	Leu	Ala	Ser	Val	Gly	Gly
[2704]					195					200					205	
[2705]	Ser	Met	Ile	Ile	Gly	Gly	Ile	Asp	His	Ser	Leu	Tyr	Thr	Gly	Ser	Leu
[2706]					210					215				220		
[2707]	Trp	Tyr	Thr	Pro	Ile	Arg	Arg	Glu	Trp	Tyr	Tyr	Glu	Val	Ile	Ile	Val
[2708]	225					230					235					240
[2709]	Arg	Val	Glu	Ile	Asn	Gly	Gln	Asp	Leu	Lys	Met	Asp	Cys	Lys	Glu	Tyr
[2710]					245						250					255
[2711]	Asn	Tyr	Asp	Lys	Ser	Ile	Val	Asp	Ser	Gly	Thr	Thr	Asn	Leu	Arg	Leu
[2712]					260					265					270	
[2713]	Pro	Lys	Lys	Val	Phe	Glu	Ala	Ala	Val	Lys	Ser	Ile	Lys	Ala	Ala	Ser
[2714]					275					280					285	
[2715]	Ser	Thr	Glu	Lys	Phe	Pro	Asp	Gly	Phe	Trp	Leu	Gly	Glu	Gln	Leu	Val
[2716]					290					295				300		
[2717]	Cys	Trp	Gln	Ala	Gly	Thr	Thr	Pro	Trp	Asn	Ile	Phe	Pro	Val	Ile	Ser
[2718]	305					310					315					320
[2719]	Leu	Tyr	Leu	Met	Gly	Glu	Val	Thr	Asn	Gln	Ser	Phe	Arg	Ile	Thr	Ile
[2720]					325					330					335	
[2721]	Leu	Pro	Gln	Gln	Tyr	Leu	Arg	Pro	Val	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Ser	Gln
[2722]					340					345					350	
[2723]	Asp	Asp	Cys	Tyr	Lys	Phe	Ala	Ile	Ser	Gln	Ser	Ser	Thr	Gly	Thr	Val
[2724]					355					360					365	
[2725]	Met	Gly	Ala	Val	Ile	Met	Glu	Gly	Phe	Tyr	Val	Val	Phe	Asp	Arg	Ala
[2726]					370					375					380	
[2727]	Arg	Lys	Arg	Ile	Gly	Phe	Ala	Val	Ser	Ala	Cys	His	Val	His	Asp	Glu
[2728]	385					390					395					400
[2729]	Phe	Arg	Thr	Ala	Ala	Val	Glu	Gly	Pro	Phe	Val	Thr	Leu	Asp	Met	Glu

[2730]		405		410		415
[2731]	Asp Cys Gly Tyr Asn Ile Pro Gln Thr Asp Glu Ser Thr Leu Met Thr					
[2732]		420		425		430
[2733]	Ile Ala Tyr Val Met Ala Ala Ile Cys Ala Leu Phe Met Leu Pro Leu					
[2734]		435		440		445
[2735]	Cys Leu Met Val Cys Gln Trp Cys Cys Leu Arg Cys Leu Arg Gln Gln					
[2736]		450		455		460
[2737]	His Asp Asp Phe Ala Asp Asp Ile Ser Leu Leu Lys					
[2738]	465		470		475	
[2739]	<210> 149					
[2740]	<211> 457					
[2741]	<212> PRT					
[2742]	<213> 智人					
[2743]	<400> 149					
[2744]	Met Ala Gln Ala Leu Pro Trp Leu Leu Leu Trp Met Gly Ala Gly Val					
[2745]	1	5		10		15
[2746]	Leu Pro Ala His Gly Thr Gln His Gly Ile Arg Leu Pro Leu Arg Ser					
[2747]		20		25		30
[2748]	Gly Leu Gly Gly Ala Pro Leu Gly Leu Arg Leu Pro Arg Glu Thr Asp					
[2749]		35		40		45
[2750]	Glu Glu Pro Glu Glu Pro Gly Arg Arg Gly Ser Phe Val Glu Met Val					
[2751]	50		55		60	
[2752]	Asp Asn Leu Arg Gly Lys Ser Gly Gln Gly Tyr Tyr Val Glu Met Thr					
[2753]	65		70		75	80
[2754]	Val Gly Ser Pro Pro Gln Thr Leu Asn Ile Leu Val Asp Thr Gly Ser					
[2755]		85		90		95
[2756]	Ser Asn Phe Ala Val Gly Ala Ala Pro His Pro Phe Leu His Arg Tyr					
[2757]		100		105		110
[2758]	Tyr Gln Arg Gln Leu Ser Ser Thr Tyr Arg Asp Leu Arg Lys Gly Val					
[2759]		115		120		125
[2760]	Tyr Val Pro Tyr Thr Gln Gly Lys Trp Glu Gly Glu Leu Gly Thr Asp					
[2761]		130		135		140
[2762]	Leu Pro Asp Asp Ser Leu Glu Pro Phe Phe Asp Ser Leu Val Lys Gln					
[2763]	145		150		155	160
[2764]	Thr His Val Pro Asn Leu Phe Ser Leu Gln Leu Cys Gly Ala Gly Phe					
[2765]		165		170		175
[2766]	Pro Leu Asn Gln Ser Glu Val Leu Ala Ser Val Gly Gly Ser Met Ile					
[2767]		180		185		190
[2768]	Ile Gly Gly Ile Asp His Ser Leu Tyr Thr Gly Ser Leu Trp Tyr Thr					

[2769]	195	200	205
[2770]	Pro Ile Arg Arg Glu Trp Tyr Tyr Glu Val Ile Ile Val Arg Val Glu		
[2771]	210	215	220
[2772]	Ile Asn Gly Gln Asp Leu Lys Met Asp Cys Lys Glu Tyr Asn Tyr Asp		
[2773]	225	230	235
[2774]	Lys Ser Ile Val Asp Ser Gly Thr Thr Asn Leu Arg Leu Pro Lys Lys		
[2775]	245	250	255
[2776]	Val Phe Glu Ala Ala Val Lys Ser Ile Lys Ala Ala Ser Ser Thr Glu		
[2777]	260	265	270
[2778]	Lys Phe Pro Asp Gly Phe Trp Leu Gly Glu Gln Leu Val Cys Trp Gln		
[2779]	275	280	285
[2780]	Ala Gly Thr Thr Pro Trp Asn Ile Phe Pro Val Ile Ser Leu Tyr Leu		
[2781]	290	295	300
[2782]	Met Gly Glu Val Thr Asn Gln Ser Phe Arg Ile Thr Ile Leu Pro Gln		
[2783]	305	310	315
[2784]	Gln Tyr Leu Arg Pro Val Glu Asp Val Ala Thr Ser Gln Asp Asp Cys		
[2785]	325	330	335
[2786]	Tyr Lys Phe Ala Ile Ser Gln Ser Ser Thr Gly Thr Val Met Gly Ala		
[2787]	340	345	350
[2788]	Val Ile Met Glu Gly Phe Tyr Val Val Phe Asp Arg Ala Arg Lys Arg		
[2789]	355	360	365
[2790]	Ile Gly Phe Ala Val Ser Ala Cys His Val His Asp Glu Phe Arg Thr		
[2791]	370	375	380
[2792]	Ala Ala Val Glu Gly Pro Phe Val Thr Leu Asp Met Glu Asp Cys Gly		
[2793]	385	390	395
[2794]	Tyr Asn Ile Pro Gln Thr Asp Glu Ser Thr Leu Met Thr Ile Ala Tyr		
[2795]	405	410	415
[2796]	Val Met Ala Ala Ile Cys Ala Leu Phe Met Leu Pro Leu Cys Leu Met		
[2797]	420	425	430
[2798]	Val Cys Gln Trp Cys Cys Leu Arg Cys Leu Arg Gln Gln His Asp Asp		
[2799]	435	440	445
[2800]	Phe Ala Asp Asp Ile Ser Leu Leu Lys		
[2801]	450	455	
[2802]	<210> 150		
[2803]	<211> 432		
[2804]	<212> PRT		
[2805]	<213> 智人		
[2806]	<400> 150		
[2807]	Met Ala Gln Ala Leu Pro Trp Leu Leu Leu Trp Met Gly Ala Gly Val		

[2808]	1	5	10	15
[2809]	Leu Pro Ala His Gly Thr Gln His Gly Ile Arg Leu Pro Leu Arg Ser			
[2810]	20	25	30	
[2811]	Gly Leu Gly Gly Ala Pro Leu Gly Leu Arg Leu Pro Arg Glu Thr Asp			
[2812]	35	40	45	
[2813]	Glu Glu Pro Glu Glu Pro Gly Arg Arg Gly Ser Phe Val Glu Met Val			
[2814]	50	55	60	
[2815]	Asp Asn Leu Arg Gly Lys Ser Gly Gln Gly Tyr Tyr Val Glu Met Thr			
[2816]	65	70	75	80
[2817]	Val Gly Ser Pro Pro Gln Thr Leu Asn Ile Leu Val Asp Thr Gly Ser			
[2818]	85	90	95	
[2819]	Ser Asn Phe Ala Val Gly Ala Ala Pro His Pro Phe Leu His Arg Tyr			
[2820]	100	105	110	
[2821]	Tyr Gln Arg Gln Leu Ser Ser Thr Tyr Arg Asp Leu Arg Lys Gly Val			
[2822]	115	120	125	
[2823]	Tyr Val Pro Tyr Thr Gln Gly Lys Trp Glu Gly Glu Leu Gly Thr Asp			
[2824]	130	135	140	
[2825]	Leu Leu Cys Gly Ala Gly Phe Pro Leu Asn Gln Ser Glu Val Leu Ala			
[2826]	145	150	155	160
[2827]	Ser Val Gly Gly Ser Met Ile Ile Gly Gly Ile Asp His Ser Leu Tyr			
[2828]	165	170	175	
[2829]	Thr Gly Ser Leu Trp Tyr Thr Pro Ile Arg Arg Glu Trp Tyr Tyr Glu			
[2830]	180	185	190	
[2831]	Val Ile Ile Val Arg Val Glu Ile Asn Gly Gln Asp Leu Lys Met Asp			
[2832]	195	200	205	
[2833]	Cys Lys Glu Tyr Asn Tyr Asp Lys Ser Ile Val Asp Ser Gly Thr Thr			
[2834]	210	215	220	
[2835]	Asn Leu Arg Leu Pro Lys Lys Val Phe Glu Ala Ala Val Lys Ser Ile			
[2836]	225	230	235	240
[2837]	Lys Ala Ala Ser Ser Thr Glu Lys Phe Pro Asp Gly Phe Trp Leu Gly			
[2838]	245	250	255	
[2839]	Glu Gln Leu Val Cys Trp Gln Ala Gly Thr Thr Pro Trp Asn Ile Phe			
[2840]	260	265	270	
[2841]	Pro Val Ile Ser Leu Tyr Leu Met Gly Glu Val Thr Asn Gln Ser Phe			
[2842]	275	280	285	
[2843]	Arg Ile Thr Ile Leu Pro Gln Gln Tyr Leu Arg Pro Val Glu Asp Val			
[2844]	290	295	300	
[2845]	Ala Thr Ser Gln Asp Asp Cys Tyr Lys Phe Ala Ile Ser Gln Ser Ser			
[2846]	305	310	315	320

[2847]	Thr Gly Thr Val Met Gly Ala Val Ile Met Glu Gly Phe Tyr Val Val
[2848]	325 330 335
[2849]	Phe Asp Arg Ala Arg Lys Arg Ile Gly Phe Ala Val Ser Ala Cys His
[2850]	340 345 350
[2851]	Val His Asp Glu Phe Arg Thr Ala Ala Val Glu Gly Pro Phe Val Thr
[2852]	355 360 365
[2853]	Leu Asp Met Glu Asp Cys Gly Tyr Asn Ile Pro Gln Thr Asp Glu Ser
[2854]	370 375 380
[2855]	Thr Leu Met Thr Ile Ala Tyr Val Met Ala Ala Ile Cys Ala Leu Phe
[2856]	385 390 395 400
[2857]	Met Leu Pro Leu Cys Leu Met Val Cys Gln Trp Cys Cys Leu Arg Cys
[2858]	405 410 415
[2859]	Leu Arg Gln Gln His Asp Asp Phe Ala Asp Asp Ile Ser Leu Leu Lys
[2860]	420 425 430
[2861]	<210> 151
[2862]	<211> 9
[2863]	<212> PRT
[2864]	<213> 人工序列
[2865]	<220>
[2866]	<223> 合成序列
[2867]	<400> 151
[2868]	Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
[2869]	1 5
[2870]	<210> 152
[2871]	<211> 9
[2872]	<212> PRT
[2873]	<213> 人工序列
[2874]	<220>
[2875]	<223> 合成序列
[2876]	<400> 152
[2877]	Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Ala Met Ser
[2878]	1 5
[2879]	<210> 153
[2880]	<211> 9
[2881]	<212> PRT
[2882]	<213> 人工序列
[2883]	<220>
[2884]	<223> 合成序列
[2885]	<400> 153

[2886]	Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Gly
[2887]	1 5
[2888]	<210> 154
[2889]	<211> 9
[2890]	<212> PRT
[2891]	<213> 人工序列
[2892]	<220>
[2893]	<223> 合成序列
[2894]	<400> 154
[2895]	Phe Thr Phe Ser Ser Arg Ala Met Gly
[2896]	1 5
[2897]	<210> 155
[2898]	<211> 9
[2899]	<212> PRT
[2900]	<213> 人工序列
[2901]	<220>
[2902]	<223> 合成序列
[2903]	<400> 155
[2904]	Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Ala Met Thr
[2905]	1 5
[2906]	<210> 156
[2907]	<211> 9
[2908]	<212> PRT
[2909]	<213> 人工序列
[2910]	<220>
[2911]	<223> 合成序列
[2912]	<400> 156
[2913]	Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Ala Met Ser
[2914]	1 5
[2915]	<210> 157
[2916]	<211> 9
[2917]	<212> PRT
[2918]	<213> 人工序列
[2919]	<220>
[2920]	<223> 合成序列
[2921]	<400> 157
[2922]	Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
[2923]	1 5
[2924]	<210> 158

- [2925] <211> 9
[2926] <212> PRT
[2927] <213> 人工序列
[2928] <220>
[2929] <223> 合成序列
[2930] <400> 158
[2931] Gly Thr Phe Ser Gly Tyr Gly Ile Ser
[2932] 1 5
[2933] <210> 159
[2934] <211> 9
[2935] <212> PRT
[2936] <213> 人工序列
[2937] <220>
[2938] <223> 合成序列
[2939] <400> 159
[2940] Gly Thr Phe Arg Gly Tyr Ala Ile Ser
[2941] 1 5
[2942] <210> 160
[2943] <211> 9
[2944] <212> PRT
[2945] <213> 人工序列
[2946] <220>
[2947] <223> 合成序列
[2948] <400> 160
[2949] Gly Thr Phe Trp Lys Tyr Ala Ile Ser
[2950] 1 5
[2951] <210> 161
[2952] <211> 9
[2953] <212> PRT
[2954] <213> 人工序列
[2955] <220>
[2956] <223> 合成序列
[2957] <400> 161
[2958] Gly Thr Phe Ser Gly Tyr Ala Ile Ser
[2959] 1 5
[2960] <210> 162
[2961] <211> 11
[2962] <212> PRT
[2963] <213> 人工序列

[2964]	<220>
[2965]	<223> 合成序列
[2966]	<400> 162
[2967]	Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
[2968]	1 5 10
[2969]	<210> 163
[2970]	<211> 11
[2971]	<212> PRT
[2972]	<213> 人工序列
[2973]	<220>
[2974]	<223> 合成序列
[2975]	<400> 163
[2976]	Gly Ser Ile Ser Trp Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser
[2977]	1 5 10
[2978]	<210> 164
[2979]	<211> 9
[2980]	<212> PRT
[2981]	<213> 人工序列
[2982]	<220>
[2983]	<223> 合成序列
[2984]	<400> 164
[2985]	Gly Thr Leu Ser Gly Tyr Ala Ile Ser
[2986]	1 5
[2987]	<210> 165
[2988]	<211> 9
[2989]	<212> PRT
[2990]	<213> 人工序列
[2991]	<220>
[2992]	<223> 合成序列
[2993]	<400> 165
[2994]	Gly Thr Leu Ser Gly Tyr Gly Val Ser
[2995]	1 5
[2996]	<210> 166
[2997]	<211> 9
[2998]	<212> PRT
[2999]	<213> 人工序列
[3000]	<220>
[3001]	<223> 合成序列
[3002]	<400> 166

[3003]	Gly Thr Ile Ser Gly Tyr Gly Ile Ser
[3004]	1 5
[3005]	<210> 167
[3006]	<211> 11
[3007]	<212> PRT
[3008]	<213> 人工序列
[3009]	<220>
[3010]	<223> 合成序列
[3011]	<400> 167
[3012]	Gly Pro Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
[3013]	1 5 10
[3014]	<210> 168
[3015]	<211> 11
[3016]	<212> PRT
[3017]	<213> 人工序列
[3018]	<220>
[3019]	<223> 合成序列
[3020]	<400> 168
[3021]	Gly Ser Ile Ser Ser Ser Ser His Tyr Trp Gly
[3022]	1 5 10
[3023]	<210> 169
[3024]	<211> 11
[3025]	<212> PRT
[3026]	<213> 人工序列
[3027]	<220>
[3028]	<223> 合成序列
[3029]	<400> 169
[3030]	Gly Ser Ile Ser Arg Gly Ser Tyr Tyr Trp Gly
[3031]	1 5 10
[3032]	<210> 170
[3033]	<211> 11
[3034]	<212> PRT
[3035]	<213> 人工序列
[3036]	<220>
[3037]	<223> 合成序列
[3038]	<400> 170
[3039]	Gly Ser Thr Ser Ser Ser Ser Tyr Tyr Trp Gly
[3040]	1 5 10
[3041]	<210> 171

[3042]	<211>	9
[3043]	<212>	PRT
[3044]	<213>	人工序列
[3045]	<220>	
[3046]	<223>	合成序列
[3047]	<400>	171
[3048]	Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His	
[3049]	1	5
[3050]	<210>	172
[3051]	<211>	17
[3052]	<212>	PRT
[3053]	<213>	人工序列
[3054]	<220>	
[3055]	<223>	合成序列
[3056]	<400>	172
[3057]	Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
[3058]	1	5 10 15
[3059]	Gly	
[3060]	<210>	173
[3061]	<211>	17
[3062]	<212>	PRT
[3063]	<213>	人工序列
[3064]	<220>	
[3065]	<223>	合成序列
[3066]	<400>	173
[3067]	Ala Thr Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
[3068]	1	5 10 15
[3069]	Gly	
[3070]	<210>	174
[3071]	<211>	17
[3072]	<212>	PRT
[3073]	<213>	人工序列
[3074]	<220>	
[3075]	<223>	合成序列
[3076]	<400>	174
[3077]	Ala Thr Ser Gly Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
[3078]	1	5 10 15
[3079]	Gly	
[3080]	<210>	175

[3081]	<211> 17
[3082]	<212> PRT
[3083]	<213> 人工序列
[3084]	<220>
[3085]	<223> 合成序列
[3086]	<400> 175
[3087]	Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ile Ser Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3088]	1 5 10 15
[3089]	Gly
[3090]	<210> 176
[3091]	<211> 17
[3092]	<212> PRT
[3093]	<213> 人工序列
[3094]	<220>
[3095]	<223> 合成序列
[3096]	<400> 176
[3097]	Ser Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[3098]	1 5 10 15
[3099]	Gly
[3100]	<210> 177
[3101]	<211> 17
[3102]	<212> PRT
[3103]	<213> 人工序列
[3104]	<220>
[3105]	<223> 合成序列
[3106]	<400> 177
[3107]	Asn Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[3108]	1 5 10 15
[3109]	Gly
[3110]	<210> 178
[3111]	<211> 17
[3112]	<212> PRT
[3113]	<213> 人工序列
[3114]	<220>
[3115]	<223> 合成序列
[3116]	<400> 178
[3117]	Gly Ile Ile Pro Ile Gly Gly Gly Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[3118]	1 5 10 15
[3119]	Gly

[3120]	<210>	179
[3121]	<211>	17
[3122]	<212>	PRT
[3123]	<213>	人工序列
[3124]	<220>	
[3125]	<223>	合成序列
[3126]	<400>	179
[3127]	Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln	
[3128]	1	5 10 15
[3129]	Gly	
[3130]	<210>	180
[3131]	<211>	17
[3132]	<212>	PRT
[3133]	<213>	人工序列
[3134]	<220>	
[3135]	<223>	合成序列
[3136]	<400>	180
[3137]	Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Arg	
[3138]	1	5 10 15
[3139]	Gly	
[3140]	<210>	181
[3141]	<211>	17
[3142]	<212>	PRT
[3143]	<213>	人工序列
[3144]	<220>	
[3145]	<223>	合成序列
[3146]	<400>	181
[3147]	Asn Ile Ile Pro Ile Phe Gly Pro Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln	
[3148]	1	5 10 15
[3149]	Gly	
[3150]	<210>	182
[3151]	<211>	17
[3152]	<212>	PRT
[3153]	<213>	人工序列
[3154]	<220>	
[3155]	<223>	合成序列
[3156]	<400>	182
[3157]	Asn Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln	
[3158]	1	5 10 15

[3159]	Gly
[3160]	<210> 183
[3161]	<211> 16
[3162]	<212> PRT
[3163]	<213> 人工序列
[3164]	<220>
[3165]	<223> 合成序列
[3166]	<400> 183
[3167]	Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[3168]	1 5 10 15
[3169]	<210> 184
[3170]	<211> 16
[3171]	<212> PRT
[3172]	<213> 人工序列
[3173]	<220>
[3174]	<223> 合成序列
[3175]	<400> 184
[3176]	Ser Ile Tyr Lys Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[3177]	1 5 10 15
[3178]	<210> 185
[3179]	<211> 16
[3180]	<212> PRT
[3181]	<213> 人工序列
[3182]	<220>
[3183]	<223> 合成序列
[3184]	<400> 185
[3185]	Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Ser Thr Trp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[3186]	1 5 10 15
[3187]	<210> 186
[3188]	<211> 16
[3189]	<212> PRT
[3190]	<213> 人工序列
[3191]	<220>
[3192]	<223> 合成序列
[3193]	<400> 186
[3194]	Met Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Trp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[3195]	1 5 10 15
[3196]	<210> 187
[3197]	<211> 16

[3198]	<212>	PRT
[3199]	<213>	人工序列
[3200]	<220>	
[3201]	<223>	合成序列
[3202]	<400>	187
[3203]	Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser	
[3204]	1	5 10 15
[3205]	<210>	188
[3206]	<211>	17
[3207]	<212>	PRT
[3208]	<213>	人工序列
[3209]	<220>	
[3210]	<223>	合成序列
[3211]	<400>	188
[3212]	Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Ser Gln	
[3213]	1	5 10 15
[3214]	Gly	
[3215]	<210>	189
[3216]	<211>	17
[3217]	<212>	PRT
[3218]	<213>	人工序列
[3219]	<220>	
[3220]	<223>	合成序列
[3221]	<400>	189
[3222]	Asn Ile Ile Pro Gly Leu Ser Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln	
[3223]	1	5 10 15
[3224]	Gly	
[3225]	<210>	190
[3226]	<211>	16
[3227]	<212>	PRT
[3228]	<213>	人工序列
[3229]	<220>	
[3230]	<223>	合成序列
[3231]	<400>	190
[3232]	Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly	
[3233]	1	5 10 15
[3234]	<210>	191
[3235]	<211>	16
[3236]	<212>	PRT

[3237]	<213>	人工序列
[3238]	<220>	
[3239]	<223>	合成序列
[3240]	<400>	191
[3241]	Met Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Trp Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser	
[3242]	1	5 10 15
[3243]	<210>	192
[3244]	<211>	16
[3245]	<212>	PRT
[3246]	<213>	人工序列
[3247]	<220>	
[3248]	<223>	合成序列
[3249]	<400>	192
[3250]	Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Phe Lys Ser	
[3251]	1	5 10 15
[3252]	<210>	193
[3253]	<211>	16
[3254]	<212>	PRT
[3255]	<213>	人工序列
[3256]	<220>	
[3257]	<223>	合成序列
[3258]	<400>	193
[3259]	Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser	
[3260]	1	5 10 15
[3261]	<210>	194
[3262]	<211>	16
[3263]	<212>	PRT
[3264]	<213>	人工序列
[3265]	<220>	
[3266]	<223>	合成序列
[3267]	<400>	194
[3268]	Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser	
[3269]	1	5 10 15
[3270]	<210>	195
[3271]	<211>	16
[3272]	<212>	PRT
[3273]	<213>	人工序列
[3274]	<220>	
[3275]	<223>	合成序列

[3276]	<400> 195
[3277]	Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
[3278]	1 5 10 15
[3279]	<210> 196
[3280]	<211> 16
[3281]	<212> PRT
[3282]	<213> 人工序列
[3283]	<220>
[3284]	<223> 合成序列
[3285]	<400> 196
[3286]	Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Gly
[3287]	1 5 10 15
[3288]	<210> 197
[3289]	<211> 16
[3290]	<212> PRT
[3291]	<213> 人工序列
[3292]	<220>
[3293]	<223> 合成序列
[3294]	<400> 197
[3295]	Gln Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[3296]	1 5 10 15
[3297]	<210> 198
[3298]	<211> 16
[3299]	<212> PRT
[3300]	<213> 人工序列
[3301]	<220>
[3302]	<223> 合成序列
[3303]	<400> 198
[3304]	Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Gly
[3305]	1 5 10 15
[3306]	<210> 199
[3307]	<211> 17
[3308]	<212> PRT
[3309]	<213> 人工序列
[3310]	<220>
[3311]	<223> 合成序列
[3312]	<400> 199
[3313]	Ser Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[3314]	1 5 10 15

[3315]	Gly
[3316]	<210> 200
[3317]	<211> 17
[3318]	<212> PRT
[3319]	<213> 人工序列
[3320]	<220>
[3321]	<223> 合成序列
[3322]	<400> 200
[3323]	Ala Lys Gly Gly Ser Gln Trp Leu Tyr Ala Pro Gly Ser Trp Phe Asp
[3324]	1 5 10 15
[3325]	Pro
[3326]	<210> 201
[3327]	<211> 16
[3328]	<212> PRT
[3329]	<213> 人工序列
[3330]	<220>
[3331]	<223> 合成序列
[3332]	<400> 201
[3333]	Ala Lys Gly Ala Gly His Gly Ser Tyr Val Lys Gly Trp Phe Asp Pro
[3334]	1 5 10 15
[3335]	<210> 202
[3336]	<211> 13
[3337]	<212> PRT
[3338]	<213> 人工序列
[3339]	<220>
[3340]	<223> 合成序列
[3341]	<400> 202
[3342]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val
[3343]	1 5 10
[3344]	<210> 203
[3345]	<211> 12
[3346]	<212> PRT
[3347]	<213> 人工序列
[3348]	<220>
[3349]	<223> 合成序列
[3350]	<400> 203
[3351]	Ala Arg Val Gly His Gly Ile Ser Tyr Phe Asp Leu
[3352]	1 5 10
[3353]	<210> 204

[3354]	<211>	13
[3355]	<212>	PRT
[3356]	<213>	人工序列
[3357]	<220>	
[3358]	<223>	合成序列
[3359]	<400>	204
[3360]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Arg Tyr Gly Met Leu Asp Val	
[3361]	1	5 10
[3362]	<210>	205
[3363]	<211>	12
[3364]	<212>	PRT
[3365]	<213>	人工序列
[3366]	<220>	
[3367]	<223>	合成序列
[3368]	<400>	205
[3369]	Ala Arg Val Gly His Gly Ile Asn Tyr Phe Asp Leu	
[3370]	1	5 10
[3371]	<210>	206
[3372]	<211>	12
[3373]	<212>	PRT
[3374]	<213>	人工序列
[3375]	<220>	
[3376]	<223>	合成序列
[3377]	<400>	206
[3378]	Ala Arg Val Gly Leu Gly Val Ser Tyr Phe Asp Leu	
[3379]	1	5 10
[3380]	<210>	207
[3381]	<211>	12
[3382]	<212>	PRT
[3383]	<213>	人工序列
[3384]	<220>	
[3385]	<223>	合成序列
[3386]	<400>	207
[3387]	Ala Arg Val Gly His Gly Val Ser Tyr Phe Asp Leu	
[3388]	1	5 10
[3389]	<210>	208
[3390]	<211>	12
[3391]	<212>	PRT
[3392]	<213>	人工序列

[3393]	<220>
[3394]	<223> 合成序列
[3395]	<400> 208
[3396]	Val Arg Val Gly His Gly Ile Ser Tyr Phe Asp Leu
[3397]	1 5 10
[3398]	<210> 209
[3399]	<211> 12
[3400]	<212> PRT
[3401]	<213> 人工序列
[3402]	<220>
[3403]	<223> 合成序列
[3404]	<400> 209
[3405]	Ala Arg Leu Gly His Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Leu
[3406]	1 5 10
[3407]	<210> 210
[3408]	<211> 12
[3409]	<212> PRT
[3410]	<213> 人工序列
[3411]	<220>
[3412]	<223> 合成序列
[3413]	<400> 210
[3414]	Ala Arg Leu Gly His Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Leu
[3415]	1 5 10
[3416]	<210> 211
[3417]	<211> 12
[3418]	<212> PRT
[3419]	<213> 人工序列
[3420]	<220>
[3421]	<223> 合成序列
[3422]	<400> 211
[3423]	Ala Arg Val Arg Val Arg His Tyr Gly Met Asp Val
[3424]	1 5 10
[3425]	<210> 212
[3426]	<211> 11
[3427]	<212> PRT
[3428]	<213> 人工序列
[3429]	<220>
[3430]	<223> 合成序列
[3431]	<400> 212

[3432]	Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
[3433]	1 5 10
[3434]	<210> 213
[3435]	<211> 11
[3436]	<212> PRT
[3437]	<213> 人工序列
[3438]	<220>
[3439]	<223> 合成序列
[3440]	<400> 213
[3441]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
[3442]	1 5 10
[3443]	<210> 214
[3444]	<211> 11
[3445]	<212> PRT
[3446]	<213> 人工序列
[3447]	<220>
[3448]	<223> 合成序列
[3449]	<400> 214
[3450]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala
[3451]	1 5 10
[3452]	<210> 215
[3453]	<211> 11
[3454]	<212> PRT
[3455]	<213> 人工序列
[3456]	<220>
[3457]	<223> 合成序列
[3458]	<400> 215
[3459]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
[3460]	1 5 10
[3461]	<210> 216
[3462]	<211> 11
[3463]	<212> PRT
[3464]	<213> 人工序列
[3465]	<220>
[3466]	<223> 合成序列
[3467]	<400> 216
[3468]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Ile Ala
[3469]	1 5 10
[3470]	<210> 217

[3471]	<211>	11
[3472]	<212>	PRT
[3473]	<213>	人工序列
[3474]	<220>	
[3475]	<223>	合成序列
[3476]	<400>	217
[3477]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser His Leu Ala	
[3478]	1	5 10
[3479]	<210>	218
[3480]	<211>	11
[3481]	<212>	PRT
[3482]	<213>	人工序列
[3483]	<220>	
[3484]	<223>	合成序列
[3485]	<400>	218
[3486]	Arg Ala Ser Arg Ser Val Asn Ser Tyr Leu Ala	
[3487]	1	5 10
[3488]	<210>	219
[3489]	<211>	7
[3490]	<212>	PRT
[3491]	<213>	人工序列
[3492]	<220>	
[3493]	<223>	合成序列
[3494]	<400>	219
[3495]	Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser	
[3496]	1	5
[3497]	<210>	220
[3498]	<211>	7
[3499]	<212>	PRT
[3500]	<213>	人工序列
[3501]	<220>	
[3502]	<223>	合成序列
[3503]	<400>	220
[3504]	Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr	
[3505]	1	5
[3506]	<210>	221
[3507]	<211>	7
[3508]	<212>	PRT
[3509]	<213>	人工序列

[3510] <220>
[3511] <223> 合成序列
[3512] <400> 221
[3513] Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
[3514] 1 5
[3515] <210> 222
[3516] <211> 7
[3517] <212> PRT
[3518] <213> 人工序列
[3519] <220>
[3520] <223> 合成序列
[3521] <400> 222
[3522] Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr
[3523] 1 5
[3524] <210> 223
[3525] <211> 7
[3526] <212> PRT
[3527] <213> 人工序列
[3528] <220>
[3529] <223> 合成序列
[3530] <400> 223
[3531] Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr
[3532] 1 5
[3533] <210> 224
[3534] <211> 7
[3535] <212> PRT
[3536] <213> 人工序列
[3537] <220>
[3538] <223> 合成序列
[3539] <400> 224
[3540] Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
[3541] 1 5
[3542] <210> 225
[3543] <211> 9
[3544] <212> PRT
[3545] <213> 人工序列
[3546] <220>
[3547] <223> 合成序列
[3548] <400> 225

[3549]	Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Leu Thr
[3550]	1 5
[3551]	<210> 226
[3552]	<211> 9
[3553]	<212> PRT
[3554]	<213> 人工序列
[3555]	<220>
[3556]	<223> 合成序列
[3557]	<400> 226
[3558]	Val Gln Arg Ser Asn Phe Pro Trp Thr
[3559]	1 5
[3560]	<210> 227
[3561]	<211> 9
[3562]	<212> PRT
[3563]	<213> 人工序列
[3564]	<220>
[3565]	<223> 合成序列
[3566]	<400> 227
[3567]	Gln Gln Ser Ser Asn Phe Pro Phe Thr
[3568]	1 5
[3569]	<210> 228
[3570]	<211> 9
[3571]	<212> PRT
[3572]	<213> 人工序列
[3573]	<220>
[3574]	<223> 合成序列
[3575]	<400> 228
[3576]	Gln Gln Ser Val Asn Phe Pro Phe Thr
[3577]	1 5
[3578]	<210> 229
[3579]	<211> 10
[3580]	<212> PRT
[3581]	<213> 人工序列
[3582]	<220>
[3583]	<223> 合成序列
[3584]	<400> 229
[3585]	Gln Gln Ala Val Val Trp Pro Pro Arg Thr
[3586]	1 5 10
[3587]	<210> 230

[3588]	<211>	10	
[3589]	<212>	PRT	
[3590]	<213>	人工序列	
[3591]	<220>		
[3592]	<223>	合成序列	
[3593]	<400>	230	
[3594]	Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro Arg Thr		
[3595]	1	5	10
[3596]	<210>	231	
[3597]	<211>	10	
[3598]	<212>	PRT	
[3599]	<213>	人工序列	
[3600]	<220>		
[3601]	<223>	合成序列	
[3602]	<400>	231	
[3603]	Gln Gln Leu Tyr Thr Trp Pro Pro Arg Thr		
[3604]	1	5	10
[3605]	<210>	232	
[3606]	<211>	10	
[3607]	<212>	PRT	
[3608]	<213>	人工序列	
[3609]	<220>		
[3610]	<223>	合成序列	
[3611]	<400>	232	
[3612]	Gln Gln Ala Tyr Val Trp Pro Pro Arg Thr		
[3613]	1	5	10
[3614]	<210>	233	
[3615]	<211>	10	
[3616]	<212>	PRT	
[3617]	<213>	人工序列	
[3618]	<220>		
[3619]	<223>	合成序列	
[3620]	<400>	233	
[3621]	Gln Gln Ser Leu Thr Trp Pro Pro Arg Thr		
[3622]	1	5	10
[3623]	<210>	234	
[3624]	<211>	10	
[3625]	<212>	PRT	
[3626]	<213>	人工序列	

[3627]	<220>
[3628]	<223> 合成序列
[3629]	<400> 234
[3630]	Gln Gln Val Tyr Thr Trp Pro Pro Arg Thr
[3631]	1 5 10
[3632]	<210> 235
[3633]	<211> 10
[3634]	<212> PRT
[3635]	<213> 人工序列
[3636]	<220>
[3637]	<223> 合成序列
[3638]	<400> 235
[3639]	Gln Gln Leu Phe Leu Trp Pro Pro Arg Thr
[3640]	1 5 10
[3641]	<210> 236
[3642]	<211> 10
[3643]	<212> PRT
[3644]	<213> 人工序列
[3645]	<220>
[3646]	<223> 合成序列
[3647]	<400> 236
[3648]	Gln Gln Ser Tyr Leu Trp Pro Pro Arg Thr
[3649]	1 5 10
[3650]	<210> 237
[3651]	<211> 10
[3652]	<212> PRT
[3653]	<213> 人工序列
[3654]	<220>
[3655]	<223> 合成序列
[3656]	<400> 237
[3657]	Gln Gln Ser Phe Leu Trp Pro Pro Arg Thr
[3658]	1 5 10
[3659]	<210> 238
[3660]	<211> 10
[3661]	<212> PRT
[3662]	<213> 人工序列
[3663]	<220>
[3664]	<223> 合成序列
[3665]	<400> 238

[3666]	Gln Gln Leu Leu Thr Trp Pro Pro Arg Thr
[3667]	1 5 10
[3668]	<210> 239
[3669]	<211> 10
[3670]	<212> PRT
[3671]	<213> 人工序列
[3672]	<220>
[3673]	<223> 合成序列
[3674]	<400> 239
[3675]	Gln Gln Ser Phe Val Trp Pro Pro Arg Thr
[3676]	1 5 10
[3677]	<210> 240
[3678]	<211> 10
[3679]	<212> PRT
[3680]	<213> 人工序列
[3681]	<220>
[3682]	<223> 合成序列
[3683]	<400> 240
[3684]	Gln Gln Leu Leu Leu Trp Pro Pro Arg Thr
[3685]	1 5 10
[3686]	<210> 241
[3687]	<211> 10
[3688]	<212> PRT
[3689]	<213> 人工序列
[3690]	<220>
[3691]	<223> 合成序列
[3692]	<400> 241
[3693]	Gln Gln Ser Ile Val Trp Pro Pro Arg Thr
[3694]	1 5 10
[3695]	<210> 242
[3696]	<211> 10
[3697]	<212> PRT
[3698]	<213> 人工序列
[3699]	<220>
[3700]	<223> 合成序列
[3701]	<400> 242
[3702]	Gln Gln Ser Leu Val Trp Pro Pro Arg Thr
[3703]	1 5 10
[3704]	<210> 243

[3705]	<211>	10									
[3706]	<212>	PRT									
[3707]	<213>	人工序列									
[3708]	<220>										
[3709]	<223>	合成序列									
[3710]	<400>	243									
[3711]	Gln Gln Ser Ile Thr Trp Pro Pro Arg Thr										
[3712]	1		5						10		
[3713]	<210>	244									
[3714]	<211>	10									
[3715]	<212>	PRT									
[3716]	<213>	人工序列									
[3717]	<220>										
[3718]	<223>	合成序列									
[3719]	<400>	244									
[3720]	Gln Gln Ser Val Thr Trp Pro Pro Arg Thr										
[3721]	1		5						10		
[3722]	<210>	245									
[3723]	<211>	10									
[3724]	<212>	PRT									
[3725]	<213>	人工序列									
[3726]	<220>										
[3727]	<223>	合成序列									
[3728]	<400>	245									
[3729]	Gln Gln Val Tyr Leu Trp Pro Pro Arg Thr										
[3730]	1		5						10		
[3731]	<210>	246									
[3732]	<211>	10									
[3733]	<212>	PRT									
[3734]	<213>	人工序列									
[3735]	<220>										
[3736]	<223>	合成序列									
[3737]	<400>	246									
[3738]	Gln Gln Val Tyr Val Trp Pro Pro Arg Thr										
[3739]	1		5						10		
[3740]	<210>	247									
[3741]	<211>	9									
[3742]	<212>	PRT									
[3743]	<213>	人工序列									

[3744]	<220>
[3745]	<223> 合成序列
[3746]	<400> 247
[3747]	Gln Gln Pro Leu Ser His Pro Arg Thr
[3748]	1 5
[3749]	<210> 248
[3750]	<211> 10
[3751]	<212> PRT
[3752]	<213> 人工序列
[3753]	<220>
[3754]	<223> 合成序列
[3755]	<400> 248
[3756]	Asp Glu Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Trp Thr
[3757]	1 5 10
[3758]	<210> 249
[3759]	<211> 124
[3760]	<212> PRT
[3761]	<213> 人工序列
[3762]	<220>
[3763]	<223> 合成序列
[3764]	<400> 249
[3765]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3766]	1 5 10 15
[3767]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[3768]	20 25 30
[3769]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3770]	35 40 45
[3771]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3772]	50 55 60
[3773]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3774]	65 70 75 80
[3775]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3776]	85 90 95
[3777]	Ala Lys Gly Gly Ser Gln Trp Leu Tyr Ala Pro Gly Ser Trp Phe Asp
[3778]	100 105 110
[3779]	Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3780]	115 120
[3781]	<210> 250
[3782]	<211> 123

[3783]	<212>	PRT
[3784]	<213>	人工序列
[3785]	<220>	
[3786]	<223>	合成序列
[3787]	<400>	250
[3788]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[3789]	1 5 10 15	
[3790]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[3791]	20 25 30	
[3792]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[3793]	35 40 45	
[3794]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
[3795]	50 55 60	
[3796]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[3797]	65 70 75 80	
[3798]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3799]	85 90 95	
[3800]	Ala Lys Gly Ala Gly His Gly Ser Tyr Val Lys Gly Trp Phe Asp Pro	
[3801]	100 105 110	
[3802]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[3803]	115 120	
[3804]	<210>	251
[3805]	<211>	123
[3806]	<212>	PRT
[3807]	<213>	人工序列
[3808]	<220>	
[3809]	<223>	合成序列
[3810]	<400>	251
[3811]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
[3812]	1 5 10 15	
[3813]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr	
[3814]	20 25 30	
[3815]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
[3816]	35 40 45	
[3817]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ile Ser Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val	
[3818]	50 55 60	
[3819]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
[3820]	65 70 75 80	
[3821]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	

[3822]					85				90				95				
[3823]	Ala	Lys	Gly	Ala	Gly	His	Gly	Ser	Tyr	Val	Lys	Gly	Trp	Phe	Asp	Pro	
[3824]	100				105				110								
[3825]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[3826]	115				120												
[3827]	<210> 252																
[3828]	<211> 124																
[3829]	<212> PRT																
[3830]	<213> 人工序列																
[3831]	<220>																
[3832]	<223> 合成序列																
[3833]	<400> 252																
[3834]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
[3835]	1	5				10				15							
[3836]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Gly	Ser	Tyr	
[3837]	20				25				30								
[3838]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
[3839]	35				40				45								
[3840]	Ser	Ala	Thr	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	
[3841]	50				55				60								
[3842]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
[3843]	65	70				75				80							
[3844]	Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[3845]	85				90				95								
[3846]	Ala	Lys	Gly	Gly	Ser	Gln	Trp	Leu	Tyr	Ala	Pro	Gly	Ser	Trp	Phe	Asp	
[3847]	100				105				110								
[3848]	Pro	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
[3849]	115				120												
[3850]	<210> 253																
[3851]	<211> 124																
[3852]	<212> PRT																
[3853]	<213> 人工序列																
[3854]	<220>																
[3855]	<223> 合成序列																
[3856]	<400> 253																
[3857]	Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
[3858]	1	5				10				15							
[3859]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr	
[3860]	20				25				30								

[3861]	Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3862]	35 40 45
[3863]	Ser Ala Thr Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3864]	50 55 60
[3865]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3866]	65 70 75 80
[3867]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3868]	85 90 95
[3869]	Ala Lys Gly Gly Ser Gln Trp Leu Tyr Ala Pro Gly Ser Trp Phe Asp
[3870]	100 105 110
[3871]	Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3872]	115 120
[3873]	<210> 254
[3874]	<211> 124
[3875]	<212> PRT
[3876]	<213> 人工序列
[3877]	<220>
[3878]	<223> 合成序列
[3879]	<400> 254
[3880]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3881]	1 5 10 15
[3882]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Arg
[3883]	20 25 30
[3884]	Ala Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3885]	35 40 45
[3886]	Ser Ala Thr Ser Gly Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3887]	50 55 60
[3888]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3889]	65 70 75 80
[3890]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3891]	85 90 95
[3892]	Ala Lys Gly Gly Ser Gln Trp Leu Tyr Ala Pro Gly Ser Trp Phe Asp
[3893]	100 105 110
[3894]	Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3895]	115 120
[3896]	<210> 255
[3897]	<211> 123
[3898]	<212> PRT
[3899]	<213> 人工序列

[3900]	<220>
[3901]	<223> 合成序列
[3902]	<400> 255
[3903]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3904]	1 5 10 15
[3905]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr
[3906]	20 25 30
[3907]	Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3908]	35 40 45
[3909]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ile Ser Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val
[3910]	50 55 60
[3911]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3912]	65 70 75 80
[3913]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3914]	85 90 95
[3915]	Ala Lys Gly Ala Gly His Gly Ser Tyr Val Lys Gly Trp Phe Asp Pro
[3916]	100 105 110
[3917]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[3918]	115 120
[3919]	<210> 256
[3920]	<211> 123
[3921]	<212> PRT
[3922]	<213> 人工序列
[3923]	<220>
[3924]	<223> 合成序列
[3925]	<400> 256
[3926]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3927]	1 5 10 15
[3928]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
[3929]	20 25 30
[3930]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3931]	35 40 45
[3932]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ile Ser Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val
[3933]	50 55 60
[3934]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3935]	65 70 75 80
[3936]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3937]	85 90 95
[3938]	Ala Lys Gly Ala Gly His Gly Ser Tyr Val Lys Gly Trp Phe Asp Pro

[3939]	100	105	110
[3940]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[3941]	115	120	
[3942]	<210> 257		
[3943]	<211> 120		
[3944]	<212> PRT		
[3945]	<213> 人工序列		
[3946]	<220>		
[3947]	<223> 合成序列		
[3948]	<400> 257		
[3949]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[3950]	1 5 10 15		
[3951]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr		
[3952]	20 25 30		
[3953]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[3954]	35 40 45		
[3955]	Gly Ser Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
[3956]	50 55 60		
[3957]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[3958]	65 70 75 80		
[3959]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[3960]	85 90 95		
[3961]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln		
[3962]	100 105 110		
[3963]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser		
[3964]	115 120		
[3965]	<210> 258		
[3966]	<211> 120		
[3967]	<212> PRT		
[3968]	<213> 人工序列		
[3969]	<220>		
[3970]	<223> 合成序列		
[3971]	<400> 258		
[3972]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[3973]	1 5 10 15		
[3974]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr		
[3975]	20 25 30		
[3976]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[3977]	35 40 45		

[3978]	Gly Asn Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[3979]	50 55 60
[3980]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[3981]	65 70 75 80
[3982]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3983]	85 90 95
[3984]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln
[3985]	100 105 110
[3986]	Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser
[3987]	115 120
[3988]	<210> 259
[3989]	<211> 120
[3990]	<212> PRT
[3991]	<213> 人工序列
[3992]	<220>
[3993]	<223> 合成序列
[3994]	<400> 259
[3995]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[3996]	1 5 10 15
[3997]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[3998]	20 25 30
[3999]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4000]	35 40 45
[4001]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Gly Gly Gly Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[4002]	50 55 60
[4003]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4004]	65 70 75 80
[4005]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4006]	85 90 95
[4007]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln
[4008]	100 105 110
[4009]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[4010]	115 120
[4011]	<210> 260
[4012]	<211> 120
[4013]	<212> PRT
[4014]	<213> 人工序列
[4015]	<220>
[4016]	<223> 合成序列

212

[4056]	115	120
[4057]	<210> 262	
[4058]	<211> 120	
[4059]	<212> PRT	
[4060]	<213> 人工序列	
[4061]	<220>	
[4062]	<223> 合成序列	
[4063]	<400> 262	
[4064]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[4065]	1 5 10 15	
[4066]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr	
[4067]	20 25 30	
[4068]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[4069]	35 40 45	
[4070]	Gly Asn Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Thr Tyr Ala Gln Lys Phe	
[4071]	50 55 60	
[4072]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[4073]	65 70 75 80	
[4074]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[4075]	85 90 95	
[4076]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln	
[4077]	100 105 110	
[4078]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	
[4079]	115 120	
[4080]	<210> 263	
[4081]	<211> 120	
[4082]	<212> PRT	
[4083]	<213> 人工序列	
[4084]	<220>	
[4085]	<223> 合成序列	
[4086]	<400> 263	
[4087]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[4088]	1 5 10 15	
[4089]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Gly Tyr	
[4090]	20 25 30	
[4091]	Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[4092]	35 40 45	
[4093]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[4094]	50 55 60	

[4095]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4096]	65 70 75 80
[4097]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4098]	85 90 95
[4099]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln
[4100]	100 105 110
[4101]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[4102]	115 120
[4103]	<210> 264
[4104]	<211> 120
[4105]	<212> PRT
[4106]	<213> 人工序列
[4107]	<220>
[4108]	<223> 合成序列
[4109]	<400> 264
[4110]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4111]	1 5 10 15
[4112]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Gly Tyr
[4113]	20 25 30
[4114]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4115]	35 40 45
[4116]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[4117]	50 55 60
[4118]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4119]	65 70 75 80
[4120]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4121]	85 90 95
[4122]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln
[4123]	100 105 110
[4124]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[4125]	115 120
[4126]	<210> 265
[4127]	<211> 120
[4128]	<212> PRT
[4129]	<213> 人工序列
[4130]	<220>
[4131]	<223> 合成序列
[4132]	<400> 265
[4133]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[4134]	1	5	10	15
[4135]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Gly Tyr			
[4136]	20	25	30	
[4137]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[4138]	35	40	45	
[4139]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Leu Ser Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
[4140]	50	55	60	
[4141]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[4142]	65	70	75	80
[4143]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[4144]	85	90	95	
[4145]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln			
[4146]	100	105	110	
[4147]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[4148]	115	120		
[4149]	<210> 266			
[4150]	<211> 120			
[4151]	<212> PRT			
[4152]	<213> 人工序列			
[4153]	<220>			
[4154]	<223> 合成序列			
[4155]	<400> 266			
[4156]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
[4157]	1	5	10	15
[4158]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Trp Lys Tyr			
[4159]	20	25	30	
[4160]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[4161]	35	40	45	
[4162]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
[4163]	50	55	60	
[4164]	Arg Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[4165]	65	70	75	80
[4166]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[4167]	85	90	95	
[4168]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln			
[4169]	100	105	110	
[4170]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[4171]	115	120		
[4172]	<210> 267			

[4173]	<211> 120																
[4174]	<212> PRT																
[4175]	<213> 人工序列																
[4176]	<220>																
[4177]	<223> 合成序列																
[4178]	<400> 267																
[4179]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	
[4180]	1			5					10					15			
[4181]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Gly	Tyr	
[4182]				20				25					30				
[4183]	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
[4184]			35				40					45					
[4185]	Gly	Asn	Ile	Ile	Pro	Gly	Phe	Gly	Thr	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	
[4186]		50				55				60							
[4187]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
[4188]	65				70				75					80			
[4189]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[4190]				85				90					95				
[4191]	Ala	Arg	Ser	Gly	Gly	Thr	Lys	Tyr	Gly	Met	Leu	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	
[4192]			100					105					110				
[4193]	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
[4194]			115					120									
[4195]	<210> 268																
[4196]	<211> 120																
[4197]	<212> PRT																
[4198]	<213> 人工序列																
[4199]	<220>																
[4200]	<223> 合成序列																
[4201]	<400> 268																
[4202]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	
[4203]	1			5				10					15				
[4204]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	
[4205]			20					25					30				
[4206]	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	
[4207]		35				40						45					
[4208]	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	
[4209]		50				55					60						
[4210]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	
[4211]	65				70				75							80	

[4212]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[4213]	85 90 95
[4214]	Cys Ala Arg Val Gly His Gly Ile Ser Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[4215]	100 105 110
[4216]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[4217]	115 120
[4218]	<210> 269
[4219]	<211> 120
[4220]	<212> PRT
[4221]	<213> 人工序列
[4222]	<220>
[4223]	<223> 合成序列
[4224]	<400> 269
[4225]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[4226]	1 5 10 15
[4227]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
[4228]	20 25 30
[4229]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[4230]	35 40 45
[4231]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[4232]	50 55 60
[4233]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[4234]	65 70 75 80
[4235]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[4236]	85 90 95
[4237]	Cys Ala Arg Val Gly His Gly Ile Ser Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[4238]	100 105 110
[4239]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[4240]	115 120
[4241]	<210> 270
[4242]	<211> 120
[4243]	<212> PRT
[4244]	<213> 人工序列
[4245]	<220>
[4246]	<223> 合成序列
[4247]	<400> 270
[4248]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[4249]	1 5 10 15
[4250]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser

[4251]		20		25		30											
[4252]	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	
[4253]		35		40		45											
[4254]	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Arg	Ser	Gly	Ser	Thr	Trp	Tyr	Asn	Pro	Ser	
[4255]		50		55		60											
[4256]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	
[4257]	65			70		75										80	
[4258]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	
[4259]				85		90									95		
[4260]	Cys	Ala	Arg	Val	Gly	His	Gly	Ile	Ser	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	
[4261]				100		105									110		
[4262]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
[4263]				115		120											
[4264]	<210>	271															
[4265]	<211>	120															
[4266]	<212>	PRT															
[4267]	<213>	人工序列															
[4268]	<220>																
[4269]	<223>	合成序列															
[4270]	<400>	271															
[4271]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	
[4272]	1			5		10									15		
[4273]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	
[4274]				20		25									30		
[4275]	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	
[4276]		35		40		45											
[4277]	Trp	Ile	Gly	Met	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Trp	Tyr	Asn	Pro	Ser	
[4278]		50		55		60											
[4279]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	
[4280]	65			70		75										80	
[4281]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	
[4282]				85		90									95		
[4283]	Cys	Ala	Arg	Val	Gly	His	Gly	Ile	Ser	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	
[4284]				100		105									110		
[4285]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
[4286]				115		120											
[4287]	<210>	272															
[4288]	<211>	120															
[4289]	<212>	PRT															

[4290]	<213> 人工序列															
[4291]	<220>															
[4292]	<223> 合成序列															
[4293]	<400> 272															
[4294]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
[4295]	1				5					10					15	
[4296]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser
[4297]					20					25					30	
[4298]	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
[4299]					35					40				45		
[4300]	Trp	Ile	Gly	Met	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Trp	Tyr	Asn	Pro	Ser
[4301]					50					55				60		
[4302]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
[4303]	65						70				75					80
[4304]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
[4305]						85					90				95	
[4306]	Cys	Ala	Arg	Val	Gly	Leu	Gly	Val	Ser	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg
[4307]						100					105				110	
[4308]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[4309]						115					120					
[4310]	<210> 273															
[4311]	<211> 120															
[4312]	<212> PRT															
[4313]	<213> 人工序列															
[4314]	<220>															
[4315]	<223> 合成序列															
[4316]	<400> 273															
[4317]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
[4318]	1				5					10					15	
[4319]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser
[4320]					20					25					30	
[4321]	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
[4322]					35					40				45		
[4323]	Trp	Ile	Gly	Met	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Trp	Tyr	Asn	Pro	Ser
[4324]					50					55				60		
[4325]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
[4326]	65						70				75					80
[4327]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
[4328]						85					90				95	

[4329]	Cys	Ala	Arg	Val	Gly	His	Gly	Val	Ser	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg
[4330]				100					105						110	
[4331]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[4332]				115					120							
[4333]	<210>	274														
[4334]	<211>	120														
[4335]	<212>	PRT														
[4336]	<213>	人工序列														
[4337]	<220>															
[4338]	<223>	合成序列														
[4339]	<400>	274														
[4340]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
[4341]	1			5					10					15		
[4342]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser
[4343]				20					25					30		
[4344]	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
[4345]				35				40					45			
[4346]	Trp	Ile	Gly	Met	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Trp	Tyr	Asn	Pro	Ser
[4347]		50					55					60				
[4348]	Leu	Arg	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
[4349]	65					70				75					80	
[4350]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
[4351]					85				90					95		
[4352]	Cys	Ala	Arg	Val	Gly	His	Gly	Val	Ser	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg
[4353]				100					105					110		
[4354]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[4355]				115					120							
[4356]	<210>	275														
[4357]	<211>	120														
[4358]	<212>	PRT														
[4359]	<213>	人工序列														
[4360]	<220>															
[4361]	<223>	合成序列														
[4362]	<400>	275														
[4363]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
[4364]	1			5					10					15		
[4365]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser
[4366]				20					25					30		
[4367]	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu

[4368]	35	40	45
[4369]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser		
[4370]	50	55	60
[4371]	Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
[4372]	65	70	75
[4373]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
[4374]	85	90	95
[4375]	Cys Val Arg Val Gly His Gly Ile Ser Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg		
[4376]	100	105	110
[4377]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[4378]	115	120	
[4379]	<210> 276		
[4380]	<211> 120		
[4381]	<212> PRT		
[4382]	<213> 人工序列		
[4383]	<220>		
[4384]	<223> 合成序列		
[4385]	<400> 276		
[4386]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu		
[4387]	1	5	10
[4388]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser		
[4389]	20	25	30
[4390]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
[4391]	35	40	45
[4392]	Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser		
[4393]	50	55	60
[4394]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
[4395]	65	70	75
[4396]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
[4397]	85	90	95
[4398]	Cys Ala Arg Leu Gly His Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg		
[4399]	100	105	110
[4400]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[4401]	115	120	
[4402]	<210> 277		
[4403]	<211> 120		
[4404]	<212> PRT		
[4405]	<213> 人工序列		
[4406]	<220>		

[4407]	<223> 合成序列															
[4408]	<400> 277															
[4409]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
[4410]	1				5					10					15	
[4411]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser
[4412]					20					25					30	
[4413]	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
[4414]					35					40					45	
[4415]	Trp	Ile	Gly	Asn	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
[4416]			50						55					60		
[4417]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
[4418]	65						70				75					80
[4419]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
[4420]							85				90					95
[4421]	Cys	Ala	Arg	Leu	Gly	His	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg
[4422]							100				105					110
[4423]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[4424]							115									120
[4425]	<210> 278															
[4426]	<211> 120															
[4427]	<212> PRT															
[4428]	<213> 人工序列															
[4429]	<220>															
[4430]	<223> 合成序列															
[4431]	<400> 278															
[4432]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
[4433]	1				5					10					15	
[4434]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser
[4435]					20					25					30	
[4436]	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
[4437]					35					40					45	
[4438]	Trp	Ile	Gly	Asn	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
[4439]			50						55					60		
[4440]	Leu	Arg	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
[4441]	65						70				75					80
[4442]	Phe	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
[4443]							85				90					95
[4444]	Cys	Ala	Arg	Leu	Gly	His	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg
[4445]							100				105					110

[4446] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [4447] 115 120
 [4448] <210> 279
 [4449] <211> 120
 [4450] <212> PRT
 [4451] <213> 人工序列
 [4452] <220>
 [4453] <223> 合成序列
 [4454] <400> 279
 [4455] Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 [4456] 1 5 10 15
 [4457] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 [4458] 20 25 30
 [4459] Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 [4460] 35 40 45
 [4461] Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 [4462] 50 55 60
 [4463] Leu Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 [4464] 65 70 75 80
 [4465] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 [4466] 85 90 95
 [4467] Cys Ala Arg Leu Gly His Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
 [4468] 100 105 110
 [4469] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 [4470] 115 120
 [4471] <210> 280
 [4472] <211> 120
 [4473] <212> PRT
 [4474] <213> 人工序列
 [4475] <220>
 [4476] <223> 合成序列
 [4477] <400> 280
 [4478] Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 [4479] 1 5 10 15
 [4480] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 [4481] 20 25 30
 [4482] Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 [4483] 35 40 45
 [4484] Trp Ile Gly Gln Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Phe Tyr Asn Pro Ser

[4485]	50	55	60
[4486]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
[4487]	65	70	75
[4488]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
[4489]	85	90	95
[4490]	Cys Ala Arg Leu Gly His Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg		
[4491]	100	105	110
[4492]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[4493]	115	120	
[4494]	<210> 281		
[4495]	<211> 120		
[4496]	<212> PRT		
[4497]	<213> 人工序列		
[4498]	<220>		
[4499]	<223> 合成序列		
[4500]	<400> 281		
[4501]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu		
[4502]	1	5	10
[4503]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser		
[4504]	20	25	30
[4505]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
[4506]	35	40	45
[4507]	Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser		
[4508]	50	55	60
[4509]	Leu Arg Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
[4510]	65	70	75
[4511]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
[4512]	85	90	95
[4513]	Cys Ala Arg Leu Gly His Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg		
[4514]	100	105	110
[4515]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[4516]	115	120	
[4517]	<210> 282		
[4518]	<211> 120		
[4519]	<212> PRT		
[4520]	<213> 人工序列		
[4521]	<220>		
[4522]	<223> 合成序列		
[4523]	<400> 282		

[4524]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
[4525]	1				5					10					15	
[4526]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Trp	Ser
[4527]				20					25					30		
[4528]	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
[4529]			35					40					45			
[4530]	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Lys	Ser	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
[4531]		50					55					60				
[4532]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
[4533]	65					70				75					80	
[4534]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
[4535]				85					90					95		
[4536]	Cys	Ala	Arg	Val	Gly	His	Gly	Ile	Ser	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg
[4537]				100					105					110		
[4538]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[4539]			115					120								
[4540]	<210> 283															
[4541]	<211> 120															
[4542]	<212> PRT															
[4543]	<213> 人工序列															
[4544]	<220>															
[4545]	<223> 合成序列															
[4546]	<400> 283															
[4547]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
[4548]	1				5					10					15	
[4549]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Trp	Ser
[4550]				20					25					30		
[4551]	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
[4552]			35					40					45			
[4553]	Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Arg	Ser	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
[4554]		50					55					60				
[4555]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
[4556]	65					70				75					80	
[4557]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
[4558]				85					90					95		
[4559]	Cys	Ala	Arg	Val	Gly	His	Gly	Ile	Ser	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg
[4560]				100					105					110		
[4561]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[4562]			115					120								

[4563]	<210>	284
[4564]	<211>	120
[4565]	<212>	PRT
[4566]	<213>	人工序列
[4567]	<220>	
[4568]	<223>	合成序列
[4569]	<400>	284
[4570]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
[4571]	1	5 10 15
[4572]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Trp Ser	
[4573]	20	25 30
[4574]	Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
[4575]	35	40 45
[4576]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
[4577]	50	55 60
[4578]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	
[4579]	65	70 75 80
[4580]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	
[4581]	85	90 95
[4582]	Cys Ala Arg Val Gly His Gly Ile Asn Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg	
[4583]	100	105 110
[4584]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
[4585]	115	120
[4586]	<210>	285
[4587]	<211>	120
[4588]	<212>	PRT
[4589]	<213>	人工序列
[4590]	<220>	
[4591]	<223>	合成序列
[4592]	<400>	285
[4593]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
[4594]	1	5 10 15
[4595]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Trp Ser	
[4596]	20	25 30
[4597]	Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
[4598]	35	40 45
[4599]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
[4600]	50	55 60
[4601]	Leu Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	

[4602]	65	70	75	80
[4603]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr			
[4604]	85	90	95	
[4605]	Cys Ala Arg Val Gly His Gly Ile Asn Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg			
[4606]	100	105	110	
[4607]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[4608]	115	120		
[4609]	<210> 286			
[4610]	<211> 120			
[4611]	<212> PRT			
[4612]	<213> 人工序列			
[4613]	<220>			
[4614]	<223> 合成序列			
[4615]	<400> 286			
[4616]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu			
[4617]	1	5	10	15
[4618]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Trp Ser			
[4619]	20	25	30	
[4620]	Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu			
[4621]	35	40	45	
[4622]	Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser			
[4623]	50	55	60	
[4624]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe			
[4625]	65	70	75	80
[4626]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr			
[4627]	85	90	95	
[4628]	Cys Ala Arg Leu Gly His Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg			
[4629]	100	105	110	
[4630]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[4631]	115	120		
[4632]	<210> 287			
[4633]	<211> 120			
[4634]	<212> PRT			
[4635]	<213> 人工序列			
[4636]	<220>			
[4637]	<223> 合成序列			
[4638]	<400> 287			
[4639]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
[4640]	1	5	10	15

[4641]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser Gly Tyr
[4642]	20 25 30
[4643]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4644]	35 40 45
[4645]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Ser
[4646]	50 55 60
[4647]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4648]	65 70 75 80
[4649]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4650]	85 90 95
[4651]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Arg Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln
[4652]	100 105 110
[4653]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[4654]	115 120
[4655]	<210> 288
[4656]	<211> 120
[4657]	<212> PRT
[4658]	<213> 人工序列
[4659]	<220>
[4660]	<223> 合成序列
[4661]	<400> 288
[4662]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[4663]	1 5 10 15
[4664]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser Gly Tyr
[4665]	20 25 30
[4666]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4667]	35 40 45
[4668]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[4669]	50 55 60
[4670]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4671]	65 70 75 80
[4672]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4673]	85 90 95
[4674]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln
[4675]	100 105 110
[4676]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[4677]	115 120
[4678]	<210> 289
[4679]	<211> 120

[4680]	<212>	PRT
[4681]	<213>	人工序列
[4682]	<220>	
[4683]	<223>	合成序列
[4684]	<400>	289
[4685]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[4686]	1 5 10 15	
[4687]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Ile Ser Gly Tyr	
[4688]	20 25 30	
[4689]	Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[4690]	35 40 45	
[4691]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[4692]	50 55 60	
[4693]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[4694]	65 70 75 80	
[4695]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[4696]	85 90 95	
[4697]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln	
[4698]	100 105 110	
[4699]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	
[4700]	115 120	
[4701]	<210>	290
[4702]	<211>	120
[4703]	<212>	PRT
[4704]	<213>	人工序列
[4705]	<220>	
[4706]	<223>	合成序列
[4707]	<400>	290
[4708]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu	
[4709]	1 5 10 15	
[4710]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Pro Ile Ser Ser Ser	
[4711]	20 25 30	
[4712]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu	
[4713]	35 40 45	
[4714]	Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser	
[4715]	50 55 60	
[4716]	Leu Arg Gly Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe	
[4717]	65 70 75 80	
[4718]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr	

[4719]		85		90		95	
[4720]	Cys	Ala	Arg	Leu	Gly	His	Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[4721]		100		105		110	
[4722]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser Ser
[4723]		115		120			
[4724]	<210>	291					
[4725]	<211>	120					
[4726]	<212>	PRT					
[4727]	<213>	人工序列					
[4728]	<220>						
[4729]	<223>	合成序列					
[4730]	<400>	291					
[4731]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[4732]	1		5			10	
[4733]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
[4734]		20				25	
[4735]	Ser	His	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[4736]		35				40	
[4737]	Trp	Ile	Gly	Met	Ile	Tyr	Tyr Ser Gly Ser Thr Trp Tyr Asn Pro Ser
[4738]		50				55	
[4739]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[4740]	65					70	
[4741]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[4742]						85	
[4743]	Cys	Ala	Arg	Val	Gly	His	Gly Val Ser Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[4744]		100				105	
[4745]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser Ser
[4746]		115				120	
[4747]	<210>	292					
[4748]	<211>	120					
[4749]	<212>	PRT					
[4750]	<213>	人工序列					
[4751]	<220>						
[4752]	<223>	合成序列					
[4753]	<400>	292					
[4754]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[4755]	1		5			10	
[4756]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Arg Gly
[4757]		20				25	

[4758]	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
[4759]			35				40					45				
[4760]	Trp	Ile	Gly	Met	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Trp	Tyr	Asn	Pro	Ser
[4761]		50					55					60				
[4762]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
[4763]	65					70				75						80
[4764]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
[4765]					85					90					95	
[4766]	Cys	Ala	Arg	Val	Gly	His	Gly	Ile	Ser	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg
[4767]				100					105					110		
[4768]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[4769]				115					120							
[4770]	<210>	293														
[4771]	<211>	120														
[4772]	<212>	PRT														
[4773]	<213>	人工序列														
[4774]	<220>															
[4775]	<223>	合成序列														
[4776]	<400>	293														
[4777]	Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
[4778]	1			5					10					15		
[4779]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Arg	Gly
[4780]				20					25					30		
[4781]	Ser	Tyr	Tyr	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
[4782]			35					40					45			
[4783]	Trp	Ile	Gly	Met	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ser	Thr	Trp	Tyr	Asn	Pro	Ser
[4784]		50					55					60				
[4785]	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
[4786]	65					70				75						80
[4787]	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
[4788]					85					90					95	
[4789]	Cys	Ala	Arg	Val	Gly	His	Gly	Val	Ser	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg
[4790]				100					105					110		
[4791]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[4792]				115					120							
[4793]	<210>	294														
[4794]	<211>	120														
[4795]	<212>	PRT														
[4796]	<213>	人工序列														

[4797]	<220>
[4798]	<223> 合成序列
[4799]	<400> 294
[4800]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[4801]	1 5 10 15
[4802]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Thr Ser Ser Ser
[4803]	20 25 30
[4804]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[4805]	35 40 45
[4806]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[4807]	50 55 60
[4808]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[4809]	65 70 75 80
[4810]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[4811]	85 90 95
[4812]	Cys Ala Arg Val Gly His Gly Ile Ser Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
[4813]	100 105 110
[4814]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[4815]	115 120
[4816]	<210> 295
[4817]	<211> 120
[4818]	<212> PRT
[4819]	<213> 人工序列
[4820]	<220>
[4821]	<223> 合成序列
[4822]	<400> 295
[4823]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
[4824]	1 5 10 15
[4825]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Thr Ser Ser Ser
[4826]	20 25 30
[4827]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
[4828]	35 40 45
[4829]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
[4830]	50 55 60
[4831]	Phe Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
[4832]	65 70 75 80
[4833]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[4834]	85 90 95
[4835]	Cys Ala Arg Val Gly His Gly Ile Ser Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg

[4836]		100		105		110
[4837]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
[4838]		115		120		
[4839]	<210>	296				
[4840]	<211>	120				
[4841]	<212>	PRT				
[4842]	<213>	人工序列				
[4843]	<220>					
[4844]	<223>	合成序列				
[4845]	<400>	296				
[4846]	Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu					
[4847]	1	5		10		15
[4848]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Thr Ser Ser Ser					
[4849]		20		25		30
[4850]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu					
[4851]		35		40		45
[4852]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser					
[4853]		50		55		60
[4854]	Leu Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe					
[4855]	65	70		75		80
[4856]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr					
[4857]		85		90		95
[4858]	Cys Ala Arg Val Gly His Gly Ile Ser Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg					
[4859]		100		105		110
[4860]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser					
[4861]		115		120		
[4862]	<210>	297				
[4863]	<211>	119				
[4864]	<212>	PRT				
[4865]	<213>	人工序列				
[4866]	<220>					
[4867]	<223>	合成序列				
[4868]	<400>	297				
[4869]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala					
[4870]	1	5		10		15
[4871]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr					
[4872]		20		25		30
[4873]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met					
[4874]		35		40		45

[4875]	Gly Ser Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[4876]	50 55 60
[4877]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[4878]	65 70 75 80
[4879]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4880]	85 90 95
[4881]	Ala Arg Val Arg Val Arg His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
[4882]	100 105 110
[4883]	Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
[4884]	115
[4885]	<210> 298
[4886]	<211> 107
[4887]	<212> PRT
[4888]	<213> 人工序列
[4889]	<220>
[4890]	<223> 合成序列
[4891]	<400> 298
[4892]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[4893]	1 5 10 15
[4894]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
[4895]	20 25 30
[4896]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[4897]	35 40 45
[4898]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[4899]	50 55 60
[4900]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[4901]	65 70 75 80
[4902]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Leu
[4903]	85 90 95
[4904]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[4905]	100 105
[4906]	<210> 299
[4907]	<211> 108
[4908]	<212> PRT
[4909]	<213> 人工序列
[4910]	<220>
[4911]	<223> 合成序列
[4912]	<400> 299
[4913]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[4914]	1	5	10	15
[4915]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr			
[4916]	20	25	30	
[4917]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[4918]	35	40	45	
[4919]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[4920]	50	55	60	
[4921]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[4922]	65	70	75	80
[4923]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Asp Glu Ser Tyr Ser Thr Pro Pro			
[4924]	85	90	95	
[4925]	Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[4926]	100	105		
[4927]	<210> 300			
[4928]	<211> 107			
[4929]	<212> PRT			
[4930]	<213> 人工序列			
[4931]	<220>			
[4932]	<223> 合成序列			
[4933]	<400> 300			
[4934]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[4935]	1	5	10	15
[4936]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr			
[4937]	20	25	30	
[4938]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
[4939]	35	40	45	
[4940]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
[4941]	50	55	60	
[4942]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro			
[4943]	65	70	75	80
[4944]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Val Gln Arg Ser Asn Phe Pro Trp			
[4945]	85	90	95	
[4946]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[4947]	100	105		
[4948]	<210> 301			
[4949]	<211> 107			
[4950]	<212> PRT			
[4951]	<213> 人工序列			
[4952]	<220>			

[4953]	<223>	合成序列
[4954]	<400>	301
[4955]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[4956]	1	5 10 15
[4957]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[4958]	20	25 30
[4959]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[4960]	35	40 45
[4961]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[4962]	50	55 60
[4963]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[4964]	65	70 75 80
[4965]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Phe Pro Phe	
[4966]	85	90 95
[4967]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[4968]	100	105
[4969]	<210>	302
[4970]	<211>	107
[4971]	<212>	PRT
[4972]	<213>	人工序列
[4973]	<220>	
[4974]	<223>	合成序列
[4975]	<400>	302
[4976]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[4977]	1	5 10 15
[4978]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[4979]	20	25 30
[4980]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[4981]	35	40 45
[4982]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[4983]	50	55 60
[4984]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[4985]	65	70 75 80
[4986]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Asn Phe Pro Phe	
[4987]	85	90 95
[4988]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[4989]	100	105
[4990]	<210>	303
[4991]	<211>	108

[4992]	<212>	PRT
[4993]	<213>	人工序列
[4994]	<220>	
[4995]	<223>	合成序列
[4996]	<400>	303
[4997]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[4998]	1 5 10 15	
[4999]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn	
[5000]	20 25 30	
[5001]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[5002]	35 40 45	
[5003]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[5004]	50 55 60	
[5005]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[5006]	65 70 75 80	
[5007]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Val Val Trp Pro Pro	
[5008]	85 90 95	
[5009]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[5010]	100 105	
[5011]	<210>	304
[5012]	<211>	108
[5013]	<212>	PRT
[5014]	<213>	人工序列
[5015]	<220>	
[5016]	<223>	合成序列
[5017]	<400>	304
[5018]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[5019]	1 5 10 15	
[5020]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn	
[5021]	20 25 30	
[5022]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[5023]	35 40 45	
[5024]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[5025]	50 55 60	
[5026]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[5027]	65 70 75 80	
[5028]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Thr Trp Pro Pro	
[5029]	85 90 95	
[5030]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	

[5031]	100	105
[5032]	<210> 305	
[5033]	<211> 108	
[5034]	<212> PRT	
[5035]	<213> 人工序列	
[5036]	<220>	
[5037]	<223> 合成序列	
[5038]	<400> 305	
[5039]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[5040]	1 5 10 15	
[5041]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn	
[5042]	20 25 30	
[5043]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[5044]	35 40 45	
[5045]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[5046]	50 55 60	
[5047]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[5048]	65 70 75 80	
[5049]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Leu Trp Pro Pro	
[5050]	85 90 95	
[5051]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[5052]	100 105	
[5053]	<210> 306	
[5054]	<211> 108	
[5055]	<212> PRT	
[5056]	<213> 人工序列	
[5057]	<220>	
[5058]	<223> 合成序列	
[5059]	<400> 306	
[5060]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[5061]	1 5 10 15	
[5062]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn	
[5063]	20 25 30	
[5064]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[5065]	35 40 45	
[5066]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[5067]	50 55 60	
[5068]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[5069]	65 70 75 80	

[5070]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro
[5071]	85 90 95
[5072]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[5073]	100 105
[5074]	<210> 307
[5075]	<211> 108
[5076]	<212> PRT
[5077]	<213> 人工序列
[5078]	<220>
[5079]	<223> 合成序列
[5080]	<400> 307
[5081]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[5082]	1 5 10 15
[5083]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
[5084]	20 25 30
[5085]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[5086]	35 40 45
[5087]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[5088]	50 55 60
[5089]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[5090]	65 70 75 80
[5091]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Phe Leu Trp Pro Pro
[5092]	85 90 95
[5093]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[5094]	100 105
[5095]	<210> 308
[5096]	<211> 108
[5097]	<212> PRT
[5098]	<213> 人工序列
[5099]	<220>
[5100]	<223> 合成序列
[5101]	<400> 308
[5102]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[5103]	1 5 10 15
[5104]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
[5105]	20 25 30
[5106]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[5107]	35 40 45
[5108]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

[5109]	50	55	60
[5110]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser		
[5111]	65	70	75
[5112]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Leu Leu Trp Pro Pro		
[5113]	85	90	95
[5114]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[5115]	100	105	
[5116]	<210> 309		
[5117]	<211> 108		
[5118]	<212> PRT		
[5119]	<213> 人工序列		
[5120]	<220>		
[5121]	<223> 合成序列		
[5122]	<400> 309		
[5123]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly		
[5124]	1	5	10
[5125]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn		
[5126]	20	25	30
[5127]	Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
[5128]	35	40	45
[5129]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
[5130]	50	55	60
[5131]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser		
[5132]	65	70	75
[5133]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Leu Leu Trp Pro Pro		
[5134]	85	90	95
[5135]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[5136]	100	105	
[5137]	<210> 310		
[5138]	<211> 108		
[5139]	<212> PRT		
[5140]	<213> 人工序列		
[5141]	<220>		
[5142]	<223> 合成序列		
[5143]	<400> 310		
[5144]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly		
[5145]	1	5	10
[5146]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser His		
[5147]	20	25	30

[5148]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[5149]			35					40					45			
[5150]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[5151]			50					55					60			
[5152]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
[5153]	65					70					75					80
[5154]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Leu	Ile	Leu	Trp	Pro	Pro
[5155]						85				90						95
[5156]	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
[5157]						100						105				
[5158]	<210> 311															
[5159]	<211> 108															
[5160]	<212> PRT															
[5161]	<213> 人工序列															
[5162]	<220>															
[5163]	<223> 合成序列															
[5164]	<400> 311															
[5165]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[5166]	1				5					10					15	
[5167]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
[5168]					20					25					30	
[5169]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[5170]					35					40					45	
[5171]	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[5172]					50					55					60	
[5173]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
[5174]	65					70					75					80
[5175]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ala	Tyr	Val	Trp	Pro	Pro
[5176]						85				90						95
[5177]	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
[5178]						100						105				
[5179]	<210> 312															
[5180]	<211> 108															
[5181]	<212> PRT															
[5182]	<213> 人工序列															
[5183]	<220>															
[5184]	<223> 合成序列															
[5185]	<400> 312															
[5186]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly

[5187]	1	5	10	15
[5188]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr			
[5189]	20	25	30	
[5190]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
[5191]	35	40	45	
[5192]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
[5193]	50	55	60	
[5194]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro			
[5195]	65	70	75	80
[5196]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Thr Trp Pro Pro			
[5197]	85	90	95	
[5198]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[5199]	100	105		
[5200]	<210> 313			
[5201]	<211> 108			
[5202]	<212> PRT			
[5203]	<213> 人工序列			
[5204]	<220>			
[5205]	<223> 合成序列			
[5206]	<400> 313			
[5207]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[5208]	1	5	10	15
[5209]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr			
[5210]	20	25	30	
[5211]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
[5212]	35	40	45	
[5213]	Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
[5214]	50	55	60	
[5215]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro			
[5216]	65	70	75	80
[5217]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Tyr Thr Trp Pro Pro			
[5218]	85	90	95	
[5219]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[5220]	100	105		
[5221]	<210> 314			
[5222]	<211> 108			
[5223]	<212> PRT			
[5224]	<213> 人工序列			
[5225]	<220>			

[5226]	<223> 合成序列															
[5227]	<400> 314															
[5228]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[5229]	1				5					10					15	
[5230]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
[5231]					20					25					30	
[5232]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[5233]					35					40					45	
[5234]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Lys	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[5235]					50					55					60	
[5236]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
[5237]	65					70					75					80
[5238]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Val	Tyr	Thr	Trp	Pro	Pro
[5239]						85					90					95
[5240]	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
[5241]						100						105				
[5242]	<210> 315															
[5243]	<211> 108															
[5244]	<212> PRT															
[5245]	<213> 人工序列															
[5246]	<220>															
[5247]	<223> 合成序列															
[5248]	<400> 315															
[5249]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[5250]	1				5					10					15	
[5251]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
[5252]					20					25					30	
[5253]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[5254]					35					40					45	
[5255]	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[5256]					50					55					60	
[5257]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
[5258]	65					70					75					80
[5259]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Val	Tyr	Leu	Trp	Pro	Pro
[5260]						85					90					95
[5261]	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
[5262]						100						105				
[5263]	<210> 316															
[5264]	<211> 108															

[5265]	<212>	PRT
[5266]	<213>	人工序列
[5267]	<220>	
[5268]	<223>	合成序列
[5269]	<400>	316
[5270]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[5271]	1 5 10 15	
[5272]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[5273]	20 25 30	
[5274]	Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[5275]	35 40 45	
[5276]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[5277]	50 55 60	
[5278]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[5279]	65 70 75 80	
[5280]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Tyr Val Trp Pro Pro	
[5281]	85 90 95	
[5282]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[5283]	100 105	
[5284]	<210>	317
[5285]	<211>	108
[5286]	<212>	PRT
[5287]	<213>	人工序列
[5288]	<220>	
[5289]	<223>	合成序列
[5290]	<400>	317
[5291]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[5292]	1 5 10 15	
[5293]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[5294]	20 25 30	
[5295]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[5296]	35 40 45	
[5297]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[5298]	50 55 60	
[5299]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[5300]	65 70 75 80	
[5301]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Thr Trp Pro Pro	
[5302]	85 90 95	
[5303]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	

[5304]	100	105
[5305]	<210> 318	
[5306]	<211> 108	
[5307]	<212> PRT	
[5308]	<213> 人工序列	
[5309]	<220>	
[5310]	<223> 合成序列	
[5311]	<400> 318	
[5312]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[5313]	1 5 10 15	
[5314]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[5315]	20 25 30	
[5316]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[5317]	35 40 45	
[5318]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[5319]	50 55 60	
[5320]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[5321]	65 70 75 80	
[5322]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Val Thr Trp Pro Pro	
[5323]	85 90 95	
[5324]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[5325]	100 105	
[5326]	<210> 319	
[5327]	<211> 108	
[5328]	<212> PRT	
[5329]	<213> 人工序列	
[5330]	<220>	
[5331]	<223> 合成序列	
[5332]	<400> 319	
[5333]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[5334]	1 5 10 15	
[5335]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[5336]	20 25 30	
[5337]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[5338]	35 40 45	
[5339]	Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[5340]	50 55 60	
[5341]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[5342]	65 70 75 80	

[5343]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Val Trp Pro Pro
[5344]	85 90 95
[5345]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[5346]	100 105
[5347]	<210> 320
[5348]	<211> 108
[5349]	<212> PRT
[5350]	<213> 人工序列
[5351]	<220>
[5352]	<223> 合成序列
[5353]	<400> 320
[5354]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5355]	1 5 10 15
[5356]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Asn Ser Tyr
[5357]	20 25 30
[5358]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[5359]	35 40 45
[5360]	Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[5361]	50 55 60
[5362]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
[5363]	65 70 75 80
[5364]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Tyr Thr Trp Pro Pro
[5365]	85 90 95
[5366]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[5367]	100 105
[5368]	<210> 321
[5369]	<211> 108
[5370]	<212> PRT
[5371]	<213> 人工序列
[5372]	<220>
[5373]	<223> 合成序列
[5374]	<400> 321
[5375]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[5376]	1 5 10 15
[5377]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
[5378]	20 25 30
[5379]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[5380]	35 40 45
[5381]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

[5382]	50	55	60
[5383]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro		
[5384]	65	70	75
[5385]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ile Val Trp Pro Pro		80
[5386]		85	90
[5387]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		95
[5388]	100	105	
[5389]	<210> 322		
[5390]	<211> 108		
[5391]	<212> PRT		
[5392]	<213> 人工序列		
[5393]	<220>		
[5394]	<223> 合成序列		
[5395]	<400> 322		
[5396]	Gly Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly		
[5397]	1	5	10
[5398]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn		15
[5399]		20	25
[5400]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		30
[5401]		35	40
[5402]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		45
[5403]	50	55	60
[5404]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser		
[5405]	65	70	75
[5406]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Thr Trp Pro Pro		80
[5407]		85	90
[5408]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		95
[5409]	100	105	
[5410]	<210> 323		
[5411]	<211> 108		
[5412]	<212> PRT		
[5413]	<213> 人工序列		
[5414]	<220>		
[5415]	<223> 合成序列		
[5416]	<400> 323		
[5417]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly		
[5418]	1	5	10
[5419]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn		15
[5420]		20	25
			30

[5421]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[5422]			35					40					45			
[5423]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[5424]			50					55					60			
[5425]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
[5426]	65					70					75					80
[5427]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Phe	Leu	Trp	Pro	Pro
[5428]						85				90						95
[5429]	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
[5430]						100						105				
[5431]	<210> 324															
[5432]	<211> 108															
[5433]	<212> PRT															
[5434]	<213> 人工序列															
[5435]	<220>															
[5436]	<223> 合成序列															
[5437]	<400> 324															
[5438]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly
[5439]	1				5					10					15	
[5440]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Gly	Ser	Asn
[5441]					20					25					30	
[5442]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[5443]					35					40				45		
[5444]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[5445]					50					55				60		
[5446]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
[5447]	65					70					75					80
[5448]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Phe	Val	Trp	Pro	Pro
[5449]						85				90						95
[5450]	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
[5451]						100						105				
[5452]	<210> 325															
[5453]	<211> 108															
[5454]	<212> PRT															
[5455]	<213> 人工序列															
[5456]	<220>															
[5457]	<223> 合成序列															
[5458]	<400> 325															
[5459]	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly

[5460]	1	5	10	15
[5461]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn			
[5462]	20	25	30	
[5463]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
[5464]	35	40	45	
[5465]	Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
[5466]	50	55	60	
[5467]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser			
[5468]	65	70	75	80
[5469]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Leu Thr Trp Pro Pro			
[5470]	85	90	95	
[5471]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[5472]	100	105		
[5473]	<210> 326			
[5474]	<211> 108			
[5475]	<212> PRT			
[5476]	<213> 人工序列			
[5477]	<220>			
[5478]	<223> 合成序列			
[5479]	<400> 326			
[5480]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[5481]	1	5	10	15
[5482]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr			
[5483]	20	25	30	
[5484]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
[5485]	35	40	45	
[5486]	Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
[5487]	50	55	60	
[5488]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro			
[5489]	65	70	75	80
[5490]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Val Trp Pro Pro			
[5491]	85	90	95	
[5492]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Ala Lys Val Glu Ile Lys			
[5493]	100	105		
[5494]	<210> 327			
[5495]	<211> 108			
[5496]	<212> PRT			
[5497]	<213> 人工序列			
[5498]	<220>			

[5499]	<223>	合成序列
[5500]	<400>	327
[5501]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[5502]	1	5 10 15
[5503]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
[5504]	20	25 30
[5505]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[5506]	35	40 45
[5507]	Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[5508]	50	55 60
[5509]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[5510]	65	70 75 80
[5511]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Thr Trp Pro Pro	
[5512]	85	90 95
[5513]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[5514]	100	105
[5515]	<210>	328
[5516]	<211>	107
[5517]	<212>	PRT
[5518]	<213>	人工序列
[5519]	<220>	
[5520]	<223>	合成序列
[5521]	<400>	328
[5522]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[5523]	1	5 10 15
[5524]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr	
[5525]	20	25 30
[5526]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[5527]	35	40 45
[5528]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[5529]	50	55 60
[5530]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[5531]	65	70 75 80
[5532]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Pro Leu Ser His Pro Arg	
[5533]	85	90 95
[5534]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[5535]	100	105
[5536]	<210>	329
[5537]	<211>	446

[5538]	<212>	PRT
[5539]	<213>	人工序列
[5540]	<220>	
[5541]	<223>	合成序列
[5542]	<400>	329
[5543]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[5544]	1 5 10 15	
[5545]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[5546]	20 25 30	
[5547]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile	
[5548]	35 40 45	
[5549]	Gly Glu Ile Ala Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe	
[5550]	50 55 60	
[5551]	Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr	
[5552]	65 70 75 80	
[5553]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[5554]	85 90 95	
[5555]	Ala Arg Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val	
[5556]	100 105 110	
[5557]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala	
[5558]	115 120 125	
[5559]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu	
[5560]	130 135 140	
[5561]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly	
[5562]	145 150 155 160	
[5563]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser	
[5564]	165 170 175	
[5565]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu	
[5566]	180 185 190	
[5567]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr	
[5568]	195 200 205	
[5569]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr	
[5570]	210 215 220	
[5571]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe	
[5572]	225 230 235 240	
[5573]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro	
[5574]	245 250 255	
[5575]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val	
[5576]	260 265 270	

[5577]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
[5578]			275					280					285			
[5579]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
[5580]			290					295					300			
[5581]	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
[5582]	305					310					315					320
[5583]	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Gly	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
[5584]					325					330						335
[5585]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
[5586]				340					345					350		
[5587]	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val
[5588]			355					360					365			
[5589]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
[5590]		370					375					380				
[5591]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
[5592]	385					390					395					400
[5593]	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
[5594]					405					410						415
[5595]	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
[5596]				420						425				430		
[5597]	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys		
[5598]			435					440					445			
[5599]	<210> 330															
[5600]	<211> 214															
[5601]	<212> PRT															
[5602]	<213> 人工序列															
[5603]	<220>															
[5604]	<223> 合成序列															
[5605]	<400> 330															
[5606]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[5607]	1				5					10					15	
[5608]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Asp	Asn	Leu	Tyr	Ser	Asn
[5609]				20					25					30		
[5610]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Val
[5611]				35					40					45		
[5612]	Tyr	Asp	Ala	Thr	Asn	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[5613]		50					55					60				
[5614]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[5615]	65					70					75					80

[5616]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
[5617]	85 90 95
[5618]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[5619]	100 105 110
[5620]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[5621]	115 120 125
[5622]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[5623]	130 135 140
[5624]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[5625]	145 150 155 160
[5626]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[5627]	165 170 175
[5628]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[5629]	180 185 190
[5630]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[5631]	195 200 205
[5632]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[5633]	210
[5634]	<210> 331
[5635]	<211> 450
[5636]	<212> PRT
[5637]	<213> 人工序列
[5638]	<220>
[5639]	<223> 合成序列
[5640]	<400> 331
[5641]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[5642]	1 5 10 15
[5643]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser Gly Tyr
[5644]	20 25 30
[5645]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[5646]	35 40 45
[5647]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[5648]	50 55 60
[5649]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[5650]	65 70 75 80
[5651]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[5652]	85 90 95
[5653]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln
[5654]	100 105 110

[5655]	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
[5656]			115				120					125				
[5657]	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
[5658]			130				135					140				
[5659]	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
[5660]	145					150					155					160
[5661]	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
[5662]				165					170						175	
[5663]	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
[5664]				180					185					190		
[5665]	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
[5666]			195					200				205				
[5667]	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
[5668]			210				215				220					
[5669]	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly
[5670]	225					230				235						240
[5671]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
[5672]				245					250						255	
[5673]	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
[5674]			260					265						270		
[5675]	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
[5676]			275				280					285				
[5677]	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
[5678]			290				295					300				
[5679]	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
[5680]	305				310					315						320
[5681]	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Gly	Ala	Pro	Ile	Glu
[5682]				325					330					335		
[5683]	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
[5684]			340					345						350		
[5685]	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
[5686]			355					360					365			
[5687]	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
[5688]			370				375					380				
[5689]	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
[5690]	385					390					395					400
[5691]	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
[5692]				405					410					415		
[5693]	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His

[5694]	420	425	430
[5695]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[5696]	435	440	445
[5697]	Gly Lys		
[5698]	450		
[5699]	<210> 332		
[5700]	<211> 215		
[5701]	<212> PRT		
[5702]	<213> 人工序列		
[5703]	<220>		
[5704]	<223> 合成序列		
[5705]	<400> 332		
[5706]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly		
[5707]	1 5 10 15		
[5708]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn		
[5709]	20 25 30		
[5710]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
[5711]	35 40 45		
[5712]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
[5713]	50 55 60		
[5714]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser		
[5715]	65 70 75 80		
[5716]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro		
[5717]	85 90 95		
[5718]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala		
[5719]	100 105 110		
[5720]	Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser		
[5721]	115 120 125		
[5722]	Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu		
[5723]	130 135 140		
[5724]	Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser		
[5725]	145 150 155 160		
[5726]	Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu		
[5727]	165 170 175		
[5728]	Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val		
[5729]	180 185 190		
[5730]	Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys		
[5731]	195 200 205		
[5732]	Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		

[5733]	210	215
[5734]	<210> 333	
[5735]	<211> 446	
[5736]	<212> PRT	
[5737]	<213> 人工序列	
[5738]	<220>	
[5739]	<223> 合成序列	
[5740]	<400> 333	
[5741]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[5742]	1 5 10 15	
[5743]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[5744]	20 25 30	
[5745]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile	
[5746]	35 40 45	
[5747]	Gly Glu Ile Ala Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe	
[5748]	50 55 60	
[5749]	Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr	
[5750]	65 70 75 80	
[5751]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[5752]	85 90 95	
[5753]	Ala Arg Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val	
[5754]	100 105 110	
[5755]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala	
[5756]	115 120 125	
[5757]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu	
[5758]	130 135 140	
[5759]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly	
[5760]	145 150 155 160	
[5761]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser	
[5762]	165 170 175	
[5763]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu	
[5764]	180 185 190	
[5765]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr	
[5766]	195 200 205	
[5767]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr	
[5768]	210 215 220	
[5769]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe	
[5770]	225 230 235 240	
[5771]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro	

[5772]		245		250		255
[5773]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val					
[5774]		260		265		270
[5775]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr					
[5776]		275		280		285
[5777]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val					
[5778]		290		295		300
[5779]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys					
[5780]	305		310		315	320
[5781]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser					
[5782]		325		330		335
[5783]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro					
[5784]		340		345		350
[5785]	Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val					
[5786]		355		360		365
[5787]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly					
[5788]		370		375		380
[5789]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp					
[5790]	385		390		395	400
[5791]	Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp					
[5792]		405		410		415
[5793]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His					
[5794]		420		425		430
[5795]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[5796]		435		440		445
[5797]	<210> 334					
[5798]	<211> 214					
[5799]	<212> PRT					
[5800]	<213> 人工序列					
[5801]	<220>					
[5802]	<223> 合成序列					
[5803]	<400> 334					
[5804]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly					
[5805]	1	5		10		15
[5806]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Leu Tyr Ser Asn					
[5807]		20		25		30
[5808]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Val					
[5809]		35		40		45
[5810]	Tyr Asp Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					

[5811]	50	55	60
[5812]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[5813]	65	70	75
[5814]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu		
[5815]	85	90	95
[5816]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[5817]	100	105	110
[5818]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[5819]	115	120	125
[5820]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[5821]	130	135	140
[5822]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[5823]	145	150	155
[5824]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[5825]	165	170	175
[5826]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[5827]	180	185	190
[5828]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[5829]	195	200	205
[5830]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[5831]	210		
[5832]	<210> 335		
[5833]	<211> 450		
[5834]	<212> PRT		
[5835]	<213> 人工序列		
[5836]	<220>		
[5837]	<223> 合成序列		
[5838]	<400> 335		
[5839]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[5840]	1	5	10
[5841]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser Gly Tyr		
[5842]	20	25	30
[5843]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[5844]	35	40	45
[5845]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
[5846]	50	55	60
[5847]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[5848]	65	70	75
[5849]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		

[5850]					85					90						95
[5851]	Ala	Arg	Ser	Gly	Gly	Thr	Lys	Tyr	Gly	Met	Leu	Asp	Val	Trp	Gly	Gln
[5852]					100					105						110
[5853]	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
[5854]					115					120						125
[5855]	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
[5856]					130					135						140
[5857]	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
[5858]					145					150						160
[5859]	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
[5860]					165					170						175
[5861]	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
[5862]					180					185						190
[5863]	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
[5864]					195					200						205
[5865]	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
[5866]					210					215						220
[5867]	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly
[5868]					225					230						240
[5869]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile
[5870]					245					250						255
[5871]	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
[5872]					260					265						270
[5873]	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
[5874]					275					280						285
[5875]	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
[5876]					290					295						300
[5877]	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys
[5878]					305					310						320
[5879]	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Gly	Ala	Pro	Ile	Glu
[5880]					325					330						335
[5881]	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr
[5882]					340					345						350
[5883]	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
[5884]					355					360						365
[5885]	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
[5886]					370					375						380
[5887]	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
[5888]					385					390						400

[5889]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[5890]	405 410 415
[5891]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[5892]	420 425 430
[5893]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[5894]	435 440 445
[5895]	Gly Lys
[5896]	450
[5897]	<210> 336
[5898]	<211> 215
[5899]	<212> PRT
[5900]	<213> 人工序列
[5901]	<220>
[5902]	<223> 合成序列
[5903]	<400> 336
[5904]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[5905]	1 5 10 15
[5906]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
[5907]	20 25 30
[5908]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[5909]	35 40 45
[5910]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[5911]	50 55 60
[5912]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[5913]	65 70 75 80
[5914]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro
[5915]	85 90 95
[5916]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
[5917]	100 105 110
[5918]	Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
[5919]	115 120 125
[5920]	Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
[5921]	130 135 140
[5922]	Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[5923]	145 150 155 160
[5924]	Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[5925]	165 170 175
[5926]	Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[5927]	180 185 190

[5928]	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys
[5929]				195				200					205			
[5930]	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys									
[5931]				210				215								
[5932]	<210>			337												
[5933]	<211>			446												
[5934]	<212>			PRT												
[5935]	<213>			人工序列												
[5936]	<220>															
[5937]	<223>			合成序列												
[5938]	<400>			337												
[5939]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[5940]	1			5						10					15	
[5941]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
[5942]				20						25					30	
[5943]	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Ile
[5944]				35						40					45	
[5945]	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Thr	Asn	Gly	Arg	Thr	Asn	Tyr	Ile	Glu	Lys	Phe
[5946]				50						55					60	
[5947]	Lys	Ser	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr
[5948]	65					70					75					80
[5949]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[5950]					85					90						95
[5951]	Ala	Arg	Gly	Thr	Arg	Ala	Tyr	His	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val
[5952]				100						105					110	
[5953]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
[5954]				115						120					125	
[5955]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
[5956]				130						135					140	
[5957]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
[5958]	145					150					155					160
[5959]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[5960]					165						170					175
[5961]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[5962]					180						185					190
[5963]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
[5964]					195					200					205	
[5965]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
[5966]				210						215						220

[5967]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe		
[5968]	225	230	235 240
[5969]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
[5970]		245	250 255
[5971]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
[5972]		260	265 270
[5973]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
[5974]		275	280 285
[5975]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[5976]		290	295 300
[5977]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[5978]	305	310	315 320
[5979]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
[5980]		325	330 335
[5981]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
[5982]		340	345 350
[5983]	Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val		
[5984]		355	360 365
[5985]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
[5986]		370	375 380
[5987]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[5988]	385	390	395 400
[5989]	Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[5990]		405	410 415
[5991]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[5992]		420	425 430
[5993]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[5994]		435	440 445
[5995]	<210>	338	
[5996]	<211>	214	
[5997]	<212>	PRT	
[5998]	<213>	人工序列	
[5999]	<220>		
[6000]	<223>	合成序列	
[6001]	<400>	338	
[6002]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[6003]	1	5	10 15
[6004]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Leu Tyr Ser Asn		
[6005]		20	25 30

[6006]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Val
[6007]			35					40					45			
[6008]	Tyr	Asp	Ala	Thr	Asn	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[6009]			50				55					60				
[6010]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[6011]	65					70					75				80	
[6012]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Phe	Ala	Gly	Thr	Pro	Leu
[6013]					85					90					95	
[6014]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
[6015]				100					105					110		
[6016]	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
[6017]				115				120					125			
[6018]	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
[6019]			130				135					140				
[6020]	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
[6021]	145					150					155				160	
[6022]	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
[6023]					165					170					175	
[6024]	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
[6025]				180					185					190		
[6026]	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
[6027]			195					200					205			
[6028]	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
[6029]			210													
[6030]	<210>	339														
[6031]	<211>	450														
[6032]	<212>	PRT														
[6033]	<213>	人工序列														
[6034]	<220>															
[6035]	<223>	合成序列														
[6036]	<400>	339														
[6037]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
[6038]	1				5					10				15		
[6039]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Leu	Ser	Gly	Tyr
[6040]				20					25					30		
[6041]	Gly	Val	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[6042]			35					40					45			
[6043]	Gly	Asn	Ile	Ile	Pro	Gly	Phe	Gly	Thr	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[6044]			50				55					60				

[6045]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[6046]	65 70 75 80
[6047]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6048]	85 90 95
[6049]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln
[6050]	100 105 110
[6051]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[6052]	115 120 125
[6053]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
[6054]	130 135 140
[6055]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[6056]	145 150 155 160
[6057]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[6058]	165 170 175
[6059]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[6060]	180 185 190
[6061]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
[6062]	195 200 205
[6063]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
[6064]	210 215 220
[6065]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
[6066]	225 230 235 240
[6067]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
[6068]	245 250 255
[6069]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
[6070]	260 265 270
[6071]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
[6072]	275 280 285
[6073]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
[6074]	290 295 300
[6075]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[6076]	305 310 315 320
[6077]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu
[6078]	325 330 335
[6079]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[6080]	340 345 350
[6081]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[6082]	355 360 365
[6083]	Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

[6084]	370	375	380
[6085]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
[6086]	385	390	395 400
[6087]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
[6088]	405	410	415
[6089]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
[6090]	420	425	430
[6091]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro		
[6092]	435	440	445
[6093]	Gly Lys		
[6094]	450		
[6095]	<210> 340		
[6096]	<211> 215		
[6097]	<212> PRT		
[6098]	<213> 人工序列		
[6099]	<220>		
[6100]	<223> 合成序列		
[6101]	<400> 340		
[6102]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly		
[6103]	1 5 10 15		
[6104]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn		
[6105]	20 25 30		
[6106]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
[6107]	35 40 45		
[6108]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
[6109]	50 55 60		
[6110]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser		
[6111]	65 70 75 80		
[6112]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro		
[6113]	85 90 95		
[6114]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala		
[6115]	100 105 110		
[6116]	Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser		
[6117]	115 120 125		
[6118]	Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu		
[6119]	130 135 140		
[6120]	Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser		
[6121]	145 150 155 160		
[6122]	Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu		

[6123]					165					170						175
[6124]	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val
[6125]						180										190
[6126]	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys
[6127]						195										205
[6128]	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys									
[6129]						210										215
[6130]	<210>															341
[6131]	<211>															446
[6132]	<212>															PRT
[6133]	<213>															人工序列
[6134]	<220>															
[6135]	<223>															合成序列
[6136]	<400>															341
[6137]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[6138]	1					5						10				15
[6139]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
[6140]						20						25				30
[6141]	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Ile
[6142]						35						40				45
[6143]	Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Thr	Asn	Gly	Arg	Thr	Asn	Tyr	Ile	Glu	Lys	Phe
[6144]						50						55				60
[6145]	Lys	Ser	Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ala	Ser	Thr	Ala	Tyr
[6146]	65						70					75				80
[6147]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[6148]						85						90				95
[6149]	Ala	Arg	Gly	Thr	Arg	Ala	Tyr	His	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val
[6150]						100						105				110
[6151]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
[6152]						115						120				125
[6153]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
[6154]						130						135				140
[6155]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
[6156]	145						150					155				160
[6157]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[6158]						165						170				175
[6159]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[6160]						180						185				190
[6161]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr

[6162]	195	200	205
[6163]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr		
[6164]	210	215	220
[6165]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe		
[6166]	225	230	235
[6167]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro		
[6168]	245	250	255
[6169]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
[6170]	260	265	270
[6171]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
[6172]	275	280	285
[6173]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
[6174]	290	295	300
[6175]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
[6176]	305	310	315
[6177]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
[6178]	325	330	335
[6179]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
[6180]	340	345	350
[6181]	Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val		
[6182]	355	360	365
[6183]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
[6184]	370	375	380
[6185]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
[6186]	385	390	395
[6187]	Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
[6188]	405	410	415
[6189]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
[6190]	420	425	430
[6191]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[6192]	435	440	445
[6193]	<210> 342		
[6194]	<211> 214		
[6195]	<212> PRT		
[6196]	<213> 人工序列		
[6197]	<220>		
[6198]	<223> 合成序列		
[6199]	<400> 342		
[6200]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		

[6201]	1	5	10	15
[6202]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Leu Tyr Ser Asn			
[6203]	20	25	30	
[6204]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Val			
[6205]	35	40	45	
[6206]	Tyr Asp Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[6207]	50	55	60	
[6208]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[6209]	65	70	75	80
[6210]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Ala Gly Thr Pro Leu			
[6211]	85	90	95	
[6212]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
[6213]	100	105	110	
[6214]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
[6215]	115	120	125	
[6216]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
[6217]	130	135	140	
[6218]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
[6219]	145	150	155	160
[6220]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
[6221]	165	170	175	
[6222]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
[6223]	180	185	190	
[6224]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
[6225]	195	200	205	
[6226]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[6227]	210			
[6228]	<210> 343			
[6229]	<211> 450			
[6230]	<212> PRT			
[6231]	<213> 人工序列			
[6232]	<220>			
[6233]	<223> 合成序列			
[6234]	<400> 343			
[6235]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
[6236]	1	5	10	15
[6237]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser Gly Tyr			
[6238]	20	25	30	
[6239]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			

[6240]	35	40	45
[6241]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
[6242]	50	55	60
[6243]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[6244]	65	70	75
[6245]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[6246]	85	90	95
[6247]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln		
[6248]	100	105	110
[6249]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
[6250]	115	120	125
[6251]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala		
[6252]	130	135	140
[6253]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
[6254]	145	150	155
[6255]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
[6256]	165	170	175
[6257]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
[6258]	180	185	190
[6259]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys		
[6260]	195	200	205
[6261]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
[6262]	210	215	220
[6263]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly		
[6264]	225	230	235
[6265]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile		
[6266]	245	250	255
[6267]	Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
[6268]	260	265	270
[6269]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
[6270]	275	280	285
[6271]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg		
[6272]	290	295	300
[6273]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
[6274]	305	310	315
[6275]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu		
[6276]	325	330	335
[6277]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
[6278]	340	345	350

[6279]	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
[6280]			355					360					365			
[6281]	Trp	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
[6282]			370				375					380				
[6283]	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val
[6284]	385					390				395					400	
[6285]	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
[6286]				405					410					415		
[6287]	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
[6288]			420					425					430			
[6289]	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro
[6290]			435				440					445				
[6291]	Gly	Lys														
[6292]		450														
[6293]	<210>	344														
[6294]	<211>	215														
[6295]	<212>	PRT														
[6296]	<213>	人工序列														
[6297]	<220>															
[6298]	<223>	合成序列														
[6299]	<400>	344														
[6300]	Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly
[6301]	1			5					10					15		
[6302]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
[6303]			20					25					30			
[6304]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[6305]		35					40					45				
[6306]	Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[6307]	50					55					60					
[6308]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
[6309]	65				70					75					80	
[6310]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Leu	Ile	Leu	Trp	Pro	Pro
[6311]				85					90					95		
[6312]	Arg	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala
[6313]			100					105					110			
[6314]	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser
[6315]			115					120				125				
[6316]	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu
[6317]		130					135					140				

[6318]	Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
[6319]	145 150 155 160
[6320]	Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
[6321]	165 170 175
[6322]	Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
[6323]	180 185 190
[6324]	Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
[6325]	195 200 205
[6326]	Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[6327]	210 215
[6328]	<210> 345
[6329]	<211> 108
[6330]	<212> PRT
[6331]	<213> 人工序列
[6332]	<220>
[6333]	<223> 合成序列
[6334]	<400> 345
[6335]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[6336]	1 5 10 15
[6337]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
[6338]	20 25 30
[6339]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[6340]	35 40 45
[6341]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[6342]	50 55 60
[6343]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[6344]	65 70 75 80
[6345]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro
[6346]	85 90 95
[6347]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[6348]	100 105
[6349]	<210> 346
[6350]	<211> 108
[6351]	<212> PRT
[6352]	<213> 人工序列
[6353]	<220>
[6354]	<223> 合成序列
[6355]	<400> 346
[6356]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

[6357]	1	5	10	15
[6358]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn			
[6359]	20	25	30	
[6360]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
[6361]	35	40	45	
[6362]	Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
[6363]	50	55	60	
[6364]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser			
[6365]	65	70	75	80
[6366]	Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro			
[6367]	85	90	95	
[6368]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[6369]	100	105		
[6370]	<210> 347			
[6371]	<211> 108			
[6372]	<212> PRT			
[6373]	<213> 人工序列			
[6374]	<220>			
[6375]	<223> 合成序列			
[6376]	<400> 347			
[6377]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly			
[6378]	1	5	10	15
[6379]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn			
[6380]	20	25	30	
[6381]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
[6382]	35	40	45	
[6383]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Tyr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
[6384]	50	55	60	
[6385]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser			
[6386]	65	70	75	80
[6387]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro			
[6388]	85	90	95	
[6389]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[6390]	100	105		
[6391]	<210> 348			
[6392]	<211> 108			
[6393]	<212> PRT			
[6394]	<213> 人工序列			
[6395]	<220>			

[6396]	<223>	合成序列
[6397]	<400>	348
[6398]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[6399]	1 5 10 15	
[6400]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn	
[6401]	20 25 30	
[6402]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[6403]	35 40 45	
[6404]	Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[6405]	50 55 60	
[6406]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[6407]	65 70 75 80	
[6408]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro	
[6409]	85 90 95	
[6410]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[6411]	100 105	
[6412]	<210>	349
[6413]	<211>	108
[6414]	<212>	PRT
[6415]	<213>	人工序列
[6416]	<220>	
[6417]	<223>	合成序列
[6418]	<400>	349
[6419]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[6420]	1 5 10 15	
[6421]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn	
[6422]	20 25 30	
[6423]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[6424]	35 40 45	
[6425]	Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[6426]	50 55 60	
[6427]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[6428]	65 70 75 80	
[6429]	Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro	
[6430]	85 90 95	
[6431]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[6432]	100 105	
[6433]	<210>	350
[6434]	<211>	108

[6435]	<212>	PRT
[6436]	<213>	人工序列
[6437]	<220>	
[6438]	<223>	合成序列
[6439]	<400>	350
[6440]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[6441]	1 5 10 15	
[6442]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn	
[6443]	20 25 30	
[6444]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[6445]	35 40 45	
[6446]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Tyr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[6447]	50 55 60	
[6448]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[6449]	65 70 75 80	
[6450]	Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro	
[6451]	85 90 95	
[6452]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[6453]	100 105	
[6454]	<210>	351
[6455]	<211>	108
[6456]	<212>	PRT
[6457]	<213>	人工序列
[6458]	<220>	
[6459]	<223>	合成序列
[6460]	<400>	351
[6461]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[6462]	1 5 10 15	
[6463]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn	
[6464]	20 25 30	
[6465]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[6466]	35 40 45	
[6467]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Tyr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[6468]	50 55 60	
[6469]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[6470]	65 70 75 80	
[6471]	Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro	
[6472]	85 90 95	
[6473]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	

[6474]		100		105
[6475]	<210>	352		
[6476]	<211>	120		
[6477]	<212>	PRT		
[6478]	<213>	人工序列		
[6479]	<220>			
[6480]	<223>	合成序列		
[6481]	<400>	352		
[6482]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
[6483]	1	5	10	15
[6484]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser His Tyr			
[6485]		20	25	30
[6486]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[6487]		35	40	45
[6488]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Ile Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
[6489]		50	55	60
[6490]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[6491]	65	70	75	80
[6492]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[6493]		85	90	95
[6494]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln			
[6495]		100	105	110
[6496]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[6497]		115	120	
[6498]	<210>	353		
[6499]	<211>	120		
[6500]	<212>	PRT		
[6501]	<213>	人工序列		
[6502]	<220>			
[6503]	<223>	合成序列		
[6504]	<400>	353		
[6505]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
[6506]	1	5	10	15
[6507]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser His Tyr			
[6508]		20	25	30
[6509]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[6510]		35	40	45
[6511]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Ile Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
[6512]		50	55	60

[6513]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[6514]	65 70 75 80
[6515]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6516]	85 90 95
[6517]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln
[6518]	100 105 110
[6519]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[6520]	115 120
[6521]	<210> 354
[6522]	<211> 120
[6523]	<212> PRT
[6524]	<213> 人工序列
[6525]	<220>
[6526]	<223> 合成序列
[6527]	<400> 354
[6528]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[6529]	1 5 10 15
[6530]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser His Tyr
[6531]	20 25 30
[6532]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[6533]	35 40 45
[6534]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Ile Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[6535]	50 55 60
[6536]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[6537]	65 70 75 80
[6538]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6539]	85 90 95
[6540]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln
[6541]	100 105 110
[6542]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[6543]	115 120
[6544]	<210> 355
[6545]	<211> 120
[6546]	<212> PRT
[6547]	<213> 人工序列
[6548]	<220>
[6549]	<223> 合成序列
[6550]	<400> 355
[6551]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

[6552]	1	5	10	15
[6553]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser His Tyr			
[6554]	20	25	30	
[6555]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[6556]	35	40	45	
[6557]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Ile Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
[6558]	50	55	60	
[6559]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[6560]	65	70	75	80
[6561]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[6562]	85	90	95	
[6563]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln			
[6564]	100	105	110	
[6565]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[6566]	115	120		
[6567]	<210> 356			
[6568]	<211> 120			
[6569]	<212> PRT			
[6570]	<213> 人工序列			
[6571]	<220>			
[6572]	<223> 合成序列			
[6573]	<400> 356			
[6574]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
[6575]	1	5	10	15
[6576]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser His Tyr			
[6577]	20	25	30	
[6578]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[6579]	35	40	45	
[6580]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Ile Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe			
[6581]	50	55	60	
[6582]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
[6583]	65	70	75	80
[6584]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[6585]	85	90	95	
[6586]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Gln Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln			
[6587]	100	105	110	
[6588]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[6589]	115	120		
[6590]	<210> 357			

[6591]	<211>	120
[6592]	<212>	PRT
[6593]	<213>	人工序列
[6594]	<220>	
[6595]	<223>	合成序列
[6596]	<400>	357
[6597]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[6598]	1	5 10 15
[6599]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser His Tyr	
[6600]	20	25 30
[6601]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[6602]	35	40 45
[6603]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Ile Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[6604]	50	55 60
[6605]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[6606]	65	70 75 80
[6607]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[6608]	85	90 95
[6609]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Gln Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln	
[6610]	100	105 110
[6611]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	
[6612]	115	120
[6613]	<210>	358
[6614]	<211>	120
[6615]	<212>	PRT
[6616]	<213>	人工序列
[6617]	<220>	
[6618]	<223>	合成序列
[6619]	<400>	358
[6620]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[6621]	1	5 10 15
[6622]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser His Tyr	
[6623]	20	25 30
[6624]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[6625]	35	40 45
[6626]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Ile Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[6627]	50	55 60
[6628]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[6629]	65	70 75 80

[6630]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6631]	85 90 95
[6632]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Glu Leu Asp Val Trp Gly Gln
[6633]	100 105 110
[6634]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[6635]	115 120
[6636]	<210> 359
[6637]	<211> 108
[6638]	<212> PRT
[6639]	<213> 人工序列
[6640]	<220>
[6641]	<223> 合成序列
[6642]	<400> 359
[6643]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[6644]	1 5 10 15
[6645]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
[6646]	20 25 30
[6647]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[6648]	35 40 45
[6649]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Tyr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[6650]	50 55 60
[6651]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[6652]	65 70 75 80
[6653]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro
[6654]	85 90 95
[6655]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[6656]	100 105
[6657]	<210> 360
[6658]	<211> 108
[6659]	<212> PRT
[6660]	<213> 人工序列
[6661]	<220>
[6662]	<223> 合成序列
[6663]	<400> 360
[6664]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[6665]	1 5 10 15
[6666]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
[6667]	20 25 30
[6668]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

[6669]	35	40	45
[6670]	Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
[6671]	50	55	60
[6672]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser		
[6673]	65	70	75
[6674]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro		
[6675]	85	90	95
[6676]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[6677]	100	105	
[6678]	<210> 361		
[6679]	<211> 108		
[6680]	<212> PRT		
[6681]	<213> 人工序列		
[6682]	<220>		
[6683]	<223> 合成序列		
[6684]	<400> 361		
[6685]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly		
[6686]	1	5	10
[6687]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn		
[6688]	20	25	30
[6689]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
[6690]	35	40	45
[6691]	Tyr Gly Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
[6692]	50	55	60
[6693]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser		
[6694]	65	70	75
[6695]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro		
[6696]	85	90	95
[6697]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[6698]	100	105	
[6699]	<210> 362		
[6700]	<211> 108		
[6701]	<212> PRT		
[6702]	<213> 人工序列		
[6703]	<220>		
[6704]	<223> 合成序列		
[6705]	<400> 362		
[6706]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly		
[6707]	1	5	10

[6708]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
[6709]	20 25 30
[6710]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[6711]	35 40 45
[6712]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Tyr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[6713]	50 55 60
[6714]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[6715]	65 70 75 80
[6716]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro
[6717]	85 90 95
[6718]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[6719]	100 105
[6720]	<210> 363
[6721]	<211> 108
[6722]	<212> PRT
[6723]	<213> 人工序列
[6724]	<220>
[6725]	<223> 合成序列
[6726]	<400> 363
[6727]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
[6728]	1 5 10 15
[6729]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
[6730]	20 25 30
[6731]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[6732]	35 40 45
[6733]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[6734]	50 55 60
[6735]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[6736]	65 70 75 80
[6737]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro
[6738]	85 90 95
[6739]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[6740]	100 105
[6741]	<210> 364
[6742]	<211> 108
[6743]	<212> PRT
[6744]	<213> 人工序列
[6745]	<220>
[6746]	<223> 合成序列

282

[6786]	<213>	人工序列
[6787]	<220>	
[6788]	<223>	合成序列
[6789]	<400>	366
[6790]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[6791]	1 5 10 15	
[6792]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn	
[6793]	20 25 30	
[6794]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[6795]	35 40 45	
[6796]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[6797]	50 55 60	
[6798]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[6799]	65 70 75 80	
[6800]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro	
[6801]	85 90 95	
[6802]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[6803]	100 105	
[6804]	<210>	367
[6805]	<211>	120
[6806]	<212>	PRT
[6807]	<213>	人工序列
[6808]	<220>	
[6809]	<223>	合成序列
[6810]	<400>	367
[6811]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[6812]	1 5 10 15	
[6813]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Lys Gly Tyr	
[6814]	20 25 30	
[6815]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[6816]	35 40 45	
[6817]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[6818]	50 55 60	
[6819]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
[6820]	65 70 75 80	
[6821]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[6822]	85 90 95	
[6823]	Ala Arg Gly Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln	
[6824]	100 105 110	

[6825]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[6826]	115 120
[6827]	<210> 368
[6828]	<211> 120
[6829]	<212> PRT
[6830]	<213> 人工序列
[6831]	<220>
[6832]	<223> 合成序列
[6833]	<400> 368
[6834]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[6835]	1 5 10 15
[6836]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Lys Gly Tyr
[6837]	20 25 30
[6838]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[6839]	35 40 45
[6840]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[6841]	50 55 60
[6842]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[6843]	65 70 75 80
[6844]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6845]	85 90 95
[6846]	Ala Arg Gly Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln
[6847]	100 105 110
[6848]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[6849]	115 120
[6850]	<210> 369
[6851]	<211> 120
[6852]	<212> PRT
[6853]	<213> 人工序列
[6854]	<220>
[6855]	<223> 合成序列
[6856]	<400> 369
[6857]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[6858]	1 5 10 15
[6859]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser Gly Tyr
[6860]	20 25 30
[6861]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[6862]	35 40 45
[6863]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

[6864]	50	55	60
[6865]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[6866]	65	70	75 80
[6867]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[6868]	85	90	95
[6869]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln		
[6870]	100	105	110
[6871]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser		
[6872]	115	120	
[6873]	<210> 370		
[6874]	<211> 120		
[6875]	<212> PRT		
[6876]	<213> 人工序列		
[6877]	<220>		
[6878]	<223> 合成序列		
[6879]	<400> 370		
[6880]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[6881]	1	5	10 15
[6882]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser Gly Tyr		
[6883]	20	25	30
[6884]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[6885]	35	40	45
[6886]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
[6887]	50	55	60
[6888]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[6889]	65	70	75 80
[6890]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[6891]	85	90	95
[6892]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln		
[6893]	100	105	110
[6894]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser		
[6895]	115	120	
[6896]	<210> 371		
[6897]	<211> 120		
[6898]	<212> PRT		
[6899]	<213> 人工序列		
[6900]	<220>		
[6901]	<223> 合成序列		
[6902]	<400> 371		

[6903]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[6904]	1 5 10 15
[6905]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Asn Gly Tyr
[6906]	20 25 30
[6907]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[6908]	35 40 45
[6909]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[6910]	50 55 60
[6911]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[6912]	65 70 75 80
[6913]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6914]	85 90 95
[6915]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln
[6916]	100 105 110
[6917]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[6918]	115 120
[6919]	<210> 372
[6920]	<211> 120
[6921]	<212> PRT
[6922]	<213> 人工序列
[6923]	<220>
[6924]	<223> 合成序列
[6925]	<400> 372
[6926]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[6927]	1 5 10 15
[6928]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser Gly Tyr
[6929]	20 25 30
[6930]	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[6931]	35 40 45
[6932]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[6933]	50 55 60
[6934]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[6935]	65 70 75 80
[6936]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[6937]	85 90 95
[6938]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln
[6939]	100 105 110
[6940]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[6941]	115 120

[6942]	<210>	373	
[6943]	<211>	120	
[6944]	<212>	PRT	
[6945]	<213>	人工序列	
[6946]	<220>		
[6947]	<223>	合成序列	
[6948]	<400>	373	
[6949]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[6950]	1	5	10 15
[6951]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser Gly Tyr		
[6952]		20	25 30
[6953]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[6954]		35	40 45
[6955]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
[6956]		50	55 60
[6957]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
[6958]	65	70	75 80
[6959]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[6960]		85	90 95
[6961]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Trp Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln		
[6962]		100	105 110
[6963]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser		
[6964]		115	120
[6965]	<210>	374	
[6966]	<211>	120	
[6967]	<212>	PRT	
[6968]	<213>	人工序列	
[6969]	<220>		
[6970]	<223>	合成序列	
[6971]	<400>	374	
[6972]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
[6973]	1	5	10 15
[6974]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser Gly Tyr		
[6975]		20	25 30
[6976]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[6977]		35	40 45
[6978]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
[6979]		50	55 60
[6980]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		

[6981]	65	70	75	80
[6982]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[6983]		85	90	95
[6984]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Glu Leu Asp Val Trp Gly Gln			
[6985]		100	105	110
[6986]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[6987]		115	120	
[6988]	<210> 375			
[6989]	<211> 7			
[6990]	<212> PRT			
[6991]	<213> 人工序列			
[6992]	<220>			
[6993]	<223> 合成序列			
[6994]	<400> 375			
[6995]	Gly Ala Ser Thr Arg Ala Tyr			
[6996]	1	5		
[6997]	<210> 376			
[6998]	<211> 9			
[6999]	<212> PRT			
[7000]	<213> 人工序列			
[7001]	<220>			
[7002]	<223> 合成序列			
[7003]	<400> 376			
[7004]	Gly Thr Leu Ser His Tyr Gly Val Ser			
[7005]	1	5		
[7006]	<210> 377			
[7007]	<211> 17			
[7008]	<212> PRT			
[7009]	<213> 人工序列			
[7010]	<220>			
[7011]	<223> 合成序列			
[7012]	<400> 377			
[7013]	Asn Ile Ile Pro Gly Ile Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln			
[7014]	1	5	10	15
[7015]	Gly			
[7016]	<210> 378			
[7017]	<211> 13			
[7018]	<212> PRT			
[7019]	<213> 人工序列			

[7020]	<220>
[7021]	<223> 合成序列
[7022]	<400> 378
[7023]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Gln Tyr Gly Met Leu Asp Val
[7024]	1 5 10
[7025]	<210> 379
[7026]	<211> 13
[7027]	<212> PRT
[7028]	<213> 人工序列
[7029]	<220>
[7030]	<223> 合成序列
[7031]	<400> 379
[7032]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Glu Leu Asp Val
[7033]	1 5 10
[7034]	<210> 380
[7035]	<211> 9
[7036]	<212> PRT
[7037]	<213> 人工序列
[7038]	<220>
[7039]	<223> 合成序列
[7040]	<400> 380
[7041]	Gly Thr Leu Lys Gly Tyr Gly Val Ser
[7042]	1 5
[7043]	<210> 381
[7044]	<211> 9
[7045]	<212> PRT
[7046]	<213> 人工序列
[7047]	<220>
[7048]	<223> 合成序列
[7049]	<400> 381
[7050]	Gly Thr Leu Asn Gly Tyr Gly Val Ser
[7051]	1 5
[7052]	<210> 382
[7053]	<211> 9
[7054]	<212> PRT
[7055]	<213> 人工序列
[7056]	<220>
[7057]	<223> 合成序列
[7058]	<400> 382

[7059]	Gly Thr Leu Ser Gly Tyr Gly Met Ser
[7060]	1 5
[7061]	<210> 383
[7062]	<211> 17
[7063]	<212> PRT
[7064]	<213> 人工序列
[7065]	<220>
[7066]	<223> 合成序列
[7067]	<400> 383
[7068]	Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Val Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[7069]	1 5 10 15
[7070]	Gly
[7071]	<210> 384
[7072]	<211> 13
[7073]	<212> PRT
[7074]	<213> 人工序列
[7075]	<220>
[7076]	<223> 合成序列
[7077]	<400> 384
[7078]	Ala Arg Gly Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val
[7079]	1 5 10
[7080]	<210> 385
[7081]	<211> 13
[7082]	<212> PRT
[7083]	<213> 人工序列
[7084]	<220>
[7085]	<223> 合成序列
[7086]	<400> 385
[7087]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Trp Gly Met Leu Asp Val
[7088]	1 5 10
[7089]	<210> 386
[7090]	<211> 501
[7091]	<212> PRT
[7092]	<213> 小鼠属种
[7093]	<400> 386
[7094]	Met Ala Pro Ala Leu His Trp Leu Leu Leu Trp Val Gly Ser Gly Met
[7095]	1 5 10 15
[7096]	Leu Pro Ala Gln Gly Thr His Leu Gly Ile Arg Leu Pro Leu Arg Ser
[7097]	20 25 30

[7098]	Gly	Leu	Ala	Gly	Pro	Pro	Leu	Gly	Leu	Arg	Leu	Pro	Arg	Glu	Thr	Asp
[7099]			35					40					45			
[7100]	Glu	Glu	Ser	Glu	Glu	Pro	Gly	Arg	Arg	Gly	Ser	Phe	Val	Glu	Met	Val
[7101]			50					55					60			
[7102]	Asp	Asn	Leu	Arg	Gly	Lys	Ser	Gly	Gln	Gly	Tyr	Tyr	Val	Glu	Met	Thr
[7103]	65					70					75					80
[7104]	Val	Gly	Ser	Pro	Pro	Gln	Thr	Leu	Asn	Ile	Leu	Val	Asp	Thr	Gly	Ser
[7105]					85					90					95	
[7106]	Ser	Asn	Phe	Ala	Val	Gly	Ala	Ala	Pro	His	Pro	Phe	Leu	His	Arg	Tyr
[7107]				100					105					110		
[7108]	Tyr	Gln	Arg	Gln	Leu	Ser	Ser	Thr	Tyr	Arg	Asp	Leu	Arg	Lys	Gly	Val
[7109]				115					120					125		
[7110]	Tyr	Val	Pro	Tyr	Thr	Gln	Gly	Lys	Trp	Glu	Gly	Glu	Leu	Gly	Thr	Asp
[7111]			130					135						140		
[7112]	Leu	Val	Ser	Ile	Pro	His	Gly	Pro	Asn	Val	Thr	Val	Arg	Ala	Asn	Ile
[7113]	145						150					155				160
[7114]	Ala	Ala	Ile	Thr	Glu	Ser	Asp	Lys	Phe	Phe	Ile	Asn	Gly	Ser	Asn	Trp
[7115]						165					170					175
[7116]	Glu	Gly	Ile	Leu	Gly	Leu	Ala	Tyr	Ala	Glu	Ile	Ala	Arg	Pro	Asp	Asp
[7117]						180					185				190	
[7118]	Ser	Leu	Glu	Pro	Phe	Phe	Asp	Ser	Leu	Val	Lys	Gln	Thr	His	Ile	Pro
[7119]						195				200				205		
[7120]	Asn	Ile	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Cys	Gly	Ala	Gly	Phe	Pro	Leu	Asn	Gln
[7121]						210					215			220		
[7122]	Thr	Glu	Ala	Leu	Ala	Ser	Val	Gly	Gly	Ser	Met	Ile	Ile	Gly	Gly	Ile
[7123]	225						230					235				240
[7124]	Asp	His	Ser	Leu	Tyr	Thr	Gly	Ser	Leu	Trp	Tyr	Thr	Pro	Ile	Arg	Arg
[7125]						245					250					255
[7126]	Glu	Trp	Tyr	Tyr	Glu	Val	Ile	Ile	Val	Arg	Val	Glu	Ile	Asn	Gly	Gln
[7127]						260					265				270	
[7128]	Asp	Leu	Lys	Met	Asp	Cys	Lys	Glu	Tyr	Asn	Tyr	Asp	Lys	Ser	Ile	Val
[7129]						275					280			285		
[7130]	Asp	Ser	Gly	Thr	Thr	Asn	Leu	Arg	Leu	Pro	Lys	Lys	Val	Phe	Glu	Ala
[7131]						290					295			300		
[7132]	Ala	Val	Lys	Ser	Ile	Lys	Ala	Ala	Ser	Ser	Thr	Glu	Lys	Phe	Pro	Asp
[7133]	305						310					315				320
[7134]	Gly	Phe	Trp	Leu	Gly	Glu	Gln	Leu	Val	Cys	Trp	Gln	Ala	Gly	Thr	Thr
[7135]						325					330				335	
[7136]	Pro	Trp	Asn	Ile	Phe	Pro	Val	Ile	Ser	Leu	Tyr	Leu	Met	Gly	Glu	Val

[7137]	340							345							350													
[7138]	Thr	Asn	Gln	Ser	Phe	Arg	Ile	Thr	Ile	Leu	Pro	Gln	Gln	Tyr	Leu	Arg												
[7139]	355							360							365													
[7140]	Pro	Val	Glu	Asp	Val	Ala	Thr	Ser	Gln	Asp	Asp	Cys	Tyr	Lys	Phe	Ala												
[7141]	370							375							380													
[7142]	Val	Ser	Gln	Ser	Ser	Thr	Gly	Thr	Val	Met	Gly	Ala	Val	Ile	Met	Glu												
[7143]	385							390							395							400						
[7144]	Gly	Phe	Tyr	Val	Val	Phe	Asp	Arg	Ala	Arg	Lys	Arg	Ile	Gly	Phe	Ala												
[7145]	405							410							415													
[7146]	Val	Ser	Ala	Cys	His	Val	His	Asp	Glu	Phe	Arg	Thr	Ala	Ala	Val	Glu												
[7147]	420							425							430													
[7148]	Gly	Pro	Phe	Val	Thr	Ala	Asp	Met	Glu	Asp	Cys	Gly	Tyr	Asn	Ile	Pro												
[7149]	435							440							445													
[7150]	Gln	Thr	Asp	Glu	Ser	Thr	Leu	Met	Thr	Ile	Ala	Tyr	Val	Met	Ala	Ala												
[7151]	450							455							460													
[7152]	Ile	Cys	Ala	Leu	Phe	Met	Leu	Pro	Leu	Cys	Leu	Met	Val	Cys	Gln	Trp												
[7153]	465							470							475							480						
[7154]	Arg	Cys	Leu	Arg	Cys	Leu	Arg	His	Gln	His	Asp	Asp	Phe	Ala	Asp	Asp												
[7155]	485							490							495													
[7156]	Ile	Ser	Leu	Leu	Lys																							
[7157]	500																											
[7158]	<210>	387																										
[7159]	<211>	467																										
[7160]	<212>	PRT																										
[7161]	<213>	小鼠属种																										
[7162]	<400>	387																										
[7163]	Met	Ala	Pro	Ala	Leu	His	Trp	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Gly	Ser	Gly	Met												
[7164]	1	5							10							15												
[7165]	Leu	Pro	Ala	Gln	Gly	Thr	His	Leu	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Leu	Arg	Ser												
[7166]	20							25							30													
[7167]	Gly	Leu	Ala	Gly	Pro	Pro	Leu	Gly	Leu	Arg	Leu	Pro	Arg	Glu	Thr	Asp												
[7168]	35							40							45													
[7169]	Glu	Glu	Ser	Glu	Glu	Pro	Gly	Arg	Arg	Gly	Ser	Phe	Val	Glu	Met	Val												
[7170]	50							55							60													
[7171]	Asp	Asn	Leu	Arg	Gly	Lys	Ser	Gly	Gln	Gly	Tyr	Tyr	Val	Glu	Met	Thr												
[7172]	65							70							75							80						
[7173]	Val	Gly	Ser	Pro	Pro	Gln	Thr	Leu	Asn	Ile	Leu	Val	Asp	Thr	Gly	Ser												
[7174]	85							90							95													
[7175]	Ser	Asn	Phe	Ala	Val	Gly	Ala	Ala	Pro	His	Pro	Phe	Leu	His	Arg	Tyr												

[7176]	100	105	110
[7177]	Tyr Gln Arg Gln Leu Ser Ser Thr Tyr Arg Asp Leu Arg Lys Gly Val		
[7178]	115	120	125
[7179]	Tyr Val Pro Tyr Thr Gln Gly Lys Trp Glu Gly Glu Leu Gly Thr Asp		
[7180]	130	135	140
[7181]	Leu Val Ser Ile Pro His Gly Pro Asn Val Thr Val Arg Ala Asn Ile		
[7182]	145	150	155
[7183]	Ala Ala Ile Thr Glu Ser Asp Lys Phe Phe Ile Asn Gly Ser Asn Trp		
[7184]	165	170	175
[7185]	Glu Gly Ile Leu Gly Leu Ala Tyr Ala Glu Ile Ala Arg Pro Asp Asp		
[7186]	180	185	190
[7187]	Ser Leu Glu Pro Phe Phe Asp Ser Leu Val Lys Gln Thr His Ile Pro		
[7188]	195	200	205
[7189]	Asn Ile Phe Ser Leu Gln Leu Cys Gly Ala Gly Phe Pro Leu Asn Gln		
[7190]	210	215	220
[7191]	Thr Glu Ala Leu Ala Ser Val Gly Gly Ser Met Ile Ile Gly Gly Ile		
[7192]	225	230	235
[7193]	Asp His Ser Leu Tyr Thr Gly Ser Leu Trp Tyr Thr Pro Ile Arg Arg		
[7194]	245	250	255
[7195]	Glu Trp Tyr Tyr Glu Val Ile Ile Val Arg Val Glu Ile Asn Gly Gln		
[7196]	260	265	270
[7197]	Asp Leu Lys Met Asp Cys Lys Glu Thr Glu Lys Phe Pro Asp Gly Phe		
[7198]	275	280	285
[7199]	Trp Leu Gly Glu Gln Leu Val Cys Trp Gln Ala Gly Thr Thr Pro Trp		
[7200]	290	295	300
[7201]	Asn Ile Phe Pro Val Ile Ser Leu Tyr Leu Met Gly Glu Val Thr Asn		
[7202]	305	310	315
[7203]	Gln Ser Phe Arg Ile Thr Ile Leu Pro Gln Gln Tyr Leu Arg Pro Val		
[7204]	325	330	335
[7205]	Glu Asp Val Ala Thr Ser Gln Asp Asp Cys Tyr Lys Phe Ala Val Ser		
[7206]	340	345	350
[7207]	Gln Ser Ser Thr Gly Thr Val Met Gly Ala Val Ile Met Glu Gly Phe		
[7208]	355	360	365
[7209]	Tyr Val Val Phe Asp Arg Ala Arg Lys Arg Ile Gly Phe Ala Val Ser		
[7210]	370	375	380
[7211]	Ala Cys His Val His Asp Glu Phe Arg Thr Ala Ala Val Glu Gly Pro		
[7212]	385	390	395
[7213]	Phe Val Thr Ala Asp Met Glu Asp Cys Gly Tyr Asn Ile Pro Gln Thr		
[7214]	405	410	415

[7215]	Asp	Glu	Ser	Thr	Leu	Met	Thr	Ile	Ala	Tyr	Val	Met	Ala	Ala	Ile	Cys
[7216]					420				425						430	
[7217]	Ala	Leu	Phe	Met	Leu	Pro	Leu	Cys	Leu	Met	Val	Cys	Gln	Trp	Arg	Cys
[7218]					435				440						445	
[7219]	Leu	Arg	Cys	Leu	Arg	His	Gln	His	Asp	Asp	Phe	Ala	Asp	Asp	Ile	Ser
[7220]					450				455						460	
[7221]	Leu	Leu	Lys													
[7222]	465															
[7223]	<210>	388														
[7224]	<211>	460														
[7225]	<212>	PRT														
[7226]	<213>	人工序列														
[7227]	<220>															
[7228]	<223>	合成序列														
[7229]	<400>	388														
[7230]	Met	Ala	Gln	Ala	Leu	Pro	Trp	Leu	Leu	Leu	Trp	Met	Gly	Ala	Gly	Val
[7231]	1				5					10					15	
[7232]	Leu	Pro	Ala	His	Gly	Thr	Gln	His	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Leu	Arg	Ser
[7233]					20					25					30	
[7234]	Gly	Leu	Gly	Gly	Ala	Pro	Leu	Gly	Leu	Arg	Leu	Pro	Arg	Glu	Thr	Asp
[7235]					35					40					45	
[7236]	Glu	Glu	Pro	Glu	Glu	Pro	Gly	Arg	Arg	Gly	Ser	Phe	Val	Glu	Met	Val
[7237]					50					55					60	
[7238]	Asp	Asn	Leu	Arg	Gly	Lys	Ser	Gly	Gln	Gly	Tyr	Tyr	Val	Glu	Met	Thr
[7239]	65					70					75				80	
[7240]	Val	Gly	Ser	Pro	Pro	Gln	Thr	Leu	Asn	Ile	Leu	Val	Asp	Thr	Gly	Ser
[7241]					85					90					95	
[7242]	Ser	Asn	Phe	Ala	Val	Gly	Ala	Ala	Pro	His	Pro	Phe	Leu	His	Arg	Tyr
[7243]					100					105					110	
[7244]	Tyr	Gln	Arg	Gln	Leu	Ser	Ser	Thr	Tyr	Arg	Asp	Leu	Arg	Lys	Gly	Val
[7245]					115					120					125	
[7246]	Tyr	Val	Pro	Tyr	Thr	Gln	Gly	Lys	Trp	Glu	Gly	Glu	Leu	Gly	Thr	Asp
[7247]					130					135					140	
[7248]	Leu	Val	Ser	Ile	Pro	His	Gly	Pro	Asn	Val	Thr	Val	Arg	Ala	Asn	Ile
[7249]	145					150					155				160	
[7250]	Ala	Ala	Ile	Thr	Glu	Ser	Asp	Lys	Phe	Phe	Ile	Asn	Gly	Ser	Asn	Trp
[7251]					165					170					175	
[7252]	Glu	Gly	Ile	Leu	Gly	Leu	Ala	Tyr	Ala	Glu	Ile	Ala	Arg	Pro	Asp	Asp
[7253]					180					185					190	

[7254]	Ser Leu Glu Pro Phe Phe Asp Ser Leu Val Lys Gln Thr His Val Pro		
[7255]	195	200	205
[7256]	Asn Leu Phe Ser Leu Gln Leu Cys Gly Ala Gly Phe Pro Leu Asn Gln		
[7257]	210	215	220
[7258]	Ser Glu Val Leu Ala Ser Val Gly Gly Ser Met Ile Ile Gly Gly Ile		
[7259]	225	230	235 240
[7260]	Asp His Ser Leu Tyr Thr Gly Ser Leu Trp Tyr Thr Pro Ile Arg Arg		
[7261]	245	250	255
[7262]	Glu Trp Tyr Tyr Glu Val Ile Ile Val Arg Val Glu Ile Asn Gly Gln		
[7263]	260	265	270
[7264]	Asp Leu Lys Met Asp Cys Lys Glu Tyr Asn Tyr Asp Lys Ser Ile Val		
[7265]	275	280	285
[7266]	Asp Ser Gly Thr Thr Asn Leu Arg Leu Pro Lys Lys Val Phe Glu Ala		
[7267]	290	295	300
[7268]	Ala Val Lys Ser Ile Lys Ala Ala Ser Ser Thr Glu Lys Phe Pro Asp		
[7269]	305	310	315 320
[7270]	Gly Phe Trp Leu Gly Glu Gln Leu Val Cys Trp Gln Ala Gly Thr Thr		
[7271]	325	330	335
[7272]	Pro Trp Asn Ile Phe Pro Val Ile Ser Leu Tyr Leu Met Gly Glu Val		
[7273]	340	345	350
[7274]	Thr Asn Gln Ser Phe Arg Ile Thr Ile Leu Pro Gln Gln Tyr Leu Arg		
[7275]	355	360	365
[7276]	Pro Val Glu Asp Val Ala Thr Ser Gln Asp Asp Cys Tyr Lys Phe Ala		
[7277]	370	375	380
[7278]	Ile Ser Gln Ser Ser Thr Gly Thr Val Met Gly Ala Val Ile Met Glu		
[7279]	385	390	395 400
[7280]	Gly Phe Tyr Val Val Phe Asp Arg Ala Arg Lys Arg Ile Gly Phe Ala		
[7281]	405	410	415
[7282]	Val Ser Ala Cys His Val His Asp Glu Phe Arg Thr Ala Ala Val Glu		
[7283]	420	425	430
[7284]	Gly Pro Phe Val Thr Leu Asp Met Glu Asp Cys Gly Tyr Asn Ile Pro		
[7285]	435	440	445
[7286]	Gln Thr Asp Glu Ser Thr Leu Met Thr Gly Arg Ala		
[7287]	450	455	460
[7288]	<210>	389	
[7289]	<211>	460	
[7290]	<212>	PRT	
[7291]	<213>	人工序列	
[7292]	<220>		

[7293]	<223> 合成序列															
[7294]	<400> 389															
[7295]	Met	Ala	Pro	Ala	Leu	His	Trp	Leu	Leu	Leu	Trp	Val	Gly	Ser	Gly	Met
[7296]	1				5					10					15	
[7297]	Leu	Pro	Ala	Gln	Gly	Thr	His	Leu	Gly	Ile	Arg	Leu	Pro	Leu	Arg	Ser
[7298]				20					25					30		
[7299]	Gly	Leu	Ala	Gly	Pro	Pro	Leu	Gly	Leu	Arg	Leu	Pro	Arg	Glu	Thr	Asp
[7300]			35					40					45			
[7301]	Glu	Glu	Ser	Glu	Glu	Pro	Gly	Arg	Arg	Gly	Ser	Phe	Val	Glu	Met	Val
[7302]		50					55					60				
[7303]	Asp	Asn	Leu	Arg	Gly	Lys	Ser	Gly	Gln	Gly	Tyr	Tyr	Val	Glu	Met	Thr
[7304]	65					70					75				80	
[7305]	Val	Gly	Ser	Pro	Pro	Gln	Thr	Leu	Asn	Ile	Leu	Val	Asp	Thr	Gly	Ser
[7306]				85					90					95		
[7307]	Ser	Asn	Phe	Ala	Val	Gly	Ala	Ala	Pro	His	Pro	Phe	Leu	His	Arg	Tyr
[7308]				100					105					110		
[7309]	Tyr	Gln	Arg	Gln	Leu	Ser	Ser	Thr	Tyr	Arg	Asp	Leu	Arg	Lys	Gly	Val
[7310]			115					120						125		
[7311]	Tyr	Val	Pro	Tyr	Thr	Gln	Gly	Lys	Trp	Glu	Gly	Glu	Leu	Gly	Thr	Asp
[7312]		130					135					140				
[7313]	Leu	Val	Ser	Ile	Pro	His	Gly	Pro	Asn	Val	Thr	Val	Arg	Ala	Asn	Ile
[7314]	145					150				155					160	
[7315]	Ala	Ala	Ile	Thr	Glu	Ser	Asp	Lys	Phe	Phe	Ile	Asn	Gly	Ser	Asn	Trp
[7316]				165					170					175		
[7317]	Glu	Gly	Ile	Leu	Gly	Leu	Ala	Tyr	Ala	Glu	Ile	Ala	Arg	Pro	Asp	Asp
[7318]			180					185					190			
[7319]	Ser	Leu	Glu	Pro	Phe	Phe	Asp	Ser	Leu	Val	Lys	Gln	Thr	His	Ile	Pro
[7320]		195					200					205				
[7321]	Asn	Ile	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Cys	Gly	Ala	Gly	Phe	Pro	Leu	Asn	Gln
[7322]		210				215					220					
[7323]	Thr	Glu	Ala	Leu	Ala	Ser	Val	Gly	Gly	Ser	Met	Ile	Ile	Gly	Gly	Ile
[7324]	225				230					235				240		
[7325]	Asp	His	Ser	Leu	Tyr	Thr	Gly	Arg	Leu	Trp	Tyr	Thr	Pro	Ile	Arg	Arg
[7326]			245					250				255				
[7327]	Glu	Trp	Tyr	Tyr	Glu	Val	Ile	Ile	Val	Arg	Val	Glu	Ile	Asn	Gly	Gln
[7328]			260				265					270				
[7329]	Asp	Leu	Lys	Met	Asp	Cys	Lys	Glu	Tyr	Asn	Tyr	Asp	Lys	Ser	Ile	Val
[7330]		275					280					285				
[7331]	Asp	Ser	Gly	Thr	Thr	Asn	Leu	Arg	Leu	Pro	Lys	Lys	Val	Phe	Glu	Ala

[7332]	290	295	300
[7333]	Ala Val Lys Ser Ile Lys Ala Ala Ser Ser Thr Glu Lys Phe Pro Asp		
[7334]	305	310	315
[7335]	Gly Phe Trp Leu Gly Glu Gln Leu Val Cys Trp Gln Ala Gly Thr Thr		
[7336]	325	330	335
[7337]	Pro Trp Asn Ile Phe Pro Val Ile Ser Leu Tyr Leu Met Gly Glu Val		
[7338]	340	345	350
[7339]	Thr Asn Gln Ser Phe Arg Ile Thr Ile Leu Pro Gln Gln Tyr Leu Arg		
[7340]	355	360	365
[7341]	Pro Val Glu Asp Val Ala Thr Ser Gln Asp Asp Cys Tyr Lys Phe Ala		
[7342]	370	375	380
[7343]	Val Ser Gln Ser Ser Thr Gly Thr Val Met Gly Ala Val Ile Met Glu		
[7344]	385	390	395
[7345]	Gly Phe Tyr Val Val Phe Asp Arg Ala Arg Lys Arg Ile Gly Phe Ala		
[7346]	405	410	415
[7347]	Val Ser Ala Cys His Val His Asp Glu Phe Arg Thr Ala Ala Val Glu		
[7348]	420	425	430
[7349]	Gly Pro Phe Val Thr Ala Asp Met Glu Asp Cys Gly Tyr Asn Ile Pro		
[7350]	435	440	445
[7351]	Gln Thr Asp Glu Ser Thr Leu Met Thr Gly Arg Ala		
[7352]	450	455	460
[7353]	<210> 390		
[7354]	<211> 330		
[7355]	<212> PRT		
[7356]	<213> 人工序列		
[7357]	<220>		
[7358]	<223> 合成序列		
[7359]	<400> 390		
[7360]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[7361]	1	5	10
[7362]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[7363]	20	25	30
[7364]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[7365]	35	40	45
[7366]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[7367]	50	55	60
[7368]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[7369]	65	70	75
[7370]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		

[7371]					85					90						95
[7372]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[7373]					100					105						110
[7374]	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[7375]					115					120						125
[7376]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[7377]					130					135						140
[7378]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[7379]					145					150						155
[7380]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[7381]					165					170						175
[7382]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
[7383]					180					185						190
[7384]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[7385]					195					200						205
[7386]	Lys	Ala	Leu	Gly	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[7387]					210					215						220
[7388]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu
[7389]					225					230						235
[7390]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[7391]					245					250						255
[7392]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[7393]					260					265						270
[7394]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[7395]					275					280						285
[7396]	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[7397]					290					295						300
[7398]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[7399]					305					310						315
[7400]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						320
[7401]					325					330						
[7402]	<210> 391															
[7403]	<211> 330															
[7404]	<212> PRT															
[7405]	<213> 人工序列															
[7406]	<220>															
[7407]	<223> 合成序列															
[7408]	<400> 391															
[7409]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys

[7410]	1	5	10	15
[7411]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[7412]	20	25	30	
[7413]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[7414]	35	40	45	
[7415]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[7416]	50	55	60	
[7417]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
[7418]	65	70	75	80
[7419]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[7420]	85	90	95	
[7421]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[7422]	100	105	110	
[7423]	Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[7424]	115	120	125	
[7425]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[7426]	130	135	140	
[7427]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
[7428]	145	150	155	160
[7429]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[7430]	165	170	175	
[7431]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
[7432]	180	185	190	
[7433]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[7434]	195	200	205	
[7435]	Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[7436]	210	215	220	
[7437]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
[7438]	225	230	235	240
[7439]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
[7440]	245	250	255	
[7441]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
[7442]	260	265	270	
[7443]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
[7444]	275	280	285	
[7445]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
[7446]	290	295	300	
[7447]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
[7448]	305	310	315	320

[7449]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[7450]	325 330
[7451]	<210> 392
[7452]	<211> 330
[7453]	<212> PRT
[7454]	<213> 人工序列
[7455]	<220>
[7456]	<223> 合成序列
[7457]	<400> 392
[7458]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[7459]	1 5 10 15
[7460]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
[7461]	20 25 30
[7462]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
[7463]	35 40 45
[7464]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[7465]	50 55 60
[7466]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[7467]	65 70 75 80
[7468]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[7469]	85 90 95
[7470]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[7471]	100 105 110
[7472]	Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
[7473]	115 120 125
[7474]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys
[7475]	130 135 140
[7476]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[7477]	145 150 155 160
[7478]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[7479]	165 170 175
[7480]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[7481]	180 185 190
[7482]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[7483]	195 200 205
[7484]	Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[7485]	210 215 220
[7486]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
[7487]	225 230 235 240

[7488]	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[7489]					245					250						255
[7490]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[7491]					260					265						270
[7492]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[7493]					275					280						285
[7494]	Leu	Val	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[7495]					290					295						300
[7496]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[7497]	305							310					315			320
[7498]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
[7499]								325					330			
[7500]	<210> 393															
[7501]	<211> 330															
[7502]	<212> PRT															
[7503]	<213> 人工序列															
[7504]	<220>															
[7505]	<223> 合成序列															
[7506]	<400> 393															
[7507]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[7508]	1				5					10					15	
[7509]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[7510]					20					25					30	
[7511]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[7512]					35					40					45	
[7513]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[7514]					50					55					60	
[7515]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[7516]	65							70				75				80
[7517]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[7518]						85					90					95
[7519]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[7520]						100					105				110	
[7521]	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[7522]						115					120				125	
[7523]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[7524]						130					135				140	
[7525]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[7526]	145							150					155			160

[7527]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[7528]		165	170
[7529]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		175
[7530]		180	185
[7531]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		190
[7532]		195	200
[7533]	Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		205
[7534]		210	215
[7535]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		220
[7536]		225	230
[7537]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		235
[7538]		245	250
[7539]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		240
[7540]		260	265
[7541]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		255
[7542]		275	280
[7543]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		285
[7544]		290	295
[7545]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		300
[7546]		305	310
[7547]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		315
[7548]		325	330
[7549]	<210>	394	
[7550]	<211>	446	
[7551]	<212>	PRT	
[7552]	<213>	人工序列	
[7553]	<220>		
[7554]	<223>	合成序列	
[7555]	<400>	394	
[7556]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[7557]		1	5
[7558]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		10
[7559]		20	25
[7560]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile		30
[7561]		35	40
[7562]	Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe		45
[7563]		50	55
[7564]	Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr		60
[7565]		65	70
			75
			80

[7566]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[7567]					85				90					95		
[7568]	Ala	Arg	Gly	Thr	Arg	Ala	Tyr	His	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
[7569]				100					105					110		
[7570]	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
[7571]				115					120					125		
[7572]	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
[7573]				130					135					140		
[7574]	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
[7575]	145					150					155					160
[7576]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
[7577]					165					170						175
[7578]	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
[7579]				180						185						190
[7580]	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
[7581]				195						200						205
[7582]	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
[7583]				210						215						220
[7584]	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
[7585]	225					230					235					240
[7586]	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ile	Thr	Arg	Glu	Pro
[7587]					245					250						255
[7588]	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
[7589]				260						265						270
[7590]	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
[7591]				275						280						285
[7592]	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
[7593]				290						295						300
[7594]	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
[7595]	305					310					315					320
[7596]	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Gly	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
[7597]					325					330						335
[7598]	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
[7599]				340						345						350
[7600]	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val
[7601]				355						360						365
[7602]	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
[7603]				370						375						380
[7604]	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp

[7605]	385	390	395	400
[7606]	Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
[7607]	405	410	415	
[7608]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
[7609]	420	425	430	
[7610]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[7611]	435	440	445	
[7612]	<210> 395			
[7613]	<211> 116			
[7614]	<212> PRT			
[7615]	<213> 人工序列			
[7616]	<220>			
[7617]	<223> 合成序列			
[7618]	<400> 395			
[7619]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[7620]	1	5	10	15
[7621]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[7622]	20	25	30	
[7623]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile			
[7624]	35	40	45	
[7625]	Gly Glu Ile Ala Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe			
[7626]	50	55	60	
[7627]	Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr			
[7628]	65	70	75	80
[7629]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[7630]	85	90	95	
[7631]	Ala Arg Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val			
[7632]	100	105	110	
[7633]	Thr Val Ser Ser			
[7634]	115			
[7635]	<210> 396			
[7636]	<211> 116			
[7637]	<212> PRT			
[7638]	<213> 人工序列			
[7639]	<220>			
[7640]	<223> 合成序列			
[7641]	<400> 396			
[7642]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[7643]	1	5	10	15

[7644]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[7645]	20 25 30
[7646]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[7647]	35 40 45
[7648]	Gly Glu Ile Asn Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe
[7649]	50 55 60
[7650]	Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
[7651]	65 70 75 80
[7652]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7653]	85 90 95
[7654]	Ala Arg Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[7655]	100 105 110
[7656]	Thr Val Ser Ser
[7657]	115
[7658]	<210> 397
[7659]	<211> 107
[7660]	<212> PRT
[7661]	<213> 人工序列
[7662]	<220>
[7663]	<223> 合成序列
[7664]	<400> 397
[7665]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[7666]	1 5 10 15
[7667]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Leu Tyr Ser Asn
[7668]	20 25 30
[7669]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Val
[7670]	35 40 45
[7671]	Tyr Asp Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[7672]	50 55 60
[7673]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[7674]	65 70 75 80
[7675]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
[7676]	85 90 95
[7677]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[7678]	100 105
[7679]	<210> 398
[7680]	<211> 107
[7681]	<212> PRT
[7682]	<213> 人工序列

[7683]	<220>
[7684]	<223> 合成序列
[7685]	<400> 398
[7686]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[7687]	1 5 10 15
[7688]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Leu Tyr Ser Asn
[7689]	20 25 30
[7690]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Val
[7691]	35 40 45
[7692]	Tyr Asp Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[7693]	50 55 60
[7694]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[7695]	65 70 75 80
[7696]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Ala Gly Thr Pro Leu
[7697]	85 90 95
[7698]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[7699]	100 105
[7700]	<210> 399
[7701]	<211> 120
[7702]	<212> PRT
[7703]	<213> 人工序列
[7704]	<220>
[7705]	<223> 合成序列
[7706]	<400> 399
[7707]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[7708]	1 5 10 15
[7709]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser Gly Tyr
[7710]	20 25 30
[7711]	Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[7712]	35 40 45
[7713]	Gly Asn Ile Ile Pro Gly Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[7714]	50 55 60
[7715]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[7716]	65 70 75 80
[7717]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[7718]	85 90 95
[7719]	Ala Arg Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Gly Met Leu Asp Val Trp Gly Gln
[7720]	100 105 110
[7721]	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

[7722]	115	120
[7723]	<210> 400	
[7724]	<211> 108	
[7725]	<212> PRT	
[7726]	<213> 人工序列	
[7727]	<220>	
[7728]	<223> 合成序列	
[7729]	<400> 400	
[7730]	Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly	
[7731]	1 5 10 15	
[7732]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn	
[7733]	20 25 30	
[7734]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile	
[7735]	35 40 45	
[7736]	Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly	
[7737]	50 55 60	
[7738]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser	
[7739]	65 70 75 80	
[7740]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Leu Trp Pro Pro	
[7741]	85 90 95	
[7742]	Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[7743]	100 105	
[7744]	<210> 401	
[7745]	<211> 107	
[7746]	<212> PRT	
[7747]	<213> 人工序列	
[7748]	<220>	
[7749]	<223> 合成序列	
[7750]	<400> 401	
[7751]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[7752]	1 5 10 15	
[7753]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Leu Tyr Ser Asn	
[7754]	20 25 30	
[7755]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Val	
[7756]	35 40 45	
[7757]	Tyr Asp Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[7758]	50 55 60	
[7759]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[7760]	65 70 75 80	

[7761]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Thr Pro Leu
[7762]	85 90 95
[7763]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[7764]	100 105
[7765]	<210> 402
[7766]	<211> 107
[7767]	<212> PRT
[7768]	<213> 人工序列
[7769]	<220>
[7770]	<223> 合成序列
[7771]	<400> 402
[7772]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[7773]	1 5 10 15
[7774]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Asp Asn Leu Tyr Ser Asn
[7775]	20 25 30
[7776]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Val
[7777]	35 40 45
[7778]	Tyr Asp Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[7779]	50 55 60
[7780]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[7781]	65 70 75 80
[7782]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Ala Gly Thr Pro Leu
[7783]	85 90 95
[7784]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[7785]	100 105
[7786]	<210> 403
[7787]	<211> 116
[7788]	<212> PRT
[7789]	<213> 人工序列
[7790]	<220>
[7791]	<223> 合成序列
[7792]	<400> 403
[7793]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[7794]	1 5 10 15
[7795]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[7796]	20 25 30
[7797]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
[7798]	35 40 45
[7799]	Gly Glu Ile Ala Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe

[7800]	50	55	60
[7801]	Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr		
[7802]	65	70	75 80
[7803]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[7804]	85	90	95
[7805]	Ala Arg Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val		
[7806]	100	105	110
[7807]	Thr Val Ser Ser		
[7808]	115		
[7809]	<210> 404		
[7810]	<211> 116		
[7811]	<212> PRT		
[7812]	<213> 人工序列		
[7813]	<220>		
[7814]	<223> 合成序列		
[7815]	<400> 404		
[7816]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[7817]	1	5	10 15
[7818]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[7819]	20	25	30
[7820]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile		
[7821]	35	40	45
[7822]	Gly Glu Ile Asn Pro Ala Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe		
[7823]	50	55	60
[7824]	Lys Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr		
[7825]	65	70	75 80
[7826]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[7827]	85	90	95
[7828]	Ala Arg Gly Thr Arg Ala Tyr His Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val		
[7829]	100	105	110
[7830]	Thr Val Ser Ser		
[7831]	115		
[7832]	<210> 405		
[7833]	<211> 16		
[7834]	<212> PRT		
[7835]	<213> 人工序列		
[7836]	<220>		
[7837]	<223> 合成序列		
[7838]	<400> 405		

[7839]	Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
[7840]	1 5 10 15
[7841]	<210> 406
[7842]	<211> 17
[7843]	<212> PRT
[7844]	<213> 人工序列
[7845]	<220>
[7846]	<223> 合成肽
[7847]	<400> 406
[7848]	Glu Ile Ala Pro Thr Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe Lys
[7849]	1 5 10 15
[7850]	Ser
[7851]	<210> 407
[7852]	<211> 17
[7853]	<212> PRT
[7854]	<213> 人工序列
[7855]	<220>
[7856]	<223> 合成肽
[7857]	<400> 407
[7858]	Glu Ile Asn Pro Ala Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Ile Glu Lys Phe Lys
[7859]	1 5 10 15
[7860]	Ser
[7861]	<210> 408
[7862]	<211> 9
[7863]	<212> PRT
[7864]	<213> 人工序列
[7865]	<220>
[7866]	<223> 合成肽
[7867]	<400> 408
[7868]	Gln His Phe Ala Gly Thr Pro Leu Thr
[7869]	1 5

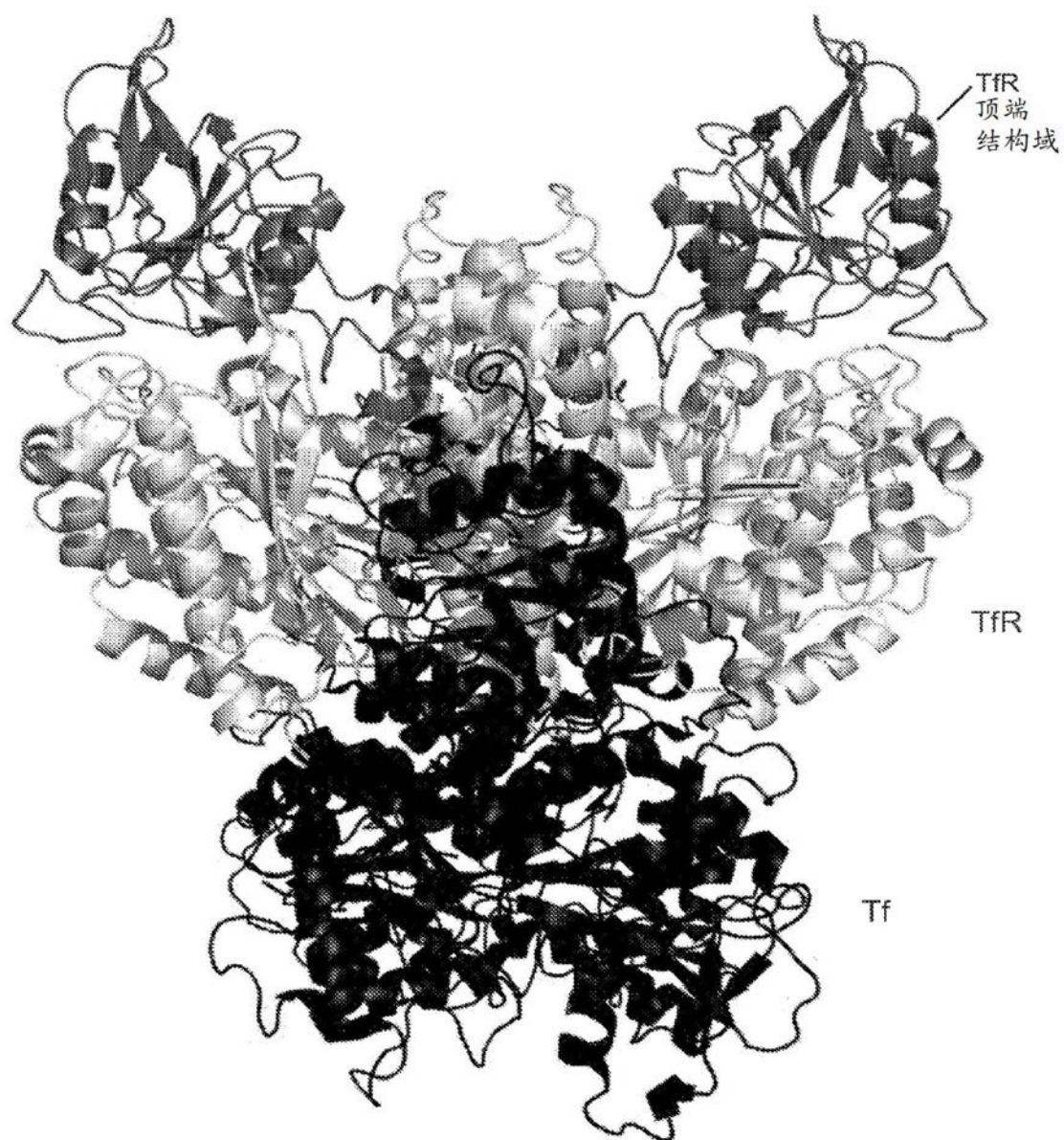


图1

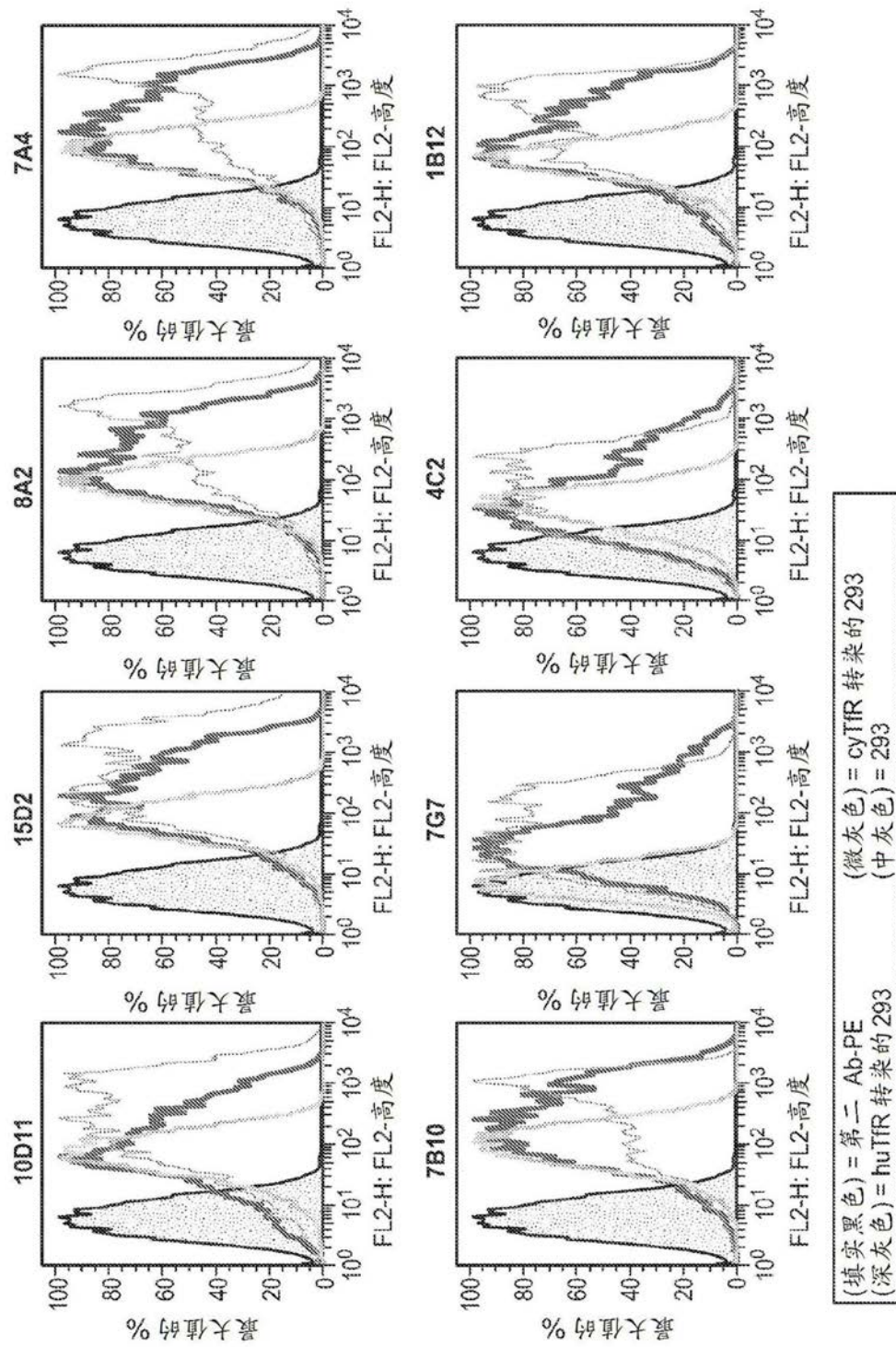


图 2A

图2A

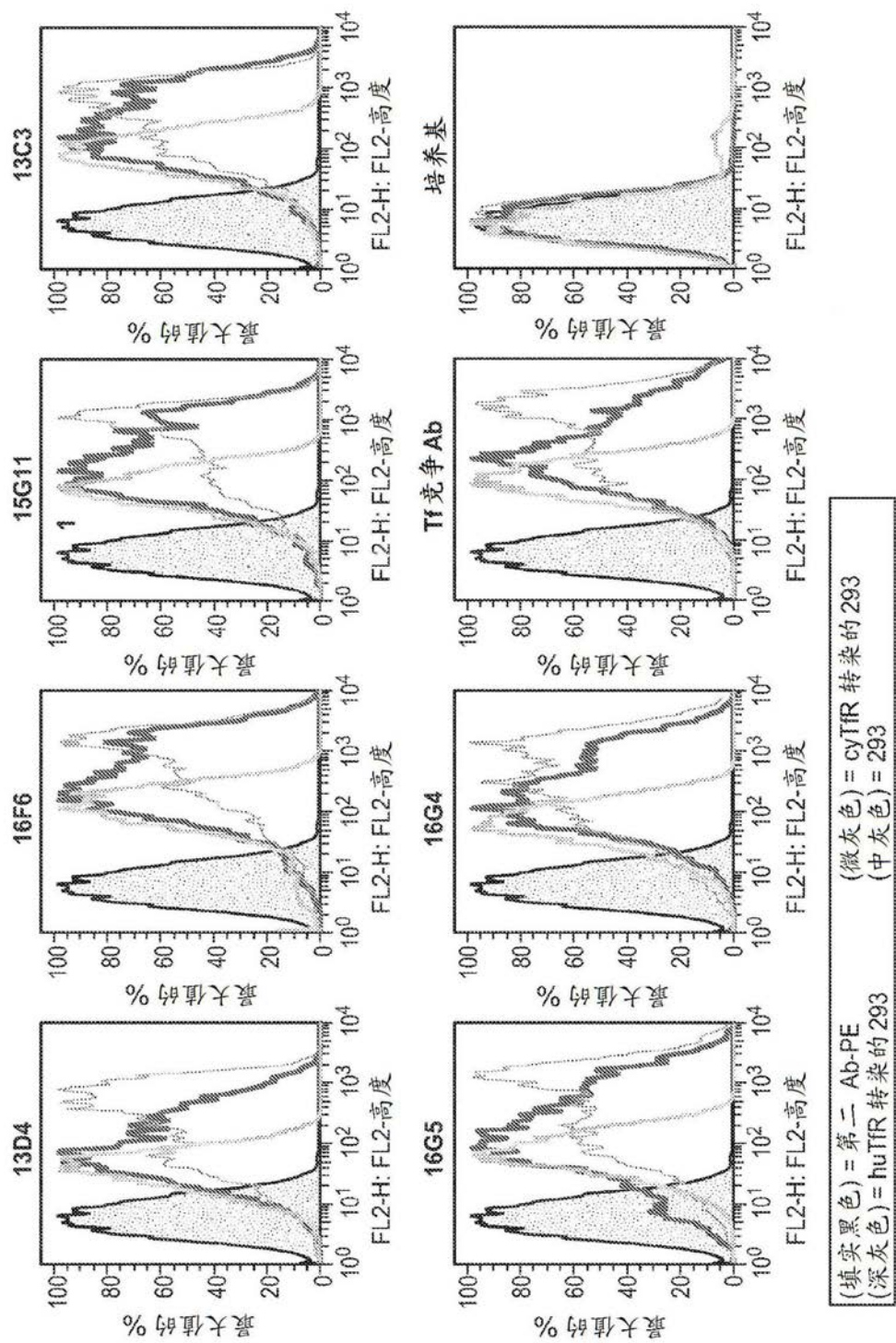


图 2B

图2B

不与结合 TIR 的 Tt 竞争的 人和食蟹猴交叉反应性抗 TIR 杂交瘤的特征

		与顶端 结构域 结合物 竞争	huTfR ELISA 结合	Cyno TfR ELISA 结合	杂交瘤或嵌合IgG的Biacore								Cy/hu KD比率
					huTfR			CynoTfR			KD		
					Ka	Kd	KD	Ka	Kd				
第I类	7A4	+++	+++	+++	2.11E+06	4.34E-04	2.06E-10	1.06E+06	6.63E-04	6.27E-10		3.04	
	8A2	+++	+++	+++	1.22E+06	2.17E-04	1.79E-10	7.91E+05	7.15E-04	9.04E-10		5.06	
	7A4 HC/8A2 LC	+++	+++	+++	3.01E+06	3.35E-04	1.12E-10	1.32E+06	1.22E-03	9.25E-10		8.29	
	1502	+++	+++	+++									
	10D11	+++	+++	+++	1.66E+05	3.44E-04	2.08E-09	6.46E+04	5.81E-03	8.99E-08		43.32	
第II类	7B10	+++	+++	+++									
	15G11	+++	+++	+++	8.90E+05	8.83E-04	9.92E-10	1.29E+06	3.35E-03	2.60E-09		2.62	
	13C3	+++	+++	+++									
	16G5	+++	+++	+++									
	16G4	+++	+++	+++	4.77E+05	1.62E-03	3.40E-09	2.33E+05	5.23E-03	2.24E-08		6.59	
第III类	16F6	+++	+++	+++	1.36E+05	2.81E-04	2.07E-09	1.23E+05	9.13E-04	7.45E-09		3.6	
第IV类	7G7	-	+++	+++	1.33E+05	6.08E-03	4.57E-08	4.63E+04	1.21E-02	2.62E-07		5.73E	
	4C2	-	+++	+++									
	1B12	-	+++	++	1.36E+05	2.76E-04	2.03E-09	1.34E+05	5.80E-03	4.34E-08		21.35	
	13D4	-	+++	++	9.99E+04	9.49E-04	9.50E-09	7.06E+04	5.98E-04	8.47E-09		0.89	

图2C

轻链可变区

		CDR L1 - 接触	
		CDR L1 - Chothia	
		CDR L1 - Kabat	
Kabat 编号	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 27a 27b 27c 27d 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38		
7A4	D I V L T Q S P A S L A V S I G Q R A T I S C R A S E S V D D Y G N S F M H W Y Q Q		
8A2	D I V L T Q S P A S L A V S I G Q R A T I S C R A S E S V D D S Y G N S F M H W Y Q Q		
15D2	D I V L T Q S P A S L A V S I G Q R A T I S C R A S E S V D D S Y G N S F M H W Y Q Q		
10D11	D I V L T Q S P A S L A V S I G Q R A T I S C R A S E S V D D S Y G N S F M H W Y Q Q		
7B10	D I V L T Q S P A S L A V S I G Q R A T I S C R A S E S V D D Y G N S F M H W Y Q Q		
		CDR L2 - 接触	
		CDR L2 - Chothia	
		CDR L2 - Kabat	
Kabat 编号	39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80		
7A4	K P G Q P P K L L I Y R A S N L E S G I P A R F S S G S R T D F T L T I N P V E A		
8A2	K P G Q P P K L L I Y R A S N L E S G I P A R F S S G S R T D F T L T I N P V E A		
15D2	K P G Q P P K L L I Y R A S N L E S G I P A R F S S G S R T D F T L T I N P V E A		
10D11	K P G Q P P K L L I Y R A S N L E S G I P A R F S S G S R T D F T L T I N P V E A		
7B10	K P G Q P P K L L I Y R A S N L E S G I P A R F S S G S R T D F T L T I N P V E A		
		CDR L3 - 接触	
		CDR L3 - Chothia	
		CDR L3 - Kabat	
Kabat 编号	81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107		
7A4	D D V A T Y C Q Q S N E A P P T F G G T K L E I R SEQ ID NO: 4		
8A2	D D V A T Y C Q Q S N E A P P T F G G T K L E I K SEQ ID NO: 5		
15D2	D D V A T Y C Q Q S N E A P P T F G G T K L E I K SEQ ID NO: 5		
10D11	D D V A T Y C Q Q S N E A P P T F G G T K L E I K SEQ ID NO: 6		
7B10	D D V A T Y C Q Q S N E A P P T F G G T K L E I R SEQ ID NO: 4		

图 3A-1

图3A-1

重链可变区

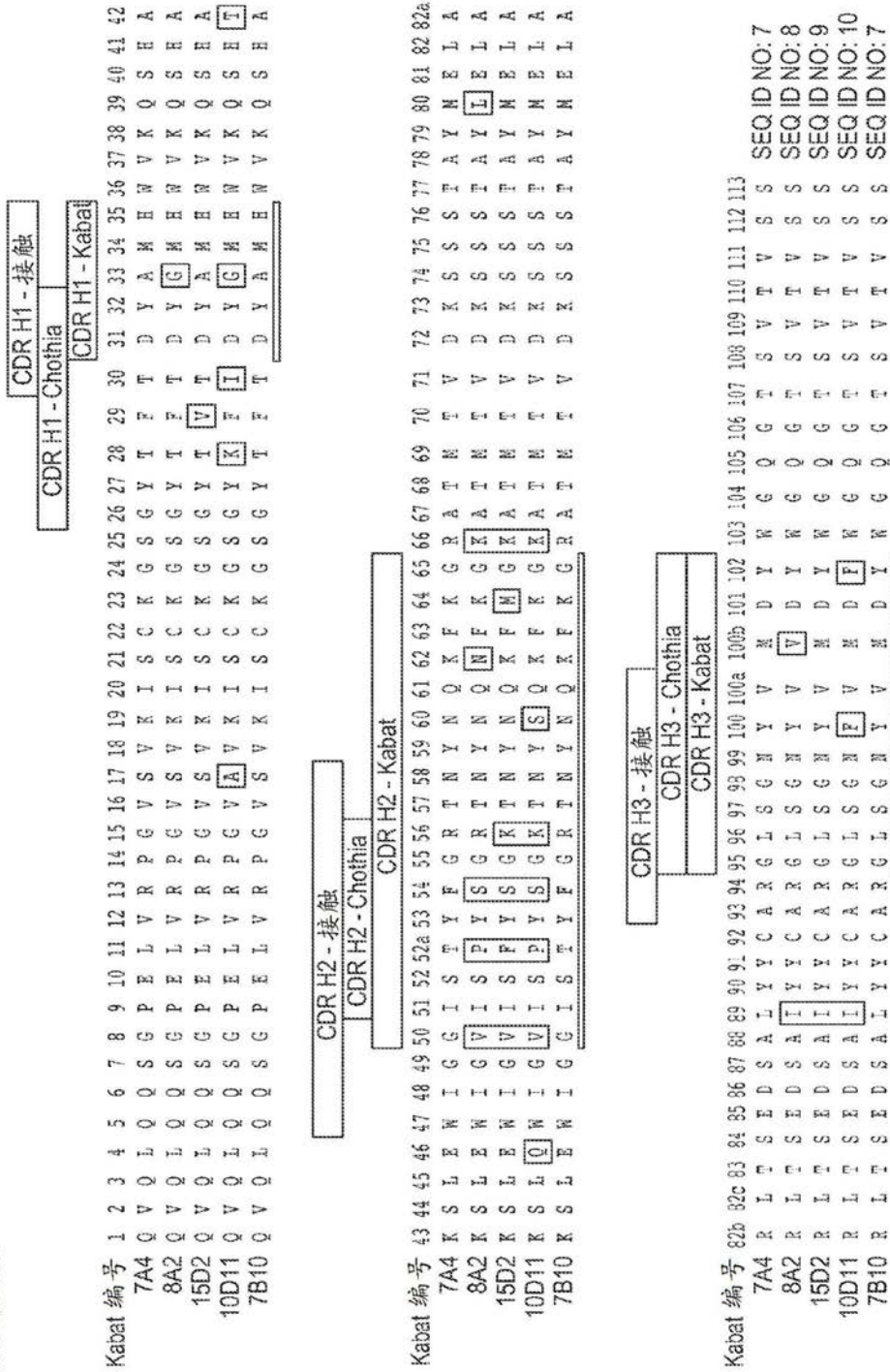


图 3A-2

图3A-2

重链可变区

CDR H1 - 接触

CDR H1 - Chothia

CDR H1 - Kabat

Kabat 编号

15G11

16G5

13G3

16G4

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

Q

V

Q

L

Q

Q

P

G

A

E

L

V

K

P

G

A

S

V

K

L

S

C

K

A

S

G

Y

T

F

T

S

Y

W

M

H

W

V

K

Q

R

P

G

Q

V

Q

L

Q

Q

P

G

A

E

L

V

R

P

G

A

S

V

K

L

S

C

K

A

S

G

Y

T

F

T

S

Y

W

M

H

W

V

K

Q

R

P

G

Q

V

Q

L

Q

Q

P

G

A

E

L

V

K

P

G

A

S

V

K

L

S

C

K

A

S

G

Y

T

F

T

S

Y

W

M

H

W

V

K

Q

R

P

G

Q

V

Q

L

Q

Q

P

G

A

E

L

V

K

P

G

A

S

V

K

L

S

C

K

A

S

G

Y

T

F

T

S

Y

W

M

H

W

V

K

Q

R

P

G

CDR H2 - 接触

CDR H2 - Chothia

CDR H2 - Kabat

Kabat 编号

15G11

16G5

13G3

16G4

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

52a

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

82a

Q

G

L

E

W

I

G

E

I

N

P

T

N

G

R

T

N

Y

I

E

K

F

K

S

K

A

T

L

T

V

D

K

S

S

S

S

T

A

Y

M

Q

L

S

Q

G

L

E

W

I

G

E

I

N

P

T

N

G

R

T

N

Y

I

E

K

F

K

S

K

A

T

L

T

V

D

K

S

S

S

S

T

A

Y

M

Q

L

S

Q

G

L

E

W

I

G

E

I

N

P

T

N

G

R

T

N

Y

I

E

K

F

K

S

K

A

T

L

T

V

D

K

S

S

S

S

T

A

Y

M

Q

L

S

Q

G

L

E

W

I

G

E

I

N

P

T

N

G

R

T

N

Y

I

E

K

F

K

S

K

A

T

L

T

V

D

K

S

S

S

S

T

A

Y

M

Q

L

S

CDR H3 - 接触

CDR H3 - Chothia

CDR H3 - Kabat

Kabat 编号

15G11

16G5

13G3

16G4

82b

82c

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

SEQ ID NO: 15

SEQ ID NO: 16

SEQ ID NO: 17

SEQ ID NO: 18

S

L

T

S

S

S

D

S

A

V

Y

Y

C

A

R

G

T

P

A

Y

H

Y

W

G

Q

G

T

S

V

T

V

S

S

S

L

T

S

S

S

D

S

A

V

Y

Y

C

A

R

G

T

P

A

Y

H

Y

W

G

Q

G

T

S

V

T

V

S

S

S

L

T

S

S

S

D

S

A

V

Y

Y

C

A

R

G

T

P

A

Y

H

Y

W

G

Q

G

T

S

V

T

V

S

S

S

L

T

S

S

S

D

S

A

V

Y

Y

C

A

R

G

T

P

A

Y

H

Y

W

G

Q

G

T

S

V

T

V

S

S

图 3B-2

图3B-2

轻链可变区

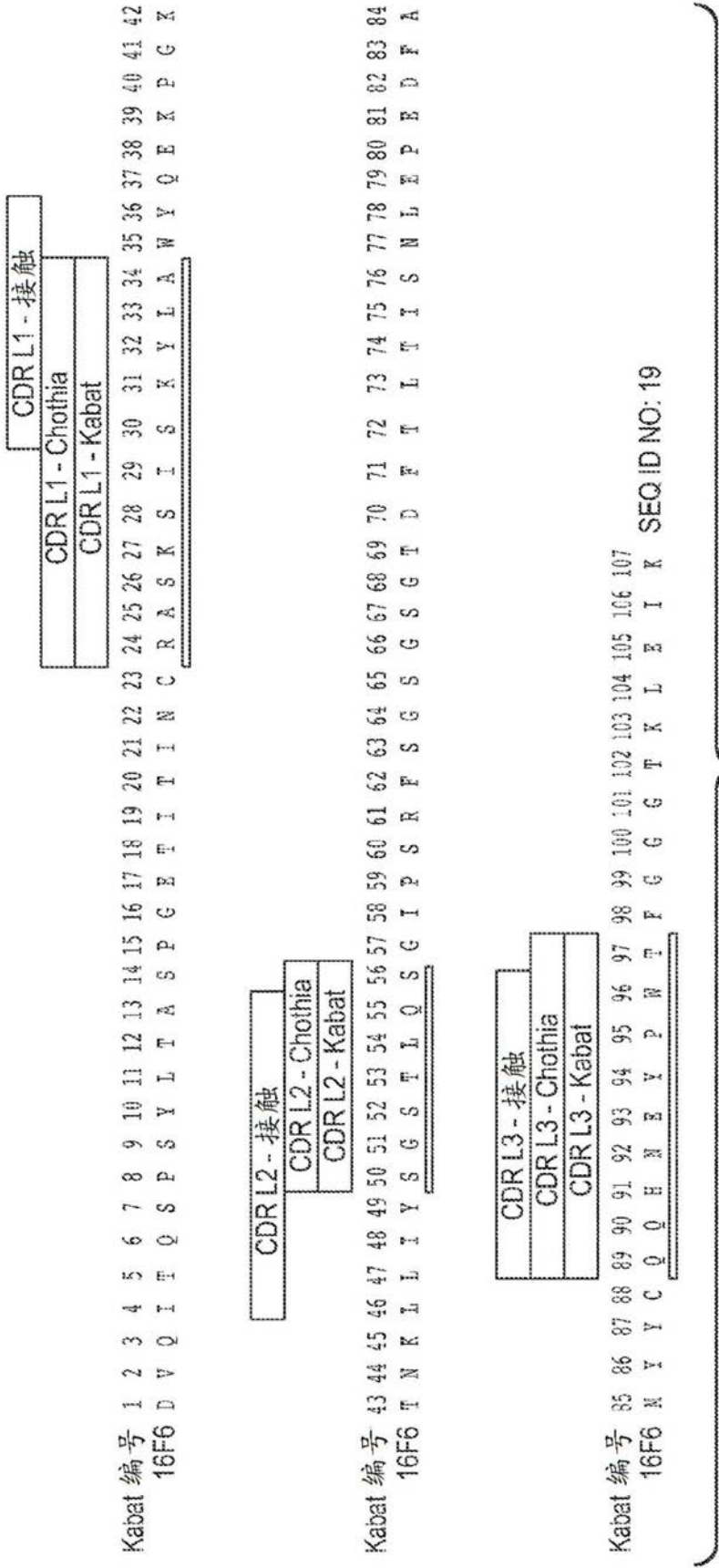


图 3C-1

图3C-1

重链可变区

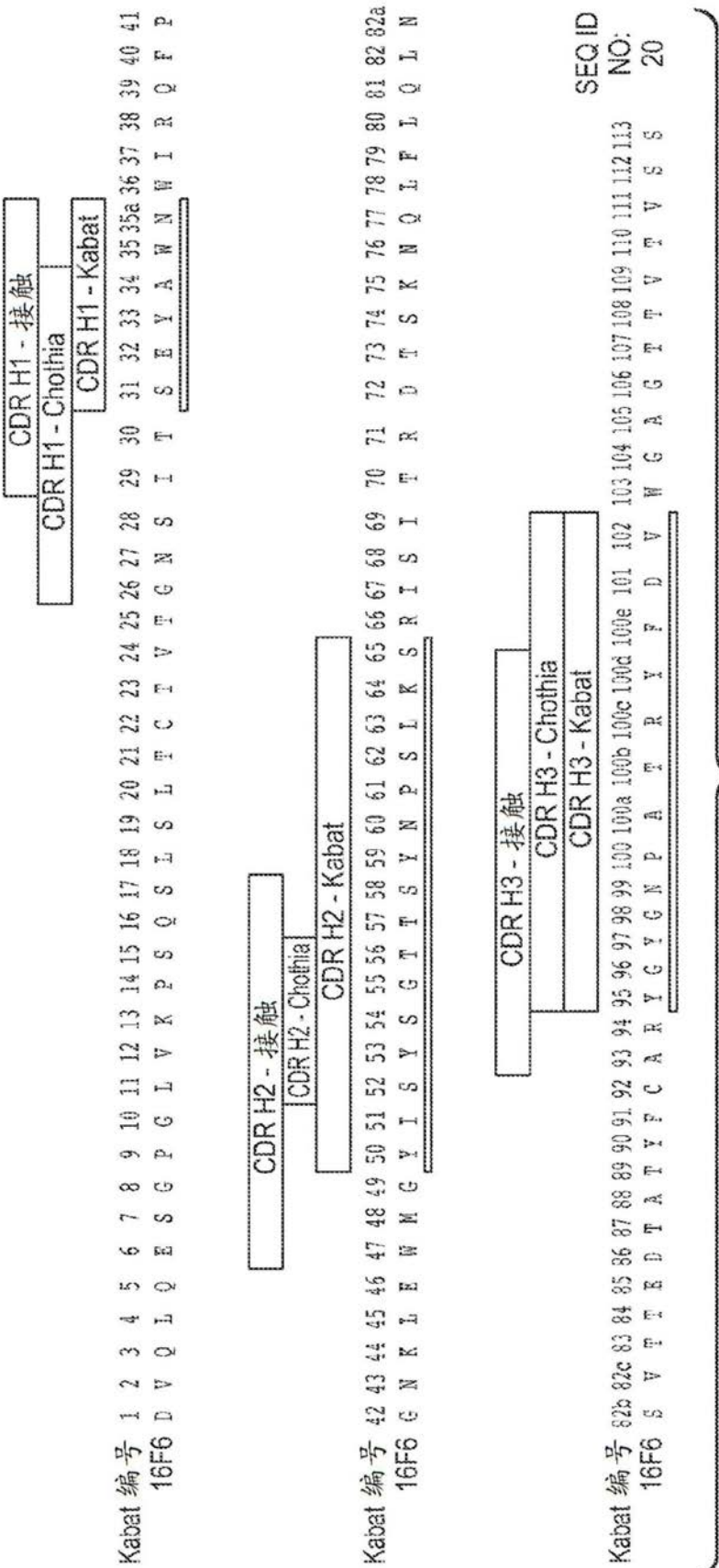


图 3C-2

图3C-2

轻链可变区

CDRL1 - 接触																																										
CDRL1 - Chothia																																										
CDRL1 - Kabat																																										
Kabat 编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	27a	27b	27c	27d	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
7G7	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	S	L	A	V	S	L	G	Q	R	A	T	I	S	C	R	A	R	Q	S	V	S	T	S	S	Y	S	F	N	H	W	Y	R	Q
4C2	D	I	V	L	T	Q	S	P	A	S	L	A	V	S	L	G	Q	R	A	T	I	S	C	R	A	R	Q	S	V	S	T	S	S	Y	S	F	N	H	W	Y	Q	Q
1B12	Q	I	V	L	T	Q	S	P	A	I	M	S	A	S	L	G	R	V	T	M	T	C	T	T	S	S	S	.	.	.	V	P	S	S	Y	F	H	W	Y	Q	Q	
13D4	D	I	Q	M	T	Q	T	T	S	S	L	S	A	S	L	G	D	R	V	T	I	N	C	R	A	G	Q	.	.	.	D	I	T	N	Y	L	N	W	F	Q	Q	

CDR L2 - 接触	
CDR L2 - Chothia	
CDR L2 - Kabat	

Kabat 编号	39	40	41	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	
7G7	K	A	G	Q	P	K	L	L	I	K	Y	A	S	I	Q	E	S	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	N	I	L	P	V	E	E	
4C2	K	A	G	Q	P	K	L	L	I	K	Y	A	S	I	Q	E	S	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F	T	L	N	I	L	P	V	E	E	
1B12	K	P	G	S	S	P	K	L	W	I	V	S	T	S	N	L	A	S	G	V	P	A	R	F	S	G	S	G	S	G	T	S	V	S	L	T	I	S	S	M	E	A
13D4	K	P	D	G	T	V	K	L	I	Y	T	S	R	L	H	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	S	G	T	D	V	S	L	T	I	T	N	L	E	Q

CDR L3 - 接触	
CDR L3 - Chothia	
CDR L3 - Kabat	

Kabat 编号	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	SEQ ID NO: 21
7G7	E	D	T	A	T	Y	Y	C	Q	H	T	W	E	I	F	E	T	F	G	S	G	T	K	L	E	I	K	SEQ ID NO: 22
4C2	E	D	T	A	T	Y	Y	C	Q	H	T	W	E	I	F	E	T	F	G	S	G	T	K	L	E	I	K	SEQ ID NO: 23
1B12	E	D	A	A	T	Y	Y	C	H	Q	Y	H	R	S	P	E	T	F	G	S	G	T	K	L	E	I	K	SEQ ID NO: 24
13D4	E	D	I	A	T	Y	F	C	Q	Q	A	N	T	L	P	Y	T	F	G	G	G	T	K	L	E	I	K	

图 3D-1

图3D-1

15G11 人源化以产生 Hu15G11.v5

重链: 小鼠抗体与人种系比对

			CDR H1			
Kabat 编号	1	2	3	4	5	36 37 38 39 40 41 42 43 44
IGHV1-3*01	Q	V	Q	L	V	W V R Q A P G Q R
15G11	Q	V	Q	L	V	W V R Q A P G Q R
hu15G11.v5	E	V	Q	L	V	W V R Q A P G Q R

			CDR H2			
Kabat 编号	45	46	47	48	49	53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65
IGHV1-3*01	L	E	N	M	G	R V T I T R D T S A S T A Y M E L S S L R S
15G11	L	E	N	M	G	R V T I T R D T S A S T A Y M E L S S L R S
hu15G11.v5	L	E	N	M	G	R V T I T R D T S A S T A Y M E L S S L R S

			CDR H3		SEQ ID NO:	
Kabat 编号	85	86	87	88	89	90 91 92 93 94 95 96 97 98
IGHV1-3*01	E	D	T	A	V	Y C A R F D V
15G11	E	D	T	A	V	Y C A R Y H T
hu15G11.v5	E	D	T	A	V	Y C A R Y H T

图 4A-2

图4A-2

7A4/8A2 人源化以产生 hu7A4.v15

轻链κ: 小鼠抗体与人种系比对

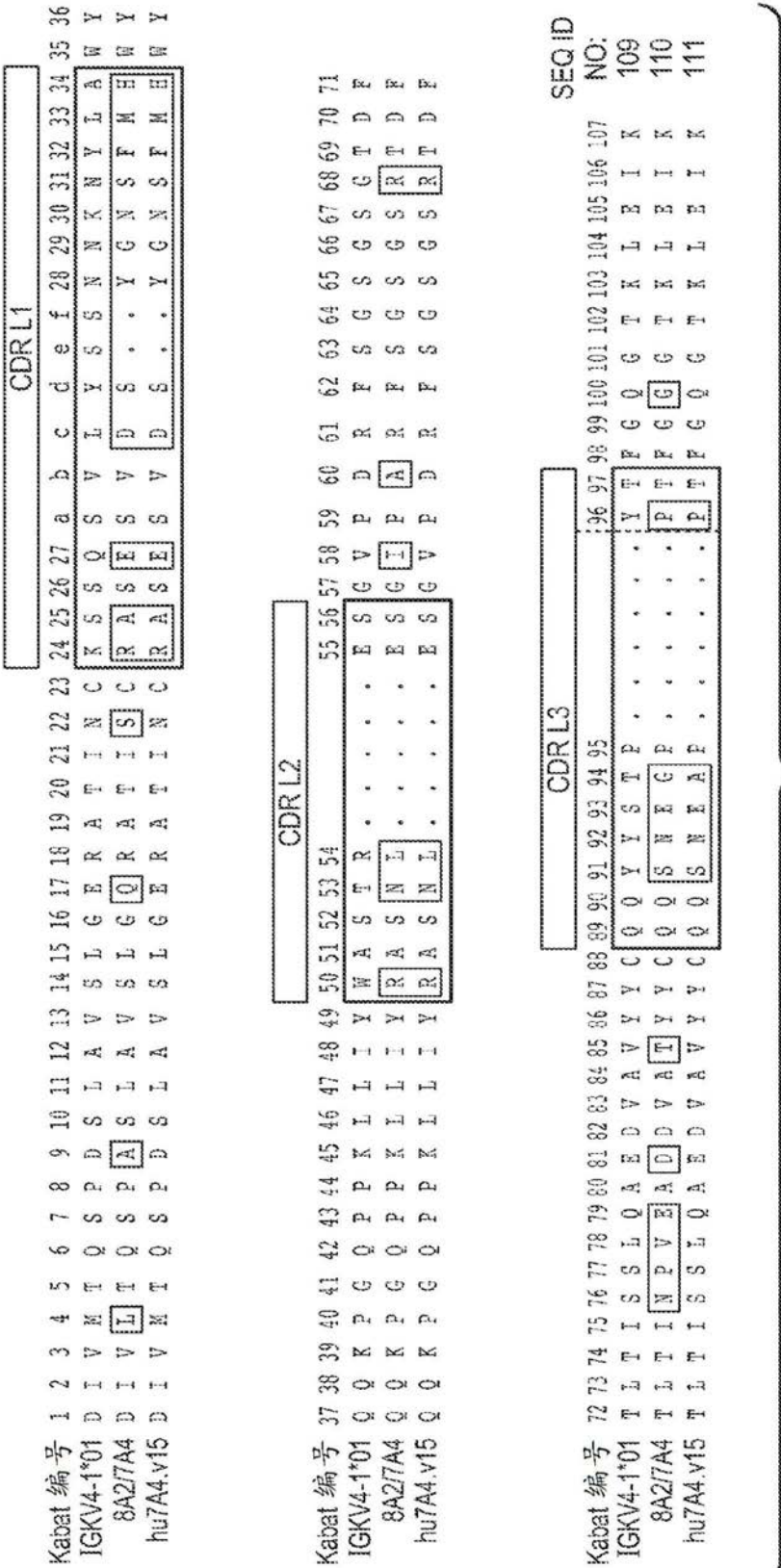


图 4B-1

图4B-1

7G7人源化以产生hu7G7.v1

重链：小鼠抗体与K4H1比对

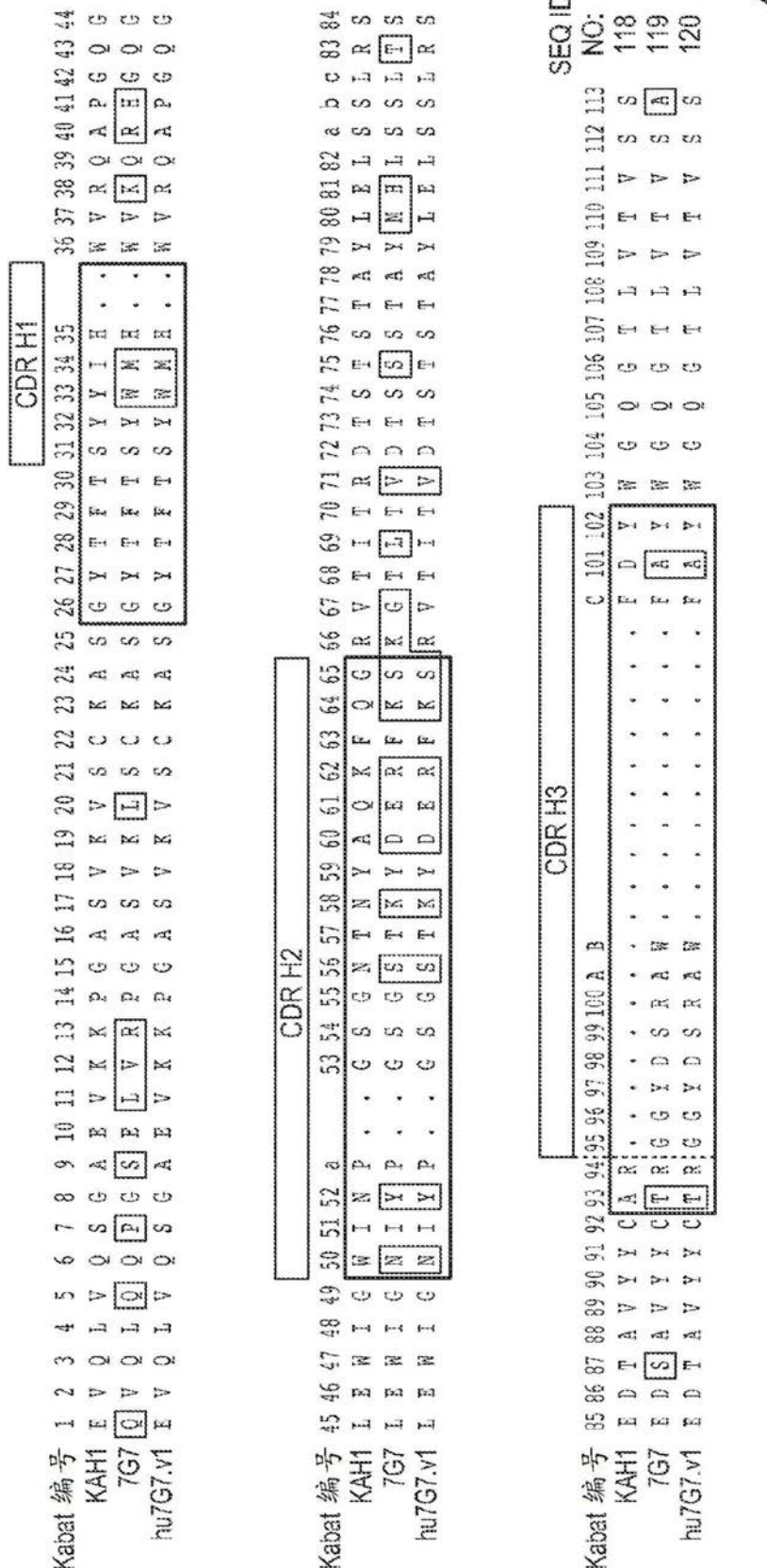


图 4C-2

图4C-2

16F6 人源化以产生 hu16F6.v4

轻链κ: 小鼠抗体与人种系比对

CDRL1																																								
Kabat 编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36				
IGKV4-9*01	D	I	Q	L	T	Q	S	P	S	F	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	Q	.	.	.	.	G	I	S	S	Y	L	A	W	Y
16F6	D	V	Q	I	T	Q	S	P	S	Y	L	T	A	S	P	G	E	T	I	T	I	N	C	R	A	S	K	.	.	.	.	S	I	S	K	Y	L	A	W	Y
hu16F6.v4	D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	L	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	R	A	S	K	.	.	.	.	S	I	S	K	Y	L	A	W	Y

CDRL2																																							
Kabat 编号	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71				
IGKV4-9*01	Q	Q	K	P	G	K	A	P	K	L	L	I	Y	I	Y	S	T	L	.	.	.	.	Q	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	E	F
16F6	Q	E	K	P	G	K	T	N	K	L	L	I	Y	I	Y	S	T	L	.	.	.	.	Q	S	G	I	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	F
hu16F6.v4	Q	Q	K	P	G	K	T	N	K	L	L	L	Y	I	Y	S	T	L	.	.	.	.	Q	S	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	S	G	T	D	Y

CDRL3																																									
Kabat 编号	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	NO:				
IGKV4-9*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	L	N	S	Y	P	.	.	.	.	W	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	121
16F6	T	L	T	I	S	N	L	E	P	E	D	F	A	N	Y	Y	C	Q	Q	H	N	E	Y	P	.	.	.	.	W	T	F	G	G	G	T	K	L	E	I	K	122
hu16F6.v4	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	H	N	E	Y	P	.	.	.	.	W	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	123

SEQ ID																																									
Kabat 编号	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	NO:				
IGKV4-9*01	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	L	N	S	Y	P	.	.	.	.	W	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	121
16F6	T	L	T	I	S	N	L	E	P	E	D	F	A	N	Y	Y	C	Q	Q	H	N	E	Y	P	.	.	.	.	W	T	F	G	G	G	T	K	L	E	I	K	122
hu16F6.v4	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y	C	Q	Q	H	N	E	Y	P	.	.	.	.	W	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	123

图 4D-1

图4D-1

图 4E

图 4E-1

图 4E-2

15G11、7A4 和 16F6 人源化变体

LC	HC							huTfR			CynoTfR			Cy/hu 比率
	43	48	48	67	69	71	73	Ka	Kd	KD	Ka	Kd	KD	
mu15G11	S	V	I	A	L	V	K	8.900E+05	8.825E-04	9.916E-10	1.288E+06	3.349E-03	2.600E-09	2.6
hu15G11.v1	A	L	M	V	I	R	T	6.240E+05	3.194E-03	5.119E-09	8.571E+05	8.670E-03	1.012E-08	2.0
hu15G11.v2	A	L	M	V	I	V	T	3.520E+05	3.290E-03	9.347E-09	4.554E+05	8.021E-03	1.761E-08	1.9
hu15G11.v3	S	V	M	V	I	R	T	5.703E+05	2.347E-03	4.115E-09	8.044E+05	4.292E-03	5.336E-09	1.3
hu15G11.v4	S	V	M	V	I	V	T	4.773E+05	1.855E-03	3.886E-09	5.732E+05	4.033E-03	7.036E-09	1.8
hu15G11.v5	S	V	I	A	L	V	K	6.46E+05	0.00215	3.33E-09	5.43E+05	0.00641	1.18E-08	3.5

LC	HC							huTfR			CynoTfR			Cy/hu 比率
	27d	58	68	94	24	71		Ka	Kd	KD	Ka	Kd	KD	
ch 7A4	D	I	R	A	G	V		2.11E+06	4.34E-04	2.06E-10	1.06E+06	6.63E-04	6.27E-10	3.04
ch7A4/8A2	S	I	R	G	G	V		3.007E+06	3.353E-04	1.115E-10	1.315E+06	1.216E-03	9.247E-10	8.3
hu7A4.v1	S	V	G	G	A	R		1.41E+06	3.94E-04	2.79E-10	9.15E+05	1.53E-03	1.67E-09	6.0
hu7A4.v2	S	V	G	G	G	R		1.60E+06	3.71E-04	2.32E-10	9.62E+05	1.17E-03	1.22E-09	5.3
hu7A4.v3	S	V	G	G	A	V		6.24E+05	3.39E-04	5.43E-10	3.22E+05	9.34E-04	2.90E-09	5.3
hu7A4.v4	S	V	G	G	G	V		4.82E+05	2.95E-04	6.12E-10	2.52E+05	9.66E-04	3.83E-09	6.3
hu7A4.v5	S	I	G	G	A	R		1.748E+06	6.363E-04	3.640E-10	1.461E+06	1.757E-03	1.203E-09	3.3
hu7A4.v6	S	I	G	G	G	R		2.845E+06	7.396E-04	2.600E-10	1.760E+06	1.883E-03	1.058E-09	4.1

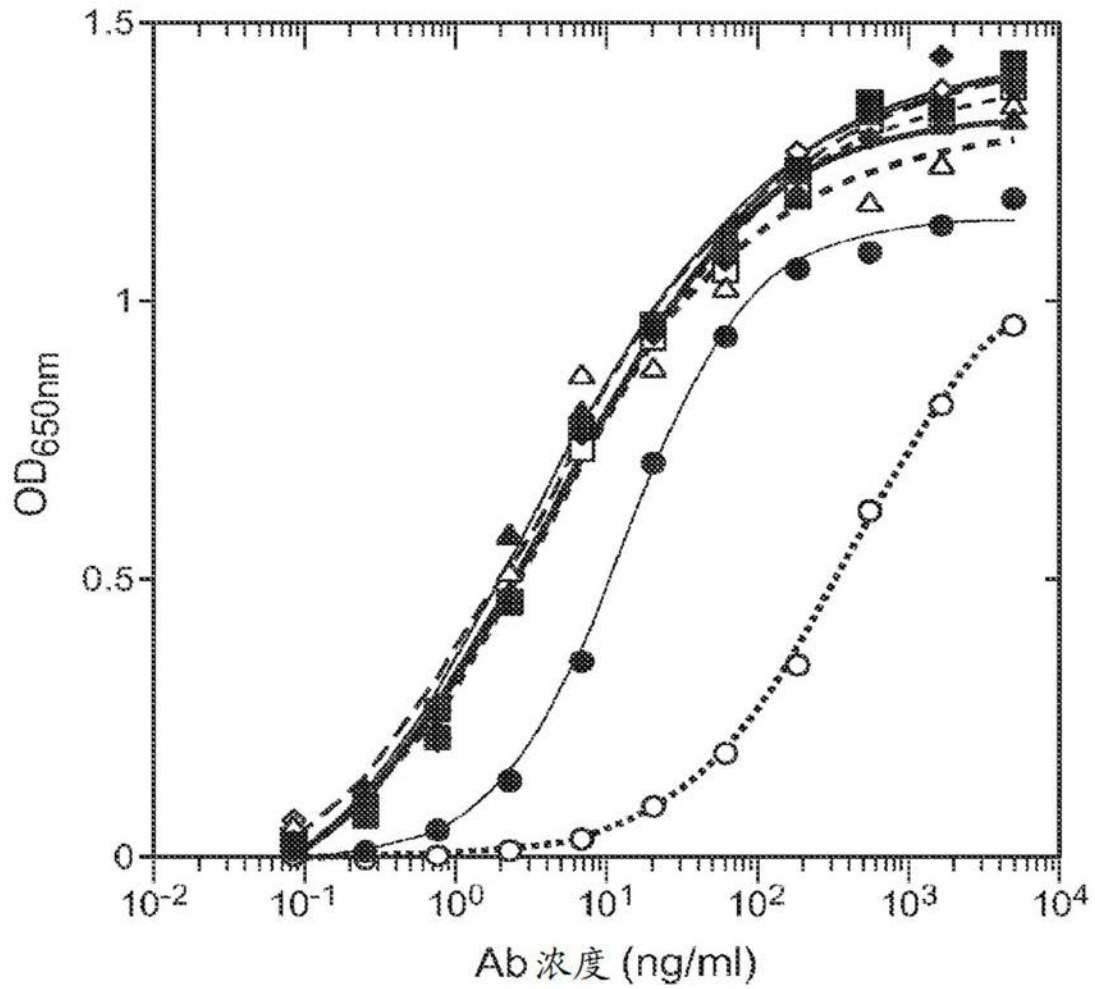
图 4E-1

hu7A4.v7	S	I	G	G	A	V	1.113E+06	5.735E-04	5.153E-10	2.428E+06	2.855E-03	1.176E-09	2.3
hu7A4.v8	S	I	G	G	G	V	8.326E+05	1.077E-03	1.294E-09	2.768E+05	3.411E-03	1.232E-08	9.5
hu7A4.v9	S	V	R	G	A	R	1.930E+06	2.304E-04	1.194E-10	1.280E+06	5.477E-04	4.279E-10	3.6
hu7A4.v10	S	V	R	G	G	R	1.684E+06	2.407E-04	1.429E-10	1.115E+06	5.632E-04	5.051E-10	3.5
hu7A4.v11	S	V	R	G	A	V	1.487E+06	2.323E-04	1.562E-10	8.049E+05	7.588E-04	9.427E-10	6.0
hu7A4.v12	S	V	R	G	G	V	9.159E+05	1.833E-04	2.001E-10	4.587E+05	9.580E-04	2.089E-09	10.4
hu7A4.v13	S	V	G	A	G	V	4.51E+05	6.14E-04	1.36E-09	2.13E+05	2.42E-03	1.14E-08	8.3
hu7A4.v14	S	I	G	A	G	V	6.14E+05	7.33E-04	1.19E-09	2.30E+05	3.61E-03	1.57E-08	13.2
hu7A4.v15	S	V	R	A	G	V	6.73E+05	3.77E-04	5.61E-10	2.90E+05	2.26E-03	7.80E-09	13.9

	huTfR			CynoTfR			Cy/hu 比率
	Ka	Kd	KD	Ka	Kd	KD	
mu16F6	1.36E+05	2.81E-04	2.07E-09	1.23E+05	9.13E-04	7.45E-09	3.6
hu16F6.v1	4.10E+04	7.67E-04	1.87E-08	4.64E+04	0.009242	1.99E-07	10.7
hu16F6.v2	4.62E+04	1.97E-04	4.25E-09	4.38E+04	0.002981	6.81E-08	16.0
hu16F6.v3	7.86E+04	3.23E-04	4.11E-09	7.26E+04	0.002503	3.45E-08	8.4
hu16F6.v4	8.99E+04	7.94E-05	8.84E-10	8.30E+04	9.13E-04	1.10E-08	12.5

LC	HC		
	43	44	71 78
T	N	R	L
A	P	V	F
A	P	R	L
T	N	V	F
T	N	R	L

图4E-2



在存在(空心、虚线)或不存在(实心、实线)6.3 μM
全Tf的情况下的抗体结合

hu7A4.v15 - 正方形
hu15G11.v5 - 菱形
hu7G7.v1 - 三角形
Tf 竞争抗体 - 圆形

图 5

图5

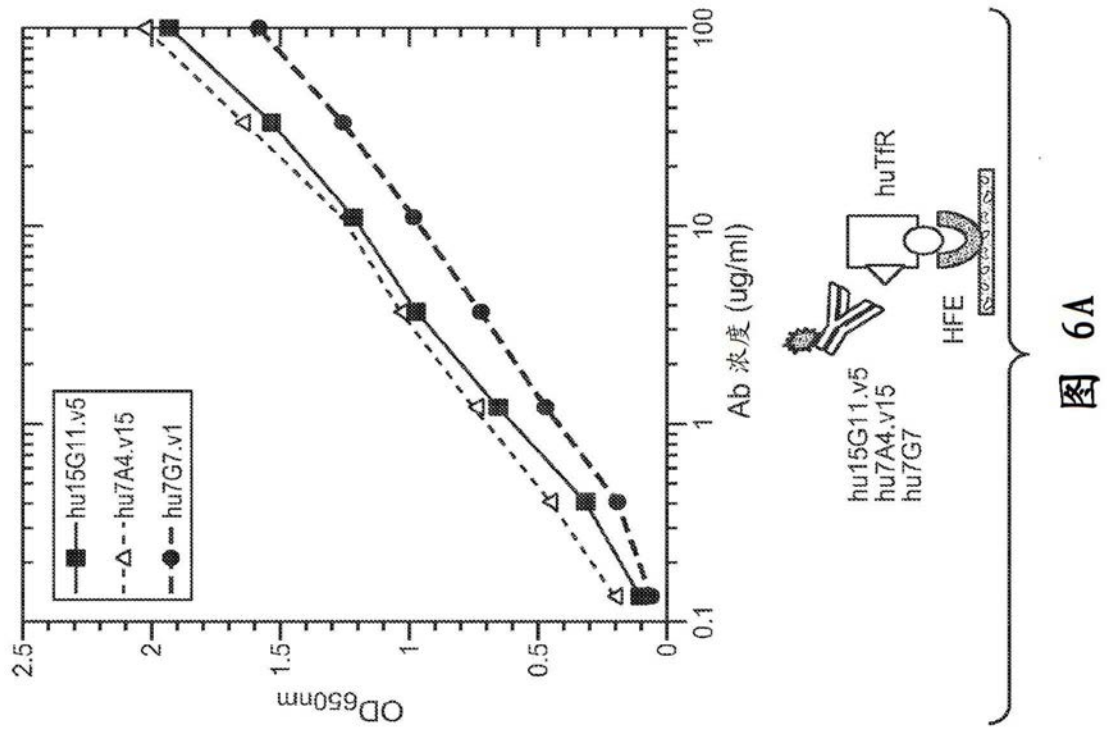


图6A

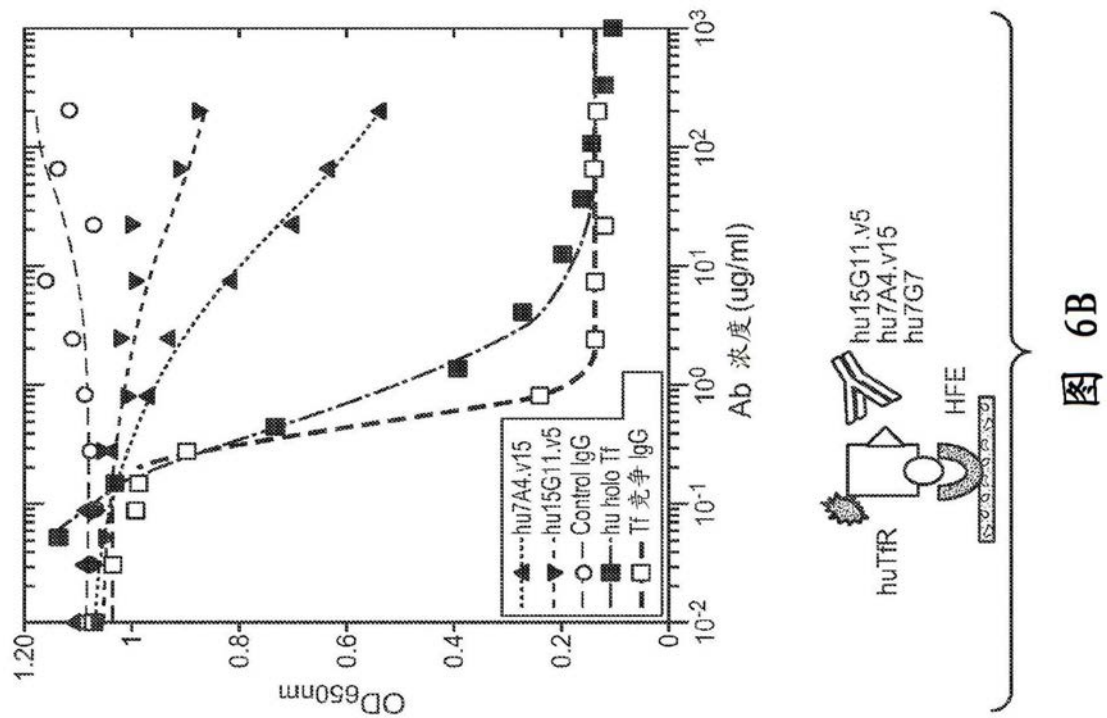


图6B

15G11 变体 IgG	使用IgG 的 ELISA (EC50)		Biacore (SCK) 1:1拟合 (IgG)		Biacore 稳态 (IgG)		Biacore (Fab)	
	huTfR (ng/ml)	CynoTfR (ng/ml)	huTfR (nM)	CynoTfR (nM)	huTfR (nM)	CynoTfR (nM)	huTfR (nM)	CynoTfR (nM)
15G11.v5	16±1	20±2	3.3	12			4.7	16
CDR-H3	T96A	274	3378		433			
	V99A	16.1	21.8	173				
	H101A	14.2	21.6					
	V102A	15.7	22.3					
CDR-L3	Q89A	30	506	125	268	212	591	
	H90A	13	24					
	F91A	45.8	953.3	167 ± 69		228 ± 152		383
	W92A	11.8	44.1	31	32	123	327	280
	G93A	14.5	50.8	40	61	150	412	245
	T94A	16.8	29.3					
	P95A	10.6	40.6	29	57	94	258	170
	L96A	9.9	18					
	T97A	13.4	15.7					

CDR L3										CDR H3										SEQ ID	
89	90	91	92	93	94	95	96	97		95	96	97	98	99	101	102	SEQ ID				
Q	H	F	W	G	T	P	L	T		G	T	R	A	Y	H	Y	NO:				
																	129				

7A4 变体 IgG	使用 IgG 的 ELISA (EC50)		Biacore (SCK) 1:1 拟合 (IgG)		Biacore (IgG) 稳态 (IgG)		Biacore (Fab)	
	huTfR (ng/ml)	CynoTfR (ng/ml)	huTfR (nM)	CynoTfR (nM)	huTfR (nM)	CynoTfR (nM)	huTfR (nM)	CynoTfR (nM)
7A4.V15	14.8	14.2	0.58	7.8			0.4	4.3
CDR-H3	G95A	13.5	41.8					
	L96A	15.5	28.7					
	S97A							
	G98A	19.4	24.7					
	N99A	17	82.2	11	22	19	77	
	Y100A	15.9	24					
	V100aA							
	M100bA	16.1	16.9					
	D101A	17.3	18.5					
	Y102A	12.6	17.8					
CDR-L3	Q89A	10.9	13.8					
	Q90A	9.3	181	16	570	41	329	130
	S91A	11.3	16.3					760
	N92A	8.7	13.7					
	E93A	12.2	17.6					
	P95A	9.7	15.9					
	P96A	10	16.2					
	T97A	12	22.6					

CDR L3

CDR H3

89	90	91	92	93	94	95	96	97	SEQ ID NO:
Q	Q	S	N	E	A	P	P	T	130

95	96	97	98	99	100	100a	100b	101	102	SEQ ID NO:
G	L	S	G	N	Y	V	M	D	Y	131

图 7B

图7B

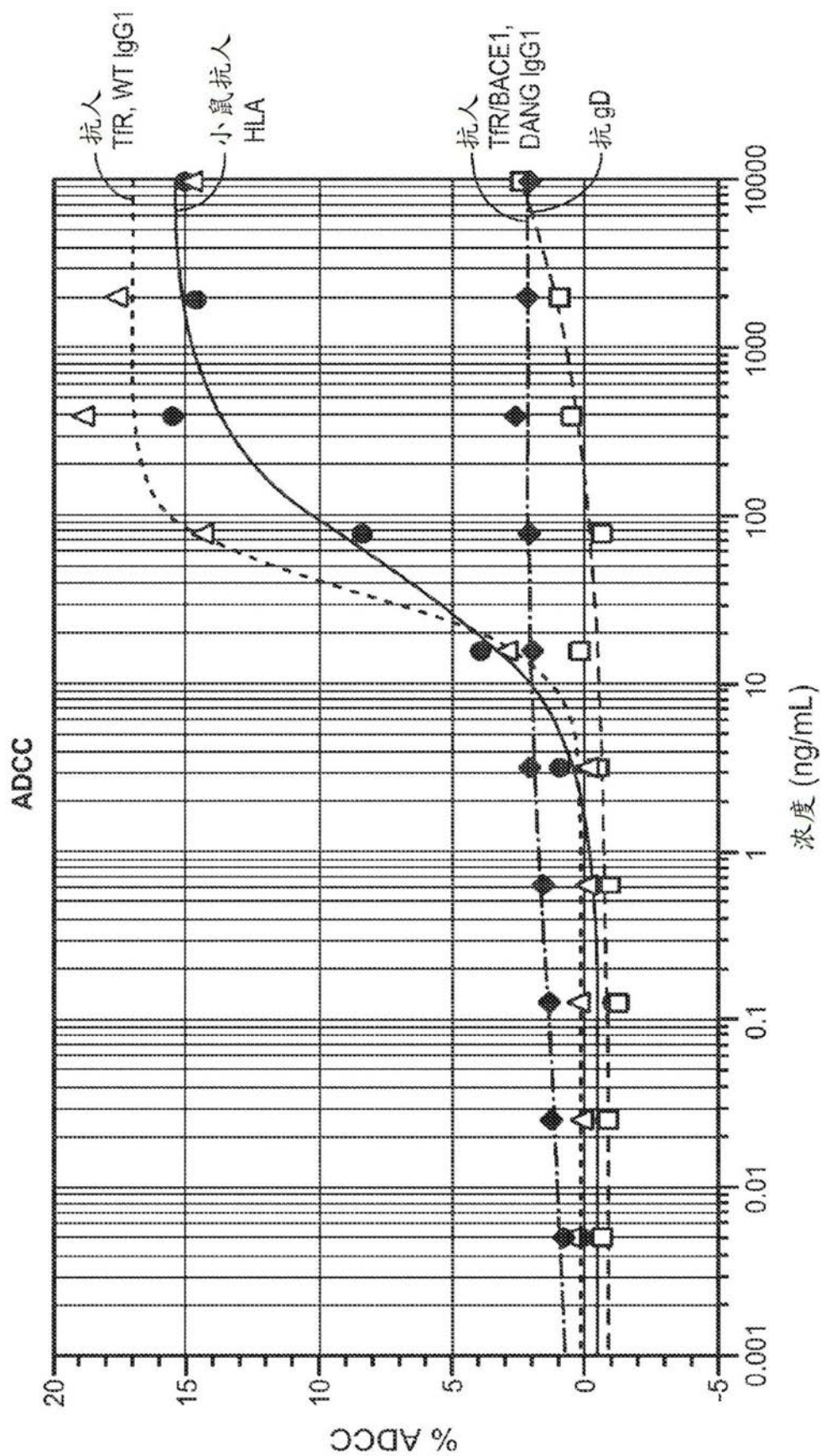


图8A

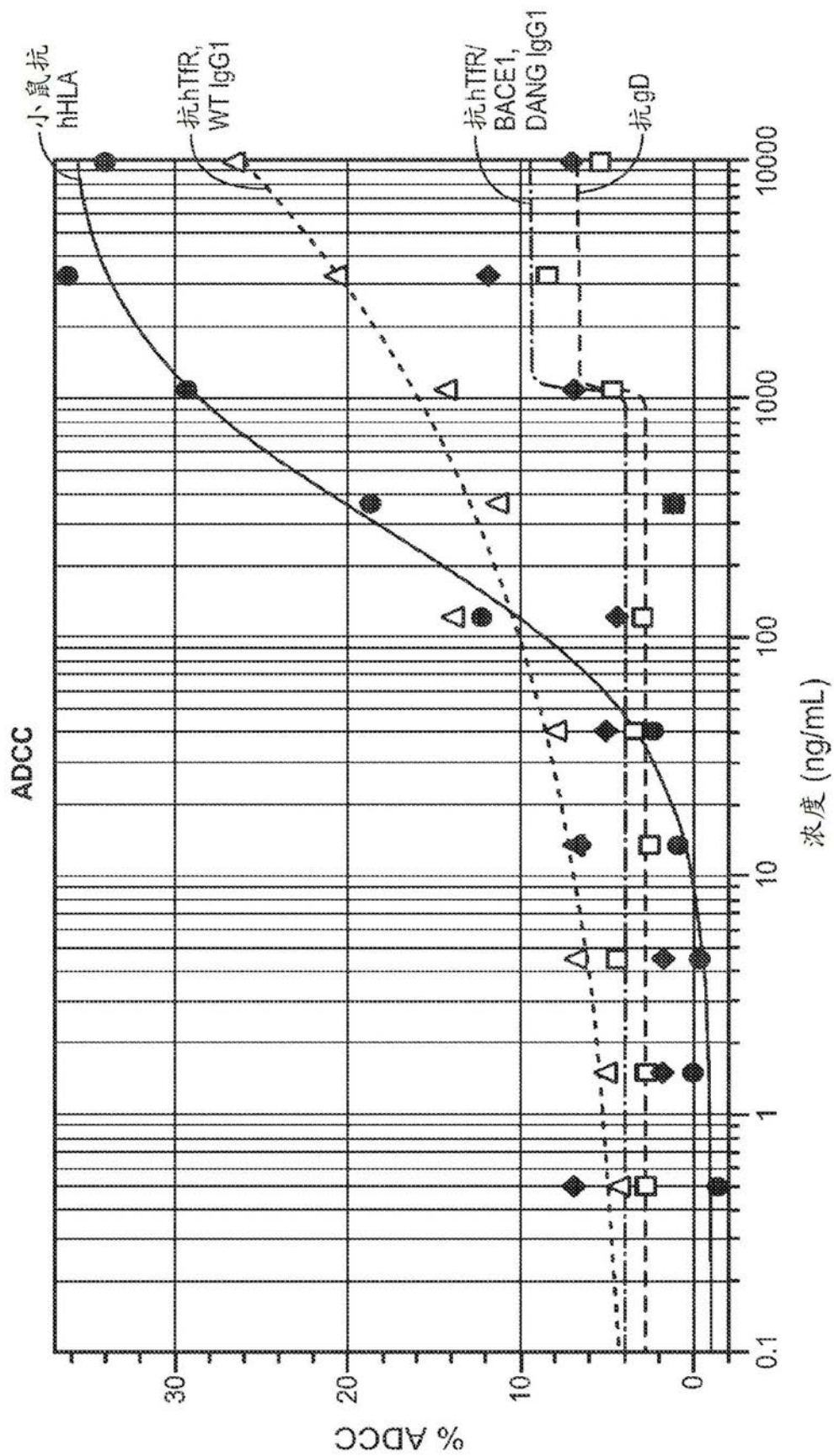


图8B

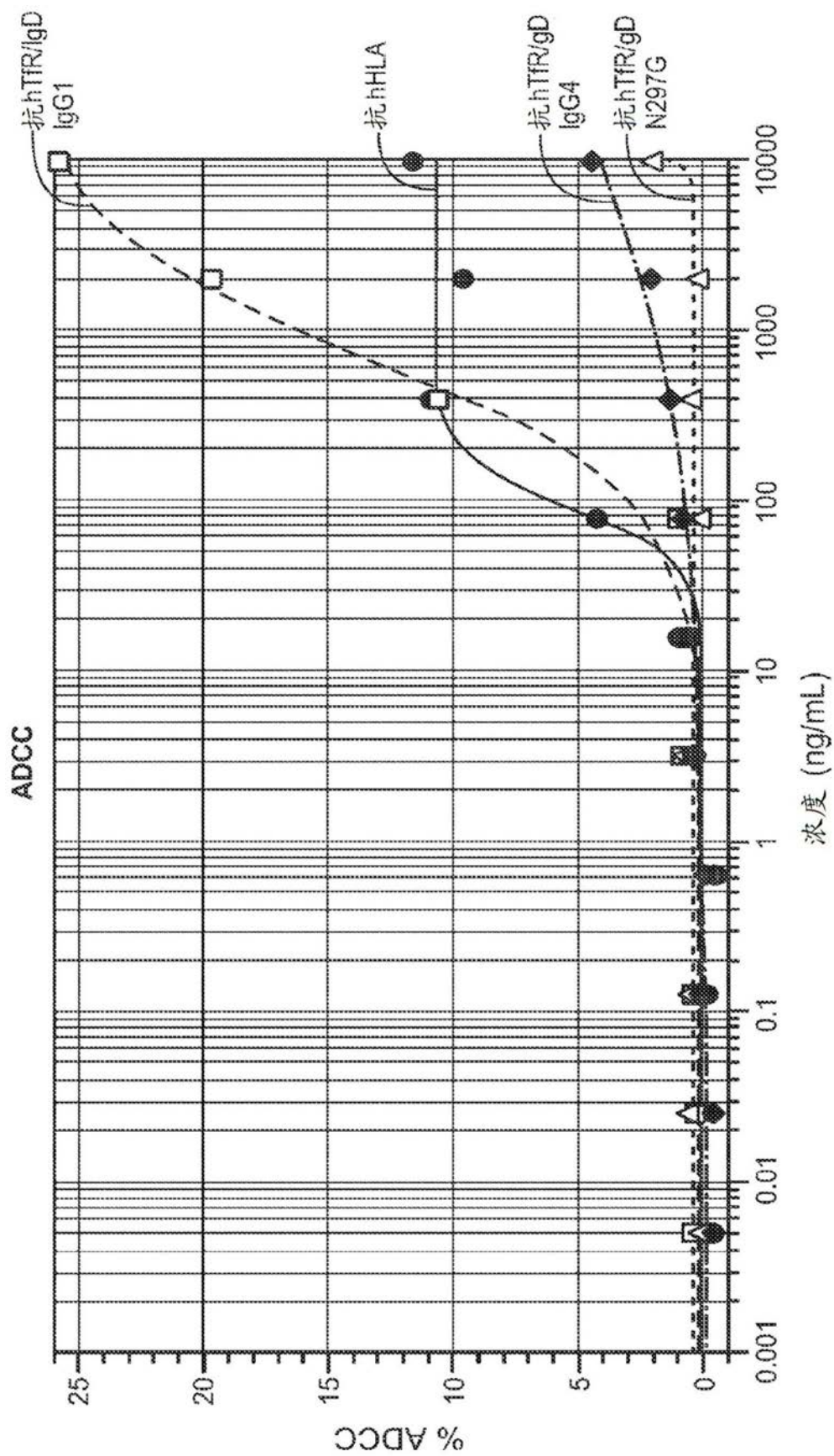


图9A

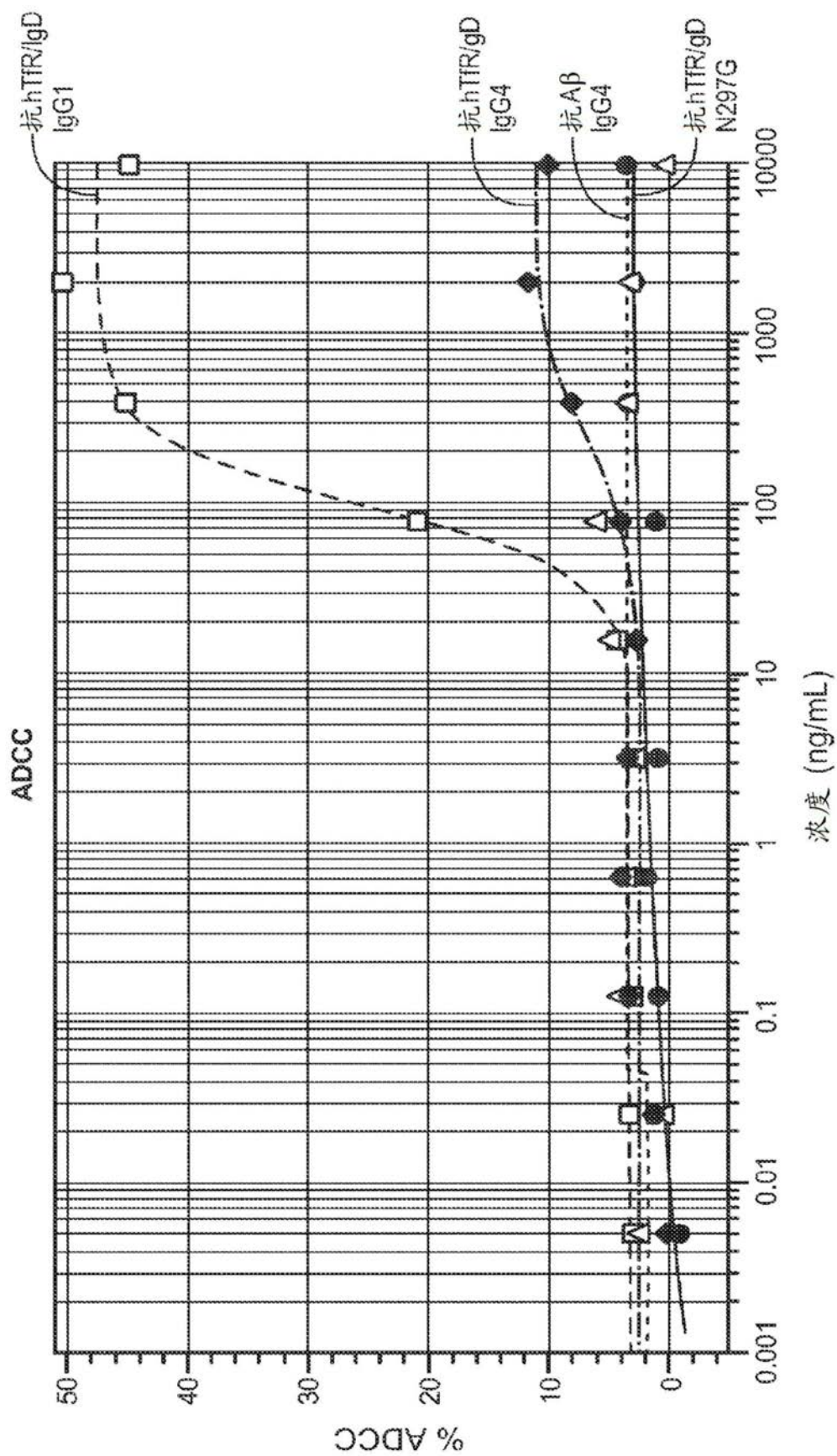


图9B

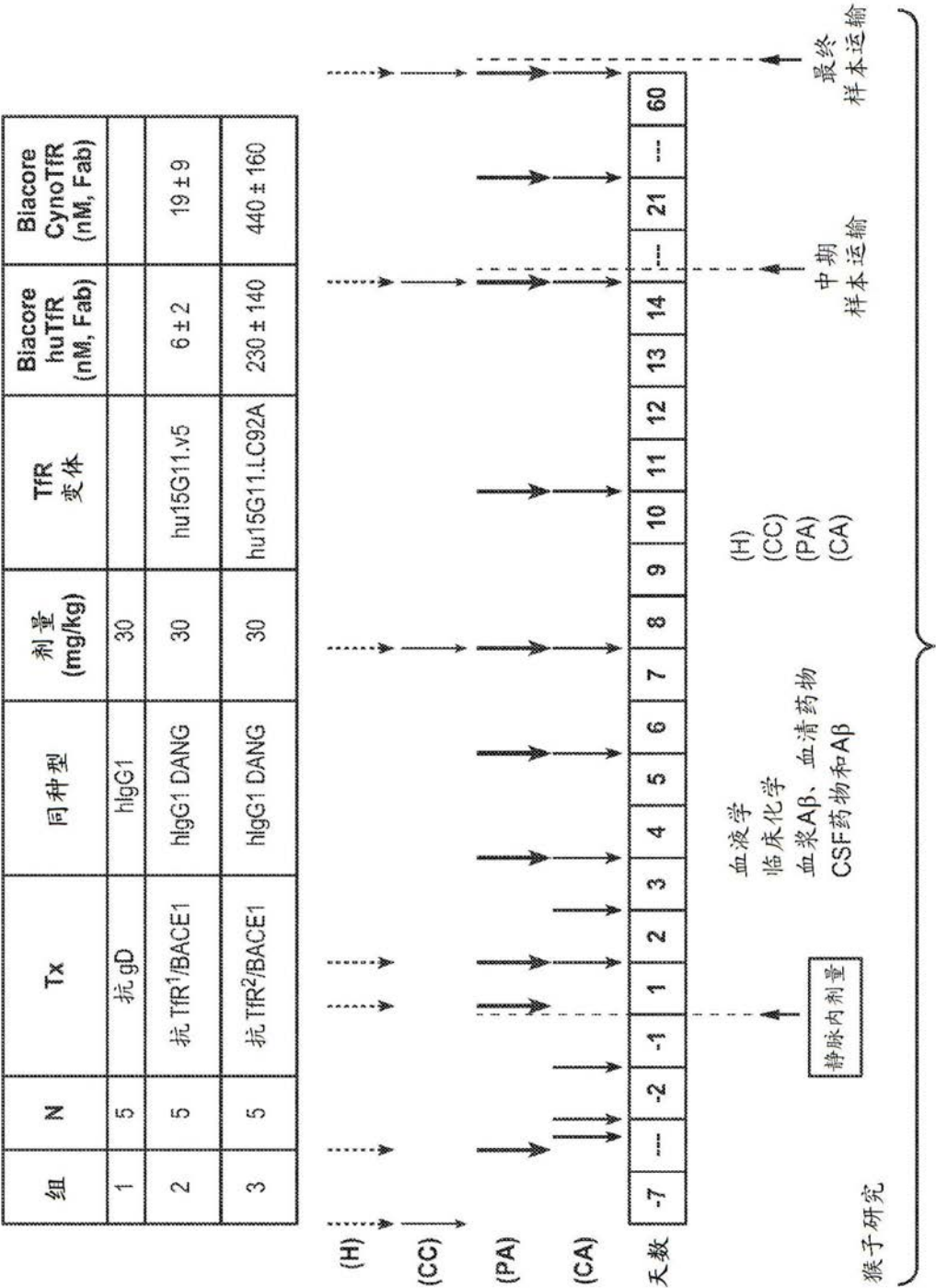


图 10

图10

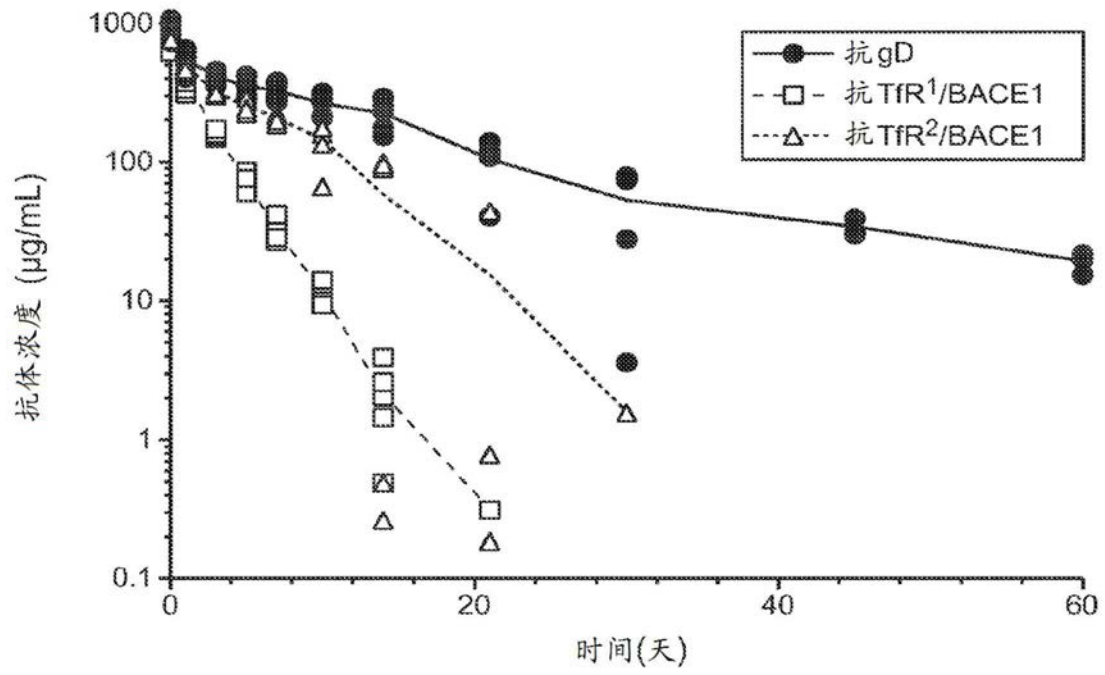


图11A

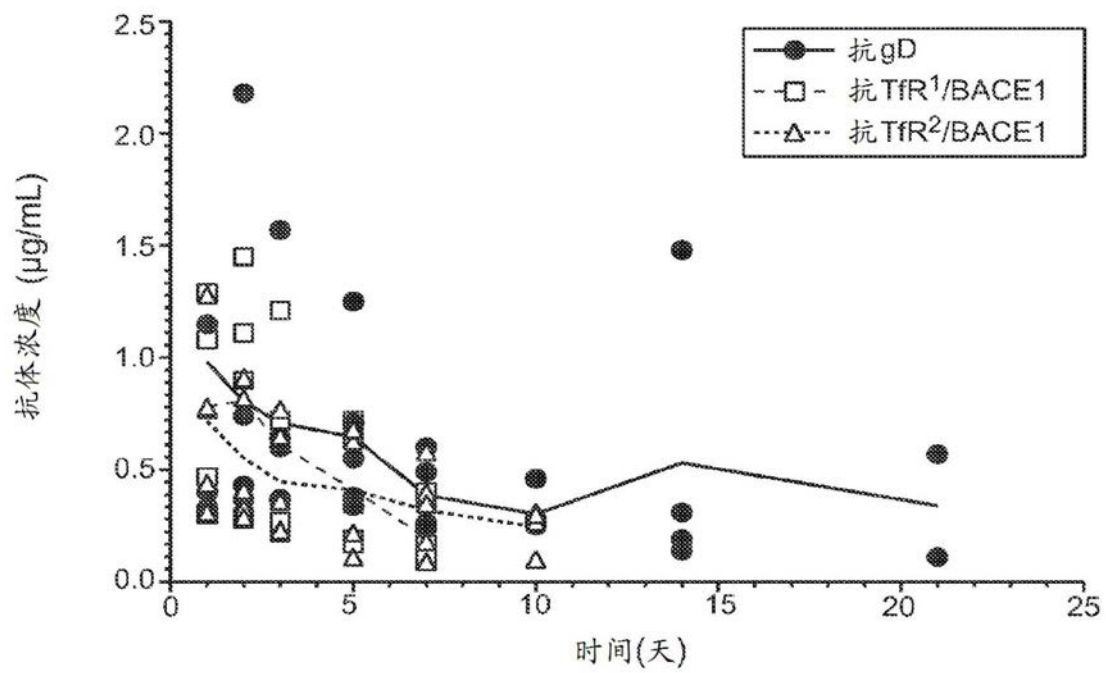


图11B

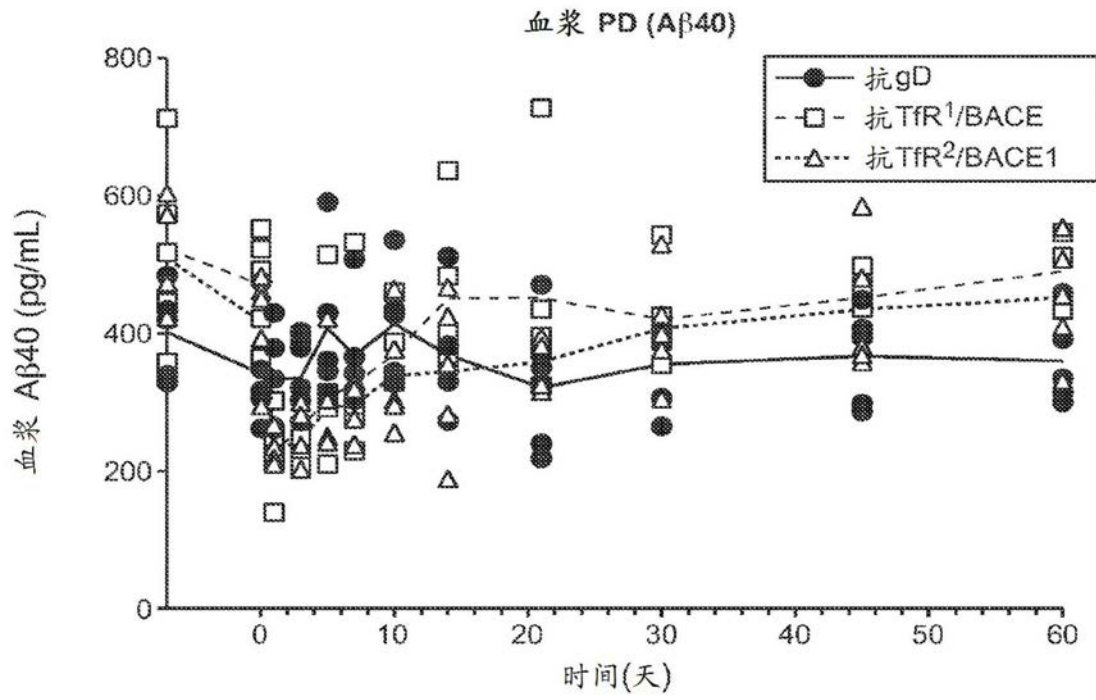


图12A

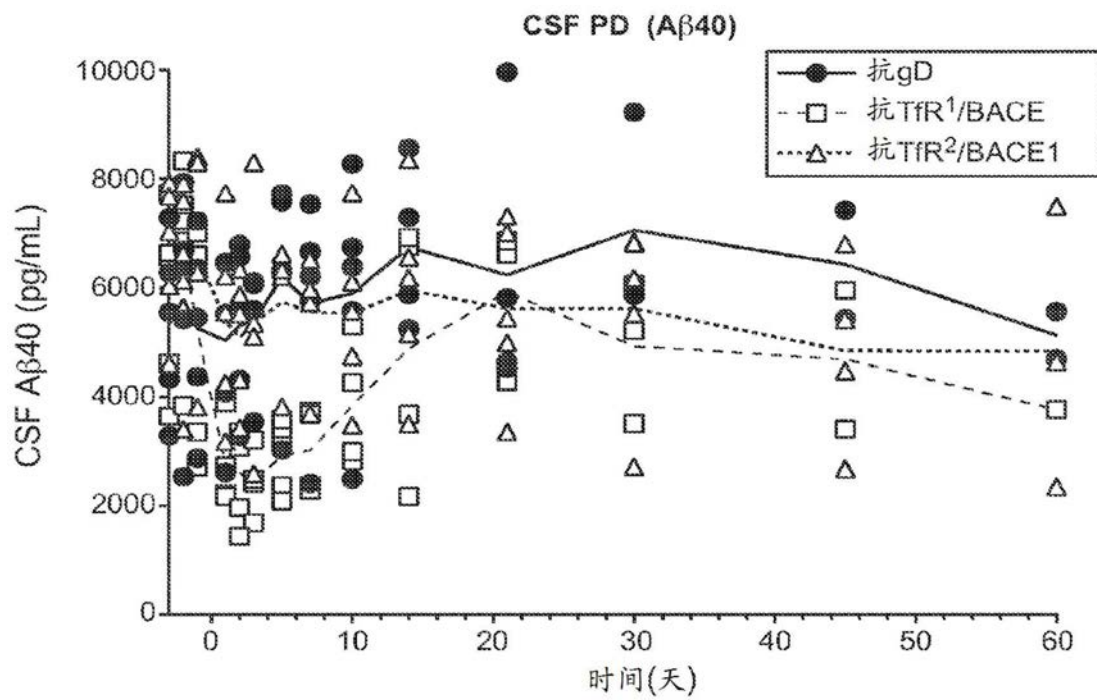


图12B

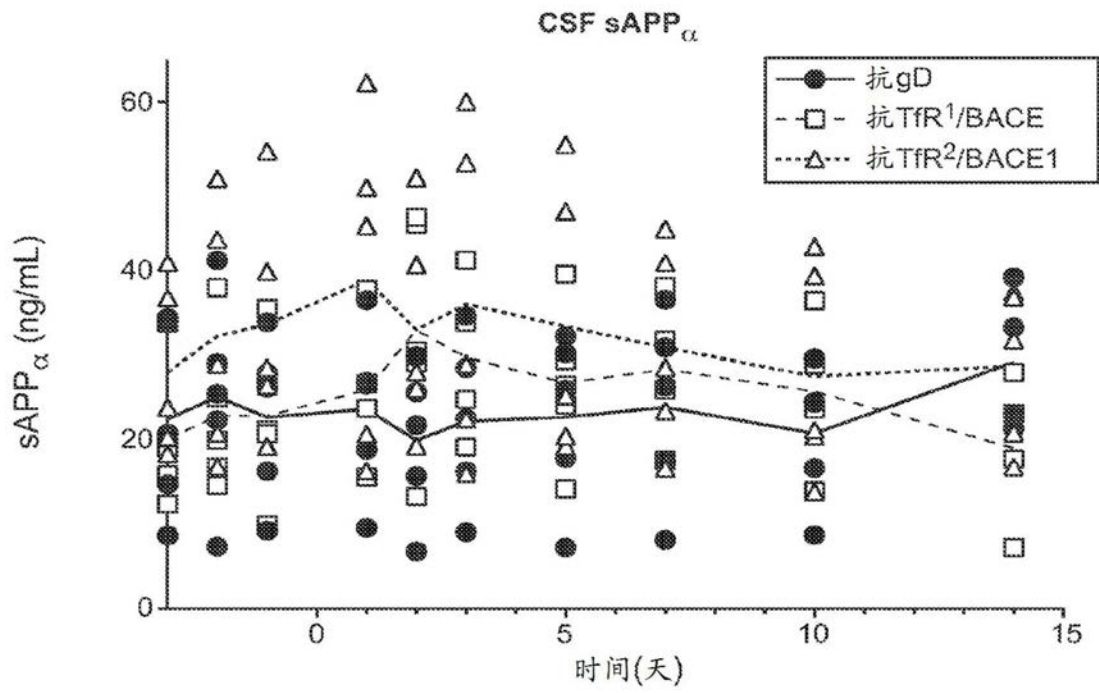


图12C

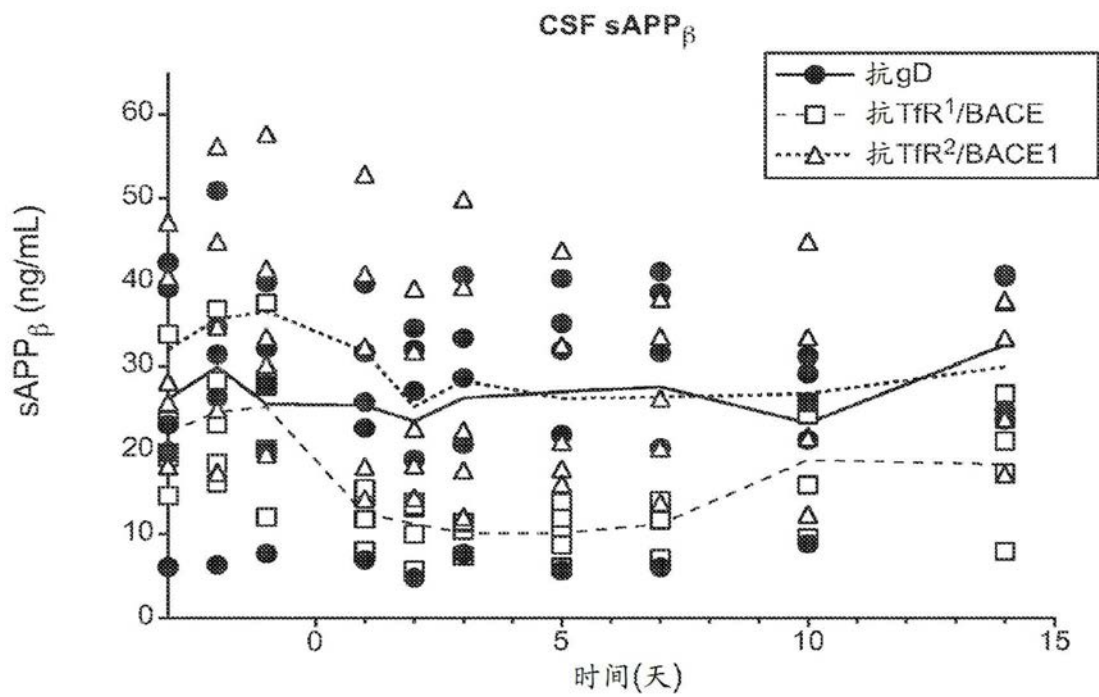


图12D

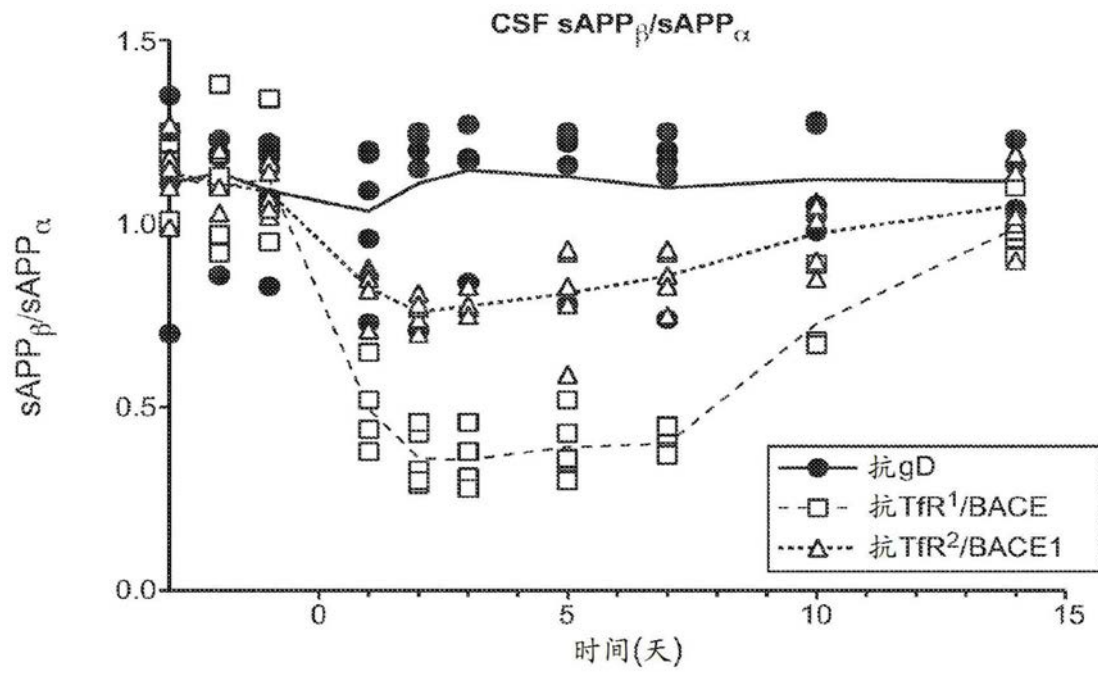


图12E

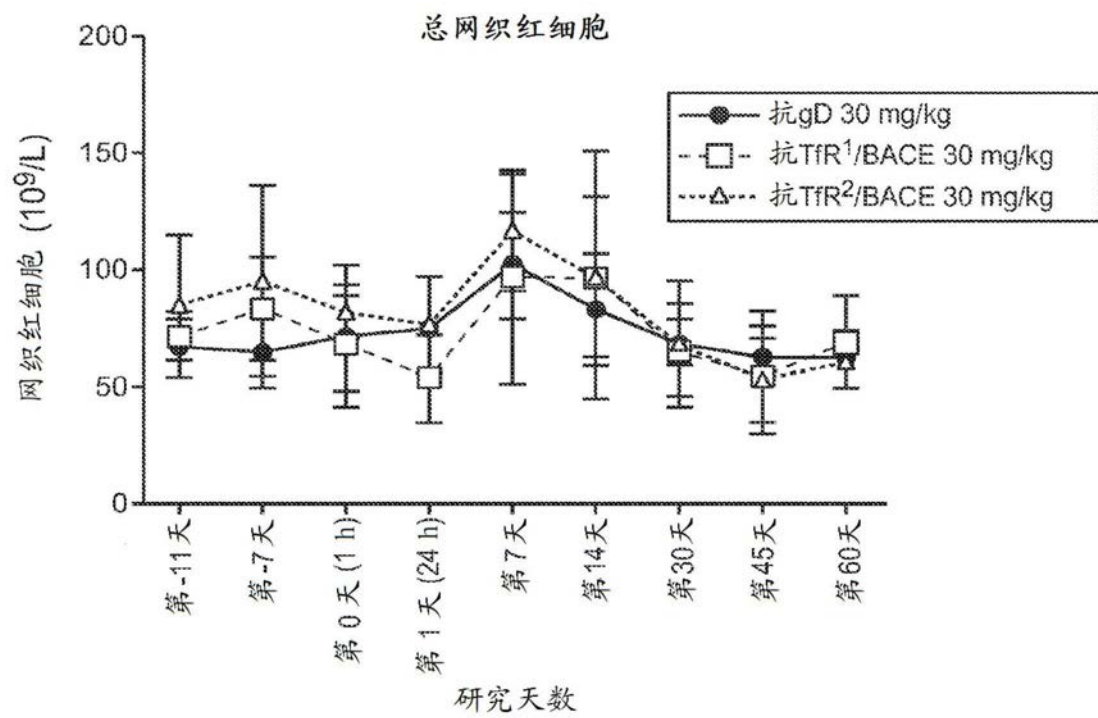


图13A

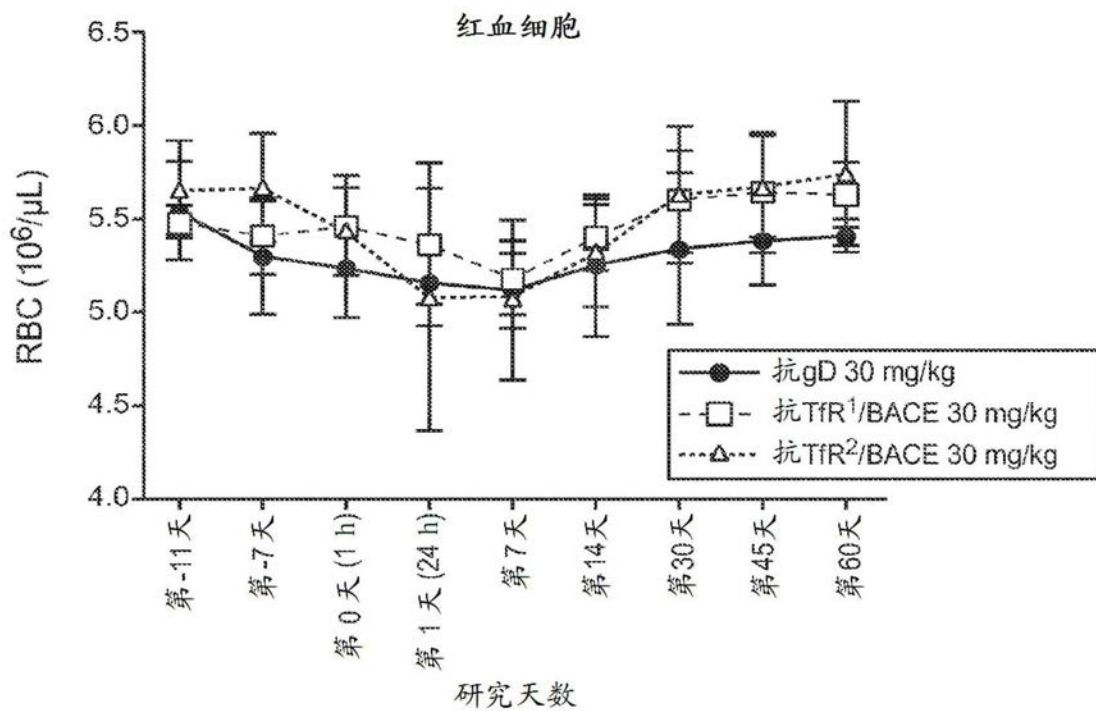


图13B

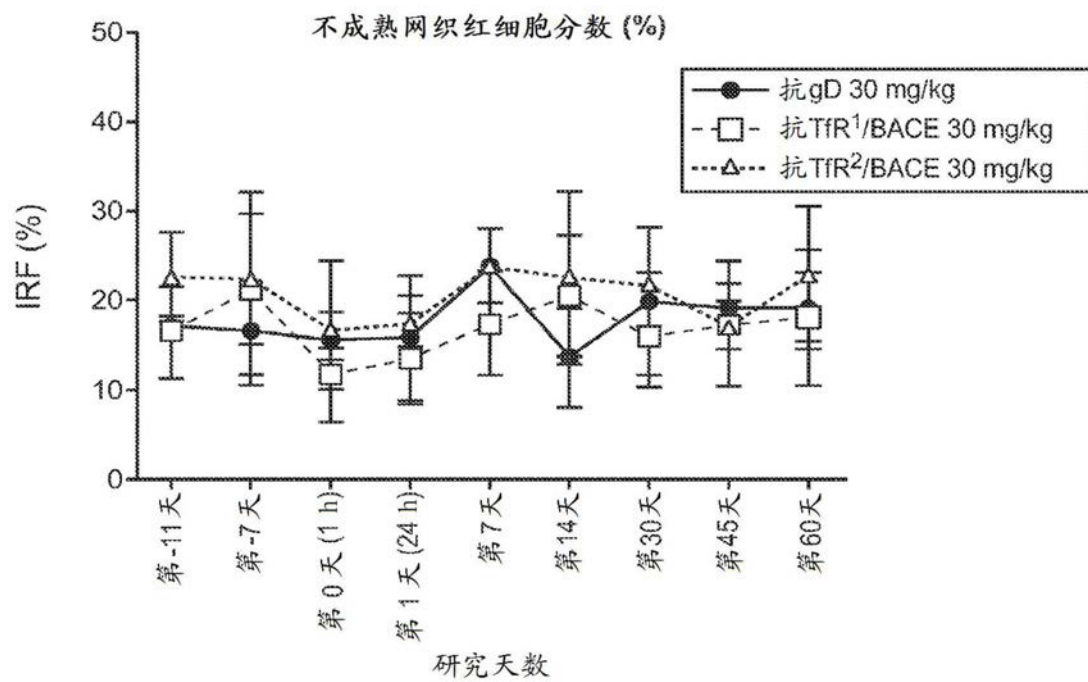


图13C

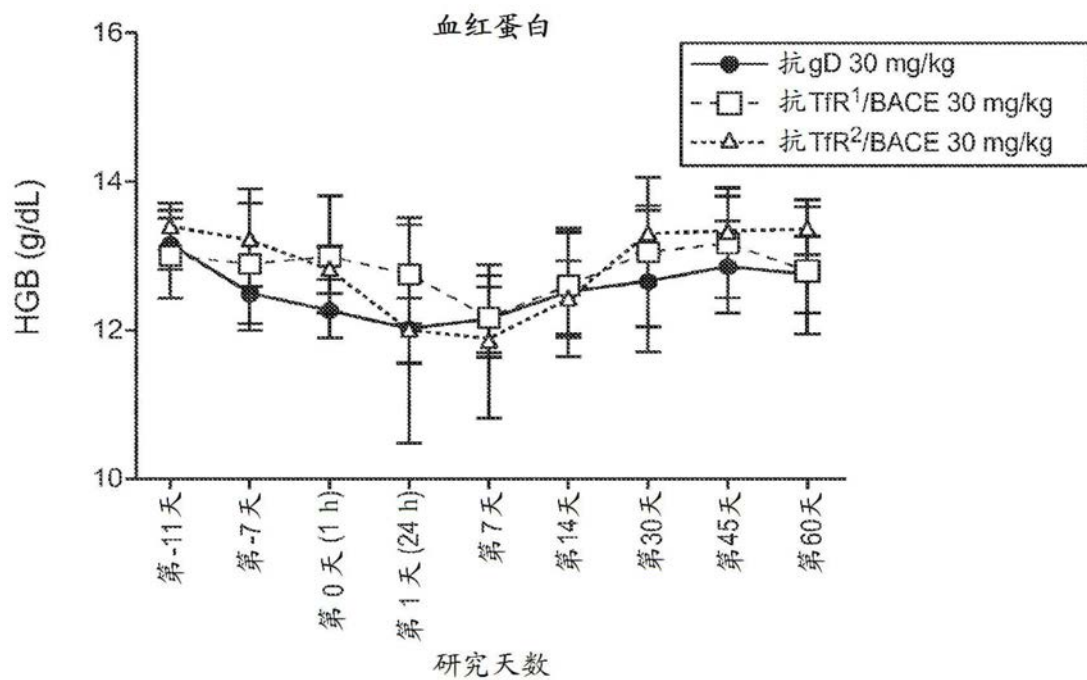


图13D

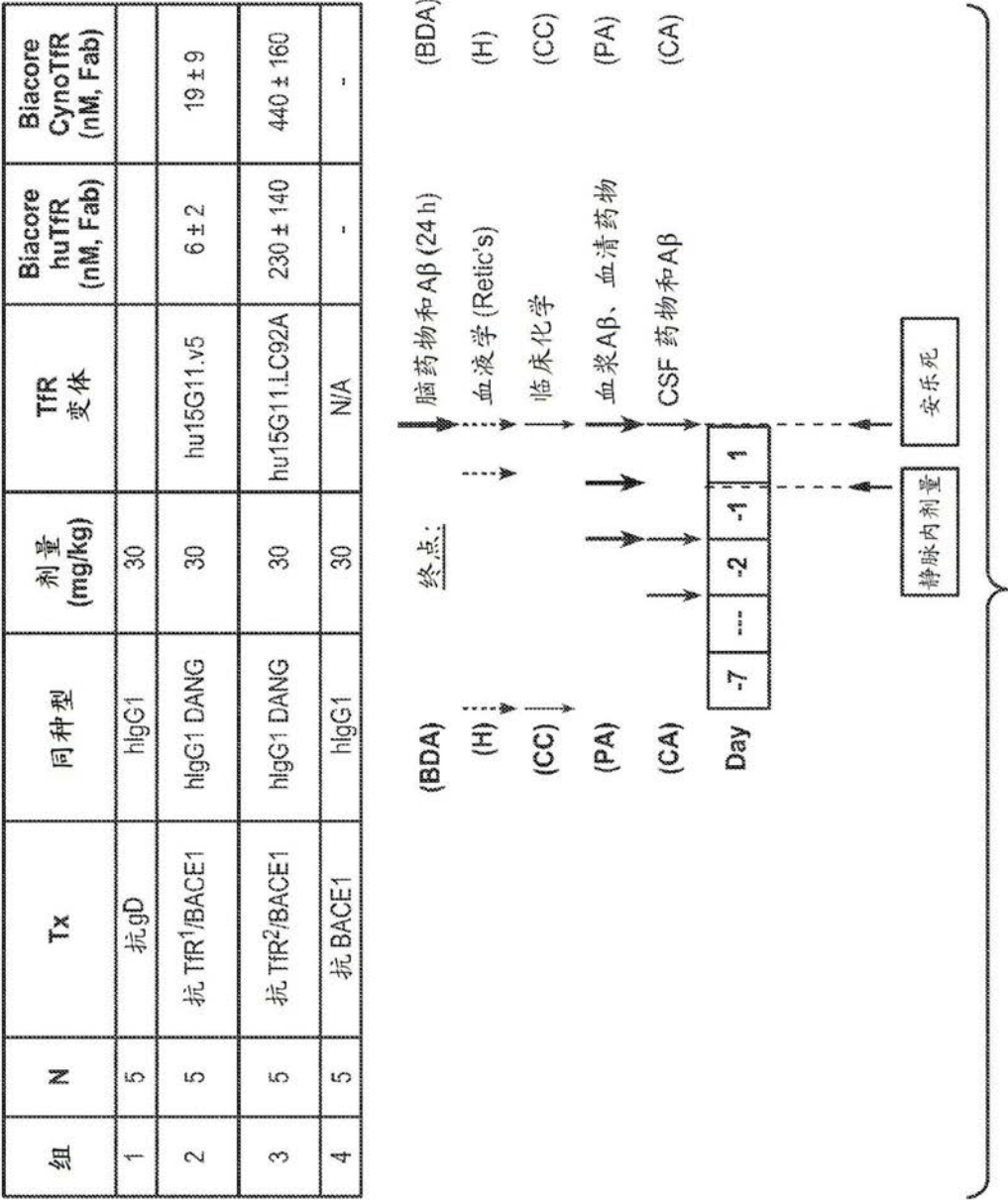


图 14

图14

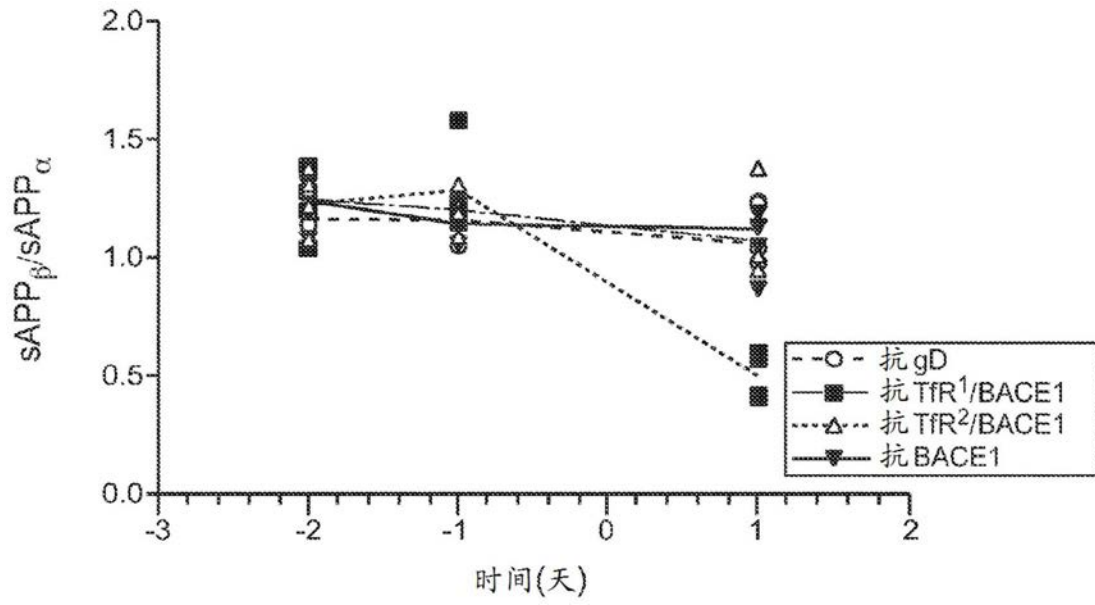


图15A

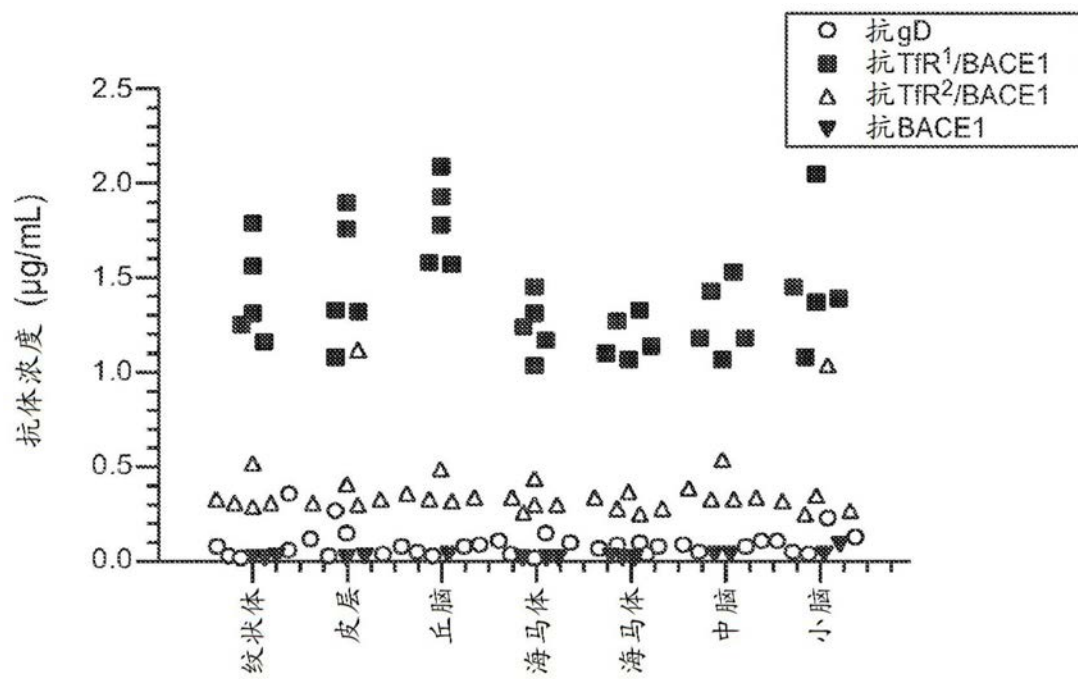


图15B

[illegible]

图 16A

Kabat编号

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40							
	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	G	Y	A	I	E	W	V	R	Q	A							
YW4128	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	G	Y	A	I	E	W	V	R	Q	A							
YW4128.31	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	G	Y	A	I	E	W	V	R	Q	A							
YW4128.30	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	G	Y	A	I	E	W	V	R	Q	A							
YW4128.2	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	G	Y	A	I	E	W	V	R	Q	A							
YW4128.29	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	G	Y	A	I	E	W	V	R	Q	A							
YW4128.51	E	V	Q	L	V	E	S	G	G	G	L	V	Q	P	G	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S	G	Y	A	I	E	W	V	R	Q	A							
Kabat编号	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	A	B	C	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78						
	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	S	P	A	C	G	S	T	D	Y	A	D	S	V	K	G	R	P	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A								
YW4128	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	S	P	A	C	G	S	T	D	Y	A	D	S	V	K	G	R	P	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A								
YW4128.31	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	S	P	A	C	G	S	T	D	Y	A	D	S	V	K	G	R	P	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A								
YW4128.30	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	S	P	A	C	G	S	T	D	Y	A	D	S	V	K	G	R	P	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A								
YW4128.2	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	S	P	A	C	G	S	T	D	Y	A	D	S	V	K	G	R	P	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A								
YW4128.29	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	S	P	A	C	G	S	T	D	Y	A	D	S	V	K	G	R	P	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A								
YW4128.51	P	G	K	G	L	E	W	V	G	W	I	S	P	A	C	G	S	T	D	Y	A	D	S	V	K	G	R	P	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A								
Kabat编号	79	80	81	82	A	B	C	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	A	B	C	D	E	F	G	H	I	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113
	Y	L	Q	M	R	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	G	P	F	S	P	W	V	M	D	Y	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	S	S	S	S	S	
YW4128	Y	L	Q	M	R	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	G	P	F	S	P	W	V	M	D	Y	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	S	S	S	S	S	
YW4128.31	Y	L	Q	M	R	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	G	P	F	S	P	W	V	M	D	Y	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	S	S	S	S	S	
YW4128.30	Y	L	Q	M	R	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	G	P	F	S	P	W	V	M	D	Y	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	S	S	S	S	S	
YW4128.2	Y	L	Q	M	R	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	G	P	F	S	P	W	V	M	D	Y	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	S	S	S	S	S	
YW4128.29	Y	L	Q	M	R	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	G	P	F	S	P	W	V	M	D	Y	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	S	S	S	S	S	
YW4128.51	Y	L	Q	M	R	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	G	P	F	S	P	W	V	M	D	Y	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S	S	S	S	S	S	
SEQ ID NO:	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	138	

图 16B

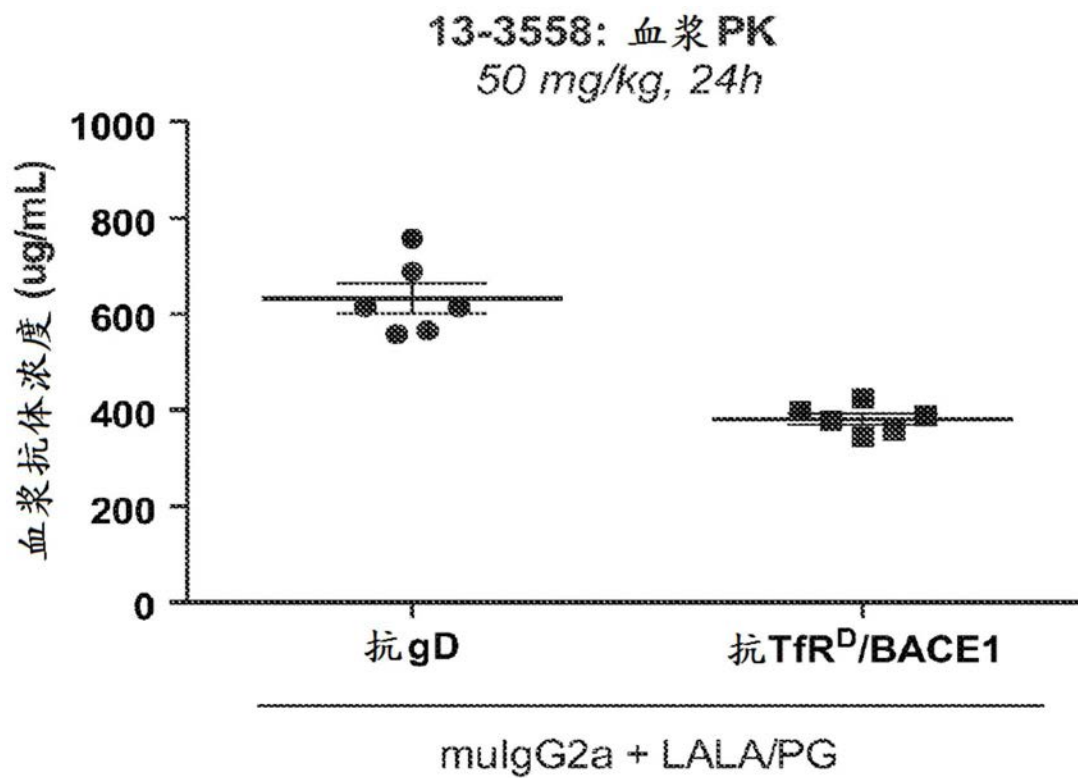


图17

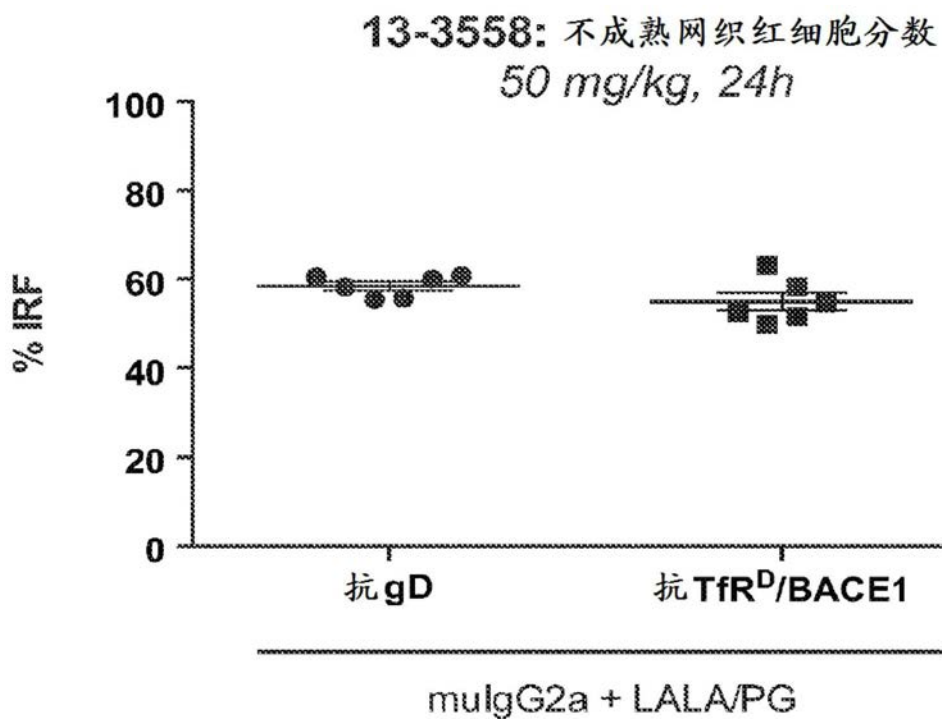


图18A

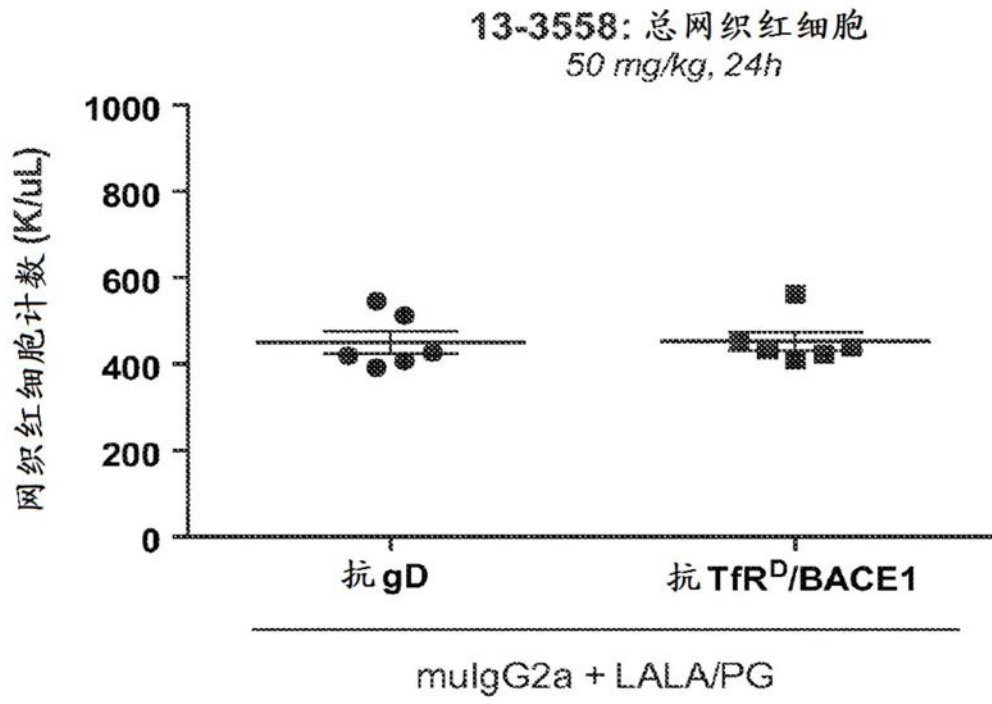


图18B

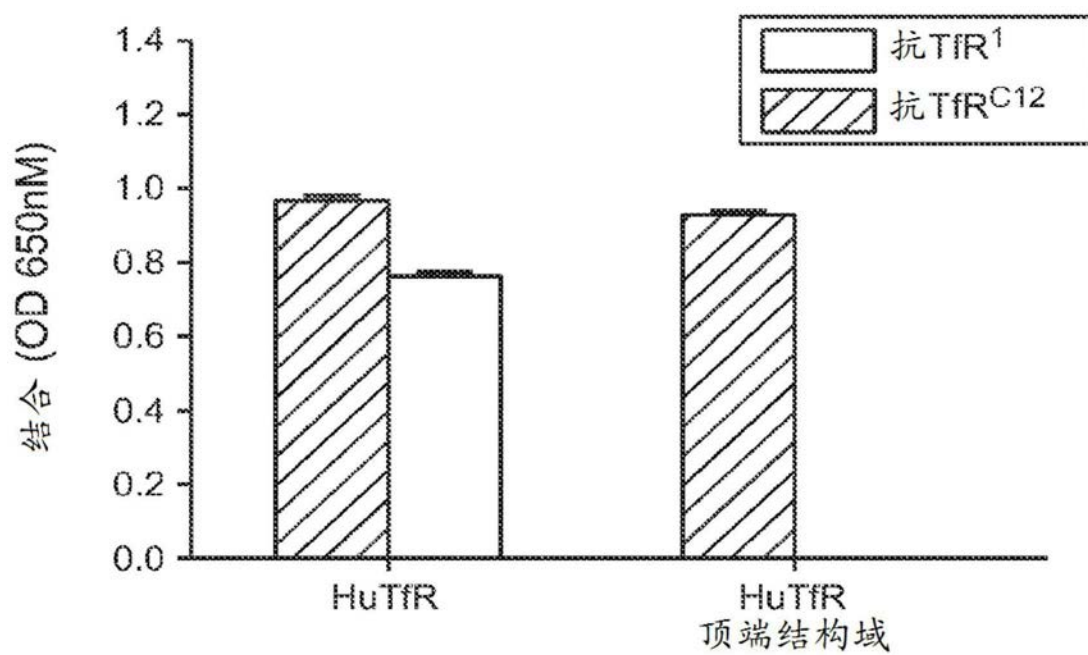


图20

Ab 名称	表位 区间	VH HVR1	H1 SEQ	VH HVR2	H2 SEQ	VH HVR3	H3 SEQ
5531	2	FTFSSYAMS	151	AISGSGGSTYYADSVKG	172	AKGGSQWL YAPGSWFDP	200
5586	2	FTFSSYAMS	151	AISGSGGSTYYADSVKG	172	AKGGSQWL YAPGSWFDP	200
5583	2	FTFSSYAMS	151	AISGSGGSTYYADSVKG	172	AKGGSQWL YAPGSWFDP	200
5532	2	FTFSSYAMS	151	AISGSGGSTYYADSVKG	172	AKGAGHSYVKGWFDV	201
5592	2	FTFSSYAMS	151	AISGSGGSTYYADSVKG	172	AKGAGHSYVKGWFDV	201
5878	2	FTFSSYAMS	151	AISGSGISTPYADSVKG	175	AKGAGHSYVKGWFDV	201
5874	2	FTFGSYAMS	152	ATSGSGGSTYYADSVKG	173	AKGGSQWL YAPGSWFDP	200
5875	2	FTFSTYAMG	153	ATSGSGGSTYYADSVKG	173	AKGGSQWL YAPGSWFDP	200
5876	2	FTFSSRAMG	154	ATSGSGGSIIYYADSVKG	174	AKGGSQWL YAPGSWFDP	200
5880	2	FTFGSYAMT	155	AISGSGISTPYADSVKG	175	AKGAGHSYVKGWFDV	201
5881	2	FTFSKYAMS	156	AISGSGISTPYADSVKG	175	AKGAGHSYVKGWFDV	201
5260	3	GTFSSYAIS	157	SIIPIFGTANYAQKFQG	176	ARSGGTKYGMVDV	202
5572	3	GTFSSYAIS	157	SIIPIFGTANYAQKFQG	176	ARSGGTKYGMVDV	202
5536	3	GTFSSYAIS	157	SIIPIFGTANYAQKFQG	176	ARSGGTKYGMVDV	202
5571	3	GTFSSYAIS	157	NIIPIFGTANYAQKFQG	177	ARSGGTKYGMVDV	202
5883	3	GTFSSYAIS	157	GIIPIGGGANYAQKFQG	178	ARSGGTKYGMVDV	202
5890	3	GTFSSYAIS	157	NIIPGFGTANYAQKFQG	179	ARSGGTKYGMVDV	202
5891	3	GTFSSYAIS	157	NIIPIFGPANYAQKFQG	181	ARSGGTKYGMVDV	202
5892	3	GTFSSYAIS	157	NIIPIFGTATYAQKFQG	182	ARSGGTKYGMVDV	202
5884	3	GTFSGYGIS	158	NIIPGFGTANYAQKFQG	179	ARSGGTKYGMVDV	202
6272	3	GTFSGYGIS	158	NIIPGFGTANYAQKFQG	179	ARSGGTKYGMVDV	202
6270	3	GTFSGYGIS	158	NIIPGFGTANYAQKFQG	179	ARSGGTKYGMVDV	202
6273	3	GTFSGYGIS	158	NIIPGFGTANYAQKFQG	179	ARSGGTKYGMVDV	202

图21A

Ab 名称	表位 区间	VH HVR1	H1 SEQ	VH HVR2	H2 SEQ	VH HVR3	H3 SEQ
6274	3	GTFSGYGIS	158	NIIPGFGTANYAQKFQ	179	ARSGGTKYGM	202
5893	3	GTFRGYAIS	159	NIIPGFGTANYAQKFQ	179	ARSGGTKYGM	202
5887	3	GTFRGYAIS	159	NIIPGFGTANYAQKFQ	179	ARSGGTKYGM	202
6275	3	GTFRGYAIS	159	NIIPGFGTANYAQKFQ	179	ARSGGTKYGM	202
6279	3	GTFRGYAIS	159	NIIPGFGTANYAQKFQ	179	ARSGGTKYGM	202
6276	3	GTFRGYAIS	159	NIIPGLSTANYAQKFQ	189	ARSGGTKYGM	202
5888	3	GTFWKYAIS	160	NIIPGFGTANYAQKFRG	180	ARSGGTKYGM	202
5894	3	GTFSGYAIS	161	NIIPGFGTANYAQKFQ	179	ARSGGTKYGM	202
5543	3	GSISSSSYWG	162	SIYSGSTYYNPSLKS	405	ARVGHGISYFDL	203
5643	3	GSISSSSYWG	162	SIYSGSTYYNPSLKS	405	ARVGHGISYFDL	203
5644	3	GSISSSSYWG	162	SIYSGSTYYNPSLKS	405	ARVGHGISYFDL	203
5896	3	GSISSSSYWG	162	SIYRSGSTYYNPSLKS	183	ARVGHGISYFDL	203
5902	3	GSISSSSYWG	162	SIYRSGSTYYNPSLKS	185	ARVGHGISYFDL	203
5903	3	GSISSSSYWG	162	MIYSGSTWYNPSLKS	186	ARVGHGISYFDL	203
6290	3	GSISSSSYWG	162	MIYSGSTWYNPSLKS	186	ARVGLGVSYFDL	206
6291	3	GSISSSSYWG	162	MIYSGSTWYNPSLKS	186	ARVGHGVSYFDL	207
6293	3	GSISSSSYWG	162	MIYSGSTWYNPSLRS	191	ARVGHGVSYFDL	207
6289	3	GSISSSSYWG	162	SIYRSGSTYYNPSLRS	193	VRVGHGISYFDL	208
5747	3	GSISSSSYWG	162	NIYSGSTYYNPSLKS	194	ARLGHGVSYFDL	209
5982	3	GSISSSSYWG	162	NIYSGSTYYNPSLKS	194	ARLGHGVSYFDL	209
5985	3	GSISSSSYWG	162	NIYSGSTYYNPSLKS	194	ARLGHGYNFYFDL	210
5983	3	GSISSSSYWG	162	NIYSGSTYYNPSLRS	195	ARLGHGYNFYFDL	210
5984	3	GSISSSSYWG	162	NIYSGSTYYNPSLKG	196	ARLGHGYNFYFDL	210

图21B

Ab 名称	表位 区间	VH HVR1	H1 SEQ	VH HVR2	H2 SEQ	VH HVR3	H3 SEQ
5986	3	GSISSSSYWG	162	QIYSGSTFYNP SLKS	197	ARLGHGYSYFDL	209
6296	3	GSISSSSYWG	162	NIYSGSTYYP SLRG	198	ARLGHGYNFYDL	210
5897	3	GSISWSSYYWS	163	SIYSGRTYYNP SLKS	184	ARVGHGISYFDL	203
5905	3	GSISWSSYYWS	163	SIYSGRTYYNP SLKS	187	ARVGHGISYFDL	203
6311	3	GSISWSSYYWS	163	SIYSGRTYYNP SLKS	187	ARVGHGINFYDL	205
6309	3	GSISWSSYYWS	163	SIYSGRTYYNP SLKS	187	ARVGHGINFYDL	205
6310	3	GSISWSSYYWS	163	SIYSGRTYYNP SLKS	187	ARVGHGINFYDL	205
6308	3	GSISWSSYYWS	163	SIYSGRTYYNP SLKS	187	ARVGHGINFYDL	205
5990	3	GSISWSSYYWS	163	SIYSGRTYYNP SLKS	187	ARVGHGINFYDL	205
6307	3	GSISWSSYYWS	163	SIYSGRTYYNP SLKG	190	ARVGHGINFYDL	205
5931	3	GSISWSSYYWS	163	SIYSGRTYYNP SLKG	190	ARVGHGINFYDL	205
6298	3	GSISWSSYYWS	163	NIYSGSTYYP NP SLKS	194	ARLGHGYNFYDL	210
5930	3	GTL SGY AIS	164	NIIPGFGTANYAQK SQG	188	ARSGGTRYGMLDV	204
5988	3	GTL SGY AIS	164	NIIPGFGTANYAQK SQG	188	ARSGGTRYGMLDV	204
6299	3	GTL SGY AIS	164	NIIPGFGTANYAQK SQG	188	ARSGGTRYGMLDV	204
6300	3	GTL SGY AIS	164	NIIPGFGTANYAQK SQG	188	ARSGGTRYGMLDV	204
6305	3	GTL SGY AIS	164	NIIPGFGTANYAQK SQG	188	ARSGGTRYGMLDV	204
5987	3	GTL SGY AIS	164	NIIPGFGTANYAQK SQG	188	ARSGGTRYGMLDV	204
6303	3	GTL SGY AIS	164	NIIPGFGTANYAQK SQG	188	ARSGGTRYGMLDV	204
6266	3	GTL SGY GVS	165	NIIPGFGTANYAQK FQG	179	ARSGGTRYGMLDV	202
6271	3	GTL SGY GIS	166	NIIPGFGTANYAQK FQG	179	ARSGGTRYGMLDV	202
6297	3	GPISSSSYWG	167	NIYSGSTYYP NP SLRG	198	ARLGHGYNFYDL	210
6294	3	GSISSSSHYWG	168	MIYSGSTWYNP SLKS	186	ARVGHGVSYFDL	207
5932	3	GSISRGSYWG	169	MIYSGSTWYNP SLKS	186	ARVGHGISYFDL	203

图21C

Ab 名称	表位 区间	VH HVR1	H1 SEQ	VH HVR2	H2 SEQ	VH HVR3	H3 SEQ
6313	3	GSISRGSYWG	169	MIYSGSTWYNPSLKS	186	ARVGHGVSYFDL	207
6314	3	GSISRGSYWG	169	MIYSGSTWYNPSLKS	186	ARVGHGVSYFDL	207
6315	3	GSISRGSYWG	169	MIYSGSTWYNPSLKS	186	ARVGHGVSYFDL	207
5933	3	GSISRGSYWG	169	MIYSGSTWYNPSLKS	186	ARVGHGVSYFDL	207
6285	3	GSTSSSSYYWG	170	SIYRSGSTYYNPSLKS	183	ARVGHGISYFDL	203
6280	3	GSTSSSSYYWG	170	SIYRSGSTYYNPSFKS	192	ARVGHGISYFDL	203
6288	3	GSTSSSSYYWG	170	SIYRSGSTYYNPSLRS	193	ARVGHGISYFDL	203
5539	3	YTFTGYMH	171	SINPNSGGTNYAQKFQG	199	ARVRVRHYGMDV	211

图21D

Ab 名称	表位区间	VL HVR1	L1 SEQ	VL HVR2	L2 SEQ	VL HVR3	L3 SEQ
5531	2	RASQSISSYLN	212	AASSLQS	219	QQSYSVPLT	225
5586	2	RASQSISSYLN	212	AASSLQS	219	DESYSTPPWT	248
5583	2	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	VQRSNFPWT	226
5532	2	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSSNFPFT	227
5592	2	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSVNFPFT	228
5878	2	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSVNFPFT	228
5874	2	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	VQRSNFPWT	226
5875	2	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	VQRSNFPWT	226
5876	2	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	VQRSNFPWT	226
5880	2	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSVNFPFT	228
5881	2	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSVNFPFT	228
5260	3	RASQSVGSNLA	214	GASTRAT	221	QQAVVWPPRT	229
5572	3	RASQSVGSNLA	214	GASTRAT	221	QQLYTWPPRT	231
5536	3	RASQSVGSNLA	214	GASTRAT	221	QQSYLWPPRT	236
5571	3	RASQSVSSNLA	215	GASTRAT	221	QQLILWPPRT	230
5883	3	RASQSVSSNLA	215	GASTRAT	221	QQLILWPPRT	230
5890	3	RASQSVGSNLA	214	GASTRAT	221	QQLYTWPPRT	231
5891	3	RASQSVGSNLA	214	GASTRAT	221	QQLYTWPPRT	231
5892	3	RASQSVGSNLA	214	GASTRAT	221	QQLYTWPPRT	231
5884	3	RASQSVSSNLA	215	GASTRAT	221	QQLILWPPRT	230
6272	3	RASQSVSSNLA	215	GASTRAT	221	QQLFLWPPRT	235
6270	3	RASQSVSSNLA	215	GASTRAT	221	QQLLLWPPRT	240
6273	3	RASQSVSSNIA	216	GASTRAT	221	QQLLLWPPRT	240
6274	3	RASQSVSSHLA	217	GASTRAT	221	QQLILWPPRT	230
5893	3	RASQSVGSNLA	214	GASTRAT	221	QQLYTWPPRT	231
5887	3	RASQSVSSNLA	215	GASTRAT	221	QQLILWPPRT	230
6275	3	RASQSVSSNLA	215	GASTRAT	221	QQLFLWPPRT	235
6279	3	RASQSVSSNLA	215	GASTRAT	221	QQLLLWPPRT	240
6276	3	RASQSVSSNLA	215	GASTRAT	221	QQLILWPPRT	230

图22A

Ab 名称	表位 区间	VL HVR1	L1 SEQ	VL HVR2	L2 SEQ	VL HVR3	L3 SEQ
5888	3	RASQSVSSNLA	215	GASTRAT	221	QQLILWPPRT	230
5894	3	RASQSVGSNLA	214	GASTRAT	221	QQLYTWPPRT	231
5543	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQAYVWPPRT	232
5643	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSLTWPPRT	233
5644	3	RASQSVSSYLA	213	DASKRAT	222	QQVYTWPPRT	234
5896	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSLTWPPRT	233
5902	3	RASQSVSSYLA	213	DASKRAT	222	QQVYTWPPRT	234
5903	3	RASQSVSSYLA	213	DASKRAT	222	QQVYTWPPRT	234
6290	3	RASQSVSSYLA	213	DASKRAT	222	QQVYTWPPRT	234
6291	3	RASQSVSSYLA	213	GASKRAT	223	QQVYTWPPRT	234
6293	3	RASQSVSSYLA	213	DASKRAT	222	QQVYTWPPRT	234
6289	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSLTWPPRT	233
5747	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQVYLWPPRT	245
5982	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQVYVWPPRT	246
5985	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQVYVWPPRT	246
5983	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQVYVWPPRT	246
5984	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQVYVWPPRT	246
5986	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQVYVWPPRT	246
6296	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQVYVWPPRT	246
5897	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSLTWPPRT	233
5905	3	RASQSVSSYLA	213	DASKRAT	222	QQVYTWPPRT	234
6311	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSLTWPPRT	233
6309	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSITWPPRT	243
6310	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSVTWPPRT	244
6308	3	RASQSVSSYLA	213	DASKRAT	222	QQSLVWPPRT	242
5990	3	RASRSVNSYLA	218	DASKRAT	222	QQVYTWPPRT	234
6307	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSIVWPPRT	241

图22B

Ab 名称	表位 区间	VL HVR1	L1 SEQ	VL HVR2	L2 SEQ	VL HVR3	L3 SEQ
5931	3	RASQSVSSYLA	213	DASKRAT	222	QQVYTWPPRT	234
6298	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQVYVWPPRT	246
5930	3	RASQSVGSNLA	214	GASTRAT	221	QQLYTWPPRT	231
5988	3	RASQSVGSNLA	214	GASTRAT	221	QQLYTWPPRT	231
6299	3	RASQSVGSNLA	214	GASTRAT	221	QQSYLWPPRT	236
6300	3	RASQSVGSNLA	214	GASTRAT	221	QQSFLWPPRT	237
6305	3	RASQSVGSNLA	214	GASTRAT	221	QQSFVWPPRT	239
5987	3	RASQSVSSNLA	215	GASTRAT	221	QQLFLWPPRT	235
6303	3	RASQSVSSNLA	215	GASTRAT	221	QQLLTWPPRT	238
6266	3	RASQSVSSNLA	215	GASTRAT	221	QQLILWPPRT	230
6271	3	RASQSVSSNLA	215	GASTRAT	221	QQLILWPPRT	230
6297	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQVYVWPPRT	246
6294	3	RASQSVSSYLA	213	DASKRAT	222	QQVYTWPPRT	234
5932	3	RASQSVSSYLA	213	DASKRAT	222	QQVYTWPPRT	234
6313	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQAYVWPPRT	232
6314	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSIVWPPRT	241
6315	3	RASQSVSSYLA	213	DASKRAT	222	QQSLVWPPRT	242
5933	3	RASQSVSSYLA	213	GASKRAT	223	QQVYTWPPRT	234
6285	3	RASQSVSSYLA	213	DASSRAT	224	QQSLTWPPRT	233
6280	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSLTWPPRT	233
6288	3	RASQSVSSYLA	213	DASNRAT	220	QQSLTWPPRT	233
5539	3	RASQSISSYLN	212	AASSLQS	219	QQPLSHPRT	247

图22C

Ab 名称	表位 区间	VH 序列	VH SEQ
5531	2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSATISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSQLYAPGSWFDPPWGQGLTVTVSS	249
5586	2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSATISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSQLYAPGSWFDPPWGQGLTVTVSS	249
5583	2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSATISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSQLYAPGSWFDPPWGQGLTVTVSS	249
5532	2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSATISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSQLYAPGSWFDPPWGQGLTVTVSS	250
5592	2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSATISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSQLYAPGSWFDPPWGQGLTVTVSS	250
5878	2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSATISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSQLYAPGSWFDPPWGQGLTVTVSS	251
5874	2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSATISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSQLYAPGSWFDPPWGQGLTVTVSS	252
5875	2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSATISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSQLYAPGSWFDPPWGQGLTVTVSS	253
5876	2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSATISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSQLYAPGSWFDPPWGQGLTVTVSS	254
5880	2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSATISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSQLYAPGSWFDPPWGQGLTVTVSS	255
5881	2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSATISGGSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGSQLYAPGSWFDPPWGQGLTVTVSS	256
5260	3	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSKASGGTFFSSYAIASWVRQAPGQGLEWMSGIIPITFGTANYAQK FQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDWDWGQTMVTVSS	257

图23A

Ab 名称	表位 区间	VH 序列	VH SEQ
5572	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIISWVRQAPGQGLEWMGSIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDWGQGTMTVSS	257
5536	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIISWVRQAPGQGLEWMGSIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDWGQGTMTVSS	257
5571	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIISWVRQAPGQGLEWMGNIIIPFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDWGQGTMTVSS	258
5883	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIISWVRQAPGQGLEWMGIIIPGGGANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDWGQGTMTVSS	259
5890	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIISWVRQAPGQGLEWMGNIIPGFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDWGQGTMTVSS	260
5891	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIISWVRQAPGQGLEWMGNIIIPFGPANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDWGQGTMTVSS	261
5892	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIISWVRQAPGQGLEWMGNIIIPFGTATYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDWGQGTMTVSS	262
5884	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSGYGISWVRQAPGQGLEWMGNIIPGFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDWGQGTMTVSS	263
6272	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSGYGISWVRQAPGQGLEWMGNIIIPGFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDWGQGTMTVSS	263
6270	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSGYGISWVRQAPGQGLEWMGNIIIPGFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDWGQGTMTVSS	263
6273	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSGYGISWVRQAPGQGLEWMGNIIIPGFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDWGQGTMTVSS	263
6274	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSGYGISWVRQAPGQGLEWMGNIIIPGFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDWGQGTMTVSS	263

图23B

Ab 名称	表位 区间	VH 序列	VH SEQ
5893	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFRGYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPGFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDVWGQGTMTVSS	264
5887	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFRGYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPGFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDVWGQGTMTVSS	264
6275	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFRGYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPGFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDVWGQGTMTVSS	264
6279	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFRGYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPGFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDVWGQGTMTVSS	264
6276	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFRGYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPGLSTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDVWGQGTMTVSS	265
5888	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFWKYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPGFGTANYAQKFRGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDVWGQGTMTVSS	266
5894	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSGYAISWVRQAPGQGLEWMGNIIPGFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTYGMLDVWGQGTMTVSS	267
5543	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSTAAADTAVYYCARVGHGISYFDLWGRGTLTVSS	268
5643	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSTAAADTAVYYCARVGHGISYFDLWGRGTLTVSS	268
5644	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSTAAADTAVYYCARVGHGISYFDLWGRGTLTVSS	268
5896	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSTAAADTAVYYCARVGHGISYFDLWGRGTLTVSS	269
5902	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSTAAADTAVYYCARVGHGISYFDLWGRGTLTVSS	270
5903	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGMIYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKN QFSLKLSSTAAADTAVYYCARVGHGISYFDLWGRGTLTVSS	271

图23C

Ab 名称	表位 区间	VH 序列	VH SEQ
6290	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGMIYYSGSTWYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARVGLGVSYFDLWGRGTLTVTVSS	272
6291	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGMIYYSGSTWYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARVGHGVSYFDLWGRGTLTVTVSS	273
6293	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGMIYYSGSTWYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARVGHGVSYFDLWGRGTLTVTVSS	274
6289	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYRSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCVRVGHGYSYFDLWGRGTLTVTVSS	275
5747	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARLGHGYSYFDLWGRGTLTVTVSS	276
5982	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARLGHGYSYFDLWGRGTLTVTVSS	276
5985	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARLGHGYNFYFDLWGRGTLTVTVSS	277
5983	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFFLKLSSVTAADTAVYYCARLGHGYNFYFDLWGRGTLTVTVSS	278
5984	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARLGHGYNFYFDLWGRGTLTVTVSS	279
5986	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGQIYYSGSTFYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARLGHGYSYFDLWGRGTLTVTVSS	280
6296	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARLGHGYNFYFDLWGRGTLTVTVSS	281
5897	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYKSGRTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARVGHGYSYFDLWGRGTLTVTVSS	282
5905	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYRSGRTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARVGHGYSYFDLWGRGTLTVTVSS	283

图23D

Ab 名称	表位 区间	VH 序列	VH SEQ
6311	3	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISWSSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYRSGRTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTAAATAVYYCARVGHGINYFDLWGRGTLVTYSS	284
6309	3	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISWSSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYRSGRTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTAAATAVYYCARVGHGINYFDLWGRGTLVTYSS	284
6310	3	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISWSSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYRSGRTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTAAATAVYYCARVGHGINYFDLWGRGTLVTYSS	284
6308	3	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISWSSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYRSGRTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTAAATAVYYCARVGHGINYFDLWGRGTLVTYSS	284
5990	3	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISWSSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYRSGRTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTAAATAVYYCARVGHGINYFDLWGRGTLVTYSS	284
6307	3	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISWSSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYRSGRTYYNPSLKGRTVISVDTSKN QFSLKLSSTAAATAVYYCARVGHGINYFDLWGRGTLVTYSS	285
5931	3	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISWSSYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIYRSGRTYYNPSLKGRTVISVDTSKN QFSLKLSSTAAATAVYYCARVGHGINYFDLWGRGTLVTYSS	285
6298	3	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISWSSYYWSWIRQPPGKGLEWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRTVISVDTSKN QFSLKLSSTAAATAVYYCARLGHGNYFDLWGRGTLVTYSS	286
5930	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTSLSGYAIISWVRQAPGQGLEWMGNIIIPGFGTANYAQKSQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTRYGMLDWGQGTMTYSS	287
5988	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTSLSGYAIISWVRQAPGQGLEWMGNIIIPGFGTANYAQKSQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTRYGMLDWGQGTMTYSS	287
6299	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTSLSGYAIISWVRQAPGQGLEWMGNIIIPGFGTANYAQKSQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTRYGMLDWGQGTMTYSS	287
6300	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTSLSGYAIISWVRQAPGQGLEWMGNIIIPGFGTANYAQKSQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTRYGMLDWGQGTMTYSS	287
6305	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTSLSGYAIISWVRQAPGQGLEWMGNIIIPGFGTANYAQKSQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTRYGMLDWGQGTMTYSS	287

图23E

Ab 名称	表位 区间	VH 序列	VH SEQ
5987	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTSLSGYAIISWVRQAPGQGLEWMGNIIPGFGTANYAQKSQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTRYGMLDWGQGTMTVSS	287
6303	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTSLSGYAIISWVRQAPGQGLEWMGNIIPGFGTANYAQKSQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTRYGMLDWGQGTMTVSS	287
6266	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTSLSGYGVSWVRQAPGQGLEWMGNIIPGFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTRYGMLDWGQGTMTVSS	288
6271	3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTISGYGISWVRQAPGQGLEWMGNIIPGFGTANYAQKFQGRVTITADESTST AYMELSSLRSEDTAVYYCARSGGTRYGMLDWGQGTMTVSS	289
6297	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGPISSSSYYWGWIROPQPGKGLEWIGNIYYSGSTYYNPSLGRVTISVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARLGHGNYFDLWGRGTLTVSS	290
6294	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSTSSSSHYWGWIROPQPGKGLEWIGMIYYSGSTWYNPSLKSRTVTSVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARVGHGVSFYFDLWGRGTLTVSS	291
5932	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIIRSGSYWGWIROPQPGKGLEWIGMIYYSGSTWYNPSLKSRTVTSVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARVGHGVSFYFDLWGRGTLTVSS	292
6313	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSTSRGSYYWGWIROPQPGKGLEWIGMIYYSGSTWYNPSLKSRTVTSVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARVGHGVSFYFDLWGRGTLTVSS	293
6314	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIIRSGSYWGWIROPQPGKGLEWIGMIYYSGSTWYNPSLKSRTVTSVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARVGHGVSFYFDLWGRGTLTVSS	293
6315	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSTSRGSYYWGWIROPQPGKGLEWIGMIYYSGSTWYNPSLKSRTVTSVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARVGHGVSFYFDLWGRGTLTVSS	293
5933	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIIRSGSYWGWIROPQPGKGLEWIGMIYYSGSTWYNPSLKSRTVTSVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARVGHGVSFYFDLWGRGTLTVSS	293
6285	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSTSSSSYYWGWIROPQPGKGLEWIGIYRSGSTYYNPSLKSRTVTSVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARVGHGVSFYFDLWGRGTLTVSS	294
6280	3	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSTSSSSYYWGWIROPQPGKGLEWIGIYRSGSTYYNPSLKSRTVTSVDTSKN QFSLKLSSTVAADTAVYYCARVGHGVSFYFDLWGRGTLTVSS	295

图23F

Ab 名称	表位 区间	VH 序列	VH SEQ
6288	3	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSTSSSSYYWGWI RQPPGKGLEWIGSIYRSGSTYYNP SLRSRVTISVDTSKN QFSLKLSSTAA DTAVYYCARVGHG ISYFDLWGRGTL VTVSS	296
5539	3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTGY YMHWRQAPGQGL EWMGSINPNSGG TNYAQKFQGRVT MTRDTSIST AYMEL SRLRSDDTAVYYC ARVVRHYGMDVW GQGTTVTVSS	297

图23G

Ab 名称	表位 区间	VL 蛋白	VL SEQ
5531	2	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQSISSYLWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSYSVPLTFGGGTKVEIK	298
5586	2	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITTCRASQSISSYLWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCDESYSTPPWTFGGGTKVEIK	299
5583	2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYCVQRSNFPTFGGGTKVEIK	300
5532	2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYCVQRSNFPTFGGGTKVEIK	301
5592	2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYCVQRSNFPTFGGGTKVEIK	302
5878	2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYCVQRSNFPTFGGGTKVEIK	302
5874	2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYCVQRSNFPTFGGGTKVEIK	300
5875	2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYCVQRSNFPTFGGGTKVEIK	300
5876	2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYCVQRSNFPTFGGGTKVEIK	300
5880	2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYCVQRSNFPTFGGGTKVEIK	302
5881	2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYCVQRSNFPTFGGGTKVEIK	302
5260	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYCVQAVVWPPRTFGGGTKVEIK	303
5572	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYCVQQLYTWPPRTFGGGTKVEIK	304

图24A

Ab 名称	表位区间	VL 蛋白	VL SEQ
5536	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQSYLWPPRTFGGGTKVEIK	305
5571	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLILWPPRTFGGGTKVEIK	306
5883	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLILWPPRTFGGGTKVEIK	306
5890	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLYTWPRTFGGGTKVEIK	304
5891	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLYTWPRTFGGGTKVEIK	304
5892	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLYTWPRTFGGGTKVEIK	304
5884	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLILWPPRTFGGGTKVEIK	306
6272	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLFLWPPRTFGGGTKVEIK	307
6270	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLLWPPRTFGGGTKVEIK	308
6273	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLLWPPRTFGGGTKVEIK	309
6274	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSHLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLILWPPRTFGGGTKVEIK	310
5893	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLYTWPRTFGGGTKVEIK	304
5887	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLA WYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLILWPPRTFGGGTKVEIK	306

图24B

Ab 名称	表位区间	VL 蛋白	VL SEQ
6275	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQLFLWPPRTFGGGTKVEIK	307
6279	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQLLLWPPRTFGGGTKVEIK	308
6276	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQLILWPPRTFGGGTKVEIK	306
5888	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQLILWPPRTFGGGTKVEIK	306
5894	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYYCQQLYTWPRTFGGGTKVEIK	304
5543	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQAVYWPRTFGGGTKVEIK	311
5643	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQQLTWPPRTFGGGTKVEIK	312
5644	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQVYTWPPRTFGGGTKVEIK	313
5896	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQQLTWPPRTFGGGTKVEIK	312
5902	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQVYTWPPRTFGGGTKVEIK	313
5903	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQVYTWPPRTFGGGTKVEIK	313
6290	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYYCQVYTWPPRTFGGGTKVEIK	313

图24C

Ab 名称	表位区间	VL 蛋白	VL SEQ
6291	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYVCQQVYTWPPRTFGGKVEIK	314
6293	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYVCQQVYTWPPRTFGGKVEIK	313
6289	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYVCQQVYTWPPRTFGGKVEIK	312
5747	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYVCQQVYTWPPRTFGGKVEIK	315
5982	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWFQQKPGQAPRLLIYDASNATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYVCQQVYTWPPRTFGGKVEIK	316
5985	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWFQQKPGQAPRLLIYDASNATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYVCQQVYTWPPRTFGGKVEIK	316
5983	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWFQQKPGQAPRLLIYDASNATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYVCQQVYTWPPRTFGGKVEIK	316
5984	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWFQQKPGQAPRLLIYDASNATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYVCQQVYTWPPRTFGGKVEIK	316
5986	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWFQQKPGQAPRLLIYDASNATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYVCQQVYTWPPRTFGGKVEIK	316
6296	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWFQQKPGQAPRLLIYDASNATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYVCQQVYTWPPRTFGGKVEIK	316
5897	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYVCQQVYTWPPRTFGGKVEIK	312
5905	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYVCQQVYTWPPRTFGGKVEIK	313
6311	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYVCQQVYTWPPRTFGGKVEIK	312

图24D

Ab 名称	表位区间	VL 蛋白	VL SEQ
6309	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRRATGIPARFSGSGSGTDFTLT TISSELEPEDFAVYYCQSIITWPPRTFGGKVEIK	317
6310	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRRATGIPARFSGSGSGTDFTLT TISSELEPEDFAVYYCQSVTWPPRTFGGKVEIK	318
6308	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLT TISSELEPEDFAVYYCQSIITWPPRTFGGKVEIK	319
5990	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLT TISSELEPEDFAVYYCQSVTWPPRTFGGKVEIK	320
6307	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRRATGIPARFSGSGSGTDFTLT TISSELEPEDFAVYYCQSIITWPPRTFGGKVEIK	321
5931	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTLT TISSELEPEDFAVYYCQSVTWPPRTFGGKVEIK	313
6298	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRRATGIPARFSGSGSGTDFTLT TISSELEPEDFAVYYCQSVTWPPRTFGGKVEIK	316
5930	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLT TISSELEPEDFAVYYCQSVTWPPRTFGGKVEIK	304
5988	3	GIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLT TISSELEPEDFAVYYCQSVTWPPRTFGGKVEIK	322
6299	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLT TISSELEPEDFAVYYCQSVTWPPRTFGGKVEIK	305
6300	3	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLT TISSELEPEDFAVYYCQSVTWPPRTFGGKVEIK	323
6305	3	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLT TISSELEPEDFAVYYCQSVTWPPRTFGGKVEIK	324
5987	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLT TISSELEPEDFAVYYCQSVTWPPRTFGGKVEIK	307

图24E

Ab 名称	表位区间	VL 蛋白	VL SEQ
6303	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLTWPRTFGGKVEIK	325
6266	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLTWPRTFGGKVEIK	306
6271	3	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSGTEFTL TISSLQSEDFAVYQCQQLTWPRTFGGKVEIK	306
6297	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWFQQKPGQAPRLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYCCQVYWPRTFGGKVEIK	316
6294	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYCCQVYWPRTFGGKVEIK	313
5932	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYCCQVYWPRTFGGKVEIK	313
6313	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYCCQVYWPRTFGGKVEIK	311
6314	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYCCQVYWPRTFGGKVEIK	321
6315	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYCCQVYWPRTFGGKVEIK	326
5933	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASKRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYCCQVYWPRTFGGKVEIK	314
6285	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYCCQVYWPRTFGGKVEIK	327
6280	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYCCQVYWPRTFGGKVEIK	312
6288	3	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTL TISSLEPEDFAVYCCQVYWPRTFGGKVEIK	312
5539	3	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQSISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSFGSGSGTDFTL TISSLPEDFAVYCCQVYWPRTFGGKVEIK	328

图24F

	Octet 亲和力测量值				
Ab 名称	KD 人 IgG, pH 7.5 (M)	KD 鼠 IgG, pH 7.5 (M)	KD 人 IgG, pH 5.0 (M)	KD 鼠 IgG, pH 5.0 (M)	KD (M) Biacore
5260	9.40E-08	9.40E-08	1.20E-07	1.80E-07	1.45E-08
5531	7.60E-08	4.20E-08	W.B.	W.B.	1.23E-07
5532	7.60E-08	4.80E-08	W.B.	W.B.	1.30E-07
5536	1.50E-08	2.20E-08	1.70E-08	6.80E-09	P.F.
5539	7.90E-08	1.10E-07	W.B.	W.B.	3.05E-08
5543	2.60E-08	2.40E-08	4.80E-08	4.00E-08	7.01E-09
5571	5.00E-09	5.40E-09	8.20E-09	8.40E-09	7.31E-09
5572	8.60E-10	2.50E-09	1.50E-09	2.00E-09	2.82E-09
5583	7.80E-08	5.10E-08	W.B.	W.B.	8.18E-08
5586	1.10E-07	1.20E-07	1.80E-07	1.80E-06	P.F.
5592	5.90E-08	3.80E-08	W.B.	W.B.	1.05E-07
5643	9.60E-09	1.00E-08	2.00E-08	1.70E-08	1.06E-08
5644	1.50E-08	1.70E-08	1.20E-08	1.10E-08	1.33E-08
5747	3.3E-09	2.20E-09	3.0E-9	3.1E-09	
5874	3.30E-08	2.20E-08	P.F.	2.00E-07	1.30E-09
5875	3.20E-08	2.20E-08	5.00E-08	1.20E-07	1.94E-09
5876	9.40E-09	9.70E-09	3.10E-08	4.30E-08	7.20E-10
5878	2.50E-09	2.70E-09	1.10E-08	1.40E-08	3.60E-08
5880	1.00E-09	1.20E-09	4.50E-09	6.10E-09	6.55E-08
5881	2.60E-09	2.40E-09	1.10E-08	1.50E-08	7.92E-09
5883	4.60E-09	6.60E-09	8.70E-09	1.10E-08	6.04E-09
5884	9.20E-10	1.30E-09	1.40E-09	2.00E-09	2.62E-09
5884*	4.6E-10	4.90E-10	8.6E-10	1.3E-09	5.23E-09
5887	1.10E-09	1.40E-09	2.20E-09	2.30E-09	3.58E-09

图25A

Ab 名称	KD 人 IgG, pH 7.5 (M)	KD 鼠 IgG, pH 7.5 (M)	KD 人 IgG, pH 5.0 (M)	KD 鼠 IgG, pH 5.0 (M)	KD (M) Biacore
5887*	4.5E-10	5.40E-10	1.4E-9	1.8E-09	7.08E-09
5888	8.60E-10	1.40E-09	1.80E-09	2.00E-09	4.25E-09
5890	5.50E-10	1.00E-09	6.40E-10	7.90E-10	3.22E-09
5891	6.50E-10	1.40E-09	9.60E-10	1.10E-09	3.29E-09
5892	8.80E-10	1.30E-09	3.90E-10	1.10E-09	2.97E-09
5893	3.30E-10	9.80E-10	3.80E-10	7.30E-10	2.76E-09
5894	2.70E-10	8.60E-10	3.00E-10	6.50E-10	2.95E-09
5894*	<3.8E-10	<4.0E-10	<2.7E-10	<3.8E-10	
5896	1.90E-09	2.90E-09	3.00E-09	3.10E-09	3.40E-09
5896*	7.1E-10	8.00E-10	1.1E-9	1.00E-09	5.18E-09
5897	9.50E-10	1.10E-09	8.20E-10	8.20E-10	2.07E-09
5902	3.90E-09	5.30E-09	1.40E-09	1.50E-09	3.28E-09
5903	1.60E-09	1.50E-09	8.60E-10	7.60E-10	8.65E-09
5903*	5.3E-10	5.10E-10	<3.4E-10	<4.3E-10	2.41E-09
5905	1.30E-09	1.40E-09	1.10E-09	1.10E-09	3.53E-09
5905*	5.1E-10	4.00E-10	2.7E-10	3.8E-10	
5930	<2.9E-10	<3.E-10	<2.3E-10	<2.9E-10	6.41E-09
5931	<2.2E-10	<2.3E-10	<2.2E-10	<2.8E-10	
5932	3.1E-10	<3E-10	<2.3E-10	<3E-10	
5933	3.2E-10	<2.4E-10	<2.0E-10	<2.4E-10	
5982	2.9E-09	2.00E-09	2.3E-9	2.3E-09	
5983	3.5E-10	<2.4E-10	3.4E-10	3.4E-20	
5984	4.3E-10	3.60E-10	3.4E-10	3.7E-10	
5985	8.7E-10	6.50E-10	6.8E-10	8.1E-10	
5986	7.8E-10	5.40E-10	<2.4E-10	<2.7E-10	

图25B

Ab 名称	KD 人 IgG, pH 7.5 (M)	KD 鼠 IgG, pH 7.5 (M)	KD 人 IgG, pH 5.0 (M)	KD 鼠 IgG, pH 5.0 (M)	KD (M) Biacore
5987	<3.2E-10	<2.9E-10	<2.5E-10	<2.9E-10	
5988	<2.9E-10	<2.9E-10	<2.5E-10	<2.9E-10	
5990	<1.8E-10	<1.8E-10	<1.8E-10	<2.3E-10	
6266	<3E-10	<3.1E-10	<2.4E-10	3.2E-10	1.12E-09
6270	<2.9E-10	<4.0E-10	<2.9E-10	<4.1E-10	4.64E-09
6271	<3.1E-10	<3.1E-10	<2.4E-10	<3.1E-10	
6272	<8.7E-10	<4.1E-10	<3.9E-10	<4.0E-10	
6273	<3.9E-10	<3.9E-10	<2.6E-10	<4.0E-10	
6274	<3.7E-10	<3.7E-10	5.3E-10	7.6E-10	4.18E-09
6275	<4.8E-10	<4.9E-10	<3.4E-10	<3.7E-10	2.68E-09
6276	<5.9E-10	<6.2E-10	<4.1E-10	<5.4E-10	
6279	<4.5E-10	<4.6E-10	<3.6E-10	<4.3E-10	2.11E-09
6280	<3.2E-10	<3.2E-10	3.10E-10	<3.1E-10	
6285	3.2E-10	<2.8E-10	4.3E-10	4.1E-10	
6288	<2.1E-10	<2.3E-10	<2.1E-10	2.8E-10	4.79E-09
6289	3.7E-10	2.80E-10	3.9E-10	3.8E-10	7.37E-09
6290	<2.6E-10	<2.7E-10	<2.3E-10	<2.7E-10	3.19E-09
6291	<2.8E-10	<2.6E-10	<2.6E-10	<3.0E-10	
6293	<2.8E-10	<2.8E-10	<2.8E-10	<2.8E-10	8.26E-09
6294	<3E-10	<3.0E-10	<2.7E-10	<3.4E-10	
6296	2.8E-10	<2.4E-10	2E-10	<2.4E-10	3.29E-09
6297	4E-10	<2.6E-10	2.8E-10	3.2E-10	3.87E-09
6298	3.9E-10	4.60E-10	3.2E-10	4.0E-10	
6299	<4.1E-10	<4.1E-10	<2.8E-10	<4.6E-10	5.82E-09
6300	<8E-10	<6.8E-10	<3.4E-10	<4.0E-10	

图25C

Ab 名称	KD 人 IgG, pH 7.5 (M)	KD 鼠 IgG, pH 7.5 (M)	KD 人 IgG, pH 5.0 (M)	KD 鼠 IgG, pH 5.0 (M)	KD (M) Biacore
6303	<3.2E-10	<3.5E-10	<2.6E-10	<3.2E-10	3.09E-09
6305	5.3E-10	5.60E-10	9.6E-10	1.6E-09	
6307	<1.4E-10	<1.5E-10	<1.3E-10	<1.7E-10	
6308	<1.4E-10	<1.5E-10	<1.4E-10	<1.7E-10	
6309	3.4E-10	3.20E-10	3.5E-10	3.7E-10	
6310	4.6E-10	4.70E-10	4.4E-10	5.0E-10	1.63E-09
6311	2.5E-10	2.40E-10	2.0E-10	2.1E-10	
6313	4.1E-10	2.70E-10	<2.1E-10	<2.4E-10	
6314	3.8E-10	3.30E-10	<2.2E-10	<2.6E-10	
6315	<2.5E-10	<2.6E-10	<2.1E-10	<2.5E-10	

^30 min 与 120 min 解离实验的混合物

* 在两次单独的测定运行中测定的抗体KD

P.F. = 不良拟合/没有报告KD

W.B. = 弱结合/没有拟合

图25D

Ab 名称	小底物测定 人 BACE1 (抑制 %)	小底物测定 人 BACE1 (标准误差, n = 4)	小底物测定 鼠 BACE1 (抑制 %)	小底物测定 鼠 BACE1 (标准误差, n = 4)
5260	-54%	-10%	-35%	-8%
5531	61%	4%	57%	9%
5532	56%	5%	50%	8%
5536	32%	3%	30%	15%
5539	42%	4%	23%	3%
5543	61%	4%	61%	9%
5571	-89%	-17%	-175%	-16%
5572	75%	4%	77%	9%
5583	44%	8%	34%	8%
5586	41%	6%	51%	7%
5592	63%	4%	60%	8%
5643	-64%	-16%	-20%	-8%
5644	65%	4%	63%	9%
5874	37%	12%	33%	8%
5875	51%	4%	39%	8%
5876	58%	4%	46%	8%
5878	99%	5%	98%	10%
5880	99%	5%	97%	10%
5881	97%	5%	98%	10%
5883	-129%	-9%	-275%	-30%
5884	-102%	-6%	-243%	-25%
5887	-102%	-12%	-230%	-18%
5888	-86%	-9%	-183%	-25%
5890	66%	7%	69%	9%
5891	71%	6%	70%	9%
5892	64%	4%	64%	9%
5893	72%	4%	69%	9%
5894	69%	4%	69%	9%
5896	-4%	-8%	-3%	-10%
5897	1%	4%	-3%	-12%
5902	66%	5%	66%	9%
5903	68%	4%	69%	9%
5905	65%	7%	72%	9%

图26

Ab 名称	HTRF 长底物			FRET 短底物		
	数据模式	EC50 (M)	dS	数据模式	EC50 (M)	dS
5260	递减	7.20E-07	106.2	递减	3.68E-08	55.62
5531	递减	1.51E-07	103.1	递减	2.12E-08	68.54
5532	递减	1.04E-07	100.7	递减	5.23E-08	94.59
5536	递减	5.78E-10	84.97	N.D.		
5539	递减	6.94E-10	92.22	N.D.		
5543	递减	3.00E-08	92.94	递减	9.11E-09	84.7
5571	递减	5.06E-09	91.95	递增	4.17E-10	78.38
5572	递减	1.28E-09	89.17	递减	1.59E-08	69.75
5583	递减	1.72E-07	87.25	递减	9.72E-09	72.74
5586	递减	2.39E-09	97.3	N.D.		
5592	递减	1.89E-07	96.02	递减	9.59E-08	94.72
5643	递减	1.77E-08	107.7	递减	1.41E-09	96.2
5644	递减	8.75E-09	115.6	递减	8.47E-09	80.43
5874	递减	3.97E-09	116.1	递减	7.98E-10	105.2
5875	递减	4.90E-09	116.1	递减	1.99E-09	100
5876	递减	1.67E-09	109.8	递减	7.03E-10	117.3
5878	递减	1.64E-07	103.3	递减	2.43E-08	69.49
5880	递减	1.71E-07	97.19	递减	7.88E-09	69.66
5881	递减	3.37E-08	110.1	递减	5.93E-09	83.91
5883	递减	5.93E-09	71.45	递增	6.07E-10	117.2
5884	递减	7.76E-09	81.71	递增	4.78E-10	91.84
5887	递减	5.50E-09	84.97	递增	4.82E-10	103.6

图27A

Ab 名称	HTRF 长底物			FRET 短底物		
	数据模式	EC50 (M)	dS	数据模式	EC50 (M)	dS
5888	递减	2.50E-09	95.34	递增	6.02E-10	101.3
5890	递减	4.06E-09	72.43	递减	3.24E-08	61.59
5891	递减	3.03E-09	80.77	递减	1.24E-08	47.16
5892	递减	1.19E-09	83.93	递减	1.64E-08	53.1
5893	递减	3.59E-09	78.29	递减	8.84E-09	62.99
5894	递减	1.79E-09	112.7	递减	8.58E-09	63.43
5896	递减	3.46E-09	102.4	递减	3.35E-09	86.98
5897	递减	1.39E-09	95.35	递减	5.28E-10	90.49
5902	递减	1.41E-09	81.24	递减	1.41E-09	89.02
5903	递减	1.38E-09	95.23	递减	3.12E-09	86.52
5905	递减	3.91E-09	78.64	递减	1.33E-09	89.42

N.D. 未测定

图27B

383

Ab 名称	IC50 (nM)	抑制百分比
5260	46.7	74
5531	不良抑制	
5532	不良抑制	
5536	42.39	84
5539	17.59	45
5543	18.3	65
5571	7.11	84
5572	27.1	73
5583	不良抑制	
5586	不良抑制	
5592	不良抑制	
5643	9.71	60
5644	8.33	72
5747	25.55	74
5874	不良抑制	
5875	不良抑制	
5876	不良抑制	
5878	不良抑制	
5880	不良抑制	
5881	不良抑制	
5883	9.11	82
5884	4.56	83
5884*	3.51	75
5887	1.74	75
5887*	2.53	82
5888	1.79	82
5890	8.45	77
5891	18	78
5892	9.52	73
5893	9.46	73
5894	6.48	78
5894*	5.43	73
5896	2.7	65
5896*	5.72	67
5897	0.30	62
5902	1.59	67

图28A

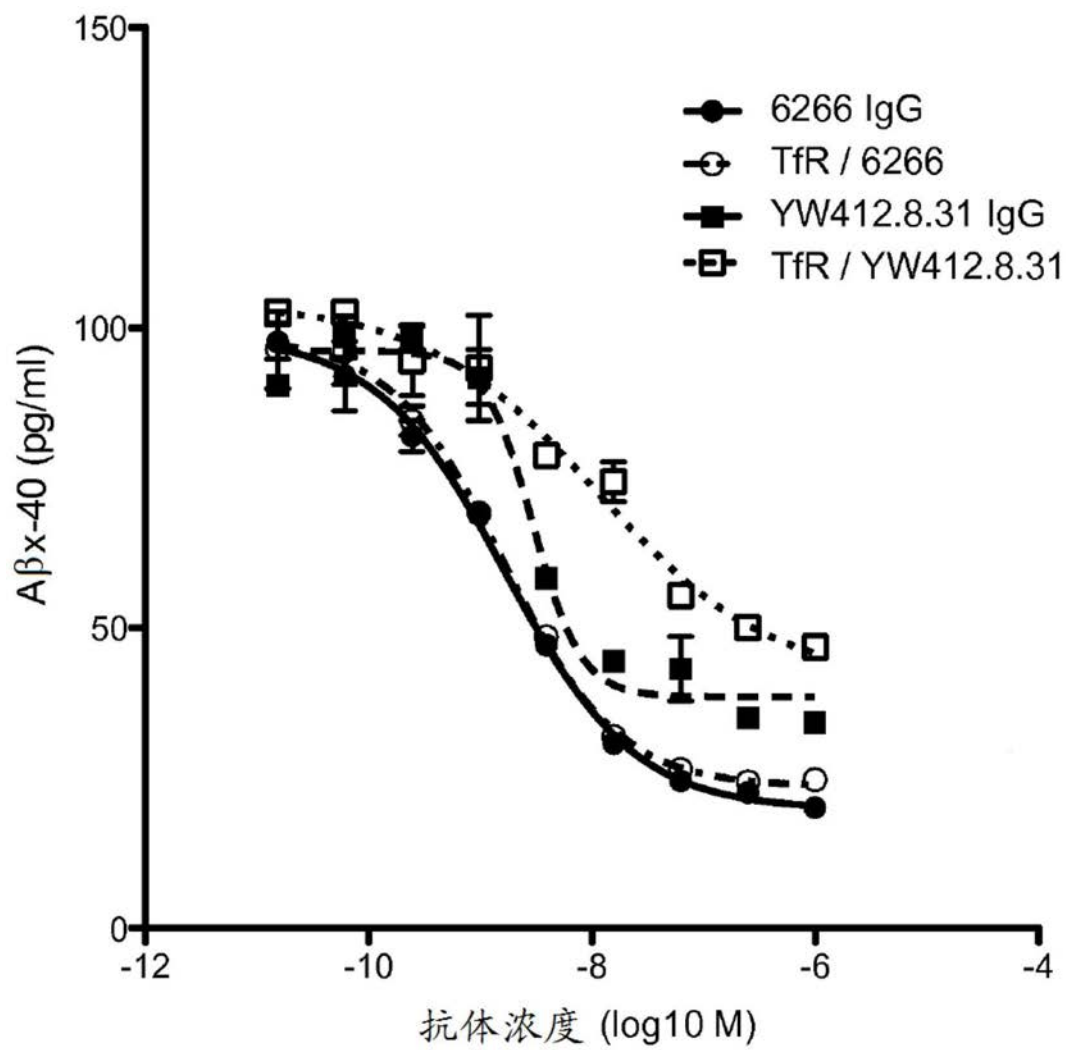
Ab 名称	IC50 (nM)	抑制百分比
5903	1.63	72
5903*	7.27	73
5905	0.33	65
5905*	0.83	73
5930	7.52	74
5931	0.91	69
5932	6.26	57
5933	3.60	67
5982	27.34	71
5983	7.34	72
5984	22.61	70
5985	不良抑制	73
5986	5.42	67
5987	7.20	69
5988	3.55	75
5990	0.53	61
6266	1.66	87
6270	4.48	85
6271	1.77	83
6272	43.61	82
6273	5.71	82
6274	4.82	85
6275	1.27	71
6276	7.40	81
6279	6.23	71
6280	8.29	65
6285	15.44	57
6288	11.00	67
6289	5.21	74
6290	3.17	63
6291	1.41	68
6293	0.88	75
6294	3.53	59
6296	7.92	62
6297	3.89	63
6298	1.95	67

图28B

Ab 名称	IC50 (nM)	抑制百分比
6299	10.44	70
6300	9.10	71
6303	4.10	76
6305	9.69	67
6307	0.45	68
6308	0.68	60
6309	0.30	60
6310	0.17	71
6311	0.15	63
6313	2.78	67
6314	3.38	71
6315	不良拟合	73

* 在两次单独的测定运行中测定的由该抗体引起的抑制

图28C



	YW412.8.31		6266	
	IgG	双特异性	IgG	双特异性
最大抑制 (%)	62	54	79	74
IC ₅₀ (M)	2.9E-09	11E-09	1.7E-09	1.6E-09

图29

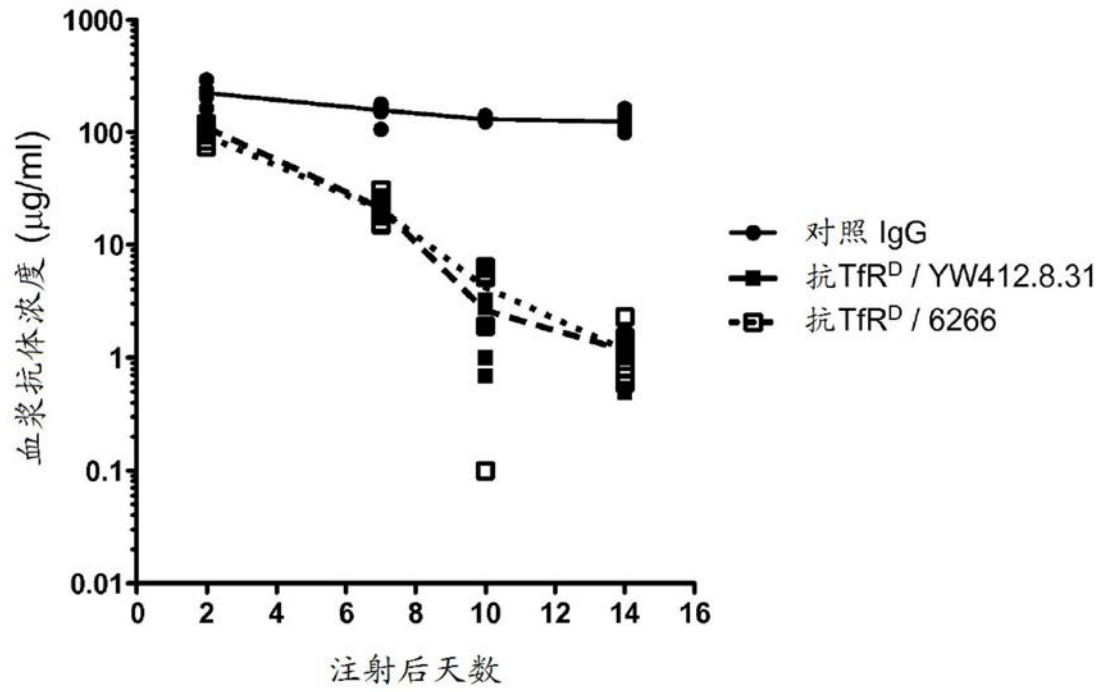


图30

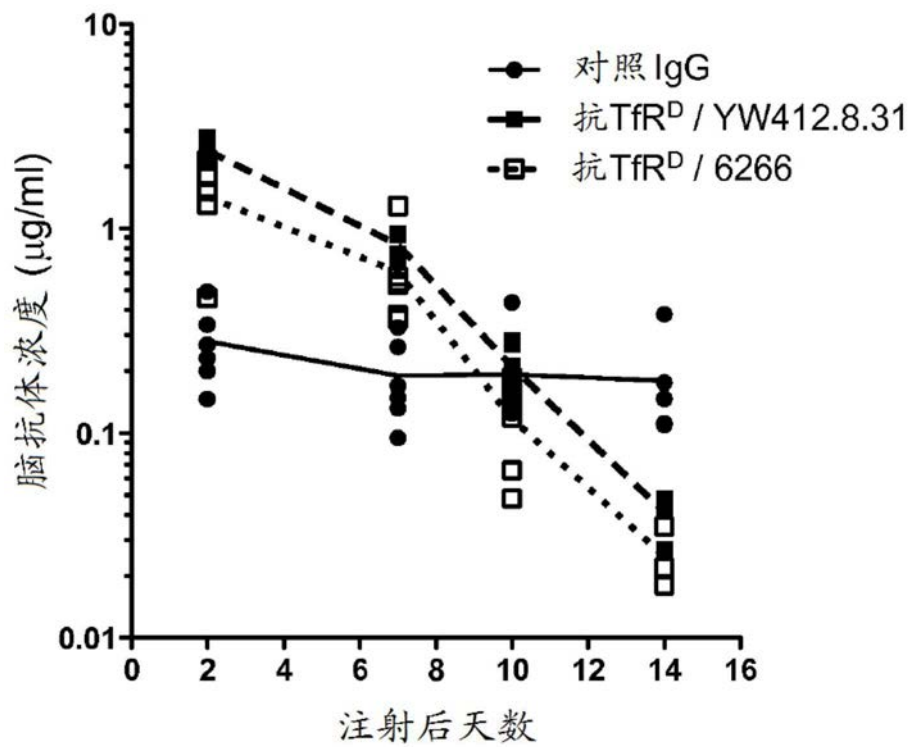


图31A

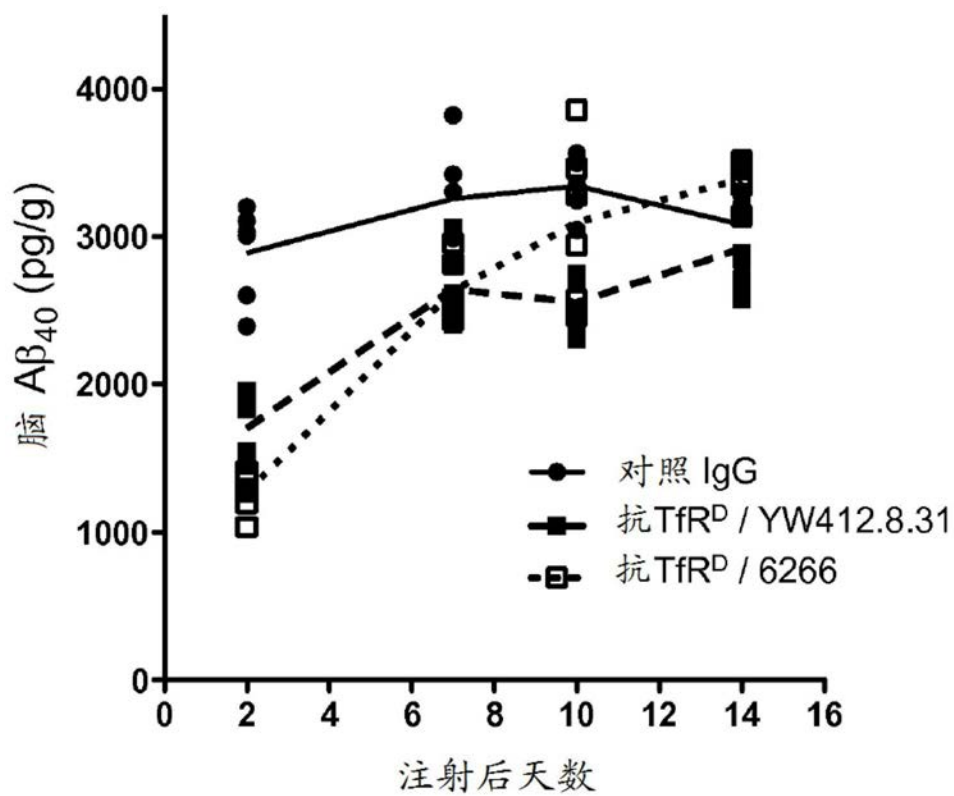


图31B

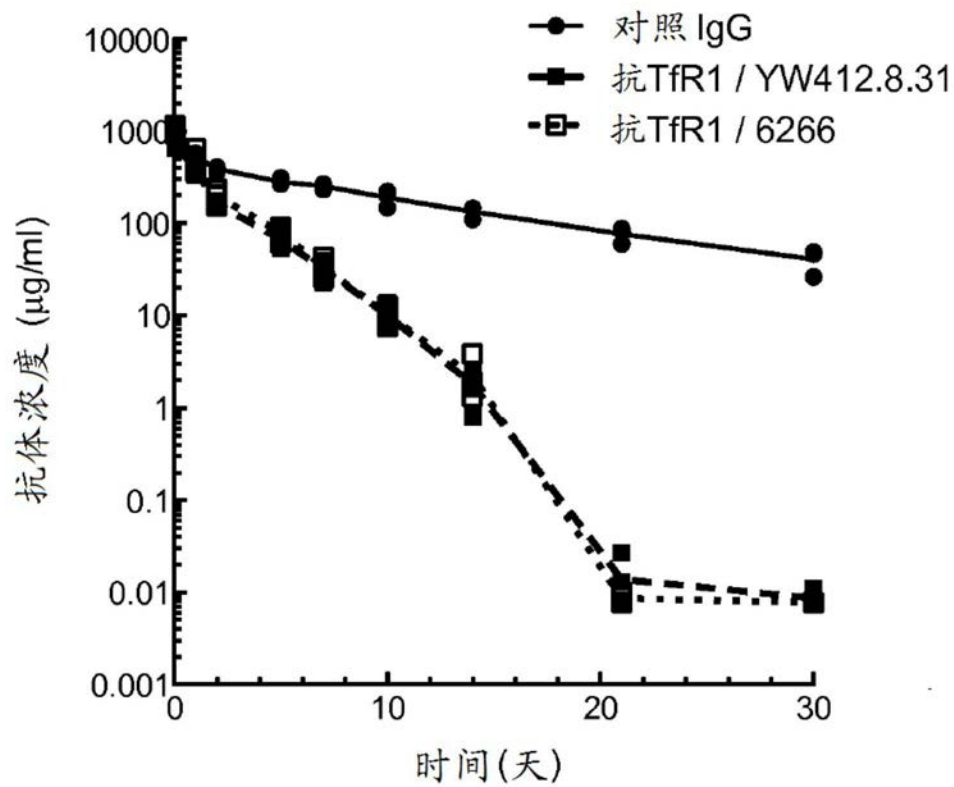


图32A

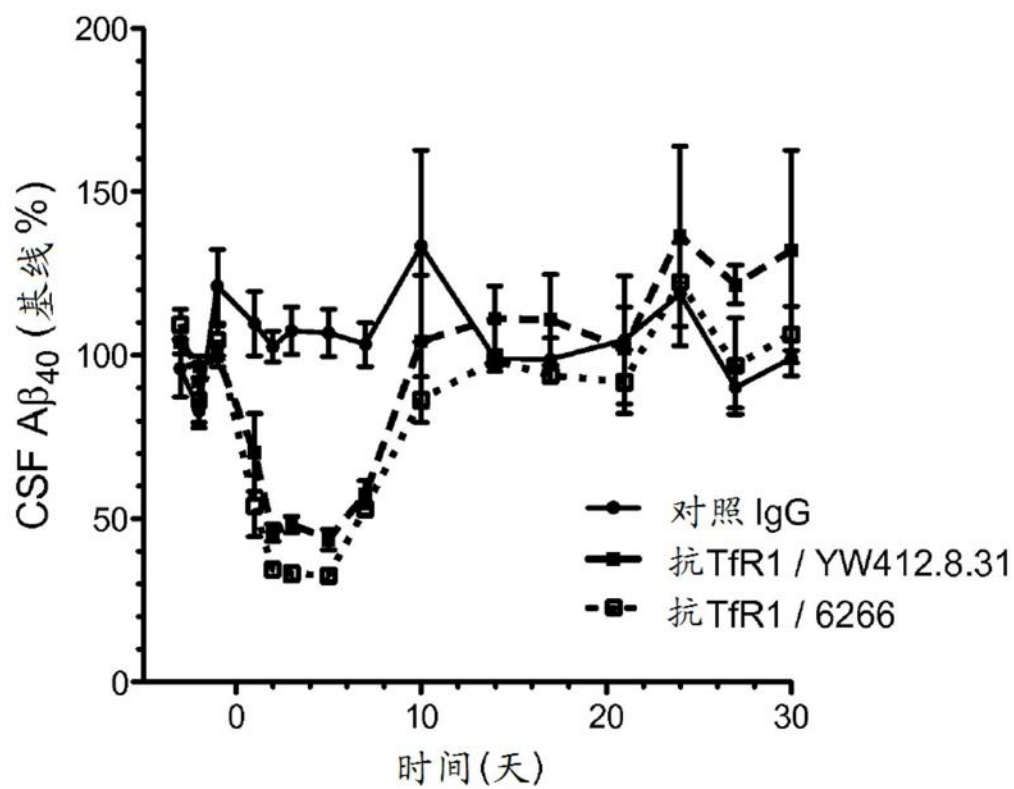


图32B

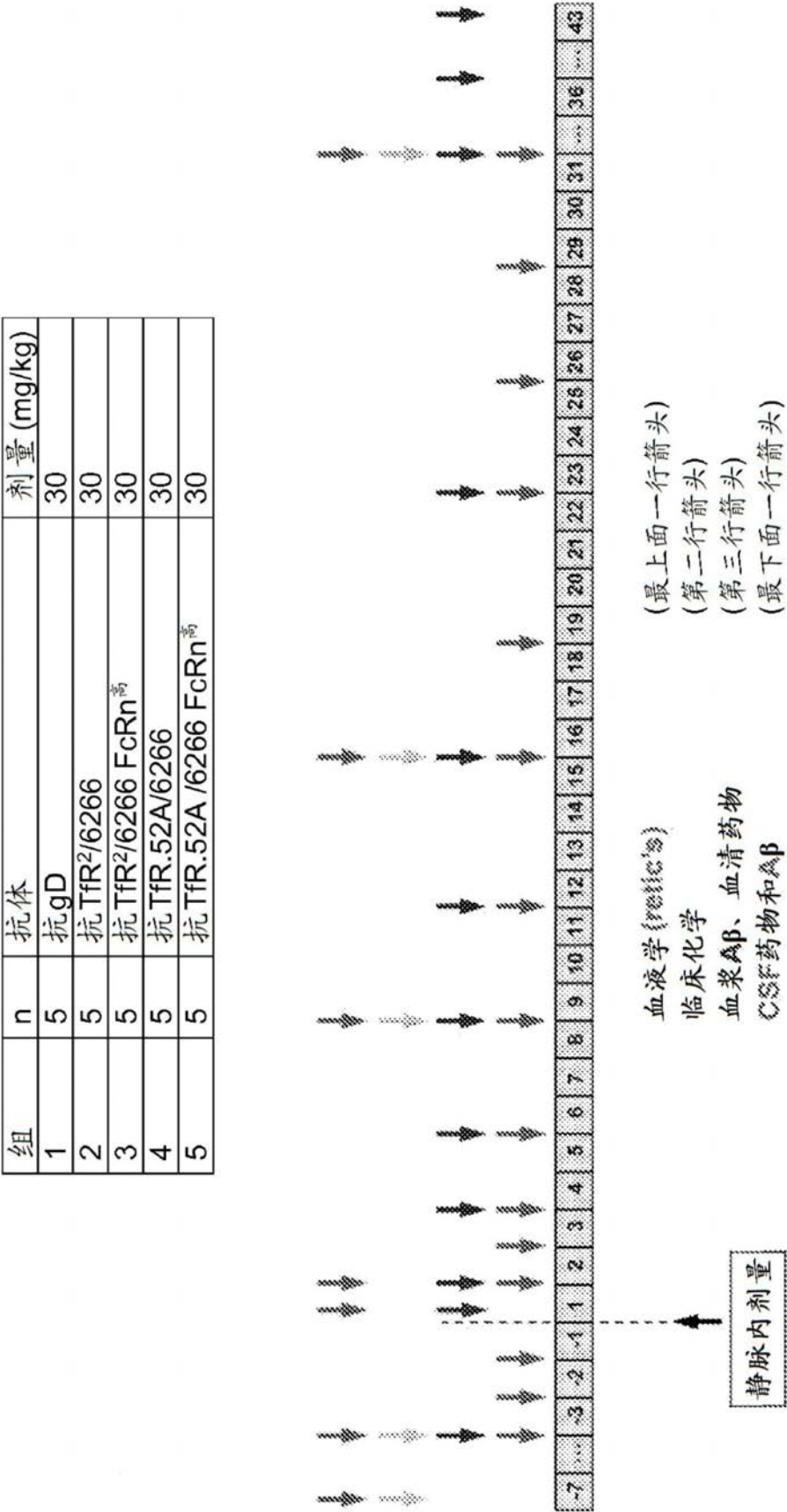


图33

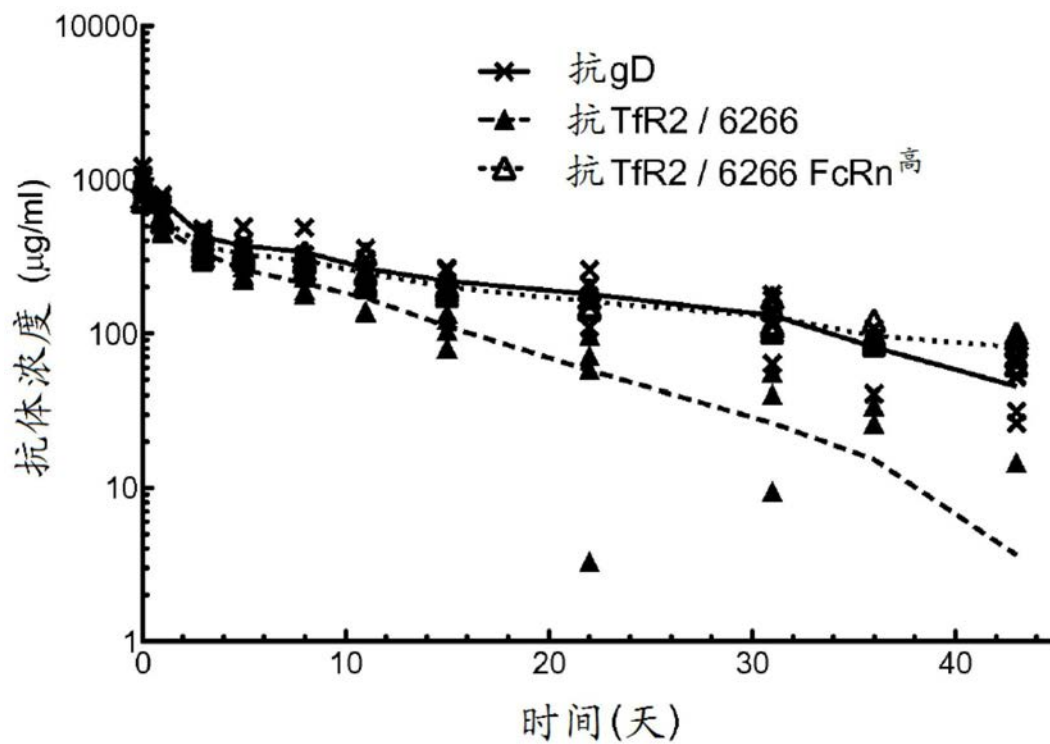


图34A

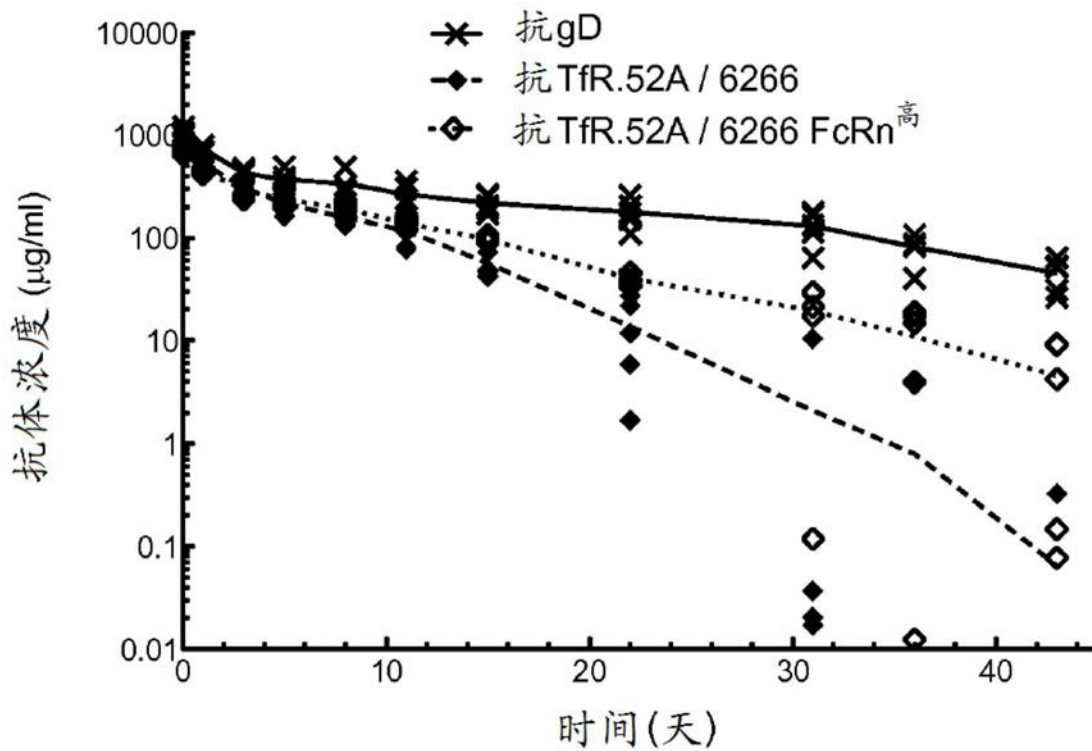


图34B

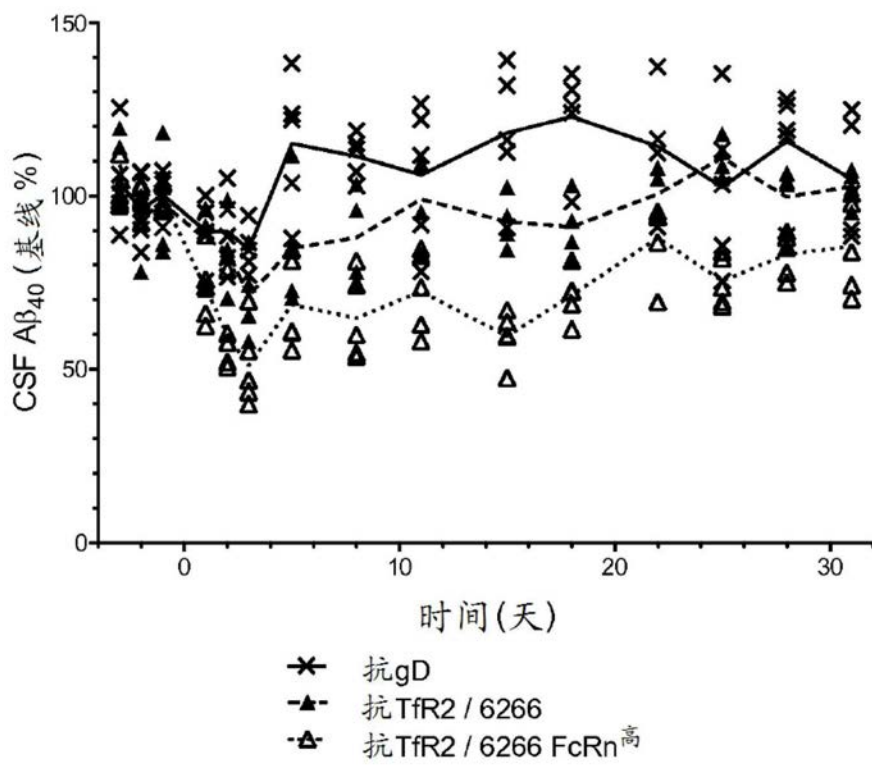


图35A

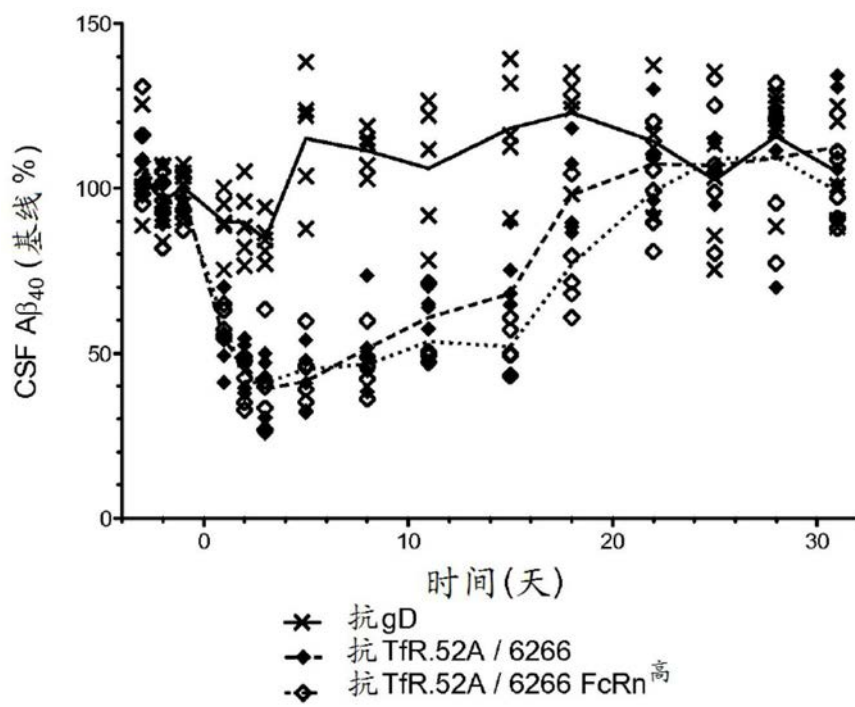


图35B

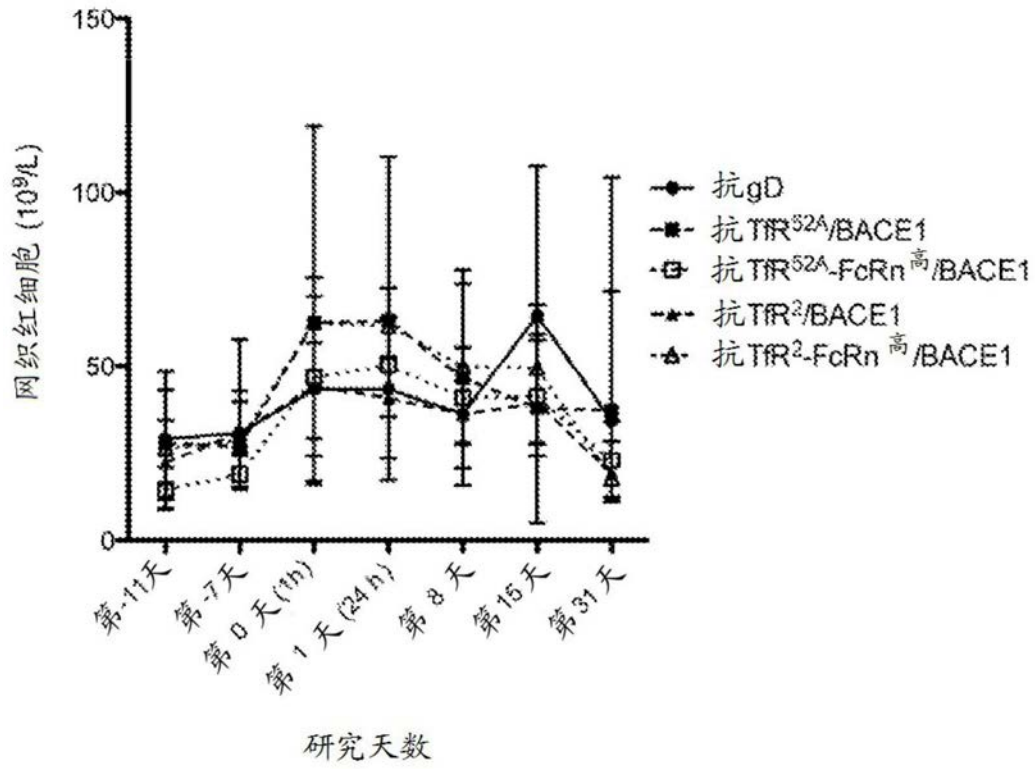


图36A

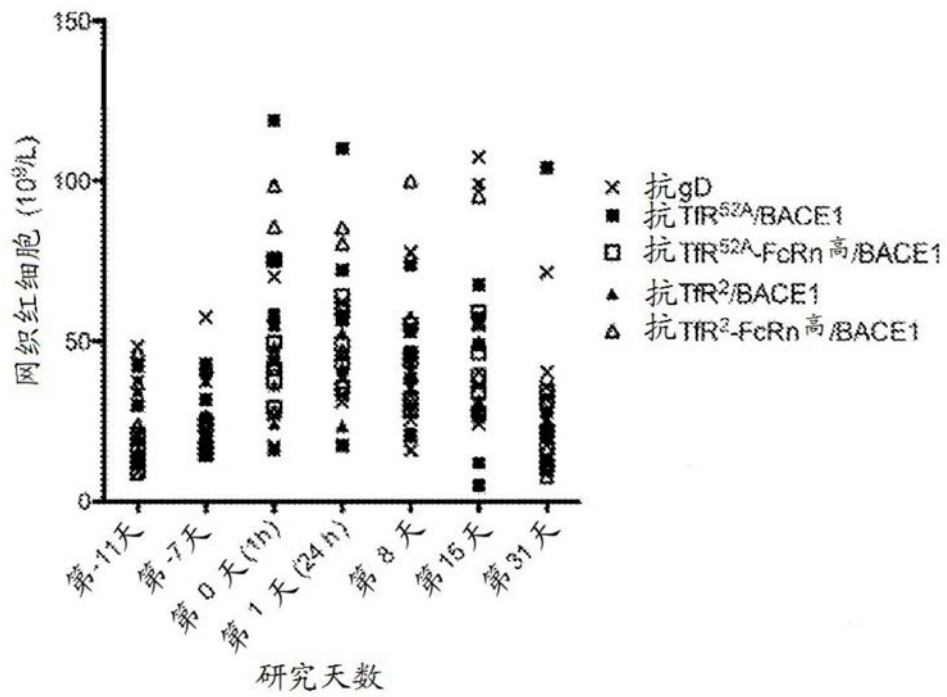


图36B

轻链可变区

Kabat 编号	VL HVR1 SEQ ID NO
AD16266	215
6266.1	215
6266.2	215
6266.3	215
6266.4	215
6266.5	215
6266.6	215
6266.7	215

Kabat 编号	VL HVR2 SEQ ID NO
AD16266	221
6266.1	221
6266.2	223
6266.3	375
6266.4	223
6266.5	223
6266.6	375
6266.7	375

Kabat 编号	VL HVR3 SEQ ID NO
AD16266	230
6266.1	230
6266.2	230
6266.3	230
6266.4	230
6266.5	230
6266.6	230
6266.7	230

图37A

重链可变区

Kabat 编号	CDR H1 - Kabat	VH HVR1 SEQ ID NO
AD16266	6266.1	165
6266.2	6266.2	376
6266.3	6266.3	376
6266.4	6266.4	376
6266.5	6266.5	376
6266.6	6266.6	376
6266.7	6266.7	376

Kabat 编号	CDR H2 - Kabat	VH HVR2 SEQ ID NO
AD16266	6266.1	179
6266.2	6266.2	377
6266.3	6266.3	377
6266.4	6266.4	377
6266.5	6266.5	377
6266.6	6266.6	377
6266.7	6266.7	377

Kabat 编号	CDR H3 - Kabat	VH HVR3 SEQ ID NO
AD16266	6266.1	202
6266.2	6266.2	202
6266.3	6266.3	202
6266.4	6266.4	202
6266.5	6266.5	202
6266.6	6266.6	378
6266.7	6266.7	378
6266.8	6266.8	379

图37B

轻链可变区

Kabat 编号	VL HVR 1 SEQ ID NO	CDR L1 - Kabat	CDR L2 - Kabat	CDR L3 - Kabat	VL HVR 2 SEQ ID NO	VL HVR 3 SEQ ID NO
ADJ6266	215	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
6266.8	215	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	375	230
6266.9	215	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	223	230
6266.10	215	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	375	230
6266.11	215	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
6266.12	215	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
6266.13	215	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
6266.14	215	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
6266.15	215	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
ADJ6266	221	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
6266.8	375	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
6266.9	223	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
6266.10	375	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
6266.11	221	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
6266.12	221	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
6266.13	221	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
6266.14	221	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
6266.15	221	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	221	230
ADJ6266	230	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	230	230
6266.8	230	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	230	230
6266.9	230	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	230	230
6266.10	230	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	230	230
6266.11	230	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	230	230
6266.12	230	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	230	230
6266.13	230	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	230	230
6266.14	230	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	230	230
6266.15	230	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	QVQLVQSGQVEPK	230	230

图38A

重链可变区

Kabat 编号	VH HVR1 SEQ ID NO	CDR H1 - Kabat	CDR H2 - Kabat	CDR H3 - Kabat	VH HVR2 SEQ ID NO	VH HVR3 SEQ ID NO
AD16266	165	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	179	202
6266.8	380	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	179	384
6266.9	380	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	179	384
6266.10	165	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	179	202
6266.11	165	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	179	202
6266.12	381	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	179	202
6266.13	382	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	179	202
6266.14	165	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	383	385
6266.15	165	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVVKVSCCKASGGTLLSGYGVSWVVRQAAPG	179	379

图38B

克隆	突变	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)	Tm (°C)
6266wt		3.71E+05	4.03E-04	1.09	69.2
6266.1	G31H.F54I	6.54E+05	1.61E-04	0.24	72.8
6266.2	G31H.F54I.T53K.F83A	2.45E+05	1.42E-04	0.58	74.2
6266.3	G31H.F54I.T56Y	4.80E+05	1.42E-04	0.29	73
6266.4	G31H.F54I.T53K	6.38E+05	1.70E-04	0.26	72.4
6266.5	G31H.F54I.K99Q.T53K.F83A	4.28E+05	2.28E-04	0.53	73.8
6266.6	G31H.F54I.K99Q.T56Y.F83A	3.56E+05	2.78E-04	0.78	72
6266.7	G31H.F54I.M100bE.T56Y.F83A	5.42E+05	3.33E-04	0.62	73.2
6266.8	S30K.S95G.T56Y	4.88E+05	2.75E-04	0.56	n/a
6266.9	S30K.S95G.T53K	4.45E+05	3.05E-04	0.68	n/a
6266.10	T53K	7.56E+05	5.06E-04	0.69	72.8
6266.11	T56Y	8.91E+05	4.10E-04	0.46	69
6266.12	S30N	8.54E+05	4.47E-04	0.52	72.2
6266.13	V34M	7.34E+05	4.11E-04	0.56	70.8
6266.14	T56V.Y100W	8.39E+05	4.74E-04	0.57	69.2
6266.15	M100bE	7.74E+05	4.95E-04	0.64	69.8

图39