(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109906232 B
(45)授权公告日 2023.11.07

(21)申请号 201780067185.X

(22)申请日 2017.09.22

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109906232 A

(43)申请公布日 2019.06.18

(30)优先权数据
62/399,319 2016.09.23 US
62/474,569 2017.03.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/053053 2017.09.22

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/057955 EN 2018.03.29

(73)专利权人 马伦戈治疗公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 A.洛夫 B.E.瓦什 S.J.迈奥科

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 武晶晶

(51)Int.Cl.
C07K 16/00(2006.01)
C07K 16/46(2006.01)

(56)对比文件
WO 2008127655 A1,2008.10.23
CN 104704004 A,2015.06.10
WO 2016061142 A1,2016.04.21
WO 2010054010 A1,2010.05.14
CN 103261220 A,2013.08.21
CN 105612182 A,2016.05.25
CN 102858800 A,2013.01.02
US 2013317200 A1,2013.11.28
CN 104011221 A,2014.08.27

王辉等.抗体分子内不配对半胱氨酸的研究进展.中国生物制品学杂志.2015,第28卷(第8期),880-882.

Christian Klein等.Progress in overcoming the chain association issue in bispecific heterodimeric IgG antibodies.mAbs.2016,第4卷(第6期),653-663.

Nicolas Fischer等.Exploiting light chains for the scalable generation and platform purification of native human bispecific IgG.《Nature Communications》.2015,第6卷(第12期),

Raheleh Toughiri等.Comparing domain interactions within antibody Fabs with kappa and lambda light chains.《mAbs》.2016,第8卷(第7期),

Narayan Jayaram等.Germline VH/VL pairing in antibodies.《Protein Engineering, Design & Selection》.2012,第25卷(第10期),

Eugen Dhimolea等.World Bispeci!c Antibody Summit,September 27-28, 2011, Boston, MA.《mAbs 》.2012,第4卷(第1期),

审查员 王鹏

权利要求书13页 说明书140页
序列表379页 附图27页

(54)发明名称

包含λ轻链和κ轻链的多特异性抗体分子

(57)摘要

公开了包含κ轻链多肽和一个λ轻链多肽的多特异性抗体分子例如双特异性抗体分子,以及制备和使用所述多特异性抗体分子的方法。

CN 109906232 B

1.一种多特异性抗体分子,其包含:

i)结合第一抗原的第一抗原结合结构域,其中所述第一抗原结合结构域包含:

a)第一重链多肽(HCP1),其包含:在与i)b)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的第一重链可变区序列(HCVRS);和

b)λ轻链多肽(LLCP),其包含:在与i)a)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的λ轻链可变区序列(LLCVRS);以及

ii)结合第二抗原的第二抗原结合结构域,其中所述第二抗原结合结构域包含:

a)第二重链多肽(HCP2),其包含:在与ii)b)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的第二重链可变区序列(HCVRS);和

b)κ轻链多肽(KLCP),其包含:在与ii)a)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的κ轻链可变区序列(KLCVRS);

其中:

a)所述HCP1和所述LLCP包含以下氨基酸序列:

分别是SEQ ID NO:403和SEQ ID NO:404;

分别是SEQ ID NO:407和SEQ ID NO:408;

分别是SEQ ID NO:411和SEQ ID NO:412;

分别是SEQ ID NO:415和SEQ ID NO:416;

分别是SEQ ID NO:178和SEQ ID NO:145;

分别是SEQ ID NO:166和SEQ ID NO:167;

分别是SEQ ID NO:170和SEQ ID NO:163;

分别是SEQ ID NO:177和SEQ ID NO:148;

分别是SEQ ID NO:180和SEQ ID NO:136;

分别是SEQ ID NO:172和SEQ ID NO:173;

分别是SEQ ID NO:170和SEQ ID NO:173;

分别是SEQ ID NO:175和SEQ ID NO:173;或分别是SEQ ID NO:174和SEQ ID NO:173;和(b)所述HCP2和所述KLCP包含以下氨基酸序列:分别是SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:402;

分别是SEQ ID NO:405和SEQ ID NO:406;

分别是SEQ ID NO:409和SEQ ID NO:410;

分别是SEQ ID NO:413和SEQ ID NO:414;

分别是SEQ ID NO:417和SEQ ID NO:418;

分别是SEQ ID NO:179和SEQ ID NO:118;

分别是SEQ ID NO:164和SEQ ID NO:165;

分别是SEQ ID NO:168和SEQ ID NO:106;

分别是SEQ ID NO:181和SEQ ID NO:182;

分别是SEQ ID NO:171和SEQ ID NO:106;或

分别是SEQ ID NO:169和SEQ ID NO:176;

其中所述HCP1和所述HCP2是杵和臼对,

其中所述LLCP以与比所述LLCP与所述HCP2的亲和力更高的亲和力与所述HCP1结合,或所述KLCP以与比所述KLCP与所述HCP1的亲和力更高的亲和力与所述HCP2结合;和

其中所述多特异性抗体分子进一步包含辅助部分，其中所述辅助部分具有选自以下的性质：

1)所述辅助部分具有至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100kDa的分子量；

2)所述辅助部分包含具有至少30、40、50、60、70、80、90或100个氨基酸残基的多肽；

3)所述辅助部分包含能够调节免疫细胞的活性的多肽;或

4)所述辅助部分选自以下中的一者或多者:免疫细胞衔接物、细胞因子分子、细胞因子拮抗剂、酶、毒素或标记剂。

2.如权利要求1所述的多特异性抗体分子，其中所述辅助部分融合于以下中的任一者：所述多特异性抗体分子的所述HCP1、所述第一HCVRS、所述LLCP、所述LLCVRS、所述HCP2、所述第二HCVRS、所述KLCP或所述KLCVRS。

3.如权利要求2所述的多特异性抗体分子，其中所述辅助部分融合于以下中的任一者的C末端:所述多特异性抗体分子的所述HCP1、所述第一HCVRS、所述LLCP、所述LLCVRS、所述HCP2、所述第二HCVRS、所述KLCP或所述KLCVRS。

4.如权利要求2所述的多特异性抗体分子，其中所述辅助部分融合于以下中的任一者的N末端:所述多特异性抗体分子的所述HCP1、所述第一HCVRS、所述LLCP、所述LLCVRS、所述HCP2、所述第二HCVRS、所述KLCP或所述KLCVRS。

5.如权利要求1所述的多特异性抗体分子，其中所述HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS)，其中所述辅助部分融合于所述第一HCCRS。

6.如权利要求5所述的多特异性抗体分子，其中所述HCP1包含第一CH1序列、第一CH2序列和/或第一CH3序列。

7.如权利要求5所述的多特异性抗体分子，其中所述辅助部分融合于所述第一HCCRS的C末端。

8.如权利要求1所述的多特异性抗体分子，其中所述HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS)；其中所述辅助部分融合于所述第二HCCRS。

9.如权利要求8所述的多特异性抗体分子，其中所述HCP2包含第二CH1序列、第二CH2序列和/或第二CH3序列。

10.如权利要求8所述的多特异性抗体分子，其中所述辅助部分融合于所述第二HCCRS的C末端。

11.如权利要求1所述的多特异性抗体分子，其中所述LLCP包含λ轻链恒定区序列(LLCCRS)，其中所述辅助部分融合于所述LLCCRS。

12.如权利要求11所述的多特异性抗体分子，其中所述辅助部分融合于所述LLCCRS的C末端。

13.如权利要求1所述的多特异性抗体分子，其中所述KLCP包含κ轻链恒定区序列(KLCCRS)，其中所述辅助部分融合于所述KLCCRS。

14.如权利要求13所述的多特异性抗体分子，其中所述辅助部分融合于所述KLCCRS的C末端。

15.如权利要求1所述的多特异性抗体分子，其包含第一辅助部分和第二辅助部分，其中所述第一辅助部分或所述第二辅助部分具有选自以下的性质：

1)所述第一辅助部分或所述第二辅助部分具有至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或

100kDa的分子量；

2)所述第一辅助部分或所述第二辅助部分包含具有至少30、40、50、60、70、80、90或100个氨基酸残基的多肽；

3)所述第一辅助部分或所述第二辅助部分包含能够调节免疫细胞的活性的多肽；或

4)所述第一辅助部分或所述第二辅助部分选自以下中的一者或多者：免疫细胞衔接物、细胞因子分子、细胞因子拮抗剂、酶、毒素或标记剂。

16.如权利要求1所述的多特异性抗体分子，其中所述免疫细胞是T细胞、B细胞、抗原呈递细胞(APC)或NK细胞。

17.如权利要求1所述的多特异性抗体分子，其中所述免疫细胞衔接物是CD40激动剂或PD-1结合部分。

18.如权利要求1所述的多特异性抗体分子，其中所述细胞因子分子是白介素-2(IL-2)或其片段或变体、白介素-12(IL-12)或其片段或变体、白介素-15(IL-15)或其片段或变体、白介素-18(IL-18)或其片段或变体、白介素-21(IL-21)或其片段或变体、干扰素γ或其片段或变体、或其组合。

19.如权利要求1所述的多特异性抗体分子，其中所述细胞因子拮抗剂是TGF-β拮抗剂。

20.如权利要求15所述的多特异性抗体分子，其中所述第一辅助部分和所述第二辅助部分是相同的。

21.如权利要求15所述的多特异性抗体分子，其中所述第一辅助部分和所述第二辅助部分是不同的。

22.如权利要求15所述的多特异性抗体分子，其中：

i)所述第一辅助部分融合于所述HCP1或所述HCP2；以及

ii)所述第二辅助部分融合于所述LLCP或所述KLCP。

23.如权利要求22所述的多特异性抗体分子，其中所述第一辅助部分融合于所述HCP1或所述HCP2的C末端。

24.如权利要求22所述的多特异性抗体分子，其中所述第二辅助部分融合于所述LLCP或所述KLCP的C末端。

25.如权利要求15所述的多特异性抗体分子，其中：

i)所述HCP1包含所述第一重链恒定区序列(HCCRS)，其中所述第一辅助部分融合于所述第一HCCRS；以及

ii)所述LLCP包含所述λ轻链恒定区序列(LLCCRS)，其中所述第二辅助部分融合于所述LLCCRS。

26.如权利要求25所述的多特异性抗体分子，其中所述HCP1包含所述第一CH1序列、所述第一CH2序列和/或所述第一CH3序列。

27.如权利要求25所述的多特异性抗体分子，其中所述第一辅助部分融合于所述第一HCCRS的C末端。

28.如权利要求25所述的多特异性抗体分子，其中所述第二辅助部分融合于所述LLCCRS的C末端。

29.如权利要求15所述的多特异性抗体分子，其中：

i)所述HCP2包含所述第二重链恒定区序列(HCCRS)，其中所述辅助部分融合于所述第

二HCCRS;以及

ii)所述KLCP包含所述κ轻链恒定区序列(KLCCRS),其中所述辅助部分融合于所述KLCCRS。

30.如权利要求29所述的多特异性抗体分子,其中所述HCP2包含所述第二CH1序列、所述第二CH2序列和/或所述第二CH3序列。

31.如权利要求29所述的多特异性抗体分子,其中所述第一辅助部分融合于所述第二HCCRS的C末端。

32.如权利要求29所述的多特异性抗体分子,其中所述第二辅助部分融合于所述KLCCRS的C末端。

33.一种多特异性抗体分子,其包含:

i)结合第一抗原的第一抗原结合结构域,其中所述第一抗原结合结构域包含:

a)第一重链多肽(HCP1),其包含:在与i)b)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的第一重链可变区序列(HCVRS);和第一重链恒定区序列(HCCRS),和

b)λ轻链多肽(LLCP),其包含:在与i)a)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的λ轻链可变区序列(LLCVRS);和λ轻链恒定区序列(LLCCRS),以及

ii)结合第二抗原的第二抗原结合结构域,其中所述第二抗原结合结构域包含:

a)第二重链多肽(HCP2),其包含:在与ii)b)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的第二重链可变区序列(HCVRS);和第二重链恒定区序列(HCCRS);和

b)κ轻链多肽(KLCP),其包含:在与ii)a)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的κ轻链可变区序列(KLCVRS);和κ轻链恒定区序列(KLCCRS),

其中:

a)所述HCP1和所述LLCP包含以下氨基酸序列:分别是SEQ ID NO:403和SEQ ID NO:404;

分别是SEQ ID NO:407和SEQ ID NO:408;

分别是SEQ ID NO:411和SEQ ID NO:412;

分别是SEQ ID NO:415和SEQ ID NO:416;

分别是SEQ ID NO:178和SEQ ID NO:145;

分别是SEQ ID NO:166和SEQ ID NO:167;

分别是SEQ ID NO:170和SEQ ID NO:163;

分别是SEQ ID NO:177和SEQ ID NO:148;

分别是SEQ ID NO:180和SEQ ID NO:136;

分别是SEQ ID NO:172和SEQ ID NO:173;

分别是SEQ ID NO:170和SEQ ID NO:173;

分别是SEQ ID NO:175和SEQ ID NO:173;或分别是SEQ ID NO:174和SEQ ID NO:173;和(b)所述HCP2和所述KLCP包含以下氨基酸序列:分别是SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:402;

分别是SEQ ID NO:405和SEQ ID NO:406;

分别是SEQ ID NO:409和SEQ ID NO:410;

分别是SEQ ID NO:413和SEQ ID NO:414;

分别是SEQ ID NO:417和SEQ ID NO:418;

分别是SEQ ID NO:179和SEQ ID NO:118；

分别是SEQ ID NO:164和SEQ ID NO:165；

分别是SEQ ID NO:168和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:181和SEQ ID NO:182；

分别是SEQ ID NO:171和SEQ ID NO:106;或

分别是SEQ ID NO:169和SEQ ID NO:176；

其中：

1)所述多特异性抗体分子在所述第一HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP1和所述LLCP的配对,促进所述HCP1和所述LLCP的优先配对的所述突变,或所述多特异性抗体分子在所述LLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP1和所述LLCP的配对,促进所述HCP1和所述LLCP的优先配对的所述突变;以及

2)所述多特异性抗体分子在所述第二HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP2和所述KLCP的配对,促进所述HCP2和所述KLCP的优先配对的所述突变,或所述多特异性抗体分子在所述KLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP2和所述KLCP的配对,促进所述HCP2和所述KLCP的优先配对的所述突变;和其中所述HCP1和所述HCP2是杵和臼对;和其中所述LLCP以与比所述LLCP与所述HCP2的亲和力更高的亲和力与所述HCP1结合,或所述KLCP以与比所述KLCP与所述HCP1的亲和力更高的亲和力与所述HCP2结合。

34.如权利要求1所述的多特异性抗体分子,其中

i)a)所述HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS),

i)b)所述LLCP包含λ轻链恒定区序列(LLCCRS),

ii)a)所述HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS),以及

ii)b)所述KLCP包含κ轻链恒定区序列(KLCCRS),其中：

1)所述多特异性抗体分子在所述第一HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP1和所述LLCP的配对,促进所述HCP1和所述LLCP的优先配对的所述突变,或所述多特异性抗体分子在所述LLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP1和所述LLCP的配对,促进所述HCP1和所述LLCP的优先配对的所述突变;以及

2)所述多特异性抗体分子在所述第二HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP2和所述KLCP的配对,促进所述HCP2和所述KLCP的优先配对的所述突变,或所述多特异性抗体分子在所述KLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP2和所述KLCP的配对,促进所述HCP2和所述KLCP的优先配对的所述突变。

35.如权利要求33或34所述的多特异性抗体分子,其中所述多特异性抗体分子在所述第一HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP1和所述LLCP的配对,使所述HCP1和所述LLCP的优先配对增加至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40或50倍的所述突变,或所述多特异性抗体分子在所述LLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP1和所述LLCP的配对,使所述HCP1和所述LLCP的优先配对增加至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40或50倍的所述突变。

36.如权利要求33或34所述的多特异性抗体分子,其中所述多特异性抗体分子在所述第二HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP2和所述KLCP的配对,使所述HCP2和所述KLCP的优先配对增加至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40或50倍的所述突变,

或所述多特异性抗体分子在所述KLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP2和所述KLCP的配对，使所述HCP2和所述KLCP的优先配对增加至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40或50倍的所述突变。

37.一种多特异性抗体分子，其包含：

i)结合第一抗原的第一抗原结合结构域，其中所述第一抗原结合结构域包含：

a)第一重链多肽(HCP1)，其包含：在与i)b)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的第一重链可变区序列(HCVRS)；和第一重链恒定区序列(HCCRS)，和

b)λ轻链多肽(LLCP)，其包含：在与i)a)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的λ轻链可变区序列(LLCVRS)；和λ轻链恒定区序列(LLCCRS)，以及

ii)结合第二抗原的第二抗原结合结构域，其中所述第二抗原结合结构域包含：

a)第二重链多肽(HCP2)，其包含：在与ii)b)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的第二重链可变区序列(HCVRS)；和第二重链恒定区序列(HCCRS)，和

b)κ轻链多肽(KLCP)，其包含：在与ii)a)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的κ轻链可变区序列(KLCVRS)；和κ轻链恒定区序列(KLCCRS)，

其中：

a)所述HCP1和所述LLCP包含以下氨基酸序列：

分别是SEQ ID NO:403和SEQ ID NO:404；

分别是SEQ ID NO:407和SEQ ID NO:408；

分别是SEQ ID NO:411和SEQ ID NO:412；

分别是SEQ ID NO:415和SEQ ID NO:416；

分别是SEQ ID NO:178和SEQ ID NO:145；

分别是SEQ ID NO:166和SEQ ID NO:167；

分别是SEQ ID NO:170和SEQ ID NO:163；

分别是SEQ ID NO:177和SEQ ID NO:148；

分别是SEQ ID NO:180和SEQ ID NO:136；

分别是SEQ ID NO:172和SEQ ID NO:173；

分别是SEQ ID NO:170和SEQ ID NO:173；

分别是SEQ ID NO:175和SEQ ID NO:173；或分别是SEQ ID NO:174和SEQ ID NO:173；和(b)所述HCP2和所述KLCP包含以下氨基酸序列：分别是SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:402；

分别是SEQ ID NO:405和SEQ ID NO:406；

分别是SEQ ID NO:409和SEQ ID NO:410；

分别是SEQ ID NO:413和SEQ ID NO:414；

分别是SEQ ID NO:417和SEQ ID NO:418；

分别是SEQ ID NO:179和SEQ ID NO:118；

分别是SEQ ID NO:164和SEQ ID NO:165；

分别是SEQ ID NO:168和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:181和SEQ ID NO:182；

分别是SEQ ID NO:171和SEQ ID NO:106；或

分别是SEQ ID NO:169和SEQ ID NO:176；

其中

1)所述多特异性抗体分子在所述第一HCCRS中不包含突变,或所述多特异性抗体分子在所述LLCCRS中不包含突变;以及

2)所述多特异性抗体分子在所述第二HCCRS中不包含突变,或所述多特异性抗体分子在所述KLCCRS中不包含突变;

其中所述HCP1和所述HCP2是杵和臼对;和其中所述LLCP以与比所述LLCP与所述HCP2的亲和力更高的亲和力与所述HCP1结合,或所述KLCP以与比所述KLCP与所述HCP1的亲和力更高的亲和力与所述HCP2结合。

38.如权利要求1、33和37中任一项所述的多特异性抗体分子,其包含:

i)a)所述HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS),

i)b)所述LLCP包含λ轻链恒定区序列(LLCCRS),

ii)a)所述HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS),以及

ii)b)所述KLCP包含κ轻链恒定区序列(KLCCRS),其中:

1)所述多特异性抗体分子在所述第一HCCRS中不包含突变,或所述多特异性抗体分子在所述LLCCRS中不包含突变;以及

2)所述多特异性抗体分子在所述第二HCCRS中不包含突变,或所述多特异性抗体分子在所述KLCCRS中不包含突变。

39.如权利要求37所述的多特异性抗体分子,其中所述多特异性抗体分子在以下中的任一者中不包含所述突变:所述第一HCCRS、所述LLCCRS、所述第二HCCRS和所述KLCCRS。

40.一种多特异性抗体分子,其包含:

i)结合第一抗原的第一抗原结合结构域,其中所述第一抗原结合结构域包含:

a)第一重链多肽(HCP1),其包含:在与i)b)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的第一重链可变区序列(HCVRS);和第一重链恒定区序列(HCCRS),和

b)λ轻链多肽(LLCP),其包含:在与i)a)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的λ轻链可变区序列(LLCVRS);和λ轻链恒定区序列(LLCCRS),以及

ii)结合第二抗原的第二抗原结合结构域,其中所述第二抗原结合结构域包含:

a)第二重链多肽(HCP2),其包含:在与ii)b)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的第二重链可变区序列(HCVRS);和第二重链恒定区序列(HCCRS);和

b)κ轻链多肽(KLCP),其包含:在与ii)a)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的κ轻链可变区序列(KLCVRS);和κ轻链恒定区序列(KLCCRS),

其中:

a)所述HCP1和所述LLCP包含以下氨基酸序列:

分别是SEQ ID NO:403和SEQ ID NO:404;

分别是SEQ ID NO:407和SEQ ID NO:408;

分别是SEQ ID NO:411和SEQ ID NO:412;

分别是SEQ ID NO:415和SEQ ID NO:416;

分别是SEQ ID NO:178和SEQ ID NO:145;

分别是SEQ ID NO:166和SEQ ID NO:167;

分别是SEQ ID NO:170和SEQ ID NO:163;

分别是SEQ ID NO:177和SEQ ID NO:148；

分别是SEQ ID NO:180和SEQ ID NO:136；

分别是SEQ ID NO:172和SEQ ID NO:173；

分别是SEQ ID NO:170和SEQ ID NO:173；

分别是SEQ ID NO:175和SEQ ID NO:173;或分别是SEQ ID NO:174和SEQ ID NO:173；和(b)所述HCP2和所述KLCP包含以下氨基酸序列:分别是SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:402；

分别是SEQ ID NO:405和SEQ ID NO:406；

分别是SEQ ID NO:409和SEQ ID NO:410；

分别是SEQ ID NO:413和SEQ ID NO:414；

分别是SEQ ID NO:417和SEQ ID NO:418；

分别是SEQ ID NO:179和SEQ ID NO:118；

分别是SEQ ID NO:164和SEQ ID NO:165；

分别是SEQ ID NO:168和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:181和SEQ ID NO:182；

分别是SEQ ID NO:171和SEQ ID NO:106;或

分别是SEQ ID NO:169和SEQ ID NO:176；

其中：

1)所述第一HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列,或所述LLCCRS包含天然存在的λ轻链恒定区序列;以及

2)所述第二HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列,或所述KLCCRS包含天然存在的κ轻链恒定区序列;和

其中所述HCP1和HCP2是杵和臼对;和其中所述LLCP以与比所述LLCP与所述HCP2的亲和力更高的亲和力与所述HCP1结合,或所述KLCP以与比所述KLCP与所述HCP1的亲和力更高的亲和力与所述HCP2结合。

41.如权利要求1、33和37中任一项所述的多特异性抗体分子,其中：

i)a)所述HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS)，

i)b)所述LLCP包含λ轻链恒定区序列(LLCCRS)，

ii)a)所述HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS),以及

ii)b)所述KLCP包含κ轻链恒定区序列(KLCCRS),其中：

1)所述第一HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列,或所述LLCCRS包含天然存在的λ轻链恒定区序列;以及

2)所述第二HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列,或所述KLCCRS包含天然存在的κ轻链恒定区序列。

42.如权利要求33、34、37或40中任一项所述的多特异性抗体分子,其中所述第一HCCRS是第一CH1序列。

43.如权利要求33、34、37或40中任一项所述的多特异性抗体分子,其中所述第二HCCRS是第二CH1序列。

44.如权利要求41所述的多特异性抗体分子,其中：

i)所述第一HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列，

ii)所述LLCCRS包含天然存在的λ轻链恒定区序列，

iii)所述第二HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列，以及

iv)所述KLCCRS包含天然存在的κ轻链恒定区序列。

45.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中当所述HCP1、LLCP、HCP2和KLCP在预选条件下存在时：

i)至少70、75、80、90、95、98、99、99.5或99.9％的所述HCP1与所述LLCP复合或对接；

ii)至少70、75、80、90、95、98、99、99.5或99.9％的所述LLCP与所述HCP1复合或对接；

iii)至少70、75、80、90、95、98、99、99.5或99.9％的所述HCP2与所述KLCP复合或对接；或

iv)至少70、75、80、90、95、98、99、99.5或99.9％的所述KLCP与所述HCP2复合或对接。

46.如权利要求45所述的多特异性抗体分子，所述预选条件包括在水性缓冲液中，于pH 7下，在盐水中，或在生理条件下。

47.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述HCP1与所述HCP2复合或对接。

48.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中相比于对第二HCP1分子，所述HCP1对HCP2具有更大的亲和力。

49.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中相比于对第二HCP2分子，所述HCP2对HCP1具有更大的亲和力。

50.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述杵和臼对安置在CH3中。

51.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中选择HCP1和HCP2中的一者或两者以使与异二聚化相对比的自二聚化最小。

52.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS)，其中所述第一HCCRS不包含突变。

53.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS)，其中所述第二HCCRS不包含突变。

54.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中：

i)所述HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS)，其中所述第一HCCRS不包含突变；以及

ii)所述HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS)，其中所述第二HCCRS不包含突变。

55.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述HCP1包含第一CH2结构域序列和第一CH3结构域序列，其中所述第一CH2结构域序列和所述第一CH3结构域序列不包含突变。

56.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述HCP2包含第二CH2结构域序列和第二CH3结构域序列，其中所述第二CH2结构域序列和所述第二CH3结构域序列不包含突变。

57.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中：

i)所述HCP1包含第一CH2结构域序列和第一CH3结构域序列，其中所述第一CH2结构域序列和所述第一CH3结构域序列不包含突变；以及

ii)所述HCP2包含第二CH2结构域序列和第二CH3结构域序列，其中所述第二CH2结构域

序列和所述第二CH3结构域序列不包含突变。

58.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原或所述第二抗原是肿瘤抗原。

59.如权利要求58所述的多特异性抗体分子，其中所述肿瘤抗原是胰腺肿瘤抗原、肺肿瘤抗原或结肠直肠肿瘤抗原。

60.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原或所述第二抗原选自：PD-L1、HER3、TROP2、间皮素、IGF-1R或CA19-9。

61.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原或所述第二抗原选自：PD-L1、HER3、TROP2、VEGF-A、EGFR、MUC1、DLL4或HGF。

62.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原或所述第二抗原选自：PD-L1、HER3、TROP2、VEGF-A、EGFR、MUC1、MAGE-A3、gpA33、NY-ESO-1、ANG2、RSPO3、HER2、CEACAM5或CEA。

63.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原或所述第二抗原是免疫效应细胞的抗原。

64.如权利要求63所述的多特异性抗体分子，其中所述免疫效应细胞是T细胞、NK细胞或骨髓细胞。

65.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原或所述第二抗原选自：CD3、PD-1、LAG-3、TIM-3、CTLA-4、VISTA、TIGIT、PD-L1、B7-H3、4-1BB或ICOS。

66.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原是肿瘤抗原，并且所述第二抗原是选自NKP30、PD-L1、CD3、NKG2D、CD47、4-1BB或NKP46的抗原；或所述第二抗原是肿瘤抗原，并且所述第一抗原是选自NKP30、PD-L1、CD3、NKG2D、CD47、4-1BB或NKP46的抗原。

67.如权利要求66所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原是间皮素。

68.如权利要求66所述的多特异性抗体分子，其中所述第二抗原是间皮素。

69.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原是IGF1R，并且所述第二抗原是HER3，或所述第二抗原是IGF1R，并且所述第一抗原是HER3。

70.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原是间皮素，并且所述第二抗原是PD-L1，或所述第二抗原是间皮素，并且所述第一抗原是PD-L1。

71.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原是CTLA4，并且所述第二抗原是IL12β，或所述第二抗原是CTLA4，并且所述第一抗原是IL12β。

72.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原是CTLA4，并且所述第二抗原是TRAILR2，或所述第二抗原是CTLA4，并且所述第一抗原是TRAILR2。

73.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原是CTLA4，并且所述第二抗原是CD221，或所述第二抗原是CTLA4，并且所述第一抗原是CD221。

74.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原是PD1，并且所述第二抗原是TRAILR2，或所述第二抗原是PD1，并且所述第一抗原是TRAILR2。

75.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原是PD1，并且所述第二抗原是PDL1，或所述第二抗原是PD1，并且所述第一抗原是PDL1。

76.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述第一抗原是PD1，并且所述第二抗原是PDL1，或所述第二抗原是PD1，并且所述第一抗原是PDL1。

77.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其进一步包含IL-2分子或CD40激动剂。

78.如权利要求77所述的多特异性抗体分子，其中所述CD40激动剂是CD40L多肽或激动性抗CD40抗体分子。

79.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述HCP1、所述LLCP、所述HCP2和所述KLCP包含以下氨基酸序列：

分别是SEQ ID NO:403、SEQ ID NO:404、SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:402；

分别是SEQ ID NO:407、SEQ ID NO:408、SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:402；

分别是SEQ ID NO:411、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:402；

分别是SEQ ID NO:415、SEQ ID NO:416、SEQ ID NO:401和SEQ ID NO:402；

分别是SEQ ID NO:403、SEQ ID NO:404、SEQ ID NO:405和SEQ ID NO:406；

分别是SEQ ID NO:407、SEQ ID NO:408、SEQ ID NO:405和SEQ IDNO:406；

分别是SEQ ID NO:411、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:405和SEQ ID NO:406；

分别是SEQ ID NO:415、SEQ ID NO:416、SEQ ID NO:405和SEQ ID NO:406；

分别是SEQ ID NO:403、SEQ ID NO:404、SEQ ID NO:409和SEQ ID NO:410；

分别是SEQ ID NO:407、SEQ ID NO:408、SEQ ID NO:409和SEQ ID NO:410；

分别是SEQ ID NO:411、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:409和SEQ ID NO:410；

分别是SEQ ID NO:415、SEQ ID NO:416、SEQ ID NO:409和SEQ ID NO:410；

分别是SEQ ID NO:403、SEQ ID NO:404、SEQ ID NO:413和SEQ ID NO:414；

分别是SEQ ID NO:407、SEQ ID NO:408、SEQ ID NO:413和SEQ ID NO:414；

分别是SEQ ID NO:411、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:413和SEQ ID NO:414；

分别是SEQ ID NO:415、SEQ ID NO:416、SEQ ID NO:413和SEQ ID NO:414；

分别是SEQ ID NO:403、SEQ ID NO:404、SEQ ID NO:417和SEQ ID NO:418；

分别是SEQ ID NO:407、SEQ ID NO:408、SEQ ID NO:417和SEQ ID NO:418；

分别是SEQ ID NO:411、SEQ ID NO:412、SEQ ID NO:417和SEQ ID NO:418；

分别是SEQ ID NO:415、SEQ ID NO:416、SEQ ID NO:417和SEQ ID NO:418；

分别是SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:179和SEQ ID NO:118；

分别是SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:164和SEQ ID NO:165；

分别是SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:168和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:168和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:168和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:181和SEQ ID NO:182；

分别是SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:181和SEQ ID NO:182；

分别是SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:171和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:168和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:171和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:168和SEQ ID NO:106;或

分别是SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:169和SEQ ID NO:176。

80.如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子，其中所述HCP1、所述LLCP、所述HCP2和所述KLCP包含以下氨基酸序列：

分别是SEQ ID NO:178、SEQ ID NO:145、SEQ ID NO:179和SEQ ID NO:118；

分别是SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:164和SEQ ID NO:165；

分别是SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:163、SEQ ID NO:168和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:168和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:168和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:181和SEQ ID NO:182；

分别是SEQ ID NO:166、SEQ ID NO:167、SEQ ID NO:181和SEQ ID NO:182；

分别是SEQ ID NO:172、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:171和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:170、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:168和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:175、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:171和SEQ ID NO:106；

分别是SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:173、SEQ ID NO:168和SEQ ID NO:106;或

分别是SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:148、SEQ ID NO:169和SEQ ID NO:176。

81.一种多核苷酸，其包含编码如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子的序列。

82.一种载体，其包含如权利要求81所述的多核苷酸。

83.一种宿主细胞，其包含如权利要求81所述的多核苷酸或如权利要求82所述的载体。

84.一种制备如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子的方法，其包括培养如权利要求83所述的宿主细胞，以由此产生多特异性抗体分子。

85.一种制备如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子的方法，其包括：

在适于HCP1、LLCP、HCP2和KLCP的缔合的条件下使HCP1、LLCP、HCP2和KLCP组合；

由此制备包含HCP1、LLCP、HCP2和KLCP的多特异性抗体分子。

86.如权利要求84或85所述的方法，其中所述方法以高产率产生正确配对的κ/λ多特异性抗体分子。

87.一种制剂，其包含如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子。

88.一种多特异性抗体分子的制剂，其中至少50、60、70、80、90、95、98、99或99.9％的所述多特异性抗体分子包含：

λ轻链多肽(LLCP)与第一重链多肽(HCP1)复合或对接;以及

κ轻链多肽(KLCP)与第二重链多肽(HCP2)复合或对接，其中：

所述HCP1与所述HCP2复合或对接;和

其中所述多特异性抗体分子包含如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子。

89.如权利要求87或88所述的制剂，其中所述制剂是药学上接受的制剂。

90.如权利要求89所述的制剂，其中所述药学上接受的制剂包含药学上可接受的稀释

剂或赋形剂。

91.一种药物,其包含如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子和药学上可接受的稀释剂或赋形剂。

92.一种用于治疗有需要的受试者的中的癌症的药物组合物,其包含如权利要求1、33、37和40中任一项所述的多特异性抗体分子。

包含λ轻链和κ轻链的多特异性抗体分子

[0001] 本申请要求2016年9月23日提交的美国序列号62/399,319和2017年3月21日提交的美国序列号62/474,569的优先权,所述专利的内容以引用的方式整体并入本文。

背景技术

[0002] 公开了包含λ链多肽和κ轻链多肽的多特异性抗体分子,例如双特异性抗体分子,及其制备和使用方法。

[0003] 轻链与不正确重链的错误配对,也称为轻链改组,是在制备双特异性抗体和其他多特异性抗体时经常观察到的问题。这导致形成不正确抗体配对,从而导致产率降低。因此,存在对开发使轻链改组降低的方法和组合物的需要。

发明内容

[0004] 本申请至少部分地基于以下出乎意料的发现:在多特异性抗体分子例如双特异性IgG分子的情形下的轻链改组可通过使用一个κ轻链多肽和一个λ轻链多肽来防止。这部分地基于观察到κ轻链不与来自λ抗体的重链配对,并且反之亦然。因此,本文描述包含κ轻链多肽和λ轻链多肽的新型多特异性抗体分子,例如双特异性抗体分子,以及制备和使用所述多特异性抗体分子的方法。

[0005] 因此,在一个方面,本文公开一种多特异性抗体分子,例如包含两种结合特异性的抗体分子,例如双特异性抗体分子。多特异性抗体分子包含:

[0006] i)结合第一抗原的第一抗原结合结构域,其中所述第一抗原结合结构域包含:

[0007] a)第一重链多肽(HCP1),其包含:在与i)b)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的第一重链可变区序列(HCVRS);和

[0008] b)λ轻链多肽(LLCP),其包含:在与i)a)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的λ轻链可变区序列(LLCVRS);以及

[0009] ii)结合第二抗原的第二抗原结合结构域,其中所述第二抗原结合结构域包含:

[0010] a)第二重链多肽(HCP2),其包含:在与ii)b)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的第二重链可变区序列(HCVRS);和

[0011] b)κ轻链多肽(KLCP),其包含:在与ii)a)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的κ轻链可变区序列(KLCVRS)。

[0012] 在一个实施方案中,第一HCVRS包含框架1序列、框架2序列或框架3序列中的一者、两者或全部。在一个实施方案中,第一HCVRS的框架1序列、框架2序列或框架3序列与选自表7的第3列、表8b的第2列或表5b的第2列的第一重链种系序列中的相应区域具有至少75、80、85、90、95、98或100%序列同一性。在一个实施方案中,相对于选自表7的第3列、表8b的第2列或表5b的第2列的第一重链种系序列中的相应区域,第一HCVRS的框架1序列、框架2序列或框架3序列包含至多1、2、3、4、5、6、7或8个氨基酸突变(例如取代、插入或缺失,例如保守取代)。在一个实施方案中,第一HCVRS包含选自表16的框架序列。

[0013] 在一个实施方案中,LLCVRS包含框架1序列、框架2序列或框架3序列中的一者、两

者或全部。在一个实施方案中，LLCVRS的框架1序列、框架2序列或框架3序列与选自表7的第4列、表8b的第3列或表5b的第3列的λ轻链种系序列中的相应区域具有至少75、80、85、90、95、98或100％序列同一性。在一个实施方案中，相对于选自表7的第4列、表8b的第3列或表5b的第3列的λ轻链种系序列中的相应区域，LLCVRS的框架1序列、框架2序列或框架3序列包含至多1、2、3、4、5、6、7或8个氨基酸突变(例如取代、插入或缺失，例如保守取代)。在一个实施方案中，LLCVRS包含选自表16的框架序列。

[0014] 在一个实施方案中，第二HCVRS包含框架1序列、框架2序列或框架3序列中的一者、两者或全部。在一个实施方案中，第一HCVRS的框架1序列、框架2序列或框架3序列与选自表6的第3列、表8b的第5列或表5b的第4列的第二重链种系序列中的相应区域具有至少75、80、85、90、95、98或100％序列同一性。在一个实施方案中，相对于选自表6的第3列、表8b的第5列或表5b的第4列的第二重链种系序列中的相应区域，第二HCVRS的框架1序列、框架2序列或框架3序列包含至多1、2、3、4、5、6、7或8个氨基酸突变(例如取代、插入或缺失，例如保守取代)。在一个实施方案中，第二HCVRS包含选自表16的框架序列。

[0015] 在一个实施方案中，KLCVRS包含框架1序列、框架2序列或框架3序列中的一者、两者或全部。在一个实施方案中，LLCVRS的框架1序列、框架2序列或框架3序列与选自表6的第4列、表8b的第6列或表5b的第5列的κ轻链种系序列中的相应区域具有至少75、80、85、90、95、98或100％序列同一性。在一个实施方案中，相对于选自表6的第4列、表8b的第6列或表5b的第5列的κ轻链种系序列中的相应区域，KLCVRS的框架1序列、框架2序列或框架3序列包含至多1、2、3、4、5、6、7或8个氨基酸突变(例如取代、插入或缺失，例如保守取代)。在一个实施方案中，KLCVRS包含选自表16的框架序列。

[0016] 在一个实施方案中，1)第一HCVRS与选自表7的第3列、表8b的第2列或表5b的第2列的第一重链种系序列具有至少75、80、85、90、95、98或100％序列同一性；2)LLCVRS与选自表7的第4列、表8b的第3列或表5b的第3列的λ轻链种系序列具有至少75、80、85、90、95、98或100％序列同一性；3)第二HCVRS与选自表6的第3列、表8b的第5列或表5b的第4列的第二重链种系序列具有至少75、80、85、90、95、98或100％序列同一性；或4)KLCVRS与选自表6的第4列、表8b的第6列或表5b的第5列的κ轻链种系序列具有至少75、80、85、90、95、98或100％序列同一性。

[0017] 在一个实施方案中，第一HCVRS与选自表7的第3列、表8b的第2列或表5b的第2列的第一重链种系序列具有至少75、80、85、90、95、98或100％序列同一性。在一个实施方案中，第一重链种系序列和λ轻链种系序列选自表7、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第一重链种系序列、λ轻链种系序列和κ轻链种系序列选自表7、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第二重链种系序列和κ轻链种系序列选自表6、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第二重链种系序列、κ轻链种系序列和λ轻链种系序列选自表6、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，以下中的至少两者(例如两者、三者或全部)选自表8b或表5b的单行：第一重链种系序列、λ轻链种系序列、第二重链种系序列和κ轻链种系序列。

[0018] 在一个实施方案中，LLCVRS与选自表7的第4列、表8b的第3列或表5b的第3列的λ轻链种系序列具有至少75、80、85、90、95、98或100％序列同一性。在一个实施方案中，第一重链种系序列和λ轻链种系序列选自表7、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第一重链种系序列、λ轻链种系序列和κ轻链种系序列选自表7、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，

第二重链种系序列和κ轻链种系序列选自表6、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第二重链种系序列、κ轻链种系序列和λ轻链种系序列选自表6、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，以下中的至少两者(例如两者、三者或全部)选自表8b或表5b的单行：第一重链种系序列、λ轻链种系序列、第二重链种系序列和κ轻链种系序列。

[0019] 在一个实施方案中，第二HCVRS与选自表6的第3列、表8b的第5列或表5b的第4列的第二重链种系序列具有至少75、80、85、90、95、98或100％序列同一性。在一个实施方案中，第一重链种系序列和λ轻链种系序列选自表7、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第一重链种系序列、λ轻链种系序列和κ轻链种系序列选自表7、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第二重链种系序列和κ轻链种系序列选自表6、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第二重链种系序列、κ轻链种系序列和λ轻链种系序列选自表6、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，以下中的至少两者(例如两者、三者或全部)选自表8b或表5b的单行：第一重链种系序列、λ轻链种系序列、第二重链种系序列和κ轻链种系序列。

[0020] 在一个实施方案中，KLCVRS与选自表6的第4列、表8b的第6列或表5b的第5列的κ轻链种系序列具有至少75、80、85、90、95、98或100％序列同一性。在一个实施方案中，第一重链种系序列和λ轻链种系序列选自表7、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第一重链种系序列、λ轻链种系序列和κ轻链种系序列选自表7、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第二重链种系序列和κ轻链种系序列选自表6、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第二重链种系序列、κ轻链种系序列和λ轻链种系序列选自表6、表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，以下中的至少两者(例如两者、三者或全部)选自表8b或表5b的单行：第一重链种系序列、λ轻链种系序列、第二重链种系序列和κ轻链种系序列。

[0021] 在一个实施方案中，第一重链种系序列和λ轻链种系序列选自表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第一重链种系序列和第二重链种系序列选自表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第一重链种系序列和κ轻链种系序列选自表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，λ轻链种系序列和第二重链种系序列选自表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，λ轻链种系序列和κ轻链种系序列选自表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第二重链种系序列和κ轻链种系序列选自表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第一重链种系序列、λ轻链种系序列和第二重链种系序列选自表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第一重链种系序列、λ轻链种系序列和κ轻链种系序列选自表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第一重链种系序列、第二重链种系序列和κ轻链种系序列选自表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，λ轻链种系序列、第二重链种系序列和κ轻链种系序列选自表8b或表5b的单行。在一个实施方案中，第一重链种系序列、λ轻链种系序列、第二重链种系序列和κ轻链种系序列选自表8b或表5b的单行。

[0022] 在前述方面的某些实施方案中，多特异性抗体分子进一步包含辅助部分，其中所述辅助部分具有选自以下的性质：

[0023] 1)所述辅助部分具有至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100kDa的分子量；

[0024] 2)所述辅助部分包含具有至少30、40、50、60、70、80、90或100个氨基酸残基的多肽；

[0025] 3)所述辅助部分包含能够调节免疫细胞例如T细胞、B细胞、抗原呈递细胞(APC)或NK细胞的活性的多肽；或

[0026] 4)所述辅助部分选自以下中的一者或多者:免疫细胞衔接物(engager)(例如CD40激动剂例如CD40L多肽或激动性抗CD40抗体分子、或PD-1结合部分例如PDL-1的PD-1结合序列或抗PD-1抗体分子)、细胞因子分子(例如IL-2分子)、细胞因子拮抗剂(例如TGF-β拮抗剂)、酶、毒素或标记剂。

[0027] 在一个方面,本文公开一种多特异性抗体分子,其包含:

[0028] i)结合第一抗原的第一抗原结合结构域,其中所述第一抗原结合结构域包含:

[0029] a)第一重链多肽(HCP1),其包含:在与i)b)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的第一重链可变区序列(HCVRS);和

[0030] b)λ轻链多肽(LLCP),其包含:在与i)a)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的λ轻链可变区序列(LLCVRS);以及

[0031] ii)结合第二抗原的第二抗原结合结构域,其中所述第二抗原结合结构域包含:

[0032] a)第二重链多肽(HCP2),其包含:在与ii)b)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的第二重链可变区序列(HCVRS);和

[0033] b)κ轻链多肽(KLCP),其包含:在与ii)a)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的κ轻链可变区序列(KLCVRS),其中:

[0034] 所述多特异性抗体分子进一步包含辅助部分,其中所述辅助部分具有选自以下的性质:

[0035] 1)所述辅助部分具有至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100kDa的分子量;

[0036] 2)所述辅助部分包含具有至少30、40、50、60、70、80、90或100个氨基酸残基的多肽;

[0037] 3)所述辅助部分包含能够调节免疫细胞例如T细胞、B细胞、抗原呈递细胞(APC)或NK细胞的活性的多肽;或

[0038] 4)所述辅助部分选自以下中的一者或多者:免疫细胞衔接物(例如CD40激动剂例如CD40L多肽或激动性抗CD40抗体分子、或PD-1结合部分例如PDL-1的PD-1结合序列或抗PD-1抗体分子)、细胞因子分子(例如IL-2分子)、细胞因子拮抗剂(例如TGF-β拮抗剂)、酶、毒素或标记剂。

[0039] 具有一个或多个辅助部分的示例性多特异性抗体分子显示于图6-图10中,并且描述于实施例中(例如多特异性分子8描述于实施例9中,多特异性分子9描述于实施例10中,多特异性分子10描述于实施例11中,多特异性分子11描述于实施例12中,多特异性分子12描述于实施例13中)。

[0040] 在一个实施方案中,辅助部分具有至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100kDa的分子量。在一个实施方案中,辅助部分包含具有至少30、40、50、60、70、80、90或100个氨基酸残基的多肽。在一个实施方案中,辅助部分包含能够调节免疫细胞例如T细胞、B细胞、抗原呈递细胞(APC)或NK细胞的活性的多肽。在一个实施方案中,辅助部分选自以下中的一者或多者:免疫细胞衔接物(例如CD40激动剂例如CD40L多肽或激动性抗CD40抗体分子、或PD-1结合部分例如PDL-1的PD-1结合序列或抗PD-1抗体分子)、细胞因子分子(例如IL-2分子)、细胞因子拮抗剂(例如TGF-β拮抗剂)、酶、毒素或标记剂。

[0041] 在一个实施方案中,辅助部分融合于多特异性抗体分子的a、b、c或d的多肽。在一个实施方案中,辅助部分融合于以下中的任一者:多特异性抗体分子的HCP1、第一HCVRS、

LLCP、LLCVRS、HCP2、第二HCVRS、KLCP或KLCVRS，例如多特异性抗体分子的HCP1、第一HCVRS、LLCP、LLCVRS、HCP2、第二HCVRS、KLCP或KLCVRS的C末端或N末端。在一个实施方案中，辅助部分融合于HCP1。在一个实施方案中，辅助部分融合于第一HCVRS(例如第一HCVRS的C末端或N末端)。在一个实施方案中，辅助部分融合于LLCP(例如LLCP的C末端或N末端)。在一个实施方案中，辅助部分融合于LLCVRS(例如LLCVRS的C末端或N末端)。在一个实施方案中，辅助部分融合于HCP2(例如HCP2的C末端或N末端)。在一个实施方案中，辅助部分融合于第二HCVRS(例如第二HCVRS的C末端或N末端)。在一个实施方案中，辅助部分融合于KLCP(例如KLCP的C末端或N末端)。在一个实施方案中，辅助部分融合于KLCVRS(例如KLCVRS的C末端或N末端)。在一个实施方案中，HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS)(例如CH1、CH2和CH3序列)，其中辅助部分融合于所述第一HCCRS，例如所述第一HCCRS的C末端。在一个实施方案中，HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS)(例如CH1、CH2和CH3序列)，其中辅助部分融合于所述第二HCCRS，例如所述第二HCCRS的C末端。在一个实施方案中，LLCP包含λ轻链恒定区序列(LLCCRS)，其中辅助部分融合于所述LLCCRS，例如所述LLCCRS的C末端。在一个实施方案中，KLCP包含κ轻链恒定区序列(KLCCRS)，其中辅助部分融合于所述KLCCRS，例如所述KLCCRS的C末端。

[0042] 在一个实施方案中，多特异性抗体分子包含一个或多个(例如两个、三个、四个、五个或更多个)辅助分子。在一个实施方案中，多特异性抗体分子包含第一辅助部分和第二辅助部分，其中所述第一辅助部分或所述第二辅助部分具有选自以下的性质：

[0043] 1)所述第一辅助部分或所述第二辅助部分具有至少10、20、30、40、50、60、70、80、90或100kDa的分子量；

[0044] 2)所述第一辅助部分或所述第二辅助部分包含具有至少30、40、50、60、70、80、90或100个氨基酸残基的多肽；

[0045] 3)所述第一辅助部分或所述第二辅助部分包含能够调节免疫细胞例如T细胞、B细胞、抗原呈递细胞(APC)或NK细胞的活性的多肽；或

[0046] 4)所述第一辅助部分或所述第二辅助部分选自以下中的一者或多者：免疫细胞衔接物(例如CD40激动剂例如CD40L多肽或激动性抗CD40抗体分子、或PD-1结合部分例如PDL-1的PD-1结合序列或抗PD-1抗体分子)、细胞因子分子(例如IL-2分子)、细胞因子拮抗剂(例如TGF-β拮抗剂)、酶、毒素或标记剂。

[0047] 在一个实施方案中，第一辅助部分和第二辅助部分是相同的。在一个实施方案中，第一辅助部分和第二辅助部分是不同的。在一个实施方案中，i)第一辅助部分融合于HCP1或HCP2，例如HCP1或HCP2的C末端；以及ii)第二辅助部分融合于LLCP或KLCP，例如LLCP或KLCP的C末端。在一个实施方案中，i)第一辅助部分融合于HCP1，例如HCP1的C末端；以及ii)第二辅助部分融合于LLCP，例如LLCP的C末端。在一个实施方案中，i)第一辅助部分融合于HCP1，例如HCP1的C末端；以及ii)第二辅助部分融合于KLCP，例如KLCP的C末端。在一个实施方案中，i)第一辅助部分融合于HCP2，例如HCP2的C末端；以及ii)第二辅助部分融合于LLCP，例如LLCP的C末端。在一个实施方案中，i)第一辅助部分融合于HCP2，例如HCP2的C末端；以及ii)第二辅助部分融合于KLCP，例如KLCP的C末端。在一个实施方案中，i)第一辅助部分融合于KLCP，例如KLCP的C末端；以及ii)第二辅助部分融合于LLCP，例如LLCP的C末端。在一个实施方案中，i)第一辅助部分融合于LLCP，例如LLCP的C末端；以及ii)第二辅助部分

融合于KLCP，例如KLCP的C末端。在一个实施方案中，i)HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS)(例如CH1、CH2和CH3序列)，其中第一辅助部分融合于所述第一HCCRS，例如所述第一HCCRS的C末端；以及ii)LLCP包含λ轻链恒定区序列(LLCCRS)，其中第二辅助部分融合于所述LLCCRS，例如所述LLCCRS的C末端。在一个实施方案中，i)HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS)(例如CH1、CH2和CH3序列)，其中辅助部分融合于所述第二HCCRS，例如所述第二HCCRS的C末端；以及ii)KLCP包含κ轻链恒定区序列(KLCCRS)，其中辅助部分融合于所述KLCCRS，例如所述KLCCRS的C末端。在一个实施方案中，i)HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS)(例如CH1、CH2和CH3序列)，其中第一辅助部分融合于所述第一HCCRS，例如所述第一HCCRS的C末端；以及ii)KLCP包含κ轻链恒定区序列(KLCCRS)，其中辅助部分融合于所述KLCCRS，例如所述KLCCRS的C末端。在一个实施方案中，i)HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS)(例如CH1、CH2和CH3序列)，其中辅助部分融合于所述第二HCCRS，例如所述第二HCCRS的C末端；以及ii)LLCP包含λ轻链恒定区序列(LLCCRS)，其中第二辅助部分融合于所述LLCCRS，例如所述LLCCRS的C末端。

[0048] 在前述方面的某些实施方案中，多特异性抗体分子包含：

[0049] i)a)HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS)(例如第一CH1序列)，

[0050] i)b)LLCP包含λ轻链恒定区序列(LLCCRS)，

[0051] ii)a)HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS)(例如第二CH1序列)，以及

[0052] ii)b)KLCP包含κ轻链恒定区序列(KLCCRS)，其中：

[0053] 1)多特异性抗体分子在所述第一HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP1和LLCP的配对，促进HCP1和LLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)，或多特异性抗体分子在所述LLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP1和LLCP的配对，促进HCP1和LLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变)；以及

[0054] 2)多特异性抗体分子在所述第二HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP2和KLCP的配对，促进HCP2和KLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)，或多特异性抗体分子在所述KLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP2和KLCP的配对，促进HCP2和KLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0055] 在一个方面，本文公开一种多特异性抗体，其包含：

[0056] i)结合第一抗原的第一抗原结合结构域，其中所述第一抗原结合结构域包含：

[0057] a)第一重链多肽(HCP1)，其包含：在与i)b)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的第一重链可变区序列(HCVRS)；和第一重链恒定区序列(HCCRS)(例如第一CH1序列)，和

[0058] b)λ轻链多肽(LLCP)，其包含：在与i)a)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的λ轻链可变区序列(LLCVRS)；和λ轻链恒定区序列(LLCCRS)，以及

[0059] ii)结合第二抗原的第二抗原结合结构域，其中所述第二抗原结合结构域包含：

[0060] a)第二重链多肽(HCP2)，其包含：在与ii)b)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的第二重链可变区序列(HCVRS)；和第二重链恒定区序列(HCCRS)(例如第二CH1序列)，和

[0061] b)κ轻链多肽(KLCP),其包含:在与ii)a)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的κ轻链可变区序列(KLCVRS);和κ轻链恒定区序列(KLCCRS),其中:

[0062] 1)所述多特异性抗体分子在所述第一HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP1和所述LLCP的配对,促进所述HCP1和所述LLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变),或所述多特异性抗体分子在所述LLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP1和所述LLCP的配对,促进所述HCP1和所述LLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变);以及

[0063] 2)所述多特异性抗体分子在所述第二HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP2和所述KLCP的配对,促进所述HCP2和所述KLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变),或所述多特异性抗体分子在所述KLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的所述HCP2和所述KLCP的配对,促进所述HCP2和所述KLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0064] 在一个实施方案中,1)多特异性抗体分子在第一HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP1和LLCP的配对,促进HCP1和LLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变);以及

[0065] 2)多特异性抗体分子在第二HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP2和KLCP的配对,促进HCP2和KLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)。

[0066] 在一个实施方案中,1)多特异性抗体分子在第一HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP1和LLCP的配对,促进HCP1和LLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变);以及

[0067] 2)多特异性抗体分子在KLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP2和KLCP的配对,促进HCP2和KLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0068] 在一个实施方案中,1)多特异性抗体分子在LLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP1和LLCP的配对,促进HCP1和LLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变);以及

[0069] 2)多特异性抗体分子在第二HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP2和KLCP的配对,促进HCP2和KLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)。

[0070] 在一个实施方案中,1)多特异性抗体分子在LLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP1和LLCP的配对,促进HCP1和LLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变);以及

[0071] 2)多特异性抗体分子在KLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP2和KLCP的配对,促进HCP2和KLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0072] 在一个实施方案中,1)多特异性抗体分子在第一HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP1和LLCP的配对,促进HCP1和LLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变),并且多特异性抗体分子在LLCCRS中不包含相较于在无突

变的情况下的HCP1和LLCP的配对，促进HCP1和LLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变)；以及

[0073] 2)多特异性抗体分子在第二HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP2和KLCP的配对，促进HCP2和KLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)，或多特异性抗体分子在KLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP2和KLCP的配对，促进HCP2和KLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0074] 在一个实施方案中，1)多特异性抗体分子在第一HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP1和LLCP的配对，促进HCP1和LLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)，或多特异性抗体分子在LLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP1和LLCP的配对，促进HCP1和LLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变)；以及

[0075] 2)多特异性抗体分子在第二HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP2和KLCP的配对，促进HCP2和KLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)，并且多特异性抗体分子在KLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP2和KLCP的配对，促进HCP2和KLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0076] 在一个实施方案中，1)多特异性抗体分子在第一HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP1和LLCP的配对，促进HCP1和LLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)，并且多特异性抗体分子在LLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP1和LLCP的配对，促进HCP1和LLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变)；以及

[0077] 2)多特异性抗体分子在第二HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP2和KLCP的配对，促进HCP2和KLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)，并且多特异性抗体分子在KLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP2和KLCP的配对，促进HCP2和KLCP的优先配对的所述突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0078] 在一个实施方案中，多特异性抗体分子在第一HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP1和LLCP的配对，使HCP1和LLCP的优先配对增加至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40或50倍的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)。在一个实施方案中，多特异性抗体分子在LLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP1和LLCP的配对，使HCP1和LLCP的优先配对增加至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40或50倍的所述突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变)。

[0079] 在一个实施方案中，多特异性抗体分子在第二HCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP2和KLCP的配对，使HCP2和KLCP的优先配对增加至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40或50倍的所述突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)。在一个实施方案中，多特异性抗体分子在KLCCRS中不包含相较于在无突变的情况下的HCP2和KLCP的配对，使HCP2和KLCP的优先配对增加至少1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40或50倍的所述突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0080] 在前述方面的某些实施方案中,多特异性抗体分子包含:

[0081] i)a)HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS)(例如第一CH1序列),

[0082] i)b)LLCP包含λ轻链恒定区序列(LLCCRS),

[0083] ii)a)HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS)(例如第二CH1序列),以及

[0084] ii)b)KLCP包含κ轻链恒定区序列(KLCCRS),其中:

[0085] 1)多特异性抗体分子在第一HCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变),或多特异性抗体分子在LLCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变);以及

[0086] 2)多特异性抗体分子在第二HCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变),或多特异性抗体分子在KLCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0087] 在一个方面,本文公开一种多特异性抗体,其包含:

[0088] i)结合第一抗原的第一抗原结合结构域,其中所述第一抗原结合结构域包含:

[0089] a)第一重链多肽(HCP1),其包含:在与i)b)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的第一重链可变区序列(HCVRS);和第一重链恒定区序列(HCCRS)(例如第一CH1序列),和

[0090] b)λ轻链多肽(LLCP),其包含:在与i)a)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的λ轻链可变区序列(LLCVRS);和λ轻链恒定区序列(LLCCRS),以及

[0091] ii)结合第二抗原的第二抗原结合结构域,其中所述第二抗原结合结构域包含:

[0092] a)第二重链多肽(HCP2),其包含:在与ii)b)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的第二重链可变区序列(HCVRS);和第二重链恒定区序列(HCCRS)(例如第二CH1序列),和

[0093] b)κ轻链多肽(KLCP),其包含:在与ii)a)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的κ轻链可变区序列(KLCVRS);和κ轻链恒定区序列(KLCCRS),其中:

[0094] 1)所述多特异性抗体分子在所述第一HCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变),或所述多特异性抗体分子在所述LLCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变);以及

[0095] 2)所述多特异性抗体分子在所述第二HCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变),或所述多特异性抗体分子在所述KLCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0096] 在一个实施方案中,多特异性抗体分子在第一HCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变),并且多特异性抗体分子在第二HCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)。

[0097] 在一个实施方案中,多特异性抗体分子在第一HCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变),并且多特异性抗体分子在KLCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0098] 在一个实施方案中,多特异性抗体分子在LLCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变),并且多特异性抗体分子在第二HCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)。

[0099] 在一个实施方案中，多特异性抗体分子在LLCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变)，并且多特异性抗体分子在KLCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0100] 在一个实施方案中，

[0101] 1)多特异性抗体分子在第一HCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)，并且多特异性抗体分子在LLCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变)；以及

[0102] 2)多特异性抗体分子在第二HCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)，或多特异性抗体分子在KLCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0103] 在一个实施方案中，

[0104] 1)多特异性抗体分子在第一HCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)，或多特异性抗体分子在LLCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变)；以及

[0105] 2)多特异性抗体分子在第二HCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)，并且多特异性抗体分子在KLCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0106] 在一个实施方案中，

[0107] 1)多特异性抗体分子在第一HCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)，并且多特异性抗体分子在LLCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的λ轻链恒定区序列的突变)；以及

[0108] 2)多特异性抗体分子在第二HCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)，并且多特异性抗体分子在KLCCRS中不包含突变(例如相对于天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0109] 在一个实施方案中，多特异性抗体分子在以下中的任一者中不包含突变：第一HCCRS、LLCCRS、第二HCCRS和KLCCRS(例如相对于天然存在的重链恒定区序列、天然存在的λ轻链恒定区序列或天然存在的κ轻链恒定区序列的突变)。

[0110] 在一个实施方案中，多特异性抗体分子不包含WO2017059551中公开的突变。

[0111] 在前述方面的某些实施方案中，多特异性抗体分子包含：

[0112] i)a)HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS)(例如第一CH1序列)，

[0113] i)b)LLCP包含λ轻链恒定区序列(LLCCRS)，

[0114] ii)a)HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS)(例如第二CH1序列)，以及

[0115] ii)b)KLCP包含κ轻链恒定区序列(KLCCRS)，其中：

[0116] 1)所述第一HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列，或所述LLCCRS包含天然存在的λ轻链恒定区序列；以及

[0117] 2)所述第二HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列，或所述KLCCRS包含天然存在的κ轻链恒定区序列。

[0118] 在一个方面，本文公开一种多特异性抗体分子，其包含：

[0119] i)结合第一抗原的第一抗原结合结构域，其中所述第一抗原结合结构域包含：

[0120] a)第一重链多肽(HCP1),其包含:在与i)b)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的第一重链可变区序列(HCVRS);和第一重链恒定区序列(HCCRS)(例如第一CH1序列),和

[0121] b)λ轻链多肽(LLCP),其包含:在与i)a)配对时足以允许所述第一抗原结合结构域结合所述第一抗原的λ轻链可变区序列(LLCVRS);和λ轻链恒定区序列(LLCCRS),以及

[0122] ii)结合第二抗原的第二抗原结合结构域,其中所述第二抗原结合结构域包含:

[0123] a)第二重链多肽(HCP2),其包含:在与ii)b)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的第二重链可变区序列(HCVRS);和第二重链恒定区序列(HCCRS)(例如第二CH1序列),和

[0124] b)κ轻链多肽(KLCP),其包含:在与ii)a)配对时足以允许所述第二抗原结合结构域结合所述第二抗原的κ轻链可变区序列(KLCVRS);和κ轻链恒定区序列(KLCCRS),其中:

[0125] 1)所述第一HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列,或所述LLCCRS包含天然存在的λ轻链恒定区序列;以及

[0126] 2)所述第二HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列,或所述KLCCRS包含天然存在的κ轻链恒定区序列。

[0127] 在一个实施方案中,1)第一HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列;以及2)第二HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列。在一个实施方案中,1)第一HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列;以及2)KLCCRS包含天然存在的κ轻链恒定区序列。在一个实施方案中,1)LLCCRS包含天然存在的λ轻链恒定区序列;以及2)第二HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列。在一个实施方案中,1)LLCCRS包含天然存在的λ轻链恒定区序列;以及2)KLCCRS包含天然存在的κ轻链恒定区序列。在一个实施方案中,1)第一HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列,并且LLCCRS包含天然存在的λ轻链恒定区序列;以及2)第二HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列,或KLCCRS包含天然存在的κ轻链恒定区序列。在一个实施方案中,1)第一HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列,或LLCCRS包含天然存在的λ轻链恒定区序列;以及2)第二HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列,并且KLCCRS包含天然存在的κ轻链恒定区序列。

[0128] 在一个实施方案中,i)第一HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列,ii)LLCCRS包含天然存在的λ轻链恒定区序列,iii)第二HCCRS包含天然存在的重链恒定区序列,以及iv)KLCCRS包含天然存在的κ轻链恒定区序列。

[0129] 在前述方面的某些实施方案中,HCP1与LLCP的结合优先于与KLCP的结合。在前述方面的某些实施方案中,LLCP与HCP1的结合优先于与HCP2的结合。在前述方面的某些实施方案中,HCP2与KLCP的结合优先于与LLCP的结合。在前述方面的某些实施方案中,KLCP与HCP2的结合优先于与HCP1的结合。在一个实施方案中,相比于对KLCP,HCP1对LLCP具有更高的亲和力,例如实质上更高的亲和力(例如HCP1与LLCP之间的结合的KD是HCP1与KLCP之间的结合的KD的至多50%、40%、30%、20%、10%、1%、0.1%或0.01%)。在一个实施方案中,相比于对HCP2,LLCP对HCP1具有更高的亲和力,例如实质上更高的亲和力(例如LLCP与HCP1之间的结合的KD是LLCP与第一HCP2之间的结合的KD的至多50%、40%、30%、20%、10%、1%、0.1%或0.01%)。在一个实施方案中,相比于对LLCP,HCP2对KLCP具有更高的亲和力,例如实质上更高的亲和力(例如HCP2与KLCP之间的结合的KD是HCP2与LLCP之间的结合的KD

的至多50％、40％、30％、20％、10％、1％、0.1％或0.01％)。在一个实施方案中，相比于对HCP1，KLCP对HCP2具有更高的亲和力，例如实质上更高的亲和力(例如KLCP与HCP2之间的结合的KD是KLCP与HCP1之间的结合的KD的至多50％、40％、30％、20％、10％、1％、0.1％或0.01％)。

[0130] 在一个实施方案中，在KLCP存在下HCP1与LLCP之间的结合百分比是至少75、80、90、95、98、99或99.5％。在一个实施方案中，当HCP1、LLCP和KLCP以1:1:1存在时，在KLCP存在下HCP1与LLCP之间的结合百分比是至少75、80、90、95、98、99或99.5％(将在不存在任何竞争肽下HCP1与LLCP之间的结合设置为100％，并且将在LLCP存在下HCP1与LLCP之间的结合设置为50％)。在一个实施方案中，结合百分比通过本文所述的测定例如NanoBiT测定来测量。

[0131] 在一个实施方案中，在HCP2存在下HCP1与LLCP之间的结合百分比是至少75、80、90、95、98、99或99.5％。在一个实施方案中，当HCP1、LLCP和HCP2以1:1:1存在时，在HCP2存在下HCP1与LLCP之间的结合百分比是至少75、80、90、95、98、99或99.5％(将在不存在任何竞争肽下HCP1与LLCP之间的结合设置为100％，并且将在HCP1存在下HCP1与LLCP之间的结合设置为50％)。在一个实施方案中，结合百分比通过本文所述的测定例如NanoBiT测定来测量。

[0132] 在一个实施方案中，在LLCP存在下HCP2与KLCP之间的结合百分比是至少75、80、90、95、98、99或99.5％。在一个实施方案中，当HCP2、KLCP和LLCP以1:1:1存在时，在LLCP存在下HCP2与KLCP之间的结合百分比是至少75、80、90、95、98、99或99.5％(将在不存在任何竞争肽下HCP2与KLCP之间的结合设置为100％，并且将在KLCP存在下HCP2与KLCP之间的结合设置为50％)。在一个实施方案中，结合百分比通过本文所述的测定例如NanoBiT测定来测量。

[0133] 在一个实施方案中，在HCP1存在下HCP2与KLCP之间的结合百分比是至少75、80、90、95、98、99或99.5％。在一个实施方案中，当HCP2、KLCP和HCP1以1:1:1存在时，在HCP1存在下HCP2与KLCP之间的结合百分比是至少75、80、90、95、98、99或99.5％(将在不存在任何竞争肽下HCP2与KLCP之间的结合设置为100％，并且将在HCP2存在下HCP2与KLCP之间的结合设置为50％)。在一个实施方案中，结合百分比通过本文所述的测定例如NanoBiT测定来测量。

[0134] 在一个实施方案中，当HCP1、LLCP、HCP2和KLCP在预选条件下，例如在例如处于pH 7下的水性缓冲液中，在例如处于pH 7下的盐水中，或在生理条件下存在时：至少70、75、80、90、95、98、99、99.5或99.9％的HCP1与LLCP复合或对接。在一个实施方案中，当HCP1、LLCP、HCP2和KLCP在预选条件下，例如在例如处于pH7下的水性缓冲液中，在例如处于pH 7下的盐水中，或在生理条件下存在时：至少70、75、80、90、95、98、99、99.5或99.9％的LLCP与HCP1复合或对接。在一个实施方案中，当HCP1、LLCP、HCP2和KLCP在预选条件下，例如在例如处于pH 7下的水性缓冲液中，在例如处于pH7下的盐水中，或在生理条件下存在时：至少70、75、80、90、95、98、99、99.5或99.9％的HCP2与KLCP复合或对接。在一个实施方案中，当HCP1、LLCP、HCP2和KLCP在预选条件下，例如在例如处于pH 7下的水性缓冲液中，在例如处于pH 7下的盐水中，或在生理条件下存在时：至少70、75、80、90、95、98、99、99.5或99.9％的KLCP与HCP2复合或对接。

[0135] 在前述方面的某些实施方案中,多特异性抗体分子包含:

[0136] i)a)HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS)(例如第一CH1序列),

[0137] i)b)LLCP包含λ轻链恒定区序列(LLCCRS),

[0138] ii)a)HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS)(例如第二CH1序列),以及

[0139] ii)b)KLCP包含κ轻链恒定区序列(KLCCRS),其中:

[0140] 1)所述第一HCCRS与LLCCRS复合或对接,以及

[0141] 2)所述第二HCCRS与KLCCRS复合或对接。

[0142] 在前述方面的某些实施方案中,HCP1与HCP2复合或对接。在一个实施方案中,相比于对第二HCP1分子,HCP1对HCP2具有更大的亲和力,例如实质上更大的亲和力。在一个实施方案中,相比于对第二HCP2分子,HCP2对HCP1具有更大的亲和力,例如实质上更大的亲和力。在一个实施方案中,HCP1包含这样的序列元件,相较于将在不存在所述序列元件下例如当天然存在的序列替换所述序列元件时所见的HCP1-HCP2配对:HCP1-HCP1配对的比率,所述序列元件使HCP1-HCP2配对:HCP1-HCP1配对的比率增加。在一个实施方案中,HCP2包含这样的序列元件,相较于将在不存在所述序列元件下例如当天然存在的序列替换所述序列元件时所见的HCP1-HCP2配对:HCP2-HCP2配对的比率,所述序列元件使HCP1-HCP2配对:HCP2-HCP2配对的比率增加。在一个实施方案中,序列元件不是天然存在的恒定区序列。在一个实施方案中,序列元件安置在CH3中。在一个实施方案中,选择HCP1和HCP2中的一者或两者以使与异二聚化(例如HCP2-HCP2)相对比的自二聚化(例如HCP1-HCP1)最小。在一个实施方案中,HCP1和HCP2是配对的突起/空腔例如杵和臼对(knob and hole pair)的成员。在一个实施方案中,HCP1-HCP2配对由静电相互作用促进。在一个实施方案中,HCP1-HCP2配对由链交换促进。在一个实施方案中,HCP1和HCP2不是配对的突起/空腔例如杵和臼对的成员。在一个实施方案中,HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS),其中所述第一HCCRS不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)。在一个实施方案中,HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS),其中所述第二HCCRS不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)。在一个实施方案中,i)HCP1包含第一重链恒定区序列(HCCRS),其中所述第一HCCRS不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变);以及ii)HCP2包含第二重链恒定区序列(HCCRS),其中所述第二HCCRS不包含突变(例如相对于天然存在的重链恒定区序列的突变)。在一个实施方案中,HCP1包含第一CH2结构域序列和第一CH3结构域序列,其中所述第一CH2结构域序列和所述第一CH3结构域序列不包含突变(例如相对于天然存在的CH2结构域序列或天然存在的CH3结构域序列的突变)。在一个实施方案中,HCP2包含第二CH2结构域序列和第二CH3结构域序列,其中所述第二CH2结构域序列和所述第二CH3结构域序列不包含突变(例如相对于天然存在的CH2结构域序列或天然存在的CH3结构域序列的突变)。在一个实施方案中,i)HCP1包含第一CH2结构域序列和第一CH3结构域序列,其中所述第一CH2结构域序列和所述第一CH3结构域序列不包含突变(例如相对于天然存在的CH2结构域序列或天然存在的CH3结构域序列的突变);以及ii)HCP2包含第二CH2结构域序列和第二CH3结构域序列,其中所述第二CH2结构域序列和所述第二CH3结构域序列不包含突变(例如相对于天然存在的CH2结构域序列或天然存在的CH3结构域序列的突变)。

[0143] 在前述方面的某些实施方案中,HCP1源于在体内或在体外以λ抗体形式产生的抗体。在前述方面的某些实施方案中,HCP2源于在体内或在体外以κ抗体形式产生的抗体。

[0144] 在一个实施方案中，HCP1和LLCP包含选自表18(例如如表18中所配对)或表5a(例如如表5a中所配对)的氨基酸序列或其功能性变体或片段。在一个实施方案中，HCP2和KLCP包含选自表18(例如如表18中所配对)或表5a(例如如表5a中所配对)的氨基酸序列或其功能性变体或片段。在一个实施方案中，HCP1、LLCP、HCP2和KLCP包含选自表18(例如表18的单一单元格)或表5a(例如表5a的单行)的氨基酸序列或其功能性变体或片段。

[0145] 在一个实施方案中，第一抗原或第二抗原是肿瘤抗原，例如胰腺肿瘤抗原、肺肿瘤抗原或结肠直肠肿瘤抗原。在一个实施方案中，第一抗原或第二抗原选自：PD-L1、HER3、TROP2、间皮素(mesothelin)、IGF-1R或CA19-9。在一个实施方案中，第一抗原或第二抗原选自：PD-L1、HER3、TROP2、VEGF-A、EGFR、MUC1、DLL4或HGF。在一个实施方案中，第一抗原或第二抗原选自：PD-L1、HER3、TROP2、VEGF-A、EGFR、MUC1、MAGE-A3、gpA33、NY-ESO-1、ANG2、RSPO3、HER2、CEACAM5或CEA。在一个实施方案中，第一抗原或第二抗原是免疫效应细胞例如T细胞、NK细胞或骨髓细胞的抗原。在一个实施方案中，第一抗原或第二抗原选自：CD3、PD-1、LAG-3、TIM-3、CTLA-4、VISTA、TIGIT、PD-L1、B7-H3、4-1BB或ICOS。在一个实施方案中，第一抗原是肿瘤抗原例如间皮素，并且第二抗原是选自NKP30、PD-L1、CD3、NKG2D、CD47、4-1BB或NKP46的抗原；或第二抗原是肿瘤抗原例如间皮素，并且第一抗原是选自NKP30、PD-L1、CD3、NKG2D、CD47、4-1BB或NKP46的抗原。在一个实施方案中，第一抗原是IGF1R，并且第二抗原是HER3，或第二抗原是IGF1R，并且第一抗原是HER3。在一个实施方案中，第一抗原是间皮素，并且第二抗原是PD-L1，或第二抗原是间皮素，并且第一抗原是PD-L1。在一个实施方案中，第一抗原是CTLA4，并且第二抗原是IL12β，或第二抗原是CTLA4，并且第一抗原是IL12β。在一个实施方案中，第一抗原是CTLA4，并且第二抗原是TRAILR2，或第二抗原是CTLA4，并且第一抗原是TRAILR2。在一个实施方案中，第一抗原是CTLA4，并且第二抗原是CD221，或第二抗原是CTLA4，并且第一抗原是CD221。在一个实施方案中，第一抗原是PD1，并且第二抗原是TRAILR2，或第二抗原是PD1，并且第一抗原是TRAILR2。在一个实施方案中，第一抗原是PD1，并且第二抗原是PDL1，或第二抗原是PD1，并且第一抗原是PDL1。在一个实施方案中，第一抗原是PD1，并且第二抗原是PDL1，或第二抗原是PD1，并且第一抗原是PDL1。在一个实施方案中，多特异性抗体分子进一步包含IL-2分子。在一个实施方案中，多特异性抗体分子进一步包含CD40激动剂，例如CD40L多肽或激动性抗CD40抗体分子。

[0146] 在一个方面，本文公开一种多特异性抗体分子，例如包含两种结合特异性的抗体分子，例如双特异性抗体分子。多特异性抗体分子包括：

[0147] 对第一表位具有特异性的λ轻链多肽(LLCP)；

[0148] 对所述第一表位具有特异性的重链多肽1(HCP1)；

[0149] 对第二表位具有特异性的κ轻链多肽(KLCP)；和

[0150] 对所述第二表位具有特异性的重链多肽2(HCP2)。

[0151] 在另一方面，本文公开一种多特异性抗体分子，例如双特异性抗体分子，其包括：

[0152] (i)第一重链多肽(HCP1)(例如包含第一重链可变区(第一VH)、第一CH1、第一重链恒定区(例如第一CH2、第一CH3或两者)中的一者、两者、三者或全部的重链多肽)，例如其中所述HCP1结合第一表位；

[0153] (ii)第二重链多肽(HCP2)(例如包含第二重链可变区(第二VH)、第二CH1、第二重链恒定区(例如第二CH2、第二CH3或两者)中的一者、两者、三者或全部的重链多肽)，例如其

中所述HCP2结合第二表位；

[0154] (iii)优先与所述第一重链多肽(例如所述第一VH)缔合的λ轻链多肽(LLCP)(例如λ轻可变区(VLλ)、λ轻恒定链(VLλ)或两者)，例如其中所述LLCP结合第一表位；和

[0155] (iv)优先与所述第二重链多肽(例如所述第二VH)缔合的κ轻链多肽(KLCP)(例如λ轻可变区(VLκ)、λ轻恒定链(VLκ)或两者)，例如其中所述KLCP结合第二表位。在各实施方案中，第一重链多肽和第二重链多肽形成使异二聚化增强的Fc界面。

[0156] 在本文公开的多特异性抗体分子的一些实施方案中：

[0157] 相比于对HCP2，LLCP对HCP1具有更高的亲和力；和/或

[0158] 相比于对HCP1，KLCP对HCP2具有更高的亲和力。

[0159] 在各实施方案中，LLCP对HCP1的亲和力充分大于它对HCP2的亲和力，以致在预选条件下，例如在例如处于pH 7下的水性缓冲液中，在例如处于pH 7下的盐水中，或在生理条件下，至少75％、80、90、95、98、99、99.5或99.9％的多特异性抗体分子具有与HCP1复合或对接的LLCP。

[0160] 在本文公开的多特异性抗体分子的一些实施方案中：

[0161] 相比于对第二HCP1分子，HCP1对HCP2具有更大的亲和力；和/或

[0162] 相比于对第二HCP2分子，HCP2对HCP1具有更大的亲和力。

[0163] 在各实施方案中，HCP1对HCP2的亲和力充分大于它对第二HCP1分子的亲和力，以致在预选条件下，例如在例如处于pH7下的水性缓冲液中，在例如处于pH 7下的盐水中，或在生理条件下，至少75％、80、90、95、98、99、99.5或99.9％的多特异性抗体分子具有与HCP2复合或对接的HCP1。

[0164] 在另一方面，本文公开一种用于制备或产生多特异性抗体分子的方法。所述方法包括：在以下(i)-(iv)缔合所处的条件下，

[0165] (i)提供第一重链多肽(例如包含第一重链可变区(第一VH)、第一CH1、第一重链恒定区(例如第一CH2、第一CH3或两者)中的一者、两者、三者或全部的重链多肽)；

[0166] (ii)提供第二重链多肽(例如包含第二重链可变区(第二VH)、第二CH1、第二重链恒定区(例如第二CH2、第二CH3或两者)中的一者、两者、三者或全部的重链多肽)；

[0167] (iii)提供优先与所述第一重链多肽(例如所述第一VH)缔合的λ链多肽(例如λ轻可变区(VLλ)、λ轻恒定链(VLλ)或两者)；以及

[0168] (iv)提供优先与所述第二重链多肽(例如所述第二VH)缔合的κ链多肽(例如λ轻可变区(VLκ)、λ轻恒定链(VLκ)或两者)。

[0169] 在各实施方案中，第一重链多肽和第二重链多肽形成使异二聚化增强的Fc界面。

[0170] 在另一方面，本文公开一种用于制备或产生多特异性抗体分子的方法。所述方法包括：在以下(i)-(iv)缔合所处的条件下，

[0171] (i)提供第一重链多肽(例如包含第一重链可变区(第一VH)、第一CH1、第一重链恒定区(例如第一CH2、第一CH3或两者)中的一者、两者、三者或全部的重链多肽)；

[0172] (ii)提供第二重链多肽(例如包含第二重链可变区(第二VH)、第二CH1、第二重链恒定区(例如第二CH2、第二CH3或两者)中的一者、两者、三者或全部的重链多肽)；

[0173] (iii)提供优先与所述第一重链多肽(例如所述第一VH)缔合，以及进一步包含效应部分(例如IL2)的λ链多肽(例如λ轻可变区(VLλ)、λ轻恒定链(VLλ)或两者)；以及

[0174] (iv)提供优先与所述第二重链多肽(例如所述第二VH)缔合,以及任选进一步包含抗原结合部分(例如scFv)的κ链多肽(例如λ轻可变区(VLκ)、λ轻恒定链(VLλ)或两者)。

[0175] 在各实施方案中,将(i)-(iv)(例如编码(i)-(iv)的核酸)引入单一细胞例如单一哺乳动物细胞例如CHO细胞中。在各实施方案中,在细胞中表达(i)-(iv)。

[0176] 在各实施方案中,将(i)-(iv)(例如编码(i)-(iv)的核酸)引入不同的细胞例如不同哺乳动物细胞例如两个或更多个CHO细胞中。在各实施方案中,在细胞中表达(i)-(iv)。

[0177] 在一个实施方案中,方法进一步包括例如使用λ和/或κ特异性纯化例如亲和色谱法来纯化细胞表达的抗体分子。

[0178] 在各实施方案中,方法进一步包括评估细胞表达的多特异性抗体分子。举例来说,经纯化的细胞表达的多特异性抗体分子可通过本领域中已知的包括质谱测定法的技术来分析。在一个实施方案中,对经纯化的细胞表达的抗体分子进行裂解,例如用木瓜蛋白酶(papain)消化以产生Fab部分,并且使用质谱测定法来评估。

[0179] 在各实施方案中,方法以例如至少75%、80、90、95、98、99、99.5或99.9%的高产率产生正确配对的κ/λ多特异性抗体分子例如双特异性抗体分子。

[0180] 也公开编码前述多特异性分子的核酸分子、载体和宿主细胞。

[0181] 也公开包含前述多特异性分子和药物可接受载体的药物组合物。

[0182] 在另一方面,本发明的特征在于一种使用本文公开的多特异性抗体分子来治疗患有病症例如癌症的受试者的方法。

[0183] 本文公开的多特异性抗体分子和方法的额外特征和实施方案包括以下中的一者或多者。

[0184] 在一些实施方案中,多特异性抗体分子经分离或经纯化。

[0185] 在一些实施方案中,使多特异性抗体分子的第一重链多肽和第二重链多肽例如第一重链恒定区和第二重链恒定区(例如第一Fc区和第二Fc区)的界面改变例如突变来例如相对于非工程改造的界面例如天然存在的界面,使异二聚化增加。在一个实施方案中,第一重链多肽和第二重链多肽的异二聚化通过提供第一Fc区和第二Fc区的具有以下中的一者或多者的Fc界面来增强:配对的突起-空腔(“杵入臼(knob-in-hole)”)、静电相互作用或链交换,以使例如相对于非工程改造界面,形成异多聚体与同多聚体的更大比率。在一些实施方案中,多特异性抗体分子在例如人IgG1的Fc区的选自以下中的一者或多者的位置处包括配对氨基酸取代:347、349、350、351、366、368、370、392、394、395、397、398、399、405、407或409。举例来说,第一免疫球蛋白链恒定区(例如Fc区)可包括选自以下的配对氨基酸取代:T366S、L368A或Y407V(例如对应于空腔或臼),并且第二免疫球蛋白链恒定区包含T366W(例如对应于突起或杵)。

[0186] 在一些实施方案中,不使多特异性抗体分子的第一重链多肽和第二重链多肽例如第一重链恒定区和第二重链恒定区(例如第一Fc区和第二Fc区)的界面改变例如突变来例如相对于非工程改造的界面例如天然存在的界面,使异二聚化增加。在一个实施方案中,第一重链多肽和第二重链多肽的异二聚化不通过提供第一Fc区和第二Fc区的具有以下中的一者或多者的Fc界面来增强:配对的突起-空腔(“杵入臼”)。

[0187] 在一些实施方案中,不使CH1链、λ轻恒定链(VLλ)和κ轻恒定链(VLκ)中的一者或多者(例如全部)改变例如突变来例如相对于非工程改造的界面例如天然存在的界面,使异二

聚化增加。在一些实施方案中，CH1链、λ轻恒定链(VLλ)和κ轻恒定链(VLκ)中的一者或多者(例如全部)是天然存在的。

[0188] 在一些实施方案中，重链可变区(VH，例如FR1、FR2、FR3，以及任选地，CDR1-2)源于由国际免疫遗传学(ImMunoGeneTics)数据库IMGT®(Lefranc，M.-P.，“IMGT，the international ImMunoGeneTics database”Nucl.Acids Res.，29，207-209(2001)以及Scaviner，D.，Barbié，V.，Ruiz，M.和Lefranc，M.-P.，“Protein displays of the human immunoglobulin heavy，kappa and lambda variable and joining regions”，Exp.Clin.Immunogenet.，16，234-240(1999))所述的种系家族，或大致上与其同一的氨基酸序列。

[0189] 在一些实施方案中，轻链可变区(VLκ或VLλ，例如FR1、FR2、FR3，以及任选地，CDR1-2)源于由IMGT所述的种系家族，或大致上与其同一的氨基酸序列。

[0190] 在各实施方案中，多特异性抗体分子包括多种(例如两种、三种或更多种)结合特异性(或功能性)。

[0191] 在一个实施方案中，多特异性抗体分子是双特异性(或双功能性)分子、三特异性(或三功能性)分子或四特异性(或四功能性)分子。

[0192] 在一些实施方案中，多特异性抗体分子包括针对第一表位的第一结合特异性和针对第二表位的第二结合特异性。在一些实施方案中，第一表位和第二表位在同一抗原例如同一多肽上。在其他实施方案中，第一表位和第二表位在不同抗原例如不同多肽上。在一些实施方案中，第一表位在第一抗原例如第一多肽上，并且第二表位在第二抗原例如第二多肽上。在一些实施方案中，抗原或多肽选自由来自表2、表4、表5a、表17和表18的抗体识别的抗原，例如由表2、表4、表5a、表17和表18中公开的λ抗体和κ抗体识别的第一抗原和第二抗原。λ抗体和κ抗体的示例性配对描绘于表5a和表18中。

[0193] 在一些实施方案中，多特异性抗体分子包括针对第一表位的第一结合特异性，其中所述第一表位在肿瘤抗原例如胰腺肿瘤抗原、肺肿瘤抗原或结肠直肠肿瘤抗原上。在一些实施方案中，第一表位在选自以下的抗原上：PD-L1、HER3、TROP2、间皮素、IGF-1R或CA19-9。在其他实施方案中，第一表位在选自以下的抗原上：PD-L1、HER3、TROP2、VEGF-A、EGFR、MUC1、DLL4或HGF。在其他实施方案中，第一表位在选自以下的抗原上：PD-L1、HER3、TROP2、VEGF-A、EGFR、MUC1、MAGE-A3、gpA33、NY-ESO-1、ANG2、RSPO3、HER2、CEACAM5或CEA。

[0194] 在一些实施方案中，多特异性抗体分子包括针对第二表位的第二结合特异性，其中所述第二表位在免疫效应细胞例如T细胞、NK细胞或骨髓细胞的抗原上。在一些实施方案中，第二表位选自CD3、PD-1、LAG-3、TIM-3、CTLA-4、VISTA、TIGIT、PD-L1、B7-H3、4-1BB或ICOS。

[0195] 在一些实施方案中，多特异性抗体分子结合肿瘤抗原例如间皮素上的第一表位，以及选自NKP30、PD-L1、CD3、NKG2D、CD47、4-1BB或NKP46的抗原上的第二表位。在一些实施方案中，多特异性抗体分子结合间皮素和PD-L1。在一些实施方案中，多特异性抗体分子结合间皮素和PDL1，并且进一步包含细胞因子(例如IL2)。在一些实施方案中，多特异性抗体分子结合间皮素；PDL1；和NKp30，并且进一步包含细胞因子(例如IL2)。

[0196] 在一些实施方案中，多特异性抗体分子包括多种(例如两种或更多种)结合特异性(或功能性)。在一些实施方案中，第一结合特异性选择性定位于癌细胞，例如它包括靶向肿

瘤的部分;并且第二(或第三或第四)结合特异性包括以下中的一者或两者:免疫细胞衔接物(例如选自NK细胞衔接物、B细胞衔接物、树突细胞衔接物或巨噬细胞衔接物中的一者、两者、三者或全部);和/或细胞因子分子。示例性的靶向肿瘤的部分、免疫细胞衔接物和细胞因子分子描述于具体实施方式中。

[0197] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与由本发明所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。尽管在实施或测试本发明时可使用与本文所述的那些方法和材料类似或等效的方法和材料,但以下描述适合的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献都以引用的方式整体并入本文。在起冲突的情况下,将以包括定义的本说明书为准。此外,材料、方法和实例仅具有说明性而不意图具有限制性。

[0198] 本发明的其他特征和优势将根据以下具体实施方式和权利要求而显而易知。

附图说明

[0199] 图1A-图1D描绘轻链改组的示意图。

[0200] 图2描绘经木瓜蛋白酶裂解的双特异性抗体的示意图,用虚线显示铰链区中的裂解位置。在各实施方案中,多特异性抗体分子具有第一结合特异性和第二结合特异性,所述第一结合特异性包括与连接于Fc恒定CH2-CH3结构域(具有臼修饰)的第一重链可变区-CH1异二聚化的杂合VLλ-CLλ,并且所述第二结合特异性包括与连接于Fc恒定CH2-CH3结构域(具有杵修饰)的第二重链可变区-CH1异二聚化的杂合VLκ-CLκ。两个Fab片段在木瓜蛋白酶处理之后得以释放。

[0201] 图3A-图3C描绘当利用NanoBiT®蛋白质:蛋白质相互作用系统以1∶1∶1摩尔比混合时,λ轻链多肽(LLCP)和κ轻链多肽(KLCP)对重链多肽(HCP2)的竞争(ACS Chem Biol.2016年2月19日;11((2):400-8.)。HCP2具有C末端融合物形式的LgBiT,KLCP具有C末端融合物形式的SmBiT,并且LLCP是天然轻链。当HCP2和KLCP形成Fab区时,LgBiT和SmBiT产生完全功能性NanoLuc结构域(图3A)。当HCP2和LLCP形成Fab区时,NanoLuc不是完整的,并且是非活性的(图3B)。通过CH1亲和力加以纯化,LLCP和KLCP对HCP2的1∶1∶1竞争产生HCP2/KLCP功能性NanoLuc Fab区和HCP2/LLCP非功能性NanoLuc Fab区(图3C)。

[0202] 图4A-图4C描绘当利用NanoBiT®蛋白质:蛋白质相互作用系统以1∶1∶1摩尔比混合时,λ轻链多肽(LLCP)和κ轻链多肽(KLCP)对重链多肽(HCP1)的竞争。HCP1具有C末端融合物形式的LgBiT,LLCP具有C末端融合物形式的SmBiT,并且KLCP是天然轻链。当HCP1和LLCP形成Fab区时,LgBiT和SmBiT产生完全功能性NanoLuc结构域(图4A)。当HCP1和KLCP形成Fab区时,NanoLuc不是完整的,并且是非活性的(图4B)。通过CH1亲和力加以纯化,LLCP和KLCP对HCP1的1∶1∶1竞争产生HCP1/LLCP功能性NanoLuc Fab区和HCP1/KLCP非功能性NanoLuc Fab区(图4C)。

[0203] 图5描绘本发明的一示例性多特异性抗体分子的示意图。该多特异性抗体分子包含含有κ轻链多肽的第一Fab;含有λ轻链多肽的第二Fab;和Fc结构域,其中所述Fc结构域含有配对的突起/空腔,例如杵和臼对。在一个实施方案中,第一Fab结合IGF1R,并且第二Fab结合HER3(例如实施例2中所述的多特异性分子1)。在一个实施方案中,第一Fab结合间皮素,并且第二Fab结合PD-L1(例如实施例3中所述的多特异性分子2)。在一个实施方案中,第

一Fab结合CTLA-4,并且第二Fab结合IL12β(例如实施例4中所述的多特异性分子3)。在一个实施方案中,第一Fab结合CTLA-4,并且第二Fab结合TRAILR2(例如实施例5中所述的多特异性分子4)。在一个实施方案中,第一Fab结合CTLA-4,并且第二Fab结合CD221(例如实施例6中所述的多特异性分子5)。在一个实施方案中,第一Fab结合PD-1,并且第二Fab结合TRAILR2(例如实施例7中所述的多特异性分子6)。在一个实施方案中,第一Fab结合PD-1,并且第二Fab结合PDL1(例如实施例8中所述的多特异性分子7)。

[0204] 图6描绘本发明的一示例性多特异性抗体分子的示意图。该多特异性抗体分子包含含有κ轻链多肽的第一Fab;含有λ轻链多肽的第二Fab;连接于所述λ轻链多肽的C末端的多肽;和Fc结构域,其中所述Fc结构域含有配对的突起/空腔,例如杵和臼对。在一个实施方案中,第一Fab结合CTLA4,第二Fab结合IL12β,并且连接于λ轻链多肽的C末端的多肽包含白介素2或其片段或变体(例如实施例10中所述的多特异性分子9)。

[0205] 图7描绘本发明的一示例性多特异性抗体分子的示意图。该多特异性抗体分子包含含有κ轻链多肽的第一Fab;含有λ轻链多肽的第二Fab;连接于所述λ轻链多肽的C末端的多肽;和Fc结构域,其中所述Fc结构域不含有配对的突起/空腔,例如杵和臼对(例如所述Fc结构域是天然存在的Fc结构域)。在一个实施方案中,第一Fab结合CTLA4,第二Fab结合IL12β,并且连接于λ轻链多肽的C末端的多肽包含白介素2或其片段或变体(例如实施例9中所述的多特异性分子8)。

[0206] 图8描绘本发明的一示例性多特异性抗体分子的示意图。该多特异性抗体分子包含含有κ轻链多肽的第一Fab;含有λ轻链多肽的第二Fab;连接于所述λ轻链多肽的C末端的第一多肽;连接于与所述λ轻链多肽缔合的重链多肽的C末端的第二多肽;和Fc结构域,其中所述Fc结构域含有配对的突起/空腔,例如杵和臼对。在一个实施方案中,第一Fab结合CTLA4,第二Fab结合IL12β,第一多肽包含白介素2或其片段或变体,并且第二多肽包含白介素2或其片段或变体(例如实施例12中所述的多特异性分子11)。

[0207] 图9描绘本发明的一示例性多特异性抗体分子的示意图。该多特异性抗体分子包含含有κ轻链多肽的第一Fab;含有λ轻链多肽的第二Fab;连接于所述λ轻链多肽的C末端的第一多肽;连接于与所述λ轻链多肽缔合的重链多肽的C末端的第二多肽;和Fc结构域,其中所述Fc结构域不含有配对的突起/空腔,例如杵和臼对(例如所述Fc结构域是天然存在的Fc结构域)。在一个实施方案中,第一Fab结合CTLA4,第二Fab结合IL12β,第一多肽包含白介素2或其片段或变体,并且第二多肽包含白介素2或其片段或变体(例如实施例11中所述的多特异性分子10)。

[0208] 图10描绘本发明的一示例性多特异性抗体分子的示意图。该多特异性抗体分子包含含有κ轻链多肽的第一Fab;含有λ轻链多肽的第二Fab;连接于所述κ轻链多肽的C末端的第一多肽;连接于与所述κ轻链多肽缔合的重链多肽的C末端的第二多肽;和Fc结构域,其中所述Fc结构域含有配对的突起/空腔,例如杵和臼对。在一个实施方案中,第一Fab结合CTLA4,第二Fab结合TRAILR2,第一多肽包含白介素2或其片段或变体,并且第二多肽包含scFv(例如实施例13中所述的多特异性分子12)。

[0209] 图11.多特异性分子1的凝胶。

[0210] 图12.多特异性分子3的凝胶。

[0211] 图13.多特异性分子4的凝胶。

[0212] 图14.多特异性分子5的凝胶。

[0213] 图15.多特异性分子6的凝胶。

[0214] 图16.多特异性分子7的凝胶。

[0215] 图17.多特异性分子8的凝胶。

[0216] 图18.多特异性分子9的凝胶。

[0217] 图19.多特异性分子1的尺寸排阻色谱图。

[0218] 图20.多特异性分子3的尺寸排阻色谱图。

[0219] 图21.多特异性分子8的尺寸排阻色谱图。

[0220] 图22.多特异性分子9的尺寸排阻色谱图。

[0221] 图23.在κ/λ选择分析之后多特异性分子2的还原样品的凝胶。泳道1是装载物,泳道2是来自KappaSelect柱的流穿物(flow-through),泳道3是来自KappaSelect柱的洗脱物,泳道4是来自LambdaFabSelect柱的流穿物,并且泳道5是来自LambdaFabSelect柱的洗脱物。

[0222] 图24.在κ/λ选择分析之后多特异性分子1的还原样品的凝胶。泳道1是装载物,泳道2是来自KappaSelect柱的流穿物,泳道3是来自KappaSelect柱的洗脱物,泳道4是来自LambdaFabSelect柱的流穿物,并且泳道5是来自LambdaFabSelect柱的洗脱物。

[0223] 图25.在κ/λ选择分析之后多特异性分子3的还原样品的凝胶。泳道1是装载物,泳道2是来自KappaSelect柱的流穿物,泳道3是来自KappaSelect柱的洗脱物,泳道4是来自LambdaFabSelect柱的流穿物,并且泳道5是来自LambdaFabSelect柱的洗脱物。

[0224] 图26.在κ/λ选择分析之后多特异性分子8的还原样品的凝胶。泳道1是装载物,泳道2是来自KappaSelect柱的流穿物,泳道3是来自KappaSelect柱的洗脱物,泳道4是来自LambdaFabSelect柱的流穿物,并且泳道5是来自LambdaFabSelect柱的洗脱物。

[0225] 图27.在κ/λ选择分析之后多特异性分子9的还原样品的凝胶。泳道1是装载物,泳道2是来自KappaSelect柱的流穿物,泳道3是来自KappaSelect柱的洗脱物,泳道4是来自LambdaFabSelect柱的流穿物,并且泳道5是来自LambdaFabSelect柱的洗脱物。

[0226] 图28.在κ/λ选择分析之后多特异性分子11的还原样品的凝胶。泳道1是装载物,泳道2是来自KappaSelect柱的流穿物,泳道3是来自KappaSelect柱的洗脱物,泳道4是来自LambdaFabSelect柱的流穿物,并且泳道5是来自LambdaFabSelect柱的洗脱物。

[0227] 图29.在κ/λ选择分析之后多特异性分子10的还原样品的凝胶。泳道1是装载物,泳道2是来自KappaSelect柱的流穿物,泳道3是来自KappaSelect柱的洗脱物,泳道4是来自LambdaFabSelect柱的流穿物,并且泳道5是来自LambdaFabSelect柱的洗脱物。

[0228] 图30.在κ/λ选择分析之后多特异性分子12的还原样品的凝胶。泳道1是装载物,泳道2是来自KappaSelect柱的流穿物,泳道3是来自KappaSelect柱的洗脱物,泳道4是来自LambdaFabSelect柱的流穿物,并且泳道5是来自LambdaFabSelect柱的洗脱物。比率指示转染中使用的杵:臼的3:1至1:3的DNA比率。

[0229] 图31.对经木瓜蛋白酶裂解的多特异性分子3的完整质谱测定法分析。

[0230] 图32.对经木瓜蛋白酶裂解的多特异性分子4的完整质谱测定法分析。

[0231] 图33.对经木瓜蛋白酶裂解的多特异性分子5的完整质谱测定法分析。

[0232] 图34.对经木瓜蛋白酶裂解的多特异性分子6的完整质谱测定法分析。

[0233] 图35.对经木瓜蛋白酶裂解的多特异性分子7的完整质谱测定法分析。

具体实施方式

[0234] 本文公开包含λ轻链多肽和κ轻链多肽的多特异性抗体分子(在本文中也称为“多功能性抗体分子”)。在各实施方案中,多特异性抗体分子包括多种(例如两种或更多种)结合特异性(或功能性)。在一些实施方案中,第一结合特异性选择性定位于癌细胞,例如它包括靶向肿瘤的部分;并且第二(或第三或第四)结合特异性包括以下中的一者或两者:免疫细胞衔接物(例如选自NK细胞衔接物、B细胞衔接物、树突细胞衔接物或巨噬细胞衔接物中的一者、两者、三者或全部);和/或细胞因子分子。在一个实施方案中,多特异性分子是双特异性(或双功能性)分子、三特异性(或三功能性)分子或四特异性(或四功能性)分子。因此,本文尤其提供包括λ轻链多肽和κ轻链多肽的多特异性分子(例如多特异性抗体分子)、编码其的核酸、产生前述分子的方法以及使用前述分子来治疗病症例如癌症的方法。

[0235] 在一个实施方案中,多特异性抗体分子包含:

[0236] (i)第一重链多肽(例如包含第一重链可变区(具有第一结合特异性的第一VH)、第一CH1、第一重链恒定区(例如第一CH2、第一CH3或两者)中的一者、两者、三者或全部的重链多肽);

[0237] (ii)第二重链多肽(例如包含第二重链可变区(第二VH)、第二CH1、第二重链恒定区(例如第二CH2、第二CH3或两者)中的一者、两者、三者或全部的重链多肽);

[0238] (iii)优先与所述第一重链多肽(例如所述第一VH)缔合的λ轻链多肽(例如λ轻可变区(VLλ)、λ轻恒定链(VLλ)或两者);和

[0239] (iv)优先与所述第二重链多肽(例如所述第二VH)缔合的κ轻链多肽(例如λ轻可变区(VLκ)、λ轻恒定链(VLκ)或两者)。

[0240] 在各实施方案中,第一重链多肽和第二重链多肽形成使异二聚化增强的Fc界面。一示例性表示描绘于图1A中,其显示具有第一结合特异性和第二结合特异性的多特异性抗体分子,所述第一结合特异性包括与连接于Fc恒定CH2-CH3结构域(具有杵修饰)的第一重链可变区异二聚化的杂合VLλ-CLλ,并且所述第二结合特异性包括与连接于Fc恒定CH2-CH3结构域(具有臼修饰)的第二重链可变区异二聚化的杂合VLκ-CLκ。

[0241] 在一些实施方案中,本文公开一种用于产生多特异性抗体分子例如双特异性抗体分子的新型方法。用于产生本文公开的双特异性分子的方法产生稳定的抗体,同时避免通常描述于文献中的轻链调换(light-chain swapping)。轻链调换或改组是在产生具有单一κ轻链和单一λ轻链的抗体时遭遇的常见问题。轻链改组的示意图描绘于图1A-图1D中。如图1A-图1D中所示,仅25%的产物具有所需构型(图1A),而其他75%的产物具有轻链错误配对(图1B-图1D)。用于产生本文公开的多特异性抗体分子例如双特异性抗体分子的方法使用具有κ轻链和λ轻链的抗体例如人抗体来产生稳定的多特异性抗体分子例如双特异性抗体分子。

[0242] 以下定义某些术语。

[0243] 如本文所用,冠词“一个(种)(a/an)”是指冠词的一个(种)或超过一个(种)例如至少一个(种)语法对象。当在本文中与术语“包含(comprising)”联合使用时,字词“一个(种)(a/an)”的使用可意指“一个(种)”,但它也与“一个(种)或多个(种)”、“至少一个(种)”和

“一个(种)或超过一个(种)”的含义一致。

[0244] 如本文所用,“约”和“近似”通常意指鉴于测量的性质或精度,经测量数量的可接受的误差程度。示例性误差程度在给定数值范围的百分之20(%)内,通常在10%内,并且更通常在5%内。

[0245] 如本文所用的“抗体分子”是指包含至少一个免疫球蛋白可变结构域序列的蛋白质,例如免疫球蛋白链或其片段。抗体分子涵盖抗体(例如全长抗体)和抗体片段。在一个实施方案中,抗体分子包含全长抗体或全长免疫球蛋白链的抗原结合片段或功能性片段。举例来说,全长抗体是天然存在的或通过正常免疫球蛋白基因片段重组过程形成的免疫球蛋白(Ig)分子(例如IgG抗体)。在各实施方案中,抗体分子是指免疫球蛋白分子的免疫活性抗原结合部分,诸如抗体片段。抗体片段例如功能性片段是抗体的一部分,例如Fab、Fab′、F(ab′)$_2$、F(ab)$_2$、可变片段(Fv)、结构域抗体(dAb)或单链可变片段(scFv)。功能性抗体片段结合与由完整(例如全长)抗体识别的抗原相同的抗原。术语“抗体片段”或“功能性片段”也包括由可变区组成的经分离片段,诸如由重链的可变区和轻链的可变区组成的“Fv”片段,或其中轻可变区和重可变区由肽接头连接的重组单链多肽分子(“scFv蛋白”)。在一些实施方案中,抗体片段不包括抗体的不具有抗原结合活性的部分,诸如Fc片段或单一氨基酸残基。示例性抗体分子包括全长抗体和抗体片段,例如dAb(结构域抗体)、单链、Fab、Fab’和F(ab’)$_2$片段以及单链可变片段(scFv)。

[0246] 如本文所用,如例如抗体分子、细胞因子分子、受体分子中所用的术语“分子”包括全长天然存在的分子以及变体,例如功能性变体(例如其截短形式、片段、突变(例如序列大致上类似)或衍生形式),只要未修饰(例如天然存在的)分子的至少一种功能和/或活性得以保持即可。

[0247] 术语“功能性变体”是指以下多肽:其具有与天然存在的序列大致上同一的氨基酸序列,或由大致上同一的核苷酸序列编码,以及能够具有天然存在的序列的一种或多种活性。

[0248] 如本文关于第一序列与第二序列的关系(例如在核酸序列或蛋白质序列的情形下)所用的“源于”不施加过程限制,并且仅涉及结构类似性。在各实施方案中,就在本文中其他地方所述的同源性或序列同一性的水平来说,衍生序列将不同于参照序列。

[0249] 如本文所用,“免疫球蛋白可变结构域序列”是指可形成免疫球蛋白可变结构域的结构的氨基酸序列。举例来说,序列可包括天然存在的可变结构域的氨基酸序列的全部或一部分。举例来说,序列可或可不包括一个、两个或更多个N末端或C末端氨基酸,或可包括可与蛋白质结构的形成相容的其他改变。

[0250] “λ轻链多肽(LLCP)”,如这个术语在本文中所使用,是指包含足够轻链(LC)序列,以致在与同源重链可变区组合时可介导与它的表位的特异性结合以及与HCP1的复合的多肽。在一个实施方案中,它包含CH1区的全部或片段。在一个实施方案中,LLCP包含LC-CDR1、LC-CDR2、LC-CDR3、FRI、FR2、FR3、FR4和CH1,或来自其的足以介导对它的表位的特异性结合以及与HCP1的复合的序列。LLCP连同它的HCP1一起提供对第一表位的特异性(而KLCP连同它的HCP2一起提供对第二表位的特异性)。如在本文中其他地方所述,相比于对HCP2,LLCP对HCP1具有更高的亲和力。

[0251] “κ轻链多肽(KLCP)”,如这个术语在本文中所使用,是指包含足够轻链(LC)序列,

以致在与同源重链可变区组合时可介导与它的表位的特异性结合以及与HCP2的复合的多肽。在一个实施方案中，它包含CH1区的全部或片段。在一个实施方案中，KLCP包含LC-CDR1、LC-CDR2、LC-CDR3、FRI、FR2、FR3、FR4和CH1，或来自其的足以介导对它的表位的特异性结合以及与HCP2的复合的序列。KLCP连同它的HCP2一起提供对第二表位的特异性(而LLCP连同它的HCP1一起提供对第一表位的特异性)。

[0252] “重链多肽1(HCP1)”，如这个术语在本文中所使用，是指包含足够重链(HC)序列例如HC可变区序列，以致在与同源LLCP组合时可介导与它的表位的特异性结合以及与HCP1的复合的多肽。在一个实施方案中，它包含CH1区的全部或片段。在一个实施方案中，它包含CH2区和/或CH3区的全部或片段。在一个实施方案中，HCP1包含HC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3、FR1、FR2、FR3、FR4、CH1、CH2和CH3或来自其的足以：(i)介导对它的表位的特异性结合以及与LLCP的复合，(ii)与KLCP相对比，如本文所述优先与LLCP复合；以及(iii)与另一HCP1分子相对比，如本文所述优先与HCP2复合的序列。HCP1连同它的LLCP一起提供对第一表位的特异性(而KLCP连同它的HCP2一起提供对第二表位的特异性)。

[0253] “重链多肽2(HCP2)”，如这个术语在本文中所使用，是指包含足够重链(HC)序列例如HC可变区序列，以致在与同源LLCP组合时可介导与它的表位的特异性结合以及与HCP1的复合的多肽。在一个实施方案中，它包含CH1区的全部或片段。在一个实施方案中，它包含CH2区和/或CH3区的全部或片段。在一个实施方案中，HCP1包含HC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3、FR1、FR2、FR3、FR4、CH1、CH2和CH3或来自其的足以：(i)介导对它的表位的特异性结合以及与KLCP的复合，(ii)与LLCP相对比，如本文所述优先与KLCP复合；以及(iii)与另一HCP2分子相对比，如本文所述优先与HCP1复合的序列。HCP2连同它的KLCP一起提供对第二表位的特异性(而LLCP连同它的HCP1一起提供对第一表位的特异性)。

[0254] 在各实施方案中，抗体分子是单特异性的，例如它包含对单一表位的结合特异性。在一些实施方案中，抗体分子是多特异性的，例如它包含多个免疫球蛋白可变结构域序列，其中第一免疫球蛋白可变结构域序列对第一表位具有结合特异性，并且第二免疫球蛋白可变结构域序列对第二表位具有结合特异性。在一些实施方案中，抗体分子是双特异性抗体分子。如本文所用的“双特异性抗体分子”是指对超过一个(例如两个、三个、四个或更多个)表位和/或抗原具有特异性的抗体分子。

[0255] “多特异性抗体分子”，如这个术语在本文中所使用，是指对两个非相同表位具有特异性的抗体分子，例如具有对第一表位具有特异性的第一可变区和对第二表位具有特异性的第二可变区，其中所述第一表位和所述第二表位是不相同的。多特异性抗体分子包括双特异性抗体分子。

[0256] 如本文所用的“抗原”(Ag)是指可激起免疫应答的分子，所述免疫应答例如涉及某些免疫细胞的活化和/或抗体产生。包括几乎所有蛋白质或肽的任何大分子都可为抗原。抗原也可源于基因组重组或DNA。举例来说，包含编码能够引发免疫应答的蛋白质的核苷酸序列或部分核苷酸序列的任何DNA都编码“抗原”。在各实施方案中，抗原不需要仅由基因的全长核苷酸序列编码，抗原也不需要完全由基因编码。在各实施方案中，抗原可被合成，或可源于生物样品例如组织样品、肿瘤样品、细胞或具有其他生物组分的流体。如本文所用，“肿瘤抗原”或可互换使用的“癌抗原”包括存在于癌例如癌细胞或肿瘤微环境上或与其相关的可激起免疫应答的任何分子。如本文所用，“免疫细胞抗原”包括存在于免疫细胞上或与其

相关的可激起免疫应答的任何分子。

[0257] 抗体分子的“抗原结合位点”或“结合部分”是指抗体分子例如免疫球蛋白(Ig)分子的参与抗原结合的部分。在各实施方案中,抗原结合位点由重(H)链的可变(V)区和轻(L)链的可变(V)区的氨基酸残基形成。重链的可变区和轻链的可变区内的三个高度相异的链段,被称为高变区,安置在称为“框架区”(FR)的更保守侧接链段之间。FR是天然地见于免疫球蛋白中的高变区之间以及邻近于高变区的氨基酸序列。在各实施方案中,在抗体分子中,轻链的三个高变区和重链的三个高变区相对于彼此在三维空间中安置以形成抗原结合表面,其互补于结合抗原的三维表面。重链和轻链各自的三个高变区被称为“互补决定区”或“CDR”。框架区和CDR已例如在Kabat,E.A.等(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH出版号91-3242以及Chothia,C.等(1987)J.Mol.Biol.196:901-917中定义和描述。各可变链(例如可变重链和可变轻链)通常由三个CDR和四个FR组成,从氨基末端至羧基末端按以下氨基酸顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。

[0258] 如本文所用,重链多肽和轻链多肽的优先配对是指其中所述重链多肽和所述轻链多肽的彼此结合优先于与无关重链多肽或无关轻链多肽的结合的情况。在一个实施方案中,相比于当重链多肽结合无关轻链多肽时,重链多肽以更高的亲和力结合轻链多肽。在一个实施方案中,相比于当轻链多肽结合无关重链多肽时,轻链多肽以更高的亲和力结合重链多肽。

[0259] 如此处所用,在竞争多肽(例如第二重链多肽或第二轻链多肽)存在下第一重链多肽与第一轻链多肽之间的结合百分比是指相对于在不存在任何竞争多肽下所述第一重链多肽与所述第一轻链多肽之间的结合量,在所述竞争多肽存在下所述第一重链多肽与所述第一轻链多肽之间的结合量(将后者设置为100%)。在一个实施方案中,当第一重链多肽、第一轻链多肽和竞争多肽以1:1:1存在时测量结合百分比。在一个实施方案中,当第一重链多肽、第一轻链多肽和竞争多肽以1:1:1存在时测量结合百分比,其中所述竞争多肽是第二轻链多肽。在一个实施方案中,结合百分比通过本文所述的测定例如NanoBiT测定来测量。

[0260] 如本文所用的“癌症”可涵盖所有类型的致癌性过程和/或癌性生长。在各实施方案中,癌症包括原发性肿瘤以及转移性组织或恶性转化细胞、组织或器官。在各实施方案中,癌症涵盖癌症的所有组织病变和阶段,例如侵袭性/严重性阶段。在各实施方案中,癌症包括复发癌症和/或抗性癌症。术语“癌症”和“肿瘤”可互换使用。举例来说,两个术语均涵盖实体肿瘤和液体肿瘤。如本文所用,术语“癌症”或“肿瘤”包括恶变前癌症和肿瘤以及恶性癌症和肿瘤。

[0261] 如本文所用,“免疫细胞”是指在免疫系统中起例如针对感染物和外来物进行保护的作用的各种细胞中的任一者。在各实施方案中,这个术语包括白细胞,例如嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞。先天性白细胞包括吞噬细胞(例如巨噬细胞、嗜中性粒细胞和树突细胞)、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和天然杀伤细胞。先天性白细胞通过接触以攻击较大病原体或通过依次吞噬和杀灭微生物来识别和消除病原体,并且是适应性免疫应答的活化中的介体。适应性免疫系统的细胞是特殊类型的白细胞,称为淋巴细胞。B细胞和T细胞是重要类型的淋巴细胞,并且源于骨髓中的造血干细胞。B细胞涉及于体液免疫应答中,而T细胞涉及于细胞介导的免疫应答中。术语“免疫细胞”

包括免疫效应细胞。

[0262] “免疫效应细胞”,如这个术语在本文中所使用,是指涉及于免疫应答中例如免疫效应应答的促进中的细胞。免疫效应细胞的实例包括但不限于T细胞例如α/β T细胞和γ/δ T细胞、B细胞、天然杀伤(NK)细胞、天然杀伤T(NK T)细胞和肥大细胞。

[0263] 术语“效应功能”或“效应应答”是指细胞的专门化功能。T细胞的效应功能例如可为细胞溶解活性或辅助活性,包括分泌细胞因子。

[0264] 在一些实施方案中,多特异性抗体分子包括靶向肿瘤的部分。如本文所用的“靶向肿瘤的部分”是指识别或缔合例如结合癌细胞中的靶标的结合剂(binding agent)。靶向肿瘤的部分可为结合癌抗原(例如肿瘤和/或基质抗原)的抗体分子、受体分子(例如全长受体、受体片段或其融合物(例如受体-Fc融合物))、或配体分子(例如全长配体、配体片段或其融合物(例如配体-Fc融合物))。在各实施方案中,靶向肿瘤的部分特异性结合靶标肿瘤,例如优先结合靶标肿瘤。举例来说,当靶向肿瘤的部分是抗体分子时,它以小于约10nM的解离常数结合癌抗原(例如肿瘤抗原和/或基质抗原)。

[0265] 在一些实施方案中,多特异性抗体分子包括免疫细胞衔接物。“免疫细胞衔接物”是指一种或多种结合和/或活化免疫细胞例如免疫应答中涉及的细胞的结合特异性。在各实施方案中,免疫细胞选自NK细胞、B细胞、树突细胞和/或巨噬细胞。免疫细胞衔接物可为结合免疫细胞抗原(例如NK细胞抗原、B细胞抗原、树突细胞抗原和/或巨噬细胞抗原)的抗体分子、受体分子(例如全长受体、受体片段或其融合物(例如受体-Fc融合物))、或配体分子(例如全长配体、配体片段或其融合物(例如配体-Fc融合物))。在各实施方案中,免疫细胞衔接物特异性结合靶标免疫细胞,例如优先结合靶标免疫细胞。举例来说,当免疫细胞衔接物是抗体分子时,它以小于约10nM的解离常数结合免疫细胞抗原(例如NK细胞抗原、B细胞抗原、树突细胞抗原和/或巨噬细胞抗原)。

[0266] 在一些实施方案中,多特异性抗体分子包括细胞因子分子。如本文所用,“细胞因子分子”是指引发天然存在的细胞因子的至少一种活性的细胞因子的全长、片段或变体;进一步包含受体结构域例如细胞因子受体二聚化结构域的细胞因子;或细胞因子受体的激动剂,例如针对细胞因子受体的抗体分子(例如激动性抗体)。在一些实施方案中,细胞因子分子选自白介素-2(IL-2)、白介素-12(IL-12)、白介素-15(IL-15)、白介素-18(IL-18)、白介素-21(IL-21)或干扰素γ、或其片段或变体、或任何前述细胞因子的组合。细胞因子分子可为单体或二聚体。在各实施方案中,细胞因子分子可进一步包括细胞因子受体二聚化结构域。在其他实施方案中,细胞因子分子是细胞因子受体的激动剂,例如针对选自IL-2、IL-15Ra或IL-21R的细胞因子受体的抗体分子(例如激动性抗体)。

[0267] 本发明的组合物和方法涵盖具有指定序列,或与指定序列大致上同一或类似的序列例如与指定序列具有至少85%、90%、95%同一性或更高度同一性的序列的多肽和核酸。在氨基酸序列的情形下,术语“大致上同一”在本文中用于指代第一氨基酸含有i)与第二氨基酸序列中的比对氨基酸残基同一,或ii)是第二氨基酸序列中的比对氨基酸残基的保守性取代的足够或最小数目的氨基酸残基,以使所述第一氨基酸序列和所述第二氨基酸序列可具有共同结构域和/或共同功能活性。举例来说,氨基酸序列含有与参照序列例如本文提供的序列具有至少约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的共同结构域。

[0268] 在核苷酸序列的情形下，术语“大致上同一”在本文中用于指代第一核酸序列含有与第二核酸序列中的比对核苷酸同一的足够或最小数目的核苷酸，以使所述第一核苷酸序列和所述第二核苷酸序列编码具有共同功能活性的多肽，或编码共同结构性多肽结构域或共同功能性多肽活性。举例来说，核苷酸序列与参照序列例如本文提供的序列具有至少约85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性。

[0269] 如下进行对序列之间的同源性或序列同一性(所述术语在本文中可互换使用)的计算。

[0270] 为确定两个氨基酸序列或两个核酸序列的同一性百分比，出于最优比较目的来比对序列(例如可在第一和第二氨基酸或核酸序列中的一者或两者中引入空位以达成最优比对，并且可出于比较目的来忽视非同源序列)。在一优选实施方案中，参照序列的出于比较目的来比对的长度是所述参照序列的长度的至少30％，优选是至少40％，更优选是至少50％、60％，并且甚至更优选是至少70％、80％、90％、100％。接着比较在相应氨基酸位置或核苷酸位置处的氨基酸残基或核苷酸。当第一序列中的位置与第二序列中的相应位置由相同的氨基酸残基或核苷酸占据时，那么分子在那个位置处是同一的(如本文所用，氨基酸或核酸“同一性”等效于氨基酸或核酸“同源性”)。

[0271] 两个序列之间的同一性百分比是在考虑需要被引入以达成两个序列的最优比对的空位的数目和各空位的长度的情况下，由序列共有的同一位置的数目的函数。

[0272] 可使用数学算法来实现序列比较以及确定两个序列之间的同一性百分比。在一优选实施方案中，使用Needleman和Wunsch((1970)J.Mol.Biol.48:444-453)算法来确定两个氨基酸序列之间的同一性百分比，所述算法已被并入GCG软件包(可在http://www.gcg.com获得)中的GAP程序中，所述程序使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵、以及空位权重16、14、12、10、8、6或4和长度权重1、2、3、4、5或6。在另一优选实施方案中，使用GCG软件包(可在http://www.gcg.com获得)中的GAP程序来确定两个核苷酸序列之间的同一性百分比，所述程序使用NWSgapdna.CMP矩阵以及空位权重40、50、60、70或80和长度权重1、2、3、4、5或6。一组特别优选的参数(并且是除非另外规定，否则应使用的一组特别优选的参数)是Blossum 62评分矩阵，采用空位罚分12、空位延伸罚分4和框移空位罚分5。

[0273] 可使用E.Meyers和W.Miller((1989)CABIOS，4:11-17)的算法来确定两个氨基酸或核苷酸序列之间的同一性百分比，所述算法已被并入ALIGN程序(2.0版)中，所述程序使用PAM120权重残基表、空位长度罚分12和空位罚分4。

[0274] 本文所述的核酸和蛋白质序列可作为“查询序列”用于相对于公共数据库进行搜索以例如鉴定其他家族成员或相关序列。所述搜索可使用Altschul等(1990)J.Mol.Biol.215:403-10的NBLAST和XBLAST程序(2.0版)进行。BLAST核苷酸搜索可用NBLAST程序(评分＝100、字长＝12)进行以获得与本发明的核酸(例如SEQ ID NO:1)分子同源的核苷酸序列。BLAST蛋白质搜索可用XBLAST程序(评分＝50、字长＝3)进行以获得与本发明的蛋白质分子同源的氨基酸序列。为出于比较目的获得空位比对，可如Altschul等，(1997)Nucleic Acids Res.25:3389-3402中所述利用空位BLAST。当利用BLAST和空位BLAST程序时，可使用相应程序(例如XBLAST和NBLAST)的缺省参数。参见http://www.ncbi.nlm.nih.gov。

[0275] 应了解本发明的分子可具有不对它们的功能具有实质性影响的额外保守性或非

必需氨基酸取代。

[0276] 术语“氨基酸”意图包括无论是天然的还是合成的包括氨基官能性与酸官能性两者，以及能够被包括在天然存在的氨基酸的聚合物中的所有分子。示例性氨基酸包括天然存在的氨基酸；其类似物、衍生物和同类物；具有变异侧链的氨基酸类似物；以及前述各物中的任一者的所有立体异构体。如本文所用，术语“氨基酸”包括D-光学异构体或L-光学异构体两者以及肽模拟物。

[0277] “保守性氨基酸取代”是其中氨基酸残基被具有类似侧链的氨基酸残基置换的氨基酸取代。本领域中已定义具有类似侧链的氨基酸残基的家族。这些家族包括具有碱性侧链的氨基酸(例如赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、具有酸性侧链的氨基酸(例如天冬氨酸、谷氨酸)、具有不带电荷极性侧链的氨基酸(例如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、具有非极性侧链的氨基酸(例如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、具有β分支侧链的氨基酸(例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和具有芳族侧链的氨基酸(例如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。

[0278] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”(如果是单链)在本文中可互换用于指代任何长度的氨基酸的聚合物。聚合物可为线性的或分支的，它可包含经修饰的氨基酸，并且它可间插有非氨基酸。所述术语也涵盖已例如通过形成二硫键、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或任何其他操作诸如与标记组分缀合加以修饰的氨基酸聚合物。多肽可从天然来源分离，可通过重组技术从真核或原核宿主产生，或可为合成程序的产物。

[0279] 术语“核酸”、“核酸序列”、“核苷酸序列”或“多核苷酸序列”和“多核苷酸”可互换使用。它们是指任何长度的是脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸的核苷酸或其类似物的聚合形式。多核苷酸可为单链或双链，并且如果是单链，那么可为编码链或非编码(反义)链。多核苷酸可包含经修饰核苷酸诸如甲基化核苷酸和核苷酸类似物。核苷酸的序列可间插有非核苷酸组分。多核苷酸可在聚合之后加以进一步修饰，诸如通过与标记组分缀合。核酸可为不存在于自然界中或以非天然排列连接于另一多核苷酸的重组多核苷酸或基因组来源、cDNA来源、半合成来源或合成来源的多核苷酸。

[0280] 如本文所用的术语“经分离”是指物质从它的原始或天然环境(例如如果它是天然存在的，那么从天然环境)移除。举例来说，存在于活体动物中的天然存在的多核苷酸或多肽是未分离的，但通过人为干预来与天然系统中的一些或全部共存物质分离的上述多核苷酸或多肽是分离的。此类多核苷酸可为载体的一部分，和/或此类多核苷酸或多肽可为组合物的一部分，并且仍然是分离的，因为所述载体或组合物不是它在自然界中所存在时所处的环境的一部分。

[0281] 以下进一步详细描述本发明的各个方面。额外定义在整个说明书中加以阐述。

[0282] 抗体分子

[0283] 在一个实施方案中，抗体分子结合抗原，例如免疫效应细胞、肿瘤抗原或基质抗原。在一些实施方案中，抗原是例如哺乳动物抗原，例如人抗原。在其他实施方案中，抗体分子结合免疫细胞抗原，例如哺乳动物免疫细胞抗原，例如人免疫细胞抗原。举例来说，抗体分子特异性结合癌抗原或免疫细胞抗原上的表位，例如线性表位或构象性表位。

[0284] 在一个实施方案中，抗体分子是单特异性抗体分子，并且结合单一表位。例如单特异性抗体分子具有多个免疫球蛋白可变结构域序列，其各自结合相同的表位。

[0285] 在一个实施方案中，抗体分子是多特异性抗体分子，例如它包含多个免疫球蛋白可变结构域序列，其中所述多个免疫球蛋白可变结构域序列中的第一免疫球蛋白可变结构域序列对第一表位具有结合特异性，并且所述多个免疫球蛋白可变结构域序列中的第二免疫球蛋白可变结构域序列对第二表位具有结合特异性。在一个实施方案中，第一表位和第二表位在同一抗原例如同一蛋白质(或多聚蛋白质的亚基)上。在一个实施方案中，第一表位和第二表位重叠。在一个实施方案中，第一表位和第二表位不重叠。在一个实施方案中，第一表位和第二表位在不同抗原例如不同蛋白质(或多聚蛋白质的不同亚基)上。在一个实施方案中，多特异性抗体分子包含第三、第四或第五免疫球蛋白可变结构域。在一个实施方案中，多特异性抗体分子是双特异性抗体分子、三特异性抗体分子或四特异性抗体分子。

[0286] 在一个实施方案中，多特异性抗体分子是双特异性抗体分子。双特异性抗体对至多两个抗原具有特异性。双特异性抗体分子的特征在于具有对第一表位具有结合特异性的第一免疫球蛋白可变结构域序列和对第二表位具有结合特异性的第二免疫球蛋白可变结构域序列。在一个实施方案中，第一表位和第二表位在同一抗原例如同一蛋白质(或多聚蛋白质的亚基)上。在一个实施方案中，第一表位和第二表位重叠。在一个实施方案中，第一表位和第二表位不重叠。在一个实施方案中，第一表位和第二表位在不同抗原例如不同蛋白质(或多聚蛋白质的不同亚基)上。在一个实施方案中，双特异性抗体分子包含对第一表位具有结合特异性的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序列以及对第二表位具有结合特异性的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序列。在一个实施方案中，双特异性抗体分子包含对第一表位具有结合特异性的半抗体和对第二表位具有结合特异性的半抗体。在一个实施方案中，双特异性抗体分子包含对第一表位具有结合特异性的半抗体或其片段和对第二表位具有结合特异性的半抗体或其片段。在一个实施方案中，双特异性抗体分子包含对第一表位具有结合特异性的scFv或Fab或其片段和对第二表位具有结合特异性的scFv或Fab或其片段。

[0287] 在一个实施方案中，抗体分子包含微型双功能抗体(diabody)和单链分子以及抗体的抗原结合片段(例如Fab、F(ab')$_2$和Fv)。举例来说，抗体分子可包括重(H)链可变结构域序列(在本文中缩写为VH)和轻(L)链可变结构域序列(在本文中缩写为VL)。在一个实施方案中，抗体分子包含以下或由以下组成：重链和轻链(在本文中称为半抗体)。在另一实例中，抗体分子包括两个重(H)链可变结构域序列和两个轻(L)链可变结构域序列，由此形成两个抗原结合位点，诸如Fab、Fab'、F(ab')$_2$、Fc、Fd、Fd'、Fv、单链抗体(例如scFv)、单可变结构域抗体、微型双功能抗体(Dab)(二价且双特异性)和嵌合(例如人源化)抗体，其可通过修饰完整抗体来产生或可为使用重组DNA技术重新合成的那些。这些功能性抗体片段保留与它们的相应抗原或受体进行选择性结合的能力。抗体和抗体片段可来自任何抗体类别，包括但不限于IgG、IgA、IgM、IgD和IgE，以及来自任何抗体子类(例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)。抗体分子的制剂可为单克隆的或多克隆的。抗体分子也可为人抗体、人源化抗体、CDR移植抗体或体外产生抗体。抗体可具有选自例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的重链恒定区。抗体也可具有选自例如κ或λ的轻链。术语“免疫球蛋白”(Ig)在本文中可与术语“抗体”互换使用。

[0288] 抗体分子的抗原结合片段的实例包括：(i)Fab片段，即由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段；(ii)F(ab′)2片段，即包含两个由二硫桥在铰链区处连接的Fab片段的二价

片段;(iii)由VH和CH1结构域组成的Fd片段;(iv)由抗体的单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段,(v)微型双功能抗体(dAb)片段,其由VH结构域组成;(vi)骆驼科动物或骆驼源化可变结构域;(vii)单链Fv(scFv)(参见例如Bird等(1988)Science 242:423-426;以及Huston等(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883);(viii)单结构域抗体。这些抗体片段使用为本领域技术人员所知的常规技术获得,并且以与完整抗体相同的方式筛选片段的效用。

[0289] 抗体分子包括完整分子以及其功能性片段。可使抗体分子的恒定区改变例如突变来改进抗体的性质(例如以使以下中的一者或多者增加或降低:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基的数目、效应细胞功能或补体功能)。

[0290] 抗体分子也可为单结构域抗体。单结构域抗体可包括互补决定区是单结构域多肽的一部分的抗体。实例包括但不限于重链抗体、天然地缺乏轻链的抗体、源于常规4链抗体的单结构域抗体、经工程改造的抗体和除源于抗体的那些骨架以外的单结构域骨架。单结构域抗体可为本领域单结构域抗体或任何未来单结构域抗体中的任一者。单结构域抗体可源于任何物种,包括但不限于小鼠、人、骆驼、美洲驼、鱼、鲨鱼、山羊、兔和牛。根据本发明的另一方面,单结构域抗体是称为缺乏轻链的重链抗体的天然存在的单结构域抗体。此类单结构域抗体例如公开于WO 9404678中。为明晰起见,源于天然地缺乏轻链的重链抗体的这个可变结构域在本文中称为VHH或纳米抗体以将它与四链免疫球蛋白的常规VH进行区分。这种VHH分子可源于在骆驼科(Camelidae)物种中例如骆驼、美洲驼、单峰驼、羊驼和原驼中产生的抗体。除骆驼科之外,其他物种也可产生天然地缺乏轻链的重链抗体;所述VHH在本发明的范围内。

[0291] VH区和VL区可被再分成被称为“互补决定区”(CDR)的高变区,其间分散有被称为“框架区”(FR或FW)的较保守的区域。

[0292] 框架区和CDR的范围已通过许多方法精确确定(参见Kabat,E.A.等(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,U.S.Department of Health and Human Services,NIH出版号91-3242;Chothia,C.等(1987)J.Mol.Biol.196:901-917;以及由Oxford Molecular的AbM抗体建模软件使用的AbM定义)。通常参见例如Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains.Antibody Engineering Lab Manual(Duebel,S.和Kontermann,R.编,Springer-Verlag,Heidelberg)。

[0293] 如本文所用的术语“互补决定区”和“CDR”是指抗体可变区内的赋予抗原特异性和结合亲和力的氨基酸序列。一般来说,存在在各重链可变区中的三个CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3)以及在各轻链可变区中的三个CDR(LCDR1、LCDR2、LCDR3)。

[0294] 给定CDR的精确氨基酸序列边界可使用许多已知流程中的任一者来确定,所述流程包括由Kabat等(1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest,”第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(“Kabat”编号方案)、Al-Lazikani等,(1997)JMB 273,927-948(“Chothia”编号方案)所述的那些。如本文所用,根据“Chothia”编号方案确定的CDR有时也被称为“高变环”。

[0295] 举例来说,根据Kabat,重链可变结构域(VH)中的CDR氨基酸残基被编号为31-35(HCDR1)、50-65(HCDR2)和95-102(HCDR3);并且轻链可变结构域(VL)中的CDR氨基酸残基被

编号为24-34(LCDR1)、50-56(LCDR2)和89-97(LCDR3)。根据Chothia,VH中的CDR氨基酸被编号为26-32(HCDR1)、52-56(HCDR2)和95-102(HCDR3);并且VL中的氨基酸残基被编号为26-32(LCDR1)、50-52(LCDR2)和91-96(LCDR3)。

[0296] 各VH和VL通常包括三个CDR和四个FR,从氨基末端至羧基末端按以下顺序排列:FRI、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。

[0297] 抗体分子可为多克隆抗体或单克隆抗体。

[0298] 如本文所用的术语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”是指具有单一分子组成的抗体分子的制剂。单克隆抗体组合物对特定表位显示单一结合特异性和亲和力。单克隆抗体可通过杂交瘤技术或通过不使用杂交瘤技术的方法(例如重组方法)来制备。

[0299] 抗体可以重组方式产生,例如通过噬菌体展示或通过组合方法来产生。

[0300] 用于产生抗体的噬菌体展示和组合方法在本领域中是已知的(如例如Ladner等美国专利号5,223,409;Kang等国际公布号WO 92/18619;Dower等国际公布号WO 91/17271;Winter等国际公布WO 92/20791;Markland等国际公布号WO 92/15679;Breitling等国际公布WO 93/01288;McCafferty等国际公布号WO 92/01047;Garrard等国际公布号WO 92/09690;Ladner等国际公布号WO 90/02809;Fuchs等(1991)Bio/Technology9:1370-1372;Hay等(1992)Hum Antibod Hybridomas 3:81-85;Huse等(1989)Science 246:1275-1281;Griffths等(1993)EMBO J 12:725-734;Hawkins等(1992)J Mol Biol 226:889-896;Clackson等(1991)Nature 352:624-628;Gram等(1992)PNAS 89:3576-3580;Garrad等(1991)Bio/Technology 9:1373-1377;Hoogenboom等(1991)NucAcidRes 19:4133-4137;以及Barbas等(1991)PNAS 88:7978-7982中所述,所有所述文献的内容都以引用的方式并入本文)。

[0301] 在一个实施方案中,抗体是完全人抗体(例如在已被遗传工程改造来从人免疫球蛋白序列产生抗体的小鼠中制备的抗体)、或非人抗体,例如啮齿动物(小鼠或大鼠)抗体、山羊抗体、灵长类动物(例如猴)抗体、骆驼抗体。优选地,非人抗体是啮齿动物(小鼠或大鼠抗体)。产生啮齿动物抗体的方法在本领域中是已知的。

[0302] 人单克隆抗体可使用携带人免疫球蛋白基因而非小鼠系统的转基因小鼠来产生。来自用目标抗原免疫的这些转基因小鼠的脾细胞用于产生分泌对来自人蛋白质的表位具有特定亲和力的人mAb的杂交瘤(参见例如Wood等国际申请WO 91/00906,Kucherlapati等PCT公布WO 91/10741;Lonberg等国际申请WO 92/03918;Kay等国际申请92/03917;Lonberg,N.等1994 Nature 368:856-859;Green,L.L.等1994 Nature Genet.7:13-21;Morrison,S.L.等1994 Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855;Bruggeman等1993 Year Immunol 7:33-40;Tuaillon等1993 PNAS 90:3720-3724;Bruggeman等1991 Eur J Immunol 21:1323-1326)。

[0303] 抗体分子可为其中可变区或其一部分例如CDR在非人生物体例如大鼠或小鼠中产生的抗体分子。嵌合抗体、CDR移植抗体和人源化抗体在本发明内。在非人生物体例如大鼠或小鼠中产生,接着例如在可变框架或恒定区中加以修饰以使在人中的抗原性降低的抗体分子在本发明内。

[0304] “实际上人”蛋白质是不实质上激起中和抗体应答例如人抗鼠抗体(HAMA)应答的蛋白质。HAMA在许多情况下是有问题的,例如如果抗体分子例如在治疗慢性或复发性疾病

状况时被重复施用。由于抗体从血清的清除增加(参见例如Saleh等,Cancer Immunol.Immunother.,32:180-190(1990))并且也由于潜在过敏反应(参见例如LoBuglio等,Hybridoma,5:5117-5123(1986)),所以HAMA应答可使得重复抗体施用潜在无效。

[0305] 嵌合抗体可通过本领域中已知的重组DNA技术来产生(参见Robinson等,国际专利公布PCT/US86/02269;Akira等,欧洲专利申请184,187;Taniguchi,M.,欧洲专利申请171,496;Morrison等,欧洲专利申请173,494;Neuberger等,国际申请WO 86/01533;Cabilly等美国专利号4,816,567;Cabilly等,欧洲专利申请125,023;Better等(1988 Science 240:1041-1043);Liu等(1987)PNAS 84:3439-3443;Liu等,1987,J.Immunol.139:3521-3526;Sun等(1987)PNAS 84:214-218;Nishimura等,1987,Canc.Res.47:999-1005;Wood等(1985)Nature 314:446-449;以及Shaw等,1988,J.Natl Cancer Inst.80:1553-1559)。

[0306] 人源化抗体或CDR移植抗体中将有至少一个或两个但通常全部三个(免疫球蛋白重链和/或轻链的)接受体CDR被供体CDR置换。抗体可用非人CDR的至少一部分置换,或仅一些CDR可被非人CDR置换。仅有必要的是置换为与抗原结合所需的数目的CDR。优选地,供体将是啮齿动物抗体例如大鼠或小鼠抗体,并且接受体将是人框架或人共有框架。通常,提供CDR的免疫球蛋白被称为“供体”,而提供框架的免疫球蛋白被称为“接受体”。在一个实施方案中,供体免疫球蛋白是非人(例如啮齿动物)免疫球蛋白。接受体框架是天然存在的(例如人)框架或共有框架,或与其具有约85%或更高,优选90%、95%、99%或更高同一性的序列。

[0307] 如本文所用,术语“共有序列”是指由相关序列的家族中的最经常出现的氨基酸(或核苷酸)形成的序列(参见例如Winnaker,From Genes to Clones(Verlagsgesellschaft,Weinheim,Germany 1987))。在蛋白质家族中,共有序列中的各位置由在所述家族中在那个位置处最经常出现的氨基酸占据。如果两种氨基酸同等经常出现,那么任一者可被包括在共有序列中。“共有框架”是指共有免疫球蛋白序列中的框架区。

[0308] 抗体分子可通过本领域中已知的方法来人源化(参见例如Morrison,S.L.,1985,Science 229:1202-1207,Oi等,1986,BioTechniques 4:214,以及Queen等US 5,585,089、US 5,693,761和US 5,693,762,所有所述文献的内容都据此以引用的方式并入本文)。

[0309] 人源化抗体分子或CDR移植抗体分子可通过CDR移植或CDR取代来产生,其中免疫球蛋白链的一个、两个或全部CDR可被置换。参见例如美国专利5,225,539;Jones等1986 Nature 321:552-525;Verhoeyan等1988 Science 239:1534;Beidler等1988 J.Immunol.141:4053-4060;Winter US 5,225,539,所有所述文献的内容都据此以引用的方式明确并入本文。Winter描述一种可用于制备本发明的人源化抗体的CDR移植方法(1987年3月26日提交的英国专利申请GB 2188638A;WinterUS 5,225,539),所述专利的内容以引用的方式明确并入本文。

[0310] 也在本发明的范围内的是其中特定氨基酸已被取代、缺失或添加的人源化抗体分子。用于从供体选择氨基酸的准则描述于US 5,585,089中,例如US 5,585,089的第12-16栏,例如US 5,585,089的第12-16栏,所述专利的内容据此以引用的方式并入本文。用于使抗体人源化的其他技术描述于1992年12月23日公布的Padlan等EP 519596 A1中。

[0311] 抗体分子可为单链抗体。单链抗体(scFV)可经工程改造(参见例如Colcher,D.等(1999)Ann N Y Acad Sci 880:263-80;以及Reiter,Y.(1996)Clin Cancer Res 2:245-

52)。单链抗体可被二聚化或多聚化以产生对同一靶标蛋白质的不同表位具有特异性的多价抗体。

[0312] 在其他实施方案中，抗体分子具有选自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定区；特别是选自例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的(例如人)重链恒定区的重链恒定区。在另一个实施方案中，抗体分子具有选自例如κ或λ的(例如人)轻链恒定区的轻链恒定区。可使恒定区改变例如突变来改进抗体的性质(例如以使以下中的一者或多者增加或降低:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基的数目、效应细胞功能和/或补体功能)。在一个实施方案中，抗体具有:效应功能;并且可固定补体。在其他实施方案中，抗体不募集效应细胞;或固定补体。在另一个实施方案中，抗体具有降低的结合Fc受体的能力，或不具有结合Fc受体的能力。举例来说，它是不支持与Fc受体结合的同种型或亚型、片段或其他突变体，例如它的Fc受体结合区经诱变或缺失。

[0313] 用于改变抗体恒定区的方法在本领域中是已知的。具有改变的功能，例如改变的对效应配体诸如细胞上的FcR或补体的C1组分的亲和力的抗体可通过用不同残基置换抗体的恒定部分中的至少一个氨基酸残基来产生(参见例如EP 388,151 A1、美国专利号5,624,821和美国专利号5,648,260，所有所述专利的内容都据此以引用的方式并入本文)。可描述类似类型的改变，如果这些改变应用于鼠或其他物种免疫球蛋白将使这些功能降低或消除的话。

[0314] 抗体分子可被衍生或连接于另一功能性分子(例如另一肽或蛋白质)。如本文所用，“衍生的”抗体分子是已被修饰的抗体分子。衍生化方法包括但不限于添加荧光部分、放射性核苷酸、毒素、酶或亲和配体诸如生物素。因此，本发明的抗体分子意图包括本文所述的抗体的衍生形式和另外经修饰形式，包括免疫粘附分子。举例来说，抗体分子可功能性连接(通过化学偶联、遗传融合、非共价缔合或以其他方式)至一个或多个其他分子实体，诸如另一抗体(例如双特异性抗体或微型双功能抗体)、可检测剂、细胞毒性剂、药物制剂和/或可介导抗体或抗体部分与另一分子的缔合的蛋白质或肽(诸如链霉亲和素核心区域或聚组氨酸标签)。

[0315] 一种类型的衍生抗体分子通过使两个或更多个抗体(具有相同类型或不同类型，例如以产生双特异性抗体)交联来产生。适合的交联剂包括具有异双官能性，即具有由适当间隔体分隔的两个独特反应性基团的那些(例如间顺丁烯二酰亚胺基苯甲酰基-N-羟基丁二酰亚胺酯)，或具有同双官能性的那些(例如辛二酸二丁二酰亚胺酯)。所述交联剂可从Pierce Chemical Company,Rockford,Ill获得。

[0316] 多特异性抗体分子

[0317] 在各实施方案中，多特异性抗体分子可包含超过一个抗原结合位点，其中不同位点对不同抗原具有特异性。在各实施方案中，多特异性抗体分子可结合同一抗原上超过一个(例如两个或更多个)表位。在各实施方案中，多特异性抗体分子包含对靶标细胞(例如癌细胞)具有特异性的抗原结合位点和对免疫效应细胞具有特异性的不同抗原结合位点。在一个实施方案中，多特异性抗体分子是双特异性抗体分子。双特异性抗体分子可被分类成五个不同结构组:(i)双特异性免疫球蛋白G(BsIgG);(ii)附接有额外抗原结合部分的IgG;(iii)双特异性抗体片段;(iv)双特异性融合蛋白;和(v)双特异性抗体缀合物。

[0318] BsIgG是对各抗原为单价的形式。示例性BsIgG形式包括但不限于crossMab、DAF

(二合一(two-in-one))、DAF(四合一(four-in-one))、DutaMab、DT-IgG、杵入臼共同LC、杵入臼装配、电荷对、Fab臂交换、SEED体(SEEDbody)、triomab、LUZ-Y、Fcab、κλ体、正交Fab。参见Spiess等Mol.Immunol.67(2015):95-106。示例性BsIgG包括卡妥索单抗(catumaxomab)(Fresenius Biotech,Trion Pharma,Neopharm),其含有抗CD3臂和抗EpCAM臂;以及厄马索单抗(ertumaxomab)(Neovii Biotech,Fresenius Biotech),其靶向CD3和HER2。在一些实施方案中,BsIgG包含被工程改造以达成异二聚化的重链。举例来说,重链可使用"杵入臼"策略、SEED平台、共同重链(例如在κλ体中)以及使用异二聚Fc区来工程改造以达成异二聚化。参见Spiess等Mol.Immunol.67(2015):95-106。已用于在BsIgG中避免同二聚体的重链配对的策略包括杵入臼、双体(duobody)、azymetric、电荷对、HA-TF、SEED体和差异性蛋白A亲和力。参见同上。

[0319] BsIgG可通过在不同宿主细胞中单独表达组分抗体,以及随后纯化/装配成BsIgG来产生。BsIgG也可通过在单一宿主细胞中表达组分抗体来产生。BsIgG可使用亲和色谱法,例如使用蛋白A和依序pH洗脱来纯化。

[0320] 附接有额外抗原结合部分的IgG是双特异性抗体分子的另一形式。举例来说,单特异性IgG可通过将额外抗原结合单元例如在重链或轻链的N末端或C末端处附接于单特异性IgG上来被工程改造以具有双特异性。示例性额外抗原结合单元包括单结构域抗体(例如可变重链或可变轻链)、经工程改造的蛋白质骨架和配对抗体可变结构域(例如单链可变片段或可变片段)。参见同上。附接IgG形式的实例包括双可变结构域IgG(DVD-Ig)、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)IgG、IgG(L,H)-Fv、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、zybody和DVI-IgG(四合一)。参见Spiess等Mol.Immunol.67(2015):95-106。IgG-scFv的一个实例是MM-141(Merrimack Pharmaceuticals),其结合IGF-1R和HER3。DVD-Ig的实例包括ABT-981(AbbVie),其结合IL-1α和IL-1β;以及ABT-122(AbbVie),其结合TNF和IL-17A。

[0321] 双特异性抗体片段(BsAb)是双特异性抗体分子的缺乏一些或全部抗体恒定结构域的形式。举例来说,一些BsAb缺乏Fc区。在各实施方案中,双特异性抗体片段包括由容许BsAb在单一宿主细胞中高效表达的肽接头连接的重链区和轻链区。示例性双特异性抗体片段包括但不限于纳米抗体、纳米抗体-HAS、BiTE、微型双功能抗体、DART、TandAb、单链微型双功能抗体(scDiabody)、单链微型双功能抗体-CH3、微型双功能抗体-CH3、三重体(triple body)、小型抗体(miniantibody)、微型抗体(minibody)、TriBi微型抗体、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')2、F(ab')2-scFv2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四价HCAb、单链微型双功能抗体-Fc、微型双功能抗体-Fc、串联scFv-Fc和胞内抗体(intrabody)。参见同上。举例来说,BiTE形式包含串联scFv,其中组分scFv结合T细胞上的CD3和癌细胞上的表面抗原。

[0322] 双特异性融合蛋白包括抗体片段连接于其他蛋白质,例如以添加额外特异性和/或功能性。双特异性融合蛋白的一实例是immTAC,其包含抗CD3 scFv连接于识别HLA呈递肽的亲和力成熟的T细胞受体。在各实施方案中,对接和锁定(DNL)方法可用于产生具有较高价的双特异性抗体分子。此外,与白蛋白结合蛋白或人血清白蛋白的融合物可使抗体片段的血清半衰期延长。参见同上。

[0323] CDR移植骨架

[0324] 在各实施方案中，抗体分子是CDR移植骨架结构域。在各实施方案中，骨架结构域基于纤连蛋白(fibronectin)结构域，例如III型纤连蛋白结构域。III型纤连蛋白(Fn3)结构域的总体折叠与最小功能性抗体片段即抗体重链的可变结构域的总体折叠密切相关。在Fn3的末端存在三个环；BC环、DE环和FG环的位置近似对应于抗体的VH结构域的CDR1、CDR2和CDR3的位置。Fn3不具有二硫键；因此不同于抗体和它们的片段，Fn3在还原性条件下是稳定的(参见例如WO 98/56915；WO 01/64942；WO00/34784)。Fn3结构域可被修饰(例如使用本文所述的CDR或高变环)或改变，例如以选择结合本文所述的抗原/标志物/细胞的结构域。

[0325] 在各实施方案中，骨架结构域例如折叠结构域基于抗体，例如通过使三个β链从单克隆抗体的重链可变结构域缺失来产生的“微型抗体”骨架(参见例如Tramontano等，1994，J Mol.Recognit.7:9；以及Martin等，1994，EMBO J.13:5303-5309)。“微型抗体”可用于呈现两个高变环。在各实施方案中，骨架结构域是V样结构域(参见例如Coia等WO 99/45110)或源于淀粉酶抑肽(tendamistatin)的结构域，所述淀粉酶抑肽是一种由两个二硫键固持在一起的74残基的六链β片层夹心结构(参见例如McConnell和Hoess，1995，J Mol.Biol.250:460)。举例来说，淀粉酶抑肽的环可被修饰(例如使用CDR或高变环)或改变，例如以选择结合本文所述的标志物/抗原/细胞的结构域。另一示例性骨架结构域是源于CTLA-4的细胞外结构域的β-夹心结构(参见例如WO 00/60070)。

[0326] 其他示例性骨架结构域包括但不限于T细胞受体；MHC蛋白；细胞外结构域(例如III型纤连蛋白重复序列、EGF重复序列)；蛋白酶抑制剂(例如库尼茨(Kunitz)结构域、大肠杆菌素(ecotin)、BPTI等)；TPR重复序列；三叶结构；锌指结构域；DNA结合蛋白；特别是单体DNA结合蛋白；RNA结合蛋白；酶，例如蛋白酶(特别是失活蛋白酶)、RNA酶；伴侣蛋白，例如硫氧还蛋白和热激蛋白；以及细胞内信号传导结构域(诸如SH2和SH3结构域)。参见例如以引用的方式并入本文的US 20040009530和US 7,501,121。

[0327] 在各实施方案中，骨架结构域例如根据以下准则中的一者或多者来评估和选择：(1)氨基酸序列，(2)若干同源性结构域的序列，(3)3维结构，和/或(4)历经一系列pH、温度、盐度、有机溶剂、氧化剂浓度的稳定性数据。在各实施方案中，骨架结构域是小型稳定蛋白质结构域，例如具有小于100、70、50、40或30个氨基酸的蛋白质。结构域可包括一个或多个二硫键或可螯合金属例如锌。

[0328] 以下描述本文定义的多功能性分子的示例性结构。示例性结构进一步描述于以下中：Weidle U等(2013)The Intriguing Options of Multispecific Antibody Formats for Treatment of Cancer.Cancer Genomics&Proteomics 10:1-18(2013)；以及Spiess C等(2015)Alternative molecular formats and therapeutic applications for bispecific antibodies.Molecular Immunology 67:95-106；所述文献各自的全部内容以引用的方式并入本文)。

[0329] 异二聚化抗体分子

[0330] 异二聚化双特异性抗体基于天然IgG结构，其中两个结合臂识别不同的抗原。使得能够达成确定的单价(和同时)抗原结合的IgG源的形式通过强制重链异二聚化与使轻链错误配对(例如共同轻链)最小化的技术组合来产生。强制重链异二聚化可使用例如杵入臼或链交换工程改造结构域(SEED)来获得。

[0331] 杵入臼

[0332] 如US 5,731,116、US 7,476,724和Ridgway,J.等(1996)Prot.Engineering 9(7):617-621中所述的杵入臼广泛涉及:(1)使一个或两个抗体的CH3结构域突变以促进异二聚化;以及(2)在促进异二聚化的条件下使突变抗体组合。“杵”或“突起”通常通过用较大氨基酸置换亲本抗体中的小氨基酸来产生(例如T366Y或T366W);“臼”或“空腔”通过用较小氨基酸置换亲本抗体中的较大残基来产生(例如Y407T、T366S、L368A和/或Y407V)。在一个实施方案中,含有杵的重链多肽包含根据Eu编号系统编号的T366W和S354C取代。在一个实施方案中,含有臼的重链多肽包含根据Eu编号系统编号的T366S、L368A、Y407V和Y349C取代。在一个实施方案中,本文公开的多特异性抗体分子包含第一重链多肽和第二重链多肽,其中所述第一重链多肽包含根据Eu编号系统编号的T366W和S354C取代,并且所述第二重链多肽包含根据Eu编号系统编号的T366S、L368A、Y407V和Y349C取代。

[0333] 链交换工程改造结构域(SEED)

[0334] SEED基于IgG1与IgA之间的用以产生优先进行异二聚化的非相同链的序列交换。SEED CH3结构域中来自人IgA和IgG的交替序列产生两个不对称但互补的结构域,指定为AG和GA。SEED设计允许高效产生AG/GA异二聚体,同时不利于AG和GA SEED CH3结构域的同二聚化。

[0335] 共同轻链和CrossMab

[0336] 轻链错误配对必须被避免以产生双特异性IgG的同质制剂。一种用以实现这个目的的方式是通过使用共同轻链原理,即组合两个共有一个轻链,但仍然具有单独特异性的结合剂。另一选项是CrossMab技术,其通过交换双特异性抗体的一半的Fab中的CH1结构域和CL结构域来避免非特异性L链错误配对。所述交换变体保留结合特异性和亲和力,但使得两个臂如此不同以致L链错误配对得以防止。

[0337] 基于抗体的融合物

[0338] 可产生含有额外结合实体连接于抗体的N末端或C末端的多种形式。具有单链或二硫键稳定的Fv或Fab的这些融合物导致产生对各抗原具有二价结合特异性的四价分子。scFv和scFab与IgG的组合使得能够产生可识别三种或更多种不同抗原的分子。

[0339] 抗体-Fab融合物

[0340] 抗体-Fab融合物是包含针对第一靶标的传统抗体和融合于抗体重链的C末端的针对第二靶标的Fab的双特异性抗体。通常,抗体和Fab将具有共同轻链。抗体融合物可通过(1)对靶标融合物的DNA序列进行工程改造,以及(2)将靶标DNA转染至适合的宿主细胞中以表达融合蛋白来产生。似乎抗体-scFv融合物可由(Gly)-Ser接头在CH3结构域的C末端与scFv的N末端之间进行连接,如由Coloma,J.等(1997)Nature Biotech 15:159所述。

[0341] 抗体-scFv融合物

[0342] 抗体-scFv融合物是包含传统抗体和融合于抗体重链的C末端的具有独特特异性的scFv的双特异性抗体。scFv可直接或通过接头肽,通过scFv的重链来融合于C末端。抗体融合物可通过(1)对靶标融合物的DNA序列进行工程改造,以及(2)将靶标DNA转染至适合宿主细胞中以表达融合蛋白来产生。似乎抗体-scFv融合物可由(Gly)-Ser接头在CH3结构域的C末端与scFv的N末端之间进行连接,如由Coloma,J.等(1997)Nature Biotech 15:159所述。

[0343] 可变结构域免疫球蛋白DVD

[0344] 一种相关形式是双可变结构域免疫球蛋白(DVD),其由具有第二特异性的VH结构域和VL结构域通过较短接头序列放置在V结构域的N末端后组成。

[0345] 含Fc实体(小型抗体)

[0346] 含Fc实体,也称为小型抗体,可通过使scFv融合于具有不同特异性的抗体的恒定重区结构域3的C末端(CH3-scFv)和/或铰链区(scFv-铰链-Fc)来产生。也可制备具有二硫键稳定的可变结构域(在无肽接头的情况下)融合于IgG的CH3结构域的C末端的三价实体。

[0347] 含Fc多特异性分子

[0348] 在一些实施方案中,本文公开的多特异性分子包括免疫球蛋白恒定区(例如Fc区)。示例性Fc区可选自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的重链恒定区;更特定来说,选自人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的重链恒定区。

[0349] 在一些实施方案中,使免疫球蛋白链恒定区(例如Fc区)改变例如突变来使以下中的一者或多者增加或降低:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基的数目、效应细胞功能或补体功能。

[0350] 在其他实施方案中,使第一免疫球蛋白链恒定区和第二免疫球蛋白链恒定区(例如第一Fc区和第二Fc区)的界面改变例如突变来例如相对于非工程改造界面例如天然存在的界面,使二聚化增加或降低。举例来说,免疫球蛋白链恒定区(例如Fc区)的二聚化可通过提供第一Fc区和第二Fc区的具有以下中的一者或多者的Fc界面来增强:配对的突起-空腔(“杵入臼”)、静电相互作用或链交换,以使例如相对于非工程改造的界面,形成异多聚体与同多聚体的更大比率。

[0351] 在一些实施方案中,多特异性分子在例如人IgG1的Fc区的选自以下中的一者或多者的位置处包括配对的氨基酸取代:347、349、350、351、366、368、370、392、394、395、397、398、399、405、407或409。举例来说,免疫球蛋白链恒定区(例如Fc区)可包括选自以下的配对的氨基酸取代:T366S、L368A或Y407V(例如对应于空腔或臼)和T366W(例如对应于突起或杵)。

[0352] 在一些实施方案中,不使免疫球蛋白链恒定区(例如Fc区)改变例如突变来使以下中的一者或多者增加或降低:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基的数目、效应细胞功能或补体功能。在一些实施方案中,多特异性分子不在例如人IgG1的Fc区的选自以下中的一者或多者的位置处包括配对的氨基酸取代:347、349、350、351、366、368、370、392、394、395、397、398、399、405、407或409。举例来说,免疫球蛋白链恒定区(例如Fc区)不包括选自以下的配对的氨基酸取代:T366S、L368A或Y407V(例如对应于空腔或臼)和T366W(例如对应于突起或杵)。

[0353] 在其他实施方案中,多特异性分子包括半衰期延长剂,例如人血清白蛋白或针对人血清白蛋白的抗体分子。

[0354] 包含非连续多肽的多特异性分子

[0355] 在一个实施方案中,多特异性分子不是单一多肽链。

[0356] 在一个实施方案中,抗体分子包括两个完整重链和两个完整轻链。在一个实施方案中,具有至少两个或至少三个非连续多肽链的多特异性分子在至少两个非连续多肽链中包括例如如本文所述的第一免疫球蛋白链恒定区和第二免疫球蛋白链恒定区(例如第一Fc区和第二Fc区)。

[0357] 在各实施方案中，多特异性分子是双特异性分子或双功能性分子，其中第一多肽和第二多肽(i)和(ii)是非连续的，例如是两个单独多肽链。在一些实施方案中，第一多肽和第二多肽(i)和(ii)在例如人IgG1的Fc区的选自以下中的一者或多者的位置处包括配对的氨基酸取代：347、349、350、351、366、368、370、392、394、395、397、398、399、405、407或409。举例来说，第一免疫球蛋白链恒定区(例如第一Fc区)可包括选自以下的氨基酸取代：T366S、L368A或Y407V(例如对应于空腔或臼)，并且第二免疫球蛋白链恒定区(例如第二Fc区)包括T366W(例如对应于突起或杵)。在一些实施方案中，第一多肽和第二多肽是异二聚第一Fc区和第二Fc区的第一成员和第二成员。

[0358] 在各实施方案中，多特异性分子是双特异性分子或双功能性分子，其中第一多肽和第二多肽(i)和(ii)是非连续的，例如是两个单独的多肽链。在一些实施方案中，第一多肽和第二多肽(i)和(ii)不在例如人IgG1的Fc区的选自以下中的一者或多者的位置处包括配对的氨基酸取代：347、349、350、351、366、368、370、392、394、395、397、398、399、405、407或409。

[0359] 在一些实施方案中，第一多肽从N-至-C具有以下构型：

[0360] (a)结合第一抗原例如癌抗原例如实体肿瘤、基质或血液抗原的第一抗原结构域的第一部分，例如Fab分子的第一VH-CH1，其任选通过接头连接于第一免疫球蛋白恒定区(例如连接于CH3区的CH2)(例如第一Fc区)；

[0361] (b)结合第二抗原例如癌抗原例如实体肿瘤、基质或血液抗原的第二抗原结构域的第一部分，例如Fab分子的第一VH-CH1，其任选通过接头连接于第一免疫球蛋白恒定区(例如连接于CH3区的CH2)(例如第一Fc区)；

[0362] (c)第三多肽从N-至-C具有以下构型：所述第一抗原结构域的第二部分，例如所述Fab的第一VL-CL，其中所述VL具有κ亚型，并且结合第一抗原例如癌抗原例如实体肿瘤、基质或血液抗原(例如由所述第一VH-CH1结合的同一癌抗原)；

[0363] (d)第四多肽从N-至-C具有以下构型：所述第二抗原结构域的第二部分，例如所述Fab的第二VL-CL，其中所述VL具有λ亚型，并且结合第二抗原例如癌抗原例如实体肿瘤、基质或血液抗原(例如由所述第二VH-CH1结合的同一癌抗原)(例如这个构型的一实例描绘于图1A中)。

[0364] 在各实施方案中，第一免疫球蛋白恒定区(例如第一CH2-CH3区)包括例如如本文所述的突起或杵。在各实施方案中，第一免疫球蛋白恒定区(例如第一CH2-CH3区)不包括例如如本文所述的突起或杵。

[0365] 在各实施方案中，第二免疫球蛋白恒定区(例如第二CH2-CH3区)包括空腔或臼。在各实施方案中，第一免疫球蛋白恒定区和第二免疫球蛋白恒定区促进双特异性分子的异二聚化。在各实施方案中，第二免疫球蛋白恒定区(例如第二CH2-CH3区)不包括空腔或臼。在各实施方案中，第一免疫球蛋白恒定区和第二免疫球蛋白恒定区不促进双特异性分子的异二聚化。

[0366] 肿瘤特异性靶向部分

[0367] 在某些实施方案中，本文公开的多特异性抗体分子包括靶向肿瘤的部分。靶向肿瘤的部分可选自抗体分子(例如如本文所述的抗原结合结构域)、受体或受体片段、或配体或配体片段或其组合。在一些实施方案中，靶向肿瘤的部分与肿瘤细胞(例如存在于所述肿

瘤细胞的表面上的分子例如抗原)缔合例如结合。在某些实施方案中,靶向肿瘤的部分靶向癌症(例如癌细胞或肿瘤细胞),例如将本文公开的多特异性分子引导至癌症(例如癌细胞或肿瘤细胞)。在一些实施方案中,癌症选自血液癌症、实体癌症、转移性癌症或其组合。

[0368] 在一些实施方案中,多特异性分子例如靶向肿瘤的部分结合实体肿瘤抗原或基质抗原。实体肿瘤抗原或基质抗原可存在于实体肿瘤或其转移性病变上。在一些实施方案中,实体肿瘤选自胰腺癌(例如胰腺腺癌)、乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(例如小细胞肺癌或非小细胞肺癌)、皮肤癌、卵巢癌或肝癌中的一者或多者。在一个实施方案中,实体肿瘤是纤维化或促结缔组织增生性实体肿瘤。举例来说,实体肿瘤抗原或基质抗原可存在于肿瘤例如特征在于具有以下中的一者或多者的类别的肿瘤上:有限肿瘤灌注、压缩血管或纤维化肿瘤间质。

[0369] 在某些实施方案中,实体肿瘤抗原选自以下中的一者或多者:间皮素、神经节苷脂2(gangloside 2,GD2)、前列腺干细胞抗原(PSCA)、前列腺特异性膜抗原(PMSA)、前列腺特异性抗原(PSA)、癌胚抗原(CEA)、Ron激酶、c-Met、不成熟层粘连蛋白(laminin)受体、TAG-72、BING-4、钙活化的氯离子通道2、周期素-B1(Cyclin-B1)、9D7、Ep-CAM、EphA3、Her2/neu、端粒酶、SAP-1、存活素(Survivin)、NY-ESO-1/LAGE-1、PRAME、SSX-2、Melan-A/MART-1、Gp100/pmel17、酪氨酸酶(Tyrosinase)、TRP-1/-2、MC1R、β-连环蛋白(β-catenin)、BRCA1/2、CDK4、CML66、纤连蛋白(Fibronectin)、p53、Ras、TGF-B受体、AFP、ETA、MAGE、MUC-1、CA-125、BAGE、GAGE、NY-ESO-1、β-连环蛋白、CDK4、CDC27、α辅肌动蛋白-4(αactinin-4)、TRP1/gp75、TRP2、gp100、Melan-A/MART1、神经节苷脂、WT1、EphA3、表皮生长因子受体(EGFR)、CD20、MART-2、MART-1、MUC1、MUC2、MUM1、MUM2、MUM3、NA88-1、NPM、OA1、OGT、RCC、RUI1、RUI2、SAGE、TRG、TRP1或TSTA。在一些实施方案中,实体肿瘤抗原选自:间皮素、GD2、PMSA、PSCA、CEA、Ron激酶或c-Met。在一些实施方案中,实体肿瘤抗原是间皮素。

[0370] 细胞因子分子

[0371] 在某些实施方案中,本文公开的多特异性抗体分子可进一步包括细胞因子分子。

[0372] 细胞因子是作为免疫应答的介体的蛋白质性信号传导化合物。它们控制许多不同细胞功能,包括增殖、分化和细胞存活/凋亡;细胞因子也涉及于包括病毒性感染和自体免疫疾病的若干病理生理性过程中。细胞因子由先天性免疫系统(单核细胞、巨噬细胞、树突细胞)与适应性免疫系统(T细胞和B细胞)两者的多种细胞在各种刺激下合成。细胞因子可被分类成两组:促炎性和抗炎性。包括IFNγ、IL-1、IL-6和TNF-α的促炎性细胞因子主要源于先天性免疫细胞和Th1细胞。包括IL-10、IL-4、IL-13和IL-5的抗炎性细胞因子由Th2免疫细胞合成。

[0373] 本公开尤其提供多特异性(例如双特异性、三特异性、四特异性)蛋白质,其包括(例如被工程改造来含有)一种或多种细胞因子分子,例如免疫调节性(例如促炎性)细胞因子及其变体例如功能性变体。因此,在一些实施方案中,细胞因子分子是白介素或其变体,例如功能性变体。在一些实施方案中,白介素是促炎性白介素。在一些实施方案中,白介素选自白介素-2(IL-2)、白介素-12(IL-12)、白介素-15(IL-15)、白介素-18(IL-18)、白介素-21(IL-21)或干扰素γ。在一些实施方案中,白介素是白介素-2(IL-2)。在一些实施方案中,细胞因子分子是促炎性细胞因子。

[0374] 在一些实施方案中,本文公开的多特异性分子包括细胞因子分子。在各实施方案

中，细胞因子分子包括细胞因子的全长、片段或变体；细胞因子受体结构域，例如细胞因子受体二聚化结构域；或细胞因子受体的激动剂，例如针对细胞因子受体的抗体分子(例如激动性抗体)。

[0375] 在一些实施方案中，细胞因子分子选自IL-2、IL-12、IL-15、IL-18、IL-21或干扰素γ、或其片段或变体、或任何前述细胞因子的组合。细胞因子分子可为单体或二聚体。在各实施方案中，细胞因子分子可进一步包括细胞因子受体二聚化结构域。

[0376] 在其他实施方案中，细胞因子分子是细胞因子受体的激动剂，例如针对选自IL-15Ra或IL-21R的细胞因子受体的抗体分子(例如激动性抗体)。

[0377] 免疫细胞衔接物

[0378] 在某些实施方案中，本文公开的多特异性抗体分子可包括免疫细胞衔接物。

[0379] 本文公开的多特异性分子的免疫细胞衔接物可介导与免疫细胞例如免疫效应细胞的结合和/或免疫细胞例如免疫效应细胞的活化。在一些实施方案中，免疫细胞选自NK细胞、B细胞、树突细胞或巨噬细胞衔接物或其组合。在一些实施方案中，免疫细胞衔接物选自NK细胞衔接物、B细胞衔接物、树突细胞衔接物或巨噬细胞衔接物或其组合中的一者、两者、三者或全部。免疫细胞衔接物可为免疫系统的激动剂。在一些实施方案中，免疫细胞衔接物可为抗体分子、配体分子(例如进一步包含免疫球蛋白恒定区例如Fc区的配体)、小分子、核苷酸分子。

[0380] 天然杀伤细胞衔接物

[0381] 天然杀伤(NK)细胞以抗体非依赖性方式识别和破坏肿瘤和受病毒感染细胞。对NK细胞的调控通过使NK细胞表面上的受体活化和抑制来介导。一个活化性受体家族是天然细胞毒性受体(NCR)，其包括NKp30、NKp44和NKp46。NCR通过识别癌细胞上的硫酸乙酰肝素来启动肿瘤靶向。NKG2D是活化的杀伤(NK)细胞上的提供刺激性先天性免疫应答与共刺激性先天性免疫应答两者，从而导致细胞毒性活性的受体。DNAM1是由细胞毒性T淋巴细胞(CTL)和NK细胞介导的细胞间粘附、淋巴细胞信号传导、细胞毒性和淋巴因子分泌中涉及的受体。DAP10(也称为HCST)是淋巴样细胞和骨髓细胞中的与KLRK1缔合以形成活化受体KLRK1-HCST的跨膜衔接蛋白质；这个受体在触发针对表达细胞表面配体诸如I类MHC链相关MICA和MICB以及U(任选地，L1)6结合蛋白(ULBP)的靶标细胞的细胞毒性方面起主要作用；KLRK1-HCST受体在针对肿瘤的免疫监视方面起作用，并且为对肿瘤细胞进行细胞溶解所需；实际上，不表达KLRK1配体的黑素瘤细胞逃脱由NK细胞介导的免疫监视。CD16是IgG的Fc区的受体，其结合复合的或聚集的IgG以及单体IgG，并且由此介导抗体依赖性细胞性细胞毒性(ADCC)和其他抗体依赖性应答诸如吞噬作用。

[0382] 在一些实施方案中，NK细胞衔接物是病毒血凝素(HA)，HA是一种见于流感病毒的表面上的糖蛋白。它负责使病毒结合于在膜上具有唾液酸的细胞，诸如上呼吸道中的细胞或红细胞。HA具有至少18种不同的抗原。这些亚型被命名为H1至H18。NCR可识别病毒蛋白质。已显示NKp46能够与流感病毒的HA和包括仙台病毒(Sendai virus)和新城病病毒(Newcastle disease virus)的副粘病毒(Paramyxovirus)的HA-NA相互作用。除NKp46之外，NKp44也可与不同流感亚型的HA发生功能性相互作用。

[0383] 本公开尤其提供多特异性(例如双特异性、三特异性、四特异性)蛋白质，其被工程改造来含有一个或多个介导与NK细胞的结合和/或NK细胞的活化的NK细胞衔接物。因此，在

一些实施方案中，NK细胞衔接物选自结合(例如活化)以下的抗原结合结构域或配体：NKp30、NKp40、NKp44、NKp46、NKG2D、DNAM1、DAP10、CD16(例如CD16a、CD16b或两者)、CRTAM、CD27、PSGL1、CD96、CD100(SEMA4D)、NKp80或CD244(也称为SLAMF4或2B4)。在一些实施方案中，NK细胞衔接物选自结合(例如活化)以下的抗原结合结构域或配体：NKp30或NKp46。

[0384] 在其他实施方案中，NK细胞衔接物是NKp44或NKp46的配体，其是病毒HA。病毒血凝素(HA)是在病毒的表面上的糖蛋白。HA蛋白使得病毒通过唾液酸糖部分来结合细胞膜，此有助于病毒膜与细胞膜的融合(参见例如Eur J Immunol.2001年9月;31(9):2680-9“Recognition of viral hemagglutinins by NKp44 but not by NKp30”;以及Nature.2001年2月22日;409(6823):1055-60“Recognition of haemagglutinins on virus-infected cells by NKp46 activates lysis by human NK cells”，所述文献各自的内容以引用的方式并入本文)。

[0385] 在其他实施方案中，NK细胞衔接物是NKG2D的选自MICA、MICB或ULBP1的配体。

[0386] 在其他实施方案中，NK细胞衔接物是DNAM1的选自NECTIN2或NECL5的配体。

[0387] 在其他实施方案中，NK细胞衔接物是DAP10的配体，其是NKG2D的接合物(参见例如Proc Natl Acad Sci U S A.2005年5月24日;102(21):7641-7646;以及Blood,2011年9月15日第118卷，第11期，所述文献各自的全部内容以引用的方式并入本文)。

[0388] 在其他实施方案中，NK细胞衔接物是CD16的配体，其是CD16a/b配体，例如进一步包含抗体Fc区的CD16a/b配体(参见例如Front Immunol.2013;4:76，其讨论抗体如何使用Fc来通过CD16触发NK细胞，所述文献的全部内容并入本文)。

[0389] B细胞、巨噬细胞和树突细胞衔接物

[0390] 广泛来说，B细胞，也称为B淋巴细胞，是一种类型的具有淋巴细胞亚型的白血细胞。它们通过分泌抗体来在适应性免疫系统的体液免疫性组成部分中起作用。另外，B细胞呈递抗原(它们也被分类为专职抗原呈递细胞(APC))，并且分泌细胞因子。巨噬细胞是一种类型的白血细胞，其通过吞噬作用来吞噬和消化细胞碎片、外来物质、微生物、癌细胞。除吞噬作用之外，它们也在非特异性防御(先天免疫性)方面起重要作用，并且也通过募集其他免疫细胞诸如淋巴细胞来帮助启动特异性防御机制(适应性免疫性)。举例来说，它们作为向T细胞的抗原呈递者是重要的。除使炎症增加以及刺激免疫系统之外，巨噬细胞也起重要抗炎作用，并且可通过释放细胞因子来使免疫反应降低。树突细胞(DC)是在加工抗原物质方面起作用，并且将它于细胞表面上向免疫系统的T细胞呈递的抗原呈递细胞。

[0391] 本公开尤其提供多特异性(例如双特异性、三特异性、四特异性)蛋白质，其包括(例如被工程改造来含有)一种或多种介导与B细胞、巨噬细胞和/或树突细胞的结合和/或B细胞、巨噬细胞和/或树突细胞的活化的B细胞衔接物、巨噬细胞衔接物和/或树突细胞衔接物。

[0392] 因此，在一些实施方案中，免疫细胞衔接物包括选自以下中的一者或多者的B细胞衔接物、巨噬细胞衔接物和/或树突细胞衔接物：CD40配体(CD40L)或CD70配体；结合CD40或CD70的抗体分子；针对OX40的抗体分子；OX40配体(OX40L)；Toll样受体的激动剂(例如如本文所述，例如TLR4例如组成型活性TLR4(caTLR4)激动剂或TLR9激动剂)；41BB；CD2；CD47；或STING激动剂或其组合。

[0393] 在一些实施方案中，B细胞衔接物是CD40L、OX40L或CD70配体，或结合OX40、CD40或

CD70的抗体分子。

[0394] 在一些实施方案中,巨噬细胞衔接物是CD2激动剂。在一些实施方案中,巨噬细胞衔接物是结合CD40L的抗原结合结构域或结合CD40的抗原结合结构域或配体、Toll样受体(TLR)激动剂(例如如本文所述)例如TLR9或TLR4(例如caTLR4(组成型活性TLR4))、CD47、或STING激动剂。在一些实施方案中,STING激动剂是环状二核苷酸例如环状二GMP(cdGMP)或环状二AMP(cdAMP)。在一些实施方案中,STING激动剂被生物素化。

[0395] 在一些实施方案中,树突细胞衔接物是CD2激动剂。在一些实施方案中,树突细胞衔接物是结合以下中的一者或多者的配体、受体激动剂或抗体分子:OX40L、41BB、TLR激动剂(例如如本文所述)(例如TLR9激动剂、TLR4(例如caTLR4(组成型活性TLR4))、CD47或/和STING激动剂。在一些实施方案中,STING激动剂是环状二核苷酸例如环状二GMP(cdGMP)或环状二AMP(cdAMP)。在一些实施方案中,STING激动剂被生物素化。

[0396] 在其他实施方案中,免疫细胞衔接物介导与B细胞、巨噬细胞和/或树突细胞中的一者或多者的结合或B细胞、巨噬细胞和/或树突细胞中的一者或多者的活化。示例性B细胞衔接物、巨噬细胞衔接物和/或树突细胞衔接物可选自以下中的一者或多者:CD40配体(CD40L)或CD70配体;结合CD40或CD70的抗体分子;针对OX40的抗体分子;OX40配体(OX40L);Toll样受体激动剂(例如TLR4例如组成型活性TLR4(caTLR4)激动剂或TLR9激动剂);41BB激动剂;CD2;CD47;或STING激动剂或其组合。

[0397] 在一些实施方案中,B细胞衔接物选自以下中的一者或多者:CD40L、OX40L或CD70配体,或结合OX40、CD40或CD70的抗体分子。

[0398] 在其他实施方案中,巨噬细胞衔接物选自以下中的一者或多者:CD2激动剂;CD40L;OX40L;结合OX40、CD40或CD70的抗体分子;Toll样受体激动剂或其片段(例如TLR4例如组成型活性TLR4(caTLR4)激动剂);CD47激动剂;或STING激动剂。

[0399] 在其他实施方案中,树突细胞衔接物选自以下中的一者或多者:CD2激动剂、OX40抗体、OX40L、41BB激动剂、Toll样受体激动剂或其片段(例如TLR4,例如组成型活性TLR4(caTLR4))、CD47激动剂或STING激动剂。

[0400] 在其他实施方案中,STING激动剂包括环状二核苷酸例如环状二GMP(cdGMP)、环状二AMP(cdAMP)或其组合,任选采用2',5'或3',5'磷酸酯键联。

[0401] Toll样受体

[0402] Toll样受体(TLR)是在进化上保守的受体,是果蝇Toll蛋白的同源物,并且识别高度保守的结构基序,所述基序被称为仅由微生物病原体表达的病原体相关微生物样式(PAMP)、或是从坏死细胞或濒死细胞释放的内源性分子的危险相关分子样式(DAMP)。PAMP包括各种细菌细胞壁组分诸如脂多糖(LPS)、肽聚糖(PGN)和脂肽、以及鞭毛蛋白、细菌DNA和病毒双链RNA。DAMP包括细胞内蛋白质诸如热激蛋白以及来自细胞外基质的蛋白质片段。由相应PAMP或DAMP对TLR的刺激启动信号传导级联,从而导致转录因子诸如AP-1、NF-κB和干扰素调控因子(IRF)的活化。通过TLR进行的信号传导引起多种细胞应答,包括产生引导适应性免疫应答的干扰素(IFN)、促炎性细胞因子和效应细胞因子。TLR牵涉于许多炎症性和免疫病症中,并且在癌症中起作用(Rakoff-Nahoum S.和Medzhitov R.,2009.Toll-like receptors and cancer.Nat Revs Cancer 9:57-63)。

[0403] TLR是特征在于具有含有富含亮氨酸的重复序列(LRR)的细胞外结构域和含有称

为Toll/IL-1受体(TIR)结构域的保守区域的细胞质尾部的I型跨膜蛋白。已表征10种人TLR和12种鼠TLR,即人中的TLR1至TLR10以及小鼠中的TLR1至TLR9、TLR11、TLR12和TLR13,其中TLR10的同源物是假基因。TLR2为识别来自革兰氏阳性细菌的多种PAMP所必需,所述PAMP包括细菌脂蛋白、脂甘露聚糖和脂磷壁酸。TLR3牵涉于病毒源性双链RNA中。TLR4主要由脂多糖活化。TLR5检测细菌鞭毛蛋白,并且TLR9为对未甲基化CpG DNA起应答所需。最后,TLR7和TLR8识别小型合成抗病毒分子,并且据报道单链RNA是它们的天然配体。TLR11已被报道识别尿路病原性大肠杆菌(E.coli)和来自刚地弓形虫(Toxoplasma gondii)的抑丝蛋白(profilin)样蛋白。TLR的特异性的谱系由TLR能够彼此异二聚化而明显延伸。举例来说,TLR2和TLR6的二聚体为对二酰化脂蛋白起应答所需,而TLR2和TLR1相互作用识别三酰化脂蛋白。TLR的特异性也受各种接合物和辅助分子诸如应答于LPS而与TLR4形成复合物的MD-2和CD14的影响。

[0404] TLR信号传导由至少两个以下不同途径组成:导致产生炎瘤性细胞因子的MyD88依赖性途径和与刺激IFN-β和树突细胞的成熟相关的MyD88非依赖性途径。MyD88依赖性途径为除TLR3之外的所有TLR所共有(Adachi O.等,1998.Targeted disruption of the MyD88 generesults in loss of IL-1-and IL-18-mediated function.Immunity.9(1):143-50)。在由PAMP或DAMP活化后,TLR进行异二聚或同二聚,从而通过细胞质TIR结构域来诱导对接合蛋白的募集。个别TLR通过使用不同接合分子来诱导不同信号传导应答。TLR4和TLR2信号传导需要接合物TIRAP/Mal,其涉及于MyD88依赖性途径中。TLR3以MyD88非依赖性方式通过接合物TRIF/TICAM-1来触发应答于双链RNA而产生IFN-β。TRAM/TICAM-2是MyD88非依赖性途径中涉及的另一接合分子,其功能限于TLR4途径。

[0405] TLR3、TLR7、TLR8和TLR9识别病毒核酸,并且诱导I型IFN。导致诱导I型IFN的信号传导机理视经活化的TLR而不同。它们涉及干扰素调控因子IRF,这是已知在抗病毒防御、细胞生长和免疫调控方面起关键作用的转录因子家族。三个IRF(IRF3、IRF5和IRF7)充当病毒介导的TLR信号传导的直接转导子。TLR3和TLR4使IRF3和IRF7活化,而TLR7和TLR8使IRF5和IRF7活化(Doyle S.等,2002.IRF3 mediates a TLR3/TLR4-specific antiviral gene program.Immunity.17(3):251-63)。此外,已显示由TLR9配体CpG-A刺激的I型IFN产生由PI(3)K和mTOR介导(Costa-Mattioli M.和SonenbergN.2008.RAPping production oftype I interferon in pDCs through mTOR.Nature Immunol.9:1097-1099)。

[0406] TLR-9

[0407] TLR9识别DNA分子中的未甲基化CpG序列。相较于细菌基因组或病毒DNA,脊椎动物基因组上的CpG位点是相对稀少的(约1%)。TLR9由免疫系统的众多细胞表达,所述细胞诸如B淋巴细胞、单核细胞、天然杀伤(NK)细胞和浆细胞样树突细胞。TLR9在细胞内在内体区室内表达,并且通过结合富含CpG基序的DNA来起到使免疫系统警惕病毒性感染和细菌性感染的作用。TLR9信号引起细胞活化,从而启动导致产生细胞因子诸如I型干扰素和IL-12的促炎性反应。

[0408] TLR激动剂

[0409] TLR激动剂可使一种或多种TLR例如人TLR-1、TLR-2、TLR-3、TLR-4、TLR-5、TLR-6、TLR-7、TLR-8、TLR-9或TLR-10中的一种或多种激动。在一些实施方案中,本文所述的辅助剂是TLR激动剂。在一些实施方案中,TLR激动剂特异性地使人TLR-9激动。在一些实施方案中,

TLR-9激动剂是CpG部分。如本文所用,CpG部分是具有以下序列的线性二核苷酸:5′-C-磷酸-G-3′,即胞嘧啶和鸟嘌呤由仅一个磷酸分隔。

[0410] 在一些实施方案中,CpG部分包含至少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个或更多个CpG二核苷酸。在一些实施方案中,CpG部分由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或30个CpG二核苷酸组成。在一些实施方案中,CpG部分具有1-5、1-10、1-20、1-30、1-40、1-50、5-10、5-20、5-30、10-20、10-30、10-40、或10-50个CpG二核苷酸。

[0411] 在一些实施方案中,TLR-9激动剂是合成ODN(寡脱氧核苷酸)。CpG ODN是在特定序列情形下含有未甲基化CpG二核苷酸(CpG基序)的短合成单链DNA分子。与见于基因组细菌DNA中的天然磷酸二酯(PO)骨架相对比,CpG ODN具有部分或完全硫代磷酸酯化(PS)骨架。存在三个主要类别的CpG ODN:A类、B类和C类,其在它们的免疫刺激性活性方面不同。CpG-A ODN的特征在于具有PO中心含CpG回文基序和经PS修饰的3’聚G串。它们诱导从pDC高度产生IFN-α,但为TLR9依赖性NF-κB信号传导和促炎性细胞因子(例如IL-6)产生的微弱刺激剂。CpG-B ODN含有完全PS骨架,具有一个或多个CpG二核苷酸。它们强烈地使B细胞和TLR9依赖性NF-κB信号传导活化,但微弱刺激IFN-α分泌。CpG-C ODN使A类与B类两者的特征组合。它们含有完全PS骨架和含CpG回文基序。C类CpG ODN诱导从pDC强烈产生IFN-α,以及诱导B细胞刺激。

[0412] 示例性多特异性抗体分子

[0413] 示例性κ多特异性抗体分子和λ多特异性抗体分子提供于表17和表18中。

[0414] 表17.抗体的示例性氨基酸序列

[0415]

靶标	抗体	重链可变结构域序列	轻链可变结构域序列
Rab 亲和	Ab237	SEQ ID NO: 401	SEQ ID NO 402:

[0416]

蛋白3A (Rabphilin 3A)		QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTV SGGSINNNNYYWTWIRQHPGKGLE WIGYIYYSGSTFYNPSLKSRVTIS VDTSKTQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREDTMTGLDVWGQGTTVTVSS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQSINNYLNWYQQKPGKAP TLLIYAASSLQSGVPSRFSGSR SGTDFTLTISSLQPEDFAAYFC QQTYSNPTFGQGTKVEVK
PD-L1	阿维鲁单抗 (Avelumab)	SEQ ID NO 403: EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWV SSIYPSGGITFYADTVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSS	SEQ ID NO 404: QSALTQPASVSGSPGQSITISC TGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK APKLMIYDVSNRPSGVSNRFSG SKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL
CTLA-4	易普利单抗 (Ipilumumab)	SEQ ID NO 405: QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWV TFISYDGNNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYC ARTGWLGPFDYWGQGTLVTVSS	SEQ ID NO 406: EIVLTQSPGTLSLSPGERATLS CRASQSVGSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYGAFSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQYGSSPWTFGQGTKVEIK
IL-12/23	布雷奴单抗 (Briakinumab)	SEQ ID NO 407: QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAA SGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC KTHGSHDNWGQGTMVTVSS	SEQ ID NO 408: QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISC SGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTA PKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAITGLQAEDEADYY CQSYDRYTHPALLFGTGTKVTV L
PD-1	纳武单抗 (Nivolumab)	SEQ ID NO 409: QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKA SGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWV AVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISR DNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYC ATNDDYWGQGTLVTVSS	SEQ ID NO 410: EIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC QQSSNWPRTFGQGTKVEIK
TRAIL-R2	来沙木单抗 (Lexatumumab)	SEQ ID NO 411: EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAA SGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWV SGINWNGGSTGYADSVKGRVTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC AKILGAGRGWYFDLWGKGTTVTVS S	SEQ ID NO 412: SSELTQDPAVSVALGQTVRITC QGDSLRSYYASWYQQKPGQAPV LVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSS GNTASLTITGAQAEDEADYYCN SRDSSGNHVVFGGGTKLTVL
CD20	奥法珠单抗 (Ofatumumab)	SEQ ID NO 413: EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAA SGFTFNDYAMHWVRQAPGKGLEWV STISWNSGSIGYADSVKGRFTISR DNAKKSLYLQMNSLRAEDTALYYC AKDIQYGNYYYGMDVWGQGTTVTV SS	SEQ ID NO 414: EIVLTQSPATLSLSPGERATLS CRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC QQRSNWPITFGQGTRLEIK
IGF-1R	西妥木单抗 (Cixutumumab)	SEQ ID NO 415: EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWM GGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC ARAPLRFLEWSTQDHYYYYYMDVW GKGTTVTVSS	SEQ ID NO 416: SSELTQDPAVSVALGQTVRITC QGDSLRSYYATWYQQKPGQAPI LVIYGENKRPSGIPDRFSGSSS GNTASLTITGAQAEDEADYYCK SRDGSGQHLVFGGGTKLTVL

[0417]

间皮素	m912	SEQ ID NO: 417 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGGSVSSGSYYWSWIRQPPGKGLE WIGYIYYSGSTNYNPSLKSRVTIS VDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY CAREGKNGAFDIWGQGTMVTVSS	SEQ ID NO: 418 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSGFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQSYSTPLTFGGGTKVEIK

表18.κ抗体和λ抗体的示例性配对

[0418]

	λ抗体			
κ抗体	阿维鲁单抗	布雷奴单抗	来沙木单抗	西妥木单抗
Ab237	SEQ ID NO: 401、SEQ ID NO: 402、SEQ ID NO: 403、SEQ ID NO: 404	SEQ ID NO: 401、SEQ ID NO: 402、SEQ ID NO: 407、SEQ ID NO: 408	SEQ ID NO: 401、SEQ ID NO: 402、SEQ ID NO: 411、SEQ ID NO: 412	SEQ ID NO: 401、SEQ ID NO: 402、SEQ ID NO: 415、SEQ ID NO: 416
易普利单抗	SEQ ID NO: 405、SEQ ID NO: 406、SEQ ID NO: 403、SEQ ID NO: 404	SEQ ID NO: 405、SEQ ID NO: 406、SEQ ID NO: 407、SEQ ID NO: 408	SEQ ID NO: 405、SEQ ID NO: 406、SEQ ID NO: 411、SEQ ID NO: 412	SEQ ID NO: 405、SEQ ID NO: 406、SEQ ID NO: 415、SEQ ID NO: 416
纳武单抗	SEQ ID NO: 409、SEQ ID NO: 410、SEQ ID NO: 403、SEQ ID NO: 404	SEQ ID NO: 409、SEQ ID NO: 410、SEQ ID NO: 407、SEQ ID NO: 408	SEQ ID NO: 409、SEQ ID NO: 410、SEQ ID NO: 411、SEQ ID NO: 412	SEQ ID NO: 409、SEQ ID NO: 410、SEQ ID NO: 415、SEQ ID NO: 416
奥法珠单抗	SEQ ID NO: 413、SEQ ID NO: 414、SEQ ID NO: 403、SEQ ID NO: 404	SEQ ID NO: 413、SEQ ID NO: 414、SEQ ID NO: 407、SEQ ID NO: 408	SEQ ID NO: 413、SEQ ID NO: 414、SEQ ID NO: 411、SEQ ID NO: 412	SEQ ID NO: 413、SEQ ID NO: 414、SEQ ID NO: 415、SEQ ID NO: 416
m912	SEQ ID NO: 417、SEQ ID NO: 418、SEQ ID NO: 403、SEQ ID NO: 404	SEQ ID NO: 417、SEQ ID NO: 418、SEQ ID NO: 407、SEQ ID NO: 408	SEQ ID NO: 417、SEQ ID NO: 418、SEQ ID NO: 411、SEQ ID NO: 412	SEQ ID NO: 417、SEQ ID NO: 418、SEQ ID NO: 415、SEQ ID NO: 416

[0419] 核酸

[0420] 本发明的特征也在于包含编码如本文所述的抗体分子的重链可变区和轻链可变区以及CDR或高变环的核苷酸序列的核酸。举例来说，本发明的特征在于分别编码选自本文公开的抗体分子中的一者或多者的抗体分子的重链可变区和轻链可变区的第一核酸和第二核酸。核酸可包含如本文各表中阐述的核苷酸序列，或与其大致上同一的序列(例如与其具有至少约85％、90％、95％、99％或更大同一性的序列，或与本文各表中所示的序列相差至多3、6、15、30或45个核苷酸的序列。

[0421] 在某些实施方案中，核酸可包含编码至少一个、两个或三个来自具有如本文各表中阐述的氨基酸序列的重链可变区的CDR或高变环的核苷酸序列，或与其大致上同源的序列(例如与其具有至少约85％、90％、95％、99％或更大同一性，和/或具有一个或多个取代例如保守取代的序列)。在其他实施方案中，核酸可包含编码至少一个、两个或三个来自具有如本文各表中阐述的氨基酸序列的轻链可变区的CDR或高变环的核苷酸序列，或与其大致上同源的序列(例如与其具有至少约85％、90％、95％、99％或更大同一性，和/或具有一个或多个取代例如保守取代的序列)。在另一个实施方案中，核酸可包含编码至少一个、两个、三个、四个、五个或六个来自具有如本文各表中阐述的氨基酸序列的重链可变区和轻链可变区的CDR或高变环的核苷酸序列，或与其大致上同源的序列(例如与其具有至少约85％、90％、95％、99％或更大同一性，和/或具有一个或多个取代例如保守取代的序列)。

[0422] 在某些实施方案中，核酸可包含编码至少一个、两个或三个来自具有如本文各表中阐述的核苷酸序列的重链可变区的CDR或高变环的核苷酸序列，与其大致上同源的序列(例如与其具有至少约85％、90％、95％、99％或更大同一性，和/或能够在本文所述的严格性条件下杂交的序列)。在另一个实施方案中，核酸可包含编码至少一个、两个或三个来自具有如本文各表中阐述的核苷酸序列的轻链可变区的CDR或高变环的核苷酸序列，或与其大致上同源的序列(例如与其具有至少约85％、90％、95％、99％或更大同一性，和/或能够在本文所述的严格性条件下杂交的序列)。在另一个实施方案中，核酸可包含编码至少一

个、两个、三个、四个、五个或六个来自具有如本文各表中阐述的核苷酸序列的重链可变区和轻链可变区的CDR或高变环的核苷酸序列，或与其大致上同源的序列(例如与其具有至少约85％、90％、95％、99％或更大同一性，和/或能够在本文所述的严格性条件下杂交的序列)。

[0423] 在另一方面，本申请的特征在于含有本文所述的核酸的宿主细胞和载体。核酸可存在于在同一宿主细胞或单独宿主细胞中存在的单一载体或单独载体中，如下文更详细所述。

[0424] 载体

[0425] 本文进一步提供包含编码本文所述的抗体分子的核苷酸序列的载体。在一个实施方案中，载体包含编码本文所述的抗体分子的核苷酸。在一个实施方案中，载体包含本文所述的核苷酸序列。载体包括但不限于病毒、质粒、粘粒、λ噬菌体或酵母人工染色体(YAC)。

[0426] 可采用众多载体系统。举例来说，一个类别的载体利用源于动物病毒诸如像牛乳头状瘤病毒、多瘤病毒、腺病毒、痘苗病毒、杆状病毒、逆转录病毒(劳斯肉瘤病毒(Rous Sarcoma Virus)、MMTV或MOMLV)或SV40病毒的DNA元件。另一类别的载体利用源于RNA病毒诸如塞姆利基森林病毒(Semliki Forest virus)、东方马脑炎病毒(Eastern Equine Encephalitis virus)和黄病毒(Flavivirus)的RNA元件。

[0427] 另外，可通过引入一个或多个允许对经转染的宿主细胞进行选择的标记来选择已将DNA稳定整合至它们的染色体中的细胞。标记可提供例如营养缺陷宿主的原始营养型、杀生物剂抗性(例如抗生素)、或对重金属诸如铜的抗性等。可选择标记基因可直接连接于待表达的DNA序列，或通过共转化来引入同一细胞中。额外元件也可为mRNA的最优合成所需。这些元件可包括剪接信号以及转录启动子、增强子和终止信号。

[0428] 一旦已制备用于表达的含有构建体的表达载体或DNA序列，即可将表达载体转染至适当宿主细胞中或引入适当宿主细胞中。各种技术可用于实现这个目的，诸如像原生质体融合、磷酸钙沉淀、电穿孔、逆转录病毒转导、病毒转染、基因枪、基于脂质的转染或其他常规技术。在原生质体融合的情况下，使细胞在培养基中生长，并且针对适当活性加以筛选。

[0429] 用于培养所得经转染细胞以及回收产生的抗体分子的方法和条件为本领域技术人员所知，并且可基于本发明描述，视所用特定表达载体和哺乳动物宿主细胞而改变或优化。

[0430] 细胞

[0431] 在另一方面，本申请的特征在于含有本文所述的核酸的宿主细胞和载体。核酸可存在于在同一宿主细胞或单独宿主细胞中存在的单一载体或单独载体中。宿主细胞可为真核细胞例如哺乳动物细胞、昆虫细胞、酵母细胞，或原核细胞例如大肠杆菌。举例来说，哺乳动物细胞可为培养的细胞或细胞系。示例性哺乳动物细胞包括淋巴细胞性细胞系(例如NSO)、中国仓鼠卵巢细胞(CHO)、COS细胞、卵母细胞和来自转基因动物的细胞，例如乳腺上皮细胞。

[0432] 本发明也提供包含编码如本文所述的抗体分子的核酸的宿主细胞。

[0433] 在一个实施方案中，宿主细胞被遗传工程改造来包含编码抗体分子的核酸。

[0434] 在一个实施方案中，宿主细胞通过使用表达盒来被遗传工程改造。短语“表达盒”

是指这样的核苷酸序列，其能够影响基因在可与所述序列相容的宿主中的表达。所述盒可包括启动子、具有或不具有内含子的开放阅读框以及终止信号。也可使用必需的或有助于实现表达的额外因子，诸如像诱导型启动子。

[0435] 本发明也提供包含本文所述的载体的宿主细胞。

[0436] 细胞可为但不限于真核细胞、细菌细胞、昆虫细胞或人细胞。适合的真核细胞包括但不限于Vero细胞、HeLa细胞、COS细胞、CHO细胞、HEK293细胞、BHK细胞和MDCKII细胞。适合的昆虫细胞包括但不限于Sf9细胞。

[0437] 制备多特异性分子的方法

[0438] 多特异性抗体分子可通过在宿主系统中重组表达例如至少一个或多个组分来产生。示例性宿主系统包括真核细胞(例如哺乳动物细胞例如CHO细胞、或昆虫细胞例如SF9或S2细胞)和原核细胞(例如大肠杆菌)。在一个实施方案中，宿主细胞是哺乳动物细胞、稳定的哺乳动物细胞，例如CHO细胞。双特异性抗体分子可通过在不同的宿主细胞中单独表达各组分，以及随后进行纯化/装配来产生。或者，抗体分子可通过在单一宿主细胞中表达各组分来产生。双特异性抗体分子的纯化可通过各种方法来进行，诸如亲和色谱法，例如使用蛋白A和依序pH洗脱。在其他实施方案中，亲和标签可用于纯化，例如含组氨酸的标签、myc标签或链霉亲和素标签。

[0439] 在一些实施方案中，一种用于产生本文公开的双特异性抗体的方法包括：产生具有λ亚型的轻链的人抗体；产生具有κ亚型的轻链的人抗体；用两个抗体臂的DNA转染细胞；用蛋白A树脂纯化抗体；用KappaSelect和LambdaFabSelect树脂确认存在λ轻链与κ轻链两者；通过用木瓜蛋白酶裂解Fab臂以及运行质谱测定法来分析正确的λ和κ重链和轻链配对。用于制备和测试多特异性分子的实验条件提供在以下实施例中。

[0440] 用途和组合疗法

[0441] 本文所述的方法包括通过使用本文所述的多特异性分子，例如使用本文所述的药物组合物来治疗受试者的癌症。也提供用于减轻或改善受试者的癌症的症状的方法，以及用于抑制癌生长和/或杀灭一种或多种癌细胞的方法。在各实施方案中，在用本文所述的或本文所述的药物组合物施用的受试者中，本文所述的方法使肿瘤的尺寸降低和/或使癌细胞的数目降低。

[0442] 在各实施方案中，癌症是血液癌症。在各实施方案中，血液癌症是白血病或淋巴瘤。如本文所用，“血液癌症”是指造血组织或淋巴组织的肿瘤，例如影响血液、骨髓或淋巴结的肿瘤。示例性血液恶性肿瘤包括但不限于白血病(例如急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓源性白血病(CML)、毛细胞白血病、急性单核细胞性白血病(AMoL)、慢性髓单核细胞性白血病(CMML)、青少年髓单核细胞性白血病(JMML)或大颗粒淋巴细胞性白血病)、淋巴瘤(例如AIDS相关淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤(例如经典霍奇金淋巴瘤或结节性淋巴细胞优势型霍奇金淋巴瘤)、蕈样真菌病、非霍奇金淋巴瘤(例如B细胞非霍奇金淋巴瘤(例如伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、扩散大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞性淋巴瘤或套膜细胞淋巴瘤)或T细胞非霍奇金淋巴瘤(蕈样真菌病、间变性大细胞淋巴瘤或前体T淋巴母细胞性淋巴瘤))、原发性中枢神经系统淋巴瘤、西泽里综合征(Sézary syndrome)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(

Waldenströmmacroglobulinemia))、慢性骨髓增生性赘瘤、朗格汉斯(Langerhans)细胞组织细胞增多症、多发性骨髓瘤/浆细胞赘瘤、骨髓发育不良综合征或骨髓发育不良性/骨髓增生性赘瘤。

[0443] 在各实施方案中，癌症是实体癌症。示例性实体癌症包括但不限于卵巢癌、直肠癌、胃癌、睾丸癌、肛区癌症、子宫癌、结肠癌、直肠癌、肾细胞癌、肝癌、肺非小细胞癌、小肠癌、食道癌、黑素瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi′s sarcoma)、内分泌系统癌症、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头部或颈部癌、皮肤或眼内恶性黑素瘤、子宫癌、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、表皮样癌、子宫颈鳞状细胞癌、输卵管癌、子宫内膜癌、阴道癌、软组织肉瘤、尿道癌、外阴癌、阴茎癌、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾盂癌、脊椎轴肿瘤、中枢神经系统(CNS)赘瘤、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、所述癌症的转移性病变或其组合。

[0444] 在各实施方案中，以适合于待治疗或预防的疾病的方式施用多特异性分子(或药物组合物)。施用的量和频率将由诸如患者的状况以及患者的疾病的类型和严重性的因素决定。适当剂量可通过临床试验确定。举例来说，当指示“有效量”或“治疗量”时，药物组合物(或多特异性分子)的待施用的精确量可由医师在考虑在受试者的肿瘤尺寸、感染或转移程度、年龄、重量和状况方面的个体差异的情况下确定。在各实施方案中，本文所述的药物组合物可以每kg体重10^4至10^9个细胞，例如每kg体重10^5至10^6个细胞的剂量施用，包括那些范围内的所有整数值。在各实施方案中，本文所述的药物组合物可以这些剂量多次施用。在各实施方案中，本文所述的药物组合物可使用免疫疗法中所述的输注技术来施用(参见例如Rosenberg等，New Eng.J.of Med.319:1676，1988)。

[0445] 在各实施方案中，以胃肠外方式向受试者施用多特异性分子或药物组合物。在各实施方案中，以静脉内、皮下、肿瘤内、结节内、肌肉内、真皮内或腹膜内方式向受试者施用细胞。在各实施方案中，直接向肿瘤或淋巴结中施用例如注射细胞。在各实施方案中，将细胞以输液(例如如Rosenberg等，New Eng.J.of Med.319:1676，1988中所述)或静脉内推注液的形式施用。在各实施方案中，将细胞以可注射储库制剂(depot formulation)形式施用。

[0446] 在各实施方案中，受试者是哺乳动物。在各实施方案中，受试者是人、猴、猪、狗、猫、母牛、绵羊、山羊、兔、大鼠或小鼠。在各实施方案中，受试者是人。在各实施方案中，受试者是儿科受试者，例如小于18岁，例如小于17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1岁或更小。在各实施方案中，受试者是成人，例如至少18岁，例如至少19、20、21、22、23、24、25、25-30、30-35、35-40、40-50、50-60、60-70、70-80、或80-90岁。

[0447] 组合疗法

[0448] 本文公开的多特异性分子可与第二治疗剂或程序组合使用。

[0449] 在各实施方案中，多特异性分子和第二治疗剂或程序在受试者已被诊断有癌症之后，例如在所述癌症已从所述受试者消除之前施用/进行。在各实施方案中，多特异性分子和第二治疗剂或程序同时或并行施用/进行。举例来说，当开始递送第二治疗时，一种治疗的递送仍然在发生，例如在治疗的施用方面存在重叠。在其他实施方案中，多特异性分子和第二治疗剂或程序依序施用/进行。举例来说，在开始递送另一治疗之前，一种治疗的递送停止。

[0450] 在各实施方案中，相比于用单独任一剂进行的单药疗法，组合疗法可引起更有效

的治疗。在各实施方案中，相比于单独第一治疗或第二治疗，第一治疗和第二治疗的组合更加有效(例如引起症状更大减轻和/或癌细胞更大降低)。在各实施方案中，相较于在以单药疗法施用时第一治疗或第二治疗的通常为实现类似效果所需的剂量，组合疗法容许使用较低剂量的第一治疗或第二治疗。在各实施方案中，组合疗法具有部分累加作用、完全累加作用、或大于累加作用。

[0451] 在一个实施方案中，多特异性分子与疗法例如癌症疗法(例如抗癌剂、免疫疗法、光动力疗法(PDT)、手术和/或放射中的一者或多者)组合施用。术语“化学治疗”、“化学治疗剂”和“抗癌剂”在本文中可互换使用。多特异性分子和例如癌症疗法的疗法的施用可为依序的(具有或不具有重叠)或同时的。在疗法(例如癌症疗法)的过程期间，多特异性分子的施用可为连续的或间歇的。本文所述的某些疗法可用于治疗癌症和非癌性疾病。举例来说，使用本文所述的方法和组合物，在癌性疾患和非癌性疾患(例如结核病)的情况下，PDT功效可被增强(综述于例如Agostinis,P.等(2011)CA Cancer J.Clin.61:250-281中)。

[0452] 抗癌疗法

[0453] 在其他实施方案中，多特异性分子与低分子量或小分子量化学治疗剂组合施用。示例性低分子量或小分子量化学治疗剂包括但不限于13-顺式-视黄酸(异维甲酸(isotretinoin)，ACCUTANE®)、2-CdA(2-氯脱氧腺苷，克拉屈滨(cladribine)，LEUSTATIN™)、5-阿扎胞苷(5-azacitidine)(阿扎胞苷，VIDAZA®)、5-氟尿嘧啶(5-FU，氟尿嘧啶，ADRUCIL®)、6-巯基嘌呤(6-MP，巯基嘌呤，PURINETHOL®)、6-TG(6-硫鸟嘌呤，硫鸟嘌呤，THIOGUANINE TABLOID®)、凯素(abraxane)(蛋白质结合型紫杉醇(paclitaxel protein-bound))、放线菌素-D(actinomycin-D)(更生霉素(dactinomycin)，COSMEGEN®)、阿利维甲酸(alitretinoin)(PANRETIN®)、全反式视黄酸(ATRA，维甲酸(tretinoin)，VESANOID®)、六甲蜜胺(altretamine)(六甲基三聚氰胺，HMM，HEXALEN®)、氨甲蝶呤(amethopterin)(甲氨蝶呤(methotrexate)，甲氨蝶呤钠，MTX，TREXALL™，RHEUMATREX®)、阿米福汀(amifostine)(ETHYOL®)、阿糖胞嘧啶(arabinosylcytosine)(Ara-C，阿糖胞苷(cytarabine)，CYTOSAR-U®)、三氧化二砷(TRISENOX®)、天冬酰胺酶(欧文氏菌(Erwinia)L-天冬酰胺酶，L-天冬酰胺酶，ELSPAR®，KIDROLASE®)、BCNU(卡莫司汀(carmustine)，BiCNU®)、苯达莫司汀(bendamustine)(TREANDA®)、蓓萨罗丁(bexarotene)(TARGRETIN®)、博莱霉素(bleomycin)(BLENOXANE®)、白消安(busulfan)(BUSULFEX®，MYLERAN®)、甲酰四氢叶酸钙(calcium leucovorin)(嗜橙菌因子(Citrovorum Factor)，亚叶酸，甲酰四氢叶酸)、喜树碱-11(camptothecin-11)(CPT-11，伊立替康(irinotecan)，CAMPTOSAR®)、卡培他滨(capecitabine)(XELODA®)、卡铂(carboplatin)(PARAPLATIN®)、卡莫司汀(carmustine)糯米纸囊剂(具有卡莫司汀植入物的普里普斯潘20，GLIADEL®糯米纸囊剂)、CCI-779(坦罗莫司(temsirolimus)，TORISEL®)、CCNU(洛莫司汀(lomustine)，CeeNU)、CDDP(顺铂(cisplatin)，PLATINOL®，PLATINOL-AQ®)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)(瘤克宁(leukeran))、环磷酰胺(cyclophosphamide)(CYTOXAN®，NEOSAR®)、达卡巴嗪(dacarbazine)(DIC，DTIC，咪唑甲酰胺，DTIC-

DOME®)、道诺霉素(daunomycin)(柔红霉素(daunorubicin),盐酸柔红霉素,盐酸红比霉素(rubidomycin hydrochloride),CE RUBIDINE®)、地西他滨(decitabine)(DACOGEN®)、右雷佐生(dexrazoxane)(ZINECARD®)、DHAD(米托蒽醌(mitoxantrone),NOVANTRONE®)、多西他赛(docetaxel)(TAXOTERE®)、多柔比星(doxorubicin)(ADRIAMYCIN®, RUBEX®)、表柔比星(epirubicin)(ELLENCE™)、雌氮芥(estramustine)(EMCYT®)、依托泊苷(etoposide)(VP-16,磷酸依托泊苷,TOPOSAR®, VEPESID®, ETOPOPHOS®)、氟尿苷(floxuridine)(FUDR®)、氟达拉滨(fludarabine)(FLUDARA®)、氟尿嘧啶(乳膏剂)(CARAC™, EFUDEX®, FLUOROPLEX®)、吉西他滨(gemcitabine)(GEMZAR®)、羟基脲(HYDREA®,DROXIA™,MYLOCEL™)、伊达比星(idarubicin)(IDAMYCIN®)、异环磷酰胺(ifosfamide)(IFEX®)、伊沙匹隆(ixabepilone)(IXEMPRA™)、LCR(新长春碱(leurocristine),长春新碱(vincristine),VCR,ONCOVIN®,VINCASARPFS®)、L-PAM(L-溶肉瘤素(L-sarcolysin),美法仑(melp halan),苯丙胺酸氮芥,ALKERAN®)、二氯甲基二乙胺(盐酸二氯甲基二乙胺,氮芥(mustine),氮芥(nitrogen mustard),MUSTARGEN®)、美斯纳(mesna)(MESNEX™)、丝裂霉素(mitomycin)(丝裂霉素-C,MTC,MUTAMYCIN®)、奈拉滨(nelarabine)(ARRANON®)、奥沙利铂(oxaliplatin)(ELOXATIN™)、紫杉醇(paclitaxel)(TAXOL®,ONXAL™)、培加帕酶(pegaspargase)(PEG-L-天冬酰胺酶,ONCOSPAR®)、培美曲塞(PEMETREXED)(ALIMTA®)、喷司他汀(pentostatin)(NIP ENT®)、丙卡巴肼(procarbazine)(MATULANE®)、链脲霉素(streptozocin)(ZANOSAR®)、替莫唑胺(temozolomide)(TEMODAR®)、替尼泊苷(teniposide)(VM-26,VUMON®)、TESPA(硫代磷酰胺,噻替派(thiotepa),TSPA,THIOPLEX®)、拓扑替康(topotecan)(HYCAMTIN®)、长春花碱(vinblastine)(硫酸长春花碱,长春碱(vincaleukoblastine),VLB,ALKABAN-AQ®,VELBAN®)、长春瑞滨(vinorelbine)(酒石酸长春瑞滨,NAVELBINE®)和伏立诺他(vorinostat)(ZOLINZA®)。

[0454] 在另一个实施方案中,多特异性分子与生物制剂联合施用。适用于治疗癌症的生物制剂在本领域中是已知的,并且本发明的结合分子可例如与所述已知生物制剂联合施用。举例来说,FDA已核准以下生物制剂用于治疗乳腺癌:HERCEPTIN®(曲妥珠单抗(trastuzumab),Genentech Inc.,South San Francisco,Calif.;一种在HER2阳性乳腺癌的情况下具有抗肿瘤活性的人源化单克隆抗体);FASLODEX®(氟维司群(fulvestrant),AstraZeneca Pharmaceuticals,LP,Wilmington,Del.;一种用于治疗乳腺癌的雌激素受体拮抗剂);ARIMIDEX®(阿那曲唑(anastrozole),AstraZeneca Pharmaceuticals,LP;一种阻断作为制备雌激素需要的酶的芳香酶的非类固醇芳香酶抑制剂);Aromasin®(依西美坦(exemestane),Pfizer Inc.,New York,N.Y.;一种用于治疗乳腺癌的不可逆类固醇芳香酶失活剂);FEMARA®(来曲唑(letrozole),Novartis

Pharmaceuticals,East Hanover,N.J.;一种由FDA核准用以治疗乳腺癌的非类固醇芳香酶抑制剂);和NOLVADEX®(他莫昔芬(tamoxifen),AstraZeneca Pharmaceuticals,LP;一种由FDA核准用以治疗乳腺癌的非类固醇抗雌激素剂)。本发明的结合分子可与其组合的其他生物制剂包括:AVASTIN®(贝伐单抗(bevacizumab),Genentech Inc.;首个FDA核准的被设计来抑制血管生成的疗法);和ZEVALIN®(替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan),Biogen Idec,Cambridge,Mass.;一种当前被核准用于治疗B细胞淋巴瘤的经放射性标记单克隆抗体)。

[0455] 此外,FDA已核准以下生物制剂用于治疗结肠直肠癌:AVASTIN®; ERBITUX®(西妥昔单抗(cetuximab),ImClone Systems Inc.,New York,N.Y.,以及Bristol-Myers Squibb,New York,N.Y.;是一种针对表皮生长因子受体(EGFR)的单克隆抗体);GLEEVEC®(甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate);一种蛋白质激酶抑制剂);和ERGAMISOL®(盐酸左旋咪唑(levamisole hydrochloride),Janssen Pharmaceutica Products,LP,Titusville,N.J.;一种由FDA在1990年核准作为在患有杜克斯氏C期结肠癌(Dukes′Stage C colon cancer)的患者中进行手术切除之后与5-氟尿嘧啶组合的辅助治疗的免疫调节剂)。

[0456] 对于治疗肺癌,示例性生物制剂包括TARCEVA®(盐酸埃罗替尼(erlotinib HCL),OSI Pharmaceuticals Inc.,Melville,N.Y.;一种被设计来靶向人表皮生长因子受体1(HER1)途径的小分子)。

[0457] 对于治疗多发性骨髓瘤,示例性生物制剂包括VELCADE®万珂(Velcade)(硼替佐米(bortezomib),Millennium Pharmaceuticals,Cambridge Mass.;一种蛋白酶体抑制剂)。额外生物制剂包括THALIDOMID®(沙利度胺(thalidomide),Clegene Corporation,Warren,N.J.;一种免疫调节剂,并且似乎具有多种作用,包括能够抑制骨髓瘤细胞的生长和存活以及抗血管生成)。

[0458] 额外示例性癌症治疗性抗体包括但不限于3F8、阿巴伏单抗(abagovomab)、阿德木单抗(adecatumumab)、阿夫土株单抗(afutuzumab)、聚乙二醇阿赛珠单抗(alacizumab pegol)、阿来珠单抗(alemtuzumab)(CAMPATH®, MABCAMPATH®)、喷替酸阿妥莫单抗(altumomab pentetate)(HYBRI-CEAKER®)、麻安莫单抗(anatumomab mafenatox)、安芦珠单抗(anrukinzumab)(IMA-638)、阿泊珠单抗(apolizumab)、阿西莫单抗(arcitumomab)(CEA-SCAN®)、巴维昔单抗(bavituximab)、贝妥莫单抗(bectumomab)(LYMPHOSCAN®)、贝利木单抗(belimumab)(BENLYSTA®, LYMPHOSTAT-B®)、贝索单抗(besilesomab)(SCINTIMUN®)、贝伐单抗(AVASTIN®)、莫坦辛比伐单抗(bivatuzumab mertansine)、博纳吐单抗(blinatumomab)、维多汀布妥昔单抗(brentuximab vedotin)、莫坦辛坎妥珠单抗(cantuzumab mertansine)、喷地肽卡罗单抗(capromab pendetide)(PROSTASCINT®)、卡妥索单抗(catumaxomab)(REMOVAB®)、CC49、西妥昔单抗(cetuximab)(C225,ERBITUX®)、泊西他珠单抗(citatuzumab bogatox)、西妥木单抗(cixutumumab)、特曲西坦克利维珠单抗(clivatuzumab tetraxetan)、可那木单抗(conatumumab)、达西珠单抗(dacetuzumab)、地

诺单抗(denosumab)(PROLIA®)、地莫单抗(detumomab)、伊美昔单抗(ecromeximab)、依决洛单抗(edrecolomab)(PANOREX®)、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、西伊匹莫单抗(epitumomab cituxetan)、依帕珠单抗(epratuzumab)、厄马索单抗(ertumaxomab)(REXOMUN®)、埃达珠单抗(etaracizumab)、法妥珠单抗(farletuzumab)、芬妥木单抗(figitumumab)、夫苏木单抗(fresolimumab)、加利昔单抗(galiximab)、奥佐米星吉妥单抗(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG®)、吉瑞昔单抗(girentuximab)、维多汀格勒巴木单抗(glembatumumab vedotin)、异贝莫单抗(ibritumomab)(替伊莫单抗,ZEVALIN®)、伊戈伏单抗(igovomab)(INDIMACIS-125®)、应妥木单抗(intetumumab)、奥佐米星伊珠单抗(inotuzumab ozogamicin)、易普利单抗、伊妥木单抗(iratumumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)(CEA-CIDE®)、来沙木单抗(lexatumumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、鲁卡木单抗(lucatumumab)、鲁西单抗(lumiliximab)、马帕木单抗(mapatumumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、米拉珠单抗(milatuzumab)、明瑞莫单抗(minretumomab)、米妥莫单抗(mitumomab)、他那可单抗(nacolomab tafenatox)、他那莫单抗(naptumomab estafenatox)、奈西木单抗(necitumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)(THERACIM®, THERALOC®)、巯诺莫单抗(nofetumomab merpentan)(VERLUMA®)、奥法珠单抗(ofatumumab)(ARZERRA®)、奥拉单抗(olaratumab)、莫奥珠单抗(oportuzumabmonatox)、奥戈伏单抗(oregovomab)(OVAREX®)、帕尼单抗(panitumumab)(VECTIBIX®)、佩姆莫单抗(pemtumomab)(THERAGYN®)、帕妥珠单抗(pertuzumab)(OMNITARG®)、平妥单抗(pintumomab)、普立木单抗(pritumumab)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、雷珠单抗(ranibizumab)(LUCENTIS®)、利妥木单抗(rilotumumab)、利妥昔单抗(rituximab)(MABTHERA®, RITUXAN®)、罗妥木单抗(robatumumab)、喷地肽沙妥莫单抗(satumomab pendetide)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、司妥昔单抗(siltuximab)、松妥珠单抗(sontuzumab)、特曲西坦塔卡珠单抗(tacatuzumab tetraxetan)(AFP-CIDE®)、帕他莫单抗(taplitumomab paptox)、替妥莫单抗(tenatumomab)、TGN1412、替西木单抗(ticilimumab)(曲美木单抗(tremelimumab))、替加珠单抗(tigatuzumab)、TNX-650、托西莫单抗(tositumomab)(BEXXAR®)、曲妥珠单抗(trastuzumab)(HERCEPTIN®)、曲美木单抗、西莫白介素图考珠单抗(tucotuzumab celmoleukin)、维妥珠单抗(veltuzumab)、伏洛昔单抗(volociximab)、伏妥莫单抗(votumumab)(HUMASPECT®)、扎鲁木单抗(zalutumumab)(HUMAX-EGFR®)和扎木单抗(zanolimumab)(HUMAX-CD4®)。

[0459] 在其他实施方案中,多特异性分子与病毒性癌症治疗剂组合施用。示例性病毒性癌症治疗剂包括但不限于痘苗病毒(vvDD-CDSR)、癌胚抗原表达性麻疹病毒、重组痘苗病毒(TK缺失加GM-CSF)、西尼卡谷病毒-001(Seneca Valley virus-001)、新城病毒(Newcastle virus)、柯萨奇病毒A21(coxsackie virus A21)、GL-ONC1、EBNA1 C末端/LMP2嵌合蛋白表达性重组经修饰安卡拉痘苗(vaccinia Ankara)疫苗、癌胚抗原表达性麻疹病毒、G207溶瘤性病毒、表达p53的经修饰安卡拉痘苗病毒疫苗、OncoVEX GM-CSF经修饰单纯疱疹病毒1、鸡痘病毒疫苗载体、重组痘苗前列腺特异性抗原疫苗、人乳头状瘤病毒16/18L1病毒样粒子/

AS04疫苗、MVA-EBNA1/LMP2 Inj.疫苗、四价HPV疫苗、四价人乳头状瘤病毒(6、11、16、18型)重组疫苗(GARDASIL®)、重组鸡痘-CEA(6D)/TRICOM疫苗;重组痘苗-CEA(6D)-TRICOM疫苗、重组经修饰安卡拉痘苗-5T4疫苗、重组鸡痘-TRICOM疫苗、溶瘤性疱疹病毒NV1020、HPV L1 VLP疫苗V504、二价人乳头状瘤病毒(16和18型)疫苗(CERVARIX®)、单纯疱疹病毒HF10、Ad5CMV-p53基因、重组痘苗DF3/MUC1疫苗、重组痘苗-MUC-1疫苗、重组痘苗-TRICOM疫苗、ALVAC MART-1疫苗、表达人前脑啡肽原(NP2)的复制缺陷性I型单纯疱疹病毒(HSV-1)载体、野生型呼肠孤病毒、3型呼肠孤病毒Dearing(REOLYSIN®)、溶瘤性病毒HSV1716、编码艾伯斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus)靶标抗原的基于经修饰安卡拉痘苗(MVA)的重组疫苗、重组鸡痘-前列腺特异性抗原疫苗、重组痘苗前列腺特异性抗原疫苗、重组痘苗-B7.1疫苗、rAd-p53基因、Ad5-Δ24RGD、HPV疫苗580299、JX-594(胸苷激酶经缺失痘苗病毒加GM-CSF)、HPV-16/18L1/AS04、鸡痘病毒疫苗载体、痘苗-酪氨酸酶疫苗、MEDI-517HPV-16/18VLP AS04疫苗、含有单纯疱疹病毒的胸苷激酶的腺病毒载体TK99UN、HspE7、FP253/氟达拉滨、ALVAC(2)黑素瘤多抗原治疗性疫苗、ALVAC-hB7.1、金丝雀痘-hIL-12黑素瘤疫苗、Ad-REIC/Dkk-3、rAd-IFN SCH 721015、TIL-Ad-INFg、Ad-ISF35和柯萨奇病毒A21(CVA21,CAVATAK®)。

[0460] 在其他实施方案中,多特异性分子与纳米药物组合施用。示例性癌症纳米药物包括但不限于ABRAXANE®(经紫杉醇结合的白蛋白纳米粒子)、CRLX101(缀合于基于环糊精的线性聚合物的CPT)、CRLX288(多西他赛缀合于生物可降解聚合物聚(乳酸-共-乙醇酸))、阿糖胞苷脂质体(脂质体Ara-C,DEPOCYT™)、柔红霉素脂质体(DAUNOXOME®)、多柔比星脂质体(DOXIL®,CAELYX®)、囊封柠檬酸柔红霉素脂质体(DAUNOXOME®)和PEG抗VEGF适体(MACUGEN®)。

[0461] 在一些实施方案中,多特异性分子与紫杉醇或紫杉醇制剂例如TAXOL®、蛋白质结合型紫杉醇(例如ABRAXANE®)组合施用。示例性紫杉醇制剂包括但不限于纳米粒子白蛋白结合型紫杉醇(ABRAXANE®,由Abraxis Bioscience销售)、二十二碳六烯酸结合型紫杉醇(DHA-紫杉醇,泰索瑞辛(Taxoprexin),由Protarga销售)、聚谷氨酸结合型紫杉醇(PG-紫杉醇,聚谷氨酸紫杉醇(paclitaxel poliglumex),CT-2103,XYOTAX,由Cell Therapeutic销售)、肿瘤活化的前药(TAP)、ANG105(血管肽素-2结合于三个紫杉醇分子,由ImmunoGen销售)、紫杉醇-EC-1(结合于erbB2识别肽EC-1的紫杉醇;参见Li等,Biopolymers(2007)87:225-230)和葡萄糖缀合的紫杉醇(例如丁二酸2′-紫杉醇酯甲酯2-吡喃葡萄糖基酯,参见Liu等,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters(2007)17:617-620)。

[0462] 用于治疗癌症的示例性RNAi和反义RNA药剂包括但不限于CALAA-01、siG12D LODER(局部药物溶出器(Local Drug EluteR))和ALN-VSP02。

[0463] 其他癌症治疗剂包括但不限于细胞因子(例如阿地白介素(aldesleukin)(IL-2,白介素-2,PROLEUKIN®)、α干扰素(IFN-α,干扰素α,INTRON®A(干扰素α-2b)、ROFERON-A®(干扰素α-2a))、阿法依伯汀(Epoetin alfa)(PROCRIT®)、非格司亭(filgrastim)(G-CSF,粒细胞集落刺激因子,NEUPOGEN®)、GM-CSF(粒细胞巨噬细胞集落刺激因子,沙格司亭(sargramostim),LEUKINE™)、IL-11(白介素-11,奥普瑞白介素

(oprelvekin)，NEUMEGA®)、干扰素α-2b(PEG缀合物)(PEG干扰素，PEG-INTRON™)和培非格司亭(pegfilgrastim)(NEULASTA™))、激素治疗剂(例如胺鲁米特(aminoglutethimide)(CYTADREN®)、阿那曲唑(anastrozole)(ARIMIDEX®)、比卡鲁胺(bicalutamide)(CASODEX®)、依西美坦(exemestane)(AROMASIN®)、氟羟甲睾酮(fluoxymesterone)(HALOTESTIN®)、氟他胺(flutamide)(EULEXIN®)、氟维司群(fulvestrant)(FASLODEX®)、戈舍瑞林(goserelin)(ZOLADEX®)、来曲唑(letrozole)(FEMARA®)、亮脯利特(leuprolide)(ELIGARDT™，LUPRON® ，LUPRON DEPOT® ，VIADURT™)、甲地孕酮(megestrol)(乙酸甲地孕酮，MEGACE®)、尼鲁米特(nilutamide)(ANANDRON® ， NILANDRON®)、奥曲肽(octreotide)(乙酸奥曲肽，SANDOSTATIN®，SANDOSTATINLAR®)、雷洛昔芬(raloxifene)(EVISTA®)、罗米司亭(romiplostim)(NPLATE®)、他莫昔芬(tamoxifen)(NOVALDEX®)和托瑞米芬(toremifene)(FARESTON®))、磷酸脂酶A2抑制剂(例如阿那格雷(anagrelide)(AGRYLIN®))、生物应答调节剂(例如BCG(THERACYS®， TICE®)和阿法达贝泊汀(Darbepoetin alfa)(ARANESP®))、靶向治疗剂(例如硼替佐米(bortezomib)(VELCADE®) 、达沙替尼(dasatinib)(SPRYCEL™)、地尼白介素-2(denileukin diftitox)(ONTAK®)、埃罗替尼(erlotinib)(TARCEVA®)、依维莫司(everolimus)(AFINITOR®)、吉非替尼(gefitinib)(IRESSA®)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)(STI-571，GLEEVEC™)、拉帕替尼(lapatinib)(TYKERB®)、索拉非尼(sorafenib)(NEXAVAR®)和SU11248(舒尼替尼(sunitinib)，SUTENT®))、免疫调节剂和抗血管生成剂(例如CC-5013(来那度胺(lenalidomide)，REVLIMID®)和沙利度胺(thalidomide)(THALOMID®))、糖皮质类固醇(例如可的松(cortisone)(氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松丁二酸钠、ALA-CORT®、HYDROCORT ACETATE®、磷酸氢可酮LANACORT®、SOLU-CORTEF®)、地卡特隆(decadron)(地塞米松(dexamethasone)、乙酸地塞米松(dexamethasone acetate)、地塞米松磷酸钠、DEXASONE®、DIODEX® 、 HEXADROL® 、 MAXIDEX®)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)(6-甲基泼尼松龙、乙酸甲基泼尼松龙、甲基泼尼松龙丁二酸酸钠、DURALONE®、MEDRALONE®、MEDROL®、M-PREDNISOL®、SOLU-MEDROL®)、泼尼松龙(prednisolone)(DELTA-CORTEF®、 ORAPRED®、 PEDIAPRED®、 PRELONE®)和泼尼松(prednisone)(DELTASONE®、 LIQUID PRED®、 METICORTEN®、ORASONE®))、和双膦酸盐(例如帕米膦酸盐(pamidronate)(AREDIA®)和唑来膦酸(zoledronic acid)(ZOMETA®))。

[0464] 在一些实施方案中，多特异性分子与酪氨酸激酶抑制剂(例如受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂)组合使用。示例性酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于表皮生长因子(EGF)途径抑制剂(例如表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂)、血管内皮生长因子(VEGF)途径抑制剂(例如针对VEGF的抗体、VEGF陷阱(VEGF trap)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂(例如

VEGFR-1抑制剂、VEGFR-2抑制剂、VEGFR-3抑制剂))、血小板源性生长因子(PDGF)途径抑制剂(例如血小板源性生长因子受体(PDGFR)抑制剂(例如PDGFR-β抑制剂))、RAF-1抑制剂、KIT抑制剂和RET抑制剂。在一些实施方案中,与AHCM药剂组合使用的抗癌剂选自由以下组成的组:阿西替尼(axitinib)(AG013736)、博舒替尼(bosutinib)(SKI-606)、西地尼布(cediranib)(RECENTIN™,AZD2171)、达沙替尼(dasatinib)(SPRYCEL®,BMS-354825)、埃罗替尼(erlotinib)(TARCEVA®)、吉非替尼(gefitinib)(IRESSA®)、伊马替尼(imatinib)(Gleevec®,CGP57148B,STI-571)、拉帕替尼(lapatinib)(TYKERB®, TYVERB®)、来他替尼(lestaurtinib)(CEP-701)、来那替尼(neratinib)(HKI-272)、尼罗替尼(nilotinib)(TASIGNA®)、司马沙尼(semaxanib)(司马沙尼,SU5416)、舒尼替尼(sunitinib)(SUTENT®,SU11248)、托西尼布(toceranib)(PALLADIA®)、凡德他尼(vandetanib)(ZACTIMA®,ZD6474)、瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787,PTK/ZK)、曲妥珠单抗(trastuzumab)(HERCEPTIN®)、贝伐单抗(bevacizumab)(AVASTIN®) 、利妥昔单抗(rituximab)(RITUXAN®)、西妥昔单抗(cetuximab)(ERBITUX®)、帕尼单抗(panitumumab)(VECTIBIX®)、雷珠单抗(ranibizumab)(Lucentis®)、尼罗替尼(nilotinib)(TASIGNA®)、索拉非尼(sorafenib)(NEXAVAR®)、阿来珠单抗(alemtuzumab)(CAMPATH®)、奥佐米星吉妥单抗(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG®)、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、乳酸多韦替尼(dovitinib lactate)(TKI258,CHIR-258)、BIBW 2992(TOVOK™)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120(VARGATEF®)、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、替肟扎尼(tivozanib)(AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647、XL228、AEE788、AG-490、AST-6、BMS-599626、CUDC-101、PD153035、培利替尼(pelitinib)(EKB-569)、凡德他尼(vandetanib)(扎替玛(zactima))、WZ3146、WZ4002、WZ8040、ABT-869(linifanib)、AEE788、AP24534(泊那替尼(ponatinib))、AV-951(替肟扎尼)、阿西替尼(axitinib)、BAY 73-4506(瑞戈非尼(regorafenib))、丙氨酸布立尼布(brivanib alaninate)(BMS-582664)、布立尼布(BMS-540215)、西地尼布(cediranib)(AZD2171)、CHIR-258(多韦替尼(dovitinib))、CP 673451、CYC116、E7080、Ki8751、马赛替尼(masitinib)(AB1010)、MGCD-265、二磷酸莫替沙尼(motesanib diphosphate)(AMG-706)、MP-470、OSI-930、盐酸帕唑帕尼(Pazopanib Hydrochloride)、PD173074、甲苯磺酸索拉非尼(Bay 43-9006)、SU 5402、TSU-68(SU6668)、瓦他拉尼(vatalanib)、XL880(GSK1363089,EXEL-2880)。所选酪氨酸激酶抑制剂选自舒尼替尼、埃罗替尼、吉非替尼或索拉非尼。在一个实施方案中,酪氨酸激酶抑制剂是舒尼替尼。

[0465] 在一个实施方案中,多特异性分子与以下中的一者或多者组合施用:抗血管生成剂或血管靶向剂或血管破坏剂。示例性抗血管生成剂包括但不限于VEGF抑制剂(例如抗VEGF抗体,例如贝伐单抗);VEGF受体抑制剂(例如伊曲康唑(itraconazole));内皮细胞的细胞增殖和/或迁移的抑制剂(例如羧基酰胺基三唑(carboxyamidotriazole)、TNP-470);血管生成刺激物的抑制剂(例如苏拉明(suramin))以及其他抗血管生成剂。血管靶向剂

(VTA)或血管破坏剂(VDA)被设计来损害癌肿瘤的血管结构(血管),从而导致中心性坏死(综述于例如Thorpe,P.E.(2004)Clin.Cancer Res.第10卷:415-427页中)。VTA可为小分子。示例性小分子VTA包括但不限于微管去稳性药物(例如考布他汀A-4磷酸二钠(combretastatinA-4disodiumphosphate,CA4P)、ZD6126、AVE8062、Oxi 4503);和伐地美扎(vadimezan)(ASA404)。

[0466] 免疫检查点抑制剂

[0467] 在其他实施方案中,本文所述的方法包括与多特异性分子组合使用免疫检查点抑制剂。方法可在体内用于治疗方案中。

[0468] 在各实施方案中,免疫检查点抑制剂抑制检查点分子。示例性检查点分子包括但不限于CTLA4、PD1、PD-L1、PD-L2、TIM3、LAG3、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3(CD276)、B7-H4(VTCN1)、HVEM(TNFRSF14或CD270)、BTLA、KIR、I类MHC、II类MHC、GAL9、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1和A2aR。参见例如以引用的方式并入本文的Pardoll.Nat.Rev.Cancer 12.4(2012):252-64。

[0469] 在各实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂,例如抗PD-1抗体诸如纳武单抗(Nivolumab)、帕博利珠单抗(Pembrolizumab)或匹迪珠单抗(Pidilizumab)。纳武单抗(也称为MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538或BMS-936558)是一种特异性抑制PD1的完全人IgG4单克隆抗体。参见例如US 8,008,449和WO2006/121168。帕博利珠单抗(也称为兰罗利珠单抗(Lambrolizumab)、MK-3475、MK03475、SCH-900475或KEYTRUDA®;Merck)是一种结合PD-1的人源化IgG4单克隆抗体。参见例如Hamid,O.等(2013)New England Journal of Medicine 369(2):134-44,US 8,354,509以及WO2009/114335。匹迪珠单抗(也称为CT-011或Cure Tech)是一种结合PD1的人源化IgG1k单克隆抗体。参见例如WO2009/101611。在一个实施方案中,PD-1的抑制剂是具有与纳武单抗、帕博利珠单抗或匹迪珠单抗的序列大致上同一或类似的序列,例如与纳武单抗、帕博利珠单抗或匹迪珠单抗的序列具有至少85%、90%、95%同一性或更高同一性的序列的抗体分子。额外抗PD1抗体例如AMP 514(Amplimmune)例如描述于US 8,609,089、US 2010028330和/或US 20120114649中。

[0470] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂是免疫粘附素,例如包含PD-1配体(例如PD-L1或PD-L2)的细胞外/PD-1结合部分融合于恒定区(例如免疫球蛋白的Fc区)的免疫粘附素。在各实施方案中,PD-1抑制剂是AMP-224(B7-DCIg,例如描述于WO2011/066342和WO2010/027827中),其是一种阻断B7-H1与PD-1之间的相互作用的PD-L2 Fc融合可溶性受体。

[0471] 在各实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂,例如抗体分子。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂是YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体是MSB0010718C(也称为A09-246-2;Merck Serono),其是结合PD-L1的单克隆抗体。示例性人源化抗PD-L1抗体例如描述于WO2013/079174中。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体,例如YW243.55.S70。YW243.55.S70抗体例如描述于WO 2010/077634中。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是MDX-1105(也称为BMS-936559),其例如描述于WO2007/005874中。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是MDPL3280A(Genentech/Roche),其是一种针对PD-L1的人Fc优化的IgG1单克隆抗体。参见例如美国专利号:7,943,743和美国公布号:20120039906。在一个实施方案中,PD-L1的抑制剂是具有与YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105的序列大致上同一或类似

的序列，例如与YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105的序列具有至少85％、90％、95％同一性或更高同一性的序列的抗体分子。

[0472] 在各实施方案中，免疫检查点抑制剂是PD-L2抑制剂，例如AMP-224(其是一种阻断PD1与B7-H1之间的相互作用的PD-L2 Fc融合可溶性受体)。参见例如WO2010/027827和WO2011/066342。

[0473] 在一个实施方案中，免疫检查点抑制剂是LAG-3抑制剂，例如抗LAG-3抗体分子。在各实施方案中，抗LAG-3抗体是BMS-986016(也称为BMS986016;Bristol-Myers Squibb)。BMS-986016和其他人源化抗LAG-3抗体例如描述于US2011/0150892、WO2010/019570和WO2014/008218中。

[0474] 在各实施方案中，免疫检查点抑制剂是TIM-3抑制剂，例如抗TIM3抗体分子，例如描述于美国专利号:8,552,156、WO 2011/155607、EP 2581113和美国公布号:2014/044728中。

[0475] 在各实施方案中，免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂，例如抗CTLA-4抗体分子。示例性抗CTLA4抗体包括曲美木单抗(来自Pfizer的IgG2单克隆抗体，先前称为替西木单抗、CP-675,206)；和易普利单抗(也称为MDX-010,CAS号477202-00-9)。其他示例性抗CTLA-4抗体例如描述于美国专利号5,811,097中。

[0476] 实施例

[0477] 以下实施例意图具有说明性，并且无论如何都不意图具有限制性。

[0478] 方法

[0479] 1.构建NanoBiT构建体的质粒。

[0480] 将编码蛋白质序列的DNA针对在灰仓鼠(Cricetulus griseus)中表达加以优化，合成，并且使用Gateway克隆来克隆至pcDNA3.4-TOPO(Life Technologies A14697)中。所用核酸序列显示于表1中。

[0481] 表1.ORF的核酸序列。

[0482]

SEQ ID NO	描述	核酸序列
SEQ ID NO: 1	α-淀粉样蛋白(amyloid)β重链 LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGCTGGTTGAATCTGGTGGCGGAGTGGTGCAGCCTGG CAGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCTGGCTTCGCCTTCTCTTCTTAC GGCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGACTGGAATGGGTCGCCG TGATTTGGTTCGACGGCACCAAGAAGTACTACACCGACTCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAT ACCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGATAGAGGCA TCGGCGCTCGGAGAGGCCCTTACTATATGGATGTGTGGGGCAAGGGCACCAC CGTGACAGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTTTTCCCTCTGGCT CCATCCTCTAAGTCCACCTCTGGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGTCTGGTCA AGGATTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGTGCTCTGAC ATCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCT CTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACA TCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAAGTGGACAAGAGAGTGGA ACCCAAGTCCTGCGGATCTTCTGGCGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGATCT AGCGGCGGAGTGTTCACCCTGGAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCG CCGCCTATAATCTGGACCAGGTTCTGGAACAAGGCGGCGTGTCCTCTCTGCT GCAGAATCTGGCTGTGTCTGTGACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGC GAGAACGCCCTGAAGATCGACATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGT CTGCCGATCAGATGGCTCAGATCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGT GGACGACCACCACTTCAAAGTGATCCTGCCTTACGGCACCCTGGTCATCGAT GGCGTGACCCCAAACATGCTGAACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCG CCGTGTTCGATGGCAAGAAAATCACCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGCAA CAAGATCATCGACGAGCGGCTGATCACCCCTGACGGCTCTATGCTGTTCAGA GTGACCATCAACTCCTAATGA
SEQ ID NO: 2	α-淀粉样蛋白β轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGTCCATCTCCTCCTAC CTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATCTACG CTGCTAGCTCTCTGCAGTCTGGCGTGCCCTCTAGATTTTCCGGCTCTGGCTC TGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGTTCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTCCTACAGCACACCCTTGACCTTTGGCGGAGGCA CCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC

[0483]

		ACCATCCGACGAACAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTC TACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGA CCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCGGATCTTCTGGTGGCGGAGGAAGCGG AGGCGGAGGATCATCTGGCGGAGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAGATC CTGTAATGA
SEQ ID NO: 3	α-淀粉样蛋白β轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGTCCATCTCCTCCTAC CTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATCTACG CTGCTAGCTCTCTGCAGTCTGGCGTGCCCTCTAGATTTTCCGGCTCTGGCTC TGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGTTCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTCCTACAGCACACCCTTGACCTTTGGCGGAGGCA CCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC ACCATCCGACGAACAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTC TACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGA CCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCTAATGA
SEQ ID NO: 4	α-艰难梭菌毒素B重链-LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAAGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGTCCGG CGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAAGGCTCCGGCTACTCCTTCACCTCTTAC TGGATCGGCTGGGTCCGACAGATGCCTGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCA TCTTCTACCCCGGCGACTCCTCTACCAGATACTCCCCTAGCTTTCAGGGCCA AGTGACCATCTCCGCCGACAAGTCTGTGAACACCGCCTACCTGCAGTGGTCC TCTCTGAAGGCCTCTGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGAAGAAGAAACT GGGGCAACGCCTTCGATATCTGGGGCCAGGGAACAATGGTCACCGTGTCCTC TGCTTCCACCAAGGGACCTTCCGTGTTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCT ACCTCTGGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCCTG AGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCACAC ATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTG ACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACC ACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGG ATCTTCCGGTGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGAGTGTTC ACCCTGGAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGG ACCAGGTTCTGGAACAAGGCGGCGTCAGCTCTCTGCTGCAGAATCTGGCTGT GTCTGTGACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCTCTGAAG ATCGACATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGG CTCAGATCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTT CAAAGTGATCCTGCCTTACGGCACCCTGGTCATCGATGGCGTGACCCCAAAC ATGCTGAACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCA AGAAAATCACCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGACGA GCGGCTGATCACCCCTGACGGCTCTATGCTGTTCCGCGTGACCATCAACTCC TAATGA
SEQ ID NO: 5	α-艰难梭菌毒素B轻链-SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGCACATTGTCTCTGAGTCC TGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGCAGAGCTTCCCAGTCCGTGTCCTCTTCC TACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCCCAGACTGCTGATCT

[0484]

		ACGGCGCCTCTTCTAGAGCCACAGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGCTCTGG CTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTAGACTGGAACCCGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGCCAGCAGTATGGCTCCTCTACCTGGACCTTTGGACAGG GCACCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTT CCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATG CCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA CTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCG TGACCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCGGATCTTCTGGTGGCGGAGGATC TGGCGGAGGCGGATCTAGTGGCGGAGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAG ATCCTGTAATGA
SEQ ID NO: 6	α- 艰难梭菌 毒素 B 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGCACATTGTCTCTGAGTCC TGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGCAGAGCTTCCCAGTCCGTGTCCTCTTCC TACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCCCAGACTGCTGATCT ACGGCGCCTCTTCTAGAGCCACAGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGCTCTGG CTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTAGACTGGAACCCGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGCCAGCAGTATGGCTCCTCTACCTGGACCTTTGGACAGG GCACCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTT CCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATG CCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA CTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCG TGACCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCTAATGA
SEQ ID NO: 7	α- 结缔组织 生长因子 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAAGGCCAGTTGGTTCAGTCTGGCGGAGGACTTGTTCACCCTGG CGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCTGGCTCTGGCTTCACCTTCTCCAGCTAC GGCATGCACTGGGTTCGACAGGCCCCTGGAAAAGGACTGGAATGGGTGTCCG GAATCGGCACCGGCGGAGGCACCTATTCTACCGATTCTGTGAAGGGCAGATT CACCATCAGCCGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACATGGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGATTACTACG GCTCCGGCTCTTTCTTCGACTGTTGGGGACAGGGCACACTGGTCACCGTGTC CTCTGCTTCTACCAAGGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAG TCTACCTCTGGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTC CTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCA CACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTC GTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTG CGGATCTTCTGGCGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGATCTAGTGGCGGAGTG TTTACCCTGGAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATC TGGACCAGGTTCTGGAACAAGGCGGCGTCAGCTCTCTGCTGCAGAATCTGGC TGTGTCTGTGACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCCCTG AAGATCGACATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGA TGGCTCAGATCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCA CTTCAAAGTGATCCTGCCTTACGGCACCCTGGTCATCGATGGCGTGACCCCA AACATGCTGAACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACG GCAAGAAAATCACCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGA CGAGCGGCTGATCACCCCTGACGGCTCCATGCTGTTTAGAGTGACCATCAAC TCCTAATGA

[0485]

SEQ ID NO: 8	α-结缔组织生长因子轻链-SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGGCATCTCTAGCTGG CTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGAGAAGGCCCCTAAGAGCCTGATCTACG CTGCCAGTTCTCTGCAGTCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCTGGCTCTGGATC TGGCACCGACTTCACCCTGACAATCTCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTACAACAGCTACCCTCCTACCTTTGGCCAGGGCA CCAAGCTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC ACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTC TACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGA CCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCGGATCTTCTGGTGGCGGAGGATCTGG CGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGCGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAGATC CTGTAATGA
SEQ ID NO: 9	α-结缔组织生长因子轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGGCATCTCTAGCTGG CTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGAGAAGGCCCCTAAGAGCCTGATCTACG CTGCCAGTTCTCTGCAGTCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCTGGCTCTGGATC TGGCACCGACTTCACCCTGACAATCTCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTACAACAGCTACCCTCCTACCTTTGGCCAGGGCA CCAAGCTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC ACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTC TACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGA CCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCTAATGA
SEQ ID NO: 10	α-CSF2重链-LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGG CGCTTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTACTCCTTCACCAACTAC TACATCCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGACAGAGATTGGAGTGGATGGGCT GGATCAACGCCGGCAACGGCAACACCAAGTACTCCCAGAAATTCCAGGGCAG AGTGACCATCACCAGAGACACCTCTGCCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCC AGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGTGCGGAGACAGCGGT TCCCCTACTACTTTGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTC TGCTTCTACAAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCTCTAAATCC ACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCTG AGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGTGCTCTGACATCCGGCGTGCACAC CTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTG ACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACC ACAAGCCTTCTAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGG ATCTTCTGGTGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGATCTAGTGGCGGAGTGTTC ACCCTGGAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGG ACCAGGTTCTGGAACAAGGCGGGGTGTCCTCTCTGCTGCAGAATCTGGCTGT GTCTGTGACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCCCTGAAG ATCGACATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGG CTCAGATCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTT CAAAGTGATCCTGCCTTACGGCACCCTCGTGATCGATGGCGTGACCCCAAAC

[0486]

		ATGCTGAACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCA AGAAAATCACCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGAAACAAGATCATCGACGA GCGGCTGATCACCCCTGACGGCTCTATGCTGTTTAGAGTGACAATCAACTCC TAATGA
SEQ ID NO: 11	α-CSF2 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACATTGTCTGTGTCTCC CGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGTAGAGCTTCTCAGTCCGTGGGCACCAAC GTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGACAGGCCCCTCGGGTGCTGATCTACT CTACCTCTTCTAGAGCCACCGGCATCACCGACAGATTCTCTGGCTCTGGATC TGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGACTGGAACCTGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGTTCAACAAGTCCCCTCTGACCTTTGGCGGAGGCA CCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC ACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTC TACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGA CCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCGGATCTTCTGGTGGCGGAGGAAGCGG AGGCGGAGGATCATCTGGCGGAGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAGATC CTGTAATGA
SEQ ID NO: 12	α-CSF2 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACATTGTCTGTGTCTCC CGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGTAGAGCTTCTCAGTCCGTGGGCACCAAC GTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGACAGGCCCCTCGGGTGCTGATCTACT CTACCTCTTCTAGAGCCACCGGCATCACCGACAGATTCTCTGGCTCTGGATC TGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGACTGGAACCTGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGTTCAACAAGTCCCCTCTGACCTTTGGCGGAGGCA CCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC ACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTC TACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGA CCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCTAATGA
SEQ ID NO: 13	α-CTLA4 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTGCAGCCTGG CAGATCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTAC ACCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGATTGGAGTGGGTCACCT TCATCTCTTACGACGGCAACAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGTGCTAGAACCGGCTGGC TGGGCCCCTTTGATTATTGGGGACAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGC TTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACC TCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGC CTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCACACATT TCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACC GTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACA AGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCCTGCGGATC TTCTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGTAGTTCAGGCGGAGTGTTCACC CTGGAAGATTTCGTCGGCGACTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGGACC AGGTGCTGGAACAAGGCGGCGTTAGTTCCCTGCTGCAGAACCTGGCTGTGTC

[0487]

		TGTGACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGGAGCGGCGAGAACGCCCTGAAGATC GATATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGAGCGCCGATCAGATGGCTC AGATCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTTCAA AGTGATCCTGCCTTACGGCACCCTCGTGATCGATGGCGTGACCCCAAACATG CTGAACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCAAGA AAATCACCGTGACCGGCACACTGTGGAATGGCAACAAGATCATCGACGAGCG GCTGATCACCCCTGACGGCTCCATGCTGTTCAGAGTGACCATCAACAGCTGA TGA
SEQ ID NO: 14	α-CTLA4 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGCACATTGTCTCTGAGTCC TGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGCAGAGCTTCCCAGTCCGTGGGATCTTCC TACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCCCAGACTGCTGATCT ACGGCGCCTTTTCTAGAGCCACAGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGCTCTGG CTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTAGACTGGAACCCGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGCCAGCAGTATGGCTCCTCTCCTTGGACCTTTGGACAGG GCACCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTT CCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATG CCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA CTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCG TGACCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCGGATCTTCTGGTGGCGGAGGATC TGGCGGAGGCGGATCTAGTGGCGGAGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAG ATCCTGTAATGA
SEQ ID NO: 15	α-CTLA4 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGCACACTGTCACTGTCTCC AGGCGAGAGAGCTACCCTGTCCTGTAGAGCCTCTCAGTCCGTGGGCTCCTCT TACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTAGACTGTTGATCT ACGGCGCCTTCTCCAGAGCCACAGGCATCCCTGATAGATTCTCCGGCTCTGG CTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGACTGGAACCCGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGTCAGCAGTACGGCTCCTCTCCTTGGACCTTTGGCCAGG GCACCAAGGTGGAAATCAAGCGGACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTT CCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATG CCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA CAGCACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTG TGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGCTGATGA
SEQ ID NO: 16	α-IFN 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAAGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGG CGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAAGGCTCCGGCTACATCTTCACCAACTAC TGGATCGCCTGGGTCCGACAGATGCCTGGCAAAGGCCTGGAATCCATGGGCA TCATCTACCCCGGCGACTCCGACATCAGATACAGCCCATCTTTCCAGGGCCA AGTGACCATCTCCGCCGACAAGTCTATCACCACCGCCTACCTGCAGTGGTCC TCTCTGAAGGCCTCTGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGACACGACATCG AGGGCTTCGATTATTGGGGCAGAGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGCTTC TACAAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCTCTAAATCCACCTCT GGCGGAACCGCTGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATTACTTCCCTGAGCCTG TGACCGTGTCTTGGAACTCTGGTGCTCTGACATCCGGCGTGCACACCTTTCC AGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTG CCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGC

[0488]

		CTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGGATCTTC TGGTGGCGGAGGATCTGGCGGAGGCGGATCTAGTGGCGGAGTGTTCACCCTG GAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGGACCAGG TTCTGGAACAAGGCGGCGTCAGCTCTCTGCTGCAGAATCTGGCTGTGTCTGT GACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCTCTGAAGATCGAC ATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGGCTCAGA TCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTTCAAAGT GATCCTGCCTTACGGCACCCTCGTGATCGATGGCGTGACCCCAAACATGCTG AACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCAAGAAAA TCACCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGACGAGCGGCT GATCACCCCTGACGGCTCTATGCTGTTCCGCGTGACCATCAACTCCTAATGA
SEQ ID NO: 17	α-IFN 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGCACATTGTCTCTGAGTCC TGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGCAGAGCTTCCCAGTCCGTGTCCTCTAGC TTCTTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCTCCTAGACTGCTGATCT ACGGCGCCTCTTCTAGAGCCACAGGCATCCCTGATAGACTGTCCGGCTCTGG CTCTGGCACCGACTTTACCCTGACCATCACCAGACTGGAACCCGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGACTCCTCTGCCATCACCTTTGGCCAGG GCACAAGACTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTT CCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATG CCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA CTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCG TGACCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCGGATCTTCTGGTGGCGGAGGATC TGGCGGAGGCGGATCTAGTGGCGGAGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAG ATCCTGTAATGA
SEQ ID NO: 18	α-IFN 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGCACATTGTCTCTGAGTCC TGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGCAGAGCTTCCCAGTCCGTGTCCTCTAGC TTCTTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCTCCTAGACTGCTGATCT ACGGCGCCTCTTCTAGAGCCACAGGCATCCCTGATAGACTGTCCGGCTCTGG CTCTGGCACCGACTTTACCCTGACCATCACCAGACTGGAACCCGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGCCAGCAGTACGACTCCTCTGCCATCACCTTTGGCCAGG GCACAAGACTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTT CCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATG CCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA CTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCG TGACCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCTAATGA
SEQ ID NO: 19	α-IFNα 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGG CGCTTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTACACCTTTACCAGCTAC TCCATCTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGACAAGGATTGGAGTGGATGGGCT GGATCTCCGTGTACAACGGCAACACCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAG AGTGACCATGACCACCGACACCTCTACCTCCACCGCCTACCTGGAACTGAGA TCCCTGAGATCTGACGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCTATCG CTGCTGGCTATTGGGGACAGGGCACACTGGTTACCGTGTCCTCTGCTTCTAC CAAGGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGT GGAACCGCTGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATTACTTCCCTGAGCCTGTGA

[0489]

		CCGTGTCTTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCAGC TGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCT TCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTT CCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGGATCTTCTGG TGGCGGAGGATCTGGCGGCAGGTGGAAGTAGTGGCGGAGTGTTCACCCTGGAA GATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGGACCAGGTTC TGGAACAAGGCGGCGTCAGCTCTCTGCTGCAGAATCTGGCTGTGTCTGTGAC CCCTATCCAGAGAATTGTGCGCTCTGGCGAGAACGCCCTGAAGATCGACATC CACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGGCTCAGATCG AAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTTCAAAGTGAT CCTGCCTTACGGCACCCTGGTCATCGATGGCGTGACCCCAAACATGCTGAAC TACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCAAGAAAATCA CCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGAAACAAGATCATCGACGAGCGGCTGAT CACCCCTGACGGCTCTATGCTGTTCCGCGTGACCATCAACTCCTAATGA
SEQ ID NO: 20	α-IFNα 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGCACATTGTCTCTGAGTCC TGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGCAGAGCTTCCCAGTCCGTGTCCTCTACC TACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCCCAGACTGCTGATCT ACGGCGCCTCTTCTAGAGCCACAGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGCTCTGG CTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTAGACTGGAACCCGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGCCAGCAGTATGGCTCCTCTCCTCGGACCTTTGGACAGG GCACCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTT CCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATG CCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA CTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCG TGACCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCGGATCTTCTGGTGGCGGAGGATC TGGCGGAGGCGGATCTAGTGGCGGAGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAG ATCCTGTAATGA
SEQ ID NO: 21	α-IFNα 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGCACATTGTCTCTGAGTCC TGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGCAGAGCTTCCCAGTCCGTGTCCTCTACC TACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCCCAGACTGCTGATCT ACGGCGCCTCTTCTAGAGCCACAGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGCTCTGG CTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTAGACTGGAACCCGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGCCAGCAGTATGGCTCCTCTCCTCGGACCTTTGGACAGG GCACCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTT CCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATG CCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA CTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCG TGACCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCTAATGA
SEQ ID NO: 22	α-IGF1R 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCCAGGTCCAGCTGCAAGAATCTGGCCCTGGACTGGTCAAGCCTTC TGGCACCCTGTCTCTGACATGTGCTGTGTCCGGCGGCTCCATCTCCTCCTCT AATTGGTGGTCTTGGGTCCGACAGCCTCCTGGCAAAGGACTGGAATGGATCG GCGAGATCTACCACTCCGGCTCCACCAACTACAACCCCAGCCTGAAGTCCAG AGTGACCATCTCCGTGGACAAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGTCC TCTGTGACCGCTGCCGATACCGCCGTGTACTACTGTGCTAGATGGACCGGCA

[0490]

		GAACCGACGCCTTTGATATCTGGGGCCAGGGCACAATGGTCACCGTGTCCTC TGCTTCTACCAAGGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCT ACCTCTGGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCCTG AGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCACAC ATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCTAGCGGCCTGTACTCTCTGTCTAGCGTCGTG ACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACC ACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGG ATCTTCTGGTGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGAGTGTTC ACCCTGGAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGG ACCAGGTTCTGGAACAAGGCGGCGTCAGCTCTCTGCTGCAGAATCTCGCTGT GTCTGTGACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCCCTGAAG ATCGACATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGG CTCAGATCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTT CAAAGTGATCCTGCCTTACGGCACCCTGGTCATCGATGGCGTGACCCCAAAC ATGCTGAACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCA AGAAAATCACCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGACGA GCGGCTGATCACCCCTGACGGCTCTATGCTGTTCCGCGTGACCATCAACTCC TAATGA
SEQ ID NO: 23	α-IGF1R 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTCTGTCTCTGCCTGTGACACC TGGCGAGCCTGCCTCCATCTCTTGCAGATCTTCTCAGTCCCTGCTGCACTCC AACGGCTACAACTACCTGGACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCTCCAC AGCTGCTGATCTACCTGGGCTCTAACAGAGCCTCTGGCGTGCCCGATAGATT CTCTGGCTCTGGATCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCAGAGTGGAA GCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGGGCACCCACTGGCCTCTGA CCTTTGGACAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTC CGTGTTCATCTTCCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCT GTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGA AGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCA GGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAG GCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGAC TGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCGGATCTTCTGG TGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGCGTGACCGGCTACAGA CTGTTCGAAGAGATCCTGTAATGA
SEQ ID NO: 24	α-IGF1R 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGACGTCGTGATGACCCAGTCTCCTCTGTCTCTGCCTGTGACACC TGGCGAGCCTGCCTCCATCTCTTGCAGATCTTCTCAGTCCCTGCTGCACTCC AACGGCTACAACTACCTGGACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCCAGTCTCCAC AGCTGCTGATCTACCTGGGCTCTAACAGAGCCTCTGGCGTGCCCGATAGATT CTCTGGCTCTGGATCTGGCACCGACTTCACCCTGAAGATCTCCAGAGTGGAA GCCGAGGACGTGGGCGTGTACTACTGTATGCAGGGCACCCACTGGCCTCTGA CCTTTGGACAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTC CGTGTTCATCTTCCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCT GTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGA AGGTGGACAATGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCA GGACTCCAAGGACTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAG GCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGAC TGTCTAGCCCCGTGACCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCTAATGA
SEQ ID NO:	α-IGF1R 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAAGTGCAGTTGTTGCAGTCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGG CGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCATGTTCAGCAGATAC

[0491]

25		CCTATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGACTGGAATGGGTCGGAT CTATCTCTGGCAGTGGCGGCGCTACCCCTTACGCTGATTCTGTGAAGGGCAG ATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGACTTCTATC AGATCCTGACCGGCAACGCCTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACAACCGTGAC CGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCC AGCAAGTCTACCTCTGGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATT ACTTTCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGG CGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCC TCTGTCGTGACAGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAA GTCTTGCGGATCTTCTGGTGGCGGTGGAAGTGGCGGAGGTGGAAGTTCAGGC GGAGTGTTCACCCTGGAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCT ATAATCTGGACCAGGTTCTGGAACAAGGCGGCGTTAGCTCTCTGCTGCAGAA TCTGGCTGTGTCTGTGACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAAC GCCCTGAAGATCGACATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCG ATCAGATGGCTCAGATCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGA CCACCACTTCAAAGTGATCCTGCCTTACGGCACCCTGGTCATCGATGGCGTG ACCCCAAACATGCTGAACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGT TCGACGGCAAGAAAATCACCGTGACAGGCACCCTGTGGAACGGCAACAAGAT CATCGACGAGCGGCTGATCACCCCTGACGGCTCTATGCTGTTCAGAGTGACC ATCAACTCCTAATGA
SEQ ID NO: 26	α-IGF1R 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCAAGCTCTCTGTCTGCCTCTCT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGGCATCTCCTCCTAC CTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATCTACG CTAAGTCTACCCTGCAGTCCGGCGTGCCCTCTAGATTTTCTGGCTCTGGATC TGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGTTCTCTGCAGCCTGAGGACTCCGCC ACCTACTACTGTCAGCAGTACTGGACCTTTCCTCTGACCTTCGGCGGAGGCA CCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC ACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC TGCAGAGCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTC TACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGA CCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCGGATCTTCTGGCGGCGGAGGAAGCGG AGGCGGAGGATCTAGCGGCGGAGTTACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAGATC CTGTAATGA
SEQ ID NO: 27	α-IGF1R 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACCGGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCAGCCT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGGCATCTCCTCCTAC CTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATCTACG CCAAGAGCACACTGCAGTCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTC TGGCACCGACTTTACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGCCTGAGGACTCCGCC ACCTACTACTGTCAGCAGTACTGGACCTTTCCACTGACCTTCGGCGGAGGCA CCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC ACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAAGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCTC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAG CACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGA

[0492]

		CCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGCTGATGA
SEQ ID NO: 28	α-IGF1R 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAAGTGCAGTTGGTTCAGTCTGGCGGAGGACTGGTTAAGCCTGG CGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCTGGCTTCACCTTCTCTAGCTTT GCCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGCCTGGAATGGATCTCCG TGATCGATACCAGAGGCGCCACCTACTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAGATT CACCATCTCTCGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGACTGGGCAACTTCT ACTACGGCATGGATGTGTGGGGCCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCTGC TTCTACCAAGGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACC TCTGGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCCTGAGC CTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACATT TCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACC GTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACA AGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGGATC TTCTGGTGGCGGTGGAAGCGGAGGCGGAGGATCTAGTGGCGGAGTGTTCACC CTGGAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGGACC AGGTTCTGGAACAAGGCGGCGTCAGCTCTCTGCTGCAGAATCTGGCTGTGTC TGTGACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCCCTGAAGATC GACATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGGCTC AGATCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTTCAA AGTGATCCTGCCTTACGGCACCCTGGTCATCGATGGCGTGACCCCAAACATG CTGAACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCAAGA AAATCACCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGACGAGCG GCTGATCACCCCTGACGGCTCCATGCTGTTTAGAGTGACCATCAACTCCTAA TGA
SEQ ID NO: 29	α-IGF1R 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGCACATTGTCTGTGTCTCC CGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGTAGAGCTTCCCAGTCCATCGGCTCCAGC CTGCACTGGTATCAGCAGAAACCTGGACAGGCCCCTCGGCTGCTGATTAAGT ACGCCTCTCAGTCCCTGTCTGGCATCCCTGACAGATTCTCTGGCTCTGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACAATCTCTAGACTGGAACCCGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCACCAGTCTAGCAGACTGCCTCACACCTTTGGCCAGGGCA CCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC ACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTC TACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGA CCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCGGATCTTCTGGTGGCGGAGGATCTGG CGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGCGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAGATC CTGTAATGA
SEQ ID NO: 30	α-IGF1R 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGCACATTGTCTGTGTCTCC CGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGTAGAGCTTCCCAGTCCATCGGCTCCAGC CTGCACTGGTATCAGCAGAAACCTGGACAGGCCCCTCGGCTGCTGATTAAGT ACGCCTCTCAGTCCCTGTCTGGCATCCCTGACAGATTCTCTGGCTCTGGCTC CGGCACCGACTTCACCCTGACAATCTCTAGACTGGAACCCGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCACCAGTCTAGCAGACTGCCTCACACCTTTGGCCAGGGCA CCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC ACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG

[0493]

		AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTC TACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGA CCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCTAATGA
SEQ ID NO: 31	α-IGF1R 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACCGGACAGGTGGAACTGGTTGAATCTGGTGGCGGAGTGGTGCAGCCTGG CAGATCTCAGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCTGGCTTCACCTTCTCCTCTTAC GGCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGACTGGAATGGGTCGCCA TCATTTGGTTCGACGGCTCCTCTACCTACTACGCCGATTCTGTGCGGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCCGAGGATACCGCCGTGTACTTCTGTGCCAGAGAGCTGGGGA GAAGATACTTCGATCTGTGGGGCAGAGGCACCCTGGTGTCTGTGTCCTCTGC TTCTACCAAGGGACCCAGCGTTTTCCCTCTGGCTCCATCCTCTAAGTCCACC TCTGGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATTACTTCCCTGAGC CTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGTGCTCTGACATCCGGCGTGCACACCTT TCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACC GTGCCTTCTTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACA AGCCTTCCAACACCAAAGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGGATC TTCTGGCGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGATCTAGCGGCGGAGTGTTCACC CTGGAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGGACC AGGTTCTGGAACAAGGCGGCGTGTCCTCTCTGCTGCAGAATCTGGCTGTGTC TGTGACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCCCTGAAGATC GACATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGGCCC AGATTGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTTCAA AGTGATCCTGCCTTACGGCACCCTCGTGATCGATGGCGTGACCCCAAACATG CTGAACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGATGGCAAGA AAATCACCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGACGAGCG GCTGATCACCCCTGACGGCTCTATGCTGTTCAGAGTGACCATCAACTCCTAA TGA
SEQ ID NO: 32	α-IGF1R 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACATTGTCTCTGAGTCC TGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGCAGAGCTTCCCAGTCCGTGTCCTCCTAC CTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGACAGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACG ATGCTTCTAAGAGAGCCACAGGCATCCCCGCCAGATTTTCTGGCTCTGGATC TGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGAGATCCAAGTGGCCTCCTTGGACCTTTGGACAGG GCACCAAGGTGGAATCTAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTT CCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATG CCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA CTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCG TGACCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCGGATCTTCTGGTGGCGGAGGATC TGGCGGAGGCGGATCTAGTGGCGGAGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAG ATCCTGTAATGA
SEQ ID NO: 33	α-IGF1R 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACATTGTCTCTGAGTCC TGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGCAGAGCTTCCCAGTCCGTGTCCTCCTAC CTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGACAGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACG ATGCTTCTAAGAGAGCCACAGGCATCCCCGCCAGATTTTCTGGCTCTGGATC

[0494]

		TGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGAGATCCAAGTGGCCTCCTTGGACCTTTGGACAGG GCACCAAGGTGGAATCTAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTT CCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATG CCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA CTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCG TGACCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCTAATGA
SEQ ID NO: 34	α-IL6R 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGGTGCAGTTGGTTGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGG CAGATCTCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCAGATTCACCTTCGACGATTAC GCCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGATTGGAGTGGGTGTCCG GCATCTCCTGGAACTCTGGCAGAATCGGCTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAG ATTCACAATCTCCCGGGACAACGCCGAGAACTCCCTGTTCCTGCAGATGAAT GGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCTCTGTACTATTGCGCCAAGGGCAGAGACT CCTTCGATATCTGGGGCCAGGGCACCATGGTCACCGTGTCCTCTGCTTCTAC CAAGGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGT GGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCCTGAGCCTGTGA CCGTGTCTTGGAACTCCGGTGCTCTGACATCCGGCGTGCACACATTTCCAGC TGTGCTGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCT TCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTT CCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGGATCTTCTGG TGGCGGTGGAAGCGGAGGCGGAGGATCTAGTGGCGGAGTGTTCACCCTGGAA GATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGGACCAGGTTC TGGAACAAGGCGGCGTCAGCTCTCTGCTGCAGAATCTGGCTGTGTCTGTGAC CCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCCCTGAAGATCGACATC CACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGGCTCAGATCG AAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTTCAAAGTGAT CCTGCCTTACGGCACCCTGGTCATCGATGGCGTGACCCCAAACATGCTGAAC TACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCAAGAAAATCA CCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGACGAGCGGCTGAT CACCCCTGACGGCTCTATGCTGTTCAGAGTGACCATCAACTCCTAATGA
SEQ ID NO: 35	α-IL6R 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTGTGTCTGCCTCTGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGGCATCTCTAGCTGG CTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACG GCGCCTCTTCTCTGGAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTC TGGCACCGACTTTACCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCC TCTTACTACTGCCAGCAGGCCAACAGCTTCCCCTATACCTTTGGCCAGGGCA CCAAGCTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC ACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTC TACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGA CCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCGGATCTTCTGGTGGCGGAGGATCTGG CGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGCGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAGATC CTGTAATGA
SEQ ID	α-IL6R 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTGTGTCTGCCTCTGT

[0495]

NO: 36		GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCTCTCAGGGCATCTCTAGCTGG CTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGAAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTACG GCGCCTCTTCTCTGGAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTC TGGCACCGACTTTACCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCC TCTTACTACTGCCAGCAGGCCAACAGCTTCCCCTATACCTTTGGCCAGGGCA CCAAGCTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC ACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTC TACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGA CCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCTAATGA
SEQ ID NO: 37	α-LINGO-1 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGGTGCAGTTGTTGGAATCTGGCGGAGGATTGGTGCAGCCTGG CGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCTGGCTTCACCTTCTCCGCCTAT GAGATGAAGTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCCG TGATTGGCCCTTCTGGCGGCTTTACCTTTTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCACCGAGGGCGACA ACGACGCCTTTGATATTTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCTGC TTCTACAAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCTCTAAATCCACC TCTGGCGGAACCGCTGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATTACTTCCCTGAGC CTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGTGCTCTGACATCCGGCGTGCACACCTT TCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACA GTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACA AGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGGATC TTCCGGCGGAGGTGGAAGTGGCGGAGGCGGATCAAGCGGCGGAGTGTTCACA CTGGAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGGACC AGGTTCTGGAACAAGGCGGCGTTAGCTCTCTGCTGCAGAATCTGGCTGTGTC TGTGACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCCCTGAAGATC GACATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGGCTC AGATCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTTCAA AGTGATCCTGCCTTACGGCACCCTGGTCATCGATGGCGTGACCCCAAACATG CTGAACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCAAGA AAATCACCGTGACAGGCACCCTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGACGAGCG GCTGATCACCCCTGACGGCTCTATGCTGTTCAGAGTGACCATCAACTCCTAA TGA
SEQ ID NO: 38	α-LINGO-1 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGATATCCAGATGACCCAGTCTCCTGCCACATTGTCTCTGAGTCC TGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGCAGAGCTTCCCAGTCCGTGTCCTCCTAC CTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGACAGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACG ATGCCTCTAATAGAGCCACAGGCATCCCCGCCAGATTCTCTGGCTCTGGATC TGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGAGATCCAACTGGCCTATGTACACCTTCGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTT CCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATG CCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA CTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCG TGACCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCGGATCTTCTGGTGGCGGAGGAAG

[0496]

		CGGAGGCGGAGGATCATCTGGCGGAGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAG ATCCTGTAATGA
SEQ ID NO: 39	α-LINGO-1 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGATATCCAGATGACCCAGTCTCCTGCCACATTGTCTCTGAGTCC TGGCGAGAGAGCTACCCTGTCTTGCAGAGCTTCCCAGTCCGTGTCCTCCTAC CTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCTGGACAGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACG ATGCCTCTAATAGAGCCACAGGCATCCCCGCCAGATTCTCTGGCTCTGGATC TGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCTAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGAGATCCAACTGGCCTATGTACACCTTCGGCCAGG GCACCAAGCTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTT CCCACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATG CCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA CTCTACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCG TGACCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCTAATGA
SEQ ID NO: 40	α-神经纤毛蛋白1 (neuropilin 1) 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGGTGCAGTTGGTTGAATCTGGCGGAGGATTGGTGCAGCCTGG CGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTAC GCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGATTGGAGTGGGTGTCCC AGATTTCTCCCGCTGGCGGCTACACCAACTACGCCGATTCTGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCCGCCGACACCTCCAAGAACACCGCCTACCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCTGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGCTAGAGGCGAGCTGC CCTACTACCGGATGTCCAAAGTGATGGATGTGTGGGGCCAGGGCACACTGGT TACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCT TCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGG ATTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTC CGGCGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTG TCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACC CAAGTCTTGCGGATCTTCTGGTGGCGGTGGAAGTGGCGGAGGTGGAAGTTCA GGCGGAGTGTTCACCCTGGAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCG CCTATAATCTGGACCAGGTTCTGGAACAAGGCGGCGTCAGCTCTCTGCTGCA GAATCTGGCTGTGTCTGTGACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAG AACGCCCTGAAGATCGACATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTG CCGATCAGATGGCTCAGATCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGA CGACCACCACTTCAAAGTGATCCTGCCTTACGGCACCCTGGTCATCGATGGC GTGACCCCAAACATGCTGAACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCG TGTTCGACGGCAAGAAAATCACCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGCAACAA GATCATCGACGAGCGGCTGATCACCCCTGACGGCTCTATGCTGTTCAGAGTG ACCATCAACTCCTAATGA
SEQ ID NO: 41	α-神经纤毛蛋白1轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGTACTTCTCCTCCTAC CTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATCTACG GCGCCTCTTCTAGAGCCTCTGGCGTGCCATCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTC TGGCACCGACTTTACCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCC ACCTACTACTGTCAGCAGTACCTGGGCTCTCCTCCAACCTTTGGCCAGGGCA CCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC ACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC

[0497]

		TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTC TACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGA CCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCGGATCTTCTGGTGGCGGAGGATCTGG CGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGCGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAGATC CTGTAATGA
SEQ ID NO: 42	α-神经纤毛蛋白1轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCCTCTGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGTACTTCTCCTCCTAC CTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCTCCCAAGCTGCTGATCTACG GCGCCTCTTCTAGAGCCTCTGGCGTGCCATCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTC TGGCACCGACTTTACCCTGACAATCAGCTCCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCC ACCTACTACTGTCAGCAGTACCTGGGCTCTCCTCCAACCTTTGGCCAGGGCA CCAAGGTGGAAATCAAGAGAACCGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC ACCATCTGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACTC TACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCTAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGTCTAGCCCCGTGA CCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGCTAATGA
SEQ ID NO: 43	α-CD221重链-LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAAGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGG CTCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCGGCACCTTCTCCTCTTAC GCCATCTCTTGGGTCCGACAGGCTCCTGGACAAGGCTTGGAGTGGATGGGCG GCATCATCCCTATCTTCGGCACCGCCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAG AGTGACCATCACCGCCGACAAGTCTACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCC AGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTAGAGCCCCTCTGC GGTTCCTGGAATGGTCTACCCAGGACCACTACTACTATTACTACATGGACGT GTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTTTCTTCCGCTTCCACCAAGGGACCC AGCGTTTTCCCTCTGGCTCCATCCTCCAAGTCCACCTCTGGTGGAACAGCTG CTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTG GAACTCTGGTGCTCTGACATCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAG TCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCTAGCTCTC TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAA AGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGGATCTTCCGGTGGCGGAGGA TCTGGCGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGAGTGTTCACCCTGGAAGATTTCGTCG GCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGGACCAGGTTCTGGAACAAGG CGGCGTGTCCTCTCTGCTGCAGAATCTGGCTGTGTCTGTGACCCCTATCCAG AGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCCCTGAAGATCGACATCCACGTGATCA TCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGGCTCAGATCGAAGAGGTGTT CAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTTCAAAGTGATCCTGCCTTAC GGCACCCTGGTCATCGATGGCGTGACCCCAAACATGCTGAACTACTTCGGCA GACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCAAGAAAATCACCGTGACCGG CACACTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGACGAGCGGCTGATCACCCCTGAC GGCTCTATGCTGTTTAGAGTGACAATCAACTCCTAATGA
SEQ ID NO: 44	α-CD221轻链-SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGATCCTCTGAGTTGACACAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCTCTGGG ACAGACAGTGCGGATTACCTGTCAGGGCGACTCCCTGAGATCTTACTACGCC ACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGACAGGCTCCCATCCTGGTTATCTACGGCG AGAACAAGCGGCCCTCTGGCATCCCTGATAGATTCTCTGGCTCCTCCTCCGG CAATACCGCCTCTCTGACAATTACTGGCGCCCAGGCTGAGGACGAGGCCGAC

[0498]

		TACTATTGCAAGTCCAGAGATGGCTCTGGCCAGCACTTGGTGTTTGGCGGCG GAACAAAACTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCCAATCCTACAGTGACCCT GTTTCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCTACCCTCGTGTGC CTGATCTCTGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCTTGGAAGGCTGATG GATCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCAAGCCTAGCAAGCAGTCCAA CAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGGAAG TCCCACCGGTCCTACTCTTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCGTGGAAA AGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCTCTGGATCTTCTGGTGGCGGAGGATCTGG CGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGCGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAGATC CTGTAATGA
SEQ ID NO: 45	α-CD221 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGATCCTCTGAGCTGACACAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCTCTGGG CCAGACAGTGCGGATTACCTGTCAGGGCGACTCCCTGAGATCCTACTACGCC ACCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCCCATCCTGGTCATCTACGGCG AGAACAAGCGGCCCTCTGGCATCCCTGATAGATTCTCCGGCTCCTCCAGCGG CAATACCGCCTCTCTGACAATTACCGGCGCTCAGGCTGAGGACGAGGCCGAC TACTACTGCAAGTCCAGAGATGGCTCCGGCCAGCACCTGGTTTTTGGCGGAG GAACAAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCCAATCCTACCGTGACACT GTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCTACCCTCGTGTGC CTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAGGCTGATG GATCTCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAAACCACCAAGCCTTCCAAGCAGTCCAA CAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGGAAG TCCCACCGGTCCTACAGCTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCGTGGAAA AGACCGTGGCTCCTACCGAGTGCTCCTGATGA
SEQ ID NO: 46	α-死亡受体 5 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAAGTGCAGTTGGTTCAGTCTGGCGGCGGAGTTGAAAGACCTGG CGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCTGGCTTCACCTTCGACGACTAC GCTATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGATTGGAATGGGTGTCCG GCATCAACTGGCAAGGCGGCTCTACCGGCTACGCCGATTCTGTGAAGGGCAG AGTGACCATCTCTCGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTAAGATCCTCGGCG CTGGCAGAGGCTGGTACTTCGATTATTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACCGT GTCCTCTGCTTCTACAAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCTCT AAATCCACCTCTGGCGGAACCGCTGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATTACT TCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGTGCTCTGACATCCGGCGT GCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCT GTCGTGACAGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTC TTGTGGATCTTCTGGCGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGAGGATCAAGTGGCGGA GTGTTCACCCTGGAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATA ATCTGGACCAGGTTCTGGAACAAGGCGGCGTTAGCTCTCTGCTGCAGAATCT GGCTGTGTCTGTGACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCC CTGAAGATCGACATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATC AGATGGCTCAGATCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCA CCACTTCAAAGTGATCCTGCCTTACGGCACCCTGGTCATCGATGGCGTGACC CCAAACATGCTGAACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCG ACGGCAAGAAAATCACCGTGACAGGCACCCTGTGGAACGGCAACAAGATCAT CGACGAGCGGCTGATCACCCCTGACGGCTCCATGCTGTTTCGCGTGACCATC AACTCCTAATGA
SEQ ID	α-死亡受体 5	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGATCCTCTGAGTTGACACAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCTCTGGG

[0499]

NO: 47	轻链 - SmBiT	ACAGACAGTGCGGATCACCTGTTCCGGCGACTCCCTGAGATCTTACTACGCC TCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCCCGTGCTGGTTATCTACGGCG CCAACAACAGACCTTCTGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGCTCCAGCTCTGG CAATACCGCCTCTCTGACAATTACCGGCGCTCAGGCTGAGGACGAGGCCGAC TACTACTGCAACTCTGCCGACTCTTCCGGCAATCACGTTGTGTTTGGCGGAG GCACCAAGCTGACAGTGCTGGGCCAACCTAAGGCCAATCCTACCGTGACACT GTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCTAACAAGGCTACCCTCGTGTGC CTGATCTCCGATTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCTTGGAAGGCTGATG GATCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCAAGCCTAGCAAGCAGTCCAA CAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGGAAG TCCCACCGGTCCTACTCTTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCGTGGAAA AGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCTCTGGATCTTCTGGTGGCGGAGGAAGCGG AGGCGGAGGATCATCTGGCGGAGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAGATC CTGTAATGA
SEQ ID NO: 48	α-死亡受体 5 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGATCCTCTGAGTTGACACAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCTCTGGG ACAGACAGTGCGGATCACCTGTTCCGGCGACTCCCTGAGATCTTACTACGCC TCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCCCGTGCTGGTTATCTACGGCG CCAACAACAGACCTTCTGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGCTCCAGCTCTGG CAATACCGCCTCTCTGACAATTACCGGCGCTCAGGCTGAGGACGAGGCCGAC TACTACTGCAACTCTGCCGACTCTTCCGGCAATCACGTTGTGTTTGGCGGAG GCACCAAGCTGACAGTGCTGGGCCAACCTAAGGCCAATCCTACCGTGACACT GTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCTAACAAGGCTACCCTCGTGTGC CTGATCTCCGATTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCTTGGAAGGCTGATG GATCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCAAGCCTAGCAAGCAGTCCAA CAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGGAAG TCCCACCGGTCCTACTCTTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCGTGGAAA AGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCTCTTAATGA
SEQ ID NO: 49	α-IL23 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAAGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCTGG CGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAAGGCTCCGGCTACTCCTTCTCCAACTAC TGGATCGGCTGGGTCCGACAGATGCCTGGCAAAGGACTGGAATGGATGGGCA TCATCGACCCCTCCAACAGCTACACCAGATACAGCCCTAGCTTCCAGGGCCA AGTGACCATCTCCGCCGACAAGTCTATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGTCC TCTCTGAAGGCCTCTGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGATGGTACTACA AGCCCTTCGATGTGTGGGGCCAGGGCACACTGGTTACCGTGTCCTCTGCTTC TACCAAGGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCT GGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCCTGAGCCTG TGACCGTGTCTTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCC AGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTG CCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGC CTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGGATCTTC TGGTGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGAGTGTTCACCCTG GAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGGACCAGG TTCTGGAACAAGGCGGCGTCAGCTCTCTGCTGCAGAATCTGGCTGTGTCTGT GACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCTCTGAAGATCGAC ATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGGCTCAGA TCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTTCAAAGT GATCCTGCCTTACGGCACCCTGGTCATCGATGGCGTGACCCCAAACATGCTG AACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCAAGAAAA TCACCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGACGAGCGGCT

[0500]

		GATCACCCCTGACGGCTCTATGCTGTTCCGCGTGACCATCAACTCCTAATGA
SEQ ID NO: 50	α-IL23 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACAGGCCAGTCTGTTCTGACTCAGCCTCCTTCTGTTTCTGGCGCTCCTGG CCAGAGAGTGACCATCTCCTGTACCGGCTCCTCCTCTAACATCGGCTCTGGC TACGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGA TCTACGGCAACTCCAAGAGGCCTTCTGGCGTGCCCGATAGATTCTCCGGCTC TAAGTCTGGCACCTCTGCTTCTCTGGCTATCACCGGCCTGCAGTCTGAGGAC GAGGCCGATTACTACTGCGCTTCTTGGACCGATGGCCTGAGCCTGGTTGTGT TTGGCGGCGGAACAAAGCTGACAGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCCAATCCTAC CGTGACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCTAACAAGGCTACC CTCGTGTGCCTGATCTCCGATTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCTTGGA AGGCTGATGGATCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCAAGCCTAGCAA GCAGTCCAACAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAA CAGTGGAAGTCCCACCGGTCCTACTCTTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCA CCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCTCTGGATCTTCTGGTGGCGG AGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGCGTGACCGGCTACAGACTGTTC GAAGAGATCCTGTAATGA
SEQ ID NO: 51	α-IL23 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACAGGCCAGTCTGTTCTGACTCAGCCTCCTTCTGTTTCTGGCGCTCCTGG CCAGAGAGTGACCATCTCCTGTACCGGCTCCTCCTCTAACATCGGCTCTGGC TACGACGTGCACTGGTATCAGCAGCTGCCTGGCACAGCCCCTAAACTGCTGA TCTACGGCAACTCCAAGAGGCCTTCTGGCGTGCCCGATAGATTCTCCGGCTC TAAGTCTGGCACCTCTGCTTCTCTGGCTATCACCGGCCTGCAGTCTGAGGAC GAGGCCGATTACTACTGCGCTTCTTGGACCGATGGCCTGAGCCTGGTTGTGT TTGGCGGCGGAACAAAGCTGACAGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCCAATCCTAC CGTGACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCTAACAAGGCTACC CTCGTGTGCCTGATCTCCGATTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCTTGGA AGGCTGATGGATCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCAAGCCTAGCAA GCAGTCCAACAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAA CAGTGGAAGTCCCACCGGTCCTACTCTTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCA CCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCTCTTAATGA
SEQ ID NO: 52	α-HER3 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGTTGGTTCAGTCTGGCGGAGGACTTGTTCAGCCAGG CGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCTGGCTTCACCTTCGACGATTAC GCTATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGATTGGAATGGGTGGCCG GCATCTCCTGGGATTCTGGCTCTACCGGCTACGCCGATTCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCTCTGTACTACTGTGCTAGAGATCTGGGCG CCTACCAGTGGGTGGAAGGCTTTGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCAC CGTGTCCTCTGCTTCTACAAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCC TCTAAATCCACCTCTGGCGGAACCGCTGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATT ACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGTGCTCTGACATCCGG CGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCC TCTGTCGTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCA ACGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAA GTCTTGCGGATCTTCTGGCGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGATCTAGTGGC GGAGTGTTCACCCTGGAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCT ATAATCTGGACCAGGTTCTGGAACAAGGCGGCGTCAGCTCTCTGCTGCAGAA TCTGGCTGTGTCTGTGACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAAC GCCCTGAAGATCGACATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCG ATCAGATGGCTCAGATCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGA

[0501]

		CCACCACTTCAAAGTGATCCTGCCTTACGGCACCCTCGTGATCGATGGCGTG ACCCCAAACATGCTGAACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGT TCGACGGCAAGAAAATCACCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGCAACAAGAT CATCGACGAGCGGCTGATCACCCCTGACGGCTCCATGCTGTTTAGAGTGACC ATCAACTCCTAATGA
SEQ ID NO: 53	α-HER3 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGCTCTTACGAGTTGACACAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCTCTGGG ACAGACAGTGCGGATTACCTGTCAGGGCGACTCCCTGAGATCCTACTACGCC TCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCCCGTGCTGGTCATCTACGGCA AGAACAACAGACCCTCTGGCATCCCTGACCGGTTCTCTGGCTCTACCTCTGG CAATTCCGCCAGCCTGACAATTACTGGCGCTCAGGCTGAGGACGAGGCCGAC TACTACTGCAACTCTAGAGACTCCCCTGGCAACCAGTGGGTGTTCGGCGGAG GAACAAAAGTGACAGTGCTCGGCGGCCAGCCTAAGGCCAATCCTACAGTGAC CCTGTTTCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCTACCCTCGTG TGCCTGATCTCTGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCTTGGAAGGCTG ATGGATCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCAAGCCTAGCAAGCAGTC CAACAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGG AAGTCCCACCGGTCCTACTCTTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCGTGG AAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCTCTGGATCTTCTGGTGGCGGAGGATC TGGCGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGCGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAG ATCCTGTAATGA
SEQ ID NO: 54	α-HER3 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGCTCTTACGAGCTGACACAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCTCTGGG CCAGACAGTGCGGATTACCTGTCAGGGCGACTCCCTGAGATCCTACTACGCC TCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCCCGTGCTGGTCATCTACGGCA AGAACAACCGGCCTAGCGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGCTCTACCTCCGG CAACTCTGCCAGCCTGACAATTACTGGCGCCCAGGCTGAGGACGAGGCCGAC TACTACTGCAACTCCAGAGACTCCCCTGGCAACCAGTGGGTTTTCGGCGGAG GCACCAAAGTGACAGTGCTCGGAGGACAGCCCAAGGCCAATCCTACCGTGAC ACTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCTACCCTCGTG TGCCTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAGGCTG ATGGATCTCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAAACCACCAAGCCTTCCAAGCAGTC CAACAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGG AAGTCCCACCGGTCCTACAGCTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCGTGG AAAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGCTCCTGATGA
SEQ ID NO: 55	α-TRAILR2 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAAGTGCAGTTGGTTCAGTCTGGCGGCGGAGTTGAAAGACCTGG CGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCTGGCTTCACCTTCGACGACTAT GGCATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGATTGGAATGGGTGTCCG GCATCAACTGGAATGGCGGCTCTACCGGCTACGCCGATTCTGTGAAGGGCAG AGTGACCATCTCTCGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTAAGATCCTCGGCG CTGGCAGAGGCTGGTATTTCGATCTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGT GTCCTCTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTTTTCCCTCTGGCTCCATCCTCT AAGTCCACCTCTGGTGGAACCGCTGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATTACT TCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGTGCTCTGACATCCGGCGT GCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCT GTCGTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACG TGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAAGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTC CTGCGGATCTTCTGGTGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGA GTGTTCACCCTGGAAGATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATA

		ATCTGGACCAGGTTCTGGAACAAGGCGGCGTGTCCTCTCTGCTGCAGAATCT GGCTGTGTCTGTGACCCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCC CTGAAGATCGACATCCACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATC AGATGGCTCAGATCGAAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCA CCACTTCAAAGTGATCCTGCCTTACGGCACCCTGGTCATCGATGGCGTGACC CCAAACATGCTGAACTACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCG ACGGCAAGAAAATCACCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGCAACAAGATCAT CGACGAGCGGCTGATCACCCCTGACGGCTCCATGCTGTTTCGCGTGACCATC AACTCCTAATGA
SEQ ID NO: 56	α-TRAILR2 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGATCCTCTGAGTTGACACAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCTCTGGG ACAGACAGTGCGGATTACCTGTCAGGGCGACTCCCTGAGATCCTACTACGCC TCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCCCGTGCTGGTCATCTACGGCA AGAACAACAGACCCTCTGGCATCCCTGACCGGTTCTCCGGATCTAGCTCTGG CAATACCGCCAGCCTGACAATTACTGGCGCTCAGGCTGAGGACGAGGCCGAC TACTACTGCAACTCCAGAGACTCTTCCGGCAATCACGTGGTGTTTGGCGGCG GAACAAAGCTGACAGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCCAATCCTACCGTGACACT GTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCTAACAAGGCTACCCTCGTGTGC CTGATCTCCGATTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCTTGGAAGGCTGATG GATCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCAAGCCTAGCAAGCAGTCCAA CAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGGAAG TCCCACCGGTCCTACTCTTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCGTGGAAA AGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCTCTGGATCTTCTGGTGGCGGAGGATCTGG CGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGCGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAGATC CTGTAATGA
SEQ ID NO: 57	α-TRAILR2 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGATCCTCTGAGCTGACACAGGACCCTGCTGTGTCTGTGGCTCTGGG CCAGACAGTGCGGATTACCTGTCAGGGCGACTCCCTGAGATCCTACTACGCC TCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCCCGTGCTGGTCATCTACGGCA AGAACAACCGGCCTAGCGGCATCCCTGACAGATTCTCCGGATCTTCCAGCGG CAATACCGCCAGCCTGACAATTACTGGCGCCCAGGCTGAGGACGAGGCCGAC TACTACTGCAACTCCAGAGACTCCTCCGGCAATCACGTGGTGTTTGGCGGCG GAACAAAGCTGACAGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCCAATCCTACCGTGACACT GTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCTACCCTCGTGTGC CTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAGGCTGATG GATCTCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAAACCACCAAGCCTTCCAAGCAGTCCAA CAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGGAAG TCCCACCGGTCCTACAGCTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCGTGGAAA AGACCGTGGCTCCTACCGAGTGCTCCTGATGA
SEQ ID NO: 58	α-活化素 (activin) 受体重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGG CGCTTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTACACCTTTACCTCCAGC TACATCAACTGGGTCCGACAGGCTCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATGGGCA CCATCAATCCTGTGTCCGGCTCTACCAGCTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAG AGTGACCATGACCAGAGACACCTCCATCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCC CGGCTGAGATCTGACGACACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGGCGGATGGT TCGATTACTGGGGACAGGGCACACTGGTCACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAA GGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGA ACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCCTGAGCCTGTGACCG TGTCTTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCAGCTGT GCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCT

[0502]

[0503]

		AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGGATCTTCTGGTGG CGGAGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGAGTGTTCACCCTGGAAGAT TTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGGACCAGGTTCTGG AACAAGGCGGCGTCAGCTCTCTGCTGCAGAATCTGGCTGTGTCTGTGACCCC TATCCAGAGAATTGTGCGCTCTGGCGAGAACGCCCTGAAGATCGACATCCAC GTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGGCTCAGATCGAAG AGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTTCAAAGTGATCCT GCCTTACGGCACCCTGGTCATCGATGGCGTGACCCCAAACATGCTGAACTAC TTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCAAGAAAATCACCG TGACCGGCACACTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGACGAGCGGCTGATCAC CCCTGACGGCTCTATGCTGTTCCGCGTGACCATCAACTCCTAATGA
SEQ ID NO: 59	α-活化素受体轻链-SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACAGGCCAGTCTGCTTTGACTCAGCCTGCCTCTGTGTCTGGCTCCCCTGG CCAGTCTATCACCATCTCTTGTACCGGCACCTCCTCCGACGTGGGCTCCTAC AACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCCCCTAAGCTGATGA TCTACGGCGTGTCCAAACGGCCCAGCGGAGTGTCTAACAGATTCTCCGGCTC CAAGTCTGGCAACACCGCTTCTCTGACAATCAGCGGACTGCAGGCCGAGGAC GAGGCTGATTACTACTGTGGCACCTTCGCTGGCGGCTCCTACTATGGTGTTT TTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTGCTGGGCCAACCTAAGGCCAATCCTAC CGTGACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCTAACAAGGCTACC CTCGTGTGCCTGATCTCCGATTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCTTGGA AGGCTGATGGATCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCAAGCCTAGCAA GCAGTCCAACAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAA CAGTGGAAGTCCCACCGGTCCTACTCTTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCA CCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCTCTGGATCTTCTGGTGGCGG AGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGCGTGACCGGCTACAGACTGTTC GAAGAGATCCTGTAATGA
SEQ ID NO: 60	α-活化素受体轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACAGGCCAGTCTGCTTTGACTCAGCCTGCCTCTGTGTCTGGCTCCCCTGG CCAGTCTATCACCATCTCTTGTACCGGCACCTCCTCCGACGTGGGCTCCTAC AACTACGTGAACTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAGGCCCCTAAGCTGATGA TCTACGGCGTGTCCAAACGGCCCAGCGGAGTGTCTAACAGATTCTCCGGCTC CAAGTCTGGCAACACCGCTTCTCTGACAATCAGCGGACTGCAGGCCGAGGAC GAGGCTGATTACTACTGTGGCACCTTCGCTGGCGGCTCCTACTATGGTGTTT TTGGCGGCGGAACAAAGCTGACCGTGCTGGGCCAACCTAAGGCCAATCCTAC CGTGACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCTAACAAGGCTACC CTCGTGTGCCTGATCTCCGATTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCTTGGA AGGCTGATGGATCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCAAGCCTAGCAA GCAGTCCAACAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAA CAGTGGAAGTCCCACCGGTCCTACTCTTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCA CCGTGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCTCTTAATGA
SEQ ID NO: 61	α-补体C5重链-LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAAGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGG CTCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCGGCACCTTCTCCTCTTAC GCCATCTCTTGGGTCCGACAGGCTCCTGGACAAGGCTTGGAGTGGATGGGCG GCATCGGCCCTTTTTTCGGCACCGCCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAG AGTGACCATCACCGCCGACGAGTCTACCTCCACCGCTTACATGGAACTGTCC AGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGACACCCCTT ACTTCGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGCTTCTAC AAAGGGCCCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTAGCTCTAAGTCTACATCTGGC

[0504]

		GGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCCTGAGCCTGTGA CCGTGTCTTGGAACTCTGGTGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCAGC TGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCT TCTAGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTT CCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGGATCTTCCGG TGGCGGAGGAAGCGGAGGCGGAGGATCTAGTGGCGGAGTGTTCACCCTGGAA GATTTCGTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGGACCAGGTTC TGGAACAAGGCGGGGTGTCCTCTCTGCTGCAGAATCTGGCTGTGTCTGTGAC CCCTATCCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCCCTGAAGATCGACATC CACGTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGGCTCAGATCG AAGAGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTTCAAAGTGAT CCTGCCTTACGGCACCCTCGTGATCGATGGCGTGACCCCAAACATGCTGAAC TACTTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCAAGAAAATCA CCGTGACCGGCACACTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGACGAGCGGCTGAT CACCCCTGACGGCTCTATGCTGTTTAGAGTGACAATCAACTCCTAATGA
SEQ ID NO: 62	α-补体 C5 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGCTCTTATGAGCTGACACAGCCTCTGTCTGTGTCTGTGGCTCTGGG CCAGACCGCCAGAATCACCTGTTCTGGCGACAGCATCCCCAACTACTACGTG TACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTCATCTACGACG ACTCCAACAGACCCAGCGGCATCCCTGAGAGATTCTCCGGCTCTAACTCTGG CAACACCGCCACACTGACCATCTCTAGAGCACAGGCTGGCGACGAGGCCGAC TACTACTGCCAGTCTTTCGACAGCTCTCTGAACGCCGAAGTGTTCGGCGGAG GCACAAAACTGACAGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCCAATCCTACCGTGACACT GTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCTAACAAGGCTACCCTCGTGTGC CTGATCTCCGATTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCTTGGAAGGCTGATG GATCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCAAGCCTAGCAAGCAGTCCAA CAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGGAAG TCCCACCGGTCCTACTCTTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCGTGGAAA AGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCTCTGGATCTTCTGGTGGCGGAGGATCTGG CGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGCGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAAGAGATC CTGTAATGA
SEQ ID NO: 63	α-补体 C5 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGCT CTACCGGCTCTTATGAGCTGACACAGCCTCTGTCTGTGTCTGTGGCTCTGGG CCAGACCGCCAGAATCACCTGTTCTGGCGACAGCATCCCCAACTACTACGTG TACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTGTGCTGGTCATCTACGACG ACTCCAACAGACCCAGCGGCATCCCTGAGAGATTCTCCGGCTCTAACTCTGG CAACACCGCCACACTGACCATCTCTAGAGCACAGGCTGGCGACGAGGCCGAC TACTACTGCCAGTCTTTCGACAGCTCTCTGAACGCCGAAGTGTTCGGCGGAG GCACAAAACTGACAGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCCAATCCTACCGTGACACT GTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCTAACAAGGCTACCCTCGTGTGC CTGATCTCCGATTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCTTGGAAGGCTGATG GATCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCAAGCCTAGCAAGCAGTCCAA CAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAGTGGAAG TCCCACCGGTCCTACTCTTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCGTGGAAA AGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCTCTTAATGA
SEQ ID NO: 64	α-CCR2 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAAGTGCAGTTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGG CGCTTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTACACCTTTACCGGCTAC CACATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGATTGGAGTGGATGGGCT GGATCAACCCCAACTCCGGCGTGACCAAATACGCCCAGAAATTCCAGGGCAG AGTGACCATGACCAGAGACACCTCCATCAACACCGCCTACATGGAACTGTCC

[0505]

		CGGCTGAGATTCGACGACACCGACGTGTACTATTGTGCCACCGGCGGCTTTG GCTATTGGGGAGAGGGAACACTGGTCACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGG ACCCTCCGTGTTTCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGTGGAACC GCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGT CTTGGAACTCTGGTGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACATTTCCAGCTGTGCT GCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCTAGC TCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACA CCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGGATCTTCTGGTGGCGG AGGATCTGGCGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGAGTGTTCACCCTGGAAGATTTC GTCGGCGATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGGACCAGGTTCTGGAAC AAGGCGGCGTCAGCTCTCTGCTGCAGAATCTGGCTGTGTCTGTGACCCCTAT CCAGAGAATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCCCTGAAGATCGACATCCACGTG ATCATCCCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGGCTCAGATCGAAGAGG TGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTTCAAAGTGATCCTGCC TTACGGCACCCTGGTCATCGATGGCGTGACCCCAAACATGCTGAACTACTTC GGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCAAGAAAATCACCGTGA CCGGCACACTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGACGAGCGGCTGATCACCCC TGACGGCTCTATGCTGTTCCGCGTGACCATCAACTCCTAATGA
SEQ ID NO: 65	α-CCR2 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCCTGCCTGTTCTGACACAGCCTCCTAGCGTGTCCAAGGGCCTGAG ACAGACCGCTACACTGACCTGCACCGGCAACTCTAACAACGTGGGAAATCAG GGCGCTGCCTGGTTGCAGCAGCATCAGGGACAACCTCCAAAGCTGCTGTCCT ACCGGAACCACAATAGACCTTCCGGCGTGTCCGAGCGGTTCAGCCCTTCTAG ATCTGGCGACACCTCTAGCCTGACCATCACTGGACTGCAGCCTGAGGACGAG GCCGATTACTACTGTCTGGCCTGGGATTCTTCTCTGCGGGCCTTTGTGTTTG GCACCGGCACAAAACTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCCAATCCTACAGT GACCCTGTTTCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCTACCCTC GTGTGCCTGATCTCTGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCTTGGAAGG CTGATGGATCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCAAGCCTAGCAAGCA GTCCAACAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAG TGGAAGTCCCACCGGTCCTACTCTTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCG TGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCTCTGGATCTTCTGGTGGCGGAGG ATCTGGCGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGCGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAA GAGATCCTGTAATGA
SEQ ID NO: 66	α-CCR2 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACTGCCCGTGTTGACCCAGCCTCCTAGCGTTTCCAAGGGCCTGAG ACAGACCGCCACACTGACCTGTACCGGCAACTCTAACAACGTGGGCAATCAG GGCGCTGCCTGGTTGCAGCAGCATCAGGGACAGCCTCCAAAGCTGCTGTCCT ACCGGAACCACAACAGACCTAGCGGCGTGTCCGAGCGGTTCAGCCCTTCTAG ATCTGGCGACACCTCCAGCCTGACCATCACTGGACTGCAGCCTGAGGACGAG GCCGACTACTATTGTCTGGCCTGGGACAGCTCCCTGCGGGCCTTTGTTTTTG GCACCGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGGACAACCTAAGGCCAATCCTACCGT GACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCTACCCTC GTGTGCCTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAGG CTGATGGATCTCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAAACCACCAAGCCTTCCAAGCA GTCCAACAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAG TGGAAGTCCCACCGGTCCTACAGCTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCG TGGAAAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGCTCCTGATGA
SEQ ID NO:	α-CCR2 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGGTGCAGTTGGTTGAATCTGGCGGAGGATTGGTGCAGCCTGG CGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGTGGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCGACTAC

[0506]

67		TGGATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTCGCCA ACATCAAGAAAGACGGCTCCGTGAACTACTACGTGGACTCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCAGATTCGATTATT GGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGCTTCTACAAAGGGCCCCTC TGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCTCTAAATCCACCTCTGGCGGAACCGCTGCT CTGGGCTGTCTGGTCAAGGATTACTTCCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGA ACTCTGGTGCTCTGACATCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTC CTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCTAGCTCTCTG GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGG TGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCTTGCGGATCTTCTGGTGGTGGTGGAAG TGGCGGAGGCGGTTCTTCAGGCGGAGTGTTCACCCTGGAAGATTTCGTCGGC GATTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGGACCAGGTTCTGGAACAAGGCG GCGTCAGCTCTCTGCTGCAGAATCTGGCTGTGTCTGTGACCCCTATCCAGAG AATCGTGCGCTCTGGCGAGAACGCCCTGAAGATCGACATCCACGTGATCATC CCTTACGAGGGCCTGTCTGCCGATCAGATGGCTCAGATCGAAGAGGTGTTCA AGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTTCAAAGTGATCCTGCCTTACGG CACCCTCGTGATCGATGGCGTGACCCCAAACATGCTGAACTACTTCGGCAGA CCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCAAGAAAATCACCGTGACCGGCA CACTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGACGAGCGGCTGATCACCCCTGACGG CTCCATGCTGTTTAGAGTGACCATCAACTCCTAATGA
SEQ ID NO: 68	α-CCR2 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGTTGTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCCAGGCTGGATTGACACAGCCTCCTAGCGTGTCCAAGGGCCTGAG ACAGACCGCTACACTGACCTGCACCGGCAACTCTAACAACGTGGGAAATCAG GGCGCTGCCTGGTTGCAGCAGCATCAGGGACATCCTCCAAAGCTGCTGTTCT ACCGGAACAACAATAGAGCCTCCGGCATCTCCGAGCGGCTGTCTGCTTCTAG ATCTGGCAATACCGCCAGCCTGACCATCACTGGACTGCAGCCTGAGGACGAG GCCGACTACTATTGCCTGACCTGGGACTCCTCTCTGTCCGTGGTTGTGTTTG GCGGCGGAACAAAGCTGACAGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCCAATCCTACCGT GACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCTAACAAGGCTACCCTC GTGTGCCTGATCTCCGATTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCTTGGAAGG CTGATGGATCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCAAGCCTAGCAAGCA GTCCAACAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAG TGGAAGTCCCACCGGTCCTACTCTTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCG TGGAAAAGACAGTGGCCCCTACCGAGTGCTCTGGATCTTCTGGTGGCGGAGG ATCTGGCGGAGGTGGAAGTAGTGGCGGCGTGACCGGCTACAGACTGTTCGAA GAGATCCTGTAATGA
SEQ ID NO: 69	α-CCR2 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGCTGGCTTGACCCAGCCTCCTAGCGTTTCCAAGGGCCTGAG ACAGACCGCCACACTGACCTGTACCGGCAACTCTAACAACGTGGGCAATCAG GGCGCTGCCTGGTTGCAGCAGCATCAGGGACATCCTCCAAAGCTGCTGTTCT ACCGGAACAACAACAGAGCCTCCGGCATCTCCGAGCGGCTGTCTGCTTCTAG ATCCGGCAATACCGCCAGCCTGACCATCACTGGACTGCAGCCTGAGGACGAG GCCGACTACTATTGCCTGACCTGGGACTCCTCTCTGTCCGTGGTGGTTTTTG GCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGGGACAGCCTAAGGCCAATCCTACCGT GACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCCAACAAGGCTACCCTC GTGTGCCTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGAAGG CTGATGGATCTCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAAACCACCAAGCCTTCCAAGCA GTCCAACAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAACAG TGGAAGTCCCACCGGTCCTACAGCTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCACCG TGGAAAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGCTCCTGATGA

[0507]

SEQ ID NO: 70	α-IL12β 重链 - LgBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTGCAGCCTGG CAGATCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTAC GGAATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGATTGGAGTGGGTCGCCT TCATCAGATACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAAGACCCACGGCTCTC ACGACAATTGGGGCCAGGGCACAATGGTCACCGTGTCCTCTGCTTCCACCAA GGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGA ACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGCCTGTGACCG TGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGT GCTGCAATCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCT AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCCTGCGGATCTTCTGGCGG CGGAGGATCTGGCGGAGGTGGTAGTTCAGGCGGAGTGTTCACCCTGGAAGAT TTCGTCGGCGACTGGGAGCAGACCGCCGCCTATAATCTGGACCAGGTGCTGG AACAAGGCGGCGTCAGTTCTCTGCTGCAGAACCTGGCTGTGTCTGTGACCCC TATCCAGAGAATCGTGCGGAGCGGCGAGAACGCCCTGAAGATCGATATCCAC GTGATCATCCCTTACGAGGGCCTGAGCGCCGATCAGATGGCTCAGATCGAAG AGGTGTTCAAGGTGGTGTACCCCGTGGACGACCACCACTTCAAAGTGATCCT GCCTTACGGCACCCTGGTCATCGATGGCGTGACCCCAAACATGCTGAACTAC TTCGGCAGACCCTACGAGGGAATCGCCGTGTTCGACGGCAAGAAAATCACCG TGACCGGCACACTGTGGAACGGCAACAAGATCATCGACGAGCGGCTGATCAC CCCTGACGGCTCTATGCTGTTCAGAGTGACCATCAACAGCTGATGA
SEQ ID NO: 71	α-IL12β 轻链 - SmBiT	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACCGGACAGTCCGTGTTGACCCAGCCTCCTTCTGTTTCTGGCGCTCCTGG CCAGAGAGTGACCATCTCTTGCTCCGGCTCTCGGTCCAACATCGGCTCCAAT ACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACAGCTCCCAAACTGCTGATCT ACTACAACGACCAGCGGCCTTCTGGCGTGCCCGATAGATTCTCTGGCTCCAA GTCTGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTACCGGACTGCAGGCTGAGGACGAG GCCGACTACTACTGCCAGTCTTACGACCGGTACACCCATCCTGCTCTGCTGT TTGGCACCGGCACCAAAGTGACAGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCCAATCCTAC CGTGACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAAGAACTGCAGGCCAACAAGGCTACC CTCGTGTGCCTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGA AGGCTGATGGATCTCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAAACCACCAAGCCTTCCAA GCAGTCCAACAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAA CAGTGGAAGTCCCACCGGTCCTACAGCTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCA CCGTGGAAAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGCTCCGGATCTTCTGGTGGCGG AGGATCTGGCGGAGGCGGTTCTTCAGGCGGAGTGACCGGCTACAGACTGTTC GAAGAGATCCTGTGATGA
SEQ ID NO: 72	α-IL12β 轻链	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACCGGACAGTCCGTGTTGACCCAGCCTCCTTCTGTTTCTGGCGCTCCTGG CCAGAGAGTGACCATCTCTTGCTCCGGCTCTCGGTCCAACATCGGCTCCAAT ACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACAGCTCCCAAACTGCTGATCT ACTACAACGACCAGCGGCCTTCTGGCGTGCCCGATAGATTCTCTGGCTCCAA GTCTGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTACCGGACTGCAGGCTGAGGACGAG GCCGACTACTACTGCCAGTCTTACGACCGGTACACCCATCCTGCTCTGCTGT TTGGCACCGGCACCAAAGTGACAGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCCAATCCTAC CGTGACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAAGAACTGCAGGCCAACAAGGCTACC CTCGTGTGCCTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGA AGGCTGATGGATCTCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAAACCACCAAGCCTTCCAA

[0508]

		GCAGTCCAACAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAA CAGTGGAAGTCCCACCGGTCCTACAGCTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCA CCGTGGAAAAGACCGTGGCTCCTACCGAGTGCTCCTGATGA
SEQ ID NO: 73	α-CTLA4 重链 - hCHIg	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTGCAGCCTGG CAGATCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTAC ACCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGATTGGAGTGGGTCACCT TCATCTCTTACGACGGCAACAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGTGCTAGAACCGGCTGGC TGGGCCCCTTTGATTATTGGGGACAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGC TTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACC TCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGC CTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCACACATT TCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACC GTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACA AGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAA GACCCACACCTGTCCACCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCC GTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCC CTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAA GTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCT AGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGGGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGATTCTACCCCTCCGATATCGC CGTGGAATGGGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCT CCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGG ACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAG TGATGA
SEQ ID NO: 74	α-IL12β 重链 - hCHIg	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTGCAGCCTGG CAGATCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTAC GGAATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGATTGGAGTGGGTCGCCT TCATCAGATACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAAGACCCACGGCTCTC ACGACAATTGGGGCCAGGGCACAATGGTCACCGTGTCCTCTGCTTCCACCAA GGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGA ACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGCCTGTGACCG TGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGT GCTGCAATCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCT AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCCTGCGATAAGACCCACAC CTGTCCACCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTG TTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGA CCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTG GTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAA CAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG ATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCC

[0509]

		TGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCC CAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGT CCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGATTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTG GACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCA GATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
SEQ ID NO: 75	α-IL12β 轻链 - hCLIg_vl - IL2	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACCGGACAGTCCGTGTTGACCCAGCCTCCTTCTGTTTCTGGCGCTCCTGG CCAGAGAGTGACCATCTCTTGCTCCGGCTCTCGGTCCAACATCGGCTCCAAT ACCGTGAAGTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACAGCTCCCAAACTGCTGATCT ACTACAACGACCAGCGGCCTTCTGGCGTGCCCGATAGATTCTCTGGCTCCAA GTCTGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATTACCGGACTGCAGGCTGAGGACGAG GCCGACTACTACTGCCAGTCTTACGACCGGTACACCCATCCTGCTCTGCTGT TTGGCACCGGCACCAAAGTGACAGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCCAATCCTAC CGTGACACTGTTCCCTCCATCCTCCGAAGAACTGCAGGCCAACAAGGCTACC CTCGTGTGCCTGATCTCCGACTTTTACCCTGGCGCTGTGACCGTGGCCTGGA AGGCTGATGGATCTCCTGTGAAGGCTGGCGTGGAAACCACCAAGCCTTCCAA GCAGTCCAACAACAAATACGCCGCCTCCTCCTACCTGTCTCTGACCCCTGAA CAGTGGAAGTCCCACCGGTCCTACAGCTGCCAAGTGACCCATGAGGGCTCCA CCGTGGAAAAGACCGTGGCTCCTACAGAGTGTTCTGGCGGCGGAGGATCTGG CGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGTGGATCTGCTCCTACCTCCTCCAGCACCAAG AAAACCCAGCTGCAGTTGGAGCATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGA ACGGCATCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCGCCAA GTTTGCCATGCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAA GAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACT TCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCAGCAACATCAACGTGATCGTGCTCGA GCTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACAGCT ACCATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCTGCCAGTCCATCATCA GCACCCTGACCTGATGA
SEQ ID NO: 76	α-IL12β 重链 - hCHIg_白_Cys	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTGCAGCCTGG CAGATCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTAC GGAATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGATTGGAGTGGGTCGCCT TCATCAGATACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAAGACCCACGGCTCTC ACGACAATTGGGGCCAGGGCACAATGGTCACCGTGTCCTCTGCTTCCACCAA GGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGA ACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGCCTGTGACCG TGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGT GCTGCAATCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCT AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCCTGCGATAAGACCCACAC CTGTCCACCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTG TTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGA CCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTG GTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAA CAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG ATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCC TGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAACCT

[0510]

		CAAGTCTGTACCCTGCCTCCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGT CCCTGTCCTGCGCTGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTG GACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCA GATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCCCGGAAAAGGCGGCGGA GGATCTGGCGGAGGTGGTAGCGGAGGCGGTGGATCTGCTCCTACCTCCTCCA GCACCAAGAAAACCCAGCTGCAGTTGGAGCATCTGCTGCTGGACCTCCAGAT GATCCTGAATGGCATCAACAATTACAAGAACCCCAAGCTCACCCGGATGCTG ACCGCCAAGTTTGCCATGCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGT GCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTC CAAGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATC GTGCTCGAGCTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACG AGACAGCTACCATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCTGCCAGTC CATCATCAGCACCCTGACCTGATGA
SEQ ID NO: 77	α-IL12β 重链 - hCHIg	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTGCAGCCTGG CAGATCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTAC GGAATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGATTGGAGTGGGTCGCCT TCATCAGATACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAAGACCCACGGCTCTC ACGACAATTGGGGCCAGGGCACAATGGTCACCGTGTCCTCTGCTTCCACCAA GGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGA ACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGCCTGTGACCG TGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGT GCTGCAATCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCT AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCCTGCGATAAGACCCACAC CTGTCCACCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTG TTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGA CCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTG GTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAA CAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG ATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCC TGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCC CAGGTTTACACCCTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGT CCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGATTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTG GACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCA GATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCCCGGAAAAGGCGGCGGA GGATCTGGCGGAGGTGGTAGCGGAGGCGGTGGATCTGCTCCTACCTCCTCCA GCACCAAGAAAACCCAGCTGCAGTTGGAGCATCTGCTGCTGGACCTCCAGAT GATCCTGAATGGCATCAACAATTACAAGAACCCCAAGCTCACCCGGATGCTG ACCGCCAAGTTTGCCATGCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGT GCCTGGAAGAGGAACTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTC CAAGAACTTCCACCTGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATC GTGCTCGAGCTGAAGGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACG AGACAGCTACCATCGTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCTGCCAGTC CATCATCTCCACACTGACCTGATGA

[0511]

SEQ ID NO: 78	α-CTLA4 重链 - hCHIg_杵 _Cys	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTGCAGCCTGG CAGATCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTAC ACCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGATTGGAGTGGGTCACCT TCATCTCTTACGACGGCAACAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGTGCTAGAACCGGCTGGC TGGGCCCCTTTGATTATTGGGGACAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGC TTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACC TCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGC CTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCACACATT TCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACC GTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACA AGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAA GACCCACACCTGTCCACCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCC GTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCC CTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAA GTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCT AGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGGGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCATGCCGGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGC CGTGGAATGGGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCT CCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGG ACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAG TGATGA
SEQ ID NO: 79	α-CTLA4 重链 - hCHIg_杵 _Cys - GH_scFv	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTGCAGCCTGG CAGATCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTAC ACCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGATTGGAGTGGGTCACCT TCATCTCTTACGACGGCAACAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCATCTACTACTGTGCTAGAACCGGCTGGC TGGGCCCCTTTGATTATTGGGGACAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGC TTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACC TCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGC CTGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCACACATT TCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACC GTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACA AGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAA GACCCACACCTGTCCACCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCC GTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCC CTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAA GTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCT AGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGC TGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAA GGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGGGAACCCCAGGTTTACACCCTGCCTCCATGCCGGGAAGAGATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGTGGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGC

[0512]

		CGTGGAATGGGAGTCTAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCT CCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGG ACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCTCCCGGAAAA GGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGGTGGTAGCGGAGGCGGTGGATCTGAAGTTC AGCTGGTTGAGAGTGGCGGCGGACTGGTTAAGCCTGGTGGTTCTCTGAGACT GAGCTGCGCCGCTTCTGGCTTCACATTCAGCCCCTACTCCGTGTTCTGGGTT CGACAAGCTCCAGGCAAGGGCCTCGAATGGGTGTCCTCTATCAACACCGACA GCACCTACAAGTATTACGCTGACAGCGTGAAAGGCCGGTTTACCATCAGCAG AGACAACGCCGAGAACTCCATCTTCCTCCAGATGAATTCTCTGCGCGCTGAG GATACCGCTGTGTACTACTGCGCCAGAGACAGATCCTACTACGCCTTCTCCT CCGGCTCTCTGTCTGACTACTACTACGGCCTGGATGTGTGGGGCCAGGGAAC ACTTGTGACAGTGTCAAGTGGCGGTGGCGGTAGTGGCGGAGGCGGTTCTGGT GGTGGTGGTTCAGGCGGTGGTGGCAGCGATATCGTGATGACCCAGTCTCCAC TGAGCCTGAGCGTGACACCTGGCGAGCCTGCCTCTATCTCCTGCAGATCCTC TCAGTCCCTGCTGCACACCAACCTGTACAACTACCTGGATTGGTATGTGCAG AAGCCCGGCCAGTCTCCTCAGCTGCTGATCTACCTGGCCTCCAACAGAGCTT CTGGCGTGCCCGATAGATTCTCCGGTTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCT GAAGATTTCCAGAGTGGAAACAGAGGACGTGGGCGTGTACTATTGCATGCAG GCTCTGCAGATTCCCCGGACCTTCGGCCAGGGCACCAAACTGGAAATCAAGT GATGA
SEQ ID NO: 80	α-CTLA4 轻链 - hCLIg_vk - IL2	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGGCACACTGTCACTGTCTCC AGGCGAGAGAGCTACCCTGTCCTGTAGAGCCTCTCAGTCCGTGGGCTCCTCT TACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCTCCTAGACTGTTGATCT ACGGCCCCTTCTCCAGAGCCACAGGCATCCCTGATAGATTCTCCGGCTCTGG CTCTGGCACCGACTTCACCCTGACCATCTCCAGACTGGAACCCGAGGACTTC GCCGTGTACTACTGTCAGCAGTACGGCTCCTCTCCTTGGACCTTTGGCCAGG GCACCAAGGTGGAAATCAAGCGGACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTT CCCACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCTTCTGTCGTGTGCCTG CTGAACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATG CCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGA CAGCACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTG TGACCAAGTCTTTCAACAGAGGCGAGTGTGGCGGCGGAGGATCTGGCGGAGG TGGAAGCGGAGGCGGTGGATCTGCTCCTACCTCCTCCAGCACCAAGAAAACC CAGCTGCAGTTGGAGCATCTGCTGCTGGACCTGCAGATGATCCTGAACGGCA TCAACAACTACAAGAACCCCAAGCTGACCCGGATGCTGACCGCCAAGTTTGC CATGCCTAAGAAGGCCACCGAGCTGAAACATCTGCAGTGCCTGGAAGAGGAA CTGAAGCCCCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCCCAGTCCAAGAACTTCCACC TGAGGCCTCGGGACCTGATCTCCAACATCAACGTGATCGTGCTCGAGCTGAA GGGCTCCGAGACAACCTTCATGTGCGAGTACGCCGACGAGACTGCTACCATC GTGGAATTTCTGAACCGGTGGATCACCTTCTGCCAGTCCATCATCTCTACCC TGACCTGATGA
SEQ ID NO: 81	α-TRAILR2 重链 - hCHIg_白_Cys	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAAGTGCAGCTGGTTCAATCTGGCGGCGGAGTGGAAAGACCTGG CGGATCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCTGGCTTCACCTTCGACGACTAC GGAATGTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCCG GCATCAATTGGAACGGCGGCTCTACCGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAG AGTGACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCTAAGATCCTCGGCG

[0513]

		CTGGCAGAGGCTGGTACTTTGATCTGTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACCGT TTCTTCCGCTTCCACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGC AAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGT GCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCT GTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATG TGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTC CTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGC GGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCT CTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCC CGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAATGCCAAG ACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGC TGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGT GTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAG GGCCAGCCTCGGGAACCTCAAGTCTGTACCCTGCCTCCTAGCCGGGAAGAGA TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTCCTGTGCCGTGAAGGGCTTCTACCCTTC CGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAG ACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGC TGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGC CCCGGCAAGTGATGA
SEQ ID NO: 82	α-间皮素 AB237 重链 - hCHIg_杵 _Cys	ATGGAAACCGATACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCCTCTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCCAGGTCCAGCTGCAGGAAAGCGGCCCTGGACTGGTCAAGCCTAG CCAGACCCTGAGCCTGACCTGTACCGTGTCCGGCGGCAGCATCAACAACAAC AATTACTACTGGACATGGATCCGGCAGCACCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGA TCGGCTACATCTACTACAGCGGCTCCACCTTCTACAACCCCAGCCTGAAGTC CAGAGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGACCCAGTTCTCCCTGAAGCTG AGCAGCGTGACAGCCGCCGACACAGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGAAGATA CCATGACCGGCCTGGATGTGTGGGGCCAGGGCACCACAGTGACAGTGTCTAG CGCCAGCACCAAGGGCCCTAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCTCTAAGAGC ACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTTCCTG AGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGTGCTCTGACCAGCGGCGTGCACAC CTTTCCAGCTGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGTCTAGCGTGGTC ACAGTGCCTAGCAGCAGCCTGGGCACACAGACCTACATCTGCAACGTGAACC ACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAACCCAAGAGCTGCGA CAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGACCT TCCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGA CCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGT GAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCCAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG TGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAA CAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAG CCCCGCGAACCTCAGGTGTACACACTGCCTCCCTGCCGGGAAGAGATGACCA AGAACCAGGTGTCCCTGTGGTGTCTCGTGAAGGGCTTCTACCCCTCCGATAT CGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACC CCTCCCGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCG TGGACAAGAGCCGGTGGCAGCAGGGCAATGTGTTCAGCTGTAGCGTGATGCA CGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCTGGC AAGTAATGA
SEQ ID	α-间皮素 AB237 轻链	ATGGAAACCGATACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCCTCTGGGTGCCAGGCA GCACCGGCGATATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGT

[0514]

NO: 83	- hCLIg_vk	GGGCGATAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCAGCCAGAGCATCAACAACTAC CTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCTACCCTGCTGATCTATG CCGCTTCTAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCAGATC CGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCC GCCTACTTCTGCCAGCAGACCTACAGCAATCCCACCTTCGGCCAGGGCACCA AGGTGGAAGTGAAGAGAACAGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCACC CAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCAGCGTCGTGTGCCTGCTGAAC AACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGC AGTCCGGCAACAGCCAGGAAAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCAC CTACAGCCTGTCCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAC AAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAATAGAGGCGAGTGCTAATGA
SEQ ID NO: 84	α-PDL1 重链 - hCHIg_白_Cys	ATGGAAACCGATACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCCTCTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGG CGGCTCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCAGCTAT ATCATGATGTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCT CTATCTACCCCTCCGGCGGCATCACCTTTTACGCCGACACCGTGAAGGGCCG GTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCTAGAATCAAGCTGG GCACCGTGACCACCGTGGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTC CTCTGCTTCTACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAG TCCACCTCTGGCGGAACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCA CACATTTCCAGCCGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTC GTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGCACACAGACCTACATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAACCCAAGTCCTG CGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGA CCCAGCGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCCC GGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGATCCCGA AGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC AAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGA CAGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTC CAACAAGGCCCTGCCAGCCCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGC CAGCCAAGAGAGCCTCAAGTCTGCACACTGCCTCCCAGCCGGGAAGAGATGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGAGCTGCGCTGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGA TATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAATTACAAGACC ACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGA CCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCTGTGAT GCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCC GGCAAGTAATGA
SEQ ID NO: 85	α-PDL1 轻链 - hCLIg_vl	ATGGAAACCGATACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCCTCTGGGTGCCAGGCT CTACCGGCCAGTCTGCTCTGACCCAGCCTGCCTCTGTGTCTGGCTCCCCTGG CCAGTCCATCACCATCAGCTGTACCGGCACCTCCTCCGACGTGGGCGGCTAC AACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCATCCCGGCAAGGCCCCTAAGCTGATGA TCTACGACGTGTCCAACCGGCCCTCCGGCGTGTCCAATCGGTTCTCTGGCTC CAAGTCCGGCAACACCGCCTCCCTGACAATCAGCGGACTGCAGGCCGAGGAC GAGGCCGACTACTACTGCTCCTCCTACACCTCCAGCTCTACCCGGGTGTTCG GCACCGGCACCAAAGTGACAGTGCTGGGCCAGCCCAAGGCCAACCCCACCGT GACCCTGTTCCCTCCATCCTCCGAGGAACTGCAGGCTAACAAGGCCACCCTC GTGTGCCTGATCTCCGACTTCTACCCTGGCGCCGTGACCGTGGCTTGGAAGG CTGATGGCTCTCCTGTGAAGGCCGGCGTGGAAACCACCAAGCCCTCCAAGCA

[0515]

		GTCCAACAACAAATACGCCGCCTCCAGCTACCTGTCCCTGACCCCTGAGCAG TGGAAGTCCCACCGGTCCTACAGCTGCCAGGTCACACATGAGGGCTCCACCG TGGAAAAGACCGTGGCCCCTACCGAGTGCTCCTAATGA
SEQ ID NO: 86	α-HER3 重链 - mFc_杵_ Cys	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCAGG CGGATCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCTTCTGGCTTCACCTTCGACGACTAC GCTATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGATTGGAATGGGTGGCCG GCATCTCTTGGGACTCTGGCTCTACCGGCTACGCCGACTCTGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACGCCAAGAACTCCCTGTACCTGCAGATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCTCTGTACTACTGCGCTAGAGATCTGGGCG CCTACCAGTGGGTGGAAGGCTTTGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCAC CGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCC AGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT ACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTTGGAACTCCGGCGCTCTGACATCTGG CGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCC TCTGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCA ATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAA GTCCTGCACCATCAAGCCCTGTCCTCCATGCAAGTGCCCCGCTCCTAATCTG CTCGGAGGCCCTTCCGTGTTCATCTTCCCACCTAAGATCAAGGACGTGCTGA TGATCTCCCTGTCTCCTATCGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCGAGGA TGATCCTGACGTGCAGATCAGTTGGTTCGTGAACAACGTGGAAGTGCACACC GCTCAGACCCAGACACACAGAGAGGACTACAACAGCACCCTGAGAGTGGTGT CTGCCCTGCCTATCCAGCACCAGGATTGGATGTCCGGCAAAGAATTCAAGTG CAAAGTCAACAACAAGGACCTGCCTGCTCCAATCGAGCGGACCATCTCTAAG CCTAAGGGCTCTGTCAGGGCCCCTCAGGTGTACGTTCTGCCTCCTTGCGAGG AAGAGATGACCAAGAAACAAGTGACCCTGTGGTGCATGGTCACCGACTTCAT GCCCGAGGACATCTACGTGGAATGGACCAACAACGGCAAGACCGAGCTGAAC TACAAGAACACCGAGCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTACTTCATGTACT CCAAGCTGCGCGTCGAGAAGAAGAACTGGGTCGAGAGAAACTCCTACTCCTG CTCCGTGGTGCACGAGGGCCTGCACAATCACCACACCACCAAGTCCTTCTCT CGGACCCCTGGAAAGTGATGA
SEQ ID NO: 87	α-IGF1R 重链 - mFc_白_ Cys	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAAGTGCAGCTGTTGCAGTCTGGCGGAGGATTGGTTCAGCCTGG CGGATCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCTGGCTTCATGTTCAGCAGATAC CCCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGACTGGAATGGGTCGGAT CCATCTCCGGAAGTGGCGGCGCTACCCCTTACGCCGATTCTGTGAAGGGCAG ATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGACTTCTACC AGATCCTGACCGGCAACGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACAACCGTGAC CGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGACCCAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCC AGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT ACTTTCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGG CGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAATCCAGCGGCCTGTACTCTCTGTCC TCCGTCGTGACAGTGCCTTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTACATCTGCA ATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAA GTCCTGCACCATCAAGCCCTGTCCTCCATGCAAGTGCCCCGCTCCTAATCTG CTCGGAGGCCCTTCCGTGTTCATCTTCCCACCTAAGATCAAGGACGTGCTGA TGATCTCCCTGTCTCCTATCGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCGAGGA TGATCCTGACGTGCAGATCAGTTGGTTCGTGAACAACGTGGAAGTGCACACC GCTCAGACCCAGACACACAGAGAGGACTACAACAGCACCCTGAGAGTGGTGT CTGCCCTGCCTATCCAGCACCAGGATTGGATGTCCGGCAAAGAATTCAAGTG

[0516]

		CAAAGTCAACAACAAGGACCTGCCTGCTCCAATCGAGCGGACCATCTCTAAG CCTAAGGGCTCTGTGCGGGCTCCCCAAGTTTGTGTTCTGCCTCCACCTGAGG AAGAGATGACCAAGAAACAAGTGACCCTGTCCTGCGCCGTGACCGACTTCAT GCCTGAGGACATCTACGTGGAATGGACCAACAACGGCAAGACCGAGCTGAAT TACAAGAACACAGAGCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTACTTCATGGTGT CTAAGCTGCGCGTCGAGAAGAAGAACTGGGTCGAGAGAAACTCCTACTCCTG CTCCGTGGTGCACGAGGGCCTGCACAATCACCACACCACCAAGTCCTTCTCT CGGACCCCTGGCAAGTGATGA
SEQ ID NO: 88	α-CD221 重链 - hCHIg_白_Cys	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAAGTGCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCTGG CTCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCGGCACCTTCTCCTCTTAC GCCATCTCCTGGGTCCGACAGGCTCCTGGACAAGGCTTGGAATGGATGGGCG GCATCATCCCCATCTTCGGCACCGCCAATTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAG AGTGACCATCACCGCCGACAAGTCTACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCC AGCCTGAGATCTGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCTAGAGCCCCTCTGA GATTCCTGGAATGGTCTACCCAGGACCACTACTACTATTACTACATGGACGT GTGGGGCAAGGGCACCACCGTGACAGTTTCTTCCGCCTCCACCAAGGGACCC AGCGTTTTCCCTCTGGCTCCATCCTCCAAGTCCACCTCTGGTGGAACAGCTG CTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCCTG GAACTCTGGCGCTCTGACATCTGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAG TCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTCGTGACCGTGCCTTCCAGCTCTC TGGGAACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAA GGTCGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCT CCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTC CAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGT GGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTG GACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACA ACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCT GAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCT ATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAACCTCAAGTCT GTACCCTGCCTCCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGTC CTGTGCCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGC AATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCCG ACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCA GCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCAC TACACACAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA
SEQ ID NO: 89	α-PD1 重链 - hCHIg_杵_Cys	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTGCAGCCTGG CAGATCTCTGAGACTGGACTGCAAGGCCTCCGGCATCACCTTCTCCAACTCT GGCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGAAAAGGACTGGAATGGGTCGCCG TGATTTGGTACGACGGCTCCAAGAGGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTTTCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCACCAACGACGATT ATTGGGGCCAGGGCACACTGGTCACCGTGTCCTCTGCTTCTACCAAGGGACC CAGCGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGAACAGCT GCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGCCTGTGACCGTGTCTT GGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCA ATCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCTAGCTCT CTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCC ACCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCT

[0517]

		CCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGACCTGCG TGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGT GGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTAC AACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCC TATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTT TACACCCTGCCTCCATGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGT GGTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTC TAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACTCC GACGGCTCATTCTTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGC AGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAATCA CTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGTCCCCTGGCAAGTGATGA
SEQ ID NO: 90	α-PD1 轻链 - hCLIg_vk	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGCGAGATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCACACTGTCACTGTCTCC AGGCGAGAGAGCTACCCTGTCCTGTAGAGCCTCTCAGTCCGTGTCCTCTTAC CTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACAGGCTCCCCGGCTGCTGATCTACG ATGCCTCTAATAGAGCCACAGGCATCCCCGCCAGATTCTCCGGATCTGGCTC TGGCACAGACTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGGAACCTGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGTCCTCTAACTGGCCTCGGACCTTTGGCCAGGGCA CCAAGGTGGAAATCAAGCGGACAGTGGCCGCTCCTTCCGTGTTCATCTTCCC ACCTTCCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACCGCTTCTGTCGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTCGGGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCC TGCAGTCCGGCAACTCCCAAGAGTCTGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAG CACCTACAGCCTGTCCTCCACACTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGTCTAGCCCTGTGA CCAAGTCTTTCAACCGGGGCGAGTGCTGATGA
SEQ ID NO: 91	α-IL12β 重链 - hCHIg_白_Cys	ATGGAAACCGACACACTGCTGCTGTGGGTGCTGCTCTTGTGGGTGCCAGGAT CTACAGGACAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGTGGCGGAGTTGTGCAGCCTGG CAGATCCCTGAGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCTCCTCTTAC GGAATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGATTGGAGTGGGTCGCCT TCATCAGATACGACGGCTCCAACAAGTACTACGCCGACTCCGTGAAGGGCAG ATTCACCATCTCTCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCAAGACCCACGGCTCTC ACGACAATTGGGGCCAGGGCACAATGGTCACCGTGTCCTCTGCTTCCACCAA GGGACCCTCTGTGTTCCCTCTGGCTCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGA ACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTTCCTGAGCCTGTGACCG TGTCTTGGAACTCTGGCGCTCTGACATCCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGT GCTGCAATCCTCCGGCCTGTACTCTCTGTCCTCCGTCGTGACCGTGCCTTCT AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTTCCA ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAACCCAAGTCCTGCGATAAGACCCACAC CTGTCCACCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTG TTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCTCTCGGACCCCTGAAGTGA CCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCTCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTG GTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAA CAGTACAACTCCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG ATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCC TGCTCCTATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAACCT CAAGTCTGTACCCTGCCTCCTAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGT CCCTGTCCTGCGCTGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCTGTGCTG GACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGGTGTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCA

		GATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAATCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCTCTGAGCCCCGGCAAGTGATGA

[0518] 2.NanoBiT构建体的表达和纯化。

[0519] 将质粒共转染至ExpiCHO细胞(Life Technologies A29127)中。对于多特异性构建体,以1:1:1 重链:轻链:竞争轻链的比率使用每升1mg总DNA进行转染。根据制造商说明书进行ExpiCHO转染。在转染之后,使ExpiCHO细胞在32℃下在5%CO_2下生长7天。通过在3000x g下离心来使细胞沉淀。将CaptureSelect CH1-XL亲和树脂(GE2943452010)添加至上清液中,并且在室温下孵育1-3小时。将树脂装填至烧结过滤板(Nunc烧结深孔过滤板

278011)中,用3x 1mL杜贝卡氏磷酸盐缓冲盐水(Dulbecco's phosphate-buffered saline,DPBS,Life Technologies 14190-144)洗涤。用20mM柠檬酸盐、100mMNaCl(pH 2.9)从柱洗脱结合的蛋白质。洗脱级分使用1 M Tris-HCl(pH 8.0)中和。表2显示所有NanoBiT构建体的氨基酸序列。

[0520] 表2.NanoBiT构建体的氨基酸序列。所有构建体都含有Igκ前导序列(SEQ ID NO 214:METDTLLLWVLLLWVPGSTG)。

[0521]

SEQ ID NO	氨基酸序列	描述	种系	相应的DNA SEQ ID NO
SEQ ID NO: 92	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAVIWFDGTKKYYTDSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNTLRAEDTAVYYCARDRGI GARRGPYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGG GSSGGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVS SLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPY EGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGT LVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGT LWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINS	α-淀粉样蛋白β-重链LgBiT	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	SEQ ID NO: 1
SEQ ID NO: 93	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGECGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLFE EIL	α-淀粉样蛋白β轻链-SmBiT	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	SEQ ID NO: 2

[0522]

SEQ ID NO: 94	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLN WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	α-淀粉样蛋白β轻链	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	SEQ ID NO: 3
SEQ ID NO: 95	EVQLVQSGAEVKKSGESLKISCKGSGYSFTSYWI GWVRQMPGKGLEWMGIFYPGDSSTRYSPSFQGQV TISADKSVNTAYLQWSSLKASDTAMYYCARRRNW GNAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGG VFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQN LAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSA DQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGN KIIDERLITPDGSMLFRVTINS	α-艰难梭菌毒素B重链-LgBiT	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	SEQ ID NO: 4
SEQ ID NO: 96	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSTWTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGECGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLF EEIL	α-艰难梭菌毒素B轻链-SmBiT	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	SEQ ID NO: 5
SEQ ID NO: 97	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSTWTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	α-艰难梭菌毒素B轻链	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	SEQ ID NO: 6
SEQ ID NO: 98	EGQLVQSGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVSGIGTGGGTYSTDSVKGRFT ISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDMAVYYCARGDYYG SGSFFDCWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSG GVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQ NLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLS ADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVID GVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNG NKIIDERLITPDGSMLFRVTINS	α-结缔组织生长因子重链-LgBiT	VH3-13*01 (SEQ ID NO: 188)	SEQ ID NO: 7
SEQ ID NO: 99	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGQGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD	α-结缔组织生长因子轻链-SmBiT	Vk1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)	SEQ ID NO: 8

[0523]

	STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGECGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLFE EIL			
SEQ ID NO: 100	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGQGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	α-结缔组织生长因子轻链	Vk1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)	SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 101	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTNYYI HWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYSQKFQGRV TITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCVRRQRF PYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGG VFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQN LAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSA DQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGN KIIDERLITPDGSMLFRVTINS	α-CSF2重链-LgBiT	VH1-3*01 (SEQ ID NO: 185)	SEQ ID NO: 10
SEQ ID NO: 102	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGTNVA WYQQKPGQAPRVLIYSTSSRATGITDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFNKSPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGECGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLFE EIL	α-CSF2轻链-SmBiT	Vk3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)	SEQ ID NO: 11
SEQ ID NO: 103	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGTNVA WYQQKPGQAPRVLIYSTSSRATGITDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFNKSPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	α-CSF2轻链	Vk3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)	SEQ ID NO: 12
SEQ ID NO: 104	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTM HWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWL GPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGGV FTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNL AVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGV TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNK IIDERLITPDGSMLFRVTINS	α-CTLA4重链-LgBiT	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO:	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGS	α-CTLA4轻链	Vk3-20*01	SEQ ID NO: 14

	105	GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGECGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLF EEIL	SmBiT	(SEQ ID NO: 205)	
	SEQ ID NO: 106	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	α-CTLA4 轻链	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	SEQ ID NO: 15
	SEQ ID NO: 107	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYIFTNYWI AWVRQMPGKGLESMGIIYPGDSDIRYSPSFQGQV TISADKSITTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHDIE GFDYWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGGVF TLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQ MAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVT PNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKI IDERLITPDGSMLFRVTINS	α-IFN 重链 - LgBiT	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	SEQ ID NO: 16
[0524]	SEQ ID NO: 108	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFF AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGS GTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQQYDSSAITFGQG TRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGECGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLF EEIL	α-IFN 轻链 - SmBiT	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	SEQ ID NO: 17
	SEQ ID NO: 109	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSFF AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRLSGSGS GTDFTLTITRLEPEDFAVYYCQQYDSSAITFGQG TRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	α-IFN 轻链	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	SEQ ID NO: 18
	SEQ ID NO: 110	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSI SWVRQAPGQGLEWMGWISVYNGNTNYAQKFQGRV TMTTDTSTSTAYLELRSLRSDDTAVYYCARDPIA AGYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGGVFT LEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAV SVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQM AQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTP NMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKII	α-IFNα 重链 - LgBiT	VH1-18*01 (SEQ ID NO: 183)	SEQ ID NO: 19

[0525]

	DERLITPDGSMLFRVTINS			
SEQ ID NO: 111	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPRTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGECGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLF EEIL	α-IFNα 轻链 - SmBiT	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	SEQ ID NO: 20
SEQ ID NO: 112	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSTYL AWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPRTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	α-IFNα 轻链	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	SEQ ID NO: 21
SEQ ID NO: 113	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSNW WSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRV TISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARWTGR TDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGG VFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQN LAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSA DQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDG VTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGN KIIDERLITPDGSMLFRVTINS	α-IGF1R 重链 - LgBiT	VH4-4*01 (SEQ ID NO: 197)	SEQ ID NO: 22
SEQ ID NO: 114	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNG YNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPLT FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGECGSSGGGGSGGGGSSGGVTG YRLFEEIL	α-IGF1R 轻链- SmBiT	Vk2-28*01 (SEQ ID NO: 203)	SEQ ID NO: 23
SEQ ID NO: 115	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNG YNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHWPLT FGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC	α-IGF1R 轻链	Vk2-28*01 (SEQ ID NO: 203)	SEQ ID NO: 24
SEQ ID NO: 116	EVQLLQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFMFSRYPM HWVRQAPGKGLEWVGSISGSGGATPYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDFYQ ILTGNAFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGS SGGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSL	α-IGF1R 重链 - LgBiT	VH3-23*01 (SEQ ID NO: 191)	SEQ ID NO: 25

[0526]

	LQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEG LSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLV IDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLW NGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINS			
SEQ ID NO: 117	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQGISSYLA WYQQKPGKAPKLLIYAKSTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDSATYYCQQYWTFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGECGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLFE EIL	α-IGF1R 轻链-SmBiT	Vk1-27*01 (SEQ ID NO: 200)	SEQ ID NO: 26
SEQ ID NO: 118	DIQMTQSPSSLSASLGDRVTITCRASQGISSYLA WYQQKPGKAPKLLIYAKSTLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDSATYYCQQYWTFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	α-IGF1R 轻链	Vk1-27*01 (SEQ ID NO: 200)	SEQ ID NO: 27
SEQ ID NO: 119	EVQLVQSGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSFAM HWVRQAPGKGLEWISVIDTRGATYYADSVKGRFT ISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGNFY YGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGGV FTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNL AVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGV TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNK IIDERLITPDGSMLFRVTINS	α-IGF1R 重链-LgBiT	VH3-21*01 (SEQ ID NO: 190)	SEQ ID NO: 28
SEQ ID NO: 120	EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSIGSSLH WYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGECGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLFE EIL	α-IGF1R 轻链-SmBiT	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	SEQ ID NO: 29
SEQ ID NO: 121	EIVLTQSPGTLSVSPGERATLSCRASQSIGSSLH WYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQSSRLPHTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	α-IGF1R 轻链	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	SEQ ID NO: 30
SEQ ID NO: 122	QVELVESGGGVVQPGRSQRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAIIWFDGSSTYYADSVRGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARELGR RYFDLWGRGTLVSVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT	α-IGF1R 重链-LgBiT	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	SEQ ID NO: 31

[0527]

	FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGGV FTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNL AVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGV TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNK IIDERLITPDGSMLFRVTINS			
SEQ ID NO: 123	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSKWPPWTFGQG TKVESKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGECGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLF EEIL	α-IGF1R 轻链 - SmBiT	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	SEQ ID NO: 32
SEQ ID NO: 124	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSKWPPWTFGQG TKVESKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	α-IGF1R 轻链	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	SEQ ID NO: 33
SEQ ID NO: 125	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDYAM HWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGRIGYADSVKGRF TISRDNAENSLFLQMNGLRAEDTALYYCAKGRDS FDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGGVFT LEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAV SVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQM AQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTP NMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKII DERLITPDGSMLFRVTINS	α-IL6R 重链 - LgBiT	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	SEQ ID NO: 34
SEQ ID NO: 126	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYGASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFASYYCQQANSFPYTFGQGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGECGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLFE EIL	α-IL6R 轻链 - SmBiT	Vk1-12*01 (SEQ ID NO: 199)	SEQ ID NO: 35
SEQ ID NO: 127	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLA WYQQKPGKAPKLLIYGASSLESGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFASYYCQQANSFPYTFGQGT KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC	α-IL6R 轻链	Vk1-12*01 (SEQ ID NO: 199)	SEQ ID NO: 36
SEQ ID NO:	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEM KWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGFTFYADSVKGRF	α-LINGO-1 重链 –	VH3-23*01	SEQ ID NO: 37

[0528]

128	TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDN DAFDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGGV FTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNL AVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSAD QMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGV TPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNK IIDERLITPDGSMLFRVTINS	LgBiT	(SEQ ID NO: 191)	
SEQ ID NO: 129	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPMYTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGECGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLF EEIL	α-LINGO-1 轻链 - SmBiT	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	SEQ ID NO: 38
SEQ ID NO: 130	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPMYTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC	α-LINGO-1 轻链	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	SEQ ID NO: 39
SEQ ID NO: 131	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAM SWVRQAPGKGLEWVSQISPAGGYTNYADSVKGRF TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARGELP YYRMSKVMDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGG SSGGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSS LLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYE GLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTL VIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTL WNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINS	α-神经纤毛蛋白 1 重链 - LgBiT	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	SEQ ID NO: 40
SEQ ID NO: 132	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYFSSYLA WYQQKPGKAPKLLIYGASSRASGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLGSPPTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGECGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLFE EIL	α-神经纤毛蛋白 1 轻链 - SmBiT	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	SEQ ID NO: 41
SEQ ID NO: 133	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYFSSYLA WYQQKPGKAPKLLIYGASSRASGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLGSPPTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP	α-神经纤毛蛋白 1 轻链	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	SEQ ID NO: 42

[0529]

	VTKSFNRGEC			
SEQ ID NO: 134	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRV TITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPLR FLEWSTQDHYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGG GGSGGGGSSGGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVL EQGGVSSLLQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDI HVIIPYEGLSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKV ILPYGTLVIDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKK ITVTGTLWNGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINS	α-CD221 重链 - LgBiT	VH1-69*01 (SEQ ID NO: 187)	SEQ ID NO: 43
SEQ ID NO: 135	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYATW YQQKPGQAPILVIYGENKRPSGIPDRFSGSSSGN TASLTITGAQAEDEADYYCKSRDGSGQHLVFGGG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECSGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLFE EIL	α-CD221 轻链 - SmBiT	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	SEQ ID NO: 44
SEQ ID NO: 136	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYATW YQQKPGQAPILVIYGENKRPSGIPDRFSGSSSGN TASLTITGAQAEDEADYYCKSRDGSGQHLVFGGG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECS	α-CD221 轻链	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	SEQ ID NO: 45
SEQ ID NO: 137	EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYAM SWVRQAPGKGLEWVSGINWQGGSTGYADSVKGRV TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGA GRGWYFDYWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSS GGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLL QNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGL SADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVI DGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWN GNKIIDERLITPDGSMLFRVTINS	α-死亡受体 5 重链 - LgBiT	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	SEQ ID NO: 46
SEQ ID NO: 138	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCSGDSLRSYYASW YQQKPGQAPVLVIYGANNRPSGIPDRFSGSSSGN TASLTITGAQAEDEADYYCNSADSSGNHVVFGGG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECSGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLFE EIL	α-死亡受体 5 轻链 - SmBiT	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	SEQ ID NO: 47
SEQ ID NO: 139	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCSGDSLRSYYASW YQQKPGQAPVLVIYGANNRPSGIPDRFSGSSSGN TASLTITGAQAEDEADYYCNSADSSGNHVVFGGG	α-死亡受体 5 轻链	Vl3-19*01 (SEQ ID	SEQ ID NO: 48

	TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECS		NO: 211)	
SEQ ID NO: 140	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWI GWVRQMPGKGLEWMGIIDPSNSYTRYSPSFQGQV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARWYYK PFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGGVF TLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLA VSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQ MAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVT PNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKI IDERLITPDGSMLFRVTINS	α-IL23 重链 - LgBiT	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	SEQ ID NO: 49
SEQ ID NO: 141	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYD VHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAITGLQSEDEADYYCASWTDGLSLVVF GGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECSGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYR LFEEIL	α-IL23 轻链 - SmBiT	Vl1-40*01 (SEQ ID NO: 208)	SEQ ID NO: 50
SEQ ID NO: 142	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGSGYD VHWYQQLPGTAPKLLIYGNSKRPSGVPDRFSGSK SGTSASLAITGLQSEDEADYYCASWTDGLSLVVF GGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS	α-IL23 轻链	Vl1-40*01 (SEQ ID NO: 208)	SEQ ID NO: 51
SEQ ID NO: 143	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAM HWVRQAPGKGLEWVAGISWDSGSTGYADSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDLGA YQWVEGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGS SGGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSL LQNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEG LSADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLV IDGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLW NGNKIIDERLITPDGSMLFRVTINS	α-HER3 重链 - LgBiT	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	SEQ ID NO: 52
SEQ ID NO: 144	SYELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASW YQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSTSGN SASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSPGNQWVFGGG TKVTVLGGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQ SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECSGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLF EEIL	α-HER3 轻链 - SmBiT	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	SEQ ID NO: 53

[0530]

[0531]

SEQ ID NO: 145	SYELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASW YQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSTSGN SASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSPGNQWVFGGG TKVTVLGGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLV CLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQ SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGST VEKTVAPTECS	α-HER3 轻链	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	SEQ ID NO: 54
SEQ ID NO: 146	EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGM SWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRV TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGA GRGWYFDLWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSS GGVFTLEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLL QNLAVSVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGL SADQMAQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVI DGVTPNMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWN GNKIIDERLITPDGSMLFRVTINS	α-TRAILR2 重链-LgBiT	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	SEQ ID NO: 55
SEQ ID NO: 147	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASW YQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGN TASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECSGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLFE EIL	α-TRAILR2 轻链-SmBiT	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	SEQ ID NO: 56
SEQ ID NO: 148	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASW YQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGN TASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNHVVFGGG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECS	α-TRAILR2 轻链	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	SEQ ID NO: 57
SEQ ID NO: 149	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSSYI NWVRQAPGQGLEWMGTINPVSGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGGWF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGGVFTL EDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVS VTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMA QIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPN MLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID ERLITPDGSMLFRVTINS	α-活化素受体重链-LgBiT	VH1-46*01 (SEQ ID NO: 186)	SEQ ID NO: 58
SEQ ID NO: 150	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNY VNWYQQHPGKAPKLMIYGVSKRPSGVSNRFSGSK SGNTASLTISGLQAEDEADYYCGTFAGGSYYGVF GGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPS	α-活化素受体轻链-SmBiT	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)	SEQ ID NO: 59

[0532]

	KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECSGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYR LFEEIL			
SEQ ID NO: 151	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSYNY VNWYQQHPGKAPKLMIYGVSKRPSGVSNRFSGSK SGNTASLTISGLQAEDEADYYCGTFAGGSYYGVF GGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS	α-活化素受体轻链	VI2-14*01 (SEQ ID NO: 210)	SEQ ID NO: 60
SEQ ID NO: 152	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGIGPFFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTPY FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGGVFT LEDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAV SVTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQM AQIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTP NMLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKII DERLITPDGSMLFRVTINS	α-补体C5重链-LgBiT	VH1-69*01 (SEQ ID NO: 187)	SEQ ID NO: 61
SEQ ID NO: 153	SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDSIPNYYVYW YQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRAQAGDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECSGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRLFE EIL	α-补体C5轻链-SmBiT	VI3-9*01 (SEQ ID NO: 212)	SEQ ID NO: 62
SEQ ID NO: 154	SYELTQPLSVSVALGQTARITCSGDSIPNYYVYW YQQKPGQAPVLVIYDDSNRPSGIPERFSGSNSGN TATLTISRAQAGDEADYYCQSFDSSLNAEVFGGG TKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTV EKTVAPTECS	α-补体C5轻链	VI3-9*01 (SEQ ID NO: 212)	SEQ ID NO: 63
SEQ ID NO: 155	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYHM HWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGVTKYAQKFQGRV TMTRDTSINTAYMELSRLRFDDTDVYYCATGGFG YWGEGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGGVFTLE DFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSV TPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQ IEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNM LNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDE RLITPDGSMLFRVTINS	α-CCR2重链-LgBiT	VH1-2*01 (SEQ ID NO: 184)	SEQ ID NO: 64
SEQ ID NO:	LPVLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGA AWLQQHQGQPPKLLSYRNHNRPSGVSERFSPSRS	α-CCR2轻链-	VI10-54*01	SEQ ID NO: 65

	156	GDTSSLTITGLQPEDEADYYCLAWDSSLRAFVFG TGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECSGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRL FEEIL	SmBiT	(SEQ ID NO: 207)	
	SEQ ID NO: 157	LPVLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGA AWLQQHQGQPPKLLSYRNHNRPSGVSERFSPSRS GDTSSLTITGLQPEDEADYYCLAWDSSLRAFVFG TGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	α-CCR2 轻链	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	SEQ ID NO: 66
	SEQ ID NO: 158	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFSDYWM SWVRQAPGKGLEWVANIKKDGSVNYYVDSVKGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRFDYW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGGVFTLEDF VGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVSVTP IQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMAQIE EVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPNMLN YFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERL ITPDGSMLFRVTINS	α-CCR2 重链 - LgBiT	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	SEQ ID NO: 67
[0533]	SEQ ID NO: 159	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGA AWLQQHQGHPPKLLFYRNNNRASGISERLSASRS GNTASLTITGLQPEDEADYYCLTWDSSLSVVVFG GGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECSGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYRL FEEIL	α-CCR2 轻链 - SmBiT	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	SEQ ID NO: 68
	SEQ ID NO: 160	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGA AWLQQHQGHPPKLLFYRNNNRASGISERLSASRS GNTASLTITGLQPEDEADYYCLTWDSSLSVVVFG GGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATL VCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSK QSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	α-CCR2 轻链	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	SEQ ID NO: 69
	SEQ ID NO: 161	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGM HWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSH DNWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCGSSGGGGSGGGGSSGGVFTL EDFVGDWEQTAAYNLDQVLEQGGVSSLLQNLAVS VTPIQRIVRSGENALKIDIHVIIPYEGLSADQMA QIEEVFKVVYPVDDHHFKVILPYGTLVIDGVTPN MLNYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIID	α-IL12β 重链 - LgBiT	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	SEQ ID NO: 70

[0534]

	ERLITPDGSMLFRVTINS			
SEQ ID NO: 162	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTV KWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLF GTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECSGSSGGGGSGGGGSSGGVTGYR LFEEIL	α-IL12β 轻链-SmBiT	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	SEQ ID NO: 71
SEQ ID NO: 163	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTV KWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLF GTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKAT LVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPTECS	α-IL12β 轻链	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	SEQ ID NO: 72

[0535] 3.NanoBiT竞争测定。

[0536] 首先,进行NanoBiT测定以测试在竞争λ轻链多肽(LLCP)存在下,重链多肽(HCP2)与它的同源κ轻链多肽(KLCP)之间的结合。如图3A-图3C中所示,使LgBiT融合于HCP2的C末端,并且使SmBiT融合于KLCP的C末端。竞争LLCP以未修饰链形式表达。当HCP2和KLCP形成Fab时,LgBiT和SmBiT产生具有荧光素酶活性的完全功能性NanoLuc结构域(图3A)。当HCP2和LLCP形成Fab时,NanoLuc不是完整的,并且是非活性的(图3B)。LLCP和KLCP对HCP2的1:1:1竞争产生具有功能性NanoLuc的HCP2/KLCP Fab和具有非功能性NanoLuc的HCP2/LLCP Fab(图3C)。各测试都包括其中不存在竞争轻链的阳性对照,以及其中竞争轻链是不具有SmBiT融合的相同KLCP的阴性对照。阳性对照代表100%配对;而阴性对照代表50%配对。将阳性对照和阴性对照的发光读数(分别是100%和50%)和各测试对在竞争轻链存在下的发光读数进行比较以定量各测试对的配对百分比。

[0537] 类似的NanoBiT测定用于测试在竞争κ链多肽(KLCP)存在下,重链多肽(HCP1)与λ轻链多肽(LLCP)之间的结合(图4A-图4C)。在这个测定中,使LgBiT融合于HCP1的C末端,并且使SmBiT融合于LLCP的C末端。竞争KLCP以未修饰轻链形式表达。HCP1、LLCP和KLCP在1:1:1下的表达导致形成具有功能性NanoLuc的HCP 1/LLCP Fab,以及具有非功能性NanoLuc的HCP1/KLCP Fab(图4C)。类似地,将各测试对在竞争轻链存在下的发光读数与阳性对照(不存在竞争轻链;100%配对)和阴性对照(竞争轻链是不具有SmBiT融合的相同LLCP;50%配对)的那些发光读数进行比较以确定各测试对的配对百分比。

[0538] NanoBiT竞争测定在96孔板中用100μL蛋白质在1μg/mL下进行。遵循制造商说明书制备Promega Nano-Glo(N1110)测定系统的5x储备溶液。各孔接收20μL 5x NanoLuc储备溶液,并且使用SpectraMax i3x酶标仪立刻读取板的发光。

[0539] 4.多特异性分子的表达和纯化。

[0540] 将质粒共转染至Expi293细胞(Life Technologies A14527)或ExpiCHO细胞(Life Technologies A29127)中。对于多特异性构建体,以1:1 杵重链:臼重链比率和3:2 轻链:重链比率使用1mg总DNA进行转染。为探究在各链的表达中的可能失衡,使用杵重链DNA与臼重链DNA的在3:1至1:3的范围内的不同重链比率,以相同3:2 轻链:重链比率进行转染。在Expi293细胞中的转染使用线性25,000Da聚乙烯亚胺(PEI,Polysciences Inc 23966)与总DNA为3:1的比率进行。将DNA和PEI各自添加至50mL OptiMem(Life Technologies 31985088)培养基中,并且进行无菌过滤。使DNA和PEI组合10分钟,并且添加至细胞密度为

1.8-2.8x10^6个细胞/毫升和活力为至少95％的Expi293细胞中。根据制造商说明书进行ExpiCHO转染。在转染之后，使Expi293细胞在加湿孵育器中在37℃下在8％CO_2下生长5-7天，并且使ExpiCHO细胞在32℃下在5％CO_2下生长14天。通过在18,000x g下离心来使细胞沉淀，并且上清液经0.2μm膜过滤。将蛋白A树脂(GE 17-1279-03)添加至经过滤的上清液中，并且在室温下孵育1-3小时。将树脂装填至柱中，用3x10个柱体积的杜贝卡氏磷酸盐缓冲盐水(DPBS，Life Technologies 14190-144)洗涤。用20mM柠檬酸盐、100mM NaCl(pH 2.9)从柱洗脱结合的蛋白质。必要时，使用尺寸排阻色谱法，用DPBS运行缓冲液在Superdex 200柱上进一步纯化蛋白质。

[0541] 表4含有为多特异性构建体所特有的序列。表2中所示的一些轻链序列也用于表达多特异性构建体。表达总计如上所述12种多特异性分子。这些分子的氨基酸序列提供在表5a中。表5b提供多特异性分子的相应种系序列。

[0542] 表4.用于构建多特异性构建体的氨基酸序列。

[0543]

SEQ ID NO	氨基酸序列	描述	种系	相应的 DNA SEQ ID NO
SEQ ID NO: 164	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSINNNNYYWTWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTFYNPSLKSRVTISVDTSKTQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREDTMTGLDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	α-间皮素AB237重链-hCHIg_杵_Cys	VH4-31*01 (SEQ ID NO: 213)	SEQ ID NO: 82
SEQ ID NO: 165	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINNYLNWYQQKPGKAPTLLIYAASSLQSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFAAYFCQQTYSNPTFGQGTKVEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	α-间皮素AB237轻链-hCLIg_vk	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	SEQ ID NO: 83
SEQ ID NO: 166	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ	α-PDL1重链-hCHIg_白_Cys	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	SEQ ID NO: 84

[0544]

	VCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK			
SEQ ID NO: 167	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYV SWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSG NTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGT KVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTV APTECS	α-PDL1 轻链 - hCLIg_vl	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)	SEQ ID NO: 85
SEQ ID NO: 168	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMH WVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	α-CTLA4 重链 - hCHIg_杵 _Cys	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	SEQ ID NO: 78
SEQ ID NO: 169	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMH WVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGG GGSGGGGSEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGF TFSPYSVFWVRQAPGKGLEWVSSINTDSTYKYYAD SVKGRFTISRDNAENSIFLQMNSLRAEDTAVYYCA RDRSYYAFSSGSLSDYYYGLDVWGQGTLVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPLSLSVTPGE PASISCRSSQSLLHTNLYNYLDWYVQKPGQSPQLL IYLASNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVETED VGVYYCMQALQIPRTFGQGTKLEIK	α-CTLA4 重链 - hCHIg_杵 _Cys - GH_scFv	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 170	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNW GQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP	α-IL12β 重链 - hCHIg_白 _Cys	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	SEQ ID NO: 91

[0545]

	KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK			
SEQ ID NO: 171	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMH WVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLGPF DYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	α-CTLA4 重链 - hCHIg	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	SEQ ID NO: 73
SEQ ID NO: 172	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNW GQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	α-IL12β 重链 - hCHIg	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	SEQ ID NO: 74
SEQ ID NO: 173	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVK WYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGT SASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTG TKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNN KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQ LEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL NRWITFCQSIISTLT	α-IL12β 轻链 - hCLIg_vl - IL2	VI1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	SEQ ID NO: 75
SEQ ID NO: 174	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNW GQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV	α-IL12β 重链 - hCHIg_白_Cys	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	SEQ ID NO: 76

[0546]

	EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLP PSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGS GGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT			
SEQ ID NO: 175	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNW GQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGS GGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTAKFAMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT	α-IL12β 重链 - hCHIg	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 176	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGECGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLE HLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFAMPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDL ISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFCQSIISTLT	α-CTLA4 轻链 - hCLIg_vk - IL2	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	SEQ ID NO: 80
SEQ ID NO: 177	EVQLVQSGGGVERPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMS WVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRVTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKILGAGRG WYFDLWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	α-TNFR10β 重链 - hCHIg_白_Cys	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	SEQ ID NO: 81
SEQ	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYAMH	α-HER3	VH3-	SEQ ID NO:

[0547]

ID NO: 178	WVRQAPGKGLEWVAGISWDSGSTGYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDLGAYQW VEGFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCTIKPCPPCKCPAPNLLGGPS VFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQ ISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQ HQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVR APQVYVLPPCEEEMTKKQVTLWCMVTDFMPEDIYV EWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK	重链-mFc_杵_Cys	9*01 (SEQ ID NO: 196)	86
SEQ ID NO: 179	EVQLLQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFMFSRYPMH WVRQAPGKGLEWVGSISGSGGATPYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDFYQILT GNAFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCTIKPCPPCKCPAPNLLGGPS VFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQ ISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQ HQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVR APQVCVLPPPEEEMTKKQVTLSCAVTDFMPEDIYV EWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMVSKLRVEK KNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK	α-IGF1R 重链-mFc_白_Cys	VH3-23*01 (SEQ ID NO: 191)	SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 180	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPLRFLE WSTQDHYYYYYMDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	α-CD221 重链-hCHIg_白_Cys	VH1-69*01 (SEQ ID NO: 187)	SEQ ID NO: 88
SEQ ID NO: 181	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMH WVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPC REEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	α-PD1 重链-hCHIg_杵_Cys	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	SEQ ID NO: 89

[0548]

	CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK			
SEQ ID NO: 182	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	α-PD1 轻链-hCLIg_vk	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	SEQ ID NO: 90

[0549] 表15.表2和表4中所示的种系序列(全长序列)。

[0550]

SEQ ID NO	描述	氨基酸序列
183	VH1-18*01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGN TNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR
184	VH1-2*01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGRINPNSGG TNYAQKFQGRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCAR
185	VH1-3*01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGN TKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
186	VH1-46*01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGS TSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR
187	VH1-69*01	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGT ANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
188	VH3-13*01	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMHWVRQATGKGLEWVSAIGTAGDT YYPGSVKGRFTISRENAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCAR
189	VH3-20*01	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGS TGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCAR
190	VH3-21*01	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSY IYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
191	VH3-23*01	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGS TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK
192	VH3-30*01	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSN KYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
193	VH3-33*01	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSN KYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
194	VH3-66*01	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSVIYSGGST YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
195	VH3-7*01	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSE KYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR
196	VH3-9*01	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGS IGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK
197	VH4-4*01	QVQLQESGPGLVKPPGTLSLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGS TNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYCCAR
198	VH5-51*01	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGDSD TRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR
199	Vk1-12*01	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC

[0551]

200	Vk1-27*01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC
201	Vk1-39*01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
202	Vk1D-16*01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
203	Vk2-28*01	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC
204	Vk3-11*01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC
205	Vk3-20*01	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC
206	Vk3D-20*01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGASQSVSSSYLAWYQQKPGLAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC
207	Vl10-54*01	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTCTGNSNNVGNQGAAWLQQHQGHPPKLLSYRNNNRPSGISERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYC
208	Vl1-40*01	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC
209	Vl1-44*01	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC
210	Vl2-14*01	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC
211	Vl3-19*01	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC
212	Vl3-9*01	SYELTQPLSVSVALGQTARITCGGNNIGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYRDSNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADYYC
213	VH4-31*01	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYSGSTYYNPSLKSLVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR

[0552] 表16.表2和表4中所示的种系序列(框架1、CDR1、框架2、CDR2和框架3序列)。

[0553]

种系	框架 1	Kabat CDR 1	框架 2	Kabat CDR 2	框架 3
VH1-18*01 (SEQ ID NO: 183)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 215)	GYTFTSYGIS (SEQ ID NO: 216)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 217)	WISAYNGNTNYAQKLQG (SEQ ID NO: 218)	RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 219)
VH1-2*01 (SEQ ID NO: 184)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 215)	GYTFTGYYMH (SEQ ID NO: 220)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 217)	RINPNSGGTNYAQKFQG (SEQ ID NO: 221)	RVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCAR (SEQ ID NO: 222)
VH1-3*01 (SEQ ID NO: 185)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 215)	GYTFTSYAMH (SEQ ID NO: 223)	WVRQAPGQRLEWMG (SEQ ID NO: 224)	WINAGNGNTKYSQKFQG (SEQ ID NO: 225)	RVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR(SEQ ID NO: 226)
VH1-	QVQLVQSG	GYTFTSY	WVRQAPG	IINPSGGS	RVTMTRDTS

[0554]

46*01 (SEQ ID NO: 186)	AEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 215)	YMH (SEQ ID NO: 227)	QGLEWMG (SEQ ID NO: 217)	TSYAQKFQG (SEQ ID NO: 228)	TSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 229)
VH1-69*01 (SEQ ID NO: 187)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS (SEQ ID NO: 230)	GGTFSSYAIS (SEQ ID NO: 231)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 217)	GIIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO: 232)	RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 233)
VH3-13*01 (SEQ ID NO: 188)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 234)	GFTFSSYDMH (SEQ ID NO: 235)	WVRQATGKGLEWVS (SEQ ID NO: 236)	AIGTAGDTYYPGSVKG (SEQ ID NO: 237)	RFTISRENAKNSLYLQMNSLRAGDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 238)
VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 239)	GFTFDDYGMS (SEQ ID NO: 240)	WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 241)	GINWNGGSTGYADSVKG (SEQ ID NO: 242)	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYHCAR (SEQ ID NO: 243)
VH3-21*01 (SEQ ID NO: 190)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 244)	GFTFSSYSMN (SEQ ID NO: 245)	WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 241)	SISSSSSYIYYADSVKG (SEQ ID NO: 246)	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 247)
VH3-23*01 (SEQ ID NO: 191)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 248)	GFTFSSYAMS (SEQ ID NO: 249)	WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 241)	AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 250)	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK (SEQ ID NO: 251)
VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 252)	GFTFSSYAMH (SEQ ID NO: 253)	WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 254)	VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 255)	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 256)
VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 252)	GFTFSSYGMH (SEQ ID NO: 257)	WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 254)	VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO: 258)	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 256)
VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 234)	GFTVSSNYMS (SEQ ID NO: 259)	WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 241)	VIYSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 260)	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 256)

[0555]

VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 234)	GFTFSSYWMS (SEQ ID NO: 261)	WVRQAPGKGLEWVA (SEQ ID NO: 254)	NIKQDGSEKYYVDSVKG (SEQ ID NO: 262)	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 247)
VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS (SEQ ID NO: 263)	GFTFDDYAMH (SEQ ID NO: 264)	WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 241)	GISWNSGSIGYADSVKG (SEQ ID NO: 265)	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAK (SEQ ID NO: 266)
VH4-4*01 (SEQ ID NO: 197)	QVQLQESGPGLVKPPGTLSLTCAVS (SEQ ID NO: 267)	GGSISSSNWWS (SEQ ID NO: 268)	WVRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 269)	EIYHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 270)	RVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYCCAR (SEQ ID NO: 271)
VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGS (SEQ ID NO: 272)	GYSFTSYWIG (SEQ ID NO: 273)	WVRQMPGKGLEWMG (SEQ ID NO: 274)	IIYPGDSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO: 275)	QVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAR (SEQ ID NO: 276)
Vk1-12*01 (SEQ ID NO: 199)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 277)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 278)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 279)	AASSLQS (SEQ ID NO: 280)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 281)
Vk1-27*01 (SEQ ID NO: 200)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 282)	RASQGISNYLA (SEQ ID NO: 283)	WYQQKPGKVPKLLIY (SEQ ID NO: 284)	AASTLQS (SEQ ID NO: 285)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC (SEQ ID NO: 286)
Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 282	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 287)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 279)	AASSLQS (SEQ ID NO: 280)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 281)
Vk1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 282	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 278)	WYQQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO: 288)	AASSLQS (SEQ ID NO: 280)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO: 281)
Vk2-28*01 (SEQ ID NO: 203)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC (SEQ ID NO: 289)	RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO: 290)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 291)	LGSNRAS (SEQ ID NO: 292)	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC (SEQ ID

					NO: 293)
Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 294)	RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 295)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 296)	DASNRAT (SEQ ID NO: 297)	GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 298)
Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 299)	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 300)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 296)	GASSRAT (SEQ ID NO: 301)	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 302)
Vk3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 294)	GASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 303)	WYQQKPGLAPRLLIY (SEQ ID NO: 304)	DASSRAT (SEQ ID NO: 305)	GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 302)
Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	QAGLTQPPSVSKGLRQTATLTC (SEQ ID NO: 306)	TGNSNNVGNQGAA (SEQ ID NO: 307)	WLQQHQGHPPKLLSY (SEQ ID NO: 308)	RNNNRPS (SEQ ID NO: 309)	GISERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYC (SEQ ID NO: 310)
Vl1-40*01 (SEQ ID NO: 208)	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISC (SEQ ID NO: 311)	TGSSSNIGAGYDVH (SEQ ID NO: 312)	WYQQLPGTAPKLLIY (SEQ ID NO: 313)	GNSNRPS (SEQ ID NO: 314)	GVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 315)
Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISC (SEQ ID NO: 316)	SGSSSNIGSNTVN (SEQ ID NO: 317)	WYQQLPGTAPKLLIY (SEQ ID NO: 313)	SNNQRPS (SEQ ID NO: 318)	GVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYC (SEQ ID NO: 319)
Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)	QSALTQPASVSGSPGQSITISC (SEQ ID NO: 320)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO: 321)	WYQQHPGKAPKLMIY (SEQ ID NO: 322)	EVSNRPS (SEQ ID NO: 323)	GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 324)
Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	SSELTQDPAVSVALGQTVRITC (SEQ ID NO: 325)	QGDSLRSYYAS (SEQ ID NO: 326)	WYQQKPGQAPVLVIY (SEQ ID NO: 327)	GKNNRPS (SEQ ID NO: 328)	GIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 329)
Vl3-9*01 (SEQ ID NO: 212)	SYELTQPLSVSVALGQTARITC (SEQ ID	GGNNIGSKNVH (SEQ ID	WYQQKPGQAPVLVIY (SEQ ID	RDSNRPS (SEQ ID NO: 332)	GIPERFSGSNSGNTATLTISRAQAGDEADY

[0556]

[0557]

	NO: 330)	NO: 331)	NO: 327)		YC (SEQ ID NO: 333)
VH4-31*01 (SEQ ID NO: 213)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS (SEQ ID NO: 334)	GGSISSGSYYWS (SEQ ID NO: 335)	WIRQHPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 336)	YIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 337)	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYY (SEQ ID NO: 338)

[0558] 表5a.用于构建多特异性分子的序列。

[0559]

第1列：构建体	第2列：重链多肽1 (HCP1)	第3列：λ轻链多肽 (LLCP)	第4列：重链多肽2 (HCP2)	第5列：κ轻链多肽 (KLCP)
多特异性分子1	SEQ ID NO: 178	SEQ ID NO: 145	SEQ ID NO: 179	SEQ ID NO: 118
多特异性分子2	SEQ ID NO: 166	SEQ ID NO: 167	SEQ ID NO: 164	SEQ ID NO: 165
多特异性分子3	SEQ ID NO: 170	SEQ ID NO: 163	SEQ ID NO: 168	SEQ ID NO: 106
多特异性分子4	SEQ ID NO: 177	SEQ ID NO: 148	SEQ ID NO: 168	SEQ ID NO: 106
多特异性分子5	SEQ ID NO: 180	SEQ ID NO: 136	SEQ ID NO: 168	SEQ ID NO: 106
多特异性分子6	SEQ ID NO: 177	SEQ ID NO: 148	SEQ ID NO: 181	SEQ ID NO: 182
多特异性分子7	SEQ ID NO: 166	SEQ ID NO: 167	SEQ ID NO: 181	SEQ ID NO: 182
多特异性分子8	SEQ ID NO: 172	SEQ ID NO: 173	SEQ ID NO: 171	SEQ ID NO: 106
多特异性分子9	SEQ ID NO: 170	SEQ ID NO: 173	SEQ ID NO: 168	SEQ ID NO: 106
多特异性分子10	SEQ ID NO: 175	SEQ ID NO: 173	SEQ ID NO: 171	SEQ ID NO: 106
多特异性分子11	SEQ ID NO: 174	SEQ ID NO: 173	SEQ ID NO: 168	SEQ ID NO: 106
多特异性分子12	SEQ ID NO: 177	SEQ ID NO: 148	SEQ ID NO: 169	SEQ ID NO: 176

[0560] 表5b.多特异性分子的相应种系序列。

[0561]

第1列：构建体	第2列：重链多肽1 (HCP1)相应种系序列	第3列：λ轻链多肽 (LLCP)相应种系序列	第4列：重链多肽2 (HCP2)相应种系序列	第5列：κ轻链多肽 (KLCP)相应种系序列
多特异性分子1	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	VI3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	VH3-23*01 (SEQ ID NO: 191)	Vk1-27*01 (SEQ ID NO: 200)
多特异性分子2	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	VI2-14*01 (SEQ ID NO: 210)	VH4-31*01 (SEQ ID NO: 213)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)
多特异性分子3	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	VI1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
多特异性分子4	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	VI3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
多特异性分子5	VH1-69*01 (SEQ ID NO: 187)	VI3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
多特异性分子6	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	VI3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)
多特异性分子7	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	VI2-14*01 (SEQ ID NO: 210)	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)
多特异性分子8	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	VI1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
多特异性分子9	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	VI1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
多特异性分子10	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	VI1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
多特异性分子11	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	VI1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
多特异性分子12	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	VI3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)

[0562] 5.对链配对的κ/λ选择树脂分析。

[0563] 双特异性构建体的κ和λ轻链配对通过使1mg蛋白质与100μL KappaSelect(GE 17-

5458-01)或LambdaFabSelect(GE 17-5482-01)树脂一起孵育来分析。在孵育1-3小时之后，将树脂装填至柱中，用3x10个柱体积的杜贝卡氏磷酸盐缓冲盐水(DPBS，Life Technologies 14190-144)洗涤。用100mM柠檬酸盐(pH 2.46)从柱洗脱结合的蛋白质。装载物、流穿物和洗脱级分的含量使用用200mM键断裂剂TCEP(Thermo Scientific 77720)还原的样品的凝胶来分析，从而允许鉴定各种链。对于定量评估链配对，装载物和流穿物级分中的蛋白质的量利用NanoDrop使用在280nm下的吸光度来评估。

[0564] KappaSelect树脂是一种结合κ抗体的恒定轻链的亲和树脂。来自KappaSelect的洗脱物将含有具有λ轻链与κ轻链两者的分子，其中存在三种可能(图1A、图1B和图1D)。LambdaFabSelect树脂是一种结合λ抗体的恒定轻链的亲和树脂。来自LambdaFabSelect的洗脱物将含有具有λ轻链与κ轻链两者的分子，其中存在三种可能(图1A、图1C和图1D)。

[0565] 6.用于分析链配对的质谱测定法。

[0566] 为表征多特异性分子中的链配对，将纯化的样品根据制造商说明书用固定的木瓜蛋白酶(Thermo Scientific 20341)消化。木瓜蛋白酶在铰链区之后进行裂解(图2)，从而产生两个Fab臂。将经消化的分子在质谱仪上运行，从而允许基于测量的完整质量来鉴定两个Fab臂。MS分析允许辨别不同的构型(图1A相对于图1D)以及表征轻链调换的程度。

[0567] 结果

[0568] 实施例1

[0569] 基于NanoBiT的构建体通过用DNA以1:1:1 重链:轻链:竞争轻链的比率共转染细胞来表达。表3显示重链(第2列)、轻链(第3列)和竞争轻链(第4列)的个别组合。表3中的第1列提供各序列组合的标识符。将分子纯化，并且使用Nano-Glo试剂进行发光测定。指示了阳性对照和阴性对照。阳性对照代表100％完全配对，并且阴性对照代表50％完全配对。这些值用于定量测试构建体的配对。

[0570] 表6显示在竞争λ轻链存在下，重链和κ轻链的配对百分比(仅包括具有75％或更大的配对百分比的序列组合)。表7显示在竞争κ轻链存在下，重链和λ轻链的配对百分比(仅包括具有75％或更大的配对百分比的序列组合)。表6和表7的第1列中所示的标识符对应于表3的第1列中的标识符。此外，表6和表7也提供各序列组合中使用的重链(第3列)、轻链(第4列)和竞争轻链(第5列)的相应种系序列。

[0571] 表8a是表6和表7中样品在两个方向上均成功的汇编。表8a的各行显示重链/κ轻链对和重链/λ轻链对(由标识号指示)，其中基于NanoBiT测定，这两对之间的轻链调换是较低的。表8b提供表8a中包括的重链/轻链对的相应种系序列。表8a和表8b中所示的标识符对应于表3的第1列中的标识符。

[0572] 表3.用于产生竞争构建体的序列。

[0573]

序列组合的标识符	重链	轻链	竞争轻链
ID183 (阳性对照)	SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 93	
ID184 (阴性对照)	SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 93	SEQ ID NO: 94
ID185	SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 93	SEQ ID NO: 136
ID186	SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 93	SEQ ID NO: 139

[0574]

ID187	SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 93	SEQ ID NO: 142
ID188	SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 93	SEQ ID NO: 145
ID189	SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 93	SEQ ID NO: 148
ID190	SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 93	SEQ ID NO: 151
ID191	SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 93	SEQ ID NO: 154
ID192	SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 93	SEQ ID NO: 157
ID193	SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 93	SEQ ID NO: 160
ID194	SEQ ID NO: 92	SEQ ID NO: 93	SEQ ID NO: 163
ID195 (阳性对照)	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96	
ID196 (阴性对照)	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96	SEQ ID NO: 97
ID197	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96	SEQ ID NO: 136
ID198	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96	SEQ ID NO: 139
ID199	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96	SEQ ID NO: 142
ID200	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96	SEQ ID NO: 145
ID201	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96	SEQ ID NO: 148
ID202	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96	SEQ ID NO: 151
ID203	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96	SEQ ID NO: 154
ID204	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96	SEQ ID NO: 157
ID205	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96	SEQ ID NO: 160
ID206	SEQ ID NO: 95	SEQ ID NO: 96	SEQ ID NO: 163
ID207 (阳性对照)	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 99	
ID208 (阴性对照)	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 100
ID209	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 136
ID210	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 139
ID211	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 142
ID212	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 145
ID213	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 148
ID214	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 151
ID215	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 154
ID216	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 157
ID217	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 160
ID218	SEQ ID NO: 98	SEQ ID NO: 99	SEQ ID NO: 163
ID219 (阳性对照)	SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102	
ID220 (阴性对照)	SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102	SEQ ID NO: 103
ID221	SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102	SEQ ID NO: 136
ID222	SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102	SEQ ID NO: 139
ID223	SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102	SEQ ID NO: 142
ID224	SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102	SEQ ID NO: 145
ID225	SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102	SEQ ID NO: 148
ID226	SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102	SEQ ID NO: 151
ID227	SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102	SEQ ID NO: 154
ID228	SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102	SEQ ID NO: 157
ID229	SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102	SEQ ID NO: 160
ID230	SEQ ID NO: 101	SEQ ID NO: 102	SEQ ID NO: 163
ID231 (阳性对照)	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	

[0575]

ID232 (阴性对照)	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 106
ID233	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 136
ID234	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 139
ID235	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 142
ID236	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 145
ID237	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 148
ID238	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 151
ID239	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 154
ID240	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 157
ID241	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 160
ID242	SEQ ID NO: 104	SEQ ID NO: 105	SEQ ID NO: 163
ID243 (阳性对照)	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	
ID244 (阴性对照)	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 109
ID245	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 136
ID246	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 139
ID247	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 142
ID248	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 145
ID249	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 148
ID250	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 151
ID251	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 154
ID252	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 157
ID253	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 160
ID254	SEQ ID NO: 107	SEQ ID NO: 108	SEQ ID NO: 163
ID255 (阳性对照)	SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 111	
ID256 (阴性对照)	SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 111	SEQ ID NO: 112
ID257	SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 111	SEQ ID NO: 136
ID258	SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 111	SEQ ID NO: 139
ID259	SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 111	SEQ ID NO: 142
ID260	SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 111	SEQ ID NO: 145
ID261	SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 111	SEQ ID NO: 148
ID262	SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 111	SEQ ID NO: 151
ID263	SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 111	SEQ ID NO: 154
ID264	SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 111	SEQ ID NO: 157
ID265	SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 111	SEQ ID NO: 160
ID266	SEQ ID NO: 110	SEQ ID NO: 111	SEQ ID NO: 163
ID267 (阳性对照)	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 114	
ID268 (阴性对照)	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 114	SEQ ID NO: 115
ID269	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 114	SEQ ID NO: 136
ID270	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 114	SEQ ID NO: 139
ID271	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 114	SEQ ID NO: 142
ID272	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 114	SEQ ID NO: 145
ID273	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 114	SEQ ID NO: 148
ID274	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 114	SEQ ID NO: 151
ID275	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 114	SEQ ID NO: 154
ID276	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 114	SEQ ID NO: 157

[0576]

ID277	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 114	SEQ ID NO: 160
ID278	SEQ ID NO: 113	SEQ ID NO: 114	SEQ ID NO: 163
ID279 (阳性对照)	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 117	
ID280 (阴性对照)	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 117	SEQ ID NO: 118
ID281	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 117	SEQ ID NO: 136
ID282	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 117	SEQ ID NO: 139
ID283	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 117	SEQ ID NO: 142
ID284	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 117	SEQ ID NO: 145
ID285	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 117	SEQ ID NO: 148
ID286	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 117	SEQ ID NO: 151
ID287	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 117	SEQ ID NO: 154
ID288	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 117	SEQ ID NO: 157
ID289	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 117	SEQ ID NO: 160
ID290	SEQ ID NO: 116	SEQ ID NO: 117	SEQ ID NO: 163
ID291 (阳性对照)	SEQ ID NO: 119	SEQ ID NO: 120	
ID292 (阴性对照)	SEQ ID NO: 119	SEQ ID NO: 120	SEQ ID NO: 121
ID293	SEQ ID NO: 119	SEQ ID NO: 120	SEQ ID NO: 136
ID294	SEQ ID NO: 119	SEQ ID NO: 120	SEQ ID NO: 139
ID295	SEQ ID NO: 119	SEQ ID NO: 120	SEQ ID NO: 142
ID296	SEQ ID NO: 119	SEQ ID NO: 120	SEQ ID NO: 145
ID297	SEQ ID NO: 119	SEQ ID NO: 120	SEQ ID NO: 148
ID298	SEQ ID NO: 119	SEQ ID NO: 120	SEQ ID NO: 151
ID299	SEQ ID NO: 119	SEQ ID NO: 120	SEQ ID NO: 154
ID300	SEQ ID NO: 119	SEQ ID NO: 120	SEQ ID NO: 157
ID301	SEQ ID NO: 119	SEQ ID NO: 120	SEQ ID NO: 160
ID302	SEQ ID NO: 119	SEQ ID NO: 120	SEQ ID NO: 163
ID303 (阳性对照)	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 123	
ID304 (阴性对照)	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 124
ID305	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 136
ID306	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 139
ID307	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 142
ID308	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 145
ID309	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 148
ID310	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 151
ID311	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 154
ID312	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 157
ID313	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 160
ID314	SEQ ID NO: 122	SEQ ID NO: 123	SEQ ID NO: 163
ID315 (阳性对照)	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 126	
ID316 (阴性对照)	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 127
ID317	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 136
ID318	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 139
ID319	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 142
ID320	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 145
ID321	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 148

[0577]

ID322	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 151
ID323	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 154
ID324	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 157
ID325	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 160
ID326	SEQ ID NO: 125	SEQ ID NO: 126	SEQ ID NO: 163
ID327 (阳性对照)	SEQ ID NO: 128	SEQ ID NO: 129	
ID328 (阴性对照)	SEQ ID NO: 128	SEQ ID NO: 129	SEQ ID NO: 130
ID329	SEQ ID NO: 128	SEQ ID NO: 129	SEQ ID NO: 136
ID330	SEQ ID NO: 128	SEQ ID NO: 129	SEQ ID NO: 139
ID331	SEQ ID NO: 128	SEQ ID NO: 129	SEQ ID NO: 142
ID332	SEQ ID NO: 128	SEQ ID NO: 129	SEQ ID NO: 145
ID333	SEQ ID NO: 128	SEQ ID NO: 129	SEQ ID NO: 148
ID334	SEQ ID NO: 128	SEQ ID NO: 129	SEQ ID NO: 151
ID335	SEQ ID NO: 128	SEQ ID NO: 129	SEQ ID NO: 154
ID336	SEQ ID NO: 128	SEQ ID NO: 129	SEQ ID NO: 157
ID337	SEQ ID NO: 128	SEQ ID NO: 129	SEQ ID NO: 160
ID338	SEQ ID NO: 128	SEQ ID NO: 129	SEQ ID NO: 163
ID339 (阳性对照)	SEQ ID NO: 131	SEQ ID NO: 132	
ID340 (阴性对照)	SEQ ID NO: 131	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 133
ID341	SEQ ID NO: 131	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 136
ID342	SEQ ID NO: 131	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 139
ID343	SEQ ID NO: 131	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 142
ID344	SEQ ID NO: 131	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 145
ID345	SEQ ID NO: 131	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 148
ID346	SEQ ID NO: 131	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 151
ID347	SEQ ID NO: 131	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 154
ID348	SEQ ID NO: 131	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 157
ID349	SEQ ID NO: 131	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 160
ID350	SEQ ID NO: 131	SEQ ID NO: 132	SEQ ID NO: 163
ID351 (阳性对照)	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	
ID352 (阴性对照)	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 136
ID353	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 94
ID354	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 97
ID355	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 100
ID356	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 103
ID357	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 106
ID358	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 109
ID359	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 112
ID360	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 115
ID361	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 118
ID362	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 121
ID363	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 124
ID364	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 127
ID365	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 130
ID366	SEQ ID NO: 134	SEQ ID NO: 135	SEQ ID NO: 133

[0578]

ID367 (阳性对照)	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	
ID368 (阴性对照)	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 139
ID369	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 94
ID370	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 97
ID371	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 100
ID372	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 103
ID373	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 106
ID374	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 109
ID375	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 112
ID376	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 115
ID377	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 118
ID378	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 121
ID379	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 124
ID380	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 127
ID381	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 130
ID382	SEQ ID NO: 137	SEQ ID NO: 138	SEQ ID NO: 133
ID383 (阳性对照)	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	
ID384 (阴性对照)	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 142
ID385	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 94
ID386	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 97
ID387	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 100
ID388	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 103
ID389	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 106
ID390	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 109
ID391	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 112
ID392	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 115
ID393	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 118
ID394	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 121
ID395	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 124
ID396	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 127
ID397	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 130
ID398	SEQ ID NO: 140	SEQ ID NO: 141	SEQ ID NO: 133
ID399 (阳性对照)	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	
ID400 (阴性对照)	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 145
ID401	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 94
ID402	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 97
ID403	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 100
ID404	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 103
ID405	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 106
ID406	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 109
ID407	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 112
ID408	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 115
ID409	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 118
ID410	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 121
ID411	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 124

[0579]

ID412	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 127
ID413	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 130
ID414	SEQ ID NO: 143	SEQ ID NO: 144	SEQ ID NO: 133
ID415 (阳性对照)	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	
ID416 (阴性对照)	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 148
ID417	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 94
ID418	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 97
ID419	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 100
ID420	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 103
ID421	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 106
ID422	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 109
ID423	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 112
ID424	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 115
ID425	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 118
ID426	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 121
ID427	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 124
ID428	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 127
ID429	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 130
ID430	SEQ ID NO: 146	SEQ ID NO: 147	SEQ ID NO: 133
ID431 (阳性对照)	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	
ID432 (阴性对照)	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 151
ID433	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 94
ID434	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 97
ID435	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 100
ID436	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 103
ID437	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 106
ID438	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 109
ID439	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 112
ID440	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 115
ID441	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 118
ID442	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 121
ID443	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 124
ID444	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 127
ID445	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 130
ID446	SEQ ID NO: 149	SEQ ID NO: 150	SEQ ID NO: 133
ID447 (阳性对照)	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	
ID448 (阴性对照)	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 154
ID449	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 94
ID450	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 97
ID451	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 100
ID452	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 103
ID453	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 106
ID454	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 109
ID455	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 112
ID456	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 115

[0580]

ID457	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 118
ID458	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 121
ID459	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 124
ID460	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 127
ID461	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 130
ID462	SEQ ID NO: 152	SEQ ID NO: 153	SEQ ID NO: 133
ID463 (阳性对照)	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	
ID464 (阴性对照)	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 157
ID465	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 94
ID466	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 97
ID467	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 100
ID468	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 103
ID469	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 106
ID470	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 109
ID471	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 112
ID472	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 115
ID473	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 118
ID474	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 121
ID475	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 124
ID476	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 127
ID477	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 130
ID478	SEQ ID NO: 155	SEQ ID NO: 156	SEQ ID NO: 133
ID479 (阳性对照)	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	
ID480 (阴性对照)	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 160
ID481	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 94
ID482	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 97
ID483	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 100
ID484	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 103
ID485	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 106
ID486	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 109
ID487	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 112
ID488	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 115
ID489	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 118
ID490	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 121
ID491	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 124
ID492	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 127
ID493	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 130
ID494	SEQ ID NO: 158	SEQ ID NO: 159	SEQ ID NO: 133
ID495 (阳性对照)	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	
ID496 (阴性对照)	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 163
ID497	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 94
ID498	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 97
ID499	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 100
ID500	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 103
ID501	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 106

[0581]

ID502	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 109
ID503	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 112
ID504	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 115
ID505	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 118
ID506	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 121
ID507	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 124
ID508	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 127
ID509	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 130
ID510	SEQ ID NO: 161	SEQ ID NO: 162	SEQ ID NO: 133

[0582] 表6.如通过NanoBiT测定测量的在竞争λ轻链存在下重链和κ轻链的配对百分比。

[0583]

第1列：序列组合的标识符	第2列：配对百分比	第3列：重链多肽2 (HCP2) 相应种系	第4列：κ轻链多肽 (KLCP) 相应种系	第5列：竞争λ轻链多肽 (LLCP) 相应种系
ID185	98	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID189	82	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID190	100	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)
ID191	100	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	Vl3-9*01 (SEQ ID NO: 212)
ID192	87	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID198	93	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID205	100	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID206	93	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID209	95	VH3-13*01 (SEQ ID NO: 188)	Vk1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID211	93	VH3-13*01 (SEQ ID NO: 188)	Vk1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)	Vl1-40*01 (SEQ ID NO: 208)
ID213	90	VH3-13*01 (SEQ ID NO: 188)	Vk1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID214	100	VH3-13*01 (SEQ ID NO: 188)	Vk1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)
ID215	95	VH3-13*01 (SEQ ID NO: 188)	Vk1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)	Vl3-9*01 (SEQ ID NO: 212)
ID216	96	VH3-13*01 (SEQ ID NO: 188)	Vk1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)

[0584]

ID217	100	VH3-13*01 (SEQ ID NO: 188)	Vk1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID218	100	VH3-13*01 (SEQ ID NO: 188)	Vk1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID222	100	VH1-3*01 (SEQ ID NO: 185)	Vk3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID229	98	VH1-3*01 (SEQ ID NO: 185)	Vk3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID230	83	VH1-3*01 (SEQ ID NO: 185)	Vk3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID228	93	VH1-3*01 (SEQ ID NO: 185)	Vk3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID235	90	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl1-40*01 (SEQ ID NO: 208)
ID236	100	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID242	100	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID241	100	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID259	75	VH1-18*01 (SEQ ID NO: 183)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl1-40*01 (SEQ ID NO: 208)
ID262	90	VH1-18*01 (SEQ ID NO: 183)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)
ID288	95	VH3-23*01 (SEQ ID NO: 191)	Vk1-27*01 (SEQ ID NO: 200)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID289	100	VH3-23*01 (SEQ ID NO: 191)	Vk1-27*01 (SEQ ID NO: 200)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID284	84	VH3-23*01 (SEQ ID NO: 191)	Vk1-27*01 (SEQ ID NO: 200)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID286	81	VH3-23*01 (SEQ ID NO: 191)	Vk1-27*01 (SEQ ID NO: 200)	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)
ID290	96	VH3-23*01 (SEQ ID NO: 191)	Vk1-27*01 (SEQ ID NO: 200)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID295	95	VH3-21*01 (SEQ ID NO: 190)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl1-40*01 (SEQ ID NO: 208)
ID299	99	VH3-21*01 (SEQ ID NO: 190)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl3-9*01 (SEQ ID NO: 212)
ID302	100	VH3-21*01 (SEQ ID NO: 190)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID301	100	VH3-21*01 (SEQ ID NO: 190)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID306	94	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID307	98	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	Vl1-40*01 (SEQ ID NO: 208)

[0585]

ID308	100	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID309	93	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID310	94	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)
ID312	88	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID313	100	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID314	100	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID317	100	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vk1-12*01 (SEQ ID NO: 199)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID318	99	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vk1-12*01 (SEQ ID NO: 199)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID320	100	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vk1-12*01 (SEQ ID NO: 199)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID324	100	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vk1-12*01 (SEQ ID NO: 199)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID323	84	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vk1-12*01 (SEQ ID NO: 199)	Vl3-9*01 (SEQ ID NO: 212)
ID246	100	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID253	80	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID254	100	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID274	79	VH4-4*01 (SEQ ID NO: 197)	Vk2-28*01 (SEQ ID NO: 203)	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)
ID278	79	VH4-4*01 (SEQ ID NO: 197)	Vk2-28*01 (SEQ ID NO: 203)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID336	76	VH3-23*01 (SEQ ID NO: 191)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID341	100	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID349	100	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID344	100	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID342	100	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID343	84	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	Vl1-40*01 (SEQ ID NO: 208)
ID347	100	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	Vl3-9*01 (SEQ ID NO: 212)
ID348	100	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID350	100	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)

[0586] 表7.如通过NanoBiT测定测量的在竞争κ轻链存在下重链和λ轻链的配对百分比。

[0587]

第1列：序列组合的标识符	第2列：配对百分比	第3列：重链多肽1 (HCP1) 相应种系	第4列：λ轻链多肽 (LLCP) 相应种系	第5列：竞争κ轻链多肽 (KLCP) 相应种系
ID357	96	VH1-69*01 (SEQ ID NO: 187)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID359	95	VH1-69*01 (SEQ ID NO: 187)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID363	100	VH1-69*01 (SEQ ID NO: 187)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)
ID366	100	VH1-69*01 (SEQ ID NO: 187)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)
ID378	94	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID379	100	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)
ID372	100	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)
ID374	100	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID380	95	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk1-12*01 (SEQ ID NO: 199)
ID386	96	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	Vl1-40*01 (SEQ ID NO: 208)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID392	93	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	Vl1-40*01 (SEQ ID NO: 208)	Vk2-28*01 (SEQ ID NO: 203)
ID393	91	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	Vl1-40*01 (SEQ ID NO: 208)	Vk1-27*01 (SEQ ID NO: 200)
ID395	100	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	Vl1-40*01 (SEQ ID NO: 208)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)
ID462	79	VH1-69*01 (SEQ ID NO: 187)	Vl3-9*01 (SEQ ID NO: 212)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)
ID472	90	VH1-2*01 (SEQ ID NO: 184)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	Vk2-28*01 (SEQ ID NO: 203)
ID475	80	VH1-2*01 (SEQ ID NO: 184)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)
ID476	77	VH1-2*01 (SEQ ID	Vl10-54*01 (SEQ ID	Vk1-12*01 (SEQ ID

		NO: 184)	NO: 207)	NO: 199)
ID477	100	VH1-2*01 (SEQ ID NO: 184)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)
ID478	100	VH1-2*01 (SEQ ID NO: 184)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)
ID481	100	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)
ID482	89	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID483	99	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	Vk1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)
ID484	100	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	Vk3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)
ID485	98	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID486	95	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID488	97	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	Vk2-28*01 (SEQ ID NO: 203)
ID493	99	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)
ID494	99	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)
ID402	100	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID404	80	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)
ID405	93	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID407	100	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID408	86	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk2-28*01 (SEQ ID NO: 203)
ID409	90	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk1-27*01 (SEQ ID NO: 200)
ID411	100	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)
ID412	100	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk1-12*01 (SEQ ID NO: 199)
ID414	100	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)
ID418	100	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID420	84	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)
ID421	77	VH3-20*01 (SEQ ID	Vl3-19*01 (SEQ ID	Vk3-20*01 (SEQ ID

[0588]

[0589]

		NO: 189)	NO: 211)	NO: 205)
ID422	100	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID423	100	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID424	81	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk2-28*01 (SEQ ID NO: 203)
ID430	100	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)
ID434	90	VH1-46*01 (SEQ ID NO: 186)	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID435	90	VH1-46*01 (SEQ ID NO: 186)	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)	Vk1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)
ID436	81	VH1-46*01 (SEQ ID NO: 186)	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)	Vk3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)
ID440	75	VH1-46*01 (SEQ ID NO: 186)	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)	Vk2-28*01 (SEQ ID NO: 203)
ID441	79	VH1-46*01 (SEQ ID NO: 186)	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)	Vk1-27*01 (SEQ ID NO: 200)
ID443	100	VH1-46*01 (SEQ ID NO: 186)	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)
ID446	87	VH1-46*01 (SEQ ID NO: 186)	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)
ID498	100	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID499	100	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	Vk1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)
ID500	100	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	Vk3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)
ID501	100	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID502	80	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)
ID506	100	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)	Vk3-20*01 (SEQ ID NO: 205)

[0590] 表8a.基于NanoBiT数据的双向配对。

[0591]

序列组合的标识符	配对百分比	序列组合的标识符	配对百分比
ID205	100	ID482	89
ID206	93	ID498	100
ID214	100	ID435	90
ID217	100	ID483	99
ID218	100	ID499	100

[0592]

ID222	100	ID372	100
ID229	98	ID484	100
ID230	83	ID500	100
ID236	100	ID405	93
ID242	100	ID501	100
ID241	100	ID485	98
ID259	75	ID392	93
ID284	84	ID409	90
ID286	81	ID441	79
ID302	100	ID506	100
ID306	94	ID379	100
ID307	98	ID395	100
ID308	100	ID411	100
ID310	94	ID443	100
ID312	88	ID475	80
ID318	99	ID380	95
ID320	100	ID412	100
ID324	100	ID476	77
ID246	100	ID374	100
ID253	80	ID486	95
ID254	100	ID502	80
ID274	79	ID440	75
ID336	76	ID477	100
ID341	100	ID366	100
ID349	100	ID494	99
ID344	100	ID414	100
ID347	100	ID462	79
ID348	100	ID478	100

[0593] 表8b.基于NanoBiT数据的双向配对的相应种系序列

[0594]

第1列：序列组合的标识符	第2列：重链多肽1 (HCP1) 相应种系	第3列：λ轻链多肽 (LLCP) 相应种系	第4列：序列组合的标识符	第5列：重链多肽2 (HCP2) 相应种系	第6列：κ轻链多肽 (KLCP) 相应种系
ID205	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	VK3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	ID482	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	VI10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID206	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	VK3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	ID498	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	VI1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID214	VH3-13*01 (SEQ ID NO: 188)	VK1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)	ID435	VH1-46*01 (SEQ ID NO: 186)	VI2-14*01 (SEQ ID NO: 210)

[0595]

ID217	VH3-13*01 (SEQ ID NO: 188)	VK1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)	ID483	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	VI10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID218	VH3-13*01 (SEQ ID NO: 188)	VK1D-16*01 (SEQ ID NO: 202)	ID499	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	VI1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID222	VH1-3*01 (SEQ ID NO: 185)	VK3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)	ID372	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	VI3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID229	VH1-3*01 (SEQ ID NO: 185)	VK3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)	ID484	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	VI10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID230	VH1-3*01 (SEQ ID NO: 185)	VK3D-20*01 (SEQ ID NO: 206)	ID500	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	VI1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID236	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	VK3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	ID405	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	VI3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID242	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	VK3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	ID501	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	VI1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID241	VH3-30*01 (SEQ ID NO: 192)	VK3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	ID485	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	VI10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID259	VH1-18*01 (SEQ ID NO: 183)	VK3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	ID392	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	VI1-40*01 (SEQ ID NO: 208)
ID284	VH3-23*01 (SEQ ID NO: 191)	VK1-27*01 (SEQ ID NO: 200)	ID409	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	VI3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID286	VH3-23*01 (SEQ ID NO: 191)	VK1-27*01 (SEQ ID NO: 200)	ID441	VH1-46*01 (SEQ ID NO: 186)	VI2-14*01 (SEQ ID NO: 210)
ID302	VH3-21*01 (SEQ ID NO: 190)	VK3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	ID506	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	VI1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID306	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	ID379	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	VI3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID307	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	ID395	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	VI1-40*01 (SEQ ID NO: 208)
ID308	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	ID411	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	VI3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID310	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	ID443	VH1-46*01 (SEQ ID NO: 186)	VI2-14*01 (SEQ ID NO: 210)
ID312	VH3-33*01 (SEQ ID NO:	Vk3-11*01 (SEQ ID NO:	ID475	VH1-2*01 (SEQ ID NO:	VI10-54*01 (SEQ ID NO:

[0596]

	193)	204)		184)	207)
ID318	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vk1-12*01 (SEQ ID NO: 199)	ID380	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID320	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vk1-12*01 (SEQ ID NO: 199)	ID412	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID324	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vk1-12*01 (SEQ ID NO: 199)	ID476	VH1-2*01 (SEQ ID NO: 184)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID246	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	VK3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	ID374	VH3-20*01 (SEQ ID NO: 189)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID253	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	VK3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	ID486	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID254	VH5-51*01 (SEQ ID NO: 198)	VK3-20*01 (SEQ ID NO: 205)	ID502	VH3-33*01 (SEQ ID NO: 193)	Vl1-44*01 (SEQ ID NO: 209)
ID274	VH4-4*01 (SEQ ID NO: 197)	VK2-28*01 (SEQ ID NO: 203)	ID440	VH1-46*01 (SEQ ID NO: 186)	Vl2-14*01 (SEQ ID NO: 210)
ID336	VH3-23*01 (SEQ ID NO: 191)	Vk3-11*01 (SEQ ID NO: 204)	ID477	VH1-2*01 (SEQ ID NO: 184)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID341	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	ID366	VH1-69*01 (SEQ ID NO: 187)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID349	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	ID494	VH3-7*01 (SEQ ID NO: 195)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)
ID344	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	ID414	VH3-9*01 (SEQ ID NO: 196)	Vl3-19*01 (SEQ ID NO: 211)
ID347	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	ID462	VH1-69*01 (SEQ ID NO: 187)	Vl3-9*01 (SEQ ID NO: 212)
ID348	VH3-66*01 (SEQ ID NO: 194)	Vk1-39*01 (SEQ ID NO: 201)	ID478	VH1-2*01 (SEQ ID NO: 184)	Vl10-54*01 (SEQ ID NO: 207)

[0597] 实施例2

[0598] 多特异性分子1包含α-IGF1R臂和α-HER3臂。α-IGF1R臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:179的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:118的第二链。α-HER3臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:178的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:145的第二链。多特异性分子1的构型显示于图5中。

[0599] 多特异性分子1通过用包含多核苷酸序列SEQ ID NO:86、SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:87和SEQ ID NO:27的表达载体共转染细胞来表达。将多特异性分子1纯化，并且最终产物的SDS-PAGE凝胶显示于图11中。图19显示多特异性分子1的尺寸排阻色谱图。用多特异性分子1进行KappaSelect和LambdaFabSelect分析，显示于图24中。凝胶显示少量蛋白质存在于来自KappaSelect和LambdaFab柱的流穿物中。这个分析的定量结果显示于表9中，给出κ链的85％保真度和λ链的85％保真度。这些结果与具有相同Fab臂，分别具有84％和90％保真度的ID284和ID409的NanoBiT数据相关联。

[0600] 表9.定量κ/λ选择分析的结果。

[0601]

构建体	来自 KappaSelect 柱的配对百分比	来自 LambdaFabSelect 的配对百分比
多特异性分子 1	85	85
多特异性分子 2	88	86

[0602] 实施例3

[0603] 多特异性分子2包含α-间皮素臂和α-PDL1臂。α-间皮素臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:164的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:165的第二链。α-PDL1臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:166的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:167的第二链。多特异性分子2的构型显示于图5中。

[0604] 多特异性分子2通过用包含多核苷酸序列SEQ ID NO:82、SEQ ID NO:83、SEQ ID NO:84和SEQ ID NO:85的表达载体共转染细胞来表达。用多特异性分子2进行KappaSelect和LambdaFabSelect分析，显示于图23中。凝胶显示少量蛋白质存在于来自KappaSelect和LambdaFab柱的流穿物中。这个分析的定量结果显示于表9中。KappaSelect柱的保真度是88％，并且LambdaFabSelect柱的保真度是86％。

[0605] 实施例4

[0606] 多特异性分子3包含α-CTLA4臂和α-IL12β臂。α-CTLA4臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:168的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:106的第二链。α-IL12β臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:170的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:163的第二链。多特异性分子3的构型显示于图5中。

[0607] 多特异性分子3通过用包含多核苷酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:72的表达载体共转染细胞来表达。将多特异性分子3纯化，并且最终产物的SDS-PAGE凝胶显示于图12中。图20显示多特异性分子3的尺寸排阻色谱图。用多特异性分子3进行KappaSelect和LambdaFabSelect分析，显示于图25中。凝胶显示在KappaSelect或LambdaFabSelect柱的流穿物中无蛋白质，从而表明正确的轻链配对。木瓜蛋白酶裂解多特异性分子3的质谱测定法数据显示于图31中，并且概述于表10中。这个数据显示仅有正确配对的Fab，从而进一步说明不存在这些κ链和λ链的错误配对。这些结果也与具有相同Fab臂，并且两者均显示100％链保真度的ID242和ID501的NanoBiT数据相关联。

[0608] 表10.多特异性分子3的质谱测定法结果。

[0609]

Fab配对	预测质量(Da)	实测质量(Da)
κ重链/κ轻链	47652.9	47634.9
κ重链/λ轻链	47390.4	N/A
λ重链/λ轻链	46974.6	46940.4
λ重链/κ轻链	47237.2	N/A

[0610] 实施例5

[0611] 多特异性分子4包含α-CTLA4臂和α-TRAILR2臂。α-CTLA4臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:168的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:106的第二链。α-TRAILR2臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:177的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:148的第二链。多特异

性分子4的构型显示于图5中。

[0612] 多特异性分子4通过用包含多核苷酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:81和SEQ ID NO:57的表达载体共转染细胞来表达。将多特异性分子4纯化，并且最终产物的SDS-PAGE凝胶显示于图13中。木瓜蛋白酶裂解多特异性分子4的质谱测定法数据显示于图31中，并且概述于表11中。这个数据显示一种不正确Fab配对，其中κ重链与λ轻链配对。这与和多特异性分子4具有相同Fab臂的ID237和ID421的NanoBiT数据相关联，其中在以下一个方向上观察到链保真度：λ重链与竞争κ轻链。

[0613] 表11.多特异性分子4的质谱测定法结果。

[0614]

Fab配对	预测质量(Da)	实测质量(Da)
κ重链/κ轻链	47634.9	47634.6
κ重链/λ轻链	46880.4	46879.0
λ重链/λ轻链	46779.2	46779.4
λ重链/κ轻链	47481.7	N/A

[0615] 实施例6

[0616] 多特异性分子5包含α-CTLA4臂和α-CD221臂。α-CTLA4臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:168的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:106的第二链。α-TRAILR2臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:180的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:136的第二链。多特异性分子5的构型显示于图5中。

[0617] 多特异性分子5通过用包含多核苷酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:88和SEQ ID NO:45的表达载体共转染细胞来表达。将多特异性分子5纯化，并且最终产物的SDS-PAGE凝胶显示于图14中。木瓜蛋白酶裂解多特异性分子5的质谱测定法数据显示于图33中，并且概述于表12中，其中存在λ重链与κ轻链配对的一种不正确Fab配对。

[0618] 表12.多特异性分子5的质谱测定法结果。

[0619]

Fab配对	预测质量(Da)	实测质量(Da)
κ重链/κ轻链	47634.9	47635.1
κ重链/λ轻链	47652.9	N/A
λ重链/λ轻链	48205.1	48202.3
λ重链/κ轻链	48817.2	48814.3

[0620] 实施例7

[0621] 多特异性分子6包含α-PD1臂和α-TRAILR2臂。α-PD1臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:181的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:182的第二链。α-TRAILR2臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:177的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:148的第二链。多特异性分子6的构型显示于图5中。

[0622] 多特异性分子6通过用包含多核苷酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:81和SEQ ID NO:57的表达载体共转染细胞来表达。将多特异性分子6纯化，并且最终产物的SDS-PAGE凝胶显示于图15中。木瓜蛋白酶裂解多特异性分子6的质谱测定法数据显示于图34中，并且概述于表13中，其中存在λ重链与κ轻链配对的一种不正确Fab配对。

[0623] 表13.多特异性分子6的质谱测定法结果。

[0624]

Fab配对	预测质量(Da)	实测质量(Da)
κ重链/κ轻链	46933.9	46934.8
κ重链/λ轻链	46329.6	N/A
λ重链/λ轻链	46779.2	46779.0
λ重链/κ轻链	47400.5	47400.4

[0625] 实施例8

[0626] 多特异性分子7包含α-PD1臂和α-PDL1臂。α-PD1臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:181的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:182的第二链。α-PDL1臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:166的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:167的第二链。多特异性分子7的构型显示于图5中。

[0627] 多特异性分子7通过用包含多核苷酸序列SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:90、SEQ ID NO:84和SEQ ID NO:85的表达载体共转染细胞来表达。将多特异性分子7纯化，并且最终产物的SDS-PAGE凝胶显示于图16中。木瓜蛋白酶裂解多特异性分子7的质谱测定法数据显示于图35中，并且概述于表14中，其中存在λ重链与κ轻链配对的一种不正确Fab配对。

[0628] 表14.多特异性分子7的质谱测定法结果。

[0629]

Fab配对	预测质量(Da)	实测质量(Da)
κ重链/κ轻链	46933.9	46933.0
κ重链/λ轻链	46382.56	N/A
λ重链/λ轻链	46882.7	46883.7
λ重链/κ轻链	47469.0	47467.6

[0630] 实施例9

[0631] 多特异性分子8包含α-CTLA4臂、α-IL12β臂和IL-2多肽。使IL-2多肽融合于α-IL12β臂的λ轻链的C末端。α-CTLA4臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:171的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:106的第二链。α-IL12β臂连同融合的IL-2多肽一起包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:172的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:173的第二链。多特异性分子8的两个重链不包含杵入臼突变。多特异性分子8的构型显示于图7中。

[0632] 多特异性分子8通过用包含多核苷酸序列SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:74和SEQ ID NO:75的表达载体共转染细胞来表达。将多特异性分子8纯化，并且最终产物的SDS-PAGE凝胶显示于图17中。图21显示多特异性分子8的尺寸排阻色谱图。用多特异性分子8进行KappaSelect和LambdaFabSelect分析，显示于图26中。KappaSelect流穿级分与LambdaFabSelect流穿级分两者均不含有蛋白质，从而表明良好的链保真度。

[0633] 实施例10

[0634] 多特异性分子9包含α-CTLA4臂、α-IL12β臂和IL-2多肽。使IL-2多肽融合于α-IL12β臂的λ轻链的C末端。α-CTLA4臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:168的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:106的第二链。α-IL12β臂连同融合的IL-2多肽一起包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:170的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:173的第二链。不同于多特异性分子8，多特异性分子9的两个重链包含杵入臼突变。多特异性分子9的构型显示于图6中。

[0635] 多特异性分子9通过用包含多核苷酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:91和SEQ ID NO:75的表达载体共转染细胞来表达。将多特异性分子9纯化，并且最终产

物的SDS-PAGE凝胶显示于图18中。图22显示多特异性分子9的尺寸排阻色谱图。用多特异性分子9进行KappaSelect和LambdaFabSelect分析，显示于图27中。KappaSelect流穿级分与LambdaFab Select流穿级分两者均不含有蛋白质，从而表明良好的链保真度。

[0636] 实施例11

[0637] 多特异性分子10包含α-CTLA4臂、α-IL12β臂和两个IL-2多肽。使第一IL-2多肽融合于α-IL12β臂的λ轻链的C末端。使第二IL-2多肽融合于α-IL12β臂的重链的C末端。α-CTLA4臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:171的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:106的第二链。α-IL12β臂连同两个融合IL-2多肽一起包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:175的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:173的第二链。多特异性分子10的两个重链不包含杵入臼突变。多特异性分子10的构型显示于图9中。

[0638] 多特异性分子10通过用包含多核苷酸序列SEQ ID NO:73、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:77和SEQ ID NO:75的表达载体共转染细胞来表达。用多特异性分子10进行KappaSelect和LambdaFabSelect分析，显示于图29中。来自KappaSelect柱的流穿物不含有蛋白质，而来自LambdaFabSelect柱的流穿物具有主要由κ重链(杵)和κ轻链组成的蛋白质。这表明κ片块的表达大于λ链的表达，而非表明关于链保真度的问题。

[0639] 实施例12

[0640] 多特异性分子11包含α-CTLA4臂、α-IL12β臂和两个IL-2多肽。使第一IL-2多肽融合于α-IL12β臂的λ轻链的C末端。使第二IL-2多肽融合于α-IL12β臂的重链的C末端。α-CTLA4臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:168的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:106的第二链。α-IL12β臂连同两个融合IL-2多肽一起包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:174的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:173的第二链。不同于多特异性分子10，多特异性分子11的两个重链包含杵入臼突变。多特异性分子11的构型显示于图8中。

[0641] 多特异性分子11通过用包含多核苷酸序列SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:76和SEQ ID NO:75的表达载体共转染细胞来表达。用多特异性分子11进行KappaSelect和LambdaFabSelect分析，显示于图28中。来自KappaSelect柱的流穿物不含有蛋白质，而来自LambdaFabSelect柱的流穿物具有主要由κ重链(杵)和κ轻链组成的蛋白质。这表明κ片块的表达大于λ链的表达，而非表明关于链保真度的问题。这与以多特异性分子10所见的情况一致，所述多特异性分子10是相同分子，例外之处是不存在杵入臼突变。

[0642] 实施例13

[0643] 多特异性分子12包含α-CTLA4臂、α-TRAILR2臂、scFv靶向臂和IL-2多肽。使IL-2多肽融合于α-CTLA4臂的κ轻链的C末端。使scFv融合于α-CTLA4臂的重链的C末端。α-CTLA4臂连同融合的IL-2多肽和scFv一起包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:169的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:176的第二链。α-TRAILR2臂包含具有氨基酸序列SEQ ID NO:177的第一链和具有氨基酸序列SEQ ID NO:148的第二链。多特异性分子12的两个重链包含杵入臼突变。多特异性分子12的构型显示于图10中。

[0644] 多特异性分子12通过用包含多核苷酸序列SEQ ID NO:79、SEQ ID NO:80、SEQ ID NO:81和SEQ ID NO:57的表达载体共转染细胞来表达。用多特异性分子12进行KappaSelect和LambdaFabSelect分析，显示于图30中。比率指示在转染时使用的DNA比率，κ:λ从3:1变化至1:3。在所有情况下，在KappaSelect柱与LambdaFabSelect柱两者的流穿物中都存在蛋白

质。KappaSelect流穿物中的蛋白质由κ重链、λ重链和λ轻链组成。LambdaFabSelect流穿物中的蛋白质由κ重链和轻链组成，并且随着λ链的比率增加而减少。这些数据与来自多特异性分子4的数据一致，所述多特异性分子4具有相同Fab组分，并且仅显示λ轻链与κ重链配对，而非反之亦然。

序列表

<110> 埃尔斯塔治疗公司

<120> 包含 λ 轻链和 κ 轻链的多特异性抗体分子

<130> E2070-7003WO

<140> PCT/US2017/053053
<141> 2017-09-22

<150> 62/474,569
<151> 2017-03-21

<150> 62/399,319
<151> 2016-09-23

<160> 418

<170> PatentIn 3.5 版

[0001]

<210> 1
<211> 1269
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 1
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagc tggttgaatc tggtggcgga gtggtgcagc ctggcagatc tctgagactg 120

tcttgtgccg cctctggctt cgccttctct tcttacggca tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggaaaag gactggaatg ggtcgccgtg atttggttcg acggcaccaa gaagtactac 240

accgactccg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga ataccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagagataga 360

ggcatcggcg ctcggagagg cccttactat atggatgtgt ggggcaaggg caccaccgtg 420

acagtgtcct ctgcttctac caagggaccc agcgttttcc ctctggctcc atcctctaag 480

tccacctctg gtggaaccgc tgctctgggc tgtctggtca aggattactt ccctgagcct 540

gtgaccgtgt cctggaactc tggtgctctg acatccggcg tgcacacctt tccagctgtg 600

ctgcagtcct ctggcctgta ctctctgtcc tctgtcgtga ccgtgccttc tagctctctg 660

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagcctt ccaacaccaa agtggacaag 720

agagtggaac ccaagtcctg cggatcttct ggcggcggag gaagcggagg cggaggatct 780

agcggcggag tgttcaccct ggaagatttc gtcggcgatt gggagcagac cgccgcctat 840

aatctggacc aggttctgga acaaggcggc gtgtcctctc tgctgcagaa tctggctgtg 900

tctgtgaccc ctatccagag aatcgtgcgc tctggcgaga acgccctgaa gatcgacatc 960

cacgtgatca tcccttacga gggcctgtct gccgatcaga tggctcagat cgaagaggtg 1020

[0002] ttcaaggtgg tgtaccccgt ggacgaccac cacttcaaag tgatcctgcc ttacggcacc 1080

ctggtcatcg atggcgtgac cccaaacatg ctgaactact tcggcagacc ctacgaggga 1140

atcgccgtgt tcgatggcaa gaaaatcacc gtgaccggca cactgtggaa cggcaacaag 1200

atcatcgacg agcggctgat caccctgac ggctctatgc tgttcagagt gaccatcaac 1260

tcctaatga 1269

<210> 2
<211> 789
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 2
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccggc 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 120

atcacctgta gagccagcca gtccatctcc tcctacctga actggtatca gcagaagcct 180

ggcaaggctc ccaagctgct gatctacgct gctagctctc tgcagtctgg cgtgccctct 240

agattttccg gctctggctc tggcaccgac ttcaccctga caatcagttc cctgcagcct 300

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tcctacagca cacccttgac ctttggcgga 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacca 420

tccgacgaac agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac tctacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaagtgac ccaccaggga 660

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac agaggcgagt gcggatcttc tggtggcgga 720

[0003]

ggaagcggag gcggaggatc atctggcgga gtgaccggct acagactgtt cgaagagatc 780

ctgtaatga 789

<210> 3
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 3
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccggc 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 120

atcacctgta gagccagcca gtccatctcc tcctacctga actggtatca gcagaagcct 180

ggcaaggctc ccaagctgct gatctacgct gctagctctc tgcagtctgg cgtgccctct 240

agattttccg gctctggctc tggcaccgac ttcaccctga caatcagttc cctgcagcct 300

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tcctacagca cacccttgac ctttggcgga 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacca 420

tccgacgaac agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac tctacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaagtgac ccaccaggga 660

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac agaggcgagt gctaatga 708

<210> 4
<211> 1254
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0004]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 4
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaagtgcagt tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagt ccggcgagtc cctgaagatc 120

tcctgcaaag gctccggcta ctccttcacc tcttactgga tcggctgggt ccgacagatg 180

cctggcaaag gactggaatg gatgggcatc ttctaccccg gcgactcctc taccagatac 240

tcccctagct ttcagggcca agtgaccatc tccgccgaca agtctgtgaa caccgcctac 300

ctgcagtggt cctctctgaa ggcctctgac accgccatgt actactgcgc cagaagaaga 360

aactggggca acgccttcga tatctggggc cagggaacaa tggtcaccgt gtcctctgct 420

tccaccaagg gaccttccgt gtttcctctg gctccttcca gcaagtctac ctctggtgga 480

accgctgctc tgggctgcct ggtcaaggat tactttcctg agcctgtgac cgtgtcttgg 540

aactctggtg ctctgacctc cggcgtgcac acatttccag ctgtgctgca gtcctccggc 600

ctgtactctc tgtcctctgt cgtgaccgtg ccttctagct ctctgggcac ccagacctac 660

atctgcaacg tgaaccacaa gccttccaac accaaggtgg acaagagagt ggaacccaag 720

tcttgcggat cttccggtgg cggaggatct ggcggaggtg gaagtagtgg cggagtgttc 780

accctggaag atttcgtcgg cgattgggag cagaccgccg cctataatct ggaccaggtt 840

ctggaacaag gcggcgtcag ctctctgctg cagaatctgg ctgtgtctgt gacccctatc 900

cagagaatcg tgcgctctgg cgagaacgct ctgaagatcg acatccacgt gatcatccct 960

tacgagggcc tgtctgccga tcagatggct cagatcgaag aggtgttcaa ggtggtgtac 1020

cccgtggacg accaccactt caaagtgatc ctgccttacg gcaccctggt catcgatggc 1080

gtgaccccaa acatgctgaa ctacttcggc agaccctacg agggaatcgc cgtgttcgac 1140

[0005]

ggcaagaaaa tcaccgtgac cggcacactg tggaacggca acaagatcat cgacgagcgg 1200

ctgatcaccc ctgacggctc tatgctgttc cgcgtgacca tcaactccta atga 1254

<210> 5
<211> 792
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 5
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctggcaca ttgtctctga gtcctggcga gagagctacc 120

ctgtcttgca gagcttccca gtccgtgtcc tcttcctacc tggcctggta tcagcagaag 180

cctggacagg ctcccagact gctgatctac ggcgcctctt ctagagccac aggcatccct 240

gacagattct ccggctctgg ctctggcacc gacttcaccc tgaccatctc tagactggaa 300

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtatggct cctctacctg gacctttgga 360

cagggcacca aggtggaaat caagagaacc gtggccgctc cttccgtgtt catcttccca 420

ccatctgacg agcagctgaa gtccggcaca gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccctcggg aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctgcagtc cggcaactcc 540

caagagtctg tgaccgagca ggactccaag gactctacct acagcctgtc ctccacactg 600

accctgtcta aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgtgaagt gacccaccag 660

ggactgtcta gccccgtgac caagtctttc aacagaggcg agtgcggatc ttctggtggc 720

ggaggatctg gcggaggcgg atctagtggc ggagtgaccg gctacagact gttcgaagag 780

atcctgtaat ga 792

[0006]

<210> 6
<211> 711
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 6
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctggcaca ttgtctctga gtcctggcga gagagctacc 120

ctgtcttgca gagcttccca gtccgtgtcc tcttcctacc tggcctggta tcagcagaag 180

cctggacagg ctcccagact gctgatctac ggcgcctctt ctagagccac aggcatccct 240

gacagattct ccggctctgg ctctggcacc gacttcaccc tgaccatctc tagactggaa 300

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtatggct cctctacctg gacctttgga 360

cagggcacca aggtggaaat caagagaacc gtggccgctc cttccgtgtt catcttccca 420

ccatctgacg agcagctgaa gtccggcaca gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccctcggg aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctgcagtc cggcaactcc 540

caagagtctg tgaccgagca ggactccaag gactctacct acagcctgtc ctccacactg 600

accctgtcta aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgtgaagt gacccaccag 660

ggactgtcta gccccgtgac caagtctttc aacagaggcg agtgctaatg a 711

<210> 7
<211> 1257
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

[0007]

<400> 7
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaaggccagt tggttcagtc tggcggagga cttgttcacc ctggcggatc tctgagactg 120

tcttgtgctg gctctggctt caccttctcc agctacggca tgcactgggt tcgacaggcc 180

cctggaaaag gactggaatg ggtgtccgga atcggcaccg gcggaggcac ctattctacc 240

gattctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaacg ccaagaactc cctgtacctg 300

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacatg gccgtgtact actgtgccag aggcgattac 360

tacggctccg gctctttctt cgactgttgg ggacagggca cactggtcac cgtgtcctct 420

gcttctacca agggaccctc tgtgttccct ctggctcctt ccagcaagtc tacctctggt 480

ggaaccgctg ctctgggctg cctggtcaag gattactttc ctgagcctgt gaccgtgtct 540

tggaactctg gtgctctgac ctccggcgtg cacacatttc cagctgtgct gcagtcctcc 600

ggcctgtact ctctgtcctc tgtcgtgacc gtgccttcta gctctctggg cacccagacc 660

tacatctgca acgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagag agtggaaccc 720

aagtcttgcg gatcttctgg cggcggagga agcggaggcg gaggatctag tggcggagtg 780

tttaccctgg aagatttcgt cggcgattgg gagcagaccg ccgcctataa tctggaccag 840

gttctggaac aaggcggcgt cagctctctg ctgcagaatc tggctgtgtc tgtgaccccct 900

atccagagaa tcgtgcgctc tggcgagaac gccctgaaga tcgacatcca cgtgatcatc 960

ccttacgagg gcctgtctgc cgatcagatg gctcagatcg aagaggtgtt caaggtggtg 1020

taccccgtgg acgaccacca cttcaaagtg atcctgcctt acggcaccct ggtcatcgat 1080

ggcgtgaccc caaacatgct gaactacttc ggcagaccct acgagggaat cgccgtgttc 1140

gacggcaaga aaatcaccgt gaccggcaca ctgtggaacg gcaacaagat catcgacgag 1200

cggctgatca cccctgacgg ctccatgctg tttagagtga ccatcaactc ctaatga 1257

[0008]

<210> 8
<211> 789
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 8
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccggc 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 120

atcacctgta gagcctctca gggcatctct agctggctgg cctggtatca gcagaagcct 180

gagaaggccc ctaagagcct gatctacgct gccagttctc tgcagtctgg cgtgccctct 240

agattctctg gctctggatc tggcaccgac ttcaccctga caatctctag cctgcagcct 300

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacagct accctcctac ctttggccag 360

ggcaccaagc tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacca 420

tctgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac tctacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaagtgac ccaccaggga 660

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac agaggcgagt gcggatcttc tggtggcgga 720

ggatctggcg gaggtggaag tagtggcggc gtgaccggct acagactgtt cgaagagatc 780

ctgtaatga 789

<210> 9
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0009]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 9
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccggc 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 120

atcacctgta gagcctctca gggcatctct agctggctgg cctggtatca gcagaagcct 180

gagaaggccc ctaagagcct gatctacgct gccagttctc tgcagtctgg cgtgccctct 240

agattctctg gctctggatc tggcaccgac ttcaccctga caatctctag cctgcagcct 300

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacagct accctcctac ctttggccag 360

ggcaccaagc tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacca 420

tctgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac tctacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaagtgac ccaccaggga 660

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac agaggcgagt gctaatga 708

<210> 10
<211> 1254
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 10
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagt tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcttc tgtgaaggtg 120

[0010]
tcctgcaagg cctctggcta ctccttcacc aactactaca tccactgggt ccgacaggcc 180

cctggacaga gattggagtg gatgggctgg atcaacgccg gcaacggcaa caccaagtac 240

tcccagaaat tccagggcag agtgaccatc accagagaca cctctgcctc caccgcctac 300

atggaactgt ccagcctgag atctgaggac accgccgtgt actactgcgt gcggagacag 360

cggttcccct actactttga ttattggggc cagggcaccc tggtcaccgt gtcctctgct 420

tctacaaagg gcccctctgt gttccctctg gctccttcct ctaaatccac ctctggcgga 480

acagctgctc tgggctgtct ggtcaaggac tactttcctg agcctgtgac cgtgtcttgg 540

aactctggtg ctctgacatc cggcgtgcac acctttccag ctgtgctgca gtcctctggc 600

ctgtactctc tgtcctctgt cgtgaccgtg ccttctagct ctctgggcac ccagacctac 660

atctgcaacg tgaaccacaa gccttctaac accaaggtgg acaagagagt ggaacccaag 720

tcttgcggat cttctggtgg cggaggatct ggcggaggcg gatctagtgg cggagtgttc 780

accctggaag atttcgtcgg cgattgggag cagaccgccg cctataatct ggaccaggtt 840

ctggaacaag gcggggtgtc ctctctgctg cagaatctgg ctgtgtctgt gacccctatc 900

cagagaatcg tgcgctctgg cgagaacgcc ctgaagatcg acatccacgt gatcatccct 960

tacgagggcc tgtctgccga tcagatggct cagatcgaag aggtgttcaa ggtggtgtac 1020

cccgtggacg accaccactt caaagtgatc ctgccttacg gcaccctcgt gatcgatggc 1080

gtgaccccaa acatgctgaa ctacttcggc agaccctacg agggaatcgc cgtgttcgac 1140

ggcaagaaaa tcaccgtgac cggcacactg tggaacggaa acaagatcat cgacgagcgg 1200

ctgatcaccc ctgacggctc tatgctgttt agagtgacaa tcaactccta atga 1254

<210> 11
<211> 789
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0011]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 11
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctgccaca ttgtctgtgt ctcccggcga gagagctacc 120

ctgtcttgta gagcttctca gtccgtgggc accaacgtgg cctggtatca gcagaaacct 180

ggacaggccc ctcgggtgct gatctactct acctcttcta gagccaccgg catcaccgac 240

agattctctg gctctggatc tggcaccgac ttcaccctga ccatctccag actggaacct 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag ttcaacaagt cccctctgac ctttggcgga 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacca 420

tctgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac tctacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaagtgac ccaccaggga 660

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac agaggcgagt gcggatcttc tggtggcgga 720

ggaagcggag gcggaggatc atctggcgga gtgaccggct acagactgtt cgaagagatc 780

ctgtaatga 789

<210> 12
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

[0012]

<400> 12
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctgccaca ttgtctgtgt ctcccggcga gagagctacc 120

ctgtcttgta gagcttctca gtccgtgggc accaacgtgg cctggtatca gcagaaacct 180

ggacaggccc ctcgggtgct gatctactct acctcttcta gagccaccgg catcaccgac 240

agattctctg gctctggatc tggcaccgac ttcaccctga ccatctccag actggaacct 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag ttcaacaagt cccctctgac ctttggcgga 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacca 420

tctgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac tctacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaagtgac ccaccaggga 660

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac agaggcgagt gctaatga 708

<210> 13
<211> 1251
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 13

[0013]

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagc tggtggaatc tggtggcgga gttgtgcagc ctggcagatc cctgagactg 120

tcttgtgccg cctccggctt caccttctcc agctacacca tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggcaaag gattggagtg ggtcaccttc atctcttacg acggcaacaa caagtactac 240

gccgactccg tgaagggcag attcaccatc tctcgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccatct actactgtgc tagaaccggc 360

tggctgggcc cctttgatta ttggggacag ggcaccctgg tcaccgtgtc ctctgcttct 420

accaagggac ccagcgtgtt ccctctggct ccttccagca agtctacctc tggcggaaca 480

gctgctctgg gctgcctggt caaggactac tttcctgagc ctgtgaccgt gtcttggaac 540

tctggcgctc tgacatccgg cgtgcacaca tttccagctg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactctctgt cctctgtcgt gaccgtgcct tccagctctc tgggaaccca gacctacatc 660

tgcaatgtga accacaagcc ttccaacacc aaggtggaca agagagtgga acccaagtcc 720

tgcggatctt ctggcggcgg aggatctggc ggaggtggta gttcaggcgg agtgttcacc 780

ctggaagatt tcgtcggcga ctgggagcag accgccgcct ataatctgga ccaggtgctg 840

gaacaaggcg gcgttagttc cctgctgcag aacctggctg tgtctgtgac ccctatccag 900

agaatcgtgc ggagcggcga gaacgccctg aagatcgata tccacgtgat catcccttac 960

gagggcctga gcgccgatca gatggctcag atcgaagagg tgttcaaggt ggtgtacccc 1020

gtggacgacc accacttcaa agtgatcctg ccttacggca ccctcgtgat cgatggcgtg 1080

accccaaaca tgctgaacta cttcggcaga ccctacgagg gaatcgccgt gttcgacggc 1140

aagaaaatca ccgtgaccgg cacactgtgg aatggcaaca agatcatcga cgagcggctg 1200

atcacccctg acggctccat gctgttcaga gtgaccatca acagctgatg a 1251

<210> 14
<211> 792
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

[0014]

<400> 14
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctggcaca ttgtctctga gtcctggcga gagagctacc 120

ctgtcttgca gagcttccca gtccgtggga tcttcctacc tggcctggta tcagcagaag 180

cctggacagg ctcccagact gctgatctac ggcgcctttt ctagagccac aggcatccct 240

gacagattct ccggctctgg ctctggcacc gacttcaccc tgaccatctc tagactggaa 300

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtatggct cctctccttg gacctttgga 360

cagggcacca aggtggaaat caagagaacc gtggccgctc cttccgtgtt catcttccca 420

ccatctgacg agcagctgaa gtccggcaca gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccctcggg aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctgcagtc cggcaactcc 540

caagagtctg tgaccgagca ggactccaag gactctacct acagcctgtc ctccacactg 600

accctgtcta aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgtgaagt gacccaccag 660

ggactgtcta gccccgtgac caagtctttc aacagaggcg agtgcggatc ttctggtggc 720

ggaggatctg gcggaggcgg atctagtggc ggagtgaccg gctacagact gttcgaagag 780

atcctgtaat ga 792

<210> 15
<211> 711
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 15
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctggcaca ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 120

[0015] ctgtcctgta gagcctctca gtccgtgggc tcctcttacc tggcttggta tcagcagaag 180

cccggccagg ctcctagact gttgatctac ggcgccttct ccagagccac aggcatccct 240

gatagattct ccggctctgg ctctggcacc gacttcaccc tgaccatctc cagactggaa 300

cccgaggact tcgccgtgta ctactgtcag cagtacggct cctctccttg gacctttggc 360

cagggcacca aggtggaaat caagcggaca gtggccgctc cttccgtgtt catcttccca 420

ccttccgacg agcagctgaa gtccggcaca gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccctcggg aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctgcagtc cggcaactcc 540

caagagtctg tgaccgagca ggactccaag gacagcacct acagcctgtc ctccacactg 600

accctgtcca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaagt gacccatcag 660

ggcctgtcta gccctgtgac caagtctttc aaccggggcg agtgctgatg a 711

<210> 16
<211> 1248

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 16

[0016]

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaagtgcagt tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgaagatc 120

tcctgcaaag gctccggcta catcttcacc aactactgga tcgcctgggt ccgacagatg 180

cctggcaaag gcctggaatc catgggcatc atctaccccg gcgactccga catcagatac 240

agcccatctt tccagggcca agtgaccatc tccgccgaca agtctatcac caccgcctac 300

ctgcagtggt cctctctgaa ggcctctgac accgccatgt actactgcgc cagacacgac 360

atcgagggct tcgattattg gggcagaggc accctggtca ccgtgtcctc tgcttctaca 420

aagggccccc ctgtgttccc tctggctcct tcctctaaat ccacctctgg cggaaccgct 480

gctctgggct gtctggtcaa ggattacttc cctgagcctg tgaccgtgtc ttggaactct 540

ggtgctctga catccggcgt gcacaccttt ccagctgtgc tgcagtcctc tggcctgtac 600

tctctgtcct ctgtcgtgac cgtgccttct agctctctgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaacc acaagccttc caacaccaag gtggacaaga gagtggaacc caagtcttgc 720

ggatcttctg gtggcggagg atctggcgga ggcggatcta gtggcggagt gttcaccctg 780

gaagatttcg tcggcgattg ggagcagacc gccgcctata atctggacca ggttctggaa 840

caaggcggcg tcagctctct gctgcagaat ctggctgtgt ctgtgacccc tatccagaga 900

atcgtgcgct ctggcgagaa cgctctgaag atcgacatcc acgtgatcat cccttacgag 960

ggcctgtctg ccgatcagat ggctcagatc gaagaggtgt tcaaggtggt gtaccccgtg 1020

gacgaccacc acttcaaagt gatcctgcct tacggcaccc tcgtgatcga tggcgtgacc 1080

ccaaacatgc tgaactactt cggcagaccc tacgagggaa tcgccgtgtt cgacggcaag 1140

aaaatcaccg tgaccggcac actgtggaac ggcaacaaga tcatcgacga gcggctgatc 1200

acccctgacg gctctatgct gttccgcgtg accatcaact cctaatga 1248

<210> 17
<211> 792
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 17
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctggcaca ttgtctctga gtcctggcga gagagctacc 120

[0017] ctgtcttgca gagcttccca gtccgtgtcc tctagcttct tcgcctggta tcagcagaag 180

cccggacagg ctcctagact gctgatctac ggcgcctctt ctagagccac aggcatccct 240

gatagactgt ccggctctgg ctctggcacc gactttaccc tgaccatcac cagactggaa 300

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtacgact cctctgccat cacctttggc 360

cagggcacaa gactggaaat caagagaacc gtggccgctc cttccgtgtt catcttccca 420

ccatctgacg agcagctgaa gtccggcaca gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccctcggg aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctgcagtc cggcaactcc 540

caagagtctg tgaccgagca ggactccaag gactctacct acagcctgtc ctccacactg 600

accctgtcta aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgtgaagt gacccaccag 660

ggactgtcta gccccgtgac caagtctttc aacagaggcg agtgcggatc ttctggtggc 720

ggaggatctg gcggaggcgg atctagtggc ggagtgaccg gctacagact gttcgaagag 780

atcctgtaat ga 792

<210> 18
<211> 711
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 18

[0018]

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctggcaca ttgtctctga gtcctggcga gagagctacc 120

ctgtcttgca gagcttccca gtccgtgtcc tctagcttct tcgcctggta tcagcagaag 180

cccggacagg ctcctagact gctgatctac ggcgcctctt ctagagccac aggcatccct 240

gatagactgt ccggctctgg ctctggcacc gactttaccc tgaccatcac cagactggaa 300

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtacgact cctctgccat cacctttggc 360

cagggcacaa gactggaaat caagagaacc gtggccgctc cttccgtgtt catcttccca 420

ccatctgacg agcagctgaa gtccggcaca gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccctcggg aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctgcagtc cggcaactcc 540

caagagtctg tgaccgagca ggactccaag gactctacct acagcctgtc ctccacactg 600

accctgtcta aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgtgaagt gacccaccag 660

ggactgtcta gccccgtgac caagtctttc aacagaggcg agtgctaatg a 711

<210> 19
<211> 1245
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源

<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 19

[0019]

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagt tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcttc tgtgaaggtg 120

tcctgcaagg cctctggcta cacctttacc agctactcca tctcctgggt ccgacaggct 180

cctggacaag gattggagtg gatgggctgg atctccgtgt acaacggcaa caccaactac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg accaccgaca cctctacctc caccgcctac 300

ctggaactga gatccctgag atctgacgac accgccgtgt actactgcgc cagagatcct 360

atcgctgctg gctattgggg acagggcaca ctggttaccg tgtcctctgc ttctaccaag 420

ggaccctctg tgttccctct ggctccttcc agcaagtcta cctctggtgg aaccgctgct 480

ctgggctgtc tggtcaagga ttacttccct gagcctgtga ccgtgtcttg gaactctggt 540

gctctgacct ccggcgtgca cacatttcca gctgtgctgc agtcctccgg cctgtactct 600

ctgtcctctg tcgtgaccgt gccttctagc tctctgggca cccagaccta catctgcaac 660

gtgaaccaca agccttccaa caccaaggtg gacaagagag tggaacccaa gtcttgcgga 720

tcttctggtg gcggaggatc tggcggaggt ggaagtagtg gcggagtgtt caccctggaa 780

gatttcgtcg gcgattggga gcagaccgcc gcctataatc tggaccaggt tctggaacaa 840

ggcggcgtca gctctctgct gcagaatctg gctgtgtctg tgacccctat ccagagaatt 900

gtgcgctctg gcgagaacgc cctgaagatc gacatccacg tgatcatccc ttacgagggc 960

ctgtctgccg atcagatggc tcagatcgaa gaggtgttca aggtggtgta ccccgtggac 1020

gaccaccact tcaaagtgat cctgccttac ggcaccctgg tcatcgatgg cgtgacccca 1080

aacatgctga actacttcgg cagaccctac gagggaatcg ccgtgttcga cggcaagaaa 1140

atcaccgtga ccggcacact gtggaacgga aacaagatca tcgacgagcg gctgatcacc 1200

cctgacggct ctatgctgtt ccgcgtgacc atcaactcct aatga 1245

<210> 20
<211> 792
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 20

[0020]

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctggcaca ttgtctctga gtcctggcga gagagctacc 120

ctgtcttgca gagcttccca gtccgtgtcc tctacctacc tggcctggta tcagcagaag 180

cctggacagg ctcccagact gctgatctac ggcgcctctt ctagagccac aggcatccct 240

gacagattct ccggctctgg ctctggcacc gacttcaccc tgaccatctc tagactggaa 300

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtatggct cctctcctcg gacctttgga 360

cagggcacca aggtggaaat caagagaacc gtggccgctc cttccgtgtt catcttccca 420

ccatctgacg agcagctgaa gtccggcaca gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccctcggg aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctgcagtc cggcaactcc 540

caagagtctg tgaccgagca ggactccaag gactctacct acagcctgtc ctccacactg 600

accctgtcta aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgtgaagt gacccaccag 660

ggactgtcta gccccgtgac caagtctttc aacagaggcg agtgcggatc ttctggtggc 720

ggaggatctg gcggaggcgg atctagtggc ggagtgaccg gctacagact gttcgaagag 780

atcctgtaat ga 792

<210> 21
<211> 711
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 21
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctggcaca ttgtctctga gtcctggcga gagagctacc 120

ctgtcttgca gagcttccca gtccgtgtcc tctacctacc tggcctggta tcagcagaag 180

cctggacagg ctcccagact gctgatctac ggcgcctctt ctagagccac aggcatccct 240

gacagattct ccggctctgg ctctggcacc gacttcaccc tgaccatctc tagactggaa 300

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccag cagtatggct cctctcctcg gacctttgga 360

cagggcacca aggtggaaat caagagaacc gtggccgctc cttccgtgtt catcttccca 420

[0021] ccatctgacg agcagctgaa gtccggcaca gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccctcggg aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctgcagtc cggcaactcc 540

caagagtctg tgaccgagca ggactccaag gactctacct acagcctgtc ctccacactg 600

accctgtcta aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgtgaagt gacccaccag 660

ggactgtcta gccccgtgac caagtctttc aacagaggcg agtgctaatg a 711

<210> 22
<211> 1254
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 22
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

caggtccagc tgcaagaatc tggccctgga ctggtcaagc cttctggcac cctgtctctg 120

acatgtgctg tgtccggcgg ctccatctcc tcctctaatt ggtggtcttg ggtccgacag 180

cctcctggca aaggactgga atggatcggc gagatctacc actccggctc caccaactac 240

aaccccagcc tgaagtccag agtgaccatc tccgtggaca agtccaagaa ccagttctcc 300

ctgaagctgt cctctgtgac cgctgccgat accgccgtgt actactgtgc tagatggacc 360

ggcagaaccg acgcctttga tatctggggc cagggcacaa tggtcaccgt gtcctctgct 420

tctaccaagg gaccctctgt gttccctctg gctccttcca gcaagtctac ctctggtgga 480

accgctgctc tgggctgcct ggtcaaggat tactttcctg agcctgtgac cgtgtcttgg 540

aactctggtg ctctgacctc cggcgtgcac acatttccag ctgtgctgca gtctagcggc 600

ctgtactctc tgtctagcgt cgtgaccgtg ccttctagct ctctgggcac ccagacctac 660

atctgcaacg tgaaccacaa gccttccaac accaaggtgg acaagagagt ggaacccaag 720

[0022]

tcttgcggat cttctggtgg cggaggatct ggcggaggtg gaagtagtgg cggagtgttc 780

accctggaag atttcgtcgg cgattgggag cagaccgccg cctataatct ggaccaggtt 840

ctggaacaag gcggcgtcag ctctctgctg cagaatctcg ctgtgtctgt gacccctatc 900

cagagaatcg tgcgctctgg cgagaacgcc ctgaagatcg acatccacgt gatcatccct 960

tacgagggcc tgtctgccga tcagatggct cagatcgaag aggtgttcaa ggtggtgtac 1020

cccgtggacg accaccactt caaagtgatc ctgccttacg gcaccctggt catcgatggc 1080

gtgaccccaa acatgctgaa ctacttcggc agaccctacg agggaatcgc cgtgttcgac 1140

ggcaagaaaa tcaccgtgac cggcacactg tggaacggca acaagatcat cgacgagcgg 1200

ctgatcaccc ctgacggctc tatgctgttc cgcgtgacca tcaactccta atga 1254

<210> 23
<211> 804
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 23

[0023]

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gacgtcgtga tgacccagtc tcctctgtct ctgcctgtga cacctggcga gcctgcctcc 120

atctcttgca gatcttctca gtccctgctg cactccaacg gctacaacta cctggactgg 180

tatctgcaga agcccggcca gtctccacag ctgctgatct acctgggctc taacagagcc 240

tctggcgtgc ccgatagatt ctctggctct ggatctggca ccgacttcac cctgaagatc 300

tccagagtgg aagccgagga cgtgggcgtg tactactgta tgcagggcac ccactggcct 360

ctgacctttg gacagggcac caaggtggaa atcaagagaa ccgtggccgc tccttccgtg 420

ttcatcttcc caccatctga cgagcagctg aagtccggca cagcttctgt cgtgtgcctg 480

ctgaacaact tctaccctcg ggaagccaag gtgcagtgga aggtggacaa tgccctgcag 540

tccggcaact cccaagagtc tgtgaccgag caggactcca aggactctac ctacagcctg 600

tcctccacac tgaccctgtc taaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgtgaa 660

gtgacccacc agggactgtc tagccccgtg accaagtctt tcaacagagg cgagtgcgga 720

tcttctggtg gcggaggatc tggcggaggt ggaagtagtg gcggcgtgac cggctacaga 780

ctgttcgaag agatcctgta atga 804

<210> 24
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 24

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gacgtcgtga tgacccagtc tcctctgtct ctgcctgtga cacctggcga gcctgcctcc 120

atctcttgca gatcttctca gtccctgctg cactccaacg gctacaacta cctggactgg 180

tatctgcaga agcccggcca gtctccacag ctgctgatct acctgggctc taacagagcc 240

tctggcgtgc ccgatagatt ctctggctct ggatctggca ccgacttcac cctgaagatc 300

tccagagtgg aagccgagga cgtgggcgtg tactactgta tgcagggcac ccactggcct 360

ctgacctttg gacagggcac caaggtggaa atcaagagaa ccgtggccgc tccttccgtg 420

ttcatcttcc caccatctga cgagcagctg aagtccggca cagcttctgt cgtgtgcctg 480

ctgaacaact tctaccctcg ggaagccaag gtgcagtgga aggtggacaa tgccctgcag 540

tccggcaact cccaagagtc tgtgaccgag caggactcca aggactctac ctacagcctg 600

[0024] tcctccacac tgaccctgtc taaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgtgaa 660

gtgacccacc agggactgtc tagccccgtg accaagtctt tcaacagagg cgagtgctaa 720

tga 723

<210> 25
<211> 1263
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 25

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaagtgcagt tgttgcagtc tggcggagga ttggttcagc ctggcggatc tctgagactg 120

tcttgtgccg cctccggctt catgttcagc agatacccta tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggaaaag gactggaatg ggtcggatct atctctggca gtggcggcgc tacccttac 240

gctgattctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacttc 360

tatcagatcc tgaccggcaa cgccttcgat tattggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcctctgctt ctaccaaggg accctctgtg ttccctctgg ctccttccag caagtctacc 480

tctggtggaa ccgctgctct gggctgcctg gtcaaggatt actttcctga gcctgtgaca 540

gtgtcctgga actctggtgc tctgacctcc ggcgtgcaca catttccagc tgtgctgcag 600

tcctccggcc tgtactctct gtcctctgtc gtgacagtgc cttccagctc tctgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag ccttccaaca ccaaggtgga caagagagtg 720

gaacccaagt cttgcggatc ttctggtggc ggtggaagtg gcggaggtgg aagttcaggc 780

ggagtgttca ccctggaaga tttcgtcggc gattgggagc agaccgccgc ctataatctg 840

[0025]

gaccaggttc tggaacaagg cggcgttagc tctctgctgc agaatctggc tgtgtctgtg 900

acccctatcc agagaatcgt gcgctctggc gagaacgccc tgaagatcga catccacgtg 960

atcatccctt acgagggcct gtctgccgat cagatggctc agatcgaaga ggtgttcaag 1020

gtggtgtacc ccgtggacga ccaccacttc aaagtgatcc tgccttacgg caccctggtc 1080

atcgatggcg tgaccccaaa catgctgaac tacttcggca gaccctacga gggaatcgcc 1140

gtgttcgacg gcaagaaaat caccgtgaca ggcaccctgt ggaacggcaa caagatcatc 1200

gacgagcggc tgatcacccc tgacggctct atgctgttca gagtgaccat caactcctaa 1260

tga 1263

<210> 26
<211> 789
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 26
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccggc 60

gacatccaga tgacccagtc tccaagctct ctgtctgcct ctctgggcga cagagtgacc 120

atcacctgta gagcctctca gggcatctcc tcctacctgg cctggtatca gcagaagcct 180

ggcaaggctc ccaagctgct gatctacgct aagtctaccc tgcagtccgg cgtgccctct 240

agattttctg gctctggatc tggcaccgac ttcaccctga ccatcagttc tctgcagcct 300

gaggactccg ccacctacta ctgtcagcag tactggacct ttcctctgac cttcggcgga 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacca 420

tctgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

[0026]

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagagcgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac tctacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaagtgac ccaccaggga 660

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac agaggcgagt gcggatcttc tggcggcgga 720

ggaagcggag gcggaggatc tagcggcgga gttaccggct acagactgtt cgaagagatc 780

ctgtaatga 789

<210> 27
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 27

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctaccggc 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtctgcca gcctgggcga cagagtgacc 120

atcacctgta gagcctctca gggcatctcc tcctacctgg cctggtatca gcagaagcct 180

ggcaaggctc ccaagctgct gatctacgcc aagagcacac tgcagtctgg cgtgccctct 240

agattctccg gctctggctc tggcaccgac tttaccctga caatctccag cctgcagcct 300

gaggactccg ccacctacta ctgtcagcag tactggacct ttccactgac cttcggcgga 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacct 420

tccgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

cctcgggaag ccaaagtgca gtggaaggtg gacaacgctc tgcagtccgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

[0027] ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccatcagggc 660

ctgtctagcc ctgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gctgatga 708

<210> 28
<211> 1251
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 28

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaagtgcagt tggttcagtc tggcggagga ctggttaagc ctggcggatc tctgagactg 120

tcttgtgccg cctctggctt caccttctct agctttgcca tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggaaaag gcctggaatg gatctccgtg atcgatacca gaggcgccac ctactacgcc 240

gactctgtga agggcagatt caccatctct cgggacaacg ccaagaactc cctgtacctg 300

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgtgccag actgggcaac 360

ttctactacg gcatggatgt gtggggccag ggcacaacag tgaccgtgtc ctctgcttct 420

accaagggac cctctgtgtt ccctctggct ccttccagca agtctacctc tggtggaacc 480

gctgctctgg gctgcctggt caaggattac tttcctgagc ctgtgacagt gtcctggaac 540

tctggtgctc tgacctccgg cgtgcacaca tttccagctg tgctgcagtc ctctggcctg 600

tactctctgt cctctgtcgt gaccgtgcct tctagctctc tgggcaccca gacctacatc 660

tgcaacgtga accacaagcc ttccaacacc aaggtggaca agagagtgga acccaagtct 720

tgcggatctt ctggtggcgg tggaagcgga ggcggaggat ctagtggcgg agtgttcacc 780

ctggaagatt tcgtcggcga ttgggagcag accgccgcct ataatctgga ccaggttctg 840

gaacaaggcg gcgtcagctc tctgctgcag aatctggctg tgtctgtgac ccctatccag 900

[0028]

agaatcgtgc gctctggcga gaacgccctg aagatcgaca tccacgtgat catcccttac 960

gagggcctgt ctgccgatca gatggctcag atcgaagagg tgttcaaggt ggtgtacccc 1020

gtggacgacc accacttcaa agtgatcctg ccttacggca ccctggtcat cgatggcgtg 1080

accccaaaca tgctgaacta cttcggcaga ccctacgagg gaatcgccgt gttcgacggc 1140

aagaaaatca ccgtgaccgg cacactgtgg aacggcaaca agatcatcga cgagcggctg 1200

atcacccctg acggctccat gctgtttaga gtgaccatca actcctaatg a 1251

<210> 29
<211> 789
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 29
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctggcaca ttgtctgtgt ctcccggcga gagagctacc 120

ctgtcttgta gagcttccca gtccatcggc tccagcctgc actggtatca gcagaaacct 180

ggacaggccc ctcggctgct gattaagtac gcctctcagt ccctgtctgg catccctgac 240

agattctctg gctctggctc cggcaccgac ttcaccctga caatctctag actggaaccc 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccaccag tctagcagac tgcctcacac ctttggccag 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacca 420

tctgacgagc agctgaagtc tggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac tctacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

[0029] ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaagtgac ccaccaggga 660

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac agaggcgagt gcggatcttc tggtggcgga 720

ggatctggcg gaggtggaag tagtggcggc gtgaccggct acagactgtt cgaagagatc 780

ctgtaatga 789

<210> 30
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 30
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctggcaca ttgtctgtgt ctcccggcga gagagctacc 120

ctgtcttgta gagcttccca gtccatcggc tccagcctgc actggtatca gcagaaacct 180

ggacaggccc ctcggctgct gattaagtac gcctctcagt ccctgtctgg catccctgac 240

agattctctg gctctggctc cggcaccgac ttcaccctga caatctctag actggaaccc 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccaccag tctagcagac tgcctcacac ctttggccag 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacca 420

tctgacgagc agctgaagtc tggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac tctacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaagtgac ccaccaggga 660

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac agaggcgagt gctaatga 708

[0030]

<210> 31
<211> 1251
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 31
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctaccgga 60

caggtggaac tggttgaatc tggtggcgga gtggtgcagc ctggcagatc tcagagactg 120

tcttgtgccg cctctggctt caccttctcc tcttacggca tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggaaaag gactggaatg ggtcgccatc atttggttcg acggctcctc tacctactac 240

gccgattctg tgcggggcag attcaccatc tctcgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agccgaggat accgccgtgt acttctgtgc cagagagctg 360

gggagaagat acttcgatct gtggggcaga ggcaccctgg tgtctgtgtc ctctgcttct 420

accaagggac ccagcgtttt ccctctggct ccatcctcta agtccacctc tggtggaacc 480

gctgctctgg gctgtctggt caaggattac ttccctgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggtgctc tgacatccgg cgtgcacacc tttccagctg tgctgcagtc ctctggcctg 600

tactctctgt cctctgtcgt gaccgtgcct tcttctagcc tgggcaccca gacctacatc 660

tgcaacgtga accacaagcc ttccaacacc aaagtggaca agagagtgga acccaagtct 720

tgcggatctt ctggcggcgg aggaagcgga ggcggaggat ctagcggcgg agtgttcacc 780

ctggaagatt tcgtcggcga ttgggagcag accgccgcct ataatctgga ccaggttctg 840

gaacaaggcg gcgtgtcctc tctgctgcag aatctggctg tgtctgtgac ccctatccag 900

agaatcgtgc gctctggcga gaacgccctg aagatcgaca tccacgtgat catcccttac 960

gagggcctgt ctgccgatca gatggcccag attgaagagg tgttcaaggt ggtgtacccc 1020

[0031] gtggacgacc accacttcaa agtgatcctg ccttacggca ccctcgtgat cgatggcgtg 1080

accccaaaca tgctgaacta cttcggcaga ccctacgagg gaatcgccgt gttcgatggc 1140

aagaaaatca ccgtgaccgg cacactgtgg aacggcaaca agatcatcga cgagcggctg 1200

atcacccctg acggctctat gctgttcaga gtgaccatca actcctaatg a 1251

<210> 32
<211> 792
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 32
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctgccaca ttgtctctga gtcctggcga gagagctacc 120

ctgtcttgca gagcttccca gtccgtgtcc tcctacctgg cctggtatca gcagaaacct 180

ggacaggccc ctcggctgct gatctacgat gcttctaaga gagccacagg catccccgcc 240

agattttctg gctctggatc tggcaccgac ttcaccctga ccatctctag cctggaacct 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag agatccaagt ggcctccttg gacctttgga 360

cagggcacca aggtggaatc taagagaacc gtggccgctc cttccgtgtt catcttccca 420

ccatctgacg agcagctgaa gtccggcaca gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccctcggg aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctgcagtc cggcaactcc 540

caagagtctg tgaccgagca ggactccaag gactctacct acagcctgtc ctccacactg 600

accctgtcta aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgtgaagt gacccaccag 660

ggactgtcta gccccgtgac caagtctttc aacagaggcg agtgcggatc ttctggtggc 720

ggaggatctg gcggaggcgg atctagtggc ggagtgaccg gctacagact gttcgaagag 780

[0032] atcctgtaat ga 792

<210> 33
<211> 711
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 33
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctgccaca ttgtctctga gtcctggcga gagagctacc 120

ctgtcttgca gagcttccca gtccgtgtcc tcctacctgg cctggtatca gcagaaacct 180

ggacaggccc ctcggctgct gatctacgat gcttctaaga gagccacagg catccccgcc 240

agattttctg gctctggatc tggcaccgac ttcaccctga ccatctctag cctggaacct 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag agatccaagt ggcctccttg gacctttgga 360

cagggcacca aggtggaatc taagagaacc gtggccgctc cttccgtgtt catcttccca 420

ccatctgacg agcagctgaa gtccggcaca gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccctcggg aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctgcagtc cggcaactcc 540

caagagtctg tgaccgagca ggactccaag gactctacct acagcctgtc ctccacactg 600

accctgtcta aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgtgaagt gacccaccag 660

ggactgtcta gccccgtgac caagtctttc aacagaggcg agtgctaatg a 711

<210> 34
<211> 1245
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0033]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 34
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaggtgcagt tggttgaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcagatc tctgagactg 120

tcttgcgccg cctccagatt caccttcgac gattacgcca tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggaaaag gattggagtg ggtgtccggc atctcctgga actctggcag aatcggctac 240

gccgactccg tgaagggcag attcacaatc tcccgggaca acgccgagaa ctccctgttc 300

ctgcagatga atggcctgag agccgaggac accgctctgt actattgcgc caagggcaga 360

gactccttcg atatctgggg ccagggcacc atggtcaccg tgtcctctgc ttctaccaag 420

ggaccctctg tgttccctct ggctccttcc agcaagtcta cctctggtgg aaccgctgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ttactttcct gagcctgtga ccgtgtcttg gaactccggt 540

gctctgacat ccggcgtgca cacatttcca gctgtgctgc agtcctctgg cctgtactct 600

ctgtcctctg tcgtgaccgt gccttctagc tctctgggca cccagaccta catctgcaac 660

gtgaaccaca agccttccaa caccaaggtg gacaagagag tggaacccaa gtcttgcgga 720

tcttctggtg gcggtggaag cggaggcgga ggatctagtg gcggagtgtt caccctggaa 780

gatttcgtcg gcgattggga gcagaccgcc gcctataatc tggaccaggt tctggaacaa 840

ggcggcgtca gctctctgct gcagaatctg gctgtgtctg tgacccctat ccagagaatc 900

gtgcgctctg gcgagaacgc cctgaagatc gacatccacg tgatcatccc ttacgagggc 960

ctgtctgccg atcagatggc tcagatcgaa gaggtgttca aggtggtgta ccccgtggac 1020

gaccaccact tcaaagtgat cctgccttac ggcaccctgg tcatcgatgg cgtgacccca 1080

aacatgctga actacttcgg cagaccctac gagggaatcg ccgtgttcga cggcaagaaa 1140

atcaccgtga ccggcacact gtggaacggc aacaagatca tcgacgagcg gctgatcacc 1200

[0034] cctgacggct ctatgctgtt cagagtgacc atcaactcct aatga 1245

<210> 35
<211> 789
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 35
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccggc 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctct gtgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 120

atcacctgta gagcctctca gggcatctct agctggctgg cctggtatca gcagaagcct 180

ggaaaggccc ctaagctgct gatctacggc gcctcttctc tggaatctgg cgtgccctct 240

agattctccg gctctggctc tggcaccgac tttaccctga caatcagctc cctgcagcct 300

gaggacttcg cctcttacta ctgccagcag gccaacagct tcccctatac ctttggccag 360

ggcaccaagc tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacca 420

tctgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac tctacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaagtgac ccaccaggga 660

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac agaggcgagt gcggatcttc tggtggcgga 720

ggatctggcg gaggtggaag tagtggcggc gtgaccggct acagactgtt cgaagagatc 780

ctgtaatga 789

[0035]

<210> 36
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 36
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccggc 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctct gtgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 120

atcacctgta gagcctctca gggcatctct agctggctgg cctggtatca gcagaagcct 180

ggaaaggccc ctaagctgct gatctacggc gcctcttctc tggaatctgg cgtgccctct 240

agattctccg gctctggctc tggcaccgac tttaccctga caatcagctc cctgcagcct 300

gaggacttcg cctcttacta ctgccagcag gccaacagct tcccctatac ctttggccag 360

ggcaccaagc tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacca 420

tctgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac tctacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaagtgac ccaccaggga 660

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac agaggcgagt gctaatga 708

<210> 37
<211> 1251
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 37

[0036]

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaggtgcagt tgttggaatc tggcggagga ttggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 120

tcttgtgccg cctctggctt caccttctcc gcctatgaga tgaagtgggt ccgacaggct 180

cctggcaaag gactggaatg ggtgtccgtg attggccctt ctggcggctt tacctttac 240

gccgactccg tgaagggcag attcaccatc tctcgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actattgtgc caccgagggc 360

gacaacgacg cctttgatat ttggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc ctctgcttct 420

acaaagggcc cctctgtgtt ccctctggct ccttcctcta aatccacctc tggcggaacc 480

gctgctctgg gctgtctggt caaggattac ttccctgagc ctgtgacagt gtcctggaac 540

tctggtgctc tgacatccgg cgtgcacacc tttccagctg tgctgcagtc ctctggcctg 600

tactctctgt cctctgtcgt gacagtgcct tccagctctc tgggcaccca gacctacatc 660

tgcaacgtga accacaagcc ttccaacacc aaggtggaca agagagtgga acccaagtct 720

tgcggatctt ccggcggagg tggaagtggc ggaggcggat caagcggcgg agtgttcaca 780

ctggaagatt tcgtcggcga ttgggagcag accgccgcct ataatctgga ccaggttctg 840

gaacaaggcg gcgttagctc tctgctgcag aatctggctg tgtctgtgac ccctatccag 900

agaatcgtgc gctctggcga gaacgccctg aagatcgaca tccacgtgat catcccttac 960

gagggcctgt ctgccgatca gatggctcag atcgaagagg tgttcaaggt ggtgtacccc 1020

gtggacgacc accacttcaa agtgatcctg ccttacggca ccctggtcat cgatggcgtg 1080

accccaaaca tgctgaacta cttcggcaga ccctacgagg gaatcgccgt gttcgacggc 1140

aagaaaatca ccgtgacagg caccctgtgg aacggcaaca agatcatcga cgagcggctg 1200

atcacccctg acggctctat gctgttcaga gtgaccatca actcctaatg a 1251

[0037]

<210> 38
<211> 792
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 38
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gatatccaga tgacccagtc tcctgccaca ttgtctctga gtcctggcga gagagctacc 120

ctgtcttgca gagcttccca gtccgtgtcc tcctacctgg cctggtatca gcagaaacct 180

ggacaggccc ctcggctgct gatctacgat gcctctaata gagccacagg catccccgcc 240

agattctctg gctctggatc tggcaccgac ttcaccctga ccatctctag cctggaacct 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag agatccaact ggcctatgta caccttcggc 360

cagggcacca agctggaaat caagagaacc gtggccgctc cttccgtgtt catcttccca 420

ccatctgacg agcagctgaa gtccggcaca gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccctcggg aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctgcagtc cggcaactcc 540

caagagtctg tgaccgagca ggactccaag gactctacct acagcctgtc ctccacactg 600

accctgtcta aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgtgaagt gacccaccag 660

ggactgtcta gccccgtgac caagtctttc aacagaggcg agtgcggatc ttctggtggc 720

ggaggaagcg gaggcggagg atcatctggc ggagtgaccg gctacagact gttcgaagag 780

atcctgtaat ga 792

<210> 39
<211> 711
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
[0038] <223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 39
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gatatccaga tgacccagtc tcctgccaca ttgtctctga gtcctggcga gagagctacc 120

ctgtcttgca gagcttccca gtccgtgtcc tcctacctgg cctggtatca gcagaaacct 180

ggacaggccc ctcggctgct gatctacgat gcctctaata gagccacagg catccccgcc 240

agattctctg gctctggatc tggcaccgac ttcaccctga ccatctctag cctggaacct 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag agatccaact ggcctatgta caccttcggc 360

cagggcacca agctggaaat caagagaacc gtggccgctc cttccgtgtt catcttccca 420

ccatctgacg agcagctgaa gtccggcaca gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccctcggg aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctgcagtc cggcaactcc 540

caagagtctg tgaccgagca ggactccaag gactctacct acagcctgtc ctccacactg 600

accctgtcta aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgtgaagt gacccaccag 660

ggactgtcta gccccgtgac caagtctttc aacagaggcg agtgctaatg a 711

<210> 40
<211> 1266
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 40
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaggtgcagt tggttgaatc tggcggagga ttggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 120

tcttgtgccg cctccggctt caccttctcc tcttacgcta tgtcctgggt ccgacaggct 180

[0039]

cctggcaaag gattggagtg ggtgtcccag atttctcccg ctggcggcta caccaactac 240

gccgattctg tgaagggcag attcaccatc tccgccgaca cctccaagaa caccgcctac 300

ctgcagatga actccctgag agctgaggac accgccgtgt actattgtgc tagaggcgag 360

ctgccctact accggatgtc caaagtgatg gatgtgtggg gccagggcac actggttacc 420

gtgtcctctg cttctaccaa gggaccctct gtgttccctc tggctccttc cagcaagtct 480

acctctggtg gaaccgctgc tctgggctgc ctggtcaagg attactttcc tgagcctgtg 540

accgtgtctt ggaactctgg tgctctgacc tccggcgtgc acacatttcc agctgtgctg 600

cagtcctccg gcctgtactc tctgtcctct gtcgtgaccg tgccttctag ctctctgggc 660

acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagccttcca acaccaaggt ggacaagaga 720

gtggaaccca agtcttgcgg atcttctggt ggcggtggaa gtggcggagg tggaagttca 780

ggcggagtgt tcaccctgga agatttcgtc ggcgattggg agcagaccgc cgcctataat 840

ctggaccagg ttctggaaca aggcggcgtc agctctctgc tgcagaatct ggctgtgtct 900

gtgaccccta tccagagaat cgtgcgctct ggcgagaacg ccctgaagat cgacatccac 960

gtgatcatcc cttacgaggg cctgtctgcc gatcagatgg ctcagatcga agaggtgttc 1020

aaggtggtgt accccgtgga cgaccaccac ttcaaagtga tcctgcctta cggcaccctg 1080

gtcatcgatg gcgtgacccc aaacatgctg aactacttcg gcagacccta cgagggaatc 1140

gccgtgttcg acggcaagaa aatcaccgtg accggcacac tgtggaacgg caacaagatc 1200

atcgacgagc ggctgatcac ccctgacggc tctatgctgt tcagagtgac catcaactcc 1260

taatga 1266

<210> 41
<211> 789
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0040]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 41
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccggc 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 120

atcacctgtc gggcctctca gtacttctcc tcctacctgg cctggtatca gcagaagcct 180

ggcaaggctc ccaagctgct gatctacggc gcctcttcta gagcctctgg cgtgccatct 240

agattctccg gctctggctc tggcaccgac tttaccctga caatcagctc cctgcagcct 300

gaggacttcg ccacctacta ctgtcagcag tacctgggct ctcctccaac ctttggccag 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacca 420

tctgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac tctacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaagtgac ccaccaggga 660

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac agaggcgagt gcggatcttc tggtggcgga 720

ggatctggcg gaggtggaag tagtggcggc gtgaccggct acagactgtt cgaagagatc 780

ctgtaatga 789

<210> 42
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

[0041]

<400> 42
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccggc 60

gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtctgcct ctgtgggcga cagagtgacc 120

atcacctgtc gggcctctca gtacttctcc tcctacctgg cctggtatca gcagaagcct 180

ggcaaggctc ccaagctgct gatctacggc gcctcttcta gagcctctgg cgtgccatct 240

agattctccg gctctggctc tggcaccgac tttaccctga caatcagctc cctgcagcct 300

gaggacttcg ccacctacta ctgtcagcag tacctgggct ctcctccaac ctttggccag 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gagaaccgtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacca 420

tctgacgagc agctgaagtc cggcacagct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac tctacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

ctgtctaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaagtgac ccaccaggga 660

ctgtctagcc ccgtgaccaa gtctttcaac agaggcgagt gctaatga 708

<210> 43
<211> 1287
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 43

[0042]

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaagtgcagt tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggctcctc tgtgaaggtg 120

tcctgcaagg cttctggcgg caccttctcc tcttacgcca tctcttgggt ccgacaggct 180

cctggacaag gcttggagtg gatgggcggc atcatcccta tcttcggcac cgccaactac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatc accgccgaca agtctacctc caccgcctac 300

atggaactgt ccagcctgag atctgaggac accgccgtgt actactgtgc tagagccccc 360

ctgcggttcc tggaatggtc tacccaggac cactactact attactacat ggacgtgtgg 420

ggcaagggca ccaccgtgac agtttcttcc gcttccacca agggacccag cgttttccct 480

ctggctccat cctccaagtc cacctctggt ggaacagctg ctctgggctg cctggtcaag 540

gattactttc ctgagcctgt gaccgtgtcc tggaactctg gtgctctgac atccggcgtg 600

cacacctttc cagctgtgct gcagtcctct ggcctgtact ctctgtcctc tgtcgtgacc 660

gtgccttcta gctctctggg cacccagacc tacatctgca acgtgaacca caagccttcc 720

aacaccaaag tggacaagag agtggaaccc aagtcttgcg gatcttccgg tggcggagga 780

tctggcggag gtggaagtag tggcggagtg ttcaccctgg aagatttcgt cggcgattgg 840

gagcagaccg ccgcctataa tctggaccag gttctggaac aaggcggcgt gtcctctctg 900

ctgcagaatc tggctgtgtc tgtgacccct atccagagaa tcgtgcgctc tggcgagaac 960

gccctgaaga tcgacatcca cgtgatcatc ccttacgagg gcctgtctgc cgatcagatg 1020

gctcagatcg aagaggtgtt caaggtggtg taccccgtgg acgaccacca cttcaaagtg 1080

atcctgcctt acggcaccct ggtcatcgat ggcgtgaccc caaacatgct gaactacttc 1140

ggcagaccct acgagggaat cgccgtgttc gacggcaaga aaatcaccgt gaccggcaca 1200

ctgtggaacg gcaacaagat catcgacgag cggctgatca cccctgacgg ctctatgctg 1260

tttagagtga caatcaactc ctaatga 1287

<210> 44
<211> 789
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

[0043]

<400> 44
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccgga 60

tcctctgagt tgacacagga ccctgctgtg tctgtggctc tgggacagac agtgcggatt 120

acctgtcagg gcgactccct gagatcttac tacgccacct ggtatcagca gaagcccgga 180

caggctccca tcctggttat ctacggcgag aacaagcggc cctctggcat ccctgataga 240

ttctctggct cctcctccgg caataccgcc tctctgacaa ttactggcgc ccaggctgag 300

gacgaggccg actactattg caagtccaga gatggctctg gccagcactt ggtgtttggc 360

ggcggaacaa aactgaccgt gctgggccag cctaaggcca atcctacagt gaccctgttt 420

cctccatcct ccgaggaact gcaggccaac aaggctaccc tcgtgtgcct gatctctgac 480

ttttaccctg gcgctgtgac cgtggcttgg aaggctgatg gatctcctgt gaaggccggc 540

gtggaaacca ccaagcctag caagcagtcc aacaacaaat acgccgcctc ctcctacctg 600

tctctgaccc ctgaacagtg gaagtcccac cggtcctact cttgccaagt gacccatgag 660

ggctccaccg tggaaaagac agtggcccct accgagtgct ctggatcttc tggtggcgga 720

ggatctggcg gaggtggaag tagtggcggc gtgaccggct acagactgtt cgaagagatc 780

ctgtaatga 789

<210> 45
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 45
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg ctctaccgga 60

[0044]

tcctctgagc tgacacagga ccctgctgtg tctgtggctc tgggccagac agtgcggatt 120

acctgtcagg gcgactccct gagatcctac tacgccacct ggtatcagca gaagcctgga 180

caggctccca tcctggtcat ctacggcgag aacaagcggc cctctggcat ccctgataga 240

ttctccggct cctccagcgg caataccgcc tctctgacaa ttaccggcgc tcaggctgag 300

gacgaggccg actactactg caagtccaga gatggctccg gccagcacct ggtttttggc 360

ggaggaacaa agctgaccgt gctgggccag cctaaggcca atcctaccgt gacactgttc 420

cctccatcct ccgaggaact gcaggccaac aaggctaccc tcgtgtgcct gatctccgac 480

ttttaccctg gcgctgtgac cgtggcctgg aaggctgatg gatctcctgt gaaggctggc 540

gtggaaacca ccaagccttc caagcagtcc aacaacaaat acgccgcctc ctcctacctg 600

tctctgaccc ctgaacagtg gaagtcccac cggtcctaca gctgccaagt gacccatgag 660

ggctccaccg tggaaaagac cgtggctcct accgagtgct cctgatga 708

<210> 46
<211> 1260
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 46
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaagtgcagt tggttcagtc tggcggcgga gttgaaagac ctggcggatc tctgagactg 120

tcttgtgccg cctctggctt caccttcgac gactacgcta tgtcctgggt ccgacaggct 180

cctggcaaag gattggaatg ggtgtccggc atcaactggc aaggcggctc taccggctac 240

gccgattctg tgaagggcag agtgaccatc tctcgggaca acgccaagaa ctccctgtac 300

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc taagatcctc 360

[0045]

ggcgctggca gaggctggta cttcgattat tggggcaagg gcaccaccgt gaccgtgtcc 420

tctgcttcta caaagggccc ctctgtgttc cctctggctc cttcctctaa atccacctct 480

ggcggaaccg ctgctctggg ctgtctggtc aaggattact tccctgagcc tgtgacagtg 540

tcctggaact ctggtgctct gacatccggc gtgcacacct ttccagctgt gctgcagtcc 600

tctggcctgt actctctgtc ctctgtcgtg acagtgcctt ccagctctct gggcacccag 660

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa gagagtggaa 720

cccaagtctt gtggatcttc tggcggaggt ggaagcggag gcggaggatc aagtggcgga 780

gtgttcaccc tggaagattt cgtcggcgat tgggagcaga ccgccgccta taatctggac 840

caggttctgg aacaaggcgg cgttagctct ctgctgcaga atctggctgt gtctgtgacc 900

cctatccaga gaatcgtgcg ctctggcgag aacgccctga agatcgacat ccacgtgatc 960

atcccttacg agggcctgtc tgccgatcag atggctcaga tcgaagaggt gttcaaggtg 1020

gtgtaccccg tggacgacca ccacttcaaa gtgatcctgc cttacggcac cctggtcatc 1080

gatggcgtga ccccaaacat gctgaactac ttcggcagac cctacgaggg aatcgccgtg 1140

ttcgacggca agaaaatcac cgtgacaggc accctgtgga acggcaacaa gatcatcgac 1200

gagcggctga tcacccctga cggctccatg ctgtttcgcg tgaccatcaa ctcctaatga 1260

<210> 47
<211> 789
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 47
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccgga 60

[0046] tcctctgagt tgacacagga ccctgctgtg tctgtggctc tgggacagac agtgcggatc 120

acctgttccg gcgactccct gagatcttac tacgcctcct ggtatcagca gaagcctgga 180

caggctcccg tgctggttat ctacggcgcc aacaacagac cttctggcat ccctgacaga 240

ttctccggct ccagctctgg caataccgcc tctctgacaa ttaccggcgc tcaggctgag 300

gacgaggccg actactactg caactctgcc gactcttccg gcaatcacgt tgtgtttggc 360

ggaggcacca agctgacagt gctgggccaa cctaaggcca atcctaccgt gacactgttc 420

cctccatcct ccgaggaact gcaggctaac aaggctaccc tcgtgtgcct gatctccgat 480

ttttaccctg gcgctgtgac cgtggcttgg aaggctgatg gatctcctgt gaaggccggc 540

gtggaaacca ccaagcctag caagcagtcc aacaacaaat acgccgcctc ctcctacctg 600

tctctgaccc ctgaacagtg gaagtcccac cggtcctact cttgccaagt gacccatgag 660

ggctccaccg tggaaaagac agtggccccc accgagtgct ctggatcttc tggtggcgga 720

ggaagcggag gcggaggatc atctggcgga gtgaccggct acagactgtt cgaagagatc 780

ctgtaatga 789

<210> 48
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 48
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccgga 60

tcctctgagt tgacacagga ccctgctgtg tctgtggctc tgggacagac agtgcggatc 120

acctgttccg gcgactccct gagatcttac tacgcctcct ggtatcagca gaagcctgga 180

caggctcccg tgctggttat ctacggcgcc aacaacagac cttctggcat ccctgacaga 240

[0047]
ttctccggct ccagctctgg caataccgcc tctctgacaa ttaccggcgc tcaggctgag 300

gacgaggccg actactactg caactctgcc gactcttccg gcaatcacgt tgtgtttggc 360

ggaggcacca agctgacagt gctgggccaa cctaaggcca atcctaccgt gacactgttc 420

cctccatcct ccgaggaact gcaggctaac aaggctaccc tcgtgtgcct gatctccgat 480

ttttaccctg gcgctgtgac cgtggcttgg aaggctgatg gatctcctgt gaaggccggc 540

gtggaaacca ccaagcctag caagcagtcc aacaacaaat acgccgcctc ctcctacctg 600

tctctgaccc ctgaacagtg gaagtcccac cggtcctact cttgccaagt gacccatgag 660

ggctccaccg tggaaaagac agtggccccc accgagtgct cttaatga 708

<210> 49
<211> 1248
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 49

[0048]

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaagtgcagt tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgaagatc 120

tcctgcaaag gctccggcta ctccttctcc aactactgga tcggctgggt ccgacagatg 180

cctggcaaag gactggaatg gatgggcatc atcgaccccc ccaacagcta caccagatac 240

agccctagct tccagggcca agtgaccatc tccgccgaca agtctatctc caccgcctac 300

ctgcagtggt cctctctgaa ggcctctgac accgccatgt actactgcgc cagatggtac 360

tacaagccct tcgatgtgtg gggccagggc acactggtta ccgtgtcctc tgcttctacc 420

aagggaccct ctgtgttccc tctggctcct tccagcaagt ctacctctgg tggaaccgct 480

gctctgggct gcctggtcaa ggattacttt cctgagcctg tgaccgtgtc ttggaactct 540

ggtgctctga cctccggcgt gcacacattt ccagctgtgc tgcagtcctc cggcctgtac 600

tctctgtcct ctgtcgtgac cgtgccttct agctctctgg gcacccagac ctacatctgc 660

aacgtgaacc acaagccttc caacaccaag gtggacaaga gagtggaacc caagtcttgc 720

ggatcttctg gtggcggagg atctggcgga ggtggaagta gtggcggagt gttcaccctg 780

gaagatttcg tcggcgattg ggagcagacc gccgcctata atctggacca ggttctggaa 840

caaggcggcg tcagctctct gctgcagaat ctggctgtgt ctgtgacccc tatccagaga 900

atcgtgcgct ctggcgagaa cgctctgaag atcgacatcc acgtgatcat cccttacgag 960

ggcctgtctg ccgatcagat ggctcagatc gaagaggtgt tcaaggtggt gtaccccgtg 1020

gacgaccacc acttcaaagt gatcctgcct tacggcaccc tggtcatcga tggcgtgacc 1080

ccaaacatgc tgaactactt cggcagaccc tacgagggaa tcgccgtgtt cgacggcaag 1140

aaaatcaccg tgaccggcac actgtggaac ggcaacaaga tcatcgacga gcggctgatc 1200

acccctgacg gctctatgct gttccgcgtg accatcaact cctaatga 1248

<210> 50
<211> 798
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 50
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctacaggc 60

cagtctgttc tgactcagcc tccttctgtt tctggcgctc ctggccagag agtgaccatc 120

tcctgtaccg gctcctcctc taacatcggc tctggctacg acgtgcactg gtatcagcag 180

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacggcaact ccaagaggcc ttctggcgtg 240

[0049] cccgatagat tctccggctc taagtctggc acctctgctt ctctggctat caccggcctg 300

cagtctgagg acgaggccga ttactactgc gcttcttgga ccgatggcct gagcctggtt 360

gtgtttggcg gcggaacaaa gctgacagtg ctgggccagc ctaaggccaa tcctaccgtg 420

acactgttcc ctccatcctc cgaggaactg caggctaaca aggctaccct cgtgtgcctg 480

atctccgatt tttaccctgg cgctgtgacc gtggcttgga aggctgatgg atctcctgtg 540

aaggccggcg tggaaaccac caagcctagc aagcagtcca acaacaaata cgccgcctcc 600

tcctacctgt ctctgacccc tgaacagtgg aagtcccacc ggtcctactc ttgccaagtg 660

acccatgagg gctccaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgctc tggatcttct 720

ggtggcggag gatctggcgg aggtggaagt agtggcggcg tgaccggcta cagactgttc 780

gaagagatcc tgtaatga 798

<210> 51

<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 51
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctacaggc 60

cagtctgttc tgactcagcc tccttctgtt tctggcgctc ctggccagag agtgaccatc 120

tcctgtaccg gctcctcctc taacatcggc tctggctacg acgtgcactg gtatcagcag 180

ctgcctggca cagcccctaa actgctgatc tacggcaact ccaagaggcc ttctggcgtg 240

cccgatagat tctccggctc taagtctggc acctctgctt ctctggctat caccggcctg 300

cagtctgagg acgaggccga ttactactgc gcttcttgga ccgatggcct gagcctggtt 360

[0050] gtgtttggcg gcggaacaaa gctgacagtg ctgggccagc ctaaggccaa tcctaccgtg 420

acactgttcc ctccatcctc cgaggaactg caggctaaca aggctaccct cgtgtgcctg 480

atctccgatt tttaccctgg cgctgtgacc gtggcttgga aggctgatgg atctcctgtg 540

aaggccggcg tggaaaccac caagcctagc aagcagtcca acaacaaata cgccgcctcc 600

tcctacctgt ctctgacccc tgaacagtgg aagtcccacc ggtcctactc ttgccaagtg 660

acccatgagg gctccaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgctc ttaatga 717

<210> 52
<211> 1263
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 52

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagt tggttcagtc tggcggagga cttgttcagc caggcggatc tctgagactg 120

tcttgtgccg cctctggctt caccttcgac gattacgcta tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggaaaag gattggaatg ggtggccggc atctcctggg attctggctc taccggctac 240

gccgattccg tgaagggcag attcaccatc tctcgggaca acgccaagaa ctccctgtac 300

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgctctgt actactgtgc tagagatctg 360

ggcgcctacc agtgggtgga aggctttgat tattggggcc agggcaccct ggtcaccgtg 420

tcctctgctt ctacaaaggg cccctctgtg ttccctctgg ctccttcctc taaatccacc 480

tctggcggaa ccgctgctct gggctgtctg gtcaaggatt acttccctga gcctgtgacc 540

gtgtcttgga actctggtgc tctgacatcc ggcgtgcaca cctttccagc tgtgctgcag 600

tcctctggcc tgtactctct gtcctctgtc gtgaccgtgc cttctagctc tctgggcacc 660

[0051]

cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag cctagcaaca ccaaggtgga caagagagtg 720

gaacccaagt cttgcggatc ttctggcggc ggaggaagcg gaggcggagg atctagtggc 780

ggagtgttca ccctggaaga tttcgtcggc gattgggagc agaccgccgc ctataatctg 840

gaccaggttc tggaacaagg cggcgtcagc tctctgctgc agaatctggc tgtgtctgtg 900

acccctatcc agagaatcgt gcgctctggc gagaacgccc tgaagatcga catccacgtg 960

atcatccctt acgagggcct gtctgccgat cagatggctc agatcgaaga ggtgttcaag 1020

gtggtgtacc ccgtggacga ccaccacttc aaagtgatcc tgccttacgg caccctcgtg 1080

atcgatggcg tgaccccaaa catgctgaac tacttcggca gaccctacga gggaatcgcc 1140

gtgttcgacg gcaagaaaat caccgtgacc ggcacactgt ggaacggcaa caagatcatc 1200

gacgagcggc tgatcacccc tgacggctcc atgctgttta gagtgaccat caactcctaa 1260

tga 1263

<210> 53
<211> 792
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 53
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccggc 60

tcttacgagt tgacacagga ccctgctgtg tctgtggctc tgggacagac agtgcggatt 120

acctgtcagg gcgactccct gagatcctac tacgcctcct ggtatcagca gaagcctgga 180

caggctcccg tgctggtcat ctacggcaag aacaacagac cctctggcat ccctgaccgg 240

ttctctggct ctacctctgg caattccgcc agcctgacaa ttactggcgc tcaggctgag 300

gacgaggccg actactactg caactctaga gactcccctg gcaaccagtg ggtgttcggc 360

[0052]

ggaggaacaa aagtgacagt gctcggcggc cagcctaagg ccaatcctac agtgaccctg 420

tttcctccat cctccgagga actgcaggcc aacaaggcta ccctcgtgtg cctgatctct 480

gacttttacc ctggcgctgt gaccgtggct tggaaggctg atggatctcc tgtgaaggcc 540

ggcgtggaaa ccaccaagcc tagcaagcag tccaacaaca aatacgccgc ctcctcctac 600

ctgtctctga cccctgaaca gtggaagtcc caccggtcct actcttgcca agtgacccat 660

gagggctcca ccgtggaaaa gacagtggcc cctaccgagt gctctggatc ttctggtggc 720

ggaggatctg gcggaggtgg aagtagtggc ggcgtgaccg gctacagact gttcgaagag 780

atcctgtaat ga 792

<210> 54
<211> 711
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 54
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg ctctaccggc 60

tcttacgagc tgacacagga ccctgctgtg tctgtggctc tgggccagac agtgcggatt 120

acctgtcagg gcgactccct gagatcctac tacgcctcct ggtatcagca gaagcctgga 180

caggctcccg tgctggtcat ctacggcaag aacaaccggc ctagcggcat ccctgacaga 240

ttctccggct ctacctccgg caactctgcc agcctgacaa ttactggcgc ccaggctgag 300

gacgaggccg actactactg caactccaga gactcccctg gcaaccagtg ggttttcggc 360

ggaggcacca aagtgacagt gctcggagga cagcccaagg ccaatcctac cgtgacactg 420

ttccctccat cctccgagga actgcaggcc aacaaggcta ccctcgtgtg cctgatctcc 480

[0053] gacttttacc ctggcgctgt gaccgtggcc tggaaggctg atggatctcc tgtgaaggct 540

ggcgtggaaa ccaccaagcc ttccaagcag tccaacaaca aatacgccgc ctcctcctac 600

ctgtctctga cccctgaaca gtggaagtcc caccggtcct acagctgcca agtgacccat 660

gagggctcca ccgtggaaaa gaccgtggct cctaccgagt gctcctgatg a 711

<210> 55
<211> 1260
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 55
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaagtgcagt tggttcagtc tggcggcgga gttgaaagac ctggcggatc tctgagactg 120

tcttgtgccg cctctggctt caccttcgac gactatggca tgtcctgggt ccgacaggct 180

cctggcaaag gattggaatg ggtgtccggc atcaactgga atggcggctc taccggctac 240

gccgattctg tgaagggcag agtgaccatc tctcgggaca acgccaagaa ctccctgtac 300

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc taagatcctc 360

ggcgctggca gaggctggta tttcgatctg tggggcaagg gcaccaccgt gacagtgtcc 420

tctgcttcta ccaagggacc cagcgttttc cctctggctc catcctctaa gtccacctct 480

ggtggaaccg ctgctctggg ctgtctggtc aaggattact tccctgagcc tgtgaccgtg 540

tcctggaact ctggtgctct gacatccggc gtgcacacct ttccagctgt gctgcagtcc 600

tctggcctgt actctctgtc ctctgtcgtg accgtgcctt ctagctctct gggcacccag 660

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagcct tccaacacca aagtggacaa gagagtggaa 720

cccaagtcct gcggatcttc tggtggcgga ggatctggcg gaggtggaag tagtggcgga 780

[0054]

gtgttcaccc tggaagattt cgtcggcgat tgggagcaga ccgccgccta taatctggac 840

caggttctgg aacaaggcgg cgtgtcctct ctgctgcaga atctggctgt gtctgtgacc 900

cctatccaga gaatcgtgcg ctctggcgag aacgccctga agatcgacat ccacgtgatc 960

atcccttacg agggcctgtc tgccgatcag atggctcaga tcgaagaggt gttcaaggtg 1020

gtgtaccccg tggacgacca ccacttcaaa gtgatcctgc cttacggcac cctggtcatc 1080

gatggcgtga ccccaaacat gctgaactac ttcggcagac cctacgaggg aatcgccgtg 1140

ttcgacggca agaaaatcac cgtgaccggc acactgtgga acggcaacaa gatcatcgac 1200

gagcggctga tcacccctga cggctccatg ctgtttcgcg tgaccatcaa ctcctaatga 1260

<210> 56
<211> 789
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 56
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccgga 60

tcctctgagt tgacacagga ccctgctgtg tctgtggctc tgggacagac agtgcggatt 120

acctgtcagg gcgactccct gagatcctac tacgcctcct ggtatcagca gaagcctgga 180

caggctcccg tgctggtcat ctacggcaag aacaacagac cctctggcat ccctgaccgg 240

ttctccggat ctagctctgg caataccgcc agcctgacaa ttactggcgc tcaggctgag 300

gacgaggccg actactactg caactccaga gactcttccg gcaatcacgt ggtgtttggc 360

ggcggaacaa agctgacagt gctgggccag cctaaggcca atcctaccgt gacactgttc 420

cctccatcct ccgaggaact gcaggctaac aaggctaccc tcgtgtgcct gatctccgat 480

[0055]
ttttaccctg gcgctgtgac cgtggcttgg aaggctgatg gatctcctgt gaaggccggc 540

gtggaaacca ccaagcctag caagcagtcc aacaacaaat acgccgcctc ctcctacctg 600

tctctgaccc ctgaacagtg gaagtcccac cggtcctact cttgccaagt gacccatgag 660

ggctccaccg tggaaaagac agtggccccc accgagtgct ctggatcttc tggtggcgga 720

ggatctggcg gaggtggaag tagtggcggc gtgaccggct acagactgtt cgaagagatc 780

ctgtaatga 789

<210> 57
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 57

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg ctctaccgga 60

tcctctgagc tgacacagga ccctgctgtg tctgtggctc tgggccagac agtgcggatt 120

acctgtcagg gcgactccct gagatcctac tacgcctcct ggtatcagca gaagcctgga 180

caggctcccg tgctggtcat ctacggcaag aacaaccggc ctagcggcat ccctgacaga 240

ttctccggat cttccagcgg caataccgcc agcctgacaa ttactggcgc ccaggctgag 300

gacgaggccg actactactg caactccaga gactcctccg gcaatcacgt ggtgtttggc 360

ggcggaacaa agctgacagt gctgggccag cctaaggcca atcctaccgt gacactgttc 420

cctccatcct ccgaggaact gcaggccaac aaggctaccc tcgtgtgcct gatctccgac 480

ttttaccctg gcgctgtgac cgtggcctgg aaggctgatg gatctcctgt gaaggctggc 540

gtggaaacca ccaagccttc caagcagtcc aacaacaaat acgccgcctc ctcctacctg 600

[0056] tctctgaccc ctgaacagtg gaagtcccac cggtcctaca gctgccaagt gacccatgag 660

ggctccaccg tggaaaagac cgtggctcct accgagtgct cctgatga 708

<210> 58
<211> 1242
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 58

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagt tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcttc tgtgaaggtg 120

tcctgcaagg cctctggcta cacctttacc tccagctaca tcaactgggt ccgacaggct 180

cctggacagg gacttgagtg gatgggcacc atcaatcctg tgtccggctc taccagctac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg accagagaca cctccatctc caccgcctac 300

atggaactgt cccggctgag atctgacgac accgccgtgt actattgtgc cagaggcgga 360

tggttcgatt actggggaca gggcacactg gtcaccgtgt cctctgcttc taccaaggga 420

ccctctgtgt tccctctggc tccttccagc aagtctacct ctggtggaac cgctgctctg 480

ggctgcctgg tcaaggatta ctttcctgag cctgtgaccg tgtcttggaa ctctggtgct 540

ctgacctccg gcgtgcacac atttccagct gtgctgcagt cctccggcct gtactctctg 600

tcctctgtcg tgaccgtgcc ttctagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 660

aaccacaagc cttccaacac caaggtggac aagagagtgg aacccaagtc ttgcggatct 720

tctggtggcg gaggatctgg cggaggtgga agtagtggcg gagtgttcac cctggaagat 780

ttcgtcggcg attgggagca gaccgccgcc tataatctgg accaggttct ggaacaaggc 840

ggcgtcagct ctctgctgca gaatctggct gtgtctgtga cccctatcca gagaattgtg 900

[0057]

cgctctggcg agaacgccct gaagatcgac atccacgtga tcatccctta cgagggcctg 960

tctgccgatc agatggctca gatcgaagag gtgttcaagg tggtgtaccc cgtggacgac 1020

caccacttca aagtgatcct gccttacggc accctggtca tcgatggcgt gaccccaaac 1080

atgctgaact acttcggcag accctacgag ggaatcgccg tgttcgacgg caagaaaatc 1140

accgtgaccg gcacactgtg gaacggcaac aagatcatcg acgagcggct gatcaccccc 1200

gacggctcta tgctgttccg cgtgaccatc aactcctaat ga 1242

<210> 59
<211> 798
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 59
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctacaggc 60

cagtctgctt tgactcagcc tgcctctgtg tctggctccc ctggccagtc tatcaccatc 120

tcttgtaccg gcacctcctc cgacgtgggc tcctacaact acgtgaactg gtatcagcag 180

caccccggca aggcccctaa gctgatgatc tacggcgtgt ccaaacggcc cagcggagtg 240

tctaacagat tctccggctc caagtctggc aacaccgctt ctctgacaat cagcggactg 300

caggccgagg acgaggctga ttactactgt ggcaccttcg ctggcggctc ctactatggt 360

gtttttggcg gcggaacaaa gctgaccgtg ctgggccaac ctaaggccaa tcctaccgtg 420

acactgttcc ctccatcctc cgaggaactg caggctaaca aggctaccct cgtgtgcctg 480

atctccgatt tttaccctgg cgctgtgacc gtggcttgga aggctgatgg atctcctgtg 540

aaggccggcg tggaaaccac caagcctagc aagcagtcca acaacaaata cgccgcctcc 600

[0058] tcctacctgt ctctgacccc tgaacagtgg aagtcccacc ggtcctactc ttgccaagtg 660

acccatgagg gctccaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgctc tggatcttct 720

ggtggcggag gatctggcgg aggtggaagt agtggcggcg tgaccggcta cagactgttc 780

gaagagatcc tgtaatga 798

<210> 60
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 60
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctacaggc 60

cagtctgctt tgactcagcc tgcctctgtg tctggctccc ctggccagtc tatcaccatc 120

tcttgtaccg gcacctcctc cgacgtgggc tcctacaact acgtgaactg gtatcagcag 180

caccccggca aggcccctaa gctgatgatc tacggcgtgt ccaaacggcc cagcggagtg 240

tctaacagat tctccggctc caagtctggc aacaccgctt ctctgacaat cagcggactg 300

caggccgagg acgaggctga ttactactgt ggcaccttcg ctggcggctc ctactatggt 360

gtttttggcg gcggaacaaa gctgaccgtg ctgggccaac ctaaggccaa tcctaccgtg 420

acactgttcc ctccatcctc cgaggaactg caggctaaca aggctaccct cgtgtgcctg 480

atctccgatt tttaccctgg cgctgtgacc gtggcttgga aggctgatgg atctcctgtg 540

aaggccggcg tggaaaccac caagcctagc aagcagtcca acaacaaata cgccgcctcc 600

tcctacctgt ctctgacccc tgaacagtgg aagtcccacc ggtcctactc ttgccaagtg 660

acccatgagg gctccaccgt ggaaaagaca gtggccccta ccgagtgctc ttaatga 717

[0059]

<210> 61
<211> 1245
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 61
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaagtgcagt tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggctcctc tgtgaaggtg 120

tcctgcaagg cttctggcgg caccttctcc tcttacgcca tctcttgggt ccgacaggct 180

cctggacaag gcttggagtg gatgggcggc atcggccctt ttttcggcac cgccaactac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatc accgccgacg agtctacctc caccgcttac 300

atggaactgt ccagcctgag atctgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagacacc 360

ccttacttcg attattgggg ccagggcacc ctggtcaccg tgtcctctgc ttctacaaag 420

ggcccctctg tgttccctct ggctcctagc tctaagtcta catctggcgg aaccgctgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ttactttcct gagcctgtga ccgtgtcttg gaactctggt 540

gctctgacct ccggcgtgca cacatttcca gctgtgctgc agtcctccgg cctgtactct 600

ctgtcctctg tcgtgaccgt gccttctagc tctctgggca cccagaccta catctgcaac 660

gtgaaccaca agccttccaa caccaaggtg gacaagagag tggaacccaa gtcttgcgga 720

tcttccggtg gcggaggaag cggaggcgga ggatctagtg gcggagtgtt caccctggaa 780

gatttcgtcg gcgattggga gcagaccgcc gcctataatc tggaccaggt tctggaacaa 840

ggcggggtgt cctctctgct gcagaatctg gctgtgtctg tgacccctat ccagagaatc 900

gtgcgctctg gcgagaacgc cctgaagatc gacatccacg tgatcatccc ttacgagggc 960

ctgtctgccg atcagatggc tcagatcgaa gaggtgttca aggtggtgta ccccgtggac 1020

[0060] gaccaccact tcaaagtgat cctgccttac ggcaccctcg tgatcgatgg cgtgacccca 1080

aacatgctga actacttcgg cagaccctac gagggaatcg ccgtgttcga cggcaagaaa 1140

atcaccgtga ccggcacact gtggaacggc aacaagatca tcgacgagcg gctgatcacc 1200

cctgacggct ctatgctgtt tagagtgaca atcaactcct aatga 1245

<210> 62
<211> 789
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 62
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccggc 60

tcttatgagc tgacacagcc tctgtctgtg tctgtggctc tgggccagac cgccagaatc 120

acctgttctg gcgacagcat ccccaactac tacgtgtact ggtatcagca gaagcccggc 180

caggctcctg tgctggtcat ctacgacgac tccaacagac ccagcggcat ccctgagaga 240

ttctccggct ctaactctgg caacaccgcc acactgacca tctctagagc acaggctggc 300

gacgaggccg actactactg ccagtctttc gacagctctc tgaacgccga agtgttcggc 360

ggaggcacaa aactgacagt gctgggccag cctaaggcca atcctaccgt gacactgttc 420

cctccatcct ccgaggaact gcaggctaac aaggctaccc tcgtgtgcct gatctccgat 480

ttttaccctg gcgctgtgac cgtggcttgg aaggctgatg gatctcctgt gaaggccggc 540

gtggaaacca ccaagcctag caagcagtcc aacaacaaat acgccgcctc ctcctacctg 600

tctctgaccc ctgaacagtg gaagtcccac cggtcctact cttgccaagt gacccatgag 660

ggctccaccg tggaaaagac agtggccccc accgagtgct ctggatcttc tggtggcgga 720

ggatctggcg gaggtggaag tagtggcggc gtgaccggct acagactgtt cgaagagatc 780

[0061] ctgtaatga 789

<210> 63
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 63
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg ctctaccggc 60

tcttatgagc tgacacagcc tctgtctgtg tctgtggctc tgggccagac cgccagaatc 120

acctgttctg gcgacagcat ccccaactac tacgtgtact ggtatcagca gaagcccggc 180

caggctcctg tgctggtcat ctacgacgac tccaacagac ccagcggcat ccctgagaga 240

ttctccggct ctaactctgg caacaccgcc acactgacca tctctagagc acaggctggc 300

gacgaggccg actactactg ccagtctttc gacagctctc tgaacgccga agtgttcggc 360

ggaggcacaa aactgacagt gctgggccag cctaaggcca atcctaccgt gacactgttc 420

cctccatcct ccgaggaact gcaggctaac aaggctaccc tcgtgtgcct gatctccgat 480

ttttaccctg gcgctgtgac cgtggcttgg aaggctgatg gatctcctgt gaaggccggc 540

gtggaaacca ccaagcctag caagcagtcc aacaacaaat acgccgcctc ctcctacctg 600

tctctgaccc ctgaacagtg gaagtcccac cggtcctact cttgccaagt gacccatgag 660

ggctccaccg tggaaaagac agtggcccct accgagtgct cttaatga 708

<210> 64
<211> 1239
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0062]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 64
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaagtgcagt tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggcgcttc tgtgaaggtg 120

tcctgcaagg cctctggcta cacctttacc ggctaccaca tgcactgggt ccgacaggct 180

ccaggacaag gattggagtg gatgggctgg atcaacccca actccggcgt gaccaaatac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatg accagagaca cctccatcaa caccgcctac 300

atggaactgt cccggctgag attcgacgac accgacgtgt actattgtgc caccggcggc 360

tttggctatt ggggagaggg aacactggtc accgtgtcct ctgcttctac caagggaccc 420

tccgtgtttc ctctggctcc ttccagcaag tctacctctg gtggaaccgc tgctctgggc 480

tgcctggtca aggattactt tcctgagcct gtgaccgtgt cttggaactc tggtgctctg 540

accagcggcg tgcacacatt tccagctgtg ctgcagtcct ccggcctgta ctctctgtcc 600

tctgtcgtga ccgtgccttc tagctctctg ggcacccaga cctacatctg caacgtgaac 660

cacaagcctt ccaacaccaa ggtggacaag agagtggaac ccaagtcttg cggatcttct 720

ggtggcggag gatctggcgg aggtggaagt agtggcggag tgttcaccct ggaagatttc 780

gtcggcgatt gggagcagac cgccgcctat aatctggacc aggttctgga acaaggcggc 840

gtcagctctc tgctgcagaa tctggctgtg tctgtgaccc ctatccagag aatcgtgcgc 900

tctggcgaga acgccctgaa gatcgacatc cacgtgatca tcccttacga gggcctgtct 960

gccgatcaga tggctcagat cgaagaggtg ttcaaggtgg tgtaccccgt ggacgaccac 1020

cacttcaaag tgatcctgcc ttacggcacc ctggtcatcg atggcgtgac cccaaacatg 1080

ctgaactact tcggcagacc ctacgaggga atcgccgtgt tcgacggcaa gaaaatcacc 1140

gtgaccggca cactgtggaa cggcaacaag atcatcgacg agcggctgat caccctgac 1200

[0063] ggctctatgc tgttccgcgt gaccatcaac tcctaatga 1239

<210> 65
<211> 795
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 65
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

ctgcctgttc tgacacagcc tcctagcgtg tccaagggcc tgagacagac cgctacactg 120

acctgcaccg gcaactctaa caacgtggga aatcagggcg ctgcctggtt gcagcagcat 180

cagggacaac ctccaaagct gctgtcctac cggaaccaca atagaccttc cggcgtgtcc 240

gagcggttca gcccttctag atctggcgac acctctagcc tgaccatcac tggactgcag 300

cctgaggacg aggccgatta ctactgtctg gcctgggatt cttctctgcg ggcctttgtg 360

tttggcaccg gcacaaaact gaccgtgctg ggccagccta aggccaatcc tacagtgacc 420

ctgtttcctc catcctccga ggaactgcag gccaacaagg ctaccctcgt gtgcctgatc 480

tctgactttt accctggcgc tgtgaccgtg gcttggaagg ctgatggatc tcctgtgaag 540

gccggcgtgg aaaccaccaa gcctagcaag cagtccaaca acaaatacgc cgcctcctcc 600

tacctgtctc tgacccctga acagtggaag tcccaccggt cctactcttg ccaagtgacc 660

catgagggct ccaccgtgga aaagacagtg gcccctaccg agtgctctgg atcttctggt 720

ggcggaggat ctggcggagg tggaagtagt ggcggcgtga ccggctacag actgttcgaa 780

gagatcctgt aatga 795

[0064]

<210> 66
<211> 714
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 66
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacagga 60

ctgcccgtgt tgacccagcc tcctagcgtt tccaagggcc tgagacagac cgccacactg 120

acctgtaccg gcaactctaa caacgtgggc aatcagggcg ctgcctggtt gcagcagcat 180

cagggacagc ctccaaagct gctgtcctac cggaaccaca acagacctag cggcgtgtcc 240

gagcggttca gcccttctag atctggcgac acctccagcc tgaccatcac tggactgcag 300

cctgaggacg aggccgacta ctattgtctg gcctgggaca gctccctgcg ggcctttgtt 360

tttggcaccg gcaccaagct gaccgtgctg ggacaaccta aggccaatcc taccgtgaca 420

ctgttccctc catcctccga ggaactgcag gccaacaagg ctaccctcgt gtgcctgatc 480

tccgactttt accctggcgc tgtgaccgtg gcctggaagg ctgatggatc tcctgtgaag 540

gctggcgtgg aaaccaccaa gccttccaag cagtccaaca acaaatacgc cgcctcctcc 600

tacctgtctc tgacccctga acagtggaag tcccaccggt cctacagctg ccaagtgacc 660

catgagggct ccaccgtgga aaagaccgtg gctcctaccg agtgctcctg atga 714

<210> 67
<211> 1233
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 67

[0065]

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaggtgcagt tggttgaatc tggcggagga ttggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 120

tcttgtgtgg cctccggctt caccttctcc gactactgga tgtcctgggt ccgacaggct 180

cctggcaaag gactggaatg ggtcgccaac atcaagaaag acggctccgt gaactactac 240

gtggactccg tgaagggcag attcaccatc tctcgggaca acgccaagaa ctccctgtac 300

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcac cagattcgat 360

tattggggcc agggcaccct ggtcaccgtg tcctctgctt ctacaaaggg cccctctgtg 420

ttccctctgg ctccttcctc taaatccacc tctggcggaa ccgctgctct gggctgtctg 480

gtcaaggatt acttccctga gcctgtgacc gtgtcttgga actctggtgc tctgacatcc 540

ggcgtgcaca cctttccagc tgtgctgcag tcctctggcc tgtactctct gtcctctgtc 600

gtgaccgtgc cttctagctc tctgggcacc cagacctaca tctgcaacgt gaaccacaag 660

ccttccaaca ccaaggtgga caagagagtg gaacccaagt cttgcggatc ttctggtggt 720

ggtggaagtg gcggaggcgg ttcttcaggc ggagtgttca ccctggaaga tttcgtcggc 780

gattgggagc agaccgccgc ctataatctg gaccaggttc tggaacaagg cggcgtcagc 840

tctctgctgc agaatctggc tgtgtctgtg acccctatcc agagaatcgt gcgctctggc 900

gagaacgccc tgaagatcga catccacgtg atcatccctt acgagggcct gtctgccgat 960

cagatggctc agatcgaaga ggtgttcaag gtggtgtacc ccgtggacga ccaccacttc 1020

aaagtgatcc tgccttacgg caccctcgtg atcgatggcg tgaccccaaa catgctgaac 1080

tacttcggca gaccctacga gggaatcgcc gtgttcgacg gcaagaaaat caccgtgacc 1140

ggcacactgt ggaacggcaa caagatcatc gacgagcggc tgatcacccc tgacggctcc 1200

atgctgttta gagtgaccat caactcctaa tga 1233

[0066]

<210> 68
<211> 795
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 68
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgttgttgt gggtgccagg atctacaggc 60

caggctggat tgacacagcc tcctagcgtg tccaagggcc tgagacagac cgctacactg 120

acctgcaccg gcaactctaa caacgtggga aatcagggcg ctgcctggtt gcagcagcat 180

cagggacatc ctccaaagct gctgttctac cggaacaaca atagagcctc cggcatctcc 240

gagcggctgt ctgcttctag atctggcaat accgccagcc tgaccatcac tggactgcag 300

cctgaggacg aggccgacta ctattgcctg acctgggact cctctctgtc cgtggttgtg 360

tttggcggcg gaacaaagct gacagtgctg ggccagccta aggccaatcc taccgtgaca 420

ctgttccctc catcctccga ggaactgcag gctaacaagg ctaccctcgt gtgcctgatc 480

tccgattttt accctggcgc tgtgaccgtg gcttggaagg ctgatggatc tcctgtgaag 540

gccggcgtgg aaaccaccaa gcctagcaag cagtccaaca acaaatacgc cgcctcctcc 600

tacctgtctc tgacccctga acagtggaag tcccaccggt cctactcttg ccaagtgacc 660

catgagggct ccaccgtgga aaagacagtg gcccctaccg agtgctctgg atcttctggt 720

ggcggaggat ctggcggagg tggaagtagt ggcggcgtga ccggctacag actgttcgaa 780

gagatcctgt aatga 795

<210> 69
<211> 714
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
[0067] <223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 69
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggctggct tgacccagcc tcctagcgtt tccaagggcc tgagacagac cgccacactg 120

acctgtaccg gcaactctaa caacgtgggc aatcagggcg ctgcctggtt gcagcagcat 180

cagggacatc ctccaaagct gctgttctac cggaacaaca acagagcctc cggcatctcc 240

gagcggctgt ctgcttctag atccggcaat accgccagcc tgaccatcac tggactgcag 300

cctgaggacg aggccgacta ctattgcctg acctgggact cctctctgtc cgtggtggtt 360

tttggcggag gcaccaagct gacagtgctg ggacagccta aggccaatcc taccgtgaca 420

ctgttccctc catcctccga ggaactgcag gccaacaagg ctaccctcgt gtgcctgatc 480

tccgactttt accctggcgc tgtgaccgtg gcctggaagg ctgatggatc tcctgtgaag 540

gctggcgtgg aaaccaccaa gccttccaag cagtccaaca acaaatacgc cgcctcctcc 600

tacctgtctc tgacccctga acagtggaag tcccaccggt cctacagctg ccaagtgacc 660

catgagggct ccaccgtgga aaagaccgtg gctcctaccg agtgctcctg atga 714

<210> 70
<211> 1242
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 70
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagc tggtggaatc tggtggcgga gttgtgcagc ctggcagatc cctgagactg 120

tcttgtgccg cctccggctt caccttctcc tcttacggaa tgcactgggt ccgacaggcc 180

[0068]

cctggcaaag gattggagtg ggtcgccttc atcagatacg acggctccaa caagtactac 240

gccgactccg tgaagggcag attcaccatc tctcgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcaa gacccacggc 360

tctcacgaca attggggcca gggcacaatg gtcaccgtgt cctctgcttc caccaaggga 420

ccctctgtgt tccctctggc tccttccagc aagtctacct ctggcggaac agctgctctg 480

ggctgcctgg tcaaggacta ctttcctgag cctgtgaccg tgtcttggaa ctctggcgct 540

ctgacatccg gcgtgcacac ctttccagct gtgctgcaat cctccggcct gtactctctg 600

tcctccgtcg tgaccgtgcc ttctagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaatgtg 660

aaccacaagc cttccaacac caaggtggac aagagagtgg aacccaagtc ctgcggatct 720

tctggcggcg gaggatctgg cggaggtggt agttcaggcg gagtgttcac cctggaagat 780

ttcgtcggcg actgggagca gaccgccgcc tataatctgg accaggtgct ggaacaaggc 840

ggcgtcagtt ctctgctgca gaacctggct gtgtctgtga cccctatcca gagaatcgtg 900

cggagcggcg agaacgccct gaagatcgat atccacgtga tcatccctta cgagggcctg 960

agcgccgatc agatggctca gatcgaagag gtgttcaagg tggtgtaccc cgtggacgac 1020

caccacttca aagtgatcct gccttacggc accctggtca tcgatggcgt gaccccaaac 1080

atgctgaact acttcggcag accctacgag ggaatcgccg tgttcgacgg caagaaaatc 1140

accgtgaccg gcacactgtg gaacggcaac aagatcatcg acgagcggct gatcaccccc 1200

gacggctcta tgctgttcag agtgaccatc aacagctgat ga 1242

<210> 71
<211> 798
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
[0069] <223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 71
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctaccgga 60

cagtccgtgt tgacccagcc tccttctgtt tctggcgctc ctggccagag agtgaccatc 120

tcttgctccg gctctcggtc caacatcggc tccaataccg tgaagtggta tcagcagctg 180

cccggcacag ctcccaaact gctgatctac tacaacgacc agcggccttc tggcgtgccc 240

gatagattct ctggctccaa gtctggcacc tctgccagcc tggctattac cggactgcag 300

gctgaggacg aggccgacta ctactgccag tcttacgacc ggtacaccca tcctgctctg 360

ctgtttggca ccggcaccaa agtgacagtg ctgggccagc ctaaggccaa tcctaccgtg 420

acactgttcc ctccatcctc cgaagaactg caggccaaca aggctaccct cgtgtgcctg 480

atctccgact tttaccctgg cgctgtgacc gtggcctgga aggctgatgg atctcctgtg 540

aaggctggcg tggaaaccac caagccttcc aagcagtcca acaacaaata cgccgcctcc 600

tcctacctgt ctctgacccc tgaacagtgg aagtcccacc ggtcctacag ctgccaagtg 660

acccatgagg gctccaccgt ggaaaagacc gtggctccta ccgagtgctc cggatcttct 720

ggtggcggag gatctggcgg aggcggttct tcaggcggag tgaccggcta cagactgttc 780

gaagagatcc tgtgatga 798

<210> 72
<211> 717
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 72
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctaccgga 60

[0070]

cagtccgtgt tgacccagcc tccttctgtt tctggcgctc ctggccagag agtgaccatc 120

tcttgctccg gctctcggtc caacatcggc tccaataccg tgaagtggta tcagcagctg 180

cccggcacag ctcccaaact gctgatctac tacaacgacc agcggccttc tggcgtgccc 240

gatagattct ctggctccaa gtctggcacc tctgccagcc tggctattac cggactgcag 300

gctgaggacg aggccgacta ctactgccag tcttacgacc ggtacaccca tcctgctctg 360

ctgtttggca ccggcaccaa agtgacagtg ctgggccagc ctaaggccaa tcctaccgtg 420

acactgttcc ctccatcctc cgaagaactg caggccaaca aggctaccct cgtgtgcctg 480

atctccgact tttaccctgg cgctgtgacc gtggcctgga aggctgatgg atctcctgtg 540

aaggctggcg tggaaaccac caagccttcc aagcagtcca acaacaaata cgccgcctcc 600

tcctacctgt ctctgacccc tgaacagtgg aagtcccacc ggtcctacag ctgccaagtg 660

acccatgagg gctccaccgt ggaaaagacc gtggctccta ccgagtgctc ctgatga 717

<210> 73
<211> 1410
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 73
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagc tggtggaatc tggtggcgga gttgtgcagc ctggcagatc cctgagactg 120

tcttgtgccg cctccggctt caccttctcc agctacacca tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggcaaag gattggagtg ggtcaccttc atctcttacg acggcaacaa caagtactac 240

gccgactccg tgaagggcag attcaccatc tctcgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccatct actactgtgc tagaaccggc 360

[0071]

tggctgggcc cctttgatta ttggggacag ggcaccctgg tcaccgtgtc ctctgcttct 420

accaagggac ccagcgtgtt ccctctggct ccttccagca agtctacctc tggcggaaca 480

gctgctctgg gctgcctggt caaggactac tttcctgagc ctgtgaccgt gtcttggaac 540

tctggcgctc tgacatccgg cgtgcacaca tttccagctg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactctctgt cctctgtcgt gaccgtgcct tccagctctc tgggaaccca gacctacatc 660

tgcaatgtga accacaagcc ttccaacacc aaggtggaca agagagtgga acccaagtcc 720

tgcgacaaga cccacacctg tccaccatgt cctgctccag aactgctcgg cggaccttcc 780

gtgttcctgt ttcctccaaa gcctaaggac accctgatga tctctcggac ccctgaagtg 840

acctgcgtgg tggtggatgt gtctcacgag gatcccgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcctagag aggaacagta caactccacc 960

tacagagtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac 1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gctcctatcg aaaagaccat ctccaaggcc 1080

aagggccagc ctagggaacc ccaggtttac accctgcctc caagccggga agagatgacc 1140

aagaaccagg tgtccctgac ctgcctcgtg aagggattct acccctccga tatcgccgtg 1200

gaatgggagt ctaatggcca gcctgagaac aactacaaga caacccctcc tgtgctggac 1260

tccgacggct cattcttcct gtactccaag ctgacagtgg acaagtccag atggcagcag 1320

ggcaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta cacccagaag 1380

tccctgtctc tgagccccgg caagtgatga 1410

<210> 74
<211> 1401
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0072]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 74
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagc tggtggaatc tggtggcgga gttgtgcagc ctggcagatc cctgagactg 120

tcttgtgccg cctccggctt caccttctcc tcttacggaa tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggcaaag gattggagtg ggtcgccttc atcagatacg acggctccaa caagtactac 240

gccgactccg tgaagggcag attcaccatc tctcgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcaa gacccacggc 360

tctcacgaca attggggcca gggcacaatg gtcaccgtgt cctctgcttc caccaaggga 420

ccctctgtgt tccctctggc tccttccagc aagtctacct ctggcggaac agctgctctg 480

ggctgcctgg tcaaggacta ctttcctgag cctgtgaccg tgtcttggaa ctctggcgct 540

ctgacatccg gcgtgcacac ctttccagct gtgctgcaat cctccggcct gtactctctg 600

tcctccgtcg tgaccgtgcc ttctagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaatgtg 660

aaccacaagc cttccaacac caaggtggac aagagagtgg aacccaagtc ctgcgataag 720

acccacacct gtccaccatg tcctgctcca gaactgctcg gcggaccttc cgtgttcctg 780

tttcctccaa agcctaagga caccctgatg atctctcgga cccctgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgtctcacga ggatcccgaa gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcctaga gaggaacagt acaactccac ctacagagtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgtccaaca aggccctgcc tgctcctatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctagggaac cccaggttta caccctgcct ccaagccggg aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgcctcgt gaagggattc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

[0073]

tctaatggcc agcctgagaa caactacaag accacacctc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tcattcttcc tgtactccaa gctgacagtg gacaagtcca gatggcagca gggcaacgtg 1320

ttctcctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acacccagaa gtccctgtct 1380

ctgagccccg gcaagtgatg a 1401

<210> 75
<211> 1161
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 75
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctaccgga 60

cagtccgtgt tgacccagcc tccttctgtt tctggcgctc ctggccagag agtgaccatc 120

tcttgctccg gctctcggtc caacatcggc tccaataccg tgaagtggta tcagcagctg 180

cccggcacag ctcccaaact gctgatctac tacaacgacc agcggccttc tggcgtgccc 240

gatagattct ctggctccaa gtctggcacc tctgccagcc tggctattac cggactgcag 300

gctgaggacg aggccgacta ctactgccag tcttacgacc ggtacaccca tcctgctctg 360

ctgtttggca ccggcaccaa agtgacagtg ctgggccagc ctaaggccaa tcctaccgtg 420

acactgttcc ctccatcctc cgaagaactg caggccaaca aggctaccct cgtgtgcctg 480

atctccgact tttaccctgg cgctgtgacc gtggcctgga aggctgatgg atctcctgtg 540

aaggctggcg tggaaaccac caagccttcc aagcagtcca acaacaaata cgccgcctcc 600

tcctacctgt ctctgacccc tgaacagtgg aagtcccacc ggtcctacag ctgccaagtg 660

acccatgagg gctccaccgt ggaaaagacc gtggctccta cagagtgttc tggcggcgga 720

ggatctggcg gaggtggaag cggaggcggt ggatctgctc ctacctcctc cagcaccaag 780

[0074]

aaaacccagc tgcagttgga gcatctgctg ctggacctgc agatgatcct gaacggcatc 840

aacaactaca agaaccccaa gctgacccgg atgctgaccg ccaagtttgc catgcctaag 900

aaggccaccg agctgaaaca tctgcagtgc ctggaagagg aactgaagcc cctggaagaa 960

gtgctgaatc tggcccagtc caagaacttc cacctgaggc ctcgggacct gatcagcaac 1020

atcaacgtga tcgtgctcga gctgaagggc tccgagacaa ccttcatgtg cgagtacgcc 1080

gacgagacag ctaccatcgt ggaatttctg aaccggtgga tcaccttctg ccagtccatc 1140

atcagcaccc tgacctgatg a 1161

<210> 76
<211> 1845
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 76

atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagc tggtggaatc tggtggcgga gttgtgcagc ctggcagatc cctgagactg 120

tcttgtgccg cctccggctt caccttctcc tcttacggaa tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggcaaag gattggagtg ggtcgccttc atcagatacg acggctccaa caagtactac 240

gccgactccg tgaagggcag attcaccatc tctcgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcaa gacccacggc 360

tctcacgaca attggggcca gggcacaatg gtcaccgtgt cctctgcttc caccaaggga 420

ccctctgtgt tccctctggc tccttccagc aagtctacct ctggcggaac agctgctctg 480

ggctgcctgg tcaaggacta ctttcctgag cctgtgaccg tgtcttggaa ctctggcgct 540

[0075]

ctgacatccg gcgtgcacac ctttccagct gtgctgcaat cctccggcct gtactctctg 600

tcctccgtcg tgaccgtgcc ttctagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaatgtg 660

aaccacaagc cttccaacac caaggtggac aagagagtgg aacccaagtc ctgcgataag 720

acccacacct gtccaccatg tcctgctcca gaactgctcg gcggaccttc cgtgttcctg 780

tttcctccaa agcctaagga caccctgatg atctctcgga cccctgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgtctcacga ggatcccgaa gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcctaga gaggaacagt acaactccac ctacagagtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgtccaaca aggccctgcc tgctcctatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgggaac ctcaagtctg taccctgcct cctagccggg aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctgt cctgcgctgt gaagggcttc taccttccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

agcaatggcc agcctgagaa caactacaag accacacctc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tcattcttcc tggtgtccaa gctgacagtg gacaagtcca gatggcagca gggcaacgtg 1320

ttctcctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acacccagaa gtccctgtct 1380

ctgtctcccg gaaaaggcgg cggaggatct ggcggaggtg gtagcggagg cggtggatct 1440

gctcctacct cctccagcac caagaaaacc cagctgcagt tggagcatct gctgctggac 1500

ctccagatga tcctgaatgg catcaacaat tacaagaacc ccaagctcac ccggatgctg 1560

accgccaagt ttgccatgcc taagaaggcc accgagctga aacatctgca gtgcctggaa 1620

gaggaactga agcccctgga agaagtgctg aatctggccc agtccaagaa cttccacctg 1680

aggcctcggg acctgatctc caacatcaac gtgatcgtgc tcgagctgaa gggctccgag 1740

acaaccttca tgtgcgagta cgccgacgag acagctacca tcgtggaatt tctgaaccgg 1800

tggatcacct tctgccagtc catcatcagc accctgacct gatga 1845

[0076]

<210> 77
<211> 1845
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 77
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagc tggtggaatc tggtggcgga gttgtgcagc ctggcagatc cctgagactg 120

tcttgtgccg cctccggctt caccttctcc tcttacggaa tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggcaaag gattggagtg ggtcgccttc atcagatacg acggctccaa caagtactac 240

gccgactccg tgaagggcag attcaccatc tctcgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcaa gacccacggc 360

tctcacgaca attggggcca gggcacaatg gtcaccgtgt cctctgcttc caccaaggga 420

ccctctgtgt tccctctggc tccttccagc aagtctacct ctggcggaac agctgctctg 480

ggctgcctgg tcaaggacta ctttcctgag cctgtgaccg tgtcttggaa ctctggcgct 540

ctgacatccg gcgtgcacac ctttccagct gtgctgcaat cctccggcct gtactctctg 600

tcctccgtcg tgaccgtgcc ttctagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaatgtg 660

aaccacaagc cttccaacac caaggtggac aagagagtgg aacccaagtc ctgcgataag 720

acccacacct gtccaccatg tcctgctcca gaactgctcg gcggaccttc cgtgttcctg 780

tttcctccaa agcctaagga caccctgatg atctctcgga cccctgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgtctcacga ggatcccgaa gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcctaga gaggaacagt acaactccac ctacagagtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

[0077]

gtgtccaaca aggccctgcc tgctcctatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctagggaac cccaggttta caccctgcct ccaagccggg aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgcctcgt gaagggattc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tctaatggcc agcctgagaa caactacaag accacacctc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tcattcttcc tgtactccaa gctgacagtg gacaagtcca gatggcagca gggcaacgtg 1320

ttctcctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acacccagaa gtccctgtct 1380

ctgtctcccg gaaaaggcgg cggaggatct ggcggaggtg gtagcggagg cggtggatct 1440

gctcctacct cctccagcac caagaaaacc cagctgcagt tggagcatct gctgctggac 1500

ctccagatga tcctgaatgg catcaacaat tacaagaacc ccaagctcac ccggatgctg 1560

accgccaagt ttgccatgcc taagaaggcc accgagctga aacatctgca gtgcctggaa 1620

gaggaactga agcccctgga agaagtgctg aatctggccc agtccaagaa cttccacctg 1680

aggcctcggg acctgatctc caacatcaac gtgatcgtgc tcgagctgaa gggctccgag 1740

acaaccttca tgtgcgagta cgccgacgag acagctacca tcgtggaatt tctgaaccgg 1800

tggatcacct tctgccagtc catcatctcc acactgacct gatga 1845

<210> 78
<211> 1410
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 78
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagc tggtggaatc tggtggcgga gttgtgcagc ctggcagatc cctgagactg 120

[0078]
tcttgtgccg cctccggctt caccttctcc agctacacca tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggcaaag gattggagtg ggtcaccttc atctcttacg acggcaacaa caagtactac 240

gccgactccg tgaagggcag attcaccatc tctcgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccatct actactgtgc tagaaccggc 360

tggctgggcc cctttgatta ttggggacag ggcaccctgg tcaccgtgtc ctctgcttct 420

accaagggac ccagcgtgtt ccctctggct ccttccagca agtctacctc tggcggaaca 480

gctgctctgg gctgcctggt caaggactac tttcctgagc ctgtgaccgt gtcttggaac 540

tctggcgctc tgacatccgg cgtgcacaca tttccagctg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactctctgt cctctgtcgt gaccgtgcct tccagctctc tgggaaccca gacctacatc 660

tgcaatgtga accacaagcc ttccaacacc aaggtggaca agagagtgga acccaagtcc 720

tgcgacaaga cccacacctg tccaccatgt cctgctccag aactgctcgg cggaccttcc 780

gtgttcctgt ttcctccaaa gcctaaggac accctgatga tctctcggac ccctgaagtg 840

acctgcgtgg tggtggatgt gtctcacgag gatcccgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcctagag aggaacagta caactccacc 960

tacagagtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac 1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gctcctatcg aaaagaccat ctccaaggcc 1080

aagggccagc ctagggaacc ccaggtttac accctgcctc catgccggga agagatgacc 1140

aagaaccagg tgtccctgtg gtgcctggtt aagggcttct acccctccga tatcgccgtg 1200

gaatgggagt ctaatggcca gcctgagaac aactacaaga caacccctcc tgtgctggac 1260

tccgacggct cattcttcct gtactccaag ctgacagtgg acaagtccag atggcagcag 1320

ggcaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta cacccagaag 1380

tccctgtctc tgagccccgg caagtgatga 1410

[0079]

<210> 79
<211> 2241
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 79
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagc tggtggaatc tggtggcgga gttgtgcagc ctggcagatc cctgagactg 120

tcttgtgccg cctccggctt caccttctcc agctacacca tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggcaaag gattggagtg ggtcaccttc atctcttacg acggcaacaa caagtactac 240

gccgactccg tgaagggcag attcaccatc tctcgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccatct actactgtgc tagaaccggc 360

tggctgggcc cctttgatta ttggggacag ggcaccctgg tcaccgtgtc ctctgcttct 420

accaagggac ccagcgtgtt ccctctggct ccttccagca agtctacctc tggcggaaca 480

gctgctctgg gctgcctggt caaggactac tttcctgagc ctgtgaccgt gtcttggaac 540

tctggcgctc tgacatccgg cgtgcacaca tttccagctg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactctctgt cctctgtcgt gaccgtgcct tccagctctc tgggaaccca gacctacatc 660

tgcaatgtga accacaagcc ttccaacacc aaggtggaca agagagtgga acccaagtcc 720

tgcgacaaga cccacacctg tccaccatgt cctgctccag aactgctcgg cggaccttcc 780

gtgttcctgt ttcctccaaa gcctaaggac accctgatga tctctcggac ccctgaagtg 840

acctgcgtgg tggtggatgt gtctcacgag gatcccgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcctagag aggaacagta caactccacc 960

tacagagtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggatt ggctgaacgg caaagagtac 1020

[0080]

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gctcctatcg aaaagaccat ctccaaggcc 1080

aagggccagc ctagggaacc ccaggtttac accctgcctc catgccggga agagatgacc 1140

aagaaccagg tgtccctgtg gtgcctggtt aagggcttct acccctccga tatcgccgtg 1200

gaatgggagt ctaatggcca gcctgagaac aactacaaga caacccctcc tgtgctggac 1260

tccgacggct cattcttcct gtactccaag ctgacagtgg acaagtccag atggcagcag 1320

ggcaacgtgt tctcctgctc cgtgatgcac gaggccctgc acaatcacta cacccagaag 1380

tccctgtctc tgtctcccgg aaaaggcggc ggaggatctg gcggaggtgg tagcggaggc 1440

ggtggatctg aagttcagct ggttgagagt ggcggcggac tggttaagcc tggtggttct 1500

ctgagactga gctgcgccgc ttctggcttc acattcagcc cctactccgt gttctgggtt 1560

cgacaagctc caggcaaggg cctcgaatgg gtgtcctcta tcaacaccga cagcacctac 1620

aagtattacg ctgacagcgt gaaaggccgg tttaccatca gcagagacaa cgccgagaac 1680

tccatcttcc tccagatgaa ttctctgcgc gctgaggata ccgctgtgta ctactgcgcc 1740

agagacagat cctactacgc cttctcctcc ggctctctgt ctgactacta ctacggcctg 1800

gatgtgtggg gccagggaac acttgtgaca gtgtcaagtg gcggtggcgg tagtggcgga 1860

ggcggttctg gtggtggtgg ttcaggcggt ggtggcagcg atatcgtgat gacccagtct 1920

ccactgagcc tgagcgtgac acctggcgag cctgcctcta tctcctgcag atcctctcag 1980

tccctgctgc acaccaacct gtacaactac ctggattggt atgtgcagaa gcccggccag 2040

tctcctcagc tgctgatcta cctggcctcc aacagagctt ctggcgtgcc cgatagattc 2100

tccggttctg gctctggcac cgacttcacc ctgaagattt ccagagtgga aacagaggac 2160

gtgggcgtgt actattgcat gcaggctctg cagattcccc ggaccttcgg ccagggcacc 2220

aaactggaaa tcaagtgatg a 2241

[0081]

<210> 80
<211> 1155
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 80
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctggcaca ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 120

ctgtcctgta gagcctctca gtccgtgggc tcctcttacc tggcttggta tcagcagaag 180

cccggccagg ctcctagact gttgatctac ggcgccttct ccagagccac aggcatccct 240

gatagattct ccggctctgg ctctggcacc gacttcaccc tgaccatctc cagactggaa 300

cccgaggact tcgccgtgta ctactgtcag cagtacggct cctctccttg gacctttggc 360

cagggcacca aggtggaaat caagcggaca gtggccgctc cttccgtgtt catcttccca 420

ccttccgacg agcagctgaa gtccggcaca gcttctgtcg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccctcggg aagccaaggt gcagtggaag gtggacaatg ccctgcagtc cggcaactcc 540

caagagtctg tgaccgagca ggactccaag gacagcacct acagcctgtc ctccacactg 600

accctgtcca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaagt gacccatcag 660

ggcctgtcta gccctgtgac caagtctttc aacagaggcg agtgtggcgg cggaggatct 720

ggcggaggtg gaagcggagg cggtggatct gctcctacct cctccagcac caagaaaacc 780

cagctgcagt tggagcatct gctgctggac ctgcagatga tcctgaacgg catcaacaac 840

tacaagaacc ccaagctgac ccggatgctg accgccaagt ttgccatgcc taagaaggcc 900

accgagctga aacatctgca gtgcctggaa gaggaactga agcccctgga agaagtgctg 960

aatctggccc agtccaagaa cttccacctg aggcctcggg acctgatctc caacatcaac 1020

[0082]

gtgatcgtgc tcgagctgaa gggctccgag acaaccttca tgtgcgagta cgccgacgag 1080

actgctacca tcgtggaatt tctgaaccgg tggatcacct tctgccagtc catcatctct 1140

accctgacct gatga 1155

<210> 81
<211> 1419
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 81
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaagtgcagc tggttcaatc tggcggcgga gtggaaagac ctggcggatc tctgagactg 120

tcttgtgccg cctctggctt caccttcgac gactacggaa tgtcctgggt ccgacaggct 180

cctggcaaag gactggaatg ggtgtccggc atcaattgga acggcggctc taccggctac 240

gccgactctg tgaagggcag agtgaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtac 300

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc taagatcctc 360

ggcgctggca gaggctggta ctttgatctg tggggcaagg gcaccaccgt gaccgtttct 420

tccgcttcca ccaagggacc cagcgtgttc cctctggctc cttccagcaa gtctacctct 480

ggcggaacag ctgctctggg ctgcctggtc aaggactact ttcctgagcc tgtgaccgtg 540

tcctggaact ctggcgctct gacatctggc gtgcacacct ttccagctgt gctgcagtcc 600

tccggcctgt actctctgtc ctctgtcgtg accgtgcctt ccagctctct gggaacccag 660

acctacatct gcaatgtgaa ccacaagcct tccaacacca aggtggacaa gagagtggaa 720

cccaagtcct gcgacaagac ccacacctgt cctccatgtc ctgctccaga actgctcggc 780

[0083] ggaccttccg tgttcctgtt tcctccaaag cctaaggaca ccctgatgat ctctcggacc 840

cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tctcacgagg atcccgaagt gaagttcaat 900

tggtacgtgg acggcgtgga agtgcacaat gccaagacca agcctagaga ggaacagtac 960

aactccacct acagagtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggattg gctgaacggc 1020

aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgcctg ctcctatcga aaagaccatc 1080

agcaaggcca agggccagcc tcgggaacct caagtctgta ccctgcctcc tagccgggaa 1140

gagatgacca agaaccaggt gtccctgtcc tgtgccgtga agggcttcta cccttccgat 1200

atcgccgtgg aatgggagag caatggccag ccagagaaca actacaagac aacccctcct 1260

gtgctggact ccgacggctc attcttcctg gtgtccaagc tgacagtgga caagtccaga 1320

tggcagcagg gcaacgtgtt ctcctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caatcactac 1380

acccagaagt ccctgtctct gagccccggc aagtgatga 1419

<210> 82
<211> 1413
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 82
atggaaaccg atacactgct gctgtgggtg ctgctcctct gggtgccagg atctacaggc 60

caggtccagc tgcaggaaag cggccctgga ctggtcaagc ctagccagac cctgagcctg 120

acctgtaccg tgtccggcgg cagcatcaac aacaacaatt actactggac atggatccgg 180

cagcaccccg gcaagggcct ggaatggatc ggctacatct actacagcgg ctccaccttc 240

tacaacccca gcctgaagtc cagagtgacc atcagcgtgg acaccagcaa gacccagttc 300

tccctgaagc tgagcagcgt gacagccgcc gacacagccg tgtactactg cgccagagaa 360

[0084]

gataccatga ccggcctgga tgtgtggggc cagggcacca cagtgacagt gtctagcgcc 420

agcaccaagg gccctagcgt gttccctctg gcccctagct ctaagagcac atctggcgga 480

acagccgccc tgggctgcct ggtcaaggat tactttcctg agcccgtgac cgtgtcctgg 540

aactctggtg ctctgaccag cggcgtgcac acctttccag ctgtgctgca gagcagcggc 600

ctgtacagcc tgtctagcgt ggtcacagtg cctagcagca gcctgggcac acagacctac 660

atctgcaacg tgaaccacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagcgggt ggaacccaag 720

agctgcgaca agacccacac ctgtcctccc tgtcctgccc ctgaactgct gggcggacct 780

tccgtgttcc tgttccctcc aaagcccaag gacaccctga tgatcagccg gacccctgaa 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccac gaggatcccg aagtgaagtt caattggtac 900

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccca gagaggaaca gtacaacagc 960

acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020

tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg ccagccccta tcgagaaaac catcagcaag 1080

gccaagggcc agccccgcga acctcaggtg tacacactgc ctccctgccg ggaagagatg 1140

accaagaacc aggtgtccct gtggtgtctc gtgaagggct tctacccctc cgatatcgcc 1200

gtggaatggg agagcaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc tcccgtgctg 1260

gacagcgacg gcagcttctt cctgtactcc aaactgaccg tggacaagag ccggtggcag 1320

cagggcaatg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1380

aagtccctgt ccctgagccc tggcaagtaa tga 1413

<210> 83
<211> 705
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
[0085] <223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 83
atggaaaccg atacactgct gctgtgggtg ctgctcctct gggtgccagg cagcaccggc 60

gatatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tagagtgacc 120

atcacctgtc gggccagcca gagcatcaac aactacctga actggtatca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ctaccctgct gatctatgcc gcttctagcc tgcagagcgg cgtgccccagc 240

agattttctg gcagcagatc cggcaccgac ttcaccctga caatcagcag cctgcagccc 300

gaggacttcg ccgcctactt ctgccagcag acctacagca atcccacctt cggccagggc 360

accaaggtgg aagtgaagag aacagtggcc gctcccagcg tgttcatctt cccacccagc 420

gacgagcagc tgaagtctgg cacagccagc gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 480

agagaagcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agtccggcaa cagccaggaa 540

agcgtcaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgtccagcac cctgaccctg 600

agcaaggccg actacgagaa gcacaaagtg tacgcctgcg aagtgaccca ccagggcctg 660

agcagccccg tgaccaagag cttcaataga ggcgagtgct aatga 705

<210> 84
<211> 1416
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 84
atggaaaccg ataccctgct gctgtgggtg ctgctcctct gggtgccagg atctacaggc 60

gaggtgcagc tgctggaatc tggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc tctgagactg 120

tcttgtgccg cctccggctt caccttctcc agctatatca tgatgtgggt ccgacaggcc 180

[0086]

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtcctct atctaccccct ccggcggcat caccttttac 240

gccgacaccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc tagaatcaag 360

ctgggcaccg tgaccaccgt ggactattgg ggccagggca ccctggtcac cgtgtcctct 420

gcttctacca agggcccctc cgtgttccct ctggcccctt ccagcaagtc cacctctggc 480

ggaaccgctg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtct 540

tggaactctg gcgccctgac cagcggcgtg cacacatttc cagccgtgct gcagtccagc 600

ggcctgtact ctctgtcctc cgtcgtgaca gtgccctcca gctctctggg cacacagacc 660

tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaaccc 720

aagtcctgcg acaagaccca cacctgtcct ccctgtcctg cccctgaact gctgggcgga 780

cccagcgtgt tcctgttccc tccaaagcct aaggacaccc tgatgatctc ccggaccccct 840

gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaggatc ccgaagtgaa gttcaattgg 900

tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ctagagagga acagtacaac 960

tccacctacc gggtggtgtc cgtgctgaca gtgctgcatc aggactggct gaacggcaaa 1020

gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgccagccc ctatcgaaaa gaccatctcc 1080

aaggccaagg gccagccaag agagcctcaa gtctgcacac tgcctcccag ccgggaagag 1140

atgaccaaga accaggtgtc cctgagctgc gctgtgaagg gcttctaccc ttccgatatc 1200

gccgtggaat gggagagcaa cggccagccc gagaacaatt acaagaccac ccctcccgtg 1260

ctggactccg acggctcatt cttcctggtg tccaagctga ccgtggacaa gtcccggtgg 1320

cagcagggca acgtgttctc ctgctctgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc 1380

cagaagtccc tgtccctgtc tcccggcaag taatga 1416

[0087]

<210> 85
<211> 714
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 85
atggaaaccg ataccctgct gctgtgggtg ctgctcctct gggtgccagg ctctaccggc 60

cagtctgctc tgacccagcc tgcctctgtg tctggctccc ctggccagtc catcaccatc 120

agctgtaccg gcacctcctc cgacgtgggc ggctacaact acgtgtcctg gtatcagcag 180

catcccggca aggcccctaa gctgatgatc tacgacgtgt ccaaccggcc ctccggcgtg 240

tccaatcggt tctctggctc caagtccggc aacaccgcct ccctgacaat cagcggactg 300

caggccgagg acgaggccga ctactactgc tcctcctaca cctccagctc tacccgggtg 360

ttcggcaccg gcaccaaagt gacagtgctg ggccagccca aggccaaccc caccgtgacc 420

ctgttccctc catcctccga ggaactgcag gctaacaagg ccaccctcgt gtgcctgatc 480

tccgacttct accctggcgc cgtgaccgtg gcttggaagg ctgatggctc tcctgtgaag 540

gccggcgtgg aaaccaccaa gccctccaag cagtccaaca acaaatacgc cgcctccagc 600

tacctgtccc tgaccctga gcagtggaag tcccaccggt cctacagctg ccaggtcaca 660

catgagggct ccaccgtgga aaagaccgtg gcccctaccg agtgctccta atga 714

<210> 86
<211> 1425
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

[0088] <400> 86
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagc tggttcagtc tggcggagga ttggttcagc caggcggatc cctgagactg 120

tcttgtgccg cttctggctt caccttcgac gactacgcta tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggcaaag gattggaatg ggtggccggc atctcttggg actctggctc taccggctac 240

gccgactctg tgaagggcag attcaccatc tctcgggaca acgccaagaa ctccctgtac 300

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac accgctctgt actactgcgc tagagatctg 360

ggcgcctacc agtgggtgga aggctttgat tattggggcc agggcaccct ggtcaccgtg 420

tcctctgctt ctaccaaggg acccagcgtg ttccctctgg ctccttccag caagtctacc 480

tctggcggaa cagctgctct gggctgcctg gtcaaggact actttcctga gcctgtgacc 540

gtgtcttgga actccggcgc tctgacatct ggcgtgcaca cctttccagc tgtgctgcag 600

tcctccggcc tgtactctct gtcctctgtc gtgaccgtgc cttccagctc tctgggaacc 660

cagacctaca tctgcaatgt gaaccacaag cctagcaaca ccaaggtgga caagagagtg 720

gaacccaagt cctgcaccat caagccctgt cctccatgca agtgccccgc tcctaatctg 780

ctcggaggcc cttccgtgtt catcttccca cctaagatca aggacgtgct gatgatctcc 840

ctgtctccta tcgtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccg aggatgatcc tgacgtgcag 900

atcagttggt tcgtgaacaa cgtggaagtg cacaccgctc agacccagac acacagagag 960

gactacaaca gcaccctgag agtggtgtct gccctgccta tccagcacca ggattggatg 1020

tccggcaaag aattcaagtg caaagtcaac aacaaggacc tgcctgctcc aatcgagcgg 1080

accatctcta agcctaaggg ctctgtcagg gcccctcagg tgtacgttct gcctccttgc 1140

gaggaagaga tgaccaagaa acaagtgacc ctgtggtgca tggtcaccga cttcatgccc 1200

gaggacatct acgtggaatg gaccaacaac ggcaagaccg agctgaacta caagaacacc 1260

gagcctgtgc tggactccga cggctcctac ttcatgtact ccaagctgcg cgtcgagaag 1320

[0089] aagaactggg tcgagagaaa ctcctactcc tgctccgtgg tgcacgaggg cctgcacaat 1380

caccacacca ccaagtcctt ctctcggacc cctggaaagt gatga 1425

<210> 87
<211> 1425
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 87
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaagtgcagc tgttgcagtc tggcggagga ttggttcagc ctggcggatc cctgagactg 120

tcttgtgccg cctctggctt catgttcagc agatacccca tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggaaaag gactggaatg ggtcggatcc atctccggaa gtggcggcgc taccccttac 240

gccgattctg tgaagggcag attcaccatc agccgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggacttc 360

taccagatcc tgaccggcaa cgccttcgac tattggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcctctgctt ctaccaaggg acccagcgtg ttccctctgg ctccttccag caagtctacc 480

tctggcggaa cagctgctct gggctgcctg gtcaaggact actttcctga gcctgtgaca 540

gtgtcctgga actctggcgc tctgacatcc ggcgtgcaca cctttccagc tgtgctgcaa 600

tccagcggcc tgtactctct gtcctccgtc gtgacagtgc cttccagctc tctgggaacc 660

cagacctaca tctgcaatgt gaaccacaag ccttccaaca ccaaggtgga caagagagtg 720

gaacccaagt cctgcaccat caagccctgt cctccatgca agtgccccgc tcctaatctg 780

ctcggaggcc cttccgtgtt catcttccca cctaagatca aggacgtgct gatgatctcc 840

ctgtctccta tcgtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccg aggatgatcc tgacgtgcag 900

[0090]

atcagttggt tcgtgaacaa cgtggaagtg cacaccgctc agacccagac acacagagag 960

gactacaaca gcaccctgag agtggtgtct gccctgccta tccagcacca ggattggatg 1020

tccggcaaag aattcaagtg caaagtcaac aacaaggacc tgcctgctcc aatcgagcgg 1080

accatctcta agcctaaggg ctctgtgcgg gctccccaag tttgtgttct gcctccacct 1140

gaggaagaga tgaccaagaa acaagtgacc ctgtcctgcg ccgtgaccga cttcatgcct 1200

gaggacatct acgtggaatg gaccaacaac ggcaagaccg agctgaatta caagaacaca 1260

gagcctgtgc tggactccga cggctcctac ttcatggtgt ctaagctgcg cgtcgagaag 1320

aagaactggg tcgagagaaa ctcctactcc tgctccgtgg tgcacgaggg cctgcacaat 1380

caccacacca ccaagtcctt ctctcggacc cctggcaagt gatga 1425

<210> 88

<211> 1446

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 88
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gaagtgcagc tggttcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ctggctcctc cgtgaaggtg 120

tcctgcaagg cttctggcgg caccttctcc tcttacgcca tctcctgggt ccgacaggct 180

cctggacaag gcttggaatg gatgggcggc atcatcccca tcttcggcac cgccaattac 240

gcccagaaat tccagggcag agtgaccatc accgccgaca agtctacctc caccgcctac 300

atggaactgt ccagcctgag atctgaggac accgccgtgt actactgcgc tagagccccc 360

ctgagattcc tggaatggtc tacccaggac cactactact attactacat ggacgtgtgg 420

[0091]

ggcaagggca ccaccgtgac agtttcttcc gcctccacca agggacccag cgttttccct 480

ctggctccat cctccaagtc cacctctggt ggaacagctg ctctgggctg cctggtcaag 540

gactactttc ctgagcctgt gaccgtgtcc tggaactctg gcgctctgac atctggcgtg 600

cacacctttc cagctgtgct gcagtcctcc ggcctgtact ctctgtcctc tgtcgtgacc 660

gtgccttcca gctctctggg aacccagacc tacatctgca atgtgaacca caagccttcc 720

aacaccaagg tcgacaagag agtggaaccc aagtcctgcg acaagaccca cacctgtcct 780

ccatgtcctg ctccagaact gctcggcgga ccttccgtgt tcctgtttcc tccaaagcct 840

aaggacaccc tgatgatctc tcggaccccc gaagtgacct gcgtggtggt ggatgtgtct 900

cacgaggacc cagaagtgaa gttcaattgg tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc 960

aagaccaagc ctagagagga acagtacaac tccacctaca gagtggtgtc cgtgctgacc 1020

gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc 1080

ctgcctgctc ctatcgaaaa gaccatctcc aaggccaagg gccagcctcg ggaacctcaa 1140

gtctgtaccc tgcctcctag ccgggaagag atgaccaaga accaggtgtc cctgtcctgt 1200

gccgtgaagg gcttctaccc ttccgatatc gccgtggaat gggagagcaa tggccagcca 1260

gagaacaact acaagacaac ccctcctgtg ctggactccg acggctcatt cttcctggtg 1320

tccaagctga cagtggacaa gtccagatgg cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg 1380

atgcacgagg ccctgcacaa tcactacaca cagaagtccc tgtctctgag ccccggcaag 1440

tgatga 1446

<210> 89
<211> 1395
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
[0092] <223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 89
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagc tggtggaatc tggtggcgga gttgtgcagc ctggcagatc tctgagactg 120

gactgcaagg cctccggcat caccttctcc aactctggca tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggaaaag gactggaatg ggtcgccgtg atttggtacg acggctccaa gaggtactac 240

gccgactccg tgaagggcag attcaccatc tctcgggaca actccaagaa caccctgttt 300

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgtgc caccaacgac 360

gattattggg gccagggcac actggtcacc gtgtcctctg cttctaccaa gggacccagc 420

gtgttccctc tggctccttc cagcaagtct acctctggcg gaacagctgc tctgggctgc 480

ctggtcaagg actactttcc tgagcctgtg accgtgtctt ggaactctgg cgctctgaca 540

tccggcgtgc acacctttcc agctgtgctg caatcctccg gcctgtactc tctgtcctcc 600

gtcgtgaccg tgccttctag ctctctgggc acccagacct acatctgcaa tgtgaaccac 660

aagccttcca acaccaaggt ggacaagaga gtggaaccca agtcctgcga caagacccac 720

acctgtccac catgtcctgc tccagaactg ctcggcggac cttccgtgtt cctgtttcct 780

ccaaagccta aggacaccct gatgatctct cggacccctg aagtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgtctc acgaggatcc cgaagtgaag ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg 900

cacaacgcca agaccaagcc tagagaggaa cagtacaact ccacctacag agtggtgtcc 960

gtgctgaccg tgctgcacca ggattggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgtcc 1020

aacaaggccc tgcctgctcc tatcgaaaag accatctcca aggccaaggg ccagcctagg 1080

gaaccccagg tttacaccct gcctccatgc cgggaagaga tgaccaagaa ccaggtgtcc 1140

ctgtggtgcc tggttaaggg cttctacccc tccgatatcg ccgtggaatg ggagtctaat 1200

[0093] ggccagcctg agaacaacta caagacaacc cctcctgtgc tggactccga cggctcattc 1260

ttcctgtact ccaagctgac agtggacaag tccagatggc agcagggcaa cgtgttctcc 1320

tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaat cactacaccc agaagtccct gtctctgtcc 1380

cctggcaagt gatga 1395

<210> 90
<211> 708
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 90
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacaggc 60

gagatcgtgc tgacccagtc tcctgccaca ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 120

ctgtcctgta gagcctctca gtccgtgtcc tcttacctgg cctggtatca gcagaagcct 180

ggacaggctc cccggctgct gatctacgat gcctctaata gagccacagg catccccgcc 240

agattctccg gatctggctc tggcacagac tttaccctga ccatctccag cctggaacct 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag tcctctaact ggcctcggac ctttggccag 360

ggcaccaagg tggaaatcaa gcggacagtg gccgctcctt ccgtgttcat cttcccacct 420

tccgacgagc agctgaagtc tggcaccgct tctgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 480

cctcgggaag ccaaggtgca gtggaaggtg gacaatgccc tgcagtccgg caactcccaa 540

gagtctgtga ccgagcagga ctccaaggac agcacctaca gcctgtcctc cacactgacc 600

ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgac ccatcagggc 660

ctgtctagcc ctgtgaccaa gtctttcaac cggggcgagt gctgatga 708

[0094]

<210> 91
<211> 1401
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多核苷酸”

<400> 91
atggaaaccg acacactgct gctgtgggtg ctgctcttgt gggtgccagg atctacagga 60

caggtgcagc tggtggaatc tggtggcgga gttgtgcagc ctggcagatc cctgagactg 120

tcttgtgccg cctccggctt caccttctcc tcttacggaa tgcactgggt ccgacaggcc 180

cctggcaaag gattggagtg ggtcgccttc atcagatacg acggctccaa caagtactac 240

gccgactccg tgaagggcag attcaccatc tctcgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgag agccgaggac accgccgtgt actactgcaa gacccacggc 360

tctcacgaca attggggcca gggcacaatg gtcaccgtgt cctctgcttc caccaaggga 420

ccctctgtgt tccctctggc tccttccagc aagtctacct ctggcggaac agctgctctg 480

ggctgcctgg tcaaggacta ctttcctgag cctgtgaccg tgtcttggaa ctctggcgct 540

ctgacatccg gcgtgcacac ctttccagct gtgctgcaat cctccggcct gtactctctg 600

tcctccgtcg tgaccgtgcc ttctagctct ctgggcaccc agacctacat ctgcaatgtg 660

aaccacaagc cttccaacac caaggtggac aagagagtgg aacccaagtc ctgcgataag 720

acccacacct gtccaccatg tcctgctcca gaactgctcg gcggaccttc cgtgttcctg 780

tttcctccaa agcctaagga caccctgatg atctctcgga cccctgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgtctcacga ggatcccgaa gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcctaga gaggaacagt acaactccac ctacagagtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgtccaaca aggccctgcc tgctcctatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

[0095]

cctcgggaac ctcaagtctg taccctgcct cctagccggg aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctgt cctgcgctgt gaagggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

agcaatggcc agcctgagaa caactacaag accacacctc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tcattcttcc tggtgtccaa gctgacagtg gacaagtcca gatggcagca gggcaacgtg 1320

ttctcctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaatcact acacccagaa gtccctgtct 1380

ctgagccccg gcaagtgatg a 1401

<210> 92
<211> 401
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 92

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Thr Lys Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

[0096] Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Ile Gly Ala Arg Arg Gly Pro Tyr Tyr Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

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

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

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

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
225 230 235 240

Ser Gly Gly Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln
245 250 255

[0097] Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser
260 265 270

Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile
275 280 285

Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile
290 295 300

Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val
305 310 315 320

Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu
325 330 335

Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn
340 345 350

Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys
355 360 365

Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu
370 375 380

Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn
385 390 395 400

Ser

<210> 93
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0098]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 93
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95

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

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

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

[0099]

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu Ile
225 230 235 240

Leu

<210> 94
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 94
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

[0100]

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

[0101]

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 95
<211> 396
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 95
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Phe Tyr Pro Gly Asp Ser Ser Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Val Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Arg Asn Trp Gly Asn Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

[0102]

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

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

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

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

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

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

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe
225 230 235 240

Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn
245 250 255

Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn
260 265 270

Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu
275 280 285

[0103]

Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu
290 295 300

Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr
305 310 315 320

Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu
325 330 335

Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro
340 345 350

Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly
355 360 365

Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro
370 375 380

Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390 395

<210> 96
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 96
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

[0104]

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Thr
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

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

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

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

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

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

[0105] Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu
225 230 235 240

Ile Leu

<210> 97
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 97

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

[0106]

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Thr
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 98
<211> 397
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

[0107]

<400> 98
Glu Gly Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Gly Thr Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Thr Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Phe Phe Asp Cys Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

[0108] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

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

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

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val
225 230 235 240

Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr
245 250 255

Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln
260 265 270

Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly
275 280 285

Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly
290 295 300

Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val
305 310 315 320

Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr
325 330 335

Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg
340 345 350

[0109] Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr
355 360 365

Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr
370 375 380

Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390 395

<210> 99
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 99

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
```

[0110]

```
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
                85                  90                  95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu Ile
225 230 235 240

Leu

[0111]

<210> 100
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 100
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

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

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

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

[0112]

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 101
<211> 396

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 101

[0113]

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Val Arg Arg Gln Arg Phe Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

[0114] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe
225 230 235 240

Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn
245 250 255

Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn
260 265 270

Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu
275 280 285

Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu
290 295 300

Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr
305 310 315 320

Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu
325 330 335

Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro
340 345 350

Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly
355 360 365

Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro
370 375 380

Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390 395

[0115]

<210> 102
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 102
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ser Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Thr Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Lys Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

[0116]

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu Ile
225 230 235 240

Leu

<210> 103
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 103
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

[0117]

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

Tyr Ser Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Thr Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Lys Ser Pro Leu
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

[0118]

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 104
<211> 395
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 104
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

[0119]

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe Thr
225 230 235 240

Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu
245 250 255

Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu
260 265 270

Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn
275 280 285

[0120]

Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser
290 295 300

Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro
305 310 315 320

Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val
325 330 335

Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr
340 345 350

Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr
355 360 365

Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
370 375 380

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390 395

<210> 105
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 105
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

[0121]

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

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

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

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

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

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

[0122]

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu
225 230 235 240

Ile Leu

<210> 106
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 106

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

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

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

[0123] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 107
<211> 394
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

[0124]

<400> 107
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Ser Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

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

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

[0125]

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Ser Ser Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe Thr Leu
225 230 235 240

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
245 250 255

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
260 265 270

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
275 280 285

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
290 295 300

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
305 310 315 320

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
325 330 335

Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu
340 345 350

[0126]

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
355 360 365

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly
370 375 380

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390

<210> 108
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 108

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Phe Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Leu Ser
50 55 60

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

[0127] Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu
225 230 235 240

Ile Leu

[0128]

<210> 109
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 109
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Phe Phe Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Leu Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Ala
85 90 95

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

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

[0129]

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 110
<211> 393
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 110
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

[0130]

Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Ile Ala Ala Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Ser Ser Gly Gly
210 215 220

[0131] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe Thr Leu Glu
225 230 235 240

Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln
245 250 255

Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val
260 265 270

Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu
275 280 285

Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp
290 295 300

Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp
305 310 315 320

Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp
325 330 335

Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly
340 345 350

Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp
355 360 365

Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser
370 375 380

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390

[0132]

<210> 111
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 111
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

[0133]

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu
225 230 235 240

Ile Leu

<210> 112
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 112
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0134]

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

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

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

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

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

[0135]

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 113
<211> 396
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 113
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

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

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0136]

Ala Arg Trp Thr Gly Arg Thr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

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

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

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

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

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

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe
225 230 235 240

Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn
245 250 255

Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn
260 265 270

[0137] Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu
275 280 285

Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu
290 295 300

Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr
305 310 315 320

Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu
325 330 335

Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro
340 345 350

Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly
355 360 365

Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro
370 375 380

Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390 395

<210> 114
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 114
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

[0138]
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

[0139]

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Ser Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg
225 230 235 240

Leu Phe Glu Glu Ile Leu
245

<210> 115
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 115

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

[0140]

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 116
<211> 399
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0141]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 116
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Met Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ala Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Asp Phe Tyr Gln Ile Leu Thr Gly Asn Ala Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

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

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

[0142]

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

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

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

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
245 250 255

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu
260 265 270

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg
275 280 285

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
290 295 300

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
305 310 315 320

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr
325 330 335

[0143]

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe
340 345 350

Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr
355 360 365

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
370 375 380

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390 395

<210> 117
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 117

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Lys Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

[0144]

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu Ile
225 230 235 240

Leu

[0145]

<210> 118
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 118
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Lys Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

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

[0146]

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 119
<211> 395
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 119

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

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

[0147]

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

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

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

Arg Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

[0148]

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe Thr
225 230 235 240

Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu
245 250 255

Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu
260 265 270

Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn
275 280 285

Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser
290 295 300

Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro
305 310 315 320

Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val
325 330 335

Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr
340 345 350

Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr
355 360 365

Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
370 375 380

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390 395

[0149]

<210> 120
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 120
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

[0150]

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu Ile
225 230 235 240

Leu

<210> 121
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 121
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0151]

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

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

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

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

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

[0152]

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 122
<211> 395
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 122
Gln Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Gln Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

[0153]

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe Thr
225 230 235 240

Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu
245 250 255

Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu
260 265 270

[0154]

Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn
275 280 285

Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser
290 295 300

Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro
305 310 315 320

Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val
325 330 335

Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr
340 345 350

Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr
355 360 365

Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
370 375 380

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390 395

<210> 123
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 123
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0155]

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Lys Trp Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ser Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

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

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

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

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

[0156]

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu
225 230 235 240

Ile Leu

<210> 124
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 124

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

[0157] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Lys Trp Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ser Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

[0158]

<210> 125
<211> 393
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 125
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Arg Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Arg Asp Ser Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110

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

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

[0159]

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

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

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

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

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Ser Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe Thr Leu Glu
225 230 235 240

Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln
245 250 255

Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val
260 265 270

Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu
275 280 285

Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp
290 295 300

Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp
305 310 315 320

Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp
325 330 335

[0160]

Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly
340 345 350

Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp
355 360 365

Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser
370 375 380

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390

<210> 126
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 126

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

[0161] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu Ile
225 230 235 240

[0162]

Leu

<210> 127
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 127
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

[0163]

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 128
<211> 395
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 128
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

[0164]

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

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

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

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

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

[0165]

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe Thr
225 230 235 240

Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu
245 250 255

Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu
260 265 270

Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn
275 280 285

Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser
290 295 300

Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro
305 310 315 320

Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val
325 330 335

Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr
340 345 350

Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr
355 360 365

Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp
370 375 380

[0166]

Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390 395

<210> 129
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 129
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Met
85 90 95

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

[0167]

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu
225 230 235 240

Ile Leu

<210> 130
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

[0168]

<400> 130
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Met
85 90 95

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

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

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

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

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

[0169]

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 131
<211> 400
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 131

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Gln Ile Ser Pro Ala Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0170]

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

Ala Arg Gly Glu Leu Pro Tyr Tyr Arg Met Ser Lys Val Met Asp Val
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
225 230 235 240

Gly Gly Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr
245 250 255

[0171]

Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser
260 265 270

Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val
275 280 285

Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro
290 295 300

Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe
305 310 315 320

Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro
325 330 335

Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr
340 345 350

Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile
355 360 365

Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg
370 375 380

Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390 395 400

<210> 132
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

[0172]

<400> 132
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Gly Ser Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

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

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

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

[0173] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu Ile
225 230 235 240

Leu

<210> 133
<211> 214

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 133

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Gly Ser Pro Pro
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

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

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

[0174]

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

[0175]

<210> 134
<211> 407
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 134
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Pro Leu Arg Phe Leu Glu Trp Ser Thr Gln Asp His Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125

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

[0176]

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
145 150 155 160

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
165 170 175

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
195 200 205

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
210 215 220

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe
245 250 255

Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu
260 265 270

Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val
275 280 285

Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile
290 295 300

Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met
305 310 315 320

[0177] Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His
325 330 335

His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val
340 345 350

Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala
355 360 365

Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly
370 375 380

Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu
385 390 395 400

Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
405

<210> 135
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 135

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

[0178]

Gly Glu Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Gln His
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220

[0179]

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu Ile
225 230 235 240

Leu

<210> 136
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 136
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Glu Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Gln His
85 90 95

[0180]

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 137
<211> 398
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 137
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Glu Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0181]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Asn Trp Gln Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ile Leu Gly Ala Gly Arg Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

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

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

[0182]

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

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

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

Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly
225 230 235 240

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala
245 250 255

Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu
260 265 270

Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser
275 280 285

Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu
290 295 300

Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val
305 310 315 320

Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly
325 330 335

Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly
340 345 350

Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val
355 360 365

[0183]

Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
370 375 380

Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390 395

<210> 138
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 138
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Ala Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Ala Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

[0184]

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu Ile
225 230 235 240

Leu

[0185]

<210> 139
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 139
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Ala Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Ala Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

[0186]

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 140
<211> 394
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 140

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

[0187] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Tyr Tyr Lys Pro Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Ser Ser Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe Thr Leu
225 230 235 240

[0188]

Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp
245 250 255

Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala
260 265 270

Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala
275 280 285

Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala
290 295 300

Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val
305 310 315 320

Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile
325 330 335

Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu
340 345 350

Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu
355 360 365

Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly
370 375 380

Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390

[0189]

<210> 141
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 141
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

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

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
85 90 95

Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

[0190]

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly
210 215 220

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe
225 230 235 240

Glu Glu Ile Leu

<210> 142
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 142
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Gly
20 25 30

[0191]

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

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

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Thr Asp Gly
85 90 95

Leu Ser Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

[0192]

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 143
<211> 399
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 143
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Gly Ile Ser Trp Asp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

[0193]

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

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

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

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

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

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

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly
225 230 235 240

Gly Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala
245 250 255

Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu
260 265 270

Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg
275 280 285

[0194]

Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr
290 295 300

Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys
305 310 315 320

Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr
325 330 335

Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe
340 345 350

Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr
355 360 365

Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu
370 375 380

Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390 395

<210> 144
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 144
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

[0195]

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Pro Gly Asn Gln
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
115 120 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

[0196]

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu
225 230 235 240

Ile Leu

<210> 145
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 145

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Thr Ser Gly Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

[0197]

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Pro Gly Asn Gln
85 90 95

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
115 120 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 146
<211> 398
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

[0198]

<400> 146
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Glu Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ile Leu Gly Ala Gly Arg Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

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

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

[0199]

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

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

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

Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly
225 230 235 240

Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala
245 250 255

Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu
260 265 270

Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser
275 280 285

Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu
290 295 300

Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val
305 310 315 320

Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly
325 330 335

Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly
340 345 350

[0200]

Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val
355 360 365

Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile
370 375 380

Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390 395

<210> 147
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 147

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

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

[0201]

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu Ile
225 230 235 240

Leu

[0202]

<210> 148
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 148
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

[0203]

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 149
<211> 392

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 149

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Ser
            20                  25                  30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Thr Ile Asn Pro Val Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

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

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
    130                 135                 140
```

[0204]

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

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

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly
210 215 220

[0205]

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe Thr Leu Glu Asp
225 230 235 240

Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val
245 250 255

Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser
260 265 270

Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys
275 280 285

Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln
290 295 300

Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp
305 310 315 320

His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly
325 330 335

Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile
340 345 350

Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn
355 360 365

Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met
370 375 380

Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390

[0206]

<210> 150
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 150
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30

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

Met Ile Tyr Gly Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Phe Ala Gly Gly
85 90 95

Ser Tyr Tyr Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

[0207]

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly
210 215 220

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe
225 230 235 240

Glu Glu Ile Leu

<210> 151
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 151
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr
20 25 30

[0208]

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

Met Ile Tyr Gly Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Phe Ala Gly Gly
85 90 95

Ser Tyr Tyr Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

[0209]

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 152
<211> 393
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 152
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Gly Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

[0210]

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

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

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

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

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

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

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Ser Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe Thr Leu Glu
225 230 235 240

Asp Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln
245 250 255

Val Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val
260 265 270

Ser Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu
275 280 285

[0211] Lys Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp
290 295 300

Gln Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp
305 310 315 320

Asp His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp
325 330 335

Gly Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly
340 345 350

Ile Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp
355 360 365

Asn Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser
370 375 380

Met Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390

<210> 153
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 153
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ser Ile Pro Asn Tyr Tyr Val
20 25 30

[0212]

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

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

Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

[0213]

Ala Pro Thr Glu Cys Ser Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu Glu Ile
225 230 235 240

Leu

<210> 154
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 154

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

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ser Ile Pro Asn Tyr Tyr Val
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

[0214] Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Phe Asp Ser Ser Leu Asn Ala
85 90 95

Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 155
<211> 391
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

[0215]

<400> 155
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Val Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Phe Asp Asp Thr Asp Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Gly Phe Gly Tyr Trp Gly Glu Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

[0216]

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

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

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

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly
210 215 220

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe
225 230 235 240

Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu
245 250 255

Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val
260 265 270

Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile
275 280 285

Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met
290 295 300

Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His
305 310 315 320

His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val
325 330 335

Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala
340 345 350

[0217]

Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly
355 360 365

Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu
370 375 380

Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390

<210> 156
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 156

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

Thr Ala Thr Leu Thr Cys Thr Gly Asn Ser Asn Asn Val Gly Asn Gln
20 25 30

Gly Ala Ala Trp Leu Gln Gln His Gln Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ser Tyr Arg Asn His Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Glu Arg Phe Ser
50 55 60

Pro Ser Arg Ser Gly Asp Thr Ser Ser Leu Thr Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

[0218] Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ala Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

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

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu
225 230 235 240

Glu Ile Leu

[0219]

<210> 157
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 157
Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Lys Gly Leu Arg Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Leu Thr Cys Thr Gly Asn Ser Asn Asn Val Gly Asn Gln
20 25 30

Gly Ala Ala Trp Leu Gln Gln His Gln Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ser Tyr Arg Asn His Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Glu Arg Phe Ser
50 55 60

Pro Ser Arg Ser Gly Asp Thr Ser Ser Leu Thr Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

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

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

[0220] Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 158
<211> 389
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 158

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

[0221]

Ala Asn Ile Lys Lys Asp Gly Ser Val Asn Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
130 135 140

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
145 150 155 160

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

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

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
195 200 205

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
210 215 220

[0222]

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe Thr Leu Glu Asp Phe Val Gly
225 230 235 240

Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val Leu Glu Gln
245 250 255

Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser Val Thr Pro
260 265 270

Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys Ile Asp Ile
275 280 285

His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln Met Ala Gln
290 295 300

Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp His His Phe
305 310 315 320

Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly Val Thr Pro
325 330 335

Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile Ala Val Phe
340 345 350

Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn Gly Asn Lys
355 360 365

Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met Leu Phe Arg
370 375 380

Val Thr Ile Asn Ser
385

[0223]

<210> 159
<211> 243
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 159
Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Lys Gly Leu Arg Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Leu Thr Cys Thr Gly Asn Ser Asn Asn Val Gly Asn Gln
20 25 30

Gly Ala Ala Trp Leu Gln Gln His Gln Gly His Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Phe Tyr Arg Asn Asn Asn Arg Ala Ser Gly Ile Ser Glu Arg Leu Ser
50 55 60

Ala Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Ser Val Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

[0224]

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe Glu
225 230 235 240

Glu Ile Leu

<210> 160
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 160
Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Lys Gly Leu Arg Gln
1 5 10 15

[0225]

Thr Ala Thr Leu Thr Cys Thr Gly Asn Ser Asn Asn Val Gly Asn Gln
20 25 30

Gly Ala Ala Trp Leu Gln Gln His Gln Gly His Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Phe Tyr Arg Asn Asn Asn Arg Ala Ser Gly Ile Ser Glu Arg Leu Ser
50 55 60

Ala Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

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

Ser Val Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

[0226]

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 161
<211> 392
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 161
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

[0227]

Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

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

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Gly Ser Ser Gly Gly Gly
210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Phe Thr Leu Glu Asp
225 230 235 240

Phe Val Gly Asp Trp Glu Gln Thr Ala Ala Tyr Asn Leu Asp Gln Val
245 250 255

Leu Glu Gln Gly Gly Val Ser Ser Leu Leu Gln Asn Leu Ala Val Ser
260 265 270

[0228] Val Thr Pro Ile Gln Arg Ile Val Arg Ser Gly Glu Asn Ala Leu Lys
275 280 285

Ile Asp Ile His Val Ile Ile Pro Tyr Glu Gly Leu Ser Ala Asp Gln
290 295 300

Met Ala Gln Ile Glu Glu Val Phe Lys Val Val Tyr Pro Val Asp Asp
305 310 315 320

His His Phe Lys Val Ile Leu Pro Tyr Gly Thr Leu Val Ile Asp Gly
325 330 335

Val Thr Pro Asn Met Leu Asn Tyr Phe Gly Arg Pro Tyr Glu Gly Ile
340 345 350

Ala Val Phe Asp Gly Lys Lys Ile Thr Val Thr Gly Thr Leu Trp Asn
355 360 365

Gly Asn Lys Ile Ile Asp Glu Arg Leu Ile Thr Pro Asp Gly Ser Met
370 375 380

Leu Phe Arg Val Thr Ile Asn Ser
385 390

<210> 162
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 162
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

[0229]

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr
85 90 95

His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

[0230] His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly
210 215 220

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Val Thr Gly Tyr Arg Leu Phe
225 230 235 240

Glu Glu Ile Leu

<210> 163
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 163

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

[0231]

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

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr
85 90 95

His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 164
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0232]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 164
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Asp Thr Met Thr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

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

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

[0233]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0234]

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 165
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 165
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

[0235]

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Asn Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

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

[0236]

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

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 166
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 166
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

[0237]

Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0238]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0239]

Gly Lys
450

<210> 167
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 167
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

[0240]

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 168
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 168
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

[0241]

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

[0242]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0243] Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

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

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

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

<210> 169
<211> 725
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 169

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

[0244] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0245]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0246] Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
450 455 460

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser
465 470 475 480

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Pro Tyr Ser
485 490 495

Val Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
500 505 510

Ser Ile Asn Thr Asp Ser Thr Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
515 520 525

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Ser Ile Phe Leu
530 535 540

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
545 550 555 560

Arg Asp Arg Ser Tyr Tyr Ala Phe Ser Ser Gly Ser Leu Ser Asp Tyr
565 570 575

Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
580 585 590

[0247]

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
595 600 605

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu
610 615 620

Ser Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln
625 630 635 640

Ser Leu Leu His Thr Asn Leu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Val Gln
645 650 655

Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Arg
660 665 670

Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
675 680 685

Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Thr Glu Asp Val Gly Val Tyr
690 695 700

Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Ile Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr
705 710 715 720

Lys Leu Glu Ile Lys
725

<210> 170
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

[0248]

<400> 170
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

[0249] Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

[0250] Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

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

Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

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

<210> 171
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 171

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0251]

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

[0252]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0253]

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

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

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

<210> 172
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 172

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

[0254] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

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

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

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

[0255] Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

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

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

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

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

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

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

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

[0256]

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

<210> 173
<211> 365
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 173
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr
85 90 95

His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

[0257] Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val
145 150 155 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys
225 230 235 240

Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile
245 250 255

Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu
260 265 270

Thr Ala Lys Phe Ala Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu
275 280 285

Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu
290 295 300

[0258]

Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn
305 310 315 320

Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met
325 330 335

Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg
340 345 350

Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360 365

<210> 174
<211> 593
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 174

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

[0259] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

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

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

[0260]

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

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

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

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

Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

[0261]

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser
450 455 460

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
465 470 475 480

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
485 490 495

Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Ala Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
500 505 510

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
515 520 525

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
530 535 540

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
545 550 555 560

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
565 570 575

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
580 585 590

[0262]

Thr

<210> 175
<211> 593
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 175
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

```
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
            100                 105                 110
```

[0263]

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
    130                 135                 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145                 150                 155                 160

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

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

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

Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

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

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

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

[0264] Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

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

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

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

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

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser
450 455 460

[0265]

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
465 470 475 480

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
485 490 495

Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Ala Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
500 505 510

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
515 520 525

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
530 535 540

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
545 550 555 560

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
565 570 575

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
580 585 590

Thr

<210> 176
<211> 363
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

[0266]

<400> 176
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

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

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

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

[0267]

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
210 215 220

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
225 230 235 240

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
245 250 255

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala
260 265 270

Lys Phe Ala Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
275 280 285

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
290 295 300

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
305 310 315 320

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
325 330 335

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
340 345 350

[0268]

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
355 360

<210> 177
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 177
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Glu Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ile Leu Gly Ala Gly Arg Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

[0269]

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0270] His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

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

Pro Gly Lys
450

[0271]

<210> 178
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 178
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Gly Ile Ser Trp Asp Ser Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

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

[0272]

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

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

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

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

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
245 250 255

Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
275 280 285

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
305 310 315 320

[0273]

Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala
325 330 335

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

Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Cys Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
355 360 365

Val Thr Leu Trp Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
370 375 380

Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
385 390 395 400

Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
420 425 430

Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
435 440 445

Arg Thr Pro Gly Lys
450

<210> 179
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

[0274]

<400> 179
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Met Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ala Thr Pro Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Asp Phe Tyr Gln Ile Leu Thr Gly Asn Ala Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

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

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

[0275]

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

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

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

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
245 250 255

Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
275 280 285

Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
305 310 315 320

Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala
325 330 335

[0276] Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro
340 345 350

Gln Val Cys Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
355 360 365

Val Thr Leu Ser Cys Ala Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
370 375 380

Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
385 390 395 400

Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Val Ser Lys Leu
405 410 415

Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
420 425 430

Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
435 440 445

Arg Thr Pro Gly Lys
450

<210> 180
<211> 460
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 180
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

[0277]

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Pro Leu Arg Phe Leu Glu Trp Ser Thr Gln Asp His Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125

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

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
145 150 155 160

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
165 170 175

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
180 185 190

[0278] Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
195 200 205

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
210 215 220

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
225 230 235 240

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
245 250 255

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
260 265 270

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
275 280 285

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
290 295 300

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
305 310 315 320

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
325 330 335

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
340 345 350

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg
355 360 365

[0279]

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
370 375 380

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
385 390 395 400

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
405 410 415

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
420 425 430

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
435 440 445

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455 460

<210> 181
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 181

[0280]

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

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

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160

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

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

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205

[0281]

Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

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

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

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

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

[0282]

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 182
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 182

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

[0283] Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 183
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

[0284]

<400> 183
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 184
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 184
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

[0285]

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 185
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 185
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

[0286]

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 186
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 186
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

[0287] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 187
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 187

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0288]

Ala Arg

<210> 188
<211> 97
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 188
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg

[0289]

<210> 189
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 189
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 190
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0290]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 190
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg

<210> 191
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 191
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0291]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys

<210> 192
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 192
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

[0292]

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg

<210> 193
<211> 98

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 193
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0293]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg

<210> 194
<211> 97
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 194
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

[0294]

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

Arg

<210> 195
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 195
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg

[0295]

<210> 196
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 196
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys

[0296]

<210> 197
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 197
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Cys Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 198
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

[0297]

<400> 198
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg

<210> 199
<211> 88
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 199
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

[0298]

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
85

<210> 200
<211> 88
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 200
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

[0299]

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
85

<210> 201
<211> 88
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 201
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
85

[0300]

<210> 202
<211> 88
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 202
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
85

<210> 203
<211> 93
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 203
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

[0301]

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90

<210> 204
<211> 88
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 204
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

[0302]

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
85

<210> 205
<211> 89
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 205

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
85

[0303]

<210> 206
<211> 89
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 206
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
85

<210> 207
<211> 89
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

[0304]

<400> 207
Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Lys Gly Leu Arg Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Leu Thr Cys Thr Gly Asn Ser Asn Asn Val Gly Asn Gln
20 25 30

Gly Ala Ala Trp Leu Gln Gln His Gln Gly His Pro Pro Lys Leu Leu
35 40 45

Ser Tyr Arg Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Glu Arg Leu Ser
50 55 60

Ala Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85

<210> 208
<211> 90
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 208
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

[0305]

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90

<210> 209
<211> 89
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 209
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

[0306]

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85

<210> 210
<211> 90
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 210
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90

[0307]

<210> 211
<211> 87
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 211
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85

<210> 212
<211> 87
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 212
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

[0308]

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85

<210> 213
<211> 99

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 213
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

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

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

[0309]

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg

<210> 214
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 214
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly
20

<210> 215
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 215
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

[0310]

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 216
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 216
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 217
<211> 14

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 217
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 218
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

[0311]

<400> 218
Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 219
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 219
Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 220
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 220
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 221
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0312]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 221
Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 222
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 222
Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 223
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 223
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Met His
1 5 10

[0313]

<210> 224
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 224
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 225
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 225
Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 226
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

[0314]

<400> 226
Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 227
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 227
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 228
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 228
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 229
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0315]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 229
Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 230
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 230
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 231
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 231
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5 10

[0316]

<210> 232
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 232
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 233
<211> 32

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 233
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 234
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0317]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 234
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 235
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 235

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met His
1 5 10

<210> 236
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 236
Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 237
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0318]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 237
Ala Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 238
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 238
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 239
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 239
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

[0319]

<210> 240
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 240
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly Met Ser
1 5 10

<210> 241
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 241
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 242
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 242
Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

[0320]

Gly

<210> 243
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 243
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 244
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 244
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 245
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0321]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 245
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5 10

<210> 246
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 246
Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 247
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 247
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

[0322]

<210> 248
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 248
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 249
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 249
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 250
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

[0323]

<400> 250
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 251
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 251
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
20 25 30

<210> 252
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 252
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

[0324]

<210> 253
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 253
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 254
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 254
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 255
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 255
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

[0325]

<210> 256
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 256
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 257
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 257
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 258
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

[0326]

<400> 258
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 259
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 259
Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Ser
1 5 10

<210> 260
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 260
Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 261
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
[0327] <223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 261
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 262
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 262
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 263
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 263
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

[0328]

<210> 264
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 264
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 265
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 265

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 266
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 266
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

[0329]

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Lys
20 25 30

<210> 267
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 267
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Pro Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser
20 25

<210> 268
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 268
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 269
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

[0330]

<400> 269
Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 270
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 270
Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 271
<211> 32

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 271
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Cys Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 272
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0331]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 272
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser
20 25

<210> 273
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 273

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 274
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 274
Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 275
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0332]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 275
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 276
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 276
Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 277
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 277
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

[0333]

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 278
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 278
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 279
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 279
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 280
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

[0334]

<400> 280
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 281
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 281
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 282
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 282
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 283
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0335]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 283
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 284
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 284
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 285
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 285
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 286
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
[0336] <221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 286
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 287
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 287

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 288
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 288
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 289
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0337]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 289
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 290
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 290
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 291
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 291
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 292
<211> 7
[0338] <212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 292
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 293
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 293

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 294
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 294
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0339]

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 295
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 295
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 296
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 296
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 297
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 297
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

[0340]

<210> 298
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 298
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 299
<211> 23

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 299
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 300
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0341]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 300
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 301
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 301
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 302
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 302
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 303
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0342]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 303
Gly Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 304
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 304
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 305
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 305
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 306
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0343]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 306
Gln Ala Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Lys Gly Leu Arg Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Leu Thr Cys
20

<210> 307
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 307

Thr Gly Asn Ser Asn Asn Val Gly Asn Gln Gly Ala Ala
1 5 10

<210> 308
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 308
Trp Leu Gln Gln His Gln Gly His Pro Pro Lys Leu Leu Ser Tyr
1 5 10 15

<210> 309
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0344]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 309
Arg Asn Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 310
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 310
Gly Ile Ser Glu Arg Leu Ser Ala Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Ile Thr Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 311
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 311
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys
20

[0345]

<210> 312
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 312
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10

<210> 313
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 313
Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 314
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 314
Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

[0346]
<210> 315
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 315
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
1 5 10 15

Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 316
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 316
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys
20

<210> 317
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

[0347]

<400> 317
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn
1 5 10

<210> 318
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 318
Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5

<210> 319
<211> 32

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 319
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
1 5 10 15

Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 320
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0348]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 320
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys
20

<210> 321
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 321

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 322
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 322
Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 323
<211> 7
<212> PRT
[0349] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 323
Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 324
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 324
Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 325
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 325
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys
20

[0350]

<210> 326
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 326
Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser
1 5 10

<210> 327
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 327
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 328
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 328
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser
1 5

[0351]

<210> 329
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 329
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser
1 5 10 15

Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 330
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 330
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys
20

<210> 331
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

[0352]

<400> 331
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Asn Val His
1 5 10

<210> 332
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 332
Arg Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 333
<211> 32

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 333
Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Arg Ala Gln Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 334
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0353]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 334
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
20 25

<210> 335
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 335

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 336
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 336
Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 337
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0354]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 337
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 338
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 338
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
20 25

<210> 339

<400> 339
000

<210> 340

<400> 340
000

<210> 341

<400> 341
000

[0355]

<210> 342

<400> 342
000

<210> 343

<400> 343
000

<210> 344

<400> 344
000

<210> 345

<400> 345
000

<210> 346

<400> 346
000

<210> 347

<400> 347
000

<210> 348

<400> 348
000

[0356]
<210> 349

<400> 349
000

<210> 350

<400> 350
000

<210> 351

<400> 351
000

<210> 352

<400> 352
000

<210> 353

<400> 353
000

<210> 354

<400> 354
000

<210> 355

<400> 355
000

<210> 356

[0357]

<400> 356
000

<210> 357

<400> 357
000

<210> 358

<400> 358
000

<210> 359

<400> 359
000

<210> 360

<400> 360
000

<210> 361

<400> 361
000

<210> 362

<400> 362
000

<210> 363

<400> 363
[0358] 000

<210> 364

<400> 364
000

<210> 365

<400> 365
000

<210> 366

<400> 366
000

<210> 367

<400> 367
000

<210> 368

<400> 368
000

<210> 369

<400> 369
000

<210> 370

<400> 370
000

[0359]
<210> 371

<400> 371
000

<210> 372

<400> 372
000

<210> 373

<400> 373
000

<210> 374

<400> 374
000

<210> 375

<400> 375
000

<210> 376

<400> 376
000

<210> 377

<400> 377
000

<210> 378

[0360]

<400> 378
000

<210> 379

<400> 379
000

<210> 380

<400> 380
000

<210> 381

<400> 381
000

<210> 382

<400> 382
000

<210> 383

<400> 383
000

<210> 384

<400> 384
000

<210> 385

<400> 385
[0361] 000

<210> 386

<400> 386
000

<210> 387

<400> 387
000

<210> 388

<400> 388
000

<210> 389

<400> 389
000

<210> 390

<400> 390
000

<210> 391

<400> 391
000

<210> 392

<400> 392
000

[0362]
<210> 393

<400> 393
000

<210> 394

<400> 394
000

<210> 395

<400> 395
000

<210> 396

<400> 396
000

<210> 397

<400> 397
000

<210> 398

<400> 398
000

<210> 399

<400> 399
000

<210> 400

[0363]

<400> 400
000

<210> 401
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 401

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

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

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

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

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Asp Thr Met Thr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

[0364]

<210> 402
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 402
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Ser Asn Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val Lys
100 105

[0365]

<210> 403
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 403
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 404
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0366]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 404
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 405
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 405
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

[0367]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 406
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 406
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0368]

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

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 407
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 407

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
```

[0369]

```
Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser
        115
```

<210> 408
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 408
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

[0370]
Ile Tyr Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

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

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr
85 90 95

His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 409
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 409
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

[0371]

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

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 410
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 410
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

[0372]

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 411
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 411
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Glu Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Ile Leu Gly Ala Gly Arg Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

[0373]

Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 412
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 412
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

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

[0374]

<210> 413
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 413
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ile Gln Tyr Gly Asn Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

[0375]

<210> 414
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 414
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 415
<211> 130
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

[0376]

<400> 415
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Pro Leu Arg Phe Leu Glu Trp Ser Thr Gln Asp His Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser
130

<210> 416
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0377]

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 416
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Glu Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Gln His
85 90 95

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

<210> 417
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 417
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

[0378]

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

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Glu Gly Lys Asn Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 418
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<221> 来源
<223> /注解=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 418
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

[0379]

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Gly Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

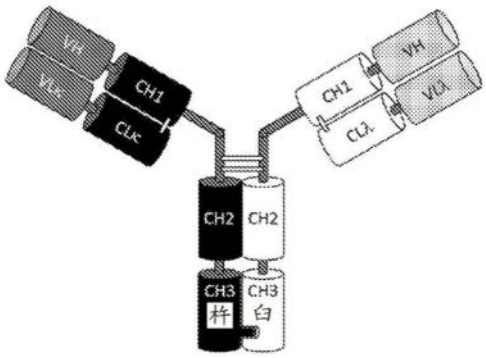

VH
VLκ
CH1
CLκ
VH
CH1
VLλ
CLλ
CH2
CH2
CH3
杵
CH3
白

图1A

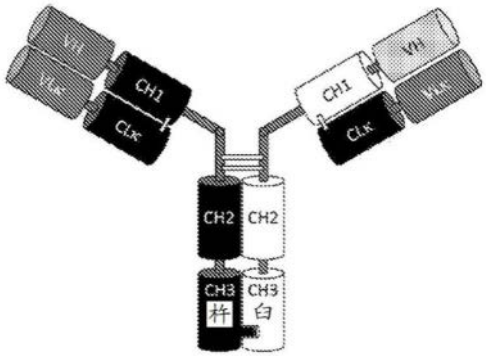

VH
VLκ
CH1
CLκ
VH
CH1
VLκ
CLκ
CH2
CH2
CH3
杵
CH3
白

图1B

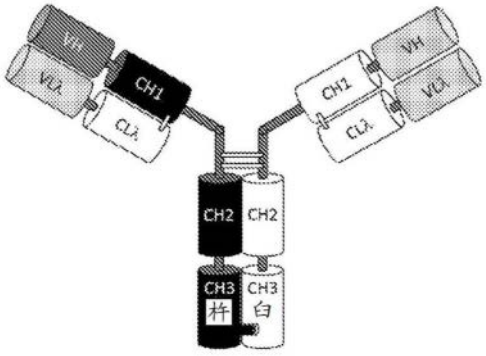

VH
VLλ
CH1
CLλ
VH
CH1
VLλ
CLλ
CH2
CH2
CH3
杵
CH3
白

图1C

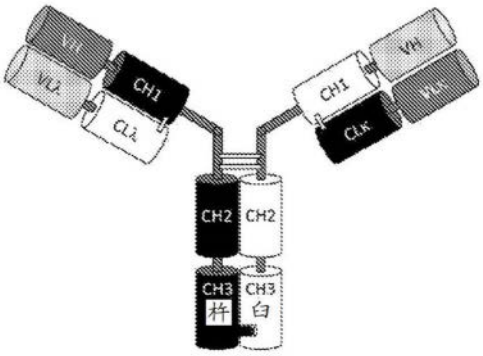

VH
VLλ
CH1
CLλ
CH1
VH
CLκ
VLκ
CH2
CH2
CH3
杵
CH3
白

图1D

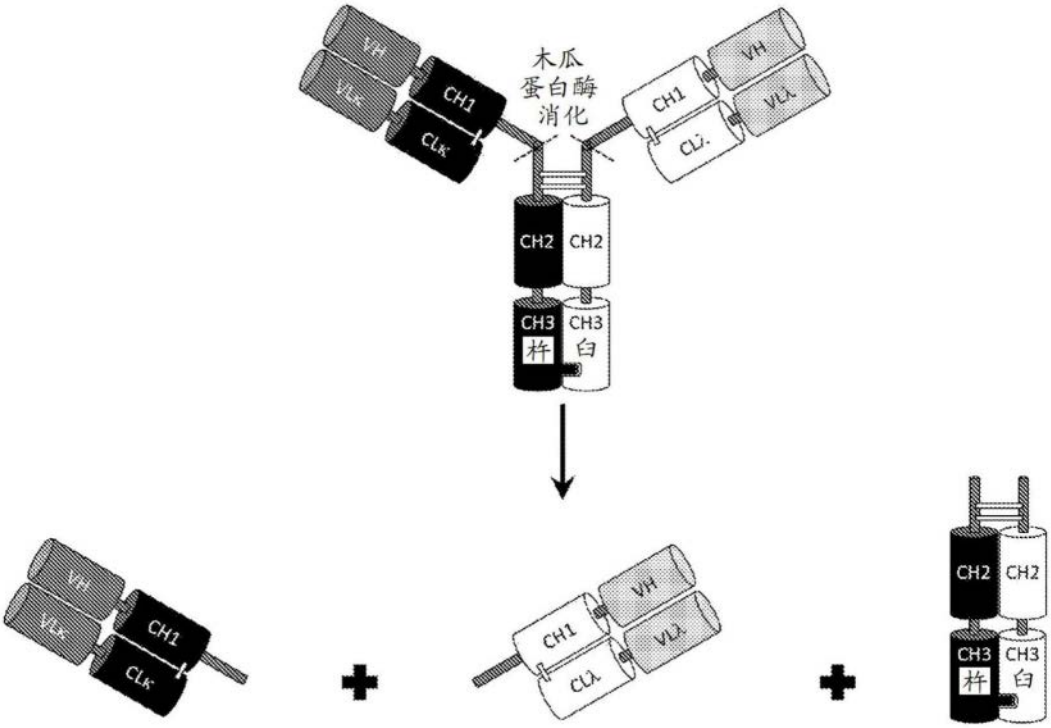

VH
VLκ
CH1
CLκ
木瓜
蛋白酶
消化
CH1
VH
CLλ
VLλ
CH2
CH2
CH3
杵
CH3
白
VH
VLκ
CH1
CLκ
CH1
VH
CLλ
VLλ
CH2
CH2
CH3
杵
CH3
白

图2

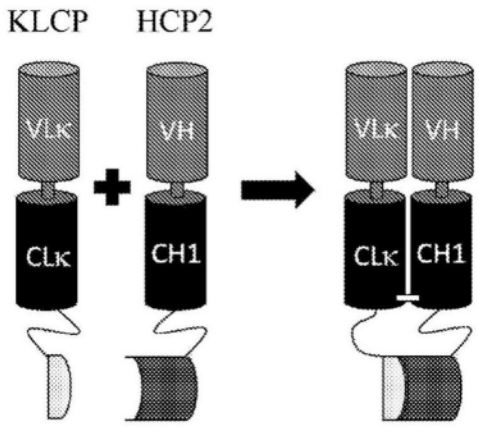

KLCP
HCP2
VLκ
VH
CLκ
CH1
VLκ
VH
CLκ
CH1

图3A

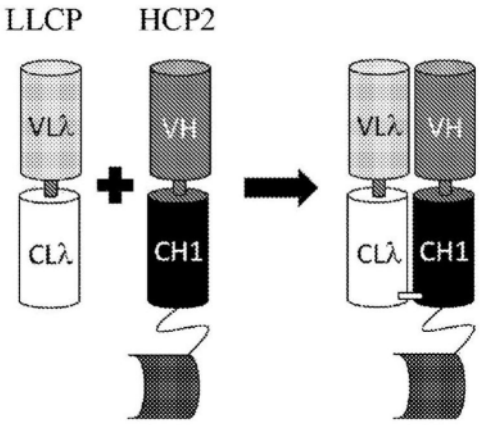

LLCP
HCP2
VLλ
VH
CLλ
CH1
VLλ
VH
CLλ
CH1

图3B

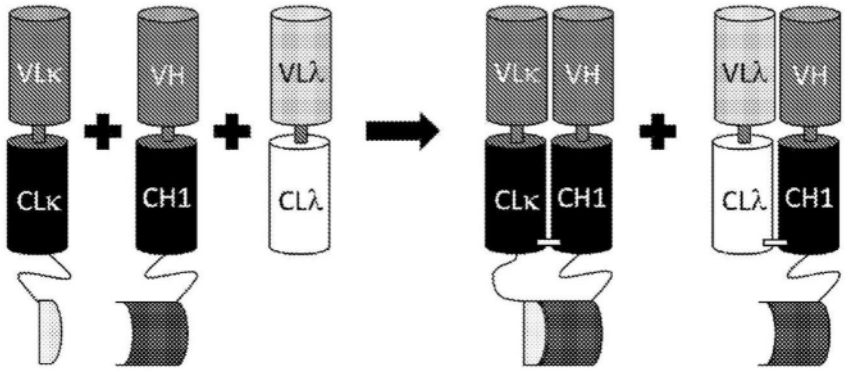

VLκ
VH
VLλ
CLκ
CH1
CLλ
VLκ
VH
CLκ
CH1
VLλ
VH
CLλ
CH1

图3C

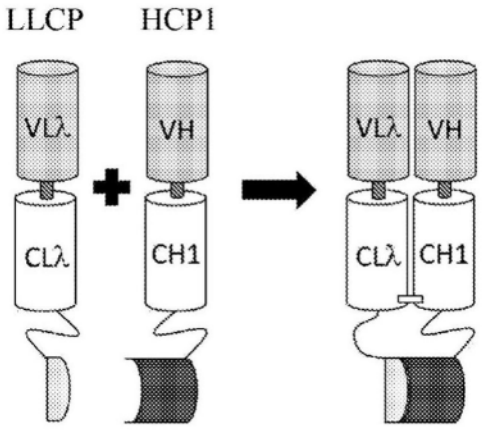

LLCP
HCP1
VLλ
VH
CLλ
CH1
VLλ
VH
CLλ
CH1

图4A

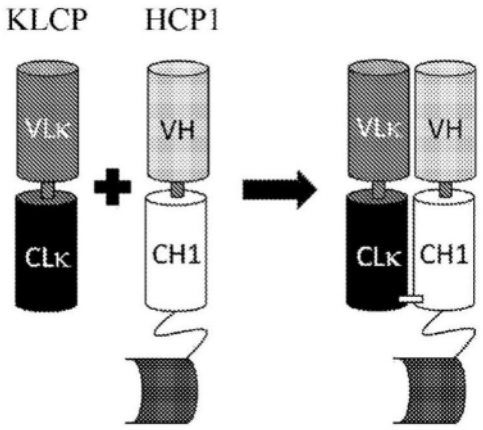

KLCP
HCP1
VLκ
VH
CLκ
CH1
VLκ
VH
CLκ
CH1

图4B

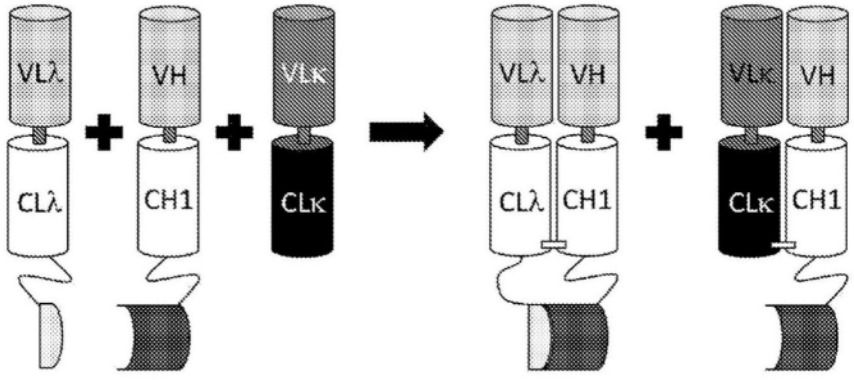

VLλ
VH
VLκ
CLλ
CH1
CLκ
VLλ
VH
VLκ
VH
CLλ
CH1
CLκ
CH1

图4C

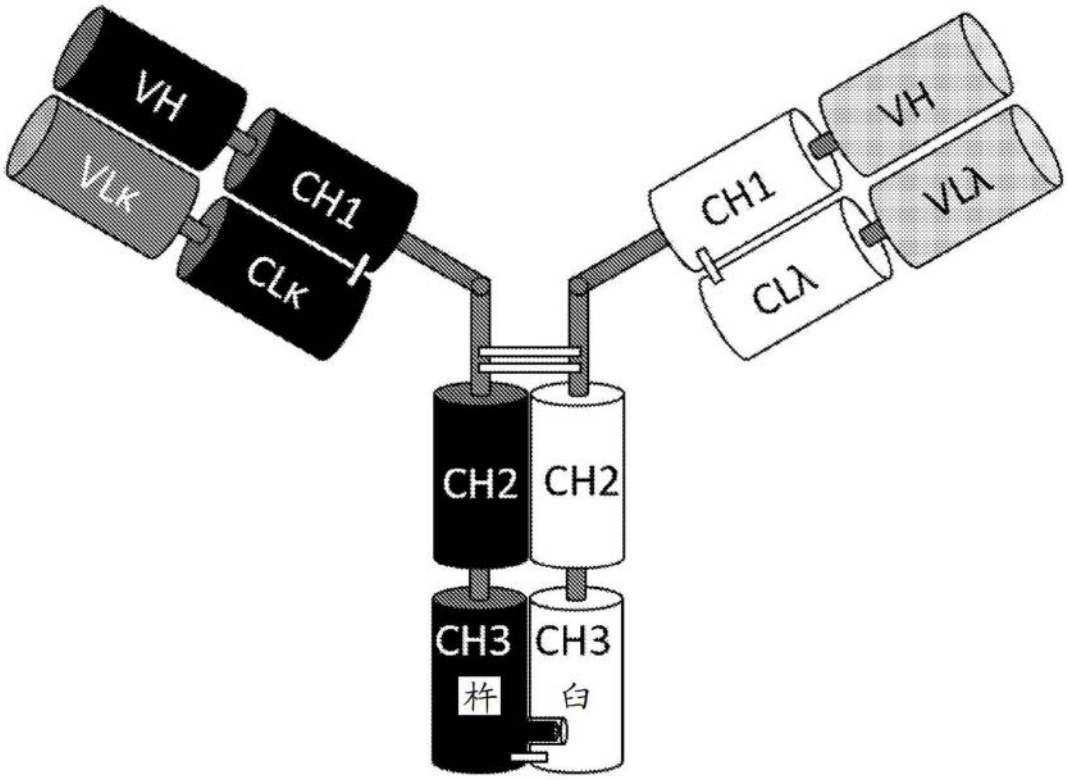

VH
VLK
CH1
CLK
VH
CH1
VLλ
CLλ
CH2
CH2
CH3
杵
CH3
臼

图5

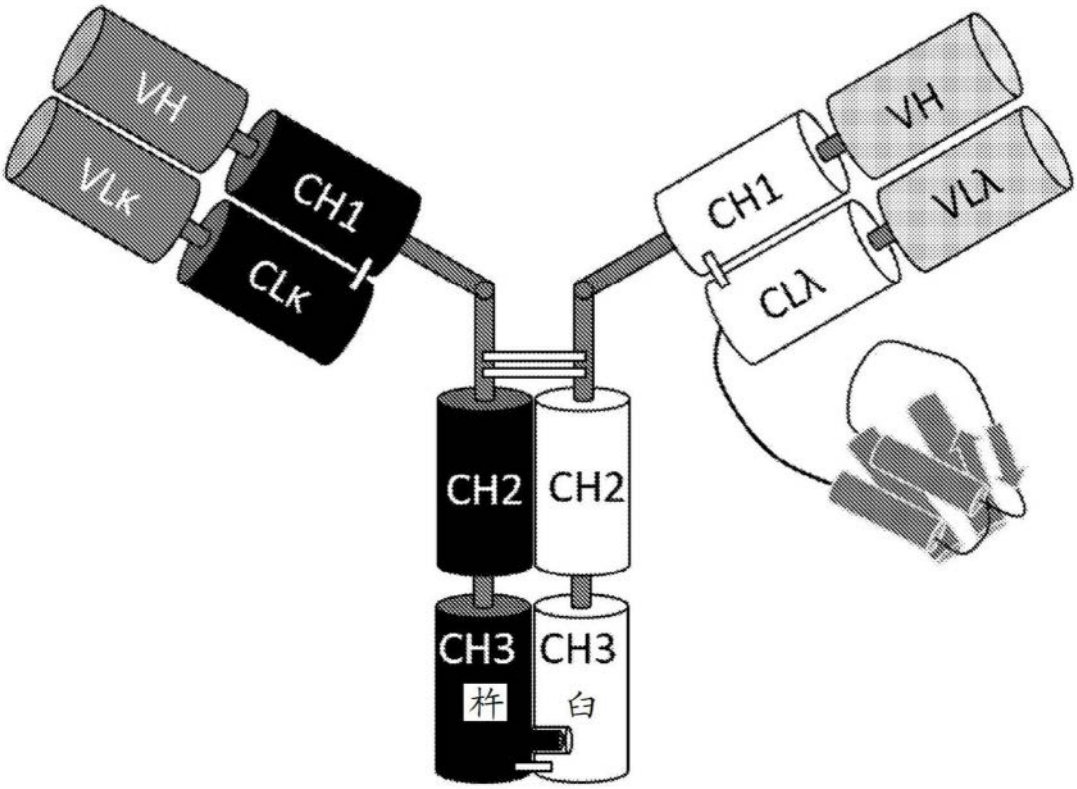

VH
VLK
CH1
CLK
VH
CH1
VLλ
CLλ
CH2
CH2
CH3
杵
CH3
臼

图6

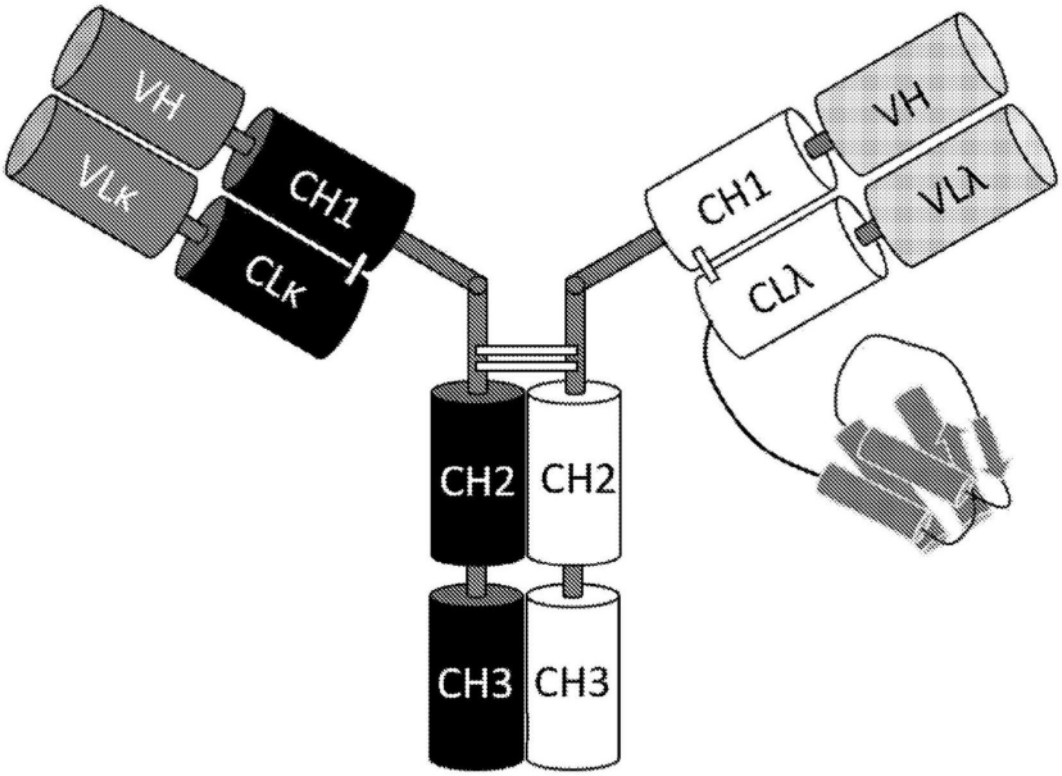


图7

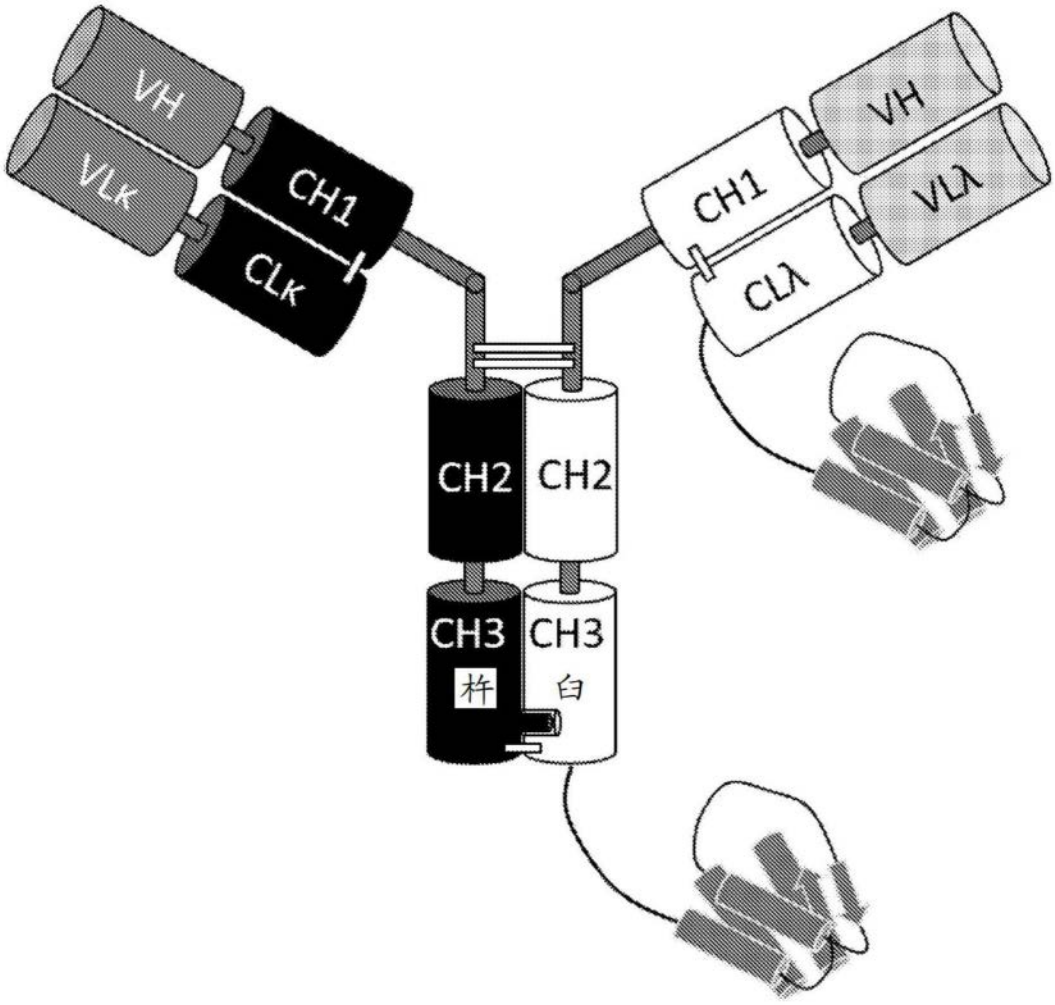


图8

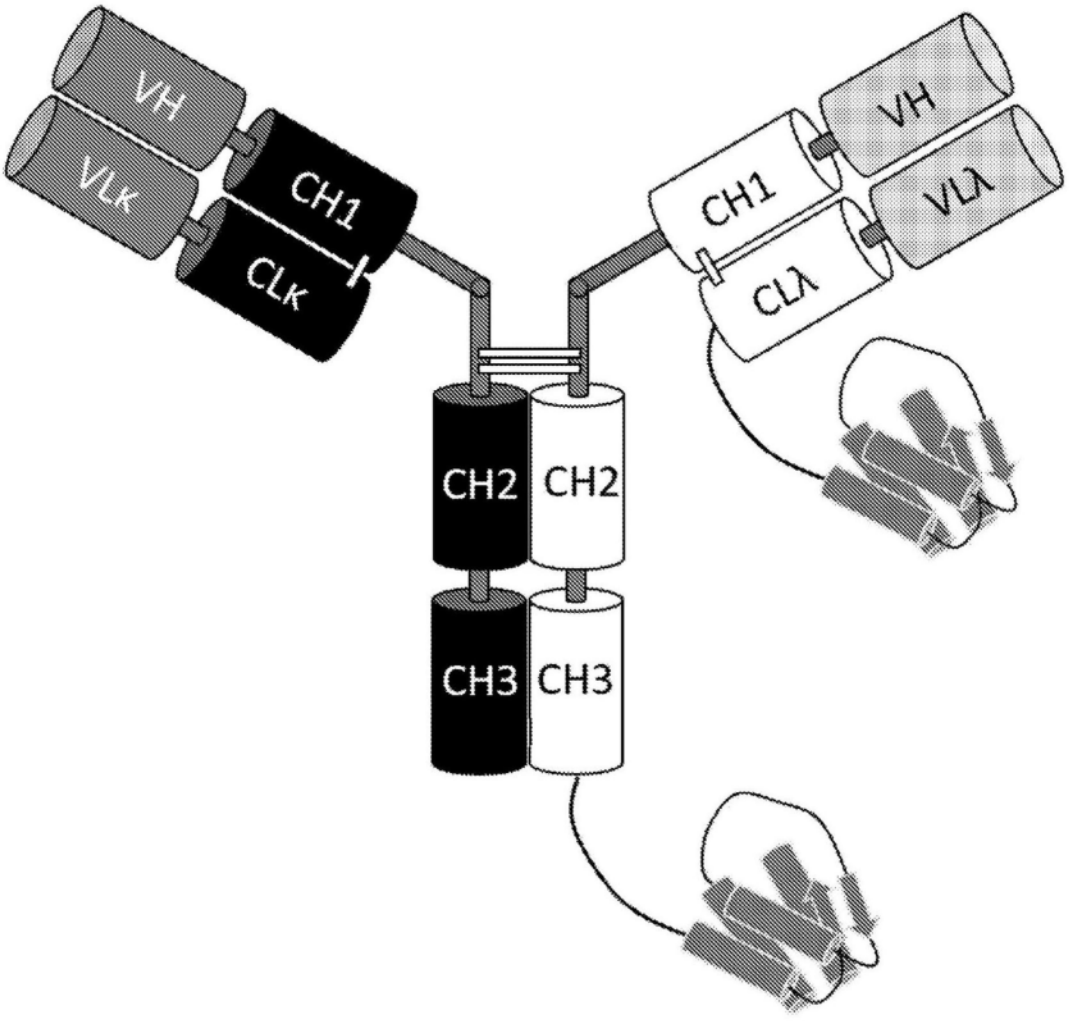


图9

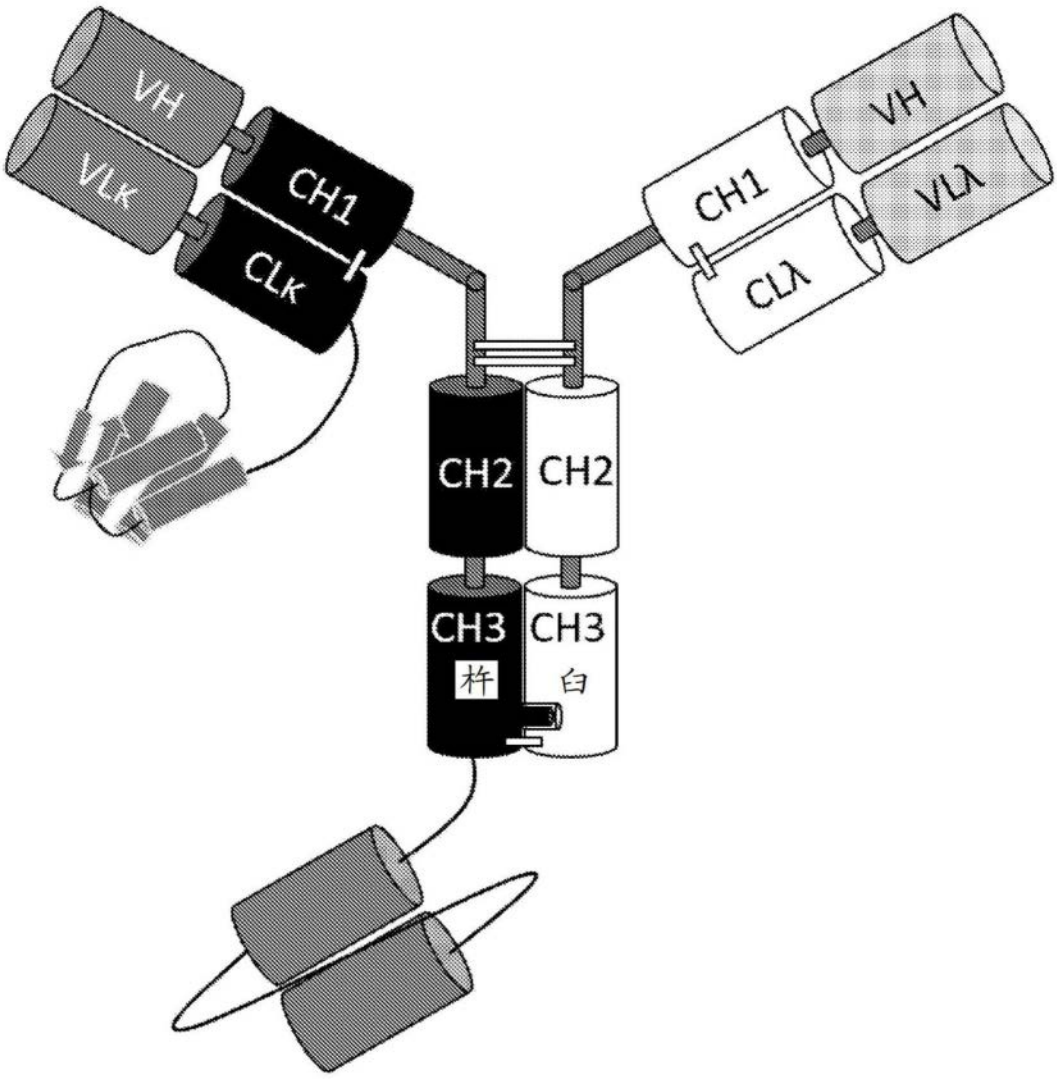


图10

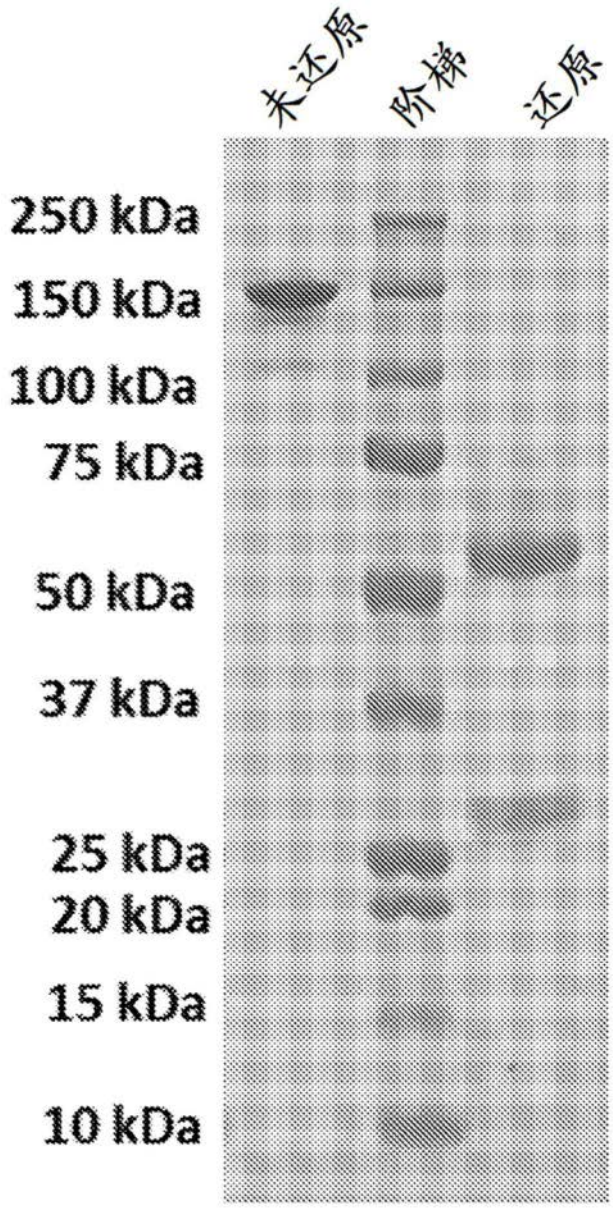
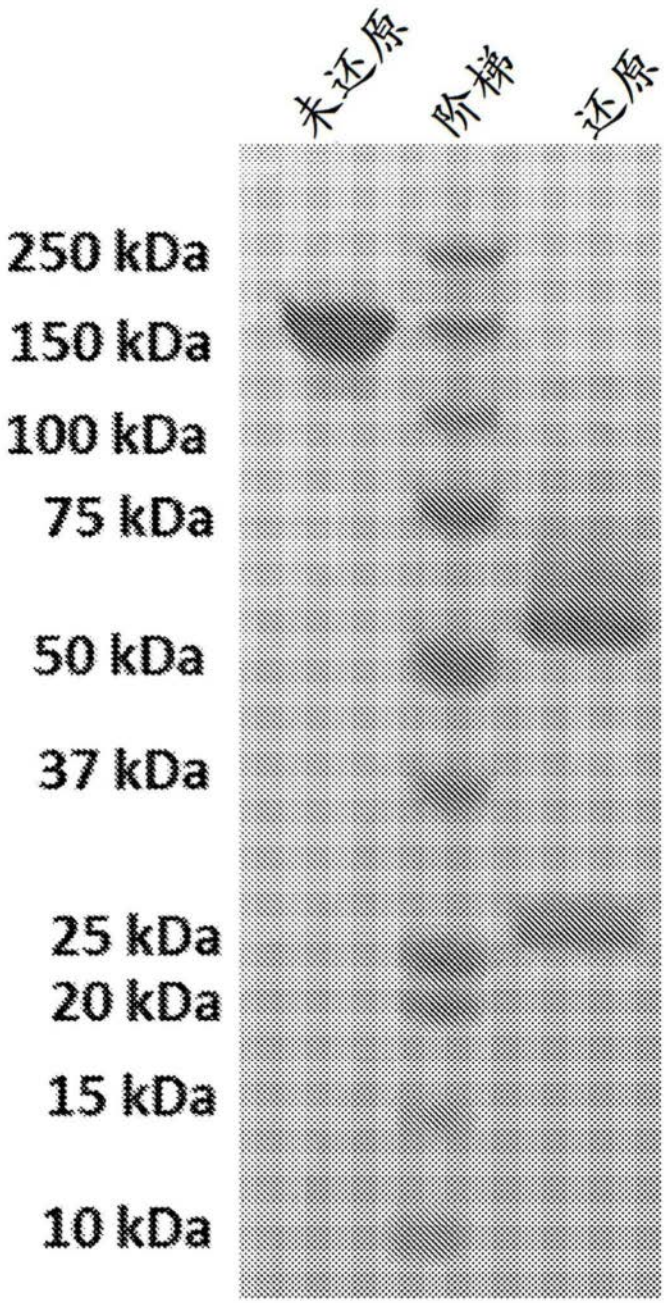

未还原
阶梯
还原
250 kDa
150 kDa
100 kDa
75 kDa
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa
多特异性分子 1 的凝胶

图11



多特异性分子 3 的凝胶

图12

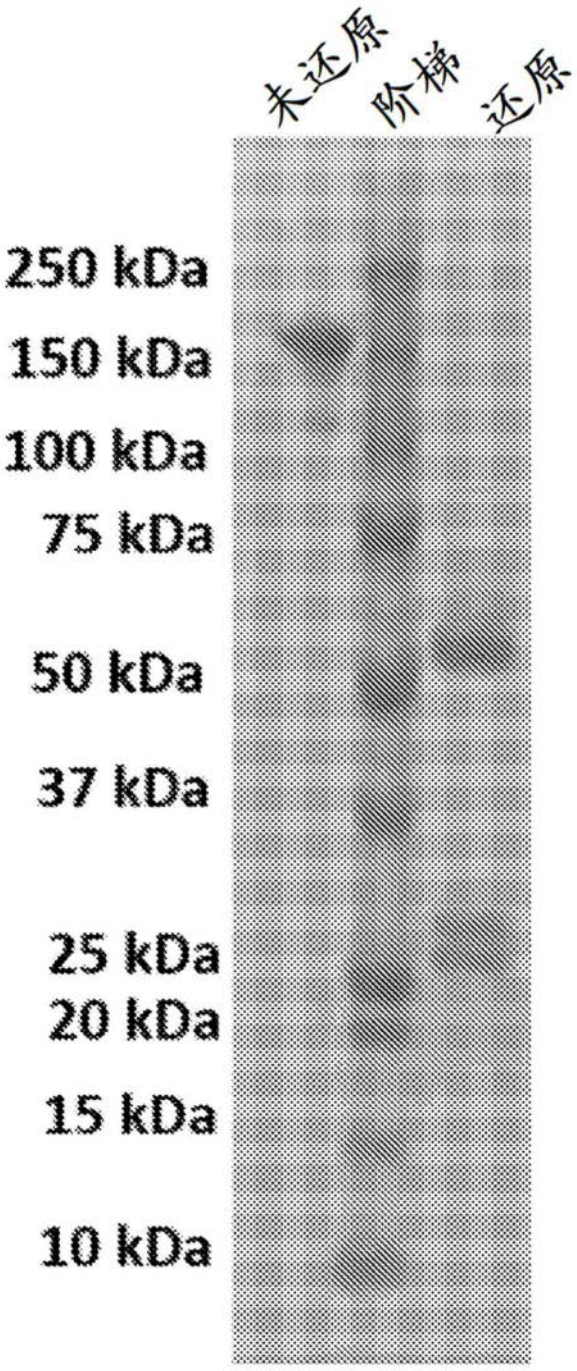

未还原
阶梯
还原
250 kDa
150 kDa
100 kDa
75 kDa
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa
多特异性分子 4 的凝胶

图13

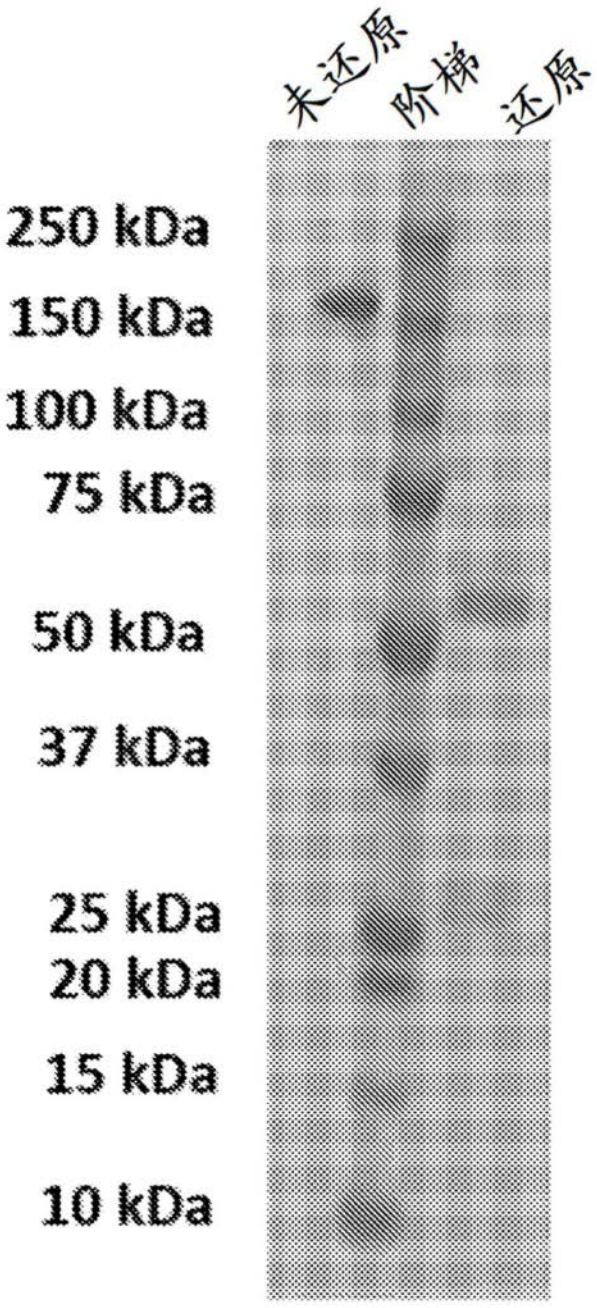

未还原
阶梯
还原
250 kDa
150 kDa
100 kDa
75 kDa
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa
多特异性分子 5 的凝胶

图14

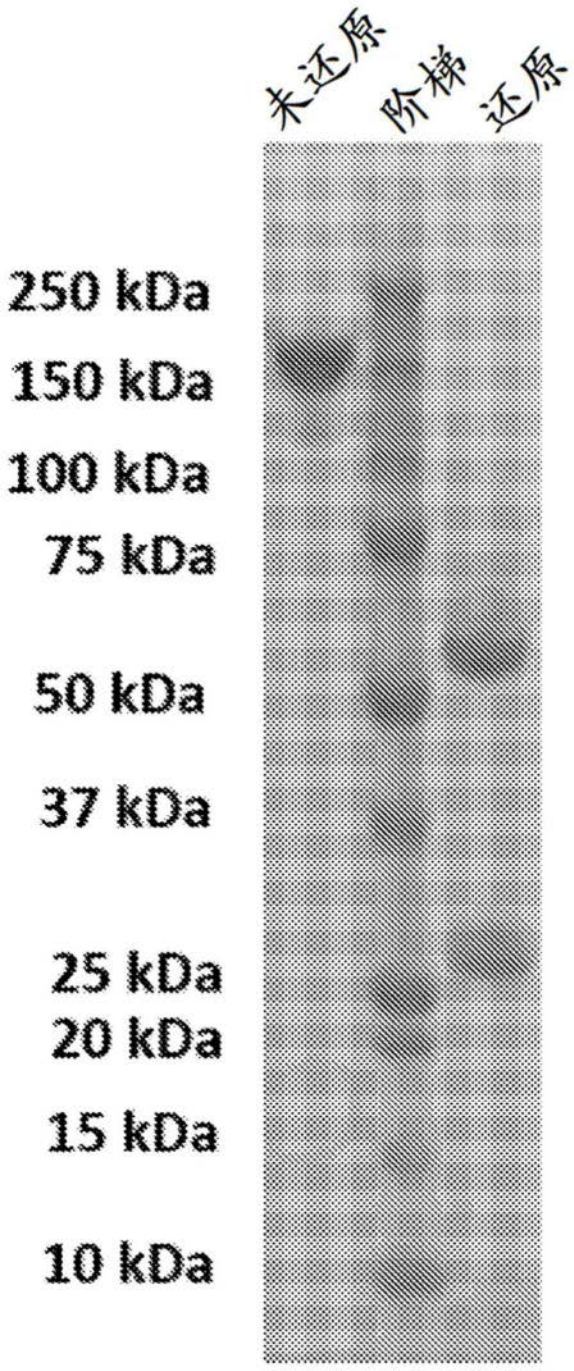

未还原
阶梯
还原
250 kDa
150 kDa
100 kDa
75 kDa
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa
多特异性分子 6 的凝胶

图15

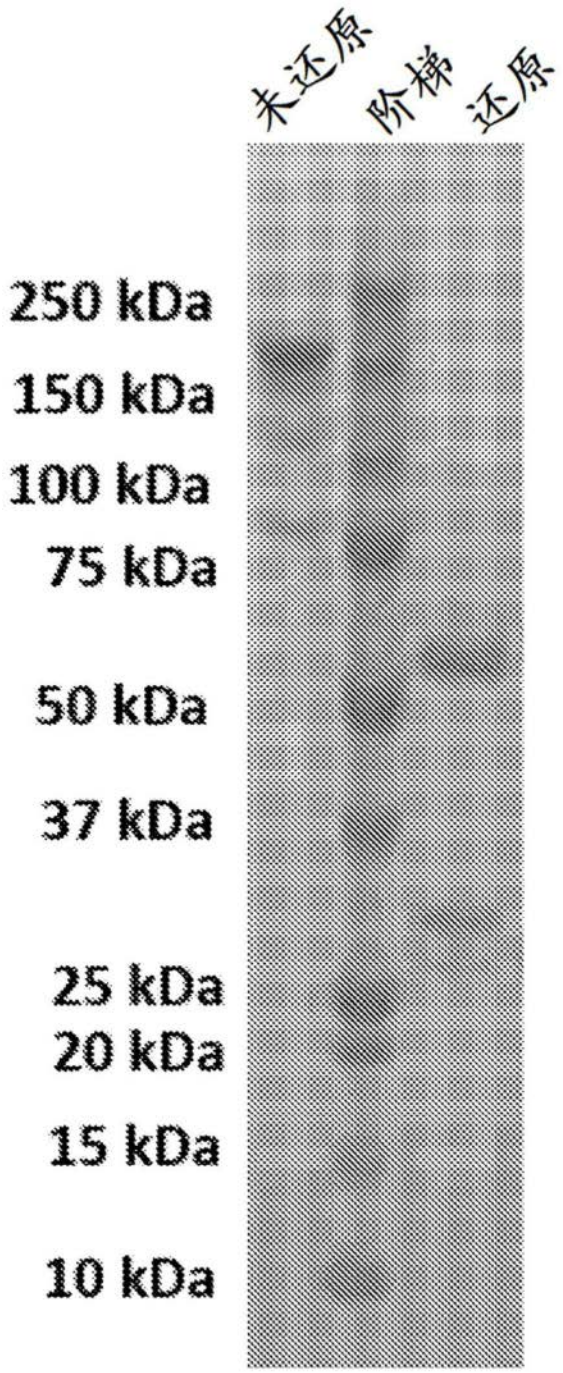
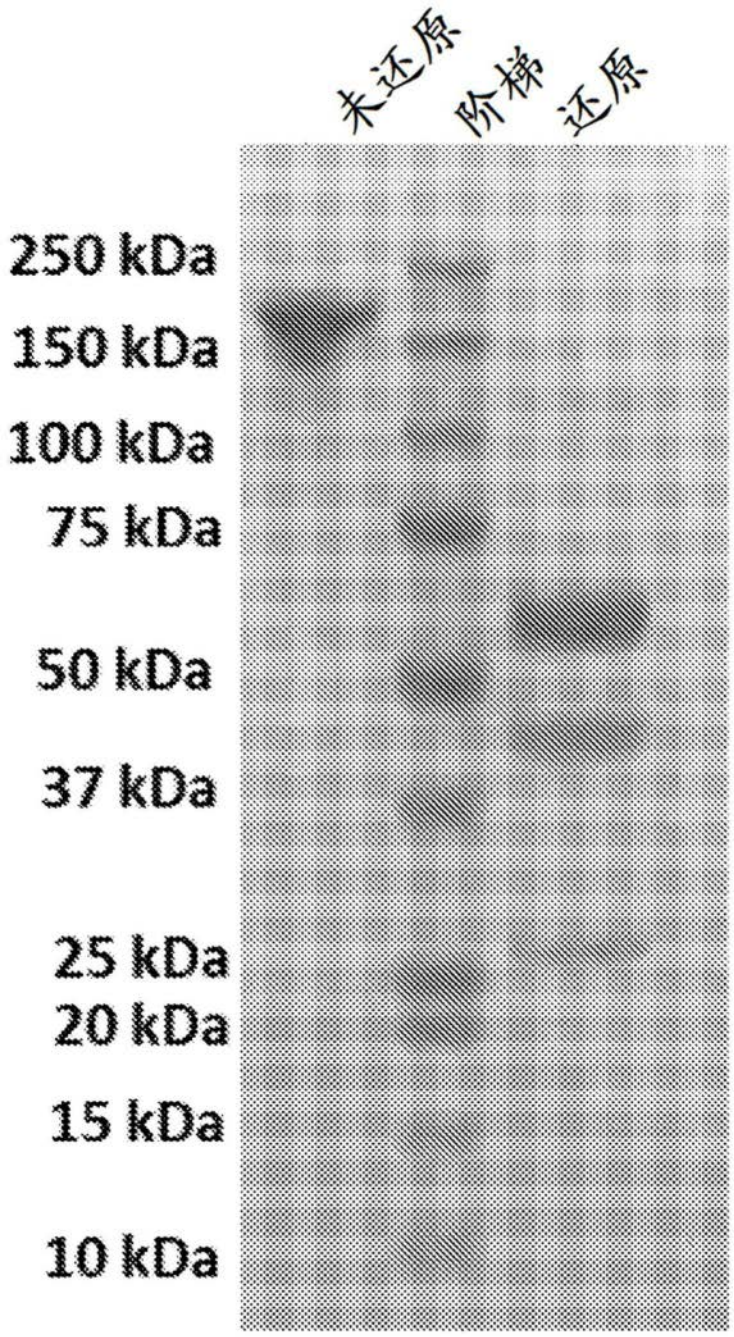
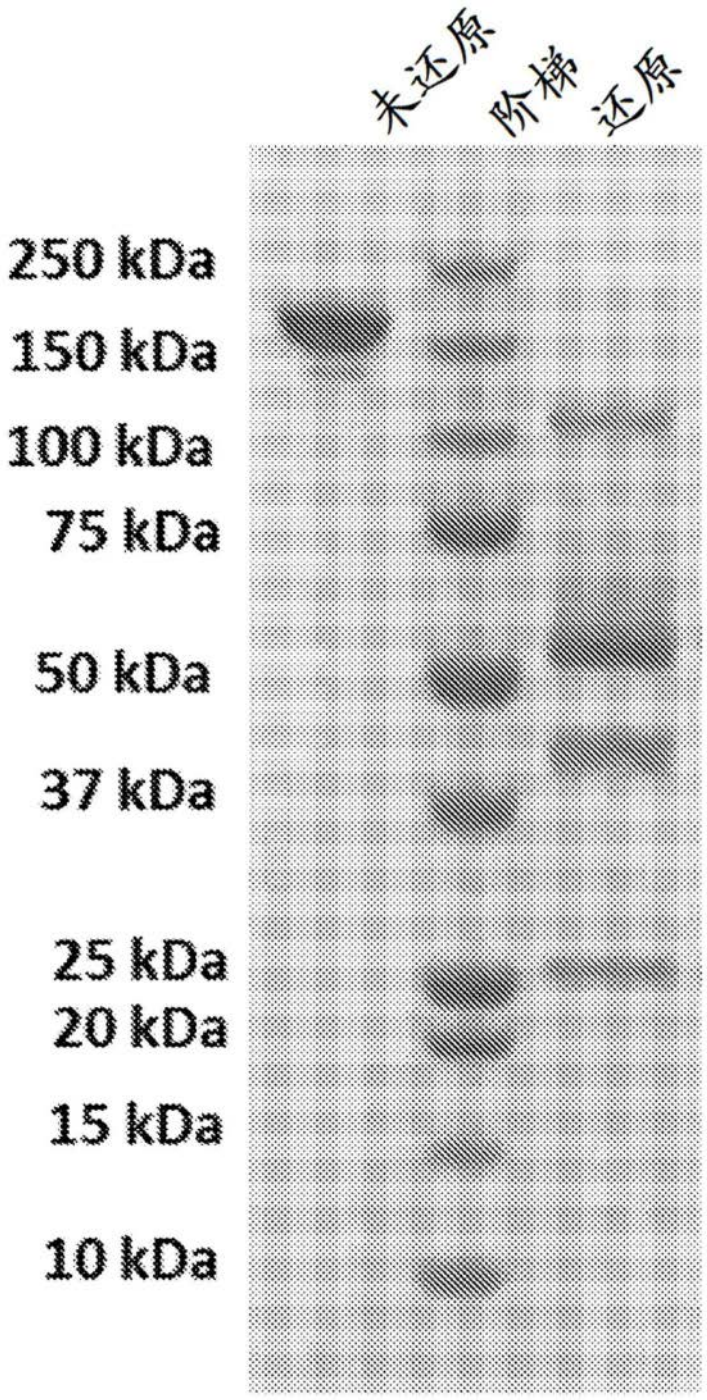

未还原
阶梯
还原
250 kDa
150 kDa
100 kDa
75 kDa
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa
多特异性分子 7 的凝胶

图16



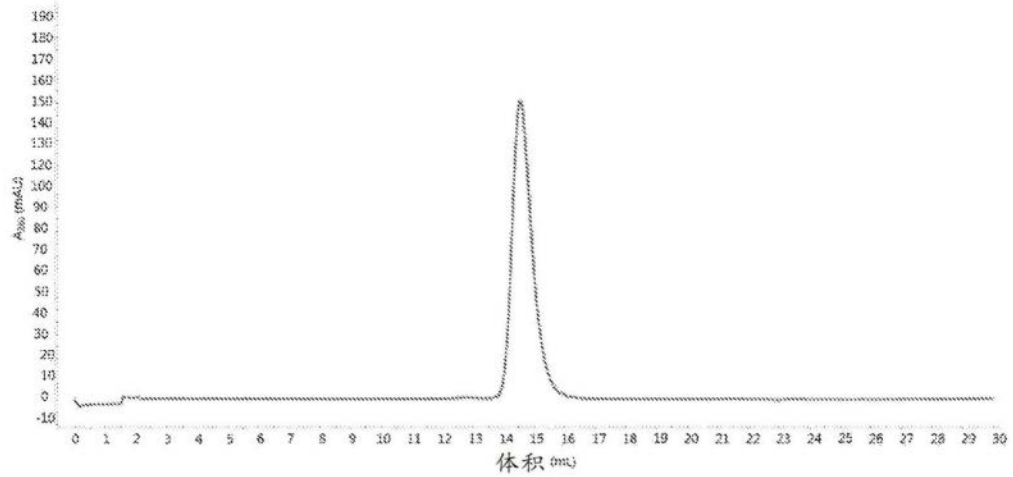
多特异性分子 8 的凝胶

图17



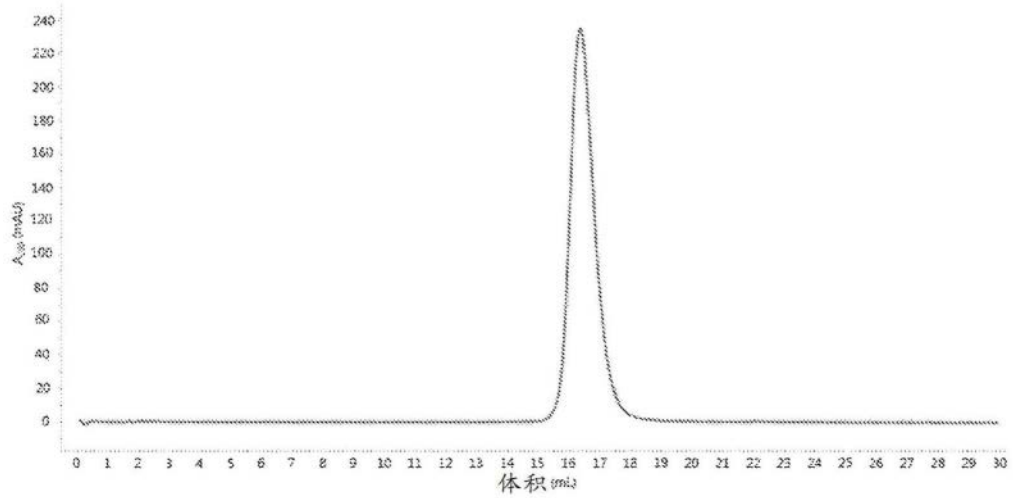
多特异性分子 9 的凝胶

图18



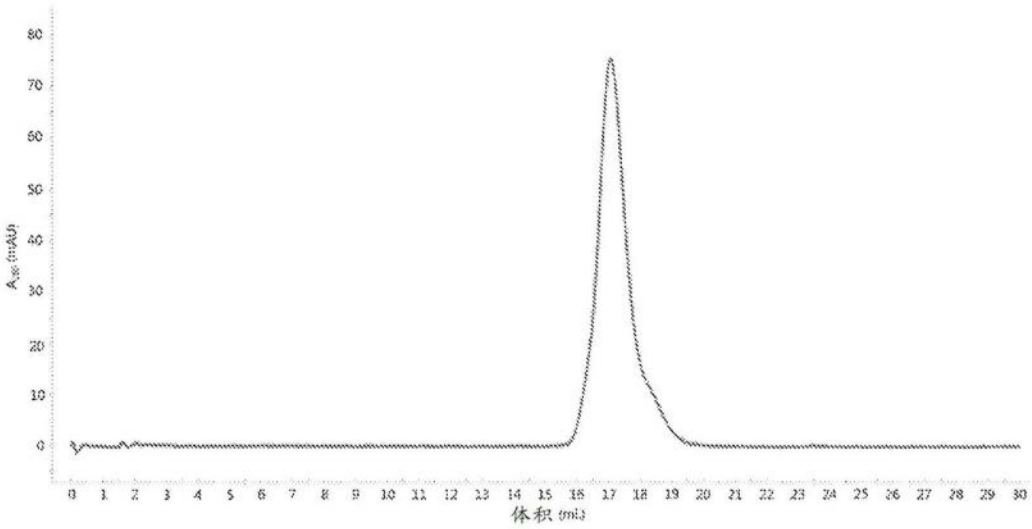
多特异性分子 1 的尺寸排阻色谱图

图19



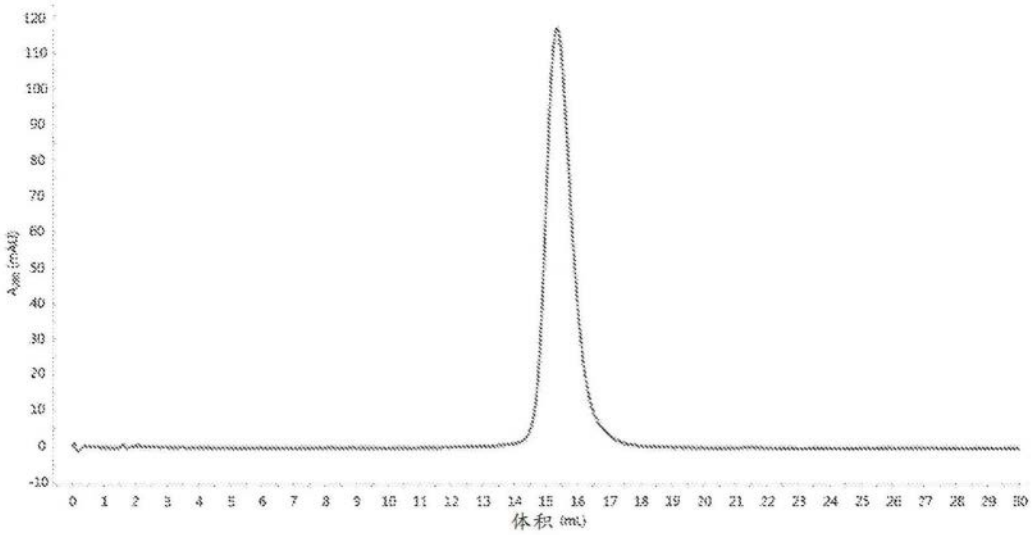
多特异性分子 3 的尺寸排阻色谱图

图20



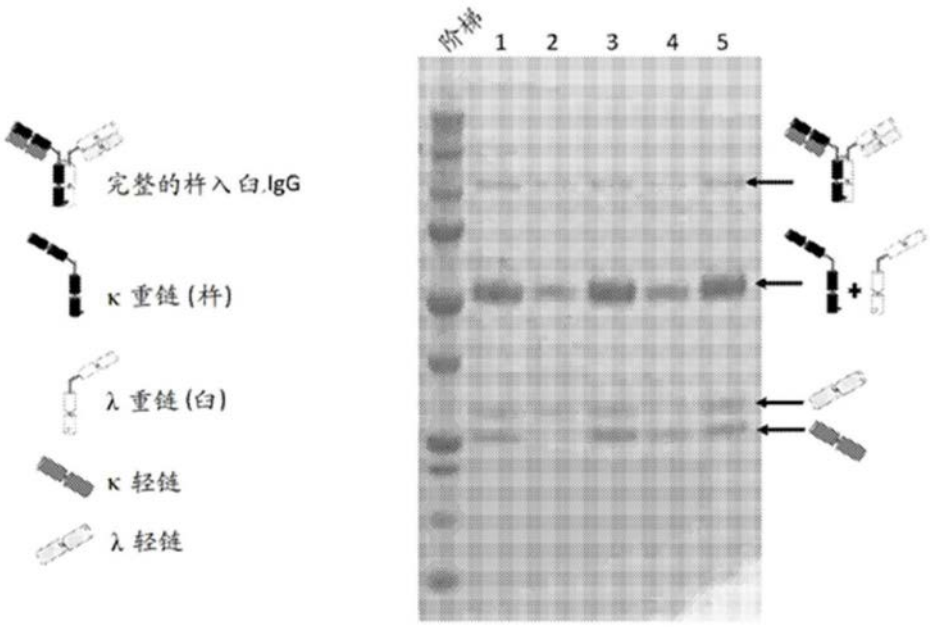
多特异性分子 8 的尺寸排阻色谱图

图21



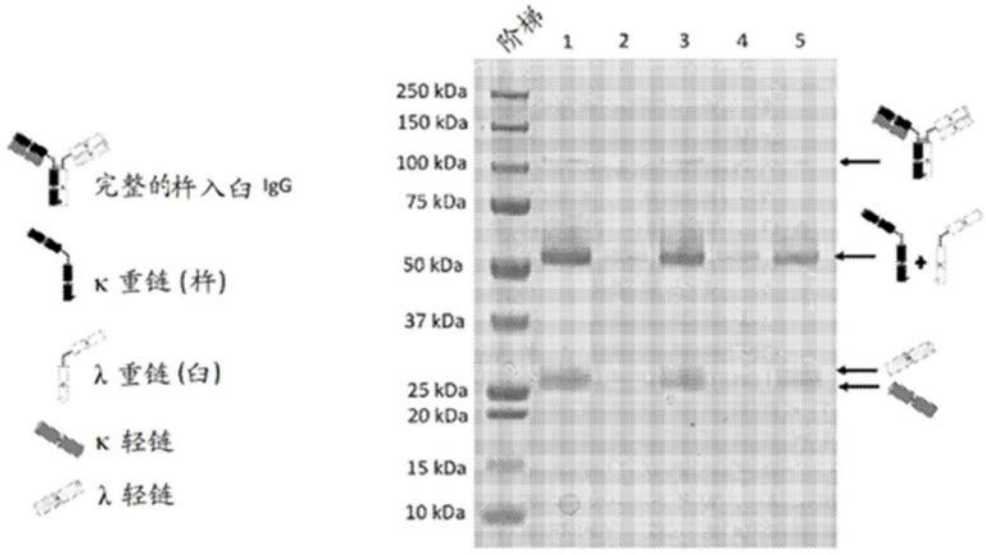
多特异性分子 9 的尺寸排阻色谱图

图22



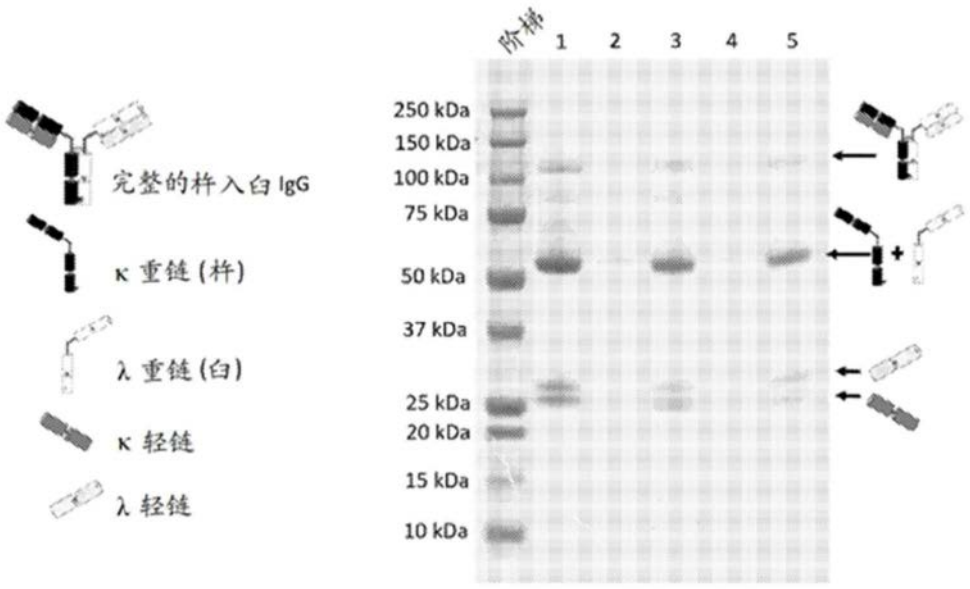
在 κ/λ 选择分析之后多特异性分子 2 的还原样品的凝胶

图23



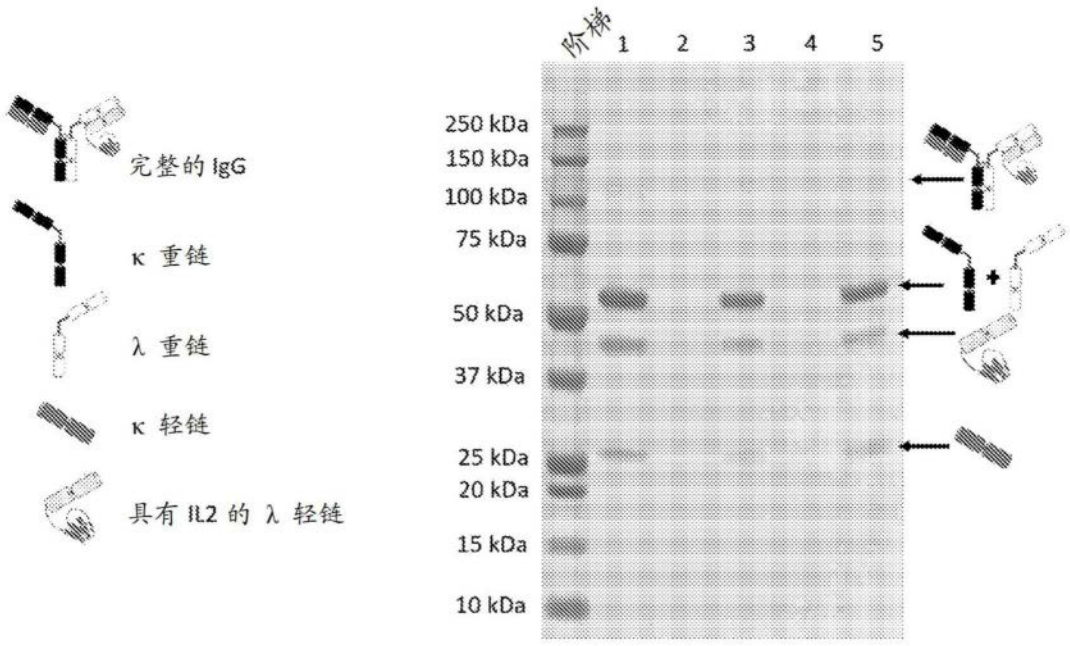
在 κ/λ 选择分析之后多特异性分子 1 的还原样品的凝胶

图24



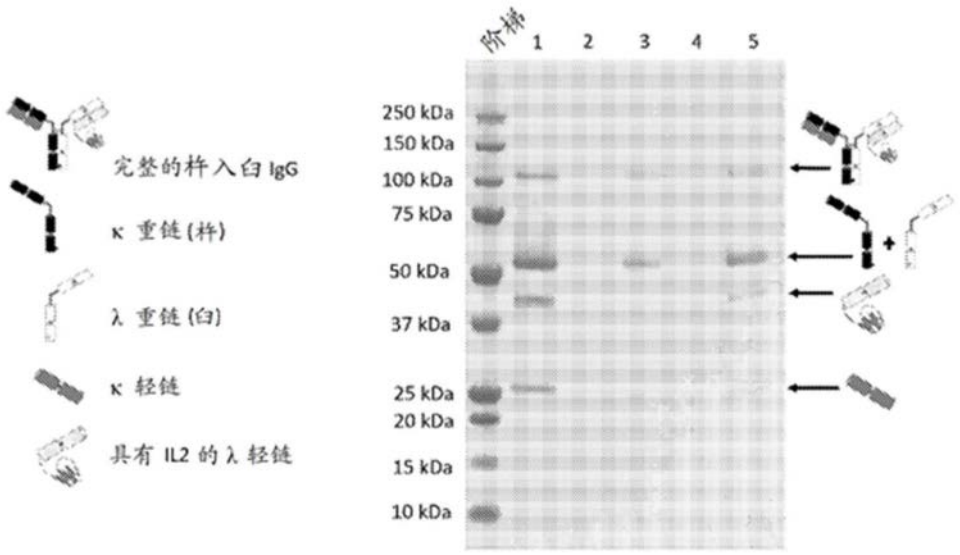
在 κ/λ 选择分析之后多特异性分子 3 的还原样品的凝胶

图25



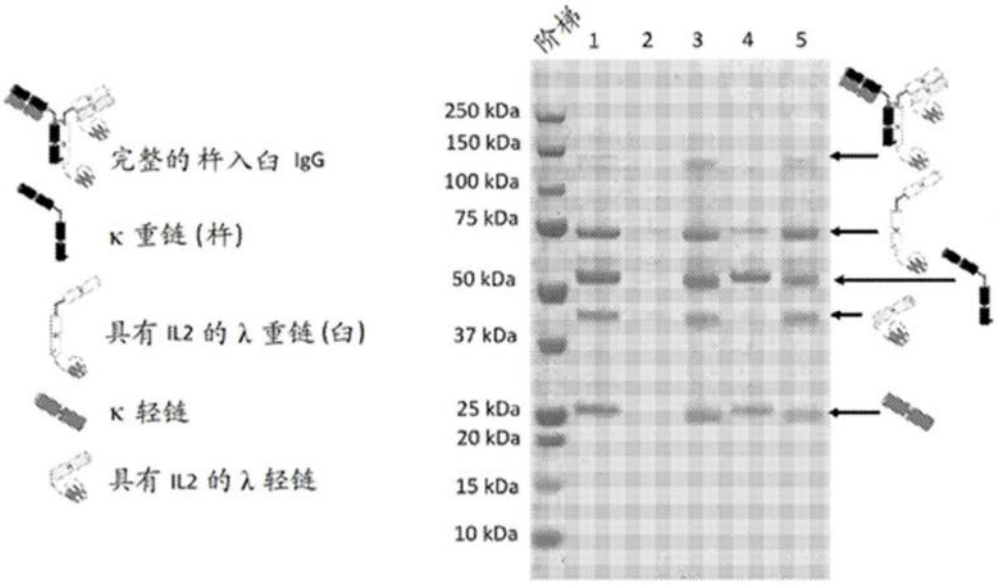
在 κ/λ 选择分析之后多特异性分子 8 的还原样品的凝胶

图26



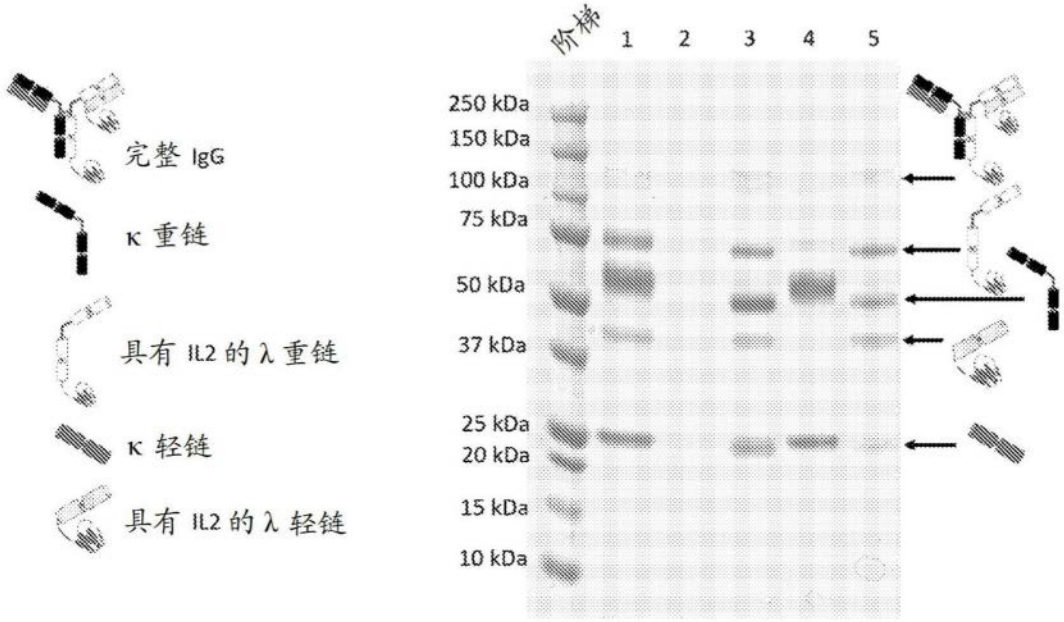
在 κ/λ 选择分析之后多特异性分子 9 的还原样品的凝胶

图27



在 κ/λ 选择分析之后多特异性分子 11 的还原样品的凝胶

图28



在 κ/λ 选择分析之后多特异性分子 10 的还原样品的凝胶

图29

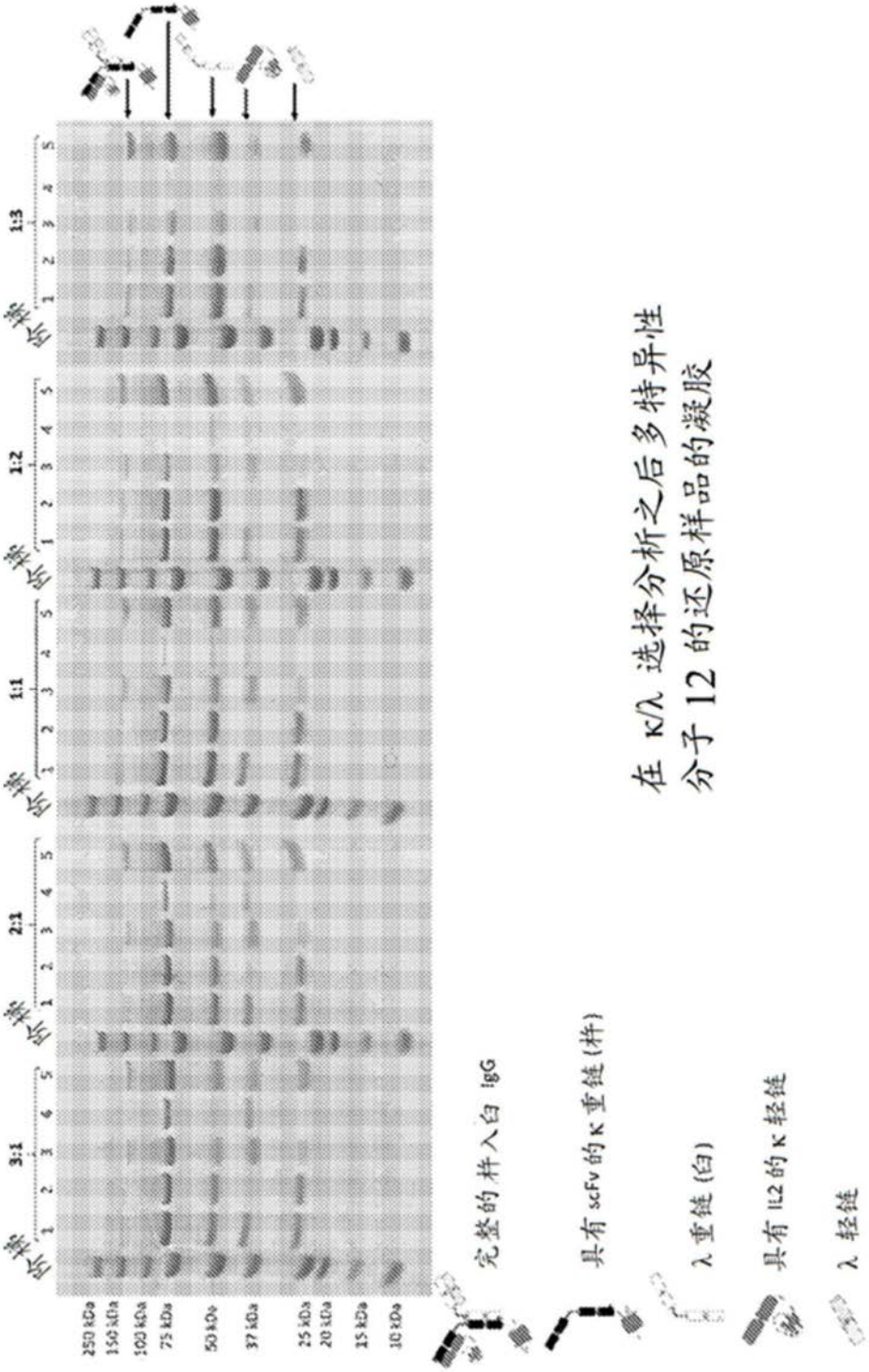
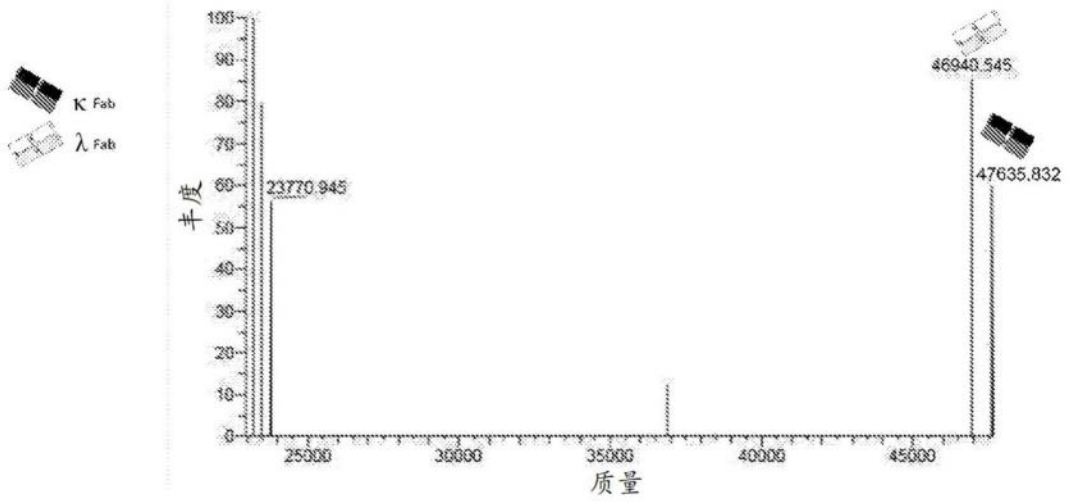
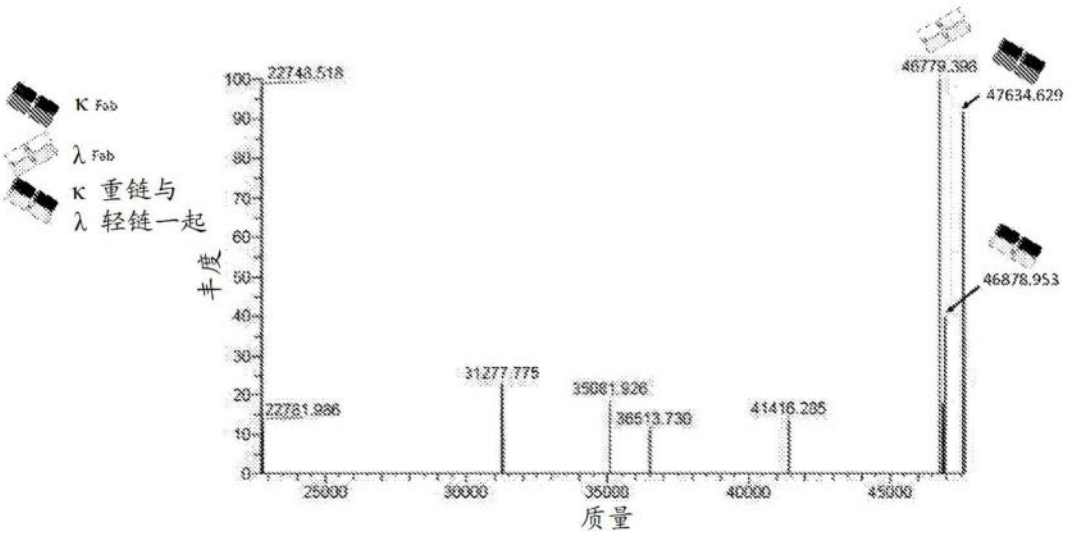

在 κ/λ 选择分析之后多特异性
分子 12 的还原样品的凝胶
泳道
3:1
2:1
1:1
1:2
1:3
250 kDa
150 kDa
100 kDa
75 kDa
50 kDa
37 kDa
25 kDa
20 kDa
15 kDa
10 kDa
完整的杂合人白 IgG
具有 scFv 的κ重链(杵)
λ 重链(白)
具有 IL2 的κ轻链
λ 轻链

图30



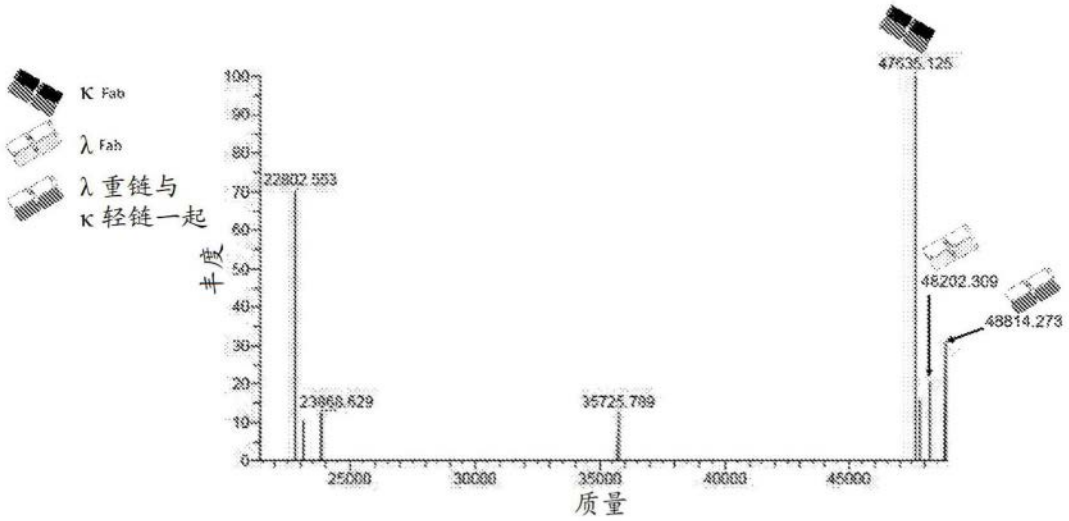
对经木瓜蛋白酶裂解的多特异性分子 3 的完整质谱测定法分析

图31



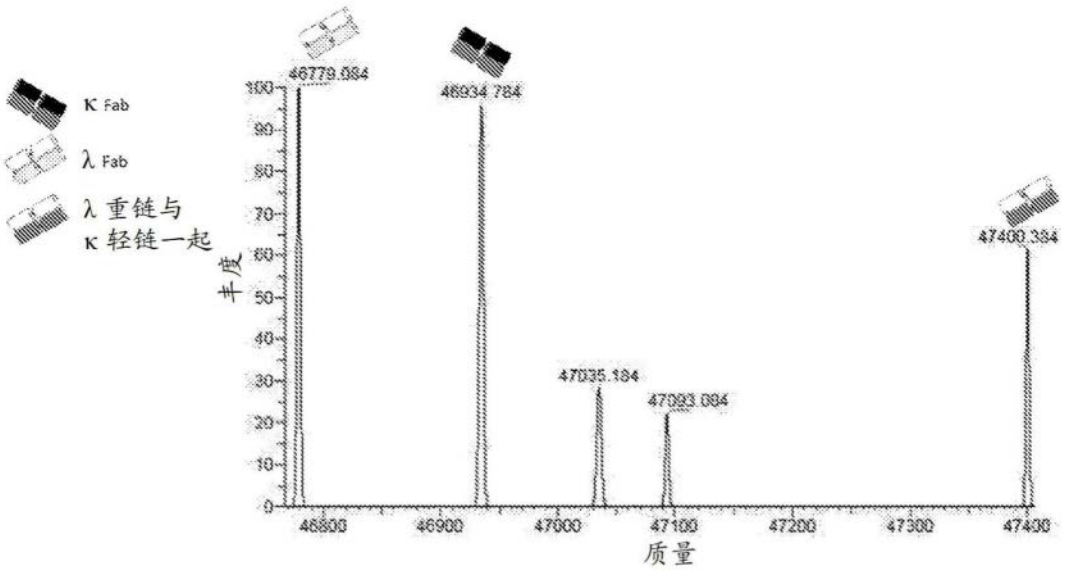
对经木瓜蛋白酶裂解的多特异性分子 4 的完整质谱测定法分析

图32



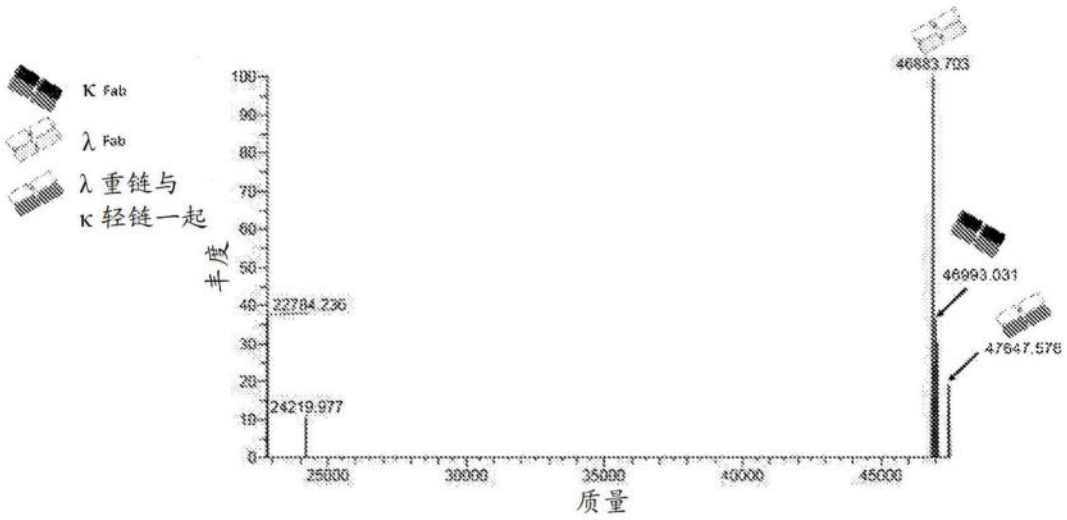
对经木瓜蛋白酶裂解的多特异性分子 5 的完整质谱测定法分析

图33



对经木瓜蛋白酶裂解的多特异性分子 6 的完整质谱测定法分析

图34



对经木瓜蛋白酶裂解的多特异性分子 7 的完整质谱测定法分析

图35