(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107207609 B
(45)授权公告日 2022.07.19

(21)申请号 201580073564.0

(22)申请日 2015.11.17

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107207609 A

(43)申请公布日 2017.09.26

(30)优先权数据
14194097.3 2014.11.20 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.07.17

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/076745 2015.11.17

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/079081 EN 2016.05.26

(73)专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 C·克莱因 E·默斯纳 R·霍斯 P·布鲁恩克尔 P·乌马纳 C·耶格尔

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 柴云峰 黄革生

(51)Int.Cl.
C07K 16/46(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/30(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 2014051433 A1,2014.04.03
WO 2014056783 A1,2014.04.17
US 2014302064 A1,2014.10.09
WO 9850431 A2,1998.11.12
WO 2014131712 A1,2014.09.04
WO 2013184761 A1,2013.12.12
WO 2014051433 A1,2014.04.03
Janet Jackman 等.Development of a Two-part Strategy to Identify a Therapeutic Human Bispecific Antibody That Inhibits IgE Receptor Signaling.《THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY》.2010,第285卷(第27期),
A. Margaret Merchant 等.An efficient route to huinan bispecific IgG.《NATUAE BIOTECHNOLOGY》.1998,第18卷

审查员 李梦华

权利要求书4页 说明书232页
序列表215页 附图67页

(54)发明名称

共同轻链和使用方法

(57)摘要

本公开一般涉及用于T细胞活化和重新定向到特定靶细胞的包含共同轻链的新的双特异性抗原结合分子。此外,本公开涉及编码这种双特异性抗原结合分子的多核苷酸,以及包含这种多核苷酸的载体和宿主细胞。本公开还涉及用于产生本公开的双特异性抗原结合分子的方法以及在疾病治疗中使用这些双特异性抗原结合分子的方法。

CN 107207609 B

1.一种T细胞活化双特异性抗原结合分子,其包含第一抗原结合部分和第二抗原结合部分,其中所述第一抗原结合部分包含第一轻链,并且其中所述第一抗原结合部分能够特异性结合活化T细胞抗原,其中所述活化T细胞抗原是CD3,其中第二抗原结合部分包含第二轻链,并且其中第二抗原结合部分能够特异性结合靶细胞抗原,其中所述靶细胞抗原是叶酸受体1(FolR1),其中第一和第二轻链的氨基酸序列是相同的,其中所述第一轻链和所述第二轻链包含SEQ ID NO:32的轻链CDR1,SEQ ID NO:33的轻链CDR2和SEQ ID NO:34的轻链CDR3,

其中第一抗原结合部分是Fab,包含SEQ ID NO:37的重链CDR1,SEQ ID NO:38的重链CDR2和SEQ ID NO:39的重链CDR3;且

其中第二抗原结合部分是Fab,且包含:

-SEQ ID NO:8的重链CDR1,SEQ ID NO:9的重链CDR2,和选自以下的重链CDR3:NYYAGVTPFDY,NYYTGGSSAFDY,

NYYLFSTSFDY,NYYIGIVPFDY,NYYVGVSPFDY,NFTVLRVPFDY,NYYIGVVTFDY,GEWRRYTSFDY,GGWIRWEHFDY,

TGWSRWGYMDY,GEWIRYYHFDY,VGWYRWGYMDY,或

-SEQ ID NO:16的重链CDR1,SEQ ID NO:17的重链CDR2,和选自以下的重链CDR3:PWEWSWYDY,PWEWSYFDY,PWEWAWFDY,

PWEWAYFDY。

2.权利要求1所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子,其还包含能够特异性结合靶细胞抗原的第三抗原结合部分。

3.权利要求1的T细胞活化双特异性抗原结合分子,其还包含由能够稳定结合的第一和第二亚基组成的Fc结构域。

4.权利要求1所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子,其中所述第一和第二轻链包含κ恒定轻链结构域。

5.权利要求1所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子,其中所述第一和第二轻链包含λ恒定轻链结构域。

6.权利要求5的T细胞活化双特异性抗原结合分子,其中所述第一和第二轻链是人或人源化λ轻链。

7.权利要求6的T细胞活化双特异性抗原结合分子,其中所述第一和第二轻链是人或人源化的λ7轻链。

8.权利要求1所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子,其中所述第一和第二轻链包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列。

9.权利要求8的T细胞活化双特异性抗原结合分子,其中所述第一和第二轻链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

10.权利要求1所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子,其中所述能够特异性结合FolR1的抗原结合部分包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:16的重链CDR1,SEQ ID NO:17的重链CDR2和SEQ ID NO:18的重链CDR3。

11.权利要求1所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子,其包含不超过一个能够特异性结合活化T细胞抗原的抗原结合部分。

12.权利要求1所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述第一和第二抗原结合部分，任选地经由肽接头，彼此融合。

13.权利要求1所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述第二抗原结合部分在所述Fab的重链的C末端与所述第一抗原结合部分的Fab的重链的N末端融合。

14.权利要求1所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述第一抗原结合部分在所述Fab的重链的C末端与所述第二抗原结合部分的Fab的重链的N末端融合。

15.权利要求1或6所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述分子还包含由能够稳定结合的第一和第二亚基组成的Fc结构域，且其中所述第二抗原结合部分在所述Fab的重链的C末端融合到所述Fc结构域的第一或第二亚基的N末端。

16.权利要求1所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述分子还包含由能够稳定结合的第一和第二亚基组成的Fc结构域，且其中所述第一抗原结合部分在所述Fab的重链的C-末端融合到所述Fc结构域的第一或第二亚基的N-末端。

17.权利要求1所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述分子还包含由能够稳定结合的第一和第二亚基组成的Fc结构域，且其中所述第一抗原结合部分和所述第二抗原结合部分各自在所述Fab的重链的C末端融合到所述Fc结构域的一个亚基的N末端。

18.权利要求2的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述第一、第二和第三抗原结合部分各自是包含相同VLCL轻链的Fab分子。

19.权利要求2的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述第一、第二和第三抗原结合部分各自是包含SEQ ID NO:32的轻链CDR1，SEQ ID NO:33的轻链CDR2和SEQ ID NO:34的轻链CDR3的Fab分子。

20.权利要求2的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述第一、第二和第三抗原结合部分各自是包含含有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的轻链的Fab分子。

21.权利要求2所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述分子还包含由能够稳定结合的第一和第二亚基组成的Fc结构域，且其中所述第三抗原结合部分在所述Fab的重链的C末端融合到所述Fc结构域的第一或第二亚基的N末端。

22.权利要求2所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述分子还包含由能够稳定结合的第一和第二亚基组成的Fc结构域，且其中所述第二和第三抗原结合部分各自在所述Fab的重链的C末端融合到所述Fc结构域的一个亚基的N末端，并且第一抗原结合部分在Fab的重链的C末端融合到第二抗原结合部分的Fab的重链的N末端。

23.权利要求22的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述第二和第三抗原结合部分和Fc结构域是免疫球蛋白分子的一部分。

24.权利要求23的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述第二和第三抗原结合部分和Fc结构域是IgG类免疫球蛋白的一部分。

25.权利要求2所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述第一和第三抗原结合部分各自在所述Fab的重链的C末端融合到Fc结构域的一个亚基的N末端，并且第二抗原结合部分在Fab的重链的C末端融合到第一抗原结合部分的Fab的重链的N末端。

26.权利要求25的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述第一和第三抗原结合部分和Fc结构域是免疫球蛋白分子的一部分。

27.权利要求25的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述第一和第三抗原结合部

分和Fc结构域是IgG类免疫球蛋白的一部分。

28.权利要求3所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述Fc结构域是IgG Fc结构域。

29.权利要求28所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述Fc结构域是IgG_1或IgG_4 Fc结构域。

30.权利要求3所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述Fc结构域是人Fc结构域。

31.权利要求3所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述Fc结构域包含促进Fc结构域的第一和第二亚基的结合的修饰。

32.权利要求31的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中在Fc结构域的第一亚基的CH3结构域中，氨基酸残基被具有较大侧链体积的氨基酸残基替代，从而在第一亚基的CH3结构域内产生突起，其可定位在第二亚基的CH3结构域内的空腔中，并且Fc结构域的第二亚基的CH3结构域中的氨基酸残基被具有较小侧链体积的氨基酸残基替代，从而在第二亚基的CH3结构域内产生空腔，第一亚基的CH3结构域内的突起可定位于第二亚基的CH3结构域内的空腔中。

33.权利要求3所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中与天然IgG_1 Fc结构域相比，所述Fc结构域显示出对Fc受体的降低的结合亲和力和/或降低的效应子功能。

34.权利要求3所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述Fc结构域包含减少与Fc受体的结合和/或效应子功能的一个或多个氨基酸取代。

35.权利要求34的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述一个或多个氨基酸取代位于选自L234，L235和P329的一个或多个位置。

36.权利要求34的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述Fc结构域的每个亚基包含减少与活化Fc受体的结合和/或效应子功能的三个氨基酸取代，其中所述氨基酸取代为L234A，L235A和P329G。

37.权利要求33到36中任一项所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述Fc受体是Fcγ受体。

38.权利要求33至36中任一项所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述效应子功能是抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)。

39.权利要求1中所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述第一和第二轻链是人源化轻链。

40.权利要求1中所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述第一和第二轻链能够用于具有不同抗原特异性的多于两个的抗原结合部分。

41.一种分离的多核苷酸，其编码权利要求1至40中任一项所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子或其片段。

42.由权利要求41的分离的多核苷酸编码的多肽。

43.一种载体，其包含权利要求41的分离的多核苷酸。

44.权利要求43的载体，其中所述载体是表达载体。

45.一种宿主细胞，其包含权利要求41的分离的多核苷酸或权利要求43或44的载体。

46.一种生产权利要求1至40中任一项的T细胞活化双特异性抗原结合分子的方法，包

括以下步骤:a)在适于表达T细胞活化双特异性抗原结合分子的条件下培养权利要求45的宿主细胞,以及b)回收T细胞活化双特异性抗原结合分子。

47.权利要求46的方法制备的T细胞活化双特异性抗原结合分子。

48.一种药物组合物,其包含权利要求1至40中任一项所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子和药学上可接受的载体。

49.权利要求1至40中任一项所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子的用途,用于制造治疗需要其的个体中疾病的药物,其中所述疾病是选自卵巢癌、子宫癌、非小细胞肺癌、胃癌、乳腺癌和肾癌的癌症。

共同轻链和使用方法

[0001] 序列表

[0002] 本申请包含已经以ASCII格式电子提交的序列表，并且通过引用将其整体并入本文。所述的ASCII副本创建于2015年11月10日，名称为32398_SL.txt，大小为537,667字节。

发明领域

[0003] 本发明一般涉及用于活化T细胞的双特异性抗原结合分子。此外，本发明涉及编码这种双特异性抗原结合分子的多核苷酸，以及包含这种多核苷酸的载体和宿主细胞。本发明还涉及用于产生本发明的双特异性抗原结合分子的方法以及在疾病治疗中使用这些双特异性抗原结合分子的方法。

[0004] 背景

[0005] 在各种临床环境中，常常期望单个细胞或特定细胞类型的选择性破坏。例如，癌症治疗的主要目标是特异性地破坏肿瘤细胞，同时保持健康的细胞和组织完好无损。

[0006] 实现这一点的有吸引力的方式是通过诱导针对肿瘤的免疫应答，使免疫效应细胞如天然杀伤(NK)细胞或细胞毒性T淋巴细胞(CTL)攻击和破坏肿瘤细胞。CTL构成免疫系统最有效的效应细胞，但是它们不能被常规治疗性抗体的Fc结构域介导的效应机制激活。

[0007] 在这方面，双特异性抗体在最近几年已经变得有兴趣，其被设计为将一个“臂”与靶细胞上的表面抗原结合，第二个“臂”与T细胞受体(TCR)复合体的活化性不变组分结合。这种抗体同时结合其两个靶标，迫使靶细胞和T细胞之间暂时相互作用，引起任何细胞毒性T细胞的激活和靶细胞随后的裂解。因此，免疫应答被重新定向到靶细胞，并且独立于靶细胞的肽抗原呈递或T细胞的特异性，所述靶细胞的肽抗原呈递或T细胞的特异性对于CTL的正常MHC限制性活化是相关的。在这种情况下，至关重要的是，当双特异性抗体结合靶细胞和CTL(即模拟免疫突触)时，CTL才被激活。特别期望的是不需要淋巴细胞预处理或共刺激以引发靶细胞的有效裂解的双特异性抗体。

[0008] 已经开发了几种双特异性抗体形式，并研究了它们对T细胞介导的免疫治疗的适用性。在这些中，所谓的BiTE(双特异性T细胞衔接器)分子已经被很好地表征，并且已经在临床上显示了一些希望(在Nagorsen and **Bäuerle,** Exp Cell Res 317,1255-1260(2011)中综述)。BiTE是串联scFv分子，其中两个scFv分子通过柔性接头融合。评估T细胞衔接的其他双特异性形式包括双抗体(Holliger et al.,Prot Eng 9,299-305(1996))及其衍生物，例如串联双抗体(Kipriyanov et al.,J Mol Biol 293,41-66(1999))。最近的发展是所谓的DART(双重亲和力再靶向)分子，其基于双抗体形式，但特征是用于额外稳定化的C末端二硫键(Moore et al.,Blood 117,4542-51(2011))。所谓的Triomab是全杂合小鼠/大鼠IgG分子，目前正在临床试验中进行评估，代表较大尺寸的形式(参见Seimetz et al.,Cancer Treat Rev 36,458-467(2010))。

[0009] 正在开发的多种形式显示了归因于免疫治疗中T细胞重新定向和激活的巨大潜力。然而，产生适合其的双特异性抗体的任务绝不是微不足道的，而是涉及必须满足与抗体的功效，毒性，适用性和生产能力有关的许多挑战。

[0010] 小的构建体，例如BiTE分子-尽管能够有效地交联效应细胞和靶细胞-但是具有非常短的血清半寿期，需要它们通过连续输注施用于患者。另一方面，IgG样的形式虽然具有长半寿期的巨大好处-但是遭受IgG分子固有的天然效应子功能有关的毒性。它们的免疫原性潜力构成IgG样双特异性抗体，特别是非人类形式抗体用于成功的治疗开发的另一个不利特征。最后，双特异性抗体的总体发展中的主要挑战是以临床足够量和纯度生产双特异性抗体构建体，由于在共表达时不同特异性的抗体重链和轻链的错配，降低正确组装的构建体的产量并导致许多非功能性副产物，期望的双特异性抗体可能难以与所述副产物分离。

[0011] 鉴于与目前可用于T细胞介导的免疫治疗的双特异性抗体相关的困难和缺点，仍然需要这种分子的新的改进的形式。

[0012] 发明概述

[0013] 在第一方面，本发明提供了包含第一和第二抗原结合部分的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中所述第一抗原结合部分包含第一轻链，并且其中所述第一抗原结合部分能够特异性结合活化T细胞抗原并且第二抗原结合部分包含第二轻链，其中第二抗原结合部分能够与靶细胞抗原特异性结合，其中第一和第二轻链的氨基酸序列是相同的。在一个实施方案中，第一抗原结合部分是Fab。在一个实施方案中，第二抗原结合部分是Fab。在一个实施方案中，第一和第二抗原结合部分是Fab。

[0014] 一方面，本发明提供了一种T细胞活化双特异性抗原结合分子，其包含第一和第二抗原结合部分，其中之一是能够与活化T细胞抗原特异性结合的Fab分子，另一个是能够与靶细胞抗原特异性结合的Fab分子，其中第一和第二Fab分子具有相同的VLCL轻链。

[0015] 在一个实施方案中，所述T细胞活化双特异性抗原结合分子还包含由能够稳定结合的第一和第二亚基组成的Fc结构域。

[0016] 在一个实施方案中，所述T细胞活化双特异性抗原结合分子包含轻链，其包含SEQ ID NO:32，SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34的轻链CDR。

[0017] 在一个实施方案中，所述T细胞活化双特异性抗原结合分子包含含有SEQ ID NO:31的轻链。

[0018] 在一个实施方案中，能够特异性结合活化T细胞抗原的Fab分子包含重链，其包含SEQ ID NO:37，SEQ ID NO:38和SEQ ID NO:39的重链CDR。

[0019] 在特定的实施方案中，T细胞活化双特异性抗原结合分子中存在不超过一个能够与活化T细胞抗原特异性结合的抗原结合部分(即T细胞活化双特异性抗原结合分子提供与活化T细胞抗原的单价结合)。

[0020] 在一些实施方案中，T细胞活化双特异性抗原结合分子的第一和第二抗原结合部分任选地经由肽接头彼此融合。在一个这样的实施方案中，第二抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到第一抗原结合部分的Fab重链的N末端。在另一个这样的实施方案中，第一抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到第二抗原结合部分的Fab重链的N末端。在另一个这样的实施方案中，第二抗原结合部分在Fab轻链的C末端融合到第一抗原结合部分的Fab轻链的N末端。在又一个这样的实施方案中，第一抗原结合部分在Fab轻链的C末端融合到第二抗原结合部分的Fab轻链的N末端。在一个实施方案中，T细胞活化双特异性抗原结合分子的第一抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的第一个或第二个亚基的N末端。

[0021] 在一个实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子的第二抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的第一或第二亚基的N末端。

[0022] 在另一个实施方案中,第一抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的第一或第二亚基的N末端。

[0023] 在一个实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子的第一和第二抗原结合部分各自在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的一个亚基的N末端。

[0024] 在某些实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子包含第三抗原结合部分,其是能够特异性结合靶细胞抗原的Fab分子。在一个实施方案中,所述第三抗原结合部分是包含与第一和第二抗原结合部分相同的VLCL轻链的Fab分子。

[0025] 在一个这样的实施方案中,第一,第二和第三抗原结合部分各自为包含SEQ ID NO:32,SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34的轻链CDR的Fab分子。

[0026] 在一个这样的实施方案中,第一,第二和第三抗原结合部分各自是包含含有SEQ ID NO:31的轻链的Fab分子。

[0027] 在一个实施方案中,第三抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的第一或第二亚基的N末端。在一个具体实施方案中,T细胞活化抗原结合分子的第二和第三抗原结合部分各自在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的一个亚基的N末端,第一抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到第二抗原结合部分的Fab重链的N末端。在另一个具体实施方案中,T细胞活化抗原结合分子的第一和第三抗原结合部分各自在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的一个亚基的N末端,以及第二抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到第一抗原结合部分的Fab重链的N末端。T细胞活化双特异性抗原结合分子的组分可以直接融合或通过合适的肽接头融合。在一个实施方案中,第二和第三抗原结合部分和Fc结构域是免疫球蛋白分子的一部分。在一个实施方案中,第一和第三抗原结合部分和Fc结构域是免疫球蛋白分子的一部分。在一个具体实施方案中,免疫球蛋白分子是IgG类免疫球蛋白。在更具体的实施方案中,免疫球蛋白是IgG_1亚类免疫球蛋白。在另一个实施方案中,免疫球蛋白是IgG_4亚类免疫球蛋白。

[0028] 在一个具体的实施方案中,Fc结构域是IgG Fc结构域。在一个具体实施方案中,Fc结构域是IgG_1Fc结构域。在另一具体实施方案中,Fc结构域是IgG_4Fc结构域。在更具体的实施方案中,Fc结构域是包含氨基酸取代S228P的IgG_4Fc结构域。在甚至更具体的实施方案中,Fc结构域是包含氨基酸取代L235E和S228P(SPLE)的IgG_4Fc结构域。在特定实施方案中,Fc结构域是人Fc结构域。

[0029] 在具体实施方案中,Fc结构域包含促进第一和第二Fc结构域亚基的缔合的修饰。在具体的这样的实施方案中,Fc结构域的第一个亚基的CH3结构域中的氨基酸残基被具有较大侧链体积的氨基酸残基替换,从而在第一亚基的CH3结构域内产生突起,其可定位在第二亚基的CH3结构域内的空腔中,并且Fc结构域的第二亚基的CH3结构域中的氨基酸残基被具有较小侧链体积的氨基酸残基替代,从而在第二亚基的CH3结构域内产生空腔,第一亚基的CH3结构域内的突起可定位于第二亚基的CH3结构域内的空腔中。

[0030] 在一个特定的实施方案中,与天然IgG_1Fc结构域相比,Fc结构域显示降低的对Fc受体的结合亲和力和/或降低的效应子功能。在某些实施方案中,与未工程化的Fc结构域相比,将Fc结构域工程化为具有对Fc受体降低的结合亲和力和/或降低的效应子功能。在一个

实施方案中,Fc结构域包含减少与Fc受体的结合和/或效应子功能的一个或多个氨基酸取代。在一个实施方案中,Fc结构域中减少与Fc受体的结合和/或效应子功能的一个或多个氨基酸取代位于选自L234,L235和P329(Kabat编号)的一个或多个位置。在具体实施方案中,Fc结构域的每个亚基包含减少与Fc受体的结合和/或效应子功能的三个氨基酸取代,其中所述氨基酸取代是L234A,L235A和P329G。在一个这样的实施方案中,Fc结构域是IgG_1Fc结构域,特别是人IgG_1Fc结构域。在其它实施方案中,Fc结构域的每个亚基包含减少与Fc受体的结合和/或效应子功能的两个氨基酸取代,其中所述氨基酸取代为L235E和P329G。在一个这样的实施方案中,Fc结构域是IgG_4Fc结构域,特别是人IgG_4Fc结构域。

[0031] 在一个实施方案中,Fc受体是Fcγ受体。在一个实施方案中,Fc受体是人Fc受体。在一个实施方案中,Fc受体是活化性Fc受体。在具体实施方案中,Fc受体是人FcγRIIa,FcγRI和/或FcγRIIIa。在一个实施方案中,效应子功能是抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)。

[0032] 在一个具体实施方案中,双特异性抗原结合分子能够结合的活化T细胞抗原是CD3。在其他实施方案中,双特异性抗原结合分子能够结合的靶细胞抗原是肿瘤细胞抗原。在一个实施方案中,靶细胞抗原选自:叶酸受体1(FolR1),粘蛋白-1(MUC1-1)和B细胞成熟抗原(BCMA)。在一个具体实施方案中,靶细胞抗原不是BCMA。

[0033] 另一方面,本发明提供了包含用于T细胞活化双特异性抗原结合分子的SEQ ID NO:32,SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34的氨基酸序列的轻链。在一个实施方案中,轻链包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列。在一个实施方案中,轻链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[0034] 在另一方面,本发明提供了包含SEQ ID NO:32,SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34的氨基酸序列的轻链,用于产生T细胞活化双特异性抗原结合分子的文库。在一个实施方案中,轻链包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列。在一个实施方案中,轻链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[0035] 另一方面,本发明提供了包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的分离的多肽。

[0036] 另一方面,本发明提供了包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的分离的多肽。

[0037] 根据本发明的另一方面,提供了编码本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子或其片段的分离的多核苷酸。本发明还包括由本发明的多核苷酸编码的多肽。本发明还提供了包含本发明的分离的多核苷酸的表达载体和包含本发明的分离的多核苷酸或表达载体的宿主细胞。在一些实施方案中,宿主细胞是真核细胞,特别是哺乳动物细胞。

[0038] 在另一方面,提供了一种制备本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子的方法,包括以下步骤:a)在适于表达T细胞活化双特异性抗原结合分子的条件下培养本发明的宿主细胞,以及b)回收T细胞活化双特异性抗原结合分子。本发明还包括通过本发明的方法制备的T细胞活化双特异性抗原结合分子。

[0039] 本发明还提供了包含本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子和药学上可接受的载体的药物组合物。本发明还包括使用本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子和药物组合物的方法。一方面,本发明提供了用作药物的T细胞活化双特异性抗原结合分子或本发明的药物组合物。在一个方面,提供了一种用于治疗有需要的个体中的疾病的根据本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子或药物组合物。在具体实施方案中,该疾病是癌症。

[0040] 还提供了本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子在制备用于治疗有需要的个

体中的疾病的药物中的用途;以及治疗个体疾病的方法,包括向所述个体施用治疗有效量的药学上可接受的形式的包含本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子的组合物。在具体实施方案中,该疾病是癌症。在任何上述实施方案中,个体优选是哺乳动物,特别是人。

[0041] 本发明还提供诱导靶细胞,特别是肿瘤细胞裂解的方法,包括在T细胞,特别是细胞毒性T细胞存在下使靶细胞与本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子接触。

[0042] 另一方面,本发明提供了用于鉴定用于T细胞活化抗原和靶细胞抗原特异性的双特异性抗原结合分子的可变重链的方法,其包括以下步骤:筛选包含可变重链与包含SEQ ID NO:32,SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34的氨基酸序列的轻链的组合文库。在一个实施方案中,轻链包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列。在一个实施方案中,轻链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。

[0043] 附图简述

[0044] 图1A-I图解了本文公开的T细胞活化双特异性抗原结合分子(TCB)的示例性构型。(图1I)中除κ-λ形式之外的所有构建体都具有P329G LALA突变,并且包含具有旋钮入孔(knob-into-hole)修饰的旋钮入孔Fc片段。(图1A)“FolR1 TCB 2+1倒置(共同轻链)”的图示。将FolR1结合剂在Fab重链的C末端融合到包含旋钮修饰的Fc结构域的第一个亚基的N末端。这些构建体不是杂交的并且具有三倍相同VLCL轻链。(图1B)“FolR1 TCB 1+1头对尾(共同轻链)”的图示。这些构建体不被杂交并且具有两倍相同VLCL轻链。(图1C)“FolR1 TCB 1+1经典(共同轻链)”的图示。这些构建体不被杂交并且具有两倍相同的VLCL轻链。(图1D)“FolR1 TCB 2+1经典(共同轻链)”的图示。将CD3结合剂在Fab重链的C末端融合到包含旋钮修饰的Fc结构域的第一个亚基的N末端。这些构建体不是杂交的并且具有三倍相同的VLCL轻链。(图1E)“FolR1 TCB 2+1 crossfab经典”的图示。这些构建体包含用于CD3结合剂的Ck-VH链,而不是常规CH1-VH链。将CD3结合剂在Fab重链的C末端融合到包含旋钮修饰的Fc结构域的第一个亚基的N末端。(图1F)“FolR1 TCB 2+1 crossfab倒置”的图示。这些构建体包含用于CD3结合剂的Ck-VH链,而不是常规CH1-VH链。将FolR1结合剂在Fab重链的C末端融合到包含旋钮修饰的Fc结构域的第一个亚基的N末端。(图1G)“FolR1 TCB 1+1 crossfab头对尾”的图示。这些构建体包含用于CD3结合剂的Ck-VH链,而不是常规CH1-VH链。(图1H)“FolR1 TCB 1+1 crossfab经典”的图示。这些构建体包含用于CD3结合剂的Ck-VH链,而不是常规CH1-VH链。图1I图解CD3/FolR1κ-λ抗体形式。这些构建体包含杂交的共同轻链VLCH1和对CD3特异的一个杂交的VHCL链和对FolR1特异的一个杂交的VHCL链。

[0045] 图2A-C描绘了总结FoLR1 IgG结合剂与HeLa细胞的结合的图。通过流式细胞术测定新产生的FolR1结合剂对HeLa细胞上表达的FolR1的结合。用荧光标记的抗人二级抗体检测结合的抗体。

[0046] 图3A-B描述了总结FolR1结合剂对FolR1的特异性的图。通过流式细胞术分析FolR1 IgG与用FolR1或FolR2瞬时转染的HEK细胞的结合,以鉴定与FolR1特异性结合而不与FolR2特异性结合的克隆。用荧光标记的抗人二级抗体检测抗体。

[0047] 图4A-B描绘了总结FolR1结合剂与cyFoLR1的交叉反应性的图。通过流式细胞术,在用cyFolR1瞬时转染的HEK细胞上处理FolR1抗体对cyno FolR1的交叉反应。用荧光标记的抗人二级抗体检测抗体。

[0048] 图5描述了结合后FolR1 TCB的内化的图。在HeLa细胞上检测到与FolR1结合后的

四种FolR1 TCB的内化。在37℃温育的指定时间点后，用荧光标记的抗人二级抗体检测表面上剩余的FolR1 TCB。计算内化百分比。

[0049] 图6A-E描绘了总结FolR1 IgG与具有不同FolR1表达水平的细胞结合的图。通过流式细胞术分析9D11,16D5和Mov19 IgG与具有不同FolR1表达水平的肿瘤细胞的结合。包括DP47 IgG作为同种型对照，MKN-45被包括作为FolR1阴性细胞系。用荧光标记的抗人二级抗体检测抗体。

[0050] 图7A-L描绘了总结T细胞介导的HT-29和SKOV3细胞杀伤的图。FolR1 TCB用于测试HT-29和SKOV3肿瘤细胞的T细胞介导的杀伤，并在杀伤时T细胞上活化标记的上调。(图7A-D)在24h和48h后通过LDH释放测量在9D11 FolR1 TCB和16D5 FolR1 TCB存在下HT-29和SKOV3细胞的T细胞介导的杀伤。包括DP47 TCB作为阴性对照。温育48小时后，在杀死SKOV3(图7E-H)或HT-29(图7I-L)肿瘤细胞后，通过流式细胞术评估在CD8 T细胞和CD4 T细胞上活化标记CD25和CD69的上调。

[0051] 图8显示了不存在抗-FluR1与红细胞结合的图。将红细胞门控为CD235a阳性群体，并通过流式细胞术测定9D11 IgG,16D5 IgG,Mov19 IgG和DP47 IgG与该群体的结合。用荧光标记的抗人二级抗体检测抗体。

[0052] 图9A-D描绘了总结全血中活化标记上调的图。加入9D11 FolR1 TCB,16D5 FolR1 TCB,Mov19 FolR1 TCB和DP47 TCB1后24h通过流式细胞术分析CD4 T细胞和CD8 T细胞的CD25和CD69活化标记上调。

[0053] 图10 9D11 TCB a-glyco变体与HeLa细胞的结合。将9D11 FolR1 TCB a-glyco变体与Hela细胞的结合与HeLa细胞上原始9D11 TCB的结合进行了比较。用荧光标记的抗人二级抗体检测抗体，并通过流式细胞术测定结合。

[0054] 图11A-F描绘了总结用肿瘤细胞的9D11 FolR1 TCB a-glyco变体进行T细胞介导的杀伤的图。9D11 FolR1 TCB a-glyco变体用于测试与原来的9D11 FolR1 TCB杀伤相比，SKOV3(图11A-D)，MKN-45(作为FolR1阴性对照)和(图11E-F)HT-29肿瘤细胞的T细胞介导的杀伤。使用24h和48h后的读出LDH释放。

[0055] 图12A-X描绘了总结原代上皮细胞的T细胞介导的杀伤的图。具有非常低水平的FolR1的原代上皮细胞用于测试16D5 FolR1 TCB和9D11 FolR1 TCB的T细胞介导的杀伤，DP47 TCB作为阴性对照，包括HT29细胞作为阳性对照。(图12A-H)在24小时和48小时后测定人视网膜色素(HRP)，人肾皮层(HRC)，人支气管(HB)和HT29细胞的LDH释放。48小时后通过流式细胞术测定(图12I-L)HRP，(图12M-P)HRC，(图12Q-T)HB和(图12U-X)HT29的杀伤时CD4T细胞和CD8T细胞上的CD25和CD69活化标记上调。

[0056] 图13A-C显示了具有16D5的不同TCB形式的比较。在图13A中比较了含有FolR1结合剂16D5的四种不同的TCB形式与HeLa细胞的结合，图14B中，24小时48小时后SKOV3细胞的T细胞介导的杀伤，图14C中，杀伤后48小时在CD4T细胞和CD8T细胞上CD25和CD69活化标记的上调。

[0057] 图14A-C描绘了具有9D11的不同TCB形式的比较。在A)与HeLa细胞的结合，B)在24小时和48小时后SKOV3细胞的T细胞介导的杀伤以及C)杀伤后48小时CD4 T细胞和CD8 T细胞上CD25和CD69活化标记上调中比较了含有FolR1结合剂9D11的三种不同的TCB形式。

[0058] 图15描述了三种不同剂量的FOLR1 TCB在NOG小鼠中的PK-谱。

[0059] 图16说明了使用FOLR1 TCB进行功效研究的实验方案。

[0060] 图17A-B描绘肿瘤生长曲线。(图17A)不同治疗组中肿瘤体积的平均值和SEM。(图17B)所有治疗组中单个小鼠的肿瘤生长。TGI(肿瘤生长抑制)给出了与载体组相比平均肿瘤体积的百分比。

[0061] 图18显示研究终止时的肿瘤重量。

[0062] 图19A-B显示在研究第32天肿瘤浸润T细胞的FACS分析。(图19A)用抗人CD3/CD4/CD8染色并通过流式细胞术进行分析的肿瘤单细胞悬液。(图19B)不同治疗组中每毫克肿瘤组织的T细胞计数的平均值和SEM。

[0063] 图20A-B显示了研究第32天T细胞活化/脱粒和细胞因子分泌的FACS分析。CD4+(图20A)和CD8+(图20B)肿瘤浸润性T细胞为细胞因子,活化和脱粒标记物染色。显示了不同治疗组中每毫克肿瘤组织的T细胞计数的平均值和SEM。

[0064] 图21A-B显示肿瘤裂解百分比。在κλFoLR1 TCB或DP47 TCB存在下将SKOV3细胞与PBMC一起温育。24小时(图21A)和48小时后(图21B),通过测量LDH释放来测定肿瘤细胞的杀伤。

[0065] 图22A-D显示CD4T细胞上的CD25和CD69上调。在κλFoLR1 TCB或DP47 TCB存在下将SKOV3细胞与PBMC一起温育。48小时后,通过流式细胞术测量CD4 T细胞(图22A-B)和CD8 T细胞(图22C-D)上的CD25和CD69上调。

[0066] 图23A-B显示肿瘤裂解百分比。24小时(图23A)和48小时(图23B)的温育(E:T=10:1,效应子人PBMC)后,通过36F2 TCB,Mov19 TCB和21A5 TCB诱导的SKov-3细胞(培养基FolR1)的T细胞杀伤。

[0067] 图24A-C显示了由Hela(高FolR1)(图24A),Skov-3(中FolR1)(图24B)和HT-29(低FolR1)(图24C)人肿瘤细胞(E:T=10:1,效应子人PBMC,温育时间24小时)的36F2 TCB,16D5 TCB,16D5 TCB经典,16D5 TCB 1+1和16D5 TCB HT诱导的T细胞杀伤。DP47 TCB被包括在内作为非结合对照。

[0068] 图25A-C显示在通过36F2 TCB,16D5 TCB和DP47 TC(非结合对照)诱导的Hela细胞(高FolR1)(图25A),SKov-3细胞(中等FolR1)(图25B)和HT-29细胞(低FolR1)(图25C)(E:T=10:1,48小时温育)的T细胞介导的杀伤后,人CD8+(图25A,B)和CD4+(图25C)T细胞上CD25和CD69的上调。

[0069] 图26A-F显示24小时(图26A,C,E)和48小时(图26B,D,F)温育(E:T=10:1,效应子人PBMC)后,人肾皮质上皮细胞(图26A,B),人视网膜色素上皮细胞(图26C,D)和HT-29细胞(图26E,F)的36F2 TCB,16D5 TCB和DP47 TCB诱导的T细胞杀伤。

[0070] 图27描绘了总结了在各种正常和癌细胞系上FolR1结合位点的定量的表。

[0071] 图28A-B显示了16D5 TCB及其相应的CD3去酰胺化变体16D5 TCB N100A和16D5 TCB S100aA和9D11 TCB及其去酰胺化变体9D11 TCB N100A和9D11 TCB S100aA与在Jurkat细胞上表达的人CD3的结合。

[0072] 图29A-B显示了由16D5 TCB及其相应的CD3去酰胺化变体16D5 TCB N100A和16D5 TCB S100aA(图29A)和9D11 TCB及其去酰胺化变体9D11 TCB N100A和9D11 TCB S100aA(图29B)诱导的SKov-3(中等FolR1)人肿瘤细胞的T细胞杀伤(E:T=10:1,效应子人PBMCs,温育时间24小时)。DP47 TCB作为非结合对照包括在内。

[0073] 图30A-B显示由16D5 TCB及其相应的CD3去酰胺化变体16D5 TCB N100A和16D5 TCB S100aA(图30A)和9D11 TCB及其去酰胺化变体9D11 TCB N100A和9D11 TCB S100aA(图30B)诱导的HT-29(低FolR1)人肿瘤细胞的T细胞杀伤(E:T＝10:1,效应子人PBMCs,温育时间24小时)。DP47 TCB作为非结合对照包括在内。

[0074] 图31显示3个鉴定的MUC1特异性结合剂的VH结构域的序列比对。所有三个克隆都是IGHV3-23种系(SEQ ID NO:136)的衍生物。克隆58D6(SEQ ID NO:60)和110A5(SEQ ID NO:64)源自仅在CDR3中随机化的文库,而从在所有3个CDR中随机化的文库中鉴定到克隆106D2(SEQ ID NO:62)。偏离种系序列的CDR1和2中的位置以斜体印刷。

[0075] 图32A-B显示了CLC结合剂的表征结果。(图32A)SPR分析。3个特异性结合MUC1的克隆的基于SPR的动力学分析。平滑线代表数据对1:1交互作用模型的全局拟合。(图32B)动力学和热力学参数的总结。

[0076] 图33描绘了生成的TCB构建体的示意图。CLC TCB构建体由3种不同的免疫球蛋白链组成:1)在Fc部分中含有“孔突变”并含有靶特异性VH结构域的IgG重链;2)由靶特异性VH和CH1结构域,随后是CD3特异性VH结构域和CH1结构域,随后是含有“旋钮”突变的Fc部分组成的Ig链;和3)与MUC1特异性和CD3特异性序列同时退火的共同轻链。

[0077] 图34A-B描述了产生的MUC1特异性TCB的纯化和分析表征(图34A和图34B)。纯化方法涉及亲和步骤(蛋白A),然后进行大小排阻层析法(Superdex 200,GE Healthcare)。通过分析性大小排阻层析(Superdex 200柱)和毛细管电泳分析和表征最终产物。

[0078] 图35描述了TCB形式的MUC1特异性结合剂的SPR分析。显示了不同浓度(见文字)的两种MUC1特异性TCB与MUC1或无关抗原的结合。平滑线代表数据对1:1交互作用模型的全局拟合。

[0079] 图36A-G描绘了仅包含如下所述的具有或不具有Fc部分的Fab片段(CD3和BCMA特异性的)的双特异性二价和三价抗体:(A)Fab BCMA-Fc-Fab CD3;(B)Fab BCMA-Fc-Fab CD3-Fab BCMA;(C)Fab BCMA-Fc-Fab BCMA-Fab CD3;(D)Fc-Fab CD3-Fab BCMA;(E)Fc-Fab BCMA-Fab CD3;(F)Fab CD3-Fab BCMA-Fab BCMA;(G)Fab CD3-Fab BCMA。优选地,Fab CD3和Fab BCMA的LC是相同的(共同LC),以避免LC错配并减少副产物。Fab CD3和Fab BCMA通过柔性接头相互连接。

[0080] 图37描述了通过表面等离振子共振(SPR)检测到的BCMA IgG抗体与TACI受体的结合的缺乏。曲线1对应于参考通道上的信号,曲线2对应于发生结合的通道(结合通道),曲线2-1是扣除的信号(结合通道-参考通道),这意味着这是由于结合事件的信号。SPR结合测定清楚地证明pSCHLI372 IgG不结合人TACI受体。

[0081] 图38A-C示出了BCMA-TCB CLC的生产和纯化。应用于(A)pSCHLI333-TCB CLC,(B)pSCHLI372-TCB CLC,(C)pSCHLI373-TCB CLC的蛋白A(PA)亲和层析和大小排阻层析(SEC)纯化步骤后最终蛋白制剂的CE-SDS图(非还原(顶部)和还原的(底部))。所有三种分子都是如图36B所述的分子形式。

[0082] 图39A-B显示通过流式细胞术,BCMA-TCB CLC抗体在$BCMA^{hi}$-阳性H929细胞上的结合。将BCMA-TCB CLC抗体的荧光强度中值作为抗体浓度(0.12到500nM)的函数作图;(A)H929细胞(A)和MKN45细胞(B)上的pSCHLI372-TCB CLC和pSCHLI373-TCB CLC。DP47-TCB是阴性对照TCB,其浓度低于100nM时不结合BCMA(参见实施例7)。

[0083] 图40A-B显示如通过流式细胞术测量的CD3阳性Jurkat T细胞上BCMA-TCB CLC抗体的结合。BCMA-TCB CLC抗体(pSCHLI372-TCB CLC和pSCHLI373-TCB CLC)与Jurkat T细胞结合的荧光强度中值,并作为抗体浓度的函数作图。在低于100nM的浓度下不结合BCMA阴性和CD3阴性的MKN45细胞。

[0084] 图41显示了通过流式细胞术检测的在H929细胞存在下BCMA-TCB CLC抗体介导的T细胞活化。在温育48小时后$CD4^+$和$CD8^+$T细胞上早期活化标记CD69和晚期活化标记CD25的表达水平。pSCHLI372-TCB CLC和pSCHLI373-TCB CLC抗体在BCMA阳性靶细胞存在下以浓度依赖性和特异性方式诱导CD69和CD25活化标记的上调。E:T比例用作10个PBMC:1个H929细胞;在测量CD69和CD25上调之前将细胞温育48小时。作为阴性对照TCB的DP47-TCB不诱导T细胞活化。代表性的结果来自两次独立实验。

[0085] 图42A-B显示如通过比色LDH释放测定法检测的,BCMA-TCB CLC抗体诱导$BCMA^{hi}$-阳性H929骨髓瘤细胞的T细胞重定向的杀伤。如通过LDH释放测量,BCMA-TCB CLC抗体pSCHLI372-TCB CLC(A,B)和pSCHLI373-TCB CLC(A)诱导$BCMA^{hi}$阳性H929骨髓瘤细胞的浓度依赖性杀伤。作为不与BCMA结合而仅与CD3结合的阴性对照TCB的DP47-TCB不诱导H929细胞杀伤。E:T比例用作10个PBMCs:1个H929细胞;在测量LDH释放前,将细胞温育24小时。代表性的结果来自三次独立实验。

[0086] 图43显示如通过比色LDH释放测定法检测的,BCMA-TCB CLC抗体诱导$BCMA^{med/lo}$-阳性U266骨髓瘤细胞的T细胞重定向杀伤。如通过LDH释放测量,BCMA-TCB CLC抗体pSCHLI372-TCB CLC和pSCHLI373-TCB CLC诱导$BCMA^{med/lo}$-阳性U266骨髓瘤细胞的浓度依赖性杀伤。作为不与BCMA结合而仅与CD3结合的阴性对照TCB的DP47-TCB不诱导H929细胞杀伤。E:T比例用作10个PBMC:1个U266细胞;在测量LDH释放前,将细胞温育24小时。代表性的结果来自两次独立实验。

[0087] 发明详述

[0088] 定义

[0089] 本文中如本领域通常使用的使用术语,除非在下文中另有定义。

[0090] 如本文所用,术语“抗原结合分子”在其最广义上指特异性结合抗原决定簇的分子。抗原结合分子的实例是免疫球蛋白和其衍生物,例如,片段。

[0091] 术语“双特异性”是指抗原结合分子能够特异性结合至少两个不同的抗原决定簇。通常,双特异性抗原结合分子包含两个抗原结合位点,每个抗原结合位点对于不同的抗原决定簇是特异性的。在某些实施方案中,双特异性抗原结合分子能够同时结合两个抗原决定簇,特别是在两个不同细胞上表达的两个抗原决定簇。

[0092] 本文所用的术语“价”表示在抗原结合分子中存在特定数目的抗原结合位点。因此,术语“与抗原的单价结合”表示在抗原结合分子中存在一个(且不超过一个)抗原特异性的抗原结合位点。

[0093] “抗原结合位点”是指提供与抗原相互作用的抗原结合分子的位点,即一个或多个氨基酸残基。例如,抗体的抗原结合位点包含来自互补决定区(CDR)的氨基酸残基。天然免疫球蛋白分子通常具有两个抗原结合位点,Fab分子通常具有单个抗原结合位点。

[0094] 如本文所用,术语“抗原结合部分”是指与抗原决定簇特异性结合的多肽分子。在一个实施方案中,抗原结合部分能够将其连接的实体(例如第二抗原结合部分)导向靶位

点,例如导向具有抗原决定簇的特定类型的肿瘤细胞或肿瘤基质。在另一个实施方案中,抗原结合部分能够通过其靶抗原(例如T细胞受体复合体抗原)活化信号传导。抗原结合部分包括本文进一步定义的抗体及其片段。具体的抗原结合部分包括抗体的抗原结合结构域,其包含抗体重链可变区和抗体轻链可变区。在某些实施方案中,抗原结合部分可以包含如本文进一步限定和本领域已知的抗体恒定区。有用的重链恒定区包括以下五种同种型中的任何一种:α,δ,ε,γ或μ。有用的轻链恒定区包括以下两种同种型中的任一种:κ和λ。

[0095] 如本文所用,术语"抗原决定簇"与"抗原"和"表位"同义,并且是指多肽大分子上的位点(例如氨基酸的连续区段或由不连续氨基酸的不同区域构成的构象构型),抗原结合部分结合所述位点,形成抗原结合部分-抗原复合体。有用的抗原决定簇可以例如在肿瘤细胞表面,病毒感染细胞表面,其他患病细胞表面,免疫细胞表面上,血清中游离存在和/或细胞外基质(ECM)中。称为本文抗原的蛋白质(例如MCSP,FAP,CEA,EGFR,CD33,CD3)可以是来自任何脊椎动物来源的任何天然形式的蛋白质,所述脊椎动物来源包括哺乳动物如灵长类动物(例如人)和啮齿动物(例如小鼠和大鼠),除非另有说明。在一个具体实施方案中,抗原是人蛋白质。在本文中提及特定蛋白质的情况下,该术语包括"全长",未加工的蛋白质以及细胞中加工产生的任何形式的蛋白质。该术语还包括蛋白质的天然存在的变体,例如,剪接变体或等位基因变体。可用作抗原的示例性人蛋白包括但不限于叶酸受体1(FolR1,叶酸受体α(FRA);叶酸结合蛋白(FBP);人FolR1 UniProt号:P15328;小鼠FolR1 UniProt号:P35846;食蟹猴FolR1 UniProt no.:G7PR14),粘蛋白-1(MUC1),和B细胞成熟抗原(BCMA)和CD3,特别是CD3的ε亚基(对于人序列参见UniProt no.P07766(版本130)),NCBI RefSeq no.NP_000724.1;或对于食蟹猴[Macaca fascicularis]序列参见UniProt no.Q95LI5(版本49),NCBI GenBank no.BAB71849.1)。

[0096] 在某些实施方案中,本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子与来自不同物种的活化T细胞抗原或靶抗原之间保守的活化T细胞抗原或靶细胞抗原的表位结合。

[0097] "特异性结合"是指结合对抗原具有选择性,并且可以区别于不需要的或非特异性的相互作用。抗原结合部分结合特异性抗原决定簇的能力可以通过酶联免疫吸附测定(ELISA)或本领域技术人员熟悉的其它技术来测量,例如,表面等离振子共振(SPR)技术(在BIAcore仪器上分析)(Liljeblad et al.,Glyco J 17,323-329(2000))和常规结合测定(Heeley,Endocr Res 28,217-229(2002))。在一个实施方案中,抗原结合部分与不相关蛋白的结合程度小于例如通过SPR测量的抗原结合部分与抗原的结合的约10%。在某些实施方案中,结合抗原的抗原结合部分或包含该抗原结合部分的抗原结合分子具有≤1μM,≤100nM,≤10nM,≤1nM,≤0.1nM,≤0.01nM,或≤0.001nM的解离常数(K_D)(例如10^{-8}M或更小,例如10^{-8}M到10^{-13}M,例如10^{-9}M到10^{-13}M)。

[0098] "亲和性"是指分子(例如受体)的单一结合位点与其结合配偶体(例如配体)之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另有说明,如本文所用,"结合亲和力"是指反映结合对的成员(例如抗原结合部分和抗原,或受体及其配体)之间的1:1相互作用的固有结合亲和力。分子X对其配偶体Y的亲和力通常可以通过解离常数(K_D)来表示,解离常数(K_D)是解离和结合速率常数的比率(分别为koff和kon)。因此,只要速率常数的比率保持相同,等效亲和力可以包括不同的速率常数。可以通过本领域已知的成熟方法(包括本文所述的方法)测量亲和力。用于测量亲和力的特定方法是表面等离振子共振(SPR)。

[0099] “减少的结合”,例如减少的与Fc受体的结合,是指例如通过SPR测量的对相应的相互作用的亲和力减少。为了清楚起见,该术语还包括将亲和力降低至零(或低于分析方法的检测限),即完全消除相互作用。相反,“增加的结合”是指相应相互作用的结合亲和力的增加。

[0100] 本文所用的“活化T细胞抗原”是指在T淋巴细胞,特别是细胞毒性T淋巴细胞的表面上表达的抗原决定簇,其能够在与抗原结合分子相互作用时诱导T细胞活化。具体地,抗原结合分子与活化T细胞抗原的相互作用可以通过触发T细胞受体复合体的信号级联来诱导T细胞活化。在一个具体实施方案中,活化T细胞抗原是CD3。

[0101] 本文所用的“T细胞活化”是指T淋巴细胞,特别是细胞毒性T淋巴细胞的一种或多种细胞应答,其选自:增殖,分化,细胞因子分泌,细胞毒性效应分子释放,细胞毒性活性和活化标记物的表达。本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子能够诱导T细胞活化。用于测量T细胞活化的合适的测定法是本文所述的领域中已知的。

[0102] 本文所用的“靶细胞抗原”是指存在于靶细胞表面的抗原决定簇,例如肿瘤如癌细胞或肿瘤基质中的细胞。

[0103] 如本文所用,关于抗原结合部分等,术语“第一”和“第二”用于在多于一种每种类型的部分的情况下方便区分。这些术语的使用并不旨在赋予T细胞活化双特异性抗原结合分子的特定顺序或取向,除非明确如此陈述。

[0104] 本文所用的术语“BCMA”涉及人B细胞成熟靶,也称为BCMA;TR17_HUMAN,TNFRSF17(UniProt Q02223),其是在分化的浆细胞中优先表达的肿瘤坏死受体超家族的成员。BCMA的细胞外结构域由根据UniProt的氨基酸1-54(或5-51)组成。本文所用的术语“针对BCMA的抗体,抗BCMA抗体”是指与BCMA特异性结合的抗体。

[0105] 本文所用的术语“CD3ε或CD3”涉及UniProt P07766(CD3E_HUMAN)下描述的人CD3ε。术语“针对CD3的抗体,抗CD3抗体”涉及与CD3ε结合的抗体。

[0106] “Fab分子”是指由免疫球蛋白的重链的VH和CH1结构域(“Fab重链”)和轻链的VL和CL结构域(“Fab轻链”)组成的蛋白质。术语“具有相同VLCL轻链的Fab分子”是指共享一个轻链但仍具有单独特异性的结合剂。本发明的T细胞活化双特异性分子包含至少两个具有相同VLCL轻链的Fab分子。相应的重链被重塑并分别赋予对T细胞活化双特异性抗原和靶细胞抗原的特异性结合。

[0107] “融合的”是指组分(例如Fab分子和Fc结构域亚基)通过肽键直接或通过一个或多个肽接头连接。

[0108] 本文所用的术语“共同轻链”是指在双特异性或多特异性分子内轻链与多于一个重链或其片段配对而形成至少第一和第二抗原结合位点,例如Fab,每个对不同的抗原特异。例如,共同轻链与抗原结合分子内第一重链或其片段配对以形成对肿瘤抗原特异性的第一结合位点,以及共同轻链的另一拷贝与抗原结合分子内的第二重链或其片段配对而形成对T细胞活化抗原(例如CD3)特异的第二结合位点。

[0109] 术语“免疫球蛋白分子”是指具有天然存在抗体结构的蛋白质。例如,IgG类的免疫球蛋白是约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白,由二硫键结合的两条轻链和两条重链组成。从N到C末端,每个重链具有可变区(VH),也称为可变重结构域或重链可变结构域,随后是三个恒定结构域(CH1,CH2和CH3),也称重链恒定区。类似地,从N到C末端,每个轻链具有可变

区(VL),也称为可变轻结构域或轻链可变结构域,随后是恒定轻(CL)结构域,也称为轻链恒定区。免疫球蛋白的重链可以分配为五种类型之一,称为α(IgA),δ(IgD),ε(IgE),γ(IgG),或μ(IgM),其中一些可以进一步分为亚型,例如γ_1(IgG_1),γ_2(IgG_2),γ_3(IgG_3),γ_4(IgG_4),α_1(IgA_1)和α_2(IgA_2)。基于其恒定结构域的氨基酸序列,免疫球蛋白的轻链可以分配为两种类型之一,称为κ和λ。免疫球蛋白基本上由通过免疫球蛋白铰链区连接的两个Fab分子和Fc结构域组成。

[0110] 本文中的术语"抗体"以最广泛的含义使用,并涵盖各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体,多克隆抗体和抗体片段,只要它们表现出所需的抗原结合活性即可。

[0111] "抗体片段"是指除完整抗体之外的分子,其包含完整抗体的一部分,该部分与完整抗体结合的抗原结合。抗体片段的实例包括但不限于Fv,Fab,Fab',Fab'-SH,F(ab')$_2$,双抗体,线性抗体,单链抗体分子(例如scFv)和单结构域抗体。关于某些抗体片段的综述,参见Hudson et al.,Nat Med 9,129-134(2003)。有关scFv片段的综述,请参见Plückthun,in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,vol.113,Rosenburg and Moore eds.,Springer-Verlag,New York,pp.269-315(1994);另见WO 93/16185;和美国专利号5,571,894和5,587,458。关于包含补救受体结合表位残基并具有增加的体内半寿期的Fab和F(ab')$_2$片段的讨论,参见美国专利号5,869,046。双抗体是具有可能是二价或双特异性的两个抗原结合位点的抗体片段。参见例如EP 404,097;WO 1993/01161;Hudson et al.,Nat Med 9,129-134(2003);和Hollinger et al.,Proc Natl Acad Sci USA 90,6444-6448(1993)。Hudson et al.,Nat Med 9,129-134(2003)中也描述了三抗体和四抗体。单结构域抗体是包含抗体的全部或部分重链可变结构域或全部或部分抗体轻链可变结构域的抗体片段。在某些实施方案中,单结构域抗体是人单结构域抗体(Domantis,Inc.,Waltham,MA;参见例如美国专利号6,248,516B1)。抗体片段可以通过各种技术制备,包括但不限于完整抗体的蛋白水解消化以及重组宿主细胞(例如大肠杆菌或噬菌体)产生,如本文所述。

[0112] 术语"抗原结合结构域"是指包含与抗原的部分或全部特异性结合并与其互补的区域的抗体部分。抗原结合结构域可以由例如一个或多个抗体可变结构域(也称为抗体可变区)提供。特别地,抗原结合结构域包含抗体轻链可变区(VL)和抗体重链可变区(VH)。

[0113] 术语"可变区"或"可变结构域"是指涉及抗体与抗原结合的抗体重链或轻链的结构域。天然抗体的重链和轻链(分别为VH和VL)的可变结构域通常具有相似的结构,每个结构域包含四个保守构架区(FR)和三个高变区(HVR)。参见例如Kindt et al.,Kuby Immunology,6th ed.,W.H.Freeman and Co.,page 91(2007)。单个VH或VL结构域可足以赋予抗原结合特异性。

[0114] 如本文所用,术语"高变区"或"HVR"是指抗体可变结构域的每个区域,其在序列中是高变的,和/或形成结构上限定的环("高变环")。通常,天然四链抗体包含六个HVR;VH中三个(H1,H2,H3),VL中三个(L1,L2,L3)。HVR通常包含来自高变环和/或互补决定区(CDR)的氨基酸残基,后者具有最高的序列变异性和/或参与抗原识别。除了VH中的CDR1之外,CDR通常包含形成高变环的氨基酸残基。高变区(HVR)也被称为"互补决定区"(CDR),并且这些术语在本文可互换地用于指形成抗原结合区的可变区的部分。Kabat et al.,U.S.Dept.of Health and Human Services,Sequences of Proteins of Immunological Interest(1983)和Chothia et al.,J Mol Biol 196:901-917(1987)中描述了该特定区域,其中当

相互比较时，定义包括氨基酸残基的重叠或子集。然而，应用任一定义来指抗体的CDR或其变体时，意图在本文定义和使用的术语的范围内。作为比较，在下述表A中列出了包含上述引用的各参考文献中定义的CDR的合适的氨基酸残基。涵盖特定CDR的确切残基数将根据CDR的序列和大小而变化。给定抗体的可变区氨基酸序列时，本领域技术人员可以常规地确定哪些残基包含特定CDR。

[0115] 表A.CDR定义[1]

[0116]

CDR	Kabat	Chothia	AbM[2]
V_H CDR1	31-35	26-32	26-35
V_H CDR2	50-65	52-58	50-58
V_H CDR3	95-102	95-102	95-102
V_L CDR1	24-34	26-32	24-34
V_L CDR2	50-56	50-52	50-56
V_L CDR3	89-97	91-96	89-97

[0117] [1]表A中所有CDR定义的编号根据Kabat等人提出的编号惯例(见下文)。

[0118] [2]表A中使用的具有小写“b”的“AbM”是指由Oxford Molecular的“AbM”抗体建模软件定义的CDR。

[0119] Kabat等人还定义了可应用于任何抗体的可变区序列的编号系统。本领域普通技术人员可以将这个“Kabat编号”系统明确地分配给任何可变区序列，而不依赖于序列本身以外的任何实验数据。如本文所用，“Kabat编号”是指由Kabat et al.,U.S.Dept.of Health and Human Services,"Sequence of Proteins of Immunological Interest"(1983)提出的编号系统。除非另有说明，抗体可变区中特定氨基酸残基位置编号的提及是根据Kabat编号系统。

[0120] 序列表的多肽序列不是根据Kabat编号系统编号的。然而，本领域技术人员能够将序列表的序列编号转换为Kabat编号。

[0121] “构架”或“FR”是指除高变区(HVR)残基外的可变结构域残基。可变结构域的FR通常由四个FR结构域组成:FR1,FR2,FR3和FR4。因此，HVR和FR序列通常以VH(或VL)中以下列顺序出现:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

[0122] 抗体或免疫球蛋白的“类别”是指其重链所具有的恒定结构域或恒定区的类型。存在五种主要类别的抗体:IgA,IgD,IgE,IgG和IgM,并且其中几种可进一步分为亚类(同种型)，例如IgG_1,IgG_2,IgG_3,IgG_4,IgA_1,和IgA_2。对应于不同类别的免疫球蛋白的重链恒定结构域分别称为α,δ,ε,γ和μ。

[0123] 本文中术语“Fc结构域”或“Fc区”用于定义含有至少一部分恒定区的免疫球蛋白重链的C-末端区。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。虽然IgG重链的Fc区的边界可能略有变化，但人IgG重链Fc区通常被定义为从Cys226或从Pro230延伸到重链的羧基末端。然而，Fc区的C末端赖氨酸(Lys447)可能存在或不存在。除非另有说明，Fc区或恒定区中氨基酸残基的编号是根据EU编号系统，也称为EU指数，如Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest,5th Ed.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD,1991中所述。本文所用的Fc结构域的“亚基”是指形成二聚Fc结构域的两个多肽之一，即包含免疫球蛋白重链的C末端恒定区的多肽，其能够稳

定的自身结合。例如,IgG Fc结构域的亚基包含IgG CH2和IgG CH3恒定结构域。

[0124] “促进Fc结构域的第一个和第二个亚基的结合的修饰”是肽骨架的操作或Fc结构域亚基的翻译后修饰,其减少或阻止包含Fc结构域亚基的多肽与相同的多肽结合以形成同二聚体。本文所用的促进结合的修饰特别包括对期望结合的两个Fc结构域亚基(即,Fc结构域的第一和第二亚基)中的每一个进行单独的修饰,其中所述修饰彼此互补以促进两个Fc结构域亚基的结合。例如,促进结合的修饰可以改变一个或两个Fc结构域亚基的结构或电荷,以使其结合分别在空间上或静电上是有利的。因此,(异)二聚化发生在包含第一Fc结构域亚基的多肽和包含第二Fc结构域亚基的多肽之间,在与每个亚基(例如抗原结合部分)融合的其他组分不相同的意义上,所述多肽可能是不相同的。在一些实施方案中,促进结合的修饰包括Fc结构域中的氨基酸突变,特别是氨基酸取代。在一个具体实施方案中,促进结合的修饰包括在Fc结构域的两个亚基的每个中的单独的氨基酸突变,特别是氨基酸取代。

[0125] 术语“效应子功能”是指归因于抗体的Fc区的那些生物活性,其随抗体同种型而变化。抗体效应子功能的实例包括:C1q结合和补体依赖性细胞毒性(CDC),Fc受体结合,抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC),抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP),细胞因子分泌,通过抗原呈递细胞的免疫复合体介导的抗原摄取,细胞表面受体(例如B细胞受体)的下调和B细胞活化。

[0126] 如本文所用,术语“工程化,工程化的”被认为包括肽骨架的任何操作或天然存在或重组多肽或其片段的翻译后修饰。工程化包括氨基酸序列,糖基化模式或单个氨基酸的侧链基团的修饰,以及这些方法的组合。

[0127] 本文所用的术语“氨基酸突变”意在包括氨基酸取代,缺失,插入和修饰。只要最终构建体具有所需的特征,例如与Fc受体的结合减少,或与另一个肽的增加的结合,就可以进行取代,缺失,插入和修饰的任何组合以达到最终构建体。氨基酸序列缺失和插入包括氨基和/或羧基末端缺失和氨基酸的插入。特定的氨基酸突变是氨基酸取代。为了改变例如Fc区的结合特征,特别优选非保守氨基酸取代,即,将一个氨基酸用另一具有不同结构和/或化学性质的氨基酸取代。氨基酸取代包括通过非天然存在的氨基酸或二十种标准氨基酸的天然存在的氨基酸衍生物(例如4-羟基脯氨酸,3-甲基组氨酸,鸟氨酸,高丝氨酸,5-羟基赖氨酸)的替换。可以使用本领域公知的遗传或化学方法产生氨基酸突变。遗传方法可以包括定点诱变,PCR,基因合成等。预期通过除基因工程以外的方法(如化学修饰)改变氨基酸的侧链基团的方法也是有用的。本文可以使用多种设计来表示相同的氨基酸突变。例如,将Fc结构域329位的脯氨酸取代为甘氨酸可以表示为329G,G329,G_{329},P329G,或Pro329Gly。

[0128] 如本文所用,术语“多肽”是指由通过酰胺键(也称为肽键)线性连接的单体(氨基酸)组成的分子。术语“多肽”是指两个或多个氨基酸的任何链,并不指特定长度的产物。因此,“多肽”的定义中包括肽,二肽,三肽,寡肽,“蛋白质”,“氨基酸链”或用于指两个或更多个氨基酸的链的任何其它术语,可以使用术语“多肽”代替这些术语中的任何一个,也可以互换使用。术语“多肽”还旨在表示多肽的表达后修饰的产物,包括但不限于糖基化,乙酰化,磷酸化,酰胺化,通过已知的保护/封闭基团的衍生化,蛋白水解切割或通过非天然发生的氨基酸的修饰。多肽可以衍生自天然生物来源或通过重组技术产生,但不一定从指定的核酸序列翻译。它可以以任何方式产生,包括通过化学合成。本发明的多肽可以是大约3或更多,5个或更多,10个或更多,20个或更多,25个或更多,50个或更多,75个或更多,100个或

更多,200个或更多,500个或更多,1,000个或更多个,或2,000个或更多个氨基酸的大小。多肽可以具有限定的三维结构,尽管它们不一定具有这样的结构。具有限定的三维结构的多肽被称为折叠的,并且不具有限定的三维结构而是可以采用大量不同的构象的多肽被称为解折叠的。

[0129] “分离的”多肽或其变体或衍生物是指不在其天然环境中的多肽。不需要特定的纯化水平。例如,分离的多肽可以从其天然或自然环境中除去。为了本发明的目的,重组产生的多肽和在宿主细胞中表达的蛋白质被认为是分离的,已经通过任何合适的技术被分离,分级分离或部分或基本上纯化的天然或重组多肽也被认为是分离的。

[0130] 关于参考多肽序列的“百分比(%)氨基酸序列同一性”被定义为在比对序列和如果需要引入空位以达到最大百分比序列同一性,并且不考虑作为序列同一性的一部分的任何保守取代之后,候选序列中与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。用于确定氨基酸序列同一性百分比的目的的比对可以以本领域技术范围内的多种方式来实现例如,使用公众可用的计算机软件诸如BLAST,BLAST-2,ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可以确定用于比对序列的适当参数,包括在被比较的序列全长上实现最大比对所需的任何算法。然而,为了本文的目的,%氨基酸序列同一性值是使用序列比较计算机程序ALIGN-2产生的。ALIGN-2序列比较计算机程序由Genentech,Inc.编写,源代码已经在华盛顿特区20559号的美国版权局提交了用户文档,以美国版权注册号TXU510087注册。ALIGN-2程序可从加利福尼亚州南旧金山的Genentech公司公开获得,或者可以从源代码编译。ALIGN-2程序应编译为在UNIX操作系统上使用,包括数字UNIX V4.0D。所有序列比较参数由ALIGN-2程序设置,并且不改变。在使用ALIGN-2用于氨基酸序列比较的情况下,给定的氨基酸序列A与或针对给定的氨基酸序列B的%氨基酸序列同一性(或者备选地表述为与或针对给定氨基酸序列B具有或包含某一%氨基酸序列同一性的给定氨基酸序列A)计算如下:

[0131] 100乘以分数X/Y

[0132] 其中X是通过序列比对程序ALIGN-2在该程序的A和B的比对中打分为相同匹配的氨基酸残基的数目,并且其中Y是B中氨基酸残基的总数。应当理解,氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度时,A至B的%氨基酸序列同一性将不等于B与A的%氨基酸序列同一性。除非另有说明,否则使用ALIGN-2计算机程序如前一段所述获得本文使用的全部%氨基酸序列同一性值。

[0133] 术语“多核苷酸”是指分离的核酸分子或构建体,例如,信使RNA(mRNA),病毒衍生的RNA或质粒DNA(pDNA)。多核苷酸可以包含常规磷酸二酯键或非常规键(例如酰胺键,例如在肽核酸(PNA)中发现的)。术语“核酸分子”是指存在于多核苷酸中的任何一个或多个核酸片段,例如DNA或RNA片段。

[0134] “分离的”核酸分子或多核苷酸意指从其天然环境中去除的核酸分子,DNA或RNA。例如,为了本发明的目的,编码载体中所含多肽的重组多核苷酸被认为是分离的。分离的多核苷酸的其它实例包括维持在异源宿主细胞中的重组多核苷酸或溶液中纯化(部分或基本上)的多核苷酸。分离的多核苷酸包括通常包含多核苷酸分子的细胞中所含的多核苷酸分子,但多核苷酸分子在染色体外存在或在与其天然染色体位置不同的染色体位置存在。分离的RNA分子包括本发明的体内或体外RNA转录物,以及正链和负链形式以及双链形式。根

据本发明的分离的多核苷酸或核酸还包括合成产生的这样的分子。此外，多核苷酸或核酸可以是或可以包括调节元件，例如启动子，核糖体结合位点或转录终止子。

[0135] 通过具有与本发明的参考核苷酸序列至少95％“同一”的核苷酸序列的核酸或多核苷酸，多核苷酸的核苷酸序列旨在与参考序列相同，只是多核苷酸序列可以包括参考核苷酸序列每100个核苷酸多达5个点突变。换句话说，为了获得具有与参考核苷酸序列至少95％同一性的核苷酸序列的多核苷酸，参考序列中多达5％的核苷酸可以被缺失或被另外的核苷酸取代或参考序列中总核苷酸的多达5％的多个核苷酸可插入参考序列。参考序列的这些改变可以发生在参考核苷酸序列的5’或3’末端位置或这些末端位置之间的任何位置，分别在参考序列的残基中或参考序列中的一个或多个连续基团中散布。实际上，任何特定的多核苷酸序列是否与本发明的核苷酸序列有至少80％，85％，90％，95％，96％，97％，98％或99％同一性，可以常规地使用已知的计算机程序，例如上面针对多肽(例如ALIGN-2)所讨论的计算机程序确定。

[0136] 术语“表达盒”是指重组或合成产生的多核苷酸，其具有允许靶细胞中特定核酸转录的一系列特定核酸元件。重组表达盒可以掺入质粒，染色体，线粒体DNA，质体DNA，病毒或核酸片段中。通常，表达载体的重组表达盒部分包括要转录的核酸序列和启动子等。在某些实施方案中，本发明的表达盒包含编码本发明的双特异性抗原结合分子或其片段的多核苷酸序列。

[0137] 术语“载体”或“表达载体”与“表达构建体”同义，并且是指用于引入和指导其在靶细胞中有效结合的特定基因的表达的DNA分子。该术语包括作为自身复制核酸结构的载体以及掺入其已被引入其中的宿主细胞的基因组中的载体。本发明的表达载体包含表达盒。表达载体允许转录大量稳定的mRNA。一旦表达载体在靶细胞内，由该基因编码的核糖核酸分子或蛋白质由细胞转录和/或翻译机制产生。在一个实施方案中，本发明的表达载体包含表达盒，其包含编码本发明的双特异性抗原结合分子或其片段的多核苷酸序列。

[0138] 术语“宿主细胞”，“宿主细胞系”和“宿主细胞培养物”可互换使用，并且是指引入了外源核酸的细胞，包括这些细胞的后代。宿主细胞包括“转化体”和“转化细胞”，其包括原代转化细胞和从其衍生的后代，而不考虑传代次数。后代的核酸含量与亲本细胞可能不完全相同，而是可能含有突变。在本文中包括具有与在原始转化细胞中筛选或选择的相同功能或生物活性的突变后代。宿主细胞是可用于产生本发明的双特异性抗原结合分子的任何类型的细胞系统。宿主细胞包括培养的细胞，例如哺乳动物培养的细胞，例如CHO细胞，BHK细胞，NS0细胞，SP2/0细胞，YO骨髓瘤细胞，P3X63小鼠骨髓瘤细胞，PER细胞，PER.C6细胞或杂交瘤细胞，酵母细胞，昆虫细胞和植物细胞，仅列举少数，还包括转基因动物，转基因植物或培养的植物或动物组织内的细胞。

[0139] “活化Fc受体”是Fc受体，其被抗体的Fc结构域衔接后，引发刺激携带受体的细胞进行效应子功能的信号事件。人活化Fc受体包括FcγRIIIa(CD16a)，FcγRI(CD64)，FcγRIIa(CD32)和FcαRI(CD89)。

[0140] 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)是导致免疫效应细胞裂解抗体包被的靶细胞的免疫机制。靶细胞是包含Fc区的抗体或其衍生物特异性结合的细胞，通常通过Fc区N末端的蛋白质部分进行所述特异性结合。如本文所用，术语“减少的ADCC”定义为在给定时间内，在靶细胞周围的培养基中给定的抗体浓度下，通过上面定义的ADCC的机制裂解的靶

细胞的数量的减少，以及/或通过ADCC机制，在给定时间内实现给定数目的靶细胞的裂解所需的靶细胞周围的培养基中的抗体浓度的增加。ADCC的减少是相对于使用相同标准生产，纯化，配制和储存方法(本领域技术人员已知的)，相同类型的宿主细胞产生的相同的但是没有被工程化的抗体介导的ADCC。例如，由在Fc结构域中包含减少ADCC的氨基酸取代的抗体介导的ADCC的减少是相对于在Fc结构域中没有这种氨基酸取代的相同抗体介导的ADCC。用于测量ADCC的合适测定法是本领域公知的(参见例如PCT公开号WO 2006/082515或PCT专利申请号PCT/EP2012/055393)。

[0141] 活性剂的“有效量”是指导致其施用的细胞或组织中的生理变化所必需的量。

[0142] 活性剂例如，药物组合物的“治疗有效量”是指在实现希望的治疗或预防结果必要的剂量和时间段内有效地的量。治疗有效量的活性剂例如消除，减少，延迟，最小化或预防疾病的不利影响。

[0143] “个体”或“受试者”是哺乳动物。哺乳动物包括但不限于驯养的动物(例如奶牛，绵羊，猫，狗和马)，灵长类动物(例如人类和非人类灵长类动物如猴子)，兔子和啮齿动物(例如小鼠和大鼠)。特别地，个人或受试者是人类。

[0144] 术语“药物组合物”是指如此形式的制剂，其以允许其中包含的活性成分的生物活性有效，并且不含有对于受试者具有不可接受的毒性的另外的组分，所述制剂制剂将会施用于所述受试者。

[0145] “药学上可接受的载体”是指药物组合物中对受试者无毒的除活性成分以外的成分。药学上可接受的载体包括但不限于缓冲剂，赋形剂，稳定剂或防腐剂。

[0146] 如本文所用，“治疗”(及其语法变型例如“治疗”或“治疗”)是指试图改变被治疗的个体中疾病的自然过程的临床干预，并且可以在预防或在临床病理过程中进行。治疗的期望效果包括但不限于预防疾病的发生或复发，症状的减轻，疾病的任何直接或间接的病理后果的减轻，预防转移，降低疾病进展速度，改善或缓解疾病状态，缓解或改善预后。在一些实施方案中，本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子用于延缓疾病的发展或减缓疾病进展。

[0147] 术语“包装插页”用于指通常包括在治疗产品的商业包装中的说明书，其包含关于使用这种治疗产品的适应症，用法，剂量，给药，组合疗法，禁忌症和/或警告的信息。

具体实施方式

[0148] 本发明提供设计用于T细胞活化和重新定向的双特异性抗原结合分子，其组合了良好的功效和生产性以及制备和使用它们的方法。特别地，本发明涉及双特异性分子，其中至少两个结合部分具有相同的轻链，和在一些实施方案中，相应的重建重链，其分别赋予对T细胞活化双特异性抗原和靶细胞抗原的特异性结合。使用这种所谓的“共同轻链”原理，即组合共享一个轻链但仍具有单独特异性的两种结合剂防止了轻链错配。因此，在生产过程中，副产物较少，有助于T细胞活化双特异性抗原结合分子的均匀制备。

[0149] 本发明特别涉及预定义的稀有轻链，其显著有助于与不同结合配偶体(例如重链和其片段)的抗原结合和异源多聚体配对。因此，这种共同的轻链适合用于可以制备新的双特异性或多特异性抗原结合分子的文库中。有利地，与本文公开的抗原结合分子和方法有关的共同轻链可用于形成可用于T细胞活化的抗原结合分子。本领域技术人员可以认识到

具有这样的轻链的有利效率，其可以在T细胞活化抗原结合部分和靶抗原结合部分两者中起作用。这允许有效地产生包含T细胞活化组分和靶抗原结合组分的T细胞活化双特异性抗原结合分子。在一个具体实施方案中，共同轻链为λ恒定轻链结构域。在一个具体的实施方案中，共同轻链是人或人源化的λ轻链。在一个具体实施方案中，共同轻链是罕见的人λ7家族轻链。使用λ，特别是罕见的λ7家族的轻链是罕见的方法，预期会降低鉴定合适的重链结合配偶体以产生特异于各种靶标的抗原结合分子的可能性。因此，在本文公开的发明人的工作之前，还不知道可以针对各种不同的不相关的靶抗原(例如FolR1，MUC1和BCMA)开发具有合适性质的λ7轻链。还不知道可以开发λ轻链以产生稳定的，功能性的高亲和性结合剂，以改善具有CD3特异性和靶抗原特异性的T细胞活化双特异性抗原结合分子的产生，其中靶抗原是不相关的，例如，FolR1，MUC1和BCMA。在一个实施方案中，如下所述，这种共同的轻链可用于构建基于特异性CD3结合剂而不是种系抗体的共同轻链(CLC)文库，以产生对结合剂有贡献的特异性CD3结合剂。这种方法的优点在于其允许维持先前鉴定和验证的CD3结合剂，使得基于重链仅必须鉴定T细胞活化双特异性抗原结合分子的靶抗原结合部分的新靶抗原结合剂。这允许模块方法产生具有相同或高度同源的链的不同T细胞活化双特异性抗原结合分子。虽然轻链在给定的T细胞活化抗原结合分子内是相同的，但是不同T细胞活化双特异性抗原结合分子的轻链可以是相同的或高度同源的。“高度同源”是指由该模块方法产生的不同T细胞活化双特异性抗原结合分子的轻链包含至少约95％，96％，97％，98％或99％同一性的氨基酸序列。优选地，本发明的高度同源的轻链具有相同的可变轻链区，并且仅在其恒定区域上不同。例如，在一些实施方案中，氨基酸变异局限于接头区域。在一些实施方案中，共同轻链包含κ恒定的轻链结构域。

[0150] 除了上述优点之外，如上所述，由于在T细胞活化双特异性抗原结合分子的抗原结合部分内使用的轻链是相同的，因此增强了使用该方法的正确配对的异源多聚体分子的产量。换句话说，使用共同的轻链，促进了这些分子的生产，因为轻链与不正确的重链的任何错配被消除。因此，促进了高纯度T细胞活化双特异性抗原结合分子种类的分离。在一个具体实施方案中，T细胞活化双特异性抗原结合分子使用Fab作为构件。与其他形式相比，使用Fab片段作为构件而不是例如使用scFv片段导致更高的热稳定性和缺少scFv聚集和分子间scFv形成。

[0151] 在本文所述的发明人的工作之前，还不知道可以产生共同的轻链，其不仅可以用作双特异性或多特异性分子中的共同轻链，而且还支持T细胞活化双特异性抗原结合分子的T细胞活化的功能性质。此外，在本文所述的本发明人的工作之前，还不知道可以产生显著促进T细胞活化双特异性抗原结合分子内的抗原结合部分的抗原结合特性的共同轻链。确定的策略是鉴定有助于大多数结合特性(例如强度和特异性)的重链或其片段。根据本发明，共同轻链显著有助于结合特性。

[0152] 因此，在第一方面，本发明提供了包含第一和第二抗原结合部分的T细胞活化双特异性抗原结合分子，其中第一抗原结合部分包含第一轻链，并且其中第一抗原结合部分能够特异性结合活化的T细胞抗原，其中所述第二抗原结合部分包含第二轻链，并且其中所述第二抗原结合部分能够特异性结合靶细胞抗原，其中所述第一和第二轻链的氨基酸序列是相同的。在一个实施方案中，第一抗原结合部分是Fab。在一个实施方案中，第二抗原结合部分是Fab。一方面，本发明提供了包含第一和第二抗原结合部分的T细胞活化双特异性抗原

结合分子,其中之一是能够与活化T细胞抗原特异性结合的Fab分子,另一个是能够与靶细胞抗原特异性结合的Fab分子,其中第一和第二Fab分子具有相同的轻链(可变轻链和恒定轻链区,VLCL)。在一个实施方案中,轻链(VLCL)包含SEQ ID NO:32,SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34的轻链CDR。在一个实施方案中,所述相同的轻链(VLCL)包含SEQ ID NO:35。

[0153] T细胞活化双特异性抗原结合分子形式

[0154] T细胞活化双特异性抗原结合分子的组分可以以各种构型彼此融合。示例性构型包括但不限于图1A-D所示的构型。

[0155] 在一些实施方案中,所述T细胞活化双特异性抗原结合分子还包含由能够稳定缔合的第一和第二亚基组成的Fc结构域。描述了包含Fc结构域的T细胞活化双特异性抗原结合分子的示例性实施方案。所有这些T细胞活化双特异性抗原结合分子包含具有相同轻链(VLCL),并且具有赋予两种不同抗原特异性的不同重链(VHCL)的至少两个Fab片段,即一个Fab片段能够特异性结合于T细胞活化抗原并且另一个Fab片段能够特异性结合靶细胞抗原。

[0156] 在一些实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子的第一和第二抗原结合部分任选地经由肽接头彼此融合。在一个这样的实施方案中,第二抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到第一抗原结合部分的Fab重链的N末端。在另一个这样的实施方案中,第一抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到第二抗原结合部分的Fab重链的N末端。在另一个这样的实施方案中,第二抗原结合部分在Fab轻链的C末端融合到第一抗原结合部分的Fab轻链的N末端。在又一个这样的实施方案中,第一抗原结合部分在Fab轻链的C末端融合到第二抗原结合部分的Fab轻链的N末端。

[0157] 在一个实施方案中,第二抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的第一或第二亚基的N末端。

[0158] 在特定的这样的实施方案中,第一抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到第二抗原结合部分的Fab重链的N末端。在特定的这种实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子基本上由包含相同(VLCL)轻链的第一和第二抗原结合部分,由第一和第二亚基组成的Fc结构域,以及任选的一个或更多的肽接头组成,其中第一抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到第二抗原结合部分的Fab重链的N末端,并且第二抗原结合部分在Fab重链的C-末端融合到Fc结构域的第一个或第二个亚基的N末端。

[0159] 在另一种这样的实施方案中,第一抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的第一或第二亚基的N末端。在特定的这样的实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子基本上由包含相同(VLCL)轻链的第一和第二抗原结合部分,由第一和第二亚基组成的Fc结构域,以及任选地一个或多个肽接头组成,其中第一和第二抗原结合部分各自在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的一个亚基的N末端。

[0160] 在另一个这样的实施方案中,第二抗原结合部分在Fab轻链的C末端融合到第一抗原结合部分的Fab轻链的N末端。在特定的这样的实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子基本上由包含相同(VLCL)轻链的第一和第二抗原结合部分,由第一和第二亚基组成的Fc结构域,以及任选地一个或多个肽接头组成,其中第一抗原结合部分在Fab轻链的N末端融合到第二抗原结合部分的Fab轻链的C末端,并且第二抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的第一个或第二个亚基的N末端。

[0161] 在其他实施方案中，第一抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的第一或第二亚基的N末端。

[0162] 在特定的这种实施方案中，第二抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到第一抗原结合部分的Fab重链的N末端。在特定的这样的实施方案中，T细胞活化双特异性抗原结合分子基本上由包含相同(VLCL)轻链的第一和第二抗原结合部分，由第一和第二亚基组成的Fc结构域，以及任选地一个或多个肽接头组成，其中第二抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到第一抗原结合部分的Fab重链的N末端，并且第一抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的第一个或第二个亚基的N末端。

[0163] 特别是在这些实施方案中，第一抗原结合部分能够与活化T细胞抗原特异性结合。在其它实施方案中，第一抗原结合部分能够特异性结合靶细胞抗原。

[0164] 抗原结合部分可以直接或通过肽接头与Fc结构域融合或彼此融合，所述肽接头包含一个或多个氨基酸，通常约2-20个氨基酸。肽接头是本领域已知的并且在本文描述。合适的非免疫原性肽接头包括例如$(G_4S)_n$(SEQ ID NO:41)，$(SG_4)_n$(SEQ ID NO:42)，$(G_4S)_n$(SEQ ID NO:41)or $G_4(SG_4)_n$(SEQ ID NO:43)肽接头。“n”通常为1至10之间，通常为2至4之间。用于将第一和第二抗原结合部分的Fab轻链彼此融合的特别合适的肽接头是$(G_4S)_2$(SEQ ID NO:44)。另外，接头可以包含免疫球蛋白铰链区(的一部分)。特别是当抗原结合部分融合到Fc结构域亚基的N末端时，其可以通过免疫球蛋白铰链区或其部分，用或不用另外的肽接头融合。

[0165] 具有能够与靶细胞抗原特异性结合的单个抗原结合部分的T细胞活化双特异性抗原结合分子是有用的，特别是在高亲和力抗原结合部分结合后期望靶细胞抗原内化的情况下。在这种情况下，多于一种对靶细胞抗原特异性的抗原结合部分的存在可以增强靶细胞抗原的内化，从而降低其可用性。

[0166] 然而，在许多其它情况下，具有包含对靶细胞抗原特异的两个或多个抗原结合部分的T细胞活化双特异性抗原结合分子是有利的，例如以优化靶向靶点或允许靶细胞抗原的交联。

[0167] 因此，在某些实施方案中，本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子还包含第三抗原结合部分，其是能够特异性结合靶细胞抗原的Fab分子。在一个实施方案中，第三抗原结合部分能够与第一或第二抗原结合部分特异性结合相同的靶细胞抗原。在一个具体实施方案中，第一抗原结合部分能够特异性结合活化T细胞抗原，并且第二和第三抗原结合部分能够特异性结合靶细胞抗原。在优选的实施方案中，第一，第二和第三抗原结合部分包含相同的(VLCL)轻链。

[0168] 在一个实施方案中，第三抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的第一或第二亚基的N末端。

[0169] 在一个实施方案中，第一和第三抗原结合部分各自在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的一个亚基的N末端，并且第二抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到第一抗原结合部分的Fab重链的N末端。在特定的这样的实施方案中，T细胞活化双特异性抗原结合分子基本上由第一，第二和第三抗原结合部分(Fab片段)，由第一和第二亚基组成的Fc结构域，以及任选的一个或多个肽接头组成，其中所述第二抗原结合部分在所述Fab重链的C末端融合到所述第一抗原结合部分的Fab重链的N末端，并且所述第一抗原结合部分在所述Fab重链

的C-末端融合到Fc结构域的第一亚基的N末端，并且其中第三抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的第二亚基的N末端。优选地，在所述实施方案中，第一抗原结合部分能够特异性结合活化T细胞抗原，并且第二和第三抗原结合部分能够特异性结合靶细胞抗原，其中第一，第二和第三抗原结合部分是包含相同(VLCL)轻链的Fab片段。

[0170] 在一个实施方案中，第二和第三抗原结合部分各自在Fab重链的C末端融合到Fc结构域的一个亚基的N末端，并且第一抗原结合部分在Fab重链的C末端融合到第二抗原结合部分的Fab重链的N末端。

[0171] 在一个实施方案中，T细胞活化双特异性抗原结合分子基本上由能够与靶细胞抗原特异性结合的免疫球蛋白分子和任选地经由肽接头融合到免疫球蛋白重链之一的N末端的能够与活化T细胞抗原特异性结合的Fab分子组成。优选地，在所述实施方案中，能够特异性结合靶细胞抗原的免疫球蛋白分子和能够特异性结合活化T细胞抗原的Fab分子包含相同的(VLCL)轻链。

[0172] 可以将第一和第三抗原结合部分(或分别为第二和第三抗原结合部分)直接或通过肽接头融合到Fc结构域。在一个具体实施方案中，通过免疫球蛋白铰链区将第一和第三抗原结合部分(或分别为第二和第三抗原结合部分)分别与Fc结构域融合。

[0173] 在一个具体实施方案中，所述免疫球蛋白铰链区是人IgG_1铰链区。在一个实施方案中，第一和第三抗原结合部分(或分别为第二和第三抗原结合部分)和Fc结构域是免疫球蛋白分子的一部分。在一个具体实施方案中，免疫球蛋白分子是IgG类免疫球蛋白。在甚至更具体的实施方案中，免疫球蛋白是IgG_1亚类免疫球蛋白。在另一个实施方案中，免疫球蛋白是IgG_4亚类免疫球蛋白。在另一个具体实施方案中，免疫球蛋白是人免疫球蛋白。在其它实施方案中，免疫球蛋白是嵌合免疫球蛋白或人源化免疫球蛋白。

[0174] Fc结构域

[0175] T细胞活化双特异性抗原结合分子的Fc结构域由包含免疫球蛋白分子的重链结构域的一对多肽链组成。例如，免疫球蛋白G(IgG)分子的Fc结构域是二聚体，其每个亚基包含CH2和CH3IgG重链恒定结构域。Fc结构域的两个亚基能够彼此稳定结合。在一个实施方案中，本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子包含不超过一个Fc结构域。

[0176] 在本发明的一个实施方案中，T细胞活化双特异性抗原结合分子的Fc结构域是IgG Fc结构域。在特定实施方案中，Fc结构域是IgG_1Fc结构域。在另一个实施方案中，Fc结构域是IgG_4Fc结构域。在更具体的实施方案中，Fc结构域是包含在位置S228处的氨基酸取代(Kabat编号)，特别是氨基酸取代S228P的IgG_4Fc结构域。该氨基酸取代降低IgG_4抗体的体内Fab臂交换(见Stubenrauch et al.,Drug Metabolism and Disposition 38,84-91(2010))。在另一个具体实施方案中，Fc结构域是人。

[0177] 促进异源二聚化的Fc结构域修饰

[0178] 根据本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子包含与Fc结构域的两个亚基中的一个或另一个融合的不同抗原结合部分，因此Fc结构域的两个亚基通常包含在两个不相同的多肽链中。这些多肽的重组共表达和随后的二聚化导致两种多肽的几种可能的组合。为了提高重组生产中T细胞活化双特异性抗原结合分子的产量和纯度，因此在T细胞活化双特异性抗原结合分子的Fc结构域中引入促进所需多肽的缔合的修饰将是有利的。

[0179] 因此，在具体实施方案中，根据本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子的Fc结

构域包含促进Fc结构域的第一和第二亚基的缔合的修饰。人IgG Fc结构域的两个亚基之间最广泛的蛋白质-蛋白质相互作用的位点在Fc结构域的CH3结构域中。因此，在一个实施方案中，所述修饰在Fc结构域的CH3结构域中。

[0180] 在一个具体实施方案中，所述修饰是所谓的“旋钮入孔”修饰，其包括在Fc结构域的两个亚基之一中的“旋钮”修饰和Fc结构域的两个亚基中的另一个中的“孔”修饰。

[0181] 旋钮入孔技术被例如描述于US 5,731,168;US 7,695,936;Ridgway et al.,Prot Eng 9,617-621(1996)和Carter,J Immunol Meth 248,7-15(2001)。通常，该方法涉及在第一多肽的界面中引入突起(“旋钮”)和第二多肽的界面中引入相应空腔(“孔”)，使得突起可以定位在腔中，以便促进异二聚体形成并阻碍同二聚体形成。通过用较大的侧链(例如酪氨酸或色氨酸)代替来自第一多肽的界面的小的氨基酸侧链构建突起。通过用较小的氨基酸(例如丙氨酸或苏氨酸)代替大的氨基酸侧链，在第二多肽的界面中产生与突起相同或相似大小的互补腔。

[0182] 因此，在一个具体实施方案中，在T细胞活化双特异性抗原结合分子的Fc结构域的第一个亚基的CH3结构域中，氨基酸残基被具有较大侧链体积的氨基酸残基替代，由此在第一亚基的CH3结构域内产生突起，该突起可以位于第二亚基的CH3结构域内的空腔中，在Fc结构域的第二亚基的CH3结构域中，氨基酸残基被替换为具有较小的侧链体积的氨基酸残基，从而在第二亚基的CH3结构域内产生空腔，第一亚基的CH3结构域内的突起可定位于所述空腔中。

[0183] 突起和空腔可以通过改变编码多肽的核酸来制备，例如通过位点特异性诱变，或通过肽合成制备。

[0184] 在一个具体实施方案中，在Fc结构域的第一个亚基的CH3结构域中，第366位的苏氨酸残基被色氨酸残基(T366W)所代替，在Fc结构域的第二个亚基的CH3结构域中，在位置407的酪氨酸残基用缬氨酸残基(Y407V)代替。在一个实施方案中，另外在Fc结构域的第二亚基中，将366位的苏氨酸残基用丝氨酸残基(T366S)替代，并且将368位的亮氨酸残基用丙氨酸残基替代(L368A)。

[0185] 在另一个实施方案中，在Fc结构域的第一个亚基中，另外将354位的丝氨酸残基用半胱氨酸残基(S354C)替代，另外在Fc结构域的第二个亚基中，349位的酪氨酸残基被半胱氨酸残基(Y349C)替代。引入这两个半胱氨酸残基导致在Fc结构域的两个亚基之间形成二硫键，进一步稳定二聚体(Carter,J Immunol Methods 248,7-15(2001))。

[0186] 在一个具体实施方案中，能够结合活化T细胞抗原的抗原结合部分融合(任选地通过能够结合靶细胞抗原的抗原结合部分)到Fc结构域的第一个亚基(包括“旋钮”修饰)。不希望受理论束缚，能够结合活化T细胞抗原的抗原结合部分与Fc结构域的含有旋钮的亚基的融合将(进一步)使包含能够结合活化T细胞抗原的两个抗原结合部分的抗原结合分子的产生最小化(两个含旋钮的多肽的空间冲突)。

[0187] 在备选实施方案中，促进Fc结构域的第一和第二亚基的结合的修饰包括介导静电转向效应的修饰，例如，如PCT公开WO 2009/089004中所述。通常，该方法包括通过带电氨基酸残基在两个Fc结构域亚基的界面处替换一个或多个氨基酸残基，使得同二聚体形成变得静电上不利，但异二聚化是静电上有利的。

[0188] 减少Fc受体结合和/或效应子功能的Fc结构域修饰

[0189] Fc结构域赋予T细胞活化双特异性抗原结合分子有利的药代动力学性质，包括长期的血清半寿期，其有助于靶组织中的良好积聚和有利的组织-血液分配比。然而，同时可能导致T细胞活化双特异性抗原结合分子不利于靶向表达Fc受体的细胞而不是优选的抗原携带细胞。此外，Fc受体信号传导途径的共激活可能导致细胞因子释放，其与抗原结合分子的T细胞活化性质和长半寿期组合，导致全身给药时细胞因子受体的过度活化和严重的副作用。由于T细胞的潜在破坏(例如，通过NK细胞)，T细胞以外的免疫细胞的活化(携带Fc受体)可能甚至降低T细胞活化双特异性抗原结合分子的功效。

[0190] 因此，在特定实施方案中，与天然IgG_1Fc结构域相比，根据本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子的Fc结构域表现出降低的对Fc受体的结合亲和力和/或降低的效应子功能。在一个这样的实施方案中，与天然IgG_1Fc结构域(或包含天然IgG_1Fc结构域的T细胞活化双特异性抗原结合分子)相比，Fc结构域(或包含所述Fc结构域的T细胞活化双特异性抗原结合分子)显示小于50％，优选小于20％，更优选小于10％，最优选小于5％的与Fc受体的结合亲和力，和/或与天然IgG_1Fc结构域(或包含天然IgG_1Fc结构域的T细胞活化双特异性抗原结合分子)相比，小于50％，优选小于20％，更优选10％，最优选小于5％的效应子功能。在一个实施方案中，Fc结构域(或包含所述Fc结构域的T细胞活化双特异性抗原结合分子)基本上不结合Fc受体和/或诱导效应子功能。在一个具体实施方案中，Fc受体是Fcγ受体。在一个实施方案中，Fc受体是人Fc受体。在一个实施方案中，Fc受体是活化Fc受体。在一个具体实施方案中，Fc受体是活化人Fcγ受体，更具体地是人FcγRIIIa，FcγRI或FcγRIIa，最特别是人FcγRIIIa。在一个实施方案中，效应子功能是选自CDC，ADCC，ADCP和细胞因子分泌中的一种或多种。在特定实施方案中，效应子功能是ADCC。在一个实施方案中，与天然IgG_1Fc结构域相比，Fc结构域显示出与新生Fc受体(FcRn)基本相似的结合亲和力。当Fc结构域(或包含所述Fc结构域的T细胞活化双特异性抗原结合分子)显示大于约70％，特别是大于约80％，更特别地大于约90％的天然IgG_1Fc结构域(或包含天然IgG_1Fc结构域的T细胞活化双特异性抗原结合分子)对FcRn的亲和力结合时，实现与FcRn的基本相似的结合。

[0191] 在某些实施方案中，与未工程化的Fc结构域相比，将Fc结构域工程化为具有降低的对Fc受体的结合亲和力和/或降低的效应子功能。在具体实施方案中，T细胞活化双特异性抗原结合分子的Fc结构域包含降低Fc结构域与Fc受体和/或效应子功能的结合亲和力的一个或多个氨基酸突变。通常，Fc结构域的两个亚基中的每一个存在相同的一个或多个氨基酸突变。在一个实施方案中，氨基酸突变降低了Fc结构域对Fc受体的结合亲和力。在一个实施方案中，氨基酸突变将Fc结构域与Fc受体的结合亲和力降低至少2倍，至少5倍或至少10倍。在存在多于一个降低Fc结构域与Fc受体的结合亲和力的氨基酸突变的实施方案中，这些氨基酸突变的组合可以将Fc结构域与Fc受体的结合亲和力降低至少10倍，至少20倍，或甚至至少50倍。在一个实施方案中，与包含非工程化Fc结构域的T细胞活化双特异性抗原结合分子的T细胞相比，包含工程化的Fc结构域的T细胞活化双特异性抗原结合分子显示与Fc受体的结合亲和力小于20％，特别是小于10％，更特别地小于5％。在一个具体实施方案中，Fc受体是Fcγ受体。在一些实施方案中，Fc受体是人Fc受体。在一些实施方案中，Fc受体是活化Fc受体。在一个具体实施方案中，Fc受体是活化人Fcγ受体，更具体地是人FcγRIIIa，FcγRI或FcγRIIa，最特别是人FcγRIIIa。优选地，与这些受体中的每一个的结合减少。在一些实施方案中，与补体成分的结合亲和力，特别是与C1q的结合亲和力也降低。在

一个实施方案中，对新生Fc受体(FcRn)的结合亲和力不降低。当Fc结构域(或包含所述Fc结构域的T细胞活化双特异性抗原结合分子)显示大于约70％的Fc结构域的非工程化形式(或包含Fc结构域的所述非工程化形式的T细胞活化双特异性抗原结合分子)对FcRn的亲和力结合时，实现与FcRn的基本相似的结合，即保留Fc结构域与所述受体的结合亲和力。包含所述Fc结构域的本发明的Fc结构域或T细胞活化双特异性抗原结合分子可以表现出大于约80％，甚至大于约90％的这种亲和力。在某些实施方案中，与非工程化Fc结构域相比，T细胞活化双特异性抗原结合分子的Fc结构域被工程化为具有降低的效应子功能。降低的效应子功能可以包括但不限于以下一种或多种:减少的补体依赖性细胞毒性(CDC)，减少的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)，减少的抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)，减少的细胞因子分泌，抗原呈递细胞的减少的免疫复合体介导的抗原摄取，减少的与NK细胞的结合，减少的与巨噬细胞的结合，减少的与单核细胞的结合，减少的与多形核细胞的结合，减少的直接信号传导诱导细胞凋亡，减少的靶结合抗体的交联，减少的树突细胞成熟或减少的T细胞引发。在一个实施方案中，减少的效应子功能是选自减少的CDC，减少的ADCC，减少的ADCP和减少的细胞因子分泌的一种或多种。在一个具体实施方案中，减少的效应子功能是减少的ADCC。在一个实施方案中，减少的ADCC小于非工程化Fc结构域(或包含非工程化Fc结构域的T细胞活化双特异性抗原结合分子)诱导的ADCC的20％。

[0192] 在一个实施方案中，减少Fc结构域与Fc受体的结合亲和力和/或效应子功能的氨基酸突变是氨基酸取代。在一个实施方案中，Fc结构域包含在选自E233，L234，L235，N297，P331和P329的位置的氨基酸取代。在更具体的实施方案中，Fc结构域包含在选自L234，L235和P329的位置的氨基酸取代。在一些实施方案中，Fc结构域包含氨基酸取代L234A和L235A。在一个这样的实施方案中，Fc结构域是IgG_1Fc结构域，特别是人IgG_1Fc结构域。在一个实施方案中，Fc结构域包含位置P329处的氨基酸取代。在更具体的实施方案中，氨基酸取代为P329A或P329G，特别是P329G。在一个实施方案中，Fc结构域包含位置P329处的氨基酸取代和在选自E233，L234，L235，N297和P331的位置处进一步的氨基酸取代。在更具体的实施方案中，进一步的氨基酸取代是E233P，L234A，L235A，L235E，N297A，N297D或P331S。在特定实施方案中，Fc结构域包含位置P329，L234和L235处的氨基酸取代。在更具体的实施方案中，Fc结构域包含氨基酸突变L234A，L235A和P329G(“P329G LALA”)。在一个这样的实施方案中，Fc结构域是IgG_1Fc结构域，特别是人IgG_1Fc结构域。氨基酸取代的“P329G LALA”组合几乎完全消除人IgG_1Fc结构域的Fcγ受体结合，如PCT专利申请号PCT/EP2012/055393中所述，其全部内容通过引用并入本文。PCT/EP2012/055393还描述了制备这种突变Fc结构域的方法以及确定其特性如Fc受体结合或效应子功能的方法。

[0193] 与IgG_1抗体相比，IgG_4抗体显示对Fc受体的降低的结合亲和力和降低的效应子功能。因此，在一些实施方案中，本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子的Fc结构域是IgG_4Fc结构域，特别是人IgG_4Fc结构域。在一个实施方案中，IgG_4Fc结构域包含位置S228处的氨基酸取代，特别是氨基酸取代S228P。为了进一步降低其对Fc受体的结合亲和力和/或其效应子功能，在一个实施方案中，IgG_4Fc结构域包含位置L235处的氨基酸取代，特别是氨基酸取代L235E。在另一个实施方案中，IgG_4Fc结构域包含位置P329的氨基酸取代，特别是氨基酸取代P329G。在一个具体的实施方案中，IgG_4Fc结构域包含位置S228，L235和P329处的氨基酸取代，特别是氨基酸取代S228P，L235E和P329G。这种IgG_4Fc结构域突变体及其Fc

γ受体结合性质在PCT专利申请号PCT/EP2012/055393中描述，其全部内容通过引用并入本文。

[0194] 在特定实施方案中，与天然IgG_1Fc结构域相比，显示出降低的对Fc受体的结合亲和力和/或降低的效应子功能的Fc结构域是包含氨基酸取代L234A，L235A和任选的P329G的人IgG_1Fc结构域，或包含氨基酸取代S228P，L235E和任选的P329G的人IgG_4Fc结构域。

[0195] 在某些实施方案中，已经消除了Fc结构域的N-糖基化。在一个这样的实施方案中，Fc结构域包含位置N297的氨基酸突变，特别是用丙氨酸(N297A)或天冬氨酸(N297D)代替天冬酰胺的氨基酸取代。

[0196] 除了上文描述的Fc结构域和PCT专利申请号PCT/EP2012/055393，具有降低的Fc受体结合和/或效应子功能的Fc结构域还包括具有一个或多个Fc结构域残基238,265,269,270,297,327和329的取代的Fc结构域(美国专利号6,737,056)。这样的Fc突变体包括在两个或多个氨基酸位置265,269,270,297和327处具有取代的Fc突变体，包括所谓的“DANA”Fc突变体，其残基265和297被取代为丙氨酸(美国专利号7,332,581)。

[0197] 突变Fc结构域可以通过本领域公知的遗传或化学方法通过氨基酸缺失，取代，插入或修饰来制备。遗传方法可以包括编码DNA序列的位点特异性诱变，PCR，基因合成等。可以通过测序验证正确的核苷酸改变。

[0198] 例如，通过ELISA，或通过表面等离振子共振(SPR)使用诸如BIAcore仪器(GE Healthcare)的标准仪器，可以容易地确定与Fc受体的结合，可以通过重组表达获得Fc受体。本文描述了这种合适的结合测定法。或者，可以使用已知表达特定Fc受体的细胞系(如表达FcγIIIa受体的人NK细胞)来评估Fc结构域或包含Fc结构域的细胞活化双特异性抗原结合分子对Fc受体的结合亲和力。

[0199] 可以通过本领域已知的方法测量Fc结构域或包含Fc结构域的T细胞活化双特异性抗原结合分子的效应子功能。本文描述了用于测量ADCC的合适的测定法。评估感兴趣分子的ADCC活性的体外测定法的其它实例描述于美国专利号5,500,362;Hellstrom et al.Proc Natl Acad Sci USA 83,7059-7063(1986)和Hellstrom et al.,Proc Natl Acad Sci USA 82,1499-1502(1985);美国专利号5,821,337;Bruggemann et al.,J Exp Med 166,1351-1361(1987)。或者，可以使用非放射性测定方法(参见例如用于流式细胞术的ACTI™非放射性细胞毒性测定(CellTechnology,Inc.Gampton View,CA);和CytoTox 96®非放射性细胞毒性测定(Promega,Madison,WI))。用于这种测定的有用的效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和天然杀伤(NK)细胞。或者或另外，可以在体内，例如，在Clynes et al.,Proc Natl Acad Sci USA 95,652-656(1998)中公开的动物模型中评估感兴趣的分子的ADCC活性。

[0200] 在一些实施方案中，Fc结构域与补体成分(特别是C1q)的结合被减少。因此，在其中将Fc结构域工程化以具有降低的效应子功能的一些实施方案中，所述降低的效应子功能包括降低的CDC。可以进行C1q结合测定以确定T细胞活化双特异性抗原结合分子是否能够结合C1q，因此具有CDC活性。参见例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为了评估补体活化，可以进行CDC测定(参见例如，Gazzano-Santoro et al.,J Immunol Methods 202,163(1996);Cragg et al.,Blood 101,1045-1052(2003);和Cragg and Glennie,Blood 103,2738-2743(2004))。

[0201] 抗原结合部分

[0202] 本发明的抗原结合分子是双特异性的,即其包含能够特异性结合两个不同抗原决定簇的至少两个抗原结合部分。根据本发明的一个实施方案,抗原结合部分是Fab分子(即,由重链和轻链组成的抗原结合结构域,每个包含可变区和恒定区),其中所述至少两个Fab分子的轻链(VLCL)包含相同的序列。在一个实施方案中,所述能够分别与靶细胞抗原和T细胞活化抗原特异性结合的Fab分子的VLCL轻链分别包含SEQ ID NO:32,SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34的轻链CDR。

[0203] 在一个实施方案中,能够分别与靶细胞抗原和T细胞活化抗原特异性结合的Fab分子的所述VLCL轻链包含SEQ ID NO:31。

[0204] 在一个实施方案中,所述Fab分子是人的。在另一个实施方案中,所述Fab分子是人源化的。在另一个实施方案中,所述Fab分子包含人重链和轻链恒定区。

[0205] 在根据本发明的特定实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子能够同时结合靶细胞抗原,特别是肿瘤细胞抗原和活化的T细胞抗原。在一个实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子能够通过同时结合靶细胞抗原和活化T细胞抗原来交联T细胞和靶细胞。在甚至更具体的实施方案中,这种同时结合导致靶细胞,特别是肿瘤细胞的裂解。在一个实施方案中,这种同时结合导致T细胞的活化。在其它实施方案中,这种同时结合导致T淋巴细胞,特别是细胞毒性T淋巴细胞的选自下组的细胞应答:增殖,分化,细胞因子分泌,细胞毒性效应分子释放,细胞毒活性和活化标记物的表达。在一个实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子与活化T细胞抗原的结合而不同时结合靶细胞抗原不会导致T细胞活化。

[0206] 在一个实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子能够将T细胞的细胞毒活性重定向到靶细胞。在一个具体实施方案中,所述重定向独立于靶细胞的MHC介导的肽抗原呈递和/或T细胞的特异性。

[0207] 特别地,根据本发明的任何实施方案的T细胞是细胞毒性T细胞。在一些实施方案中,T细胞是$CD4^+$或$CD8^+$T细胞,特别是$CD8^+$T细胞。

[0208] 活化T细胞抗原结合部分

[0209] 本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子包含能够结合活化T细胞抗原(本文也称为“活化T细胞抗原结合部分”)的至少一个抗原结合部分。在一个具体实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子包含不超过一个能够与活化T细胞抗原特异性结合的抗原结合部分。在一个实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子提供与活化T细胞抗原的单价结合。活化T细胞抗原结合部分是Fab分子,并且包含与能够特异性结合靶细胞抗原的抗原结合部分相同的VLCL轻链。

[0210] 在一个具体实施方案中,活化T细胞抗原是CD3,特别是人CD3或食蟹猴CD3,最特别是人CD3。在一个具体的实施方案中,活化T细胞抗原结合部分与人和食蟹猴CD3交叉反应(即特异性结合)。在一些实施方案中,活化T细胞抗原是CD3的ε亚基(SEQ ID NO:56)。

[0211] 在一个实施方案中,活化T细胞抗原结合部分可与单克隆抗体H2C(描述于PCT公开号WO2008/119567)竞争结合CD3的表位。在另一个实施方案中,活化T细胞抗原结合部分可与单克隆抗体V9(描述于Rodrigues等人,Int J Cancer Suppl 7,45-50(1992)和美国专利号6,054,297)竞争结合CD3的表位。在另一个实施方案中,活化T细胞抗原结合部分可以与

单克隆抗体FN18(在Nooij et al.,Eur J Immunol 19,981-984(1986)中描述))竞争结合CD3的表位。在一个具体实施方案中,活化T细胞抗原结合部分可以与单克隆抗体SP34(Pessano et al.,EMBO J4,337-340(1985)中描述)竞争结合CD3的表位。在一个实施方案中,活化T细胞抗原结合部分与单克隆抗体SP34结合CD3的相同表位。

[0212] 在一个实施方案中,活化T细胞抗原结合部分包含SEQ ID NO:14的重链CDR1,SEQ ID NO:15的重链CDR2,SEQ ID NO:16的重链CDR3,SEQ ID NO:32的轻链CDR1,SEQ ID NO:33的轻链CDR2和SEQ ID NO:34的轻链CDR3。在另一个实施方案中,活化T细胞抗原结合部分包含与SEQ ID NO:36有至少约80%,85%,90%,95%,96%,97%,98%,99%或100%同一性的重链可变区序列,或其保留功能性的变体。

[0213] 在另一个实施方案中,活化T细胞抗原结合部分包含与SEQ ID NO:31有至少约80%,85%,90%,95%,96%,97%,98%,99%或100%的同一性的轻链可变区序列,或其保留功能的变体。

[0214] 在一个实施方案中,活化T细胞抗原结合部分包含含有SEQ ID NO:36的序列的重链和含有SEQ ID NO:31序列的轻链。

[0215] 在一个实施方案中,活化T细胞抗原结合部分包含SEQ ID NO:40的重链和包含SEQ ID NO:35的轻链。

[0216] 靶细胞抗原结合部分

[0217] 本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子包含能够结合靶细胞抗原的至少一个抗原结合部分(本文也称为“靶细胞抗原结合部分”)。在某些实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子包含能够结合靶细胞抗原的两个抗原结合部分。在特定的这种实施方案中,这些抗原结合部分中的每一个特异性结合相同的抗原决定簇。在一个实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子包含能够与靶细胞抗原特异性结合的免疫球蛋白分子。在一个实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子包含不超过两个能够结合靶细胞抗原的抗原结合部分。靶细胞抗原结合部分通常是Fab分子,其结合特异性抗原决定簇,并且能够将T细胞活化的双特异性抗原结合分子导向靶位点,例如导向具有抗原决定簇的特定类型的肿瘤细胞。所述Fab分子具有与能够特异性结合T细胞活化抗原的Fab分子相同的VLCL轻链。在优选的实施方案中,能够特异性结合靶细胞抗原的Fab分子的所述VLCL轻链和能够特异性结合T细胞活化抗原的Fab分子包含SEQ ID NO:32的轻链CDR1,SEQ ID NO:33的轻链CDR2和SEQ ID NO:34的轻链CDR3。在优选的实施方案中,所述能够特异性结合靶细胞抗原的Fab分子的所述VLCL轻链和能够特异性结合T细胞活化抗原的Fab分子包含SEQ ID NO:31的VLCL轻链。

[0218] 在另一个实施方案中,靶细胞抗原结合部分包含与SEQ ID NO:31有至少约80%,85%,90%,95%,96%,97%,98%,99%或100%同一性的轻链可变区序列或其保留功能的变体。

[0219] 在另一个实施方案中,靶细胞抗原结合部分包含与SEQ ID NO:35有至少约80%,85%,90%,95%,96%,97%,98%,99%或100%同一性的轻链序列或其保留功能的变体。

[0220] 在某些实施方案中,靶细胞抗原结合部分导向与病理状况相关的抗原,例如存在于肿瘤细胞或病毒感染细胞上的抗原。合适的抗原是细胞表面抗原,例如但不限于细胞表面受体。在具体实施方案中,抗原是人抗原。在一个具体实施方案中,靶细胞抗原选自叶酸

受体1(FolR1),粘蛋白-1(MUC1)和B细胞成熟抗原(BCMA)。

[0221] 在一个具体实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子包含由多核苷酸序列编码的多肽序列,所述多核苷酸序列与选自SEQ ID NO:183,SEQ ID NO:193,SEQ ID NO:263,SEQ ID NO:264,SEQ ID NO:191,SEQ ID NO:198,SEQ ID NO:267,和SEQ ID NO:272的序列有至少约80%,85%,90%,95%,96%,97%,98%,99%或100%的同一性,包括其功能片段或变体。

[0222] 多核苷酸

[0223] 本发明还提供了编码如本文所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子或其片段的分离的多核苷酸。

[0224] 本发明的多核苷酸包括与SEQ ID NO:183,SEQ ID NO:193,SEQ ID NO:263,SEQ ID NO:264,SEQ ID NO:191,SEQ ID NO:198,SEQ ID NO:267,和SEQ ID NO:272所示序列有至少约80%,85%,90%,95%,96%,97%,98%,99%或100%同一性的那些多核苷酸,包括其功能片段或变体。

[0225] 编码本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子的多核苷酸可以表达为编码整个T细胞活化双特异性抗原结合分子的单个多核苷酸或共表达的多个(例如两个或更多个)多核苷酸。由共表达的多核苷酸编码的多肽可以通过例如二硫键或其它方式缔合以形成功能性T细胞活化双特异性抗原结合分子。例如,抗原结合部分的轻链部分可以由与T细胞活化双特异性抗原结合分子的部分分开的多核苷酸编码,该T细胞活化双特异性抗原结合分子的部分包含抗原结合部分的重链部分,Fc结构域亚基和任选的(部分的)另一抗原结合部分。当共表达时,重链多肽将与轻链多肽缔合以形成抗原结合部分。在另一个实例中,包含两个Fc结构域亚基之一和任选(部分)一个或多个抗原结合部分的T细胞活化双特异性抗原结合分子的部分可以由与T细胞活化双特异性抗原结合分子的部分分离的多核苷酸编码,所述T细胞活化双特异性抗原结合分子的部分包含两个Fc结构域亚基中的另一个和任选(部分)抗原结合部分。当共表达时,Fc结构域亚基将缔合形成Fc结构域。

[0226] 在某些实施方案中,多核苷酸或核酸是DNA。在其它实施方案中,本发明的多核苷酸是RNA,例如为信使RNA(mRNA)的形式。本发明的RNA可以是单链或双链的。

[0227] 重组方法

[0228] 本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子可以通过例如固相肽合成(例如Merrifield固相合成)或重组生产获得。对于重组生产,分离一种或多种编码如上所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子(片段)的多核苷酸,并将其插入到一个或多个载体中用于在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。可以使用常规程序容易地分离和测序这样的多核苷酸。在一个实施方案中,提供了包含一种或多种本发明的多核苷酸的载体,优选表达载体。本领域技术人员熟知的方法可用于构建含有T细胞活化双特异性抗原结合分子(片段)以及适当的转录/翻译控制信号的编码序列的表达载体。这些方法包括体外重组DNA技术,合成技术和体内重组/遗传重组。参见例如Maniatis et al.,MOLECULAR CLONING:A LABORATORY MANUAL,Cold Spring Harbor Laboratory,N.Y.(1989);和Ausubel et al.,CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY,Greene Publishing Associates and Wiley Interscience,N.Y(1989)中描述的技术。表达载体可以是质粒,病毒的一部分,或者可以是核酸片段。表达载体包括表达盒,其中编码T细胞活化双特异性抗原结合分子(片段)(即编

码区)的多核苷酸与启动子和/或其他转录或翻译控制元件有效连接。如本文所用,“编码区”是由翻译成氨基酸的密码子组成的核酸的部分。虽然“终止密码子”(TAG,TGA或TAA)未翻译成氨基酸,但是如果存在的话,它可以被认为是编码区的一部分,但是任何侧翼序列,例如启动子,核糖体结合位点,转录终止子,内含子,5’和3’非翻译区等不是编码区的一部分。两个或多个编码区可以存在于单个多核苷酸构建体中,例如,在单个载体上,或在单独的多核苷酸构建体中,例如,在分开的(不同的)载体上。此外,任何载体可以包含单个编码区,或者可以包含两个或多个编码区,例如,本发明的载体可以编码一种或多种多肽,其通过蛋白水解切割在翻译后或翻译同时分离成最终的蛋白质。此外,本发明的载体,多核苷酸或核酸可以编码与编码本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子(片段)或其变体或衍生物的多核苷酸融合或未融合的异源编码区。异源编码区域包括但不限于特化的元件或基序,例如分泌信号肽或异源功能结构域。有效结合是当基因产物的编码区,例如一种多肽与一种或多种调节序列以这样的方式结合,以使基因产物的表达在调节序列的影响或控制下进行。如果诱导启动子功能导致编码所需基因产物的mRNA的转录,并且如果两个DNA片段之间的连接的性质不干扰表达调控序列指导基因产物的表达或不干扰DNA模板被转录的能力,那么这两个DNA片段(例如多肽编码区和与其结合的启动子)是“有效结合的”。因此,如果启动子能够影响该核酸的转录,启动子区域将与编码多肽的核酸有效结合。启动子可以是仅在预定细胞中指导DNA的实质转录的细胞特异性启动子。除了启动子之外,其它转录控制元件例如增强子,操纵基因,阻抑物和转录终止信号,可以与多核苷酸有效结合以指导细胞特异性转录。本文公开了合适的启动子和其他转录控制区。各种转录控制区是本领域技术人员已知的。这些包括但不限于在脊椎动物细胞中起作用的转录控制区,例如但不限于巨细胞病毒的启动子和增强子区段(例如立即早期启动子,与内含子-A连接),猿猴病毒40(例如早期启动子)和逆转录病毒(如,例如劳斯肉瘤病毒)。其他转录控制区域包括衍生自脊椎动物基因如肌动蛋白,热休克蛋白,牛生长激素和兔α-珠蛋白的那些,以及能够控制真核细胞中基因表达的其他序列。另外合适的转录控制区包括组织特异性启动子和增强子以及诱导型启动子(例如启动子诱导型四环素)。类似地,各种翻译控制元件是本领域普通技术人员已知的。这些包括但不限于核糖体结合位点,翻译起始和终止密码子以及衍生自病毒系统的元件(特别是内部核糖体进入位点或IRES,也称为CITE序列)。表达盒还可以包括其它特征,诸如复制起点,和/或染色体整合元件如逆转录病毒长末端重复序列(LTR)或腺伴随病毒(AAV)反向末端重复序列(ITR)。

[0229] 本发明的多核苷酸和核酸编码区可以与编码分泌或信号肽的附加编码区结合,所述分泌或信号肽指导由本发明的多核苷酸编码的多肽的分泌。例如,如果需要分泌T细胞活化双特异性抗原结合分子,则可以将编码信号序列的DNA置于编码本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子或其片段的核酸的上游。根据信号假说,哺乳动物细胞分泌的蛋白质具有信号肽或分泌前导序列,一旦生长的蛋白质链从粗糙内质网的输出已经开始,所述信号肽或分泌前导序列就从成熟蛋白质切割出来。本领域普通技术人员知道,脊椎动物细胞分泌的多肽通常具有融合到多肽的N末端的信号肽,其从翻译的多肽切割以产生多肽的分泌或“成熟”形式。在某些实施方案中,使用天然信号肽,例如免疫球蛋白重链或轻链信号肽,或该序列的功能性衍生物,其保留指导与其有效结合的多肽分泌的能力。或者,可以使用异源哺乳动物信号肽或其功能性衍生物。例如,野生型前导序列可以用人组织纤溶酶原激活

物(TPA)或小鼠β-葡糖醛酸糖苷酶的前导序列替代。

[0230] 编码可用于促进后来纯化(例如组氨酸标签)或协助标记T细胞活化双特异性抗原结合分子的短蛋白质序列的DNA可以包括在编码T细胞活化双特异性抗原结合分子(片段)的多核苷酸的内部或末端。

[0231] 在另一个实施方案中,提供了包含本发明的一种或多种多核苷酸的宿主细胞。在某些实施方案中,提供了包含本发明的一种或多种载体的宿主细胞。多核苷酸和载体可单独或组合地结合分别关于多核苷酸和载体描述的本文所述的任一特征。在一个这样的实施方案中,宿主细胞包含(例如已经转化或转染)包含编码本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子的(部分)的多核苷酸的载体。如本文所用,术语“宿主细胞”是指可以被工程化以产生本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子或其片段的任何种类的细胞系统。适于复制和支持T细胞活化双特异性抗原结合分子表达的宿主细胞是本领域公知的。可以用特定的表达载体适当地转染或转导这样的细胞,并且可以生长大量含有载体的细胞用于接种大规模发酵罐以获得足够量的用于临床应用的T细胞活化双特异性抗原结合分子。合适的宿主细胞包括原核微生物,如大肠杆菌,或各种真核细胞,如中国仓鼠卵巢细胞(CHO),昆虫细胞等。例如,多肽可以在细菌中产生,特别是当不需要糖基化时。表达后,多肽可以从可溶性级分中的细菌细胞糊中分离,并可进一步纯化。除了原核生物之外,诸如丝状真菌或酵母的真核微生物是用于多肽编码载体的合适的克隆或表达宿主,其包括真菌和酵母菌株,其糖基化途径已被“人源化”,导致产生具有部分或完全人糖基化模式的多肽。参见Gerngross,Nat Biotech 22,1409-1414(2004),和Li et al.,Nat Biotech 24,210-215(2006)。用于表达(糖基化)多肽的合适的宿主细胞也衍生自多细胞生物体(无脊椎动物和脊椎动物)。无脊椎动物细胞的实例包括植物和昆虫细胞。已经鉴定了许多杆状病毒菌株,其可以与昆虫细胞结合使用,特别是用于转染草地夜蛾(Spodoptera frugiperda)细胞。植物细胞培养物也可以用作宿主。参见例如美国专利号5,959,177,6,040,498,6,420,548,7,125,978,和6,417,429(描述了用于在转基因植物中产生抗体的PLANTIBODIES™技术)。脊椎动物细胞也可以用作宿主。例如,适于在悬浮液中生长的哺乳动物细胞系可能是有用的。有用的哺乳动物宿主细胞系的其他实例是由SV40(COS-7)转化的猴肾CV1系;人类胚胎肾细胞系(例如,在Graham et al.,J Gen Virol 36,59(1977)中描述的293或293T细胞,幼仓鼠肾细胞(BHK),小鼠支持细胞(如在Mather,Biol Reprod 23,243-251(1980)所述的TM4细胞),猴肾细胞(CV1),非洲绿猴肾细胞(VERO-76),人宫颈癌细胞(HELA),犬肾细胞(MDCK),水牛鼠肝细胞(BRL 3A),人肺细胞(W138),人肝细胞(Hep G2),小鼠乳腺肿瘤细胞(MMT 060562),TRI细胞(如在Mather et al.,Annals N.Y.Acad Sci 383,44-68(1982)中所述),MRC 5细胞和FS4细胞。其他有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,包括dhfr-CHO细胞(Urlaub等人,Proc Natl Acad Sci USA 77,4216(1980));和骨髓瘤细胞系如YO,NSO,P3X63和Sp2/0。对于适用于蛋白质生产的某些哺乳动物宿主细胞系的综述,参见例如Yazaki and Wu,Methods in Molecular Biology,Vol.248(B.K.C.Lo,ed.,Humana Press,Totowa,NJ),pp.255-268(2003)。宿主细胞包括培养的细胞,例如哺乳动物培养的细胞,酵母细胞,昆虫细胞,细菌细胞和植物细胞,仅列举少数,而且包括转基因动物,转基因植物或培养的植物或动物组织内的细胞。在一个实施方案中,宿主细胞是真核细胞,优选哺乳动物细胞,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,人胚胎肾(HEK)细胞或淋巴细胞(例如YO,NSO,Sp20细

胞)。

[0232] 标准技术在本领域中是已知的,以在这些系统中表达外源基因。表达包含抗原结合结构域(例如抗体)的重链或轻链的多肽的细胞可以被工程化以便也表达另一个抗体链,使得所表达的产物是具有重链和轻链的抗体。

[0233] 在一个实施方案中,提供了根据本发明产生T细胞活化双特异性抗原结合分子的方法,其中所述方法包括在适合于表达T细胞活化双特异性抗原结合分子的条件下培养包含编码本文提供的T细胞活化双特异性抗原结合分子的多核苷酸的宿主细胞,并从宿主细胞(或宿主细胞培养基)回收T细胞活化双特异性抗原结合分子。

[0234] T细胞活化双特异性抗原结合分子的组分彼此遗传融合。T细胞活化双特异性抗原结合分子可以被设计成使得其组分彼此直接融合或通过接头序列间接融合。接头的组成和长度可以根据本领域熟知的方法测定,并且可以测试其功效。T细胞活化双特异性抗原结合分子的不同组分之间的接头序列的实例见本文提供的序列。还可以包括另外的序列以掺入切割位点以在需要时分离融合物的各个组分,例如内肽酶识别序列。

[0235] 在某些实施方案中,T细胞活化双特异性抗原结合分子的一个或多个抗原结合部分至少包含能够结合抗原决定簇的抗体可变区。可变区可以形成自然或非天然存在的抗体及其片段的一部分并衍生自所述抗体及其片段。产生多克隆抗体和单克隆抗体的方法是本领域公知的(参见例如Harlow and Lane,"Antibodies,a laboratory manual",Cold Spring Harbor Laboratory,1988)。非天然存在的抗体可以使用固相肽合成来构建,可以重组产生(例如,如美国专利号4,186,567中所述),或者可以通过例如筛选包含可变重链和可变轻链的组合文库得到(参见McCafferty的美国专利号5,969,108)。

[0236] 抗体,抗体片段,抗原结合结构域或可变区的任何动物物种都可用于本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子。可用于本发明的非限制性抗体,抗体片段,抗原结合结构域或可变区可以是鼠,灵长类,或人来源的。如果T细胞活化双特异性抗原结合分子是供人使用的,则可以使用嵌合形式的抗体,其中抗体的恒定区来自人。抗体的人源化或完全人形式也可以根据本领域熟知的方法制备(参见例如Winter的美国专利号5,565,332)。人源化可以通过各种方法来实现,包括但不限于(a)将非人(例如,供体抗体)CDR移植到人(例如受体抗体)构架和具有或不具有关键构架残基的保留的恒定区(例如,对于保持良好的抗原结合亲和力或抗体功能是重要的那些残基),(b)仅将非人特异性决定区域(SDR或a-CDRs;对于抗体-抗原相互作用至关重要的残基)移植到人构架和恒定区,或(c)移植整个非人类可变结构域,但通过更换表面残基,将其与人样部分"掩蔽"。人源化抗体及其制备方法综述于例如,Almagro and Fransson,Front Biosci 13,1619-1633(2008),并且进一步描述于例如Riechmann et al.,Nature 332,323-329(1988);Queen et al.,Proc Natl Acad Sci USA 86,10029-10033(1989);美国专利号5,821,337,7,527,791,6,982,321,和7,087,409;Jones et al.,Nature 321,522-525(1986);Morrison et al.,Proc Natl Acad Sci 81,6851-6855(1984);Morrison and Oi,Adv Immunol 44,65-92(1988);Verhoeyen et al.,Science 239,1534-1536(1988);Padlan,Molec Immun 31(3),169-217(1994);Kashmiri et al.,Methods 36,25-34(2005)(描述SDR(a-CDR)移植);Padlan,Mol Immunol 28,489-498(1991)(描述"表面重建");Dall'Acqua等人,Methods 36,43-60(2005)(描述"FR改组");和Osbourn等人,Methods 36,61-68(2005)和Klimka等人,Br J Cancer 83,252-260

(2000)(描述了FR改组的“引导选择”方法)。可以使用本领域已知的各种技术来生产人抗体和人可变区。人抗体通常在van Dijk和van de Winkel,Curr Opin Pharmacol 5,368-74(2001)和Lonberg,Curr Opin Immunol 20,450-459(2008)中描述。人可变区可以形成由杂交瘤方法制备的人单克隆抗体的一部分并衍生自人单克隆抗体(参见例如Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications,pp.51-63(Marcel Dekker,Inc.,New York,1987))。人抗体和人可变区也可以通过向转基因动物施用免疫原来制备,所述转基因动物已被修饰以应答抗原性攻击而产生完整的人抗体或具有人可变区的完整抗体(参见例如Lonberg,Nat Biotech 23,1117-1125(2005)。还可以通过分离选自人衍生的噬菌体展示文库的Fv克隆可变区序列来产生人抗体和人可变区(参见例如Hoogenboom et al.in Methods in Molecular Biology 178,1-37(O'Brien et al.,ed.,Human Press,Totowa,NJ,2001);和McCafferty et al.,Nature 348,552-554;Clackson et al.,Nature 352,624-628(1991))。噬菌体通常展示抗体片段,作为单链Fv(scFv)片段或Fab片段。

[0237] 在某些实施方案中,根据例如美国专利申请公开号2004/0132066中公开的方法(其全部内容通过引用并入本文),可用于本发明的抗原结合部分被工程化以具有增强的结合亲和力。本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子结合特异性抗原决定簇的能力可以通过酶联免疫吸附测定(ELISA)或本领域技术人员熟悉的其他技术来测量,例如,表面等离振子共振技术(在BIACORE T100系统上分析)(Liljeblad,et al.,Glyco J 17,323-329(2000))和传统结合测定(Heeley,Endocr Res 28,217-229(2002))。竞争测定可用于鉴定与参考抗体竞争结合特定抗原的抗体,抗体片段,抗原结合结构域或可变结构域,例如与V9抗体竞争结合CD3的抗体。在某些实施方案中,这种竞争性抗体结合被参考抗体结合的相同表位(例如线性或构象表位)。Morris(1996)“Epitope Mapping Protocols,”in Methods in Molecular Biology vol.66(Humana Press,Totowa,NJ)中提供了用于映射抗体结合的表位的详细的示例性方法。在示例性竞争测定中,将固定化抗原(例如CD3)在溶液中温育,所述溶液包含与抗原结合的第一标记的抗体(例如V9抗体),和第二未标记抗体,正测试其与第一抗体竞争结合抗原的能力。第二抗体可以存在于杂交瘤上清液中。作为对照,将固定化抗原在包含第一标记抗体但不含第二未标记抗体的溶液中温育。在允许第一抗体与抗原结合的条件下温育后,除去过量未结合的抗体,并测量与固定化抗原结合的标记的量。如果在测试样品中与固定化抗原结合的标记的量相对于对照样品显著降低,则表明第二抗体与第一抗体竞争结合抗原。参见Harlow and Lane(1988)Antibodies:A Laboratory Manual ch.14(Cold Spring Harbor Laboratory,Cold Spring Harbor,NY)。

[0238] 如本文所述制备的T细胞活化双特异性抗原结合分子可以通过本领域已知的技术如高效液相层析,离子交换层析,凝胶电泳,亲和层析,大小排阻层析等进行纯化。用于纯化特定蛋白质的实际条件将部分地取决于诸如净电荷,疏水性,亲水性等因素,并且对于本领域技术人员将是显而易见的。对于亲和层析纯化,可以使用T细胞活化双特异性抗原结合分子结合的抗体,配体,受体或抗原。例如,对于本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子的亲和层析纯化,可以使用具有蛋白A或蛋白G的基质。基本如实施例中所述,连续的蛋白A或G亲和层析和大小排阻层析可用于分离T细胞活化双特异性抗原结合分子。T细胞活化双特异性抗原结合分子的纯度可以通过各种众所周知的分析方法中的任何一种来测定,包括凝胶电泳,高压液相层析等。例如,如实施例中所述表达的重链融合蛋白被证明是完整的,并且

如通过还原SDS-PAGE所阐明的正确组装。在约25,000,50,000和Mr75,000解析了三条带,对应于T细胞活化双特异性抗原结合分子轻链,重链和重链/轻链融合蛋白的预测分子量。

[0239] 测定法

[0240] 本文提供的T细胞活化双特异性抗原结合分子可以通过本领域已知的各种测定法来鉴定,筛选或表征其物理/化学性质和/或生物活性。

[0241] 亲和力测定法

[0242] T细胞活化双特异性抗原结合分子对Fc受体或靶抗原的亲和力可以使用标准仪器如BIAcore仪器(GE Healthcare)通过表面等离振子共振(SPR)根据在实施例中阐述的方法来确定,以及可以通过重组表达获得受体或靶蛋白。或者,可以使用表达特定受体或靶抗原的细胞系,例如通过流式细胞术(FACS)来评估T细胞活化双特异性抗原结合分子对不同受体或靶抗原的结合。以下和下面的实施例描述了用于测量结合亲和力的具体说明性和示例性实施方案。

[0243] 根据一个实施方案,使用BIACORE®T100机器(GE Healthcare)在25℃下通过表面等离振子共振来测量K_D。

[0244] 为了分析Fc部分和Fc受体之间的相互作用,His标记的重组Fc受体被固定在CM5芯片上的抗Penta His抗体(Qiagen)(“Penta His”公开为SEQ ID NO:45)捕获,双特异性构建体用作分析物。简言之,根据供应商的说明书,用N-乙基-N’-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐(EDC)和N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)活化羧甲基化葡聚糖生物传感器芯片(CM5,GE Healthcare)。将抗Penta-His抗体(如SEQ ID NO:45所公开的“Penta His”)用10mM乙酸钠(pH5.0)稀释至40μg/ml,然后以5μl/min的流速注射以实现约6500个反应单位(RU)的偶联蛋白。注入配体后,注入1M乙醇胺以封闭未反应的基团。随后,Fc受体以4或10nM捕获60秒。对于动力学测量,将双特异性构建体(500nM和4000nM之间的范围)的四倍连续稀释液在25℃下以30μl/min的流速120秒内注射在HBS-EP(GE Healthcare,10mM HEPES,150mM NaCl,3mM EDTA,0.05%表面活性剂P20,pH 7.4)中。

[0245] 为了确定对靶抗原的亲和性,双特异性构建体被抗人Fab特异性抗体(GE Healthcare)捕获,所述抗体被固定在活化的CM5-传感器芯片表面上,如对抗Penta-His抗体(如SEQ ID NO:45公开的“Penta His”)所述。偶联蛋白质的最终量约为12000RU。以300nM捕获双特异性构建体90s。目标抗原以250至1000nM的浓度范围,流速30μl/min通过流动池180秒。监测解离180秒。

[0246] 通过减去在参考流动池上获得的响应来校正本体折射率差异。稳态响应用于通过Langmuir结合等温线的非线性曲线拟合得出解离常数K_D。通过同时拟合结合和解离传感图,使用简单的一对一Langmuir结合模型(BIACORE®T100评估软件版本1.1.1)计算结合速率(k_{on})和解离速率(k_{off})。平衡解离常数(K_D)计算为k_{off}/k_o比。参见例如Chen et al.,J Mol Biol 293,865-881(1999)。

[0247] 活性测定法

[0248] 本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子的生物学活性可以通过实施例中所述的各种测定法来测量。生物活性可以例如包括T细胞的增殖的诱导,T细胞中的信号传导的诱导,T细胞中活化标记物表达的诱导,T细胞的细胞因子分泌的诱导,靶细胞如肿瘤细胞的裂解的诱导,以及肿瘤消退的诱导和/或存活的改善。

[0249] 组合物,制剂和施用途径

[0250] 在另一方面,本发明提供包含本文提供的任何T细胞活化双特异性抗原结合分子的药物组合物,例如用于下列治疗方法中的任何一种。在一个实施方案中,药物组合物包含本文提供的任何T细胞活化双特异性抗原结合分子和药学上可接受的载体。在另一个实施方案中,药物组合物包含本文提供的任何T细胞活化双特异性抗原结合分子和至少一种另外的治疗剂,例如如下所述。

[0251] 还提供了以适于体内施用的形式制备本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子的方法,所述方法包括(a)获得本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子,和(b)用至少一种药学上可接受的载体配制T细胞活化双特异性抗原结合分子,由此配制T细胞活化双特异性抗原结合分子的制剂用于体内施用。

[0252] 本发明的药物组合物包含治疗有效量的溶解或分散在药学上可接受的载体中的一种或多种T细胞活化双特异性抗原结合分子。短语“药学上或药理学上可接受的”是指在所用剂量和浓度下通常对受体无毒的分子实体和组合物,即当施用于动物例如,(适当时)人时不产生不利的,过敏的或其它不利的反应。根据本公开内容,本发明的技术人员将知道包含至少一种T细胞活化双特异性抗原结合分子和任选的另外的活性成分的药物组合物的制备,如Remington's Pharmaceutical Sciences,18th Ed.Mack Printing Company,1990示例,将其通过引用并入本文。此外,对于动物(例如,人)施用,应当理解,制剂应符合FDA生物标准局或其他国家相应部门要求的无菌性,致热原性,一般安全性和纯度标准。优选的组合物是冻干制剂或水溶液。如本文所用,“药学上可接受的载体”包括任何和所有溶剂,缓冲剂,分散介质,包衣,表面活性剂,抗氧化剂,防腐剂(例如抗菌剂,抗真菌剂),等渗剂,吸收延迟剂,盐,防腐剂,抗氧化剂,蛋白质,药物,药物稳定剂,聚合物,凝胶,结合剂,赋形剂,崩解剂,润滑剂,甜味剂,调味剂,染料,诸如此类材料及其组合,如本领域普通技术人员已知的(参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,18th Ed.Mack Printing Company,1990,pp.1289-1329,通过引用并入本文)。除了任何常规载体与活性成分不相容之外,其在治疗或药物组合物中的用途是预期的。

[0253] 组合物可以包含不同类型的载体,这取决于它是以固体,液体或气溶胶形式给药,以及是否需要对于如注射途径施用是无菌的。本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子(和任何另外的治疗剂)可以静脉内,皮内,动脉内,腹膜内,损伤内,颅内,关节内,前列腺内,脾内,肾内,胸膜内,气管内,鼻内,玻璃体内,阴道内,直肠内,肿瘤内,肌内,腹膜内,皮下,结膜下,囊内,粘膜,心包内,脐内,眼内,口腔,局部(topically),局部(locally),通过吸入(例如气溶胶吸入),注射,输注,连续输注,直接局部灌注洗涤靶细胞,通过导管,通过灌洗,在乳剂中,用脂质组合物(例如脂质体)或如本领域普通技术人员所知道的其他方法或任何组合施用(参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences,18th Ed.Mack Printing Company,1990,通过引用并入本文)。肠胃外给药,特别是静脉内注射最常用于施用多肽分子,例如本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子。

[0254] 肠胃外组合物包括通过注射给药,例如皮下,皮内,损伤内,静脉内,动脉内,肌内,鞘内或腹膜内注射而设计的那些,。对于注射,本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子可以配制在水溶液中,优选在生理上相容的缓冲液如汉克斯溶液,林格氏溶液或生理盐水缓冲液中。溶液可以含有配制剂,例如悬浮剂,稳定剂和/或分散剂。或者,T细胞活化双特异

性抗原结合分子可以是粉末形式，用于在使用前用合适的载体例如无菌无热原的水构成。无菌注射溶液是通过将所需量的本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子掺入在适当的溶剂中来制备的，根据需要所述溶剂具有下面列举的多种其它成分。无菌性可以容易地实现，例如通过无菌过滤膜过滤。通常，通过将各种灭菌的活性成分掺入含有碱性分散介质和/或其它成分的无菌载体中制备分散体。在用于制备无菌可注射溶液，悬浮液或乳液的无菌粉末的情况下，优选的制备方法是真空干燥或冷冻干燥技术，其产生活性成分和来自其先前无菌-过滤液体介质的额外的期望成分的粉末。如果需要，液体介质应适当缓冲，并且在注射足够的盐水或葡萄糖之前首先使液体稀释剂等渗。组合物在制造和储存条件下必须是稳定的，并且防止微生物如细菌和真菌的污染作用。应当理解，内毒素污染应该在安全水平保持最低限度，例如少于0.5ng/mg蛋白质。合适的药学上可接受的载体包括但不限于:缓冲剂如磷酸盐，柠檬酸盐和其它有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和甲硫氨酸；防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵；六甲基氯化铵；苯扎氯铵；苄索氯铵；苯酚，丁醇或苄醇；对羟基苯甲酸烷基酯如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯；邻苯二酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇；间甲酚)；低分子量(小于约10个残基)多肽；蛋白质，如血清白蛋白，明胶或免疫球蛋白；亲水性聚合物如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，如甘氨酸，谷氨酰胺，天冬酰胺，组氨酸，精氨酸或赖氨酸；单糖，二糖和其他碳水化合物，包括葡萄糖，甘露糖或糊精；螯合剂如EDTA；糖如蔗糖，甘露醇，海藻糖或山梨醇；盐形成抗衡离子如钠；金属络合物(例如Zn-蛋白复合体)；和/或非离子表面活性剂如聚乙二醇(PEG)。水性注射悬浮液可以含有增加悬浮液粘度的化合物，例如羧甲基纤维素钠，山梨糖醇，葡聚糖等。任选地，悬浮液还可以含有合适的稳定剂或试剂，其增加化合物的溶解度以允许制备高度浓缩的溶液。此外，活性化合物的悬浮液可以作为适当的油性注射悬浮液来制备。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油如芝麻油或合成脂肪酸酯，例如ethyl cleats或甘油三酯，或脂质体。

[0255] 活性成分可以被包埋在例如通过凝聚技术或界面聚合制备的微胶囊中，例如分别在胶体药物递送系统(例如，脂质体，白蛋白微球，微乳液，纳米颗粒和纳米胶囊)或在宏观乳剂中的羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊。这种技术在Remington's Pharmaceutical Sciences(第18版，Mack Printing Company，1990)中公开。可以制备缓释制剂。缓释制剂的合适实例包括含有多肽的固体疏水性聚合物的半透性基质，所述基质为成形制品的形式，例如，薄膜或微胶囊。在具体实施方案中，通过在组合物中使用延迟吸收的物质，例如单硬脂酸铝，明胶或其组合，可以延长可注射组合物的吸收。

[0256] 除了先前描述的组合物之外，T细胞活化双特异性抗原结合分子也可以配制成贮库制剂。这种长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌肉内)或通过肌内注射施用。因此，例如，T细胞活化双特异性抗原结合分子可以用合适的聚合物或疏水性材料(例如作为可接受的油中的乳液)或离子交换树脂或作为微溶衍生物，例如微溶性盐配制。

[0257] 包含本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子的药物组合物可以通过常规的混合，溶解，乳化，包胶，包埋或冻干方法制备。药物组合物可以使用一种或多种生理上可接受的载体，稀释剂，赋形剂或辅助剂以常规方式配制，其有利于将蛋白质加工成药学上可使用的制剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径。

[0258] T细胞活化双特异性抗原结合分子可以配制成游离酸或碱，中性或盐形式的组合物。药学上可接受的盐是基本保持游离酸或碱的生物活性的盐。这些包括酸加成盐，例如与

蛋白质组合物的游离氨基形成的酸加成盐，或由无机酸形成的盐，例如盐酸或磷酸，或诸如乙酸，草酸，酒石酸或扁桃酸的有机酸。由游离羧基形成的盐也可以衍生自无机碱，例如氢氧化钠，钾，铵，钙或铁；或有机碱诸如异丙胺，三甲胺，组氨酸或普鲁卡因。与相应的游离碱形式相比，药物盐在水溶液和其他质子溶剂中的溶解度更高。

[0259] 治疗方法和组合物

[0260] 本文提供的任何T细胞活化双特异性抗原结合分子可用于治疗方法。本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子可用作免疫治疗剂，例如用于治疗癌症。

[0261] 为了在治疗方法中使用，本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子将以与良好医学实践一致的方式配制，给药和施用。在这种情况下考虑的因素包括正在治疗的特定病症，待治疗的特定哺乳动物，个体患者的临床状况，病症的原因，药剂的递送部位，给药方法，给药方案，以及医生已知的其他因素。

[0262] 一方面，提供用作药物的本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子。在另外的方面，提供了用于治疗疾病的本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子。在某些实施方案中，提供了用于治疗方法的本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子。在一个实施方案中，本发明提供了用于治疗有需要的个体的疾病的本文所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子。在某些实施方案中，本发明提供了用于治疗患有疾病的个体的方法的T细胞活化双特异性抗原结合分子，所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的T细胞活化双特异性抗原结合分子。在某些实施方案中，待治疗的疾病是增生性疾病。在特定实施方案中，该疾病是癌症。在某些实施方案中，所述方法还包括向所述个体施用治疗有效量的至少一种另外的治疗剂，例如抗癌剂(如果待治疗的疾病是癌症)。在另外的实施方案中，本发明提供了用于诱导靶细胞，特别是肿瘤细胞裂解的本文所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子。在某些实施方案中，本发明提供了用于诱导个体中靶细胞，特别是肿瘤细胞裂解的方法的T细胞活化双特异性抗原结合分子，所述方法包括向个体施用有效量的T细胞活化双特异性抗原结合分子以诱导靶细胞裂解。根据任何上述实施方案的“个体”是哺乳动物，优选人。

[0263] 在另一方面，本发明提供本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子在制造或制备药物中的用途。在一个实施方案中，药物用于治疗有需要的个体中的疾病。在另一个实施方案中，所述药物用于治疗疾病的方法，包括向患有该疾病的个体施用治疗有效量的药物。在某些实施方案中，待治疗的疾病是增生性疾病。在特定实施方案中，该疾病是癌症。在一个实施方案中，所述方法还包括向所述个体施用治疗有效量的至少一种另外的治疗剂，例如抗癌剂(如果待治疗的疾病是癌症)。在另一个实施方案中，药物用于诱导靶细胞，特别是肿瘤细胞的裂解。在又一个实施方案中，药物用于诱导个体中靶细胞，特别是肿瘤细胞的裂解的方法，所述方法包括向个体施用有效量的药物以诱导靶细胞裂解。根据任何上述实施方案的“个体”可以是哺乳动物，优选人。

[0264] 另一方面，本发明提供了治疗疾病的方法。在一个实施方案中，该方法包括向患有这种疾病的个体施用治疗有效量的本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子。在一个实施方案中，向所述个体施用组合物，其包含药学上可接受的形式的本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子。在某些实施方案中，待治疗的疾病是增生性疾病。在特定实施方案中，该疾病是癌症。在某些实施方案中，所述方法还包括向所述个体施用治疗有效量的至少一种另外的治疗剂，例如抗癌剂(如果待治疗的疾病是癌症)。根据任何上述实施方案的“个

体”可以是哺乳动物，优选人。

[0265] 另一方面，本发明提供诱导靶细胞，特别是肿瘤细胞裂解的方法。在一个实施方案中，该方法包括在T细胞，特别是细胞毒性T细胞的存在下使靶细胞与本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子接触。在另一方面，提供了用于诱导个体中靶细胞，特别是肿瘤细胞裂解的方法。在一个这样的实施方案中，该方法包括向个体施用有效量的T细胞活化双特异性抗原结合分子以诱导靶细胞裂解。在一个实施方案中，“个体”是人。

[0266] 在某些实施方案中，待治疗的疾病是增生性疾病，特别是癌症。癌症的非限制性实例包括膀胱癌，脑癌，头颈癌，胰腺癌，肺癌，乳腺癌，卵巢癌，子宫癌，子宫颈癌，子宫内膜癌，食道癌，结肠癌，结肠直肠癌，直肠癌，胃癌，前列腺癌，血癌，皮肤癌，鳞状细胞癌，骨癌和肾癌。可以使用本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子治疗的其它细胞增殖病症包括但不限于位于腹部，骨骼，乳腺，消化系统，肝脏，胰腺，腹膜，内分泌腺(肾上腺，甲状旁腺，垂体，睾丸，卵巢，胸腺，甲状腺)，眼睛，头颈部，神经系统(中枢和外周神经系统)，淋巴系统，骨盆，皮肤，软组织，脾脏，胸部区域和泌尿生殖系统中的赘生物。还包括癌前状况或病变和癌症转移。在某些实施方案中，癌症选自肾细胞癌，皮肤癌，肺癌，结肠直肠癌，乳腺癌，脑癌，头颈癌。本领域技术人员容易认识到，在许多情况下，T细胞活化双特异性抗原结合分子可能不能提供治愈，但可能仅提供部分益处。在一些实施方案中，具有某些益处的生理变化也被认为是治疗有益的。因此，在一些实施方案中，提供生理变化的T细胞活化双特异性抗原结合分子的量被认为是“有效量”或“治疗有效量”。需要治疗的受试者，患者或个体通常是哺乳动物，更具体地是人。

[0267] 在一些实施方案中，将有效量的本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子施用于细胞。在其它实施方案中，将治疗有效量的本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子施用于个体以治疗疾病。

[0268] 为了预防或治疗疾病，本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子的适当剂量(当单独使用或与一种或多种其它另外的治疗剂组合使用时)将取决于待治疗的疾病的类型，给药途径，患者的体重，T细胞活化双特异性抗原结合分子的类型，疾病的严重性和病程，T细胞活化双特异性抗原结合分子是用于预防还是治疗目的，以前或同时发生的治疗干预，患者的临床病史和对T细胞活化双特异性抗原结合分子的应答，以及主治医师的判断。在任何情况下，负责施用的从业者将决定组合物中活性成分的浓度和个体受试者的适当剂量。本文考虑了各种给药方案，包括但不限于在各种时间点上的单次或多次给药，推注给药和脉冲输注。

[0269] T细胞活化双特异性抗原结合分子在一次或一系列治疗中适当地施用于患者。根据疾病的类型和严重性，约1μg/kg至15mg/kg(例如0.1mg/kg-10mg/kg)T细胞活化双特异性抗原结合分子可以是施用于患者(无论是通过一个或多个单独的给药，还是通过连续输注)的起始候选剂量。取决于上述因素，一个典型的日剂量可以在约1μg/kg至100mg/kg或更高的范围内。对于几天或更长时间的反复给药，根据病情，治疗通常将持续到发生疾病症状的所需抑制。T细胞活化双特异性抗原结合分子的一个示例性剂量将在约0.005mg/kg至约10mg/kg的范围内。在其他非限制性实例中，剂量还可以包含每次施用约1微克/kg体重，约5微克/kg体重，约10微克/kg体重，约50微克/kg体重，约100微克/kg体重，约200微克/kg体重，约350微克/kg体重，约500微克/kg体重，约1毫克/kg体重，约5毫克/kg体重，约10毫克/

kg体重，约50毫克/kg体重，约100毫克/kg体重，约200毫克/kg体重，约350毫克/kg体重，约500毫克/kg体重，至约1000毫克/kg体重或更高，以及其中可导出的任何范围。在本文所列数量的可推导范围的非限制性实例中，可以基于上述数量来施用约5mg/kg体重至约100mg/kg体重，约5μg/kg体重至约500mg/kg体重的范围，等等。因此，可向患者施用约0.5mg/kg，2.0mg/kg，5.0mg/kg或10mg/kg(或其任何组合)的一次或多次剂量。这样的剂量可以间歇施用，例如，每周或每三周(例如使得患者接受约2至约20，或例如约6次剂量的T细胞活化双特异性抗原结合分子)。可以施用初始较高的负荷剂量，然后施用一次或多次较低剂量。然而，其他剂量方案可能是有用的。通过常规技术和测定法容易地监测该疗法的进展。

[0270] 本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子通常以有效实现预期目的的量使用。为了用于治疗或预防疾病状况，本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子或其药物组合物以治疗有效量施用或应用。治疗有效量的确定在本领域技术人员的能力范围内，特别是鉴于本文提供的详细公开内容。

[0271] 对于全身施用，可以最初从体外测定法(例如细胞培养物测定)估计治疗有效剂量。然后可以在动物模型中配制剂量以实现循环浓度范围，其包括在细胞培养物中测定的IC_{50}。这些信息可用于更精确地确定人体中的有用剂量。

[0272] 也可以使用本领域熟知的技术从体内数据(例如，动物模型)估计初始剂量。本领域普通技术人员可以根据动物数据容易地优化对人的施用。

[0273] 可以单独调整剂量和间隔以提供足以维持治疗效果的T细胞活化双特异性抗原结合分子的血浆水平。通过注射施用的通常的患者剂量为约0.1至50mg/kg/天，通常为约0.5至1mg/kg/天。治疗有效的血浆水平可以通过每天施用多次剂量来实现。血浆中的水平可以例如通过HPLC测量。

[0274] 在局部施用或选择性吸收的情况下，T细胞活化双特异性抗原结合分子的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。本领域技术人员将能够优化治疗有效的局部剂量而无需过多的实验。

[0275] 本文所述的T细胞活化双特异性抗原结合分子的治疗有效剂量通常将提供治疗益处而不引起实质毒性。T细胞活化双特异性抗原结合分子的毒性和治疗功效可以通过细胞培养物或实验动物中的标准药物程序来测定。细胞培养测定和动物研究可用于确定LD_{50}(对群体的50％致死的剂量)和ED_{50}(在50％的群体中治疗有效的剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数，其可以表示为LD_{50}/ED_{50}的比率。表现出大的治疗指数的T细胞活化双特异性抗原结合分子是优选的。在一个实施方案中，根据本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子表现出高治疗指数。从细胞培养测定和动物研究获得的数据可以用于配制适用于人的一系列剂量。剂量优选在循环浓度范围内，其包括具有很少或没有毒性的ED_{50}。剂量可以在该范围内变化，这取决于多种因素，例如所用的剂型，所用给药途径，受试者的状况等。鉴于患者的状况，个体医生可以选择确切的制剂，给药途径和剂量(参见例如Fingl et al., 1975,in:The Pharmacological Basis of Therapeutics,Ch.1,p.1,通过引用整体并入本文)。

[0276] 用本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子治疗的患者的主治医师将知道由于毒性，器官功能障碍等而怎样和何时终止，中断或调整给药。相反，如果临床反应不足(排除毒性)，主治医师也会知道将治疗调整到更高水平。施用剂量在管理感兴趣的病症中的量值

将随着待治疗状况的严重性，给药途径等而变化。状况的严重性可以例如部分地通过标准预后评价方法进行评估。此外，剂量和可能剂量频率也将根据个体患者的年龄，体重和反应而变化。

[0277] 其他活性剂和治疗

[0278] 本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子可与疗法中的一种或多种其它活性剂组合施用。例如，本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子可与至少一种另外的治疗剂共同施用。术语“治疗剂”包括用于治疗需要这种治疗的个体中的症状或疾病的任何治疗剂。这种另外的治疗剂可以包含适合于被治疗的特定适应证的任何活性成分，优选具有补充活性的那些，所述活性不会不利地影响彼此。在某些实施方案中，另外的治疗剂是免疫调节剂，细胞抑制剂，细胞粘附抑制剂，细胞毒性剂，细胞凋亡活化剂或增加细胞对凋亡诱导剂敏感性的治疗剂。在一个具体实施方案中，另外的治疗剂是抗癌剂，例如微管破坏剂，抗代谢物，拓扑异构酶抑制剂，DNA嵌入剂，烷化剂，激素疗法，激酶抑制剂，受体拮抗剂，肿瘤细胞凋亡的激活剂或抗血管生成剂。

[0279] 这样的其它活性剂合适地以对于预期目的有效的量组合存在。这些其它活性剂的有效量取决于所用T细胞活化双特异性抗原结合分子的量，病症或治疗的类型，以及上述讨论的其它因素。T细胞活化双特异性抗原结合分子通常以与本文所述相同的剂量和施用途径或本文所述的约1至99％的剂量，或以经验/临床确定合适的任何剂量和任何途径使用。

[0280] 上述的组合疗法包括组合给药(其中两种或更多种治疗剂包括在相同或分开的组合物中)和分开的给药，在这种情况下，施用本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子可以在施用额外的治疗剂和/或佐剂之前，同时和/或随后发生。本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子也可以与放射疗法组合使用。

[0281] 制品

[0282] 在本发明的另一方面，提供了含有用于治疗，预防和/或诊断上述病症的材料的制品。该制品包含容器和在容器上或与容器相关联的标签或包装插页。合适的容器包括例如瓶，小瓶，注射器，IV溶液袋等。容器可以由各种材料如玻璃或塑料形成。容器容纳组合物，其本身或与另一种有效治疗，预防和/或诊断病症的组合物组合，并且容器可以具有无菌进入口(例如，该容器可以是静脉内溶液袋或具有可通过皮下注射针刺破的塞子的小瓶)。组合物中至少一种活性剂是本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子。标签或包装插页指示该组合物用于治疗选择的病症。此外，制品可以包含(a)其中含有组合物的第一容器，其中所述组合物包含本发明的T细胞活化双特异性抗原结合分子；和(b)其中含有组合物的第二容器，其中所述组合物包含另外的细胞毒性剂或其它治疗剂。本发明的该实施方案中的制品可以进一步包含指示组合物可用于治疗特定病症的包装插页。或者或另外，制品可以进一步包含第二(或第三)容器，其包含药学上可接受的缓冲剂，例如抑菌注射用水(BWFI)，磷酸盐缓冲盐水，林格溶液和右旋糖溶液。它还可以包括从商业和用户的观点希望的其它材料，包括其它缓冲剂，稀释剂，过滤器，针头和注射器。

[0283] 筛选方法

[0284] 本文描述了使用单一轻链或其高度同源变体来鉴定合适的重链可变区以构建T细胞活化双特异性抗原结合分子的方法的有利效率。为了构建这些结合剂，轻链不仅必须能够与各种重链配对以产生不同特异性的结合部分，而且保留形成可以活化其结合的T细胞

的结合部分的能力。

[0285] 本文描述的轻链可以用作常见的轻链(CLC),用于鉴定合适的重链可变区,例如通过筛选重链可变区的文库。这允许保持先前鉴定和验证的CD3结合剂,使得仅需要鉴定用于T细胞活化双特异性抗原结合分子的靶抗原结合部分的新靶抗原结合剂。

[0286] 因此,在另一方面,本发明提供了用于鉴定用于T细胞活化抗原和靶细胞抗原特异性的双特异性抗原结合分子的可变重链的方法,其包括筛选包含可变重链与包含SEQ ID NO:32,SEQ ID NO:33和SEQ ID NO:34的氨基酸序列的轻链的组合文库的步骤。在一个实施方案中,轻链包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列。在一个实施方案中,轻链包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列。该方法可用于开发稳定的,功能性的高亲和力结合剂,以改善T细胞活化双特异性抗原结合分子的产生,所述分子例如,具有CD3特异性和靶抗原特异性,其中靶抗原是不相关的,例如FolR1,MUC1和BCMA。

[0287] 实施例

[0288] 以下是本发明的方法和组合物的实例。应当理解,根据上面提供的一般描述,可以实施各种其它实施方案。

[0289] 一般方法

[0290] 重组DNA技术

[0291] 使用标准方法操作DNA,如Sambrook et al.,Molecular cloning:A laboratory manual;Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,New York,1989所述。分子生物学试剂根据制造商的说明使用。关于人类免疫球蛋白轻链和重链的核苷酸序列的一般信息见:Kabat,E.A.et al.,(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,5th ed.,NIH Publication No.91-3242。

[0292] DNA测序

[0293] 通过在Synergene(Schlieren)上的标准双链测序测定DNA序列。

[0294] 基因合成

[0295] 需要时,所需的基因片段是通过PCR使用合适的模板产生的或由Geneart AG(Regensburg,Germany)从合成的寡核苷酸和PCR产物通过自动化基因合成合成的。在没有确切基因序列的情况下,基于来自最近的同源物的序列设计寡核苷酸引物,并且通过RT-PCR从源自适当组织的RNA分离基因。将侧翼为单个限制性内切核酸酶切割位点的基因区段克隆到标准克隆/测序载体中。从转化的细菌中纯化质粒DNA,并通过紫外光谱测定浓度。通过DNA测序证实亚克隆基因片段的DNA序列。设计具有合适的限制性位点的基因区段,以允许亚克隆到相应的表达载体中。用编码前导肽的5'端DNA序列设计所有构建体,所述前导肽靶向蛋白质以在真核细胞中分泌。

[0296] 从PBMCs分离原代人类pan T细胞

[0297] 通过Histopaque密度离心法从富集的淋巴细胞制剂(血沉棕黄层)制备外周血单核细胞(PBMC),从当地血库或来自健康人类供体的新鲜血液制备所述淋巴细胞制剂。简言之,用无菌PBS稀释血液,并在Histopaque梯度(Sigma,H8889)上仔细分层。在室温450×g离心30分钟后(制动器关闭),弃去含有相间(interphase)的PBMC上方的部分血浆。将PBMC转移到新的50ml Falcon管中,并用PBS填充管至总体积为50ml。将混合物在室温下以400×g离心10分钟(制动器打开)。弃去上清液,PBMC沉淀用无菌PBS洗涤两次(在4℃下以350xg离

心步骤10分钟)。自动计数所得的PBMC群体(ViCell),并在37℃,5%CO_2的培养箱中储存在含有10%FCS和1%L-丙氨酰-L-谷氨酰胺(Biochrom,K0302)的RPMI1640培养基中,直至测定开始。

[0298] 根据制造商的说明书,使用Pan T细胞分离试剂盒II(Miltenyi Biotec#130-091-156)进行来自PBMC的T细胞富集。简言之,将细胞沉淀物每1000万个细胞稀释至40μl冷缓冲液中(含有0.5%BSA,2mM EDTA的PBS,无菌过滤),与10μl生物素-抗体混合物/每1000万个细胞在4℃下温育10分钟。每1000万个细胞加入30μl冷缓冲液和20μl抗生物素磁珠,混合物在4℃下再温育15分钟。通过加入10-20倍的当前体积和随后的300×g 10分钟离心步骤洗涤细胞。将高达1亿个细胞重新悬浮于500μl缓冲液中。根据制造商的说明书,使用LS柱(Miltenyi Biotec#130-042-401)进行未标记的人pan T细胞的磁分离。自动计数所得的T细胞群(ViCell),并在37℃,5%CO_2的培养箱中储存在AIM-V培养基中,直到测定开始(不超过24小时)。

[0299] 从PBMCs分离原代人初始T细胞

[0300] 通过Histopaque密度离心法从富集的淋巴细胞制剂(血沉棕黄层)制备外周血单核细胞(PBMC),从当地血库或来自健康人类供体的新鲜血液制备所述淋巴细胞制剂。使用来自Miltenyi Biotec(#130-093-244)的初始$CD8^+$T细胞分离试剂盒(#130-093-244),根据制造商的说明进行PBMC的T细胞富集,但是跳过$CD8^+$T细胞的最后一个分离步骤(也参见主要原代人T细胞的分离的描述)。

[0301] 从脾细胞中分离鼠pan T细胞

[0302] 从C57BL/6小鼠中分离脾脏,转移到含有MACS缓冲液(PBS+0.5%BSA+2mM EDTA)的GentleMACS C-Tube管(Miltenyi Biotech#130-093-237)中,并根据制造商的说明书,用GentleMACS Dissociator解离以获得单细胞悬浮液。使细胞悬浮液通过预分离过滤器以除去剩余的未解离的组织颗粒。在4℃下以400×g离心4分钟后,加入ACK裂解缓冲液以裂解红细胞(室温温育5分钟)。剩余的细胞用MACS缓冲液洗涤两次,计数并用于分离鼠pan T细胞。根据制造商的说明书,使用Miltenyi Biotec的Pan T细胞分离试剂盒(#130-090-861)进行阴性(磁性)选择。自动计数所得的T细胞群(ViCell)并立即用于进一步的测定。

[0303] 从肝素化血液中分离原代食蟹猴PBMC

[0304] 通过从健康食蟹者供体的新鲜血液密度离心制备外周血单核细胞(PBMC),如下:用无菌PBS将肝素化血液1:3稀释,用无菌PBS将Lymphoprep培养基(Axon Lab#1114545)稀释至90%。将两倍体积的稀释的血液层压在一倍体积的稀释密度梯度上,并通过在室温下以520×g离心30分钟而不用制动分离PBMC级分。将PBMC条带转移到新鲜的50ml Falcon管中,并通过在4℃以400×g离心10分钟用无菌PBS洗涤。进行一次低速离心以除去血小板(在150×g,4℃下15分钟),并自动计数所得的PBMC群体(ViCell)并立即用于进一步测定。

[0305] 示例性抗原生成

[0306] 抗原以两种不同的形式表达。对于非含Fc构建体,细胞外结构域与连接到其C-末端的avi-His标签融合。对于含Fc的抗原,应用使用旋钮入孔技术将Fc融合到异二聚化Fc部分的N末端(Merchant等人)以便每个Fc二聚体仅具有一个分子的目的蛋白质。这样做是为了避免目的蛋白质的任何人造二聚结构的形成。此处的avi标签附着于Fc的C末端。这些蛋白质可以容易地在诸如HEK或CHO的哺乳动物细胞中瞬时表达,通过蛋白A层析纯化,生物素

化，并可以根据标准方法通过生物素化的avi标签连接到链霉抗生物素蛋白珠用于噬菌体选择。

[0307] 亲和力成熟

[0308] 从CLC文库出来的Fab片段的亲和力成熟必须仅限于重链，以保持轻链以不变的方式保留CD3e结合亲和力。由于我们的初始文库仅在重链的CDR3中被随机化，所以我们专注于CDR1和2的成熟步骤。为此，我们为每个构架设计PCR引物，其分别在CDR1和CDR2中引入随机化。每个引物被设计为结合六个重链构架中的一个，并且可以以通用方式用于来自该特定噬菌体文库的每个抗体克隆。成熟过程按照Knappik或Steidl(Knappik et al., J.Mol.Biol.(2000)296,57-86).S.Steidl et al.;Molecular Immunology 46(2008)135-144)的描述进行。如上所述进行噬菌体淘选，不同之处在于可溶性抗原的浓度以2x10^-8M使用并且最终浓度降至2x10^-10M。

[0309] CLC TCB的克隆，生产，纯化和生化表征

[0310] 所得到的重链和轻链DNA序列的可变区用预先插入相应受体哺乳动物表达载体中的恒定重链或恒定轻链进行亚克隆。抗体表达由MPSV启动子驱动并在CDS的3'末端携带合成的polyA信号序列。此外，每个载体含有用于在HEK293-EBNA细胞中瞬时表达的EBV OriP序列。作为抗体同种型使用IgG1 P329G LALA或IgG4 SPLE PG。

[0311] 通过使用聚乙烯亚胺用哺乳动物表达载体共转染HEK293-EBNA细胞产生CLC TCB。以相应表达载体以1:1.3比例的("载体重链Fc(孔)":"载体重链Fc(旋钮)-FabCrossfab"):"载体共同轻链"转染细胞。

[0312] 对于转染，HEK293 EBNA细胞在CD CHO培养基中悬浮无血清培养。为了在500ml摇瓶中生产，在转染前24小时接种4亿个HEK293 EBNA细胞。为了转染，通过210×g将细胞离心5分钟，用预热的20毫升CD CHO培养基代替上清液。将表达载体在20ml CD CHO培养基中混合至最终量为200g DNA。加入540微升PEI后，溶液涡旋15秒，随后在室温下温育10分钟。然后将细胞与DNA/PEI溶液混合，转移到500ml摇瓶中，并在5％CO2气氛的培养箱中37℃温育3小时。温育后，加入160ml F17培养基，培养细胞24小时。转染后1天，加入1mM丙戊酸和7％进料1。7天后，收集培养上清液，通过在210×g离心15分钟进行纯化，将溶液无菌过滤(0.22μm过滤器)，并加入终浓度为0.01％w/v的叠氮化钠，并保持在4℃。

[0313] 通过使用ProteinA的亲和层析从细胞培养物上清液中纯化分泌的蛋白质。将上清液装载在用40ml 20mM磷酸钠，20mM柠檬酸钠，0.5M氯化钠，pH7.5平衡的HiTrap ProteinA HP柱(CV＝5mL，GE Healthcare)上。用至少10个柱体积的20mM磷酸钠，20mM柠檬酸钠，0.5M氯化钠，pH7.5洗涤除去未结合的蛋白质。在超过20个柱体积中，从20mM柠檬酸钠，0.5M氯化钠，pH7.5至20mM柠檬酸钠，0.5M氯化钠，pH2.5的梯度洗脱靶蛋白。通过加入1/10的0.5M磷酸钠(pH8)来中和蛋白质溶液。将靶蛋白浓缩并过滤，然后加载到用20mM组氨酸，140mM氯化钠溶液pH6.0平衡的HiLoad Superdex 200柱(GE Healthcare)上。

[0314] 通过使用基于氨基酸序列计算的摩尔消光系数，通过测量280nm处的光密度(OD)来确定纯化的蛋白质样品的蛋白质浓度。

[0315] 在存在和不存在还原剂的情况下，通过CE-SDS分析来分析分子的纯度和分子量。根据制造商的说明使用Caliper LabChip GXII系统(Caliper Lifescience)。2ug样品用于分析。

[0316] 使用TSKgel G3000SW XL分析大小排阻柱(Tosoh)在25mM K2HPO4,125mM NaCl,200mM L-精氨酸一氢氯化物,0.02％(w/v)NaN3,pH 6.7运行缓冲液在25℃分析抗体样品的聚集物含量。

[0317] 基于细胞的测定中的CLC TCB表征

[0318] CLC TCB与ECD肿瘤抗原和CD3表达细胞的结合

[0319] 使用表达目的抗原X的肿瘤细胞和表达CD3e的永生化T淋巴细胞系(Jurkat)测试CLC TCB的结合。简言之,收集细胞,计数,检查存活力,并以2x10^6个细胞/ml在FACS缓冲液(100μl PBS 0.1％BSA)中重新悬浮。将100μl细胞悬浮液(含有0.2x10^6个细胞)在4℃在具有增加浓度的CLC TCB(3pM-200nM)的圆底96孔板中温育30分钟,用冷PBS 0.1％BSA洗涤两次,在4℃下与PE缀合的AffiniPure F(ab')2片段山羊抗人IgG Fcg片段特异性二级抗体(Jackson Immuno Research Lab PE#109-116-170)再温育30分钟,用冷PBS 0.1％BSA洗涤两次,并使用FACS CantoII(软件FACS Diva)通过FACS门控活的DAPI阴性细胞立即分析。使用GraphPadPrism5获得结合曲线。

[0320] 实施例1

[0321] 生物素化叶酸受体-Fc融合物的纯化

[0322] 为了产生针对人FolR1的新抗体,产生以下抗原和筛选工具作为单价Fc融合蛋白(与Fc-旋钮的铰链区连接的抗原的胞外结构域,其与Fc-旋钮分子共表达)。基于从GenBank或SwissProt获得的序列合成抗原基因(Geneart,Regensburg,Germany)并将其插入到表达载体中以产生与Fc-旋钮的融合蛋白,其具有用于体内或体外生物素化的C末端Avi标记。通过在生产过程中共表达编码细菌生物素连接酶的细菌birA基因来实现体内生物素化。所有基因的表达在嵌合MPSV启动子的控制下在质粒上进行,所述质粒含有用于在含有EBNA的细胞系中稳定维持质粒的oriP元件。

[0323] 为了制备生物素化的单体抗原/Fc融合分子,用编码融合蛋白(旋钮和孔链)两个组分以及生物素化反应所必需的酶BirA的三种载体共转染指数生长的悬浮HEK293 EBNA细胞。相应的载体以9.5:9.5:1的比例(“抗原ECD-Fc旋钮-avi标记”:“Fc孔”:“BirA”)使用。

[0324] 对于在500ml摇瓶中的蛋白质生产,在转染前24小时接种4亿个HEK293 EBNA细胞。为了转染,将细胞在210g下离心5分钟,并将上清液替换为预热的CD CHO培养基。将表达载体重悬于含有200μg载体DNA的20mL CD CHO培养基中。加入540μL聚乙烯亚胺(PEI)后,将溶液混合15秒,并在室温下温育10分钟。然后将细胞与DNA/PEI溶液混合,转移到500mL摇瓶中,并在具有5％CO_2气氛的培养箱中于37℃温育3小时。温育后,加入160mL F17培养基,将细胞培养24小时。转染后1天,向培养物中加入1mM丙戊酸和7％进料1(Lonza)。生产培养基中还补充有100μM生物素。培养7天后,通过以210g离心细胞15分钟收集细胞上清液。将溶液无菌过滤(0.22μm过滤器),补充叠氮化钠至终浓度为0.01％(w/v),并保持在4℃。

[0325] 通过使用蛋白A的亲和层析从细胞培养物上清液纯化分泌的蛋白质,然后进行大小排阻层析。对于亲和层析,将上清液装载在用40mL 20mM磷酸钠,20mM柠檬酸钠pH7.5平衡的HiTrap ProteinA HP柱(CV＝5mL,GE Healthcare)上。用至少10个柱体积的20mM磷酸钠,20mM柠檬酸钠pH7.5清洗,除去未结合的蛋白质。使用在20个柱体积的20mM柠檬酸钠,100mM氯化钠,100mM甘氨酸,pH3.0上产生的线性pH梯度洗脱结合的蛋白质。然后将柱用10个柱体积的20mM柠檬酸钠,100mM氯化钠,100mM甘氨酸,pH3.0洗涤。

[0326] 通过加入1/10(v/v)0.5M磷酸钠,pH8.0调节收集的级分的pH。将蛋白质浓缩并过滤,然后加载到用20mM组氨酸,140mM氯化钠,pH 6.0平衡的HiLoad Superdex 200柱(GE Healthcare)上。

[0327] 通过使用基于氨基酸序列计算的摩尔消光系数,通过测量280nm处的光密度(OD)来测定蛋白质浓度。根据制造商的说明书(仪器Caliper LabChipGX,Perkin Elmer),在存在和不存在还原剂的情况下,通过SDS毛细管电泳分析FolR1-Fc-融合物的纯度和分子量。使用在25mM K2HPO4,125mM NaCl,200mM L-精氨酸一盐酸盐,0.02%(w/v)NaN3,pH 6.7运行缓冲液中25℃下平衡的TSKgel G3000 SW XL分析大小排阻柱(Tosoh)分析样品的聚集物含量。

[0328] 使用市售抗体通过表面等离振子共振测定来分析纯化的抗原-Fc-融合蛋白,以确认抗原的正确和自然构象(数据未显示)。

[0329] 表1:用于人FolR1抗体的分离,选择和反选择产生的抗原

[0330]

抗原	ECD (aa)	检索号	序列	Seq ID No
人 FolR1	25-234	P15328	RIAWARTELLNVCMNAKHHKEKPGPE	227

[0331]

			DKLHEQCRPWRKNACCSTNTSQEAHK DVSYLYRFNWNHCGEMAPACKRHFIQ DTCLYECSPNLGPWIQQVDQSWRKERV LNVPLCKEDCEQWWEDCRTSYTCKSN WHKGWNWTSGFNKCAVGAACQPFHF YFPTPTVLCNEIWTHSYKVSNYSRGSGR CIQMWFDPAQGNPNEEVARFYAAAM	
人 FolR2	17-230	P14207	TMCSAQDRTDLLNVCMDAKHHKTKPG PEDKLHDQCSPWKKNACCTASTSQELH KDTSRLYNFNWDHCGKMEPACKRHFI QDTCLYECSPNLGPWIQQVNQSWRKE RFLDVPLCKEDCQRWWEDCHTSHTCK SNWHRGWDWTSGVNKCPAGALCRTFE SYFPTPAALCEGLWSHSYKVSNYSRGS GRCIQMWFDSAQGNPNEEVARFYAAA MHVN	228
人 FolR3	24-243	P41439	SARARTDLLNVCMNAKHHKTQPSPEDE LYGQCSPWKKNACCTASTSQELHKDTS RLYNFNWDHCGKMEPTCKRHFIQDSC LYECSPNLGPWIRQVNQSWRKERILNV PLCKEDCERWWEDCRTSYTCKSNWHK GWNWTSGINECPAGALCSTFESYFPTP AALCEGLWSHSFKVSNYSRGSGRCIQM WFDSAQGNPNEEVAKFYAAAMNAGAP SRGIIDS	229
小 鼠 FolR1	25-232	P35846	TRARTELLNVCMDAKHHKEKPGPEDN LHDQCSPWKTNSCCSTNTSQEAHKDIS YLYRFNWNHCGTMTSECKRHFIQDTC	230

[0332]

			LYECSPNLGPWIQQVDQSWRKERILDV PLCKEDCQQWWEDCQSSFTCKSNWHK GWNWSSGHNECPVGASCHPFTFYFPTS AALCEEIWSHSYKLSNYSRGSGRCIQM WFDPAQGNPNEEVARFYAEAMS	
食蟹猴 FolR1	25-234	G7PR14	EAQTRTARARTELLNVCMNAKHHKEK PGPEDKLHEQCRPWKKNACCSTNTSQE AHKDVSYLYRFNWNHCGEMAPACKRH FIQDTCLYECSPNLGPWIQQVDQSWRK ERVLNVPLCKEDCERWWEDCRTSYCK SNWHKGWNWTSGFNKCPVGAACQPF HFYFPTPTVLCNEIWTYSYKVSNYSRGS GRCIQMWFDPAQGNPNEEVARFYAAA MS	231

[0333] 表2:FolR-Fc融合物的产量和最终单体含量的总结

[0334]

抗原	单体 [%] (SEC)	产率
huFolR1	100	30 mg/L
cyFolR1	100	32 mg/L
muFolR1	100	31 mg/L
huFolR2	100	16 mg/L
huFolR3	95	38 mg/L

[0335] 实施例2

[0336] 产生具有CD3ε特异性的共同轻链

[0337] 本文所述的T细胞活化双特异性分子包含至少一个CD3结合部分。可以通过免疫实验动物,筛选噬菌体文库或使用已知的抗CD3抗体来产生该部分。通过人源化小鼠亲本抗CD3ε抗体(CH2527)的轻链产生具有CD3ε特异性的共同轻链。对于非人源抗体的人源化,来自非人抗体(供体)的CDR残基必须移植到人(受体)抗体的构架上。通常,通过将供体的序列与潜在受体序列的集合进行比对,并选择与供体具有合理同源性,或在对结构和活性至关重要的某些位置显示相似的氨基酸的受体序列,来选择受体构架序列。在目前的情况下,通过将亲本抗体的小鼠VL-结构域序列与人类种系序列的集合进行比对并选择显示高序列同一性的人序列来进行抗体受体构架的搜索。令人惊讶的是,在属于λ型的V结构域家族7的相

当罕见的人类轻链中，更准确地说，在hVL_7_46(IMGT命名法，GenBank Acc No.Z73674)中发现了构架序列同源性方面的良好匹配。随后选择这种罕见的人类轻链作为CH2527轻链人源化的受体构架。将小鼠轻链可变结构域的三个互补决定区(CDR)移植到该受体构架上。由于构架4区域不是种系V基因的可变区的一部分，所以该区域(J-元件)的比对单独进行。因此，选择IGLJ3-02序列用于该轻链的人源化。

[0338] 产生13个人源化变体(CH2527-VL7_46-1至VL7_46-10，VL7_46-12至VL7_46-14)。这些变体在构架残基(及其组合)中不同，所述构架残基回复突变为鼠V-结构域序列，或这些变体在CDR残基(Kabat定义)中不同，所述CDR残基可以保持与人种系序列相同。在CDR之外的以下构架残基在最终人源化VL结构域变体VL7_46-13中被回复突变为鼠残基(列出了鼠残基)：V36，E38，F44，G46，G49和G57。人J元件IGLJ3-02与鼠亲本抗体的J-元件100％相同。

[0339] 实施例3

[0340] 具有CD3ε特异性的人源化变体的SPR评估

[0341] 将人源化VL变体以2+1经典形式(图1D)评估为嵌合体，即人源化轻链V-结构域与鼠重链V结构域配对。在ProteOn XPR36仪器(Bio-Rad)上进行SPR评估。更准确地说，在垂直取向上，在抗Fab衍生化的GLM传感器芯片((Goat Anti-Human IgG,F(ab')2 Fragment Specific,Jackson ImmunoResearch)上直接从培养上清液中捕获变体。随后将以下分析物以单一浓度水平注射以便评估与人和食蟹猴CD3ε：3μM hu CD3ε(-1-26)-Fc(knob)-avi(ID807)和2.5μM cy CD3ε-(-1-26)-Fc(knob)-Avi-Fc(hole)(ID873)的结合。结合反应与鼠控制构建体的结合进行定性比较并分级+(观察到可比较的结合)，+/-(观察到减少的结合)和-(没有观察到结合)。捕获抗体在配体捕获和分析物结合的每个循环后再生，并且在研究结束时重新注射小鼠构建体以确认捕获表面的活性。结果总结在表3中。

[0342]

人源化VL变体	结合CD3ε
murine_CH2527-VL	+
CH2527-VL7_46-1	-
CH2527-VL7_46-2	-
CH2527-VL7_46-3	-
CH2527-VL7_46-4	-
CH2527-VL7_46-5	-
CH2527-VL7_46-6	-
CH2527-VL7_46-7	-
CH2527-VL7_46-8	-
CH2527-VL7_46-9	-
CH2527-VL7_46-10	-
CH2527-VL7_46-12	+/-
CH2527-VL7_46-13	+
CH2527-VL7_46-14	-

[0343] 表3基于SPR对与CH2527的鼠重链组合的人源化轻链变体的定性结合评估。仅最终选择的人源化轻链变体CH2527-VL7_46-13以粗体字突出显示，显示与人和食蟹猴CD3ε的可

比的结合。

[0344] 实施例4

[0345] 具有CD3ε特异性的人源化共同轻链的性质

[0346] 为人源化前导分子选择的轻链V-结构域变体为VL7_46-13。确定了人源化程度,即人源化V-结构域与人种系V-结构域序列的序列同源性。对于VL7_46-13,在人源化之前,与最接近的人种系同源物的总体序列同一性为65%,人源化之后为80%。省略CDR区,与最接近的人种系同源物的序列同一性为92%。从表3可以看出,VL7_46-13是显示与亲本鼠抗体相当的结合并且还保留其对食蟹猴CD3ε的交叉反应性的13个变体组中唯一的人源化VL变体。该结果表明,在不丧失与CD3ε的结合亲和力的情况下,人源化鼠VL结构域不是微不足道的,其需要在鼠构架残基(特别是G46)中的一些回复突变而在CD1中保留G24。此外,该结果表明VL结构域在靶标识别中起关键作用。重要的是,基于属于λ型的V结构域家族7的罕见的人种系并保留对CD3ε的亲和力和特异性的人源化VL结构域VL7_46-13也适合用作Fab-形式的噬菌体展示的抗体文库中的共同轻链,并且能够成功选择新的特异性,这极大地促进了结合CD3ε和例如肿瘤靶标并且共享相同的"共同"轻链的双特异性分子的产生和生产。

[0347] 实施例5

[0348] 使用源自HVK1-39的人种系共同轻链产生噬菌体展示抗体文库

[0349] 产生类似于全长人IgG的双特异性抗体的几种方法利用诱导两种不同重链异二聚化的Fc区中的修饰。这样的例子包括旋钮入孔(Merchant et al.,Nat Biotechnol.1998Jul;16(7):677-81),SEED(Davis et al.,Protein Eng Des Sel.2010Apr;23(4):195-202)和静电转向技术(Gunasekaran et al.,J Biol Chem.2010Jun 18;285(25):19637-46)。尽管这些方法能够有效地对两个不同重链进行异二聚化,但同源轻链和重链的适当配对仍然是一个问题。共同轻链(LC)的使用可以解决这个问题(Merchant,et al.Nat Biotech 16,677-681(1998))。

[0350] 在这里,我们描述了在M13噬菌体上展示的抗体文库的产生。本质上,我们为具有一个恒定(或"共同")轻链的重链设计了多构架文库。设计该文库用于生成多特异性抗体,而不需要使用复杂的技术来避免轻链错配。

[0351] 通过使用共同的轻链,可以促进这些分子的产生,因为不再发生错配,并且促进高纯度双特异性抗体的分离。与其他形式相比,使用Fab片段作为构件而不是例如使用scFv片段导致更高的热稳定性和缺乏scFv聚集和分子间scFv的形成。

[0352] 文库产生

[0353] 在下文中描述了用于在M13噬菌体上展示的抗体文库的产生。基本上,我们为重链与一个恒定(或"共同")轻链设计了多构架文库。

[0354] 我们在文库中使用了这些重链(GenBank检索号在括号中):

[0355] IGHV1-46*01(X92343)(SEQ ID NO:104),

[0356] IGHV1-69*06(L22583),(SEQ ID NO:105)

[0357] IGHV3-15*01(X92216),(SEQ ID NO:106)

[0358] IGHV3-23*01(M99660),(SEQ ID NO:107)

[0359] IGHV4-59*01(AB019438),(SEQ ID NO:108)

[0360] IGHV5-51*01(M99686),(SEQ ID NO:109)

[0361] 所有重链均使用IGHJ2作为J元件，使用IGHJ6序列的IGHV1-69*06除外。随机化的设计包括CDR-H1，CDR-H2和CDR-H3。对于CDR-H1和CDR-H2，选择“软”随机化策略，随机化寡核苷酸使得种系序列的氨基酸的密码子以50％存在。半胱氨酸除外，所有其他氨基酸总共占余下的50％。在由于存在遗传D元件而不存在种系氨基酸的CDR-H3中，设计了寡核苷酸，其允许V元件和J元件之间4到9个氨基酸长度的随机插入片段的使用。包含在其随机化部分中的那些寡核苷酸，例如三个氨基酸G/Y/S各自以15％存在，那些氨基酸A/D/T/R/P/L/V/N/W/F/I/E各自以4,6％存在。

[0362] 在Hoogenboom et al.,Nucleic Acids Res.1991,19,4133-413;Lee et.,al J.Mol.Biol.(2004)340,1073-1093中描述了用于产生抗体文库的示例性方法。轻链衍生自人序列hVK1-39，并且以未修饰和非随机化的方式使用。这将确保相同的轻链可以用于其他项目，而无需额外的修饰。

[0363] 示例性文库选择:

[0364] 使用靶抗原X的单体和生物素化的细胞外结构域，根据以下程序在溶液中进行所有亲和力成熟文库的选择。

[0365] 1.每个文库的10^12个噬菌粒颗粒与100nM生物素化的可溶性抗原结合0.5小时，总体积为1ml。2.捕获生物素化抗原，通过加入约～5×10^7个链霉抗生物素蛋白包被的磁珠10分钟分离特异性结合的噬菌体颗粒。3.使用5-10x 1ml PBS/Tween20和5-10x 1ml PBS洗涤磁珠。4.通过加入1ml 100mM TEA(三乙胺)10分钟进行噬菌体颗粒的洗脱，并通过加入500ul 1M Tris/HCl pH 7.4进行中和，和5.再次感染指数生长的大肠杆菌TG1细菌，用辅助噬菌体VCSM13感染并在随后的选择轮中应用噬菌粒颗粒的随后的PEG/NaCl沉淀。使用恒定或降低(从10^-7M至2×10^-9M)的抗原浓度进行选择3-5轮。在第2轮中，使用中性抗生物素蛋白(neutravidin)板代替链霉抗生物素蛋白珠进行抗原/噬菌体复合体的捕获。所有结合反应均用100nM牛血清白蛋白或无脂奶粉补充，以便竞争由抗体与塑料支持物的纯粘性结合产生的不想要的克隆。

[0366] 使用抗原从100nM开始递减的抗原浓度，并在最后一轮选择中降至5nM，进行三或四轮的选择。特定的结合剂定义为比背景高约5倍信号，并通过ELISA鉴定。如下通过ELISA鉴定特异性结合剂:将100μl每孔10nM生物素化的抗原包被在中性抗生物素蛋白平板上。加入含Fab的细菌上清液，并使用抗Flag/HRP二级抗体通过其Flag标记检测结合Fab。ELISA阳性克隆被细菌表达为96孔形式的可溶性Fab片段，使用ProteOn XPR36(BioRad)通过SPR分析将上清液进行动力学筛选实验。鉴定表达具有最高亲和力常数的Fab的克隆，并对相应的噬菌粒进行测序。为了进一步表征，通过PCR从噬菌粒扩增Fab序列，并通过适当的限制性位点克隆到人IgG1表达载体中用于哺乳动物生产。

[0367] 使用人源化CD3ε特异性共同轻链产生噬菌体展示的抗体文库

[0368] 这里描述了用于在M13噬菌体上显示的抗体文库的产生。基本上，我们为重链与一个恒定(或“共同”)轻链设计了多构架文库。该文库设计用于产生IgG1 P329G LALA或IgG4 SPLE PG同种型的含有Fc的但是FcgR结合无活性的T细胞双特异性抗体，其中一个或两个Fab识别在肿瘤细胞上表达的肿瘤表面抗原，而抗体剩余的Fab臂识别T细胞上的CD3e。

[0369] 文库产生

[0370] 在下文中描述了用于在M13噬菌体上展示的抗体文库的产生。基本上，我们为重链

与一个恒定(或“共同”)轻链设计了多构架文库。设计该文库仅用于产生IgG1 P329G LALA或IgG4 SPLE PG同种型的含Fc的但FcgR结合无活性T细胞双特异性抗体。

[0371] 通过随机化寡核苷酸仅在不同重链的CDR3中引入多样性。用于产生抗体文库的方法是本领域公知的,并描述于(Hoogenboom et al.,Nucleic Acids Res.1991,19,4133-413;or in:Lee et.,al J.Mol.Biol.(2004)340,1073-1093)。

[0372] 我们在文库中使用了这些重链:

[0373] IGHV1-46*01(X92343),(SEQ ID NO:104)

[0374] IGHV1-69*06(L22583),(SEQ ID NO:105)

[0375] IGHV3-15*01(X92216),(SEQ ID NO:106)

[0376] IGHV3-23*01(M99660),(SEQ ID NO:107)

[0377] IGHV4-59*01(AB019438),(SEQ ID NO:108)

[0378] IGHV5-51*01(M99686),(SEQ ID NO:109)

[0379] 我们在文库中使用源自人源化人和食蟹猴CD3ε特异性抗体CH2527的轻链:(VL7_46-13;SEQ ID NO:112)。该轻链未被随机化并且不经任何进一步修饰使用,以确保与不同双特异性结合剂的相容性。

[0380] 所有重链均使用IGHJ2作为J元件,使用IGHJ6序列的IGHV1-69*06除外。随机化的设计只专注于CDR-H3上,设计PCR寡核苷酸,其允许使用在V元件和J元件之间长度为4至9个氨基酸的随机插入片段。

[0381] 实施例6

[0382] 从针对FolR1的共同轻链文库(包含具有CD3ε特异性的轻链)选择抗体片段

[0383] 通过对FolR1的不同物种(人,食蟹猴和小鼠)的噬菌体展示选择获得包含具有CD3ε特异性的共同轻链VL7_46-13的抗体16A3,15A1,18D3,19E5,19A4,15H7,15B6,16D5,15E12,21D1,16F12,21A5,21G8,19H3,20G6和20H7。克隆16A3,15A1,18D3,19E5,19A4,15H7,15B6,21D1,16F12,19H3,20G6和20H7选自子文库,其中共同轻链与基于人种系VH1_46的重链所有组成成分配对。在该子文库中,VH1_46的CDR3已经基于6个不同的CDR3长度随机化。克隆16D5,15E12,21A5和21G8选自子文库,其中共同轻链与基于人种系VH3_15的重链所有组成成分配对。在该子文库中,VH3_15的CDR3已经基于6个不同的CDR3长度被随机化。为了获得物种交叉反应(或鼠FolR1反应性)抗体,不同种类的FolR1在以下3轮生物淘选中以不同的方式交替(或保持恒定):16A3和15A1(人-食蟹猴-人FolR1);18D3(食蟹猴-人-小鼠FolR1);19E5和19A4(对小鼠FolR1的3轮);15H7,15B6,16D5,15E12,21D1,16F12,21A5,21G8(人-食蟹猴-人FolR1);19H3,20G6和20H7(对小鼠FolR1的3轮)。

[0384] 作为噬菌体展示选择以及基于ELISA和SPR的筛选的抗原的人,小鼠和食蟹猴FolR1在HEK EBNA细胞中瞬时表达为N末端单体Fc-融合物,并且通过在位于携带受体链(Fc旋钮链)的Fc部分的C末端的avi标记识别序列共表达BirA生物素连接酶在体内位点特异性生物素化。为了评估对FolR1的特异性,以相同的方式产生了两种相关受体:人FolR2和FolR3。

[0385] 根据以下模式在溶液中进行选择轮(生物淘选):

[0386] 1.在10μg/ml不相关人IgG包被的maxisorp平板上预先清除～10^{12}个噬菌粒颗粒,以消耗识别抗原Fc部分的抗体文库。

[0387] 2.在100nM不相关的非生物素化的Fc旋钮入孔构建体的存在下,用100nM生物素化的人,食蟹猴或小鼠FolR1温育非Fc结合噬菌粒颗粒0.5小时,以进一步耗尽总体积1ml中的Fc-结合剂。

[0388] 3.通过转移到中性抗生物素蛋白预包被的微量滴定板的4孔中10分钟(在第1和第3轮),捕获生物素化的FolR1和附着的特异性结合噬菌体。

[0389] 4.使用5x PBS/Tween20和5x PBS清洗各孔。

[0390] 5.通过每孔加入250μl 100mM TEA(三乙胺)洗脱噬菌体颗粒10分钟并通过向来自4个孔的合并的洗脱液中加入500ul 1M Tris/HCl pH 7.4中和。

[0391] 6.通过在含有100nM生物素捕获的FolR2或FolR3的中性抗生物素蛋白预包被的微量滴定板上温育进行中和的洗脱物的后清除,用于最终去除Fc结合剂和非特异性结合剂。

[0392] 7.用洗脱的噬菌体颗粒的上清液再感染对数期大肠杆菌TG1细胞,用辅助噬菌体VCSM13感染,在30℃下振荡器上温育过夜,并随后PEG/NaCl沉淀将在下一个选择轮中使用的噬菌粒颗粒。

[0393] 使用100nM的恒定抗原浓度进行3轮的选择。在第2轮中,为了避免中性抗生物素蛋白结合剂的富集,通过添加5.4×10^{7}个链霉抗生物素蛋白包被的磁珠进行抗原:噬菌体复合体的捕获。如下通过ELISA鉴定特异性结合剂:将100ul 25nM生物素化的人,食蟹猴或小鼠FolR1和10μg/ml的人IgG分别包被在中性抗生物素蛋白板和maxisorp板上。加入含Fab的细菌上清液,并使用抗Flag/HRP二级抗体通过其Flag标记检测结合Fab。在人FolR1上显示信号并且对人IgG呈阴性的克隆入围用于进一步分析,并且以类似的方式对其余两种FolR1进行了测试。它们在0.5升培养体积中被细菌表达,亲和纯化并使用BioRad的ProteOn XPR36生物传感器通过SPR分析进一步表征。

[0394] 使用ProteOn XPR36仪器(Biorad)在25℃下用生物素化的人,食蟹猴和小鼠FolR1以及中性抗生物素蛋白捕获固定在NLC芯片上的人FolR2和FolR3(阴性对照),通过表面等离振子共振(SPR)测量所选克隆的亲和力(K_D)。抗原(配体)的固定:用PBST(10mM磷酸盐,150mM氯化钠,pH 7.4,0.005%Tween 20)稀释重组抗原至10μg/ml,然后以30μl/分钟在垂直方向注射。注射分析物:对于“一次性动力学”测量,注射方向改变为水平方向,纯化的Fab的两倍稀释系列(不同浓度范围)同时沿着单独的通道1-5注射,结合时间为200秒,解离时间600秒。沿着第六通道注入缓冲液(PBST)以提供用于参考的“线内”空白。在ProteOn Manager v3.1软件中使用简单的一对一Langmuir结合模型,通过同时拟合结合和解离传感图来计算结合速率常数(k_{on})和解离速率常数(k_{off})。平衡解离常数(K_D)计算为k_{off}/k_{on}比。表4列出了特异于FolR1的所选克隆的平衡解离常数(K_D)。

[0395] 表4:通过噬菌体展示从包含特异于CD3ε的人源化轻链VL7_46-13的共同轻链子文库选择的抗FolR1抗体(Fab-形式)的平衡解离常数(KD)。KD以nM计。

[0396]

Clone	huFolR1[nM]	cyFolR1[nM]	muFolR1[nM]	huFolR2[nM]	huFolR3[nM]
16A3	21.7	18	very weak	no binding	no binding
15A1	30.9	17.3	very weak	no binding	no binding
18D3	93.6	40.2	very weak	no binding	no binding
19E5	522	276	19.4	no binding	no binding
19A4	2050	4250	43.1	no binding	no binding

15H7	13.4	72.5	no binding	no binding	no binding
15B6	19.1	13.9	no binding	no binding	no binding
16D5	39.5	114	no binding	no binding	no binding
15E12	55.7	137	no binding	no binding	no binding
21D1	62.6	32.1	no binding	no binding	no binding
16F12	68	90.9	no binding	no binding	no binding
21A5	68.8	131	no binding	no binding	no binding
21G8	130	261	no binding	no binding	no binding
19H3	no binding	no binding	89.7	no binding	no binding
20G6	no binding	no binding	78.5	no binding	no binding

[0397] 实施例7

[0398] 从针对FolR1的通用多构架文库选择抗体片段

[0399] 通过基于针对不同物种(人,食蟹猴和小鼠)的FolR1的通用多构架子文库的噬菌体展示选择获得抗体11F8,36F2,9D11,5D9,6B6和14E4。在这些多构架子文库中,具有随机化CDR3(3个不同长度)的不同VL结构域与具有随机化CDR3(6个不同长度)的不同VH结构域配对。选择的克隆具有以下VL/VH配对:11F8(Vk_1_5/VH_1_69),36F2(Vk_3_20/VH_1_46),9D11(Vk2D_28/VH1_46),5D9(Vk3_20/VH1_46),6B6(Vk3_20/VH1_46),和14E4(Vk3_20/VH3_23)。为了获得物种交叉反应(或鼠FolR1反应性)抗体,通过3或4轮生物淘选以不同的方式交替(或保持不变)不同物种的FolR1:11F8(食蟹猴-小鼠-人FolR1);36F2(人-小鼠-食蟹猴-小鼠FolR1);9D11(食蟹猴-人-食蟹猴FolR1);5D9(人-食蟹猴-人FolR1);6B6(人-食蟹猴-人FolR1)和14E4(针对小鼠FolR1的3轮)。

[0400] 作为噬菌体展示选择以及基于ELISA和SPR的筛选的抗原的人,小鼠和食蟹猴FolR1在HEK EBNA细胞中瞬时表达为N末端单体Fc-融合物,并且通过在位于携带受体链(Fc旋钮链)的Fc部分的C末端的avi标记识别序列共表达BirA生物素连接酶在体内位点特异性生物素化。为了评估对FolR1的特异性,以相同的方式产生了两种相关受体:人FolR2和FolR3。

[0401] 根据以下模式在溶液中进行选择轮(生物淘选):

[0402] 1.在10μg/ml不相关人IgG包被的maxisorp平板上预先清除～10^{12}个噬菌粒颗粒,以消耗识别抗原Fc部分的抗体文库。

[0403] 2.在100nM不相关的非生物素化的Fc旋钮入孔构建体的存在下,用100nM生物素化的人,食蟹猴或小鼠FolR1温育非Fc结合噬菌粒颗粒0.5小时,以进一步耗尽总体积1ml中的Fc-结合剂。

[0404] 3.通过转移到中性抗生物素蛋白预包被的微量滴定板的4孔中10分钟(在第1和第3轮),捕获生物素化的FolR1和附着的特异性结合噬菌体。

[0405] 4.使用5x PBS/Tween20和5x PBS清洗各孔。

[0406] 5.通过每孔加入250μl 100mM TEA(三乙胺)洗脱噬菌体颗粒10分钟并通过向来自4个孔的合并的洗脱液中加入500ul 1M Tris/HCl pH 7.4中和。

[0407] 6.通过在含有100nM生物素捕获的FolR2或FolR3的中性抗生物素蛋白预包被的微量滴定板上温育进行中和的洗脱物的后清除,用于最终去除Fc结合剂和非特异性结合剂。

[0408] 7.用洗脱的噬菌体颗粒的上清液再感染对数期大肠杆菌TG1细胞,用辅助噬菌体VCSM13感染,在30℃下振荡器上温育过夜,并随后PEG/NaCl沉淀将在下一个选择轮中使用的噬菌粒颗粒。

[0409] 使用100nM的恒定抗原浓度进行3轮的选择。在第2和第4轮中,为了避免中性抗生物素蛋白结合剂的富集,通过添加5.4×10^{7}个链霉抗生物素蛋白包被的磁珠进行抗原:噬菌体复合体的捕获。如下通过ELISA鉴定特异性结合剂:将100ul 25nM生物素化的人,食蟹猴或小鼠FolR1和10μg/ml的人IgG分别包被在中性抗生物素蛋白板和maxisorp板上。加入含Fab的细菌上清液,并使用抗Flag/HRP二级抗体通过其Flag标记检测结合Fab。在人FolR1上显示信号并且对人IgG呈阴性的克隆入围用于进一步分析,并且以类似的方式对其余两种FolR1进行了测试。它们在0.5升培养体积中被细菌表达,亲和纯化并使用BioRad的ProteOn XPR36生物传感器通过SPR分析进一步表征。

[0410] 使用ProteOn XPR36仪器(Biorad)在25℃下用生物素化的人,食蟹猴和小鼠FolR1以及中性抗生物素蛋白捕获固定在NLC芯片上的人FolR2和FolR3(阴性对照),通过表面等离振子共振(SPR)测量所选克隆的亲和力(K_D)。抗原(配体)的固定:用PBST(10mM磷酸盐,150mM氯化钠,pH 7.4,0.005%Tween 20)稀释重组抗原至10μg/ml,然后以30μl/分钟在垂直方向注射。注射分析物:对于“一次性动力学”测量,注射方向改变为水平方向,纯化的Fab的两倍稀释系列(不同浓度范围)同时沿着单独的通道1-5注射,结合时间分别为150或200秒,解离时间分别为200或600秒。沿着第六通道注入缓冲液(PBST)以提供用于参考的“线内”空白。在ProteOn Manager v3.1软件中使用简单的一对一Langmuir结合模型,通过同时拟合结合和解离传感图来计算结合速率常数(k_{on})和解离速率常数(k_{off})。平衡解离常数(K_D)计算为k_{off}/k_{on}比。表5列出了特异于FolR1的所选克隆的平衡解离常数(K_D)。

[0411] 表5:从通用多构架子文库通过噬菌体展示选择的抗FolR1抗体(Fab-形式)的平衡解离常数(K_D)。K_D以nM计。

[0412]

	K_D (nM)				
克隆	huFolR1	cyFolR1	muFolR1	huFolR2	huFolR3
11F8	632	794	1200	无结合	无结合
36F2	1810	1640	737	无结合	无结合
9D11	8.64	5.29	无结合	无结合	无结合
5D9	8.6	5.9	无结合	无结合	无结合
6B6	14.5	9.4	无结合	无结合	无结合
14E4	无结合	无结合	6.09	无结合	无结合

[0413] 实施例8

[0414] 生产和纯化IgG和T细胞双特异性形式的新型FolR1结合剂

[0415] 为了鉴定能够诱导选择的靶细胞的T细胞依赖性杀伤的FolR1结合剂,将从共同轻链或Fab文库分离的抗体转化为相应的人IgG1形式。简而言之,使用Fab克隆作为模板,通过标准PCR反应扩增来自噬菌体展示的独特的FolR1结合剂的可变重链和可变轻链。将PCR产物纯化并插入(通过限制性内切核酸酶和基于连接酶的克隆,或通过使用来自Invitrogen的InFusion试剂盒的“重组”('recombineering'))到合适的表达载体,其中它们与适当的人恒定重链或人恒定轻链融合。这些载体中的表达盒由嵌合MPSV启动子和合成的多聚腺苷酸化位点组成。此外,质粒含有来自EB病毒的oriP区域,用于在携带EBV核抗原(EBNA)的HEK293细胞中稳定维持质粒。PEI介导的转染后,在HEK293 EBNA细胞中瞬时产生抗体,并通

过标准蛋白A亲和层析，然后按照通过大小排阻层析纯化，如下所述：

[0416] 瞬时转染和生产

[0417] 使用如下所述的所需载体的PEI介导的转染方法，在HEK293 EBNA细胞中瞬时产生本文使用的所有(双特异性)抗体(如果不是从商业来源获得)。将HEK293 EBNA细胞在CD CHO培养基中悬浮无血清培养。为了在500ml摇瓶中生产，在转染前24小时接种4亿HEK293 EBNA细胞(对于备选规模，所有量都相应地调整)。对于转染，以210×g将细胞离心5分钟，用预热的20ml CD CHO培养基代替上清液。将表达载体在20ml CD CHO培养基中混合至最终量为200μg DNA。加入540μl PEI后，溶液涡旋15秒，随后在室温下温育10分钟。然后将细胞与DNA/PEI溶液混合，转移到500ml摇瓶中，并在5％CO2气氛的培养箱中37℃温育3小时。温育后，加入160ml F17培养基，培养细胞24小时。转染后1天，加入1mM丙戊酸和7％进料1。7天后，收集上清液，通过在210×g离心15分钟进行纯化，将溶液无菌过滤(0.22μm过滤器)，并加入终浓度为0.01％w/v的叠氮化钠，并保持在4℃。生产后，收集上清液，将含抗体的上清液通过0.22μm无菌过滤器过滤并在4℃下储存直至纯化。

[0418] 抗体纯化

[0419] 使用标准方法两步纯化所有分子，如蛋白A亲和纯化(**Äkta** Explorer)和大小排阻层析。将从瞬时生产获得的上清液调节至pH8.0(使用2M TRIS pH 8.0)并施加到用8个柱体积(cv)缓冲液A(20mM磷酸钠，20mM柠檬酸钠，pH7.5)平衡的HiTrap PA FF(GE Healthcare，柱体积(cv)＝5ml)。用10cv缓冲液A洗涤后，使用pH梯度在12cv内洗脱蛋白质到缓冲液B(20mM柠檬酸钠pH3，100mM NaCl，100mM甘氨酸)。合并含有目的蛋白质的级分，并将溶液的pH温和调节到pH6.0(使用0.5M Na_2HPO_4 pH 8.0)。

[0420] 使用超浓缩器(Vivaspin 15R 30.000MWCO HY，Sartorius)将样品浓缩至2ml，随后将其应用于用20mM组氨酸，pH 6.0，140mM NaCl，0.01％Tween-20平衡的HiLoad™ 16/60Superdex™ 200制备级(GE Healthcare)。通过分析大小排阻层析分析洗脱级分的聚集物含量。因此，将30μl各级分施加到在25mM K_2HPO_4，125mM NaCl，200mM L-精氨酸单盐酸盐，0.02％(w/v)NaN_3，pH 6.7运行缓冲液中在25℃平衡的TSKgel G3000 SW XL分析大小排阻柱(Tosoh)。合并含有少于2％寡聚体的级分，并使用超浓缩器(Vivaspin 15R 30.000 MWCO HY，Sartorius)将其浓缩至最终浓度为1-1.5mg/ml。使用基于氨基酸序列计算的摩尔消光系数，通过测量280nm处的光密度(OD)来测定蛋白质浓度。根据制造商的说明书(仪器Caliper LabChipGX，Perkin Elmer)，在存在和不存在还原剂的条件下，通过SDS毛细管电泳分析构建体的纯度和分子量。纯化的蛋白质在液氮中冷冻并保存在-80℃。基于体外表征结果，所选择的结合剂被转化成T细胞双特异性形式。在这些分子中，FolR1:CD3结合部分以2:1的顺序排列，FolR1 Fab位于N末端。对于从标准Fab文库分离的克隆，CD3结合部分作为CrossFab(CH1Cκ杂交)产生，而对于来自共同轻链文库的克隆，不需要杂交。这些双特异性分子与IgG类似地产生和纯化。

[0421] 表6:分别为IgG和TCB形式的新型FolR1结合剂的产量和单体含量。

[0422]

			IgG		TCB	
#	克隆	文库	产量 [mg/L]	单体 [%]	产量 [mg/L]	单体[%]
1	11F8	Fab	8.03	96.26	--	--
2	14E4	Fab	8.90	98.12	--	--
3	15B6	CLC	7.72	100.00	--	--
4	15E12	CLC	6.19	100.00	--	--
5	15H7	CLC	8.94	100.00	--	--
6	16A3	CLC	0.60	n.d.	--	--
7	16D5	CLC	36.50	96.96	4.36	97.19
8	16F12	CLC	5.73	97.17	--	--
9	18D3	CLC	0.90	n.d.	--	--
10	19A4	CLC	38.32	100.00	37.50	100.00
11	19E5	CLC	46.09	100.00	--	--
12	19H3	CLC	7.64	100.00	--	--
13	20G6	CLC	24.00	100.00	--	--
14	20H7	CLC	45.39	100.00	--	--
15	21A5	CLC	1.38	98.56	47.31	95.08
16	21D1	CLC	5.47	100.00	--	--
17	21G8	CLC	6.14	97.28	9.27	100.00
18	36F2	Fab	11.22	100.00	18.00	100.00
19	5D9	Fab	20.50	100.00	0.93	97.32
20	6B6	Fab	3.83	100.00	4.17	91.53
21	9D11	Fab	14.61	100.00	2.63	100.00

[0423] CLC:共同轻链

[0424] 实施例9

[0425] 2+1和1+1 T-细胞双特异性形式

[0426] 为一种共同轻链结合剂(16D5)制备了四种不同T细胞双特异性形式并为来自Fab文库(9D11)中一种结合剂制备了三种形式以比较它们在体外的杀伤性质。

[0427] 标准形式是已经描述的2+1反向形式(FolR1:CD3结合部分以2:1的顺序排列，FolR1 Fab位于N末端)。在2+1经典形式中，FolR1:CD3结合部分以2:1的顺序排列，CD3 Fab位于N末端。还制备了两种单价形式。1+1头对尾具有在分子的同一臂上以1:1的顺序排列的

FolR1:CD3结合部分,FolR1 Fab位于N末端。在1+1经典形式中,FolR1:CD3结合部分在分子的一个臂上各自存在一次。对于从标准Fab文库分离的9D11克隆,CD3结合部分作为CrossFab(CH1Cκ杂交)产生,而对于来自共同轻链文库的16D5,不需要杂交。类似于标准反向T细胞双特异性形式,产生和纯化了这些双特异性分子。

[0428] 表7:不同T细胞双特异性形式的产量和最终单体含量的总结。

[0429]

构建体	单体 [%] (SEC)	产量
16D5 FolR1 TCB 2+1 (反向的)	96%	5.4 mg/L
16D5 FolR1 TCB 2+1 (经典的)	90%	4.6 mg/L
16D5 FolR1 TCB 1+1 (头对尾)	100 %	5.4 mg/L
16D5 FolR1 TCB 1+1 (经典的)	100%	0.7 mg/L
9D11 FolR1 TCB 2+1 (反向的)	100%	2.6 mg/L
9D11 FolR1 TCB 1+1 (头对尾)	100%	6.1 mg/L
9D11 FolR1 TCB 1+1 (经典的)	96%	1.3 mg/L
Mov19 FolR1 TCB 2+1 (反向的)	98%	3 mg/L

[0430]

Mov19 FolR1 TCB 1+1 (头对尾)	100%	5.2 mg/L

[0431] 实施例10

[0432] 通过表面等离振子共振对FolR1结合剂的生化表征

[0433] 通过表面等离振子共振(SPR)评估FolR1结合剂作为IgG或以T细胞双特异性形式与不同的重组叶酸受体(人FolR1,2和3,小鼠FolR1和食蟹猴FolR1;全部为Fc融合体)的结合。所有SPR实验在25℃下在Biacore T200上用HBS-EP作为运行缓冲液(0.01M HEPES pH 7.4,0.15M NaCl,3mM EDTA,0.005%表面活性剂P20,Biacore,Freiburg/Germany)进行。

[0434] 单次注射

[0435] 首先通过单次注射(表1)分析抗FolR1 IgGs,以表征它们(对人,小鼠和食蟹猴FolR1)的交叉反应性和(对人FolR1,人FolR2,人FolR3的)特异性。人,食蟹猴和小鼠叶酸受体1(FolR1-Fc)或人叶酸受体2和3(FolR2-Fc,FolR3-Fc)的重组生物素化单体Fc融合物使用标准偶联说明(Biacore,弗赖堡/德国)直接偶联在SA芯片上。固定化水平约为300-400RU。以500nM的浓度注射IgG 60秒。结合huFolR2和huFolR3的IgG由于缺乏特异性而被拒绝。大多数结合剂仅在人和食蟹猴FolR1之间具有交叉反应性,与小鼠FolR1的附加交叉反应性大部分时间与丧失特异性相关。

[0436] 表8:25种新的叶酸受体1结合剂(作为IgG)以及两种对照IgG(Mov19和Farletuzumab)的交叉反应性和特异性。+表示结合,-表示无结合,+/-表示弱结合。

[0437]

克隆名称	结合 huFolR1	结合 cyFolR1	结合 muFolR1	结合 huFolR2	结合 huFolR3
Mov19	+	+	-	-	-
Farletuzumab	+	+	-	-	-
16A3	+	+	+/-	-	-
18D3	+	+	-	-	-

[0438]

19E5	+	+	+	+	+
19A4	-	-	+	+	+
15H7	+	+	+	-	-
15B6	+	+	-	-	-
16D5	+	+	-	-	-
15E12	+	+	+/-	+	+
21D1	+	+	+/-	-	-
16F12	+	+	-	-	-
21A5	+	+	-	-	+/-
21G8	+	+	-	+	+
19H3	-	-	+	-	-
20G6	-	-	+	-	-
20H7	-	-	+	-	-
9D11	+	+	-	-	-
5D9	+	+	-	+	+
6B6	+	+	-	+	+
11F8	+	+	+	+	+
36F2	+	+	+	-	-
14E4	-	-	+	-	-

[0439] 与叶酸受体1的亲合力

[0440] 如下所述测定抗FolR1 IgG或T细胞双特异性分子和重组叶酸受体之间相互作用的亲合力(表9)。

[0441] 将人类,食蟹猴和小鼠叶酸受体1(FolR1-Fc)的重组生物素化单体Fc融合物使用标准偶联说明(Biacore,Freiburg/Germany)直接偶联在SA芯片上。固定化水平约为300-400RU。将抗FolR1 IgG或T细胞双特异性分子以浓度范围为2.1至500nM,流速为30μL/分钟通过流动池180秒。监测解离600秒。通过减去用重组生物素化的IL2受体Fc融合物固定的参考流动池上获得的应答来校正本体折射率差异。为了分析19H3 IgG和小鼠叶酸受体1的相

互作用,将叶酸(Sigma F7876)以浓度2.3μM加入到HBS-EP运行缓冲液中。由IgG或T细胞双特异性分子的二价结合产生的结合曲线近似为1:1 Langmuir结合并用该模型拟合(这是不正确的,但给出了亲合力的想法)。使用Bia Evaluation软件(GE Healthcare)从拟合的速率常数得出相互作用的表观亲合力常数。

[0442] 表9:选择的FolR1结合剂作为IgG或作为人和食蟹猴FolR1上的T细胞双特异性分子(TCB)的二价结合(亲合力与表观KD)。

[0443]

分析物	配体	ka (1/Ms)	kd (1/s)	表观 KD (M)
16D5 TCB	huFolR1	8.31E+04	3.53E-04	4.24E-09
	cyFolR1	1.07E+05	3.70E-04	3.45E-09
9D11 TCB	huFolR1	1.83E+05	9.83E-05	5.36E-10
	cyFolR1	2.90E+05	6.80E-05	2.35E-10
21A5 TCB	huFolR1	2.43E+05	2.64E-04	1.09E-09
	cyFolR1	2.96E+05	2.76E-04	9.32E-10
36F2 IgG	huFolR1	2.62E+06	1.51E-02	5.74E-9
	cyFolR1	3.02E+06	1.60E-02	5.31E-9
	muFolR1	3.7E+05	6.03E-04	1.63E-9
Mov19 IgG	huFolR1	8.61E+05	1.21E-04	1.4E-10
	cyFolR1	1.29E+06	1.39E-04	1.08E-10
Farletuzumab	huFolR1	1.23E+06	9E-04	7.3E-10
	cyFolR1	1.33E+06	8.68E-04	6.5E-10
19H3 IgG	muFolR1	7.1E+05	1.1E-03	1.55E-09

[0444] 对叶酸受体1的亲和力

[0445] 如下所述测定抗FolR1 IgG或T细胞双特异性分子和重组叶酸受体之间的相互作用的亲和力(表10)。

[0446] 对于亲和力测量,使用标准胺偶联试剂盒(GE Healthcare)在pH5.0下CM5芯片上进行约6000-7000个共振单位(RU)的抗人Fab特异性抗体(Fab捕获试剂盒,GE Healthcare)的直接偶联。以10μl/min的流速以20nM捕获抗FolR1 IgGs或T细胞双特异性分子20或40秒,参考流动池未被捕获。将稀释系列(6.17至500nM或12.35至3000nM)的人或食蟹猴叶酸受体1Fc融合体以30μl/min穿过将所有流动池120或240秒,以记录结合期。监测解离期240秒,并从样品溶液切换到HBS-EP引发。在每次循环后,使用60秒10mM甘氨酸-盐酸pH2.1或pH1.5的双注射来再生芯片表面。通过减去在参考流动池1上获得的响应来校正本体折射率差异。通过使用Bia Evaluation软件(GE Healthcare)拟合1:1Langmuir结合,从速率常数得到相互作用的亲和力常数。

[0447] 表10:选择的FolR1结合剂作为IgG或作为T细胞双特异性分子(TCB)在人和食蟹猴FolR1上的单价结合(亲和力)。

[0448]

配体	分析物	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
16D5 TCB	huFolR1	1.53E+04	6.88E-04	4.49E-08
	cyFolR1	1.32E+04	1.59E-03	1.21E-07
9D11 TCB	huFolR1	3.69E+04	3.00E-04	8.13E-09
	cyFolR1	3.54E+04	2.06E-04	5.82E-09
21A5 TCB	huFolR1	1.79E+04	1.1E-03	6.16E-08
	cyFolR1	1.48E+04	2.06E-03	1.4E-07
Mov19 IgG	huFolR1	2.89E+05	1.59E-04	5.5E-10
	cyFolR1	2.97E+05	1.93E-04	6.5E-10
Farletuzumab	huFolR1	4.17E+05	2.30E-02	5.53E-08
	cyFolR1	5.53E+05	3.73E-02	6.73E-08

[0449] 对CD3的亲和力

[0450] 如下所述测定抗FolR1T细胞双特异性分子与重组人CD3εδ-Fc之间的相互作用的亲和力(表11)。

[0451] 对于亲和力测量,使用标准胺偶联试剂盒(GE Healthcare)在pH5.0下在CM5芯片上进行约9000个共振单位(RU)的抗人Fab特异性抗体(Fab捕获试剂盒,GE Healthcare)的直接偶联。以10μl/min的流速以20nM捕获抗FolR1 T细胞双特异性分子40秒,参考流动池未被捕获。将人CD3εδ-Fc融合物的稀释系列(6.17至500nM)以30μl/min在所有流动池上通过240秒以记录结合期。监测解离期240秒,并通过从样品溶液切换到HBS-EP引发。在每次循环后,使用60秒10mM甘氨酸-盐酸pH2.1的双注射,再生芯片表面。通过减去在参考流动池1上获得的响应来校正本体折射率差异。通过使用Bia Evaluation软件(GE Healthcare)拟合1:1 Langmuir结合,从速率常数得出相互作用的亲和力常数。

[0452] 表11:人CD3-Fc上选择的FolR1 T细胞双特异性分子(TCB)的单价结合(亲和力)。

[0453]

配体	分析物	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD(M)
16D5 TCB	huCD3	4.25E+04	3.46E-03	8.14E-08
21A5 TCB	huCD3	3.72E+04	3.29E-03	8.8E-08

[0454] CD3结合部分对于所有构建体是相同的,并且对于所测量的T细胞双特异性分子(KD范围在60和90nM之间),亲和力是相似的。

[0455] 实施例11

[0456] 在叶酸受体1和CD3上同时结合T细胞双特异性分子

[0457] 通过如下所述的表面等离振子共振测定抗FolR1 T细胞双特异性分子在重组叶酸受体1和重组人CD3εδ-Fc上的同时结合。将人类,食蟹猴和小鼠叶酸受体1(FolR1-Fc)的重

组生物素化单体Fc融合物使用标准偶联说明(Biacore,Freiburg/Germany)直接偶联在SA芯片上。固定水平约为300-400RU。将抗FolR1T细胞双特异性分子以500nM、30μL/分钟的流速通过流动池注射60秒,然后以500nM注射hu CDεδ-Fc 60秒。通过减去用重组生物素化的IL2受体Fc融合物固定的参考流动池获得的应答来校正本体折射率差异。测试的四种T细胞双特异性分子(16D5 TCB,21A5 TCB,51C7 TCB和45D2 TCB)能够按预期同时结合叶酸受体1和人CD3。

[0458] 实施例12

[0459] 表位分组(Epitope binning)

[0460] 对于表位分组,使用标准胺偶联试剂盒(GE Healthcare),将抗FolR1 IgG或T细胞双特异性分子直接固定在pH5.0的CM5芯片上,最终响应为约700RU。然后将500nM huFolR1-Fc捕获60秒,然后捕获500nM的不同结合剂30秒。用两次注射10mM甘氨酸pH 2每次30秒,再生表面。评估不同的结合剂是否可以结合在固定化的结合剂上捕获的huFolR1(表12)。

[0461] 表12:选择的FolR1结合剂作为IgG或作为人类FolR1上的T细胞双特异性分子(TCB)的表位表征。+表示结合,-表示无结合,+/-表示弱结合

[0462]

		溶液中的分析物					
	On huFolR1	16D5 TCB	21A5 TCB	9D11 TCB	36F2 IgG	Mov19 IgG	Farletuzumab
固定化的	16D5 TCB	-	-	-	+	+	+
	21A5 TCB	-	-	-	+	+	+
	9D11 TCB	在 9D11 上没有对可能一次捕获的 FolR1 上额外的结合					
	36F2 IgG	测量不可能，huFolR1 解离太快					
	Mov19 IgG	+	+	+/-	-	-	-

[0463] 基于这些结果和在固定的huFolR1上同时结合的附加数据,将结合剂分成三组。不清楚9D11是否具有单独的表位,因为它替代所有其他结合剂。16D5和21A5似乎在同一组,Mov19,Farletuzumab(Coney et al.,Cancer Res.1991 Nov 15;51(22):6125-32;Kalli et al.,Curr Opin Investig Drugs.2007 Dec;8(12):1067-73)和36F2在另一组(表13)。然而,36F2与Mov 19和Farletuzumab结合不同的表位,因为它结合人,食蟹猴和小鼠的FolR1。

[0464] 表13:选择的FolR1结合剂作为IgG或作为T细胞双特异性分子(TCB)在人FolR1上的表位分组

[0465]

表位1	表位2	表位3
16D5	9D11	Mov19
21A5		Farletuzumab
		36F2

[0466] 实施例13

[0467] 结合剂的选择

[0468] 通过表面等离振子共振(SPR)和细胞上的体外测定筛选IgG形式的FolR1结合剂以选择最佳候选物。

[0469] 通过SPR分析抗FolR1 IgGs,以表征它们(对人,小鼠和食蟹猴FolR1)的交叉反应性和(对人FolR1,人FolR2,人FolR3的)特异性。与人FolR2和3的非特异性结合被认为是排除因素。在细胞上证实了对人FolR1的结合和特异性。一些结合剂在表达FolR1的细胞上不结合,即使它们在SPR中识别重组人FolR1。测定聚集温度,其但不是排除因素,因为所选择的结合剂都是稳定的。在多反应性ELISA中测试所选择的结合剂以检查非特异性结合,其导致排除四种结合剂。该方法导致最初选择三种结合剂:36F2(Fab文库),9D11(Fab文库)和16D5(共同轻链)。36F2从huFolR1快速解离,因此最初不受青睐。

[0470] 实施例14

[0471] 新生成的FolR1结合剂与人FolR1阳性肿瘤细胞的特异性结合

[0472] 通过噬菌体展示使用Fab文库或共同轻链文库使用CD3轻链产生新的FolR1结合剂。将鉴定的结合剂转化为人IgG1形式,并处理对FolR1高表达HeLa细胞的结合。作为参考分子,包括人FolR1结合剂Mov19。在该测定中测试的大多数结合剂显示出与FolR1的中等到良好的结合,一些克隆与Mov19结合同样好(参见图2)。排除克隆16A3,18D3,15H7,15B6,21D1,14E4和16F12,因为不能通过流式细胞术证实与细胞上FolR1的结合。在下一步中,通过排除与密切相关的人类FolR2的结合,对所选克隆进行对人类FolR1的特异性测试。用人FolR1或人FolR2瞬时转染HEK细胞以解决特异性。源自Fab文库的克隆36F2和9D11以及源自CLC文库的克隆16D5和21A5特异性结合人FolR1而不与人FolR2结合(参见图3A-B)。所有其他测试的克隆显示至少一些与人类FolR2的结合(参见图3A-B)。因此,这些克隆被排除在进一步表征之外。通过对用食蟹猴FolR1瞬时转染的HEK细胞进行结合研究来解决FolR1克隆与食蟹猴FolR1的平行交叉反应性。所有测试的克隆能够结合食蟹猴FolR1,并且四个选择的人类FoLR1特异性克隆36F2,9D11,16D5和21A5相当好的结合人和食蟹猴FoLR1(图4)。随后将三种人FolR1特异性食蟹猴交叉反应性结合剂转化为TCB形式,并测试T细胞杀伤和T细胞活化的诱导。这些克隆是来自Fab文库的9D11和来自CLC文库的16D5和21A5。作为参考分子,Mov19 FolR1 TCB被纳入所有研究。然后将这些FolR1 TCB用于比较与HeLa细胞上FolR1结合后的内化的诱导。所有三个测试的克隆在与FolR1结合后被内化,与Mov19 FoLR1 TCB结合时的内化相当(图5)。21A5 FolR1 TCB由于多反应性的迹象而中断。

[0473] 实施例15

[0474] 通过FolR1 TCB抗体诱导的表达FolR1的肿瘤靶细胞的T细胞介导的杀伤

[0475] 使用FolR1 TCB来确定表达FoLR1的肿瘤细胞的T细胞介导的杀伤。使用一组潜在的靶细胞系通过Qifikit分析来测定FoLR1结合位点。

[0476] 使用的肿瘤细胞组包含FolR1高表达,中表达和低表达的肿瘤细胞和FolR1阴性细

胞系。

[0477] 表14:肿瘤细胞上的FolR1结合位点

[0478]

细胞系	来源	FolR1结合位点
Hela	宫颈腺癌	2’240’716
Skov3	卵巢腺癌	91’510
OVCAR5	卵巢腺癌	22’077
HT29	结肠直肠腺癌	10’135
MKN45	胃腺癌	54

[0479] 测定了三种不同的FoLR1 TCB(含有9D11,16D5和Mov19结合剂)与该组肿瘤细胞系的结合,表明FolR1 TCB特异性结合表达FolR1的肿瘤细胞而不结合FoLR1阴性肿瘤细胞系。结合的构建体的量与FolR1表达水平成正比,并且构建体与可检测的FolR1低细胞系HT-29的结合仍然很好。另外没有阴性对照DP47 TCB与任何使用过的细胞系的结合(图6A-E)。

[0480] 使用16D5 TCB和9D11 TCB,中间表达细胞系SKOV3和低表达细胞系HT-29进一步用于测试T细胞介导的杀伤和T细胞活化;DP47 TCB被纳入作为阴性对照。在存在已经很低水平的16D5 TCB和9D11 TCB的情况下,两种细胞系都被杀死,即使9D11 TCB与FolR1的结合比16D5 TCB更强地,两种TCB之间的活性也没有差异。与HT-29相比,SKOV3细胞的总体杀伤率更高,这反映了SKOV3细胞上FolR1的较高表达水平(图7A-D)。与此相符,检测到$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞上的活化标记物CD25和CD69的强烈上调。在SKOV3细胞和HT-29细胞存在下,T细胞的活化非常相似。阴性对照DP47 TCB在所用浓度不诱导任何杀伤,T细胞上CD25和CD69无明显上调。

[0481] 表15:使用SKOV3细胞的肿瘤细胞杀伤和T细胞活化的EC 50值

[0482]

构建体	杀伤 24 h (pM)	杀伤 48 h (pM)	CD4+ CD69+ (%)	CD4+ CD25+ (%)	$CD8^+$ CD69+ (%)	$CD8^+$ CD25+ (%)
9D11 FolR1 TCB	1.1	0.03	0.51	0.46	0.019	0.03
16D5 FolR1 TCB	0.7	0.04	0.34	0.33	0.025	0.031

[0483] 表16:使用HT-29细胞的肿瘤细胞杀伤和T细胞活化的EC50值

[0484]

构建体	杀伤 24 h (pM)	杀伤 48 h (pM)	CD4+ CD69+ (%)	CD4+ CD25+ (%)	$CD8^+$ CD69+ (%)	$CD8^+$ CD25+ (%)
9D11 FolR1 TCB	2.3	0.1	1.22	1.11	0.071	0.084

[0485]

16D5 FolR1 TCB	2.8	0.1	0.69	0.62	0.021	0.028

[0486] 实施例16

[0487] 全血中结合红细胞和T细胞活化

[0488] 为了证明在缺乏表达FoLR1的肿瘤细胞的情况下,没有自发激活,我们测试了是否存在FolR1克隆与可能潜在表达FolR1的红细胞的结合。我们无法观察到9D11 IgG,16D5 IgG和Mov19 IgG与红细胞的任何特异性结合,因为包含了阴性对照DP47 IgG(图8)。

[0489] 为了排除通过FoLR1 TCB与血细胞的任何进一步的非特异性结合或非特异性激活,将9D11 TCB,16D5 TCB和Mov19 TCB加入全血并通过流式细胞术分析$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞上的CD25和CD69的上调。DP47 TCB被纳入作为阴性对照。通过分析$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞上CD25和CD69的上调,可以观察到用任何测试的构建体没有发生T细胞活化(图9)。

[0490] 实施例17

[0491] 去除9D11轻链中的N-糖基化位点

[0492] 在分析不同的FolR1结合剂以鉴定潜在的序列热点时,在克隆9D11的CDR L3的末端,鉴定出推定的N-糖基化位点。通常,N-糖基化的共有基序定义为N-X-S/T-X(其中X不是P)。CDR L3的序列(MQASIMNRT(SEQ ID NO:46))完全匹配具有序列N-R-T的共有基序。由于糖基化在不同的生产批次中可能不是完全可再现的,如果CDR L3中的糖基化有助于抗原结合,则这可能影响FolR1结合。为了评估该N-糖基化位点对于FolR1结合是否是重要的,或者可以在不损害结合的情况下被替换,产生了9D11轻链的不同变体,其中通过位点特异性诱变交换N-糖基化位点。

[0493] 1.瞬时转染和生产

[0494] 使用PEI介导的转染方法对如下所述的所需的载体在HEK293 EBNA细胞中瞬时产生四种T细胞双特异性分子。将HEK293 EBNA细胞在CD CHO培养基中无血清悬浮培养。为了在500ml摇瓶中生产,在转染前24小时接种4亿个HEK293 EBNA细胞(对于备选规模,相应调整所有量)。为了转染,通过210×g将细胞离心5分钟,用预热的20毫升CD CHO培养基代替上清液。将表达载体在20ml CD CHO培养基中混合至最终量为200μg DNA。加入540μl PEI后,涡旋溶液15秒,随后在室温下温育10分钟。然后将细胞与DNA/PEI溶液混合,转移到500ml摇

瓶中，并在5％CO2气氛的培养箱中37℃温育3小时。温育后，加入160ml F17培养基，培养细胞24小时。转染后1天，加入1mM丙戊酸和7％进料1。7天后，收集培养上清液，通过在210×g离心15分钟进行纯化，将溶液无菌过滤(0.22μm过滤器)，并加入终浓度为0.01％w/v的叠氮化钠，并保持在4℃。生产后，收获上清液，将含抗体的上清液通过0.22μm无菌过滤器过滤并在4℃下储存直至纯化。

[0495] 2.抗体纯化

[0496] 使用标准方法，如蛋白A亲和纯化(Äkta Explorer)和大小排阻层析两步纯化所有分子。将从瞬时产生获得的上清液调节至pH 8.0(使用2M TRIS pH 8.0)，并将其应用于用8个柱体积(cv)缓冲液A(20mM磷酸钠，20mM柠檬酸钠，0.5M NaCl，0.01％Tween-20，pH7.5)平衡的HiTrap PA HP(GE Healthcare，柱体积(cv)＝5ml)。用10cv缓冲液A洗涤后，使用pH梯度在20cv内洗脱蛋白质至缓冲液B(20mM柠檬酸钠pH2.5，0.5M NaCl，0.01％Tween-20)。合并含有目的蛋白质的级分，将溶液的pH温和调节至pH 6.0(使用2M Tris pH 8.0)。使用超浓缩器(Vivaspin 15R 30.000 MWCO HY，Sartorius)将样品浓缩至1ml，随后将其应用于用20mM组氨酸，pH 6.0，140mM NaCl，0.01％Tween-20平衡的Superdex™ 200 10/300GL(GE Healthcare)。通过分析性大小排阻层析分析洗脱级分的聚集物含量。因此，将30μl各级分施加到在25mM K_2HPO_4，125mM NaCl，200mM L-精氨酸单盐酸盐，0.02％(w/v) NaN_3，pH 6.7运行缓冲液25℃下平衡的TSKgel G3000 SW XL分析大小排阻柱(Tosoh)。合并含有少于2％寡聚体的级分，并使用超浓缩器(Vivaspin15R 30.000 MWCO HY，Sartorius)将其浓缩至最终浓度为1-1.5mg/ml。使用基于氨基酸序列计算的摩尔消光系数，通过测量280nm处的光密度(OD)来测定蛋白质浓度。根据制造商的说明书(仪器Caliper LabChipGX，Perkin Elmer)，在存在和不存在还原剂的条件下，通过SDS毛细管电泳分析构建体的纯度和分子量。纯化的蛋白质在液氮中冷冻并保存在-80℃。

[0497] 3.聚集温度

[0498] 通过以0.1℃/min从25℃至80℃的梯度加热，在Optim1000(Avacta，PALL Corporation)上测试四种构建体的稳定性。记录聚集开始时的温度。

[0499] 表34:2+1反向T细胞双特异性形式中9D11结合剂的四个N-糖基化位点敲除突变体的产量，单体含量和聚集温度。所有四种突变体的表现类似于野生型9D11结合剂。

[0500]

克隆	突变	产量[mg/L}	单体[%]	聚集温度
9D11	T102N	1.34	97	56°
9D11	T102A	1.29	100	56°
9D11	N100Q	2.5	100	56°
9D11	N100S	2.05	100	56°
9D11	-	2.6	100	57°

[0501] 产生以下变体:N100S(N95S);N100Q(N95Q)，T102A(T97A)和T102N(T97N)(Kabat编号在括号内指出)，并转化成T细胞双特异性形式。在HEK293 EBNA细胞瞬时生产和纯化后，分析了与原始9D11克隆相比，不同变体的靶结合和细胞杀伤活性。

[0502]

	氨基酸交换	诱变引物
	N95S	GAB-7735

[0503]

	N95Q	GAB-7734
	T97A	GAB7736
	T97N	GAB-7737

[0504] 表17:用于去除9D11的CDR L3中N-糖基化位点的引物(序列见下文)

[0505] 实施例18

[0506] 9D11a-糖变体的结合和T细胞介导的杀伤

[0507] 由于CDR中的糖基化位点,产生了具有去除糖基化位点的突变的四种不同的9D11变体(实施例17)。测试了与原始的9D11相比较,这四种变体对HeLa细胞上的FolR1的结合(图10)和SKOV3和HT-29上的肿瘤细胞杀伤的诱导(图11A-B,E-F)。没有一个变体显示结合或肿瘤细胞杀伤的诱导的差异。平行地解决了FolR1阴性细胞系MKN-45的非特异性杀伤(图11C-D)。此外,可以观察到变体和原始结合剂之间的差异。没有一个构建体诱导对FoLR1阴性肿瘤细胞的非特异性杀伤。

[0508] 实施例19

[0509] 在原代上皮细胞上的FolR1表达

[0510] FolR1在原代上皮细胞上以低水平表达。在这里,我们想测试这些水平是否足以在FolR1 TCB存在下诱导T细胞介导的杀伤。为了测试,我们使用原代人支气管上皮细胞,原代人类脉络丛上皮细胞,原代人肾皮质上皮细胞和原代人视网膜色素上皮细胞。包括了FolR1阳性SKOV3细胞或HT-29细胞作为阳性对照。首先,我们验证了FolR1在所用原代细胞上的表达,并确定了这些细胞上FolR1结合位点的量。支气管上皮细胞,肾皮质上皮细胞和视网膜色素上皮细胞与肿瘤细胞上表达的水平相比表达非常低但显著水平的FolR1。脉络丛神经上皮细胞不表达显著水平的FolR1。

[0511] 表18:原代上皮细胞上的FolR1结合位点

[0512]

细胞系	结合位点
支气管上皮	492
脉络丛上皮	104
肾皮质上皮	312
视网膜色素上皮	822
Skov3	69’890

[0513] 在表面上显示FolR1表达的原代上皮细胞被用于解决在FoLR1 TCB存在下这些细胞是否可以被T细胞杀死的问题。没有测量到显著的杀死水平,但检测到在视网膜色素上皮细胞,支气管上皮细胞和肾皮层细胞存在下T细胞活化的诱导,导致CD25和CD69的上调。用视网膜色素上皮细胞观察到最强的活化,导致$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞上CD25和CD69的上调。在支气管上皮细胞存在的情况下,$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞上CD69的上调诱导T细胞的较低活

化，但仅在$CD4^+$T细胞而不是$CD8^+$T细胞上CD25的上调非常低。在肾上皮细胞的存在下获得T细胞的最低活化，在$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞上没有CD25的上调，CD69仅在$CD8^+$T细胞上被上调(图12A-X)。

[0514] 实施例20

[0515] 含有16D5或9D11结合剂的不同TCB形式的比较

[0516] 为了确定TCB 2+1反向形式是否是使用所选择的FolR1粘合剂的最具活性的形式，产生了包含16D5或9D11的不同形式，并在靶细胞结合，T细胞介导的杀伤和T细胞活化中进行比较。在TCB 2+1反向(图1A)，TCB 2+1经典(图1D)，TCB 1+1经典(图1C)和TCB 1+1头对尾(图1B)形式中测试了16D5结合剂；在TCB 2+1反向(图1A)，TCB 1+1经典(图1C)和TCB 1+1头对尾(图1B)形式中测试了9D11结合剂。

[0517] 测试所有构建体对HeLa细胞上FolR1的结合。结合FolR1的二价分子与单价构建体相比，由于亲合力而更强。二价对单价构建体之间的差异对于16D5更为显著。原因可能是由于16D5的亲和力较低，该结合剂的亲合力效应更强。在两个1+1 TCB之间，结合没有显著差异，但两个2+1构建体之间存在差异。反向2+1构建体与FolR1的结合比经典的2+1构建体更强。这表明在经典的2+1构建体中，与FoLR1的结合受到CD3 Fab的存在的影响，而在反向构建体中结合受影响较小。

[0518] 通过用这些构建体测试T细胞介导的杀伤，我们可以显示，与2+1经典TCB相比，2+1反向TCB的更强的结合转化为更强的肿瘤细胞杀伤和T细胞活化。16D5 FolR1 TCB 2+1经典比各自的1+1头对尾构建体仅仅更有活性一点。1+1头对尾构建体显著比1+1经典构建体更有活性。这并不反映在结合中看到的情况，并且可能是由于与头对尾构建体的更好的交联。总体肿瘤细胞杀伤和T细胞活化与所有测试的构建体相当，所见效力的差异仅在于EC50值。一般来说，可以得出结论，独立于所使用的结合剂，FolR1 TCB 2+1反向是诱导T细胞介导的肿瘤细胞杀伤和T细胞活化的优选形式(参见图13A-C和图14A-C)。

[0519] 表19不同TCB形式的靶细胞结合和T细胞介导的杀伤的EC50值

[0520]

构建体	结合 EC50 (nM)	杀伤 24 h (pM)	杀伤 48 h (pM)
16D5 FolR1 TCB 2+1 反向	11.03	1.43	0.18
16D5 FolR1 TCB 2+1 经典	17.07	5.60	2.18
16D5 FolR1 TCB 1+1 经典	107.3	n.d.	n.d.
16D5 FoLR1	102.6	26.24	6.06

[0521]

TCB 1+1 头对尾			
9D11 FoLR1 TCB 2+1 反向	17.52	0.74	0.14
9D11 FoLR1 TCB 1+1 经典	38.57	20.92	n.d.
9D11 FoLR1 TCB 1+1 头对尾	44.20	4.73	n.d.

[0522] 表20在具有不同TCB形式的SKOV3细胞存在下T细胞活化的EC 50值

[0523]

构建体	CD4+CD25+ (%)	CD4+CD69+ (%)	CD8+CD25+ (%)	CD8+CD69+ (%)
16D5 FolR1 TCB 2+1 反向	1.96	0.33	2.10	n.d.
16D5 FolR1 TCB 2+1 经典	13.83	3.67	12.88	4.47
16D5 FolR1 TCB 1+1 经典	38.54	n.d.	n.d.	n.d.
16D5 FolR1 TCB 1+1 头对尾	17.14	7.47	25.15	n.d.
9D11 FolR1 TCB 2+1 反向	1.41	0.27	1.24	0.35
9D11 FolR1 TCB 1+1 经典	34.01	n.d.	34.39	7.40

[0524]

9D11 FolR1 TCB 1+1 头对尾	3.73	2.47	4.98	2.89

[0525] 实施例21

[0526] 肿瘤细胞系和原代细胞

[0527] 从ATCC获得HeLa细胞(CCL-2),并在含有10％FCS和2mM谷氨酰胺的DMEM中培养,从ATCC获得SKOV3(HTB-77),并在含有10％FCS和2mM谷氨酰胺的RPMI中培养,从NCI获得

OVCAR5并在含有10％FCS和2mM谷氨酰胺的RPMI中培养，从DSMZ获得HT-29(ACC-299)，并在含有10％FCS和2mM谷氨酰胺，MKN-45(ACC-409)的McCoy's 5A培养基中培养，从DSMZ获得MKN-45(ACC-409)并在含有10％FCS和2mM谷氨酰胺的RPMI中培养。

[0528] 所有测试的原代上皮细胞均获自ScienCell Research Laboratories。将人支气管上皮细胞(HBEpiC，目录号3210)在支气管上皮细胞培养基(BEpiCM，目录号3211，ScienCell)中培养。将人结肠上皮细胞(HCoEpiC)，目录号2950在结肠上皮细胞培养基((CoEpiCM,Cat.No.2951,ScienCell)中培养。人类视网膜色素上皮细胞(HRPEpiC)，目录号6540在上皮细胞培养基(EpiCM，目录号4101，ScienCell)中培养。人肾皮质上皮细胞(HRCEpiC)，目录号4110在上皮细胞培养基(EpiCM，目录号4101，ScienCell)中培养。人类脉络丛上皮细胞(HCPEpiC)，目录号1310在上皮细胞培养基(EpiCM，目录号4101，ScienCell)中培养。

[0529] 实施例22

[0530] 通过流式细胞术靶向结合

[0531] 用细胞解离缓冲液收获所示的靶细胞，用PBS洗涤并重悬浮于FACS缓冲液中。抗体染色在96孔圆底板中进行。因此，每孔接种200,000个细胞。将板在400g下离心4分钟，除去上清液。将测试抗体在FACS缓冲液中稀释，并将20μl抗体溶液在4℃下加入细胞30分钟。为了除去未结合的抗体，在加入稀释的二级抗体前(FITC缀合的AffiniPure F(ab')2片段山羊抗人IgG，Fcg片段，Jackson ImmunoResearch#109-096-098或PE-缀合的AffiniPure F(ab')2片段山羊抗人IgG Fcg片段特异性，Jackson ImmunoResearch#109-116-170)用FACS缓冲液洗涤两次。在4℃温育30分钟后，将未结合的二级抗体洗去。测量前将细胞重悬于200μl FACS缓冲液，并使用BD Canto II或BD Fortessa通过流式细胞术分析。

[0532] 实施例23

[0533] 内化

[0534] 收获细胞，并测定活力。将细胞以每ml 2Mio细胞重悬浮在新鲜的冷的培养基中，并将细胞悬浮液转移到每种抗体15ml falcon管中。向细胞加入终浓度为20微克/毫升的待测试内化的抗体。将管在冷室中振荡器上温育45分钟。温育后，用冷PBS洗涤细胞三次以除去未结合的抗体。将0.2Mio细胞/孔转移至FACS板作为时间点0。将标记的细胞重悬浮在温热的培养基中并在37℃下温育。在指定的时间点，将0.2Mio细胞/孔转移到冷PBS中，在FACS板上洗涤。为了检测残留在表面上的构建体，细胞用PE标记的抗人Fc二级抗体染色。因此，每孔加入20μl稀释的抗体，并将板在4℃下温育30分钟。然后将细胞洗涤两次以除去未结合的抗体，然后用1％PFA固定以防止任何进一步的内化。使用BD FACS CantoII测量荧光。

[0535] 实施例24

[0536] **QIFIKIT®**分析

[0537] **QIFIKIT®**包含一系列直径为10μm的珠粒，并涂有不同但确定量的小鼠Mab分子(高亲和力抗人CD5，克隆CRIS-1，同种型IgG2a)。珠粒模拟具有不同抗原密度的细胞，其已用一级小鼠Mab，同种型IgG标记。简而言之，用针对目的抗原的一级小鼠单克隆抗体标记细胞。在单独的测试孔中，用无关小鼠单克隆抗体(同种型对照)标记细胞。然后，用包含在试剂盒中的荧光素缀合的抗小鼠二级抗体标记细胞、设置珠和校准珠。用于标记细胞的一

级抗体必须在饱和浓度下使用。一级抗体可以是任何小鼠IgG同种型。在这些条件下，结合的一级抗体分子的数目对应于细胞表面上存在的抗原位点的数目。二级抗体也在饱和浓度下使用。因此，荧光与细胞上和珠粒上结合的一级抗体分子的数目相关。

[0538] 实施例25

[0539] T细胞介导的肿瘤细胞杀伤和T细胞活化

[0540] 用胰蛋白酶/EDTA收获靶细胞，计数并检查细胞活力。将细胞重悬于各自的培养基中，终浓度为每毫升300,000个细胞。然后将100μl靶细胞悬浮液转移到96平底板的每个孔中。将板在37℃下在培养箱中温育过夜，以使细胞贴壁到培养板上。第二天从健康供体的全血中分离PBMC。将血液用PBS 2:1稀释，并在Leucosep管中15ml Histopaque-1077(#10771，Sigma-Aldrich)上覆盖，并以450g不间断离心30分钟。离心后，用10ml移液管收集含有细胞的带，并转移到50ml管中。将管充满PBS至50ml，并离心(400g，10分钟，室温)。除去上清液，将沉淀物重悬浮于PBS中。离心(300g，10分钟，室温)后，弃去上清液，合并2个管，重复洗涤步骤(此次离心350xg，室温10分钟)。然后将细胞重悬浮并将沉淀物合并在50ml PBS中用于细胞计数。在计数后，离心细胞(350g，10分钟，室温)，并以6Mio细胞/ml在含有2％FCS和2nM谷氨酰胺的RPMI中重悬浮。从铺板的靶细胞中除去培养基，并加入用具有2％FCS和2nM谷氨酰胺的RPMI稀释的测试抗体。将效应细胞溶液的300,000个细胞转移到每个孔中，得到10:1的E:T比。为了确定最大释放，靶细胞用Triton X-100裂解。使用细胞毒性检测试剂盒(#1644793，Roche Applied Science)在24小时和48小时后测定LDH释放。通过流式细胞术测量肿瘤细胞杀伤后T细胞上活化标记物上调。简言之，收集PBMC，转移到96孔圆底板中，用在FACS缓冲液中稀释的CD4 PE-Cy7(#3557852，BD Bioscience)，CD8 FITC(#555634，BD Bioscience)，CD25 APC(#555434，BD Bioscience)，CD69 PE(#310906，BioLegend)抗体染色。在4℃温育30分钟后，用FACS缓冲液洗涤细胞两次。在使用BD Canto II测量荧光之前，将细胞重悬浮于200μl FACS缓冲液中。

[0541] 实施例26

[0542] 全血中T细胞活化

[0543] 将280μl新鲜血液加入到96孔锥形深孔板中。然后将20μl稀释的TCB加入到血液中并通过摇动板充分混合。在培养箱中37℃温育24小时后，将血液混合并将35μl转移至96孔圆底板。然后加入20μl抗体染色混合物，其由CD4 PE-Cy7(#3557852，BD Bioscience)，CD8 FITC(#555634，BD Bioscience)，CD25 APC(#555434，BD Bioscience)，CD69 PE(#310906，BioLegend)和CD45 V500(#560777，BD Horizon)组成，并在室温下在黑暗中温育15分钟。在测量之前向血液中加入200μl新鲜制备的BD FACS裂解溶液(#349202，BD FCAS)。在室温下温育15分钟后，用BD Fortessa测量细胞。

[0544] 实施例27

[0545] 免疫缺陷NOD/Shi-scid/IL-2Rγnull(NOG)小鼠中人源化FOLR1 TCB(克隆16D5)的SDPK(单剂量药代动力学)研究

[0546] 在实验开始时(在丹麦Taconic培育的)6-7周龄的雌性NOD/Shi-scid/IL-2Rγnull(NOG)小鼠根据承诺的指导(GV-Solas；Felasa；TierschG)保持在特异性无病原体条件下，每日循环12小时光/12小时黑暗。实验研究方案经地方政府审查批准(P 2011/128)。抵达后，动物被维持一个星期，以习惯于新的环境和用于观察。定期进行持续健康监测。

[0547] 小鼠静脉内注射10/1/0.1μg/小鼠的FOLR1 TCB,而3只小鼠每组和时间点取血。所有小鼠注射总体积为200μl的适当溶液。为了获得每200μl适量的FOLR1 TCB,必要时用PBS稀释储备溶液。治疗注射后5分钟,1小时,3小时,8小时,24小时,48小时,72小时,96小时和168小时收集血清样品。

[0548] 图15显示,16D5 FOLR1 TCB显示具有缓慢清除的NOG小鼠中的典型和剂量比例的IgG样PK性质。

[0549] 表21

[0550]

化合物	剂量	制剂缓冲液	浓度 (mg/mL)
FOLR1 TCB (16D5)	10 μg (对应于约 0.5 mg/kg)	20mM 组氨酸, 140mM NaCl, pH6.0	5.43 (=储备溶液)
FOLR1 TCB (16D5)	1 μg (对应于约 0.05 mg/kg)	20mM 组氨酸, 140mM NaCl, pH6.0	5.43 (=储备溶液)
FOLR1 TCB (16D5)	0.1 μg (对应于约 0.005 mg/kg)	20mM 组氨酸, 140mM NaCl, pH6.0	5.43 (=储备溶液)

[0551] 实施例28

[0552] 在携带Skov3的NOG小鼠中人PBMC转移后,FOLR1 TCB(克隆16D5)的体内功效

[0553] 在人卵巢癌细胞系Skov3中测试FOLR1 TCB,皮下注射到PBMC移植的NOG小鼠。

[0554] Skov3卵巢癌细胞获自ATCC(HTB-77)。肿瘤细胞系在含有10%FCS(Gibco)的RPMI中,在37℃,5%CO_2的水饱和气氛中培养。传代35用于移植,生存率>95%。在总共100μl的RPMI细胞培养基(Gibco)中皮下注射每只动物5x10^6个细胞到动物的右侧腹部。

[0555] 在实验开始时(在丹麦Taconic培育的)6-7周龄的雌性NOD/Shi-scid/IL-2Rγnull(NOG)小鼠根据承诺的指导(GV-Solas;Felasa;TierschG)保持在特异性无病原体条件下,每日循环12小时光/12小时黑暗。实验研究方案经地方政府审查批准(P 2011/128)。抵达后,动物被维持一个星期,以习惯于新的环境和用于观察。定期进行持续健康监测。

[0556] 根据方案(图16),在研究第0天,对小鼠皮下注射5x10^6个Skov3。在研究第21天,通过Ficoll方法分离健康供体的人PBMC,腹膜内注射10x10^6个细胞到荷瘤小鼠。两天后,将小鼠随机化并平均分布于5个治疗组(n=12),随后静脉内注射10/1/0.1μg/小鼠的FOLR1 TCB或10μg/小鼠的DP47对照TCB,每周一次,持续三周。所有小鼠静脉内注射200μl适当的溶液。载体组中的小鼠用PBS注射。为了获得每200μl适量的TCB,必要时用PBS稀释储备溶液。使用卡尺每周一次测量肿瘤生长(图17),并如下计算肿瘤体积:

[0557] T_v:(W^2/2)x L (W:宽度,L:长度)

[0558] 每周一次注射FOLR1 TCB导致剂量依赖性抗肿瘤效应。而10μg/小鼠和1μg/小鼠的

剂量诱导肿瘤收缩和0.1μg/小鼠肿瘤停滞(图17,表22)。与非靶向对照DP47 TCB相比,以10μg/小鼠的剂量实现最大肿瘤收缩。

[0559] 表22

[0560]

化合物	剂量	肿瘤生长抑制
DP47 TCB对照TCB	10μg(对应于约0.5mg/kg)	7%
FOLR1 TCB(16D5)	10μg(对应于约0.5mg/kg)	90%
FOLR1 TCB(16D5)	1μg(对应于约0.05mg/kg)	74%
FOLR1 TCB(16D5)	0.1μg(对应于约0.005mg/kg)	56%

[0561] 对于PD读数,在研究第32天,每个治疗组处死3只小鼠,移除肿瘤,并通过用胶原酶V,Dispase II和DNAse进行酶消化制备单细胞悬浮液用于随后的FACS分析(图19和20)。单细胞直接用于细胞外抗原染色和标记物的活化,或者在正常培养基中,在蛋白质转运抑制剂莫能星存在下使用5ng/ml PMA和500ng/ml离子霉素再刺激5小时。再刺激后,将细胞对表面抗原染色,然后进行固定和透化步骤。然后将固定的样品对TNF-α,IFN-γ,IL-10和IL-2细胞内染色,并通过流式细胞术分析。相同的程序用于细胞脱粒,但在再刺激期间加入抗CD107a抗体,固定的样品为细胞内穿孔蛋白和粒酶B含量染色。FACS分析显示,与载体和非靶向对照TCB相比,用FOLR1 TCB治疗后肿瘤组织中浸润性$CD4^+$和$CD8^+$T细胞的数量在统计学上更高。此外,在FOLR1 TCB治疗的肿瘤中检测到更多数目的TNF-α,IFN-γ和IL-2产生以及穿孔蛋白$^+$/粒酶-B^+CD4^+和$CD8^+$T细胞。用FOLR1 TCB治疗的肿瘤浸润性T细胞与对照组相比也显示较高的脱粒率。

[0562] 在第38天研究终止时,处死所有动物;肿瘤被移除和称重(图18)。用10和1μg/小鼠的FOLR1 TCB治疗的肿瘤的重量与对照组相比显示出统计学上的显著差异。

[0563] 表23

[0564]

化合物	剂量	制剂缓冲液	浓度 (mg/mL)
PBS			
FOLR1 TCB (16D5)	10 μg	20mM 组氨酸, 140mM NaCl, pH6.0	3.88 (= 储备溶液)
FOLR1 TCB (16D5)	1 μg	20mM 组氨酸, 140mM NaCl, pH6.0	3.88 (= 储备溶液)
FOLR1 TCB	0.1 μg	20mM 组氨酸,	3.88

[0565]

(16D5)		140mM NaCl, pH6.0	(= 储备溶液)
DP47 TCB	10 µg	20mM 组氨酸, 140mM NaCl, pH6.0	4.35 (= 储备溶液)

[0566] 实施例29

[0567] 产生双特异性FolR1/CD3-κ-λ抗体

[0568] 为了不使用任何异二聚化方法(例如旋钮入孔技术)而产生同时可以结合人CD3和人叶酸受体α(FolR1)的双特异性抗体(每种抗原一价),应用共同轻链文库与所谓的CrossMab技术的组合:人源化CD3结合剂(CH2527_VL7_46/13)的可变区与标准人IgG1抗体的CH1结构域融合,形成VLVH杂交分子(与Fc融合),其对于两种特异性是常见的。为了产生杂交的对应物(VHCL),将CD3特异性可变重链结构域(CH2527_VH_23/12)与恒定的人λ轻链融合,而对于人FolR1(克隆16D5,从共同轻链文库分离的)特异的可变重链结构域与恒定的人κ轻链融合。这使得能够通过应用KappaSelect和LambdaFabSelect柱(GE Healthcare)的随后的纯化步骤以除去不想要的同二聚体抗体,纯化所需的双特异性抗体。

[0569] 所有抗体表达载体使用如Sambrook,J.et al.,Molecular cloning:A laboratory manual;Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,New York,1989中所述的标准重组DNA技术产生。分子生物学试剂根据制造商的建议使用。基因或基因片段通过聚合酶链反应(PCR)扩增,或通过自动基因合成在Geneart AG(Regensburg,Germany)从合成的寡核苷酸产生。通过DNA测序(Synergene GmbH,Switzerland)确认PCR扩增或亚克隆的DNA片段。将质粒DNA转化到并在合适的大肠杆菌宿主菌株中扩增,用标准Maxiprep试剂盒(Qiagen)制备转染级质粒DNA。为了生产双特异性分子,使用基于标准聚乙烯亚胺(PEI)的方法,用编码各基因的质粒转染HEK293 EBNA细胞。三种表达载体的所用质粒比例为1:1:1。将转染的细胞培养7天,然后收获上清液用于纯化。如下制备和纯化双特异性FolR1/CD3-κ-λ抗体。

[0570] 1.瞬时转染和生产

[0571] 对如下所述所需载体使用PEI介导的转染方法在HEK293 EBNA细胞中瞬时产生κ-λ双特异性抗体。将HEK293 EBNA细胞在CD CHO培养基中无血清悬浮培养。为了在500ml摇瓶中生产,在转染前24小时接种4亿个HEK293 EBNA细胞(对于备选规模,相应调整所有的量)。对于转染,细胞通过210×g离心5分钟,将上清液替换为预温热的20毫升CD CHO培养基。将表达载体在20ml CD CHO培养基中混合至最终量为200µg DNA。加入540µl PEI后,溶液涡旋15秒,随后在室温下温育10分钟。然后将细胞与DNA/PEI溶液混合,转移到500ml摇瓶中,并在5%CO2气氛的培养箱中37℃温育3小时。温育后,加入160ml F17培养基,培养细胞24小时。转染后1天,加入1mM丙戊酸和7%进料1。7天后,收集培养上清液,通过在210×g离心15分钟进行纯化,将溶液无菌过滤(0.22µm过滤器),并加入终浓度为0.01%w/v的叠氮化钠,并保持在4℃。

[0572] 2.纯化

[0573] 以三步纯化κ-λ双特异性抗体，使用对κ轻链特异性的亲和步骤，随后对λ轻链特异性的亲和步骤，最后通过大小排阻层析用于去除聚集体。将从瞬时产生获得的上清液调节至pH 8.0(使用2M TRIS pH8.0)，并应用于采用5个柱体积(cv)缓冲液A(50mM Tris，100mM甘氨酸，150mM NaCl，pH8.0)平衡的捕获选择κ亲和基质或HiTrap KappaSelect，GE Healthcare，柱体积(cv)＝1ml。用15cv缓冲液A洗涤后，使用pH梯度在25cv内洗脱蛋白质至缓冲液B(50mM Tris，100mM甘氨酸，150mM NaCl，pH2.0)。合并含有目的蛋白质的级分，将溶液的pH调至pH8.0(使用2M Tris pH 8.0)。将中和的合并的级分施加到用5个柱体积(cv)缓冲液A(50mM Tris，100mM甘氨酸，150mM NaCl，pH 8.0)平衡的捕获选择λ亲和基质(现为:HiTrap LambdaFabSelect，GE Healthcare，柱体积(cv)＝1ml)。用15cv缓冲液A洗涤后，使用pH梯度在25cv内洗脱蛋白质至缓冲液B(50mM Tris，100mM甘氨酸，150mM NaCl，pH2.0)。合并含有目的蛋白质的级分，将溶液的pH调至pH8.0(使用2M Tris pH 8.0)。使用超浓缩器(Vivaspin 15R 30.000 MWCO HY，Sartorius)浓缩该溶液，随后将其应用于用20mM组氨酸，pH 6.0，140mM NaCl，0.01％Tween-20平衡的Superdex™ 200 10/300GL(GE Healthcare)。使用超浓缩器(Vivaspin 15R 30.000 MWCO HY，Sartorius)再次浓缩大小排阻后的合并级分。

[0574] 通过使用基于氨基酸序列计算的摩尔消光系数，通过测量280nm处的光密度(OD)来确定蛋白质浓度。根据制造商的说明书(仪器Caliper LabChipGX，Perkin Elmer)，在存在和不存在还原剂的条件下，通过SDS毛细管电泳分析构建体的纯度和分子量。只有少量蛋白质可以纯化，最终产量为0.17mg/L。

[0575] 实施例30

[0576] 双特异性FolR1/CD3-κ-λ抗体的T细胞介导的杀伤

[0577] 在新鲜分离的PBMC存在下，在SKOV3细胞上测试κλFolR1 TCB的活性。纳入DP47 TCB作为阴性对照。24小时和48小时后通过LDH释放测定SKOV3细胞的T细胞介导的杀伤。48小时后，收集T细胞，并通过流式细胞术测量CD4 T细胞和CD8 T细胞上的CD69和CD25上调。

[0578] κλFolR1构建体以浓度依赖性方式诱导SKOV3细胞的杀伤，其伴随着CD4 T细胞和CD8 T细胞上的CD69和CD25上调。

[0579] 在κλFoLR1 TCB或DP47 TCB存在下，将SKOV3细胞与PBMC一起温育。在24小时和48小时后，通过测量LDH释放来确定肿瘤细胞杀伤(图21)。在κλFoLR1 TCB或DP47 TCB存在下，将SKOV3细胞与PBMC一起温育。48小时后，通过流式细胞术测量CD4 T细胞和CD8 T细胞上的CD25和CD69上调(图22)。

[0580] 实施例31

[0581] 通过表面等离振子共振对16D5和36F2 FolR1结合剂的生化表征

[0582] 通过表面等离振子共振(SPR)评估以不同的一价或二价T细胞双特异性形式的抗FolR1 16D5和抗-FolR1 36F2作为IgG或T细胞双特异性分子对重组人，食蟹猴和小鼠叶酸受体1(均为Fc融合体)的结合。所有SPR实验在25℃下在Biacore T200上进行，使用HBS-EP作为运行缓冲液(0.01M HEPES pH 7.4，0.15M NaCl，3mM EDTA，0.005％表面活性剂P20，Biacore，GE Healthcare)。

[0583] 1.测试的分子

[0584] 用于亲和力和亲合力测定的分子描述于表24中。

[0585] 表24:SPR分析中使用的6种构建体的名称和描述

[0586]

名称	描述
16D5 TCB	2+1 T-细胞双特异性,反向形式(共同轻链)
16D5 TCB经典	2+1 T-细胞双特异性,经典形式(共同轻链)
16D5 TCB 1+1	1+1 T-细胞双特异性(共同轻链)
16D5 TCB 1+1HT	1+1 T-细胞双特异性头对尾(共同轻链)
36F2 IgG	具有P329G LALA的人IgG1
36F2 TCB	2+1 T-细胞双特异性,反向形式,crossfab

[0587] 2.对叶酸受体1的亲合力

[0588] 如下所述测定抗FolR1 IgG或T细胞双特异性分子与重组叶酸受体之间相互作用的亲合力(表25)。

[0589] 使用标准偶联说明书(Biacore,GE Healthcare),将人,食蟹猴和小鼠叶酸受体1(FolR1-Fc)的重组生物素化单体Fc融合物直接偶联在SA芯片上。固定化水平约为300-400RU。抗-FL1R1 IgG或T细胞双特异性分子以3.7至900nM范围内的浓度以30μL/分钟的流速通过流动池180秒。监测解离240或600秒。使用30秒10mM甘氨酸-HCl pH2的双注射,在每个循环后再生芯片表面。通过减去用重组生物素化的鼠CD134 Fc融合物固定的参考流动池上获得的响应来校正本体折射率差异。由IgG或T细胞双特异性分子的二价结合产生的结合曲线近似为1:1 Langmuir结合(即使它是1:2的结合),并与该模型拟合得到表观KD,其表示二价结合的亲合力。使用Bia Evaluation软件(GE Healthcare)从拟合的速率常数得出相互作用的表观亲合力常数。对于1+1 T细胞双特异性形式,相互作用是实际的1:1,KD表示亲和力,因为在该构建体中只有一个FolR1结合剂。

[0590] 表25:抗FolR1 16D5和36F2作为IgG或作为T细胞双特异性分子(TCB)在人,食蟹猴和小鼠FolR1上的二价结合(具有表观KD的亲合力)。

[0591]

分析物	配体	ka (1/Ms)	kd (1/s)	表观 KD
36F2 IgG	huFolR1	2.07E+06	1.3E-02	6 nM
	cyFolR1	2.78E+06	1.75E-02	6 nM
	muFolR1	4.28E+05	8.23E-04	2 nM
36F2 TCB	huFolR1	2.45E+06	9.120E-03	4 nM
	cyFolR1	4.31E+06	1.45E-02	3 nM
	muFolR1	6.97E+05	9.51E-04	1 nM
16D5 TCB	huFolR1	1.57E+05	3.92E-04	3 nM
	cyFolR1	2.01E+05	3.81E-04	2 nM
16D5 TCB 经典	huFolR1	2.04E+05	1.84E-04	0.9 nM
	cyFolR1	2.50E+05	3.05E-04	1 nM
16D5 TCB 1+ 1 HT	huFolR1	5.00E+04	2.25E-03	45 nM
	cyFolR1	5.75E+04	4.10E-03	70 nM
16D5 TCB 1+1	huFolR1	3.65E+04	2.04E-03	56 nM
	cyFolR1	4.09E+04	3.60E-03	90 nM

[0592] 3.对叶酸受体1的亲和力

[0593] 如下所述测定抗FolR1 IgG或T细胞双特异性分子与重组叶酸受体之间的相互作用的亲和力(表26)。

[0594] 对于亲和力测量,使用标准胺偶联试剂盒(GE Healthcare)在pH5.0下在CM5芯片上进行约12000个共振单位(RU)的抗人Fab特异性抗体(Fab捕获试剂盒,GE Healthcare)的直接偶联。以10μl/min的流速以20nM捕获抗FolR1IgG或T细胞双特异性分子40秒,参考流动池未被捕获。将人,食蟹猴或小鼠叶酸受体1Fc融合物的稀释系列(12.3至3000nM)以30μl/min在所有流动池上通过240秒以记录结合期。监测解离期300秒,并通过从样品溶液切换到HBS-EP来引发。在每次循环后,使用60秒10mM甘氨酸-HCl pH 1.5的双注射来再生芯片表面。通过扣除在参考流动池1上获得的响应来校正本体折射率差异。通过使用Bia Evaluation软件(GE Healthcare)拟合1:1 Langmuir结合,从速率常数得到相互作用的亲和力常数。

[0595] 表26:抗FolR1 16D5和36F2作为IgG或作为T细胞双特异性分子(TCB)在人,食蟹猴和小鼠FolR1上的单价结合(亲和力)。

[0596]

分析物	配体	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD
36F2 IgG	huFolR1	9.10E+04	6.65E-02	730 nM
	cyFolR1	1.02E+05	5.78E-02	570 nM
	muFolR1	8.32E+04	1.78E-02	210 nM
36F2 TCB	huFolR1	5.94E+04	6.13E-02	1000 nM
	cyFolR1	6.29E+04	5.42E-02	860 nM
	muFolR1	5.68E+04	1.75E-02	300 nM
16D5 TCB	huFolR1	2.23E+04	7.33E-04	33 nM
	cyFolR1	1.57E+04	1.60E-03	100 nM
16D5 TCB 经典的	huFolR1	1.03E+04	7.59E-04	74 nM
	cyFolR1	9.18E+03	1.61E-03	175 nM

[0597]

16D5 TCB 1+ 1 HT	huFolR1	2.05E+04	7.08E-04	35 nM
	cyFolR1	1.67E+04	1.53E-03	92 nM
16D5 TCB 1+1	huFolR1	1.43E+04	9.91E-04	69 nM
	cyFolR1	1.20E+04	1.80E-03	150 nM

[0598] 36F2 TCB对人和食蟹猴FolR1-Fc的亲和力(单价结合)相似,对于两者均为约1000nM,而对小鼠FolR1-Fc的亲和力略好并且为约300nM。36F2可以用于鼠类和灵长类动物模型,不需要替代物。

[0599] 36F2 TCB对人类FolR1的亲合力(表观KD)比16D5 TCB对人类FolR1的亲和力低30倍左右。在二价形式中,36F2 TCB处于低纳摩尔范围,而16D5 TCB处于低皮摩尔范围(1000倍差)。

[0600] FolR1在肿瘤细胞上表达,在多种上皮性恶性肿瘤(包括卵巢癌,乳腺癌,肾癌,结肠直肠癌,肺癌和其他实体癌)的癌细胞表面上以中等和高水平过表达,并且也在正常组织中极化上皮细胞的有限子集的顶端表面上表达。这些非肿瘤的正常细胞仅以低水平表达FolR1,并且包括例如细胞肺泡表面上的细支气管上皮细胞,肾小管细胞的肾皮质管腔边界,视网膜色素上皮(基底外侧膜)和脉络丛。

[0601] 16D5 TCB结合表达少量FolR1的正常组织细胞,导致其T细胞介导的杀伤。这可能至少部分地解释了在食蟹猴中以10μg/kg观察到的有限的耐受性。发明人想要确定降低T细胞双特异性分子的亲和力是否可以增加高和低目标密度组织之间的分化,从而通过利用二价结合和亲合力降低毒性。低亲和性结合剂通常不被选择作为进一步分析的合适候选者,因为低亲和力通常与低效力和功效相关。然而,低亲和力FolR1结合剂36F2是以几种形式开发的,其特征在于其生物学性质。对于以二价T细胞双特异性形式使用的36F2,亲合力效应(单价和二价结合之间的差异)为约250倍(1000nM对4nM)。在低靶标密度下,亲和力定义了相互作用并且以1000nM导致TCB的低效力。然而,在高目标密度下,分子的亲合力发挥作用,

4nM导致TCB的高活性(参见实施例32)。

[0602] 在备选方法中,本发明人以二价格式生成16D5单价形式和16D5的低亲和力变体(亲和力约10-40nM)。以一价形式(1+1)使用的16D5结合剂具有约50nM的亲和力。通过利用亲合力效应可以更好地实现高和低靶标密度组织之间的区分。

[0603] 实施例32

[0604] 由36F2 TCB,Mov19 TCB和21A5 TCB诱导的SKov-3细胞的T细胞杀伤

[0605] 在SKov-3细胞(FolR1培养基)上评估由36F2 TCB,Mov19 TCB和21A5 TCB介导的T细胞杀伤。将人PBMC用作效应物,并在与双特异性抗体温育的24小时和48小时时检测到杀伤。简言之,用胰蛋白酶/EDTA收获靶细胞,洗涤并用平底96孔板以25000个细胞/孔的密度铺板。细胞留置贴壁过夜。通过从健康人供体获得的富集的淋巴细胞制剂(血沉棕黄层)的Histopaque密度离心制备外周血单核细胞(PBMC)。新鲜血液用无菌PBS稀释,并在Histopaque梯度上分层(Sigma,#H8889)。离心(450×g,30分钟,室温)后,弃去含PBMC的界面上方的血浆,转移到新的falcon管中的PBMC随后填充50ml的PBS。将混合物离心(400×g,10分钟,室温),弃上清,用无菌PBS洗涤PBMC沉淀两次(离心步骤350×g,10分钟)。自动计数所得的PBMC群体(ViCell),并在37℃,5%CO2的细胞培养箱中储存在含有10%FCS和1%L-丙氨酰-L-谷氨酰胺(Biochrom,K0302)的RPMI1640培养基中,直到进一步使用(不长于24小时)。对于杀伤试验,以指定浓度(0.005pM-5nM的范围,一式三份)加入抗体。将PBMC以最终的E:T比为10:1加入到靶细胞中。通过定量由细胞凋亡/坏死细胞(LDH检测试剂盒,Roche Applied Science,#11 644 793 001)释放到细胞上清液中的LDH,在37℃,5%CO_2温育24小时和48小时后评估靶细胞杀伤。通过用1%Triton X-100温育靶细胞来实现靶细胞的最大裂解(=100%)。最小裂解(=0%)是指与没有双特异性构建体的效应细胞共温育的靶细胞。

[0606] 结果表明,与Mov19 TCB和21A5 TCB相比,由36F2引起的杀伤大大降低(图23A-B)。使用GraphPadPrism6计算的与杀伤试验相关的EC50值总结在表27中。

[0607] 表27:由36F2 TCB,Mov19 TCB和21A5 TCB诱导的表达FolR1的SKov-3细胞的T细胞介导的杀伤的EC50值(pM)。

[0608]

	EC50 [pM]	
抗体	24 h	48 h
36F2 TCB	1406.07*	134.5
Mov19 TCB	0.75	0.05
21A5 TCB	2.83	0.10

[0609] *曲线没有达到饱和,值是假设的

[0610] 实施例33

[0611] 由不同的单价和二价T细胞双特异性形式的36F2 TCB和16D5 TCB诱导的T细胞杀伤

[0612] 评估了由36F2 TCB,16D5 TCB,16D5 TCB经典的,Hela的16D5 TCB 1+1和16D5 TCB

HT抗体(高FolR1,约200万拷贝,表14,图27),Skov-3(中等FolR1,约70000-90000拷贝,表14,图27)和HT-29(低FolR1,约10000,表14,图27)人肿瘤细胞介导的T细胞杀伤。纳入DP47 TCB抗体作为阴性对照。将人PBMC用作效应物,并在与双特异性抗体温育24小时时检测到杀伤。简言之,用胰蛋白酶/EDTA收获靶细胞,洗涤并用平底96孔板以25000个细胞/孔的密度铺板。细胞留置贴壁过夜。通过从健康人供体获得的富集的淋巴细胞制剂(血沉棕黄层)的Histopaque密度离心制备外周血单核细胞(PBMC)。新鲜血液用无菌PBS稀释,并在Histopaque梯度(Sigma,#H8889)上分层。离心(450×g,30分钟,室温)后,弃去含PBMC的界面上方的血浆,转移到新的falcon管中的PBMC随后填充50ml的PBS。将混合物离心(400×g,10分钟,室温),弃上清,用无菌PBS洗涤PBMC沉淀两次(离心步骤350×g,10分钟)。自动计数(ViCell)所得的PBMC群体,并在37℃,5%CO2的细胞培养箱中储存在含有10%FCS和1%L-丙氨酰-L-谷氨酰胺(Biochrom,K0302)的RPMI1640培养基中,直到进一步使用(不长于24小时)。对于杀伤试验,以指定浓度(0.01pM-100nM的范围,一式三份)加入抗体。将PBMC以最终的E:T比为10:1加入到靶细胞中。通过定量通过凋亡/坏死细胞释放到细胞上清液中的LDH(LDH检测试剂盒,Roche Applied Science,#11 644 793 001),在37℃,5%CO_2温育24小时后评估靶细胞杀伤。通过用1%Triton X-100温育靶细胞来实现靶细胞的最大裂解(=100%)。最小裂解(=0%)是指与没有双特异性构建体的效应细胞共温育的靶细胞。

[0613] 结果表明,与16D5 TCB诱导的杀伤相比,由36F2 TCB诱导的所有三种FolR1+靶细胞系的靶特异性杀伤弱得多(图24A-C,表29)。与二价16D5 TCB(16D5 TCB和16D5 TCB经典)相比,由单价16D5 TCB(16D5 HT和16D5 1+1)诱导的靶特异性杀伤较差。使用GraphPadPrism6计算的与杀伤测定相关的EC50值总结在表28中。重要的是,该数据显示,与16D5 FOLR1 TCB相比,使用二价2+1 TCB形式的36F2 FolR1结合剂扩大了治疗窗口(图24A-C)。而对于Hela细胞,16D5和36F2 FOLR1 TCB之间的效力降低约为45倍(高FOLR1表达,参见表28:16D5 TCB=0.8对36F2 TCB 36.0),对于Skov3细胞为约297倍(中等FOLR1表达,见表28:16D5 TCB=0.6对36F2 TCB 178.4),对于具有低FOLR1表达的HT29,这种减少几乎为7000倍(参见表28:16D5 TCB=5.7对36F2 TCB39573)。因此,36F2 FOLR1 TCB区分高表达和低表达细胞,这对于降低毒性特别重要,因为一些正常的非肿瘤组织的细胞表达非常低水平的FolR1(大约每个细胞少于1000个拷贝)。与此观察结果一致,下文实施例35中讨论的结果显示36F2 TCB不诱导原代细胞的T细胞杀伤(图26A-D),而对于16D5 TCB,48小时温育后,在HRCEpiC和HRPEpiC细胞上可以观察到一些杀伤(图26B和C)。36F2 TCB的这个重要特征允许用于治疗FolR1阳性肿瘤的给药,以便其介导具有高或中等FOLR1表达的肿瘤组织而不是具有低(部分极化)表达的正常组织的有效杀伤。值得注意的是,这种特征似乎是以二价2+1反向形式的36F2 TCB的亲合力介导的,因为当使用携带相同的低亲和力36F2结合剂的1+1单价形式时没有观察到该特征。

[0614] 换句话说,二价2+1形式的36F2 TCB包括相对低亲和力的FolR1结合部分,但它具有允许在高和低FolR1表达细胞之间分化的亲合力效应。因为肿瘤细胞以高水平或中等水平表达FolR1,所以该TCB选择性地结合肿瘤细胞,而不是表达低水平的FolR1或完全不表达FolR1的正常的非癌细胞

[0615] 除了上述有利的特征之外,二价2+1反向形式的36F2 TCB还具有不需要化学交联或其他混合方法的优点。这使得它适合于制备治疗患者的药物,例如具有FolR1阳性癌性肿

瘤的患者。二价2+1反向形式的36F2 TCB可以使用具有低聚集体的标准CHO方法制备。此外，二价2+1中的36F2 TCB包含人和人源化序列，使其优于使用大鼠和小鼠多肽的分子，所述分子当施用于人时具有高度免疫原性。此外，二价2+1形式的36F2 TCB被工程化以消除FcgR结合，因此不引起FcgR交联和输注反应，当施用于患者时进一步增强其安全性。

[0616] 如上述结果所证实的，其头对尾几何形状使得二价2+1反向形式的36F2 TCB成为诱导绝对靶细胞杀伤的高效分子。其二价性增强亲合力和效力，而且还允许高表达和低表达细胞之间的分化。由于其亲合力，其对高表达或中等靶标表达细胞的偏好降低正常细胞的T细胞介导的杀死的毒性，所述正常细胞以低水平表达FolR1。

[0617] 本文公开的二价2+1形式和其他实施方案中的36F2 TCB的另一个优点是它们的临床开发不需要使用替代分子，因为它们结合人，食蟹猴和小鼠FolR1。因此，本文公开的分子与先前描述的针对FolR1的抗体识别不同的表位，所述先前描述的针对FolR1的抗体不识别来自所有三种物种的FolR1。

[0618] 表28:温育24小时后，不同的单价和二价T细胞双特异性形式的36F2 TCB和16D5 TCB诱导表达FolR1的肿瘤细胞的T细胞介导的杀伤的EC50值(pM)。

[0619]

抗体	Hela (FolR1 高)	Skov-3 (FolR1 中等)	HT-29 (FolR1 低)
16D5 TCB	0.8	0.6	5.7
16D5 TCB 经典	4.6	2.0	13.0
16D5 TCB HT	11.6	12.3	15.1
16D5 TCB 1+1	23.8	48.9	883.8*
36F2 TCB	36.0	178.4	*39573.0**

[0620] *曲线没有达到饱和，只有假设值

[0621] 表29显示了在测试的不同细胞系上16D5 TCB和36F2 TCB的EC50值的比较。在获得的EC50值之外，计算Δ(16D5 TCB的EC50减去36F2 TCB的EC50)和x倍差异(16D5 TCB的EC50除以36F2 TCB的EC50)。

[0622] 表29:16D5 TCB和36F2 TCB的EC50值的比较。

[0623]

抗体	Hela (FolR1 高)	Skov-3 (FolR1 中等)	HT-29 (FolR1 低)
16D5 TCB	0.82	0.63	5.73
36F2 TCB	35.99	178.40	39573.00*
Δ	35.17	177.77	39567.27
x-倍	43.83	284.61	6906.58

[0624] *曲线没有达到饱和，只有假设值

[0625] 计算的EC50值清楚地表明，36F2 TCB和16D5 TCB之间的差异越大，靶细胞上的

FolR1表达越低。

[0626] 对于16D5 TCB和36F2 TCB的EC50值的比较与对于16D5 TCB和两个一价16D5 TCB(16D5 TCB HT和16D5 1+1)的比较进行了相同的计算。表30和31显示了16D5 TCB对16D5 TCB HT(表30)和16D5 TCB对16D5 TCB 1+1(表31)的EC50值的比较以及相应的Δ(16D5 TCB的EC50减去16D5 TCB HT/1+1的EC50)和x倍差异(16D5 TCB的EC50除以16D5 TCB HT/1+1的EC50)。

[0627] 表30:16D5 TCB(2+1反向)和16D5 TCB HT的EC50值的比较。

[0628]

抗体	Hela (FolR1 高)	Skov-3 (FolR1 中等)	HT-29 (FolR1 低)
16D5 TCB	0.82	0.63	5.73
16D5 TCB HT	11.61	12.27	15.11
Δ	10.79	11.65	9.38
x-倍	14.14	19.58	2.64

[0629] 表31:16D5 TCB和16D5 TCB 1+1的EC50值的比较。

[0630]

抗体	Hela (FolR1 高)	Skov-3 (FolR1 中等)	HT-29 (FolR1 低)
16D5 TCB	0.82	0.63	5.73
16D5 TCB 1+1	23.84	48.86	883.78*
Δ	23.02	48.24	878.05
x-fold	29.03	77.95	154.24

[0631] *曲线没有达到饱和,只有假设值

[0632] 16D5 TCB和36F2 TCB的EC50值的比较(表29)表明,EC50值的差异越大,靶细胞上的FolR1表达越低。在16D5 TCB和单价16D5 TCB(表29和表30)的比较中不能看到这种效果。对于16D5 TCB 1+1(表31),16D5 TCB的EC50与16D5 TCB 1+1之间的差异略有增加,而FolR1表达下降,但远远不如在16D5 TCB与36F2 TCB的比较中看到的那样明显。

[0633] 实施例34

[0634] 在36F2 TCB和16D5 TCB抗体诱导的表达FolR1的肿瘤细胞的T细胞杀伤后$CD8^+$和$CD4^+$效应细胞上的CD25和CD69上调

[0635] 通过FACS分析,使用识别T细胞活化标记物CD25(晚期活化标记物)和CD69(早期活化标记物)的抗体进行FACS分析,评估了由36F2 TCB和16D5 TCB介导的表达FolR1的Hela,SKov-3和HT-29肿瘤细胞的T细胞杀伤后$CD8^+$和$CD4^+$T细胞的活化。DP47 TCB作为非结合对照被包括在内。抗体和杀伤测定条件基本上如上所述(实施例32),使用相同的抗体浓度范围(0.01pM-100nM,一式三份),E:T比例为10:1,温育时间为48小时。

[0636] 温育后,将PBMC转移到圆底96孔板中,以400×g离心4分钟,并用含有0.1%BSA的PBS洗涤两次。CD8(PE抗人CD8,BD#555635),CD4(Brilliant Violet 421™抗人CD4,

Biolegend#300532)，CD69(FITC抗人CD69，BD#555530)和CD25(APC-抗人CD25BD#555434)的表面染色根据制造商的说明进行。细胞用含有0.1％BSA的150μl/孔PBS洗涤两次。离心后，将样品重悬浮于200μl/孔PBS 0.1％中用于FACS测量。在BD FACS Canto II分析样品。

[0637] 36F2 TCB在杀死Hela(图25A)和SKov-3(图25B)细胞后，诱导$CD8^+$和$CD4^+$T细胞上的活化标记物(CD25，CD69)的靶标特异性上调。与16D5 TCB相比，由36F2诱导的$CD8^+$和$CD4^+$T细胞上的CD25和CD69的上调弱得多。

[0638] 在HT-29(低FolR1)上，活化标记物的上调只能在最高浓度的36F2 TCB下看到。相比之下，CD25和CD69的16D5 TCB上调已经可以在低得多的抗体浓度下看到(图25C)。

[0639] 在肿瘤裂解实验中也可以看出，杀伤后T细胞($CD4^+$和$CD8^+$)上的活化标记物(CD25和CD69)的分析清楚地表明，16D5 TCB和36F2 TCB之间的差异变得越大，靶细胞上FolR1表达水平越低。

[0640] 实施例35

[0641] 由36F2 TCB和16D5 TCB诱导的原代细胞的T细胞杀伤

[0642] 在原代细胞(人肾皮质上皮细胞(HRCEpiC)(ScienCell Research Laboratories；Cat No 4110)和人视网膜色素上皮细胞(HRPEpiC)(ScienCell Research Laboratories；Cat No 6540))上评估由36F2 TCB和16D5 TCB介导的T细胞杀伤。包括HT-29细胞(低FolR1)作为对照细胞系。DP47 TCB作为非结合对照。将人PBMC用作效应物，并在与双特异性抗体温育24小时和48小时时检测到杀死。简言之，用胰蛋白酶/EDTA收获靶细胞，洗涤并用平底96孔板以25000个细胞/孔的密度铺板。细胞留置贴壁过夜。通过从健康人供体获得的富集的淋巴细胞制剂(血沉棕黄层)的Histopaque密度离心制备外周血单核细胞(PBMC)。新鲜血液用无菌PBS稀释，并在Histopaque梯度上分层(Sigma，#H8889)。离心(450×g，30分钟，室温)后，弃去含PBMC的界面上方的血浆，PBMC转移到新的falcon管中，随后填充50ml的PBS。将混合物离心(400×g，10分钟，室温)，弃上清液，用无菌PBS洗涤PBMC沉淀两次(离心步骤350×g，10分钟)。自动计数所得的PBMC群体(ViCell)，并在37℃，5％CO2的细胞培养箱中储存在含有10％FCS和1％L-丙氨酰-L-谷氨酰胺(Biochrom，K0302)的RPMI1640培养基中，直到进一步使用(不长于24小时)。对于杀死试验，以指定的浓度(0.01pM-10nM的范围，一式三份)加入抗体。将PBMC以最终的E:T比为10:1加入到靶细胞中。通过定量由细胞凋亡/坏死细胞(LDH检测试剂盒，Roche Applied Science，#11 644 793 001)释放到细胞上清液中的LDH，在37℃，5％CO_2温育24小时和48小时后评估靶细胞杀伤。通过用1％Triton X-100温育靶细胞来实现靶细胞的最大裂解(＝100％)。最小裂解(＝0％)是指与没有双特异性构建体的效应细胞共温育的靶细胞。

[0643] 结果显示，36F2 TCB不诱导原代细胞的T细胞杀伤(图26A-D)，而对于16D5 TCB，温育48小时后可以在HRCEpiC和HRPEpiC细胞上观察到一些杀伤(图26B和D)。如上所述，在16D5 TCB和36F2 TCB之间观察到HT-29细胞之间的T细胞杀伤的强烈差异(图26E，F)。

[0644] 实施例36

[0645] 制备DP47 GS TCB

[0646] (2+1 Crossfab-IgG P329G LALA反向的＝“非靶向TCB”)

[0647] 在上述实验中使用“非靶向TCB”作为对照。双特异性抗体与CD3e衔接但不与任何其他抗原结合，因此不能将T细胞交联至任何靶细胞(并且随后不能诱导任何杀伤)。因此，

它在测定中用作阴性对照以监测任何非特异性T细胞活化。如WO2014/131712中所述制备该未靶向的TCB。简而言之，重链和轻链DNA序列的可变区已经与预先插入相应的受体哺乳动物表达载体中的恒定重链或恒定轻链被亚克隆在框内。抗体表达由MPSV启动子驱动，并在CDS的3'末端携带合成的多聚A信号序列。此外，每个载体含有EBV OriP序列。

[0648] 使用聚乙烯亚胺通过与哺乳动物表达载体共转染HEK293-EBNA细胞产生该分子。用相应的表达载体以1:2:1:1的比例转染细胞("载体重链Fc(孔)":"载体轻链":"载体轻链Crossfab":"载体重链Fc(旋钮)-FabCrossfab")。

[0649] 对于转染，HEK293 EBNA细胞在CD CHO培养基中悬浮无血清培养。为了在500ml摇瓶中生产，在转染前24小时接种4亿个HEK293 EBNA细胞。对于转染，通过210×g将细胞离心5分钟，将上清液替换为预热的20毫升CD CHO培养基。将表达载体在20ml CD CHO培养基中混合至最终量为200μg DNA。加入540μl PEI后，溶液涡旋15秒，随后在室温下温育10分钟。然后将细胞与DNA/PEI溶液混合，转移到500ml摇瓶中，并在5％CO2气氛的培养箱中37℃温育3小时。温育后，加入160ml F17培养基，培养细胞24小时。转染后1天，加入1mM丙戊酸和7％进料1。7天培养后，收集上清液，通过在210×g离心15分钟进行纯化，将溶液无菌过滤(0.22μm过滤器)，并加入终浓度为0.01％w/v的叠氮化钠，并保持在4℃。

[0650] 使用蛋白A通过亲和层析从细胞培养物上清液中纯化分泌的蛋白质。将上清液装载在用40ml 20mM磷酸钠，20mM柠檬酸钠，0.5M氯化钠，pH7.5平衡的HiTrap ProteinA HP柱(CV＝5mL，GE Healthcare)上。用至少10个柱体积的20mM磷酸钠，20mM柠檬酸钠，0.5M氯化钠，pH7.5洗涤除去未结合的蛋白质。在20个柱体积内从20mM柠檬酸钠，0.5M氯化钠，pH7.5至20mM柠檬酸钠，0.5M氯化钠，pH2.5的梯度洗脱靶蛋白。通过加入1/10的0.5M磷酸钠(pH8)中和蛋白质溶液。将靶蛋白浓缩并过滤，然后在用pH6.0的20mM组氨酸，140mM氯化钠溶液平衡的HiLoad Superdex 200柱(GE Healthcare)上装载。

[0651] 使用基于氨基酸序列计算的摩尔消光系数，通过测量280nm处的光密度(OD)来确定纯化的蛋白质样品的蛋白质浓度。

[0652] 在存在和不存在还原剂的情况下，通过CE-SDS分析来分析分子的纯度和分子量。根据制造商的说明使用Caliper LabChip GXII系统(Caliper Lifescience)。2ug样品用于分析。

[0653] 使用TSKgel G3000 SW XL分析大小排阻柱(Tosoh)在25mM K2HPO4，125mM NaCl，200mM L-精氨酸单盐酸盐，0.02％(w/v)NaN3，pH 6.7运行缓冲液中在25℃分析抗体样品的聚集物含量。

[0654] 表32:DP47 GS TCB的生产和纯化概述。

[0655]

构建体	滴定度 [mg/l]	产量 [mg/l]	第一个纯化步骤后的聚集物 [%]	HMW [%]	LMW [%]	单体 [%]
DP47 GS TCB	103.7	8.04	8	2.3	6.9	91.8

[0656] 表33:DP47 GS TCB的CE-SDS分析.

[0657]

	峰	kDa	对应链
DP47 GS TCB 非还原的 (A)	1	165.22	缺少 2 个轻链的分子
	2	181.35	缺少 1 个轻链的分子
	3	190.58	没有 N-连接的糖基化的正确分子
	4	198.98	正确的分子
DP47 GS TCB 还原的 (B)	1	27.86	轻链 DP47 GS
	2	35.74	轻链 huCH2527

[0658]

	3	63.57	Fc(孔)
	4	93.02	Fc(旋钮)

[0659] 实施例37

[0660] 16D5 TCB和9D11 TCB及其相应的CD3脱酰胺变体N100A和S100aA与表达CD3的Jurkat细胞的结合

[0661] 在表达CD3的永生化T淋巴细胞系(Jurkat)上评估16D5 TCB和相应的CD3脱酰胺化变体16D5 TCB N100A和16D5 TCB S100aA和9D11 TCB以及脱酰胺化变体9D11 TCB N100A和9D11 TCB S100aA与人CD3的结合。简言之,收集细胞,计数,检查活力,并以2x10^6个细胞/ml重悬浮于FACS缓冲液(100μl PBS 0.1%BSA)中。在不同浓度的双特异性抗体(686pM-500nM)下,将100μl细胞悬浮液(含有0.2x10^6个细胞)在4℃的圆底96孔板中温育30分钟。在用冷PBS 0.1%BSA洗涤两次后,样品在4℃下用PE-缀合的AffiniPure F(ab')2片段山羊抗人IgG Fcg片段特异性二级抗体(Jackson Immuno Research Lab PE#109-116-170)再温育30分钟。用冷PBS 0.1%BSA洗涤样品两次后,使用FACS CantoII(Software FACS Diva)通过FACS立即分析样品。使用GraphPadPrism6获得结合曲线(图28A-B)。

[0662] 与亲本抗体16D5 TCB(图28A)和9D11 TCB(图28B)相比,结果显示脱酰胺化变体N100A和S100aA与CD3的结合减少。

[0663] 实施例38

[0664] 由16D5 TCB和9D11 TCB及其CD3脱酰胺变体N100A和S100aA诱导的SKov-3和HT-29细胞的T细胞杀伤

[0665] 在SKov-3(中等FolR1)和HT-29(低FolR1)细胞上评估由16D5 TCB和相应的CD3脱酰胺化变体16D5 TCB N100A和16D5 TCB S100aA和9D11 TCB和脱酰胺变体9D11 TCB N100A和9D11 TCB S100aA介导的T细胞杀伤。将人PBMC用作效应物,并在与双特异性抗体温育24小时时检测到杀死。简言之,用胰蛋白酶/EDTA收获靶细胞,洗涤并用平底96孔板以25000个细胞/孔的密度铺板。细胞留置贴壁过夜。通过从健康人供体获得的富集的淋巴细胞制剂(血沉棕黄层)的Histopaque密度离心制备外周血单核细胞(PBMC)。新鲜血液用无菌PBS稀释,并在Histopaque梯度上分层(Sigma,#H8889)。离心(450×g,30分钟,室温)后,弃去含PBMC的界面上方的血浆,PBMC转移到新的猎falcon管中,随后填充50ml的PBS。将混合物离心(400×g,10分钟,室温),弃上清,用无菌PBS洗涤PBMC沉淀两次(离心步骤350×g,10分

钟)。自动计数所得的PBMC群体(ViCell),并在37℃,5%CO2的细胞培养箱中储存在含有10%FCS和1%L-丙氨酰-L-谷氨酰胺(Biochrom,K0302)的RPMI1640培养基中,直到进一步使用(不长于24小时)。对于杀死试验,以指定的浓度(0.01pM-10nM的范围,一式三份)加入抗体。将PBMC以最终的E:T比为10:1加入到靶细胞中。通过定量通过凋亡/坏死细胞释放到细胞上清液中的LDH(LDH检测试剂盒,Roche Applied Science,#11 644 793 001),在37℃,5%CO_2温育24小时后评估靶细胞杀伤。通过用1%Triton X-100温育靶细胞来实现靶细胞的最大裂解(=100%)。最小裂解(=0%)是指与没有双特异性构建体的效应细胞共温育的靶细胞。

[0666] 结果表明,在SKov-3细胞上,CD3脱酰胺化变体16D5 TCB N100A和16D5 S100aA诱导的杀伤与16D5 TCB诱导的杀伤相当(图29A)。9D11 TCB及其变体9D11 TCB N100A和9D11 TCB S100aA也是如此(图29B)。在FolR1低表达HT-29细胞上,S100aA变体显示了杀伤效率受损,对于16D5 TCB(图30A)以及对于9D11 TCB(图30B)是如此。使用GraphPadPrism6计算的与杀伤测定相关的EC50值在表35中给出。

[0667] 表35:由16D5 TCB和9D11 TCB及其脱酰胺化变体N100A和A100aA诱导的表达FolR1的SKov-3和HT-29细胞的T细胞介导的杀伤的EC50值(pM)。

[0668]

	EC50 [pM]	
抗体	SKov-3	HT-29

[0669]

16D5 TCB	1.283	56.67
16D5 TCB N100A	1.886	91.95
16D5 TCB S100aA	1.939	165.6
9D11 TCB	1.283	2.827
9D11 TCB N100A	1.886	37.72
9D11 TCB S100aA	1.939	n.d.*

[0670] *未测定

[0671] 实施例39

[0672] 产生含有共同轻链的粘蛋白-1T细胞双特异性构建体

[0673] 基因合成

[0674] 所需基因片段由Geneart AG(Regensburg,Germany)从合成的寡核苷酸和PCR产物通过自动基因合成方法合成。

[0675] MUC1抗原的生产和纯化

[0676] 为了生成针对人粘蛋白-1(MUC1)的“海胆精子蛋白,肠激酶和集聚蛋白”(SEA)结构域的共同轻链(CLC)抗体,合成了编码SEA结构域的DNA片段(Uniprot P15941,氨基酸1041-1151)。为了防止位置G1097和S1098之间的SEA的自体蛋白水解,上述方法由Ligtenber et al.(1992).Cell-associated episialin is a complex containing two

proteins derived from a common precursor.J Biol Chem 267,6171-7所述。Parry et al.,Identification of MUC1Proteolytic Cleavage Sites in Vivo.Biochem Biophys Res Commun 283,715-20,在G1097和S1098之间插入了四个另外的甘氨酸残基。该插入导致构象应力的减轻,蛋白质保持完整。将DNA片段插入到可诱导细菌表达载体pETXX中。所得质粒表达具有C末端avi标签和His6标签(SEQ ID NO:47)的SEA结构域。当avi标签用于BirA介导的体内生物素化时,使用His6标签(SEQ ID NO:47)进行纯化。

[0677] 用细菌菌株BL21D3接种500ml培养物,用相应的质粒和表达BirA的质粒转化,并用1mM IPTG在OD_{600} 0.8下诱导。然后将培养物在25℃下温育过夜并通过离心收获。将细菌沉淀物用25ml **BugBuster®** Protein Extraction Reagent(Millipore)重悬浮,并按照方案中所述在室温下温育20分钟。在16000xg离心20分钟后,将上清液过滤并装载在IMAC柱(His gravitrap,GE Healthcare)上。将柱用40ml洗涤缓冲液(500mM NaCl,20mM咪唑,20mM NaH_2PO_4pH 7.4)洗涤。从柱(500mM NaCl,500mM咪唑,20mM NaH_2PO_4pH 7.4)洗脱后,使用PD10柱(GE Healthcare)重新缓冲洗脱液。

[0678] 从CLC Fab文库中选择抗人MUC1 SEA结构域结合剂

[0679] 使用大肠杆菌衍生和体内生物素化的MUC1进行针对人MUC1的SEA结构域的选择。通过生物素连接酶BirA经C-末端avi标签共表达来将抗原酶促生物素化。根据以下模式在溶液中进行淘选轮:1.将CLC文库的噬菌粒颗粒与100nM生物素化抗原蛋白质结合0.5小时,总体积为1ml,2.通过加入5.4×10^7个链霉抗生物素蛋白包被的磁珠10分钟捕获生物素化抗原和特异性附着的结合噬菌体,3.使用5x1ml PBS/Tween20和5×1ml PBS洗涤珠粒,4.通过加入1ml 100mM三乙胺(TEA)洗脱噬菌体颗粒10分钟并通过加入500ul 1M Tris/HCl pH 7.4中和,5.用上清液中的噬菌体颗粒重新感染对数期大肠杆菌TG1细胞,用辅助噬菌体VCSM13感染并随后PEG/NaCl沉淀待用于随后的选择轮的噬菌粒颗粒。使用恒定或降低(10^{-7}M至$2x10^{-9}$M)抗原浓度进行3轮选择。在第2轮中,使用中性抗生物素蛋白板代替链霉抗生物素蛋白珠进行抗原:噬菌体复合体捕获。通过ELISA如下鉴定特异性结合剂:将100μl每孔50nM生物素化抗原包被在中性抗生物素蛋白(neutravidin)平板上。加入含Fab的细菌上清液,并使用抗Flag/HRP二级抗体通过其Flag标签检测结合Fab。在背景上显示显著信号的克隆的VH结构域被入围用于测序(58D6 VH,106D2 VH,110A5 VH)并进一步分析。所有克隆源自IGHV3-23种系序列(图31)。值得注意的是,克隆58D6和110A5来自仅在CDR3中随机化的文库,而从所有3个CDR中随机化的文库中鉴定出克隆106D2。偏离种系序列的CDR1和2中的位置以斜体印刷。所有VH变体与相同的共同轻链(共同轻链VL)组合表达。

[0680] Fab的纯化

[0681] 将来自细菌培养物的Fab(58D6VH,106D2VH,110A5VH的可变重链结构域的蛋白质序列,表达与SEQ ID NO:31所列相同的CLC可变结构域的所有克隆)纯化,以精确地分析动力学参数。对于每个克隆,用含有相应噬菌粒的细菌接种500ml培养物,并用1mM IPTG在OD_{600} 0.9下诱导。然后将培养物在25℃下温育过夜并通过离心收获。在25ml PPB缓冲液(30mM Tris-HCl pH8,1mM EDTA,20%蔗糖)中温育重悬浮的沉淀物20分钟后,将细菌再次离心并收获上清液。该温育步骤用25ml 5mM $MgSO_4$溶液重复一次。将两个温育步骤的上清液合并,过滤并装载在IMAC柱(His gravitrap,GE Healthcare)上。随后,用40ml洗涤缓冲液(500mM NaCl,20mM咪唑,20mM NaH_2PO_4pH 7.4)洗涤柱。洗脱(500mM NaCl,500mM咪唑,

20mM NaH_2PO_4pH 7.4)后,洗脱液用PD10柱(GE Healthcare)重新缓冲。然后通过SPR分析(Proteon XPR36,Biorad)在范围为100nM至6.25nM的稀释行中研究纯化的Fab的动力学参数。

[0682] 使用BioRad的ProteOn XPR36生物传感器通过SPR进行亲和测定

[0683] 通过使用ProteOn XPR36仪器(Biorad)在25℃下通过表面等离振子共振测量所选Fab克隆的亲和力(K_D),并通过中性抗生物素蛋白捕获固定在NLC芯片上的生物素化的MUC1抗原。重组抗原(配体)的固定:将抗原用PBST(10mM磷酸盐,150mM氯化钠,pH 7.4,0.005% Tween 20)稀释至10μg/ml,然后以不同的接触时间以30μl/分钟注射,以达到在垂直方向约200响应单位(RU)的固定化水平。分析物的注射:对于单次动力学测量,将注射方向改变为水平方向,将双倍稀释系列的纯化的Fab(不同浓度范围在100和6.25nM之间)同时以50μl/min分别沿着通道1-5注射,结合时间为250或300s,解离时间为300s。沿着第六通道注入缓冲液(PBST)以提供用于参考的"线内"空白。在ProteOn Manager v3.1软件中使用简单的一对一Langmuir结合模型,通过同时拟合结合和解离传感图来计算结合速率常数(k_{on})和解离速率常数(k_{off})。平衡解离常数(K_D)计算为k_{off}/k_{on}比。使用10mM甘氨酸(pH 1.5)以100ul/min的流速在水平方向进行再生,接触时间为30s。3个克隆特异性结合MUC1(图32A),但不特异性结合"线内"空白,表明这些结合剂的特异性。所有测量的动力学和热力学数据总结在图32B中。

[0684] 基于MUC1的克隆,表达和表征

[0685] 通过SPR表现出对MUC1的特异性结合的所有Fab被转化为T细胞双特异性(TCB)形式。为此,将重链和轻链VH结构域的PCR扩增的DNA片段框内插入到产生TCB所需的含Fc的Ig链中(图33)。抗体链表达由MPSV启动子驱动,转录由位于CDS下游的合成的多聚A信号序列终止。除了表达盒之外,每个载体含有用于EBV-EBNA表达细胞系中自主复制的EBV oriP序列。将得到的DNA构建体与CLC(克隆58D6;克隆110A5)组合共表达并从哺乳动物来源的细胞培养上清液(克隆58D6:克隆110A5)纯化。两个双特异性抗体的分析数据的总结显示在图34A和B中。

[0686] 使用BioRad的ProteOn XPR36生物传感器对MUC1特异性TCB的结合分析

[0687] 使用ProteOn XPR36仪器(Biorad)在25℃下通过表面等离振子共振测量所产生的MUC1特异性TCB的结合。生物素化的MUC1抗原和不相关的生物素化抗原通过中性抗生物素蛋白捕获固定在NLC芯片上。如前所述进行抗原的固定。对于单次动力学测量,将注射方向改变为水平方向,将两倍稀释系列的纯化构建体(不同浓度范围在30和1.88nM之间或在100和6.25nM之间)以50μl/min沿着分开的通道1-5同时注射,结合时间120s,解离时间长达600s。沿着第六通道注入缓冲液(PBST)以提供用于参考的"线内"空白。

[0688] 使用10mM甘氨酸(pH 1.5)以100ul/min的流速以水平方向进行再生,接触时间为30s。3个克隆特异性结合MUC1(图35),但不能特异性结合"线内"空白,表明这些结合剂的特异性。由于二价TCB形式的亲合效应,观察到与MUC1非常强的结合。相比之下,没有检测到与不相关抗原的结合,表明TCB构建体的特异性结合。

[0689] 实施例40

[0690] 产生抗BCMA抗体

[0691] 1.1:生产抗原和工具试剂

[0692] 1.1.1:重组,可溶性,人类BCMA细胞外结构域

[0693] 用作噬菌体展示选择抗原的人,食蟹猴和小鼠BCMA的细胞外结构域在HEK EBNA细胞中瞬时表达为N末端单体Fc融合体,并且在位于携带受体链(Fc旋钮链)的Fc部分的C末端的avi标签识别序列处,通过BirA生物素连接酶的共表达在体内位点特异性生物素化。人,食蟹猴和小鼠BCMA的细胞外结构域分别包含甲硫氨酸4至天冬酰胺53,甲硫氨酸4至天冬酰胺52和丙氨酸2至苏氨酸49。这些与人IgG1的铰链N-末端融合,通过旋钮入孔技术使得能够与未融合的人IgG1 Fc部分(孔链)进行二聚化。

[0694] 为了回收BCMA的细胞外结构域,使用以下引物:

[0695] AAGCTTGGATCCATGTTGCAGATGGCTGGGCAGTGCTCC-3(SEQ ID NO:48),其掺入BamH1位点(粗体,带下划线)和

[0696] 反向引物

[0697] 5-GAATTCGCGGCCGCTCATCCTTTCACTGAATTGGTCACACTTGCATTAC-3(SEQ ID NO:49)

[0698] 引物5-ACGTTAGATCTCCACTCAGTCCTGCATCTTGTTCCAGTTAAC-3(SEQ ID NO:50)和反向引物5-AACGTTGCGGCCGCTAGTTTCACAAACCCCAGG-3(SEQ ID NO:51)

[0699] GAATTCAAGCTTGCCACCATGTTGCAGATGGCTGGGCAGTGCTCC-3(SEQ ID NO:52),其包括HindIII限制性位点(粗体,下划线)和Kozak共有序列

[0700] 和

[0701] 反向引物

[0702] 5-GAATTCTCTAGATTACCTAGCAGAAATTGATTTCTCTATCTCCGTAGC-3(SEQ ID NO:53)

[0703] 基因合成也可用于获得BCMA的细胞外结构域。

[0704] 1.2:BCMA表达细胞作为工具

[0705] 1.2.1:在其表面表达BCMA的人骨髓瘤细胞系

[0706] 通过流式细胞术评估四种人骨髓瘤细胞系(NCI-H929,RPMI-8226,U266B1和L-363)上的BCMA表达。将NCI-H929细胞((H929)ATCC®CRL-9068™)在具有10-20%热灭活的FCS的并且可以含有2mM L-谷氨酰胺,1mM丙酮酸钠和50μM巯基乙醇的80-90%RPMI 1640中培养。RPMI-8226细胞((RPMI)ATCC®CCL-155™)在含有90%RPMI 1640和10%热灭活FCS的培养基中培养。将U266B1((U266)ATCC®TIB-196™)细胞在修饰成含有2mM L-谷氨酰胺,10mM HEPES,1mM丙酮酸钠,4500mg/L葡萄糖和1500mg/L碳酸氢钠和15%的热灭活FCS的RPMI-1640培养基中培养。在85%RPMI 1640和15%热灭活的FCS中培养L-363细胞系(Leibniz Institute DSMZ-德意志微生物和细胞培养物保藏中心;DSMZ号ACC49)。简言之,收获细胞,洗涤,计数活力,以50,000细胞/孔重悬浮在96孔圆底板中,并与10μg/ml的抗人BCMA抗体(Abcam,#ab54834,小鼠IgG1)4℃下温育30min(以防止内化)。使用小鼠IgG1作为同种型对照(BD Biosciences,#554121)。然后将细胞离心(350xg 5分钟),洗涤两次,并在4℃下与FITC-缀合的抗小鼠二级抗体温育30分钟。在温育时间结束时,将细胞离心(350xg 5分钟),用FACS缓冲液洗涤两次,重悬于100μl FACS缓冲液中,并在运行FACS Diva软件的CantoII装置上进行分析。通过QIFIKIT分析(Dako,#K0078,按照制造商的说明书)评估H929,U266B1,RPMI-8226和L-363骨髓瘤细胞系的表面膜上BCMA受体数量的相对定量。H929细胞表达最高密度的人BCMA,高达其他骨髓瘤细胞系的3.8～27倍。与作为$BCMA^{med/lo}$-表达

骨髓瘤细胞的U266和作为$BCMA^{lo}$-表达骨髓瘤细胞的RPMI-8226和L363相比,H929被认为是$BCMA^{hi}$-表达骨髓瘤细胞系。表36总结了人多发性骨髓瘤细胞系的细胞表面上的相对BCMA受体数。

[0707] 表36:NCI-H929,U266B1,RPMI-8226和L-363人骨髓瘤细胞系的细胞表面上BCMA受体数目的定量

[0708]

骨髓瘤细胞系	每个细胞的相对结合位点
H929	50000
U266	13000
RPMI-8226	2000
L363	1800

[0709] 1.3:从体外重组文库获得BCMA结合剂

[0710] 1.3.1:构建共同轻链Fab-文库

[0711] 在人源化抗CD3抗体轻链的基础上构建了Fab形式的抗体文库。仅在重链中引入多样性。使用六种不同的重链构架:VH1-46,VH1-69,VH3-15,VH3-23,VH4-59和VH5-1。CDR1,2和3被随机化,每个重链文库与非随机化轻链组合。如Nissim et al EMBO J.1994 Feb 1;13(3):692-8,和Silacci et al.Proteomics.2005Jun;5(9):2340-50描述的那样产生文库。

[0712] 1.3.2:选择抗BCMA Fab克隆

[0713] 通过噬菌体展示从由一个恒定VL和六个不同的人VH序列组成的合成Fab文库建立抗BCMA Fab

[0714] 表37:抗BCMA克隆和各自的VL/VH配对

[0715]

Fab 克隆	VL 结构域	VH 结构域
pSCHLI372	QAVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTTSN YANWVQEKPGQAFRG LIGGTNKRAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGAQ PEDEAEYYCALWYSNL WVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 31)	EVQLVESGGGLVKPGGSLR LSCAASGFTFSNSGMIWVR QAPGKGLEWVGHIRSKTD GGTTDYAAPVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLKTEDTA VYYCTTGGSGSFDYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 54)
pSCHLI373	QAVVTQEPSLTVSPGG TVTLTCGSSTGAVTTSN YANWVQEKPGQAFRG LIGGTNKRAPGTPARFS GSLLGGKAALTLSGAQ PEDEAEYYCALWYSNL WVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 31)	EVQLVESGGGLVKPGGSLR LSCAASGFSFSNSWMNWVR QAPGKGLEWVGTIRQKTY GGTTDYAAPVKGRFTISRD DSKNTLYLQMNSLKTEDTA VYYCTTGGLFGYWDYWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 55)

[0716] 根据以下模式在溶液中进行选择轮(生物淘选):1)在用10ug/ml不相关的人IgG包被的免疫管中,每个文库池预先清除～10^{12}个噬菌粒颗粒,以消耗识别抗原Fc-部分的抗体文库;2)在100nM不相关的非生物素化Fc旋钮入孔构建体的存在下,将非Fc结合噬菌粒颗粒与100nM生物素化BCMA温育0.5小时,以进一步耗尽总体积2ml中的Fc结合剂;3)在振荡器上通过将淘选反应物分流并转移到中性抗生物素蛋白或链霉抗生物素蛋白预包被的微量滴定板上16个孔中20分钟,捕获生物素化BCMA和特异性结合噬菌体;4)使用洗板机用PBS/Tween20洗涤各孔10-30次和PBS洗涤10-30次;5)通过加入230nM鼠APRIL来替代识别天然配体结合位点的Fab克隆,从而选择APRIL非竞争性噬菌体抗体的非竞争性洗涤步骤;6)通过每孔加入125ul 100mM TEA(三乙胺)5-10分钟,并通过加入等体积的1M Tris/HCl pH 7.4中和,洗脱噬菌体颗粒;7)用洗脱的噬菌体颗粒重新感染对数期大肠杆菌TG1细胞,用辅助噬菌体VCSM13感染,在30℃下在振荡器上温育过夜,随后PEG/NaCl沉淀待在下一次选择轮中使用的噬菌粒颗粒。

[0717] 使用100nM的恒定抗原浓度进行3至5轮的选择。除了仅使用人类BCMA作为抗原的选择运动之外,还进行了另外的选择运动,其间食蟹猴或小鼠BCMA与人类BCMA交替使用以选择交叉反应性抗体。此外,作为链霉亲和素板基捕获的备选方案,通过将5.4×10^{7}个链霉抗生物素蛋白包被的磁珠加入到淘选反应中,然后在上述条件下使用各自的磁体进行洗涤步骤,进行抗原:噬菌体复合体的捕获。

[0718] 使用BioRad的ProteOn XPR36生物传感器通过表面等离振子共振筛选含Fab的细

菌培养物上清液鉴定特异性结合剂。简言之，在用洗脱的噬菌体颗粒感染对数期大肠杆菌TG1细胞后，平板接种单个菌落形成单位(cfu)，挑取用于在96深孔板中接种1ml表达培养物。从ProteOn GLM芯片上的上清液捕获Fab，所述芯片在垂直方向上以8.000-10.000RU山羊抗人IgG,F(ab')2片段特异性多克隆抗体(Jackson ImmunoResearch,#109-005-006)衍生化。随后，将人，食蟹猴和小鼠BCMA以及不相关的Fc旋钮入孔构建体作为分析物以水平方向注射。对BCMA显示出显著的结合反应并且不结合抗原的Fc部分的克隆在0.5升培养体积中进行细菌表达，亲和纯化并通过使用BioRad的ProteOn XPR36生物传感器上的单次动力学方案的SPR分析进行动力学表征。

[0719] 实施例41

[0720] BCMA结合测定:表面等离振子共振

[0721] 通过表面等离振子共振(SPR)如下评估抗BCMA抗体与重组BCMA的结合。所有SPR实验在25℃在Biacore T200上用HBS-EP作为运行缓冲液(0.01M HEPES pH 7.4,0.15M NaCl,3mM EDTA,0.005％表面活性剂P20,Biacore,Freiburg/Germany)进行。测定抗BCMA抗体与重组BCMA Fc(kih)(人，食蟹猴和小鼠)之间相互作用的亲合力(表38-40)。生物素化重组人，食蟹猴和小鼠BCMA Fc(kih)按照说明书(Biacore,Freiburg/Germany)直接偶联在SA芯片上。固定化水平范围为80至120RU。抗-BCMA抗体在120秒内以4倍浓度范围(1.95至500nM)以30μL/分钟的流速通过流动池。监测解离180秒。通过减去在参考流动池上获得的响应来校正本体折射率差异。这里，抗-BCMA抗体在先前活化的空表面上流动并如标准胺偶联试剂盒所述去活化。尽管用于比较目的的相互作用的二价性，但是使用Biacore T200评估软件(v 1.0,Biacore AB,Uppsala/Sweden)获得表观动力学常数，以便通过数值积分拟合1:1 Langmuir结合的速率方程。

[0722] 表38.仅用于比较的亲合力值(实验1)

[0723]

分析物	配体	Kon[1/Ms]	Koff[1/s]	KD[nM]
pSCHLI333 anti-BCMA IgG	huBCMA Fc(kih)	4.55E+06	1.13E-02	2.5
pSCHLI333 anti-BCMA IgG	cyBCMA Fc(kih)	9.39E+06	1.24E-02	1.3
pSCHLI333 anti-BCMA IgG	muBCMA Fc(kih)	8.26E+06	1.62E-01	19.6

[0724] 表39.仅用于比较目的的亲合力值(实验2)

[0725]

分析物	配体	Kon[1/Ms]	Koff[1/s]	KD[nM]
pSCHLI372 anti-BCMA IgG	huBCMA Fc(kih)	3.13E+05	2.66E-03	8.5
pSCHLI372 anti-BCMA IgG	cyBCMA Fc(kih)	7.85E+05	3.50E-03	4.5
pSCHLI372	muBCMA	1.30E+05	5.53E-01	42.7

[0726]

anti-BCMA IgG	Fc(kih)			
pSCHLI373 anti-BCMA IgG	huBCMA Fc(kih)	1.40E+05	3.23E-03	23.0
pSCHLI373 anti-BCMA IgG	cyBCMA Fc(kih)	9.36E+04	9.28-04	9.9

[0727] 表40.仅用于比较目的的亲合力值(实验3)

[0728]

分析物	配体	Kon[1/Ms]	Koff[1/s]	KD[nM]
pSCHLI372 anti-BCMA IgG	huBCMA Fc(kih)	8.03E+05	2.84E-03	3.6
pSCHLI372 anti-BCMA IgG	cyBCMA Fc(kih)	1.63E+06	4.69E-03	2.9
pSCHLI372 anti-BCMA IgG	muBCMA Fc(kih)	4.69E+05	1.21E-02	25.7
pSCHLI373 anti-BCMA IgG	huBCMA Fc(kih)	9.78E+04	1.18E-03	12.1
pSCHLI373 anti-BCMA IgG	cyBCMA Fc(kih)	9.39E+04	7.98E-04	8.5

[0729] 还测定了抗BCMA抗体或BCMA-TCB CLC抗体与重组人BCMA Fc(kih)之间的相互作用的亲和力。使用标准胺偶联试剂盒(Biacore,Freiburg/Germany)将抗人Fab抗体(GE Healthcare)直接偶联在pH5.0的CM5芯片上。固定水平约为6500RU。在25nM下捕获抗BCMA抗体或BCMA-TCB CLC抗体90秒。重组人BCMA Fc(kih)在120或180秒内以4倍浓度范围(1.95至500nM)30μL/分钟的流速通过流动池。监测解离120或400秒。通过减去参考流动池上获得的响应来校正本体折射率差异。这里,重组BCMA在固定的抗人Fab抗体的表面上流过,而在其上注射了HBS-EP,而不是抗BCMA抗体或BCMA-TCB CLC抗体。使用Biacore T200评估软件(v 1.0,Biacore AB,Uppsala/Sweden)得到动力学常数,以通过数值积分拟合1:1 Langmuir结合的速率方程(表41)。

[0730] 表41.通过1:1 Langmuir结合的拟合速率方程确定的亲和力常数

[0731]

配体	分析物	Kon[1/Ms]	Koff[1/s]	KD[nM]
pSCHLI372 anti-BCMA IgG	huBCMA Fc(kih)	4.59E+04	5.23E-03	114
pSCHLI372 anti-BCMA IgG	cyBCMA Fc(kih)	2.68E+04	7.52E-03	281
pSCHLI372 anti-BCMA IgG	muBCMA Fc(kih)	9.92E+04	1.30E-01	1310
pSCHLI373 anti-BCMA IgG	huBCMA Fc(kih)	4.22E+04	5.70E-03	135
pSCHLI373 anti-BCMA IgG	cyBCMA Fc(kih)	2.10E+04	1.12E-02	535
pSCHLI373 anti-BCMA IgG	muBCMA Fc(kih)	1.27E+05	9.19E-02	724
pSCHLI333 BCMAxCD3 TCB	huBCMA Fc(kih)	9.10E+03	1.49E-03	164
pSCHLI333 BCMAxCD3 TCB	cyBCMA Fc(kih)	1.44E+04	2.63E-03	183
pSCHLI333 BCMAxCD3 TCB	muBCMA Fc(kih)	4.83E+02	3.47E-03	7190
pSCHLI372 BCMAxCD3 TCB	huBCMA Fc(kih)	5.59E+04	3.52E-03	63

[0732]

pSCHLI372 BCMAxCD3 TCB	cyBCMA Fc(kih)	4.58E+04	7.57E-03	165
pSCHLI372 BCMAxCD3 TCB	muBCMA Fc(kih)	1.42E+04	4.87E-03	344

[0733] 实施例42

[0734] 产生具有共同轻链的二价抗BCMA IgG抗体

[0735] 为了验证共同轻链的使用可以应用于任何BCMA抗体的假设，通过用共同轻链(CD3LC(CLC))取代先前在WO/2014/122143中描述的二价BCMA抗体83A10的天然轻链来生成83A10-CLC二价BCMA抗体。使用如材料和通用方法部分中所述的用于产生二价IgG抗体的一般技术制备包含83A10的两个重链和两个共同轻链的抗BCMA抗体。通过与实施例41中所述相似的方法，通过SPR测量83A10-CLC IgG抗体对人BCMA的亲和力。表42描述了重组人BCMA Fc(kih)与83A10-CLC BCMA IgG抗体的结合。

[0736] 表42.通过拟合速率方程确定1:1Langmuir结合的亲和力常数:重组BCMA Fc(kih)与83A10-CLC抗-BCMA抗体的结合

[0737]

配体	分析物	Kon[1/Ms]	Koff[1/s]	KD[nM]
83A10 CLC anti-BCMA IgG	huBCMA Fc(kih)	8.78E+04	2.13E-3	24.3

[0738] 实施例43

[0739] 抗BCMA IgG抗体对huTACI-R和huBAFF-R的特异性检测

[0740] 作为TNF-TNF-R超家族的成员，TACI和BAFF受体与BCMA受体有关，胞外结构域中分别具有22％和18.5％的同源性。因此，进行表面等离振子共振(SPR)结合实验以检测抗BCMA IgG抗体的特异性。所有SPR实验在25℃下在Biacore T200(GE Healthcare)上进行，HBS-EP作为运行缓冲液(0.01M HEPES pH 7.4,0.15M NaCl,3mM EDTA,0.005％表面活性剂P20)。使用标准胺偶联试剂盒(GE Healthcare)，在Biacore CM5传感器芯片的不同流动通道上pH 5.0下，将Fc融合的huBCMA，huBAFF-R和huTACI-R以高固定水平(～5000UU)进行化学固定。首先注射抗BCMA IgG pSCHLI372以及a-huTACI-R IgG或a-huBAFF-R IgG的高浓度溶液(3μM，溶于HBS-EP)作为阳性对照(结合时间:80s，解离时间:600s，流速:30μl/min)，以检查是否发生结合。a-huTACI-R IgG对huTACI-R以及hu-PAH-IgG对huBCFF-R和抗BCMA IgG抗体对huBCMA的阳性结合事件表明，所有受体在固定后仍然被识别。对于与huBAFF-R和/或huTACI-R以快速动力学速率常数结合的抗BCMA IgG抗体，在新的CM5传感器芯片上进行了具有低固定水平(300RU)的动力学参数的仔细检查。注射浓度为3000-93.75nM(HBS-EP中2倍稀释度)的抗BCMA IgG抗体稀释液(结合时间:80s，解离时间:300s，流速:30μl/min)，并一式两份测试样品。适用时还可以进行再生，即无快速和完全解离。通过将数据全局拟合到包括质量运输术语(Biacore T200评估版本1.0)的1:1相互作用模型，进行抗BCMA IgG抗体与huBAFF-R或huTACI-R之间相互作用的动力学评估。还进行了稳态分析。如图37所示，曲线1对应于参考通道上的信号，曲线2对应于发生结合的通道(结合通道)，曲线2-1是减法信号(结合通道-参考通道)，这意味着这是由于结合事件引起的信号。如图37所示，SPR结合测定清楚地表明pSCHLI372 IgG不结合人TACI受体。作为结合的阳性对照，使用已知略微结合TACI受体但具有非常快的结合和解离速率的另一种BCMA IgG(数据未显示)。

[0741] 实施例44

[0742] 生产和纯化含BCMA-TCB CLC Fc(2+1)的抗体

[0743] 为了生产双特异性抗体，通过在HEK293-EBNA细胞中的各自哺乳动物表达载体的

基于聚合物的瞬时共转染来表达双特异性抗体，所述细胞悬浮培养。在转染前一天，将HEK293-EBNA细胞在补充有6mM L-谷氨酰胺的Ex-Cell培养基中以1.5Mo活细胞/mL接种。对于每一毫升的最终生产体积，将2.0Mio活细胞离心(在210xg下5分钟)。吸出上清液，将细胞重悬于100μL的CD CHO培养基中。通过在100μL的CD CHO培养基中混合1μg DNA(双特异性抗体生产比例:重链:修饰的重链:轻链:修饰的轻链＝1:1:2:1;标准抗体比例:重链:轻链＝1:1比例)制备每mL最终生产体积的DNA。加入0.27μL PEI溶液(1mg/mL)后，将混合物涡旋15秒，并在室温下放置10分钟。10分钟后，重悬浮的细胞和DNA/PEI混合物放在一起，然后转移到合适的容器中，将容器放入摇动装置(37℃，5％CO_2)中。3小时温育时间后，每毫升最终生产体积中加入800μL Ex-Cell培养基，其补充有6mM L-谷氨酰胺，1.25mM丙戊酸和12.5％Pepsoy(50g/L)。24小时后，每毫升最终生产量加入70μL进料溶液。7天后或细胞存活率等于或低于70％时，通过离心和无菌过滤从上清液中分离出细胞。通过亲和步骤和一个精炼步骤大小排阻层析纯化抗体。

[0744] 对于亲和力步骤，将上清液加载到用6CV 20mM磷酸钠，20mM柠檬酸钠，pH7.5平衡的蛋白A柱(HiTrap Protein A FF，5mL，GE Healthcare)上。在用相同缓冲液的洗涤步骤后，用20mM磷酸钠，100mM氯化钠，100mM甘氨酸，pH3.0逐步洗脱从柱洗脱该抗体。将所需抗体的级分立即用0.5M磷酸钠，pH8.0(1:10)中和，合并并通过离心浓缩。将浓缩物无菌过滤，并通过大小排阻层析进一步处理。

[0745] 对于大小排阻步骤，将浓缩的蛋白质注入XK16/60 HiLoad Superdex 200柱(GE Healthcare)和20mM组氨酸，140mM氯化钠，pH 6.0，含或不含Tween20作为制剂缓冲液。合并含有单体的级分，通过离心浓缩，无菌过滤至无菌小瓶中。

[0746] 使用0.1％的抗体溶液的吸光度的理论值，通过测量280nm处的吸光度来测定抗体浓度。该值基于氨基酸序列，并通过GPMAW软件(Lighthouse数据)计算。

[0747] 分别通过CE-SDS(Caliper LabChip GXII系统(Caliper Life Sciences))和HPLC(TSKgel G3000 SW XL分析大小排阻柱(Tosoh))在25mM磷酸钾，125mM氯化钠，200mM L-精氨酸一盐酸盐，0.02％(w/v)叠氮化钠，pH6.7缓冲液中测定最终蛋白质制备物的纯度和单体含量。图38A-C描述了蛋白A(PA)亲和层析和大小排阻层析(SEC)纯化步骤后的最终蛋白质制备物的CE-SDS图(未还原(上图))和还原(下图))。(图38B)pSCHLI333-TCB CLC(图38B)pSCHLI372-TCB CLC(图38C)pSCHLI373-TCB CLC。应用于pSCHLI333-TCB CLC抗体的PA亲和层析和SEC纯化步骤产生纯度为89.2％和100％的单体含量(图38A)，pSCHLI372-TCB CLC抗体的纯度为88.5％和100％的单体含量(图38B)，pSCHLI372-TCB CLC抗体的纯度为91.8％和100％单体含量(图38C)。表43总结了PA亲和层析和SEC纯化步骤后pSCHLI333-TCB CLC，pSCHLI372-TCB CLC，和pSCHLI373-TCB CLC抗体的性质。在所有BCMA-TCB CLC抗体中，始终达到>88％的纯度和100％的单体含量。总体结果清楚地表明，对TCB抗体使用共同的轻链(CLC)可以实现生产/纯化特征的优势，并且仅需要两个纯化步骤(即PA亲和层析和SEC)来实现已经高质量的蛋白质制剂，其具有非常好的可开发性。

[0748] 表43:蛋白A亲和层析和大小排阻层析纯化步骤后BCMA-TCB CLC抗体的生产/纯化谱

[0749]

	pSCHLI333-TCB CLC	pSCHLI372-TCB CLC	pSCHLI373-TCB CLC
纯度 (%)	89.2	88.5	91.8
产量 (mg/L)	4.2	4.1	2.73
滴度 (mg/L)	26.9	21.2	37.1
单体 (%)	100	100	100

[0750] 实施例44

[0751] BCMA-TCB CLC抗体与BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞系的结合

[0752] 通过流式细胞术分析BCMA-TCB CLC抗体(pSCHLI333,pSCHLI372,pSCHLI373)对表达$BCMA^{hi}$的H929细胞上的人BCMA的结合。MKN45(不表达BCMA的人胃腺癌细胞系)用作阴性对照。简言之,收获培养的细胞,计数并使用ViCell评估细胞活力。然后在含BSA的FACS染色缓冲液(BD Biosciences)中将活细胞调节至每毫升$2x10^6$个细胞。将100μl该细胞悬浮液每孔进一步等分到圆底96孔板中,并与30μl的BCMA-TCB CLC抗体或相应的TCB对照在4℃温育30分钟。滴定所有BCMA-TCB CLC抗体(和TCB对照),并在0.12-500nM的终浓度范围内分析。然后将细胞离心(5分钟,350×g),用120μl/孔FACS染色缓冲液(BD Biosciences)洗涤,重悬浮,并在4℃下用荧光染料缀合的PE缀合的AffiniPure F(ab')2片段山羊抗人IgG Fc片段特异性分子(Jackson Immuno Research Lab;109-116-170)再温育30分钟。然后将细胞用染色缓冲液(Stain Buffer)(BD Biosciences)洗涤两次,使用每孔100μl BD固定缓冲液(# BD Biosciences,554655)在4℃固定20分钟,重悬于120μl FACS缓冲液中,并使用BD FACS CantoII进行分析。如图39A-B所示,BCMA-TCB CLC抗体的平均荧光强度以抗体浓度的函数作图;(图39A)H929细胞上的pSCHLI372-TCB CLC和pSCHLI373-TCB CLC;(图39B)在MKN45细胞上的pSCHLI372-TCB CLC和pSCHLI373-TCB CLC。BCMA-TCB CLC抗体(pSCHLI333,pSCHLI372,pSCHLI373)在低于100nM的浓度下不结合BCMA阴性和CD3阴性的MKN45细胞。适用时,使用Prism GraphPad(LaJolla,CA,USA)计算EC50,并且在表44中总结EC50值,其表示达到抗BCMA/抗CD3 TCB抗体与H929细胞结合的最大结合的50%所需的抗体浓度。

[0753] 表44:BCMA-TCB CLC抗体与H929细胞结合的EC50值

[0754]

抗-BCMA/抗-CD3 TCB 分子	EC50 (nM)	EC50 (μg/ml)
pSCHLI372-TCB CLC	344.8	65.9

[0755]

pSCHLI373-TCB CLC	无 EC50 值	无 EC50 值

[0756] 实施例45

[0757] BCMA-TCB CLC抗体与CD3阳性Jurkat T细胞系的结合(流式细胞术)

[0758] 还通过流式细胞术分析BCMA-TCB CLC抗体(pSCHLI333,pSCHLI372,pSCHLI373)与人白血病T细胞Jurkat(ATCC TIB-152)上表达的人CD3的结合特性。Jurkat T细胞在补充有

10％热灭活FCS的RPMI中培养。简言之，收获培养的细胞，计数并使用ViCell评估细胞活力。然后将活细胞在含有0.1％BSA的FACS染色缓冲液(BD Biosciences)中调节至每毫升2x10^6个细胞。将100μl该细胞悬浮液每孔进一步等分到圆底96孔板中。将30μl BCMA-TCB CLC抗体或相应的TCB对照加入到含细胞的孔中以获得0.12nM至500nM的终浓度。以相同的摩尔浓度使用BCMA-TCB CLC抗体和对照IgG。在4℃下温育30分钟后，将细胞离心(5分钟，350×g)，用含有150μl/孔BSA的FACS染色缓冲液(BD Biosciences)洗涤两次，然后每孔使用100μl BD固定缓冲液(#BD Biosciences，554655)在4℃下固定细胞20分钟，重悬于120μl FACS缓冲液中，并使用BD FACS CantoII进行分析。评估BCMA-TCB CLC抗体与T细胞的结合，并测定表达CD3的Jurkat T细胞上选通的荧光强度中值，并绘成直方图或点图。图40A-B显示结合Jurkat T细胞(图40A)或MKN45细胞(图40B)的BCMA-TCB CLC抗体(pSCHLI333，pSCHLI372，pSCHLI373)的荧光强度中值，并以抗体浓度的函数绘制。未达到抗-BCMA/抗CD3 TCB抗体与CD3阳性Jurkat T细胞的EC50值和最大结合。同种型对照抗体不结合Jurkat T细胞，BCMA-TCB CLC抗体(pSCHLI333，pSCHLI372，pSCHLI373)在低于100nM的浓度下不结合BCMA阴性和CD3阴性MKN45细胞。

[0759] 实施例46

[0760] BCMA-TCB CLC抗体与CD3阳性T细胞和BCMA阳性多发性骨髓瘤细胞系结合时人T细胞的活化

[0761] 通过流式细胞术，通过在存在或不存在表达人BCMA的MM细胞的情况下评估$CD4^+$和$CD8^+$T细胞上的早期活化标记物CD69或晚期活化标记物CD25的表面表达，分析BCMA-TCB CLC抗体(pSCHLI372，pSCHLI373)诱导T细胞活化的能力。简言之，用细胞解离缓冲液收获BCMA阳性H929细胞，计数并检查活力。将细胞在修饰的RPMI-1640培养基中调节至0.3x10^6(存活)细胞/ml，将100μl该细胞悬浮液每孔移入圆底96孔板(如所示)。将50μl(稀释的)BCMA-TCB CLC抗体加入到含细胞的孔中以获得0.012pM-100nM的终浓度。从健康供体的新鲜血液中分离人PBMC效应细胞，并在修饰的RPMI-1640培养基中调节至每ml 6x10^6(存活)细胞。测定平板的每孔加入50μl该细胞悬浮液，以获得10:1的PBMC与骨髓瘤肿瘤细胞的最终E:T比。为了分析在表达人BCMA的靶细胞的存在下，BCMA-TCB CLC抗体是否能够特异性地激活T细胞，包括含有3至10nM的各自BCMA-TCB CLC抗体分子以及PBMC但没有靶细胞的孔。在37℃，5％CO_2温育48小时后，将细胞离心(5分钟，350×g)，并用含有0.1％BSA的150μl/孔PBS洗涤两次。CD4(小鼠IgG1，K；克隆RPA-T4)，CD8(小鼠IgG1，K；克隆HIT8a；BD#555635)，CD69(小鼠IgG1；克隆L78；BD#340560)和CD25(小鼠IgG1，K；克隆M-A251；BD#555434)的表面染色根据供应商的建议在4℃进行30分钟。将细胞用含有0.1％BSA的150μl/孔PBS洗涤两次，并在4℃下使用100μl/孔固定缓冲液(BD#554655)固定15分钟。离心后，将样品重悬浮于含有0.1％BSA的200μl/孔PBS中，并使用FACS CantoII机器(Software FACS Diva)进行分析。图41描绘了温育48小时后$CD4^+$和$CD8^+$T细胞上的早期活化标记物CD69和晚期活化标记物CD25的表达水平(来自两个独立实验的代表性结果)。pSCHLI372-TCB CLC和pSCHLI373-TCB CLC抗体在BCMA阳性靶细胞存在下以浓度依赖性和特异性方式诱导CD69和CD25活化标记物的上调。当使用DP47-TCB对照抗体处理人PBMC时，没有观察到$CD4^+$和$CD8^+$T细胞的活化，这表明尽管与T细胞上的CD3结合，但是当TCB抗体不结合BCMA阳性靶细胞时，不发生T细胞活化。

[0762] 实施例47

[0763] 由抗BCMA/抗CD3 T细胞双特异性抗体诱导的表达$BCMA^{hi}$的H929骨髓瘤细胞的重定向T细胞毒性(比色LDH释放测定)

[0764] 还分析了BCMA-TCB CLC抗体(pSCHLI372,pSCHLI373)在通过抗原结合部分与细胞上BCMA结合交联构建体时在BCMA-高表达MM细胞中诱导T细胞介导的细胞凋亡的潜力。简言之,用细胞解离缓冲液(Cell Dissociation Buffer)收获表达人BCMA的H929多发性骨髓瘤靶细胞,洗涤并重新悬浮于补充有10%胎牛血清(Invitrogen)的RPMI中。将约30,000个细胞/孔接种在圆底96孔板中,并将构建体的相应稀释液加入所希望的最终浓度(一式三份);终浓度范围为0.12pM至100nM。为了进行适当的比较,将所有TCB构建体和对照调节至相同的摩尔浓度。将人总T细胞(效应子)加入到孔中以获得5:1的最终E:T比。当使用人PBMC作为效应细胞时,使用10:1的最终E:T比。阴性对照组仅由效应细胞或靶细胞代表。作为人pan T细胞活化的阳性对照,使用1μg/ml PHA-M(Sigma#L8902)。为了归一化,通过温育靶细胞与最终浓度为1%的Triton X-100,诱导细胞死亡,测定H929MM靶细胞的最大裂解(=100%)。最小裂解(=0%)由仅与效应细胞共温育的靶细胞表示,即没有任何T细胞双特异性抗体。在37℃,5%CO_2下温育20-24小时或48小时后,按照制造商的说明书,用LDH检测试剂盒(Roche Applied Science)测定从凋亡/坏死的MM靶细胞释放到上清液中的LDH。在浓度-应答曲线中,将LDH释放的百分比针对BCMA-TCB CLC抗体的浓度作图。使用Prism软件(GraphPad)测量EC 50值,并将其确定为导致最大LDH释放的50%的TCB抗体浓度。如图42A-B所示,BCMA-TCB CLC抗体,pSCHLI372-TCB CLC(图42A,B)和pSCHLI373-TCB CLC(图42B)诱导BCMA阳性H929骨髓瘤细胞的浓度依赖性杀伤,如通过LDH释放所测量。H929细胞的杀伤是特异性的,因为即使在100nM的最高测试浓度下,不与BCMA阳性靶细胞结合的DP47-TCB对照抗体也不诱导LDH释放。表45总结了由BCMA-TCB CLC抗体诱导的BCMA阳性H929细胞的重定向T细胞杀伤的EC 50值。

[0765] 表45:由BCMA-TCB CLC抗体诱导的H929细胞的重定向T细胞杀伤的EC 50值

[0766]

抗-BCMA/抗-CD3 TCB分子	EC50(pM)	EC50(μg/ml)
pSCHLI333-TCB CLC	980	0.19
pSCHLI372-TCB CLC(实验1)	450	0.08
pSCHLI373-TCB CLC	1590	0.31
pSCHLI372-TCB CLC(实验2)	900	0.17

[0767] 实施例48

[0768] 由BCMA-TCB CLC抗体诱导的表达$BCMA^{med/lo}$的U266骨髓瘤细胞的重定向T细胞毒性(LDH释放试验)

[0769] 分析BCMA-TCB CLC抗体(pSCHLI372,pSCHLI373)在通过抗原结合部分与细胞上BCMA结合交联构建体时在表达$BCMA^{med/lo}$的MM细胞中诱导T细胞介导的细胞凋亡的能力。简言之,用细胞解离缓冲液(Cell Dissociation Buffer)收获表达人$BCMA^{med/lo}$的U266多发性骨髓瘤靶细胞,洗涤并重新悬浮于补充有10%胎牛血清(Invitrogen)的RPMI中。将约30,000个细胞/孔接种在圆底96孔板中,并将构建体的相应稀释液加入所希望的最终浓度(一式三份);终浓度范围为0.12pM至100nM。为了进行适当的比较,将所有TCB构建体和对照调节至相同的摩尔浓度。将人总T细胞(效应子)加入到孔中以获得5:1的最终E:T比。当使用人PBMC作为效应细胞时,使用10:1的最终E:T比。阴性对照组仅由效应细胞或靶细胞代表。作

为人T细胞活化的阳性对照，使用1μg/ml PHA-M(Sigma#L8902)。为了归一化，通过温育靶细胞与最终浓度为1％的Triton X-100，诱导细胞死亡，测定MM靶细胞的最大裂解(＝100％)。最小裂解(＝0％)由仅与效应细胞共温育的靶细胞表示，即没有任何T细胞双特异性抗体。在37℃，5％CO_2下温育20-24小时后，按照制造商的说明书，用LDH检测试剂盒(Roche Applied Science)测定从凋亡/坏死的MM靶细胞释放到上清液中的LDH。在浓度-应答曲线中，将LDH释放的百分比针对BCMA-TCB CLC抗体的浓度作图。使用Prism软件(GraphPad)测量EC 50值，并将其确定为导致最大LDH释放的50％的TCB抗体浓度。表46总结了由BCMA-TCB CLC抗体诱导的BCMA阳性U266细胞的重定向T细胞杀伤的EC 50值。

[0770] 表46:由BCMA-TCB CLC抗体诱导的U266细胞的重定向T细胞杀伤的EC 50值

[0771]

抗-BCMA/抗-CD3 TCB分子	EC50(pM)	EC50(μg/ml)
pSCHLI372-TCB CLC	5700	1.1

[0772] 示例性实施方案的氨基酸序列

[0773] 1)以共同轻链形式使用的FoR结合剂，可变重链

[0774]

描述	序列	Seq ID No
16A3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGS TSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARNYYAGVTPFDYWGQGT LVTVSS	1
18D3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGS TSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARNYYTGGSSAFDYWGQG	2

[0775]

	TLVTVS	
15H7	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGS TSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARNYYLFSTSFDYWGQGTL VTVSS	3
15B6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGS TSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARNYYIGIVPFDYWGQGTL VTVSS	4
21D1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGS TSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARNYYVGVSPFDYWGQGT LVTVSS	5
16F12	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGS TSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARNFTVLRVPFDYWGQGT LVTVSS	6
15A1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF TSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGS TSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARNYYIGVVTFDYWGQGT LVTVSS	7
15A1_CDR1	SYYMH	8

[0776]

15A1_CDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG	9
15A1_CDR3	NYYIGVVTFDY	10
19E5	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGEWRRYTSFDYWGQGTLVTVSS	11
19E5_CDR1	SYYMH	8
19E5_CDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG	9
19E5_CDR3	GEWRRYTSFDY	12
19A4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGWIRWEHFDYWGQGTLVTVSS	13
19A4_CDR1	SYYMH	8
19A4_CDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG	9
19A4_CDR3	GGWIRWEHFDY	14
16D5	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTD	15

[0777]

	GGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTPWEWSWYDYWGQGTLVTVSS	
16D5_CDR1	NAWMS	16
16D5_CDR2	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG	17
16D5_CDR3	PWEWSWYDY	18
15E12	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTPWEWSYFDYWGQGTLVTVSS	19
15E12_CDR1	NAWMS	16
15E12_CDR2	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG	17
15E12_CDR3	PWEWSYFDY	20
21A5	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTPWEWAWFDYWGQGTLVTVSS	21
21A5_CDR1	NAWMS	16
21A5_C	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG	17

[0778]

DR2		
21A5_CDR3	PWEWAWFDY	22
21G8	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTPWEWAYFDYWGQGTLVTVSS	23
21G8_CDR1	NAWMS	16
21G8_CDR2	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG	17
21G8_CDR3	PWEWAYFDY	24
19H3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARTGWSRWGYMDYWGQGTLVTVSS	25
19H3_CDR1	SYYMH	8
19H3_CDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG	9
19H3_CDR3	TGWSRWGYMDY	26
20G6	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSL	27

	RSEDTAVYYCARGEWIRYYHFDYWGQGTLVTVSS	
20G6_CDR1	SYYMH	8
20G6_CDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG	9
20G6_CDR3	GEWIRYYHFDY	28
20H7	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGWYRWGYMDYWGQGTLVTVSS	29
20H7_CDR1	SYYMH	8
20H7_CDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG	9
20H7_CDR3	VGWYRWGYMDY	30

[0779]

[0780] 2)CD3结合剂共同轻链(CLC)

描述	序列	Seq ID No
共同的CD3轻链(VL)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL	31
共同的	GSSTGAVTTSNYAN	32

[0781]

[0782]

CD3 轻链_CDR1		
共同的CD3轻链_CDR2	GTNKRAP	33
共同的CD3轻链_CDR3	ALWYSNLWV	34
共同的CD3轻链(VLCL)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	35

[0783] 3)CD3结合剂,重链

描述	序列	Seq ID No
CD3可变重链(VH)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS	36

[0784]

[0785]

CD3 重链(VH)_CDR1	TYAMN	37
CD3 重链(VH)_CDR2	RIRSKYNNYATYYADSVKG	38
CD3 重链(VH)_CDR3	HGNFGNSYVSWFAY	39
CD3 全重链(VHCH1)_	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC	40
CD3 恒定重链CH1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC	84

[0786] 4)共同轻链形式的MUC1结合剂,可变重链

[0787]

MUC1 抗原			
SEQ ID NOS	描述	核苷酸	氨基酸序列
57 和 58	MUC1 SEA-avi-His	ATGAGCTTTTTTTTCCTGAGCT TTCATATTAGCAACCTGCAGT TTAATAGCAGCCTGGAAGATC CGAGCACCGATTATTATCAAG AACTGCAGCGTGATATCAGCG AAATGTTTCTGCAGATCTATA AACAGGGTGGTTTTCTGGGTC TGAGCAACATCAAATTTCGTC CGGGTGGTGGCGGTGGTTCAG TTGTTGTGCAGCTGACCCTGG CATTTCGTGAAGGCACCATTA ATGTTCATGATGTGGAAACCC AGTTTAACCAGTATAAAACCG AAGCAGCAAGCCGTTATAATC TGACCATTAGTGATGTTAGCG TTTCCGATGTTCCGTTTCCGTT TAGCGCACAGAGTGTCGACGG TCTGAATGATATTTTTGAAGC CCAGAAAATCGAATGGCATGA ACTCGAGCACCACCACCACCA CCAC	MSFFFLSFHISNL QFNSSLEDPSTDY YQELQRDISEMF LQIYKQGGFLGL SNIKFRPGGGGG SVVVQLTLAFRE GTINVHDVETQF NQYKTEAASRYN LTISDVSVSDVPF PFSAQSVDGLNDI FEAQKIEWHELE HHHHHH
MUC1 结合剂			
SEQ ID NOS	描述	核苷酸	氨基酸序列
59 和 60	58D6 VH	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCT GGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCCGGATTCACC TTTAGCAGTTATGCCATGAGC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA	EVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQM

[0788]

		GCTATTAGTGGTAGTGGTGGT AGCACATACTACGCAGACTCC GTGAAGGGCCGGTTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAGATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCCGTATATTACTGTGCGAAA GTTGAATGGTCTACTCTGCTG TACTTCGACTACTGGGGCCAA GGAACCCTGGTCACCGTCTCG AGT	NSLRAEDTAVYY CAKVEWSTLLYF DYWGQGTLVTV SS
61 和 62	106D2 VH	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCT GGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCCGGATTCACC TTTCGGGTTTATGCAATGAGC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA GGTATTTCTGAAACTGGTTCT TACACATACTACGCAGACTCC GTGAAGGGCCGGTTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAGATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCCGTATATTACTGTGCGCGT TACCCGTACGGTTTCGACTAC TGGGGCCAAGGAACCCTGGTC ACCGTCTCGAGT	EVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFRVYAMS WVRQAPGKGLE WVSGISETGSYT YYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVY YCARYPYGFDY WGQGTLVTVSS
63 和 64	110A5 VH	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCT GGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCCGGATTCACC TTTAGCAGTTATGCCATGAGC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA	EVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQM

[0789]

		GCTATTAGTGGTAGTGGTGGT AGCACATACTACGCAGACTCC GTGAAGGGCCGGTTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAGATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCCGTATATTACTGTGCGAAA TACTCTTACCGTTACGTTCTG GCTTTCGACTACTGGGGCCAA GGAACCCTGGTCACCGTCTCG AGT	NSLRAEDTAVYY CAKYSYRYVLAF DYWGQGTLVTV SS
65 和 66	共同轻链 VL	CAGGCCGTCGTGACCCAGGAA CCCAGCCTGACAGTGTCTCCT GGCGGCACCGTGACCCTGACA TGTGGCAGTTCTACAGGCGCC GTGACCACCAGCAACTACGCC AACTGGGTGCAGGAAAAGCCC GGCCAGGCCTTCAGAGGACTG ATCGGCGGCACCAACAAGAGA GCCCCTGGCACCCCTGCCAGA TTCAGCGGATCTCTGCTGGGA GGAAAGGCCGCCCTGACACTG TCTGGCGCCCAGCCAGAAGAT GAGGCCGAGTACTACTGCGCC CTGTGGTACAGCAACCTGTGG GTGTTCGGCGGAGGCACCAAG CTGACAGTCCTA	QAVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGS STGAVTTSNYAN WVQEKPGQAFR GLIGGTNKRAPG TPARFSGSLLGG KAALTLSGAQPE DEAEYYCALWY SNLWVFGGGTK LTVL
67 和 68	共同轻链	CAGGCCGTCGTGACCCAGGAA CCCAGCCTGACAGTGTCTCCT GGCGGCACCGTGACCCTGACA TGTGGCAGTTCTACAGGCGCC GTGACCACCAGCAACTACGCC AACTGGGTGCAGGAAAAGCCC GGCCAGGCCTTCAGAGGACTG ATCGGCGGCACCAACAAGAGA	QAVVTQEPSLTV SPGGTVTLTCGS STGAVTTSNYAN WVQEKPGQAFR GLIGGTNKRAPG TPARFSGSLLGG KAALTLSGAQPE DEAEYYCALWY

[0790]

		GCCCCTGGCACCCCTGCCAGA TTCAGCGGATCTCTGCTGGGA GGAAAGGCCGCCCTGACACTG TCTGGCGCCCAGCCAGAAGAT GAGGCCGAGTACTACTGCGCC CTGTGGTACAGCAACCTGTGG GTGTTCGGCGGAGGCACCAAG CTGACAGTGCTGCGTACGCAA CCCAAGGCTGCCCCCAGCGTG ACCCTGTTCCCCCCCAGCAGC GAGGAACTGCAGGCCAACAAG GCCACCCTGGTCTGCCTGATC AGCGACTTCTACCCAGGCGCC GTGACCGTGGCCTGGAAGGCC GACAGCAGCCCCGTGAAGGCC GGCGTGGAGACCACCACCCCC AGCAAGCAGAGCAACAACAAG TACGCCGCCAGCAGCTACCTG AGCCTGACCCCCGAGCAGTGG AAGAGCCACAGGTCCTACAGC TGCCAGGTGACCCACGAGGGC AGCACCGTGGAGAAAACCGTG GCCCCCACCGAGTGCTCC	SNLWVFGGGTK LTVLRTQPKAAP SVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISD FYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVET TTPSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQW KSHRSYSCQVTH EGSTVEKTVAPT ECS
69 和 70	58D6 旋钮重链	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCT GGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCCGGATTCACC TTTAGCAGTTATGCCATGAGC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA GCTATTAGTGGTAGTGGTGGT AGCACATACTACGCAGACTCC GTGAAGGGCCGGTTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAGATGAAC	EVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYY CAKVEWSTLLYF DYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA

[0791]

		AGCCTGAGAGCCGAGGACACG	ALGCLVKDYFPE
		GCCGTATATTACTGTGCGAAA	PVTVSWNSGALT
		GTTGAATGGTCTACTCTGCTG	SGVHTFPAVLQS
		TACTTCGACTACTGGGGCCAA	SGLYSLSSVVTVP
		GGAACCCTGGTCACCGTCTCG	SSSLGTQTYICNV
		AGTGCTAGCACAAAGGGCCCT	NHKPSNTKVDK
		AGCGTGTTCCCTCTGGCCCCC	KVEPKSCDGGG
		AGCAGCAAGAGCACAAGCGGC	GSGGGGSEVQLL
		GGAACAGCCGCCCTGGGCTGC	ESGGGLVQPGGS
		CTCGTGAAGGACTACTTCCCC	LRLSCAASGFTFS
		GAGCCCGTGACAGTGTCTTGG	TYAMNWVRQAP
		AACAGCGGAGCCCTGACAAGC	GKGLEWVSRIRS
		GGCGTGCACACTTTCCCTGCC	KYNNYATYYADS
		GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTG	VKGRFTISRDDS
		TACTCCCTGAGCAGCGTGGTC	KNTLYLQMNSL
		ACCGTGCCTAGCAGCAGCCTG	RAEDTAVYYCVR
		GGCACCCAGACCTACATCTGC	HGNFGNSYVSWF
		AACGTGAACCACAAGCCCAGC	AYWGQGTLVTV
		AACACCAAAGTGGACAAGAAG	SSASTKGPSVFPL
		GTGGAGCCCAAGAGCTGTGAT	APSSKSTSGGTA
		GGCGGAGGAGGGTCCGGAGG	ALGCLVKDYFPE
		CGGAGGATCCGAGGTGCAGCT	PVTVSWNSGALT
		GCTGGAATCTGGCGGCGGACT	SGVHTFPAVLQS
		GGTGCAGCCTGGCGGATCTCT	SGLYSLSSVVTVP
		GAGACTGAGCTGTGCCGCCAG	SSSLGTQTYICNV
		CGGCTTCACCTTCAGCACCTA	NHKPSNTKVDK
		CGCCATGAACTGGGTGCGCCA	KVEPKSCDKTHT
		GGCCCCTGGCAAAGGCCTGGA	CPPCPAPEAAGG
		ATGGGTGTCCCGGATCAGAAG	PSVFLFPPKPKDT
		CAAGTACAACAACTACGCCAC	LMISRTPEVTCV
		CTACTACGCCGACAGCGTGAA	VVDVSHEDPEVK
		GGGCCGGTTCACCATCAGCCG	FNWYVDGVEVH
		GGACGACAGCAAGAACACCCT	NAKTKPREEQYN
		GTACCTGCAGATGAACAGCCT	STYRVVSVLTVL
		GCGGGCCGAGGACACCGCCG	HQDWLNGKEYK

[0792]

		TGTACTATTGTGTGCGGCACG	CKVSNKALGAPI
		GCAACTTCGGCAACAGCTATG	EKTISKAKGQPR
		TGTCTTGGTTTGCCTACTGGG	EPQVYTLPPCRD
		GCCAGGGCACCCTCGTGACCG	ELTKNQVSLWC
		TGTCAAGCGCTAGTACCAAGG	LVKGFYPSDIAV
		GCCCCAGCGTGTTCCCCCTGG	EWESNGQPENN
		CACCCAGCAGCAAGAGCACAT	YKTTPPVLDSDG
		CTGGCGGAACAGCCGCTCTGG	SFFLYSKLTVDK
		GCTGTCTGGTGAAAGACTACT	SRWQQGNVFSCS
		TCCCCGAGCCCGTGACCGTGT	VMHEALHNHYT
		CTTGGAACTCTGGCGCCCTGA	QKSLSLSPGK
		CCAGCGGCGTGCACACCTTTC	
		CAGCCGTGCTGCAGAGCAGCG	
		GCCTGTACTCCCTGTCCTCCG	
		TGGTCACCGTGCCCTCTAGCT	
		CCCTGGGAACACAGACATATA	
		TCTGTAATGTCAATCACAAGC	
		CTTCCAACACCAAAGTCGATA	
		AGAAAGTCGAGCCCAAGAGCT	
		GCGACAAAACTCACACATGCC	
		CACCGTGCCCAGCACCTGAAG	
		CTGCAGGGGGACCGTCAGTCT	
		TCCTCTTCCCCCCAAAACCCA	
		AGGACACCCTCATGATCTCCC	
		GGACCCCTGAGGTCACATGCG	
		TGGTGGTGGACGTGAGCCACG	
		AAGACCCTGAGGTCAAGTTCA	
		ACTGGTACGTGGACGGCGTGG	
		AGGTGCATAATGCCAAGACAA	
		AGCCGCGGGAGGAGCAGTAC	
		AACAGCACGTACCGTGTGGTC	
		AGCGTCCTCACCGTCCTGCAC	
		CAGGACTGGCTGAATGGCAAG	
		GAGTACAAGTGCAAGGTCTCC	
		AACAAAGCCCTCGGCGCCCCC	

			ATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCC CCATGCCGGGATGAGCTGACC AAGAACCAGGTCAGCCTGTGG TGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACG TCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
[0793]	71 和 72	58D6 孔重链	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCT GGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCCGGATTCACC TTTAGCAGTTATGCCATGAGC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA GCTATTAGTGGTAGTGGTGGT AGCACATACTACGCAGACTCC GTGAAGGGCCGGTTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAGATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCCGTATATTACTGTGCGAAA GTTGAATGGTCTACTCTGCTG TACTTCGACTACTGGGGCCAA GGAACCCTGGTCACCGTCTCG AGTGCTAGCACCAAGGGCCCC	EVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYY CAKVEWSTLLYF DYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDK

[0794]

		TCCGTGTTCCCCCTGGCCCCC	KVEPKSCDKTHT
		AGCAGCAAGAGCACCAGCGGC	CPPCPAPEAAGG
		GGCACAGCCGCTCTGGGCTGC	PSVFLFPPKPKDT
		CTGGTCAAGGACTACTTCCCC	LMISRTPEVTCV
		GAGCCCGTGACCGTGTCCTGG	VVDVSHEDPEVK
		AACAGCGGAGCCCTGACCTCC	FNWYVDGVEVH
		GGCGTGCACACCTTCCCCGCC	NAKTKPREEQYN
		GTGCTGCAGAGTTCTGGCCTG	STYRVVSVLTVL
		TATAGCCTGAGCAGCGTGGTC	HQDWLNGKEYK
		ACCGTGCCTTCTAGCAGCCTG	CKVSNKALGAPI
		GGCACCCAGACCTACATCTGC	EKTISKAKGQPR
		AACGTGAACCACAAGCCCAGC	EPQVCTLPPSRD
		AACACCAAGGTGGACAAGAAG	ELTKNQVSLSCA
		GTGGAGCCCAAGAGCTGCGAC	VKGFYPSDIAVE
		AAAACTCACACATGCCCACCG	WESNGQPENNY
		TGCCCAGCACCTGAAGCTGCA	KTTPPVLDSDGS
		GGGGGACCGTCAGTCTTCCTC	FFLVSKLTVDKS
		TTCCCCCCAAAACCCAAGGAC	RWQQGNVFSCS
		ACCCTCATGATCTCCCGGACC	VMHEALHNHYT
		CCTGAGGTCACATGCGTGGTG	QKSLSLSPGK
		GTGGACGTGAGCCACGAAGAC	
		CCTGAGGTCAAGTTCAACTGG	
		TACGTGGACGGCGTGGAGGTG	
		CATAATGCCAAGACAAAGCCG	
		CGGGAGGAGCAGTACAACAGC	
		ACGTACCGTGTGGTCAGCGTC	
		CTCACCGTCCTGCACCAGGAC	
		TGGCTGAATGGCAAGGAGTAC	
		AAGTGCAAGGTCTCCAACAAA	
		GCCCTCGGCGCCCCCATCGAG	
		AAAACCATCTCCAAAGCCAAA	
		GGGCAGCCCCGAGAACCACAG	
		GTGTGCACCCTGCCCCCATCC	
		CGGGATGAGCTGACCAAGAAC	
		CAGGTCAGCCTCTCGTGCGCA	

		GTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCGTGAGCAAGCTC ACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCA TGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCACTACACGCAG AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG GGTAAA	
[0795]	73 和 74	110A5 旋钮重链	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCT GGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCCGGATTCACC TTTAGCAGTTATGCCATGAGC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA GCTATTAGTGGTAGTGGTGGT AGCACATACTACGCAGACTCC GTGAAGGGCCGGTTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAGATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCCGTATATTACTGTGCGAAA TACTCTTACCGTTACGTTCTG GCTTTCGACTACTGGGGCCAA GGAACCCTGGTCACCGTCTCG AGTGCTAGCACAAAGGGCCCT AGCGTGTTCCCTCTGGCCCCC AGCAGCAAGAGCACAAGCGGC GGAACAGCCGCCCTGGGCTGC CTCGTGAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACAGTGTCTTGG	EVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYY CAKYSYRYVLAF DYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDK KVEPKSCDGGG GSGGGGSEVQLL ESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFS TYAMNWVRQAP

[0796]

		AACAGCGGAGCCCTGACAAGC	GKGLEWVSRIRS
		GGCGTGCACACTTTCCCTGCC	KYNNYATYYADS
		GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTG	VKGRFTISRDDS
		TACTCCCTGAGCAGCGTGGTC	KNTLYLQMNSL
		ACCGTGCCTAGCAGCAGCCTG	RAEDTAVYYCVR
		GGCACCCAGACCTACATCTGC	HGNFGNSYVSWF
		AACGTGAACCACAAGCCCAGC	AYWGQGTLVTV
		AACACCAAAGTGGACAAGAAG	SSASTKGPSVFPL
		GTGGAGCCCAAGAGCTGTGAT	APSSKSTSGGTA
		GGCGGAGGAGGGTCCGGAGG	ALGCLVKDYFPE
		CGGAGGATCCGAGGTGCAGCT	PVTVSWNSGALT
		GCTGGAATCTGGCGGCGGACT	SGVHTFPAVLQS
		GGTGCAGCCTGGCGGATCTCT	SGLYSLSSVVTVP
		GAGACTGAGCTGTGCCGCCAG	SSSLGTQTYICNV
		CGGCTTCACCTTCAGCACCTA	NHKPSNTKVDK
		CGCCATGAACTGGGTGCGCCA	KVEPKSCDKTHT
		GGCCCCTGGCAAAGGCCTGGA	CPPCPAPEAAGG
		ATGGGTGTCCCGGATCAGAAG	PSVFLFPPKPKDT
		CAAGTACAACAACTACGCCAC	LMISRTPEVTCV
		CTACTACGCCGACAGCGTGAA	VVDVSHEDPEVK
		GGGCCGGTTCACCATCAGCCG	FNWYVDGVEVH
		GGACGACAGCAAGAACACCCT	NAKTKPREEQYN
		GTACCTGCAGATGAACAGCCT	STYRVVSVLTVL
		GCGGGCCGAGGACACCGCCG	HQDWLNGKEYK
		TGTACTATTGTGTGCGGCACG	CKVSNKALGAPI
		GCAACTTCGGCAACAGCTATG	EKTISKAKGQPR
		TGTCTTGGTTTGCCTACTGGG	EPQVYTLPPCRD
		GCCAGGGCACCCTCGTGACCG	ELTKNQVSLWC
		TGTCAAGCGCTAGTACCAAGG	LVKGFYPSDIAV
		GCCCCAGCGTGTTCCCCCTGG	EWESNGQPENN
		CACCCAGCAGCAAGAGCACAT	YKTTPPVLDSDG
		CTGGCGGAACAGCCGCTCTGG	SFFLYSKLTVDK
		GCTGTCTGGTGAAAGACTACT	SRWQQGNVFSCS
		TCCCCGAGCCCGTGACCGTGT	VMHEALHNHYT
		CTTGGAACTCTGGCGCCCTGA	QKSLSLSPGK

[0797]

		CCAGCGGCGTGCACACCTTTC CAGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGTCCTCCG TGGTCACCGTGCCCTCTAGCT CCCTGGGAACACAGACATATA TCTGTAATGTCAATCACAAGC CTTCCAACACCAAAGTCGATA AGAAAGTCGAGCCCAAGAGCT GCGACAAAACTCACACATGCC CACCGTGCCCAGCACCTGAAG CTGCAGGGGGACCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTCACATGCG TGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCAC CAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCGGCGCCCCC ATCGAGAAAACCATCTCCAAA GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCC CCATGCCGGGATGAGCTGACC AAGAACCAGGTCAGCCTGTGG TGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCCTCTACAG	

		CAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACG TCTTCTCATGCTCCGTGATGC ATGAGGCTCTGCACAACCACT ACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
75 和 76	110A5 孔重链	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCT GGGGGAGGCTTGGTACAGCCT GGGGGGTCCCTGAGACTCTCC TGTGCAGCCTCCGGATTCACC TTTAGCAGTTATGCCATGAGC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGG AAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA GCTATTAGTGGTAGTGGTGGT AGCACATACTACGCAGACTCC GTGAAGGGCCGGTTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTGCAGATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACG GCCGTATATTACTGTGCGAAA TACTCTTACCGTTACGTTCTG GCTTTCGACTACTGGGGCCAA GGAACCCTGGTCACCGTCTCG AGTGCTAGCACCAAGGGCCCC TCCGTGTTCCCCCTGGCCCCC AGCAGCAAGAGCACCAGCGGC GGCACAGCCGCTCTGGGCTGC CTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAGCCCGTGACCGTGTCCTGG AACAGCGGAGCCCTGACCTCC GGCGTGCACACCTTCCCCGCC GTGCTGCAGAGTTCTGGCCTG TATAGCCTGAGCAGCGTGGTC ACCGTGCCTTCTAGCAGCCTG GGCACCCAGACCTACATCTGC	EVQLLESGGGLV QPGGSLRLSCAA SGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYY ADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYY CAKYSYRYVLAF DYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVK FNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYK CKVSNKALGAPI EKTISKAKGQPR

[0798]

[0799]

		AACGTGAACCACAAGCCCAGC	EPQVCTLPPSRD
		AACACCAAGGTGGACAAGAAG	ELTKNQVSLSCA
		GTGGAGCCCAAGAGCTGCGAC	VKGFYPSDIAVE
		AAAACTCACACATGCCCACCG	WESNGQPENNY
		TGCCCAGCACCTGAAGCTGCA	KTTPPVLDSDGS
		GGGGGACCGTCAGTCTTCCTC	FFLVSKLTVDKS
		TTCCCCCCAAAACCCAAGGAC	RWQQGNVFSCS
		ACCCTCATGATCTCCCGGACC	VMHEALHNHYT
		CCTGAGGTCACATGCGTGGTG	QKSLSLSPGK
		GTGGACGTGAGCCACGAAGAC	
		CCTGAGGTCAAGTTCAACTGG	
		TACGTGGACGGCGTGGAGGTG	
		CATAATGCCAAGACAAAGCCG	
		CGGGAGGAGCAGTACAACAGC	
		ACGTACCGTGTGGTCAGCGTC	
		CTCACCGTCCTGCACCAGGAC	
		TGGCTGAATGGCAAGGAGTAC	
		AAGTGCAAGGTCTCCAACAAA	
		GCCCTCGGCGCCCCCATCGAG	
		AAAACCATCTCCAAAGCCAAA	
		GGGCAGCCCCGAGAACCACAG	
		GTGTGCACCCTGCCCCCATCC	
		CGGGATGAGCTGACCAAGAAC	
		CAGGTCAGCCTCTCGTGCGCA	
		GTCAAAGGCTTCTATCCCAGC	
		GACATCGCCGTGGAGTGGGAG	
		AGCAATGGGCAGCCGGAGAAC	
		AACTACAAGACCACGCCTCCC	
		GTGCTGGACTCCGACGGCTCC	
		TTCTTCCTCGTGAGCAAGCTC	
		ACCGTGGACAAGAGCAGGTGG	
		CAGCAGGGGAACGTCTTCTCA	
		TGCTCCGTGATGCATGAGGCT	
		CTGCACAACCACTACACGCAG	
		AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG	

[0800]

		GGTAAA	

[0801] 5)以共同轻链形式使用的BCMA结合剂,可变重链

[0802]

氨基酸序列	pSCHLI333-TCB	pSCHLI372-TCB	pSCHLI373-TCB
BCMA VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYMFSSFGMSWVRQAPGQGLEWMGWIYPVGQGTWYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVSYPPSHFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 77)	EVQLVESGGGLVKVKPGGSLRLSCAASGFTFSNSGMIWVRQAPGKGLEWVGHIRSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTGGSGSFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 78)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSFSNSWMNWVRQAPGKGLEWVGTIRQKTYGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTGGLFGYWDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 79)
BCMA CDR1 (VH)	GYMFSSFGMS (SEQ ID NO: 80)	GFTFSNSGMI (SEQ ID NO: 81)	GFSFSNSWMN (SEQ ID NO: 82)
BCMA CDR2 (VH)	WIYPVGQGTWYAQKFQG (SEQ ID NO: 83)	HIRSKTDGGTTDYAAPVKG (SEQ ID NO: 85)	TIRQKTYGGTTDYAAPVKG (SEQ ID NO: 86)
BCMA CDR3	VSYPPSHFDY (SEQ ID NO:	GGSGSFDY (SEQ ID NO: 88)	GGLFGYWDY (SEQ ID NO: 89)

[0803]

(VH)	87)		
CD3 VL	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 90)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 91)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 92)
CD3 CDR1 (VL)	GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 93)	GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 93)	GSSTGAVTTSNYAN (SEQ ID NO: 93)
CD3 CDR2 (VL)	GTNKRAP (SEQ ID NO: 94)	GTNKRAP (SEQ ID NO: 94)	GTNKRAP (SEQ ID NO: 94)
CD3 CDR3 (VL)	ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 95)	ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 95)	ALWYSNLWV (SEQ ID NO: 95)
CD3 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVS	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVSRIRSKYNNYATYYADSV	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVSRIRSKYNNYATYYADSV

[0804]

	RIRSKYNNYATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 96)	ATYYADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 96)	KGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 96)
CD3 CDR1 (VH)	TYAMN (SEQ ID NO: 98)	TYAMN (SEQ ID NO: 98)	TYAMN (SEQ ID NO: 98)
CD3 CDR2 (VH)	RIRSKYNNYATYYADSVKG (SEQ ID NO: 99)	RIRSKYNNYATYYADSVKG (SEQ ID NO: 99)	RIRSKYNNYATYYADSVKG (SEQ ID NO: 99)
CD3 CDR3 (VH)	HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 100)	HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 100)	HGNFGNSYVSWFAY (SEQ ID NO: 100)
CD3 LC (CLC)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYY	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTK	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTL

[0805]

	CALWYSNLWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 101)	LTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 101)	FPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 101)
含有 2+1 Fc 的 TCB (完全分子)			
BCMA pSCHLI 333 VH_CH1 x CD3 VH_CH1 Fc 旋钮 LALA PG	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYMFSSFGMSWVRQAPGQGLEWMGWIYPVGQGTWYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCA	n/a	n/a

[0806]

	RVSYPPSHFD YWGQGTLVT VSSASTKGPSV FPLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDGGGGSG GGGSEVQLLE SGGGLVQPGG SLRLSCAASG FTFSTYAMNW VRQAPGKGLE WVSRIRSKYN NYATYYADSV KGRFTISRDDS KNTLYLQMNS LRAEDTAVYY CVRHGNFGNS YVSWFAYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGGT		

[0807]

	AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVPS SSLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KTHTCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVD GVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKE YKCKVSNKAL GAPIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPCRDELT KNQVSLWCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL DSDGSFFLYS KLTVDKSRW		

[0808]

	QQGNVFSCSV MHEALHNHY TQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 102)		
BCMA pSCHLI 333 HC 孔 LALA PG	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYMFS SFGMSWVRQ APGQGLEWM GWIYPVGQGT WYAQKFQGR VTMTRDTSTS TVYMELSSLR SEDTAVYYCA RVSYPPSHFD YWGQGTLVT VSSASTKGPSV FPLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVVT	n/a	n/a

[0809]

	VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALGAPIEKTIS KAKGQPREPQ VCTLPPSRDE LTKNQVSLSC AVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLVS KLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHY TQKSLSLSPG K (SEQ ID NO: 103)		

[0810]

BCMA pSCHLI 372 VH_CH1 x CD3 VH_CH1 Fc 旋钮 LALA PG	n/a	EVQLVESGGGL VKPGGSLRLSCA ASGFTFSNSGMI WVRQAPGKGLE WVGHIRSKTDG GTTDYAAPVKG RFTISRDDSKNT LYLQMNSLKTE DTAVYYCTTGGS GSFDYWGQGTL VTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDGGGGSGGGG SEVQLLESGGGL VQPGGSLRLSCA ASGFTFSTYAMN WVRQAPGKGLE WVSRIRSKYNNY ATYYADSVKGRF TISRDDSKNTLY LQMNSLRAEDT	n/a

[0811]

		AVYYCVRHGNF	
		GNSYVSWFAYW	
		GQGTLVTVSSAS	
		TKGPSVFPLAPSS	
		KSTSGGTAALGC	
		LVKDYFPEPVTV	
		SWNSGALTSGV	
		HTFPAVLQSSGL	
		YSLSSVVTVPSSS	
		LGTQTYICNVNH	
		KPSNTKVDKKV	
		EPKSCDKTHTCP	
		PCPAPEAAGGPS	
		VFLFPPKPKDTL	
		MISRTPEVTCVV	
		VDVSHEDPEVKF	
		NWYVDGVEVHN	
		AKTKPREEQYNS	
		TYRVVSVLTVLH	
		QDWLNGKEYKC	
		KVSNKALGAPIE	
		KTISKAKGQPRE	
		PQVYTLPPCRDE	
		LTKNQVSLWCL	
		VKGFYPSDIAVE	
		WESNGQPENNY	
		KTTPPVLDSDGS	
		FFLYSKLTVDKS	

		RWQQGNVFSCS VMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 110)	
BCMA pSCHLI 372 HC 孔 LALA PG	n/a	EVQLVESGGGL VKPGGSLRLSCA ASGFTFSNSGMI WVRQAPGKGLE WVGHIRSKTDG GTTDYAAPVKG RFTISRDDSKNT LYLQMNSLKTE DTAVYYCTTGGS GSFDYWGQGTL VTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPA PEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISR	n/a

[0812]

[0813]

		TPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKV SNKALGAPIEKTI SKAKGQPREPQ VCTLPPSRDELT KNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFL VSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVM HEALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO: 111)	
BCMA pSCHLI 373 VH_CH1 x CD3 VH_CH1 Fc 旋钮 LALA PG	n/a	n/a	EVQLVESGGGLVK PGGSLRLSCAASGF SFSNSWMNWVRQA PGKGLEWVGTIRQ KTYGGTTDYAAPV KGRFTISRDDSKNT LYLQMNSLKTEDT AVYYCTTGGLFGY WDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLA

[0814]

			PSSKSTSGGTAALG
			CLVKDYFPEPVTVS
			WNSGALTSGVHTF
			PAVLQSSGLYSLSS
			VVTVPSSSLGTQTY
			ICNVNHKPSNTKVD
			KKVEPKSCDGGGG
			SGGGGSEVQLLES
			GGGLVQPGGSLRL
			SCAASGFTFSTYAM
			NWVRQAPGKGLE
			WVSRIRSKYNNYA
			TYYADSVKGRFTIS
			RDDSKNTLYLQMN
			SLRAEDTAVYYCV
			RHGNFGNSYVSWF
			AYWGQGTLVTVSS
			ASTKGPSVFPLAPS
			SKSTSGGTAALGCL
			VKDYFPEPVTVSW
			NSGALTSGVHTFPA
			VLQSSGLYSLSSVV
			TVPSSSLGTQTYIC
			NVNHKPSNTKVDK
			KVEPKSCDKTHTC
			PPCPAPEAAGGPSV
			FLFPPKPKDTLMIS
			RTPEVTCVVVDVS

[0815]

			HEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEY KCKVSNKALGAPIE KTISKAKGQPREPQ VYTLPPCRDELTKN QVSLWCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 113)
BCMA pSCHLI 373 HC 孔 LALA PG	n/a	n/a	EVQLVESGGGLVK PGGSLRLSCAASGF SFSNSWMNWVRQA PGKGLEWVGTIRQ KTYGGTTDYAAPV KGRFTISRDDSKNT LYLQMNSLKTEDT AVYYCTTGGLFGY WDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTF

[0816]

			PAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEY KCKVSNKALGAPIE KTISKAKGQPREPQ VCTLPPSRDELTKN QVSLSCAVKGFYPS DIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDG SFFLVSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 114)
83A10 VH	EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFSS YAMSWVRQA PGKGLEWVS AISGSGGSTYY		

		ADSVKGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCAKVL GWFDYWGQG TLVTVSS (SEQ ID NO: 115)		
[0817]	83A10 CDRH1	SYAMS (SEQ ID NO: 116)		
	83A10 CDRH2	AISGSGGSTYY ADSVKG (SEQ ID NO: 117)		
	83A10 CDRH3	VLGWFDY (SEQ ID NO: 118)		

[0818] 6) 未靶定的DP47

描述	序列	Seq ID No
轻链 DP47 GS	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCR ASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPR LLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK	119

[0819]

	SFNRGEC	
轻链人源化的 CD3 CH2527 (Crossfab, VL-CH1)	QAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCG SSTGAVTTSNYANWVQEKPGQA FRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSL LGGKAALTLSGAQPEDEAEYYC ALWYSNLWVFGGGTKLTVLSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSC	120
DP47 GS (VH-CH1) — 人源化的 CD3 CH2527 (Crossfab VH-Ck)—Fc(旋钮) P329GLALA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKGSGFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDGGGGSG GGGSEVQLLESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSTYAMNWVRQA PGKGLEWVSRIRSKYNNYATYY ADSVKGRFTISRDDSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCVRHGNFGNS YVSWFAYWGQGTLVTVSSASVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL	121

[0820]

[0821]

	LNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGECDKTHTCPPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALGAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPCRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	
DP47 GS (VH-CH1)—Fc(孔) P329GLALA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFSSYAMSWVRQAPGKG LEWVSAISGSGGSTYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKGSGFDYWGQGTLV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG	122

[0822]

	KEYKCKVSNKALGAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSRDELTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK	

[0823] 7)示例性靶序列

[0824]

描述	序列	Seq ID No
人 CD3		
人 FolR1 (ECD 25-234)	RIAWARTELLNVCMNAKHHKEKP GPEDKLHEQCRPWRKNACCSTNTS QEAHKDVSYLYRFNWNHCGEMAP ACKRHFIQDTCLYECSPNLGPWIQ QVDQSWRKERVLNVPLCKEDCEQ WWEDCRTSYTCKSNWHKGWNWT SGFNKCAVGAACQPFHFYFPTPTVL CNEIWTHSYKVSNYSRGSGRCIQM WFDPAQGNPNEEVARFYAAAM	227
小鼠 FolR1 (ECD 25-232)	TRARTELLNVCMDAKHHKEKPGP EDNLHDQCSPWKTNSCCSTNTSQE AHKDISYLYRFNWNHCGTMTSECK RHFIQDTCLYECSPNLGPWIQQVD QSWRKERILDVPLCKEDCQQWWE DCQSSFTCKSNWHKGWNWSSGHN ECPVGASCHPFTFYFPTSAALCEEI WSHSYKLSNYSRGSGRCIQMWFDP	230

[0825]

	AQGNPNEEVARFYAEAMS	
食蟹猴 FolR1 (ECD 25-234)	EAQTRTARARTELLNVCMNAKHH KEKPGPEDKLHEQCRPWKKNACC STNTSQEAHKDVSYLYRFNWNHCG EMAPACKRHFIQDTCLYECSPNLG PWIQQVDQSWRKERVLNVPLCKED CERWWEDCRTSYCKSNWHKGWN WTSGFNKCPVGAACQPFHFYFPTP TVLCNEIWTYSYKVSNYSRGSGRCI QMWFDPAQGNPNEEVARFYAAAM S	231

[0826] 8)示例性实施方案的核苷酸序列

[0827]

描述	序列	Seq ID No
16A3	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCAACTA CTACGCTGGTGTTACTCCGTTCGACTAT	151

[0828]

	TGGGGTCAAGGCACCCTCGTAACGGTT TCTTCT	
15A1	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCAACTA CTACATCGGTGTTGTTACTTTCGACTAT TGGGGTCAAGGCACCCTCGTAACGGTT TCTTCT	152
18D3	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCAACTA CTACACTGGTGGTTCTTCTGCTTTCGAC	153

[0829]

	TATTGGGGTCAAGGCACCCTCGTAACG GTTTCTTCT	
19E5	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGNTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCGGTGA ATGGCGTCGTTACACTTCTTTCGACTAT TGGGGTCAAGGCACCCTCGTAACGGTT TCTTCT	154
19A4	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCGGTGG TTGGATCCGTTGGGAACATTTCGACTAT	155

[0830]

	TGGGGTCAAGGCACCCTCGTAACGGTT TCTTCT	
15H7	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCAACTA CTACCTGTTCTCTACTTCTTTCGACTAT TGGGGTCAAGGCACCCTCGTAACGGTT TCTTCT	156
15B6	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAGGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCAACTA CTACATCGGTATCGTTCCGTTCGACTAT	157

[0831]

	TGGGGTCAAGGCACCCTCGTAACGGTT TCTTCT	
16D5	GAGGTGCAATTGGTTGAATCTGGTGGT GGTCTGGTAAAACCGGGCGGTTCCCTG CGTCTGAGCTGCGCGGCTTCCGGATTC ACCTTCTCCAACGCGTGGATGAGCTGG GTTCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGCCTC GAGTGGGTTGGTCGTATCAAGTCTAAA ACTGACGGTGGCACCACGGATTACGCG GCTCCAGTTAAAGGTCGTTTTACCATTT CCCGCGACGATAGCAAAAACACTCTGT ATCTGCAGATGAACTCTCTGAAAACTG AAGACACCGCAGTCTACTACTGTACTA CCCCGTGGGAATGGTCTTGGTACGATT ATTGGGGCCAGGGCACGCTGGTTACGG TGTCTTCC	158
15E12	GAGGTGCAATTGGTTGAATCTGGTGGT GGTCTGGTAAAACCGGGCGGTTCCCNG CGTCTGAGCTGCGCGGCTTCCGGATTC ACCTTCTCCAACGCGTGGATGAGCTGG GTTCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGCCTC GAGTGGGTTGGTCGTATCAAGTCTAAA ACTGACGGTGGCACCACGGATTACGCG GCTCCAGTTAAAGGTCGTTTTACCATTT CCCGCGACGATAGCAAAAACACTCTGT ATCTGCAGATGAACTCTCTGAAAACCG AAGACACCGCAGTCTACTACTGTACTA CCCCGTGGGAATGGTCTTACTTCGATT	159

[0832]

	ATTGGGGCCAGGGCACGCTGGTTACGG TGTCTTCC	
21D1	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCAACTA CTACGTTGGTGTTTCTCCGTTCGACTAT TGGGGTCAAGGCACCCTCGTAACGGTT TCTTCT	160
16F12	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGNTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCNTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCAACTT CACTGTTCTGCGTGTTCCGTTCGACTAT	161

[0833]

	TGGGGTCAAGGCACCCTCGTAACGGTT TCTTCT	
21A5	GAGGTGCAATTGGTTGAATCTGGTGGT GGTCTGGTAAAACCGGGCGGTTCCCTG CGTCTGAGCTGCGCGGCTTCCGGATTC ACCTTCTCCAACGCGTGGATGAGCTGG GTTCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGCCTC GAGTGGGTTGGTCGTATCAAGTCTAAA ACTGACGGTGGCACCACGGATTACGCG GCTCCAGTTAAAGGTCGTTTTACCATTT CCCGCGACGATAGCAAAAACACTCTGT ATCTGCAGATGAACTCTCTGAAAACTG AAGACACCGCAGTCTACTACTGTACTA CCCCGTGGGAATGGGCTTGGTTCGATT ATTGGGGCCAGGGCACGCTGGTTACGG TGTCTTCC	162
21G8	GAGGTGCAATTGGTTGAATCTGGTGGT GGTCTGGTAAAACCGGGCGGTTCCCTG CGTCTGAGCTGCGCGGCTTCCGGATTC ACCTTCTCCAACGCGTGGATGAGCTGG GTTCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGCCTC GAGTGGGTTGGTCGTATCAAGTCTAAA ACTGACGGTGGCACCACGGATTACGCG GCTCCAGTTAAAGGTCGTTTTACCATTT CCCGCGACGATAGCAAAAACACTCTGT ATCTGCAGATGAACTCTCTGAAAACCG AAGACACCGCAGTCTACTACTGTACTA CCCCTTGGGAATGGGCTTACTTCGATT	163

[0834]

	ATTGGGGCCAGGGCACGCTGGTTACGG TGTCTTCC	
19H3	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCACTGG TTGGTCTCGTTGGGGTTACATGGACTA TTGGGGCCAAGGCACCCTCGTAACGGT TTCTTCT	164
20G6	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCGGTGA ATGGATCCGTTACTACCATTTCGACTAT	165

[0835]

	TGGGGTCAAGGCACCCTCGTAACGGTT TCTTCT	
20H7	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCGTTGG TTGGTACCGTTGGGGTTACATGGACTA TTGGGGTCAAGGCACCCTCGTAACGGT TTCTTCT	166
11F8_VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTG AAGGTCTCCTGCAAGGCCTCCGGAGGC ACATTCAGCAGCTACGCTATAAGCTGG GTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTC GAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATC TTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAG TTCCAGGGCAGGGTAACCATTACTGCA GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATG GAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACCGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCT GTTTTCTACCGTGCTTGGTACTCTTTCG	167

[0836]

	ACTACTGGGGCCAAGGGACCACCGTGA CCGTCTCCTCA	
11F8_VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCC ACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGT GTCACCATCACTTGCCGTGCCAGTCAG AGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAG CTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGG AAAGTGGGGTCCCATCACGTTTCAGCG GCAGTGGATCCGGGACAGAATTCACTC TCACCATCAGCAGCTTGCAGCCTGATG ATTTTGCAACTTATTACTGCCAACAGTA TACCAGCCCACCACCAACGTTTGGCCA GGGCACCAAAGTCGAGATCAAG	168
36F2_VH	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCATG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCTCTTTC TTCACTGGTTTCCATCTGGACTATTGGG GTCAAGGCACCCTCGTAACGGTTTCTT CT	169

[0837]

36F2_VL	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATGGAGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCT GAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGC AGTATACCAACGAACATTATTATACGTT CGGCCAGGGGACCAAAGTGGAAATCAA A	170
9D11_VH	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCCCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCGGTGA CTTCGCTTGGCTGGACTATTGGGGTCA AGGCACCCTCGTAACGGTTTCTTCT	171
9D11_VL	GATATTGTTATGACTCAATCTCCACTGT CTCTGCCGGTGACTCCAGGCGAACCGG	172

[0838]

	CGAGCATTTCTTGCCGTTCCAGCCAGT CTCTGCTGCACTCCAACGGCTACAACT ATCTCGATTGGTACCTGCAAAAACCGG GTCAGAGCCCTCAGCTGCTGATCTACC TGGGCTCTAACCGCGCTTCCGGTGTAC CGGACCGTTTCAGCGGCTCTGGATCCG GCACCGATTTCACGTTGAAAATCAGCC GTGTTGAAGCAGAAGACGTGGGCGTTT ATTACTGTATGCAGGCAAGCATTATGA ACCGGACTTTTGGTCAAGGCACCAAGG TCGAAATTAAA	
9D11_VL N95S	GATATTGTTATGACTCAATCTCCACTGT CTCTGCCGGTGACTCCAGGCGAACCGG CGAGCATTTCTTGCCGTTCCAGCCAGT CTCTGCTGCACTCCAACGGCTACAACT ATCTCGATTGGTACCTGCAAAAACCGG GTCAGAGCCCTCAGCTGCTGATCTACC TGGGCTCTAACCGCGCTTCCGGTGTAC CGGACCGTTTCAGCGGCTCTGGATCCG GCACCGATTTCACGTTGAAAATCAGCC GTGTTGAAGCAGAAGACGTGGGCGTTT ATTACTGTATGCAGGCAAGCATTATGA GCCGGACTTTTGGTCAAGGCACCAAGG TCGAAATTAAA	173
9D11_VL N95Q	GATATTGTTATGACTCAATCTCCACTGT CTCTGCCGGTGACTCCAGGCGAACCGG CGAGCATTTCTTGCCGTTCCAGCCAGT CTCTGCTGCACTCCAACGGCTACAACT	174

[0839]

	ATCTCGATTGGTACCTGCAAAAACCGG GTCAGAGCCCTCAGCTGCTGATCTACC TGGGCTCTAACCGCGCTTCCGGTGTAC CGGACCGTTTCAGCGGCTCTGGATCCG GCACCGATTTCACGTTGAAAATCAGCC GTGTTGAAGCAGAAGACGTGGGCGTTT ATTACTGTATGCAGGCAAGCATTATGC AGCGGACTTTTGGTCAAGGCACCAAGG TCGAAATTAAA	
9D11_VL T97A	GATATTGTTATGACTCAATCTCCACTGT CTCTGCCGGTGACTCCAGGCGAACCGG CGAGCATTTCTTGCCGTTCCAGCCAGT CTCTGCTGCACTCCAACGGCTACAACT ATCTCGATTGGTACCTGCAAAAACCGG GTCAGAGCCCTCAGCTGCTGATCTACC TGGGCTCTAACCGCGCTTCCGGTGTAC CGGACCGTTTCAGCGGCTCTGGATCCG GCACCGATTTCACGTTGAAAATCAGCC GTGTTGAAGCAGAAGACGTGGGCGTTT ATTACTGTATGCAGGCAAGCATTATGA ACCGGGCTTTTGGTCAAGGCACCAAGG TCGAAATTAAA	175
9D11_VL T97N	GATATTGTTATGACTCAATCTCCACTGT CTCTGCCGGTGACTCCAGGCGAACCGG CGAGCATTTCTTGCCGTTCCAGCCAGT CTCTGCTGCACTCCAACGGCTACAACT ATCTCGATTGGTACCTGCAAAAACCGG GTCAGAGCCCTCAGCTGCTGATCTACC	176

[0840]

	TGGGCTCTAACCGCGCTTCCGGTGTAC CGGACCGTTTCAGCGGCTCTGGATCCG GCACCGATTTCACGTTGAAAATCAGCC GTGTTGAAGCAGAAGACGTGGGCGTTT ATTACTGTATGCAGGCAAGCATTATGA ACCGGAATTTTGGTCAAGGCACCAAGG TCGAAATTAAA	
5D9_VH	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCTCTTAC ATCGACATGGACTATTGGGGTCAAGGC ACCCTCGTAACGGTTTCTTCT	177
5D9_VL	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATGGAGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTC	178

[0841]

	ACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCT GAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGC AGGATAACTGGAGCCCAACGTTCGGCC AGGGGACCAAAGTGGAAATCAAA	
6B6_VH	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCTCTTAC GTTGACATGGACTATTGGGGTCAAGGC ACCCTCGTAACGGTTTCTTCT	179
6B6_VL	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCAGCTACCTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATGGAGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCT GAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGC AGGATATTTGGAGCCCAACGTTCGGCC	180

[0842]

	AGGGGACCAAAGTGGAAATCAAA	
14E4_VH	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGA GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTC ACCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTG GAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGT GGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCC GTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGA GACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTG CAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAGAC TCTTCTTACGTTGAATGGTACGCTTTCG ACTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCA CCGTCTCGAGT	181
14E4_VL	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATGGAGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTCC ACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCT GAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGC AGCCAACCAGCAGCCCAATTACGTTCG GCCAGGGGACCAAAGTGGAAATCAAA	182
CD3 重链	GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGC	183

[0843]

(VHCH1)	GGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTG AGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTCAGCACCTACGCCATGAACTGG GTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTG GAATGGGTGTCCCGGATCAGAAGCAAG TACAACAACTACGCCACCTACTACGCC GACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC AGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGTG CGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTAT GTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAG GGCACCCTCGTGACCGTGTCAAGCGCT AGTACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCC CTGGCACCCAGCAGCAAGAGCACATCT GGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTG GTGAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCCCTG ACCAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCC CTGTCCTCCGTGGTCACCGTGCCCTCT AGCTCCCTGGGAACACAGACATATATC TGTAATGTCAATCACAAGCCTTCCAACA CCAAAGTCGATAAGAAAGTCGAGCCCA AGAGCTGC	
杂交的 CD3 重链 (VHCκ)	GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGC GGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTG AGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTC	184

[0844]

	ACCTTCAGCACCTACGCCATGAACTGG GTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTG GAATGGGTGTCCCGGATCAGAAGCAAG TACAACAACTACGCCACCTACTACGCC GACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC AGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGTG CGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTAT GTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAG GGCACCCTCGTGACCGTGTCAAGCGCT AGTGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTATCT TTCCCCCATCCGATGAACAGCTGAAAA GCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGTCTGC TGAACAATTTTTACCCTAGGGAAGCTAA AGTGCAGTGGAAAGTGGATAACGCACT GCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCTGT GACAGAACAGGACTCCAAGGACAGCAC CTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACACTG TCTAAGGCTGATTATGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAG GGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT	
诱变引物 GAB7734 N95Q	GCAGGCAAGCATTATGCAGCGGACTTT TGGTCAAGG	185
诱变引物 GAB7735	CAGGCAAGCATTATGAGCCGGACTTTT GGTCAAGG	186

[0845]

N95S		
诱变引物 GAB7736 T97A	CATTATGAACCGGGCTTTTGGTCAAGG CACCAAGGTC	187
诱变引物 GAB7737 T97N	CATTATGAACCGGAATTTTGGTCAAGG CACCAAGGTC	188
VHCH1[16D5]_VHCH1[CD3]_Fc 旋钮_PGLALA pCON999 (具有 16D5 2+1 的反向 TCB: pCON999+pCON983+pETR13197)	GAGGTGCAATTGGTTGAATCTGGTGGT GGTCTGGTAAAACCGGGCGGTTCCCTG CGTCTGAGCTGCGCGGCTTCCGGATTC ACCTTCTCCAACGCGTGGATGAGCTGG GTTCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGCCTC GAGTGGGTTGGTCGTATCAAGTCTAAA ACTGACGGTGGCACCACGGATTACGCG GCTCCAGTTAAAGGTCGTTTTACCATTT CCCGCGACGATAGCAAAAACACTCTGT ATCTGCAGATGAACTCTCTGAAAACTG AAGACACCGCAGTCTACTACTGTACTA CCCCGTGGGAATGGTCTTGGTACGATT ATTGGGGCCAGGGCACGCTGGTTACGG TGTCTTCCGCTAGCACAAAGGGCCCTA GCGTGTTCCCTCTGGCCCCCAGCAGCA AGAGCACAAGCGGCGGAACAGCCGCCC TGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCC CCGAGCCCGTGACAGTGTCTTGGAACA GCGGAGCCCTGACAAGCGGCGTGCACA CTTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTCA	189

[0846]

	CCGTGCCTAGCAGCAGCCTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAACGTGAACCACA AGCCCAGCAACACCAAAGTGGACAAGA AGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATGGCG GAGGAGGGTCCGGAGGCGGAGGATCC GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGC GGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTG AGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTCAGCACCTACGCCATGAACTGG GTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTG GAATGGGTGTCCCGGATCAGAAGCAAG TACAACAACTACGCCACCTACTACGCC GACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC AGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGTG CGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTAT GTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAG GGCACCCTCGTGACCGTGTCAAGCGCT AGTACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCC CTGGCACCCAGCAGCAAGAGCACATCT GGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTG GTGAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCCCTG ACCAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCC CTGTCCTCCGTGGTCACCGTGCCCTCT AGCTCCCTGGGAACACAGACATATATC	

[0847]

	TGTAATGTCAATCACAAGCCTTCCAACA CCAAAGTCGATAAGAAAGTCGAGCCCA AGAGCTGCGACAAAACTCACACATGCC CACCGTGCCCAGCACCTGAAGCTGCAG GGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGG TGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA AAGCCCTCGGCGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCC CATGCCGGGATGAGCTGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGTGGTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	

[0848]

VHCH1[16D5]_Fc孔_PGLALA_HYRF pCON983	GAGGTGCAATTGGTTGAATCTGGTGGT GGTCTGGTAAAACCGGGCGGTTCCCTG CGTCTGAGCTGCGCGGCTTCCGGATTC ACCTTCTCCAACGCGTGGATGAGCTGG GTTCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGCCTC GAGTGGGTTGGTCGTATCAAGTCTAAA ACTGACGGTGGCACCACGGATTACGCG GCTCCAGTTAAAGGTCGTTTTACCATTT CCCGCGACGATAGCAAAAACACTCTGT ATCTGCAGATGAACTCTCTGAAAACTG AAGACACCGCAGTCTACTACTGTACTA CCCCGTGGGAATGGTCTTGGTACGATT ATTGGGGCCAGGGCACGCTGGTTACGG TGTCTTCCGCTAGCACCAAGGGCCCCT CCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCA AGAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCTC TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACA GCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGCACA CCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGTTCTG GCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTCA CCGTGCCTTCTAGCAGCCTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAACGTGAACCACA AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAAA CTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCAC CTGAAGCTGCAGGGGGACCGTCAGTCT	190

[0849]

	TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCA AGGTCTCCAACAAAGCCCTCGGCGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT GCACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGC TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTCTCGT GCGCAGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG GGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCT CCTTCTTCCTCGTGAGCAAGCTCACCGT GGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCGCTTCACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA	
CD3_共同轻链 pETR13197	CAGGCCGTCGTGACCCAGGAACCCAGC CTGACAGTGTCTCCTGGCGGCACCGTG ACCCTGACATGTGGCAGTTCTACAGGC GCCGTGACCACCAGCAACTACGCCAAC TGGGTGCAGGAAAAGCCCGGCCAGGCC	191

[0850]

	TTCAGAGGACTGATCGGCGGCACCAAC AAGAGAGCCCCTGGCACCCCTGCCAGA TTCAGCGGATCTCTGCTGGGAGGAAAG GCCGCCCTGACACTGTCTGGCGCCCAG CCAGAAGATGAGGCCGAGTACTACTGC GCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTG TTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTC CTAGGTCAACCCAAGGCTGCCCCCAGC GTGACCCTGTTCCCCCCCAGCAGCGAG GAACTGCAGGCCAACAAGGCCACCCTG GTCTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCA GGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCC GACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTG GAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGC AACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTAC CTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAG AGCCACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTG ACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAGAAA ACCGTGGCCCCCACCGAGTGCAGC	
VHCH1[CD3]_VHCH1[16D5]_Fc 旋钮_PGLALA pETR13932	GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGC GGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTG AGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTCAGCACCTACGCCATGAACTGG GTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTG GAATGGGTGTCCCGGATCAGAAGCAAG TACAACAACTACGCCACCTACTACGCC GACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC AGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTG	192

[0851]

(具有16D5的经典TCB; 2+1: pETR13932+ pCON983+pETR13197)	TACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGTG CGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTAT GTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAG GGCACCCTCGTGACCGTGTCATCTGCT AGCACAAAGGGCCCTAGCGTGTTCCCT CTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACAAGC GGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTC GTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACAGTGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTG ACAAGCGGCGTGCACACCTTCCCTGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCC CTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCTAGC AGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAAC ACCAAAGTGGACAAGAAGGTGGAGCCC AAGAGCTGTGATGGCGGAGGAGGGTCC GGAGGCGGAGGATCCGAGGTGCAATTG GTTGAATCTGGTGGTGGTCTGGTAAAA CCGGGCGGTTCCCTGCGTCTGAGCTGC GCGGCTTCCGGATTCACCTTCTCCAAC GCGTGGATGAGCTGGGTTCGCCAGGCC CCGGGCAAAGGCCTCGAGTGGGTTGGT CGTATCAAGTCTAAAACTGACGGTGGC ACCACGGATTACGCGGCTCCAGTTAAA GGTCGTTTTACCATTTCCCGCGACGATA GCAAAAACACTCTGTATCTGCAGATGA ACTCTCTGAAAACTGAAGACACCGCAG	

[0852]

	TCTACTACTGTACTACCCCGTGGGAAT GGTCTTGGTACGATTATTGGGGCCAGG GCACGCTGGTTACGGTGTCTAGCGCTA GTACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCC TGGCACCCAGCAGCAAGAGCACATCTG GCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTGG TGAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCCCTGA CCAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCG TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCC TGTCCTCCGTGGTCACCGTGCCCTCTA GCTCCCTGGGAACACAGACATATATCT GTAATGTCAATCACAAGCCTTCCAACAC CAAAGTCGATAAGAAAGTCGAGCCCAA GAGCTGCGACAAAACTCACACATGCCC ACCGTGCCCAGCACCTGAAGCTGCAGG GGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAC GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCGGCGCCCCCATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG	

[0853]

	AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATGCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGTGGTGCCTGGTCAAAGG CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT GTCTCCGGGTAAA	
VHCH1[CD3]_Fc 旋钮_PGLALA pETR13719 (16D5 IgG 形式, 1+1: pETR13719+pCON983+pETR13197)	GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGC GGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTG AGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTCAGCACCTACGCCATGAACTGG GTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTG GAATGGGTGTCCCGGATCAGAAGCAAG TACAACAACTACGCCACCTACTACGCC GACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC AGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGTG CGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTAT GTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAG GGCACCCTCGTGACCGTGTCATCTGCT AGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCC CTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT	193

[0854]

	GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTG ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCA AATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCC ACCGTGCCCAGCACCTGAAGCTGCAGG GGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTC CCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGT GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGA GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAC GTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAA AGCCCTCGGCGCCCCCATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCG AGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATGCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGTGGTGCCTGGTCAAAGG CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA	

[0855]

	ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCT GTCTCCGGGTAAA	
Fc_孔_PGLALA_HYRF pETR10755 (16D5头对尾, 1+1: pCON999 + pETR10755+pETR13197)	GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCC CTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGT TCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG AGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACC AGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCC CAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC AGGTGTGCACCCTGCCCCCATCCCGGG ATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCC TCTCGTGCGCAGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCG ACGGCTCCTTCTTCCTCGTGAGCAAGC	194

[0856]

	TCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGC AGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA TGCATGAGGCTCTGCACAACCGCTTCA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG GTAAA	
VHCH1[9D11]_VHCL[CD3]_Fc 旋钮_PGLALA pCON1057 (9D11 反向形式，2+1: pCON1057+pCON1051+pCON1063+pETR12940)	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCCCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCGGTGA CTTCGCTTGGCTGGACTATTGGGGTCA AGGCACCCTCGTAACGGTTTCTTCTGCT AGCACAAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCT CTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCT GGCGGAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTC GTGAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTG ACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTG ACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCT CTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCTAGC AGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAAC	195

[0857]

	ACCAAAGTGGACAAGAAGGTGGAGCCC AAGAGCTGTGATGGCGGAGGAGGGTCC GGAGGCGGAGGATCCGAGGTGCAGCT GCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCA GCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGCTG TGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAC CTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGC CCCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGTC CCGGATCAGAAGCAAGTACAACAACTA CGCCACCTACTACGCCGACAGCGTGAA GGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACGA CAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGAT GAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTATTGTGTGCGGCACGGCAA CTTCGGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTT GCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTG ACCGTGTCAAGCGCTAGTGTGGCCGCT CCCTCCGTGTTTATCTTTCCCCCATCCG ATGAACAGCTGAAAAGCGGCACCGCCT CCGTCGTGTGTCTGCTGAACAATTTTTA CCCTAGGGAAGCTAAAGTGCAGTGGAA AGTGGATAACGCACTGCAGTCCGGCAA CTCCCAGGAATCTGTGACAGAACAGGA CTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTC CTCCACCCTGACACTGTCTAAGGCTGA TTATGAGAAACACAAAGTCTACGCCTG CGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG	

[0858]

	AGAGTGTGACAAGACCCACACCTGTCC CCCTTGTCCTGCCCCTGAAGCTGCTGG CGGCCCTTCTGTGTTCCTGTTCCCCCCA AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGC CGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGATGTGTCCCACGAGGACCCTGAA GTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGC GTGGAAGTGCACAACGCCAAGACAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAG GAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA GCCCTCGGCGCCCCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TGCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAG GTCAGCCTGTGGTGCCTGGTCAAAGGC TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT CTCCGGGTAAA	
9D11_Fc 孔	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT	196

[0859]

_PGLAL A_HYRF pCON105 1	AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCCCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCGTG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCGGTGA CTTCGCTTGGCTGGACTATTGGGGTCA AGGCACCCTCGTAACGGTTTCTTCTGCT AGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCC CTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGC GGCGGCACAGCCGCTCTGGGCTGCCTG GTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTG ACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCC GTGCTGCAGAGTTCTGGCCTGTATAGC CTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCTTCT AGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCC AAGAGCTGCGACAAAACTCACACATGC CCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCTGCA GGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCT	

[0860]

	GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC AAAGCCCTCGGCGCCCCCATCGAGAAA ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAACCACAGGTGTGCACCCTGCCC CCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTCTCGTGCGCAGTCAAA GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT CGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTC CCTGTCTCCGGGTAAA	
9D11_LC pCON1063	GATATTGTTATGACTCAATCTCCACTGT CTCTGCCGGTGACTCCAGGCGAACCGG CGAGCATTTCTTGCCGTTCCAGCCAGT CTCTGCTGCACTCCAACGGCTACAACT ATCTCGATTGGTACCTGCAAAAACCGG GTCAGAGCCCTCAGCTGCTGATCTACC TGGGCTCTAACCGCGCTTCCGGTGTAC CGGACCGTTTCAGCGGCTCTGGATCCG	197

[0861]

	GCACCGATTTCACGTTGAAAATCAGCC GTGTTGAAGCAGAAGACGTGGGCGTTT ATTACTGTATGCAGGCAAGCATTATGA ACCGGACTTTTGGTCAAGGCACCAAGG TCGAAATTAAACGTACGGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGA TGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTC TGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTAT CCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGAC AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGA GAGTGT	
VLCH1[CD3] pETR12940	CAGGCCGTCGTGACCCAGGAACCCAGC CTGACAGTGTCTCCTGGCGGCACCGTG ACCCTGACATGTGGCAGTTCTACAGGC GCCGTGACCACCAGCAACTACGCCAAC TGGGTGCAGGAAAAGCCCGGCCAGGCC TTCAGAGGACTGATCGGCGGCACCAAC AAGAGAGCCCCTGGCACCCCTGCCAGA TTCAGCGGATCTCTGCTGGGAGGAAAG GCCGCCCTGACACTGTCTGGCGCCCAG CCAGAAGATGAGGCCGAGTACTACTGC GCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTG	198

		TTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTG CTGAGCAGCGCTTCCACCAAAGGCCCT TCCGTGTTTCCTCTGGCTCCTAGCTCCA AGTCCACCTCTGGAGGCACCGCTGCTC TCGGATGCCTCGTGAAGGATTATTTTCC TGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAATAG CGGAGCACTGACCTCTGGAGTGCATAC TTTCCCCGCTGTGCTGCAGTCCTCTGG ACTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGAC AGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAACCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA GGTGGAACCCAAGTCTTGT	
[0862]	VHCL[CD3]_Fc 旋钮_PGLALA pETR13378 (9D11 CrossMab 形式, 1+1: pETR13378+pCON1051+pCON1063+pETR12940)	GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGC GGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTG AGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTCAGCACCTACGCCATGAACTGG GTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTG GAATGGGTGTCCCGGATCAGAAGCAAG TACAACAACTACGCCACCTACTACGCC GACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC AGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGTG CGGCACGGCAACTTCGGCAACAGCTAT GTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAG GGCACCCTCGTGACCGTGTCATCTGCT AGCGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTATC	199

[0863]

	TTTCCCCCATCCGATGAACAGCTGAAA AGCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGTCTG CTGAACAATTTTTACCCTAGGGAAGCTA AAGTGCAGTGGAAAGTGGATAACGCAC TGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCTG TGACAGAACAGGACTCCAAGGACAGCA CCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGACACT GTCTAAGGCTGATTATGAGAAACACAA AGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCA GGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAG CTTCAACAGGGGAGAGTGTGACAAGAC CCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCCCT GAAGCTGCTGGCGGCCCTTCTGTGTTC CTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACACC CTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAGTG ACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCAC GAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGG TACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAAC GCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCA GTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAG CGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTCTCCAACAAAGCCCTCGGCGCCCC CATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA CACCCTGCCCCCATGCCGGGATGAGCT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGTGGTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGA	

[0864]

	CATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGG GCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA	
16D5 反向 2+1，在 CDR H3 中具有 N100A pETR14096 (pETR14096+pCON983+pETR13197)	GAGGTGCAATTGGTTGAATCTGGTGGT GGTCTGGTAAAACCGGGCGGTTCCCTG CGTCTGAGCTGCGCGGCTTCCGGATTC ACCTTCTCCAACGCGTGGATGAGCTGG GTTCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGCCTC GAGTGGGTTGGTCGTATCAAGTCTAAA ACTGACGGTGGCACCACGGATTACGCG GCTCCAGTTAAAGGTCGTTTTACCATTT CCCGCGACGATAGCAAAAACACTCTGT ATCTGCAGATGAACTCTCTGAAAACTG AAGACACCGCAGTCTACTACTGTACTA CCCCGTGGGAATGGTCTTGGTACGATT ATTGGGGCCAGGGCACGCTGGTTACGG TGTCTTCCGCTAGCACAAAGGGCCCTA GCGTGTTCCCTCTGGCCCCCAGCAGCA AGAGCACAAGCGGCGGAACAGCCGCCC TGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCC CCGAGCCCGTGACAGTGTCTTGGAACA GCGGAGCCCTGACAAGCGGCGTGCACA CTTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG	200

[0865]

	GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTCA CCGTGCCTAGCAGCAGCCTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAACGTGAACCACA AGCCCAGCAACACCAAAGTGGACAAGA AGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATGGCG GAGGAGGGTCCGGAGGCGGAGGATCC GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGC GGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTG AGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTCAGCACCTACGCCATGAACTGG GTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTG GAATGGGTGTCCCGGATCAGAAGCAAG TACAACAACTACGCCACCTACTACGCC GACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC AGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGTG CGGCACGGCAACTTCGGCGCCAGCTAT GTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAG GGCACCCTCGTGACCGTGTCAAGCGCT AGTACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCC CTGGCACCCAGCAGCAAGAGCACATCT GGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTG GTGAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCCCTG ACCAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCC CTGTCCTCCGTGGTCACCGTGCCCTCT	

[0866]

	AGCTCCCTGGGAACACAGACATATATC TGTAATGTCAATCACAAGCCTTCCAACA CCAAAGTCGATAAGAAAGTCGAGCCCA AGAGCTGCGACAAAACTCACACATGCC CACCGTGCCCAGCACCTGAAGCTGCAG GGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGG TGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA AAGCCCTCGGCGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCC CATGCCGGGATGAGCTGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGTGGTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC	

[0867]

	TGTCTCCGGGTAAA	
16D5 反向 2+1 在 CDR H3 中具有 S100aA pETR14097 (pETR14097+pCON983+pETR13197)	GAGGTGCAATTGGTTGAATCTGGTGGT GGTCTGGTAAAACCGGGCGGTTCCCTG CGTCTGAGCTGCGCGGCTTCCGGATTC ACCTTCTCCAACGCGTGGATGAGCTGG GTTCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGCCTC GAGTGGGTTGGTCGTATCAAGTCTAAA ACTGACGGTGGCACCACGGATTACGCG GCTCCAGTTAAAGGTCGTTTTACCATTT CCCGCGACGATAGCAAAAACACTCTGT ATCTGCAGATGAACTCTCTGAAAACTG AAGACACCGCAGTCTACTACTGTACTA CCCCGTGGGAATGGTCTTGGTACGATT ATTGGGGCCAGGGCACGCTGGTTACGG TGTCTTCCGCTAGCACAAAGGGCCCTA GCGTGTTCCCTCTGGCCCCCAGCAGCA AGAGCACAAGCGGCGGAACAGCCGCCC TGGGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCC CCGAGCCCGTGACAGTGTCTTGGAACA GCGGAGCCCTGACAAGCGGCGTGCACA CTTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTCA CCGTGCCTAGCAGCAGCCTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAACGTGAACCACA AGCCCAGCAACACCAAAGTGGACAAGA AGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGATGGCG GAGGAGGGTCCGGAGGCGGAGGATCC GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGC	201

[0868]

	GGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTG AGACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTC ACCTTCAGCACCTACGCCATGAACTGG GTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTG GAATGGGTGTCCCGGATCAGAAGCAAG TACAACAACTACGCCACCTACTACGCC GACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC AGCCGGGACGACAGCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGTG CGGCACGGCAACTTCGGCAACGCCTAT GTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAG GGCACCCTCGTGACCGTGTCAAGCGCT AGTACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCC CTGGCACCCAGCAGCAAGAGCACATCT GGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTG GTGAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCCCTG ACCAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCC GTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCC CTGTCCTCCGTGGTCACCGTGCCCTCT AGCTCCCTGGGAACACAGACATATATC TGTAATGTCAATCACAAGCCTTCCAACA CCAAAGTCGATAAGAAAGTCGAGCCCA AGAGCTGCGACAAAACTCACACATGCC CACCGTGCCCAGCACCTGAAGCTGCAG GGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC CAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT	

[0869]

	CCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGG TGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCA CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA AAGCCCTCGGCGCCCCCATCGAGAAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCC CATGCCGGGATGAGCTGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGTGGTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCA GGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCC TGTCTCCGGGTAAA	
融合到CH1的CD3轻链；Fc_PGLALA;	CAGGCCGTCGTGACCCAGGAACCCAGC CTGACAGTGTCTCCTGGCGGCACCGTG ACCCTGACATGTGGCAGTTCTACAGGC GCCGTGACCACCAGCAACTACGCCAAC TGGGTGCAGGAAAAGCCCGGCCAGGCC TTCAGAGGACTGATCGGCGGCACCAAC	202

[0870]

pETR13862 (具有融合到 CH1 的 CD3 共同轻链的 κ-λ 抗体+Fc_PGLALA. 与 κ 或 λ 恒定链融合的 VH pETR13859+pETR13860+pETR13862)	AAGAGAGCCCCTGGCACCCCTGCCAGA TTCAGCGGATCTCTGCTGGGAGGAAAG GCCGCCCTGACACTGTCTGGCGCCCAG CCAGAAGATGAGGCCGAGTACTACTGC GCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTG TTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTG CTGAGCAGCGCTAGCACCAAGGGCCCA TCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCA AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCC TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACT CAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACA CCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGA CCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCC AGACCTACATCTGCAACGTGAATCACA AGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGA AAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA CTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCAC CTGAAGCTGCAGGGGGACCGTCAGTCT TCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACA CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT	

[0871]

	GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCA AGGTCTCCAACAAAGCCCTCGGCGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA AAGGGCAGCCCCGAGAACCA CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGG GATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGC CTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTAC AAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAG CTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG GGTAAA	
融合到恒定 κ 链的 16D5 VH ; pETR13859	GAGGTGCAATTGGTTGAATCTGGTGGT GGTCTGGTAAAACCGGGCGGTTCCCTG CGTCTGAGCTGCGCGGCTTCCGGATTC ACCTTCTCCAACGCGTGGATGAGCTGG GTTCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGCCTC GAGTGGGTTGGTCGTATCAAGTCTAAA ACTGACGGTGGCACCACGGATTACGCG GCTCCAGTTAAAGGTCGTTTTACCATTT CCCGCGACGATAGCAAAAACACTCTGT ATCTGCAGATGAACTCTCTGAAAACTG AAGACACCGCAGTCTACTACTGTACTA CCCCGTGGGAATGGTCTTGGTACGATT	203

[0872]

	ATTGGGGCCAGGGCACGCTGGTTACGG TGTCTTCCGCTAGCGTGGCCGCTCCCT CCGTGTTCATCTTCCCACCTTCCGACGA GCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTTCTGT CGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCC CCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGT GGACAACGCCCTGCAGTCCGGCAACAG CCAGGAATCCGTGACCGAGCAGGACTC CAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTC CACCCTGACCCTGTCCAAGGCCGACTA CGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGA AGTGACCCACCAGGGCCTGTCTAGCCC CGTGACCAAGTCTTTCAACCGGGGCGA GTGC	
融合到恒定λ链的CD3 VH；pETR13860	GAAGTGCAGCTGCTGGAATCCGGCGGA GGACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTG AGACTGTCTTGTGCCGCCTCCGGCTTC ACCTTCTCCACCTACGCCATGAACTGG GTGCGACAGGCTCCTGGCAAGGGCCTG GAATGGGTGTCCCGGATCAGATCCAAG TACAACAACTACGCCACCTACTACGCC GACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATC TCTCGGGACGACTCCAAGAACACCCTG TACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGTG CGGCACGGCAACTTCGGCAACTCCTAT GTGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAG GGCACCCTCGTGACCGTGTCATCTGCT	204

		AGCCCCAAGGCTGCCCCCAGCGTGACC CTGTTTCCCCCCAGCAGCGAGGAACTG CAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTCTGC CTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCC GTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGC AGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACC ACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAAC AAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGC CTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCAC AGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCAC GAGGGCAGCACC GTGGAGAAAACCGTGGCCCCCACCGAG TGCAGC	
[0873]	VHCH1[36F2]_VHCL[CD3]_Fc 旋钮_PGLALA pCON1056	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCATG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCTCTTTC TTCACTGGTTTCCATCTGGACTATTGGG GTCAAGGCACCCTCGTAACGGTTTCTT CTGCTAGCACAAAGGGCCCCAGCGTGT TCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAAGAGCA	246

[0874]

	CATCTGGCGGAACAGCCGCCCTGGGCT GCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGAGC CTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGCG CCCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTC CAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGT ACTCTCTGAGCAGCGTGGTCACCGTGC CTAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCA GCAACACCAAAGTGGACAAGAAGGTGG AGCCCAAG AGCTGTGATGGCGGAGGAGGGTCCGGA GGCGGAGGATCCGAGGTGCAGCTGCTG GAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCT GGCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCACCTAC GCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCCCCT GGCAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCCGG ATCAGAAGCAAGTACAACAACTACGCC ACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGC AAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAC AGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTG TACTATTGTGTGCGGCACGGCAACTTC GGCAACAGCTATGTGTCTTGGTTTGCC TACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACC GTGTCAAGCGCTAGTGTGGCCGCTCCC TCCGTGTTTATCTTTCCCCCATCCGATG AACAGCTGAAAAGCGGCACCGCCTCCG	

[0875]

	TCGTGTGTCTGCTGAACAATTTTTACCC TAGGGAAGCTAAAGTGCAGTGGAAAGT GGATAACGCACTGCAGTCCGGCAACTC CCAGGAATCTGTGACAGAACAGGACTC CAAGGACAGCACCTACTCCCTGTCCTC CACCCTGACACTGTCTAAGGCTGATTAT GAGAAACAC AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGTGACAAG ACCCACACCTGTCCCCCTTGTCCTGCCC CTGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCTGTGT TCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAGGACA CCCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAAG TGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCC ACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATT GGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACA ACGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC AGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACT GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCA AGGTCTCCAACAAAGCCCTCGGCGCCC CCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATGCCGGGATGAGC TGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGTGGT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG	

[0876]

	GGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCT CCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGT GGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC CTGTCTCCGGGTAAA	
36F2-Fc 孔 PGLALA pCON1050	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCT GAAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTT AAAGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATAC ACCTTCACTTCCTATTACATGCACTGGG TTCGTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGG AATGGATGGGCATCATTAACCCAAGCG GTGGCTCTACCTCCTACGCGCAGAAAT TCCAGGGTCGCGTCACGATGACCCATG ACACTAGCACCTCTACCGTTTATATGGA GCTGTCCAGCCTGCGTTCTGAAGATAC TGCAGTGTACTACTGTGCACGCTCTTTC TTCACTGGTTTCCATCTGGACTATTGGG GTCAAGGCACCCTCGTAACGGTTTCTT CTGCTAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGT TCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCA CCAGCGGCGGCACAGCCGCTCTGGGCT GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAGC CCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAG CCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCC CCGCCGTGCTGCAGAGTTCTGGCCTGT	247

[0877]

	ATAGCCTGAGCAGCGTGGTCACCGTGC CTTCTAGCAGCCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGG AGCCCAAG AGCTGCGACAAAACTCACACATGCCCA CCGTGCCCAGCACCTGAAGCTGCAGGG GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAA AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGC CGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT ACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC TGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG CCCTCGGCGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAG AACCACAGGTGTGCACCCTGCCCCCAT CCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGG TCAGCCTCTCGTGCGCAGTCAAAGGCT TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCGTG AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC	

[0878]

	TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC CACTACACGCAG AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA	
36F2 LC pCON1062	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATGGAGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGATCCGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCT GAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGC AGTATACCAACGAACATTATTATACGTT CGGCCAGGGGACCAAAGTGGAAATCAA ACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTT GAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTG CCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGA GGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAA ACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC CCATCANGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT	97
CD3	CAGGCCGTCGTGACCCAGGAACCCAGC	198

[0879]

VLCH1 pETR12940	CTGACAGTGTCTCCTGGCGGCACCGTGACCCTGACATGTGGCAGTTCTACAGGCGCCGTGACCACCAGCAACTACGCCAACTGGGTGCAGGAAAAGCCCGGCCAGGCCTTCAGAGGACTGATCGGCGGCACCAACAAGAGAGCCCCTGGCACCCCTGCCAGATTCAGCGGATCTCTGCTGGGAGGAAAGGCCGCCCTGACACTGTCTGGCGCCCAGCCAGAAGATGAGGCCGAGTACTACTGCGCCCTGTGGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGGCACCAAGCTGACAGTGCTGAGCAGCGCTTCCACCAAAGGCCCTTCCGTGTTTCCTCTGGCTCCTAGCTCCAAGTCCACCTCTGGAGGCACCGCTGCTCTCGGATGCCTCGTGAAGGATTATTTTCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAATAGCGGAGCACTGACCTCTGGAGTGCATACTTTCCCCGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGACTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGTCTTGT	

[0880]

名称	序列	Seq ID No
K53A nt	CAGACCGTCGTGACCCAGGAACCCAGCCTGACAGTGTCTCCTGGCGGCACCGTGAC	205

	CCTGACATGTGGCAGTTCTACAGGCGCC GTGACCACCAGCAACTACGCCAACTGGG TGCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTCCCA GAGGACTGATCGGCGGCACCAACGCCA GAGCCCCTGGCACCCCTGCCAGATTCAG CGGATCTCTGCTGGGAGGAAAGGCCGC CCTGACACTGTCTGGCGTGCAGCCTGAA GATGAGGCCGAGTACTACTGCGCCCTGT GGTACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCG GAGGCACCAAGCTGACAGTCCTA	
S93A nt	CAGACCGTCGTGACCCAGGAACCCAGCC TGACAGTGTCTCCTGGCGGCACCGTGAC CCTGACATGTGGCAGTTCTACAGGCGCC GTGACCACCAGCAACTACGCCAACTGGG TGCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTCCCA GAGGACTGATCGGCGGCACCAACAAGA GAGCCCCTGGCACCCCTGCCAGATTCAG CGGATCTCTGCTGGGAGGAAAGGCCGC CCTGACACTGTCTGGCGTGCAGCCTGAA GATGAGGCCGAGTACTACTGCGCCCTGT GGTACGCCAACCTGTGGGTGTTCGGCG GAGGCACCAAGCTGACAGTCCTA	206

[0881]

名称	序列	Seq ID No
S35H nt	GAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGAGGC GGCCTCGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCAC	207

[0882]

[0883]

	CTTCAGCAACGCCTGGATGCACTGGGTG CGCCAGGCCCCTGGAAAAGGACTCGAG TGGGTGGGACGGATCAAGAGCAAGACC GATGGCGGCACCACCGACTATGCCGCCC CTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAG GGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACA CCGCCGTGTACTACTGCACCACCCCCTG GGAGTGGTCTTGGTACGACTATTGGGGC CAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCCTCTG CTAGC	
G49S nt	GAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGAGGC GGCCTCGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCAC CTTCAGCAACGCCTGGATGAGCTGGGTG CGCCAGGCCCCTGGAAAAGGACTCGAG TGGGTGTCCCGGATCAAGAGCAAGACC GATGGCGGCACCACCGACTATGCCGCCC CTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAG GGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACA CCGCCGTGTACTACTGCACCACCCCCTG GGAGTGGTCTTGGTACGACTATTGGGGC CAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCCTCTG CTAGC	208
R50S nt	GAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGAGGC GGCCTCGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCAC	209

[0884]

	CTTCAGCAACGCCTGGATGAGCTGGGTG CGCCAGGCCCCTGGAAAAGGACTCGAG TGGGTGGGATCTATCAAGAGCAAGACCG ACGGCGGCACCACCGACTATGCCGCCCC TGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAGG GACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACAC CGCCGTGTACTACTGCACCACCCCCTGG GAGTGGTCTTGGTACGACTATTGGGGCC AGGGCACCCTCGTGACCGTGTCCTCT GCTAGC	
W96Y nt	GAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGAGGC GGCCTCGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCAC CTTCAGCAACGCCTGGATGAGCTGGGTG CGCCAGGCCCCTGGAAAAGGACTCGAG TGGGTGGGACGGATCAAGAGCAAGACC GATGGCGGCACCACCGACTATGCCGCCC CTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAG GGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACA CCGCCGTGTACTACTGCACCACCCCCTA CGAGTGGTCTTGGTACGACTACTGGGGC CAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCATCT GCTAGC	210
W98Y nt	GAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGAGGC GGCCTCGTGAAGCCTGGCGGATCTCTGA GACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCAC	211

[0885]

	CTTCAGCAACGCCTGGATGAGCTGGGTG CGCCAGGCCCCTGGAAAAGGACTCGAG TGGGTGGGACGGATCAAGAGCAAGACC GATGGCGGCACCACCGACTATGCCGCCC CTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCAG GGACGACAGCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACA CCGCCGTGTACTACTGCACCACCCCCTG GGAGTACTCTTGGTACGACTACTGGGGC CAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCATCT GCTAGC	

[0886]

名称	序列	Seq ID No
90D7 nt	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCTG AAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTTAA AGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATACACC TTCACTTCCTATTACATGCACTGGGTTC GTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGGAAT GGATGGGCATCATTAACCCAAGCGGTGG CTCTACCTCCTACGCGCAGAAATTCCAG GGTCGCGTCACGATGACCCGTGACACTA GCACCTCTACCGTTTATATGGAGCTGTC CAGCCTGCGTTCTGAAGATACTGCAGTG TACTACTGTGCACGCAACTACACTATCG TTGTTTCTCCGTTCGACTATTGGGGTCA AGGCACCCTCGTAACGGTTTCTTCTGCT AGC	212

[0887]

90C1 nt	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCTG AAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTTAA AGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATACACC TTCACTTCCTATTACATGCACTGGGTTC GTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGGAAT GGATGGGCATCATTAACCCAAGCGGTGG CTCTACCTCCTACGCGCAGAAATTCCAG GGTCGCGTCACGATGACCCGTGACACTA GCACCTCTACCGTTTATATGGAGCTGTC CAGCCTGCGTTCTGAAGATACTGCAGTG TACTACTGTGCACGCAACTACTTCATCG GTTCTGTTGCTATGGACTATTGGGGTCA AGGCACCCTCGTAACGGTTTCTTCTGCT AGC	213
5E8 VH nt	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCTG AAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTTAA AGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATACACC TTCACTTCCTATTACATGCACTGGGTTC GTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGGAAT GGATGGGCATCATTAACCCAAGCGGTGG CTCTACCTCCTACGCGCAGAAATTCCAG GGTCGCGTCACGATGACCCGTGACACTA GCACCTCTACCGTTTATATGGAGCTGTC CAGCCTGCGTTCTGAAGATACTGCAGTG TACTACTGTGCACGCGGTCTGACTTACT CTATGGACTATTGGGGTCAAGGCACCCT CGTAACGGTTTCTTCTGCTAGC	214
5E8 VL	GATATTGTTATGACTCAATCTCCACTGT	215

[0888]

nt	CTCTGCCGGTGACTCCAGGCGAACCGGC GAGCATTTCTTGCCGTTCCAGCCAGTCT CTGCTGCACTCCAACGGCTACAACTATC TCGATTGGTACCTGCAAAAACCGGGTCA GAGCCCTCAGCTGCTGATCTACCTGGGC TCTAACCGCGCTTCCGGTGTACCGGACC GTTTCAGCGGCTCTGGATCCGGCACCGA TTTCACGTTGAAAATCAGCCGTGTTGAA GCAGAAGACGTGGGCGTTTATTACTGTA TGCAGGCACTGCAGATTCCAAACACTTT TGGTCAAGGCACCAAGGTCGAAATTAAA CGTACG	
12A4 VH nt	GAGGTGCAATTGTTGGAGTCTGGGGGA GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCCGGATTCA CCTTTAGCAGTTATGCCATGAGCTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA GTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGT GGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGA AGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATG AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAATACGCTTACG CTCTGGACTACTGGGGCCAAGGAACCCT GGTCACCGTCTCGAGTGCTAGC	216
12A4 VL nt	GAAATCGTGTTAACGCAGTCTCCAGGCA CCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGC CACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCAGAGT	217

[0889]

	GTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCT CCTCATCTATGGAGCATCCAGCAGGGCC ACTGGCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCA GTGGATCCGGGACAGACTTCACTCTCAC CATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTT GCAGTGTATTACTGTCAGCAGCATGGCA GCAGCAGCACGTTCGGCCAGGGGACCA AAGTGGAAATCAAACGTACG	
7A3 VH nt	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCTG AAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTTAA AGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATACACC TTCACTTCCTATTACATGCACTGGGTTC GTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGGAAT GGATGGGCATCATTAACCCAAGCGGTGG CTCTACCTCCTACGCGCAGAAATTCCAG GGTCGCGTCACGATGACCCGTGACACTA GCACCTCTACCGTTTATATGGAGCTGTC CAGCCTGCGTTCTGAAGATACTGCAGTG TACTACTGTGCACGCGGTGACTTCTCTG CTGGTCGTCTGATGGACTATTGGGGTCA AGGCACCCTCGTAACGGTTTCTTCTGCT AGC	218
7A3 VL nt	GATATTGTTATGACTCAATCTCCACTGT CTCTGCCGGTGACTCCAGGCGAACCGGC GAGCATTTCTTGCCGTTCCAGCCAGTCT CTGCTGCACTCCAACGGCTACAACTATC TCGATTGGTACCTGCAAAAACCGGGTCA	219

[0890]

	GAGCCCTCAGCTGCTGATCTACCTGGGC TCTAACCGCGCTTCCGGTGTACCGGACC GTTTCAGCGGCTCTGGATCCGGCACCGA TTTCACGTTGAAAATCAGCCGTGTTGAA GCAGAAGACGTGGGCGTTTATTACTGTA TGCAGGCACTGCAGACCCCACCAATTAC CTTTGGTCAAGGCACCAAGGTCGAAATT AAACGTACG	
6E10 VH nt	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCTG AAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTTAA AGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATACACC TTCACTTCCTATTACATGCACTGGGTTC GTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGGAAT GGATGGGCATCATTAACCCAAGCGGTGG CTCTACCTCCTACGCGCAGAAATTCCAG GGTCGCGTCACGATGACCCGTGACACTA GCACCTCTACCGTTTATATGGAGCTGTC CAGCCTGCGTTCTGAAGATACTGCAGTG TACTACTGTGCACGCGGTGACTACAACG CTTTCGACTATTGGGGTCACGGCACCCT CGTAACGGTTTCTTCTGCTAGC	220
6E10 VL nt	GATATTGTTATGACTCAATCTCCACTGT CTCTGCCGGTGACTCCAGGCGAACCGGC GAGCATTTCTTGCCGTTCCAGCCAGTCT CTGCTGCACTCCAACGGCTACAACTATC TCGATTGGTACCTGCAAAAACCGGGTCA GAGCCCTCAGCTGCTGATCTACCTGGGC TCTAACCGCGCTTCCGGTGTACCGGACC	221

[0891]

	GTTTCAGCGGCTCTGGATCCGGCACCGA TTTCACGTTGAAAATCAGCCGTGTTGAA GCAGAAGACGTGGGCGTTTATTACTGTA TGCAGGCATGGCATAGCCCAACTTTTGG TCAAGGCACCAAGGTCGAAATTAAACGT ACG	
12F9 VH nt	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCTG AAGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTTAA AGTGAGCTGCAAAGCATCCGGATACACC TTCACTTCCTATTACATGCACTGGGTTC GTCAAGCCCCGGGCCAGGGTCTGGAAT GGATGGGCATCATTAACCCAAGCGGTGG CTCTACCTCCTACGCGCAGAAATTCCAG GGTCGCGTCACGATGACCCGTGACACTA GCACCTCTACCGTTTATATGGAGCTGTC CAGCCTGCGTTCTGAAGATACTGCAGTG TACTACTGTGCACGCGGTGCTACTTACA CTATGGACTATTGGGGTCAAGGCACCCT CGTAACGGTTTCTTCTGCTAGC	222
12F9 VL nt	GATATTGTTATGACTCAATCTCCACTGT CTCTGCCGGTGACTCCAGGCGAACCGGC GAGCATTTCTTGCCGTTCCAGCCAGTCT CTGCTGCACTCCAACGGCTACAACTATC TCGATTGGTACCTGCAAAAACCGGGTCA GAGCCCTCAGCTGCTGATCTACCTGGGC TCTAACCGCGCTTCCGGTGTACCGGACC GTTTCAGCGGCTCTGGATCCGGCACCGA TTTCACGTTGAAAATCAGCCGTGTTGAA	223

[0892]

	GCAGAAGACGTGGGCGTTTATTACTGTA TGCAGGCACTGCAGACCCCAATTACTTT TGGTCAAGGCACCAAGGTCGAAATTAAA CGTACG	

[0893]

名称	序列	Seq ID No
pETR11646 Mov19 VH-CH1-Fc 孔 PG/LALA	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCC GAGCTCGTGAAACCTGGCGCCTCCGTGA AGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACA GCTTCACCGGCTACTTCATGAACTGGGT CAAGCAGAGCCACGGCAAGAGCCTGGA ATGGATCGGCAGAATCCACCCCTACGAC GGCGACACCTTCTACAACCAGAACTTCA AGGACAAGGCCACCCTGACCGTGGACA AGAGCAGCAACACCGCCCACATGGAACT GCTGAGCCTGACCAGCGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCACCAGATACGACGGCA GCCGGGCCATGGATTATTGGGGCCAGG GCACCACCGTGACAGTGTCCAGCGCTAG CACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCCCTG GCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGC GGCACAGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCA AGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGT GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGC AGAGTTCTGGCCTGTATAGCCTGAGCAG CGTGGTCACCGTGCCTTCTAGCAGCCTG	224

[0894]

	GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGCGA CAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCA GCACCTGAAGCTGCAGGGGGACCGTCA GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGG ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTG GCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAA GGTCTCCAACAAAGCCCTCGGCGCCCCC ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTGCA CCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGAC CAAGAACCAGGTCAGCCTCTCGTGCGCA GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCC CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC CTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC CTGTCTCCGGGTAAA	

[0895]

pETR11647 Mov19 VH-CH1-CD3 VH-CL-Fc 旋钮 PG/LALA	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCC GAGCTCGTGAAACCTGGCGCCTCCGTGA AGATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACA GCTTCACCGGCTACTTCATGAACTGGGT CAAGCAGAGCCACGGCAAGAGCCTGGA ATGGATCGGCAGAATCCACCCCTACGAC GGCGACACCTTCTACAACCAGAACTTCA AGGACAAGGCCACCCTGACCGTGGACA AGAGCAGCAACACCGCCCACATGGAACT GCTGAGCCTGACCAGCGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCACCAGATACGACGGCA GCCGGGCCATGGATTATTGGGGCCAGG GCACCACCGTGACAGTGTCCAGCGCTAG CACAAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCTCTG GCCCCTAGCAGCAAGAGCACATCTGGCG GAACAGCCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAA GGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTG TCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACAAGCG GCGTGCACACCTTTCCAGCCGTGCTGCA GAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGC GTGGTCACCGTGCCTAGCAGCAGCCTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAA CCACAAGCCCAGCAACACCAAAGTGGAC AAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGTGAT GGCGGAGGAGGGTCCGGAGGCGGAGGA TCCGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGCGGC GGAGGCCTGGTGCAGCCTAAGGGCTCT CTGAAGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCT	225

[0896]

	TCACCTTCAACACCTACGCCATGAACTG GGTGCGCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCT GGAATGGGTGGCCCGGATCAGAAGCAA GTACAACAATTACGCCACCTACTACGCC GACAGCGTGAAGGACCGGTTCACCATCA GCCGGGACGACAGCCAGAGCATCCTGT ACCTGCAGATGAACAACCTGAAAACCGA GGACACCGCCATGTACTACTGCGTGCGG CACGGCAACTTCGGCAACAGCTATGTGT CTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGGCAC CCTCGTGACAGTGTCTGCTGCTAGCGTG GCCGCTCCCTCCGTGTTTATCTTTCCCC CATCCGATGAACAGCTGAAAAGCGGCAC CGCCTCCGTCGTGTGTCTGCTGAACAAT TTTTACCCTAGGGAAGCTAAAGTGCAGT GGAAAGTGGATAACGCACTGCAGTCCG GCAACTCCCAGGAATCTGTGACAGAACA GGACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTG TCCTCCACCCTGACACTGTCTAAGGCTG ATTATGAGAAACACAAAGTCTACGCCTG CGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGTGACAAGACCCACACCTGTCCCCC TTGTCCTGCCCCTGAAGCTGCTGGCGGC CCTTCTGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGC CCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGAC CCCCGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT GTGTCCCACGAGGACCCTGAAGTGAAGT	

[0897]

	TCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGT GCACAACGCCAAGACAAAGCCGCGGGA GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCGGCGCC CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCA AAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATGCCGGGATGAGCT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGTGGTGC CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCC TCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACA AGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCTCCGGGTAAA	
pETR11 644 Mov19 LC	GACATCGAGCTGACCCAGAGCCCTGCCT CTCTGGCCGTGTCTCTGGGACAGAGAGC CATCATCAGCTGCAAGGCCAGCCAGAGC GTGTCCTTTGCCGGCACCTCTCTGATGC ACTGGTATCACCAGAAGCCCGGCCAGCA GCCCAAGCTGCTGATCTACAGAGCCAGC AACCTGGAAGCCGGCGTGCCCACAAGAT TTTCCGGCAGCGGCAGCAAGACCGACTT CACCCTGAACATCCACCCCGTGGAAGAA	226

[0898]

	GAGGACGCCGCCACCTACTACTGCCAGC AGAGCAGAGAGTACCCCTACACCTTCGG CGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCG TACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA GTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCC AATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCT ACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCT GAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC AGGGGAGAGTGT	

[0899]

变体	序列	Seq ID No
16D5 VH_D5 2dE	GAGGTGCAATTGGTTGAATCTGGTGGTG GTCTGGTAAAACCGGGCGGTTCCCTGCG TCTGAGCTGCGCGGCTTCCGGATTCACCT TCTCCAACGCGTGGATGAGCTGGGTTCG CCAGGCCCCGGGCAAAGGCCTCGAGTGG GTTGGTCGTATCAAGTCTAAAACTGAGGG TGGCACCACGGATTACGCGGCTCCAGTT AAAGGTCGTTTTACCATTTCCCGCGACGA TAGCAAAAACACTCTGTATCTGCAGATGA ACTCTCTGAAAACTGAAGACACCGCAGTC	261

[0900]

	TACTACTGTACTACCCCGTGGGAATGGTC TTGGTACGATTATTGGGGCCAGGGCACG CTGGTTACGGTGTCTTCC	
16D5 VH_D5 2dQ	GAGGTGCAATTGGTTGAATCTGGTGGTG GTCTGGTAAAACCGGGCGGTTCCCTGCG TCTGAGCTGCGCGGCTTCCGGATTCACCT TCTCCAACGCGTGGATGAGCTGGGTTCG CCAGGCCCCGGGCAAAGGCCTCGAGTGG GTTGGTCGTATCAAGTCTAAAACTCAGGG TGGCACCACGGATTACGCGGCTCCAGTT AAAGGTCGTTTTACCATTTCCCGCGACGA TAGCAAAAACACTCTGTATCTGCAGATGA ACTCTCTGAAAACTGAAGACACCGCAGTC TACTACTGTACTACCCCGTGGGAATGGTC TTGGTACGATTATTGGGGCCAGGGCACG CTGGTTACGGTGTCTTCC	262
CD3_V H N100A	GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCG GACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAG ACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACC TTCAGCACCTACGCCATGAACTGGGTGC GCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATG GGTGTCCCGGATCAGAAGCAAGTACAAC AACTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGT GAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGAC GACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGA TGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTATTGTGTGCGGCACGGCAACT TCGGCGCCAGCTATGTGTCTTGGTTTGCC	263

[0901]

	TACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACCG TGTCAAGC	
CD3_V H S100aA	GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCG GACTGGTGCAGCCTGGCGGATCTCTGAG ACTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTCACC TTCAGCACCTACGCCATGAACTGGGTGC GCCAGGCCCCTGGCAAAGGCCTGGAATG GGTGTCCCGGATCAGAAGCAAGTACAAC AACTACGCCACCTACTACGCCGACAGCGT GAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGAC GACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAGA TGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGC CGTGTACTATTGTGTGCGGCACGGCAACT TCGGCAACGCCTATGTGTCTTGGTTTGCC TACTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACCG TGTCAAGC	264
16D5 [VHCH 1]-CD3[VHCH1 -N100A]-Fc 旋 钮 _PGLA LA	GAGGTGCAATTGGTTGAATCTGGTGGTG GTCTGGTAAAACCGGGCGGTTCCCTGCG TCTGAGCTGCGCGGCTTCCGGATTCACCT TCTCCAACGCGTGGATGAGCTGGGTTCG CCAGGCCCCGGGCAAAGGCCTCGAGTGG GTTGGTCGTATCAAGTCTAAAACTGACGG TGGCACCACGGATTACGCGGCTCCAGTT AAAGGTCGTTTTACCATTTCCCGCGACGA TAGCAAAAACACTCTGTATCTGCAGATGA ACTCTCTGAAAACTGAAGACACCGCAGTC TACTACTGTACTACCCCGTGGGAATGGTC TTGGTACGATTATTGGGGCCAGGGCACG	265

[0902]

	CTGGTTACGGTGTCTTCCGCTAGCACAAA GGGCCCTAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCC AGCAGCAAGAGCACAAGCGGCGGAACAG CCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTA CTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTTGGA ACAGCGGAGCCCTGACAAGCGGCGTGCA CACTTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGC GGCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTCA CCGTGCCTAGCAGCAGCCTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGC CCAGCAACACCAAAGTGGACAAGAAGGT GGAGCCCAAGAGCTGTGATGGCGGAGGA GGGTCCGGAGGCGGAGGATCCGAGGTGC AGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGT GCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGC TGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAC CTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCC CCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCC GGATCAGAAGCAAGTACAACAACTACGC CACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCA AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAG CCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTAC TATTGTGTGCGGCACGGCAACTTCGGCG CCAGCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGG GGCCAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCAA GCGCTAGTACCAAGGGCCCCAGCGTGTT CCCCCTGGCACCCAGCAGCAAGAGCACA	

[0903]

	TCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTC TGGTGAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGT GACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCCCTG ACCAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCG TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCT GTCCTCCGTGGTCACCGTGCCCTCTAGCT CCCTGGGAACACAGACATATATCTGTAAT GTCAATCACAAGCCTTCCAACACCAAAGT CGATAAGAAAGTCGAGCCCAAGAGCTGC GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC AGCACCTGAAGCTGCAGGGGGACCGTCA GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGA CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCGGCGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC CCCATGCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGTGGTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG	

[0904]

	ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGC AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA	
16D5-Fc 孔-PGLALA	GAGGTGCAATTGGTTGAATCTGGTGGTG GTCTGGTAAAACCGGGCGGTTCCCTGCG TCTGAGCTGCGCGGCTTCCGGATTCACCT TCTCCAACGCGTGGATGAGCTGGGTTCG CCAGGCCCCGGGCAAAGGCCTCGAGTGG GTTGGTCGTATCAAGTCTAAAACTGACGG TGGCACCACGGATTACGCGGCTCCAGTT AAAGGTCGTTTTACCATTTCCCGCGACGA TAGCAAAAACACTCTGTATCTGCAGATGA ACTCTCTGAAAACTGAAGACACCGCAGTC TACTACTGTACTACCCCGTGGGAATGGTC TTGGTACGATTATTGGGGCCAGGGCACG CTGGTTACGGTGTCTTCCGCTAGCACCAA GGGCCCCTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCC AGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACAG CCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGG AACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGCGTGC ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGTTCT GGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTCA CCGTGCCTTCTAGCAGCCTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGC	266

[0905]

	CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGT GGAGCCCAAGAGCTGCGACAAAACTCAC ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAG CTGCAGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGT ACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC GGCGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTGCACCCTGCCCCCATCCCGGGAT GAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTCT CGTGCGCAGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG GGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAC GCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCGTGAGCAAGCTCACCGTGGA CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCGCTTCACGCAGAAGAGCCTC TCCCTGTCTCCGGGTAAA	
CD3-C LC	CAGGCCGTCGTGACCCAGGAACCCAGCC TGACAGTGTCTCCTGGCGGCACCGTGAC	267

[0906]

	CCTGACATGTGGCAGTTCTACAGGCGCC GTGACCACCAGCAACTACGCCAACTGGG TGCAGGAAAAGCCCGGCCAGGCCTTCAG AGGACTGATCGGCGGCACCAACAAGAGA GCCCCTGGCACCCCTGCCAGATTCAGCG GATCTCTGCTGGGAGGAAAGGCCGCCCT GACACTGTCTGGCGCCCAGCCAGAAGAT GAGGCCGAGTACTACTGCGCCCTGTGGT ACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGG CACCAAGCTGACAGTCCTAGGTCAACCCA AGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCC CCCCAGCAGCGAGGAACTGCAGGCCAAC AAGGCCACCCTGGTCTGCCTGATCAGCG ACTTCTACCCAGGCGCCGTGACCGTGGC CTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAG GCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCA AGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAG CAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAG TGGAAGAGCCACAGGTCCTACAGCTGCC AGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGA GAAAACCGTGGCCCCCACCGAGTGCAGC	
16D5 [VHCH 1]-CD3[VHCH1 -S100a A]-Fc 旋 钮	GAGGTGCAATTGGTTGAATCTGGTGGTG GTCTGGTAAAACCGGGCGGTTCCCTGCG TCTGAGCTGCGCGGCTTCCGGATTCACCT TCTCCAACGCGTGGATGAGCTGGGTTCG CCAGGCCCCGGGCAAAGGCCTCGAGTGG GTTGGTCGTATCAAGTCTAAAACTGACGG TGGCACCACGGATTACGCGGCTCCAGTT	268

[0907]

_PGLA LA	AAAGGTCGTTTTACCATTTCCCGCGACGA TAGCAAAAACACTCTGTATCTGCAGATGA ACTCTCTGAAAACTGAAGACACCGCAGTC TACTACTGTACTACCCCGTGGGAATGGTC TTGGTACGATTATTGGGGCCAGGGCACG CTGGTTACGGTGTCTTCCGCTAGCACAAA GGGCCCTAGCGTGTTCCCTCTGGCCCCC AGCAGCAAGAGCACAAGCGGCGGAACAG CCGCCCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTA CTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTTGGA ACAGCGGAGCCCTGACAAGCGGCGTGCA CACTTTCCCTGCCGTGCTGCAGAGCAGC GGCCTGTACTCCCTGAGCAGCGTGGTCA CCGTGCCTAGCAGCAGCCTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGC CCAGCAACACCAAAGTGGACAAGAAGGT GGAGCCCAAGAGCTGTGATGGCGGAGGA GGGTCCGGAGGCGGAGGATCCGAGGTGC AGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGT GCAGCCTGGCGGATCTCTGAGACTGAGC TGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAC CTACGCCATGAACTGGGTGCGCCAGGCC CCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCC GGATCAGAAGCAAGTACAACAACTACGC CACCTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGC CGGTTCACCATCAGCCGGGACGACAGCA AGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAG CCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTAC	

[0908]

	TATTGTGTGCGGCACGGCAACTTCGGCA ACGCCTATGTGTCTTGGTTTGCCTACTGG GGCCAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCAA GCGCTAGTACCAAGGGCCCCAGCGTGTT CCCCCTGGCACCCAGCAGCAAGAGCACA TCTGGCGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTC TGGTGAAAGACTACTTCCCCGAGCCCGT GACCGTGTCTTGGAACTCTGGCGCCCTG ACCAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCCG TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACTCCCT GTCCTCCGTGGTCACCGTGCCCTCTAGCT CCCTGGGAACACAGACATATATCTGTAAT GTCAATCACAAGCCTTCCAACACCAAAGT CGATAAGAAAGTCGAGCCCAAGAGCTGC GACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC AGCACCTGAAGCTGCAGGGGGACCGTCA GTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGA CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC CAACAAAGCCCTCGGCGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC	

		CCCATGCCGGGATGAGCTGACCAAGAAC CAGGTCAGCCTGTGGTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGC AGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA	
[0909]	9D11 [VHCH 1]-CD3[VHCL-N100A] -Fc旋钮 _PGLA LA	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCTGA AGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTTAAA GTGAGCTGCAAAGCATCCGGATACACCTT CACTTCCTATTACATGCACTGGGTTCGTC AAGCCCCGGGCCAGGGTCTGGAATGGAT GGGCATCATTAACCCAAGCGGTGGCCCT ACCTCCTACGCGCAGAAATTCCAGGGTC GCGTCACGATGACCCGTGACACTAGCAC CTCTACCGTTTATATGGAGCTGTCCAGCC TGCGTTCTGAAGATACTGCAGTGTACTAC TGTGCACGCGGTGACTTCGCTTGGCTGG ACTATTGGGGTCAAGGCACCCTCGTAAC GGTTTCTTCTGCTAGCACAAAGGGCCCCA GCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAA GAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTG GGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGA GCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGC	269

[0910]

	GCCCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTC CAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTA CTCTCTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCTA GCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAAC ACCAAAGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCA AGAGCTGTGATGGCGGAGGAGGGTCCGG AGGCGGAGGATCCGAGGTGCAGCTGCTG GAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTG GCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGC CAGCGGCTTCACCTTCAGCACCTACGCCA TGAACTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAA AGGCCTGGAATGGGTGTCCCGGATCAGA AGCAAGTACAACAACTACGCCACCTACTA CGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACC ATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCC TGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGC CGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGTG CGGCACGGCAACTTCGGCGCCAGCTATG TGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGG CACCCTCGTGACCGTGTCAAGCGCTAGT GTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTATCTTTCC CCCATCCGATGAACAGCTGAAAAGCGGC ACCGCCTCCGTCGTGTGTCTGCTGAACAA TTTTTACCCTAGGGAAGCTAAAGTGCAGT GGAAAGTGGATAACGCACTGCAGTCCGG CAACTCCCAGGAATCTGTGACAGAACAG GACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTC	

[0911]

	CTCCACCCTGACACTGTCTAAGGCTGATT ATGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGA AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT GTGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGT CCTGCCCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTT CTGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCG AAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTC CCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATT GGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT CCAACAAAGCCCTCGGCGCCCCCATCGA GAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC CCCCATGCCGGGATGAGCTGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGTGGTGCCTGGTCAAA GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG	

[0912]

	TAAA	
9D11-Fc 孔	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCTGA AGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTTAAA GTGAGCTGCAAAGCATCCGGATACACCTT CACTTCCTATTACATGCACTGGGTTCGTC AAGCCCCGGGCCAGGGTCTGGAATGGAT GGGCATCATTAACCCAAGCGGTGGCCCT ACCTCCTACGCGCAGAAATTCCAGGGTC GCGTCACGATGACCCGTGACACTAGCAC CTCTACCGTTTATATGGAGCTGTCCAGCC TGCGTTCTGAAGATACTGCAGTGTACTAC TGTGCACGCGGTGACTTCGCTTGGCTGG ACTATTGGGGTCAAGGCACCCTCGTAAC GGTTTCTTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCT CCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAA GAGCACCAGCGGCGGCACAGCCGCTCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCG AGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGCGG AGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCC CCGCCGTGCTGCAGAGTTCTGGCCTGTAT AGCCTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCTT CTAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCA AGAGCTGCGACAAAACTCACACATGCCC ACCGTGCCCAGCACCTGAAGCTGCAGGG GGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAA ACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA	270

[0913]

	CCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGG ACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTG CAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCGGCGCC CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTGC ACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGA CCAAGAACCAGGTCAGCCTCTCGTGCGC AGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCG CCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT CGTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGT CTCCGGGTAAA	
9D11_LC [N95Q]	GATATTGTTATGACTCAATCTCCACTGTC TCTGCCGGTGACTCCAGGCGAACCGGCG AGCATTTCTTGCCGTTCCAGCCAGTCTCT GCTGCACTCCAACGGCTACAACTATCTCG ATTGGTACCTGCAAAAACCGGGTCAGAG CCCTCAGCTGCTGATCTACCTGGGCTCTA ACCGCGCTTCCGGTGTACCGGACCGTTTC	271

[0914]

	AGCGGCTCTGGATCCGGCACCGATTTCA CGTTGAAAATCAGCCGTGTTGAAGCAGA AGACGTGGGCGTTTATTACTGTATGCAGG CAAGCATTATGCAGCGGACTTTTGGTCAA GGCACCAAGGTCGAAATTAAACGTACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAC TGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACT TCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGG ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCG AAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCC CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG TGT	
CD3_VLCH1	CAGGCCGTCGTGACCCAGGAACCCAGCC TGACAGTGTCTCCTGGCGGCACCGTGAC CCTGACATGTGGCAGTTCTACAGGCGCC GTGACCACCAGCAACTACGCCAACTGGG TGCAGGAAAAGCCCGGCCAGGCCTTCAG AGGACTGATCGGCGGCACCAACAAGAGA GCCCCTGGCACCCCTGCCAGATTCAGCG GATCTCTGCTGGGAGGAAAGGCCGCCCT GACACTGTCTGGCGCCCAGCCAGAAGAT GAGGCCGAGTACTACTGCGCCCTGTGGT ACAGCAACCTGTGGGTGTTCGGCGGAGG	272

[0915]

	CACCAAGCTGACAGTGCTGAGCAGCGCT TCCACCAAAGGCCCTTCCGTGTTTCCTCT GGCTCCTAGCTCCAAGTCCACCTCTGGAG GCACCGCTGCTCTCGGATGCCTCGTGAA GGATTATTTTCCTGAGCCTGTGACAGTGT CCTGGAATAGCGGAGCACTGACCTCTGG AGTGCATACTTTCCCCGCTGTGCTGCAGT CCTCTGGACTGTACAGCCTGAGCAGCGT GGTGACAGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGC ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGTCTTGT	
9D11 [VHCH1]-CD3[VHCH1-S100aA]-Fc 旋钮_PGLALA	CAGGTGCAATTGGTTCAATCTGGTGCTGA AGTAAAAAAACCGGGCGCTTCCGTTAAA GTGAGCTGCAAAGCATCCGGATACACCTT CACTTCCTATTACATGCACTGGGTTCGTC AAGCCCCGGGCCAGGGTCTGGAATGGAT GGGCATCATTAACCCAAGCGGTGGCCCT ACCTCCTACGCGCAGAAATTCCAGGGTC GCGTCACGATGACCCGTGACACTAGCAC CTCTACCGTTTATATGGAGCTGTCCAGCC TGCGTTCTGAAGATACTGCAGTGTACTAC TGTGCACGCGGTGACTTCGCTTGGCTGG ACTATTGGGGTCAAGGCACCCTCGTAAC GGTTTCTTCTGCTAGCACAAAGGGCCCCA GCGTGTTCCCTCTGGCCCCTAGCAGCAA GAGCACATCTGGCGGAACAGCCGCCCTG GGCTGCCTCGTGAAGGACTACTTTCCCGA	273

[0916]

	GCCTGTGACCGTGTCCTGGAACTCTGGC GCCCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTC CAGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTA CTCTCTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCTA GCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTACAT CTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAAC ACCAAAGTGGACAAGAAGGTGGAGCCCA AGAGCTGTGATGGCGGAGGAGGGTCCGG AGGCGGAGGATCCGAGGTGCAGCTGCTG GAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTG GCGGATCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGC CAGCGGCTTCACCTTCAGCACCTACGCCA TGAACTGGGTGCGCCAGGCCCCTGGCAA AGGCCTGGAATGGGTGTCCCGGATCAGA AGCAAGTACAACAACTACGCCACCTACTA CGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACC ATCAGCCGGGACGACAGCAAGAACACCC TGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGC CGAGGACACCGCCGTGTACTATTGTGTG CGGCACGGCAACTTCGGCAACGCCTATG TGTCTTGGTTTGCCTACTGGGGCCAGGG CACCCTCGTGACCGTGTCAAGCGCTAGT GTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTATCTTTCC CCCATCCGATGAACAGCTGAAAAGCGGC ACCGCCTCCGTCGTGTGTCTGCTGAACAA TTTTTACCCTAGGGAAGCTAAAGTGCAGT GGAAAGTGGATAACGCACTGCAGTCCGG CAACTCCCAGGAATCTGTGACAGAACAG	

[0917]

	GACTCCAAGGACAGCACCTACTCCCTGTC CTCCACCCTGACACTGTCTAAGGCTGATT ATGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGA AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT GTGACAAGACCCACACCTGTCCCCCTTGT CCTGCCCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTT CTGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCCG AAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTC CCACGAGGACCCTGAAGTGAAGTTCAATT GGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAA CGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG TACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT CCAACAAAGCCCTCGGCGCCCCCATCGA GAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC CCCCATGCCGGGATGAGCTGACCAAGAA CCAGGTCAGCCTGTGGTGCCTGGTCAAA GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAG CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA	

[0918]

	CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG TAAA	

[0919] 9)额外的共同轻链蛋白质和核苷酸序列

[0920]

CH2527 (VL_7-46(13)/VH_3-23(12))		SEQ ID NO.
重链 “CH2527 (VH_3-23(12))”	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEW VSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTI SRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK	123
轻链 “CH2527 (VL_7-46(13))”	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSS TGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRG LIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKA	124

[0921]

	ALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNL WVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF PPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS	
VH “CH2527 (VH_3-23(12))”	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSTYAMNWVRQAPGKGLEW VSRIRSKYNNYATYYADSVKGRFTI SRDDSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGT LVTVSS	36
VH CDR H1 “CH2527 (VH_3-23(12))”	TYAMN	37
VH CDR H2 “CH2527 (VH_3-23(12))”	RIRSKYNNYATYYADSVKG	38
VH CDR H3 “CH2527 (VH_3-23(12))”	HGNFGNSYVSWFAY	39
VL “CH2527 (VL_7-46(13))”	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSS TGAVTTSNYANWVQEKPGQAFRG LIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKA ALTLSGAQPEDEAEYYCALWYSNL WVFGGGTKLTVL	125
VL CDR L1 “CH2527	GSSTGAVTTSNYAN	32

[0922]

(VL_7-46(13))”		
VL CDR L2 “CH2527 (VL_7-46(13))”	GTNKRAP	33
VL CDR L3 “CH2527 (VL_7-46(13))”	ALWYSNLWV	34

[0923] 10)DNA序列人源化的$CD3_{CH2527}$(CDR/VH/VL)

[0924]

CH2527 (VL_7-46(13)/VH_3-23(12))		SEQ ID NO.
重链 “CH2527 (VH_3-23(12))”	ATGGGATGGAGCTGTATCATC CTCTTCTTGGTAGCAACAGCTA CCGGTGTGCATTCCGAGGTGC AGCTGCTGGAATCTGGCGGCG GACTGGTGCAGCCTGGCGGAT CTCTGAGACTGAGCTGTGCCG CCAGCGGCTTCACCTTCAGCA CCTACGCCATGAACTGGGTGC GCCAGGCCCCTGGCAAAGGCC TGGAATGGGTGTCCCGGATCA GAAGCAAGTACAACAACTACG CCACCTACTACGCCGACAGCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCA GCCGGGACGACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCG CCGTGTACTATTGTGTGCGGC	126

[0925]

	ACGGCAACTTCGGCAACAGCT ATGTGTCTTGGTTTGCCTACTG GGGCCAGGGCACCCTCGTGAC CGTGTCATCTGCTAGCACCAA GGGCCCATCGGTCTTCCCCCT GGCACCCTCCTCCAAGAGCAC CTCTGGGGGCACAGCGGCCCT GGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGT GTCGTGGAACTCAGGCGCCCT GACCAGCGGCGTGCACACCTT CCCGGCTGTCCTACAGTCCTC AGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAA GCCCAGCAACACCAAGGTGGA CAAGAAAGTTGAGCCCAAATC TTGTGACAAAACTCACACATGC CCACCGTGCCCAGCACCTGAA CTCCTGGGGGGACCGTCAGTC TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA AGGACACCCTCATGATCTCCC GGACCCCTGAGGTCACATGCG TGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGG AGGTGCATAATGCCAAGACAA	

[0926]

	AGCCGCGGGAGGAGCAGTACA ACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCCTCACCGTCCTGCACC AGGACTGGCTGAATGGCAAGG AGTACAAGTGCAAGGTCTCCA ACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAG CCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC CACAGGTGTACACCCTGCCCC CATCCCGGGATGAGCTGACCA AGAACCAGGTCAGCCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACTACAAGACCACGC CTCCCGTGCTGGACTCCGACG GCTCCTTCTTCCTCTACAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTT CTCATGCTCCGTGATGCATGA GGCTCTGCACAACCACTACAC GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC TCCGGGTAAATGA	
轻链 “CH2527 (VL_7-46(13))”	ATGGGATGGAGCTGTATCATC CTCTTCTTGGTAGCAACAGCTA CCGGTGTGCATTCTCAGGCCG TCGTGACCCAGGAACCCAGCC TGACAGTGTCTCCTGGCGGCA	127

[0927]

	CCGTGACCCTGACATGTGGCA GTTCTACAGGCGCCGTGACCA CCAGCAACTACGCCAACTGGG TGCAGGAAAAGCCCGGCCAGG CCTTCAGAGGACTGATCGGCG GCACCAACAAGAGAGCCCCTG GCACCCCTGCCAGATTCAGCG GATCTCTGCTGGGAGGAAAGG CCGCCCTGACACTGTCTGGCG CCCAGCCAGAAGATGAGGCCG AGTACTACTGCGCCCTGTGGT ACAGCAACCTGTGGGTGTTCG GCGGAGGCACCAAGCTGACAG TCCTAGGTCAACCCAAGGCTG CCCCCAGCGTGACCCTGTTCC CCCCCAGCAGCGAGGAACTGC AGGCCAACAAGGCCACCCTGG TCTGCCTGATCAGCGACTTCTA CCCAGGCGCCGTGACCGTGGC CTGGAAGGCCGACAGCAGCCC CGTGAAGGCCGGCGTGGAGAC CACCACCCCCAGCAAGCAGAG CAACAACAAGTACGCCGCCAG CAGCTACCTGAGCCTGACCCC CGAGCAGTGGAAGAGCCACAG GTCCTACAGCTGCCAGGTGAC CCACGAGGGCAGCACCGTGGA GAAAACCGTGGCCCCCACCGA	

[0928]

	GTGCAGCTGA	
VH “CH2527 (VH_3-23(12))”	ATGGGATGGAGCTGTATCATC CTCTTCTTGGTAGCAACAGCTA CCGGTGTGCATTCCGAGGTGC AGCTGCTGGAATCTGGCGGCG GACTGGTGCAGCCTGGCGGAT CTCTGAGACTGAGCTGTGCCG CCAGCGGCTTCACCTTCAGCA CCTACGCCATGAACTGGGTGC GCCAGGCCCCTGGCAAAGGCC TGGAATGGGTGTCCCGGATCA GAAGCAAGTACAACAACTACG CCACCTACTACGCCGACAGCG TGAAGGGCCGGTTCACCATCA GCCGGGACGACAGCAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAACA GCCTGCGGGCCGAGGACACCG CCGTGTACTATTGTGTGCGGC ACGGCAACTTCGGCAACAGCT ATGTGTCTTGGTTTGCCTACTG GGGCCAGGGCACCCTCGTGAC CGTGTCATCT	128
VH CDR H1 “CH2527 (VH_3-23(12))”	ACCTACGCCATGAAC	129
VH CDR H2 “CH2527 (VH_3-23(12))”	CGGATCAGAAGCAAGTACAAC AACTACGCCACCTACTACGCC GACAGCGTGAAGGGC	130

[0929]

VH CDR H3 “CH2527 (VH_3-23(12))”	CACGGCAACTTCGGCAACAGC TATGTGTCTTGGTTTGCCTAC	131
VL “CH2527 (VL_7-46(13))”	ATGGGATGGAGCTGTATCATC CTCTTCTTGGTAGCAACAGCTA CCGGTGTGCATTCTCAGGCCG TCGTGACCCAGGAACCCAGCC TGACAGTGTCTCCTGGCGGCA CCGTGACCCTGACATGTGGCA GTTCTACAGGCGCCGTGACCA CCAGCAACTACGCCAACTGGG TGCAGGAAAAGCCCGGCCAGG CCTTCAGAGGACTGATCGGCG GCACCAACAAGAGAGCCCCTG GCACCCCTGCCAGATTCAGCG GATCTCTGCTGGGAGGAAAGG CCGCCCTGACACTGTCTGGCG CCCAGCCAGAAGATGAGGCCG AGTACTACTGCGCCCTGTGGT ACAGCAACCTGTGGGTGTTCG GCGGAGGCACCAAGCTGACAG TCCTA	132
VL CDR L1 “CH2527 (VL_7-46(13))”	GGCAGTTCTACAGGCGCCGTG ACCACCAGCAACTACGCCAAC	133
VL CDR L2 “CH2527 (VL_7-46(13))”	GGCACCAACAAGAGAGCCCCT	134

[0930]

VL CDR L3 “CH2527 (VL_7-46(13))”	GCCCTGTGGTACAGCAACCTG TGGGTG	135

[0931] 虽然为了清楚理解的目的，通过说明和实施例的方式对前述发明进行了详细描述，但是说明和实施例不应被解释为限制本发明的范围。本文引用的所有专利和科学文献的公开内容通过引用明确地完整并入本文。

序列表

<110> 豪夫迈·罗氏有限公司

<120> 共同轻链和使用方法

<130> 32398

<140>
<141>

<150> EP 14194097.3
<151> 2014-11-20

<160> 273

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 1
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

[0001]

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

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 Asn Tyr Tyr Ala Gly Val Thr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 2
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

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 Asn Tyr Tyr Thr Gly Gly Ser Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120

<210> 3
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

[0002]

<400> 3
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

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 Asn Tyr Tyr Leu Phe Ser Thr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 4
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

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 Asn Tyr Tyr Ile Gly Ile Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

[0003]

<210> 5
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 5
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

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 Asn Tyr Tyr Val Gly Val Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 6
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

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

[0004]

Ala Arg Asn Phe Thr Val Leu Arg Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 7
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 7
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

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 Asn Tyr Tyr Ile Gly Val Val Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述: 合成的肽"

<400> 8
Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 9
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述: 合成的肽"

[0005]

<400> 9
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述: 合成的肽"

<400> 10
Asn Tyr Tyr Ile Gly Val Val Thr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 11
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述: 合成的多肽"

<400> 11
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

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 Gly Glu Trp Arg Arg Tyr Thr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

[0006]
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 12
Gly Glu Trp Arg Arg Tyr Thr Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 13
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 13
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

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 Gly Gly Trp Ile Arg Trp Glu His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 14
Gly Gly Trp Ile Arg Trp Glu His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 15
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

[0007]

<400> 15
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 Asn Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Pro Trp Glu Trp Ser Trp Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 16
Asn Ala Trp Met Ser
1 5

<210> 17
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 17
Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

[0008]

<400> 18
Pro Trp Glu Trp Ser Trp Tyr Asp Tyr
1 5

<210> 19
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 19
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 Asn Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Pro Trp Glu Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 20
Pro Trp Glu Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 21
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 21
[0009] 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 Asn Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Pro Trp Glu Trp Ala Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 22
Pro Trp Glu Trp Ala Trp Phe Asp Tyr
1 5

<210> 23
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 23
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 Asn Ala
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

[0010]

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Pro Trp Glu Trp Ala Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 24
Pro Trp Glu Trp Ala Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 25
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 25
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

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 Thr Gly Trp Ser Arg Trp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

[0011]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 26
Thr Gly Trp Ser Arg Trp Gly Tyr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 27
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 27
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

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 Gly Glu Trp Ile Arg Tyr Tyr His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 28
Gly Glu Trp Ile Arg Tyr Tyr His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 29
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

[0012]

<400> 29
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

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 Val Gly Trp Tyr Arg Trp Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 30
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 30
Val Gly Trp Tyr Arg Trp Gly Tyr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 31
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 31
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

[0013]

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 32
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 32
Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 33
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 33
Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
1 5

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 34
Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
1 5

<210> 35
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 35
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

[0014]

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser 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 Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr 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> 36
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 36
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 Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

[0015]

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 37
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 37
Thr Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 38
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 38
Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 39
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 39
His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 40
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

[0016]

<400> 40
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 Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys
225

<210> 41
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(50)
<223> /注释="该序列可以包括1-10个'Gly Gly Gly Gly Ser'重复单元，其中一些位置可以不存在"

[0017]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="取代和优选实施方案的详述见提及的说明书"

<400> 41
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser
50

<210> 42
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(50)
<223> /注释="该序列可以包括1-10个'Ser Gly Gly Gly Gly重复单元，其中一些位置可以不存在"
<220>

<221> 来源
<223> /注释=“取代和优选实施方案的详述见提及的说明书”
<400> 42
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
35 40 45

Gly Gly
50

<210> 43
<211> 54
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(54)
<223> /注释="该区域可以包括1-10个 'Ser Gly Gly Gly Gly'重复单元，其中一些位置可以不存在”
<220>
<221> 来源
<223> /注释=“取代和优选实施方案的详述见提及的说明书”
[0018] <400> 43
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly
50

<210> 44
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
肽"

<400> 44
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列描述：合成的
5xHis tag"

<400> 45
His His His His His
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
肽"

<400> 46
Met Gln Ala Ser Ile Met Asn Arg Thr
1 5

<210> 47
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
6xHis标签"

<400> 47
His His His His His His
1 5

[0019]

<210> 48
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
引物"

<400> 48
aagcttggat ccatgttgca gatggctggg cagtgctcc 39

<210> 49
<211> 49
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
引物"

<400> 49
gaattcgcgg ccgctcatcc tttcactgaa ttggtcacac ttgcattac 49

<210> 50
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
引物"

<400> 50
acgttagatc tccactcagt cctgcatctt gttccagtta ac 42

<210> 51
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
引物"

<400> 51
aacgttgcgg ccgctagttt cacaaacccc agg 33

<210> 52
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
引物"

<400> 52
gaattcaagc ttgccaccat gttgcagatg gctgggcagt gctcc 45

<210> 53
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工序列

[0020]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
引物"

<400> 53
gaattctcta gattacctag cagaaattga tttctctatc tccgtagc 48

<210> 54
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 54
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 Asn Ser
20 25 30

Gly Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly His Ile Arg Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Ser Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 55
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 55
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 Ser Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Thr Ile Arg Gln Lys Thr Tyr Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

[0021]

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Leu Phe Gly Tyr Trp Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 56
<211> 207
<212> PRT
<213> 人

<400> 56
Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr
20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
35 40 45

Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys
50 55 60

```
Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp
65                  70                  75                  80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr
                85                  90                  95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu
            100                 105                 110

Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met
        115                 120                 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu
    130                 135                 140

Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys
145                 150                 155                 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn
                165                 170                 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
            180                 185                 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
        195                 200                 205
```

[0022]

<210> 57
<211> 426
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 57
atgagctttt ttttcctgag ctttcatatt agcaacctgc agtttaatag cagcctggaa 60

gatccgagca ccgattatta tcaagaactg cagcgtgata tcagcgaaat gtttctgcag 120

atctataaac agggtggttt tctgggtctg agcaacatca aatttcgtcc gggtggtggc 180

ggtggttcag ttgttgtgca gctgaccctg gcatttcgtg aaggcaccat taatgttcat 240

gatgtggaaa cccagtttaa ccagtataaa accgaagcag caagccgtta taatctgacc 300

attagtgatg ttagcgtttc cgatgttccg tttccgttta gcgcacagag tgtcgacggt 360

ctgaatgata tttttgaagc ccagaaaatc gaatggcatg aactcgagca ccaccaccac 420

caccac 426

<210> 58
<211> 142
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 58
Met Ser Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu Gln Phe Asn
1 5 10 15

Ser Ser Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp Tyr Tyr Gln Glu Leu Gln Arg
20 25 30

Asp Ile Ser Glu Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu
35 40 45

Gly Leu Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Val
50 55 60

Val Val Gln Leu Thr Leu Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ile Asn Val His
65 70 75 80

Asp Val Glu Thr Gln Phe Asn Gln Tyr Lys Thr Glu Ala Ala Ser Arg
85 90 95

Tyr Asn Leu Thr Ile Ser Asp Val Ser Val Ser Asp Val Pro Phe Pro
100 105 110

Phe Ser Ala Gln Ser Val Asp Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln
115 120 125

Lys Ile Glu Trp His Glu Leu Glu His His His His His His
130 135 140

[0023]

<210> 59
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 59
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagttgaa 300

tggtctactc tgctgtactt cgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcgagt 360

<210> 60
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 60
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

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 Val Glu Trp Ser Thr Leu Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 61
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

[0024]

<400> 61
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttcgg gtttatgcaa tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt atttctgaaa ctggttctta cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgttacccg 300

tacggtttcg actactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcgagt 348

<210> 62
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 62
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 Arg Val 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 Ser Glu Thr Gly Ser Tyr 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 Arg Tyr Pro Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 63
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 63
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

[0025] ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatactct 300

taccgttacg ttctggcttt cgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcgagt 360

<210> 64
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 64
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

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 Tyr Ser Tyr Arg Tyr Val Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 65
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 65
caggccgtcg tgacccagga acccagcctg acagtgtctc ctggcggcac cgtgaccctg 60

acatgtggca gttctacagg cgccgtgacc accagcaact acgccaactg ggtgcaggaa 120

aagcccggcc aggccttcag aggactgatc ggcggcacca acaagagagc ccctggcacc 180

cctgccagat tcagcggatc tctgctggga ggaaaggccg ccctgacact gtctggcgcc 240

cagccagaag atgaggccga gtactactgc gccctgtggt acagcaacct gtgggtgttc 300

ggcggaggca ccaagctgac agtccta 327

<210> 66
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

[0026]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 66
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 67
<211> 648
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 67
caggccgtcg tgacccagga acccagcctg acagtgtctc ctggcggcac cgtgaccctg 60

acatgtggca gttctacagg cgccgtgacc accagcaact acgccaactg ggtgcaggaa 120

aagcccggcc aggccttcag aggactgatc ggcggcacca acaagagagc ccctggcacc 180

cctgccagat tcagcggatc tctgctggga ggaaaggccg ccctgacact gtctggcgcc 240

cagccagaag atgaggccga gtactactgc gccctgtggt acagcaacct gtgggtgttc 300

ggcggaggca ccaagctgac agtgctgcgt acgcaaccca aggctgcccc cagcgtgacc 360

ctgttccccc ccagcagcga ggaactgcag gccaacaagg ccaccctggt ctgcctgatc 420

agcgacttct acccaggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgacagcag ccccgtgaag 480

gccggcgtgg agaccaccac ccccagcaag cagagcaaca acaagtacgc cgccagcagc 540

tacctgagcc tgacccccga gcagtggaag agccacaggt cctacagctg ccaggtgacc 600

cacgagggca gcaccgtgga gaaaaccgtg gcccccaccg agtgctcc 648

<210> 68
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0027] <221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 68
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg Thr Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser 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 Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr 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> 69
<211> 2067
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 69

[0028]

gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagttgaa 300

tggtctactc tgctgtactt cgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcgagt 360

gctagcacaa agggccctag cgtgttccct ctggccccca gcagcaagag cacaagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcccgt gacagtgtct 480

tggaacagcg gagccctgac aagcggcgtg cacactttcc ctgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtact ccctgagcag cgtggtcacc gtgcctagca gcagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaaag tggacaagaa ggtggagccc 660

aagagctgtg atggcggagg agggtccgga ggcggaggat ccgaggtgca gctgctggaa 720

tctggcggcg gactggtgca gcctggcgga tctctgagac tgagctgtgc cgccagcggc 780

ttcaccttca gcacctacgc catgaactgg gtgcgccagg cccctggcaa aggcctggaa 840

tgggtgtccc ggatcagaag caagtacaac aactacgcca cctactacgc cgacagcgtg 900

aagggccggt tcaccatcag ccgggacgac agcaagaaca ccctgtacct gcagatgaac 960

agcctgcggg ccgaggacac cgccgtgtac tattgtgtgc ggcacggcaa cttcggcaac 1020

agctatgtgt cttggtttgc ctactggggc cagggcaccc tcgtgaccgt gtcaagcgct 1080

agtaccaagg gccccagcgt gttccccctg gcacccagca gcaagagcac atctggcgga 1140

acagccgctc tgggctgtct ggtgaaagac tacttccccg agcccgtgac cgtgtcttgg 1200

aactctggcg ccctgaccag cggcgtgcac acctttccag ccgtgctgca gagcagcggc 1260

ctgtactccc tgtcctccgt ggtcaccgtg ccctctagct ccctgggaac acagacatat 1320

atctgtaatg tcaatcacaa gccttccaac accaaagtcg ataagaaagt cgagcccaag 1380

agctgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaagctgc aggggaccg 1440

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 1500

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1560

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1620

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1680

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ggcgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1740

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatgccg ggatgagctg 1800

accaagaacc aggtcagcct gtggtgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1860

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1920

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1980

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 2040

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 2067

<210> 70
<211> 689
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

[0029] <400> 70

```
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

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 Val Glu Trp Ser Thr Leu Leu Tyr Phe 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
245 250 255

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg
260 265 270

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Arg Ile Arg Ser Lys
275 280 285

Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
290 295 300

[0030]

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
305 310 315 320

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly
325 330 335

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
340 345 350

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
355 360 365

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
370 375 380

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
385 390 395 400

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
405 410 415

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
420 425 430

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
435 440 445

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

450 455 460

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
465 470 475 480

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
485 490 495

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
500 505 510

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
515 520 525

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
530 535 540

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
545 550 555 560

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys
565 570 575

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
580 585 590

Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
595 600 605

[0031]

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
610 615 620

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
625 630 635 640

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
645 650 655

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
660 665 670

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
675 680 685

Lys

<210> 71
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 71
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagttgaa 300

tggtctactc tgctgtactt cgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcgagt 360

gctagcacca agggcccctc cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggcacagccg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaacagcg gagccctgac ctccggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagttct 540

ggcctgtata gcctgagcag cgtggtcacc gtgccttcta gcagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc 660

aagagctgcg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc tgcaggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcggcgccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtcag cctctcgtgc gcagtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

[0032] gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctcgtg agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 72
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 72
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

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 Val Glu Trp Ser Thr Leu Leu Tyr Phe 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

[0033] Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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

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 Gly 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 Asp Glu Leu 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

Gly Lys
450

<210> 73
<211> 2067
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

[0034]

<400> 73
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatactct 300

taccgttacg ttctggcttt cgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcgagt 360

gctagcacaa agggccctag cgtgttccct ctggccccca gcagcaagag cacaagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcccgt gacagtgtct 480

tggaacagcg gagccctgac aagcggcgtg cacactttcc ctgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtact ccctgagcag cgtggtcacc gtgcctagca gcagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaaag tggacaagaa ggtggagccc 660

aagagctgtg atggcggagg agggtccgga ggcggaggat ccgaggtgca gctgctggaa 720

tctggcggcg gactggtgca gcctggcgga tctctgagac tgagctgtgc cgccagcggc 780

ttcaccttca gcacctacgc catgaactgg gtgcgccagg cccctggcaa aggcctggaa 840

tgggtgtccc ggatcagaag caagtacaac aactacgcca cctactacgc cgacagcgtg 900

aagggccggt tcaccatcag ccgggacgac agcaagaaca ccctgtacct gcagatgaac 960

agcctgcggg ccgaggacac cgccgtgtac tattgtgtgc ggcacggcaa cttcggcaac 1020

agctatgtgt cttggtttgc ctactggggc cagggcaccc tcgtgaccgt gtcaagcgct 1080

agtaccaagg gccccagcgt gttccccctg gcacccagca gcaagagcac atctggcgga 1140

acagccgctc tgggctgtct ggtgaaagac tacttccccg agcccgtgac cgtgtcttgg 1200

aactctggcg ccctgaccag cggcgtgcac acctttccag ccgtgctgca gagcagcggc 1260

ctgtactccc tgtcctccgt ggtcaccgtg ccctctagct ccctgggaac acagacatat 1320

atctgtaatg tcaatcacaa gccttccaac accaaagtcg ataagaaagt cgagcccaag 1380

agctgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaagctgc agggggaccg 1440

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 1500

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1560

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1620

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1680

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ggcgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1740

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatgccg ggatgagctg 1800

accaagaacc aggtcagcct gtggtgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1860

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1920

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1980

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 2040

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 2067

<210> 74
<211> 689
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 74

[0035]

```
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

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 Tyr Ser Tyr Arg Tyr Val Leu Ala Phe 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu
225 230 235 240

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
245 250 255

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg
260 265 270

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Arg Ile Arg Ser Lys
275 280 285

Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
290 295 300

[0036]

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
305 310 315 320

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly
325 330 335

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
340 345 350

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
355 360 365

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
370 375 380

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
385 390 395 400

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
405 410 415

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
420 425 430

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
435 440 445

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
450 455 460

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
465 470 475 480

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
485 490 495

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
500 505 510

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
515 520 525

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
530 535 540

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
545 550 555 560

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys
565 570 575

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
580 585 590

Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
595 600 605

[0037] Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
610 615 620

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
625 630 635 640

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
645 650 655

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
660 665 670

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
675 680 685

Lys

<210> 75
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 75
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatactct 300

taccgttacg ttctggcttt cgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcgagt 360

gctagcacca agggcccctc cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggcacagccg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaacagcg gagccctgac ctccggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagttct 540

ggcctgtata gcctgagcag cgtggtcacc gtgccttcta gcagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc 660

aagagctgcg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc tgcaggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcggcgccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtcag cctctcgtgc gcagtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctcgtg agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

[0038] cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 76
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 76

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

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 Tyr Ser Tyr Arg Tyr Val Leu Ala Phe 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

[0039]

```
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

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 Gly 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 Asp Glu Leu 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

Gly Lys
450

<210> 77
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 77
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 Met Phe Ser Ser Phe
20 25 30

[0040] Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Val Gly Gln Gly Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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 Val Ser Tyr Pro Pro Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 78
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 Asn Ser
20 25 30

Gly Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly His Ile Arg Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Ser Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 79
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

[0041]

<400> 79
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 Ser Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Thr Ile Arg Gln Lys Thr Tyr Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Leu Phe Gly Tyr Trp Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 80
Gly Tyr Met Phe Ser Ser Phe Gly Met Ser
1 5 10

<210> 81
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 81
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser Gly Met Ile
1 5 10

<210> 82
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 82
Gly Phe Ser Phe Ser Asn Ser Trp Met Asn
1 5 10

[0042]

<210> 83
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 83
Trp Ile Tyr Pro Val Gly Gln Gly Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 84
<211> 103
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 84
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
100

<210> 85
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 85
His Ile Arg Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
1 5 10 15

Val Lys Gly

[0043]

<210> 86
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 86
Thr Ile Arg Gln Lys Thr Tyr Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 87
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 87
Val Ser Tyr Pro Pro Ser His Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 88

<210> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 88
Gly Gly Ser Gly Ser Phe Asp Tyr
1 5

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 89
Gly Gly Leu Phe Gly Tyr Trp Asp Tyr
1 5

<210> 90
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

[0044]

<400> 90
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 91
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的

多肽"

<400> 91
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 92
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

[0045]
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 92
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 93
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 93
Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 94
Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
1 5

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 95
Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
1 5

[0046]

<210> 96
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 96
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 Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 97
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<220>
<221> modified_base
<222> (603)..(603)
<223> a, c, t, g,未知的或其他的

<400> 97
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatacca acgaacatta ttatacgttc 300

ggccagggga ccaaagtgga aatcaaacgt acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 360

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420

[0047] ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 480

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600

canggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgt 648

<210> 98
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
肽"

<400> 98
Thr Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 99
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
肽"

<400> 99
Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 100
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 100
His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 101
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 101
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

[0048]

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser 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 Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr 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> 102
<211> 688
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 102
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 Met Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Val Gly Gln Gly Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

[0049]
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 Val Ser Tyr Pro Pro Ser His 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
355 360 365

[0050] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
370 375 380

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
385 390 395 400

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
405 410 415

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
420 425 430

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
435 440 445

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
450 455 460

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
465 470 475 480

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
485 490 495

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
500 505 510

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
515 520 525

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
530 535 540

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
545 550 555 560

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr
565 570 575

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
580 585 590

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
595 600 605

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
610 615 620

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
625 630 635 640

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
645 650 655

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
660 665 670

[0051] Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
675 680 685

<210> 103
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 103
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 Met Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Val Gly Gln Gly Thr Trp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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 Val Ser Tyr Pro Pro Ser His 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
```

[0052]

```
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 Gly Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
        355                 360                 365

Cys Ala 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 Val 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> 104
<211> 642
<212> DNA
<213> 人

<400> 104
caaggcttga ggtatgaaat aatctgtctc aatgaatatg caaataacct tagatctact 60

gaggtaaata tggatacatc tgggccctga aagcatcatc caacaaccac atcccttctc 120

tacagaagcc tctgagagga aagttcttca ccatggactg gacctggagg gtcttctgct 180

tgctggctgt agctccaggt aaagggccaa ctggttccag ggctgaggaa gggatttttt 240

ccagtttaga ggactgtcat tctctactgt gtcctctccg caggtgctca ctcccaggtg 300

cagctggtgc agtctggggc tgaggtgaag aagcctgggg cctcagtgaa ggtttcctgc 360

aaggcatctg gatacacctt caccagctac tatatgcact gggtgcgaca ggcccctgga 420

caagggcttg agtggatggg aataatcaac cctagtggtg gtagcacaag ctacgcacag 480

[0053] aagttccagg gcagagtcac catgaccagg gacacgtcca cgagcacagt ctacatggag 540

ctgagcagcc tgagatctga ggacacggcc gtgtattact gtgcgagaga cacagtgtga 600

gaaaccacat cctcagagtg tcagaaaccc tgagggagga gt 642

<210> 105
<211> 869
<212> DNA
<213> 人

<400> 105
gcaggattta gggcttggtc tctcagcatc ccacacttgt acagctgatg tggcatctgt 60

gttttctttc tcatcctaga tcaggctttg agctgtgaaa taccctgcct catgcatatg 120

caaataacct gaggtcttct gagataaata tagatatatt ggtgccctga gagcatcaca 180

taacaaccac attcctcctc tgaagaagcc cctgggagca cagctcatca ccatggactg 240

gacctggagg ttcctctttg tggtggcagc agctacaggt aaggggcttc ctagtcctaa 300

ggctgaggaa gggatcctgg tttagttaaa gaggatttta ttcacccctg tgtcctctcc 360

acaggtgtcc agtcccaggt gcagctggtg cagtctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg 420

tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct ggaggcacct tcagcagcta tgctatcagc 480

tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt gagtggatgg gagggatcat ccctatcttt 540

ggtacagcaa actacgcaca gaagttccag ggcagagtca cgattaccgc ggacaaatcc 600

acgagcacag cctacatgga gctgagcagc ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac 660

tgtgcgagag acacagtgtg aaaacccaca tcctgagagt gtcagaaacc ctgagggaga 720

aggcagctgt gccgggctga ggagatgaca ggggttatta ggtttaaggc tgtttacaaa 780

atgggttata tatttgagaa aaaaagaaca gtagaaacaa gtacatactc taattttaag 840

ataaatattc cattcaagag tcgtaatat 869

<210> 106
<211> 502
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> modified_base
<222> (128)..(128)
<223> a, c, t, g,未知的或其他的

<400> 106
catggagttt gggctgagct ggattttcct tgctgctatt ttaaaaggtg atttatggag 60

aactagagag attaagtgtg agtggacgtg agtgagagaa acagtggata tgtgtggcag 120

tttctganct tagtgtctct gtgtttgcag gtgtccagtg tgaggtgcag ctggtggagt 180

ctgggggagg cttggtaaag cctgggggt cccttagact ctcctgtgca gcctctggat 240

tcactttcag taacgcctgg atgagctggg tccgccaggc tccagggaag gggctggagt 300

gggttggccg tattaaaagc aaaactgatg gtgggacaac agactacgct gcacccgtga 360

aaggcagatt caccatctca agagatgatt caaaaaacac gctgtatctg caaatgaaca 420

gcctgaaaac cgaggacaca gccgtgtatt actgtaccac agacacagtg aggggaggtc 480

agtgtgagcc cggacacaaa cc 502

[0054]

<210> 107
<211> 514
<212> DNA
<213> 人

<400> 107
gaactcacca tggagtttgg gctgagctgg ctttttcttg tggctaaaat aaaaggtaat 60

tcatggagaa atagaaaaat tgagtgtgaa tggataagag tgagagaaac agtggatacg 120

tgtggcagtt tctgaccagg gtttcttttt gtttgcaggt gtccagtgtg aggtgcagct 180

gttggagtct gggggaggct tggtacagcc tgggggtcc ctgagactct cctgtgcagc 240

ctctggattc acctttagca gctatgccat gagctgggtc cgccaggctc cagggaaggg 300

gctggagtgg gtctcagcta ttagtggtag tggtggtagc acatactacg cagactccgt 360

gaagggccgg ttcaccatct ccagagacaa ttccaagaac acgctgtatc tgcaaatgaa 420

cagcctgaga gccgaggaca cggccgtata ttactgtgcg aaagacacag tgaggggaag 480

tcattgtgag cccagacaca aacctccctg cagg 514

<210> 108
<211> 200000
<212> DNA
<213> 人

<400> 108
tgttcttgcc tcttcccctg gggtagagtc ctcctgtttt ccccagttgt tccctcccac 60

agctctcaca atctctgttg gtgtccccat cttccagatc tgctgccatg acctgcagat 120

taaggctctg attccataag aaactgaggg gagctgcttc tcaatagatc tttgatgggg 180

acctctgttc ccatatcagt tcatgagggg ctgctccagt gccctaggat gctgattttc 240

[0055]

atggcttgct cctgcagggt aatatctgag tttcatagtg ggaatcagag agttgggtct 300

ggatgcattt cagaagtgtg ggctctcatt ctctcccaga cagtcacttt gggaaggata 360

gattcttgtg actgtaaagg ttcttcaaga gaatagcaca actcttcagt atgttgtccc 420

ttagaatttc tcactacaac acgcttaaca cactcgactt caagcaatgc aatgtgtatt 480

tgtgctccat cttgtaatgg cctacgttga atacgacaga ctgtgcctca ggtaatttca 540

tatcttgact ttattactct gtacaagaac ttgcctctcc ctagatttca attttttttg 600

ttttaaacct tcagttatct gaagcattta ataaaatttg cgaacttcca tcttttctgt 660

ttatctgtta ttgctgatgt tattgtttta aaaataaata tatatttctc attcatgtac 720

atttttaagc tgagcagcat atttttaagt aaaacctgga ataataaaag aatccaaaca 780

tttttcagct gccccaaaaa aaccaaatta tggtaaatgt gttcactgga acactactca 840

tcacttataa taaatatatt tctggtacac agagcaacaa agaaaaatat ctaagtgttt 900

atgctgagta aaatacgcca gacaaataag aatatgtacc atattactcc atttatgcaa 960

tttcttttaa gtgaaaaaga atctaaagca atatccagaa gatcagtagt tacctggaaa 1020

aagggtagac caaaggaagg ggaaaggagg aaacttacag aagaacaaga gaaaatgttg 1080

aggggagttc acttgtccag cttggaaatg atgggttaca tcatgttgat caattgcaca 1140

ctttaaatat gtgaagtcta ttatctgcca attaacactc gcaaaattta ttgcaagcag 1200

acaaatgaaa aattagacag agagaggatg gtataaagat agaaaatata tattaaatgt 1260

cagaaatgtc tgagaattta actcctgacc ctagttccgt ccttattttt aggtgaatgg 1320

tagcgtgcac caaaatcaca cacattctca gtacaggaag tgggttccac aaagcacacg 1380

aggtatgtcc aattcttacc aagatttggt tcagggagta acagtgatga ggaatcacag 1440

gcccagatac cggggctcac tcatctcaga catgacctcg tggacacaca cttagcccct 1500

cctccatgtg taggttgact tccacatatg taaatggaga aaccattgac tcctacagaa 1560

cataatttac agaaatatac aaaagataaa atagtgcaaa tacttatcac aacaaaattt 1620

cctaataaga cagtgtattt tccaaatacc gtaattgtca cccaactcct gtggggccgt 1680

gtcattttat ctggggtctg ccgtctcctc aggattccca ccccagagct ctctatgtag 1740

taggagacaa gcaaataggg ccctccctct gctgctgaaa atcagccaaa tcctgaccct 1800

gcagctctgg gagaggagcc cccgccccgg gattcccagc tgtctccact tggtcatgaa 1860

cactgaacac agaagacaca ccatggagtc tgggctgagc tggattttcc ttgttgcagt 1920

tttaaaaggt gatttatgga gaatgagaca cactgagtgt gactggacat aagtgagaga 1980

aacagtggat ttgtgtggca gtttctgacc agggtgtctc cgtgtttgca ggtgtccagt 2040

gtgaggtgca gctggtggag tctgggggag gcttagtaaa gactggaggg gtctctgaga 2100

ctctcctgtg cagcctctgg attcaccttc agtagctctg ctatgcactg ggtccaccag 2160

gctccaggaa agggtttgga gtgggtctca gttattagta caagtggtga taccgtactc 2220

tacacagact ctgtgaaggg ctgattcacc atctctagag acaatgccca gaattcactg 2280

tatctgcaaa tgaacagcct gagagccgac gacatggctg tgtattactg tgtgaaagac 2340

gcagtgagaa gtcagtgtga gcccagacac aaacctcctg cagggtacct gggacaacca 2400

gggaaagcct gggacactgt atactgggct gtccccaggg gcaagtccag gtggtataag 2460

gctgggtttc ctgtcatggt ctagggttgc cttgttagca aattacccca gggaccatct 2520

ctagatttcc aattctgtaa taacatttga tgtcgtctct gactgcacaa tgtcccctca 2580

actttgtatc ttttttttttt ttgtaacagg aggacacatc ctcaccctgc agaagcctga 2640

gtgtcacttt gggggcagaa atgacctgcc ttgatcacat tgatcactgt cctgaggaaa 2700

ataccccaca ggggaccccg atgactccag caaaggctct gcctcaaaac cattgaagag 2760

tccttccttt cattagaatt gaccacagca cctgggcttc agcacaagcc ataccacaga 2820

cgtcacaaag cagcagcttg acacctgatc caggtgcatt ttctcacctt tagaagctga 2880

gagaggggtg tactctcaag gtcaacacac tctttgtggg tttttacaca gaaaacctgg 2940

ttttacttta tttcatttga agataaatga acaaatgtgc atctataaat gattgtaatt 3000

ttcacattta ttccaattcc aatatttctg aattctgcat aatgtcctgg cacaaggttg 3060

tgttttctat aggtattttt caacagacca agaaaatgca ttttccaatt tccctgtttt 3120

tcctccatgt gcagagacct tgagtagagc acgtctgact gtgtttgtct gttttcacgc 3180

tgctgatgaa gacataccag agacgaggaa acttacaaca gaaagagttt tattggactt 3240

acagttccac gtggctggaa aggcctcaca atcatggtgg aaggtgaaag gcacatctga 3300

catggcggca gacaagagaa gagagcttgt gctgggtctc ccctttttaa aaccatcaga 3360

tctcatgaga ctcattcact attaagagaa cagtgcagga gagacacaac acccataact 3420

cagtcacctc ccactggtcc ctcccacaac attgagaatt atgggagtta cacataaaaa 3480

tgagatttga gtgaggacac atccgaccca tatcattcca ccgcaggttc cctcccaaat 3540

ctcacgtcct cacatttcaa aaccaatcat gccttcccaa cagctcccca aaggctaaac 3600

[0056] tcatttcatc attaacacag aagtccacag tacaacattt cacctgagac aaggcaagtc 3660

ctttccactt ataagcctgt aaattcaaaa gcaagttaca agcattgggt aaacacaccc 3720

attggaaatg acagaaattg cccataacaa aaagacccca tgcaagtcca aaatccagca 3780

gggcagtcaa atcataaagc tccacaatga tcacctgtaa ctccccttct cacatccggg 3840

acatgttgat gcaacaggtg agttcccatg gtcttgggca gctccacccc tgtggctttg 3900

cagggtacag cctccctcct ggctgctttc acaggctggt gttcagtgtc tgtggatttt 3960

ccaggcacaa agtgcaaact gtcagtggat ctaccattcc agggtctgga ggatagcagc 4020

cctcttctca cagctccact aggcagtgcc ccagtaggga ctctgtgtgg gagctcgggc 4080

cctatatttc ctttcctcac tgccgtagca gaggttcccc atgaatgagc caccactgca 4140

gccaacttgt gactggacat ccaggtgttt tcatacacct tctgaaatct aggcagaggt 4200

tctcaaaccc caattcttag cactctttcc ataatggttc atttttttgg cctgttcatt 4260

actggtattt ttcaaaggaa tctcacttga atctttactc ttttgcaatt tgtctccatg 4320

acaatgttgg gaagttttat ctccaccatc ataacatgat ctagtgatct cacacatttg 4380

tggcaaacaa tacctacaaa ttcagaagct ctttgctttt ctttccatga aatataattc 4440

tttctgttct gtgtataagc atatcttagc aaccctgcac acacccacat agatgtccac 4500

aagcctatga attattctct gtaaataaaa acttatatca atttccctca atgttcataa 4560

ttctcctgag tgtgaggaag ctccttctcg atctgttcaa acaaaatgcc cagagaccat 4620

ccggtaggta aggagttcac ctggctctgg tgtggggtct gtctctttcc ctctgttgtc 4680

ccacaggtca gcccagttgt tcaggtccta agaagaaagc ccaggtttgt cctgatttta 4740

aaacacttca aacttctgat gactctcctg ttacccacat ccatggagat agattattta 4800

[0057]

ttatataatt caccaaacta atgtcaaatg tccaagttgc aataccgcac atcctagggt 4860

atgttcatgc aattcaatgg aggagaaagt ctttcagaga cagatggatc tgaaatgata 4920

aatatgtggg taaggactct ggacttgagt gtcattgtcc agccatgttg cacaagtgtg 4980

tcctgtcagg gaaggatcag agttccttgt gctctcagag ggaaggggtc acagagttcc 5040

tctctggttc ccaggaaagg taatcgcact aatcttcatg atcttcatga gactatcctc 5100

cagtgctgac ctgttataga gtttttgtct gaagttctca ctgcaatccc caatctacat 5160

attttcaatc agaagtgttt agaggccagg acacatcttc aaggtcacac attgagaagg 5220

atgtagatat gtcccactac cttctcctga gatctcagac agaatcccag atttcaaaag 5280

gacacagaag gacagctctc aggtgctttt aaaaaatgac ccacttccag ggacagggag 5340

cttccctata accatggtgg atgttctgaa ctacaataaa cattggatgg atccaggatt 5400

gtttgaagtc actgtcatta ttacattcag ctgctgtttc aatgtgtctg aagtagtaaa 5460

tgacaattta gatgacaatt tatatgaatc ttcaagggta gaacaatatt gaccatattc 5520

caaaatctgt ccttgatcca tgatcacact catctcccag accaggtcct tcagcacgtc 5580

tctttacctg aaagaagagg actctgggct tggagagggg agaccccaag aagacaactg 5640

agttctcaaa gggcacagcc agcatcctac tcccagggcg agcccaaaag actggggcct 5700

ccctcctcct ttttcacctc tccatacaaa ggcaccaccc acatgcaaat cctcacttaa 5760

gcacccacag gaaaccacca cacatttcct taaattcagg ttccagctca catgggaaat 5820

actttctgag agtcctggac ctcctgtgca agaacatgaa acatctgtgg ttcttccttc 5880

tcctggtggc agctcccaga tgtgagtatc tcagggatcc agacatgggg atatgggagg 5940

tgcctctgat cccagggctc actgtgggtc tctctgttca caggggtcct gtcccaggtg 6000

cagctgcagg agtcgggccc aggactggtg aagccttcgg agaccctgtc cctcacctgc 6060

actgtctctg gtggctccat cagtagttac tactggagct ggatccggca gcccccaggg 6120

aagggactgg agtggattgg gtatatctat tacagtggga gcaccaacta caacccctcc 6180

ctcaagagtc gagtcaccat atcagtagac acgtccaaga accagttctc cctgaagctg 6240

agctctgtga ccgctgcgga cacggccgtg tattactgtg cgagagacac agtgagggga 6300

ggtgagtgtg agcccagaca aaaacctccg tgcagggagg cggaggggac cggcgcaggt 6360

gctgctcagc gccagcaggg ggcgcgcggg gcccacagag caggaggccc ggtcaggagc 6420

aggtgcaggg agggcggggc ttcctcatct gctcagtggt ctccctcctc gccagcacct 6480

cagctgtccc caggggtcct ctttctttat tatctgtggt tctgcttcct cacattcttg 6540

tgccaagaaa gaaatgagga agacaaattt tcgtctgtag ttgaagtttc accaattact 6600

aggaactttc ctagaagttc ctgcatggcc cattatagct tacagattaa atatatatca 6660

agcttctcat ctcttgattt gtgtcatcaa ctgaattgtg ccctctttga aattcatatg 6720

cagaaacctt aaattcaatt gatgtatatt ggaattttaa tgaaataatt aaggttaaat 6780

gtggtcataa gtgtaagact ctaattcaac agacgtgtcg tctttataag aagaggaaga 6840

gacaccagag acctctcact tttcacgtgc aggcagagaa gaggccatgt ggagacgtaa 6900

tgcactagaa ggtggcccag tgcaagccag gaagaagcct caccaagaac caaccctgcc 6960

agaacattga tcttcaacat tcagactgca gaattttaag aaaatcaata tttgttgttt 7020

aagccaccca ctcctgttgt cttcttatga agatccagac agactaatac cacataactc 7080

[0058]

tgttagcgct gtcccctgga tgcagaatca gcccgctggg gctgggcaca tctctcagat 7140
ttccacataa agtaggcaaa aaatagtagt tctgatataa aaatttgtca tgtccctgtt 7200
ggccaatttc tgggcaaggt cttttaaaga agccctgggg gctttgtcac aaaagttgcc 7260
ttttatcatt tattaggaca taactgatga acaatgagta ccagttggat ggagactgac 7320
cactgaccat cttctgctgt ctcctaagta tgccacagaa aaccacacca acattactct 7380
atgtcttcaa ctttctaaat ttgcactgat tggtatttaa ggcaggccca gcgttgaata 7440
actcctttag tttttgcttc tctgggaaag gtcttatcta tcctggcctt ggtcttcaag 7500
tttcagcaat tctgggaagc caaggacgcc tctatctcct cctccatgct ctgcaactca 7560
cctgagaaca gctttctcat tggaatgtct tctgtttaag gaataagagt ccctgtttca 7620
ggcttgggtg cctgagtaca cctactggat ccagcccagg attggagaaa ctttccagaa 7680
cacatcacct gagaaatgac cagtcacact gttacacttt cacaatttcc gcttcctcat 7740
gagaaaatta aaattgcaga gacttttca taagcgttgt gccatgtcct ttcttgtttt 7800
cttgcctgtt catttatgtc agaccaggtg ccacatctat gtaatcaggt tagaatcctg 7860
cctccagtaa cacatgaaaa ggacctatgg ttgtactttt ggtctttgct ccaaagtgta 7920
aagattacaa aagtcatcac cctcattctt atgccaagag tcatctgcac aatctgatct 7980
tcaatacatt ttagaatcca tcaaatgaat gaaattccat tttttaaatt accaccccaa 8040
aaactagaga gatgggcatg tccagaatag cagttgatgg ttgcttaact ggaagagaag 8100
tttcagaagc cacaagctgt tgaaggcact tacgtggtta gcactataga cgtctgcaag 8160
acagatgtgg actagggtga aatgacagtt ccagagggcc gcactctcct cagtcttctg 8220
gaatttccct ctagaaatct ccagaatcta aaaaatacaa tccaaatatg tttcctatgg 8280
gtcataactg gggaagttta attactgaaa aatataccag gagccttctc caaaagatcc 8340
tacagggaag aacttttcca gaacctcata ctatgtgaag ggaagaaaaa tctgcccatt 8400
ccagatccct ccccacttcc tccattatta tacaaatgag taaggttagc caatagggta 8460
agatgtaagc aaatagtcca gggaaactga agccacaaaa aggagtaaag atgaaaattc 8520
agcttttccc ctggagatgc ctggtcaagg tcacagccca gaaaaggaat ctgattgagt 8580
ctctaggttt ccatggtcag aacaagcagt gctgacccgc actgcacaat cctttctaac 8640
caggatgatg gctctggatt aaatatgaga gtgtgccaat gcacagtctc tgaggagaac 8700
atagggacac taaaaaagca atggcaggga gttagacaag gacagtagag caatatgaag 8760
cctctgacgt gaacattttt aaaaacaaga tcttggaaac tccctcattc acctcagctt 8820
cttttatcat gaagactttc caagattctt aactgagaca aagaaaataa caacctgcat 8880
gcacttccga agtctccgct tgtatcctgt ttgctttaga tctctaggag aaaaatgtca 8940
gacacctggg cctagtgtca atgtgggagg cactttctac agatgaggcg caagaaggaa 9000
gggaaaacgt gtgttattgg aatagtggat atgaagtgtg ctctcatctg aaagcatctg 9060
cacctgctgg aaatctcaga tgcaacattc aactgcaaga accaaggcac acccaaatct 9120
cctgtaagat tttggattca ttatccactg attcagtgca actggagctt cagagaaggg 9180
gctccctcct gtgtcatagc atccttgctt tgagttcatt agatttagta aggctaatca 9240
attgtttgaa gagatggtgt cagcagcgta tgctgtcact gaaggagtat tctaaaccag 9300
gacaaagcca tttcatgtta ggcgagggaa gctggcggaa aatgctttat gagccccaca 9360

[0059]

ggaacttcct tgcaaggcaa gggctgggct ggagggggcg cgcaggaacc gcccagcaca 9420
ggttccatcc ccggaggggt gcacaggagg ctggggacga ggttccctct cagcgcctgt 9480
gtcttccttt ggcaacaaaa aaaatcctaa gtgttcaaga agttgctgat gtgtctttaa 9540
gtatcctgtt ccgtcagagc ctttcctata actgaaggca accagaactg tgttttaaag 9600
tcggttccga ggactgcaag tatcttaata gtgaggatat aaaggatagg aatggtttta 9660
ctaattgaaa ggatacagaa ttgtggggtt ccgaggactg caagtatctt aatagtgagg 9720
atataaagga taggaatggt ttcactaatt gaaaggatac agaattgtgg gagtcactat 9780
gttcctatga ataaaaaatt cagatttcag tgttaagtaa tgttgcctac attgtgtgag 9840
tgacagggca gtggtggatc tgagagtgtg gcaggtgcac agacctagtg agtcagaaat 9900
caatatggaa agatgaggat ctatggatat gaactgaaag taagtaaaca gttcatgaaa 9960
ttctattaaa tggagtagga aataaaaccc aaacttatcc aaaacacaaa ttccttggcg 10020
attattttgg gagcagtgag ttcatcagga accccaaact tctcttacgt cttctgattc 10080
ctgttgtcca tgagatgaga aattcagctc taattgtgca tcacagggca aatctgtaaa 10140
ccaggagtgt ttctattgag gatcatggtg gatcaggatt ccaggcaggt gctggagaca 10200
ctgtctcagg agcgcccaga tgatctcagg gggacctgct ggacactcac gtggaacatc 10260
agcagtcact ttctcagagt aaccagtgag ctgtgctggt gcctgatggg actaggatgg 10320
ggtcaaggca ccttctcagt gtcatggaga gtgattgttc cagaaatcat ccaggtggtc 10380
tctacgctaa tcaaatatgg gttcacaggg aggaacatgt gctctgggtg cttggtcttc 10440
agtgaaagga cgtctggcca ccaaaagttt gtaaatggag cagggcatgc atttcctcaa 10500
ggaggattag ggcttggagc atcagcatcc cactcttgta aggctgatgt gtcatttacc 10560
ttccctttct tatcccaaat cagggtcttc agctatgaaa tgctctgact catgaatatg 10620
caaataacct gagatgcact gaggtaaata tggatatttg tcagccctga gagcatcatc 10680
cagaaaccac atccctccgc tagagaagcc cctgacggca cagttcctca ctatggactg 10740
gatttggagg gtcctcttct tggtgggagc agcgacaggc aaggagatgc caagtcccag 10800
tgatgaggag gggattgagt ccagtcaagg tggctttcat ccactcctgt gttctctcca 10860
caggtgccca ctcccaaatg cagctggtgc agtctgggcc tgaggtgaag aagcctggga 10920
cctcagtgaa ggtctcctgc aaggcttctg gattcacctt tactagctct gctatgcagt 10980
gggtgcgaca ggctcgtgga caacgccttg agtggatagg atggatcgtc gttggcagtg 11040
gtaacacaaa ctacgcacag aagttccagg aaagagtcac cattaccagg gacatgtcca 11100
caagcacagc ctacatggag ctgagcagcc tgagatccga ggacacggcc gtgtattact 11160
gtgcggcaga cacagtgtga aaacccacat cctgagagtg tcagaaacgc caggaaggag 11220
gcagctgtac tggcatggag gggatgacaa aggttattag attgaagatt ttcttagaaa 11280
acgacttcaa gtcattaaag aagaggaaca acataaatgt gtatttgtga aattttaatt 11340
gagagatttt tcatacaaca tttattctgt aagctatttc agggattgga atatgaatca 11400
aattaataaa gctgatatag acatcctctg aaggcatctt cgtaaacatc aatttctgaa 11460
tcagtgttgt aaatattttg gaacacagac acaagatcac atttttactc tacttttatc 11520
tctattttta aaaaatgcca aaaagaatct tattttgtgc atgccccatt ttgaattccc 11580
accgtcaatg catgatagtt cttggttttc ctcattcaag ttgtcatttg tcattaagag 11640

[0060]

tgttgtgtgt tttaaccatt ctaataggtg agtaacggta tctaattttt atttaaatgc 11700
acatgtccct aaaaaattca tatttaacaa tttttatata atttttggtg agatgcctct 11760
cgtgatattt ggttcatttt ttaaatgcat tttttatcag ttgtaagtat gcttgcatat 11820
tgattataaa agtcatttaa caaattaaaa taattcattt aacaaatatg catcttggaa 11880
tttttttctc caagtctgca gttgtctttt actcccttat ccctgtgtat tgcagaaaaa 11940
tgtttgtgtg tgtgtgtgcc tgtgtatgta caaatttaga ttttaaaaat gtacattttt 12000
attcatttaa agatcatgtc tttggcagta tatctgaaat ctcattgtaa aagacacaat 12060
agtcattatt ttttccatgt ctctaatctt aggacacaat caactcatga gtgtttaacc 12120
ttccctacct gattggagga ctatccacct gagacatttg gaatacttct gtaaggagat 12180
gtgtccttcc cattatttct ttatttagtc atctattgat gttcctattg gtttatggat 12240
gtctatttca tactccgaag aagatccttg ttacattact tgttttattg ttcaaaacac 12300
cacagcttta ttaggtgctg ggagctcatt tagtttggat cctgcatcct tacagcacac 12360
ctcatctttt tgtttttaga catttccctg tttccaagta ttacaataaa ttctaagctt 12420
gttctctacg ttacctttt tgtacataga atcagccatt tttctaaaga ctgctcgttt 12480
ttcatgttaa agaacagtat tgaaatttaa aaatgtgatc ctgggtatgt gtgttgttaa 12540
tgtggtatca gtacttcttc taggatatct ccaccaattg gcctagtaaa tgggcatgtt 12600
tataggaacc caagtttatg gacacatcga aactatttat gtatctaatc ctctgtaatg 12660
tgattacatt aaaaatgaga acacactggt gtctccatcc aactatgcta ccatatggat 12720
gtttccagcc ttccttccct cactgtccat aaccacccac tgcaaagtga ggaaccccat 12780
cccaccatat gccattttat tacttagctg cacaatttca ggacacatgc atagcagtat 12840
cagaaatgta aagctcgttg gaaacatgtt tatctactag aacagactgc ttatgtgcag 12900
tttctttaca ctgtaaactt atagaatttc ttcattttca aagttgctta ggtcagcaac 12960
ttcattttcc actctcctca gtgaagtcat ttcaatgaca atgtataatg tcatttattt 13020
gaaattcttt caaagccaaa actatagtcc ggtaaacata tagaggatat tcaaggaatt 13080
tagagagtgg gtataaaata agtaaaaatg gcactgttta agaagagtaa aattgttttt 13140
agtgatatac aatggttgag acacaacaca attaatttgg ctaagctcat acttttgtga 13200
cagaaaatat aaacctaaat atatacaatt tttgtaaaaa aactttagca gttcattaac 13260
cccagggtta aacaagactg tgtaaaatta tctaataact tatttgatga gggtggggat 13320
atcatgagac atatgcaaca aagaatgaag gcattttcct catttgcatg taagatgtta 13380
ccattcacta aagaccttta ataaaaaaaa atttctacgt gatccagtat ttttttcctt 13440
ctgtcaagca aataactcat aggattcttt tctttccttg gttgagaaag attttcctac 13500
aagcttcagc acacgtcagg catacactgt ccctgaatgg gcatttaccc tcagatgggt 13560
acacacacct gtcaacatgg gggctcttct gtcagacaaa cacaccttta ctcatgtgga 13620
ttcttccctc agacaaacac acatgtcccc acgtggactc tttcctcaga ttacaacatt 13680
tgtccttaca tttactattt cctcagaaaa cagacattgc atcatgtggt ctcttgtctc 13740
agacaagcaa acatgtcttc agtcagataa gtctgtggat ttccacattg actgtttcct 13800
tacacaagca cctatatcca atatttaact gttttgtgag aaatttatcc cttttctctg 13860
gaaatgtatt tttatgttct tactggacat atttttttaat aatgtttggt actatgaaga 13920

[0061]

tacccgaaca ctgtccatac gagagaataa gaaagagtaa taagcagatt aaccctgtgc 13980
atccagaccc aggagtcctt tgatcctgcc cttccgaaat ggagacacag aggaaggatg 14040
agcaatgctg agcagtgcac ccatgaccac aaaaggaaag acatggcaat gtgtcccctc 14100
ccctcctcat gaaaggcagc tcatcccctg ttccttcagg ccctggtgag gagccacccc 14160
atgtatattc ccttgatcag tgtccacacc atggggtctg cactgatctg ggcttccctt 14220
ctcatcaccc tcaatattag tgtcccttgt gaatcaggtc cagctgcggc tgttccacat 14280
ggggccgttc ttccatttcc tcagtgtttg cagaagtcct gtgtgaagtt tattgatgga 14340
gtcagaggca gaaaattgta cagcccagtg gttcactgag actctcctgc aaagcctctg 14400
atttcacctt tactggctac agcatgagct tggtccagca ggcttcatga cagggattgg 14460
tgtgggtgga aacagtgagt gatcaagtgg gagttctcag agttactctc catgagtaca 14520
aataaattaa cagtcccaag cgacaccttt tcatgtgcag tctaccttac aatgaccaac 14580
ctgaaagcca aggacaaggc tgtgtattac tgtgagggac acaggagagg gaatatctgt 14640
gtgagcccag acacaaaaat ctctgcagag agacaggagg gaactgcatg gtagatgctc 14700
ctcataacca caaaggggca gtcaggacca tcaggaggag ctcaggacac ctgggggtgc 14760
tcagaaccat gaggggtgct caggacatcg ggggctctca gaaccatgag gggtgctcag 14820
gacatcaggg ggctctcaga accaccaggg ggcgctcagg acacctgggg gcgctcagaa 14880
gcatcagggg tgctcaggat atcagagtgc cctcagtacc acgagggggc gctcatgaca 14940
ccaggggcac tcagaaccac cagggggggc tcagtacacg ggggttctct taggaagcag 15000
ctccacatca ggagcctgag aggctgtgat tgcgttttaa acctgggtga ttcccgacct 15060
ggtcaagaaa aagtctcccc caggatctct caccatttct tcttggtaat tccatgattt 15120
ttttttacct acaaaacatt aagttagaac agggatttaa ttcaactttt aattctgcag 15180
attttccgag taatagtagc aatgttccct caggacaatt tttaaaattg gctatttata 15240
tattttattt atgtaaaatg atactatctt gaaaatagta aaatttttaa aatcatacct 15300
ctaatcccag cactttagga ggttcgggca ggcagatcag ttgcgctcag gagttttaga 15360
acagcctggc aacacattta gatcttttcc atacaaaaag aaaaagaaaa agaaaatagc 15420
taggtgtggt gctacctctg gtaccagcta tttgaaagtc tgaggtggga ggatccctta 15480
agcctgggag gttgatgctg cagtgagctg tgattgtgcc actacactcc ggcctggttg 15540
acagagtgag acccttttctt aaaaatacaa actgtttcaa taagtagagc tttgtgtctt 15600
tgtgctgtaa taatcagttg tatatatttt ctaactgtaa ctcagcatat gcatggtgtt 15660
ctgtttcttt ttctttcatt tgctgttggt ggaaattaaa cacctcttta aacgctcttg 15720
ttctcccctt tggttcgctt cgggtgtcct gtttaacaga ctatttcttc atcttccctt 15780
tttctttgaa agtctttttc tttctcagtt tccatgcagg ataaagaaag tccctttact 15840
ttctgtcctc caagtctggt gaacagctcc cttctcttca taaccactga agccaaccaa 15900
gtttaggagg ataacagctc tccttagaat atgctcgtct acctggagac tctctgccct 15960
cctcaccctt ttctagggtc ctgcacacat cacactcatc ccatcccctc ccttccctaa 16020
gtaccacaga gtgggctctg cagttcctgc ttccctgtgt gtgctcagcc ctggggctca 16080
ctagtgcttt gatgatgacg ttcaaatccc catgtgctta gactctctaa gaccaccctc 16140
taggaagatg ccattgtgag tgagtcctgg aaatcatggg ctgtgttcag tttcatattg 16200

[0062]

ctggatcttc tctattttaa aggaatactg gcaattaaga ttagagtttg tattgaatat 16260
tcatgccaaa aaagttttct ttcaaaactt ttcaaataaa acaatttttc ctgcctagtt 16320
tgaaaactac aatgtaaatt caacaaataa tataatacaa ttttaaaggt gacgtttgtc 16380
ttattggtta ttcaatttat taaaaacaga agatatttaa aataaattcc attgcacatt 16440
taagtgatgt atttgacaag aatggcattt acatacattt ttaccaaaac acgtatttaa 16500
atatatttgt ctttttaata ttggtagagg cagacataca cgtagaaaag catcattttg 16560
tactacaatc tcaaactgta aacacaattt aaattcagtt aaataattag aataatatga 16620
aacaggccgg gcgtggtggc tcatgcctgt aatcccagca ctttgggagg ccgaggcggg 16680
cggatcacga ggtcaggaga tcaagaccat tctggctaaa acggtgaaac cccgtctcta 16740
ctaaaaatac aaaaaattag ccgggcgcag tggcgggcgc ctgtagtccc agctacttgg 16800
gaggctgagg caggagaatg gcgtgaaccc gggaggcgga gcttgcagtg agccgagatc 16860
ccgccactgc actccagcct gggcgacaga gcgagactcc gtctcaaaaa aaaaaaaaaa 16920
aaaaaaaatg aaacaaatag gtgcgttgtt ttggtgttta gatatacatt cacttttgca 16980
tgggcacatg tatgtgtctt tgctgggctg ttgtgtatgt atgtgtgctt gtatgaccat 17040
caagttttca aatacatcat taaatttcat agttacattc gtcttggcca ggcacggagg 17100
ctcaggcctg taatcccagc attttgggag gcttaggcaa gcagatgact tggagttaag 17160
agttcaagac cagccttgtc aacatgccaa aaccccatct ctacgaaaaa tacaaaaatt 17220
agccaggtgt tgtggcacgt gcctttagtc ccagtgcgac agggaaatgc tgggtcagaa 17280
atcccacaca aagtctctac ttggttacca cctaatggaa ctgtaggaag aaagccacca 17340
tccttcagaa cccagaatgg tagatccact gacagcttgc acagtgtgcc tggaagagcc 17400
agaaacactc agtgacagcc catgagtgta gccagaaggg agattgtgcc ctgcaaagcc 17460
acaagggcag aactgtccaa gaccatggga acccaccagt tgcatccggt aacctggatt 17520
tgagacatgg agtcaaagaa gactattttg gaacgttaag atttgactgc ccagctggat 17580
ttcagacttg cacgtggcct gcagtttgga ccaatttctc ccatttgcaa tggctgtatt 17640
tacacaatgc ctgaaccccc attgtaccta ggaagtaact tgcttgtttt ttattttaca 17700
ggctcataga tggaagggag ttgccttgtc tcagaaaaga ccatgggctg tggacttttg 17760
agttggggct caaatgagtt aagacttcag gggcctgttg gaaagtcatg aatggttttg 17820
aaacgtaagg acattagatt taagaggcgc cagtgttgga atcatatggt ttggctgtgt 17880
ccctgcacaa atctcatctt gaattgtatc tcccacaatt cccacgtgtc gtgggagaaa 17940
cccagtggga ggtgattaaa tcatggaggg agttcttctt tgtgcgttat tgtgatagtg 18000
gatgactctc atgagatctg atggttttaa aaaacgggag ttccctgccc tctctttgtc 18060
tgctgccatc tccatgtaag ataaaacttg ctcctccttg ccttccacca tgatgtggag 18120
gcctcccaag ccatgtgtaa ctgtaagtcc attaaacttt ttcctctata aattactcag 18180
tctcatgtat gtctttatta gcagtgtgaa aacagactaa tacagcaaat atcaatctct 18240
taaaatattt tgttgttctg catgtaatat agcacagtct aatatgggag gtaaaataaa 18300
tcatccatgg accttcagat ataagtcata gggtaattat gcctgtgtcc ctgaaggagt 18360
gaactagagg ttatacacac tagtggcact acctttggca aagggtgttc aggggtttct 18420
gaaagttctg ataattttaa ttttaaaatt gaatttacta tgtatttctt catcaacctt 18480

[0063]

tccagaagat ttttggcagt aagaacagcc tagtattgga gtaatactga tgaattagag 18540
agttattttg taattattct cctgagattt gcatgaatca attgatatag aagttcgtat 18600
gtcccaagtt gaaacatcag aatcaagaag gcttcatcac ccttaatggc tgtggttttt 18660
ggcaaggcag tacttcaatt cagccagaaa gagagacaac aataaaactt tcaaatgcag 18720
gggagtctga cctcagtctc tctctcttat aaaggcaaag gcaaagctgt gccacatcaa 18780
gatttttctt caagccttca gagtcaacat tgggaatgga aaagccaatc actttgtcct 18840
tagagaaggc gaagatctga gaggaatgca gagttgtgtt catgaaggtg atgacattgt 18900
tatttcttct cctttgccca gtgactgctt tcaagttgag tgtttcagat gtcagacctg 18960
acttataggg atggttgtga ctgcacgtgt ctgacagggg ctgagactct atatctctaa 19020
gtgtcctgtc ctaggagcag ctacaggagt cagccctaga ctggaagtgc cctcactgac 19080
cctctgcctc acctgtgcag cctctggcca gttgaagaaa gttttatccc tggaacatct 19140
tttgtcaaaa ccactccaac tagtattcat gacctatggt ccacaccctc aagtacacag 19200
acatgatcat gctatgactt ggtgtctaga agatccctgc acttttaatt ttacctctaa 19260
tattagactc cactttatca catgcggaca cagcagaata ttttaagact ttcatatgtt 19320
atgctgaaaa attcaatagt tcataaaagt ctacttccca tcactgccag tgtttactac 19380
tgagtaagga tctgccatcc cctagggagg aactataatg gatggtgtgc cctgttagtg 19440
gttatgggaa tgaatccatc ttgtggcaaa tggcagcatc ttcttgtttt gcaagattaa 19500
atagttttct atggtgtata aatacaacat tgtctttatc catttgtcta tctactgaca 19560
ctcagattgt ttccatatat tggctaagat taatagtgtt tcaataaaca taggattcaa 19620
ctatcttaac aaggtggtaa tttcatctgc tttgggtata tttctaaaag cagaatttct 19680
ggtcatataa catttccagt tttaattcat ttggtgcctt tatattgctt tccataattg 19740
tgaaaatata gagtggtata gccattatga aaaacagttt cagttttgag gtatgatcca 19800
taaacaaata atgtttgatt atggctctcc atgagaattt ctaataaata tgatagaagt 19860
caagaaagcg tctcacatta aagcaaggat taatttttatc ccttactccc tcaaaagcaa 19920
aagattggaa gcatgcatga tggaggctgt tagcagggtt cagaatgata tcataaaagg 19980
aaactcagtt ggataaaaat gttgggcttt cagtcatagg tatgtcgata ctcaatatga 20040
aaccgcgaag tcaaatgagg atctagaatg tgttcacttg aaccaacagc acattctcag 20100
acgcacctat tgctgcatca caagggtgat gaacttttga aacaagtaaa gtgtgagtgc 20160
acagtaagtg ataaagttat cacctttaca tgaagtttgt tcaatatgcc aaaggcttgt 20220
acagattaat catacacaaa tatacacaat gtatttttgc atacacagat gtctagagga 20280
tgattctttt agggaaaatt cttcaggtca cagaaatctg tgtaagttgg aggtcccatg 20340
aaaaagtatc tctttataaa tactggtcta ttgctcaatt agggaaaatg atctctgttg 20400
gagaaagctt ccaatttggg agatttcttc attgcttctt gagttgtaag acatgaacca 20460
aaaaattgac tggagttttt tggagtttca tggctggagt ttcatggctg tgttgttaaa 20520
aatttcttat acggtttctt tcaattattt gagatcagtt tttctgattt ttttctccag 20580
tagataaatt ttcacaagat ctcaggaaac catgtctctg gtgctttagt ttgaaaaact 20640
aacttcctag gtaaagaagc ttctgtctaa ccatgatgag ctcatttctt ctgcatacca 20700
tgaagtttga gaccccattg tccagaatca tgaaaatttt acactccagt ttactgaaaa 20760

[0064]

tcttgacttt gaatttaata ttgattggca ttgacaaaaa tggttcattc ttggatgtgt 20820
cctaagttgc tcacccaaca tatcagtgga ctgagaatct tccattagct ccctctgtcc 20880
atagcactga gtctattgac aatctttgca gtcctctatg aaggagagtc ctgaggttca 20940
tcagattctt gtagacactc agatgaacca aaggaattaa cggaattgag gactgccagc 21000
catttccaca acactaggaa taattaccat ctaagtgtaa aggtctacat cattcagaat 21060
accctgcatg acaggctgat gcaaaaaaaa atccaaccct gcagaggctt cacagcaacc 21120
ctcacagttc cttcagggaa gaaataatct ccaagttcag tgagtcagta aagctgttct 21180
gagctacagt aaacattgga ttgggcccag ttttgtctga gttcaatgtg attgttatac 21240
tcagctgctg atcctatatg gactgagtat ggataattta aatgagcctg gctgcgtggt 21300
ttgttatatg aaaacctgaa ctaaatataa ataaagggca tgtctggact agcatgaggg 21360
tgagagattc tgggagctcc acccccctta ctcttattgc cctttcctcc aggaacctcc 21420
aggtcctcag ggtgagaatc cacacagatc ccttcatggc tctattgcca ggagaccaaa 21480
tctctgataa aatcactcag accttcttca gacagacaac ccagggaaag ggcattttta 21540
cacccttatg tatgtgggga aaggtaatcc atacccatta gaagcccctg ccagcagcct 21600
aactttatca tgaaaatggg taaaattagc caataggggt acatttaaga aaattttcct 21660
gtgatgttcc atccagaaaa gagcaaaaat cagcttcaca cctggagact tcctgtatcg 21720
ggcacagctc agagaaagaa gatcaccaca gaattaaaat gcaactgtaa gaacatgtaa 21780
tgcttccgtg ttccacacat tatgtctcac cagtttagtc aatatggatt aaatatgaga 21840
gcgtggcaat gcacaaactc tatctgagga ggaaagtcag agaaaaaatg ttaaagaaaa 21900
tatggcaatt tgaagcctct gacaccagca acttcagcac caaggaaatg atttcaccct 21960
cattggcctc aaatttactt ttcatggagc attttcaggg ttccaaagtg agaccaggtg 22020
aattcaatgt gcatgcactt ctcaggtgtc cacgtgtatt ttgtttattt tatttctatt 22080
tgcagaaagt aaacacatat tcagccttag tgtcagtgta gggagtgctt tccatgacat 22140
gaataccaga aaaaaaggaa aaacatgggg ccaattaatg taaaaattag ccactgtgtg 22200
tgtgtgtgtg tgtgtgtgta ggtgtgattt gaatactaga gttggagtgg gcttctatcc 22260
acatgcacct gcacctgcag gtagtctcag gtgcaataat caactgcctg accctaaagg 22320
aaacaagaat ctccccaaac ccctgaagag tgtttgggtt taccgtgtgt ccagtgattc 22380
agtgcctcta gagctccagg aaggggctcc cccggtgatg cctgagatct tttcttcagg 22440
tctcccctgc agagttcctc tgggtttcct aagggcaatt cactatttca aaagatggtg 22500
tgagaagcac atgctgtcac taaaggagaa ttctgagcca cggcacagcc actttatact 22560
gggctagaga cactggtatg aatatactct gtaagtttag acagaaagcc tcgtgcatgg 22620
taggggctgg gctgcagggg gtgctcagga taaacgcagc acagtctccc gccccagagc 22680
aggtgcacag gaggctgggg aggggttcct ctcagggcct gggacttcct ttgaaaatat 22740
ctaaaataag tatttcacaa gggctgctgt tgtttgtata aatatcctat tcaattgtga 22800
gcatttatca aactggatgt tgtaatgaca accactttta caatggggat ttcaaactcc 22860
cctagatatc ttaatagtaa gcagctggag gtcaagaaga gatcctttct tttaaataag 22920
tgcaattttt ggagaaacat actcattccc aaaataacgc attcacatat taaggtctag 22980
aaatggctca agttgtccct ggtgcattcg aatgtgggtt caaagtgagg tgcgtgtcct 23040

[0065]

gagggagctt gttctccagt ggaggaagct ctgtcaacac agagttcagg gatgtgtagg 23100
ggtcgtatcg cctctaacag gattacggct tgaaccctca gcatgtacaa ttgtgtcgtc 23160
catctgtcat gtatttgctc tatctcatcc tggctcagga attgggctat tcaatagcat 23220
ccttcgtgaa tatgcaaatc actaaggtta atacagatat ctctgtgccg tgagagcatc 23280
acccaacaac cacacccctc cttgggagaa tcccctagat cacagctcct caccatggac 23340
tggacctgga gcatcctctt cttggtggca gcagcaacag gtaagggact ccccagtccc 23400
agggctgagg gagaaaccag gccagtcatg tgagacttca cccactgctg tctcctctcc 23460
acaggtgccc actcccgagt gcagctggtg cagtctgggc ctgaggtgaa gcagcctggg 23520
gcctcggcga aggtctcctg caaggtgtct ggttaaactg tcatcaccta tggtatgaat 23580
tggatacgac agaccccagg acaggggctt gagtggatgg gatggatcat cctaccctgg 23640
tgaacccaat gtatgcccac agattcacac acggtttgtc ttctccatgg acacctctgt 23700
cagcacggcg gatctgcaga ctagctgcct aaagactgag gatgcagcca tttattactg 23760
tgtgaggtac accgtgtgga aacccacatc ccgagagttt tagaaaccct gaggaaggag 23820
gcagctgtga tgagctgagg cagtggtgca gcatgtctct aaacttccat tttatctaag 23880
tttgcattga gttccgcttt aatattagcc aggaatgtgg gatagacggg tgctcctaag 23940
aggtccttaa tttgcccatt ttgatgggtt ttccagaaga cgtgagaagc cactttgtta 24000
acaaagcatc ccaaagccat gccctgctcc agaaacacgt gtacccattt cctggtcttt 24060
ggttaactga caagctctca tcagcgcacc tgggctaatt tctcatcagg tagaaaaatg 24120
tgttgtaaag caaggctaac gttgtgatag caattcctgc tcaataacct tcagcatcgt 24180
tgttgttgtg ttctatcaac taattacgtg acttcaaggt tctcattggg agtgtcttat 24240
aaatttaagg gatatataga agttccccta attaaaataa aacaattgtg agcacaacct 24300
cagtgttcaa ccatgtctcc acccttccca ccattcaccc caaagaaatg ttcacctctc 24360
ctggaagtcg ggttcatttt caaattagtt atttttatt ttactatatc aagattattg 24420
tatgtgacta ctgtagcaga aagtgaatta tgggaacttg aagtaaccaa cgaaagataa 24480
attcagaact aattaaacaa gatgtcagaa cgtgattggc tctagtcttt taaaattcag 24540
caggttatgt aaccaggctt taaatttaca catcttcctg ttaccttcac ggcacagtca 24600
actcccatta tgtaagaaat ggcaactgca ttcccaagcg tcatccaaaa ttgtaaaaat 24660
agactgggtg aggtgaggag ttgattgttt aaattccgct ctgaagaagc agcatcaact 24720
caacaaacca ccgcttttcc ctcagtgact agagctatgt cgcaggccac atggacctaa 24780
atatccttga tagagataat aggactacat aaattgggct gatcattttt atgctgtaaa 24840
attaataggt gagtctgcac tccagcctgg gcaacaaaac aagtcttgcc tgtaaataca 24900
aaagaaagat aaattaatag gtactgactt tgacatttcg gataataata ttttcataaa 24960
ccgaatttaa ttatacccac attgttacct acaccttcac tgaaaagttc ctagttatca 25020
tgagttccat caacactcca cgtgttcaaa tctggacatc caagagagtc tggagaataa 25080
aatgcaatga gggcagtgaa acttgcatat attcagcacc tcttaactca ggaggactca 25140
atacaccctg gaacactctg cttttctgaa tggctcacaa tgactccagc tcactctcca 25200
acctcctcaa acatctggct tctgtttgcc ctaagttcac gctctgctct tagtctgtgc 25260
tctgaagtct ttgcaaaggt gaaaatgagc tgtcagatgg aacttccttc tcacctcagc 25320

[0066]

atggaattta ctgtttcatt taatgaccac tctttccata atggttgatt tctttcagcc 25380
tgttcattac tggtgatttt caagggaatc tctattgaat ttttacattt ttgcattttt 25440
gtctcggtga caatgttgag aagtttttac ctctagcatc ataacatgat ctagtgacct 25500
gacacatttg tggcaagcaa tacctacaaa ttcagaagtt ctttggttac tttccacaaa 25560
atataattat ttctggtctg tgtatgagca tatcctagca accttgtact ccacacaggt 25620
agatgtctac aagcctatga attaatctct gtaaataaaa atttatctca atttctttca 25680
atgttcataa ttcttctgag gatgaggaag atctttctgg atctattcag acaataggcc 25740
cagagaccac ctggtatgta aggagctcac ctggctcacc tggttccccc tgttgtctca 25800
cataaggtca agcccacttg ttcaggtcct aagaagagag ctcagtttta tctgatttta 25860
caacactccc aatttctgct gactctcctg ttacccacat ccatggagat acattattta 25920
ttatacaatt aaccaaagta atgtcaaagg cccaatgtgc aatattgcac atcctagggt 25980
atgttcatgc aattgaatcg aggagaaagt ctttcagaga cagatggatc tgaactggta 26040
aatatgtgtg taaggactct gggcttaagt gtcattgtcc agccatgttt cacaggtgtg 26100
acctgtcagg gaagaaccag agttccttgt gttctcagag gggaggggtc ccagaagtcc 26160
tctctggttc ccaggaaagg taattgcatt aatcttggtg atgagactat catccagtga 26220
tgatgtacta tagagtttat gtttgaagtt gacactctat cgcaatctac atcttttcac 26280
acagaagtgt ttagaggtca ggccacatct tcaggatccc acattgagaa ggacagagat 26340
atattccact accttctcct gagatctcag gcagaaaccc aaatttcaaa aggtctcaga 26400
agggcagctc tcaggggcta tttaaaaata acccacttcg tgggacaggg agcatccttc 26460
taaccatgat ggatgttctg aactacaata aacattgcat ggaaccaggg tctgaattca 26520
ctgtgattat tacactccac tgctgtttca atgtgtctga aggggtaaat gacaatttag 26580
atgacctggg tgtgtggttt gttttacata aatcttcaag gatagaacag cattgaacct 26640
attccaaaat ctgtccctga tccaagatca cactgatctc ccagagcagc atcttcagca 26700
catttcccta cctggaagaa gaggactatg ggcttggtaa ggggaggcca caggaagaga 26760
actgagttct cagagggcac agccagcttc ctactcccag ggcaagccca aaagactggg 26820
gcctccctcc tccctttca cctgtccata caaagtcacc gcccacatgc aaatcctcac 26880
ttaggcacct acaggaaacc agcacacatt tccttaaatt tgggatccag ctcacatggg 26940
aaatactttc tgagactcat gggcctcctg cacaagaaca tgaaacacct gtggttcttc 27000
ctcctgctgg tggcagctcc cagatgtgag tgcctcaggg atccagacct gaagatatga 27060
gatgctgcct ctcatcccag ggctcaccgt ggttctctct gttcacaggg gtcctgtccc 27120
aggtgcagct gcaggagtcg ggcccaggac tggtgaagcc ttcggagacc ctgtccctca 27180
tctgcgctgt ctctggtgac tccatcagca gtggtaactg gtgaatctgg gtccgccagc 27240
ccccagggaa ggggctggag tggattgggg aaatccatca tagtgggagc acctactaca 27300
acccgtccct caagagtcga atcaccatgt ccgtagacac gtccaagaac cagttctacc 27360
tgaagctgag ctctgtgacc gccgcggaca cggccgtgta ttactgtgcg agatacacag 27420
tgaggggagg tgagtgtgag cccagacaca aacctcccta cagataggca gagggggcgg 27480
gcacaggtgc tgctcaggac caacaggggg cgcgcgaggc cacagagccc gaggccgggt 27540
caggagcagg tgcagggagg gcggggcttc ctcatcagct cagtgatctc cctcctcgcc 27600

[0067]

agcactcaga tgtccccagg gctcctgttt ctttattgtc tgtggttctg cttcctcaca 27660
tccttgtggc agacaagaaa ggaggaagac aatttttctg tttactgttg aggtttcacc 27720
aattactagg aactttccta caagttcctg cgtgactcat tttaccgtat atgtgtgtgt 27780
gtataaatat atacacatac acacacacac catatatata caccatatat attatataga 27840
tacacaccat atatattata tatatacaca ccatatatat tatatatata cacaccatat 27900
atattatata tatacacacg atatatataa tatatatata cacaccatat gtatattata 27960
tataaacaca ccgtatatat atatggtttc tcaccatctc ttgatttgtg tcatcaatgg 28020
aattgtgccc tatttgaaat tcatttaccc aaaccttaaa tccaatggat ctataccgga 28080
attttaatga tgcaattaag gttaaatgtg gtcaaagtgt gagaccctaa ttcaataaac 28140
cagttgtctt tataagaaga ggaagagaca cccgagacct ctcacttttc gcgtgcacac 28200
agagaagaag ccgtgaggag acgtagtgca ctagaaggtg gccctgtgca agccaggaag 28260
aagccgcgct aagaaccaat ttttacagct ccttgatctt ccacattcag actgcagaat 28320
tgtaagaaaa tcaatatttg ttgtttaacc cacccactcc tgttgtcttc ttatgaagat 28380
ccaaacagac tgataccacg taattctgtt agctctggtt cgtggaggga ggagcagccc 28440
cctgaggctg gacacttctc tcagatttcc acgtgaagta ggtaaaaata gtagctctca 28500
tataaaaatg tgtcatgacc ctgttggcca tttttgagca aggtctctga aaccagccct 28560
tgtgtgtgtg tcacaaatgt tttcttttat cttttatttg gacataacac atagacaagg 28620
cgtaccagct ggatggagac tggtcactgc ccatcttctg ttgtctcctt aggatgtcac 28680
agaaaaccac accaacatca ccaacgtcac tgtttttctt caaccacctc aaaccgacta 28740
tagaaatgat ccctgcagta taagtctatt tcttcaaact ttctaaattt gcactggaat 28800
ctcttcctaa atggggagct acatggggtc tgagttttgt tcctttcttc ccagtcttcc 28860
ccaagtgcca aggacagaat agacttaaaa taaaatttgg ccgtcagtgg ccccaacccc 28920
acatcacttt ctaaaaccca catcctgcat ccatccttct ctggacaccc ctcatcgggc 28980
tacctacgaa tggccagaag ctgccatcac cttctgggct gaggccacga gttatacaca 29040
cgtgtgattt cagtcacaca cactctactg caggacacac ctgtgttctt gaggcactca 29100
ggcaccctgc tgatctcagt cattctctaa taaattacac atctcttatt aataaaggtc 29160
cagatggtcc catcagctgc agagcagtgg agtaaagctc atgggtgggt ccgtcaggta 29220
gaagtcagac aatggatggg atggctggtc acttcccttt tcactgatgt ccccagtgaa 29280
tattaatgga ataaaaccat attaactaca gagggacaga aaagaagact agctcatcaa 29340
ggtatttaag gaccaggaac tttatttggg gggaaagtga agacactttt aaatggaaag 29400
ccctaaagca catacaacag ctgacagagt ggccactgtg cacatgaagg ctgaggagac 29460
ggatggcagc gtccgttcct ccaagatgtc cctgggtgtg tgatggttgg actccttatg 29520
catatgaata taagagctgg actcagggag aaaaaagggc catatctcat aggaaaggaa 29580
gcccaaaaaa gcagatgggc atccctggag agagctcatt agatttggtg tgtttaagac 29640
aaaaatttct tccaaaaatt gtaatgttct aagctaaata tgaacctctt caataaactg 29700
agaattaaca ggagaataga gctatgagtt gagagaagaa acaaatcatg agagagcaga 29760
aagcaaatcc acaaaaaact gtcatatgac agaagtcaga atggagctgg ggcagctact 29820
tcattattct gaagacttgt tgaccatgtg gagaaggggc ttgaacaaat ggggacgttc 29880

[0068]

tccaaccttc tgaatcagcc tccttcttat gcatgagtaa aaatcatagt tctgggtgtg 29940
accttcccaa atttcctgtc tgtacctctt cccccagggg tagagtgtct tcccaccaca 30000
atggtttctc accagtgtcc tcagcttctc ctccattgaa cttaccctgc agattaagaa 30060
tttcttctag atgtagttct ttgggaattt tctgttttct ttagtttctg ttgactccac 30120
cacaccccat aggtcacagg tttgattgat ttcccctgga gacagtggag gtggatccag 30180
gcgttcaaca gtcctcgctg ttcctccctt cctgtcagca ccacaggaca gcagataagg 30240
gagttgactg tagatttttc gaattcttgg gaaaatcctg caaggactag tagattcaca 30300
ctccaatacc attagcacat gcatccaaaa aaaatactca cgaaatattt ccaggttagc 30360
ctgttcctct ctcaatgcca tccagtggca cctgccctgg gttcaccaac atgtgggccc 30420
cactcctctc tgctggcatc tctctcctca catttcagtc ttctcgttag ctctgtgaaa 30480
gcaactcaga tatgttaaaa ggttttcttc ttcatttatt cagtttttca ggtttgttgt 30540
taatgaggtc agaataagac catagttttc tcatttttca cattcccaca ctgagtagcc 30600
actttctata taaaagccag aaactaaggg aacaaatcaa atatccatat ccactacagg 30660
tgaacgttaa acaatttgac atatgattat gaactaaagt acaatgcaga attagaatca 30720
aggcatcctc attctcataa aagcatgtct acattctcaa ataactctgc tgagtgaaag 30780
tagctgaaga attaagagtg caattcataa acttctaatt gtataaactg caaaaggtcc 30840
aactattcta aagtaacaga gcagatttga aatttgtgag aaacgggtgt tgaaagtaat 30900
tggctggtga gatgaaatta cagagaagtg acagaaagat ttaggggtta acttaattgt 30960
acacaacctg attaaagttt gcacacatac gttaccattt tccaaattgt gcagtgtaga 31020
tttgaattaa ttattaattg tacttaaaaa aagcagtaac aaataaacac atgaatatgt 31080
ttactgagga ggaacaaaaa atagatgggt atgaacactg gaaacatctc agactcttga 31140
aagtacacag gcttgaacac tggttctctc cgtatacttc cggtaaacgg ctgaatacac 31200
taaaagaaaa cagagatgtc ctggcagggg tggaatcctg cagacctcac taggtgtgtc 31260
ccacactgcc ctggagttgt ctcaggggag cagtctcctc tagtggtcag aggcacaggc 31320
tgagataatg gggttaactc tgtccagctg tgtgactttg aatgcattgt ataaacactc 31380
tgttctgtat gtaatttatc ttccttaaaa tgcaacattg acacttacat taaatgtatt 31440
ctacaaatat gtcaaaaaga agatgatgac tgctaaatga ttatcaaggc acaatcacat 31500
aatataatga tattttcctg agtgataaga tgactaccaa tctcgggggc actttgtctg 31560
ctctgagccc tgcccctcct caggattccc atcccagagc ttgctataca gtaggagaca 31620
tgcaaatagg tttctccctc tgctgatgac cagtcctgac cccatagctc tgggagagaa 31680
gcgccagccc tgggattccc aggggtttcc atttggtgat caggactaaa gacagaggac 31740
ccaccatgga gcttgggctg agctgggttt tcactgttgc tgttttaaaa ggtgaactag 31800
agagattgag tgtgaatgga tacacttgag agaaacagtg gatatgtctg gaactttctg 31860
accaggacac ctacaagttt gcaggtgtcc agtgtgaggt acagctggtg gagtctgaag 31920
aaaaccaaag acaacttggg ggatccctga gactctcctg tgcagactct ggattaacct 31980
tcagtagcta ctgaatgagc tcagattccc aggctccagg gaaggggctg gagtgagtag 32040
tagatatata gtaggataga agtcagctat gttatgcaca atctgtgaag agcagattca 32100
ccatctccaa agaaaatgcc aagaactcac tctgtttgca aatgaacagt ctgagagcag 32160

agggcacggc cgtgtattac tgtatgtgag tcaccaggta agaagacatc agtgtgaaca 32220

cagacacaga atttcctgaa ataagggagg agtctgggct aaaagggcac tcaggaccca 32280

cagaaaacag gggaagctct agggcaggtg cagatggtca tcatgggctg ctttccttga 32340

gggtctgagg cttcctctgc atctaacagt ttccctggga gcctctggac atttatgctt 32400

ctgtggccac ccctgaggtc tctggacatt ctcatttgtt gcaaaggcag atgtaagtat 32460

tggaggcata aaaatgcaca ggaggccagg gagtctgtag acattgttac cccagaaggt 32520

caatctcacc actagtgctg gaggagggtg ggagtttgat gaagctgccc taagtatcct 32580

gtggtctaag ctaagtccaa cgaggccatt tgtgcctccc tgagcacagt tatccatcag 32640

agatgtccca tgtgtcccag cagcagccat gtctcagtgt cttcactgtg cacagccagt 32700

gtctgggagg agctcccagg atgggtgtct ttggcacaca ccaggtggcg ggtgttagag 32760

tgcggtgcag cagctggctg cctgttctat tgggctccct gatgctggag agatgggagg 32820

tgcattctca ggtccagcac cctgtttgtg aatttttata taaaaaccat gattttactt 32880

cattttctca gatgacatag ataattagga acagaacctg caaagaaatt gtaattttca 32940

actttacccc aaatttattg tttcttaatt ctgtgtaaga tccagacata ttattgcctt 33000

cctcatgaga aattgttcta tttaaaatga aattagtttt ttctcacatt ctttgtttct 33060

gttcaagtac agagatcttg attaaagtaa gttgggttct ttccacacac taaccctcac 33120

ctcccccaga gaaagagcag agattttcct cactctgagt ctaagggagg agctgttcct 33180

gcacgattca gagcctgcag agacccccccc cgccaggtgc agcttcagtg agtcaggtat 33240

[0069] ttctccttgt gggtgacctc caccgccagt gattgctgct caggtctaat tgtgggttaa 33300

gcattaggac acccttcagg tgatcacatc tcagtcttat tctgaaaatc accatgaaca 33360

gggatagttc aatgcctatt ctcctgacat tagtttctct ttattatttg gttccaagta 33420

tggagaaaaa tgtgacaata aatttgtcag aatctaacct cagaatccac tgcattactc 33480

taggatactc acaaattgaa cacaaatgag ctctttattc tcataaaagt atacgtattt 33540

gggaatttca atgtgttctc cagaacctgt gcatgccaac aactgtgttt ctcagtgccc 33600

acttggcctg gtgaagccct cacagaccct ctccctcacc tgtgctgtct ctggattccc 33660

catcacaacc agtgcttcct gctgtagctg cattcataaa ccccccagga agggactgga 33720

gtgaatccag tgcacaggtc atgagggagt gcacattcca acccactcct caagagtcca 33780

gtcaccatct ccagatccat gtccaaaaag cagttcttcc tacagccgag ctaagtgagt 33840

cacaagcaca cagccatgta tttttaacaa aagacacagt aaggtaacca cagtgggaac 33900

tcacacccaa acctccctgt gggggtgcac aggacagcca cagttactca ggacccccagg 33960

attcctcagg acaccaaggg gcactcaagg ccattgtaga tgccctcagg tagccaaggg 34020

ttctcaggaa acatggagga aaaccaggac cccaaaaggt gctccgtaca gcaggggact 34080

caggacaatt gcggggactc agagcaggct caaagctcag cttcagggca ggtgcagctg 34140

gggttgaaag gggctggatg aggggttttg tgacaccatc atatttcacc actagacaca 34200

ctccactttg tctattctaa cgcatgtgag tgtatgatta gaaaatgata tttatataaa 34260

tacataacca tagttagctg tgtcaagttg tcctcttgct aggtgtccat agctaggtgc 34320

atcagccttg tccataagga ctaattcccc gcaattactg gagaatctca taaattgtgg 34380

tcaattatgt cagattcctc tctttttctg ccttcctttc tcccttcttc tctctctctc 34440

[0070]

acacagaaac ttacatacac ccaccccaca acacaccaaa atctataact tttattacct 34500
gatatattca ataaacctga ttaatgtgca gcttttccag cttcgttatt tatgctgttg 34560
taacaataag aacaatgtgt ttcctagctg tgtacttctc taagctgagt agcatctttg 34620
tttataatac ctagaattaa aaacaaccca aatgtcaatc accagcttaa ttggtaaaca 34680
aattgaggaa aagtcattca ttgacatact atccactact accatcaact aatgttgggt 34740
acactcaaca gcatggttaa attcacaagt acttgtgatg agtaaaatga gccaaagtaa 34800
caaaagtgca tacataagat acaactttca taaattctat agaacaaaaa gtaatcttaa 34860
gttacataaa aatcagtagt tccactgtga gtattgtagg agaggggaag gactaggaag 34920
gaggaattat agtacaagac aaaattttga gggaattgac ttgttatcta tgttgctcgc 34980
gatgatgtct atgacccatt tgtaaaattg aacacttcat atggagatta ttatttttaa 35040
tttaactcca ttaatgatag tactaattat agcaggtata atttggtatc aaaagaatta 35100
gacagagata ataaaaatac atgaaaagtc agagactctt gaatatacac ataaatgagc 35160
cctgggcatc tctgtatttt tagagaaatg ctagaatata gaaaaataat ggcataattt 35220
tatgtcacta aaaaagttta tcgaactcca ccagtcatgt ggtattagtt cattttcaca 35280
ctggtataaa gaactacctg cgactgggta gtttacaagg aaaagagatt tagttggctc 35340
accgttcttc atggctgggg aggccacagg aaacttacaa tcatggtgga aggtgaaggg 35400
gaaacaaggc acatctccca gggcagcagg agagagagag agggggggaag tgacacatac 35460
ttttaaacaa tcagtggttg ttagaactca ctcactacca tgagaacaac atggggaaac 35520
tggacccatg atccaatcac ctctcacctg gtccctcccc tgacatgtgg ggattacaat 35580
ttgagatgat actttgatgg ggatacgaaa tcaatctata tcacatgtcc agctctgtcc 35640
tggagttgtt tcagggatcc agggtgtccg gctgatagaa ccagtgacac caagctcaca 35700
ccctcagctg tagttgacac cacgcaaagc caagagatta caactaagat ttagtttgaa 35760
tgtcgtgtct gatgaagtca cacactcaga gaaagtgaat atggaaaagt ttattatttg 35820
cactctatag gtgtctggtg agtgcagggc aggtctccca ggaaaatctg aaacagcttg 35880
aaagaagagg aaaggagact ggctcagcat ttttatgatg gtttggtcct gggggcagag 35940
tgaggcttcc cactcacaga aaggggtttg cagggtttga aactcccccc ggcatcgaat 36000
gaagaagctc ctgtgatttc aaactagagc caccttgtgt ggcaaaaaag gagatgatgg 36060
aggaatatgc tttaaatcat cagcagtcac gcacccaaaa atagtgtgac aacttattct 36120
atgcagcagg aataaaaata attaataaga aagaagataa gggttcagtg tgggtggaca 36180
acacgcaggt ctacagaaat gagatgactt tagaaatata agcaaaggat aatgaaaaaa 36240
aggaggggaa ggggaattaa acagggtcct ggtctgatgt cttgggtaga agcttctcac 36300
aatcaaggac taccagctca ttctgcaggt cttaggtcag ccatctgctt aaaaacatca 36360
gaaacgccag agaatctatg aacatggtca gtttaacatt tcctatttga gtagctttac 36420
agttgtgtgg aattcttaac tggttcttgt tttttctttt agatacaggc tctcaccctg 36480
tcacacagtt taaagtgcag tggtgtgatc atagctcgct gtaattttga actcctgact 36540
catattcttc ccatcttagc ctcttgaata tctagaacta gaggggcatg ccactcatcc 36600
cctccttatt ttttatttta ttttttcata taaataaggt ctctttgtgt tgcccaggct 36660
ggttttgatt gcctggtctc atgggatttc cctcacttcc cttctgaaag tggtgtgatt 36720

[0071]

atacagatga tccagtgcat ctggcctgaa ttgattcttt aattgtaaaa tacgaaccca 36780

ataattaact tcctgaatgt tttctgcagt gagttagtta aaaggatctg acaagattcc 36840

ttccaatatg attcaagagc agtattgtcc actgatgttc cttccagttt ccttgttgaa 36900

gatcacaaga gtctgtggaa aagaggtagt aaaaaggccg cctcaaactc ttcgtggttg 36960

gagtgggtac cacacatgca agcagtagga caaggatgat ctctggggta aagtctataa 37020

acatataggc cttttagctg ccaagtcata gggtaataac tgatgcagcc tgaggagtgg 37080

accatggttt catagtgcta gtgggagaac ccttggccaa gcaagtttta cattttatta 37140

cattttatta aagatttgat aattttaatg taaagatgac atttttttaaa cattcccaga 37200

agattgtgag tggtattgat tctgtctcgt atgaacaatg acagtgccct ccacggttag 37260

attatgttat aaactagaat gaggtagagt gtttggtgtg ttaaatcact atttttttag 37320

cttctatgtt agtttttgt ttgtgtgtta gcatttgctt taaaattcta ttaatcagat 37380

ctctagttgg tagaaattca tctgaaagtt tcttccattg ttgtccattt tgataggatt 37440

tccagaagat gtaagaaccc tctctgtttg caaaaatatt ccaaagttgt gcaccatcta 37500

gaaacatagt tacttaattc taatttttaa tttattaaaa agttgtgata agtgcaaagt 37560

tttctgcctt ctgaattgat ttcataacac acagaataat atatactaaa tggaagtttg 37620

tactagtaat acaaattact gattaataac ctctactttt attattgagg tattatccat 37680

caatatataa tcttaaatca atgatctcag tgggaatctt acctaagtaa tatacaaaat 37740

attttcctga tctcgacaca aaatagatgt gaacacattc ttcatattca gccatgtctc 37800

ctgtctatca cattatgaac cacatgctaa ctttgattta cttgggactt gctctaaatt 37860

caaactagtt atcttttatc ttcacgcagc tggattatta tgtgtggcta ttttatcaga 37920

gtgataagat acaatactaa caattttcac tgcaggcatg tctaggcaag ccccctgtgc 37980

acaatgacct tggtgggttg gacattctat ggggactctc ccctgtctgc ctaggagagt 38040

tatctgcctc ctccctctat cattttcctc tttgaataag tgcatctaac tgccgttaga 38100

atacagacaa aggccaacct taactgcttc cagctgacag gggatgctgt ttcgggaaga 38160

tctcccttga ggtctgtcta agggacccag taaaagggag ccattatccc aggcttcact 38220

tggatgacca tttggagttg atgcctgaag gtgagaagag acaaaccggg ttattagaag 38280

acatgtatca aaaccaaaca aggtggtaag gacagtttga aaaaaaattc caaggctgct 38340

gacacaccca gatatctggt ggctgtagtt atgcctgcta agatttgggt gcatggggct 38400

tggctttcgt tagctccctt ggacttattt tcccaaacaa agaaacctcc gggttagggg 38460

gaccctattt attccagtca cctggcatga tttgccggat aattgctcag aattaaaata 38520

ttcgtccaga tgtttatata gcccatgcct gtgtttcttc tgagctgcag ccagagatca 38580

ttggttggtt cacagcgata agcagagtta gtctaaaatg gaggcaaata cttaaaactt 38640

atttcttctc tcagttaatg gattctatag agaaaagtag ctactcagca tgggaatgta 38700

aaaaaatgag taaactatga tcttattctg aactcattaa caacaaacct gaaaaaccaa 38760

ttgaagagac tgtaatttaa agacaagtgt atgatatgtt ttgaaacata atttttctct 38820

ctccagttct gatttttgtc agaaactaat cattatagga ctgagttgtt tgcaaaataa 38880

actttagtct tatggttggt ctgatcattt gcataaagtg aagccataat aattaataat 38940

aattctgtag gaaaagcctg caagcatgag gagcttcaca gtctaacact atgagcacat 39000

[0072]

gcatcctcca gcaactcact gaatattttc aagtcagccg gttcttagct taaataacat 39060
ccagttggta tctgtcccag gaacactaat atatggttct ctctgcaggc ccctttctcc 39120
acagattaag ggtttttttt ttttctctgt aatatcaact cagatatgtt gaatgctttt 39180
tccttattag tggtttttca ggtttgttgt taatgatttc agaataagat cattgtttac 39240
tcattttttt taaattcccg tgccgagtag ctacttttct ctatagaatc cattaactgg 39300
gagaaaaaat aacattttct tatgggtgaa caattaaata gtttgacata tatttatgta 39360
ctggtatata atgcagcttg aaatcaaggc atgcctcaat cataaaaatc atggctaaat 39420
tctcaaagaa ttgtgctgag tgaaagaagc taaggaatta agagtaaatt ttatataatt 39480
cattgtagaa atattagaag atgccactac cataaattaa aatgaagaag acttaaattt 39540
ttctgagaaa atggtgttgg gaatgatgcg gatgtgattt aagtttcaga ggaataagaa 39600
aaaagattta gggattaatt taattattca aaacttgatt gaagtgccga gtgaatggct 39660
ccaaacatag tctacatttt tcaaatcatt ccctataaat ttgaattaat tatttatttt 39720
tatacttgaa taaagcaata acaaagaaat aaatgaatat ttttgctaaa atggagcaat 39780
aaaaagactg atattgacag aagaaatatg actgacttct gaaaatacac acacatgagc 39840
cgtggttctc tctacatatt tagataaatt acagaaagtt gtcataactg atggggaatc 39900
ctgcagactt cactaggcat agtccacact gccctggagt tgtctcaggg gagctgcctc 39960
ctccagtggt tagagcacag gcccaggtaa taggactcat ttttttagat gtgtaatttt 40020
agacacactg cacaactgct gtgttctctg tgcaaattat ctcctgtaaa atgtaacatt 40080
gaaacctgcc ttaaatatat tgtgtaaata tgtaaaaata aaatcagatt gtgagagcta 40140
aatgctaatc aaggcgcaat cacgtaatat acaattatat tttcctgaat gatggaatta 40200
ataccaatct ccccccaggac acttcatctg cacggagccc ggcctctcct cagatgtccc 40260
accccagagc ttgctatata gtcggggaca tccaaatagg gccctccctc tgctgatgaa 40320
aaccagccca gctgaccctg cagctctggg agaggagccc agcactggga ttccgaggtg 40380
tttccattcg gtgatcagca ctgaacacag aggactcacc atggagtttt ggctgagctg 40440
ggttttcctt gttgctattt taaaaggtga ttcatggaga actagagata ttgagtgtga 40500
gtgaacacga gtgagagaaa cagtggatat gtgtggcagt ttctaaccaa tgtctctgtg 40560
tttgcaggtg tccagtgtga ggtgcagctg gtggagtctg gaggaggctt gatccagcct 40620
ggggggtccc tgagactctc ctgtgcagcc tctgggttca ccgtcagtag caactacatg 40680
agctgggtcc gccaggctcc agggaagggg ctggagtggg tctcagttat ttatagcggt 40740
ggtagcacat actacgcaga ctccgtgaag ggccgattca ccatctccag agacaattcc 40800
aagaacacgc tgtatcttca aatgaacagc ctgagagccg aggacacggc cgtgtattac 40860
tgtgcgagag acacagtgag gggaagtcat tgtgcgccca gacacaaacc tccctgcagg 40920
aacgctgggg ggaaatcagc ggcagggggc gctcaggagc cactgatcag agtcagcccc 40980
ggaggcaggt gcagatggag gctgatttcc tgtcaggatg tgggactttg tcttcttctg 41040
acggttcccc agggaacctc tctaagttta gcattctgtg cctatgaacg tcttctctaa 41100
gtatttgaaa gagattattt taatatgaag agcagttctc actcgcccaa aatgtggatt 41160
gatgcttact gggatgaaaa gtccccaaac atggtcaccc cgataagagt ctgagtgagc 41220
tcagggcttc ctgctgagtc tcctcctatc agaccaagga cagggacctc agtgaggttc 41280

[0073]

ccccgtcaag aacagtcttt atggatactg attgtgggcg gcaacccacc caggtgccga 41340

cgcaagagac cgaggacacg agctgttcca gtacaataaa atataaaaca agaatagtta 41400

taccagatat agatcttaga tatgattata tatgaatatc attaatcatt agttggtagc 41460

aattactctt tattccaata ttataataat cctcactcta caatcataac ctaggaaaag 41520

ccaggccata cagagatagg agctgagggg acatagtgag aagtgaccag aagacaagag 41580

tgcgagcctt ctgttatgcc tggacagggc gaccagaggg ctccttggtc tagcagtaat 41640

gccagcatct gggaagacgc ctgttgccaa gcggaccatg gtctagtggt agactcagtg 41700

tcaaggaaaa acacctgcta cttagcagac caggaaaggg agtctccctt tccccgggga 41760

gtttagagaa gactctgctc ctccacctcc tgtggagggc ctgatatcag tcagacccgc 41820

ccgcacttat ccggaggcct aacagtctcc ctgtgatgct gtgcttcagt ggccacactc 41880

ctagtccgcc ttcgtgttcc atcctgtaca cctggctctg ccttctagat agcagtagca 41940

aatcagtgaa agtactaaca gtctctgata agcagaaata atattgtaag ctgtttctct 42000

ccttctcctc tctctctctg cctcagctgc caggcaggaa agggcccccc gtccagtgga 42060

cacgtgaccc atgtgacctt acctatcatt ggagatggct cacactcctt accctgtccc 42120

tttgtcttat atccaattaa tatcagcgca gcctggcatt cagggccact actagtctcc 42180

gcatcttggt ggtagtggtc ccccgggccc agctgtcttt tcttttatct ctttgtcttg 42240

tgtctttatt tctatgctct ctcgtctccg cacacgggga gaaacccact gaccctgtgg 42300

ggctggtccc tacactgatc acagacaata gagggtaggc caggatcagt gtcatgtagg 42360

acatcacagg tttcacctct gaacctttтc ctgacactaa atatgcaaat cagcatcagc 42420

actgatctgg tgattctttt gttcctaatc catttacttc ctttttcagt cgttgttttc 42480

atttttccat ttgcttttcc tgctttctgc aaaaggaaga tttttccctg tggtcaaaat 42540

tccggacctc aagccctttc ctggcgctca ggtgggtctc aggctgtggc tgctgcagtc 42600

acgcgggaga ggctggtggg actttcttca ctcctcgtca ctcagggccc tccactgtgt 42660

tgcatggaga cttatctgga aatgcaagtt gcgactgaga actgaagggg acaagcttgt 42720

ttggttaaca tgggatgtgg atgtgtttct aattttgttc tgataaactt tcacagagta 42780

actttctgca ctagtcatgt gaggaagagg atgtgaacgt agtcagaata aaaatagaac 42840

aacttgtgtt ataatcttta caggtgaagc tggagaaggt catgaataga gggttctcat 42900

gcacacatcc ctgataacaa gaactaccat aaaattactc tgcacaacca caactttcaa 42960

caaaggctac cacaacaata agagaattaa tattgtgagg atatctgccc tgcaactccc 43020

agtacaatct taaactgatt ccacccttgt tattaattct tctaccccca ggataattgc 43080

ctcagaacag ctcatgtaag tcctctcatt tatcccttaa aacaaccttt accaaccttt 43140

actaacctga cttcctttac ctacctaaat atgcccaggg ataatcccac tggaatgctc 43200

attttcaaat acatattatt tgattttgga gaatttcttt ctgtctgata ttcaggtgtg 43260

acaagctgta gagggtcaca ccactttcct gtgagatgta ggggatgaca atttgggggg 43320

atggctggaa acatccaata tcctcagggt cggccatcag taagcgcagg ctggaagtct 43380

cagaacgagt tgaagttgct taaccacgga attttacctt ctccagatca gctttgatgg 43440

aatcagggcc aaactggtta tcaatgataa tctacctaac attgagtcaa ctgatcacag 43500

ttttaataac ctctattaaa aattcacacc aacacttgga ttagtgtctg atcaaataac 43560

[0074]

tacaaagtat tttccagcca agtataccat aaaacagacc attacccatg gagaaaaaca 43620
tttaacatga gttctaggtc cttacattgt taaaggtgta aaactgatta tttttaaatt 43680
atgcttttta tttttgctat tgagttgtag aagtttcatt tacattttgg atattaacgc 43740
ttttttcaga tacatgatat attatccaat tctgtgagtt ggaattattt cattgctttg 43800
cagaatattt ttttaatcta gtccaacttg ttcaattctg ctttttttta aatgtgcttt 43860
gaatgtaaaa tccagaaaaa gattgctaat ttttgaggat tgggagtttt acagttgcag 43920
gaatttcatt gaaatattta atgcatttaa agttaatttt tgtgtttatt ctaacctaaa 43980
attcttaatt cttcacatgt gaaaatccag ttttcataac atgctctttg gaagacacca 44040
taatttagcc attgtatgtt gatggttctc atgctgaaaa tcagttcgcc atcaaaatgt 44100
gggtttatat ctaagctctc tatatgcatt tatgctgaaa ccattcggat ttattactct 44160
gtgtttgtaa caaatgttga ggactggaag tgaaatgcct caagctttat tcttgcctta 44220
ttacagatat tagacccaaa tattctaacc ttctactagt gagtataata atagctgtcg 44280
ctttttttt ttttttttga ttcagagttt cactcttgtt gtgtaggctg gagtgcagtg 44340
gtgtgatctc agctcaccgc aacctctgcc tcccgggttc aagcgattct cctgcctcgg 44400
cctcccgagt agctgggatt acaggcatgc accaccacac ccggctaatt ttgtattttc 44460
agtaaagatg gggtttctcc atgttggtca ggctggtcgc gaactccaga cctcaggtga 44520
tcctcccgcc tcagcctccc aaagtgctgg gattacaagc atgagccact gcacccagcc 44580
tcttcatttt ttttttattc atatgttcat tcagcagcca ctatgtcttc ccattgattt 44640
ctttggtttc ctctttacta tctttttctt tttagtaaag ctgttactcc taagggaaga 44700
tgggaggtgg gcctggacag ggatttggtg cattcctctc ttcactcaca gttcttattg 44760
atctctccag tgtctctaga acactggttt tcctggcatt accgctgcag ataatttctc 44820
ttgcaatgta gtgctgatga ggaggtgtgt ctggatgcat ttcagctata gttgctgttt 44880
tgctttccct gacacaaccg tcccaagggg tagaggctgg agcattttgt gatgtgtccc 44940
cagtactgaa gaaaaagcct tcaatagcag gaggaattcc tcaactgtat acactctgag 45000
aatttaaaca ataacttctc tatcacactc aaatttaaac catccaatga atatgtctac 45060
tttaatcgtg tgttaactta aatgatattt ggcagcctct gtcccagaaa agattatcat 45120
ctgctcctgt ttatttccct gcaagtcttt atctctcttc agatttcaga tatcttgttt 45180
gtcttataac atcaaaaatc tgatgaattt aagaaaatgt gctaatttgc agatcagtaa 45240
gctttagtag ttgtgagaat aataacaaat ttttatggga tgcctgcatc tccaagctga 45300
gtagcatctt tatttctaac actcagaaac tagaaacaat gcaaatatca agaagatata 45360
tagataaaga gtaatggcat gctaatttac ggtaatcata gccatcacta gaatcaatac 45420
actgttgatg ctcaatgtgg ttgaatcaca agtagttata atgagtgaga agccacacac 45480
ataaaacaca tactatataa ttcctgtata ataaattctt gaaactcaaa accaaagtat 45540
tcaatatgaa ggattgactc agaatatggc aagggaaaaa aataattggg aaggaggaat 45600
tgtagagtaa cacaaggaaa cttttaagtg taatttattt gtttgttatc tggatggttt 45660
ttggggatgc acaggtgagc acgagtggaa ttacattttg ttgtgtttgt ttttttctga 45720
agagatgtgg tcctactctg tgacccaggc aggactgcag tggtgggatc atagttcaat 45780
gtagcttcca acttctggtc accaacaatc ctcctgcatc tgccatctaa gtagctgaaa 45840

[0075]

ctacagttgt gtgccaccag gctcagcttg agtacttatt aaatcaaaca ctttatgcaa 45900
tatttaatgt atggcaataa tgtctcattg agagtattac aaataaatga atggataatt 45960
tgttcagtac agattgatgg aaaatagaca ctaacatgag gaatgtctga catttatgaa 46020
catacaactg cataaaatgt gttctcttac attcattagg taaacacaat agtgcataca 46080
catcaaacca tgctttcatt acaggaagga agttctgaaa atgtcactgg gggtgaccca 46140
cgctgtgctg ggcttggttc gggggcagtc aggcccggtg gtgagaagca caggcccaga 46200
tacccaggct tactctgcaa atgtgagctc tggggacatt gtaccaccca tctgtgcttc 46260
tgctggtaat tttccatctg taacgtggaa ataacattga tactacatac cgtgatttct 46320
ccacatatgt aaaaataaaa taagatgatt gctgctaagt ttaaataagg gcagttttca 46380
taggtccatt gtacctcaat aaaattactt taaaataaaa attacaaata cagttgtagg 46440
tttaaagagt ttatcacaga acaaacttat aataagaaac tatattttca aaaattgtat 46500
caatatctct aaactccccc aggacacact cacctgctct gggctctcca ctctcctcag 46560
gattcccacc ccagagcttg ctatatagta ggagacatgc aaacagagcc aaacctctgc 46620
tgatgaaaag cagcccagcc ctgaccctgc agctctggga gaggagcccc agctccagga 46680
ttcccaggtc tttccattta gtcttcaggg ctgagcacag aggactcacc atggagtctg 46740
ggctgagctg ggttttcctt gttgctattt tgaaaggtga ttcatgggga atgagttgaa 46800
tgtaagtgaa tatgagtgag agaaacagtg gatgtgtgcg gcagtttctg accagggtgt 46860
ctctgtgttt gcaggtgtcc agtgtgaggt gcagctggtg gagtctgggt gaggcttggt 46920
acagcctgga gggtccctga gactctcctg tgcagcctct ggattcacct tcagtagctc 46980
ctggatgcac tgggtctgcc aggctccgga gaaggggctg gagtgggtgg ccgacataaa 47040
gtgtgacgga agtgagaaat actatgtaga ctctgtgaag ggccgattga ccatctccag 47100
agacaatgcc aagaactccc tctatctgca agtgaacagc ctgagagctg aggacatgac 47160
cgtgtattac tgtgtgagag gcacagtgag gggaggtcag tgtgagccca gacacaaacc 47220
tcctgcaggg gcatctggag ccacaagggg gcgctcagga tacacagagg acaggggcag 47280
ccccagggca ggtgcaggtg gaggtcaagg gctgctctcc ttcagggtct gtggcttcct 47340
ctcatctaac agttccgcag ggagcctctt gtatttacag tgatgtgcta ctgaggtttc 47400
taagtttgta aagtttatta ctacaggagg aaccactatc aaacgccctt aaggcaggtg 47460
tcactaatgg agaaaggaaa gtgcacagga ggctgggtga ggctgtggac actgtctgcc 47520
tatgattcaa gtttcacaag cagtgacgga gaaatgggag tttgatggag ctccctaact 47580
accatgtggt ctaaactaag tccaactaag tccctgagct ctgggtgccc atcagggatc 47640
cgccatgtgc ccggcagccg cgtgcctttt tgtctcctct gcgcccaatc actgtctgtg 47700
atgagcttcc aggatgtgtg tgtttggcac aaaccaggtg atggacgtca gacagcagca 47760
gctggtgccc ggatcatggg ctccctaatg ctggaggaat gagaggtgca ttctcaggga 47820
caagacattg ttgatggatt tttatgtaga aaccacgatt ttacttgctt ctctcaggag 47880
acatagaaga agcaaccatg cagtcagcaa ataattataa tttccacaat taccccaaat 47940
ggttaatcct taattctgcg cagggtccca ccgtagagtc acctttctca tgaggaatgg 48000
ttgaatctag aatgagtcca catgattttc atatttttgg cttctgtcca tgttcagaga 48060
gttagagtag agtaagtttg gacctttcca cacactaagc ctcacctccc ccacagaaag 48120

[0076]

agcagagact tcaactattc ctgagtgtgg ggtaggggct ggtcctgcac acctcagagc 48180

ctgcagagac tgccacgtgc agtgttatag acttgggtgt tttctcattc aggaggggtg 48240

acctccacgg cctccgattt ctgctaagat ataactgtga gtgcagaatt aggacactat 48300

taggctatca tgcctcactt ctattctgaa aatcaccctc tttatagtaa aagaaaacaa 48360

ttcaatgtcc atgcccctga aagtcatttc tttttaattt ggttgcgagt ttaccacata 48420

gtgcctgaat ttattctcag aatctactga attgtttata aatctcacaa attgaacaaa 48480

agtgaattct tcattcttac taaaatgtgt gtatgtagga atttcagtgt gttttccaga 48540

agccatgcac accaaccact gtgtttcatg gtcatttatt ggcctggtga ggccctcaca 48600

gacccccctcc ctcacctgtg ctgtctctgg attctccatc acaactagtg cttcctgctg 48660

gagctggatc cgccagtcct cagtcaaggg agtggatcag ggcataggtc acgagggagc 48720

acaaattcta acccactcct catgagctca gtcaccatct ccagatccac gtccaagaac 48780

caaattttct tttagctgag ttctgtgacc aacaatgcca caaccttgta ttactgtgag 48840

aggaacagaa gagatgtcag tgtgatccca gacacaaact tccctggaga ggggcccagg 48900

accaccaaag agcactcagg cccatgaaaa cagggcccaa gctggagaac gggtttcctg 48960

tcaccctcac ctttcaccat tagatactct acactatgcc tatgctgagg tgtgtgttta 49020

atataattag aaaatggtat ttatatacgt gtataatcat atctagtgta agaatttgta 49080

gtttccacct tatgtgacca ttaaagacaa catctctcac gttattcaag gaccttataa 49140

agtataatac ttttacataa gatttatctc cttttgtgtg tttctccttc tgtctatatt 49200

ctctctctct cttcctccct ctttctctct ctctctccat ctctctctct ctgtctctct 49260

ctcacacaca aatacacaca catgcaatcg gtgacagtat ataggctaat taagaatata 49320

ttcccatatg atttaaaaat aacagtttta caaatatttg cctttaattt ttcaaagaaa 49380

attaaatcca aatgccagtg atttttttatg tgacttttaa aatttaaatt gttaatttgt 49440

gttttcatca atgcttgtat gtgtgcttgt gtattctcac agattatgtg gtgccttcac 49500

agaattaaac atgtgaaact ctccacttga atttctgtga ctcaggactg gtgagcaaaa 49560

agttagaagt cactctcctg atccttccct acagctgcag attcctgaag gtaatgacct 49620

cacagtagac caaggccctc aaaggtgacc ttgagttcca gcacatcttg ggaggccaag 49680

cggatgtttg tgaaagaaat agtggctatg tgacagtttc taaccagaat atctctgtgt 49740

tttcaggtat ccagggtgag gcccagctta cagagtctgg gggagacttg gtacactgag 49800

aggggcccct gaggctctcc tgtgcagcct cttggttcac cttcagtatc tatgagattc 49860

actgggtttg ccaggcctca gggaaggggc tggaatgggt tgcagttata tggcgtagtg 49920

aaagtcatca atacaatgca gactatgtta ggggcagact caccacttcc agagacaaca 49980

ccaagtacat gctgtacatg caaatgaaca gcctgagaac ccagaacatg gcagcattta 50040

actgtgcagg aaacatcgtg atgggaagtc cacgtgggct cagagacaga ctgccatgca 50100

ggacacaggg ggtggcttgg ctgaaggggg cactcagcac ccacagaaga caggagcagc 50160

ccagggcagg ggcaggtgga gttcaagggc tgctttcctg tcaggttctg tggcttcttc 50220

tgcatcaaat gcgttctcct gggagcctct ctatatttat ggttctctgc ctaccactga 50280

ggcctctgga ttggaaaaga ttactactag aaaaaaaaat tctcatatac ccctgaagaa 50340

tacatcatta attgaggcag aagatgtcac aggaggccag ggaggctgtg gaaactgtgc 50400

[0077]

gacgtggatg cacatctgac aacaaagaca tgaaaaatca gggaacactg ataaaacctc 50460

ctaattatgc catggccctc tctaagccta gtaaagccat tgatgccttc ctgggccaaa 50520

cccacccatc aggggatcac tcctgtgtcc cagcagcaga catgccttag aatctccact 50580

gtatgtaatc actgtctggg aggagctccc agggcatgtg tctttgcatt aaccaggtga 50640

tgggtgtcag agaacagcag ctggatgcct ggtctatggg ttccctgatg ttgaagaaat 50700

gggaggtgca gtctcagagc caatacactg tttatgcatt tttatataga aaccatgatt 50760

tttcttgctt ctctcagatg acatagagga tcaagaaaac agtctgtaaa caattgtaat 50820

gtccccattt cttctgaata aatgcattat ttcttaattc tgagtggggg tttgtcagac 50880

catgcccttc tcctaagcaa ttgttcaatc caggctgaaa ccacatgggg atcacatact 50940

ttggtttggt tcaggtgcag aggtcttcag tagagcaaat ttggtccttc ccacacagta 51000

agcctcacct tcctcagaga aagagctgag attgatccaa ctttgtctga ggtgggagct 51060

gcttctccac accttggagc ttgcagagac ccctaaatgc agctttattg agtcaggtgt 51120

gtctccatgt gggggacttc tgctgctagt gatctctgct cagttctaaa tgtgggttca 51180

gaattaggac acttaggtta tcacgcctca aaaattacca tcattgtaga tagaaataat 51240

agtacaatgc caattgttgt cacttgtttc ttattattat tggagtataa gtttgaagag 51300

acaaattgtt accatatatt tgcataaatc taatgtcaga atctcttgaa ttgctcttga 51360

acacttacaa actggttaga agcagattct tatttttttc tatactagtg tattttggga 51420

tgtcaacatt ttgtccagaa catgtgagta ccaataactg tgtgtttcag aaatgactgt 51480

gagattcagt catttctatc gagtgggaaa accagttaac tttgtctttg atatatggat 51540

ggaagcccaa gatagaggct tgtcagtcat tgtttctgtg ccttctccct tgggaatgtc 51600

tgtatttttt tatgctctgt cctgggtcta taccccaatg gttcccctac tccatggcac 51660

ctgcctgtgc ctgtgcatgc ccctgcccac actctccgtg aaacatctgc tttggctcag 51720

gaagaacccc tcctctgcct tttttcctcc tgcccctggt ccacattctt ctccatccac 51780

aggctctcag cagcacctcc catccacact aaccctacat ggggtcatac cttgtccacc 51840

acttcctctc tcttttcttc tgagctttgc cttttattcc aacagcctgt ttccatctca 51900

cctggacttg tgtacaggaa aggatttacc gagcagtctt gggttgtgca aaccctgaac 51960

attcctgaaa aagtgctttc tcaagctagg cccatattca gctcctggga gatgatatct 52020

gccttttgg catactcctc ctggtagtat tattaaacca cttgattaag ataaggttta 52080

catctgtaaa actacacatt atttaacata cttaactcat tgagtttgga gtaagtatac 52140

atctgcaaag ttatccccat catcaaggtc ataaccatag aaatcacttc caaaacattc 52200

ctcttatctc tcttaatatt gtgattattt tattagttaa aatgtatttt tgtttgtgtt 52260

tgtctgtgtc tctgtgtgtg tagcctgggt gcacgctata ctacctgttt tcataatgac 52320

ttatggtgaa tgcctattag tgctcaagag gccggcgtct gagcactgga ggtcaattgt 52380

gcaggtgtca cacacatctg tgatgggccc aataaacagc cctgggcaca agcactcagg 52440

tgagcttccc tggtggacaa tgcttcacac atgttgtcat gcatcactgc tgggagaact 52500

ggggacaaga gactcctcag ggaaagaaca cctgggagct catgcctgga ttctcagggc 52560

cttctccctg gtgcctttgc tcattttaat tcatattcat tcgctataat aaagctgcac 52620

ccatgagaat aacagctttt cttgtgtcct ttatttgtac tgattaaggg gcctgaggat 52680

[0078]

ggtcttggga cactcaacac aattacatca gagttggaga atgctagaaa gttcctgatt 52740
gctgacgcat ggctagagga ttttttataa catcaaagga tgagaaagtg cgggataaaa 52800
gacattcaat gcccagatgg ctacagaatc atatggcatg agatggcatg tacactccaa 52860
taaggagcag gaagtgaaag taatccatgg aatttagaaa caacagatac agcttcctag 52920
gagttgttcc ctgaaaaagg aaaagtaaaa ataatgagga acaacccgaa tatgcaattc 52980
atatctgtga tagctaaaat aatagtaaaa agatgcacat ccagccctgc agtgtgccct 53040
gtgagccgag gctgctagac tcccattcac caccaaaggg tacagttgtc cagaaacaac 53100
acacaacaca taagagtgac acagaaggta gcccagagtt tgggctgggg agaggaatcc 53160
actagacaac tataacaagg aggacagcat ggaaagtggc atcattttgt gatatgattg 53220
atatcattaa tttatatcat cggattgtga acaaagttag ccaatggact atgagagtga 53280
ctgacgtagc agcttctctg gcttcgtgtg ctgcagatga gaggagaatg tttgggagga 53340
tgctggaccc acagctcaca acagacatat gacagacgta gctgatccca acctcaagta 53400
ggatgttctt gatgagacag cttccctggt gcactggata tcagatcctg tatagtttca 53460
gaacttgtgt agtttgtgtt gctttggctt tttctctgga tcttttaggt gctaatgaaa 53520
tgagagtgct tcacaaaaaa atggggcaga caaaggggat agttaagggc ctcctccaag 53580
caatgtggat atcataaaat aaatgttaaa aaatgaaaga actaaacaag aaggtgctgg 53640
ggttgacaca aaggacttaa aacagcacta ccaggagttg ggtgcagcaa tgggcatccc 53700
ttcaggtcca tcagcaagtc agagacctaa acaaatattc cctattcatg ttgaattggc 53760
agagtgtaaa aatctagaag acaaaatggc caggaaaaat gtgcgatttt gcatgggtga 53820
aggtctggca agttaatcat cttgaggact gttgaggtcc tgaggtggtc ctgcccttgc 53880
ttgatgccca ggccgtagtc caactcacac gaaattgcca gggaatagac agtagttttt 53940
ttagtagttc ttgttatcag gcataagtgc atttgaattt tctcttcatg gcctttcctg 54000
gcactatttc tcatttttt taacacacat agtttcaact agatttatca ccttcacagg 54060
gtcacagaga agggtggaag aagggaggcc ctggtatggg tctcgaagaa acatggaaaa 54120
gagtggagag ggacaatagc agggtgtaag gaattattga gaccttactc tgcccctccc 54180
aggaggctca ggccagcctt tttctgcatt tgaggttctg ggttataaac gctgtagact 54240
cctcccttca gggcagggtg acaactatgc aaatgcaagt gggggcctcc ccacttaaac 54300
ccagggctcc cctccacagt gagtctccct cactgcccag ctgggatctc agggcttcat 54360
tttctgtcct ccaccatcat ggggtcaacc gccatcctcg ccctcctcct ggctgttctc 54420
caaggtcagt cctgccgagg gcttgaggtc acagaggaga acgggtggaa aggagcccct 54480
gattcaaatt ttgtgtctcc cccacaggag tctgtgccga ggtgcagctg gtgcagtctg 54540
gagcagaggt gaaaaagccc ggggagtctc tgaagatctc ctgtaagggt tctggataca 54600
gctttaccag ctactggatc ggctgggtgc gccagatgcc cgggaaaggc ctggagtgga 54660
tggggatcat ctatcctggt gactctgata ccagatacag cccgtccttc caaggccagg 54720
tcaccatctc agccgacaag tccatcagca ccgcctacct gcagtggagc agcctgaagg 54780
cctcggacac cgccatgtat tactgtgcga gacacacagt gagagaaacc agccccgagc 54840
ccgtctaaaa ccctccacac cgcaggtgca gaatgagctg ctagagactc actccccagg 54900
ggcctctcta ttcatctggg gaggaaacac tggctgtttg tgtcctcagg agcaagaacc 54960

agagaacaat gtgggagggt tcccagcccc taaggcaact gtatagggga cctgaccatg 55020

ggaggtggat tctctgacgg ggctcttgtg tgttctacaa ggttgttcat ggtgtatatt 55080

agatggttaa catcaaaagg ctgcctaaca ggcacctctc caatatgaca gtattttaat 55140

tagtgaaaat tttacacagt tcatcattgc ttgcttgcct tcctccctcc tgtccactct 55200

cactcactcc ttcttttatt ttctacttaa ttttacaaaa tcatttaacc ccttttgaa 55260

ctattaatag gttatctttg tttggtgatt gttttccttt caataatatg tactgaataa 55320

ttcatctttg tgccaattca taagtattct ggtgtaataa agacttcttt cataaaaatt 55380

ggataaatta aaataaagat aaatttttaa aaacatacga tctatcaaaa ctgaaccata 55440

aagaaataaa aactctgggt tgggtgtgtt tgctcattcc tgtaatccca gcactttggg 55500

aggccatggc cggtggatca cctgaggtca ggagttcgat atcggtctgg caaacgtgga 55560

gaaacgctgt ctccactaaa aatacaaaaa ttagctggac atggtggtgc tcgcctgtag 55620

tcccagatac ttgggagcct aaggccagag aagagattga acccgggagg cagaggttga 55680

aataagccga aatctagcca ctgcattcca gactgggcaa cagagtgaga ctccatcccg 55740

aaaaaaaaaa actgaacaga cctatgagta aagagattga gtcagtgatt tttcaaacat 55800

ctcaaatcaa agaaaagtca agaacttcat ggcttcacta ctgaatttta tcaaaaattt 55860

aaaaaaaaac tagaatctct atacaaattt ccaacaaaat aaagaggaaa aaatacatgc 55920

aagcttattt tggaaggtcc tatttccaaa gcaaggaaaa gacactccaa ataaataaaa 55980

ttacaggcta atatccctga ttatctagtt tcaaaaactc tcaagggtgg tgagaaacca 56040

[0079] aattcaacag cacattaaca acagaattca ccatgatcag gtgtggttta tctctaggaa 56100

gcaatgaagt ttcaacctgc agaaataaat gtgatatatc aaatgaaaat attgaaggac 56160

taaaaccata tgcaccatat gtccatgtca atagatgcag aaagagcctc tgtcgaaatc 56220

cactacactc taatttttaa aaatctgaac atattatgca taaaacatat atacctcaac 56280

ataataaaga ccacatatca caagcccaca tctaacatca tacacagtga tgaaaatttt 56340

attttcctct aagactagaa actagacaag atgcttcact atcaccaata ttattaaaca 56400

cagcactggg tggtctagac aaaacaggcc agaagaaaaa aatagaagtc atccatatag 56460

taatgaataa atataaaata tatttttaca tattacatgc tcttatttat acaaagcctt 56520

aaacactcca ccaaaaaaga ttgaaactaa tgaagaaatt caataaagtt gcagaatcca 56580

aaatcaaact tacatttcaa gatggcaggt tagaggcatt gctagtattc ctcttccact 56640

tggaaggaca aactgatgtg gagagatgaa catcgcggac ttattttcaa gaagcaatgc 56700

aggaactgaa cagaaacact gaaataatct acaaactttc tgaaaaagca ggaagctgca 56760

gcctacactg tgagtcaggt gaagggctgg gagtccccag catttgaggg agaacagcca 56820

aaaatttcag ccagtggtcc caagttgaaa gtagctctca acaggggtgt gtaatataac 56880

ctagggttgg gacgaactcc cttggccagg gcctgggtag ggaagtgtta aaagtggtct 56940

ctgcaagttt aggagccatg ggtgcaggag ctggtgccct gctttgcagc agacaggaag 57000

gggcatggca tgaaacccat ggctgcagtc tccatgggga cagcctatga ctcctggcat 57060

ttggaggtat tgatcacaga ttgactgaaa ctcatctcac tgctgccagt ggaacaccac 57120

gggagtggat cagcctcacc aagtatgtgg gaactgtgtg gggcctacca ccacctgcca 57180

ctccccaccc cctgcccaaa cttctgtgga ggagaggcag ccatggtccc atctggaaca 57240

[0080]

tcatcccagt ggcctgagaa ccacccctgt cccccacacc cacaggggct gctgcttgcc 57300
ctgcatacag agactcagag gggaaaccca cctggcccaa ccctcacctt gctttgtgca 57360
gccacctgcc ctggcagctt aacacaaaag acagcatctt ttgggagcta catagccaca 57420
cccactgcct aagaatccat agtagccccc atacctgggc aacacaaggc ttgcaaaaat 57480
cccaccgcta ataatgcagc tggtgctctt ttgcaagcac cacctcttag ctggaggcca 57540
accaactatg cattacagca tctcctagta gactaacact gcatcctgga aggagaaaat 57600
gactgtgcga tctcagttat caccatggcc tgcaccactt tggatgacca ggagatcctg 57660
agtctctcca tgtgaccagt tcattgctac tatacccatc attcaagaaa gccagtacac 57720
aaaggctatc aatatccatg gaatttcaca gagtctcctt cactctcctg cctgccactc 57780
ccatcagacc cggttctgct gttcactgtt gaaaaatatg aggacagttc acatcactgg 57840
atcacttaga gacatttgcc cacaccagcc tgaagtgtgt caacgtcact gggcagctag 57900
acctagagaa gaaacataac tcacagtacc atggctccca ggttctcctc ctcttagggg 57960
aagggagtgc accacattga gggaacacct catgggacaa gagaatctgg atggcaggcc 58020
ttggacacca gatccctcca ctggtgggaa acttcttcta gcagaagtac agttgcagca 58080
ctgggctcag ctgggaaagt cttcagctct ttctcaacag acagccctgt tgcttgtgaa 58140
gaatcttgaa gaagaggaag cctttccccc ttgtacacca ctgtaggcac acttggggtc 58200
tctcccacaa gacctcagca tgggtgcaac tatagacagc ctttctggaa cacatcattg 58260
tgactgcatc ccccagaaac agcactttct ggattcaggc ttgcatgaga cagagagtca 58320
cagttcctct ctatttggca catgaacatt tgtacagatg aaaaaacatg cctgtcttat 58380
ctgaatagcc ggaatactgg gacagcagta tgtctgagag gtggataaat ttcctactga 58440
cttgacaaga gagctgaggt ggttccaacc cttcccaccg ataagacctc agtgggactc 58500
actaaaacct ctttcagcca actctgtcaa ggctgggact taatttaccc acctgcttta 58560
gccacaacta gtttctaccc aaggaaaagt cctccactga tgtgaagctt gagccatcaa 58620
gcaaataaat aaatcactgg ggacaaataa aataaacatg tgcatgccac agaggaatga 58680
gataaggttt aagagacctc taccattcta accccataga agacagtgaa cttgctcaca 58740
gaccgagcag atttctactg caatcaacac ataggaaagc catcatacaa agattctcca 58800
taaccccgga actcttacag agtcttcacc cctctaagga ccaaaaacca aatcaggttg 58860
taattaatta taagcattaa agtctcattc ttaagggaaa aaaatccatt taaaaacaaa 58920
cacaagaaac agtcaaatca aacataaatt caataataat tagaaaatct accaaaatga 58980
gaggaaatga gaaaaataac tggggaaaaa tgagaaaaca gggtgctgtg ccagtgccaa 59040
aaggtcacaa ggtcacacta cctctccagc aataaaccat aacaaaaatg gagtctttga 59100
aatatcagaa aagaaaatca gaatgttgat tgataagcta ctcaagaaga tatcagaaaa 59160
aggcaaaaat cataataaat aaatttataa aactgttgag aatatgaata caaattttta 59220
cagagagata gacatcctaa agagaaacca atcagaactc ctgaaaattt aaaaaaatgc 59280
agggaattgg aaagggaatt acaaaatgcc atggaaagtt tgaaaaatag actagaaaaa 59340
agtagcagaa ataacaatag actagaaaca gtacaaaata aaagtagaag taaaatattc 59400
gaggaaaaag aaaaaggaaa cagttaaaga aaaaagtaga aagaccagac tattattgaa 59460
ataaccaaat cagagaaaaa taaatttaaa aagagccaaa agaagtgaaa aaagtctcca 59520

[0081]

ggaaatatgg gattatgtaa aacaaacaaa tttaagaata attggtgctc ctgaagaaga 59580
aaaaataata ataagtttgg gaaaacttct ctgaaggaat aattgagaac tacttctctg 59640
gcctgactaa agacctagat atccaaatcc aaaaagttca aggaactcct ggggaattca 59700
ttgcaaaaat accttcacca agcatacagt catcaggcta cctaaagtct acatgaagga 59760
aataattcta agagcagtaa aacgaagaaa cccatcagaa taatggcaga cgtctcagca 59820
gaaacttgac aagcaagaca gattagggtt ctattttcaa actccttaaa cagaaaaact 59880
ttcaaccaag aattcttttt tatcccgcca aactgtttta taaataaaaa agaaataaag 59940
tcattttcag aaaaacaaat gctgagggaa ttcatcacta tcaaaccagc actacaagaa 60000
atgctagaat aagttctaaa ccttgaaaca aaaggccaat atgcacaaaa atggaacctc 60060
ttaaaaatta aaaactcacg gggcctataa aacaataaca caatatcaaa gaataaacaa 60120
aattaggtaa cgacatgaca aagagaatag caactcatat ctaaatattc acattgaatg 60180
taaatcataa aaggcatgga agaaggaatt tcacaaaaat agaaaccagg agtgagcagg 60240
actagctatt tttgatctca gacaaaacag gacttcaaag caaaaacaat ttaaaaagac 60300
atagatgatc actatacaat gataaaagga tcaattcaac aaaaaattac aattacatat 60360
ttatatgcac caaacactgg aggaactaga ttcattaaac aagtactgct agacctaaaa 60420
aactgagaga gttagcaaaa caatcataat gggagatttt agtacaatca tgacagtact 60480
aaacagatct tcgagacaaa aagtcaacag ataaacaatg cacttaaatg actcactgga 60540
acaaatggat gcagcagata tttacagaac attctatcca agatctgcag aatatacatt 60600
cttctaatca gcacatgcaa cattctccaa ggtagagcat atactaggcc acaaaacaag 60660
tctcaataaa tttttaaaac aatgaaatca tatcaagtat cttctcagac cacagcagaa 60720
taaaactaaa aatcatctcg ctaaagaact gtcgaaaatg aacaaataca tagaaattaa 60780
gaaatttgct tctgaataat atctgggtta acagttacat caagatgaaa atttaaaaat 60840
tatcttaatt aaattataat aatgagacaa gttattgaaa cctcaaaaat aaaggaaaag 60900
cagtgataag aggaaagttt atagtgccag ctgcctgcat caaaaagtct gaaagagcac 60960
aaattcacaa cctaatgtca caccttgaga aattggagaa acaagaacaa actaaacata 61020
gagccagaag aagaaaagaa ataacaaaga tcagagcaga actaaatgca atccaaacaa 61080
aaaaaagcaa tgaaacaaac agttggttat ttgaaaaaat aaacaaattc atgggtcatt 61140
agctagatta acaaagaaaa gaatatcaaa gatccaaata agctcagaaa tgaaacgaga 61200
cattacaatc tacaccacta atataaaaaa taatttgaga ctactaagtt caccttcatg 61260
tgcacaatgt agaagactta gaggaaatgg aaaaatttct agaaacatac aacactccta 61320
gattaaataa aaaagaaaca gttactttga atagacaaat aacaaacagt gagattgaat 61380
cagtaattca agaattgcca acaataacaa caatgaaata gggccaggtg aattcacagc 61440
tgaattctat caaaaaattt aaagaagaat tgctgccaat tttgctgcaa ctatttttta 61500
aatttagata aaaaagaatc ctccctaaat tattctatga agctagtata accaagatac 61560
caaaaccagg aaaacacaca cacacagaca cacacacact ctacagatga atttccctga 61620
taaatataga tgcaaaaata gcaaaaaaaa aaatagctag ttgagttcaa cagcacatca 61680
aaaagataat tcctcatgat caagcgtgtt tcatctcaga attgcaggga ttatttgaac 61740
atactcaagt caataaatgt aatacatcac ataaacagaa ttacaaataa aaaccttacg 61800

[0082]

attgtctcaa tagatgcaga aaaagcattc aacaaaattc agcatttttt aatgataaaa 61860
actgtaaata aatgaggcat agaagaaacc tgcctcaaac taataaaagt tacatatgaa 61920
aaatccacag ctaatatcat gctgaatgtg aaaaagttaa aagcatttac cctgagaaca 61980
caaacaatac aaggatgccc aagttcacca attctattca acatagttct ggaagttcta 62040
gccagagcaa ttagtcagga gaaaaaaaat aagggtatcc aaatttaaaa agagaacgtc 62100
agactatcac tgtttacaga tcaagggatt atatatatta aaaccctaga ctcctccaaa 62160
atactaatag ttttagtaaa tgaattcagt taagtctcag attacaaaat acatgtacac 62220
aaattagtag cacggctata tatcaacaac agcaatgctg agagttaaat caagaactcc 62280
atccctttta cagaagctgc gaaaagatag tatatttacc aatatactta accaaaaggg 62340
taaaagatct caacaaggag aactacacaa cactgctgaa agaaatcata gatgatacaa 62400
acaaatgcaa atgcatcccc tgatcatgga ttgcaagaat cgctattgtg aaaatgacca 62460
taatgcctaa agcaatctac agaatcaatg aaattcttat taaaatacca acattatttt 62520
cttcagaatt caaaaataat aacgctgaaa tttatttgaa accaaaaaaa agccaaaata 62580
cccaaagaaa tcctaataag ataaagaaaa ttggagccat cacattactg aacttcatat 62640
tacaccacaa ggctgcagtt accaaaacaa catggcactg acataatagt aggctcatag 62700
accactggaa caaaatagag aacccagaaa taaagccaca tatgtaaatc caactgatgc 62760
tttgcaaaat gtaccaaatt ttaaattgaa aaatagacac cacatttaac aaatggtaca 62820
agaaaaacta gcaagccaca tgtaaaagaa taaaactgga tttctatctg tcaccatata 62880
aaagaccaac tcaagatgaa tcaggtactg aaatataaga cattaaactc aaaaattcta 62940
gaaaacaata ttggaaaaac acttttagac atcagggtag gcaaagaatt tataactaag 63000
accccaaaag caaatgcagc aaaaacaaaa ctaaatttat ggaacccatt taaactaaag 63060
tgtttcttca cagcacaact aagagtcaat ggagtaaaaa gacaactcac agaacgggag 63120
aaaatatgtg caaacttcac atctgacaaa aaattggtat attcagaatc tacaaaatac 63180
taaaacaagt cgccaagaaa aaacaaacga tcccatttga aagtggacaa gggacataaa 63240
tagatagttc tcagaagaag atatacaaat ggccaacaaa catatgaaaa actgtgtaac 63300
atcactaatc atcaggaaaa tacaaattaa aaccacaatc taataacacc taatcctgca 63360
agaatggcca ctataaaaag tcaaaaaaca aaagggaatg cttatacact gttgatgaaa 63420
atgtaattta gtataaccac tatggaaaac actattgaga tttcttgaaa agcagaaagg 63480
tagatctact attttttttt tctttttga gatggagtct ctctcagtca cccaggctgg 63540
agtgcagtgg tgcaatctca tctcattgca acctccgcct cccgtgtcaa gtgatgctcc 63600
cacctcagcc tccggagtat ctgggattac aggcacccac catcatgcct ggctaattgt 63660
tttttgaatt tttgtagaga aggggtttcc ccatgttggc caggctggtc tccaactcct 63720
gacctcagct gatcctcccc gctcggcagc ccaaattact gaaattacag gcgtgcagca 63780
tcacacctgg ccagatctac tgtttgatcc agcaatctca ttactggaga gctacccaaa 63840
ggaaataaag tcattatatg aaaaagacgt gtatatgtat gtttatagca gcagaattca 63900
aaattgaaaa tatgtgaaac caatttaaat gcccattggc caatgagttc agaaagaaaa 63960
tgtgacatcg cctgtaatcc cagcatttcg ggaggccgaa gagggcggat cacgaggtca 64020
ggagatcgac accatcctgg ccaacatggt gaaatcccgt ctctactaaa aatacaaaaa 64080

[0083]

atttgccgga cctgttggcg tgcacctgga gtcccagcta ctcgggaggc tgaggcagga 64140
gaattgcttg aacccgggag gcagaggctg cagtgaaccg agattgcagc actgcactcc 64200
agcctgggtg acagagcaag actctgcctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaag aaaagaaaag 64260
aaaaagaaaa tttgacatat atacatcatg gaatactacc aagccgttaa agggaatggc 64320
ataatgtcct ttgcagcaac ttggatgaag ctggaggtaa tgagtataag tgaagttaca 64380
caggagtaga aaagcaaaaa ctgtgtttgc acacttacaa gtgggagatg ggctatgaac 64440
ttgcaaaggc atacagagtg atataaggga ctttggagac tcagaaggga aagaatagga 64500
tggatactag agagaaaata actacacttt aggtagagtg tacactattc aggtgatgaa 64560
tgtactaaaa tctcagaatt tattgctata taattcctcc atctaacaaa aaaatattta 64620
cccccaaagc tattgaaatt aaacaaaaat caacctacaa aaataagcat cttctgtata 64680
cactaaaaaa tgattattca aaattaaaat caagaaaata aatctaaata caacagctta 64740
aaattcataa aataaatttt accaaaataa atttaacaag gatacaaaat atctgcacat 64800
tgaaaattat aatatattga ttaaaatgta agaaaacaca aataaatgga aggctatctt 64860
gtgttcttgt gttactggaa catacattgt taatatgtcc atcctaacct aagcatttac 64920
agattcaatg caatcccatt caaaatttca aagatatgca tttacataaa ttgaaaaaaa 64980
aaacctctct catttgaatg gctggggtga ttgacccgga ctatcaattt gaaatcagac 65040
tactactcca caatggaggt gagacagagt atgtctggaa tacaggagat ttcttaggac 65100
atctcttagt attactttgc catgggatta agatcaatgg gaaaaaacaa cctaattcag 65160
gcaggaatac aaatggccca gatacttcag aaataaaagt ttgggtcttc acccagatta 65220
aaaatcctga ccagccaagg tacttgctga aggcaaaaca aatacagaat gggtagtgga 65280
agaaggtagt tgtcaatacc aggaatgacc acacgaccag aagtggggac cgtaattgtc 65340
gtgagtatct ccttaagctg ataagcaact tcagcaaagt ctcaggatat tttctccata 65400
tcttgttagg aatatatttc tgcatgtgta taactgtact aagaaaatat cttcattgtg 65460
ccggacacgg tggctcacac ctgtaatccc agcaatttag gaagccaagg tgggtggatt 65520
acctgaggtc tagaggtcga gaccagcttg accagtatgg tgaaacgccg tctctaccaa 65580
aaatacaaaa attagcctgg catggtggca ggtgcctgta atcccaggct tctcagaagg 65640
ctgagacagg agaatagctt gaaccctgaa cccgcgaggc agaggtggca gtgagccaag 65700
attgcaccac tgcactccag cctgggcaac agactgagac tccatctaaa aaacaaacaa 65760
acaaacaaaa atatattaat tgttttcatt gaatttgttt tctttttatc atgtgtcaca 65820
agatttattg acttcctatc agcatttaaa tgttgttaac tatatgtagt ggtatgtatg 65880
taggttaagg attagtgcac tttcagttgt atgaaggata gctgtattat gttaggcata 65940
attatgacct tattattgtc tttatttgga gttcaagcat gattgcagct agatgtgtag 66000
gggtgctaag ttgacaagag gtgggctttt gatgcttgat actaggtgtc aacttgattg 66060
gattaaagga tgcctacgtg gctgggaagt attgtttctt ggtgtgtctc tgggggtttt 66120
gccagaggag gctgacattt gagtcaatgg actggaaatt tgagtttgtc atgttgcatg 66180
atccttttaa agtcttatag aacttagttg actattattt tggtgtagtt catttgtata 66240
aatatttctt tgaagtttaa ttttcttcct ttgcgtttgt ctgtcactgg caacacggta 66300
attgtagcct tttagaaata gcttagaagg ttggcgactc atcatttttt aaaaaagtta 66360

[0084]

gagaacagtt ggcatgactt ttttaaattc tgagagccat tttttatcta acatataggc 66420
tatcatgaag aatatttata gtgtgcttga gaagcatgcg tattacactg cgcttggttg 66480
gaatgttctg tagatgtcta ttaggtcagt ttgttcaata gtgttgttta agtccatggg 66540
cttcctaaga attttttttat gggtgttcta tacattattg agggtgaggt gttgaagtct 66600
cctcctttct tattgttttc tatttctcac ttcatatctc ttaaactctt gttaatgcgg 66660
ttatatttct atttttataa ctatgtaaaa tagaaataaa ataataattg cttagtaatt 66720
ttaatgggaa aatcacataa taagaaatta tattttccca aatgctgcca tcaccactaa 66780
actcctccag gagtctcaca tctgctctgg gctctgctct ctcctaaggg gtcccacatc 66840
agagtttgct acagaggagg agacaagaaa atagggccct ccctctcctg atgaaaacca 66900
gccctgccct gaccctgcaa ctctgggaga agatctctag tccagaatta ccaggagttt 66960
ggatttgatg atcagctctg tacaaacatg gctcaccata gagttagggc tgagctgggt 67020
ttcccttgtc attattttaa aaggcgaata atggagaact tgagatatgg agtgtgagtg 67080
gatatgagtg aaaaaacagt gattctgtgt ggcaggttct gactcagatg tctctgtgct 67140
tgtaggtgtc tagtgtgggg tgcagatggt ggagtcttgg ggagagttgg cacaagctga 67200
atgtgcctga gactctgccg tgcatcctct gaatccacct tctgtagcta ctagatcagc 67260
tgaatctgcc aggctccagg aaaggggctg cagtgagtag tagatataat gtacgatgga 67320
agtcagacat aatatgcaga ctctgtgaag gtcagattca ccatctccaa agacaatgcc 67380
aagcacaggt tgtatctgca aatgaacagt ctgagagctg agaatatggc tctgtattat 67440
tgagtcaaag gtaccaaatg aagggacatc agtgtgaacc cagacacaaa atttcctgca 67500
gggaggaggg aggaggctgg gctgcagtgg gcactcagca cacacaaaag gcagggacag 67560
ttccaggggc aggtacaggt gcaggtgaag gcaaaggtct actttccttc cagatctgtg 67620
gattcctctg catccaacag ttcgcctggg cctctgtctt tatggatctg cgcctaccac 67680
tgatgtctct gggttagtaa agtttgctac tataggagga aacattgtca tttgtcagaa 67740
aggcgaataa tggagaacaa aagatattga gtgtgagtgg atatgagtga aaaaacagtg 67800
attatgtgtg gcaggttctg accaaaatgt ctctgtgttt gtaagtgtct agtgtgaggt 67860
gcaggtggtg gagtgtaggg gagaggcaag aggcagaaaa gcgcgcagga ggccgggtga 67920
ggctgtagac attgtcagct cactatgcca atctcacaac agtgctggag aaggtgggag 67980
tctgatggag cttcccaaca accctgtggt ctaagctaag tccattaagg ccgctggttc 68040
ctcctggaac atagctgtcc atcaggaatc ccccatgtgc ccagcagcag ccacgcgtta 68100
gcatcttcac tgtgcacagt cattgtttgg gaggagctcc aggatgggtc tctttgtcaa 68160
aaaccgggtg atggtgtcag agagctgtgc cgggtgcctg gtccaggggc tccctgacgt 68220
tggaggtata ggaggtgcgt tctcagggtg ggaacacctt ttatggaaat gtacagaaga 68280
aaacatgatt ttccttggtc ctctcagatg acatggagaa gaaagcgcgc agcttgcaaa 68340
caattgtaat gtccttgtaa tttcctactt tatcccaagt tcattgattc ttgtaaacct 68400
tggtttctgt ccaagtacag agatattgat tagagtgagt ttggttcttt ccacacacta 68460
accctcacct cccccagata aagagcacat tgtccttact ctgagtctga gggaggagct 68520
gttcctgtac aactaagggc ctgcagagac ccccatgtac agctttgcag agtcagatct 68580
ttccacatgt gaggcgacct ccacggccca tgattgctgc tcaggtctaa ttgtggattc 68640

[0085]

aggattagga catcctttag gctatcacag gtcaatcaga ttctgaaaaa tcactgttat 68700
catagacaga ggtaataatt caatacccac tcccctgaca gcagattctc tttcttattt 68760
ggttgaaagt ttgaagaaaa taagtgacca tttattattc ttattctaac tttagtatcc 68820
actatttgtt ctaggggatt cacaaatttc aaaacactga gctcttcatt ctcatgaaaa 68880
tgtgcatatt tgtgaatttc aacgtgttgt tcagaacctg tgcatgccga catctgtatt 68940
tctcgtgcgt tcttggcctg gcgaagccct cacagaccct ctccctcatc tgtgctgtct 69000
ctgcttctcc atcacaacca gtgcttcctg ctggagctgg atccctcagc tccccaggga 69060
agggactgga gtgaatcagg tgcacaggtc atgagggaga acacaacgca acccacgcct 69120
caagagtcca gtcaccatct ccagatccac atccaaaaca cagtttcttc tacagctgag 69180
ctacctgagc aacgagtaca caaccatgaa tttttacaca aaagatacag caaggggaag 69240
tcattgtgag cccagaaaca aacctccctg cagggaagct caggaactgc gggaggccct 69300
cgggacacca gggggcgctc aggacacaca tcaaggcagg tgcaagagga aaaggtgctg 69360
gagatggggt ttggcatcat catcatattt cactgacacc cgccactgtg tttattctca 69420
tgtacgtgat tctttgtatt attagaaaat ggcgtttatg taaataaata accatatgta 69480
ggtgcatcaa gtcgtcctct cccttttttt ttttttttt tttttggagt cctgctctgt 69540
cacccaggtt ggagtgcagt ggcgcgatct cggttcactc caacctccgc ctcccgagtt 69600
caagcgattc tcctgactca gcctcccgag tagctggaat tacaggtgtg caccaccgcg 69660
cccggctaag ttttgtattt ttagtagaga ccggatttcg ccatattggc caggctggcc 69720
tcaaactcat gatctcagtt gatccgcccg ccttggcctc ccacagtgct gggattacag 69780
gtgtgagcca ccgcgcccgg cccgtcctct ccatcttatg tggaactttt ccattaagac 69840
tctgagtccc tggatttatt tgagaacctc ataaatcatg gtcaattatg tctctttctc 69900
ctctttctcc cttcttcact cctctctagc tcacaaactg aaacacacac agaattttct 69960
aacttcaatt acctgatgtg ttgaagacaa ttgattaaag cgcagctttt ccagttcagc 70020
cactgttcat attgttgtaa gaataagaac gttgtgtttc tcagctgcgt gcttctctaa 70080
gatgagtagc agctttttta aataataccc agaggctgaa agcaatctga ataccaatca 70140
tcagcttaat cagtaaacac aaggtggtaa attcgctcac tggaaaaaca ccgattgtta 70200
caatcaggta aggctggata ctctcaacag caagtgtaaa ttcacaagta tatatgctga 70260
ttaaaataag acaaacaaat acaagtacat acatactgtt ccacttttac aaattctata 70320
aaatgaatgc taatctaaag ttacataaag aaaaccagta gctgactctg gacctggtgt 70380
gaggagggaa gggttaggaa ccagaaattg taggaaatga agaagaaatg ctgaaggtag 70440
tggagttttt tctatgttga tgaaggtaat agttatgtca ctattaatca aatcgtacac 70500
attatgggat gcctattatt tgtgaatttc accctattaa aatattacaa gttaaaacaa 70560
gtataatttt gtagaaaatt agttagacat agatgaataa aatgtatgat aaataaaaaa 70620
agaaaatcac agaacaatag cataaggact tcactcatca aactgaagaa attttaaatt 70680
tctcaacaca gaattaaaga tttaattaga tatacataag aaatcaaaga ctcctggata 70740
tacacacaaa taaaccctaa gtccacctgt atttttaggg aaacgctaga atacaagaaa 70800
ataatgtcat gatttcatta cataacgggg gttaatgaaa ccacatcagg catgtccagc 70860
tgtgtcctgg ggttggttca gggaacgggt gtgtcctgtg gttaggagac gtggcaacaa 70920

[0086]

gctcacagca tcagttctag ctgacaccat aaaaaggcca agagatcaca attaaaatgt 70980
catgcggatg tcacatctgt gggtgcggca cactccccca tgtgaatacg gaaaggttaa 71040
ctacactctt caggtgtctg ctgagagtag agctgtctct caggaatgtc caaaatggct 71100
caatagagca agaaaggaga ctggctcagg gttcctgtag tgccttggtg gtgtgggcag 71160
agtgagggtt ctcactcaag aaaggagttt gtggcgtttg aacatctaca tggcttcaaa 71220
tagggtaact cctgtgattc ctaactagat tcacctcgtg tgggaaagaa aggagatgat 71280
gaaggaatga gccttaagtt atcagcagtc agacatcaaa acaatagtct gatgacttat 71340
tctatgtagc acctataaaa atcgttccgg gcgcggtggc ccaaacctgt catcccagcc 71400
ttttgggagg ctgaggcggg tggatcatga ggtcaggagt tcaagaccag cctgaccaat 71460
atggtgaaac cccgtctcta ctaaaaatat ttaagaaaaa aaatagttgg gttatggtgg 71520
tgggcgcctg taatcccagc tactcaggag gctgaggcag gagaatagct tgatcccagg 71580
gggcgtaggt tgtagtgagc tgagatcaca ccactgcact gcagcctggg tgacagagca 71640
agactccgtc tcaaaaaaaa aaaaagagta aaaaaatatc agcccaagat gggtggacaa 71700
caaccaggcc tacaaaaaag gagaagactc cttataagaa taagcaaatc ataatgaaaa 71760
ttaggaggaa aacaaggaga gtgaggtgaa aggcatgggg caggggatta gacaagggtc 71820
ctgttccaat gtcttgtgtg gagacttttc actatctaaa atcatccacc tattctgaat 71880
gtcttaggtg aactgtctgc tccaaaacat cagaaccacc agaggatttt tgaggatact 71940
cagtttaata tcttatattt gaggtgcctt acaactgtgt aaaatgctta gttattatca 72000
gtgtaattag agatagggcc tcactgtgtc acacaggttg gggttcagtg gcacaatcat 72060
agctcactgt taccttgaac ttctggccca cataatcctt ctgtctcagc ctcctgagta 72120
gcatggacta gagaggtgca ccaccacaca cagctgattt aaaaaaaatt gtttcataga 72180
aatggggtct ctctatgttg cccaggctgg tcttgaactc ctggtctcac gtgattcccc 72240
ctggttttgt ttctcaaagt ggtggaatta aaggcatgag ccaccgtatc tgctcagaaa 72300
tgattatttt gttgcaaaat actaacccaa gaattgactc cctgaatttt ctctgcagca 72360
ttttggttaa tagtgtctga taagatttat ttcaatagtt tcaacagcag agtgttctcc 72420
tgatgtttcc tccaatagtg ataatttcat ggttgaagat cacaaactac tattaaaaga 72480
tgacataaaa aggcaacctt aaacttttgg tgatggagtg agtataataa aaaattactt 72540
tcaatattgt gtaacacacg cctgcagtag gaggaaggtg agcaatgagg gtaaaatttc 72600
taaacgtatg aatcttccag ctccccagtc atagggcagt aactgatgag tcctgagaga 72660
gggaacgtaa tgccgtagtg cttgtgggat aactcttggc caagagagtt tccatatttt 72720
attaaagtgg ttataatttt taaatttaaa gatgccattt tttcaacata tccagaatat 72780
tgtgagcggg attgattctg tatgatacga gcaatggcga tgccttctgt ttggataata 72840
ttacaaacca ggttaagact gagtggtgta acgatgcacc agaacattat tctagcttcc 72900
atactagatt ttgtttttct ctttgtttgc attagtttca aatttatatg taaggtctct 72960
agaatgtagg agtttatttg aaagtgtctt ttcttgttgg ccattttgat ggggcttcca 73020
ggagatttaa aaacctcctc tgcctgcagc acagtttaaa attctgcgtt acagtagaac 73080
atctgtattt aatcctggtc tttggttgat tgacaagctc taatacatgc aataacttct 73140
gccttctggg ctggttttac atcaggtaga ggaatatata ctaagtgaaa atttgcacta 73200

gtaatatata ttattaataa ccaccacttg tattatttaa gtgttattaa tcaagaatta 73260
atgttaaatc aagggtctca atggcaatat tacctaaggg atatacaaga tattttgcta 73320
atctaggtaa aatagatgtg aacacactct tagtatccag ccatgtctcc tgtctatcac 73380
attattaacc acacagtaaa ttcacttggg acttgttcta attatctaat tagtcactta 73440
cttatctcaa agcctctgga ttattatgtg tgactatttt agcagagagt gaagaaagac 73500
aacccaggct gaccaaacaa tgaggaaaat cacaacctga tgaaaccaga aacctggatg 73560
tgagtggctc caggattgaa taatttgaca gctcatgtgc ccaggctgtt tcttgtctca 73620
gttttccaca ctgatacatc cagaaaggca gcttcacccc ccagaggact cccatcatgc 73680
tgtgacatgg tgacaacatt cccaaagctc acacacatat gttaaatatt ggctggaaaa 73740
ggggcagaga catttctgga attctcttct gaaggaccat gaatgcctca accaaccatc 73800
tcccctgcct ccatgactag aaatgcacca cgtgcccaca cggatattca tccctcatgg 73860
ggataagact ccattgatga ggctgactat tttatcatat aaaattacta aagactgatt 73920
taagggtttc aaaaactaat tgaactctgt tgttctatgt ccaccagaga ttacaaatct 73980
tccaatgatg ccttctttgt tttttgtctg cttgactttg tctcttcaac ttgttctgta 74040
ccccagagaa tctctttcag ctccctcagg tgcattcaat tgttttattt aactgacaat 74100
ttctaaatca gttaaagaca ttacgctaaa gactccatat tcctaggtcc atattccttt 74160
ttccatattc ctaggaaggc attgtgaccc agagtctggg catgaccttg tgagtgttcc 74220
tgaccctcct ccatatgaga tgctggtctg ggtgttcttg cccctttccc tggggtagag 74280
tcctcctgtt ttccccaggt gctccctccc acagctctag tgttctcaat cagtgtcatc 74340
accttccaga tcttctgccc tgccctgcag actaaggctc tgattccata agcaagatag 74400
gggagctgct cctcaataga tctttggtga ggatctctgt tcccatctca attcctgtag 74460
ggtggaacca gtgttcctag gattctggtt tcagtagctt gtccctgcag agtaaattct 74520
tagttctgta gggggattaa gggagttggg tctgaataca ttttagatgt cgaggatctt 74580
gttctctccc agaaagacac ttcgggaaag taagactttg gtaactgtcc cctttcttgg 74640
ggaaagggat tcaagaggat aggttgcttt tgggcatgtg gtcccttaaa atttcacact 74700
aaaaagcgtt tcccacactc aatttcaagc agcccaatat atatttgtat tttttcttgg 74760
aacagacaat attttatatt ccagactctg ccttaggtaa tttcaaaccc tggctttgtt 74820
actctctaca agaaattgct tctccataag cttcagattt gttgtgtgtt ttgaaatttt 74880
atcagaaata ttaaagaaaa ttggcaaaat tccatcctcc atgtttatct gttattgttg 74940
atgcagttgt aaaaaataag aaaaatatat tccttttttc tgtacatttc caagcttagt 75000
agcaaatttt tagtaacacc cagaataata aaaaattcaa atattgttta gctgcttaat 75060
aggaaaacaa attatagtaa atttgtttgc tagaatgcta cccagcattt ataataagta 75120
aacatttgat atacccaact acaaggtaaa atatccattt atgctaacta aaataagcca 75180
aacaaatgag aatatatact gttatttcat ttttataaat tctgaaaaat taaaatgaat 75240
ttgcagcaat gtaaagatca gtagttgcca gggaaatggt agaagaaaga aaggaaaagg 75300
agaaagaata cagaagaaca aaaggaaatg ttaagaattc tcttgtccaa cttgataagg 75360
atgacggtta catcattttt atcaactgta atctttaaat atgtgaaagt ttattatctg 75420
taaactaaac gttataaact ttattacaag caaaaattga aagttagaca agaaggagtg 75480

[0087]

atagaaagag aaaatgtata ttaaatttca gaaatattta agaatgtatc tgcctgaacc 75540

ctagttctca ccatatcttt aggtgaatgc taaaatgcag caaaatcacg catgttctca 75600

ctacagaaag tgggttctac aaaccacact cggcacattt agctttgtcc tggagttggt 75660

gcagggagtt attggggcca gtgatgagga gcacaggcca agataccagc gattacttat 75720

cccaaacatg agctctaaca tacacactta gtccctttc cgtgtgtggt ttacttccac 75780

atctgtacat ggagagacca ctgactgaca aaatataatt tatacaaata tgtaaaatta 75840

aatagggtga tcagttcaag gtgtttatca cagcataatt ttacaataag acagcatatt 75900

tcccaaatac catcattgtc accaaactcc ttcaaggcac agtcatctta tctgggcccc 75960

gtcctctcct caggtgtccc accccagagc ttggtatata gtaggagaca tgcaaataag 76020

gccctccctc tgctgatgaa aatgagccca gccctgaccc tgcagctctg ggagaggagc 76080

cccagccgtg agattcccag gagtttccac ttggtgatca gcactgaaca cagaccacca 76140

accatggagt ttgggcttag ctgggttttc cttgttgcta ttttaaaagg taattcatgg 76200

tgtactagag atactgagtg tgaggggaca tgagtggtag aaacagtgga tatgtgtggc 76260

agtttctgac cttggtgttt ctgtgtttgc aggtgtccaa tgtgaggtgc agctggtgga 76320

gtctgggggа ggcttggtac agccagggcg gtccctgaga ctctcctgta cagcttctgg 76380

attcaccttt ggtgattatg ctatgagctg gttccgccag gctccaggga aggggctgga 76440

gtgggtaggt ttcattagaa gcaaagctta tggtgggaca acagaatacg ccgcgtctgt 76500

gaaaggcaga ttcaccatct caagagatga ttccaaaagc atcgcctatc tgcaaatgaa 76560

cagcctgaaa accgaggaca cagccgtgta ttactgtact agagacacag tgaggggagg 76620

[0088] tcaatgtgag cccagacaca aacctccctg caggggcgca cagagccacc agggggcgct 76680

agggaccgcc tgagtacggg acaggtccca ggagcaggtg caggggagg tttccttttt 76740

ccttggctgg aaaagtcacc tttatcttcc cagggctcga gccttctagg ctgtgatatt 76800

ttattacttg tatttactgt tcatttatta tcattagttt ttaaattttg gtaattttta 76860

caactctatg gatatatttt taagtgtata ctttcaagaa ataaacattc ctaattattt 76920

gcactgattc tcccagagtt ttattaacat ttgttgacat cagcaactac atagctatag 76980

ggacaaacac ttttaacgat agacagttgt ttaggcctga aaccccgttt atactaaaaa 77040

tttacaaaaa ttagcctggc gtggtgaagg gcgcctgtaa tcccagctac tcgggaggct 77100

gagcaaggag aattgcttga atccgggaag cggaagtcac agtgagtgga gtggactgcc 77160

actacactcc agcctggcga cagagcgaga ctttgtatga aagaaagaaa agaaaaggaa 77220

gaaaggaaga aaggaaggaa ggaaggaagg aaggaaggaa ggaaggaagg aaggaaggaa 77280

ggaaaagaga gaaagagaga ggaaggaagg aaggaaggaa ggaaggaagg aaggaaggaa 77340

ggaaaagaga gaaagaaaga gagaggaagg aaggaaggaa gaaaggaagg aaggaagaaa 77400

agaaggaaag aaagaaaaaa gatatataaa cacgcagacc tatgcatata accataggga 77460

tttatattaa acattacaat aaaataattc taaaaatgtg tcctaaggaa tcaaacataa 77520

tgatgaagta aatataaatg ttagagtaat ttataattga tttgttattt ttaatcgttt 77580

acatgaattt atttctattt gttcatttaa aagtagtata ttggtcattt caagagagct 77640

aacagtaaat ttcagatgtt gttgttacga tatatgataa gaatttgagg tggtgaatga 77700

taattatctt atttctcaat tatcttagtt attccatatt gtattcacaa atcataacat 77760

tgcttcttac cttataaata taaacaacca taatttgtga aattacaata attttcttta 77820
ttttaatttt ttaatttatc ccagatcatt atctttttct tcgcttccag atctcactgg 77880
atcatctcga gggcccatcc tcacccctgt ctcccgaaga cttctggaga ggctgcagga 77940
cgggcagaag gaggagcccc gtgtgagtcc acacgacctg gagcctccct ctccttggat 78000
taggccatct cctcgggatc acagggctct tcattatcct taccccgctg ttgtaccaaa 78060
caagcaacat cacacttcaa ttcatcaggg tttgctttaa ttttctaaat catcgtgaag 78120
gtgataattt taacagtaac gtatcacaac caaataggat aagccctttt ccatggaaca 78180
gggtttctta tcaggatata catgtattat ggattctcaa tttatttgta gatgagatgc 78240
tattatctcc atattgtaga tgattctgct aagtcatctc ttaaaattaa tttttccaaa 78300
gactcaaaca aataaatgat ataattacaa atttcaggtg taatagctga gccaacattg 78360
agattatatt aacatttaga acatgaactt gcaaatattg ttattttcct gtcggctgtc 78420
cccaattgtg attttataca gaatattaga aatttatcct gataaatcag gttaaaatat 78480
tatatcacta gtttattaac ttttataact aataatataa aatgttccac atatttttta 78540
gccatgtttt acttacccgt gatatgtgta tttattaatt tttcatttta agatgccacc 78600
tttatctttc ttatttctgg gattttattc tagtagatag agctgaatgc attttaataa 78660
ttatcataat aatcacattt acattttgca ttttaatttt catatacatt ttattaatat 78720
tttaatttca atataaaata ttttcctaca aatgtcaatt tttgattttt atgagataaa 78780
attaacctat acaaaatata tatattttca atgtacagtt tgagggtttc tggcaaatgt 78840
gcacacattt gtctccagca tctaagttat gatgaggagc aggtccatct ccacaacaag 78900
tgtcctcttc ggtgcttcca gtcagctctc acataaggaa tttttttca aatttaatat 78960
agatacagag ggtaaatgtt tggatttgtc acgggggatt attgagtgat gctgaggttt 79020
ggaatacaga ttcccaccga cctctccctc ccactctcca gcagtccaca gtgtctatca 79080
ttctcataat tatgtccatg tgtgctcaat gctgaggtct tacttaggag aatatgtggt 79140
attcagtttt ctgctcctac attaatttgt ttaggattaa gggccccagc ttctttcatt 79200
ttactgcaaa ggacatgatt tcattctttt tcatggctgt gtagtattat acattgtaga 79260
tgtaccgcat tttgtatatt cagtctacca atgatgtgca tctggtttga tctatgtcgt 79320
tgccactgtg aatagcacag caatgaacat agatgtggat gtgtcttttt ggtagaatta 79380
tttgcttact tttcagtgta taccccgtgg tgggattgct gtgtaaaatg atatctctgt 79440
tttaagttct ttgagaaatc tccagtctga tttccaaagt ggaaacacca atttatattc 79500
ccctcatcag tgtatgtgtt ctcttttctc cacagtccca gcagcatcca ttgtttttg 79560
acttttagt gataaccatt ctgagtggtg cgtggctgca cacctacagt catctcatct 79620
ttgataaggc tgatgaaaac aagcaatgag gaagggactc cctgttcaat aaatggtgct 79680
gggacaactg gctaggcata tgatgaagat tgaagctgga tatctacttt caacatgtat 79740
aaaattaaca caaaattcat taaagtttta aatgtaagac ctcaaaccat aaaaatcctt 79800
gaagacaacc taggaaatac tcttcttgac atcaggtttg acaaaaaaat gttggctgag 79860
tatccaaaac caattgcaac aaaaagaaaa atagacaagt ggggcctaat taactgagga 79920
gctcctgctc agcaaaacaa acaaagaagc aaacaaaact aacagcacag tactcagaca 79980
acctacagaa tgtggaaaga tattcacaaa cgttccatcc aacaaagccg taatatccag 80040

[0089]

[0090]

aatctatagg gaaattaaac aaatcaagaa gcaaaaaata ataataataa taaccccatt 80100
aaaaatgggc tgatatggtt tgctgtgtcc ccacccaaat atcaacttga attgtatctc 80160
ccagaattcc catgtgttgt gagacggacc cagggggagg taattgaacc atgggggcct 80220
gtctttcccg tgctattctc ttggtagtga ataagtctca ccagatctaa tgagacttat 80280
caggggttta tctgatgggt ttatcagggg tttccgcttt tgcttcttcc tctttttctc 80340
ttgccatcac caggtaagga gtgcctttta cctgccaccg tgttttggag gccttcacag 80400
ccatgtggaa ctgtaattcc aattaaacct ctttttgttc ccagttttgg gtgtgtcttt 80460
gttagcagtt tgaaaatgga ctaatgcgtg ggcaaatgac acagacactt ctcaaaggaa 80520
tacatacaag tgaccagcaa atatattttt aaaatgttta acatcactaa tcatcagaga 80580
aatgtaaata gaaaaatgtt ctgatttctg tcactatagg tccattttct tgttttgaat 80640
ttcatataca tggaataaaa tattatagct cattttgta agaagctttt actatctgtg 80700
aggttcattc atgtgatagc atctatcaag gttttgtcaa catatgtata aatatgtatg 80760
tactcataca catatagata tttcatatct gaatcagtcc attgcattaa taaatgacag 80820
attattaaat aaatcagttc attaagtgaa taagtgacaa tatgtatatc tattttcctg 80880
ttgatggaat ttaaatttgt ttccaatata aatatcataa acaaaactgt catacatatc 80940
tttgtacaag ttcttctgtt tatattcaca tatttttatt gataaaatat gttgaaatat 81000
aagtatgcat tatacctttt cagctttatg gagctatcac tgacaaataa aattttctgt 81060
atttaaggta caccaattga tgtattgata ttcttgggga aatgctcata atgatcaagg 81120
taattggcat gcctatcatc tcagagagtt aacattttat gcctttaatt tattgtgtat 81180
gtgtgatgaa atcacctaat atctacttgt ctggcaaaag atatgtttat aatgcaacat 81240
tcattagtat agtcacattg ctgtaggttt gatctccaga actatttcaa cctgtgtatt 81300
agtccattct caccctaatg taaggaacta cctgagactg ggaaatttat ggagaaaagt 81360
ggtttagttg actcacagtt ctgcaggctt aacagcaagt attactagga ggtatcagga 81420
aacttacagt catcacagaa agtgaagggg aagcaaggac cgcttcacat gctggcagga 81480
gagagagaaa gagcaagggg agatgcacca ccctttaaa ccttgagatc ttgtgagaac 81540
tctgtcacaa gaacagcaaa agggaagacc gcccgcatga tccaatcact ccccatcaga 81600
cacctgctac aacacttggg gattaaaatt tgacatgaga tgtgggtgaa aacacagagc 81660
caaaccatat cattccaccc atggtctatc agaaatctca tgtccttctc acattgcaaa 81720
atatcattat gccttctcaa cagtcttcca ggcttaactc atttcagcat tatcacaaaa 81780
atctatagtc taaagtcacc tctgagacaa ggtaaatttc ttccccctat aaacctgtaa 81840
aattaaaaag aagttagtta tttccaagac acaatggaga tgcatgtact gggtaaatgc 81900
tcccattcca aatgggtgtc attggccaca gaaaaggggc tacaggcccc atgcaagtcc 81960
aaacaccagt agggcagcca ttaaatgtta aagctacagc ataatttcct tttaccccaa 82020
gtctcacatc caggacacac tgatacaagg gttgggctcc caaggcctta ggaagctcca 82080
ccctgtggct caacgtggta cagtccccat gactgctttg ataagctggc attgagtttc 82140
tatggcttta caggcacacc atgcaagctg ttggtggatc taccattccg gggtctggag 82200
gaaggtgccc ctcttctcac agatccacta ggcatctagt gcctagtgcc cagtgggtac 82260
tctgtgtggg agatccaaca ccacattttc cttccacact ggcctagtag aggtactcca 82320

[0091]

ttagggctca gccctgcata agacttctgc ctgaataccc agacattttc atacgtcatc 82380
tgaaatctaa gaggaagctc ccaaacctca actcttgcct tatgtgcacc cgcagactca 82440
acaccacgtg gaagcaacca aagcttaggg cttgcaccct ctgaagcaat ggcctgagct 82500
ggaccttggc ccctttagcc atggctggca ggagagggac agggatgtcc caaggctgca 82560
cagagcagtc gggtcctggg cccggaccat gaaaccattt ttctctactg ggcttctggg 82620
cctgtgacgg gagggaccgc agcaaagatc tctgaaatgc tctcaagatg tttttcccat 82680
cgggttcctc attacttatg caaatttctg cagcccgctt gaatttcttc ccaggaaatg 82740
gattcttctt gtctaccaca tggtcaggct gcaatttttt tcaacctttt atgatctgct 82800
tccctttaa acataagttc aaatttcaga ccatctctta atgaatgcat atgacttaca 82860
ttttcagaaa cagccagggc aaacattgaa tgctttgcta cttagaaatt ttttctgcta 82920
gataccttaa gtcatctctc cctagttcaa cattgcacag atctctaggg caggggcaaa 82980
atgccactag tccttttgct aaagcatagc aagtgtgagc tttactccag ttcacaagaa 83040
gttcttcatc ttagcatctg agaccacctc agcctggact ttattgtcca tatcactatc 83100
tgcattttgt tcaaaaccat tcagtaagcc tctagaaagt ttcaaacttt tccacagctt 83160
cctgtcttct tgtgagccct ccaagcttta ccagcctctg tccattaccc agttacaaag 83220
tcacttccac agttttaggt atcttaatag cagtgcccac tcctagtgca aattttctgt 83280
attagttgat tctcacactg ctgtaaagaa ctacctgaga ctgggtaatt tatgaagaaa 83340
agagtttagt agactcacag ttcttcaggc taaacaggaa gcattactgg gaggcatcag 83400
gacacacaat gatggccgaa ggtgaagggg attcaaaaat cttctttgca agatggcagg 83460
agagagacag caagggagac gggaggtgcc acacttttaa accatcagat ctcttgagaa 83520
ctttatcagg agaacagcaa agaggaaggc caccccatta cccaatcact ttatattagg 83580
cccttccttc aacatgtagg gattacaatt tggcatgaga tttgagtggg aacacagagc 83640
caaactgtat caacctgcat aactgaaagt tataacctct gaccaacatc acccaatttt 83700
ttcctcctcc cagcccctgg gaactactat tctactttgc ttccaagaac atgaatattt 83760
tagattctac atataaatgt gttcatgcaa catttgactc tctgtgtctc actccactta 83820
gcaaagtgtc ctctatgtgt tgtaaatgtt agaatttcct cgtttttaaa ggcagaataa 83880
tattcacttt taggtaggaa taagccacat tttatctgtt gattcataga tggacattga 83940
cctatttttct atatctaggc tattatgaat aatctcacaa taaacatata tttgtcacac 84000
tcactttatt ttctctagat gtatactcag aagtgggtat attctatgtt caattcattg 84060
agtaatcttc atgctgtttt ttcataatgg ctgtactaat ttgcattttg ttccaaacca 84120
tacatggata actttgtacc acatattcag gtctttgttt aagtcttaaa tccatttttа 84180
gctgatttat atgtattgtg tgagataagg tcaatttttt ttcttccgca tatggatgcc 84240
cagttttcac agcacttgtt gaagagactg tttcttctct attgtgtgtt cttggcagtt 84300
catcaaagat cagtttattg ggaagaaatt ggtggacttc cagattgtct gtaatgttct 84360
gttggattct atgtctgttt aaatgtcagc attatactgt tttgatttac atagatttga 84420
ttttgaaatt atagaatatg atatattcag ttatatttta cccaaaatta ttttggctat 84480
ttaaagcttt tgtattttta cataaattgg agaacttttt aatatttttg taaaaccatg 84540
ccatggagat tatatattta ttttataggc atataataga tatacctaat ttatgggaac 84600

[0092]

atgtaatata ttgatgcatt tataaacgtg taaagatcag atcaggattg gtatatctat 84660
cacattaaac gtgtatattt tctttatgct aggcacattt gaacgactct cttctggcca 84720
ttttaacgta tacattagat tatcgttaac tatagtcacc ttactcatct gtcaaacatt 84780
taggttgtat ttctcctata taactgtata tctgtcttca gtaatcatct tctctttatc 84840
ctcttctctc ttgtatccaa ccaggcttct ggtaaacaac aatctactct ctgtcttcag 84900
gaaatccaat gttttagttg tgacataaaa gtaagaagat gcaatatttg tctttctgtg 84960
tttggtttat ttaacttaac attatggctt ccacttccat tcatattgtt gcaaatgaca 85020
agatatcaac atttatggct gaataatatt ctattgccta catcgattat atttttatat 85080
ccatttctcc acctacagac actgaggttg ctttcatatc tgggctattg tgaatagagc 85140
tgcaagaact tggagtgcac atgcctttat gaggcagtga ttttatcttc tttagaacat 85200
actcagaata ggatttgctg agtcatcagt tatttctatt tttcttttat tttggagtct 85260
tcatacaact ttgcacaata gtggaaatac aaacggaaaa accattataa aaagcagttt 85320
cagttttgag gtatgatcca aaaacacaca acatttcatc atgattctca ttgggagtct 85380
ctaatgaatc tggtggaaag gcaggaagtt ttctaacctt gttaagaaaa ttatgagttt 85440
gcacctttt cttttgagg ctggaaattg gcatgattca agatgcgtaa tgttagcagg 85500
tttcagaatg atacagcgaa aatcataatg agaaggcaag agagagaata agagaaagac 85560
aggaaaacaa agaaacaaat aaatttcaca agagaagaaa ctgctggatg tcagtgttgg 85620
gttttgttcc tagacatatc tgtactgagt gagaaaccat gaagccaagg gaagagtcta 85680
gaacttgttc aagtgaagca tcagcatatt tctccaaggc acctattgtc accccatcac 85740
aagggtgatg agtttttgaa taccattaaa tatgagttcc tagtaagtaa tcatgtttcc 85800
atgaaattca gttaaaatgc aaagggtgtg tccagatcac tcacgcacaa aaatacaaaa 85860
tttgcctttg catttatggc tgcatagagg taaagtccat tgagacttca gcaggttaca 85920
gagatctgtt aagttttgga ttcccatagg agagtgcctc ttagtgaagg ttggactatt 85980
aattaagtat gtacaaattc cctctatggg agtagtgttc catttgtgtg gaatttttaa 86040
ttccttattg aattgcaaaa caaatcccaa ggactgactc catggagttt tactgtagtg 86100
ttcataaaaa tatttaataa gattccttcc agtgtttcaa ggaaagtttt tctctaaaat 86160
tttttctaat acataaattt tcctgcctaa aattgaaaca ggctgttgtt aaaaagacat 86220
actggaatgg cagctttaat ctattggtga taggaatgag cataatacat gaatctcttt 86280
gagtgttctg cctcatccaa atactgtatg gcaaaggcta gtactggagg taaaatctct 86340
aaatgtattt gttccagcca tcaagtcatg gggcaataac agatacatcc ttgaggcaga 86400
ggaccataat gccacagtgc tagtaggagt acatgtcgcc aagggagttc aagggttcct 86460
taaaattgtg ataattttaa tgtaagaaca ccttattaga gacagggttt cagcatgttg 86520
accaggcttg gtctagaact cttgacctct tgatctgccc gccttggcct cccaaactgc 86580
tgatattaca ggagtgagtc actgtgtcta gccagtccat ttattttctt ctgcacatgg 86640
atacccataa acttatgtgg aagattgtgg gaggttataa cagtgtcata ctttagtatc 86700
agccatacct cacagaatca ttttataata gttcctttca tgggtgtact tcactcagtt 86760
catgcaaaac ctggcaggtg acaggctaaa aacacaaaat accgaagcgt ttaaccaact 86820
gaaagggctg tagccttttg tcaatgaatt atttcaagac acggagaaca catatagatt 86880

ataaataaaa tactttcaca tccccttaaa ggtggaaatt gaggaaattt tacctaaatg 86940

tgtccaaagg gccctgtggc ttggtttctg tctaggtccc aatgataggg ttctcccagg 87000

attttgtggc tgtcttgtta cacttcatca agaattaacc tctgctgttt cctcaaagtg 87060

tttaattgga taatgaattt gtctataaat tgaagagttg aaatacatca aatattaatt 87120

tgtaataatc tggcacaaat tatctaagca aattcaataa ctagatgttt tttcatttat 87180

ttttatttaa aatcaggatc taagcactga tatgctttaa taacatctgt gaccctctca 87240

gcagttttct cttctgagta tatgatctgc tgtggcagtt ttcttagctt caatgttacc 87300

tcttttggca atgactaccg tctttatatt tgccaggaat ctgggataaa ggagtgcttc 87360

taagagttcc ctaacttgcc cattttggtg ggtgttccag aacatatgag atgctctgtt 87420

gttaacaaag catcccaaag ccatgcactg ccctaaaatg tgtttgtttc ctagtttgac 87480

aaattggaag ttctaataaa tacaatcact tctgccatct gggctgattt tacatcagat 87540

agagggctgt attccaaaga aaagcttaca ttagtaatag caattctagt cagaaaccta 87600

gagttttatc attgaggtgc aattcataac aaataatatt aggtcgaggt tctcagtggc 87660

agtgtctaaa tctcttaggt gtacagggtc ttccctgtta acatgaagca tttataagca 87720

cagtcatagt ttccagctat gcttctccct gtctcattat caccacaaac tatggcctca 87780

cctggaactt gggttaattt ccaaataagt aatttttag tgtttatgcc tctagattat 87840

tatgtgagaa agttaacatt cagtagaaag ttaaaaagaa catttgaact gactaaacaa 87900

cacagacaat caagaataaa attcaaagcc tagatgtgag aggctccagg cctggataat 87960

[0093] gcaatagttc atgtatgcag gcagtttctt tgcccagttc tacactgata cacccagaat 88020

gtcagcttca tgccagattt gactcctatt atgtagagac atggcaatac attctcaagg 88080

gtcacatgaa ataatatgaa aattggtggg aataggggag gagacaactc tgcaattctc 88140

atctgaagga ccaggaaagc ctggacagac catctcccca gcctccgtga ctgcaccacg 88200

tgcccacatg gacactcatc cctgataggg taagaagact ccattgatgg ggctgagcat 88260

tttatgatag aaattactag agactgacgt ggaggtttca acaactaata tttataacca 88320

aaatttaatt acccccacat tgttaccatt ttcttcagtg aaaaattgct tgccatgatt 88380

aagttttaag tagatttcca atgttcacaa ctgagcttcc aagagagtct tgagaacaaa 88440

aacaatgagg gcagagaaat ctacctttttc tgtattcacc actaaactca agtggactca 88500

gcactgcctt tgatcactgc tacttctctg cagagttcag gtttctactt ctcacaattc 88560

tgacacacat tctacctctc ctcaaatgtt tggcctctgc ttcttgtaag gtcaccctct 88620

gttcttaact tcttctctga gtcattttgt gaggtggtca tgagccatta aatggatatt 88680

ttatattttc ccaacatgaa tcacatgagt ggtcatgaat tatacttctg attatggcag 88740

ttgatttttc ttggcatgtt catgactagt aatatttgaa gccatttcat tcaaatcttc 88800

ggggcttcgt ttttgttgct atgacatttt ttcttctatt gagtctttcc actagtatta 88860

taacatgacc tagtatccag gctcagttgt cattaataat aaccacatat gtcaaaaatc 88920

atgcattctt ttcacagcag acataatttc ctcttttctg cagatgaaga cacactgctg 88980

agctaccccc acttacaaga atatatgcac aattatgata tcttcattta tttgactaat 89040

aagctatatc attctccctt caaattcttt acccccccaga agtcctggac aaatttctgc 89100

atctgctcaa acgataaact cagaactaca tggtgagtaa aagtcacctg gttctggata 89160

[0094]

ttgggtccat ctcttcccct ccaatgtccc agagcacctc agcacacctg tccaggttct 89220
atcaagaaag agtagctcct gcacactgaa ggaaacaatt gagttaagag aggacctgca 89280
gatgatagac aatattgaaa actattaata tgacaaagga ttactaccaa gcatgtgaaa 89340
taagctcaac gggtgcggtg gttcatgtct gtagtaccag caatttggga ggcaagttgc 89400
gcagatcacc tgaggttagg agctcgacac cagcctgacc aacataaaga acaccctgtc 89460
tctactaaaa gtacaaaatt agccgggcat ggtggcatgc gcctgtaatc ccagctactc 89520
gggaggctga ggcaggagca tcacttgaac ctgggaagtg gaggttgcgg tgagctgaga 89580
tggcaccatt gcactccagc ctgggcaaca agagggaaac tccatctcaa aaaaaaaatt 89640
acaaaaaatt agctgagcgt ggtggtgggc gcctgtatac ccagctgcta gggagactga 89700
ggcaggagaa tggcttgaac ccaggaggtg aaggttgcag tgagctgaga ttgcgccatt 89760
gcactccatc ctgggcaaca agagtgaaac tccatctcaa aaaaaaaaaa agagacttgc 89820
aaagggcaaa tagatcatag acagacagat agatagatag acctattagt atacatacat 89880
acatatatat acactaatat tcaggaaaat gcaaattcat aatgagatgt cttttcaccc 89940
ttcatctctg ctagaaagtt tgttatctga aaaacaaata catacataca tacttattaa 90000
aagctggcca ggatgcctag aaagtaaaac tcatagacca ctggtggaaa tgtaaattag 90060
tgcagccatc aagggaaaaa aatagaacta ccatatattc cagcaatcca actgctaagt 90120
atatatctat ttaaatattt aaaagaaaaa actaatattg aagagatacc tgtacaccca 90180
tgtttattgc agcactaatc acaatttcta agatatgaaa tcaacatatg tgtccatcaa 90240
cagatgaatg gatacataaa atgtgatata tttacacaat ggaatattat tcagccttaa 90300
caatgaaatt ctgccgtttg aagcaacatg gatggaatgg gacaccacta tgttgagtga 90360
aatgagtcag acacagaaaa ataaataccg catttctcag cgttacttct agaagtaaat 90420
agtagagtag tggtgatgag atgccaggaa tgagagaagg ctgagataag aagaggtttg 90480
ttaacaaaca cacaattaca ggtagacagg agggatgtgc tctagtgttc tacagcacag 90540
tagggtgact acagttaaca atatattgta cgttttctgt ttacaagaag ccagaagaga 90600
gaattttcta tgctaccaac acaaataaat gttagtgtct gaactgacga atttgctcat 90660
tgttctgatt ttggtcatac caagtggcac acatgtattc aaatatcaca ctgtatccca 90720
taaacataag cagttattat gtgccaaatt tgaaaaatcc tttaattaaa aagaattata 90780
ttggcgtaca ttacaaatga ttcaacacag agacaggaat aaataccatt tttctttgaa 90840
atagttaatt aactaacaat gtagttacat tcatttgcac caaatcgtgt atttgataat 90900
ggtatgcata gacagattta tgcataggat aatatctttt aattttagac tactacttaa 90960
tactataaat ataaataatt ttaaaacaac taagtaaaaa gaataaagct gagaaaatgt 91020
gtgtgtggtg tgtgatgtgt gagctttttc ttgtgcacca ctgtgtcctt ggtggatgtg 91080
tggttcatgt gtttgttttt atttactctg tttggggttc tctttgcttc taggatctgt 91140
agttcagttt ctttcacaaa attgggaaca ttcttcgcta ttatcttttt caaatagttt 91200
ctgtgtattt ataatttctc cttctcagat ttaaaatata cacatactat aattttgata 91260
ttaatgttta gtttctttct tcactctctt ttcgtttgca atttactttg tgaaatttct 91320
agtgacatac taatcacatg gttttattga aaagctgagc cagctctact gaggtgtgtg 91380
ccaaaagatt gctcgatgtt tatacagcat tgcttttgat ttcttatgca tttccatttg 91440

[0095]

atttattctt agtattttca tatttcagtt ccctatctat gtccacgatt tctttaagag 91500
attcttgcgt gtgaattata gttactttac atatcttgtt taattagata tttataatat 91560
ctgtttcatc tacaaatctc atgctgatca tttgtttatt acaactttgg tacttctcat 91620
taatgtatgt aataattgtt gatagccaca gatactggga tggacagtgg atactggcct 91680
tattatttca ttttatgcat ttctgcctgt atttgaccac actttacctt tgccaggcct 91740
ttactgtgga agtatctgtg aatcttctca gaactatatt tgacattcac ttttgcagtg 91800
gacatcaaag ttgaagtctg ttcttctgtg tccaccagag acttcagttc ctccagtgat 91860
accttgtttt tctttcctgc ttggctttgt ctcttcacct gttccctcct ccagagaatc 91920
atgttcagct ccctcaggtg gattaaaatg ttatttaact gacaattgtg aaattggtgg 91980
aaagcaatag aataaaggga gattttctga cctttcttgg gttcatattg tgaacatgag 92040
tctgggtgtg accttcccaa tgtttctgaa cttcctccag atgagatgtt ggtctgtgtg 92100
ttcttgctct tttccctgct gtggagtcct cttgttttcc ccagttgttc cctcccgcag 92160
ctccaatgtt ctctttttgt gttatcacct tacagatttg ctgactagaa ctgcagatta 92220
aggctctgat taaataagaa ggaggggaga tacttctcaa tggaacttag gtgaagacct 92280
cttttcccat ctcagttcct aagggattgc ccagtgccct aagatactgg tttggtggct 92340
tgcccctcca gaataattct ttgttctcca gtggggatat ggaaggtggg tctgaacact 92400
tttcagaagg gtgggcactt tttctctcct agacagacac aatgggacag aacaattttg 92460
gtgactgtcc ccattttggg gaaaaaggat tcaataggat aggaaaactc ttcagtctgt 92520
ggtcccttag aaattcaccc tacaacacat ttaccacact tgacttcaag aaatccaata 92580
tatatgtgtg ttttcatctt gtaatagcct acattttaca tgccatactc tgcctcagtt 92640
cagctcatac cccagctttg ttactcttta caagaacttg cctctcccta gatttcacat 92700
ttgctgttta tcttaaaact tcaagtatct aaagtattat ttttaaaaaa tggccagttg 92760
tggtggctca cacctgtaat cccaacgctt tgggaggctg aggtatgtgg atcacctgag 92820
gtcaggagtt tgagaccacc ctggccaaca tggtaaaacc tgtctctact aaaaatacaa 92880
aaaaaaaaaa atagcttggc atggtggcag gcacctgtaa tcccagctac tcgggaggct 92940
gatactggag aatagcttga acccacgagg cagagtttgc aagtcgtacc attgcactcc 93000
agcctgggcg acagagtgag actctgtctc aaaaaaaaaa attccaaaat tccagctcct 93060
ctgtttatct atttttgttg atactgttgt tgtaaaacat aagtaaaata tattattcat 93120
ctatgtacat ttccaagctg tgtagaagaa tttttaataa gacccagagt aaaaaaagaa 93180
tgcaaatatg taggggccag ccctacaggg tctgtggatc tttctcccca tgtgcagaga 93240
tgagagatca tagaaataaa ggcacaagac aaagagatag aagaaaaaac agccgggccc 93300
aggggaccac taccaccaag acacagacta gaagtggccc caaatgcctg gctctgctgt 93360
tatttattgg atacaaggca aaaggggaag ggtaaggagt gtgagtcatc tgcaatgatt 93420
gataaggtca tgtgggtcac gtgtccacca gacagagggc acttccctgt ttggcagccg 93480
aggcggagag agagagagga cagcttaggt cattatttct tccattctct tctcagaaag 93540
atcaaagact ttaatacttt cactaattct gctactgcta tctagagggc ggagcaggtg 93600
tacagagtgg aacatgaaag tgaaacagga gtgtgaccgc tgaagcacag catcacagag 93660
agacgtttag gcctctggag ggctgcgggc aggtttgact gatgtcaggc cttccacaag 93720

[0096]

aggtggtgga gcagagtctt ctctaactcc cccggggaaa gggagactcc ctttccaggt 93780
cttctaagta atgggtgcct tcccaggcac tggcgctacc actagactga ggagccctct 93840
agtggccctg tccgggcgtg acagaggctc acactcctgt cttctggtca cttctcaccg 93900
tgtcccttca gctcctattg ctgtatggcc tggtttttcc taggttataa ttgtagagca 93960
aggattatta taatgttgga ataaagagta atgctacaga ctgatgatta atgatattca 94020
tatataaaca tatctataac ctattactag tacaactatt cttattttac atattctctt 94080
cattacacta gaacagcttg tgccctcagt ctcttgcctc agcacctggg tggcttgccg 94140
cccagacaaa tattgttaag cttcttaata gaaaaacaaa ttatggtaaa tgtgttcact 94200
ggaatactac ccgtcattta taataaatta atgcctgata cacagagcaa caaggtaaaa 94260
tatctaagta tttatgttga gtaaaataag ctaaacaaat aagaatatat actatgtaat 94320
ttcattttta taaattctga taaataaaaa tgcatctgaa gtaaaataat gaagataagt 94380
agttgcctgg ggaaatggta gaagaaggga gggggagagg aggaggaata cagcagaaca 94440
aggggcaaat gttgagaaga attcacttgt ccactttctt gataatgata gcagttacat 94500
cattttatt agttgtacat tttaaatatg tgaagtttat catctttcaa ttaagcctca 94560
taaaatgtct tacaagcaaa caaatggaaa cttagacaag gaaagagtaa tagaaagata 94620
gaaaaaataa gttcaatgtc agaagtacct gaaaattaat gtgcctggat cctagttctc 94680
tccatatttt cagaagagtg ctggagggca gcaaaaccac acatgctctt attacggaaa 94740
gtgggttctg ataaaaacac tagacacatc cagctttgtc ctggagttgg tttaggggga 94800
tgtcagagac agtgatgaag agcacagggc cagataccgg ggttcactca tcccagacat 94860
gagctcctag atgcatacag agccccccca tgtgtgggtt tacttccact tctgtaaatg 94920
gagaaaatat tgtctcctac agaacatagt ttacatgaat atttaaaatg aaatagggtg 94980
attagtgcaa agtgtttatc acagcacaat ttcataataa gacagcatat tttccaaatg 95040
caatcattgc cagcaaactt ctacagggca ccgtcgtctt atctgggtac agcctactcc 95100
tcaagggtcc caccctagag cttgctatat agtaggagat atgcaaatag ggccctccct 95160
ctactgatga aaaccaaccc aaccctgacc ctgcagctct cagagaggtg ccttagccct 95220
ggattccaag gcatttccac ttggtgatca gcactgaaca cagaggactc accatggagt 95280
tggggctgtg ctgggttttc cttgttgcta ttttagaagg tgattcatgg aaaactagag 95340
agatttagtg tgtgtggata tgagtgagag aaacagtgga tatgtgtggc agtttctgac 95400
cttggtgtct ctttgtttgc aggtgtccag tgtgaggtgc agctggtgga gtctggggga 95460
ggcttggtac agcctgcggg gtccctgaga ctctcctgtg cagcctctgg attcaccttc 95520
agtagctata gcatgaactg ggtccgccag gctccaggga aggggctgga gtgggtttca 95580
tacattagta gtagtagtag taccatatac tacgcagact ctgtgaaggg ccgattcacc 95640
atctccagag acaatgccaa gaactcactg tatctgcaaa tgaacagcct gagagacgag 95700
gacacggctg tgtattactg tgcgagagac acagtgaggg gaggtcagtg tgagcccaga 95760
cacaaacctc cctgcagggg tccgcaggac caccaggggg cgacaggaca ctgagcacag 95820
ggctgtctcc agggcaggtg caggtgctgc tgagggctgg cttcctgtca tggcctgggg 95880
cggcctcatt gtcaaatttc cccagggaac ttctccagat ttacaatcct gtactaatat 95940
ttgatgtctc taaatgcaac ctttttttttc ctttttgtgt ctgttttttt ttttttaaaa 96000

[0097]

acaggaggac acatcctcac ctccacagaa gccacagtgt cactttgggg gcagaaataa 96060

tcctttcgtg gtcaacaggg tgagagtttt gaggaatccc agggaaacct ggggaatgtt 96120

ttccaattag actcagggca gagacctcca tgggaatctc tgattagaac aggctttgag 96180

ttctgatggg agccaaaaga gaggctcacc cagggtcagg gttcttaaaa cctgatggtt 96240

ttcacagcaa tcccccttca tcttgtgaaa ctgggcacat ctgactcaga ctgattcagt 96300

tgaccctctt tctgctaatc cattttcctt cccagtagac ttgattctca cagatccctt 96360

tcttcttctc tttcctgaaa acagaggatg tgttttctgt agtctaaatt ccaaggctca 96420

ggtctgcagg agctgggtag gctgaggggt cttcctcact cactattgcc tggaaaatcc 96480

tgctgtcttc tgtgcatgga ggcatttgga aaatgaagca ggcattagtc atgaagggaa 96540

taatactagt tttctccaat gggatgttga tgtagagctg atcttatgct tctcacactg 96600

tcacaaagtt tggactctca cctgtgactt tgaggagagc ttgtgatacc ttatcttgtt 96660

ttaatatgaa tagactctcc cttagctcag gaagctggaa cagactccat ttggctcctt 96720

catttgtaag acatcaaggg ctcctcaccc acccccttcc tcaaggactt aacttgttta 96780

agctgactcc cagcatctca aagagtgcga ttaactgata aggtactgtg gcaagctgtg 96840

tccgtagttc ccaggaattt ggccaggtga tggtacccta aagcccctgc atttctgtct 96900

ggcagataac acccagagcc cccacaccta tcatcttgtg atgaatttaa agcccctgca 96960

cctggaactg tttgcctgta accatttgtc ctttcaactt ttttgcctgt tttacttctg 97020

ttagaatgct acagttaggc tccccctccc ctctctaaac caaagtataa aagaaaatct 97080

agcaccttct tcggggctga gagaatttcc agcgttagcc atctctcagt tgccagctaa 97140

taaaggactc ctgaattcat ctcaaagtgc ggcgtttctc tctaactcgc tcggttacaa 97200

caagctgagg atggacactc cattgtgcag tgagctctgg gtgacagtaa tcgtagggtc 97260

tccccgggca gcctaaggtc aatactgctg gccgtcggga aagacaggct ggaattcctg 97320

ggaagacctg catctgccat ctaccacgga gtcctatggt cttctgttac actctctttg 97380

aatcagcacc acctagatta tctaaaacac tctttgtgac ttcatgactg ggaaaaaata 97440

atggcagtct ctactaacac ctgtgttaag ccatgggagc aacacctagg ctagtgtgtg 97500

attgagtagt tgagactgtg gtctagtcaa ggtgacacat aaaattgatt gttgccatta 97560

tgatatttta ttttatattt gacaatataa tcatgctcat attataaata tttctgttac 97620

attatttgtg tcagaggctt tggaaccaga acaacttcat cttgaataag gggtaggaaa 97680

aataagactg agacctgctg ggctacattc ccagtaagct aaggcgttct tagtcacagg 97740

atgagatagg aggtctgcac aagatccagg tcataaagac cttgctaata aagtttacag 97800

taaagaaact ggctgaagcc caccaaaacc aagatggtga caaaagtgac ctctgtttgt 97860

cctcattgct cattatatgc taagtattat gctttaacat tctaaaagac actccccaca 97920

gagccatgac agtttacaaa tgccatagca acatcaggaa gtttccctag aaactaaaga 97980

gtggaggaaa cctcagcttt gggaattgcc cggggaattc atgaataatc cttcttttgt 98040

ttaacgtata atcaagaaat aaccataaaa atggacaacc agcagcccat accacttctc 98100

tgcctatata gtagccattc tttattctct tactttccta ataaacttgc tttccttta 98160

ttctgtagat ttgccccaat tgggatccct ttccagtaac atttgtgtta ttattggttt 98220

tctaagcaga aaactctgag aggaggtgtc agccgggctt cctgggttga gtagaggctc 98280

[0098]

agaaagcagt gaaactcact catttcctgc atcaggactt actttggtcc tggatgaata 98340
atattgaaga tatatgctta aaatattcct aacatcacaa tttgtgcatg tgttttcttc 98400
cctaagaaag ctataaacag tgaaaatttt gctgtaagct tccctgtgtc ttctctccct 98460
ctctccattc cccctcccct gaaactaaaa ggaatgtttt aacattatgg gcttttaagt 98520
ctgtatttct gtgaccagca gaccttatct atgctcccaa ttcaaattcc ttgtaaacac 98580
aatttgtaaa atcctgcgag atcctgtctc cttggccacg ccactgcaag gtcataaagt 98640
agatcaaact taagttacaa ttctgatttt cctcaagatc tgagacatgt taattgtctt 98700
tgtttcttgc tcaggtaaca tctcttttg ctcttttta tctcttttg cacttaaatc 98760
taagtttaca ttagtcatgt atctagaatg tagaaatatg tcttaaagtt acttaacttt 98820
ttaaaaaatt tatggggttt ccagaagatg tgagaacctc ctttatttat aaaatagctg 98880
attgcacgtt gctcaataat ttcctcttta atttatctct ctcctgtcac attatactat 98940
gataagcaaa aagaaatgaa ggcataccat caacagttta cttagatatc tcctcagcta 99000
aatttctaag gtataattta ctaattctaa ttttatccaa tttaacataa ttaagataaa 99060
ttatataaca aggtacacat atgttccagt tctaacacca tgtttgtgac agaaataaaa 99120
cagagcttct ctctgtaatg tggtcatctg agccctgagg tgatgggtca cataggtatt 99180
tttatgatat ttaagggttt ggtcaagaac agtgataaca agtctgaaca agactggtca 99240
tacttgaaag gttacaggta aagttactgc tgttatttta tattaacgcc ttattagaat 99300
aaagctcaga ggaagaggcc acatcctagg tcacagtagg aggaggaatg gagctgtgct 99360
ctgctctcca cactactttt cacatcccag gcacaagccc aggttccatg acgcacggca 99420
tctagagggc agttctcagg ggatgatctc agggcacctg cttcctcggg cagggcgctt 99480
ccttctctca attgcagact tgctccttct gcaaggtctg aagtcagcac ttgtattccc 99540
atgattttta caggttctct tccctaatat ggcaaaaatc tttttattaa attttcaatt 99600
ttattttctc tgaagcacac tgcattagca gaaacgaata tatcacattc cttatccgcc 99660
cacacagcca aagattcctg aagacagagc tgatgtgacg tactcatagg tggatctctg 99720
cccctcagag gtggccttgg tcttcaagtt tcagcaattt ctaggaagcc aaagacacct 99780
ccatctactc ctccctgctc gacagctcac ctgagaacag ctttctcatt ggaatgtctt 99840
gtgtttaaga aataaaagtt gctgtttgag gttagggagc ccaggtgcac ctaccagatc 99900
cagcccagga ttggagatac ttttcagaag acaacatcac ctgagacacg accagtccca 99960
ctgtttcact ttcacaattt cagcttcttc agaagaaaat taaaattgtt gagacttgtt 100020
cataagcgtt gtgccatgtc ctttctctgt tttcttgcct gttcattgat gtcatgccag 100080
gtgccacttc tatgtaatag gatcagaatt ctgcctctag taacacatca gaggtgaggt 100140
ttgattgtac ttttggttta tgctccaaaa cgtagattat aaaattcatc accctcattt 100200
ttatgtcaaa agtaatctgc ataatctgga tgtcaatact ttttggaatc tatgaaataa 100260
cagaaattgc aagaaatatt acccactcca aacctggaga gacaggcatg tgcagaatgg 100320
caattgacac ctgcttaact ggagcagaag ctgcagaagc cacaagctgt tgagggcact 100380
tacatggtaa gcactacaga cgtctgaaga cagatgtgga ctcagtaaat gtaacagttc 100440
cagagggtct tatacttcta agttttctgg aatttctttc cagaaacctc aagattctaa 100500
aatgtacatt ccaaagacat ttcctataga tcaaaattgc agatattaat tactgagaaa 100560

cataccacga gccttcttca aaagcttcta caggaaagga cttttccaga accttatcct 100620
atgtgaagga agacaaatct cccactgcag atttctctcc cattcttcca taattgtaga 100680
aatgagtaaa gttagccaat agaggtaaga tataagtaaa taatccaggg atgctgaaaa 100740
caaaaaaggg agtaatcgcc caaaatgagc ttttcccctg gagacgcctg gtcaagatca 100800
taggccagaa gaggaagctg actgtgtctc taggtttcca ctgtcagaac aggcagtgct 100860
tacctgcact gcacaatcca ttctaaccag gatgatggct ctggattaaa ggtgaaagtg 100920
tggcaatgca cagactctat ctgaggagaa cacaggaaaa ctaaaggaca acggcagagg 100980
gtgagacaag aacagtagag caatctgaag cctctgacat catgattttt aagaccaatg 101040
tcttaaacac tccttcattg acctcagctt ctttcatcat gaagcctttg cagtgactct 101100
atctgagaaa aagaaaataa cctcctgcat gcacttctca agtctctgct tgtatcctgt 101160
ttgctttagg tctctagggg aaaaagtcag atacctggac ctagtgtcag tgtaggaggc 101220
acatcctaaa agctacaaac taggaagaag ggaagatggg tgttattgga atagtggata 101280
tggagtgggc tttcttctga aagtatatgc acctgctggt attctcagat gcaacattca 101340
actgcaagag cccattgaag aaacaaggca ctcccaaatc tcctgtaaga ttctgtattc 101400
atttcagata agcccacatg tccccgcatt aacttttttct tcagacaagc acatacatct 101460
gaaactgaac agctatgtgg caaaataagc tcaggataga agtaattgtg gactccagct 101520
ctgacaattt gtagatctgc atttttaaaa ttctaactga agactttgct ttattgtaga 101580
ggacagtggt ttacagctcg aattgcacag cctacaggca gatgtccatt tcctctgggc 101640
aaggtttatt tttatttgtt tactgtactt atttgttgac aaacattgat actataaaga 101700
[0099] taccctaaca gcgtccacat gaaagaaaaa gaaagagcaa tggacacatc aaccctgaac 101760
atccagtccc aggaatcctt tgaccctgcc ctccttgcaa cccagagata tagattggat 101820
gagccctgct gagcagaaca cacatgtccc caggagaaag acatggaaat gaggcccctc 101880
cctgctaatg aaaagcagct cttcccctct tctcctgcag gtcctggtga ggagccaccc 101940
aatatctgtg cccttcctca gtgtccacac catcgggtct atgatgatct gggcttcact 102000
tgtcatcact ctcaatattg aggttccccg ttaaacagac tgagtgaact gtggctgctc 102060
cacgtggggg ctgttctcag tctgttgctt ctgtgcttgc agaggtcccc tgtgaagtta 102120
attactggag tctctcagag aaatactaca gaccaagaat tctcagactt ttctggaaac 102180
cctgtggatt cactttcact gaaaacagca taagcttggt ccagcaggct tcatgacagg 102240
ggtgggtgta ggtgataaca tcagtaattc aagtggaagt tctcagtggg actctccttg 102300
agtacaaaga agattaacag tcctcagaga cacgcttttc agatgattct ctcttaagat 102360
gattaacctg agagctcagg aaaattccgt ttattactgt gagggacacg gtgaggggac 102420
atctgtgtga gctcagacac aaacctgcct gcagggagac acaaacctcc ctgcatggta 102480
gatgcttctc agaaccacca gggggtgcac aggaaaccag aaggtgctca ggacaccagg 102540
gggtgctcag aaccaccatg actcactcaa gacgccaggg gcgctcagaa ccaccgtggg 102600
gcactcagga caccagggga cattcagagc caccaggggt ggctcaggaa acctaggggg 102660
gtgctcagga caccaggggg actcaggaaa ctaggggggta ctcagaacca ccaggtggtg 102720
ctcaggacac cagggagctc tcagaaccat ctgggggcac tgaggaaacc aggggactca 102780
aacactaggg tgtgctctga agcaccagcg gaccctcagg actgcagggg gcgctcagga 102840

cactagggaa cactcagaac caccaggaag cgctcagaac caccaggggg ccctcaggac 102900

atcagagcgt gctgaggacc tccgggggcg ctcaggacct tcagagagtg atcagaacac 102960

cagagggcgc tcagaacacc aggaggtgct caggacagca aggggctctc aggacactag 103020

ggtgtgctca gtaaaccagg ggtccctcac aaccaccagg gggcactcag gacaccaggg 103080

gatgctcagg acaccagggg ccactgagga caccaccgct cccttagcag gcagctccac 103140

atcaggcccc tgggttgggg caggaagggt gttttccttt tggatcttgc cactaaactc 103200

ttgggagttt ttctccttcc tttgtggttt caagaaacat tggtagattc ttctcaggta 103260

taaagctctg ctttcttgta ttatgtaatg tttttggttt cggatgttac cagaattaca 103320

ctgcactgtg agaggattca ttcctcgtgt gtgcaatagt gaatgaaagc tgcaatgtta 103380

ggggtggctt tgaaagctac gttaggggtg gctaagggca gttagcagga aatgatcatc 103440

actatagaag gctactcatt tctttgcaca tttccataaa taattgtagt ttatgcccta 103500

aaaactgcat gctttcttgg ccctttttct taaatgcctc caatccaaga ccagtcatct 103560

aattaagctg tatgtcaaag accaccaatc aagttaagtc tgtttaatga aacactttgt 103620

aaacaaaaaa gtacatctgt gtttgtatag tcagctttaa attttacatt gctttacaaa 103680

tattaatttt gtaaatttag tctcataatt atcgtcagta tttaaaatct taaagtcatg 103740

ctatgttaaa ttaagtaatc ttagctttct cactatgaat tagagttact aagaattaga 103800

atagtaagag catgtaataa gcttttggtg aagtttataa agaaagatga agatacgttt 103860

tttgctttaa aatattttgt tttccagttt acaggacctt tctactggtt ttaagataac 103920

[0100] aatcactgtt tacatctaac ccttttttta aacacctgct gtttaagatt ataaaattat 103980

aaaattaaaa acctagttaa aaccagattg atctttgtaa tttaacaaga tgttcagtat 104040

tgttgtttta ataaaaaaaa ataggtaaat acttagctac tagaaaaata atcatctact 104100

taatcataag gttttactta ggtaaacacc taaatttcat gggttataaa catggttaat 104160

aggtgaaaaa ctttaatgga caagtattac agttttcata aatattctag gtaagctatt 104220

taaaaaataa attaggtaaa tgaaataaaa taaaccattt aaataaactt gttctacaat 104280

ttaaaaatct aaagtttaat taaataatat atattatata aatgtttatg cattactaat 104340

tgtttaaaat atatatacta taaggaaaac tttttaaaaa tacatattat aagaaaatat 104400

tttttgaaaa catttgtttt tagaaaaata atttatttaa ttcaaaggtt aattataaaa 104460

tgtcgtaaac atacccagtt agtaagagag gtttaaagaa agttctagac atagagaagt 104520

acttttggta agaaaggtta aaataaaaaa aaattatatg agaaggaatt ttgtaggata 104580

acttttttata tataaaagtg actatttatg aaagaataat gtttagaata aaacaagatg 104640

ttcaagtatg ccataaatgg ttcgtgtaag tcaaaataag gtttatagaa agctaactta 104700

ttaaaaaaac ttcatgttat cgagttgact ataattgaaa gggaagaatt tattatagtc 104760

tttataggga tctggctttc atatgaaaat atactaacac actgaagatt ggttagaatg 104820

acaaaattgt cttaaagtat tgatttattc aataaaatta taaggtatta taatttttta 104880

acccaaaatt ttaacttttg ttgcatcttg ccatttttat ttttttccat ttgagaaggc 104940

ttgagaggat ctcaactttt tcatcagctc ctttaacatt gtttcttact tacagcagtt 105000

agcctctgag ttaacttcta actgttgtta gtttctgact gctattattt cctgatgtta 105060

aaatcctcta tcttaaagtt ctaaataaaa tgttttcttt caatataata ttcagtgtcc 105120

[0101]

ttggcttttc tttaactgtc taaatttttc tatgaaacca aaatcttcac ttgtaaagac 105180

acattcttcc taggtctgat taattcaaat actttttttca ttagagttga cttgcaggtt 105240

atgtacatgg agttccccat agggaaaaac agtcacagtg cagaaggctt tatttttgct 105300

atttggtaac tgggcatgag acaaatttta aatttcattg aaataattcc tatgtaagtg 105360

ttattaagtt tttcaactac ttagtaatac tgagagttta agacaataga aattaatgtt 105420

atgacattca tgtaactatc tgtataactt ttaaagtcct tgtgctgcta ctttactgag 105480

ctttgaatcc taggtctaaa aaggacacac aacactttgg gaggctaagg tgggcaaatc 105540

acctgaggtc agaagttaga gaccagcctg gccaccatga caaaaccccg tctttactaa 105600

aaaatacaaa aattagctgg gcatggtggc aggtgcctgt aatcccagct acttgggagc 105660

ctgaggcaga gagaattgct tgaactcagg gaggtggacg ttgcagtgag cagatattgc 105720

actactgcac tccagcctgg gtgacagagt gagactccat ctcagaaaaa ataaataaat 105780

aaaataaaaa ataaaaagga caccaagtcc agctaaatct taaacaccga cagcaattaa 105840

agccccatct acagacctgg aagaaaatga caagaaaaat tgatcacact ctcaagacac 105900

aagcccagaa attgaaacta cttaaccacc ccagccccag ggactattac agaagaagtg 105960

gctttgtaag attgtaaaag ctaattttga gagatgaaat cagttcagag tttctttata 106020

aattaaacat taatgcaagg ctagcatctg ggcccctgtg ccagattgac cagggtttct 106080

tgaagaatta atccacattt aaatttaaaa aacagataaa actgtataaa agatctatgc 106140

aaattatttt tatggtaaaa gtaattataa tttaatagat ttatttttca gaattgatag 106200

ttttaacttt tctcatgctg ttcttctaag gggttatatt ttagaaaatc aattctactc 106260

tttcaaaaat attttttttc tttttttag aaatcactga gttttcatgt ggctaaataa 106320

ataacttatt ttacaataat ctgtaatcct attttgtaat atcaagtgtt gtaaactttt 106380

gatatttgac aaagttcaca aaataaaatt ctaaattcag tcatttgaac accctgaaaa 106440

gaaacacatt tagcttattt ggtacagtta aattatacag gaagtaatgt caaatttgca 106500

atggttatta actttggact atatttatat aaatgtggac tatataattt gaatatactt 106560

atgtaaagag tatatgttcc aaaattctat tagattcaag tgatttttat atgtcttagt 106620

atcagtagta cttatgatta taatttaaaa tttttgttta tcacagaaat aaccaaattt 106680

tctcctcaat tctgtcttta accaggggta ttctaaaagg tcggtcattc acaattgttg 106740

ttttactttg attctttatc aggtggctta taataatcta tagaactttg agtagtactc 106800

ttaaatatac aatatacaat tttgacaatt ttataaattg tgccattggt atagagagaa 106860

aaacttccat gagtctcatg agacctgaag catttatgat gattgttaat ctaatatcaa 106920

gcaggacagg atgtaattgc atgaactgaa tgaaaaggag actgaaataa tttttataac 106980

ttattcttta aagcatttgc tatttactta tgttttattg ttcagaatca agaaaacttt 107040

gtcttttaag ctattcacag tttttaacaa ttttaactat actctattga gaaaaattga 107100

aaatataatt tcttcttctc tacataattt ctccaaaatt tggaaactgt aggtattctt 107160

atatcaaaat agttatttgc ataggttcga taaaaatctg ctttcttcca taacagagca 107220

caattagaga caatggtcac tttaccaagg ctttaacttg aatgacatat tttctgattt 107280

actttataaa atgaagagct gtacagctga tataagcccc tttggaaaac tggcatttta 107340

ccttttttttt ttttttaac agggccctga gctgtagtaa gtaaataatt ttgctttctg 107400

[0102]

acaggcccag gaaacccaag ttttcttgga tacttgaaaa aataaaaagt aaaccaatcc 107460
atatagctat ctgatggcac agataaaata ttggctgggc ttgaggcttt taaagatctt 107520
acccttagat tccttataaa aaatagcaaa agcaatgtat gaataaaaca gcctatgtac 107580
aacaaacaac aacaaaaaca aaaacaataa aaagagagct aatatgttaa gtgattattt 107640
ttgctgcatc ttatacaaaa aaatcaggcc aagtataata agcctaaaat ttattttaca 107700
aataaattag tcctattatg attttgtctc caataaaatt ggggaattat agggagaaat 107760
attctttcaa aataaactat agtgcatctg ttattaggtt ctaaccttgt ccacttgttt 107820
ttcaatttac aatattttcc acaatttgga ctcaatttta aaatatttct ttccacaagt 107880
ctccaaaata acattttcag tgattttctt tttaaatatt tttttcctat ttgaaatctc 107940
cagaaggtaa actgtgcttt cttacagcta gtcaacttaa actctaaaat aaaataaaat 108000
caatgatatg gtttgtctct gtgttcccac caaaatctca gtttgtatag taataatttc 108060
cacatgtcaa gggtggaagg aggtgaagat aattgaatca cgggacgtgt tttctccatg 108120
cttttatcct attagtgagt gagttctcac aagacctgat ggttatataa agggcctccc 108180
tcttcacatg acacttctct ctcctgcagc catgtgaaga ggtacgtgtt tgctgccctt 108240
tccatcatga ctgtaagttt cttggggcct ccccagccat gtagatctgt gagacaatta 108300
aacctttttt taaataaatt atccagcatc aggtatgtcc ttatagcagc atgaaaattg 108360
tctaatacca gcaacttaat tatatacaaa aattcctttt ataccctcct actgtgaagg 108420
gaaaataaat cttgagaccc caaaattact aagctaaaga gaagagtcaa tgtggtgtta 108480
caggagatag aaagaaatta tttaggtaga tagttgggat gagagagtct ctggcaaaat 108540
aacttttctt ctaacaaaaa tcagctcaga aataacttct tctctaatta cacacagttc 108600
aaagaaatca cttctaacaa aaagcagact aaataatcag gctgtgaaat atagataagc 108660
aactctgcca cagagagggt gtttctgggt gtaatcacca aacctcacat atataggatg 108720
ggtcccagta aaaacagtga gccttaataa gcacattcct tttcttttct gggagtacac 108780
taagatagaa aagctggaag cttgcacggg gtttgcgacg ccggcacctg tgaggaagta 108840
cctgggacca ggcaagaaaa cccttctggc ctttcttagc acatgcacgg tggaagaaga 108900
taagcagtgt ggaggagatc aagcaaagtg cccgcctgcc caatgaaagc atgaggtggg 108960
gttgccagag actttgctct atgcagatgg cacacattgt cctaactgtt tttgcaccct 109020
atgctgataa gacaccgtct ccccacgagc acatttataa aaatccttac attttactgc 109080
agcacgataa cccatttggg acccctctct gtgacagaca gctttttttt tattttacct 109140
attaaacttg tgctctaacc tcacccttag catgtctgcg accttgatat tcacggccgt 109200
gagacaaaga agttcgggtg gtattccaga caacgaggct gccatactgg aaagtgcttt 109260
gggcaaatct gcctcccctt ctgtttaaag tgattcctct gaggctaacc tgagaccaat 109320
acacagctga ttgcttcctc ttcactatca tttatgtaaa aacgaagatc cactgagtca 109380
gactaaattg tgcattcagt ggtaggctaa taaagtactc aaaagaacgc aacctattgt 109440
ctcttatcta cttctaaact gcagtccgtg cttttgattc gtcctgcctt acaggaaaaa 109500
tccaaagtac attttacata tattgattga tgtctcatgt ctctctaaaa tgtataaaag 109560
caagctgtac ttcaatcgcc ttgggcacat gtctcaggac ttcctgagga tggtcatggg 109620
tgagttccta actttggcaa gataaacgta ttagtctgtt ctcctgctgc taataaaaca 109680

[0103]

taacaaagac cgggtaattg ataaaggaaa gaggtttaat tgactcacag tttcacatgg 109740
ctggggacac ttcacaatct tgtcagaaaa gcaagcgaca tcttacacgg tggcagacta 109800
gagagagctt gctcagggca actcctcttt acagaaccat cagatctaat gagaagtatt 109860
tactatcatg agaacagcat gggaaagacc tgcccctgtg attcaattat ctctcattgg 109920
gtccttccca tgacacatgg gaactgcagg actagaattc aaggttagat ttggatggcg 109980
acacagacaa accacattag taaacttcct aaattgactg agacctgtct cagatatttg 110040
tcgtttacct aattcatgtt cagccttcag agttccaagg cctatatcag ttttccagga 110100
ttgtttcccc tttttgttgt ttgttatttc ctcctttatt tatatgtttt acttctcttt 110160
tttctcccac tattttctta ttaatggatg tgaaacttca caacatttga aatataggta 110220
acaatgaact ataataacaa cttgggacct atttatctag aaataatccg tcctacccat 110280
gaaagaaaaa aacaaaaaca aaaacagaag cccagaaact tattttgtgg taaaatgctt 110340
cctctgaaat attttggaaa ggaaaaagtt gggaagatat gaaatgaaaa taaaaacttc 110400
tgatgtcaat tcattatgtc atgaggggga aaaaaactaa acgatgatcc acgcaagaaa 110460
ctgattttcc tttcattcct gagaaaatag ccacagacag ataaaatgtt agatatcttc 110520
acagatagct acaatttgtt catctttgaa atacttagtg caggagaacc acttgatatt 110580
ctatttccct atgtgcttct ttttcattac tacatgtaag ttttcatgca attcctcctt 110640
cccctctagc cagcttttcc cctttatata ttgaaagccc taaaaaatgt cttttgggaa 110700
tggcactaac cacgcattgt ttctgtgatt acttttcttc caagcatgcc ataactttga 110760
aaaattaatt ttaatttgat tgagagctct ctcagaaacc tttggttaca ctaggcaaaa 110820
tccaaaatca ggagccaatt attgtaaaaa tcagccatag tacactgtgc gtctgtgtgt 110880
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtacatgtgt gttttaattt ttgtgagctt 110940
tgagccatgt agttctctct gtggagatac tatttggcgt gactttgaat agagaattct 111000
aaaagaaata agaagctcct atgagttctc tgaaagtttc tggactcacc atggatcttg 111060
actgtgtcat tgcatcagac agtcccaggg aacagactct ctggtggttt catagaatct 111120
atgcttgggc tctccctgca gtttactggg tatagtaatg acaaatcact gtttcaagag 111180
acaatttcaa aagcattaga tgctgctgag agaggattgt gaaccagggg actgcccctt 111240
tcttcttgga gagcgacatt gggagaatat gctctgtgag cccaaacagc atcctcccct 111300
gcagggtgag ggcagagttg cagggcaggc ccagaaccca ctccacacag atgtcagccc 111360
tggagctgct gcagaggagt ctgaggagaa aatttttcca gcacctgaat tacacttatt 111420
tcaaaacaaa aatgcaatta aaaagttaaa acaagtaatt aatgtccagg cacagtggct 111480
tacacctata atcccagaaa tttgagaagc tgaggtggga agatttattg aacccaggag 111540
tttgagatca gtctgtgaaa aatagtgagg cttcatcttt atttttgaaa ataaaaataa 111600
aataaaacat aaaaaattta gcaaaaacta cgatgcgtct ttacataccc catcatactt 111660
gaagcattta cctaacccaa tgaggtgatg aggacccaat ttgaaaggag aaaattttag 111720
acttttcata tatcttaata gttggaagat gtagaagaaa tatatttata tcaattaaat 111780
gtgtgcaaat attgacagac acaccatacc aggagttcaa cttgcaaagg gtaaaaccaa 111840
aaaagtttga gattgttaat gtgccatttg aaggtgagat cgttttgagg accatgtcct 111900
gtgagagttt gtttctctat tagaggagtt ctgtactcat aaagttctgg acatgccagg 111960

[0104]

agacaagtat cagtaaacaa atatcagaac ttgaacttca gcttcccact cttgcattct 112020
ccatgtgtca tctctctact atttctcatt ctagatcagg tctttagcta tgaaatattc 112080
cacctaatta acatgtaaat agattgaagt ccacagagtt aaatatgtat attttctcct 112140
gtttttccca attgttccct cccacagctc caatattctc cactgttacc atcaccttct 112200
agatctgctg ccatgccctg cagattaagg atttgattcc atgacagaga ggaggtgcat 112260
ttcaatggaa ctttggtgag aacctcggtt tttatcccat ttcctctggg gctccaccag 112320
tgcatctgga ataatgggtt cagtggctgg cccctgcagg gtgattcctt agttctgtag 112380
tgaagatgag ggaggtgggt ctgaatgcat ttcagaagta tgggctctcc tctctcagac 112440
agacactttg ggaaaataag atttttctga ctgcacccat tctagaacaa aggaattcaa 112500
ttggataaga atgctgataa aaaaaacctc aaaccaaatt aaatttaaag gagtttaatt 112560
gagcaatgga tgattcatga attgggcagc ccccggaatc acagcagatt gaaagagact 112620
tcagtgcagc catgtggttg aagaagattt atacattttt ttaaattatg tacagaaatc 112680
agaagtgagg tacagaaaca gctggattgg ttacaggctg atgtttgtct tatttaaaca 112740
cagtttgcac actcaagagt gtatgagtgg ttgaggtatg gctgctgaaa ttggccaacg 112800
ctcagctgtt ggtgaggtgc tcaggtacat actcctgagt taggttttca atctcgtcca 112860
cctattcagg taggttaccg tttgtccaca aggactcaaa catagaagta cggagtcctc 112920
ctcaggccat atttaattca ctttatcagt gcccttcagc atatggttcc tgagaatttc 112980
acacggcaac atgtttacca ccctagaatt taagcaatcc aatacatgta ataggctgta 113040
tttcacatgg caacttctgc ctcagtttag ctaacactat ggctttgttt ctctctacaa 113100
gaactcattt ctcccaagat ttccattttc ctgaaaggaa aataaatctt tgggaccccc 113160
atatcactaa gccaaaggga aaagccaagc tgaaaactgt ttggggcaaa cccaccttcc 113220
attctttccc taaaatgata gctgttaagg tgtttacaag ctacatatct ccttcaaaat 113280
ttgaccgcac agaaaatcct tgtagaccaa ggacattgta gaccaagcag agagtcactt 113340
ctctgctcac gtaagtcaaa tgcatatctg attgctccct ttgctctatt gtttcactaa 113400
gccagactaa ggcctatgtg actattcctg taaactgtgc attcagttaa aggctaatcg 113460
gaaactcaaa taatgcaacc atttctctca tacctaccta tgatctggta gctctccccc 113520
caacttcaat ttgtcctgcc tttttgaact aaataaatat accttacata tattaattaa 113580
tgtctcatgt ctccctaaat tgtataaaac caagctgtgt cccaccacac tgggcacgta 113640
tcatcaggac tccctgaggc tgtgtcacag gcatgtcctt agtcctggaa aaatgaactt 113700
cctaaatcta ttgagattag tctcagatac tctttggttt ataagtatgt tttctatctc 113760
ataacttcaa ttatctgaaa tactaaagga aatctgccaa ataacacatt atcttgttta 113820
tctgttattg ttgttgcaaa aataaatata tttatataat ttatgtataa ttgatcatct 113880
ttgtacatta ccaaactgag tagcagattt gttagtaaga cccaatgtaa taaaaaattc 113940
aaatatcaat taacaactta atagaaaaac aaattacgct acatttgttt gccgaaatgc 114000
taccaatttt tataaaaaaa taaacacata taacataaat ggtttaattc tcagtatttc 114060
tattgagaaa aataagccaa atacataagc gaatatacta tattatttca ttcttataaa 114120
ttctaccaaa taaatactag tctaaagaaa tatgaaaaca tcagtagttt ataaagaaat 114180
ggtagaaaaa gggaagggga aaaaacaaat aatataaaag atcaagagga atgctgaggg 114240

[0105]

gagttgactt gttacctcat tgaaaataga gattattttt tcaaagttta ctattgcaca 114300
tgttaaatat gtgaatttta tcatctgtca gttaaaactc ataaaattta ttacaagtaa 114360
acagccgaca ttttatacaa aaaagggatg ataggaagaa acaaataaat acattaaatg 114420
tcagatacgc caaaaactta tctgcctgac ccctagttgt ctccgtaatt tttggatgaa 114480
aaccagccca cccctgaccc tgctgctctg ggagaggagc cccagccttg ggattcccaa 114540
gtgtttgcat tcagtgatca ggactgaaca cacaggactc accagggagt ttgtgctaag 114600
ctgggttttc cttgttgcta tattaaaatg tgattcatgg agaactagag agattgagtg 114660
tgagttacat gagtgagaga aacagtggat atgtttggca atttctgact tttgtgtctc 114720
tgtgtttgca ggtgtccagt gtgaggatca gctggtggag tctgggggag gcttggtaca 114780
gcctgggggg tccctgagac cctcctgtgc agcctctgga ttcgccttca gtagctatgt 114840
tctgcactgg gttcgccggg ctccagggaa gggtccggag tgggtatcag ctattggtac 114900
tggtggtgat acatactatg cagactccgt gatgggccga ttcaccatct ccagagacaa 114960
cgccaagaag tccttgtatc ttcaaatgaa cagcctgata gctgaggaca tggctgtgta 115020
ttattgtgca agagacacag tgaggggaag tcaatgtgag cccagataca aacttccctg 115080
caggaacgct ggaggaaatc agctgcaggg ggcgctcagg agccactgat cagagtcagc 115140
ccaagaggca ggtgcacaca gaggctgatt tcctgtcagg gtgtgggact tcgtcttttt 115200
accatttctc tagggaacct ctctaagttc agaattctgt gcttaccaat gtcatctcta 115260
catgtttttt aatgattatt ttgagaacct attcttacat gcacaaaatg cagatggatg 115320
cttacagaga tgaaaagtcc tcaaccatgg tcaccaggat cagccttgag gaaactcagg 115380
ggtgcctggt gaatcttctc cagtcagact caggacagaa acctctgtga gattccctga 115440
ctagatcagt cttcaggaat tttgatacca gccaatagag aggctgggcc agggtcagtg 115500
tcatgtagaa cctcacaggt ttcacgtctg acccttctcc ttctcctgac actaaagtat 115560
gcaaatcagt atcagcactg atctgggtcc ccttttgctc ttaaaccatt ctatttcttt 115620
ttatttgttg ttgttcttgc ttttcctcgt acttctcttg ctccctgtaa aatggggagg 115680
tgtttcttgc tgcaaaagcc ccaagcctca agcccattcc ctgcagctca ggcggggctc 115740
aggctgtggc tcctgcagcc acatgggagt ggctgttggg gctttctctt ctcccattgc 115800
tcagcaccct ccagtgtgtt gtgtggagac tatctgggaa cgaatgtgga caacaggagt 115860
gaaggggatg agcttgcgtg gacagaatgg gatgtggatg tgaaatttat cctgtgctgt 115920
acaaacaacc acagattcaa cttcctcacc agtagtatta gaaagagggt gtgaaagttg 115980
tcagaataaa aatggaaaca cttgtgttaa caccctgaca aatggaacta ggaatgacca 116040
tgaagaagtt tctcatgcat atactccaga aaacaagaac taccgtaaat ggattctgct 116100
taaccacagc cttggataga agaaaccaca accttacaaa aatcacttct acaaggatat 116160
cttcccagca actccctgtt taaccctaca gtgatgccac ccttagtcct acaaaaatca 116220
cttctacaag aatatcttcc cagcaactcc ctgtttaacc ctacagtgat gccaccctta 116280
gtcctgattc taggagcaca ggataatcct ctcaaaacga cttatgtaac ccacctcatt 116340
ttcactgtgt aaacctatgg attcacatcc tggagtcact gctgcatttg ttcttaatgg 116400
tcattagccc ctttcacaat atttgaggct gtttttctct gatgtctctt ctaaaataaa 116460
gaatttccaa gtggacagca gtaaagaagc tatttaggaa gatgtaatgg gaaggcatct 116520

[0106]

ttaacattct gttgaatgtt tccacatggc acttcaatcc cctaaaatac tttgctgtat 116580
cagcatgtga tgaatcggag tataatattg aaggtaaaat gggaaataca tgggcttttg 116640
atgaatcaag tcataggatg agaatgtctg tgtccttgag gaaggagacc atgggttgta 116700
agttctagtg gaggtacctt tggcaaaggg agttcatgag tttctgaacc ttatgctact 116760
tttaatttaa ggacgcaatt tatgatgtat gtttacttaa atctttccag agacatttgt 116820
cagtaaggac agggtagcat ttgtgtaata gtgatgactt agagagttat tttgtaattg 116880
ctcctgtaag gtatgcacat tgctcacttg atacagaagt tcaaatgtca caggtggaaa 116940
aacaggaata aaggtgggca gatcacaagg taaggagatg gagaccatcc tggctaacac 117000
ggtgaaaccc catcgctact aaaaaatata aaaaattagc caggcatggt ggcgggcacc 117060
tgtagtccca gctactcagg aggctgaggc gggagaatag cgtgaacccg ggaggcagag 117120
cttgcagtga gccgagatcg caccactgaa cttcagcctg ggcaacagag ggagactcca 117180
tctcaaaaaa aaaaaaaaaa agaaaacagg aataaagcaa attttatgaa ctgtcatgac 117240
tgtagttttt ggcaaggaca ttatcatgtc aacctgtaaa taaacagaca acaataaaac 117300
atatcaaatc catggggagt ctgacctatg tccctctgtc ttataagcac aaggctttgc 117360
cacatccaaa atattattca ggctccaggg tataaaatgc ttttggactg tggaaggtaa 117420
cagctctccc ctcaggcagg ggtaaggtat ctggggaatg cagagttgtg ttcataagga 117480
agatgtcatt atcgtgtctt ctcctgtgcc tggtagcagg tcctgaaggt gaacgtctca 117540
gatgtcagac atgggtctat cgggttagga taggtacatg tgactgacag ggactgattc 117600
tccatgtaat cacatgccct gtcccaggag cagctgcagg agtcagccct ggacctgaat 117660
agcacacact taccctctgc ctcacctaca ctgttactgg ccactccgtc acaaccagtc 117720
cttactagtg gacctggatc tgccggctct cagggagggg ctgcaatgga taaaatccat 117780
tgctagtggt ggtgggagtc catttgtctt gtggaaaatg gcagcatttc cttattttat 117840
aaggcataat aatgctatgt tgtgtacaca taccacattg tctttatcca tttgcccatt 117900
gacagacact tagtttccat atcttggctg ttgtgaatac agctgcaata atcacaggag 117960
cgcaggtatc ttcacaaggc ggtaatttca tctctttggg tatatttcca taagctgcat 118020
cactggtcat atggtatttc tgttttaatt catttaggag ccaccacact gttttgccta 118080
atggtaatga tgagaataca gaatgtcata gccgctacga agaacagttt tagatttgag 118140
gtataatcca aaagcaaata atgtttgatc agggttctca tatgaggctc taataaataa 118200
gtccagaaag ttttcccatc ttgggcaagg atgagtttgc ccctaattgt ctttgaggaa 118260
gaagattggc agaacgtgag atggagtctg ttggcaggat tcaggattca gtaataacta 118320
gtaatggcac agaaaaatag agagatagag acatacagag aaagagagag agaatatgaa 118380
tctcataaga ggaaaatttg ctaaatatca gcattgggtt ttcagtcata gacacatttg 118440
tatgagccag gaaccatgga gtcaagtgag gagtggagaa tatgttcagt ccaaaaatca 118500
gcatattctc agaggcaccc attgccccat cacacaggtg gagaattttg gaaaccagtg 118560
aagtgcgagt tcacattagg tgattaagct accatgtttc gataaacttt cattaacatg 118620
caaagtactt ccatagataa ctgatgcaca aatatacgag atgccttttt gcgtttatgg 118680
atgtctagag aaaaataagt gagaaaattt ttccaggttg cagagatctg tttaagttgc 118740
agattccata ggagagtgtc tttgaatgaa tactgttcta ttaattaaat aggtcaaaat 118800

[0107]

tccctctgtt ggagcagcct tccaattata tagatttctt tatagcttct tgagttgtga 118860
aacataaacc caaggattga cttactggaa tatgactgct gtgttgatta aatttctgat 118920
aaggtttctt ccaatgattt gagaatagct ttcctgtttt tttactcaag gaaatgaatt 118980
ttcacaaggt ctcaggacat cacgtttcag gtgctttagt taaagagact cttcttgggg 119040
gcagtcagct ttcttccaac catgagctca tttcttcagc aaaccattcg ctttgtgcct 119100
ctattaagaa ttatgaagct tttgtacttc aatgcactga aaatcatgcc ccttgaatta 119160
aatgttgatt ggcactgaca tgaattggcc actcttgtat atgtgtccta tgttatgggc 119220
tcaacataac agtggactga gaatcgtcca ttagctgcct ctgattgtgg cactgaccag 119280
attgagaatc ctcagagtca tccatgaaaa agagagtcct taggttcatg aggttcttgg 119340
agacattcag gtaagtggag gagagaaaca ggattggggg ctgccagcca tttcaacaag 119400
actgggaaca attatcatct atgtttaaag gtctacatca ttccaaacac cctccaggtt 119460
tctctgagtt cattgtgatg attacattca gctgcttctc cagtgagttt aaatgagcat 119520
gtggcaattc agatgagcct ggctgtgggg tttattatat gtaaatctga actacataaa 119580
caaagagggc atgtctgacc gtatgagggt gcaaaatcct ggagacccca caccccacac 119640
tcttgtgctt tcttttctcc agcaacctcc aggtttttt gtatgagaat tgtaatagat 119700
tatctcatgg ctaagtcatc aagagacgta aactctgaga aatacaagca gaaaattctc 119760
cagatagaag atccagggga agaacatttc tagcacctta tctatgtagg ggaaggcagt 119820
ccatctccat tacagacccc tcacagcagc cttcctttat aaggaaaatg ggtcaaatta 119880
gccaataggg taagaatcct ataatgttcc agccagaaaa gggaaagcat caatttgact 119940
tctggagact ctgtatatag gtcacattcc atagaaagaa gagcactaaa ttattaagat 120000
tcaattgtaa ctacatatga tacttccggg atgcacaaat taaagatgaa agtgtgacaa 120060
tgcacaggct ctgtcagaga aggagaacgt agggaaactg aaagagaatg gcagagagta 120120
agacaaggac agaagagcaa tatgaagcct ctgacatcaa ctctgtaagg acaaggtctt 120180
ggcaactccc gcattgacca cagattctgt taccatgggc catttgcagg gttcctagct 120240
aaggaaaaag aaaaaaaaaa ctgcatgcac ttcccaagtc tccacttgta tcctgttttt 120300
cttagatctc taggacaaaa aaaatggcat aaacctagac ctagtgtcag tgtaggaggt 120360
actttcttta taggcaagac actaggaaga agggaaaatg tgtgttattg gactaggaga 120420
tacagagatg gctttaatct gaatagatct acacccgcag gtattctcga atgcaacatt 120480
caactacaag agcctaatga agaaacacga ccctccccaa acccctgcaa gctcttgtat 120540
tcactgtgtc tccactgatt tagtgcacct ggagcttcag agcactggct ccctcctgtg 120600
tcctagaatc ttttctttgg gtctttctgc agaattcaat aggattagtt aggctaatca 120660
attgtttcaa gagatggtgt tggcagcata tattgtcgct ggaagagtat tctaagccag 120720
gacacaggca ctttatgccg gactaaagac tctggagaaa atgttttgtg agccctgaca 120780
gaaacctcct tgaaaggtaa gggctgggca ggaggggggca ctgaggagcc acgcagcaca 120840
cggtccagcc ctagaacagg aggctgggga ggaggtttcc tctcagggcc tcggttttcc 120900
ttcgtcagaa aaaaaaaaat ctaaaataac cgttcaacaa gttgctgata tgccttcaaa 120960
tatcctgcta caatggaaca attcatataa cttcaggcaa tgagaactat tttttaaatt 121020
gggcttctag gattataagt atcttaatag tgaaaatgtg aagaataggt atgattttac 121080

[0108]

tatttcaatg gatacagaat tgtgggagtc actatattcc tatgaacaaa aaattcagat 121140
ttcagtgtta agtaatgttg cctacattgt gtgagtgacg gggcagtggt ggatccgaga 121200
gtgtggtggg tgcacggaca taatgattca gaaagcaata tggaaagatg agtatctatg 121260
gatacgaact gaaagtatgt aaatacttca caaaatacta ataaacggag ttgaatataa 121320
aacccataat tatccaaaac acaaatttct tggaagttat tttgggaaca tgatttctta 121380
aagaactcca aactcttgtt tcaacttctg actcctcgtt tctgtgatat aagaaaacca 121440
tttccaatta tgcatctcag ggcaattctg taaacccaga gcgtttctgc tgaagatcct 121500
ggggaatcaa gacaccgggc aggtgatgga gacactgtct caggtgcgcc caacgaatct 121560
cagaggaacc tgctggagag tcacgtggaa catctacagt cagtttctca gagtcaacag 121620
tgagctgtgt tggtgcctga ggggaccatg atggggccaa ggcacgtgcc cagtgtcgtg 121680
gacagtgatg gtccagaaat gatctagatg gtcttgacgc taatgaaata tgggttcaga 121740
gtgaggagca taatctgtgg ggacttgttc ttcagtgaaa ggatcctgtc cgcaaacaga 121800
aatggagcag gacatgcatt tcttcaagca ggattagggc ttggaccatc agcatcccac 121860
tcctgtgtgg cagatgggac atctatcttc tttctcaacc tcgatcaggc tttgaggtat 121920
gaaataatct gtctcatgaa tatgcaaata accttagatc tactgaggta aatatggata 121980
catctgggcc ctgaaagcat catccaacaa ccacatccct tctctacaga agcctctgag 122040
aggaaagttc ttcaccatgg actggacctg gagggtcttc tgcttgctgg ctgtagctcc 122100
aggtaaaggg ccaactggtt ccagggctga ggaagggatt ttttccagtt tagaggactg 122160
tcattctcta ctgtgtcctc tccgcaggtg ctcactccca ggtgcagctg gtgcagtctg 122220
gggctgaggt gaagaagcct ggggcctcag tgaaggtttc ctgcaaggca tctggataca 122280
ccttcaccag ctactatatg cactgggtgc gacaggcccc tggacaaggg cttgagtgga 122340
tgggaataat caaccctagt ggtggtagca caagctacgc acagaagttc cagggcagag 122400
tcaccatgac cagggacacg tccacgagca cagtctacat ggagctgagc agcctgagat 122460
ctgaggacac ggccgtgtat tactgtgcga gagacacagt gtgagaaacc acatcctcag 122520
agtgtcagaa accctgaggg aggagtcagc tgtgctgagc tgagaaaatg acaggggtta 122580
ttcagtttaa gactgtttag aaaacgggtt atatatttga gaacaaagaa caatagaaac 122640
acaatctaat tgtaagagaa atattccatt caagagccac cacataagcc aaactgacag 122700
agtgggaaag gccacactca gtaaagttga tacaaacata ccataaaggt gctactatga 122760
acaagttttt gaattagatg aataaatcat ttggagcaag gttatttggt catatgttaa 122820
gagtaagcat gattcttaca aagtgggaaa attgtctttc aaatgtttct gtcacttctt 122880
accataaagt tcattttaga ggttttagga ttacagtgaa attgcacaga aggtgtgaga 122940
attcccatga atccctgccc cgcacggaca ccgcctcctc cactacagcc atcctgcccc 123000
acagtcacaa ataagtcaca atggatgaat ctacaagaac tcttggttct ttctttttct 123060
ggtgatcccc taatataaca agcctaaatt atcttggaac acccaggtat tttcaatggc 123120
tttctagaag tgatattagt cagagggaaa gtgagtgagg ctattactat ttgagcactt 123180
tcttccaaaa tccacaaaat atatgttaat ttggagtttt tctaacttct ggtttacaat 123240
gtcccttccc agagagtaag atttttaagc ttttagtgag gctggaaaaa aaaatttta 123300
aaaaagagaa ataagctttc ctgtattagg ctgacttatc ccagcggcag caacaagcac 123360

[0109]

agcccagacc caggaaaagt cttaataata ttatctaatg tgctctggag actctttcag 123420
cactccctca acatagggag aagaaaaaca aattttcctt tgtcttatga tatgagttta 123480
tagagtcttg ttctctgtaa ctagtaactt caagtattct gttttatcta agaagcacaa 123540
cgaaggtcat gagaagccta gcaggccaga actacagctg tctaggtacc ggagtgagtg 123600
ttatgagatc aaccagtgca aggctcttta gaacaaaacc tagataacag acatctgggt 123660
tgcatagcaa tggtcatgtg taatcctgag ttatgaacct gttacaattt gattaactgt 123720
ctctgtcctg cctccgtatc cctgcttttg tgcactctaa gcttgcttca agctagccca 123780
ccccattttg ggaagtgtgt ataaaagtca agcgctctct ttgttctgtg cccagtcttt 123840
ggtcattgag tctgctgggt ctgggtgtac tcagtaataa aaatatcctc ctgtatacac 123900
cccaagatct ctctctggtc ctccggattc tgcaacattt caggcagatt cacatctcta 123960
aaaggccagc aagttctggt caatcccata atgaaaatcc tttaatgaga cttggcacac 124020
gtgacaataa gagactcctt gtataatgcc ctagagttgg attagacaca ctgtgagctc 124080
ttgggtggtg gttctgaata aggcagtttg tgcagcaaat gcaaacacat gcatgggatc 124140
caggcaggaa caaaagcttc cctttacaaa gtgggtgggc atctggaggg agccctcaga 124200
ggtgggcagt ggtcgtcctt gctgactgca cattagccag aggcgtgacc ataattggtc 124260
ttgcagggaa agagcaccac tgaggtcata ggttatgaaa atgtttgtca tcctccagtg 124320
agcaagtcca tcctgcttgc ttgtgggtgt caactccatg gtggatacac tctgggagat 124380
gacaagatgc acacaaacct cctctcacta attatccact accacacact caagaccaac 124440
ctttgctcca gaaaggaata cgtgtctgtg gaaatagaca gagcttaagt attttgtaac 124500
ctggtgaaca tactgtgcaa aaccaaacgt ttcaggaaga ttagctcaga aatgtttatc 124560
aagtgactga agggcagtgg cgggtgaggt gatgggacag cctcagggct gcacatgagg 124620
agggctccct cccccatgca ggcttttcct ccaggagctg caccaggaac tcaaggaaga 124680
tcagggagaa ttctgagaac accctgctgt ggagctgcct agagaagaag aataaatgat 124740
gaaaaataca actctgagta atgcatgggt ttttgttcat gaaaactctc tctctgaaag 124800
cttgtgaagg tcttgaaata cccctgatta gctgaagaca aacatttaaa ccctccttcc 124860
acagggagtt caagcaggct ggatgtgtcc ttctatggat gatcttcctc agccccttcc 124920
tcttcccagc tcatccctgg ctctctgtgt aaaaagttct catcagcgga atgtggttga 124980
tgaagtgacg tcttcaattt cctcatcttc tatgtggtca tgttattttc ctcatctgaa 125040
gtttaaaaac tcacctgcat gcagcacatg acaggctaaa atctcttgtg gacaaaacag 125100
taacaaaggc acccaccatg gttgagcacc cgtgttgctg acaacgacca ccaggggtca 125160
acgtcctctt cacaatcctg tgtcagagca gcacttgagt gatttcaata acaacttccc 125220
aggagaatca gctgaaaact acttgtccca ttttccatac agatataacc cctctatttt 125280
cctgaagaaa tagaaagagc tgaatgctga atacactgaa tgtctgctgg ttttgcaagt 125340
ttgtgactat atcactttct aatttctgac ctgtgcagac cactgtacag acttttctca 125400
ctggtgggac caggcttcca gatgtcaaat ataaatgagc ttcttcatat aaaagtcaac 125460
acaagctcct catggtttca gtgctcactg aatggagttg gaaataaaac ccacaattat 125520
ccataacaca aattccttgg aagttatttt gggataatga gttcataacc tgtagaccaa 125580
gagtccaaga gtgtttctat tgaagagcct gggggatcaa gacaccaggc aggtgatgca 125640

[0110]

gacactgtct aaagagtgcc cagcggctct cagagggacc tactggatac tcacgtggga 125700
catcagcaat cactttctca gagtcaccag tgagctgtgc tggttcctga agggtccagg 125760
atagggccaa ggcacctgct ctgtgtcggg gagagtgatt gttccagaaa tcatagaggt 125820
ggtctctatg cttataaaat ctatgttcac agtgagaagt ctgttctgag agggcttatt 125880
cttcagtgaa aggacctctg cccacaaatg ttcataaatg gagcagggca ttcatttcct 125940
caagcaggat cagggcttga gtcatcagca tctcactctt gcaaggctga tgtgtcgttt 126000
gtcttccctt tcttatcatc gaccaggctt tgagctatga aatgccctgt ctcatcaata 126060
tgcaaataac ctgagatcga ctgaggtaaa tatggatatg tctgtgccct gagagcatca 126120
cccaacaacc acatccctcc tctagagaat cccctgaaag cacagctcct caccatggac 126180
tggacctgga gaatcctctt cttggtggca gcagccacag gtaaggggct cccaagtccc 126240
agtgatgagg aggggattga gtccagtcaa ggtggctttt atccactcct gtgtcccctc 126300
cacagatgcc tactcccaga tgcagctggt gcagtctggg gctgaggtga agaagactgg 126360
gtcctcagtg aaggtttcct gcaaggcttc cggatacacc ttcacctacc gctacctgca 126420
ctgggtgcga caggcccccg gacaagcgct tgagtggatg ggatggatca cacctttcaa 126480
tggtaacacc aactacgcac agaaattcca ggacagagtc accattacca gggacaggtc 126540
tatgagcaca gcctacatgg agctgagcag cctgagatct gaggacacag ccatgtatta 126600
ctgtgcaaga tacacagtgt gaaaacccac atcctgagac cgtcagaaac cccaaggagg 126660
aggcagcttc actgaatgag gaggttacag ggcttacgat gtttaaagtt gttcagaaaa 126720
taggctaagc aattgaggaa tatgagtaat agaaatatgt acgcactcta tacaggaaat 126780
atttctaata actgtcaccc tatatgcaaa attcgcagag aggtaaaagc agaaatcagt 126840
caagctgatg caaagttccc cacgtaggct ttgtgcagat gtaagttcta aaatcagata 126900
gataaataat ttggagcaag attgcttgat aacatggcta atgctgaata tgattcctaa 126960
aaactggcca aaatatattc caatttgtct ctgccacctc tcttacataa aatgtattaa 127020
aaagtagttt taagaccaca gcaaaattga acagaaggtg cagagatttc ctatgtgccc 127080
ctgcttcaca catgcacagc cttccccact gtcaccatcc tgccccagag tcatcaataa 127140
gttacaatgg atgaacttac atggatggat tggttctttc ctcttccggc ggtcccttgg 127200
cataccaagt ctaaactatc ttgaagcaca acaggttctt cgagtgggtt cctgggaatg 127260
aagccagtta gaggaaaagt gggtggggct attcctatta ggagtctttt ttagaagact 127320
cataaaatgt atatgttcct atagattctg tgactcctga cttagtatcc cttcccagac 127380
ggtaagcttc ctaaatgttt agaggcagat ccatatctat ggaaagaaag caagttctag 127440
tgaatcccat aaggaatgtc ctttaatgag aagtggagac cttggtcatg aggcacatca 127500
tgtatgattt tctataattc ctttagattc actgtaagct tttgagggtg tttctggatg 127560
aggccctttg tacagaaaat gaaaactcag gcatgagttc caggcacaac caaccaactt 127620
ccttccaaag tgggagggaa tagaagaaac cctctcctgt gtgggcgctg gtccccctcc 127680
attgctggct gcacattagc cagaggcatg agcccaatta gtcttggagg gtgacagccc 127740
cactggggtt gctggctata gaaatgcctg tcctcttcca gctgagtgag tcaacctgct 127800
cgcttgttgg agtcaactgc atggcaggtg cactctggaa gatgacaaga tgcacacaaa 127860
ccttctgtaa agtatcaatt actacacact caaaaccaaa ctgtattcca gagacaggtg 127920

[0111]

tctgcaggga taaacagaat ttaagcattt tttgaatagg gaagacactg ccaaatgcca 127980
tatgtttcag gaagtttaac tcagaaatgt tgatgacata actcagaaac gtgaggtgac 128040
atgacagctt caggggctgc acatgaggag ggctcacttc cccatgcagg cttttcttcc 128100
aggaactcta ccaggaactc acagaagatg agggagattc tgaaaacatc attctgtggt 128160
gctgcccagg gaggaaaaat aagatatggg aaaaaaaact atataaatta ttagatttgt 128220
taatacaaac tatttctgaa gccttgtgga ggtcctgaca taagccatca ttagctgtga 128280
acaaatatct acaccctcct ttcctgggga gttcagttag gttgcgtctc ttcttttatg 128340
gacagtatcc cccaacccct ttatttcctg cacacctgct gctctccatg ggacgagttc 128400
tcatcagtga aatgtggttg atgtagtgag gtcttcactt ttctcattgt attagtcagg 128460
attatctaga gggagaacta acaggataga ggtctgtatt tgacggggag tttttaagga 128520
ggactgactc acacgatcac aagatgaagt ctcatgatag gccgtctgca agctgaggag 128580
caaggaagcc agtccaagtc ccaaaacctc gaaagtcagg aagacgacgg tgcagccttc 128640
ggtctgtcgc caaaggacag agagcccctg gcaacccgct ggcttaagtc caagagtgaa 128700
aaagctgaag aacttggcgt ctgatgttcg agggcaggaa gcatccagca tgggagaaag 128760
atggaggctg gaagactcaa caagtctagt ctctccaatt tctcctacct gcttcattct 128820
agccatgctg gcagctcatt agatggtgcc cagggaggtt gaggttgggt ctgcctcacc 128880
cagtctactg actcaaatgt taatcttctt tggcaatacc ctcacagaca cactcaggaa 128940
caattctttg catctttcag tgcaatcaag ctgacactca gtattaaaca tcacactcat 129000
cttctgtgtt gtcatgttcc tctcttcatc tgaggttaag gaactcacca gcatgtagca 129060
catcgtagct taatgtctct catggacaaa atagtggcaa ggcacccact agggttaagc 129120
atcctgtgtc gccgacagca accaccacag gaccaagtct ctctaccatc ctgtgtcagg 129180
gcatcgcctc agtgattgta ttggcaactt ccctcgagag tcatcttaaa aacggcttgt 129240
ctcatttccc acgaaggtat agcccatcca ttttctcttc ctagcaaaat ggaaaaggat 129300
gaatacacgg aatgtctcct ggtcttgcaa cttggtgact ttattccttt ctaatttctg 129360
atcaatgcag cccactctac aatttttttt ttcactgaaa tgacccacat tctggatgtt 129420
aaatataatt gaacttcctc atttataatt cagaacaagt acctcagagt ttctgtcctc 129480
atgcaccact ctaaacttac acaagttgtt tatttatttg tttcattttc tggcatctct 129540
actgggggtc ttcatcatac ccattttatg ttatttctac aaatgatttt taaaatttat 129600
aggtacttaa ttaaatattc aggaaacaag agaataaaat gaatgtaaaa taaaataaaa 129660
gtaaataaat taatatttaa aataaagaag ccagcagctg aaagcaagga aaatctatta 129720
tgctgggtca gagagtatgg agaactcata gtacaatatc ttctgcacgt taatcattac 129780
ttctactcaa gttacagggt cctctctctt tatatcagag ctttccctaa catgtgcaat 129840
gaagactgaa cacagattcc tccctcaaga ctgacctagc atctctcact gagcctgagc 129900
tgacaagtca tagatatcac atttgtctaa gaaaataatg acaccctgta aagttaccta 129960
ccagcgatat ggagacaatt tgaataatat aaataaagcc taaacttgat aggtagtcat 130020
ttatccttag aaggattgac tgctgtctct acatgtgttt tttatcacag agaagctact 130080
agtgccacag tccaagttgc tgaatatttt atttcctagc atgagttact acagaatgtg 130140
ttcaacatga aagaatgcag ctgttgttaa gggagaggag atgtgattat ggaacacgag 130200

[0112]

cagggatcca gcagacattc ctctttcacg tttgcccccc aacagagaca ccagtaaaac 130260
gatgaaatga ttgactttag tctccacagt ctaatgtgag atttatacca gatgttttct 130320
gccactgttt tatagtagaa aatataatct ctaaagaaat tccattttta gagacaatac 130380
catcctccag gaagctgcaa atgcccataa cagagagtat tatagtgcct tgtggccagg 130440
agctacaaca cctgggtttg gaaactaatg gacagaaata tcaggttttc ttgccaaatc 130500
tatgatgaaa atttggagaa tgtttctttc catctccata acaatatgtt gtgatggagt 130560
ggaggtcctg gtacataaga aggtatgtgt tcgcagtggg tacagaatta gacccataaa 130620
atgattgttc tactggggtt cccttgttgt tggaccagct gaccaagaaa gtgttgtaag 130680
aggtgtagta tttagtgaat actgtcatat ttttgaaggt accatatttg aagctaccag 130740
gagaaacaga gatacatcaa tctagcctag ggagactcta tgaatttatt ttatttcctt 130800
caaaatgagg taaaaaattg catcagttga aatgccgatg ataatcaagt gatgaaagac 130860
aacatccact cagtgtttta ggtgtggttt aacccaaaag ttatacaata tgtgagaacc 130920
tgaactctgg agccctggcc atctctcaga agaatctaga aggtagactg acctctccca 130980
cagtgtgatg tccatggaga ctggggatgg ctactgtctc aatcttggga tcccggaata 131040
gtcttaatat gattctgtgt gtatgtggat cattgtgtgt aagtgggagg attccaataa 131100
ctgtgtctgt gtgtttgtga gtgtctatgt ttctgtgtgt gagcttgtgt gtctttgttt 131160
tatattaaaa tgagtaattt agtttctgat cattagactg tgtctttgag ggagtgtgtg 131220
ggagaatgtg catgcctgtg tctgtgagtt agtttgtaaa agggtatgtt atattgaatg 131280
tgtgtgtctg ggtccttcag tatttgagcc tattaattta catgaacatg aatttttga 131340
aggtgtgtaa gtataaaact tttgtaaatg taattgtttg aatgctagtg tgtgcagagc 131400
tatttgagtg tgaatgtgtt acttgtatta cttagtgagt gtgtgcccct atgtgagttt 131460
gtttgggtga gtcattacct atgactctac atatgaaggt gttgagggtg tgtgtgagtc 131520
tgtgagcatg ttttcattac ctatgactct acatatgaag gtgttgaggg tgtgtgtgag 131580
tctgtgagca tgtttatgtg catgtgaaat gttgttatgt atgctttgaa agacttgtct 131640
cttgacctca atatcatttg tctgaaaata ccaggtatgt ttaagccctt agaatctaag 131700
gaatagtttg ttgtttagga taaatcctca ataagattaa caactgattt ctcaccaaaa 131760
atcaggaagg ccaaagctca ctggagtggc atatcaaaag tgctaaaata cactatcaat 131820
caaaaattcc atactagcaa gaacaccttc aaaagtgaag gagaaatcaa gataatagaa 131880
ataaacaaaa gctatggagt ccatcaaaac cacaaattcc taatgagaaa tactaaatag 131940
agtcctgcag gctccaatga aaacagagtg gagaatattt aaaaatctta cacctaaaag 132000
aacaacaaca acaagtatcc cagtaatcac atttgtgtaa tgaaaaccaa tattgtttta 132060
tttttgcctt gagtctcatg ttctattcct tttttaaaaa aaaaatagat ataatagtaa 132120
tgacaaattt gaataatgtg cctataattt atggttataa aattcattat aaatttgaat 132180
aatgtgcata taatttataa tgtatgaata tgtaacaaca caataagtga aaatggatac 132240
agctgtagag aagcagagtt gtatgcacta ttgaactaag gcaatcataa tttaaactac 132300
tctgttataa atctgaatta ccaattgtaa tatccaggtt agctataaaa acttaagtaa 132360
aagtaaaaaa aaaaaaaaat tagcaggaca gctgactaaa cgtgcctgac actcttcaac 132420
cccacatgaa ataaccacag aaatgaataa acagctgaga ctagagaaat tcaacagagt 132480

[0113]

tagatatcat actaaataat aaagcaaaaa gcttacagct gaagaattta atgaataaaa 132540
taaaaatgca gtttacagat tcaataacag aaaataacga gcaaaaataa gaatttctga 132600
gcttgaagac aagtctttca aaataattcc agcagaccaa aaagaaaaaa aaagagaatg 132660
aaagagagaa ggaaggaagg aaggaaggaa ggaaggaagg aaggaaggaa ggaaggaaga 132720
taaaatttta aaaacataga aaccctatag ttttcaaaac acaatttgaa aacaagtttt 132780
tgagttatgg aaaatccagg ggaaaattcc agagggaaaa aaatgaaaat gatgtaggaa 132840
acatatttaa taaaacaaga gcagaaaacg tcccatatca tgggagatag atggttattc 132900
agatccagga aactcaaata ttccaaacag actgaaacta aacagatcct ctctgaagaa 132960
tgctttcctc aaattatcaa aagacaaaga tagagcatga tagagtagga tagtatattc 133020
aaaatattga aataaaaaag tatccagcca ataatataat acctagaaac attattattc 133080
acaaactaac aaatatataa tgtttatcgg actaacatga acaggaaatc catcacctcc 133140
aggctggcct tacaagaaat gctcaagatt cttacatctg gaagagaaaa cataatagcc 133200
acaattatga aaaaatttta aaaaaccata aaacccacta gtaaagccaa tacacaaaaa 133260
agaaaataaa tgaatcaaat cttatcacta caaaaattac aaaactacaa aaataaccaa 133320
taggttaaga ataagaaaca agagatacac aaaacaatga gaaaagaatc aatgaaagtg 133380
aaagaagtaa gacctcttct atctattatt agcttgaaag taagtggatt aaattttaca 133440
tttaaaatac atagactgag ttgaagagaa aagaaaagaa aaaaagaaac aaacaaacaa 133500
aagtgccaac tataggctgc tatgttaagc ccattttgca ttgttataaa gaagtacctg 133560
agtctggaca atttacttta aaaacaaaaa cagtctacaa attcaatgca attcccatca 133620
aaatatcacc atcattcttc acagaactag aattcatatg gaaccaaaaa agacttggat 133680
aggcaaagca agactaagca aaaagaacaa atccggaggc atcacattac ctgaattcaa 133740
actatactat agggccacag tcaccaaaac agcatggtac tggtataaaa ataagcacat 133800
agatcagtgg aaaagaatag agaacccaga aataatgcca aatattatat caatgaatct 133860
ttaacaatgc aaacaaaaac ataaggtggg gtatggagac catattcaac aaatggtgct 133920
gggataattg gcaagccata tgtagaagaa ctatatcctc atctctcacc ttatacaaaa 133980
atcaactcga gatggattaa ggacttaaat ctgagagatg aaaacataaa aattctagaa 134040
gataacatct gaaaaactct tctcaatatt ggcttaagca aagtcttcat aaccaagaac 134100
caaaagcaaa tgcaacaaaa acaatgataa ataggtagga cttgattaaa ctaaaaagtt 134160
tctgcacagc aaaataaaca atcagcagtg taaaaagaca atctatagag tgggagaaaa 134220
tcttcacaat ctatacatcc aacaaaggac taatatctag aatctacgag gaactcaaac 134280
aaattagcca caaccaccaa aaccaccacc aaaaacaatt ccataaaaca ataagctaac 134340
gacataaaca gaccatcctc aaaataagat atacaaatgg caaataaaca tgaaaaaaat 134400
gctcaacatc actaatgatt agggaaatgc aaatcaaaac cacaatggag atgcaagtca 134460
ataccacatt actcctgcaa gaatagtcat aatcaaaaaa taaaaaaata gatgttggtg 134520
atgatgcagt gaaaagggaa cactggcggg aatgtaatct agtacaaaca ccatggaaaa 134580
cagtgtggag attccttaaa gaaaaaaagg agaacaaata tttcatccag gagtcccatt 134640
actgggatct acccagagga agtcaccata caaaaaagat acttgcacat gcacatgaat 134700
gttcacagga gcacaattcg caggtgcaat aatatggaac gggcccaaat gcccatcagt 134760

[0114]

caatgggtgg ataaagaaat tgtgatacac acacacacac gcacaccatt atatatatat 134820

ataatttttt ttttttttt ttttttttgg ggagacggag tctcgctctg tcgcccaggc 134880

cggactgcgg actgcagtgg cgcaatctcg gctcactgaa agctctgctt cccgggttca 134940

cgccattctc ctgcctcagc ctcccgagta gctgggacta caggcgcccg ccaccgcgcc 135000

cggctaattt tttgtatttt tagtagagac ggggtttcac cttgttagcc aggatggtct 135060

cgatctcctg acctcgtgat ccacccgcct cggcctccca aagtgctggg attacaggcg 135120

tgagccaccg cgcccggcca tatatatata attttatatt ttctatatat acatattttt 135180

tatatatgta catatatacg tgtatatgtg tatatatgta tatatttacc atggaatatt 135240

aagccataaa aaggaacaaa ataatgacag tcacagcaac ctggagggaa ttggagacca 135300

ttattctaag tgaagtagct cagaagtggg aaactaaaca ttatatgttc tcactcatac 135360

gtgggaaata agctatgagg atgcaaaggc ataagaatga tacaatagac tttggggact 135420

tggaatagat gagggggct gagggataaa agactacaaa ttgggtacag tgtatactgt 135480

tggggtgatg ggtgcgccaa aatctcataa atcatcacca aagaaattac tcatgtaacc 135540

aaaccctacc tcttccccca aaacctatgg aaataaaaat aaaattatgt aaagtaaaat 135600

aaaataaagg tatatttggc tgacagttct gcaggctgta caagaagcat agtactggca 135660

tctgcttctg tcgatggcct caggaagttt tcaattgtgg cagaaggtga aaaaggagca 135720

cgtatgtcaa tggcgataga agagaagaaa aggcagaaaa ttaaggttgt tgggtgggtg 135780

ccatgctcct taaacagcca ggtatcatgt gaacgaatag aatgagaaca cactcattac 135840

cacgtgaagg gcatcaaggc ttttatgaga gatccgtgtt cacgacccaa aaacctccct 135900

ctaggtccta cctccaacac cggagataac attgcaacat gagatctgaa gtgaacaagc 135960

atccaaacta tatcagttac ctacaaaaaa ctcactccaa ttgtaatgat gcacttacgt 136020

tgaatatgaa ggtatggaaa aagttatgta atgcaaataa aaactaactt cacctggagt 136080

agctatactt gtagtggata aaccagactt taagttaaaa gctgtaaaga cagacaaaga 136140

aggacactat gtataaataa agagttcaac ccaggaagaa ggcataagaa ttttaaagat 136200

atatacccaa cgatacagta cccaggtatg cagagcaaat gttatcagat ctaaaaggat 136260

agacaccaat acaataattg ctggcgactt caatccctca ctgaaagcat tgcacagttt 136320

atccaaagag aaaatgaaca gaaaatttca gattaaaatt gcaccagagg ccaggcacaa 136380

taactcacat ctgtaattcc cgcactttgg gaggctaagg caggtggatt ggtagagagc 136440

tcaggagttt gagactagcc tgggtagcat ggcaaaaccc tgtctctaca aaaaaaataa 136500

ataaataaaa aataaaaaac agccagtgtg gtagcatgtg cctaaagatc cagctaccca 136560

ggaggctgag gtgggaaaat caccagaacc cagggagata gaggctccat agagccctga 136620

tggcacccat gcacgccctc ctgggcaaca gagcgagact gtatctcaaa aacaataatt 136680

gcaccacaga ctgaacggac tcaacagaca cttacagaac acttcgccaa acagcagcag 136740

attgcacatt ctttttaaca gcacaatgaa catcctccag aatttaatat atttggacac 136800

aaaaaagtct cgaaattata aaaatatcaa agccatatca agtatcattt ccaaacacaa 136860

tgaaataaac tagaaaccct agaggatgga atatttgaaa caatgcaaat atatgaaaat 136920

taaacaacat gcttctgtgt gaccattgga taaaggaata acttaaaatg aaactttaaa 136980

aatttattga aataaataaa aatagaaata caatatagca aaagctactg gttacagcta 137040

[0115]

aagcaatatt aagagaaaag tttctagcaa taaacaccta aatcaaaaaa gtagaacgat 137100
ttctcaaaaa ccacccacct atgtgtctta agaactagag aagcaagaac aaacagaatt 137160
cataattgta gaaaaaatag acagtaaata tcagagcaga attttaaaat acagaaaaaa 137220
aattctataa aggatcagca aggccgggcg cggtgactca tgactgtaat cccagctttt 137280
tgggaggccg agggggcgg atcatgaggt caggtgattg agaccatctt ggccaacatg 137340
gtgaaacccc gtctctacca aaatacaaaa aattagccag gcgtggtggc acacgcctat 137400
attcccagct acttgggagg ctgaggcagg ggaatccctc gaatctggga ggccgaggtt 137460
gcagtgagcc gagatcgcgc cactgtactc cagcctggca acagaacaag actccatctc 137520
caaaaataaa taagtaataa caaaagggat cagcaaaaca gttgttttct tgaaaatgta 137580
aaaaagcaag aaggcattat ctagattaac tacaaatgaa aagagaaaat gcccatatac 137640
atacaatcag aaatgaaaaa agagacatca caatgatacc acaaaaatac aaaagatcat 137700
tagagggtat tatgaacaac tatatgctag agaaaattca agaacctaga ggaaatggat 137760
aaattcatga acacatgcaa actaccaaga ctgaaccaag aagaagtaga aagcctaaac 137820
agaacaatga ataacaggag ataataataa tgaaaagtct cccatcacag aaatgttcag 137880
gacctgatgg tttcacagtt gtgttctact taacttaaaa aaaaatcatg aaaacagatt 137940
attgttaaac tattcaaaaa attgaagaaa aattatttaa ttataatttt aatattattt 138000
ttaaaatttc aacttttatt tcaggtacag ggggtacata tgcaagtttt tttacatggg 138060
catattgtgt gatgctgagg tttggggtat ggatcccctc acccagggag ttagcataat 138120
acccaatagt cagtctttca acccatgcac ctctctctcc ctccccactc cagcagttca 138180
cagtgcctat tgtttccatg gtcatgtcca catgtgctca acctttagca ctcactttca 138240
agtgagaaca tgtgatattt tgtttccttt ttctgtgtta acttgtttac gactatgacc 138300
tccagctgca tccatgttgc tgcaaaggac atgattttgt ttcttttgtg acagagtctc 138360
actctctcac caggcaggag tgcagtgacg cgatctcagc ttactgcaac ctctaagtcc 138420
ctggttcaag tgattctcct gcctcagcct cccgggtagc tgggattaca ggcatgtgcc 138480
actatgccca gctaaatttt gtatttttag cagagagggg gtttcactat attggccagg 138540
atgatcttga tctcctgacc tcatgatctg tctgcctcag cctcccaaag tgctgggatt 138600
ataggtgtga gccaccacac ttttttttat gaatgtgtgg tattttatga ttttatattg 138660
catacatacc attttattca tctaatacat cattgattgg cacctagatt gattccatat 138720
ctttgcggtt gtgaatagtg tggcaagagg catgagtgca tgtgcatttt ttggtagaat 138780
gatttatttt actttggcta tatacctaat gatgggattg ctgggtcaaa cagtagctct 138840
gtttcaagtt ctttgagaat tctctaaact gctttgcaca gtgctgaact aatttacatt 138900
tccaccaccc atgtatgtgt tccctttct tcacttccca cccagcagct gttttttgtt 138960
taacttttt catattagct attatgactg gtctgagatg gtatttcatt gttgttttta 139020
tttgcatttc tctgataatt aatgatgttg gaaatttttt tcatgtctgt tggccactga 139080
gattgacagg cttacaagtg tcttagtcca gcagttttcg gtaacaggct atccactttc 139140
attttctctt cctcacatgc cccatttctg ggttgtccat cccaaccaac agttactgct 139200
ggagctgaat ccactagccc gcttccatgg gctgtcagga acacattgca agggtgacac 139260
acacgatgat ccatctctgc agagccaact ctccttctcc agagattcat ccaagaaaca 139320

[0116]

attttgacta tacctgagct ctgtgacatc tgaggacatg gtttgtatta ctgtgcaaga 139380
caaacagtga gaggaagtca atgtgagtcc agacataaac cttcctgctg agaacaatgg 139440
aaagcttttc ttctaagata aggaataaga aaagaatgcc cagtcttaat aattctaatc 139500
agcatattga tgatagtttt aaccatagaa atttgagaaa gaaaaaaata gtaaaaggca 139560
tacaaattga ggggaataag ttaaattgtt tctgtttaca gacaatataa ctttataaat 139620
tccaaaaaaa taaaaaattc tgaaaaaaca gccactgaaa actaacaaac aaatttagta 139680
acattgcagt atacaaaatt tatatggaaa actcagtagt gttactaaaa actaaaaatt 139740
aactatttaa aaatcataag acaatgtcag ttgcatttac aataatatta aataacttac 139800
ttagtggcca tgcacagtag tttacacctg taattcttgt actttgggag gtaggggaga 139860
atcacttgag gctaggagtt tgagaccagc ctgggcaaca cagcaagacc aatatctatt 139920
tctaaaaatc acttagaaaa aatgttggtc aaataagtga aaatctgtgc attgaagact 139980
atatgacatt gatgaaataa ataaatctat atgcaaatat atgggaaact attccatatt 140040
cacagattga agataataat actgttaaca tgtctatact acccaaagca atctacagat 140100
ccaaagcaat ttctatacaa atgacatttt caacaaacta ctttttaaat gataaaattg 140160
aatcacaaaa gaccccagat gtccaaagta accttgaata caaacatcaa agcgggggga 140220
ggtttcctag tacctgaact gcaaatatgc tatgaaacta caataataaa actgcatgct 140280
gctgactttc taaataaact ttaatattct gaattgaagt tatttgacaa tttcttctat 140340
cattttatct ttactaaagt gttgcatgag tgtttatcta gacagataat gtgcaaagag 140400
tcttcctggg tggtaaaatc ccataagcgt ctccaggagc tccgagctct ctctaggctt 140460
ctcagtatgt tcaggttcaa gagacagaaa gaattctctc agcccttcac tgctttttgc 140520
cctcttgacg gtcagaagtc cagaacatgc tttgtgggga cataatagag gggaccaaaa 140580
tagacacttt cagcaaaccc actataacaa gttctgctgc ccatgggcat cttctccagg 140640
tacatgttgg tcgccagacc ctcaggctca cctacaccat gtggaggagg acctctaccc 140700
acactcattt cagcacaact accgtgtagc tcagcatcag taggtcacac tacaatacat 140760
taaacatcac tcagctaatt acttattgag gttttcattt gtccatatgc tatcaatatt 140820
gggcagtttc aaatgacaac ctagaggact taatgatagt taaatttatg tcttctatta 140880
cggaaaaaca tcccttacct aatgacaggt tcagctgttt ttgccaagat ggtgctcttc 140940
cctggcctgc tagtctccta catgagaagc atcaatgaac tgggcagcac cacacacttg 141000
tcaagtgatc actgggaatg atgtcagcta cagaggatgg ggtagggttg ctcataccta 141060
tgctccttac ttctaggaca catcaggtgt ctatggattt agagcatgtc tgcaccctgg 141120
tggactgcac actttaccca gggagaaagg tctctgagtg tgggtggcaa gccacctagg 141180
tgccaaggta agagaccgag ggcacaagct gttccagtat aataaaatat ataaaataag 141240
aatagttata ctagatatag atcatagata tgattatata tgaatatcat taatcattag 141300
tttatagcaa ttactcttta tcccaatgtt attaataatc ctcgctctat aatcataacc 141360
taggaaaaac caagccatac agagatagga gtggaaggga catggtgaga agtgaccaga 141420
agacaagact gcgagccttc tgttatgccc ggacatggcc accagagggc tccttggtct 141480
agcggtaaca ccagcttctg ggaagatgcc cgttgccaag cagaccgtgg tctagcggta 141540
gcgtcagtgt caaggaaaaa cacccgctac ttagcagacc aggacaggga gtctcccttt 141600

[0117]

ccccagggga gtttagagaa gactctcctc ctccacctct tgtgtagggg atcagtcagg 141660
cccacccgag ttatctggag gcctaatcat ctccctctga tgctgtgctt cagtggtcac 141720
tctcctagtc tgctatcatg ttccatcctg tatacctggc tctgcctttt agataacagt 141780
agcaaaatta gtgacagtac taaaagtctc tgatatgcag aaataatggc gtaagctgtc 141840
tgtctctctc cctctctctc tctctctgcc tcagctgtca ggcaggaaag gacccctgtc 141900
cagtggacac gtgacccact tgaccttacc tatctcattg gagatgactc acactcttta 141960
ccctgcccct tttggtttgt gtccaataaa tatcagtgca gccagacatt cggggccact 142020
accggtctcc atgtcttggt ggtagtggtc ccctgggccc agctgtcttt tatctctttg 142080
tcttgtgtct ttatttctac aatctctcat ctccacacac agggagaaaa acccaccgac 142140
cctgtggggc tcgtccctac atctgagctt ctcaatggag gtctacttct ctatgagact 142200
agcaccttct gtggagtctc atgctgaatg tctccttctt gattatggtc atcggttatg 142260
cagtgctgta attagaaacc cttacagaat aacctacaaa acaagaatga tactaccttc 142320
tacagacatg acaattctac ctaatgtgca caactggacc tattgacatc ttagccagga 142380
gaggatgcag gcataaagca gatgattttc cgattgttcc accctaccgg gttatattga 142440
acagtggaca caggattcaa caggtaccga ttattaatcc agtgaggaaa ttatagaata 142500
gtcccaagtc taggcagaga agagtagctg aagacagtac tttccctgca gctctgagat 142560
tcactaaaat gtccagctct gtccctcact cgtgaatatc acagactaaa ggacaccctt 142620
cccacagcat tggctctcca tgaagatttg aaattgatgc ccaggcctca gggtctgctg 142680
acagagctgt gacagtggga gtggaactca cacagagcaa aacagagtgt gttgcataat 142740
aaggctgtac aacattttca taatggaggg aatctcttgg tcccaggaag atgacaattt 142800
aatatgtctc aggcctgtgg cgctctcttt aggagctttg tgtgtggctt ctttgtatac 142860
tctggctcca ggaactccag tgagggaaga gattcgtcac ctcctgtgcg aaggggggctg 142920
aagcgaggaa gacaagtggc ctggcttcca cagaacccat aagctaaaac actccgagtt 142980
cccttgactg caagaaatgc agctgtcatc acggtttcaa gtgccagagt ctttaatgat 143040
tatgtttcaa ctcatgagag tgccaggaaa attccaccag tatgaactac tcaaatatgt 143100
cattttgtaa cattacttca ttgcttgctc tcatatcctc catgtttctg aaaaagcaaa 143160
gtttccatgc tttatcatct gcaccaatga ggccatattt aagctatatt ttcatatgaa 143220
cgtctcttga agattttaaa atagcaacaa atgttgcaac aatatgctta accagaaaaa 143280
aaataaagca aagcagtcta tgttgactca tgtgacattg ataatgtata ttagattata 143340
ttggttgctt attcagttgg tcatgggaga agagccttct ttccagccaa agaatactaa 143400
gaactccctc ttctaatgac gaatttcagc tgatcttgct gagaatattt agcaagaaga 143460
cagaaacaga gactcctaaa gggagctcca gagtcctgag atacatttaa gttttcattt 143520
tcctggaacc cagagattcc ccactgttct acaagacaag accccattct atgaccctgt 143580
ctgaggagag ctcaggggca gtgagctccc cctcacatta ccccttcacc ctatgcccct 143640
ggggctctgt ccatgcaaat aagtcccggg ttcaagaacg aatagaggca gggctgtgag 143700
tgttatgctg tgtgctggct ctgagctggg gtctctagta gcactctcca catccataga 143760
tacatggccc ctccgctact ccttctctgc ctgctggctg ccctctgtgg tgagttactc 143820
atgatttcat acgtggggag acacgggatg aggcaaatgt gtctgtgact cacagatgtt 143880

[0118]

ctctattctc aggggttcac agtgaggacc accttgtgca atgggaggaa gaagtagtgg 143940
tccccttggt catgctcagc ctcacctatg ccgcctatgc acattcaatt tctgaacatt 144000
ctgtttcctg gatccaccat ctcccatcaa aaggtcttca gtgtgttggt gtgatatggg 144060
ttaagggaaa cactaagccc caaccttcag ggcagagcta gcatctccag aaacacatag 144120
taaaaaacaa gaaaacttac agctgagaag tgtgatggct ggggatgcag gcgtgtatta 144180
ctgtgctcaa ggcactgtga ctcgaatcca gagtgaactc agacacaaac ctgccctgca 144240
ggggttcttg ggaccacaag gggaaggatc aggtcaccag ggtgtactta ggaaccactg 144300
aactgggtca ggcacaggag gtgggggtca gggctcctcc ccagggaagg gcttttaatc 144360
tccatgcctt gtaaacctct gacaagccag gcagacacag acatattttt aagctatgga 144420
aaaagatgta cctttcattt tggaggaaaa agatcataag tgtgaaagca aaacttacca 144480
agggccaggt actggaataa ctgtaatcta cataatcact ctaagaattc taagaattta 144540
caagtgcaat catcctcatt tcataaactc accttaaata agagctttct aactgatccc 144600
atatattctg attttgttta tttcttcaac actttattat cttcaaggca tttcactgat 144660
gtcaatttta gaagaatcat atgcaaacag cctctcgtgg tggttgaaag cccacagcct 144720
cgccagtcct gtggatattt ctggatgttc tcagagtctc cattgtctgt agagaagaat 144780
tgtcccaata gttatttcac ttttgtcttc cacaaagttg gaaagatggg gatcactcag 144840
gggaatcgag atcaacaaac agaaagcctg aacccaccat atacaagata ggatgtattt 144900
ttttaggaat atattaattc ccagaccctc aggctcacat accccatgtg gaggggaaca 144960
cacatccact ccttcactca agccaagctg gccatgcagc tcagcttctg caggctcagg 145020
actgcaagct ctccagtgtg ggagtggagc taatgggagg tgaggccaag tctctgccct 145080
cacagagtct catgatgaag atctgatgaa atatttccac agtaacattt ctttggatat 145140
ataaatgtag aatatatttt gaaataatga atgatgtatc ttctgatgga ttcatgttgg 145200
ggaggcaata gaggaaaaat aaaggtaatt ttaaatttct gctcccagct acagcacttg 145260
attttgattt agtgcatgac tgtttgaaat tttttgatgc agtcaacttc agcagcccag 145320
acctggaagc ccagccaata aatgctccag attgggaaat ttaaactgat gggagctgtt 145380
tcatggagga ggaaaaatgc tgagccagtt gtgcgatcat aactattgac tggataatag 145440
aagcctgtgc cctttctgcc agtacctctg gtccgaaacc tgagctaatc accctcacca 145500
agttgagtaa acattgacac ctatactaag tacaccttca tggtggtgca tgctcatggg 145560
gccatctgga aagaaagagg ccttgtctca tcaggaaata aggacattaa acacccaata 145620
gaaatggtgt taaactacta gaggtgtgtt ctcatccttc tcatcctcca ttatgcattg 145680
ccctgagcac ccaaaagatg actcattggc acctaaagga aatcagactg cagaaaaggc 145740
tgagaagtga gcagtgcagg atgcacacct gctatgagct ttgattccac atctggagtt 145800
tccatagttc aaactccatt atactaaata gacaagaagc atgcctgcga ctggggattt 145860
ggtaaaacag atccagattt attctgaaaa actaatgctt atggattatt cttactctcc 145920
gaggccctgg tctacaattt taaaacattt acatgagggc acacactcca aatgatattc 145980
ccttgcagac tttgtatgac catgtgtcag aatggtcaga aaactgttca gaaagtcaca 146040
tacgagtgtg ttttgtgtgc caaaaatatc tttgagactg aacaaaatct ttgcaacgaa 146100
gaggtacaac acagagaact gtgactcttg gaagattggc aagtggattc actcacatgc 146160

[0119]

ctgtggccag tggcaactat aaattcctcc tgattgttct agatattgtt tcaagatggg 146220

tagaagcata tctcaccaag tcccaaagag ccacatgact ggctaaggca taattcaagg 146280

aaatcgttgc caggtttgga ctcccatgca ctatacacag tgacaatgat ctttctttta 146340

tttcagagtt tactcaaaag gtaagtcaag cactgcaaat cgaatggaaa ccacagtcat 146400

catggagacc acagtcagca gtaaagaaat aaaagataac accttgaaga agacaatagc 146460

caaactcagg caggaaattg acctgcgttg ggatagattt tttcttattg ccttgttctg 146520

gggcagaacg gtgccctgaa gtgggcttgg gaaaagtctc tttgaaatta tatataggag 146580

gcccttccag acctcttgcc agtaacagca cctttagagc tggtaaaaga gcccagagtt 146640

aaacaatatg tgcagattgg tgcagacctt gctaactgca catcagcttg ctatttccag 146700

gcctgtttat tccacagtga gcctcttcac cccttccatc caagagacaa gatgccacta 146760

cagtcttgta aaagtcaaaa acaagatcag cagctgactg aaaggtggaa cagaccccat 146820

gatgtgctac tgattaacct ttgttcagtt aagttatcca atgtaaagcc atgggtgcat 146880

cgctgttgga gaaaacctgt cccacctcaa tttgacccca gataacagac tacctggtca 146940

cataagccta aggaaaacct gaagttgctg ataaagagga gacaagaaga cagataggta 147000

atacccttct gttaatataa aattcttaat gagttctata gttataagta cattatttct 147060

ccttattaaa actaatcttt tttgctgaat gggtggaaga tggtggcttc cctgcaaaag 147120

aaaacatagt tggttctgta aagagtttgc ccatttcttc cactataggc ctgccctggc 147180

ataatacaag ctcccaacgt aagaatttat gattttccat ccattggaga agccatcttt 147240

tccatctatt ataaaaacag aagacacttc attaatatca ctcccactat aggctatgcc 147300

atatccagtg aggtaggatg gctgacagtg gtgcgaatcc aagtaattgg tcaagcactg 147360

ctatgtgtga agaaacacca cagcatactc tacactgtca ctcatgatat ggaattgttg 147420

cctccttagc aatgtaactg agcccttaat atgtggctgg gatgacaagg caatgccagc 147480

ctgcagagtg gaatctgttc ttccctctgg ggttagctac agcctgtggc actcatggct 147540

ggccctactt tccttacaac tggactaaaa gaagcaactg gatatgacct tatatcccag 147600

gatgtaactg tccaaagtgc attctcttta tgtcaactgg aaaagtgtga aagacagaca 147660

ctactgacat aaacagacat cctagttgtt ctgcccacta gccagctctt ccccccaggt 147720

ggcagtcata gatttagaat tgcaagtaga ggccctggct aagcaaacca ccagtccctt 147780

taacaacacc taccatgcca tcatcattct tactgaagaa acctcacaga tttgacaagt 147840

gacactatga agctatatga ccctaggtat tgcaactaca gccaaaggta acacttgtgt 147900

attaatgaac actgaatgtt gcatatatat acaagattag tcccacaata taactcaagc 147960

tatgcaagca ttagataccc atatttctgc tagagatgga tgccctctct cagaacccca 148020

tgacagcatg gtttagttga cttcctaaca catggaagag tttcatatat agtagagctg 148080

gtattctgtt cattgctatc ttcaattgct atggatttta ttgctatctt gcactttaag 148140

tgagaatgta atactgacct tctcaaaaac tcctaggtcc ttgcaccata atgctccaac 148200

aaacacctac tgtaattccg gagactccag aatatttcca actccagttt aatggattcc 148260

cttccaatac atacaaccta tgccctttct aaagaagtag ccagaatgac tatgacacat 148320

gttttccata gaaacgaaat ggaatttgac agtggggaat gatatacagg cagcttaatt 148380

tcaaaatgca ttttaaactt agtatttgag gttttaatat tatttttat actccctgaa 148440

[0120]

acctgaaatt tcacacttac attttaattc agacttaata gcaacaaata accagaacac 148500
atgaattgcc tgtaatctct ataccttgca ttgtaagcca catttcaagt gtaaccttac 148560
ttgtcagcac agtatgttta ccacaggcat aattgcttgt cctgactgtc cagaaggcag 148620
ggtggtatta agtatgcggc ctctggagct gggaagtctg gctttgtata ccgtctctgc 148680
cactgctaac tggaggacaa tgggccagtt acttcctgta ccccagtttt ctcatatgta 148740
aagtagggtt gttgtaagaa tgaaattagt taatatttag tacctaacaa ctaataggca 148800
ttacatggta gctattggta ttgctatcgt cagagaacac acaggagtcc attgttattt 148860
ttaccctccc cctccaaaca aaatgtgtaa gacactagac atggtagctc tgtaacgggg 148920
ttcgtcatgt attaaactgt gtacccaaat gatatgtcaa agtcctgaca accagcactt 148980
cagaacacgt ccttatttgg aaatatggta gctggagatg ttattagtga agatgaggtc 149040
ttacttgagc agggcaggcc ctcaatgtgg gaagatgggt gtctttctaa gtacaaggaa 149100
atttggacac agagacagag acatacagtg tgccatatga cagcagaggc aaagatcaga 149160
gtggtgcagc agtaaaccaa tgcatgtccg ggattaccag tcacctccac aagtgaggaa 149220
agggcaagga agaattctcc tgagtctcag agggagtgca gcccagctca cacttgattt 149280
tggacttcta gtctctagaa ctgtgagaga atacagtcct gtcattttta agccacccag 149340
tttgtagtat ttcattttgg cagccctagg atattcatac agaattcttc acccaaaagg 149400
aagcactctt tcacacaaac agtcaaagtc ctggatgaca gacaacctgg agactgcaaa 149460
cctccaagga atcaaaggaa gttctataaa ttctaggggc cccatctttc aaaggctgct 149520
cctcaagtcc acacccacac tttggaagga gaatcctgct cttggacatg ggatccttag 149580
tgagccaact gccaataatc caacatcgtc atgaattaaa gatctctgac atttcctctt 149640
caccaagggg aattctgtca agtagtaagt aaaacccttc ttcagtaatc tccacaccaa 149700
acagttctgc atggcttggg acgcctcagg aaacttataa tcatggcaga agaaaaacgg 149760
gaagcaaggc agtcatacat ggtggcagaa gagaggttaa acttttctgt ctctcttggg 149820
tgtaaagata taatcttgag gcaaacagca gaatcaattt tcttacgcct tgaaatagac 149880
tccacctttc tccctttcac cataaatatt cccttcacat taatctaact ttatgtttgc 149940
atcgaactat gtgccttttt ggaagttccg gaagctaatt tgagacagat agacaaagtc 150000
gggagaccct gatgcagaat tccagaggtg acttcaatgt tgctagttaa caacccaggc 150060
attgcccaga tgatgccagc ccaagatcta ggtggactgg gatgccagag agccgccaga 150120
acaagacgca cagacctggt tctcagccca aatcttgcat gcctttctta ccaacttttc 150180
ctttttaaa cccctgcctt tccttcaaaa ttcaagtggt tgcttgggat gggaatgcgg 150240
tcacttcccc tttaccatta tggttaatac aataatcttt gtaccagatc tctctcttgt 150300
taattggatc ctgcaggtgg cagattccgg accagagtga ggttagaaac tgaatgcaca 150360
tactgggtgg ttcacagaca cggtgttctg tgaagtttat gggtggattc ctggggaagc 150420
ctgcaagcct gttagtgatt agcagaaccg catccagcta ctgggatctg cacgccaggt 150480
gccgtgagcc cctcaccatg ttccctggtc ccagctgccc gcggatggtt cagccttgac 150540
aacgggctcg gtgttctggg tggtgggaga gcaagggggc cccttgggca gcgtgctaca 150600
gggctgtgaa tccaggggcc cacccggtgt tccctgtgga gtcactgagg gaatgagggg 150660
cttctcaggg cacagagctg taacgccttt gtgcagtggt ggctgaatac agtgacactg 150720

[0121]

ggcgcgtggt gagaagcggg gcaaggtcag ttcactggac cctccgccct gagcctcaga 150780
tgagtcgggg gtccccagac aggcccggcc tctgccctgc ggcggacact ggagcctttg 150840
ctgtggccgc caccgaggag ccttgacctc aaagcagcgg gaacctctct acccacctcg 150900
gaaacctgaa ggcagcggcg gcctctccca gccaggacct cgccggcatc cgggtctcca 150960
ggcccaaccc tgtaccacat aaaggaagtc cccgctgagc taccgggggg acacagcgcc 151020
gttgggtggg cgggcgcggc ggggcgggaa gcaccggggc agctgccaca gagatgcgcg 151080
ggggctgtcg ggaagtgggc ggtccgggag acgcggggct gatgggacgt gggcggtccg 151140
gggacgcgcg ggggatggcg ggacgtcggc gatcggagat gccagggggc agctgggacg 151200
tgggcggtct ggagaggcgc gggggcagct gagatgcagg tggtccggga cgcgcggggg 151260
ctggcgggtt gtgggcggtc cagggatgcg agggggcagc tgggacgtgg gagttccggg 151320
gacgcgtggg gtcgccagga agcggggtct aggacttaga tccgccttct cttcaggcca 151380
tgcagccccg aagctccgaa tcctgggatg actcctgtcc atgttggaag ggaccctgcc 151440
agtcctggca aggttcaaag gccttagggc aagaaatgtt agtagagtcc tggaagacga 151500
tgtgggaacg ggtagcggac accggatggt gatcgttctc ctacaagacc ttgacatgga 151560
tggggagaaa cagagaagaa ccttccaagt ttgtcccact ggacatgccc accacacttt 151620
accagccctt ttctagaagg cctgtgcgta acacatgaaa aagctccgct cgacctttcc 151680
ctgacctttt aaaagaaaac atttgctgca tctaatccgc ctagatataa ggaggttccc 151740
aaatgtatga cagagtcaga aaattacatg tcttgtaagt taccatgtgc ttgtcttttg 151800
ttttccgttt tttttcgttt ttttgttttt tgtttttgag acggagtctc actctgtcgc 151860
ccaggctgga gtgcagtggc aggatcttgg ctcactgcaa cctctgcttc ctgagtttca 151920
acaattgtgc tgcctcagcc tcccgagtag cttggattac aagtgtgcac caccacgcct 151980
ggctaatttt tgtagttttt agtagagatg gggttttgcc acgttggcca ggctggtctt 152040
gaactcctga cctcaggtga gccacccacc ttgcctctca aagtgctggg attacaggtg 152100
tgagccaccg tgcctggccg taagttacca tgtgcttttt aaaaaaatca tagcaaaggg 152160
gtgtcttctg gaaatgacat tttgaaatgg tgttattaga ccacccctgg aagggacaca 152220
gtaaccacac gtccacgttc gttcagtggg tgagaggaca tggaggggag acctgggcag 152280
gaagggaaga gggttccatg ccaggctgct catatttaga agacattttc atatcattgt 152340
cattgttttc ttgtgtgcgt tttattcctc gctattgtat acatcattgg aaattctaag 152400
tattcttttg aaatatctag tctttctaga tgttctgaag tgcctgatgt atgttaaaat 152460
tacaggtggt aaaataataa attttgtaaa tatctttttg ttaaaattca tatgcagtgt 152520
tttattttat tttgatgttg gtgggggggtg gggaggatga ccaaatccct gcttgatcaa 152580
cacacattgc gtttgtgctc tggttcaggg gaggagagag gaggagaaag tgcagacttc 152640
caggcctctg tgcgcaccgg gaggagagat taatgatcat ctcttctgtc tgtgtgtttg 152700
ttttatttat ctatggatat cctgtgtata aaggatgaac aagtcctatt tataacatct 152760
aatcttttca ggtgttaagt tgccagtgta tgacggaagc agcgttatta aacgaacgca 152820
gcttgtacat attgtgttaa aattcataaa aagccagtct tctgaaaaga acccttgggc 152880
cctccctccg cagcctccgg cgccagctgc aggaagacct ggccagggga aggtgggtgg 152940
aacaagctgc tgctggctgt ggggaaggcg gtggagccca ggcctccaca ggttccccac 153000

[0122]

aggctcccca caggctcgcg cggatctggt cgctgggttc cgcacgggcc gcgtgggggc 153060
gcctgctggg agcgaggagg cgccatcctg gctcgcctgc tccaggagga cgctctgggc 153120
ctgcgcagat gcagttctcc aggatgggcg cgggcgctgg gggccgcgct ccttgggctg 153180
ctgcgcctcc actgagccgc ctgggtgtga ggacctcacg ccggcgcctc cgggaaggac 153240
gcggagccgc cgcggccgag cccagggctg cagctgctgc ccgacgcccg cgagaaggcc 153300
cttccgccac cgcccgcggg ttcgaacttg gagcagctgc tgccagctga ggcgccagcg 153360
gcgtcgggag ctcctcagag tcagtgtttt gtgctggatt cggcatgtcc tctgaaaact 153420
cgggaatttg tcactgaaat ggtgacagga ggtgagaagt ttttttagac gttgccttcg 153480
ctgaccgggc gccgggctca ggcctggaat cccagcactt tgggaggccg aggcgggcgg 153540
atcgcttgag ctccggaggt ggagaagctg ccttcgtggt aactgtggtc ttaagttcag 153600
ctgagaacga taaatggctt ttccttgaat tggctgcttt tgtgatttct ctcaggctca 153660
tctttcgtca gttaaaaatc cagtggtagg tgtagcttag agacgggaaa tttttggttt 153720
tgttttggct acacgtaagt cttggaaatt attttctttt acgttccaat gtgagcaaat 153780
ccagaaggat gtcagattaa acaccgaatt taacaaattc agccgggcac ggtggctcac 153840
gcctgtaatc ccagcacttt gagagaccga ggcgggtgga tgatgagttc aggagtttga 153900
gaacagcctg accaacatag tgaaactccg tctctactaa aaaaacaaaa attagccggg 153960
cgtggttgtg cgcgcctgta atcccagcta ctcaggaggc tgaggcagga gaatcgccga 154020
gattgcgcca ctgcactcag cctgggcgac agagcgagac ttcgtctcaa aaaaacaaaa 154080
aaaaaaatca atcattggaa tactgttgtt cattacaatt aatgaacgtt tgatacacgc 154140
ataaacgcac taaattcacg agtacatata agtaaaataa gccaaaaaaa aaaaaactac 154200
atcctgtatg atgacacttt tatacattct acagaataga aactgaagtg acatgaaggt 154260
cgggagttga atggagaaaa ggtgagagaa aagagggagg aaggcgttgc aagagaataa 154320
gagaaaatgt tgagggtaat tgatttgttt tctatcttaa taatggtgat ggttacatca 154380
ataatttcca aattgtacat tttgtgtgtt aattagaatt ttatattatt caagctatta 154440
caaataaata cctgtataaa tttcttaggg acggtgtaag ggagatggat aaatcacata 154500
aaaagtcaga tatttctgaa tgtacaatga ataaccctta gctctatctc tatttttgg 154560
taattctaaa atgcagcagt tttttttaat gtttttatta caagaagggt ttcttcaaac 154620
cacaccaggt atgcgtaact ctgggataaa gttggctaag ggagctgtgg gatccggtgg 154680
agaggagcac aggtcccgat cctggagccc attcttgtca catgtgagct ccaggacaca 154740
tctcatagct ccctcatgct tctgggttta cattcacatc tgtaaatgga ggaccaatgg 154800
gcatctgcct ctaacaatgt attttcgtgt gttaagataa tgtatgctaa atgtttacca 154860
cagcacaatc ttttactaag aaattacatt ttttccaaat attatcattg tcttcaagcc 154920
ccaccaccca ctagaaaact tcatctgctc tgtgccttgc cctgtcctca gacatcctgc 154980
ccaagagact tctatatagt aggagacatg caaatagttc cctccctctg ctgatgaaaa 155040
ccagcccagc cttgaccctg cagctctggg agaggagctc aagtgccagg attcccaggt 155100
gttttcactt ggtgatcaga acttaacaca gaggactcac catgttgttt gggctgagct 155160
gggctttcct tgttactatt ttaagaggtg attcatgaag aactacagat attgtttgtg 155220
agtggatatt agagaaacag tggatatgtg tggcagttgc tgaccaggat ttctctgtgt 155280

[0123]

ttgcaggtgt gcagtatgag gtgcagctgg tagagtcttt ttttttttt ttttttcact 155340

ttttagcgaa catccatggg ttacaaaata atgggttggc ttttcttcca acactttaca 155400

gacaccatca attttcctct tgcttataag gttttaacca gaagaatgct gtcatcatct 155460

ttcctgttct tttagaaaga atgccccctc aactcatctc cacttgtctg catgtatttc 155520

tatttgtctt tggttttcag cagttttaat aagattcacc taaatgtgtg tgtgtgtgtc 155580

gaggggtgtt atgctattgt tctgtgttct ctgagatgca tggattcacc gtttactctg 155640

tctccatttt tgtgaaaaca attagaaaaa aagtcagtgt gagcctagaa acaagcctcc 155700

ctgaagtggg cactggacca cctgggggcg ctcaggaccc actgagcaca agagccagcc 155760

ccagggcagg tgcagagggg tgttaaggtc tggtttcctg tcagccctgt ggcttcctct 155820

ccataaaaca gtttcctttg tggcacatct ctggattcct tatccttttt ttcctgtgaa 155880

gtctgaagaa gaaacatttg tcgtaacaag agaaaaactt tctcatatgc accaaaggca 155940

gagtcaccta cagtcattta ctcctgtttc tgaatgtcaa taaggtgtca atgcttctga 156000

agttaatcag ctaaatctat aaaaggtgcg gtgtttaact cagcatggca gcccagctca 156060

acagaactcc aagggccagt gagcaagcag gcaggataaa gtgcatgctg ggcattgggg 156120

cagagggagt tagcatccag tgcaagagaa gaaagccccc gtggtggtca ttgtcaggac 156180

tccaagccca cagttccaat tgtaggtgat actgggcaaa ggaagagaga ccccaccaat 156240

ggttagtgtg gatttcgagt ctgatggttc cacactcaca ctccaggtga atatgaaaac 156300

atttattaac tctatttttg aggtgtctgc tgagagcagc acaggcctct caagaaattt 156360

caaactggaa tttcctcagt agacaggaaa ggaggctggc tcagggcttt ataatgattt 156420

ggtggtgggg ttgggggtgc gtttctactc aggagaagga gattgtgtga tttaaacctc 156480

acaggggcat cagataaggg agcttctgtg atttcttact agatttacca catgcagggg 156540

ataaggagga ggaagaataa accttaattc gtcagcaacg aggcaccaaa aataggacct 156600

gacgctttat tctccctagc agcttaagaa aatgagtgaa aaagagagag aagagtccac 156660

tatgtgtgaa aagcaaacag gtctaaagaa aataaaaatt ttattactgt aagcacataa 156720

taaaaagaaa gagaagaatg aatgagacag gcaggggtgc tgaatcaatg tcctgagtgg 156780

ggccttttca ttatccacag ttatcagtta attctgaagg tctcaggtca gcttcctgct 156840

tcaaaatatc acaggccctt acagtatatg tgaaaatcct cggtttgtcg ttcttcacta 156900

aagtagcctt ataattagat gtacttctga atttaatctt cagttgtgtt aaataaaaaa 156960

aaacacaatc tacaatttag gaaagtgaga gtttatttt atcaaggttt acagccatcc 157020

catatgctgg aaagcatagc ttttggtaaa gacgagagaa aggcactccc aggaagaagg 157080

ggttgggcag aagctttatg ctgaagggtt tggctaaaca gacataatca acaggttaca 157140

ggaggggcta ctgatgttca tggaggtggt cctcacacat gcatactgaa caaacatgtc 157200

tgtaacgtat gacccctgtt cacttaccag tggagactta gcatttaaat tcattacagt 157260

caggccctat gtgccaatag cagaagcaga aacacaaagg cactcagggt gcagcctctg 157320

taaacggcca gagccaggcc atggtgagtg gtctctgatc aggagaaagg tcctgatatc 157380

actctagtgt tcaatcaaag ctggggttat ggcttgtgga acaggggtca gttcatcagg 157440

ggatgggctg caattgtctt catagtgctt gtctcagtgc cggtgcttac tgagccgcta 157500

gagaaaacga ataacctatt ggcagttaga agacagttta ccttttaagt gtgggagtga 157560

[0124]

gtggcagaac ccttgcctga catggcttta ggtcttgttt ataatttgac atcttattgc 157620
cacagagatt ctgttctgtc attcttttgg atctctattt taacattagt gttggtcatt 157680
gttgtgtcta aaccgcaaag gggagtgagt gtaagaggcg cgtctgatct tgtcatggct 157740
gggatctcag tttttaggct tttctggagt cccttagatg aacagatgga ctatttagtc 157800
agttggggca cttaggattt tatttttgtt ttacagttca taaatatgaa ccctagtatt 157860
gacattgtgc atattcactg ctgtgttgtg gttaaaatta cctggtaaga ttcccttcaa 157920
agccgttcaa gagcaatatc ctaccctgat gtttcttcca gtaaatacca ttccctgttt 157980
taatgtcatt agaggctatt gaaaagatgt aggaaaatga tagcttaatc tgtcgatgac 158040
tggagtgggt aagatacagt catcactttc aatgctttgt catgcgtgca tgtaatagga 158100
agaggtgagc tctgggggaa aatctctaaa tgtatgggcc ttccagccac caaatcataa 158160
ggtgatgact gatgtctcac tgagggactt gactataatg ctctagtgct agggagagaa 158220
actttggcca aggaagttca agattttctt aaggtttgga caagtttagt tcaagtatga 158280
caattttctt caacattttc agaagattgt ggatgggaat gatgctgagt tatataagta 158340
attctaatgc cttctgtgtt tagataatat tataaacaag actgtttggg tataatgacc 158400
cactacaata tatatacttt tagttgttac accatttcat tttcctttag gattttactt 158460
tctaagttac atgaatcagg tccctaaaat ataggcgtgc atctaaaatt tattctttgg 158520
tgagaatttt tacgtgttcc agaagatatg agaaacttct ttgcgtgaag agcatcccaa 158580
agtcaggcac tcctgtaaaa catgtactta atccttgtct ttggcttatt gatgagctct 158640
gttgaccaca ataaaacttc tgtcatgcgg gctgacttga catcaggtag aggaacagat 158700
tctgaatgta ctactgaatt gagtgcataa cctccagttt cgttactgat gtatgattca 158760
tcagagatga tactagatca aggatttcaa tcggaatcta atctaaaaga tgtgaataaa 158820
ctttcctaat ttagatagta ttacttgtga gcacactgct agtattccag ccatgtctcc 158880
tgtctgtcac actgaattca cgctaacttt gatctaaaag ttaacacttg ttctaatgtt 158940
caaatatgtt atttttattc taatgtctct agattattat ctgtggctat tttaggcaag 159000
agtgaaggaa agcaaggtta actgactaaa aatgagaaaa agcacaacct aatgtaatgg 159060
aagtcaggac atcagcatct ccaggcttgt ctatttctag agttcatgca accaggggat 159120
ttcttttctc atttttacac aaagaaacac ccaaattgtc catttcatct cccattgact 159180
cttatcatct gtctctgtca gtttgcttag aattttggcc tccagcttaa tccaagttgc 159240
tgcaaaaaca tgatttcatt cattttaca gctgcatggt attccactgt gtataagtac 159300
cacgttttct tttttcagtc tgtaactgat cggcatttag tttcattata tgtctttggt 159360
actgtgaata gcacagtgat acacacgtga gttgatgtgt ctttttgttc caatgattgg 159420
ttttctcttg gacatatacc cagcaatgag attgctgagg ggaatggtag ctctgtttta 159480
aattctttga gaaatctcca gattgatttc atcagtctct tgggccaaat tatatttcca 159540
ccaaaagtgt gtaagtggtc cgttatctct atagccttgc ctgcatctgt taatttctga 159600
tctttcagtg atagcaattc tgacatatgt gagaaagtat atcatttggt tttgattcgc 159660
acttatctga tgactgaata tgctgagcat ttttataggt tagttggcca cttctatgtg 159720
tgtatttgag aagtttctgt gcatgtcctt tctccatttc taatggggtt atttggttta 159780
tgctggtgat taagttccct atgaattacc accttacaca cactaagata atcagcattc 159840

[0125]

aaaaaagaaa aatgaataga aaaacataac cacttgtagg tatagacata ctgaatttgg 159900
aatggtcatg gcttgcatgt tggtattgaa atgggacagc aactttggaa aatggtcttc 159960
acagaaaacc tcataaatgt agctagtgtc accactcaca gaagtagatg gagaatacaa 160020
ctcaagtgtc catcgactgc cagagggatg aagacgccgc ggtgcgtctg taacccacag 160080
ggatgaagac gccgcggtgc gtctgtgcat ctgtaaccca cagggatgaa gacgccgcgg 160140
tgcgtctgta acccacaggg atgaagacgc cgcggtgcgt ctgtaaccca cagggatgaa 160200
gacgctgtgg tgctttaaaa aggagtgaag cactgacata ggctgcaact cggatgggcc 160260
ttgtaaacat tgggtgagtg aactgaggga gacacggaag tctacatcct gaattgtcct 160320
attgacatga agtatgcaga ggaggaaaat ccctagagac agatcacagg gggtgagtgg 160380
aggggaaatg gagagtgacg cttaatggag ctgaggtttt cttttctgtg atgaaaatgt 160440
tcccaaacca aatactggtg atatttgcac aacattgcaa atgtgtaaag tatcactgac 160500
ccgtacactt aatcgtggct aaaattgtaa attttatgtc atgtgtatct caacacaata 160560
gaaatgagca ccacattttg tttagtgact caacaacaat aacatttagg tttaaattct 160620
ggattcccca acagaaccag tgcttcctgc tggagctgga tccatcagcc cccagggaag 160680
ggatggagtg ggtcaggtgc acaggtcatg aagggagcac aaattctaac ccactcctca 160740
agagtccagt caccacctcc agatctatgt ccaaaaacag ctcttcgtat ggctgagtga 160800
cattagcaac aagcacacag ccatgtttgt ttttttgttt tgttttggtg tgtgtgtgtg 160860
tgtttttgat agagtcttgt gtcacccagg ctggagtgca gtggggcaat caatcttggc 160920
tcactacgag ctccacctcc tgggttcaag tgattctcca gcctcagcct ccaagtagct 160980
tggactgcag gcactcacca ccacacctgg ctaatttttg tatttttagt agagacaggg 161040
tttcactatg ttggccaggc tggtcttgaa ctcctgacct tctgatccac ccgactcggc 161100
ctccaaaagt gctgggatta caggtataag ccactgtgcc cagccacaaa caagtatttt 161160
taagcaaaag acacagtgaa gagacttcag tatgagccca cacacaaacc ttcctgtggg 161220
agtttacaga acagcagtgg gtgctgagga cagaagccag cacccaggaa ccagcaggga 161280
aacccagggg gcatttggca ccgcctgaag gctcaggacc attgtggggc tcagtggtca 161340
ggcaggctca aggttcagcc tcagagcagg tgtagcaggc ggcgaaaggc tctgaagacg 161400
gagtttagtg tcaccttctc atttccacta ctaaacaccc tccagcacat ctattctaat 161460
gtgtatgggt gttcatgtgt ttagagaata ttatttatgt tatgaatcta tagccatctt 161520
gtgggtgcat caagttaacc tcttcaacct atgtggaccc tgttcattag gaataagtcc 161580
ctgtatttga ggacctcaca aattaataat tatgtagaat cactttcttt ttcagtctcc 161640
tttccttcct ctttctttct ttctcactca cacactgaca aacacacggg gtgccataac 161700
attaattacc tgatgtatta aagaatattg attcatttgc aacttgacca gtttagctgt 161760
tgttcatgtt gttgtaagat caggaacatg tttctcagct gtgtactcct ctaagctgag 161820
cagcagcttt atttgaaata cacagaaact gaaaacaatc caaatattaa tcagcacctt 161880
cataagtaaa caaattgtgg aaaagtcgtt tattgggata gtacccacta ctacaatcag 161940
taaatgttgg atacgatcaa cagcatggtt caattcacaa gtacatatga tgagtatagt 162000
gagccaaagc acatacatat gattccgttt tataaactgt acaaagtgaa tactcattgg 162060
aaattacata acaaagatca ctaactgact tctccatagt aagagaagcg aaggtatagg 162120

[0126]

agggagaaat tgtgagagac aaagagaaaa ttgagaggcg aattgatttg ttttctctgt 162180
gaatggtcat taggtcaatg tttgtcaaat ggtgaacata ttgtgtgaag attatatgtc 162240
tgtattactt cattaaagct attataaata aaagtctaat gtggtagaaa aagatgaaga 162300
gagaaataaa aataatacaa gaaaagtcat gaactcctga atgaattaac ccttagtttt 162360
tctctattac ttataaaaac accaagatac agccaaataa tatcacgata tcattataag 162420
aagagtgttt tgtaaacctc actgggaatt tatagctctt tcctagagtt aattttggga 162480
acagttggat ccaattgtga gaaatgcagg ctggacactg agactggctc ttatgagatg 162540
tgagctcttg tctatgtcac atggtccttc catacttggg ggtttacatt cacatctgta 162600
aatgaaggaa acattgactc tcaaagaaca tatttcatgt gcatgtaaaa gtatgaatgc 162660
tagtgagaat taattactta tgaagtataa tcacccacat ccactcttgg acacagccca 162720
ctctgaggca tctgttacag aactcattat atagtaggag acatgcaaat agggtcctcc 162780
ctctgctgat gaaaaccagc ccagccctga ccctgcagct ctgggagagg agccccagcc 162840
ctgagattcc caggtgtttc cattcggtga tcagcactga acacagagaa cgcaccatgg 162900
agtttggact gagctgggtt ttccttgttg ctattttaaa aggtgattca tggataaata 162960
gagatgttga gtgtgagtga acatgagtga gagaaacagt ggatatgtgt ggcagtgtct 163020
gaccagggtg tctctgtgtt tgcaggtgtc cagtgtgaag tgcagctggt ggagtctggg 163080
ggagtcgtgg tacagcctgg ggggtccctg agactctcct gtgcagcctc tggattcacc 163140
tttgatgatt ataccatgca ctgggtccgt caagctccgg ggaagggtct ggagtgggtc 163200
tctcttatta gttgggatgg tggtagcaca tactatgcag actctgtgaa gggccgattc 163260
accatctcca gagacaacag caaaaactcc ctgtatctgc aaatgaacag tctgagaact 163320
gaggacaccg ccttgtatta ctgtgcaaaa gatacacagt gaggggaagt cagcgagagc 163380
ccagacaaaa acctcgctgc aggaagacag gaggggcctg ggctgcagag gccactcaag 163440
acacactgag catagggtta actctgggac aagttgctca ggaaggttaa gagctggttt 163500
cctttcagag tcttcacaat ttctccatct aacagtttcc ccaggaaccc tgtctagatc 163560
tgtgatctgg atctgctgaa actgcctgtg tcaccttcct cacctgtgac tattggggga 163620
gctgattgtg gacactccag tgtgtgggat ttcttggtga cagcaattgt gtcttctgtc 163680
tagccatgtc tagggctgcc catcaggaag gtcaggctgg aatttttgga aagaggcgca 163740
cctgccatcc accaggaaat tttgttgtct tttgttctgc tagaactaaa tcagacacac 163800
caaggttaac tagcactatc ttcctagctt gagaaacttg atggcaggct tgaataacac 163860
ctgtatgaag ccatcagagc aacaactaga ttaatgtctg ctagaattaa atcaggcaca 163920
ccaaggttaa ctagcactat cttcctagct cgagaaactt gatagcaggc ttgaataaca 163980
cttgtatgaa accatcagag caacacctag aatagtgtct gatttaataa ttgagactat 164040
ggtctagcca aggagacaca taaaacatga tttccatggt tggttcatat tttatattta 164100
ttaatagaat ctggctggta ttataaacag ctttgccaaa atatatgtgt tagtgttggt 164160
cttcggagaa gcaaactctg tgactggatt agcttcgtgt acagtttcct tcgtgtacag 164220
tttccctgtc cactcttctg agaggaaatg cagaggtggt ggaaggggtc tggggtagct 164280
gaatgcatat gagggaagtc ggtccctgag tgaaggagaa agggaggagg actgggtgga 164340
actttcctaa acttctttgt tgttctatga aggtccagca aggtcactga atcagagtcg 164400

[0127]

tgtcacagtt cccatcaggg acccagtgac tcccagcagt ggctctgctc agatcagcgc 164460
agagcttgtt cgtctcctga gagtggagca caggacgtgg ctccaacacc agccatggca 164520
tggaagacag agagcagccc tgggtgcctg ggtcaggtgc attgtgctcc ctgcaggtgg 164580
agggagggaa gtgctgactc agggcccaga gactgtgggt tctatacaga acatacactt 164640
ttacttcatt tctgtggatg acatagaaac aaacatgcag tctgtaaaca atggtgattc 164700
ctacatttgc cccaattgct ttattcctta attctgcaga atgtcctggc acagaattgc 164760
ctttctcatg tggaattgtg tcgtgtgttg tggatgtgtg agccctactt tcattgtttt 164820
cccccatgta cagagctcct aaatagagaa cagctgaccc tccttctaca ctgttgctct 164880
cctccccaca gagagagcac ataattacct gaggctgaat ctgaggtggg atctgtcctc 164940
tgaacctcag agcctgcaga gacccccagc tgcagattca tggagtcagg tgtttgtaca 165000
tgtgggaacc ttgagctgtt cttttgtcag tgaacactcc ttaaaactaa ttgtgggttc 165060
agaattagga cacccattga tctatcacac ctcagctcat tctgccactc agaatctcca 165120
gaaattcagg aaatggttga atgtacattt ttgtgacaaa tttttctcat ttcacttagt 165180
tgtgagtttg gttagcagaa agtgctacca tttatgggtc ccaaactgat gaagctcatt 165240
tgcttcaaca gaagttagga ggctcctaaa acttctcatc agcccttctc tctgcacttc 165300
atgtgaaatt cagttttacc tggaattctg gtgtgttggt ttagccagag ttccccatcc 165360
tccatgtctg attttcctgg gtatctgatc agtttccttg cccttcacca tacctcggtg 165420
acgtctaatc accctggccc aacatcaaga attctggcag gttggtttaa gcaagatttg 165480
ctgtgcccct gatgtttcct ctcagtaatt ttccatcttc cggaccccac cctgctgctt 165540
ggctttaaat cccccatgtt tccattctgc atttggagtt cagctgaatc tctctcctca 165600
ctgcaaaaca ccattgccct gatcccgaca cctaccatga ggaccctgga taaagtcttc 165660
cttactgtgc tggaacaagt gtctttactt gatatttttt ctttaataaa tctaccttta 165720
gtgcttccta aattgctcaa ggaacctcga aaaataagat aagtgcgatt atccatttta 165780
ctgtgtgtgt atgtgtgaat ttcaatttcc atgtgtggtg tccagaagtc ctgagcacaa 165840
acagttttgc ttctctgtcc aattctttgc ttctgaaagc caggagtcat cccaacattg 165900
gtaaattggc gatttgtttt tactatttag tgactgacat atttcactta acctgaagct 165960
tcatgaacac attgatgaaa agtagataga agacttgttt ggaaatgcca gatttagggt 166020
agactttacc acccacgtgt gtctggagat ctccttagga ttccaagaac agggtggttt 166080
ttttccacca caggacaagg atgagaacct ccaagctgtg atgataaagg acaggcaggg 166140
ccatgtgtgg acaaggatgg gctgctgcca cgtccagagt gttctctcct agcaacgccg 166200
ccatctcctt cctcacactg tggtatttgt cagatgggaa acatgcctag aatttatctt 166260
tgacatatgg atggaagccc aggctagagg catttgacag cttatttctg aacctacttc 166320
tttaaggaat gcccagatcc cttgctctgc ttcctggttc ttaacccctt tagctccctt 166380
ccgctcctgc acccatgcac tgcctcttta cggccacttc cccacaccct tcactgtagc 166440
accatttttct tgggctcctt ggaaatatca cagctttggt ttaactcaca gatcaggcac 166500
actcatgggc ccctccagag gttctcgatt tccctccctc aggctcctcc ctggggtcct 166560
aacttggcca tctctatcct ctcttctgag cctggccatc cacaatccat cccatctgga 166620
cttgtgtata gcactgggtt aactcagcag gtatgaattg ttcaaaccct gcacattcct 166680

[0128]

aaaaaataac taaaaaaaaa aaaacttttg ttcatttatt gctgttacct actgtgatga 166740

gatctccgag tccataaaat attgcacctg ataacagtgt ctgtggatgt ctgtagcctt 166800

gggacatgcg gtacaagttt aatcagtgat ttatagtgaa tgtctacttt tgttttgctg 166860

gagagggctg tcgtctgagt attgtggtca gttccccagg tgttccatag tctatgattc 166920

attccccaaa cacagccctg gacaagagag ctcagcggca ctccccttgt tgtcaacact 166980

tcacacaagc catcttacct cacagctgaa caattacaca tgtgtagaag gctccactgt 167040

gagaggacac ctgagagctt gtgcctggat tctccagggc ttcactcctt gtgccttttg 167100

tctttactta ttttaaattg tatcattttt ctgtaataaa ctgttcctgt gaatagaaca 167160

gttatgagtc ctgtgttttt actgattttt cagcctacag gtggcagatg agaactctca 167220

acacagttgt gttagaagaa ggatttccta gagagaccct gactcaatga tgatacatgg 167280

ctgaagcatt gcatggaaaa cgtaagtgtt caggtatgga atggcaaaat ttgatacctg 167340

gggagtgaca gaatactaca gtctattaca gcagctgagc tgaaatcggt ttctggaggt 167400

aaatgggatt tagaaattat aaatccaact cccaaggagc tggctcaatc aatacataat 167460

gaaatgtgaa atgattagaa atagcctaaa tatgcaattt ccatctgtga gagctaagtg 167520

aaaatccagg agagagttgg cagggagagg gatactgcac caacctcaga ttttgaccat 167580

tttcatttag ggctgatggg ctcatgacca ctagagttag caattacact gtgataaaag 167640

ataaaagctt cacaaactct acccacccag aaggggggctc aggtggtgaa atagggaggg 167700

taaggcatga aacgactgaa atatgggagg atagtgagat gggttctctc tttttgagtt 167760

ttatcttttg cttctttact aatttttgtt aatctggatt tggagaatga ctagtgtaaa 167820

agtggattct gttttgagtc ccttagaatg gaggagaatg tgtgggccaa tgttgtgccc 167880

agagactact acagaacaat agtagatgaa tgtacatgac ccaaacacaa agctttgtgg 167940

ttgctgatgg gagagctgca ctgccctggc ctactggata acagcttctc caaagtgtat 168000

ttaccctgac aatggagatt gcctttctct tttaagtgaa aaaaatggaa cactacaata 168060

aagtagtggt aatgctgtgt gtgtatgtat aagacattct ggagtgggtt tgtgataatt 168120

gggatatgta tcacttatcc ttttatttgt ataaatttat ggggtgaaag tgccgttttg 168180

ttacatggat atattgttga gggataaaat ctgggctttg agtatagcca tcatctggat 168240

ggtgtatatt gtacccatta agtaacttct catcccacat gccactccca ccctcccaac 168300

cttccaagtc tccaatattt cttattccac actctgtatc catgtgtaca tattatttag 168360

ctctcactta tatatgacat gtggtattca actttattct tctgagttct ttaacttaag 168420

atagtggcct acagtttcat ccatgctact ggaaaatata taatttcatt ccttgtctat 168480

tattgagtag taattaaatg tgtatatgta catacacatg tatagtgtgt gtatgtgtgg 168540

ggatgtgtgt gtacatatat gtatatgtat gaacatatac gactgtttcc tttatctaat 168600

catttactaa tagaaactta gtttggtacc atgtatttgc tattgtgaat agagcagcaa 168660

taaacatata aatgcaggca tctatctgat ataataattt atcttccctt gggtagatac 168720

ccagtagtgg gactgctgaa tgaaatatta gttccaatat taattatttg caaaatctcc 168780

atactgtttt ccatagagct tatagtaatt tacatttcca ctagcagtgt ataagcactc 168840

ctgcttctct gcatccttac tagcatctgt tttttgtttt gttccatttt tctttttgac 168900

tgttttaata gtagcttttc tgactggtat aagatggtat ctcactgtgt ctttaaattg 168960

[0129]

```
cattttttctg atgattaatg tcattgatta ttttttcata tgctggttga tgatttttt   169020
gtcttttgaa aaataaacat tgtagtaatt tgctcatttt taatgtggtt atttgtgggt   169080
ttttgtgttg cttttgtttc ttgtagtttg taaatattag ctctttgtca gatacagagt   169140
ttaaaaatag tttatcccat tctgtacgct ttcggttaag ttttttgatt atttgttttg   169200
ctgttcagat gctttgcttc ttatttgtat taagtccaaa tggtctattt cggtttttat   169260
tgtttacttt taaggttgta gtcatgaatt ctttgcctag gacaatctcc agaacaatat   169320
ttcctagaat agcatctgca actttcagac tctcaggtct cccagttaag tcttttatcc   169380
atattggctt aattttggat atagtgagag atacgggtcc agttttattc tgctgcaaat   169440
ggctgttcag tttttcctgc acaatttata taacaaggtg acctgttccc agtgtatgct   169500
tcttgtctag tttttcacag tcagtttggc tgcaggcatt tgactttatt tatgaaatgt   169560
ctattctgtt ccactcatct atggctttct gctagattgt tacttgattg ttacttgtgt   169620
ataataatgc tactggtttt tgtatgcttt tttcatttat tctaaaactt tactgaatta   169680
actcatcaat tctaggagta ttttgaaaga atattagttt ttttaagtac aaaatcatat   169740
tatcagcaaa cacaaagagt ttgacttcct cttttccaat ttgagtgcct ttatttcttt   169800
ctcttgccta atttctctgg ctaggatttc aagttccata ttgattaaga gtggtgaaag   169860
tgggcatcct tgacgtgttc tgagtcttag gaggaatact ttcaacatat tcctattcag   169920
tataatgttg tttcggagtt tgaaggtgat ttatggagaa tgagagatgt tgagtgcgag   169980
tggacatgag tgagagaaac agtagatatg tgtggccgtt tctgaccagg gtgtctctgt   170040
gtttgcaggc gtccagcgtg aggcgcagct ggtggagtct gggggaggct tggtacagcc   170100
tgggtgggtc cccgagactc tcatttgcag cttctagatt caccttcagt gacttctgaa   170160
tgcactggat ccgccaggct tctgggaaag ggctggagtg ggttggccgt attagaacca   170220
aacgtaacag ttacacgaca gaatgcgctg catctgtgaa aggcaggttc accatctcaa   170280
gagatgattc aaagaacaca ctgtatctgc aagtgaatac cctgaaaacc gagtacacgg   170340
ccatctatta ctgtactaga gacagtgagg gggaggttaa cgtaggccca tacacaaatc   170400
tccctgcagg ggcgcgcagg gccaactggg ggcgctcggg acccactgag gatgggacag   170460
gtcccagggg cgggtgcagg gggaggtttc ctttctcagc tgcaggaggc gggtttgttt   170520
ttgcaggaat atggagtctt atgaggtttt gatattttac tatggttatt tatcatgatt   170580
ttttaaaatt gggatttgtg ttttagtaat ttttaaattt atatgtaggg gtatttttaa   170640
aaattaagtt ttagggtaca tgtgcacaac gtgcaggttt gttacatatg tatacatgtg   170700
ccatgttggt gtgctgcacc cattaactcg tcacttaaca ttaggtatat ctcctaatgc   170760
tatccctccc ccctcccccc acctcacaac aggccccggt gtgtgttccc cttcctgtgt   170820
ccatgtgttc tcattgttca attcccacct atgagtgaga gcatgcggtg tttagttttt   170880
tgtgattgca atagtttgct gagaatgatg gtttccagct tcatccatgt ccctacaaag   170940
gacatgaact tatcattttt tatggctgca tagtattcca tggtgtatat gtgccacatt   171000
ttcttagtcc agtctatcat tgttggacat ttgggttggt tccaagtttt tgctattgtg   171060
aatagtgcca caataaacat atgtgtgcat gtgtctttat agcagcatga tttataatcc   171120
tttgggtata tacccagtaa tgggattgct gggtcaaatg gttatttcta gttcaagatc   171180
cctgtggaat cgccacactg acttccacaa tggttgaact agtttatagt cccaccaaca   171240
```

[0130]

gtgtaaaagt gttccctatt tctccacatc ctctccagca cctgttgttt cctgaccttt 171300
taatgattgc cattctaact ggtgtgagat ggtatctcat tgtggttttg atttgcattt 171360
ctctgtaccc taaaacttaa agaataaaaa aaatccttca aaaataattc ttcctaataa 171420
tatgcactta ttctcctagg ttgtattaac atctgttgat atcttcaact acatagctat 171480
ggcgacatta atttacatct gtagacatat gtgtaaatac acaaacttat gcatacatgt 171540
ctagtctttt atatttaata taataaaatc attataaaat atgtcctaat gaatgaaact 171600
taatgattaa ctaaatataa attatagtaa tccattattc attgcaatga ttctctatag 171660
tttacataaa ttggtatcta tttgtaagct taaatatagt gtattggtca ttttaaaatg 171720
gccaagaaca aatttcaaat gtccctgtca cacaaacaca cacaataagg atttgaggat 171780
ttgagttgat atatatgtca attagctaga ttcagttatt ccatattgca ttcataaatc 171840
ataacatagc tttgcactct ataaatacat agtcaaaatt tctcaatttt caatgaaatt 171900
ttaattatac atttttttaat ccgtcctagg tcatgatttt tttctccctg tcaggatatg 171960
attagattgt cctgagaaac tcattcagcc tcctgcctcc tgaaggcttc aaaggcttca 172020
ggaagtaagc tcctggatgg gcagaagcag gcaaatcttt catgtgcaca ggacctggag 172080
catctctctt tggattaagc cccctcctca ggattacagg gctcttcatt tttctcaaca 172140
ggctgttgta ccagataagc acaaaaactt aatttcatta tgctttgctt tttttaaaaa 172200
aaaaaaatga aggtaataat tttaacaata aacatattac aacctgctac acatgagacc 172260
cttcttgtgc ttcgaccttt cttctcagga gtttatatgt attacatata ttcagttttt 172320
ttctgagttg gaatgcttat tacagattat tccccttatt acagattact cttttaattt 172380
atctcttaga atgatttttc gagagcccct gcctgcccgc gcctggtgga atggagcaga 172440
gcctgggctg agccaggcgc gcaggggcct ccgcacgtgc cgcgccggta gcagacgcca 172500
agcgggcgga cagtgagcgt gagaggccgg ctcggagtgg ccgccggagc agtgccgggg 172560
atggaagaac agcccatctt caccaccgga gcacaggtct tccagattga ccccaacacc 172620
aaaaagcact ggatgcctgc gagcaacagg cggccaccgt ttcttacttc tatgatgtca 172680
caaggaacat ctatgggatc gtcagtgtgg acggagccaa ggtgaccata aacagcacaa 172740
tcacaccgaa tatgaccttc accaatgtgt cacagacgtc tgggcagtgg gccgacagca 172800
gagccaacac ggtgtttggt ttggggtttt cctctgagca gcagctgaca aagttttcag 172860
agaaattcca ggaggtggag gaagcggcca agacagccaa agacaagacc caggagaaca 172920
tggagccctc gagtaataat cccgagaatc cgggcatgga gccccatctt ctactccggc 172980
atccagtgtc aacgggacgg acgatgaaag gcctctcagg ccgctgcagc tgacacgcac 173040
ctgcagtctg ggaaccacaa gctgaaggcg gcctcgacgc aaagagctgc ccacgggaag 173100
aggtgggaga tggagctgca gacccggcgg gagagcgacg cccggctgcc cacggcgctg 173160
caggagtcgg tggccagcgt ggagcagagg aagaggccgt gagatccaca gagaggagaa 173220
gaacacgcag ctgaagagga agatagagga gctggaggcg gagctccgag aaaacgagaa 173280
agagtggaag tccccaaaag caaagtaaaa ctactcctca gctcaggtga gtgcaactgt 173340
gtctctgaga agatggaggc ggcagagaga ggatcaaacc ctggaagaca aagtgcgttc 173400
cctgaagaga gacactgagg agagcaaatc cagacagcgc cacctggggg tggaggtgaa 173460
gagtttcccg gaggtgctgg accggaagat ccacaacctg cctgacttcc gcccaggcct 173520

[0131]

tgcatactgt gcaccaataa ctagggctgg ccgaggccca ggcccctcct gtgagtccca 173580
agcgtgtgtg cgagaccaga tggcgctagg acgttccctg tgtgcgttgc ttctgtaaat 173640
gcaggcgcag tttcttgtat ttccaaacca actgtgccgt ctactcaccc cttcccagaa 173700
tagaaatctc ttgtccaggc acagtgtctc acgcctgtaa tcccagcact ttgggaggtc 173760
gaagcgcggg aggatcacga ggtcaggaga ccgagagcat cttggccaac atggtgaaac 173820
cctccctgtc tgtactaaaa aaccaaaaat tagccaggct tggtggcaag cacctgtagt 173880
cccacctact tgggaggctg gtgcagggga atcgcttgaa ccaggagaga gagtttgctg 173940
tgagccgaga tcgcaccact gtcctccagc ctgggcaaca gagcgagact ccatctccaa 174000
aaaaaaaaaa aaaaaaggaa aagaaaattt cctctcgctt ctctggcctt gtgaggttgt 174060
ggacaactgg aagattttga ctcaggaatc cagaactagg tctaccttca acatttacac 174120
agtcaggcca gggatgttta tatttttcat aagggctgtt gaaaccatat gaactgaaaa 174180
aaagcacttt ctaatccaaa tattgatatt ctttacacca ggtcatcggg ctccttttat 174240
cgaatagcat tcagggtatt tgaatgtcca tcaggcgcca ggcccagggg gcacagggag 174300
aacaacattc ctctccgtca ataacgagag gctttaaaac aactgtttag tggagactta 174360
tcgagatgcc aaacaggttt ctggtgggta cattttctgg cctggggatc acctgcatcc 174420
acgatattgc cctctgcccc ccagtttgta tggttgcgac aatgttcctt ttcttggttt 174480
taatttctga gcggatgatt gtggtgcggg aacagcacac agtgagggtg cctagcacaa 174540
tgcctggtgc aaagtaggtt ttttataaac gtttgtgcgg ctcacacctg taatcccagc 174600
aatttgggag gctgaagcag gcggatcacc tggggtcggg agttcgagac cagcctgacc 174660
aacatggaga aacctcatct ttactaaaaa tatgaaaaaa aaaatagccg ggagtggtgc 174720
atgcctttaa tctcagctac tcgggaggct gaggcaggag aatcacttga taccgggagg 174780
cagaggttgc agtgagtgga gatcgtgcca ttgcactcca gcctgggcaa caaaagtgaa 174840
attccgtctc aaaaaaattt ttttctaaag ccccactcaa aaccagggta ttattagcag 174900
tgtaatagtt gggccacagt tgaaaataca ttcaattcag ttcatgtgct ctcaaatatc 174960
ctttttcctt ttaaagttgt tctcagttgt aatattactc aaaatattag taatttatac 175020
taatgacaca ggttacaata ttgtatacat aatttagtga catttgattg gaaaaaatac 175080
atgttcccca tgtcttgagt attttttcct tctctataaa atgtatgctt ataattattt 175140
aagtttcaga tgctagcatt atctttttga tatctgggat ttaattttag taggtatact 175200
ggaatgcctt ttattaattc atataataat gttcatattt tagataggat tttaatatta 175260
attttactat ttactgaatt tcaaactttt ctactttttt tgtttttatg agataaaatt 175320
cacacataag aaaaaatgca tagatctgaa atgtgtcact agagagtttc tggcaaatgt 175380
gaataccttt gtccccagca cctaaggtag cctgaagagc aagtctctcc ccaaaacatg 175440
cgtctttttc tatgcctgtg gtcaaatcct gcatggggaa aggtttcgat ttctgacact 175500
atagatgtat tttattctgc tttgaacttt atataaatgg aatcaaacat tatagacttt 175560
ttttggtaag gggctacttt tctatttttg aggttaattc atgctagcta atgtataaaa 175620
ttagatcaac atattgtcgt ttattcaatt catagacaga ctgtgatatg aaccaccaaa 175680
attttcatgt acatggagag agagagagag aaagagagga agcagagata ttttatatct 175740
gagtcagtcc attaagtaaa taaatgacaa tattttcatt tatttttatg tcagtggact 175800

[0132]

ttaaatttgt gtccagttta tgaatattat atgcagagct gttacaaata tcttagtgta 175860
agttttctga tgttctattt ttattgagaa aatatgaagt atgtatttct ttattctaag 175920
agtaagttta atttttttca gtggtattga ggcataattg aaatattttt ataatatata 175980
tgtttaaggt gcaccaattg atgttttgat attgtattag tccattctaa cactgctata 176040
aagaaatgcc tgaggctgag gtgggcggat cacgaggtca ggagatcgag accatcctgg 176100
ctaacacggt gaaaccccgt ctctactaaa aaaaccaaaa gttaactggg cgtggtggca 176160
ggtgcctgta gtcccagtac tccggaggct gaggcaggag aatggcgtga acctgggagg 176220
tggagctttc agtgagctga gattgcacca ctgcactcca ctccagcctg ggcgacagag 176280
cgaaactctg tcaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagct 176340
tgacactgag taatttggaa aaaaaaaaag atgtaagatg tttaattgac ttgtgagaac 176400
tcaactcatg cattgtcatg aaaacagcac caggagtcag ttctaaacca ttcatgaagg 176460
acccacgcca tgacccagtc acctccaacc aggtcacact tccacaattg aggattataa 176520
tacgacgtga gatttggggt aggacacaga tccaaagcat atcagatata cattgtaaaa 176580
tgctcatcat agtcaaggta atttgcatat ccatcttctc acagagctac cgtttaattt 176640
tttttaaatg tagagcttgt gtgtgtatgt gtgtctgata acaacaccta agacctactc 176700
ttagcaaaaa tcacttttac aatatagtat taaatacagg aacattgctg tgcattagat 176760
ctccagaaat gattcagctt gcacaactga aactctgtgc cctttgaccg atatcaccca 176820
atttccctct cctcccaggt cgtgggaccc agtactctac tcgctgctat caagaacttg 176880
gatattttag atcctacatg cagatgacat cgtgaagcat ttgtctttcg gcatctggct 176940
tattccactt agcaccatgt cctctagctc catccgtgtt gttgcaaatg tcagaatttc 177000
ctttttttttt ttgaaagcca aatgaaattc agtttatata tatacatttt ctttatacag 177060
tcatcaatct atggtcatta aattctttca caaatctaca ctattataaa taatcttgca 177120
attaacatgt atttgacatc ataattttat ttcctttgac gatataacaa gaagtgggat 177180
caccaggtca tatgatagct ttatttttca atttattgac taaccaatct taccatacga 177240
tataaggata ccctcttcac cacattcttg ccaacatttg ttatcttttg tcttgctgat 177300
aataaccatt ttaagtggtg tgaggtgata tctcattggg ctttttattt gaattcccct 177360
gataattagg aatgttgagt acctttttag gatctgtttt tcatctgtgg gtcttctgaa 177420
aaaaaatcta accaggtttt tgccctctgt attaggtcag ttgatatttg ctgttgagtt 177480
gtatggttaa tttatatatt tgggtggaac ttcttgttag atatataatt gcacatagtt 177540
ttttttactg tgcttgcttt tggtattaaa ttcaaataat ttctgaatca atgacgaata 177600
tttttccatg ttgtctatga tttatggttt caggttatgt tcatttttag ttgatttttg 177660
tatatggtgt tagagaaggt ctagtttcat ttcatttttt ttttgcacat gcatgaccat 177720
tttctacacc attgattgag gagactgtcc tttcttcact gtgtgttctt ggcatacaaa 177780
attaggaaga cacataatta aaaaagaaaa catcagatga atattcctgg tgaacataga 177840
cctaaaagtt ctgagcaaaa tactagcaaa tagaatccag aagcacttta aaatgtgata 177900
catcatgatc aagtaggctt tacccctgga aggcaagttt cattcaacat ccaaaaatca 177960
gtaactgatt cactatgtaa gcaaaataaa agcgaaaaac atagattatc tcaatagatg 178020
ctgagaaagc ttttaatagc atccaacatc cactcataat aaaaaccctc aacagactag 178080

[0133]

gcatcagaaa aatatacctc gaaattataa gagctatcta tgacaaacca cagtcaacat 178140
catactgaat aagcaaaagt tcaaacccct tgagaattga aaaaagacaa ggatgccgtc 178200
tcaccactcc tattgaacat agtattagaa atcctagtcc gaggaaccag gcaataacaa 178260
aaataaaagg cagctgatat ggtttggatt tgtgtcccca cccaaatagc atgtcgaatt 178320
gtaaccacca atgttggagg tggcgtctgg tgaaggatga ttagatcatg gggatgtgtt 178380
ttcctctctc atgctgttct cctgacagag ctctcaggag atctggtttc aaagtgtgtg 178440
gtacctctcc cttatctctt cctcctgctg cagccatgta agacatgatg tttcccattc 178500
tgtcatgatt gtcaggttcc ccaggcctcc ccagccatgc ttcctgtaca gcctgcagaa 178560
ccatgaatta aattaaatta aagaattaaa tatctttata aattactcac tcctgtgtgt 178620
ttctttgtag tgtgagaatg gactaatgca gcatccaaat gggaaaagaa tgcaatgtat 178680
ctgtccaaac tgatgataaa attctatacc tataaaattc taaagactct gacaaaataa 178740
ttcaagagag ataaacaact ttggtaaagt ctcaggatac aaaaatcaat gtacaaaagt 178800
ctccagcatt tctatatccc aaccacatcc aagctgagag tgaaatcaag aacacaatcc 178860
tgtcccactt acaatgctca caaaaaatga agtgcctgaa aatacaggta aaaaacaagg 178920
tgaaagaact gtataaggag aactaccaaa cacagcagaa agaaatcaca aatgacagaa 178980
ataaatgtga aaacatttca tactcatgga ttggaagaat tgatattgta aaaattgtca 179040
tactgcccaa agcaatttac agattcaatg ctatttacat aaaactctca ccagcattct 179100
tcagataaat agaaaaaaaa ttctaaaatt tatatggaat aaaaaaaaga ccctgaatag 179160
ccacagcaat cctaagcaaa aagaacaatg ccagaggcat catggtactg aatttaaact 179220
acaccataaa gtcatggtaa caaaaacagc ttggtactgg taaaagggca gacatgcaga 179280
aaaagtggaa caaaagagaa agcagaaata aagctgcatg cttgcaacca tctgatattt 179340
gataaggctg acaaaacaag caatggggaa aaaactctat tcaataaatg gattctggca 179400
gatatgcaga atgcaagagt gaaggaggtt gggcagcttc tacctagatt tcagaagatg 179460
tgcatggaga accctatatg ccaaggaaga agcctgctgc aggagtggag ccaccacaga 179520
cagtgtctat taggacaata ccaaagatgg ggaaagatgg ggtcggaacc cccattcaga 179580
gtccccacta gggcacttca tagtaaagct gtgggaatgt ggccacaacc ctcaagatcc 179640
cagaatggta gagtcaaagg cagcttgtcc tctcagcctg gaaaaccttc tggcacttga 179700
ctctaacctg tgaaagcagc accatgggct gtgcccagct acagggatga tattcctgag 179760
gtttttggga ccccctttgt cctagtgtgc cctggtggaa gtacataaag tcaagagaga 179820
ctattttgta gctttaagat ttaatatctg ccttactagg ctttaggtgt gtctagagca 179880
tgttggcagt tcctttggcc aatttattcc ttttgtattg acaatattta cccaattcct 179940
gtggcactat tgcaccttgg aagtaaacaa ctgtttaaaa ctttttttt ttttttttga 180000
gacggagtct tgctctgtcg cccaggctgg agtgcagtgg cgcgatctcg gctcaccgca 180060
acccctgtct cctggcttca ctgcctcagc ctcccgagta gctgggatta caggcgctca 180120
tcaccacgcc cgactaattt ttgtattttt agtagagaca gggtttcact gtattagcca 180180
ggatggtctt gatctcctga cttcgtgatc cacccgcctc ggcctcccaa agtgctggga 180240
ttacaggcgt gagctgccac gcccagcctg tttaaaacat tttgcaagct catagctgca 180300
gagaaattgc cttaagactc agaggagact ttggtatttt cagtcggagg ttgaccaagt 180360

[0134]

gaagagtttg gtcactatta aaaaaactat taaaaaaaag atgactttgc aatctaagaa 180420
ggacatgaga tcaggacaca agagtaaaat ggtatagttt agatgatggt ccctgctaaa 180480
tctcaaggtg aaatgtgatt cacagcattt gcggtggggc cgactgggag gttttgagac 180540
atggggaaag atccttcagg aatggcttgg tatccacccc atggtaatta gtgaattatt 180600
tctgtattat ctactgtgag atctgatttt caaaataatc tagcaaccat cctccccttt 180660
catgtcctcc ctctcaccat gtaacacagc ctgtttcccc tttgccttcc accatgactg 180720
taagctttct gaggccatca catgatgcag atgctgatgc catgcttctc acttagcctg 180780
cagaactatc agccaaataa gccaaataga ctagtacact gtccaaagca atatacagat 180840
tcaatgcaat ttctattaag taaccaatat aattgattac atattttaaa aaaccataaa 180900
atttatatgg aatcaaaaaa gagcttgaac atcaaaagca accctaagga aaagtaacaa 180960
agctggaagc accacattgc cggacttcaa attatactac acagatataa taagaatgac 181020
atcatcgtag tgacaaaaaa taaaaattga tgtaacacaa cagacagccc agaaataaag 181080
ccaaatatct acgaccacct gttatttgac aaaactgaca aaaaatatac actggagaaa 181140
caacccttta ttcaataagt ggtgcttgga aaattgggca gccacacaaa gaagaataaa 181200
accagacttc tatctcacaa tagacaaaaa ttaagtgaat atggattcaa cacttaaaaa 181260
tataaactga atctacaaaa atacttgaag aaaatgcaaa aaaaaagttc tctggacatt 181320
ggcctaggca aataaaacat gactaagatt tcaaaagcaa atgcaatgaa aacacagaca 181380
aacaggactt aagtaaaaat cttctgcaca gaaaaagaaa taatcaacat ggtgagtaaa 181440
caacctgcag gatggtagaa ggtatcatct cacctcagtt aacatggctc atattaaaca 181500
cacacacaca cacacacaca cacacacaaa caaaacacta accaatgctc gtaaggatac 181560
agagaaaaga aaactcttat gcattgttga ggagaatgta aactagtaca gtcactatgg 181620
agagcagtgt ggaggtacct caaaaaacta caaatagaac taccgtatga tccagcaatt 181680
ccactactgc aaatttatcc aaaggaatga aaatcattgt atcagagaat tctgcacccc 181740
agtgtatgtg gcaggacctt tcacaatagc caagatatgg aatcaacaca ggtgttgaac 181800
acaagagaat aatggttaaa gatgatgtgg tgcatataca tgacgaagta ctcatcagcc 181860
ataagaaatg aaatcatgtt atttgtggca atgaggatgg aactggagga cattatgtta 181920
aatgaactaa gccagggaca gaaagtaata caccttgttt tctcactcat aggtggatac 181980
ttaaaaaaaa atggtctcct agaagtaaag aatagaacag aggataccag acgctgggaa 182040
gggtagggta aaggacgaga taggcagaga tttgttaaat aatacaaaat tagagctagg 182100
gaggaggaat agattataat gatctttacc actgtaggat gatacggtta acaataatat 182160
gtagttttaa atagttagaa gaaggatact gagtgttcct aacaaaaaga aatggtttga 182220
gatgatggat gtgctaatta ccctaatctg acccctatgc attatatgta tcaaaacatc 182280
actatgtacc tcatgaatag ttacaattat tgtctattaa aattatattt taaaataaca 182340
caaaattcat tggcagtgac ataaatggag gctctgggat aggtgtgggg ataaagggag 182400
gctctgggat acattacagg cctaacatgt cagtgggcag aggagcttcc attagctttt 182460
tctatttgta gcactgagta gatgtgacat ttctcaaagt ttgccctaca atagagacct 182520
gagttccagg gaggtcttgc aggcagctgt gcagatggaa gaagcaggag tagagggttg 182580
ctggcccatt caacaatagt aggatgatta ttgtgcatgt agagaagtca acattgtttt 182640

[0135]

aagtagttgc atcactggat gacatgaaaa acaaatccag tggaaatcct taaatattat 182700
tggtagtgaa actgttttgg gtgaggaaat gttcactgaa gttaagtgag ccagtaaagc 182760
tgttaagaac tataaaaaca ttggattgga ttcagctttg tctgaattta atgtgattat 182820
tactggctca ggcaggggtc acaaatcaag atggataggt ggtaccaacc agaaaaagcc 182880
atggaccaga aagattcaca gctgaattta ttcggatgta taaagaagag ttgctaccaa 182940
tcctagtgaa actattcccc aaaaattagg ataagggact cctccctaaa ttattctgtg 183000
agaccagcat tattctgata acaaaacctg gcagagacta aaaaaaaaga taactttggg 183060
ccaatattca tgatgcaaaa atgctcaatg aaatactagc aaactgacca cagcagcaca 183120
tcaaaaagct aatccaccat gatcaagtag actttgttcc taggatgcaa ggttggttca 183180
tatacgcaaa tcagtaagtg tgattcgtct cataaacaga actaaaaaca aaaccatgct 183240
atcaatggac atagaaaagg tattcaatga aatttaacat tgtttcatat ccaaaaccct 183300
caactaggca tgaagaaaca tacctcaaaa taataaccat ctatcatgaa cccacagcca 183360
aaatcatact gaatgggcaa aagctggaag cagttttccc tgaaaactgg aacaagaaaa 183420
gcattcccac tctaaccact cctgttcatc atagtcatgg aggtcccagc cagagcgtgc 183480
aggcaagaga aagaaaagca tcagaaccgg aagagaggat gtcaaaccat ctctgtagat 183540
gaaatgatca taatcccgag tctgtagttt ggtgattgac attaatttgg aaaaattgtc 183600
agtcatcatt gctttaaata tttcttctta acctttctct gttccttctc tttcccatgt 183660
aataccctaa taattgtctc acaattcttg gataagctgt tctggtttct tatgggtgtg 183720
tatttgtgta cttgtatgtt tgtgtgtgta tttgtgtgtt tacttttaa aaaaaatatt 183780
tctccatttt cagtttggga cattgctact gagatatttt taatttcaga ttttttcct 183840
cagccatgct gcgtctacat ataagtccat tgaaagcatt gcttaattct gttacaatat 183900
tcttgatatc tacatttttt tgctttttaa gagtttgcat atttcgactt gcataacaca 183960
actgttcctg gatgccctct gcttaactca tcacagccct tagcatatga gttatagcgg 184020
ggtcttaaat tccttgtttg gtaattccaa cttacatgac gtagctgagt ctcattctaa 184080
tgcttgttct gtctcattac actgtgatat ttttctttta gtatgtctcg tgatttttt 184140
agccagaaat tatgtaccag gtaaaagaaa ctgctgtaaa gaggccttta gcgatgtcat 184200
tgtaagatgt ggagagaaat gtgttccata atcctacggc catggcttac tctagcaagc 184260
ttaggccttt gaaaataaac ccttacatga aagtgaaaac ataagtctta gatttggaga 184320
atttgcttgc aaatcaaata tttggaaaat gacttttatc acaaatgtac aaattacctt 184380
acaattgaac aacaacaaaa ccacacaaat taattttaaa atgggcaaag atctgaatag 184440
aaatcgcatc taaaaataaa tataaagaga tcaacttcat tttcattagg tatatgcatg 184500
tttaatattc aaaaaatact actatcttat gaggatgggt aaaatacaca atatagataa 184560
taccaaatgg tgatgaggaa gttgaaaaac aggaacattc actctttgct ggtggtaatg 184620
ctgaaatggc acatagacat gtacagttaa taatttagtg tatattacaa aacagctaga 184680
agagaagatt tagaattgtt aacacaaaga aataatcaat gatggagatg aaagatatac 184740
cagttatcca gatttaatca ctgcatataa taatctttta tcaaaatata taccccataa 184800
agattttgaa ctcatgtatc tatataaatt aggtattaaa aaacagcaat gcaggggaat 184860
ccagctaatt gcacattccc tgaatgtacc ctttcttgtc aaaaaggagt tccagagact 184920

[0136]

cttgaaaacg tagtgcagtt catgtgagaa atagaggttc agaaatgcct cattataccc 184980
tcctcccttt ggaattcaag cacaactaac cagtattttt cattaaaaca gatcttaaga 185040
ctcagaaaac agattctttg cagcagtaag ataccaaatt ctaacctgac tcaagaatag 185100
gatcacatga cagagagcag accttgaaaa gaatcaaaga cttttaccct aaaatatatt 185160
tatttgacat attttaaaat caccctgcac agttatcttt tgagagagaa atttacgttc 185220
tgtagcgaat ctccttccct ttccaggtct agttgttaga ttagctgaga gtctagcatc 185280
ttttaaatgt catagtagaa aacatttgct atctactgcc tctaacggtg gccacataag 185340
agaattcatc tacataataa gaatcttgtt ctccaaaacc cgttatccta acctatgtag 185400
ggaaaagaga gatcagactg ttactctatg tagaaaagga agacgtaaga aactccattt 185460
tgatctgtac cctgaagaat tgttttgcct tgagatgctg ttaatctgta acttttgccc 185520
caaccttgtg ctcacagaaa catatgttgt atggaatcaa agtttaaggg atctagggct 185580
gtgcaggatg tgccttgtta acaatatgtt tacaggcagt atgcttggta aaagtcatca 185640
ccattctcca ttcttgatta accaagggta acaatgcagt gcagaaagcc acagggacct 185700
ctgcccaggg aagccgggta ttgtccaaca tttctcccca ctgagacagc ctaagatatg 185760
gcctcgtggg atggaaaaga cctgaccgtc ccccagcctg acaaccgtga agggtctatg 185820
ctgaggagga ttagtaaaag aggaaggcct ctgtctcctg catgtccctg ggaatggaat 185880
gtctcggtat aaaacccaat tgtacatttg ttctattctg agataggaga aaaccaccct 185940
gtggctggag gtgagacatg ttggcagcaa tgctcctctg ttactcttta ctacactgag 186000
atgttagggt ggagagaagc ataaatctgg cctatgtgca catccagcga tagtaccttc 186060
ccttgaactt atttgtgaca cagattcctt tgctcacacg ttttcttgct gcccttctcc 186120
ccactatcac cctgttctgc cacattcccc ttgctgagat agtgaaaata ataatcaata 186180
aatactgagg gaactcagag accggtgccg gtgtgggtcc tccgtatgct gagcaacggt 186240
cccctgtgcc tactgttctt tctctatact tggtctctgt gtcttatttc ttttctcagt 186300
ctctcatccc acctgacgag aaatacccac agttgtggag ggggtgggcc ccttcaaaca 186360
cagaaacgtt tttctactga tttcagctct ttaaataaaa agttaagtct ttcaatcaga 186420
aaatctttga attcacctgt aagctgtaat cccctcccca cactgcctca cttgtagctc 186480
ttttatcttt atgaaacaaa tcgacacatg tctcatatgt attgactgat gtctttctct 186540
ctaagacatt aaatttaagc tgcaatcaag ccactttggg cacacgttct caagatcttc 186600
tggggctgtg tcacagggca tggtcctcac atttggctcg aataaatcta aatattttgc 186660
aaagttgact ttttcattaa tagttcttac agaacctact ctgtgctctt tgttacaagc 186720
ataaaatcaa tatagtatta gttataatag tattgggtat accacatatt ggcaatttct 186780
tatgaagtta ggcatagact aacaatggga tcaagtgtaa atgttttaat gtatttatgc 186840
aagttatttt gatatttatg ttctgcagat acttctatca gatttattat atcagctaat 186900
tatttgtttt atgattgggt gcatttttta tagatgataa caccatatct tttctaggcc 186960
tttattggag aaaattgtgt gaaactactc aggactacat gtgaaagtcc ttattggagt 187020
ggctgacaga attgaagtac atttcctctg tagccaccag acacccagat tcctccagta 187080
acaccttaat tttgtttcct gcttggcttt ggtcttcagt cttgtgctat ccagagagac 187140
tctgtcttac aaatccccca ggtcattcta aagccacatg gaccggacaa ttgtcaatgt 187200

[0137]

ggtgggaagg gtcgcactga acggtcactc tctgtccttc tgagggagcc atactgcagg 187260
cagacatggc agtcctggct caggttgtgt ccttccaagt atccctgccc tcctgcaggt 187320
gtgatgctga tccatgcatc ttcctcccat tcctgggtag agggtctcct tgtttttcc 187380
cagatcttct tccagcagcc actatgtctt cccactgatg tcttcagctt cctcttttct 187440
gcccttccca gcaggatgag gcttttattc ctgaagaaag agagaggagg tgggagatga 187500
ggctgttatt cctgagagaa tgaacagggc tttggagctt ttctttcttc tatcccagtt 187560
tctatgagtt cctccagtac cagtaacaca aaggtgttac tggctttgcc cctgcatgtt 187620
aattctctag caatgtagtg gtgacagtgg aggtgggtct ggatgcattt cagctgcagt 187680
tgctgttttt ctttccagca cagaaccaac ttgggagcta cagggcaaga gctttttgta 187740
atgtgtcctc aatcctggga gaaaagtttt caatagcaat aggaatctct cagttgtatg 187800
ttctctgaga atttaaaacaa taacttattt attatactca attttaaaca atgtaataaa 187860
tatgtctaat ttaatcttgc attagcttat gtgacatttg ctggccattg ccccagataa 187920
ggccattttc tcttcctgtt tatccctgca agtgactgac ttttgcaaga tgtaaggttt 187980
cttgtttgcc ctataacatc aataatctga aatattaaag aaaatgtgct aatttgcaga 188040
tcagtaaggt tagttgtttc tgtaaaaata tatatgtttt tttgagatgg agtcttgctc 188100
tgtcaccatg ctggagtgca gtcgtgtgaa cttggctcac tgcaacctcc gcccccttgg 188160
ttcaagcgat tctcctgcat cagcctccat agtagctggg actacaggag tcttggcctc 188220
caaaagtgct gggatttctg gcataagcca tcacacccag ccaaaaataa tatattttaa 188280
ggggtgcata catctccagg ctgagtagga gctttatttg tagtactcag taactggaat 188340
taacacaact attaaggagc attataaata aatagtaagg gtgcactcat taactggaat 188400
actgttcctc attagaatca acacatcctt tagttcatgt cctttgcagg gacatggatg 188460
aagctggaaa ccatcatagt cagaaaacta tcacagggac aggaaaccaa acaccgcatg 188520
ttctcactca taagtgggat cttaacagtg agaacacatg gacacaggga ggggaatgtc 188580
acacaccagg gcctgtcggg gtggggagca aggggaggga cagcattagg agaaatacct 188640
aatgtagatg acaggttgat gagtgcagca aaccagcatg gcacatgtat atctatgtaa 188700
caaacctgca tgttctccac atgcatctca gaacttaaag tataatttta aaaacacatt 188760
atttatatag aaccaaatta ctggctcaca agtaattata ctgtgcaaaa aaccacacaa 188820
atgaaattga gactataaga tttcacttga acaaaatctt gaaaaataga tctaaagtaa 188880
caaagatgac tgactcaata tggtgagagg aaaatgactg ggaggcagga atgagaggaa 188940
cacagggaaa cttttaagtg taattcattg gtatcttgat tgttatttgg gatgcacagg 189000
tgagcacatg tgtaattaca ttttttttcct ttggagacat tttcttgctt tgtcatccag 189060
gctggagctc cgtggtgaca tcatagctct ctgcagcctc agaccctggg tctccagcaa 189120
tcctcctccc tctgccctat ctagctggga ctacagctgt gcaccaccat gctcggcttc 189180
agtgtgtatt caaccagaca ctttaattat gcagtattta ttacgtggca ataatgcctc 189240
aataagggta ttgcaaataa gtggatggat aatttgttca attaagattg atggaaatat 189300
agacacttac atgacaaatg tatgacaatc aagaaaataa aactgtagga aacatacttt 189360
acttttgtt aggtaatcgc aacagtgcat acacatcaca ccatgttctc attacagaga 189420
aaaggttctg caaacctcac ttggtgtgac ctcctgtatg ctgggcttgg ctcagggaga 189480

[0138]

agtcaggacc agtggtgaga agcacaggcc cagataacca gactcactct gaccaaatgt 189540
gagtgctggg gacattgtac aatccatctg tgttttgctg atatttttc atctgtaacg 189600
tggaaataac attgatacta cataccatgg tttctgtgca tatggaaaaa taaaagatga 189660
ttggtgcaaa ctttaaatac acacagttta tgtagatcaa ttgtacctca ataaaactgt 189720
tttaaaataa aaattacaaa actataagtt ttataggttt taagggttta tcatagaaca 189780
aacttacaat aagaaacaag aatttccaaa tgctatcaat atcacaaatc tcccccagga 189840
cgctctgaca tgctctgagc cccactctct cctcaggcgt cccatcccag agcttggcat 189900
gtagtaggag acatgcaaat agagccctcc ctctgcttat gaaaaccagc ccagccctga 189960
ccctgcagct gtgggagagg agccccagcc ctgggatttt caggtgcttt cattttgtga 190020
tcaggactga acacagagga ttcaccatgg agtcatggct gagctgggtt tttcttgccg 190080
ctattttaaa aggtaattca ttgagaacta ttgaaattga gtgtgagtgg ataagagtga 190140
gataaacagt ggatacgtgt ggcagtttct gaccagggtt tctttgtgtt tgcaggtgtc 190200
cagtgtgagg tgcagctggt ggagtctggg ggaggcttgg tccagcctgg ggggtccctg 190260
agactctcct gtgcagcctc aggattctcc tttagtagct atggcatgag ctgggtccgc 190320
caggctccag ggaaggggct ggagtgagtg gcacatatct ggaatgatgg aagtcagaaa 190380
tactatgcag actctgtgaa gggccgattc acaatctccg agacaattct aagagcatgc 190440
tctatctgca aatggacagt ctgaaagcta aggacacggc catgtattac tgtaccagac 190500
acagtgagag gaagtccgtg tgagcccaga cacaaacctc cctgcagggg cacgcggggc 190560
caccagaggg tgcccaggat cccctgaaga cagggacagc ccaaaggcag gtgcagatgg 190620
atgtcaagag ggtctgtggc ttcgtctaca tctaactgtt tcctggtgag cctctgtata 190680
tttatttttc tgtgcccact aatgaggttg gtaagtttaa acacttttt ttttgagatg 190740
aagtctcgtg cttgtgcccc aggctggagt gcaatggcat gatctcagct cactgcaaca 190800
tccgcctcat gaattcaagc gattttcctg cctcagcctc ccaagtagct gggattccag 190860
acaactgcca ccacgcccgg ctaatttttg tatttttagt agagacaggc tttcaccatg 190920
ttggccaggc tagtctcgaa ctcctgacct caggagaccc tcccaccttg ggctcccaaa 190980
gtgctgggat tacaggcatg agccactgtg cctagccaaa aaagacttca ttattatagg 191040
aggaaaaatt ctcatctgca agtgtcactg atggaagcag aaaaaatgcc caggaagtca 191100
ggtgaggctg tagacactgt caacccagga tgcaaatctc accacaagtg caggagaaag 191160
ggcaggggggt tgatggatca tcctaactaa cgtatggttt aagctgagcc cagcaagacc 191220
ctcagtgcct ccctaaccac agttgccctt cagggataac ccatgtgctc aacagcagcc 191280
acaccttagt atctccactg tgcagtcatt gtctaggaca agctcccagg atgtggggct 191340
ttggcacaaa ccaggtcatg gatgtcagag aggggcagct gggtgtctgg tccataggct 191400
ccctgatgtt ggagggttga gaggtgcatt ctctgggcca acatatactc tagggatatt 191460
tacttcagaa cacataattt tatttgttgg tttatggtta atggggtatt catcccttca 191520
atcatttgtc ctttgattta caaaaacatt ccaatttcac tttggaagta attttattat 191580
gtgcaattaa gtcattattg attatagtca cactattttg ctactaaata gtaggtgtta 191640
ttcattcttt ctaactctgt attttgtacc cattaaccat atccacctgt tctctggccc 191700
ccactagcct cccagactcc agttaccatc cttctaccat ccgtgttcct gagtttaatt 191760

[0139]

ctgttgattt ttagagcaca cacataagta agaacctgca atgctttttt tttcagtgcc 191820
tggtcttttt cacttaacat agtgacctcc agttccatcc atgttgttgc aaatgactgg 191880
atctcatgga atacctaatt ttattcggtt ctttcatatg acatagagaa gcaagcatgc 191940
agtctacaaa caactgtaat tttcacattt accccaaatg aattattact tatttctgtg 192000
cagggtccag gcacatagta gcctttctct tgagggactg ttaaatttag agtgagatca 192060
cttgtttctc atattatatg attcctgtcc atgtgcagag atcttaagta atctgcttct 192120
ttctgcacac taactctgac cttctcgaca aaaagagtag agattttcat gtttcctgag 192180
tctggggtag gagttagtcc tacacaactc agagcctgca gagacctccc agtgcagttt 192240
tatagacaca ggtgctttct catgggggggt gagacctcca cttcctgtga ttgctgctca 192300
gatctaactg tgatttcaga tttaggacac cattaggctc tcaaaccatt tctattctaa 192360
aaatcagcct catcatagaa aatggaaata attcaatatc catttccctg accgtatttc 192420
atccttgttt ttaatttggt gcaagtttat tacatatttg cctgaatcta acttcagaat 192480
caactgaatt ggtctagaaa tctcaaaaat tgaacagaag tgggttttat tatttttacc 192540
aaaatgtgtg taggtagggt ttccaatgta tcatccagaa cttgtgcatg ctaacaactg 192600
tttttctcag tcaattatca gcctggtgaa gcccttgcaa acccccctcac tcacctgtgc 192660
tgcctctgga ttctctgtca caatcagtgc ttcctgtagg cactggatgg aaagcacagg 192720
agtgggtcag gtgcatacgt gatgagtgga ggatgaattc cagcccactt atcatgaatt 192780
cagacaagcc cacatgttcc cacatgcact atatcttcag acaagcagat gtgtctgcac 192840
atgaattctt ctttcagaca aacacgtctg tcccctcatg gactcttgcc acacacaagc 192900
acacgtggct tcttgtggac tgtactttca gacaagcaca cattgtttca tgtggacatc 192960
ttcctcccac aaatgcattt tcccctgagt agactcttct cccacaagcc catatgtcct 193020
cacatggaca tttctcacag gcaaacaccc atttccccat gtagtccctt ccctcagaca 193080
agcacacgta ttcccaggta gactcttccc ttagacaagc acagctgttc ccatatgaac 193140
ccttccatat gacaagcaca catgttccca tgtgaactcc cgtataacaa gcacacatat 193200
ttcctcacgg gctcatcact cagataggtc tgcatgtcca catgtggact ctactctcag 193260
acaagcccac aggtcctcac atggactctt ctctcaaaca cccgttctcc attgtagact 193320
cttcccttag acaagcacgc attttcccat gtgaactctt ctgcatggga agcacacata 193380
ttcccacagg gactcttctc tgaaacaccc attctccatt gtagactctt cccttagaca 193440
agcacgcatt ttcccatgtg aactcttccg catggaaagc acacatattc ccacagggat 193500
tcttcactaa gacaagcatg attgtctcca ctgtgaccct tccctcagag aagtacactt 193560
gtctacatat ggactcttct ctcagacaag caaacatgtc cccacgtgga ctctttcttc 193620
tgacaagcac acgtgtcccc atgttgttat aatcattttc tcacctctgt ctcacaaagt 193680
tgccctgtcc tccaagaata attttgacct ctcacttctc attcacacta tggtgattgg 193740
tgcgcagcat tttcacccaa gagaaatgca ggcagctctc agaatttatt gtgatggagg 193800
caggaagaca aacacaaaga taaaacttgt cgctaccttg ctgggctgtg ttctgtgcag 193860
agtctctgaa ggctgccctg gggctgtgtc ctaagctgta tctctctgat tccactagga 193920
gaatgcacat agagaaattc aagctgaatg gtgtcctgat ccctgcctca ttctgctatt 193980
cttccctatt cctcagaaat tcacccaaca ttgccctctg tcttgtattg tctacattct 194040

[0140]

cacagactct ctcatagaac ttcagcttca atggtcagag ccctggtcac ttcttcccaa 194100
ctctccgcac atgccaagtg cacattagag actcaataat gaggctcacc aggggcagta 194160
gtagtttcat ctatcacagt ggagatgaaa atccatgatt taaaataggt ttctaaaaaa 194220
gaaaatatgt ctcacatcaa acacaaatga gagaatgcaa cggcataatt cattttcagg 194280
tttttcatat gtaaatctcc taaagtacat aatttagttt ttagtgtggt tcctgatcca 194340
tgaatccttt tgccttcttc attatctttc attcaaacaa acagagacca tacccactgt 194400
tcacagtgta gcctcatgga gaacatcttc accagtcagc ccagtcagtg agtgaggcct 194460
ttaaatcctt catgctaatt caaatttctg gctttattct tagtagaccc caggttttcg 194520
gggatgttgg gttgtgccag cactcctaaa taagggagat agaaattatt tcctcaggca 194580
tcctcttgca acatttggac aattgcccat agtttgatta ttgaggtgtg atgcatcaaa 194640
ataatgttag ttcaatcttc tctcaaccag tcattgaaca ttgaaatttt gtaattattt 194700
atttggatat ctctgaagtt tacctcttga atatttaggt catattataa atagtttaag 194760
ctgcctacta ggtaaaatga tctgctgcag aattttgact tccttgctgt gcatttttgc 194820
atttaaattg aagtttctat tactcgtgtg tctagaatgt aaaaatacgt cttacatttt 194880
ctcgaatttt tcatttcact ggagtttcca gaagatgaga aaacctccct tgtgtataaa 194940
atacctggta acacattgct caatagtttc gttgctgaga ccagctcagt cgggagaccc 195000
taacccagcg gtgctagagg aattaaagac acacacagaa atatagaggt gtgaagtggg 195060
aaatcagggg tctcacagcc ttcagagctg agagccctga agaaagattt acccacgtat 195120
ttattaacag caagccagcc attaatattg tttctataga tattaaatta actaaaagta 195180
tcccttatgg gaaatgaagg gatggaccga attaaagggg gtgggtctgg ctagttatct 195240
gcagcaggaa catgccctaa ggcacagatc actcatgcta ttgtttgtgg tttaagaacg 195300
cctttaagcg gttttctgcc ctgggggggc caggtgttcc ttgccctcat tccggtaaac 195360
ccacaacctt ccagcgtggg cattatggcc atcatgaaca tgtcacagtg ctgcagatat 195420
tttgtttgtg gccagttttg gggccagttt atggccagat tttgggggggc ctgttcccaa 195480
catttcctct ttaatttttt tctcctctca tattgtactg ttataagcaa tgagatatca 195540
ggacacatca tcaacacttt gctaagaaat atcttcagct aaattcccag agtatcatat 195600
actaatccta attttaacta aggtaacata attaagatac attctataac aagtcacaca 195660
tattatccag tatccagtaa catgtttgtg acagaaacaa agcaggtgct tcctctgcaa 195720
agggtcatct gaggtctgag ttgagggtca cacaggtatt tttctggttt acaagggtgg 195780
gaacgacaac agtaataacg actctgaaca gcactggccc ttccttgaaa ggttgcaggt 195840
aaagctactg ctgctatatc aaattaacac cttactagaa taaagcccag agggagggtc 195900
cacatgctag gtcacagagt gaggagaaat ggagctgtgc tctgctctcc acactaccta 195960
caagatccca gacacacgcc caggttccac tgatgcaagg catctacagt gcagttctaa 196020
ggcacctgct tcctggggca gggagcatcc tcctgtcaat tgcgcacctg ctccttctgc 196080
aagctattaa gtgagcactt ctattgccat gaattataca tgttctctct cttaacatgt 196140
atattgaaca tgcttactta cattgcattt tatttttctc tgaaatacac tggatgagca 196200
gaagaaaata aatcacaccc ctgatgcttt ccacacatac aaagattcct gaaggcagag 196260
ctgactgata tcctcaccag tagaccactg cctttcagag atgatcttgg tattcaagtt 196320

[0141]

ccagcaattc ttgaagttaa agggcacctc tatctcctct ccactgcttt gcacctcacc 196380
tgatatcagc tttctcatta gaatgccttg tgtttaagga atgagagttc ctgtcacagg 196440
tgcaaaggcc caggttctcc cactggctcc agtccagggc tagggacacc tgtaagacca 196500
tgatatcatc tgatacataa cctttacatc ataagcttta cataaccttt acatacataa 196560
catcacacat agcattcatg atacacacat cagatcacct ttacatgctc taacatgtaa 196620
agattaggaa agtcatcaag ctcattctta tgtcaaaaaa catctgcaca atttgaacat 196680
caacaatttt tgaaatctat caaggaattg aaattgcaag ggaaattacc cattccaaat 196740
actgaagata cagacatgtc caggatcaga gttgacactg gctgaactgg aaaagaactt 196800
gaagaaagca cgagttggtg agagcacaca catggtaaat gctatgaaag cctaaacggc 196860
agatgtggac tagggtgaga ttcctgggga cctacactcc atagtcttct gaactttcct 196920
tcaaaatctt ccagattctc aggtatacaa tccaaataat ttttttatgg gtctgaattg 196980
gggaggatta attactgaga aatgtaccaa gagccttcta aaaaaaaaaa atcctatagg 197040
aaatgagatt ttccagaacc tggaggaacc tacagttccc taaagacaga cactgaggag 197100
aataaatctc gacagcgccg cctggaggtg gaggtgaaga gcttcctgga ggagctggac 197160
cggaagatcc acgacctgaa tgactcccgc ccaggcctcc caagctgggc accgacaact 197220
agggctggtg gaggcccggg atccccaccg tgagtcccaa gcatgtgtgc gagaccagat 197280
ggcgctagga cgttccctgt gtgcgttgct tctgtaaatg cagacgcagt ttgtcgtgtt 197340
tccaaaccag ttgtgctgtc cactcgctcc tttccagagt agaaatctcc tctccgccgg 197400
gcgcggtggc tcacgcctgt aatcccagca ttttgggagg tcgaggcggg cggatcacga 197460
gatcaggaga tcgagaccat cctggctaac acggtgaaac cctgtctcta ctaaaaatac 197520
aaaaaattag ccaggcgtgg tggcaggtgc ctacagtccc agctactccg aggctatggc 197580
agtagaatcg cttgaacccg ggaggcggag gttgcagtga gccgagatca ttccactgca 197640
ctccagcctg ggcgacagaa caagattctg tctcattaaa aaaaaaaaaa aataggcttc 197700
aggaagtagc tcctagatgg gcagaatcgg tttaaccctc tgtgtccaca ggatctggag 197760
cctctctctc cttagattag gccacctcct caggattaca gggctcttca gttttctcaa 197820
catgctgttg ttgccccaaa taaacacaaa agcactttat tttcttatgc ttacctttaa 197880
tttttcaaaa caacataaag gtgataattt taacaataaa catattacaa cctactatac 197940
atgataccct tcctgtagtt cgaggtttat tctcaggaat ttatatgtat tacttatttt 198000
caattgcttt ctgatatggg atgtcaatgc cactttacta cagtctttat tcttttaagt 198060
tatctctaaa atctctaaaa attaatcttt ccaaagcacc actcaaaacc agtgtattat 198120
tagaacttgt gggtgtaatc gttggaccaa tattaagaat aaattcttaa tggactaact 198180
cagatataaa atttctgtcc ttcctctctc tctacatata tacataacga ctttgaggtt 198240
tcagttgaat cagtccattc attgaatgta tgacaatagg ttgatctaat tgtatacgtt 198300
aaatagcatg aagaaacctc aacaatagca aaagtagccc cttaccaaaa acagctctat 198360
tatgttagat tccacttatg agaagttcaa aagagaaaaa catggatctg tattgtcaga 198420
aatctaaaca tttccccaca caggagctga ccacaggcac aggaagacct gtgttggggg 198480
atggactgct cttcagtcta ccttaggtgc cggggacaag agtattcacg tttggcagaa 198540
actctctagt gagaaattcc agatctatgc atttcctctt atatgtaaat tttctcataa 198600

[0142]

aaacaaaaaa taatgtataa aataatttaa aattcagaac ataataaaaa tgacattaca 198660

tgcctatcca aaacattcag taatgaacat tattatatga attaataaaa tccattcaaa 198720

tatacctact gaaattaact tctggaaaat aaaaagacaa gggtaacatc cgtaacttaa 198780

aaattaataa gcatatattt catagagaag aaaaaggtag tcaagacata tgtggaatgt 198840

gtattctttt ttccaatcaa atgtcattaa actatttaaa caatttttta acctgtgtca 198900

taagtataga ttactaatat ttgtctgata ttacaactgt gaacaagttt taaagaaaaa 198960

aggatatttg acagcatgtg aactaaattg aatttattct taatattgag tccaacgatt 199020

acacccacaa gttctaataa taccctggtt ttgagtggtg ctttggaaaa attaatttt 199080

agagatttta gagataactt aaaagaataa agaatgtaat aaagtgacat tgacatccca 199140

tacataacaa catattgatc tatttttgt tgatggactt taaatttgtt tctagtttat 199200

gaatattata agcaaagctg ttacaaatac cttagtgtaa gttttcctat gttgtctcat 199260

ttttattgcg aaaacatgac gtatgcattt ctttcttgta agagtaattt taacttttt 199320

cagtttcatt gaggtatatt tgaaaaaatt ttttaaaagt atatggttga ggaacaatgc 199380

accacttgat gctttgtctt aggccattct cacattgcta taaagaaatg cctgagacta 199440

atttgaaaaa aagaaaaaga tgtttaattg gctcatgatt ctgcaggctc tataggaaat 199500

gtagttgttt attcttctgg ggagactcag gaaagttaga atcatggcag aagacaaaga 199560

ggagcagggc aatcacatgg ccagagcagg agccacagga ggcgtgcggt ggggggtgc 199620

ggggcgggtc tacacaccgt tagacaccag atcttgtgag aactcacgca ctgtcatgag 199680

aacagcagca ggagttgttg ctaaaccatt catgaaagac gtaccccatg acccagtcat 199740

gtcccaacag gtcctacttt caggaatgag gattataata taacatgaga tttgggtcaa 199800

gatacggatc caaaccatat cagatacaca ttgtaaaatg atcatcgtag tcaaggtaat 199860

ttgtgtgtat atcatctcac agagctacaa ttttatttt ttaagtttac tgcatgtgtg 199920

tgtgtgtctg atgagaacaa ctaaaatcta ccctgttagc aaaaatcgtt tttacagtaa 199980

agtattaact ataggaacat 200000

<210> 109
<211> 700
<212> DNA
<213> 人

<220>
<221> modified_base
<222> (19)..(19)
<223> a, c, t, g,未知的或其他的

<220>
<221> modified_base
<222> (46)..(46)
<223> a, c, t, g,未知的或其他的

<400> 109
aggttctggg ttataaacnc tgtagactcc tcccttcagg gcaggntgac caactatgca 60

aatgcaagtg ggggcctccc cacttaaacc cagggctccc ctccacagtg agtctccctc 120

actgcccagc tgggatctca gggcttcatt ttctgtcctc caccatcatg gggtcaaccg 180

ccatcctcgc cctcctcctg gctgttctcc aaggtcagtc ctgccgaggg cttgaggtca 240

cagaggagaa cgggtggaaa ggagcccctg attcaaattt tgtgtctccc ccacaggagt 300

ctgttccgag gtgcagctgg tgcagtctgg agcagaggtg aaaaagcccg gggagtctct 360

gaagatctcc tgtaagggtt ctggatacag ctttaccagc tactggatcg gctgggtgcg 420

ccagatgccc gggaaaggcc tggagtggat ggggatcatc tatcctggtg actctgatac 480

cagatacagc ccgtccttcc aaggccaggt caccatctca gccgacaagt ccatcagcac 540

cgcctacctg cagtggagca gcctgaaggc ctcggacacc gccatgtatt actgtgcgag 600

acacacagtg agagaaacca gccccgagcc cgtctaaaac cctccacacc gcaggtgcag 660

aatgagctgc tagagactca ctccccaggg gcctctctat 700

<210> 110
<211> 688
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 110
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 Asn Ser
20 25 30

Gly Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0143]

Gly His Ile Arg Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Ser Gly Ser 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser
225 230 235 240

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
245 250 255

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
260 265 270

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
275 280 285

Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
290 295 300

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
305 310 315 320

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
325 330 335

Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
340 345 350

[0144] Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
355 360 365

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
370 375 380

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
385 390 395 400

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
405 410 415

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
420 425 430

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
435 440 445

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
450 455 460

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
465 470 475 480

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
485 490 495

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
500 505 510

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
515 520 525

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
530 535 540

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
545 550 555 560

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr
565 570 575

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
580 585 590

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
595 600 605

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
610 615 620

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
625 630 635 640

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
645 650 655

[0145] Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
660 665 670

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
675 680 685

<210> 111
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 111
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 Asn Ser
20 25 30

Gly Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly His Ile Arg Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Ser Gly Ser 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

[0146] Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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 Gly Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala 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 Val 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> 112
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 112
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

[0147]

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 113
<211> 689
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 113
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 Ser Phe Ser Asn Ser

```
                20                  25                  30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Thr Ile Arg Gln Lys Thr Tyr Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
    50                  55                  60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65                  70                  75                  80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85                  90                  95

Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Leu Phe Gly Tyr Trp 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
```

[0148]

```
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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu
225                 230                 235                 240

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
                245                 250                 255

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg
            260                 265                 270

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Arg Ile Arg Ser Lys
        275                 280                 285

Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
    290                 295                 300

Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
305                 310                 315                 320

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly
```

325 330 335

Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
340 345 350

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
355 360 365

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
370 375 380

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
385 390 395 400

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
405 410 415

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
420 425 430

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
435 440 445

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
450 455 460

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
465 470 475 480

[0149]

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
485 490 495

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
500 505 510

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
515 520 525

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
530 535 540

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
545 550 555 560

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys
565 570 575

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
580 585 590

Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
595 600 605

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
610 615 620

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

625 630 635 640

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
645 650 655

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
660 665 670

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
675 680 685

Lys

<210> 114
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 114
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 Ser Phe Ser Asn Ser
20 25 30

[0150]

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Thr Ile Arg Gln Lys Thr Tyr Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Thr Gly Gly Leu Phe Gly Tyr Trp 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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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

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 Gly Ala Pro Ile Glu
325 330 335

[0151] 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 Asp Glu Leu 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

Gly Lys
450

<210> 115
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 115
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

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 Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

[0152]

<210> 116
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
肽"

<400> 116
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 117
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
肽"

<400> 117
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 118
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的肽"

<400> 118
Val Leu Gly Trp Phe Asp Tyr
1 5

<210> 119
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 119
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

[0153] 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

Leu 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> 120
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 120
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Ser Ala
100 105 110

[0154]

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys
210

<210> 121
<211> 688
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的

多肽"

<400> 121

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

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 Gly Ser Gly 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

[0155]

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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
225 230 235 240

Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
245 250 255

Thr Phe Ser Thr Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
260 265 270

Gly Leu Glu Trp Val Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala
275 280 285

Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

290 295 300

Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
305 310 315 320

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser
325 330 335

Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
340 345 350

Ser Ser Ala Ser Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
355 360 365

Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
370 375 380

Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
385 390 395 400

Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
405 410 415

Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
420 425 430

Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu
435 440 445

[0156]

Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Asp Lys Thr
450 455 460

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
465 470 475 480

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
485 490 495

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
500 505 510

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
515 520 525

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
530 535 540

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
545 550 555 560

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr
565 570 575

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
580 585 590

Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys

595 600 605

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
610 615 620

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
625 630 635 640

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
645 650 655

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
660 665 670

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
675 680 685

<210> 122
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 122
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0157]

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 Gly Ser Gly 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

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 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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

[0158] Val Ser Asn Lys Ala Leu Gly 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 Asp Glu Leu 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> 123
<211> 455
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 123

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 Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

[0159] Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

```
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
    290                 295                 300

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305                 310                 315                 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
                325                 330                 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
            340                 345                 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
        355                 360                 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
    370                 375                 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385                 390                 395                 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
                405                 410                 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
            420                 425                 430
```

[0160]

```
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
        435                 440                 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    450                 455
```

<210> 124
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 124

```
Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
            20                  25                  30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
        35                  40                  45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65                  70                  75                  80
```

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser 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 Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr 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

[0161]

<210> 125
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 125
Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Glu Lys Pro Gly Gln Ala Phe Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Ala
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 126

<211> 1425
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 126
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctaccggtgt gcattccgag 60

gtgcagctgc tggaatctgg cggcggactg gtgcagcctg gcggatctct gagactgagc 120

tgtgccgcca gcggcttcac cttcagcacc tacgccatga actgggtgcg ccaggccct 180

ggcaaaggcc tggaatgggt gtcccggatc agaagcaagt acaacaacta cgccacctac 240

tacgccgaca gcgtgaaggg ccggttcacc atcagccggg acgacagcaa gaacaccctg 300

tacctgcaga tgaacagcct gcgggccgag gacaccgccg tgtactattg tgtgcggcac 360

ggcaacttcg gcaacagcta tgtgtcttgg tttgcctact ggggccaggg caccctcgtg 420

accgtgtcat ctgctagcac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 480

agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 540

gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 600

ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 660

ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720

aaagttgagc ccaaatcttg tgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa 780

ctcctggggg gaccgtcagt cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc 840

[0162]

tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc 900

aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag 960

gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg 1020

ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag 1080

aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca 1140

tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat 1200

cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc 1260

acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtggac 1320

aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac 1380

aaccactaca cgcagaagag cctctccctg tctccgggta aatga 1425

<210> 127
<211> 705
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 127
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctaccggtgt gcattctcag 60

gccgtcgtga cccaggaacc cagcctgaca gtgtctcctg gcggcaccgt gaccctgaca 120

tgtggcagtt ctacaggcgc cgtgaccacc agcaactacg ccaactgggt gcaggaaaag 180

cccggccagg ccttcagagg actgatcggc ggcaccaaca agagagcccc tggcaccct 240

gccagattca gcggatctct gctgggagga aaggccgccc tgacactgtc tggcgcccag 300

ccagaagatg aggccgagta ctactgcgcc ctgtggtaca gcaacctgtg ggtgttcggc 360

ggaggcacca agctgacagt cctaggtcaa cccaaggctg cccccagcgt gaccctgttc 420

ccccccagca gcgaggaact gcaggccaac aaggccaccc tggtctgcct gatcagcgac 480

ttctacccag gcgccgtgac cgtggcctgg aaggccgaca gcagccccgt gaaggccggc 540

gtggagacca ccacccccag caagcagagc aacaacaagt acgccgccag cagctacctg 600

agcctgaccc ccgagcagtg gaagagccac aggtcctaca gctgccaggt gacccacgag 660

ggcagcaccg tggagaaaac cgtggccccc accgagtgca gctga 705

<210> 128
<211> 432
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 128
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctaccggtgt gcattccgag 60

gtgcagctgc tggaatctgg cggcggactg gtgcagcctg gcggatctct gagactgagc 120

tgtgccgcca gcggcttcac cttcagcacc tacgccatga actgggtgcg ccaggccct 180

ggcaaaggcc tggaatgggt gtcccggatc agaagcaagt acaacaacta cgccacctac 240

[0163]

tacgccgaca gcgtgaaggg ccggttcacc atcagccggg acgacagcaa gaacaccctg 300

tacctgcaga tgaacagcct gcgggccgag gacaccgccg tgtactattg tgtgcggcac 360

ggcaacttcg gcaacagcta tgtgtcttgg tttgcctact ggggccaggg caccctcgtg 420

accgtgtcat ct 432

<210> 129
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 129
acctacgcca tgaac 15

<210> 130
<211> 57
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 130
cggatcagaa gcaagtacaa caactacgcc acctactacg ccgacagcgt gaagggc 57

<210> 131

<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的寡核苷酸"

<400> 131
cacggcaact tcggcaacag ctatgtgtct tggtttgcct ac 42

<210> 132
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的多核苷酸"

<400> 132
atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctaccggtgt gcattctcag 60

gccgtcgtga cccaggaacc cagcctgaca gtgtctcctg gcggcaccgt gaccctgaca 120

tgtggcagtt ctacaggcgc cgtgaccacc agcaactacg ccaactgggt gcaggaaaag 180

cccggccagg ccttcagagg actgatcggc ggcaccaaca agagagcccc tggcaccctt 240

gccagattca gcggatctct gctgggagga aaggccgccc tgacactgtc tggcgcccag 300

ccagaagatg aggccgagta ctactgcgcc ctgtggtaca gcaacctgtg ggtgttcggc 360

ggaggcacca agctgacagt ccta 384

[0164]

<210> 133
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的寡核苷酸"

<400> 133
ggcagttcta caggcgccgt gaccaccagc aactacgcca ac 42

<210> 134
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的寡核苷酸"

<400> 134
ggcaccaaca agagagcccc t 21

<210> 135
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的寡核苷酸"

<400> 135
gccctgtggt acagcaacct gtgggtg 27

<210> 136
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 136
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

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

[0165]

Ala Lys Pro Phe Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 137

<400> 137
000

<210> 138

<400> 138
000

<210> 139

<400> 139
000

<210> 140

<400> 140
000

<210> 141

<400> 141
000

<210> 142

<400> 142
000

<210> 143

<400> 143
000

<210> 144

<400> 144
000

<210> 145

<400> 145
000

<210> 146

<400> 146
000

<210> 147

<400> 147
000

[0166]

<210> 148

<400> 148
000

<210> 149

<400> 149
000

<210> 150

<400> 150
000

<210> 151
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 151
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcaactac 300

tacgctggtg ttactccgtt cgactattgg ggtcaaggca ccctcgtaac ggtttcttct 360

<210> 152
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 152
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcaactac 300

tacatcggtg ttgttacttt cgactattgg ggtcaaggca ccctcgtaac ggtttcttct 360

<210> 153
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

[0167] <400> 153
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcaactac 300

tacactggtg gttcttctgc tttcgactat tggggtcaag gcaccctcgt aacggtttct 360

tct 363

<210> 154
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<220>
<221> modified_base
<222> (47)..(47)
<223> a, c, t, g,未知的或其他的

<400> 154
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgnttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcggtgaa 300

tggcgtcgtt acacttcttt cgactattgg ggtcaaggca ccctcgtaac ggtttcttct 360

<210> 155
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 155
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcggtggt 300

tggatccgtt gggaacattt cgactattgg ggtcaaggca ccctcgtaac ggtttcttct 360

<210> 156
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0168] <221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 156
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcaactac 300

tacctgttct ctacttcttt cgactattgg ggtcaaggca ccctcgtaac ggtttcttct 360

<210> 157
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 157
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgag gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcaactac 300

tacatcggta tcgttccgtt cgactattgg ggtcaaggca ccctcgtaac ggtttcttct 360

<210> 158
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 158
gaggtgcaat tggttgaatc tggtggtggt ctggtaaaac cgggcggttc cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cttccggatt caccttctcc aacgcgtgga tgagctgggt tcgccaggcc 120

ccgggcaaag gcctcgagtg ggttggtcgt atcaagtcta aaactgacgg tggcaccacg 180

gattacgcgg ctccagttaa aggtcgtttt accatttccc gcgacgatag caaaaacact 240

ctgtatctgc agatgaactc tctgaaaact gaagacaccg cagtctacta ctgtactacc 300

ccgtgggaat ggtcttggta cgattattgg ggccagggca cgctggttac ggtgtcttcc 360

<210> 159
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

[0169]

<220>
<221> modified_base
<222> (53)..(53)
<223> a, c, t, g,未知的或其他的

<400> 159
gaggtgcaat tggttgaatc tggtggtggt ctggtaaaac cgggcggttc ccngcgtctg 60

agctgcgcgg cttccggatt caccttctcc aacgcgtgga tgagctgggt tcgccaggcc 120

ccgggcaaag gcctcgagtg ggttggtcgt atcaagtcta aaactgacgg tggcaccacg 180

gattacgcgg ctccagttaa aggtcgtttt accatttccc gcgacgatag caaaaacact 240

ctgtatctgc agatgaactc tctgaaaacc gaagacaccg cagtctacta ctgtactacc 300

ccgtgggaat ggtcttactt cgattattgg ggccagggca cgctggttac ggtgtcttcc 360

<210> 160
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 160
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcaactac 300

tacgttggtg tttctccgtt cgactattgg ggtcaaggca ccctcgtaac ggtttcttct 360

<210> 161
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<220>
<221> modified_base
<222> (47)..(47)
<223> a, c, t, g,未知的或其他的

<220>
<221> modified_base
<222> (177)..(177)
<223> a, c, t, g,未知的或其他的

<400> 161
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgnttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcntac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcaacttc 300

[0170] actgttctgc gtgttccgtt cgactattgg ggtcaaggca ccctcgtaac ggtttcttct 360

<210> 162
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 162
gaggtgcaat tggttgaatc tggtggtggt ctggtaaaac cgggcggttc cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cttccggatt caccttctcc aacgcgtgga tgagctgggt tcgccaggcc 120

ccgggcaaag gcctcgagtg ggttggtcgt atcaagtcta aaactgacgg tggcaccacg 180

gattacgcgg ctccagttaa aggtcgtttt accatttccc gcgacgatag caaaaacact 240

ctgtatctgc agatgaactc tctgaaaact gaagacaccg cagtctacta ctgtactacc 300

ccgtgggaat gggcttggtt cgattattgg ggccagggca cgctggttac ggtgtcttcc 360

<210> 163
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 163

gaggtgcaat tggttgaatc tggtggtggt ctggtaaaac cgggcggttc cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cttccggatt caccttctcc aacgcgtgga tgagctgggt tcgccaggcc 120

ccgggcaaag gcctcgagtg ggttggtcgt atcaagtcta aaactgacgg tggcaccacg 180

gattacgcgg ctccagttaa aggtcgtttt accatttccc gcgacgatag caaaaacact 240

ctgtatctgc agatgaactc tctgaaaacc gaagacaccg cagtctacta ctgtactacc 300

ccttgggaat gggcttactt cgattattgg ggccagggca cgctggttac ggtgtcttcc 360

<210> 164
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 164
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcactggt 300

tggtctcgtt ggggttacat ggactattgg ggccaaggca ccctcgtaac ggtttcttct 360

[0171]

<210> 165
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 165
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcggtgaa 300

tggatccgtt actaccattt cgactattgg ggtcaaggca ccctcgtaac ggtttcttct 360

<210> 166
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 166
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcgttggt 300

tggtaccgtt ggggttacat ggactattgg ggtcaaggca ccctcgtaac ggtttcttct 360

<210> 167
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 167
caggtgcaat tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cctccggagg cacattcagc agctacgcta taagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggctcgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag ggtaaccatt actgcagaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac accgccgtgt attactgtgc gagagctgtt 300

ttctaccgtg cttggtactc tttcgactac tggggccaag ggaccaccgt gaccgtctcc 360

tca 363

[0172]

<210> 168
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 168
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gtgccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcctccagtt tggaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagcg gcagtggatc cgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cttgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataccagcc caccaccaac gtttggccag 300

ggcaccaaag tcgagatcaa g 321

<210> 169
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 169
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccatgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgctctttc 300

ttcactggtt tccatctgga ctattggggt caaggcaccc tcgtaacggt ttcttct 357

<210> 170
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 170
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatacca acgaacatta ttatacgttc 300

ggccagggga ccaaagtgga aatcaaa 327

<210> 171
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0173] <221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 171
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggccc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcggtgac 300

ttcgcttggc tggactattg gggtcaaggc accctcgtaa cggtttcttc t 351

<210> 172
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 172
gatattgtta tgactcaatc tccactgtct ctgccggtga ctccaggcga accggcgagc 60

atttcttgcc gttccagcca gtctctgctg cactccaacg gctacaacta tctcgattgg 120

tacctgcaaa aaccgggtca gagccctcag ctgctgatct acctgggctc taaccgcgct 180

tccggtgtac cggaccgttt cagcggctct ggatccggca ccgatttcac gttgaaaatc 240

agccgtgttg aagcagaaga cgtgggcgtt tattactgta tgcaggcaag cattatgaac 300

cggacttttg gtcaaggcac caaggtcgaa attaaa 336

<210> 173
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 173
gatattgtta tgactcaatc tccactgtct ctgccggtga ctccaggcga accggcgagc 60

atttcttgcc gttccagcca gtctctgctg cactccaacg gctacaacta tctcgattgg 120

tacctgcaaa aaccgggtca gagccctcag ctgctgatct acctgggctc taaccgcgct 180

tccggtgtac cggaccgttt cagcggctct ggatccggca ccgatttcac gttgaaaatc 240

agccgtgttg aagcagaaga cgtgggcgtt tattactgta tgcaggcaag cattatgagc 300

cggacttttg gtcaaggcac caaggtcgaa attaaa 336

<210> 174
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

[0174]
<400> 174
gatattgtta tgactcaatc tccactgtct ctgccggtga ctccaggcga accggcgagc 60

atttcttgcc gttccagcca gtctctgctg cactccaacg gctacaacta tctcgattgg 120

tacctgcaaa aaccgggtca gagccctcag ctgctgatct acctgggctc taaccgcgct 180

tccggtgtac cggaccgttt cagcggctct ggatccggca ccgatttcac gttgaaaatc 240

agccgtgttg aagcagaaga cgtgggcgtt tattactgta tgcaggcaag cattatgcag 300

cggacttttg gtcaaggcac caaggtcgaa attaaa 336

<210> 175
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 175
gatattgtta tgactcaatc tccactgtct ctgccggtga ctccaggcga accggcgagc 60

atttcttgcc gttccagcca gtctctgctg cactccaacg gctacaacta tctcgattgg 120

tacctgcaaa aaccgggtca gagccctcag ctgctgatct acctgggctc taaccgcgct 180

tccggtgtac cggaccgttt cagcggctct ggatccggca ccgatttcac gttgaaaatc 240

agccgtgttg aagcagaaga cgtgggcgtt tattactgta tgcaggcaag cattatgaac 300

cgggcttttg gtcaaggcac caaggtcgaa attaaa 336

<210> 176

<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 176
gatattgtta tgactcaatc tccactgtct ctgccggtga ctccaggcga accggcgagc 60

atttcttgcc gttccagcca gtctctgctg cactccaacg gctacaacta tctcgattgg 120

tacctgcaaa aaccgggtca gagccctcag ctgctgatct acctgggctc taaccgcgct 180

tccggtgtac cggaccgttt cagcggctct ggatccggca ccgatttcac gttgaaaatc 240

agccgtgttg aagcagaaga cgtgggcgtt tattactgta tgcaggcaag cattatgaac 300

cggaattttg gtcaaggcac caaggtcgaa attaaa 336

<210> 177
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 177
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

[0175]

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgctcttac 300

atcgacatgg actattgggg tcaaggcacc ctcgtaacgg tttcttct 348

<210> 178
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 178
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caggataact ggagcccaac gttcggccag 300

gggaccaaag tggaaatcaa a 321

<210> 179
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 179
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgctcttac 300

gttgacatgg actattgggg tcaaggcacc ctcgtaacgg tttcttct 348

<210> 180
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 180
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctacc tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

[0176] cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caggatattt ggagcccaac gttcggccag 300

gggaccaaag tggaaatcaa a 321

<210> 181
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 181
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagactct 300

tcttacgttg aatggtacgc tttcgactac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcg 360

agt 363

<210> 182
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 182
gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gactccactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagccaacca gcagcccaat tacgttcggc 300

caggggacca aagtggaaat caaa 324

<210> 183
<211> 684
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 183
gaggtgcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc acctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtcccgg atcagaagca agtacaacaa ctacgccacc 180

tactacgccg acagcgtgaa gggccggttc accatcagcc gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgcgggcc gaggacaccg ccgtgtacta ttgtgtgcgg 300

[0177]

cacggcaact tcggcaacag ctatgtgtct tggtttgcct actggggcca gggcaccctc 360

gtgaccgtgt caagcgctag taccaagggc cccagcgtgt tccccctggc acccagcagc 420

aagagcacat ctggcggaac agccgctctg ggctgtctgg tgaaagacta cttccccgag 480

cccgtgaccg tgtcttggaa ctctggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac ctttccagcc 540

gtgctgcaga gcagcggcct gtactccctg tcctccgtgg tcaccgtgcc ctctagctcc 600

ctgggaacac agacatatat ctgtaatgtc aatcacaagc cttccaacac caaagtcgat 660

aagaaagtcg agcccaagag ctgc 684

<210> 184
<211> 696
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 184
gaggtgcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc acctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtcccgg atcagaagca agtacaacaa ctacgccacc 180

tactacgccg acagcgtgaa gggccggttc accatcagcc gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgcgggcc gaggacaccg ccgtgtacta ttgtgtgcgg 300

cacggcaact tcggcaacag ctatgtgtct tggtttgcct actggggcca gggcaccctc 360

gtgaccgtgt caagcgctag tgtggccgct ccctccgtgt ttatctttcc cccatccgat 420

gaacagctga aaagcggcac cgcctccgtc gtgtgtctgc tgaacaattt ttaccctagg 480

gaagctaaag tgcagtggaa agtggataac gcactgcagt ccggcaactc ccaggaatct 540

gtgacagaac aggactccaa ggacagcacc tactccctgt cctccaccct gacactgtct 600

aaggctgatt atgagaaaca caaagtctac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc 660

tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtgt 696

<210> 185
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
引物"

<400> 185
gcaggcaagc attatgcagc ggacttttgg tcaagg 36

<210> 186
<211> 35
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
引物"

[0178] <400> 186
caggcaagca ttatgagccg gacttttggt caagg 35

<210> 187
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
引物"

<400> 187
cattatgaac cgggcttttg gtcaaggcac caaggtc 37

<210> 188
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
引物"

<400> 188
cattatgaac cggaattttg gtcaaggcac caaggtc 37

<210> 189
<211> 2067
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 189

[0179]

gaggtgcaat tggttgaatc tggtggtggt ctggtaaaac cgggcggttc cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cttccggatt caccttctcc aacgcgtgga tgagctgggt tcgccaggcc 120
ccgggcaaag gcctcgagtg ggttggtcgt atcaagtcta aaactgacgg tggcaccacg 180
gattacgcgg ctccagttaa aggtcgtttt accatttccc gcgacgatag caaaaacact 240
ctgtatctgc agatgaactc tctgaaaact gaagacaccg cagtctacta ctgtactacc 300
ccgtgggaat ggtcttggta cgattattgg ggccagggca cgctggttac ggtgtcttcc 360
gctagcacaa agggccctag cgtgttccct ctggccccca gcagcaagag cacaagcggc 420
ggaacagccg ccctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcccgt gacagtgtct 480
tggaacagcg gagccctgac aagcggcgtg cacactttcc ctgccgtgct gcagagcagc 540
ggcctgtact ccctgagcag cgtggtcacc gtgcctagca gcagcctggg cacccagacc 600
tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaaag tggacaagaa ggtggagccc 660
aagagctgtg atggcggagg agggtccgga ggcggaggat ccgaggtgca gctgctggaa 720
tctggcggcg gactggtgca gcctggcgga tctctgagac tgagctgtgc cgccagcggc 780
ttcaccttca gcacctacgc catgaactgg gtgcgccagg cccctggcaa aggcctggaa 840
tgggtgtccc ggatcagaag caagtacaac aactacgcca cctactacgc cgacagcgtg 900
aagggccggt tcaccatcag ccgggacgac agcaagaaca ccctgtacct gcagatgaac 960
agcctgcggg ccgaggacac cgccgtgtac tattgtgtgc ggcacggcaa cttcggcaac 1020
agctatgtgt cttggtttgc ctactggggc cagggcaccc tcgtgaccgt gtcaagcgct 1080
agtaccaagg gccccagcgt gttccccctg gcacccagca gcaagagcac atctggcgga 1140
acagccgctc tgggctgtct ggtgaaagac tacttccccg agcccgtgac cgtgtcttgg 1200
aactctggcg ccctgaccag cggcgtgcac acctttccag ccgtgctgca gagcagcggc 1260
ctgtactccc tgtcctccgt ggtcaccgtg ccctctagct ccctgggaac acagacatat 1320
atctgtaatg tcaatcacaa gccttccaac accaaagtcg ataagaaagt cgagcccaag 1380
agctgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaagctgc agggggaccg 1440
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 1500
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1560
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1620
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1680
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ggcgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1740
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatgccg ggatgagctg 1800
accaagaacc aggtcagcct gtggtgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1860
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1920
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1980
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 2040
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 2067

<210> 190

<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 190
gaggtgcaat tggttgaatc tggtggtggt ctggtaaaac cgggcggttc cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cttccggatt caccttctcc aacgcgtgga tgagctgggt tcgccaggcc 120

ccgggcaaag gcctcgagtg ggttggtcgt atcaagtcta aaactgacgg tggcaccacg 180

gattacgcgg ctccagttaa aggtcgtttt accatttccc gcgacgatag caaaaacact 240

ctgtatctgc agatgaactc tctgaaaact gaagacaccg cagtctacta ctgtactacc 300

ccgtgggaat ggtcttggta cgattattgg ggccagggca cgctggttac ggtgtcttcc 360

gctagcacca agggcccctc cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggcacagccg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaacagcg gagccctgac ctccggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagttct 540

ggcctgtata gcctgagcag cgtggtcacc gtgccttcta gcagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc 660

aagagctgcg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc tgcaggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

[0180]

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcggcgccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtcag cctctcgtgc gcagtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctcgtg agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccgcttcacg 1320

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 191
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 191
caggccgtcg tgacccagga acccagcctg acagtgtctc ctggcggcac cgtgaccctg 60

acatgtggca gttctacagg cgccgtgacc accagcaact acgccaactg ggtgcaggaa 120

aagcccggcc aggccttcag aggactgatc ggcggcacca acaagagagc ccctggcacc 180

cctgccagat tcagcggatc tctgctggga ggaaaggccg ccctgacact gtctggcgcc 240

cagccagaag atgaggccga gtactactgc gccctgtggt acagcaacct gtgggtgttc 300

ggcggaggca ccaagctgac agtcctaggt caacccaagg ctgcccccag cgtgaccctg 360

ttcccccca gcagcgagga actgcaggcc aacaaggcca ccctggtctg cctgatcagc 420

gacttctacc caggcgccgt gaccgtggcc tggaaggccg acagcagccc cgtgaaggcc 480

ggcgtggaga ccaccacccc cagcaagcag agcaacaaca agtacgccgc cagcagctac 540

ctgagcctga cccccgagca gtggaagagc cacaggtcct acagctgcca ggtgacccac 600

gagggcagca ccgtggagaa aaccgtggcc cccaccgagt gcagc 645

<210> 192
<211> 2067
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 192
gaggtgcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc acctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtcccgg atcagaagca agtacaacaa ctacgccacc 180

tactacgccg acagcgtgaa gggccggttc accatcagcc gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgcgggcc gaggacaccg ccgtgtacta ttgtgtgcgg 300

cacggcaact tcggcaacag ctatgtgtct tggtttgcct actggggcca gggcaccctc 360

[0181]

gtgaccgtgt catctgctag cacaaagggc cctagcgtgt tccctctggc ccccagcagc 420

aagagcacaa gcggcggaac agccgccctg ggctgcctcg tgaaggacta cttccccgag 480

cccgtgacag tgtcttggaa cagcggagcc ctgacaagcg gcgtgcacac cttccctgcc 540

gtgctgcaga gcagcggcct gtactccctg agcagcgtgg tcaccgtgcc tagcagcagc 600

ctgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aaccacaagc ccagcaacac caaagtggac 660

aagaaggtgg agcccaagag ctgtgatggc ggaggagggt ccggaggcgg aggatccgag 720

gtgcaattgg ttgaatctgg tggtggtctg gtaaaaccgg gcggttccct gcgtctgagc 780

tgcgcggctt ccggattcac cttctccaac gcgtggatga gctgggttcg ccaggccccg 840

ggcaaaggcc tcgagtgggt tggtcgtatc aagtctaaaa ctgacggtgg caccacggat 900

tacgcggctc cagttaaagg tcgttttacc atttcccgcg acgatagcaa aaacactctg 960

tatctgcaga tgaactctct gaaaactgaa gacaccgcag tctactactg tactaccccg 1020

tgggaatggt cttggtacga ttattggggc cagggcacgc tggttacggt gtctagcgct 1080

agtaccaagg gccccagcgt gttccccctg gcacccagca gcaagagcac atctggcgga 1140

acagccgctc tgggctgtct ggtgaaagac tacttccccg agcccgtgac cgtgtcttgg 1200

aactctggcg ccctgaccag cggcgtgcac acctttccag ccgtgctgca gagcagcggc 1260

ctgtactccc tgtcctccgt ggtcaccgtg ccctctagct ccctgggaac acagacatat 1320

atctgtaatg tcaatcacaa gccttccaac accaaagtcg ataagaaagt cgagcccaag 1380

agctgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaagctgc aggggggaccg 1440

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 1500

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1560

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1620

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1680

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ggcgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1740

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatgccg ggatgagctg 1800

accaagaacc aggtcagcct gtggtgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1860

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1920

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1980

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 2040

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 2067

<210> 193
<211> 1365
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 193
gaggtgcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc acctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtcccgg atcagaagca agtacaacaa ctacgccacc 180

[0182]

tactacgccg acagcgtgaa gggccggttc accatcagcc gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgcgggcc gaggacaccg ccgtgtacta ttgtgtgcgg 300

cacggcaact tcggcaacag ctatgtgtct tggtttgcct actggggcca gggcaccctc 360

gtgaccgtgt catctgctag caccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420

aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480

ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540

gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagaaagttg agcccaaatc ttgtgacaaa actcacacat gcccaccgtg cccagcacct 720

gaagctgcag ggggaccgtc agtcttcctc ttccccccaa aacccaagga caccctcatg 780

atctcccgga ccctgaggt cacatgcgtg gtggtggacg tgagccacga agaccctgag 840

gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg 900

gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac 960

tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag gtctccaaca aagccctcgg cgcccccatc 1020

gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc 1080

ccatgccggg atgagctgac caagaaccag gtcagcctgt ggtgcctggt caaaggcttc 1140

tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag agcaatgggc agccggagaa caactacaag 1200

accacgcctc ccgtgctgga ctccgacggc tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg 1260

gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg 1320

cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc ctgtctccgg gtaaa 1365

<210> 194
<211> 681
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 194
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 60

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 180

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 240

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 360

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag 420

aaccaggtca gcctctcgtg cgcagtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 480

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 540

gacggctcct tcttcctcgt gagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 600

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accgcttcac gcagaagagc 660

ctctccctgt ctccgggtaa a 681

[0183]

<210> 195
<211> 2070
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 195
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggccc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcggtgac 300

ttcgcttggc tggactattg gggtcaaggc accctcgtaa cggtttcttc tgctagcaca 360

aagggcccca gcgtgttccc tctggccccc agcagcaaga gcacatctgg cggaacagcc 420

gccctgggct gcctcgtgaa ggactacttt cccgagcctg tgaccgtgtc ctggaactct 480

ggcgccctga caagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

tctctgagca gcgtggtcac cgtgcctagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaaa gtggacaaga aggtggagcc caagagctgt 660

gatggcggag gagggtccgg aggcggagga tccgaggtgc agctgctgga atctggcggc 720

ggactggtgc agcctggcgg atctctgaga ctgagctgtg ccgccagcgg cttcaccttc 780

agcacctacg ccatgaactg ggtgcgccag gcccctggca aaggcctgga atgggtgtcc 840

cggatcagaa gcaagtacaa caactacgcc acctactacg ccgacagcgt gaagggccgg 900

ttcaccatca gccgggacga cagcaagaac accctgtacc tgcagatgaa cagcctgcgg 960

gccgaggaca ccgccgtgta ctattgtgtg cggcacggca acttcggcaa cagctatgtg 1020

tcttggtttg cctactgggg ccagggcacc ctcgtgaccg tgtcaagcgc tagtgtggcc 1080

gctccctccg tgtttatctt tcccccatcc gatgaacagc tgaaaagcgg caccgcctcc 1140

gtcgtgtgtc tgctgaacaa tttttaccct agggaagcta aagtgcagtg gaaagtggat 1200

aacgcactgc agtccggcaa ctcccaggaa tctgtgacag aacaggactc caaggacagc 1260

acctactccc tgtcctccac cctgacactg tctaaggctg attatgagaa acacaaagtc 1320

tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg 1380

ggagagtgtg acaagaccca cacctgtccc ccttgtcctg cccctgaagc tgctggcggc 1440

ccttctgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggaccccc 1500

gaagtgacct gcgtggtggt ggatgtgtcc cacgaggacc ctgaagtgaa gttcaattgg 1560

tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 1620

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1680

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcggcgccc ccatcgagaa aaccatctcc 1740

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatg ccgggatgag 1800

ctgaccaaga accaggtcag cctgtggtgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1860

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1920

[0184]

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1980

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 2040

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 2070

<210> 196
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 196
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggccc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcggtgac 300

ttcgcttggc tggactattg gggtcaaggc accctcgtaa cggtttcttc tgctagcacc 360

aagggcccct ccgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcaccagcgg cggcacagcc 420

gctctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga cctccggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagttc tggcctgtat 540

agcctgagca gcgtggtcac cgtgccttct agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aggtggagcc caagagctgc 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ctgcaggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcggcgcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc ctgccccccat cccgggatga gctgaccaag 1080

aaccaggtca gcctctcgtg cgcagtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcgt gagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 197
<211> 657
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

[0185] <400> 197
gatattgtta tgactcaatc tccactgtct ctgccggtga ctccaggcga accggcgagc 60

atttcttgcc gttccagcca gtctctgctg cactccaacg gctacaacta tctcgattgg 120

tacctgcaaa aaccgggtca gagccctcag ctgctgatct acctgggctc taaccgcgct 180

tccggtgtac cggaccgttt cagcggctct ggatccggca ccgatttcac gttgaaaatc 240

agccgtgttg aagcagaaga cgtgggcgtt tattactgta tgcaggcaag cattatgaac 300

cggacttttg gtcaaggcac caaggtcgaa attaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 198
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 198
caggccgtcg tgacccagga acccagcctg acagtgtctc ctggcggcac cgtgaccctg 60

acatgtggca gttctacagg cgccgtgacc accagcaact acgccaactg ggtgcaggaa 120

aagcccggcc aggccttcag aggactgatc ggcggcacca acaagagagc ccctggcacc 180

cctgccagat tcagcggatc tctgctggga ggaaaggccg ccctgacact gtctggcgcc 240

cagccagaag atgaggccga gtactactgc gccctgtggt acagcaacct gtgggtgttc 300

ggcggaggca ccaagctgac agtgctgagc agcgcttcca ccaaaggccc ttccgtgttt 360

cctctggctc ctagctccaa gtccacctct ggaggcaccg ctgctctcgg atgcctcgtg 420

aaggattatt ttcctgagcc tgtgacagtg tcctggaata gcggagcact gacctctgga 480

gtgcatactt tccccgctgt gctgcagtcc tctggactgt acagcctgag cagcgtggtg 540

acagtgccca gcagcagcct gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gaaggtggaa cccaagtctt gt 642

<210> 199
<211> 1377
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 199

[0186]

gaggtgcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc acctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtcccgg atcagaagca agtacaacaa ctacgccacc 180

tactacgccg acagcgtgaa gggccggttc accatcagcc gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgcgggcc gaggacaccg ccgtgtacta ttgtgtgcgg 300

cacggcaact tcggcaacag ctatgtgtct tggtttgcct actggggcca gggcaccctc 360

gtgaccgtgt catctgctag cgtggccgct ccctccgtgt ttatctttcc cccatccgat 420

gaacagctga aaagcggcac cgcctccgtc gtgtgtctgc tgaacaattt ttaccctagg 480

gaagctaaag tgcagtggaa agtggataac gcactgcagt ccggcaactc ccaggaatct 540

gtgacagaac aggactccaa ggacagcacc tactccctgt cctccaccct gacactgtct 600

aaggctgatt atgagaaaca caaagtctac gcctgcgaag tcacccatca gggcctgagc 660

tcgcccgtca caaagagctt caacagggga gagtgtgaca agacccacac ctgtcccct 720

tgtcctgccc ctgaagctgc tggcggccct tctgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag 780

gacaccctga tgatcagccg gacccccgaa gtgacctgcg tggtggtgga tgtgtcccac 840

gaggaccctg aagtgaagtt caattggtac gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag 900

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 960

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 1020

ggcgccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1080

tacaccctgc ccccatgccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gtggtgcctg 1140

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1200

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1260

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1320

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1377

<210> 200
<211> 2067
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 200

[0187]

gaggtgcaat tggttgaatc tggtggtggt ctggtaaaac cgggcggttc cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cttccggatt caccttctcc aacgcgtgga tgagctgggt tcgccaggcc 120

ccgggcaaag gcctcgagtg ggttggtcgt atcaagtcta aaactgacgg tggcaccacg 180

gattacgcgg ctccagttaa aggtcgtttt accatttccc gcgacgatag caaaaacact 240

ctgtatctgc agatgaactc tctgaaaact gaagacaccg cagtctacta ctgtactacc 300

ccgtgggaat ggtcttggta cgattattgg ggccagggca cgctggttac ggtgtcttcc 360

gctagcacaa agggccctag cgtgttccct ctggccccca gcagcaagag cacaagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcccgt gacagtgtct 480

tggaacagcg gagccctgac aagcggcgtg cacactttcc ctgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtact ccctgagcag cgtggtcacc gtgcctagca gcagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaaag tggacaagaa ggtggagccc 660

aagagctgtg atggcggagg agggtccgga ggcggaggat ccgaggtgca gctgctggaa 720

tctggcggcg gactggtgca gcctggcgga tctctgagac tgagctgtgc cgccagcggc 780

ttcaccttca gcacctacgc catgaactgg gtgcgccagg cccctggcaa aggcctggaa 840

tgggtgtccc ggatcagaag caagtacaac aactacgcca cctactacgc cgacagcgtg 900

aagggccggt tcaccatcag ccgggacgac agcaagaaca ccctgtacct gcagatgaac 960

agcctgcggg ccgaggacac cgccgtgtac tattgtgtgc ggcacggcaa cttcggcgcc 1020

agctatgtgt cttggtttgc ctactggggc cagggcaccc tcgtgaccgt gtcaagcgct 1080

agtaccaagg gccccagcgt gttccccctg gcacccagca gcaagagcac atctggcgga 1140

acagccgctc tgggctgtct ggtgaaagac tacttccccg agcccgtgac cgtgtcttgg 1200

aactctggcg ccctgaccag cggcgtgcac acctttccag ccgtgctgca gagcagcggc 1260

ctgtactccc tgtcctccgt ggtcaccgtg ccctctagct ccctgggaac acagacatat 1320

atctgtaatg tcaatcacaa gccttccaac accaaagtcg ataagaaagt cgagcccaag 1380

agctgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaagctgc agggggaccg 1440

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 1500

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1560

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1620

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1680

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ggcgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1740

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatgccg ggatgagctg 1800

accaagaacc aggtcagcct gtggtgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1860

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1920

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1980

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 2040

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 2067

<210> 201
<211> 2067
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

[0188]

<400> 201
gaggtgcaat tggttgaatc tggtggtggt ctggtaaaac cgggcggttc cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cttccggatt caccttctcc aacgcgtgga tgagctgggt tcgccaggcc 120

ccgggcaaag gcctcgagtg ggttggtcgt atcaagtcta aaactgacgg tggcaccacg 180

gattacgcgg ctccagttaa aggtcgtttt accatttccc gcgacgatag caaaaacact 240

ctgtatctgc agatgaactc tctgaaaact gaagacaccg cagtctacta ctgtactacc 300

ccgtgggaat ggtcttggta cgattattgg ggccagggca cgctggttac ggtgtcttcc 360

gctagcacaa agggccctag cgtgttccct ctggccccca gcagcaagag cacaagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcccgt gacagtgtct 480

tggaacagcg gagccctgac aagcggcgtg cacactttcc ctgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtact ccctgagcag cgtggtcacc gtgcctagca gcagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaaag tggacaagaa ggtggagccc 660

aagagctgtg atggcggagg agggtccgga ggcggaggat ccgaggtgca gctgctggaa 720

tctggcggcg gactggtgca gcctggcgga tctctgagac tgagctgtgc cgccagcggc 780

ttcaccttca gcacctacgc catgaactgg gtgcgccagg cccctggcaa aggcctggaa 840

tgggtgtccc ggatcagaag caagtacaac aactacgcca cctactacgc cgacagcgtg 900

aagggccggt tcaccatcag ccgggacgac agcaagaaca ccctgtacct gcagatgaac 960

agcctgcggg ccgaggacac cgccgtgtac tattgtgtgc ggcacggcaa cttcggcaac 1020

gcctatgtgt cttggtttgc ctactggggc cagggcaccc tcgtgaccgt gtcaagcgct 1080

agtaccaagg gccccagcgt gttccccctg gcacccagca gcaagagcac atctggcgga 1140

acagccgctc tgggctgtct ggtgaaagac tacttccccg agcccgtgac cgtgtcttgg 1200

aactctggcg ccctgaccag cggcgtgcac acctttccag ccgtgctgca gagcagcggc 1260

ctgtactccc tgtcctccgt ggtcaccgtg ccctctagct ccctgggaac acagacatat 1320

atctgtaatg tcaatcacaa gccttccaac accaaagtcg ataagaaagt cgagcccaag 1380

agctgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaagctgc agggggaccg 1440

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 1500

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1560

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1620

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1680

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ggcgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1740

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatgccg ggatgagctg 1800

accaagaacc aggtcagcct gtggtgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1860

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1920

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1980

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 2040

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 2067

<210> 202
<211> 1323
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 202
caggccgtcg tgacccagga acccagcctg acagtgtctc ctggcggcac cgtgaccctg 60

acatgtggca gttctacagg cgccgtgacc accagcaact acgccaactg ggtgcaggaa 120

aagcccggcc aggccttcag aggactgatc ggcggcacca acaagagagc ccctggcacc 180

cctgccagat tcagcggatc tctgctggga ggaaaggccg ccctgacact gtctggcgcc 240

cagccagaag atgaggccga gtactactgc gccctgtggt acagcaacct gtgggtgttc 300

ggcggaggca ccaagctgac agtgctgagc agcgctagca ccaagggccc atcggtcttc 360

[0189] ccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga agctgcaggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcggcg cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaa 1323

<210> 203
<211> 681
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 203
gaggtgcaat tggttgaatc tggtggtggt ctggtaaaac cgggcggttc cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cttccggatt caccttctcc aacgcgtgga tgagctgggt tcgccaggcc 120

ccgggcaaag gcctcgagtg ggttggtcgt atcaagtcta aaactgacgg tggcaccacg 180

gattacgcgg ctccagttaa aggtcgtttt accatttccc gcgacgatag caaaaacact 240

ctgtatctgc agatgaactc tctgaaaact gaagacaccg cagtctacta ctgtactacc 300

ccgtgggaat ggtcttggta cgattattgg ggccagggca cgctggttac ggtgtcttcc 360

gctagcgtgg ccgctccctc cgtgttcatc ttcccacctt ccgacgagca gctgaagtcc 420

ggcaccgctt ctgtcgtgtg cctgctgaac aacttctacc cccgcgaggc caaggtgcag 480

tggaaggtgg acaacgccct gcagtccggc aacagccagg aatccgtgac cgagcaggac 540

tccaaggaca gcacctactc cctgtcctcc accctgaccc tgtccaaggc cgactacgag 600

aagcacaagg tgtacgcctg cgaagtgacc caccagggcc tgtctagccc cgtgaccaag 660

tctttcaacc ggggcgagtg c 681

<210> 204
<211> 693
<212> DNA
<213> 人工序列

[0190]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 204
gaagtgcagc tgctggaatc cggcggagga ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

tcttgtgccg cctccggctt caccttctcc acctacgcca tgaactgggt gcgacaggct 120

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtcccgg atcagatcca agtacaacaa ctacgccacc 180

tactacgccg actccgtgaa gggccggttc accatctctc gggacgactc caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaactc cctgcgggcc gaggacaccg ccgtgtacta ttgtgtgcgg 300

cacggcaact tcggcaactc ctatgtgtct tggtttgcct actggggcca gggcaccctc 360

gtgaccgtgt catctgctag ccccaaggct gcccccagcg tgaccctgtt tcccccccagc 420

agcgaggaac tgcaggccaa caaggccacc ctggtctgcc tgatcagcga cttctaccca 480

ggcgccgtga ccgtggcctg gaaggccgac agcagccccg tgaaggccgg cgtggagacc 540

accacccccca gcaagcagag caacaacaag tacgccgcca gcagctacct gagcctgacc 600

cccgagcagt ggaagagcca caggtcctac agctgccagg tgacccacga gggcagcacc 660

gtggagaaaa ccgtggcccc caccgagtgc agc 693

<210> 205
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 205
cagaccgtcg tgacccagga acccagcctg acagtgtctc ctggcggcac cgtgaccctg 60

acatgtggca gttctacagg cgccgtgacc accagcaact acgccaactg ggtgcagcag 120

aagccaggcc aggctcccag aggactgatc ggcggcacca acgccagagc ccctggcacc 180

cctgccagat tcagcggatc tctgctggga ggaaaggccg ccctgacact gtctggcgtg 240

cagcctgaag atgaggccga gtactactgc gccctgtggt acagcaacct gtgggtgttc 300

ggcggaggca ccaagctgac agtccta 327

<210> 206
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 206
cagaccgtcg tgacccagga acccagcctg acagtgtctc ctggcggcac cgtgaccctg 60

acatgtggca gttctacagg cgccgtgacc accagcaact acgccaactg ggtgcagcag 120

aagccaggcc aggctcccag aggactgatc ggcggcacca acaagagagc ccctggcacc 180

cctgccagat tcagcggatc tctgctggga ggaaaggccg ccctgacact gtctggcgtg 240

cagcctgaag atgaggccga gtactactgc gccctgtggt acgccaacct gtgggtgttc 300

ggcggaggca ccaagctgac agtccta 327

[0191]

<210> 207
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 207
gaggtgcaat tggtggaaag cggaggcggc ctcgtgaagc ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc aacgcctgga tgcactgggt gcgccaggcc 120

cctggaaaag gactcgagtg ggtgggacgg atcaagagca agaccgatgg cggcaccacc 180

gactatgccg cccctgtgaa gggccggttc accatcagca gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcaccacc 300

ccctgggagt ggtcttggta cgactattgg ggccagggca ccctcgtgac cgtgtcctct 360

gctagc 366

<210> 208
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 208

gaggtgcaat tggtggaaag cggaggcggc ctcgtgaagc ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc aacgcctgga tgagctgggt gcgccaggcc 120

cctggaaaag gactcgagtg ggtgtcccgg atcaagagca agaccgatgg cggcaccacc 180

gactatgccg cccctgtgaa gggccggttc accatcagca gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcaccacc 300

ccctgggagt ggtcttggta cgactattgg ggccagggca ccctcgtgac cgtgtcctct 360

gctagc 366

<210> 209
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 209
gaggtgcaat tggtggaaag cggaggcggc ctcgtgaagc ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc aacgcctgga tgagctgggt gcgccaggcc 120

cctggaaaag gactcgagtg ggtgggatct atcaagagca agaccgacgg cggcaccacc 180

gactatgccg cccctgtgaa gggccggttc accatcagca gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcaccacc 300

ccctgggagt ggtcttggta cgactattgg ggccagggca ccctcgtgac cgtgtcctct 360

[0192]

gctagc 366

<210> 210
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 210
gaggtgcaat tggtggaaag cggaggcggc ctcgtgaagc ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc aacgcctgga tgagctgggt gcgccaggcc 120

cctggaaaag gactcgagtg ggtgggacgg atcaagagca agaccgatgg cggcaccacc 180

gactatgccg cccctgtgaa gggccggttc accatcagca gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcaccacc 300

ccctacgagt ggtcttggta cgactactgg ggccagggca ccctcgtgac cgtgtcatct 360

gctagc 366

<210> 211
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 211
gaggtgcaat tggtggaaag cggaggcggc ctcgtgaagc ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc aacgcctgga tgagctgggt gcgccaggcc 120

cctggaaaag gactcgagtg ggtgggacgg atcaagagca agaccgatgg cggcaccacc 180

gactatgccg cccctgtgaa gggccggttc accatcagca gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgaaaacc gaggacaccg ccgtgtacta ctgcaccacc 300

ccctgggagt actcttggta cgactactgg ggccagggca ccctcgtgac cgtgtcatct 360

gctagc 366

<210> 212
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 212
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcaactac 300

[0193] actatcgttg tttctccgtt cgactattgg ggtcaaggca ccctcgtaac ggtttcttct 360

gctagc 366

<210> 213
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 213
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcaactac 300

ttcatcggtt ctgttgctat ggactattgg ggtcaaggca ccctcgtaac ggtttcttct 360

gctagc 366

<210> 214
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 214
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcggtctg 300

acttactcta tggactattg gggtcaaggc accctcgtaa cggtttcttc tgctagc 357

<210> 215
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 215
gatattgtta tgactcaatc tccactgtct ctgccggtga ctccaggcga accggcgagc 60

atttcttgcc gttccagcca gtctctgctg cactccaacg gctacaacta tctcgattgg 120

tacctgcaaa aaccgggtca gagccctcag ctgctgatct acctgggctc taaccgcgct 180

tccggtgtac cggaccgttt cagcggctct ggatccggca ccgatttcac gttgaaaatc 240

agccgtgttg aagcagaaga cgtgggcgtt tattactgta tgcaggcact gcagattcca 300

[0194] aacacttttg gtcaaggcac caaggtcgaa attaaacgta cg 342

<210> 216
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 216
gaggtgcaat tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agttatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaatacgct 300

tacgctctgg actactgggg ccaaggaacc ctggtcaccg tctcgagtgc tagc 354

<210> 217
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 217

gaaatcgtgt taacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcttgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggagcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg atccgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagcatggca gcagcagcac gttcggccag 300

gggaccaaag tggaaatcaa acgtacg 327

<210> 218
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 218
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcggtgac 300

ttctctgctg gtcgtctgat ggactattgg ggtcaaggca ccctcgtaac ggtttcttct 360

gctagc 366

[0195]

<210> 219
<211> 345
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 219
gatattgtta tgactcaatc tccactgtct ctgccggtga ctccaggcga accggcgagc 60

atttcttgcc gttccagcca gtctctgctg cactccaacg gctacaacta tctcgattgg 120

tacctgcaaa aaccgggtca gagccctcag ctgctgatct acctgggctc taaccgcgct 180

tccggtgtac cggaccgttt cagcggctct ggatccggca ccgatttcac gttgaaaatc 240

agccgtgttg aagcagaaga cgtgggcgtt tattactgta tgcaggcact gcagacccca 300

ccaattacct ttggtcaagg caccaaggtc gaaattaaac gtacg 345

<210> 220
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 220
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcggtgac 300

tacaacgctt tcgactattg gggtcacggc accctcgtaa cggtttcttc tgctagc 357

<210> 221
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 221
gatattgtta tgactcaatc tccactgtct ctgccggtga ctccaggcga accggcgagc 60

atttcttgcc gttccagcca gtctctgctg cactccaacg gctacaacta tctcgattgg 120

tacctgcaaa aaccgggtca gagccctcag ctgctgatct acctgggctc taaccgcgct 180

tccggtgtac cggaccgttt cagcggctct ggatccggca ccgatttcac gttgaaaatc 240

agccgtgttg aagcagaaga cgtgggcgtt tattactgta tgcaggcatg gcatagccca 300

acttttggtc aaggcaccaa ggtcgaaatt aaacgtacg 339

[0196]

<210> 222
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 222
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcggtgct 300

acttacacta tggactattg gggtcaaggc accctcgtaa cggtttcttc tgctagc 357

<210> 223
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 223
gatattgtta tgactcaatc tccactgtct ctgccggtga ctccaggcga accggcgagc 60

atttcttgcc gttccagcca gtctctgctg cactccaacg gctacaacta tctcgattgg 120

tacctgcaaa aaccgggtca gagccctcag ctgctgatct acctgggctc taaccgcgct 180

tccggtgtac cggaccgttt cagcggctct ggatccggca ccgatttcac gttgaaaatc 240

agccgtgttg aagcagaaga cgtgggcgtt tattactgta tgcaggcact gcagacccca 300

attacttttg gtcaaggcac caaggtcgaa attaaacgta cg 342

<210> 224
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 224
caggtgcagc tgcagcagtc tggcgccgag ctcgtgaaac ctggcgcctc cgtgaagatc 60

agctgcaagg ccagcggcta cagcttcacc ggctacttca tgaactgggt caagcagagc 120

cacggcaaga gcctggaatg gatcggcaga atccaccccct acgacggcga caccttctac 180

aaccagaact tcaaggacaa ggccaccctg accgtggaca agagcagcaa caccgcccac 240

atggaactgc tgagcctgac cagcgaggac ttcgccgtgt actactgcac cagatacgac 300

ggcagccggg ccatggatta ttggggccag ggcaccaccg tgacagtgtc cagcgctagc 360

accaagggcc cctccgtgtt ccccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca 420

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac 480

agcggagccc tgacctccgg cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag ttctggcctg 540

tatagcctga gcagcgtggt caccgtgcct tctagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600

[0197] tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccaagagc 660

tgcgacaaaa ctcacacatg cccaccgtgc ccagcacctg aagctgcagg gggaccgtca 720

gtcttcctct tcccccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc 780

acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 840

gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 900

taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 960

aagtgcaagg tctccaacaa agccctcggc gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1020

aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtgc accctgcccc catcccggga tgagctgacc 1080

aagaaccagg tcagcctctc gtgcgcagtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg 1140

gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1200

tccgacggct ccttcttcct cgtgagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag 1260

gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag 1320

agcctctccc tgtctccggg taaa 1344

<210> 225
<211> 2073
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 225

[0198]

caggtgcagc tgcagcagtc tggcgccgag ctcgtgaaac ctggcgcctc cgtgaagatc 60

agctgcaagg ccagcggcta cagcttcacc ggctacttca tgaactgggt caagcagagc 120

cacggcaaga gcctggaatg gatcggcaga atccaccccct acgacggcga caccttctac 180

aaccagaact tcaaggacaa ggccaccctg accgtggaca agagcagcaa caccgcccac 240

atggaactgc tgagcctgac cagcgaggac ttcgccgtgt actactgcac cagatacgac 300

ggcagccggg ccatggatta ttggggccag ggcaccaccg tgacagtgtc cagcgctagc 360

acaaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cctagcagca agagcacatc tggcggaaca 420

gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac tttcccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 480

tctggcgccc tgacaagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg 540

tactctctga gcagcgtggt caccgtgcct agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaagtggaca agaaggtgga gcccaagagc 660

tgtgatggcg gaggagggtc cggaggcgga ggatccgaag tgcagctggt ggaaagcggc 720

ggaggcctgg tgcagcctaa gggctctctg aagctgagct gtgccgccag cggcttcacc 780

ttcaacacct acgccatgaa ctgggtgcgc caggcccctg gcaaaggcct ggaatgggtg 840

gcccggatca gaagcaagta caacaattac gccacctact acgccgacag cgtgaaggac 900

cggttcacca tcagccggga cgacagccag agcatcctgt acctgcagat gaacaacctg 960

aaaaccgagg acaccgccat gtactactgc gtgcggcacg gcaacttcgg caacagctat 1020

gtgtcttggt ttgcctactg gggccagggc accctcgtga cagtgtctgc tgctagcgtg 1080

gccgctccct ccgtgtttat ctttccccca tccgatgaac agctgaaaag cggcaccgcc 1140

tccgtcgtgt gtctgctgaa caatttttac cctagggaag ctaaagtgca gtggaaagtg 1200

gataacgcac tgcagtccgg caactcccag gaatctgtga cagaacagga ctccaaggac 1260

agcacctact ccctgtcctc caccctgaca ctgtctaagg ctgattatga gaaacacaaa 1320

gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac 1380

aggggagagt gtgacaagac ccacacctgt ccccttgtc ctgcccctga agctgctggc 1440

ggcccttctg tgttcctgtt ccccccaaag cccaaggaca ccctgatgat cagccggacc 1500

cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccacgagg accctgaagt gaagttcaat 1560

tggtacgtgg acggcgtgga agtgcacaac gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 1620

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 1680

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcggcg cccccatcga gaaaaccatc 1740

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atgccgggat 1800

gagctgacca agaaccaggt cagcctgtgg tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1860

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1920

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1980

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 2040

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 2073

<210> 226
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 226
gacatcgagc tgacccagag ccctgcctct ctggccgtgt ctctgggaca gagagccatc 60

atcagctgca aggccagcca gagcgtgtcc tttgccggca cctctctgat gcactggtat 120

caccagaagc ccggccagca gcccaagctg ctgatctaca gagccagcaa cctggaagcc 180

ggcgtgccca caagattttc cggcagcggc agcaagaccg acttcaccct gaacatccac 240

cccgtggaag aagaggacgc cgccacctac tactgccagc agagcagaga gtacccctac 300

accttcggcg gaggcaccaa gctggaaatc aagcgtacgg tggctgcacc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 227
<211> 209
<212> PRT
<213> 人

<400> 227
Arg Ile Ala Trp Ala Arg Thr Glu Leu Leu Asn Val Cys Met Asn Ala
1 5 10 15

[0199]

Lys His His Lys Glu Lys Pro Gly Pro Glu Asp Lys Leu His Glu Gln
20 25 30

Cys Arg Pro Trp Arg Lys Asn Ala Cys Cys Ser Thr Asn Thr Ser Gln
35 40 45

Glu Ala His Lys Asp Val Ser Tyr Leu Tyr Arg Phe Asn Trp Asn His
50 55 60

Cys Gly Glu Met Ala Pro Ala Cys Lys Arg His Phe Ile Gln Asp Thr
65 70 75 80

Cys Leu Tyr Glu Cys Ser Pro Asn Leu Gly Pro Trp Ile Gln Gln Val
85 90 95

Asp Gln Ser Trp Arg Lys Glu Arg Val Leu Asn Val Pro Leu Cys Lys
100 105 110

Glu Asp Cys Glu Gln Trp Trp Glu Asp Cys Arg Thr Ser Tyr Thr Cys
115 120 125

Lys Ser Asn Trp His Lys Gly Trp Asn Trp Thr Ser Gly Phe Asn Lys
130 135 140

Cys Ala Val Gly Ala Ala Cys Gln Pro Phe His Phe Tyr Phe Pro Thr
145 150 155 160

Pro Thr Val Leu Cys Asn Glu Ile Trp Thr His Ser Tyr Lys Val Ser

165 170 175

Asn Tyr Ser Arg Gly Ser Gly Arg Cys Ile Gln Met Trp Phe Asp Pro
180 185 190

Ala Gln Gly Asn Pro Asn Glu Glu Val Ala Arg Phe Tyr Ala Ala Ala
195 200 205

Met

<210> 228
<211> 214
<212> PRT
<213> 人

<400> 228
Thr Met Cys Ser Ala Gln Asp Arg Thr Asp Leu Leu Asn Val Cys Met
1 5 10 15

Asp Ala Lys His His Lys Thr Lys Pro Gly Pro Glu Asp Lys Leu His
20 25 30

Asp Gln Cys Ser Pro Trp Lys Lys Asn Ala Cys Cys Thr Ala Ser Thr
35 40 45

Ser Gln Glu Leu His Lys Asp Thr Ser Arg Leu Tyr Asn Phe Asn Trp
50 55 60

[0200] Asp His Cys Gly Lys Met Glu Pro Ala Cys Lys Arg His Phe Ile Gln
65 70 75 80

Asp Thr Cys Leu Tyr Glu Cys Ser Pro Asn Leu Gly Pro Trp Ile Gln
85 90 95

Gln Val Asn Gln Ser Trp Arg Lys Glu Arg Phe Leu Asp Val Pro Leu
100 105 110

Cys Lys Glu Asp Cys Gln Arg Trp Trp Glu Asp Cys His Thr Ser His
115 120 125

Thr Cys Lys Ser Asn Trp His Arg Gly Trp Asp Trp Thr Ser Gly Val
130 135 140

Asn Lys Cys Pro Ala Gly Ala Leu Cys Arg Thr Phe Glu Ser Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Thr Pro Ala Ala Leu Cys Glu Gly Leu Trp Ser His Ser Tyr Lys
165 170 175

Val Ser Asn Tyr Ser Arg Gly Ser Gly Arg Cys Ile Gln Met Trp Phe
180 185 190

Asp Ser Ala Gln Gly Asn Pro Asn Glu Glu Val Ala Arg Phe Tyr Ala
195 200 205

Ala Ala Met His Val Asn
210

<210> 229
<211> 220
<212> PRT
<213> 人

<400> 229
Ser Ala Arg Ala Arg Thr Asp Leu Leu Asn Val Cys Met Asn Ala Lys
1 5 10 15

His His Lys Thr Gln Pro Ser Pro Glu Asp Glu Leu Tyr Gly Gln Cys
20 25 30

Ser Pro Trp Lys Lys Asn Ala Cys Cys Thr Ala Ser Thr Ser Gln Glu
35 40 45

Leu His Lys Asp Thr Ser Arg Leu Tyr Asn Phe Asn Trp Asp His Cys
50 55 60

Gly Lys Met Glu Pro Thr Cys Lys Arg His Phe Ile Gln Asp Ser Cys
65 70 75 80

Leu Tyr Glu Cys Ser Pro Asn Leu Gly Pro Trp Ile Arg Gln Val Asn
85 90 95

Gln Ser Trp Arg Lys Glu Arg Ile Leu Asn Val Pro Leu Cys Lys Glu
100 105 110

Asp Cys Glu Arg Trp Trp Glu Asp Cys Arg Thr Ser Tyr Thr Cys Lys
115 120 125

[0201]

Ser Asn Trp His Lys Gly Trp Asn Trp Thr Ser Gly Ile Asn Glu Cys
130 135 140

Pro Ala Gly Ala Leu Cys Ser Thr Phe Glu Ser Tyr Phe Pro Thr Pro
145 150 155 160

Ala Ala Leu Cys Glu Gly Leu Trp Ser His Ser Phe Lys Val Ser Asn
165 170 175

Tyr Ser Arg Gly Ser Gly Arg Cys Ile Gln Met Trp Phe Asp Ser Ala
180 185 190

Gln Gly Asn Pro Asn Glu Glu Val Ala Lys Phe Tyr Ala Ala Ala Met
195 200 205

Asn Ala Gly Ala Pro Ser Arg Gly Ile Ile Asp Ser
210 215 220

<210> 230
<211> 208
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 230
Thr Arg Ala Arg Thr Glu Leu Leu Asn Val Cys Met Asp Ala Lys His
1 5 10 15

His Lys Glu Lys Pro Gly Pro Glu Asp Asn Leu His Asp Gln Cys Ser
20 25 30

Pro Trp Lys Thr Asn Ser Cys Cys Ser Thr Asn Thr Ser Gln Glu Ala
35 40 45

His Lys Asp Ile Ser Tyr Leu Tyr Arg Phe Asn Trp Asn His Cys Gly
50 55 60

Thr Met Thr Ser Glu Cys Lys Arg His Phe Ile Gln Asp Thr Cys Leu
65 70 75 80

Tyr Glu Cys Ser Pro Asn Leu Gly Pro Trp Ile Gln Gln Val Asp Gln
85 90 95

Ser Trp Arg Lys Glu Arg Ile Leu Asp Val Pro Leu Cys Lys Glu Asp
100 105 110

Cys Gln Gln Trp Trp Glu Asp Cys Gln Ser Ser Phe Thr Cys Lys Ser
115 120 125

Asn Trp His Lys Gly Trp Asn Trp Ser Ser Gly His Asn Glu Cys Pro
130 135 140

Val Gly Ala Ser Cys His Pro Phe Thr Phe Tyr Phe Pro Thr Ser Ala
145 150 155 160

Ala Leu Cys Glu Glu Ile Trp Ser His Ser Tyr Lys Leu Ser Asn Tyr
165 170 175

[0202]

Ser Arg Gly Ser Gly Arg Cys Ile Gln Met Trp Phe Asp Pro Ala Gln
180 185 190

Gly Asn Pro Asn Glu Glu Val Ala Arg Phe Tyr Ala Glu Ala Met Ser
195 200 205

<210> 231
<211> 213
<212> PRT
<213> 食蟹猴

<400> 231
Glu Ala Gln Thr Arg Thr Ala Arg Ala Arg Thr Glu Leu Leu Asn Val
1 5 10 15

Cys Met Asn Ala Lys His His Lys Glu Lys Pro Gly Pro Glu Asp Lys
20 25 30

Leu His Glu Gln Cys Arg Pro Trp Lys Lys Asn Ala Cys Cys Ser Thr
35 40 45

Asn Thr Ser Gln Glu Ala His Lys Asp Val Ser Tyr Leu Tyr Arg Phe
50 55 60

Asn Trp Asn His Cys Gly Glu Met Ala Pro Ala Cys Lys Arg His Phe
65 70 75 80

Ile Gln Asp Thr Cys Leu Tyr Glu Cys Ser Pro Asn Leu Gly Pro Trp
85 90 95

Ile Gln Gln Val Asp Gln Ser Trp Arg Lys Glu Arg Val Leu Asn Val

100 105 110

Pro Leu Cys Lys Glu Asp Cys Glu Arg Trp Trp Glu Asp Cys Arg Thr
115 120 125

Ser Tyr Cys Lys Ser Asn Trp His Lys Gly Trp Asn Trp Thr Ser Gly
130 135 140

Phe Asn Lys Cys Pro Val Gly Ala Ala Cys Gln Pro Phe His Phe Tyr
145 150 155 160

Phe Pro Thr Pro Thr Val Leu Cys Asn Glu Ile Trp Thr Tyr Ser Tyr
165 170 175

Lys Val Ser Asn Tyr Ser Arg Gly Ser Gly Arg Cys Ile Gln Met Trp
180 185 190

Phe Asp Pro Ala Gln Gly Asn Pro Asn Glu Glu Val Ala Arg Phe Tyr
195 200 205

Ala Ala Ala Met Ser
210

<210> 232

<400> 232
000

[0203]

<210> 233

<400> 233
000

<210> 234

<400> 234
000

<210> 235

<400> 235
000

<210> 236

<400> 236
000

<210> 237

<400> 237
000

<210> 238

<400> 238
000

<210> 239

<400> 239

000

<210> 240

<400> 240
000

<210> 241

<400> 241
000

<210> 242

<400> 242
000

<210> 243

<400> 243
000

<210> 244

<400> 244
000

<210> 245

<400> 245
000

[0204]

<210> 246
<211> 2076
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 246
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccatgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgctctttc 300

ttcactggtt tccatctgga ctattggggt caaggcaccc tcgtaacggt ttcttctgct 360

agcacaaagg gccccagcgt gttccctctg gcccctagca gcaagagcac atctggcgga 420

acagccgccc tgggctgcct cgtgaaggac tactttcccg agcctgtgac cgtgtcctgg 480

aactctggcg ccctgacaag cggcgtgcac acctttccag ccgtgctgca gagcagcggc 540

ctgtactctc tgagcagcgt ggtcaccgtg cctagcagca gcctgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaaccacaa gcccagcaac accaaagtgg acaagaaggt ggagcccaag 660

agctgtgatg gcggaggagg gtccggaggc ggaggatccg aggtgcagct gctggaatct 720

ggcggcggac tggtgcagcc tggcggatct ctgagactga gctgtgccgc cagcggcttc 780

accttcagca cctacgccat gaactgggtg cgccaggccc ctggcaaagg cctggaatgg 840

gtgtcccgga tcagaagcaa gtacaacaac tacgccacct actacgccga cagcgtgaag 900

ggccggttca ccatcagccg ggacgacagc aagaacaccc tgtacctgca gatgaacagc 960

ctgcgggccg aggacaccgc cgtgtactat tgtgtgcggc acggcaactt cggcaacagc 1020

tatgtgtctt ggtttgccta ctggggccag ggcaccctcg tgaccgtgtc aagcgctagt 1080

gtggccgctc cctccgtgtt tatctttccc ccatccgatg aacagctgaa aagcggcacc 1140

gcctccgtcg tgtgtctgct gaacaatttt taccctaggg aagctaaagt gcagtggaaa 1200

gtggataacg cactgcagtc cggcaactcc caggaatctg tgacagaaca ggactccaag 1260

gacagcacct actccctgtc ctccaccctg acactgtcta aggctgatta tgagaaacac 1320

aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc 1380

aacaggggag agtgtgacaa gacccacacc tgtccccctt gtcctgcccc tgaagctgct 1440

ggcggccctt ctgtgttcct gttcccccca aagcccaagg acaccctgat gatcagccgg 1500

acccccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgtcccacg aggaccctga agtgaagttc 1560

aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 1620

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1680

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcg gcgcccccat cgagaaaacc 1740

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatgccgg 1800

gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg tggtgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1860

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1920

[0205] cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1980

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 2040

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 2076

<210> 247
<211> 1347
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 247
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggctc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccatgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgctctttc 300

ttcactggtt tccatctgga ctattggggt caaggcaccc tcgtaacggt ttcttctgct 360

agcaccaagg gcccctccgt gttccccctg gccccagca gcaagagcac cagcggcggc 420

acagccgctc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg agcccgtgac cgtgtcctgg 480

aacagcggag ccctgacctc cggcgtgcac accttccccg ccgtgctgca gagttctggc 540

ctgtatagcc tgagcagcgt ggtcaccgtg ccttctagca gcctgggcac ccagacctac 600

atctgcaacg tgaaccacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagaaggt ggagcccaag 660

agctgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaagctgc agggggaccg 720

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 780

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 840

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 900

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 960

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ggcgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1020

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tgcaccctgc ccccatcccg ggatgagctg 1080

accaagaacc aggtcagcct ctcgtgcgca gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1140

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctcgtgagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 248

<400> 248
000

<210> 249

<400> 249
000

[0206]

<210> 250

<400> 250
000

<210> 251

<400> 251
000

<210> 252

<400> 252
000

<210> 253

<400> 253
000

<210> 254

<400> 254
000

<210> 255

<400> 255
000

<210> 256

<400> 256
000

<210> 257

<400> 257
000

<210> 258

<400> 258
000

<210> 259

<400> 259
000

<210> 260

<400> 260
000

<210> 261
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

[0207]

<400> 261
gaggtgcaat tggttgaatc tggtggtggt ctggtaaaac cgggcggttc cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cttccggatt caccttctcc aacgcgtgga tgagctgggt tcgccaggcc 120

ccgggcaaag gcctcgagtg ggttggtcgt atcaagtcta aaactgaggg tggcaccacg 180

gattacgcgg ctccagttaa aggtcgtttt accatttccc gcgacgatag caaaaacact 240

ctgtatctgc agatgaactc tctgaaaact gaagacaccg cagtctacta ctgtactacc 300

ccgtgggaat ggtcttggta cgattattgg ggccagggca cgctggttac ggtgtcttcc 360

<210> 262
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 262
gaggtgcaat tggttgaatc tggtggtggt ctggtaaaac cgggcggttc cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cttccggatt caccttctcc aacgcgtgga tgagctgggt tcgccaggcc 120

ccgggcaaag gcctcgagtg ggttggtcgt atcaagtcta aaactcaggg tggcaccacg 180

gattacgcgg ctccagttaa aggtcgtttt accatttccc gcgacgatag caaaaacact 240

ctgtatctgc agatgaactc tctgaaaact gaagacaccg cagtctacta ctgtactacc 300

ccgtgggaat ggtcttggta cgattattgg ggccagggca cgctggttac ggtgtcttcc 360

<210> 263
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 263
gaggtgcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc acctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtcccgg atcagaagca agtacaacaa ctacgccacc 180

tactacgccg acagcgtgaa gggccggttc accatcagcc gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgcgggcc gaggacaccg ccgtgtacta ttgtgtgcgg 300

cacggcaact tcggcgccag ctatgtgtct tggtttgcct actggggcca gggcaccctc 360

gtgaccgtgt caagc 375

<210> 264
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

[0208] <400> 264
gaggtgcagc tgctggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60

agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc acctacgcca tgaactgggt gcgccaggcc 120

cctggcaaag gcctggaatg ggtgtcccgg atcagaagca agtacaacaa ctacgccacc 180

tactacgccg acagcgtgaa gggccggttc accatcagcc gggacgacag caagaacacc 240

ctgtacctgc agatgaacag cctgcgggcc gaggacaccg ccgtgtacta ttgtgtgcgg 300

cacggcaact tcggcaacgc ctatgtgtct tggtttgcct actggggcca gggcaccctc 360

gtgaccgtgt caagc 375

<210> 265
<211> 2067
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 265
gaggtgcaat tggttgaatc tggtggtggt ctggtaaaac cgggcggttc cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cttccggatt caccttctcc aacgcgtgga tgagctgggt tcgccaggcc 120

ccgggcaaag gcctcgagtg ggttggtcgt atcaagtcta aaactgacgg tggcaccacg 180

gattacgcgg ctccagttaa aggtcgtttt accatttccc gcgacgatag caaaaacact 240

ctgtatctgc agatgaactc tctgaaaact gaagacaccg cagtctacta ctgtactacc 300

ccgtgggaat ggtcttggta cgattattgg ggccagggca cgctggttac ggtgtcttcc 360

gctagcacaa agggccctag cgtgttccct ctggccccca gcagcaagag cacaagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcccgt gacagtgtct 480

tggaacagcg gagccctgac aagcggcgtg cacactttcc ctgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtact ccctgagcag cgtggtcacc gtgcctagca gcagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaaag tggacaagaa ggtggagccc 660

aagagctgtg atggcggagg agggtccgga ggcggaggat ccgaggtgca gctgctggaa 720

tctggcggcg gactggtgca gcctggcgga tctctgagac tgagctgtgc cgccagcggc 780

ttcaccttca gcacctacgc catgaactgg gtgcgccagg cccctggcaa aggcctggaa 840

tgggtgtccc ggatcagaag caagtacaac aactacgcca cctactacgc cgacagcgtg 900

aagggccggt tcaccatcag ccgggacgac agcaagaaca ccctgtacct gcagatgaac 960

agcctgcggg ccgaggacac cgccgtgtac tattgtgtgc ggcacggcaa cttcggcgcc 1020

agctatgtgt cttggtttgc ctactggggc cagggcaccc tcgtgaccgt gtcaagcgct 1080

agtaccaagg gccccagcgt gttccccctg gcacccagca gcaagagcac atctggcgga 1140

acagccgctc tgggctgtct ggtgaaagac tacttccccg agcccgtgac cgtgtcttgg 1200

aactctggcg ccctgaccag cggcgtgcac acctttccag ccgtgctgca gagcagcggc 1260

ctgtactccc tgtcctccgt ggtcaccgtg ccctctagct ccctgggaac acagacatat 1320

atctgtaatg tcaatcacaa gccttccaac accaaagtcg ataagaaagt cgagcccaag 1380

agctgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaagctgc aggggggaccg 1440

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 1500

[0209]

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1560

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1620

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1680

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ggcgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1740

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatgccg ggatgagctg 1800

accaagaacc aggtcagcct gtggtgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1860

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1920

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1980

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 2040

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 2067

<210> 266
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 266
gaggtgcaat tggttgaatc tggtggtggt ctggtaaaac cgggcggttc cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cttccggatt caccttctcc aacgcgtgga tgagctgggt tcgccaggcc 120

ccgggcaaag gcctcgagtg ggttggtcgt atcaagtcta aaactgacgg tggcaccacg 180

gattacgcgg ctccagttaa aggtcgtttt accatttccc gcgacgatag caaaaacact 240

ctgtatctgc agatgaactc tctgaaaact gaagacaccg cagtctacta ctgtactacc 300

ccgtgggaat ggtcttggta cgattattgg ggccagggca cgctggttac ggtgtcttcc 360

gctagcacca agggcccctc cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc 420

ggcacagccg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaacagcg gagccctgac ctccggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagttct 540

ggcctgtata gcctgagcag cgtggtcacc gtgccttcta gcagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc 660

aagagctgcg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc tgcaggggga 720

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 780

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 900

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcggcgccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggatgag 1080

ctgaccaaga accaggtcag cctctcgtgc gcagtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ctggactccg acggctcctt cttcctcgtg agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccgcttcacg 1320

[0210] cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 267
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 267
caggccgtcg tgacccagga acccagcctg acagtgtctc ctggcggcac cgtgaccctg 60

acatgtggca gttctacagg cgccgtgacc accagcaact acgccaactg ggtgcaggaa 120

aagcccggcc aggccttcag aggactgatc ggcggcacca acaagagagc ccctggcacc 180

cctgccagat tcagcggatc tctgctggga ggaaaggccg ccctgacact gtctggcgcc 240

cagccagaag atgaggccga gtactactgc gccctgtggt acagcaacct gtgggtgttc 300

ggcggaggca ccaagctgac agtcctaggt caacccaagg ctgcccccag cgtgaccctg 360

ttcccccca gcagcgagga actgcaggcc aacaaggcca ccctggtctg cctgatcagc 420

gacttctacc caggcgccgt gaccgtggcc tggaaggccg acagcagccc cgtgaaggcc 480

ggcgtggaga ccaccacccc cagcaagcag agcaacaaca agtacgccgc cagcagctac 540

ctgagcctga cccccgagca gtggaagagc cacaggtcct acagctgcca ggtgacccac 600

gagggcagca ccgtggagaa aaccgtggcc cccaccgagt gcagc 645

<210> 268

<211> 2067
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 268

[0211]

gaggtgcaat tggttgaatc tggtggtggt ctggtaaaac cgggcggttc cctgcgtctg 60

agctgcgcgg cttccggatt caccttctcc aacgcgtgga tgagctgggt tcgccaggcc 120

ccgggcaaag gcctcgagtg ggttggtcgt atcaagtcta aaactgacgg tggcaccacg 180

gattacgcgg ctccagttaa aggtcgtttt accatttccc gcgacgatag caaaaacact 240

ctgtatctgc agatgaactc tctgaaaact gaagacaccg cagtctacta ctgtactacc 300

ccgtgggaat ggtcttggta cgattattgg ggccagggca cgctggttac ggtgtcttcc 360

gctagcacaa agggccctag cgtgttccct ctggccccca gcagcaagag cacaagcggc 420

ggaacagccg ccctgggctg cctcgtgaag gactacttcc ccgagcccgt gacagtgtct 480

tggaacagcg gagccctgac aagcggcgtg cacactttcc ctgccgtgct gcagagcagc 540

ggcctgtact ccctgagcag cgtggtcacc gtgcctagca gcagcctggg cacccagacc 600

tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaaag tggacaagaa ggtggagccc 660

aagagctgtg atggcggagg agggtccgga ggcggaggat ccgaggtgca gctgctggaa 720

tctggcggcg gactggtgca gcctggcgga tctctgagac tgagctgtgc cgccagcggc 780

ttcaccttca gcacctacgc catgaactgg gtgcgccagg cccctggcaa aggcctggaa 840

tgggtgtccc ggatcagaag caagtacaac aactacgcca cctactacgc cgacagcgtg 900

aagggccggt tcaccatcag ccgggacgac agcaagaaca ccctgtacct gcagatgaac 960

agcctgcggg ccgaggacac cgccgtgtac tattgtgtgc ggcacggcaa cttcggcaac 1020

gcctatgtgt cttggtttgc ctactggggc cagggcaccc tcgtgaccgt gtcaagcgct 1080

agtaccaagg gccccagcgt gttccccctg gcacccagca gcaagagcac atctggcgga 1140

acagccgctc tgggctgtct ggtgaaagac tacttccccg agcccgtgac cgtgtcttgg 1200

aactctggcg ccctgaccag cggcgtgcac acctttccag ccgtgctgca gagcagcggc 1260

ctgtactccc tgtcctccgt ggtcaccgtg ccctctagct ccctgggaac acagacatat 1320

atctgtaatg tcaatcacaa gccttccaac accaaagtcg ataagaaagt cgagcccaag 1380

agctgcgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaagctgc agggggaccg 1440

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 1500

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 1560

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 1620

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1680

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ggcgccccca tcgagaaaac catctccaaa 1740

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatgccg ggatgagctg 1800

accaagaacc aggtcagcct gtggtgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1860

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1920

gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1980

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 2040

aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 2067

<210> 269
<211> 2070
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

[0212]

<400> 269
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggccc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcggtgac 300

ttcgcttggc tggactattg gggtcaaggc accctcgtaa cggtttcttc tgctagcaca 360

aagggcccca gcgtgttccc tctggccccc agcagcaaga gcacatctgg cggaacagcc 420

gccctgggct gcctcgtgaa ggactacttt cccgagcctg tgaccgtgtc ctggaactct 480

ggcgccctga caagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

tctctgagca gcgtggtcac cgtgcctagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaaa gtggacaaga aggtggagcc caagagctgt 660

gatggcggag gagggtccgg aggcggagga tccgaggtgc agctgctgga atctggcggc 720

ggactggtgc agcctggcgg atctctgaga ctgagctgtg ccgccagcgg cttcaccttc 780

agcacctacg ccatgaactg ggtgcgccag gcccctggca aaggcctgga atgggtgtcc 840

cggatcagaa gcaagtacaa caactacgcc acctactacg ccgacagcgt gaagggccgg 900

ttcaccatca gccgggacga cagcaagaac accctgtacc tgcagatgaa cagcctgcgg 960

gccgaggaca ccgccgtgta ctattgtgtg cggcacggca acttcggcgc cagctatgtg 1020

tcttggtttg cctactgggg ccagggcacc ctcgtgaccg tgtcaagcgc tagtgtggcc 1080

gctccctccg tgtttatctt tcccccatcc gatgaacagc tgaaaagcgg caccgcctcc 1140

gtcgtgtgtc tgctgaacaa tttttaccct agggaagcta aagtgcagtg gaaagtggat 1200

aacgcactgc agtccggcaa ctcccaggaa tctgtgacag aacaggactc caaggacagc 1260

acctactccc tgtcctccac cctgacactg tctaaggctg attatgagaa acacaaagtc 1320

tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg 1380

ggagagtgtg acaagaccca cacctgtccc ccttgtcctg cccctgaagc tgctggcggc 1440

ccttctgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggaccccc 1500

gaagtgacct gcgtggtggt ggatgtgtcc cacgaggacc ctgaagtgaa gttcaattgg 1560

tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 1620

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1680

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcggcgccc ccatcgagaa aaccatctcc 1740

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatg ccgggatgag 1800

ctgaccaaga accaggtcag cctgtggtgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1860

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1920

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1980

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 2040

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 2070

<210> 270
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 270
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggccc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcggtgac 300

ttcgcttggc tggactattg gggtcaaggc accctcgtaa cggtttcttc tgctagcacc 360

aagggcccct ccgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcaccagcgg cggcacagcc 420

gctctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

[0213] ggagccctga cctccggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagttc tggcctgtat 540

agcctgagca gcgtggtcac cgtgccttct agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aggtggagcc caagagctgc 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaag ctgcaggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcggcgcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc ctgccccccat cccgggatga gctgaccaag 1080

aaccaggtca gcctctcgtg cgcagtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcgt gagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 271
<211> 657
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 271
gatattgtta tgactcaatc tccactgtct ctgccggtga ctccaggcga accggcgagc 60

atttcttgcc gttccagcca gtctctgctg cactccaacg gctacaacta tctcgattgg 120

tacctgcaaa aaccgggtca gagccctcag ctgctgatct acctgggctc taaccgcgct 180

tccggtgtac cggaccgttt cagcggctct ggatccggca ccgatttcac gttgaaaatc 240

agccgtgttg aagcagaaga cgtgggcgtt tattactgta tgcaggcaag cattatgcag 300

cggacttttg gtcaaggcac caaggtcgaa attaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 272
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

[0214] <400> 272
caggccgtcg tgacccagga acccagcctg acagtgtctc ctggcggcac cgtgaccctg 60

acatgtggca gttctacagg cgccgtgacc accagcaact acgccaactg ggtgcaggaa 120

aagcccggcc aggccttcag aggactgatc ggcggcacca acaagagagc ccctggcacc 180

cctgccagat tcagcggatc tctgctggga ggaaaggccg ccctgacact gtctggcgcc 240

cagccagaag atgaggccga gtactactgc gccctgtggt acagcaacct gtgggtgttc 300

ggcggaggca ccaagctgac agtgctgagc agcgcttcca ccaaaggccc ttccgtgttt 360

cctctggctc ctagctccaa gtccacctct ggaggcaccg ctgctctcgg atgcctcgtg 420

aaggattatt ttcctgagcc tgtgacagtg tcctggaata gcggagcact gacctctgga 480

gtgcatactt tccccgctgt gctgcagtcc tctggactgt acagcctgag cagcgtggtg 540

acagtgccca gcagcagcct gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gaaggtggaa cccaagtctt gt 642

<210> 273
<211> 2070
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 273
caggtgcaat tggttcaatc tggtgctgaa gtaaaaaaac cgggcgcttc cgttaaagtg 60

agctgcaaag catccggata caccttcact tcctattaca tgcactgggt tcgtcaagcc 120

ccgggccagg gtctggaatg gatgggcatc attaacccaa gcggtggccc tacctcctac 180

gcgcagaaat tccagggtcg cgtcacgatg acccgtgaca ctagcacctc taccgtttat 240

atggagctgt ccagcctgcg ttctgaagat actgcagtgt actactgtgc acgcggtgac 300

ttcgcttggc tggactattg gggtcaaggc accctcgtaa cggtttcttc tgctagcaca 360

aagggcccca gcgtgttccc tctggccgct agcagcaaga gcacatctgg cggaacagcc 420

gccctgggct gcctcgtgaa ggactacttt cccgagcctg tgaccgtgtc ctggaactct 480

ggcgccctga caagcggcgt gcacaccttt ccagccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

tctctgagca gcgtggtcac cgtgcctagc agcagcctgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaacc acaagcccag caacaccaaa gtggacaaga aggtggagcc caagagctgt 660

gatggcggag gagggtccgg aggcggagga tccgaggtgc agctgctgga atctggcggc 720

ggactggtgc agcctggcgg atctctgaga ctgagctgtg ccgccagcgg cttcaccttc 780

agcacctacg ccatgaactg ggtgcgccag gcccctggca aaggcctgga atgggtgtcc 840

cggatcagaa gcaagtacaa caactacgcc acctactacg ccgacagcgt gaagggccgg 900

ttcaccatca gccgggacga cagcaagaac accctgtacc tgcagatgaa cagcctgcgg 960

gccgaggaca ccgccgtgta ctattgtgtg cggcacggca acttcggcaa cgcctatgtg 1020

tcttggtttg cctactgggg ccagggcacc ctcgtgaccg tgtcaagcgc tagtgtggcc 1080

[0215] gctccctccg tgtttatctt tcccccatcc gatgaacagc tgaaaagcgg caccgcctcc 1140

gtcgtgtgtc tgctgaacaa tttttaccct agggaagcta aagtgcagtg gaaagtggat 1200

aacgcactgc agtccggcaa ctcccaggaa tctgtgacag aacaggactc caaggacagc 1260

acctactccc tgtcctccac cctgacactg tctaaggctg attatgagaa acacaaagtc 1320

tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg 1380

ggagagtgtg acaagaccca cacctgtccc ccttgtcctg cccctgaagc tgctggcggc 1440

ccttctgtgt tcctgttccc cccaaagccc aaggacaccc tgatgatcag ccggaccccc 1500

gaagtgacct gcgtggtggt ggatgtgtcc cacgaggacc ctgaagtgaa gttcaattgg 1560

tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 1620

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 1680

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcggcgccc ccatcgagaa aaccatctcc 1740

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatg ccgggatgag 1800

ctgaccaaga accaggtcag cctgtggtgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1860

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1920

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1980

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 2040

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 2070

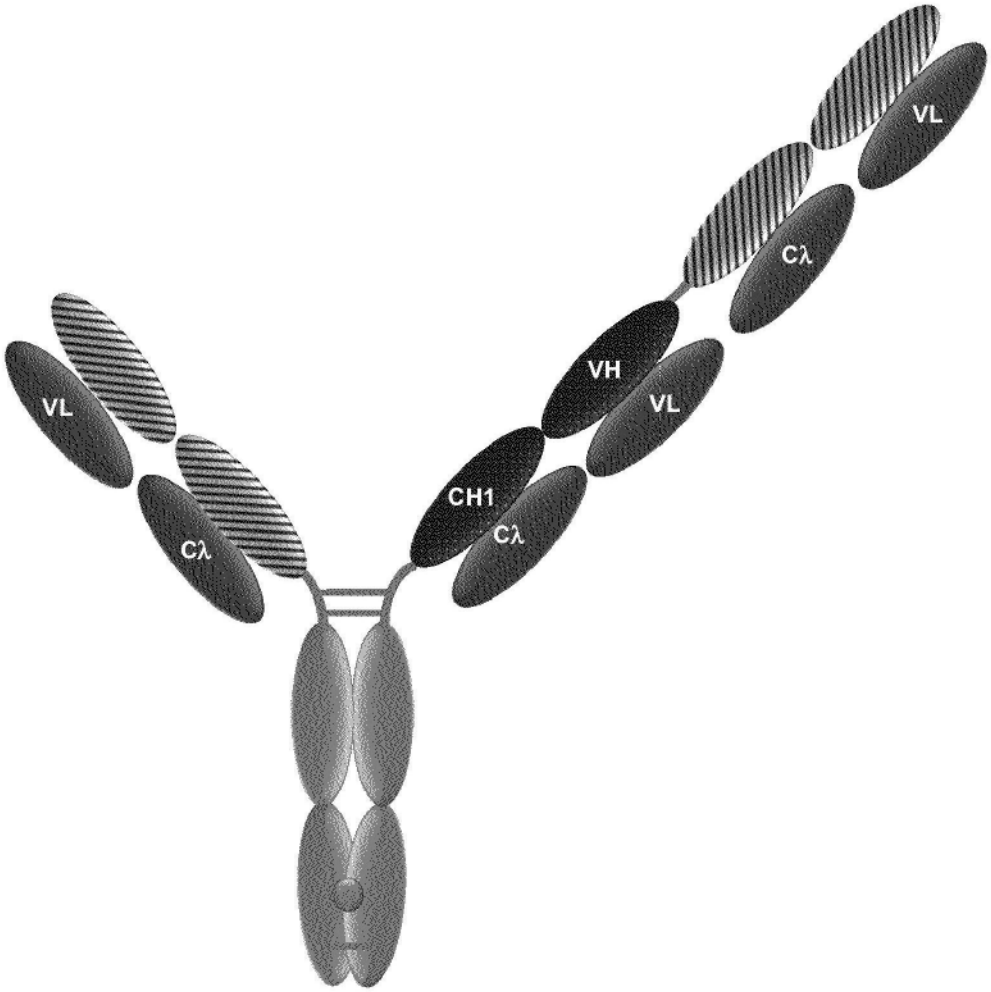


图1A

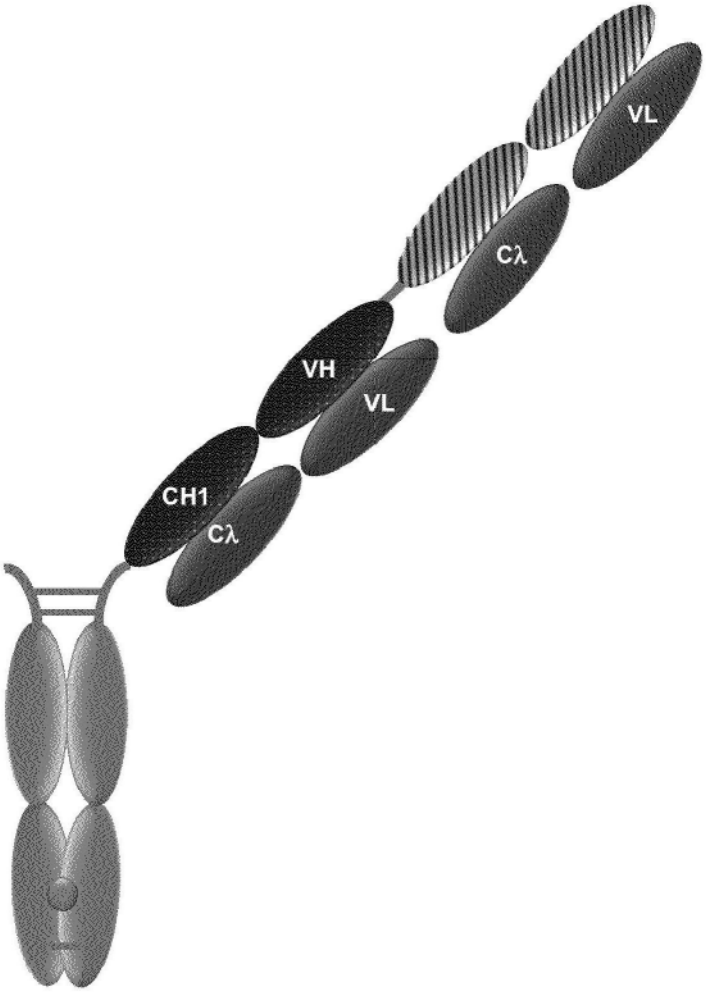


图1B

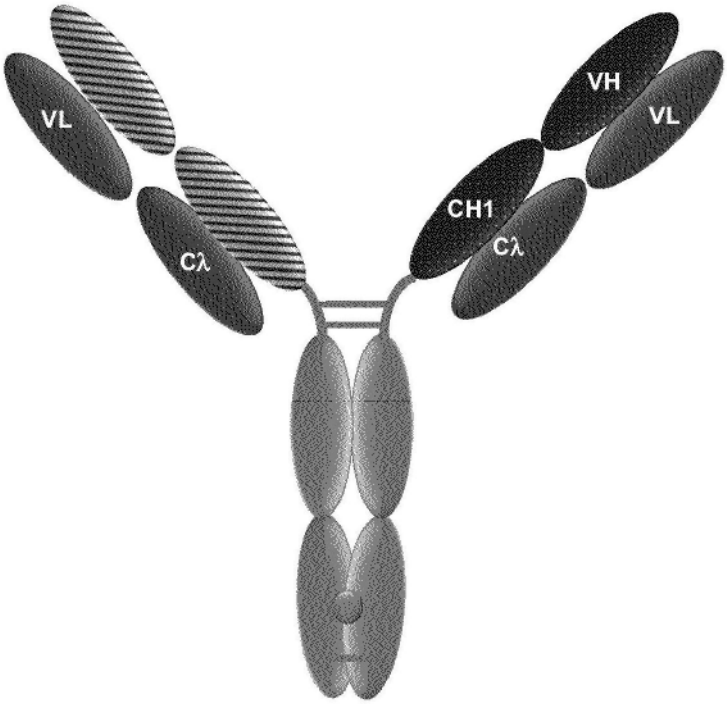


图1C

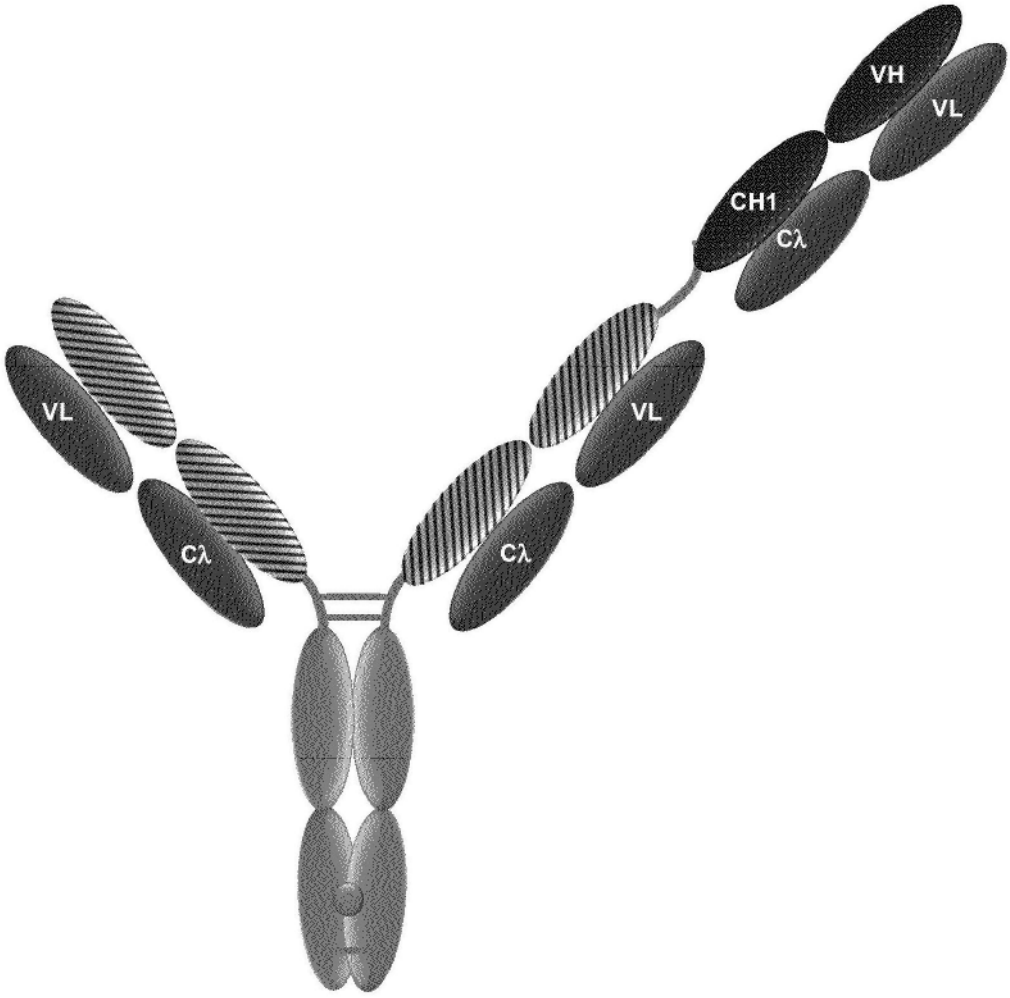


图1D

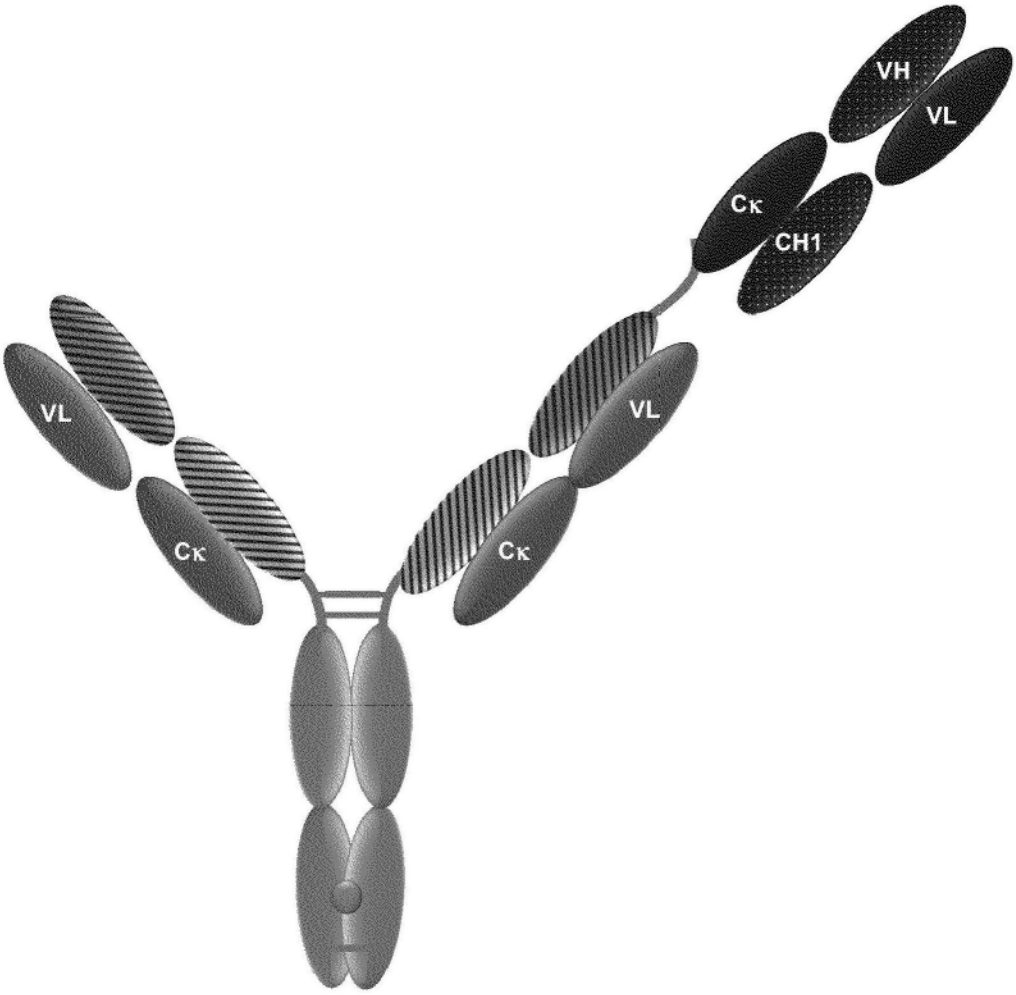


图1E

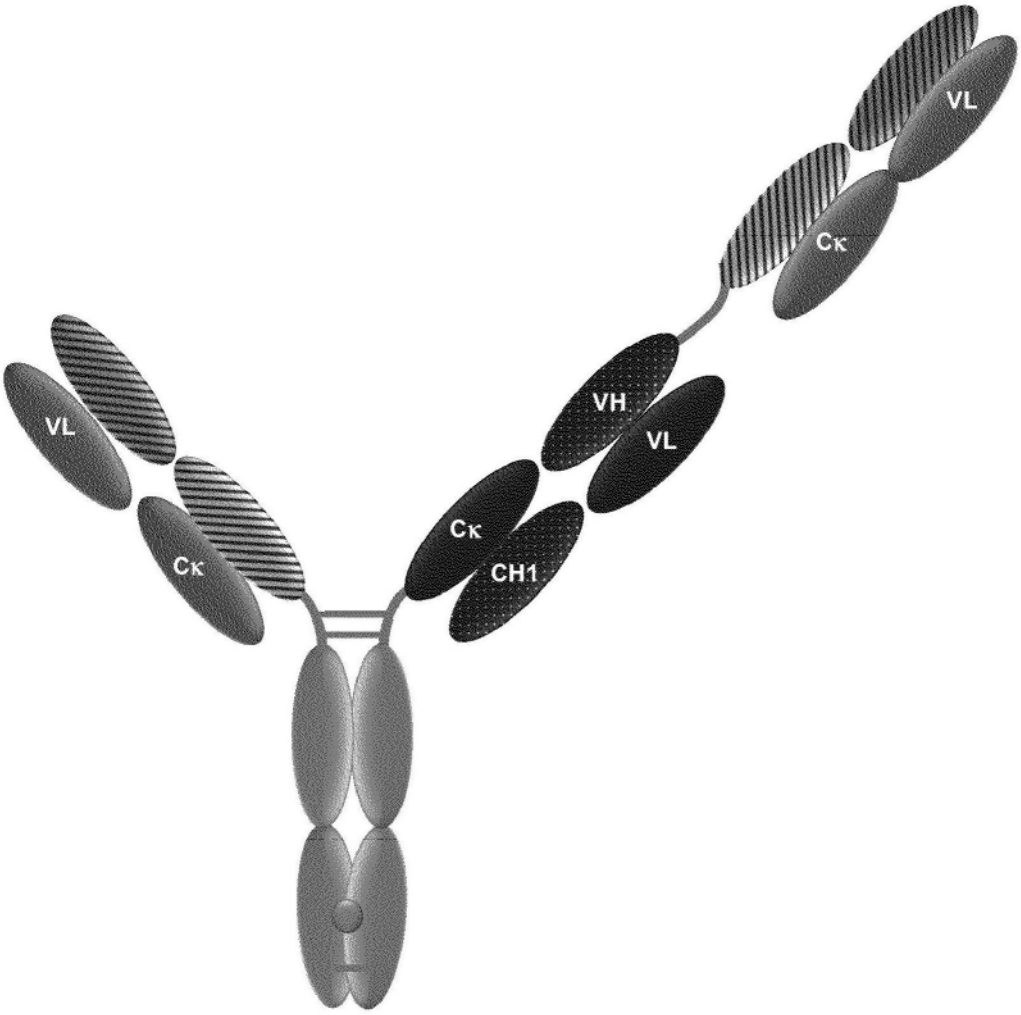


图1F

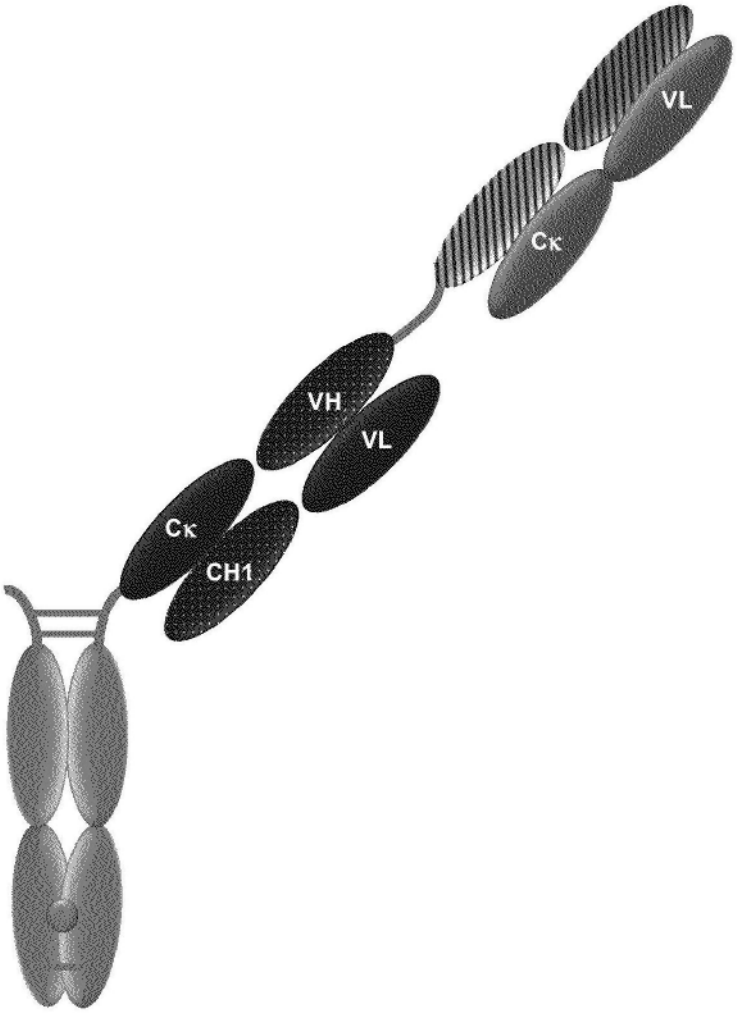


图1G

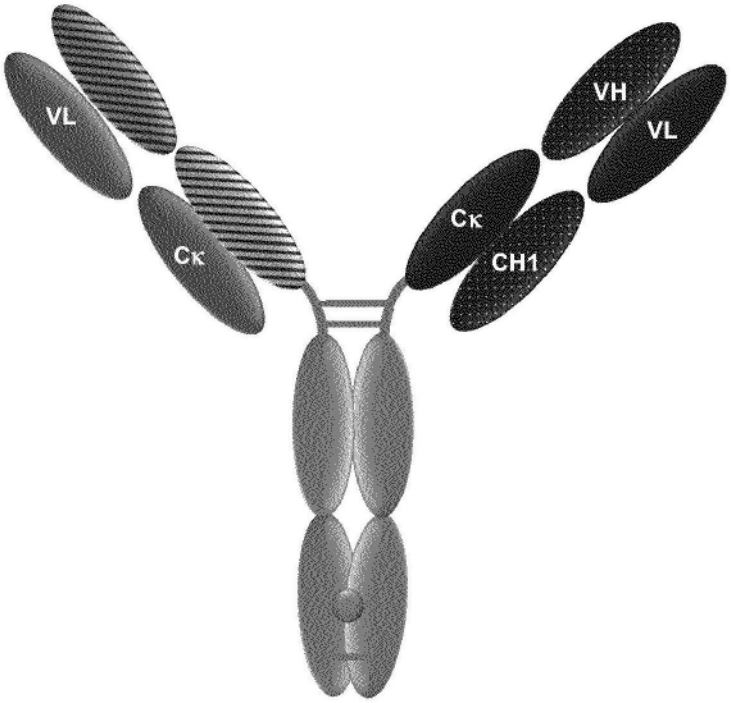


图1H

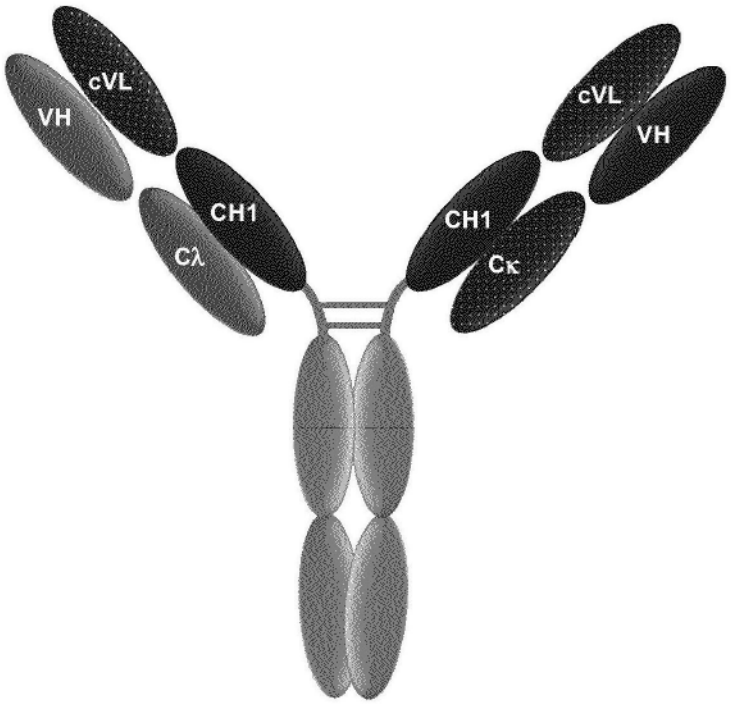


图1I

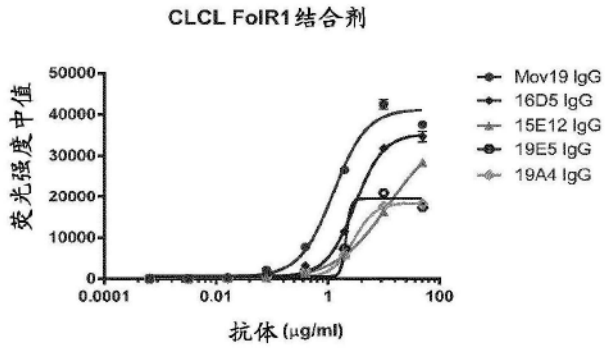

CLCL FolR1结合剂
荧光强度中值
50000
40000
30000
20000
10000
0
0.0001
0.01
1
100
抗体(μg/ml)
Mov19 IgG
16D5 IgG
15E12 IgG
19E5 IgG
19A4 IgG

图2A

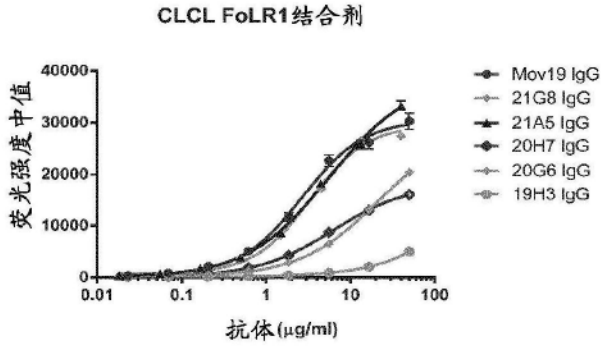

CLCL FoLR1结合剂
荧光强度中值
40000
30000
20000
10000
0
0.01
0.1
1
10
100
抗体(μg/ml)
Mov19 IgG
21G8 IgG
21A5 IgG
20H7 IgG
20G6 IgG
19H3 IgG

图2B

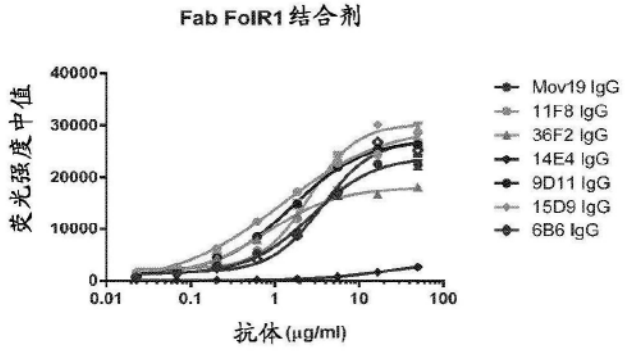

Fab FolR1结合剂
荧光强度中值
40000
30000
20000
10000
0
0.01
0.1
1
10
100
抗体(μg/ml)
Mov19 IgG
11F8 IgG
36F2 IgG
14E4 IgG
9D11 IgG
15D9 IgG
6B6 IgG

图2C

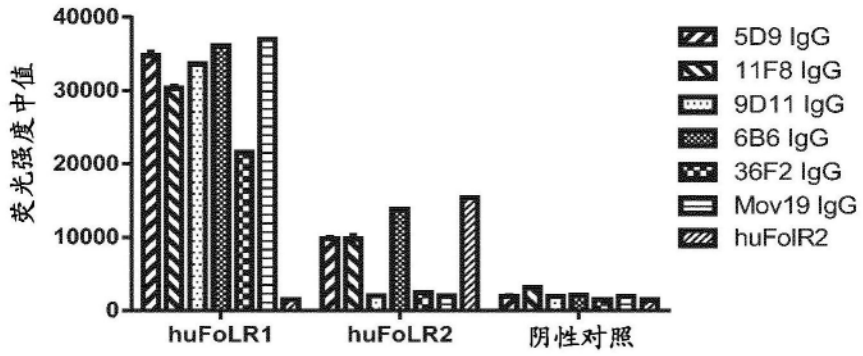

40000
30000
20000
10000
0
荧光强度中值
huFoLR1
huFoLR2
阴性对照
5D9 IgG
11F8 IgG
9D11 IgG
6B6 IgG
36F2 IgG
Mov19 IgG
huFolR2

图3A

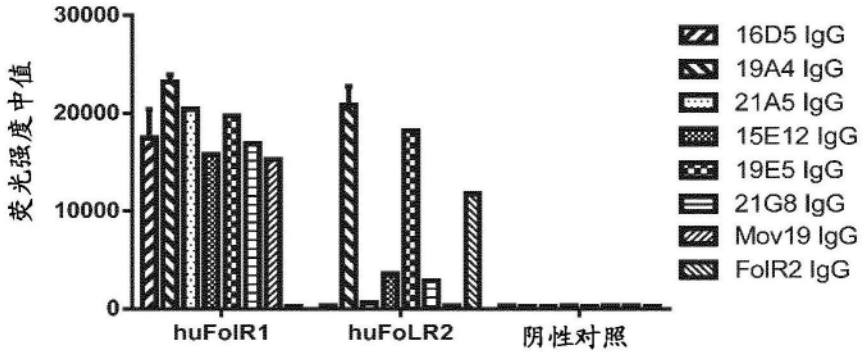

30000
20000
10000
0
荧光强度中值
huFolR1
huFoLR2
阴性对照
16D5 IgG
19A4 IgG
21A5 IgG
15E12 IgG
19E5 IgG
21G8 IgG
Mov19 IgG
FolR2 IgG

图3B

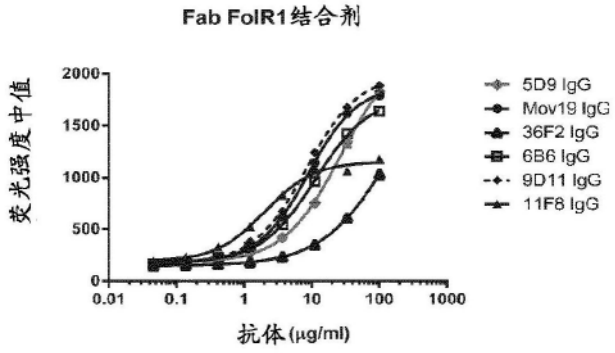

Fab FolR1结合剂
2000
1500
1000
500
0
荧光强度中值
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗体(μg/ml)
5D9 IgG
Mov19 IgG
36F2 IgG
6B6 IgG
9D11 IgG
11F8 IgG

图4A

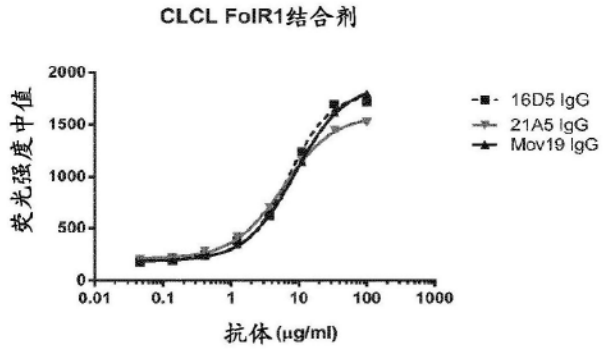

CLCL FolR1结合剂
荧光强度中值
2000
1500
1000
500
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗体(μg/ml)
16D5 IgG
21A5 IgG
Mov19 IgG

图4B

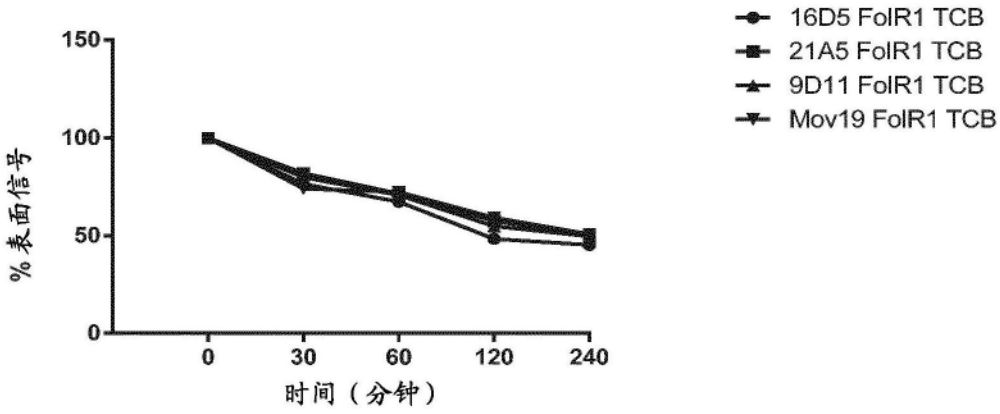

% 表面信号
150
100
50
0
0
30
60
120
240
时间（分钟）
16D5 FolR1 TCB
21A5 FolR1 TCB
9D11 FolR1 TCB
Mov19 FolR1 TCB

图5

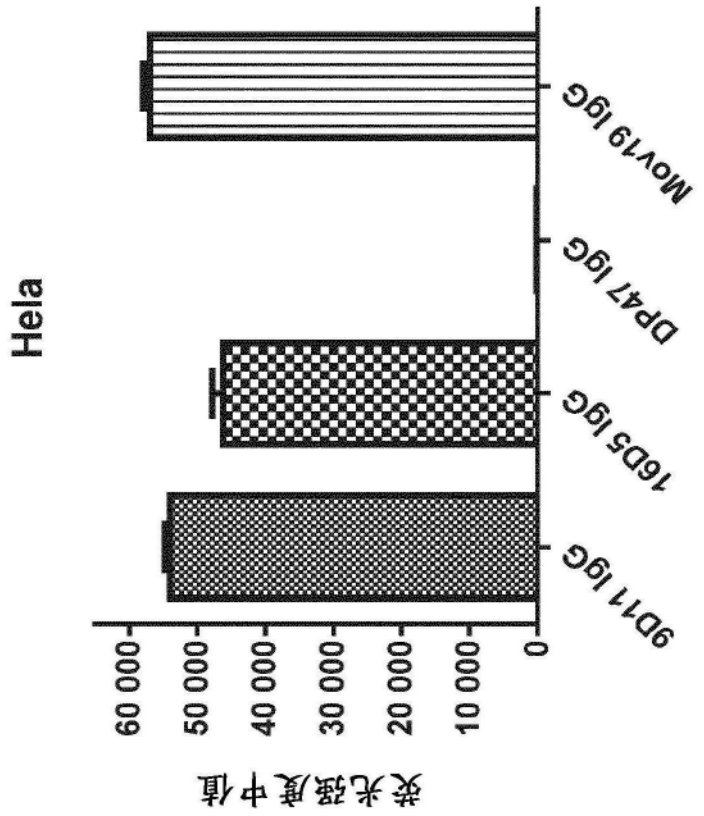

Hela
9D11 IgG
16D5 IgG
DP47 IgG
MoV19 IgG
0
10 000
20 000
30 000
40 000
50 000
60 000
荧光强度中值

图6A

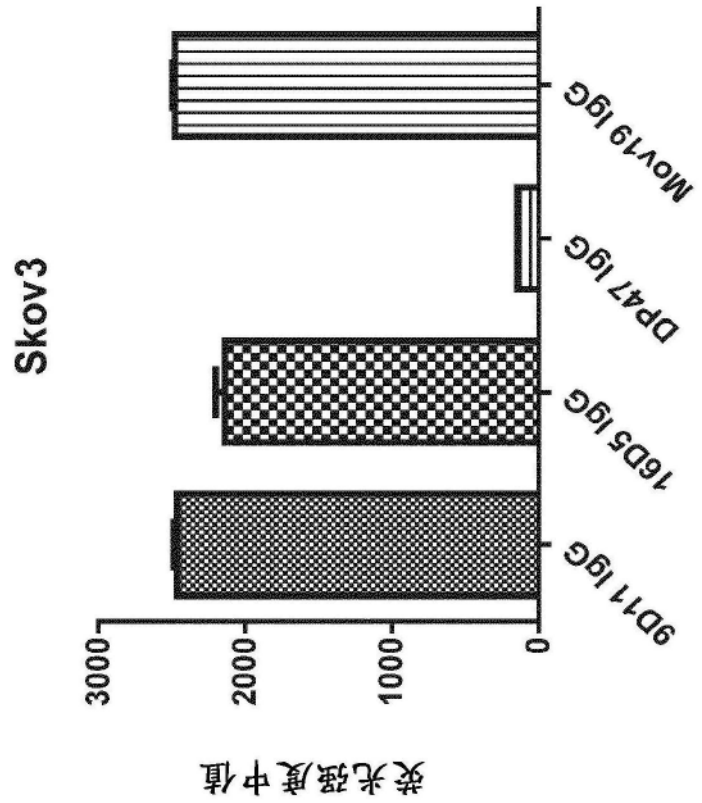

Skov3
MOV19 IgG
DP47 IgG
16D5 IgG
9D11 IgG
0
1000
2000
3000
荧光强度中值

图6B

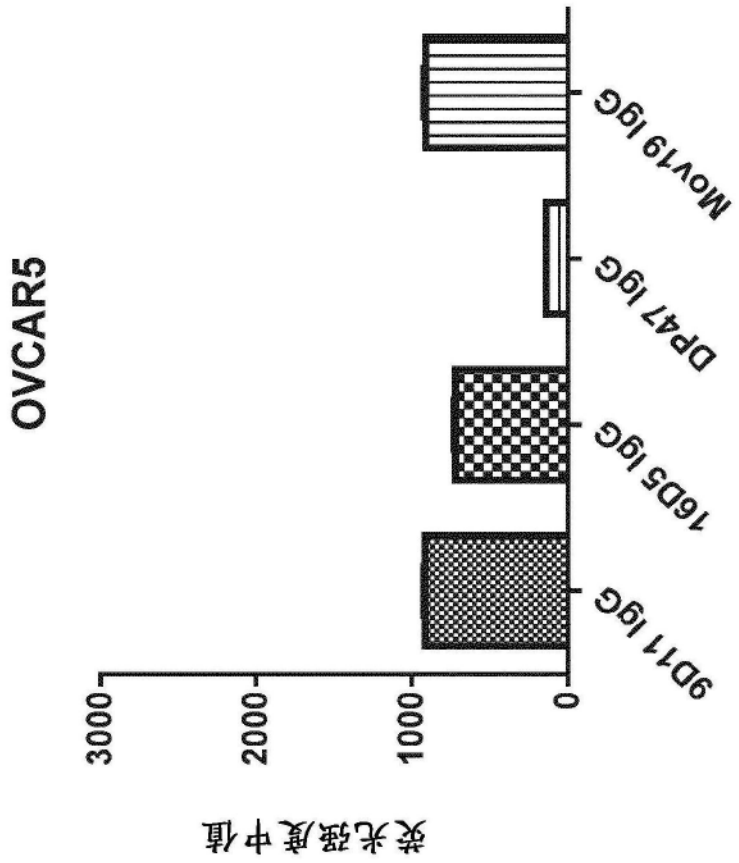

OVCAR5
荧光强度中值
3000
2000
1000
0
9D11 IgG
16D5 IgG
DP47 IgG
MOV19 IgG

图6C

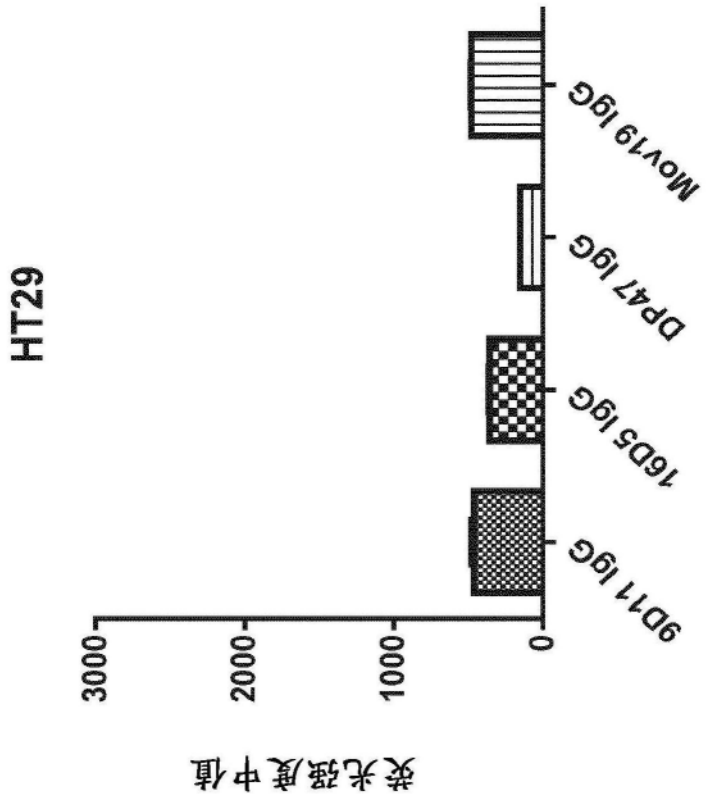

HT29
9D11 IgG
16D5 IgG
DP47 IgG
MOV19 IgG
0
1000
2000
3000
荧光强度中值

图6D

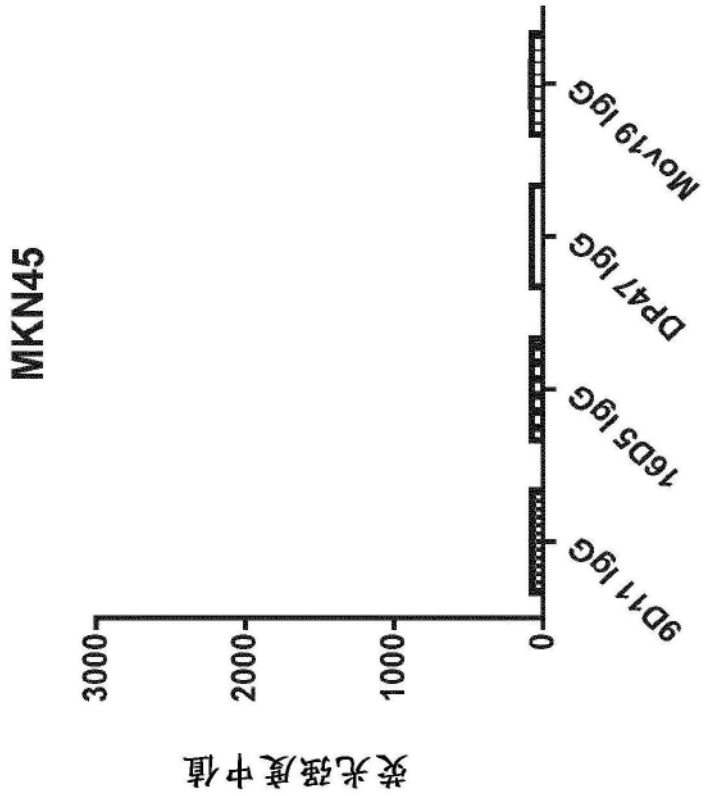

MKN45
9D11 IgG
16D5 IgG
DP47 IgG
MOV19 IgG
0
1000
2000
3000
荧光强度中值

图6E

HT29

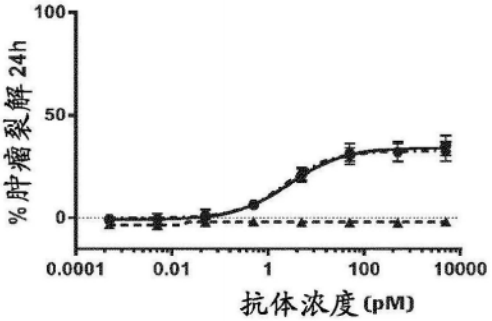


图 7A

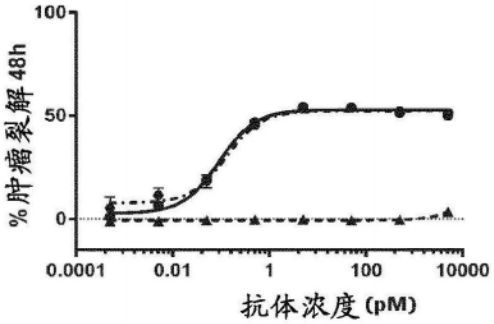


图 7B

SKOV3

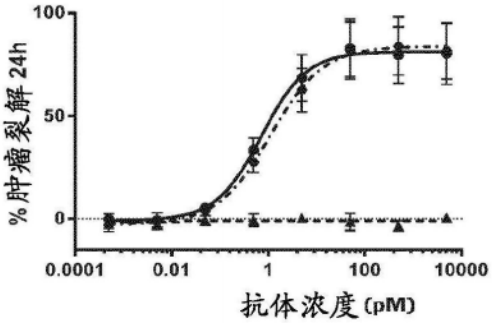


图 7C

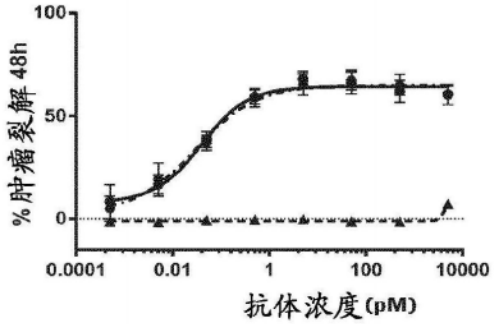


图 7D

16D5 FolR1 TCB 9D11 FolR1 TCB DP47 TCB

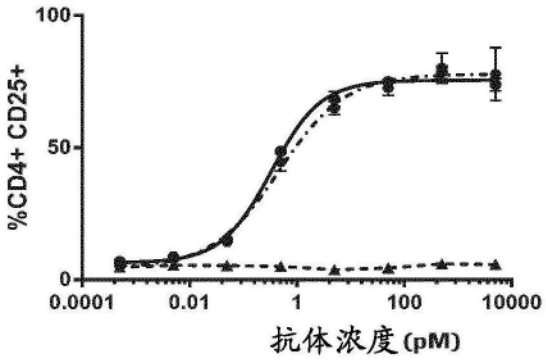


图 7E

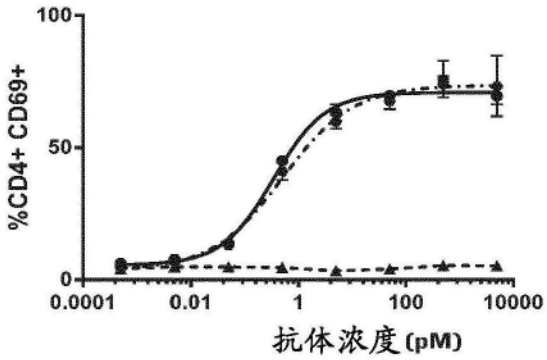


图 7F

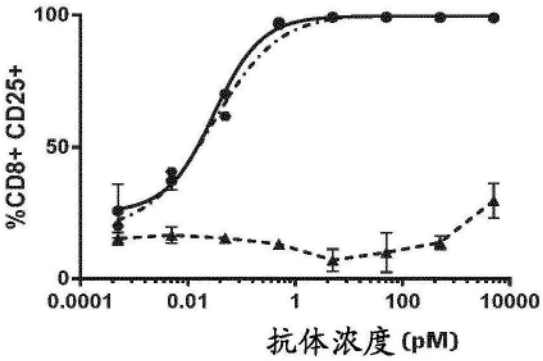


图 7G

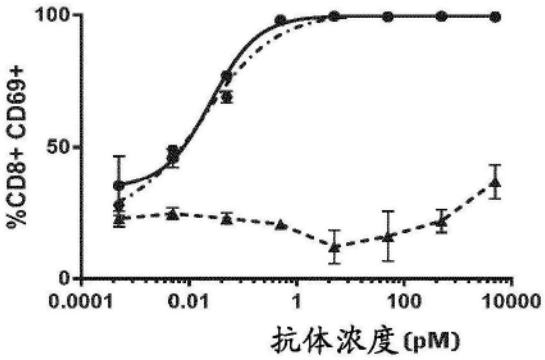
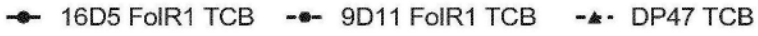


图 7H



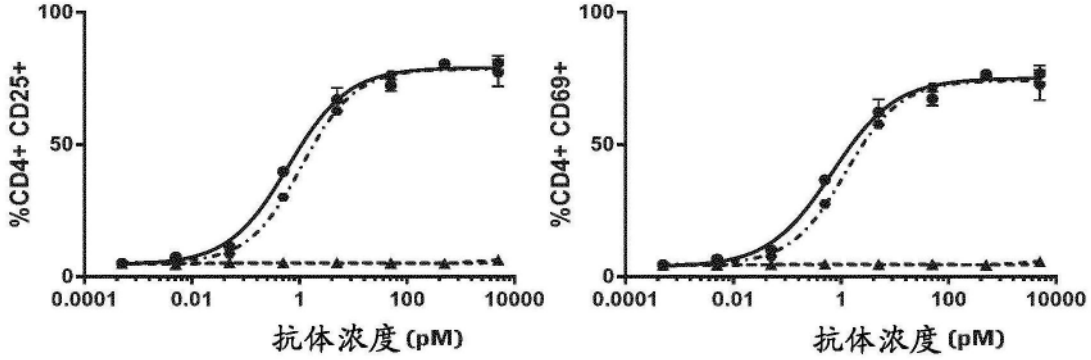


图 7I

图 7J

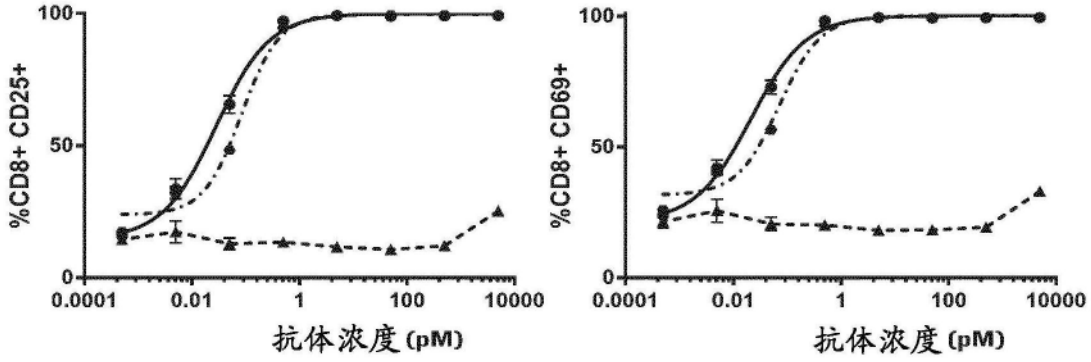
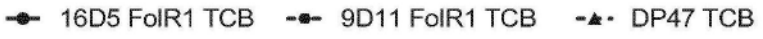


图 7K

图 7L



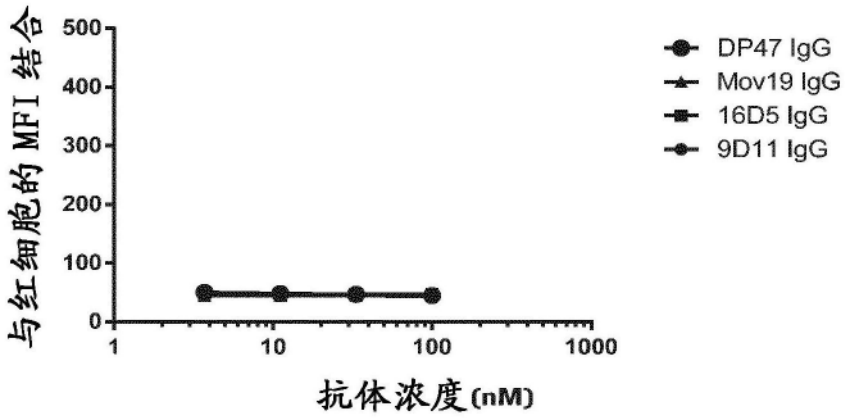


图8

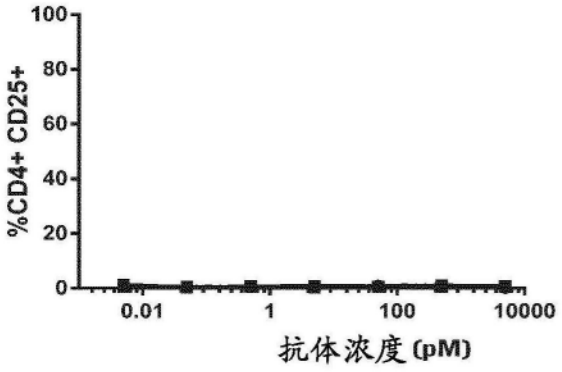


图 9A

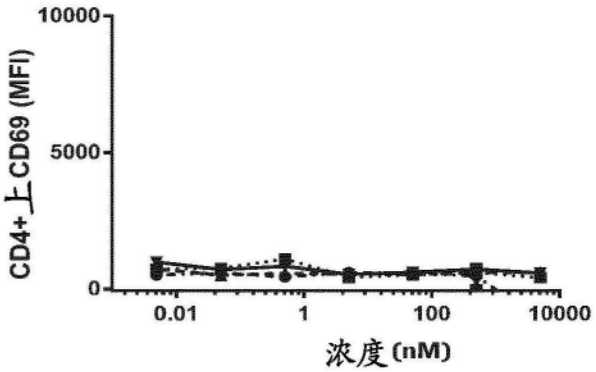


图 9B

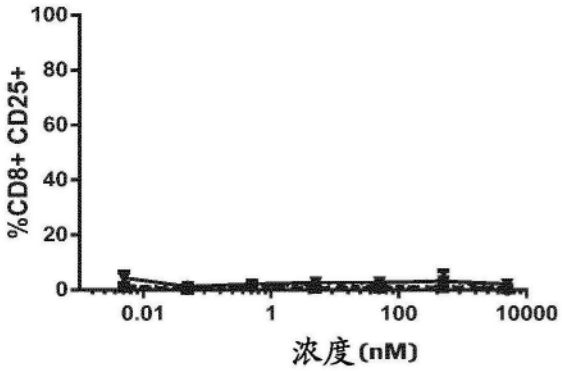


图 9C

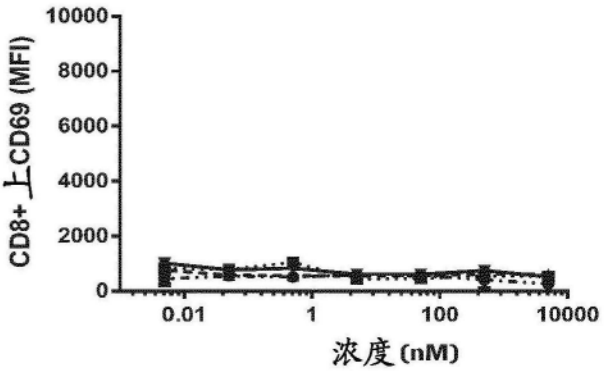
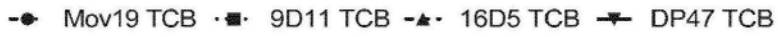


图 9D



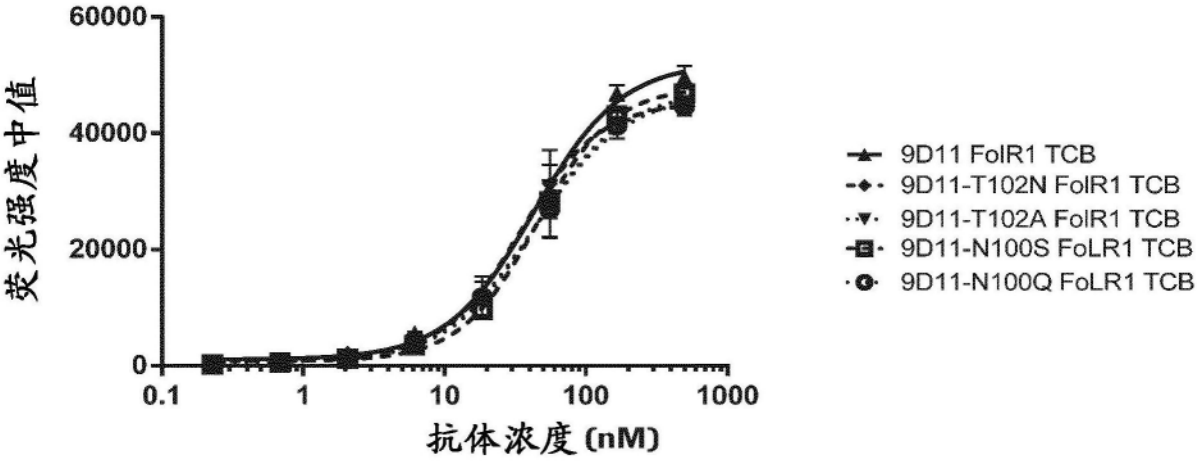


图10

SKOV3

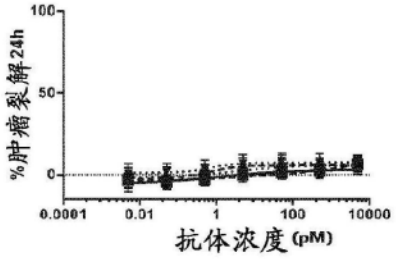


图 11A

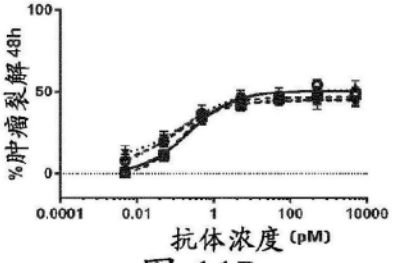


图 11B



MKN45

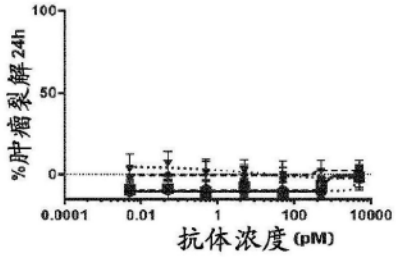


图 11C

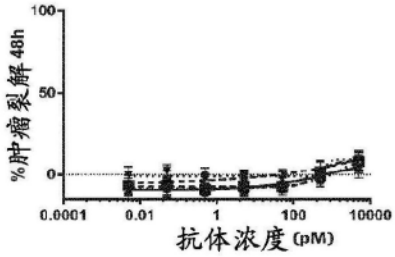


图 11D

HT29

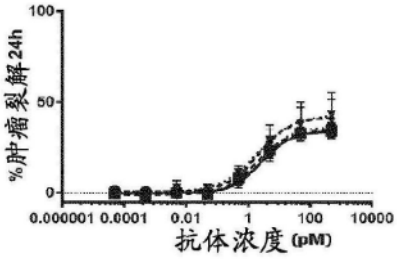


图 11E

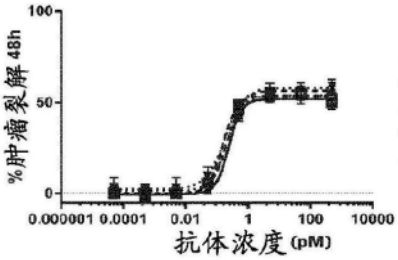




图 11F

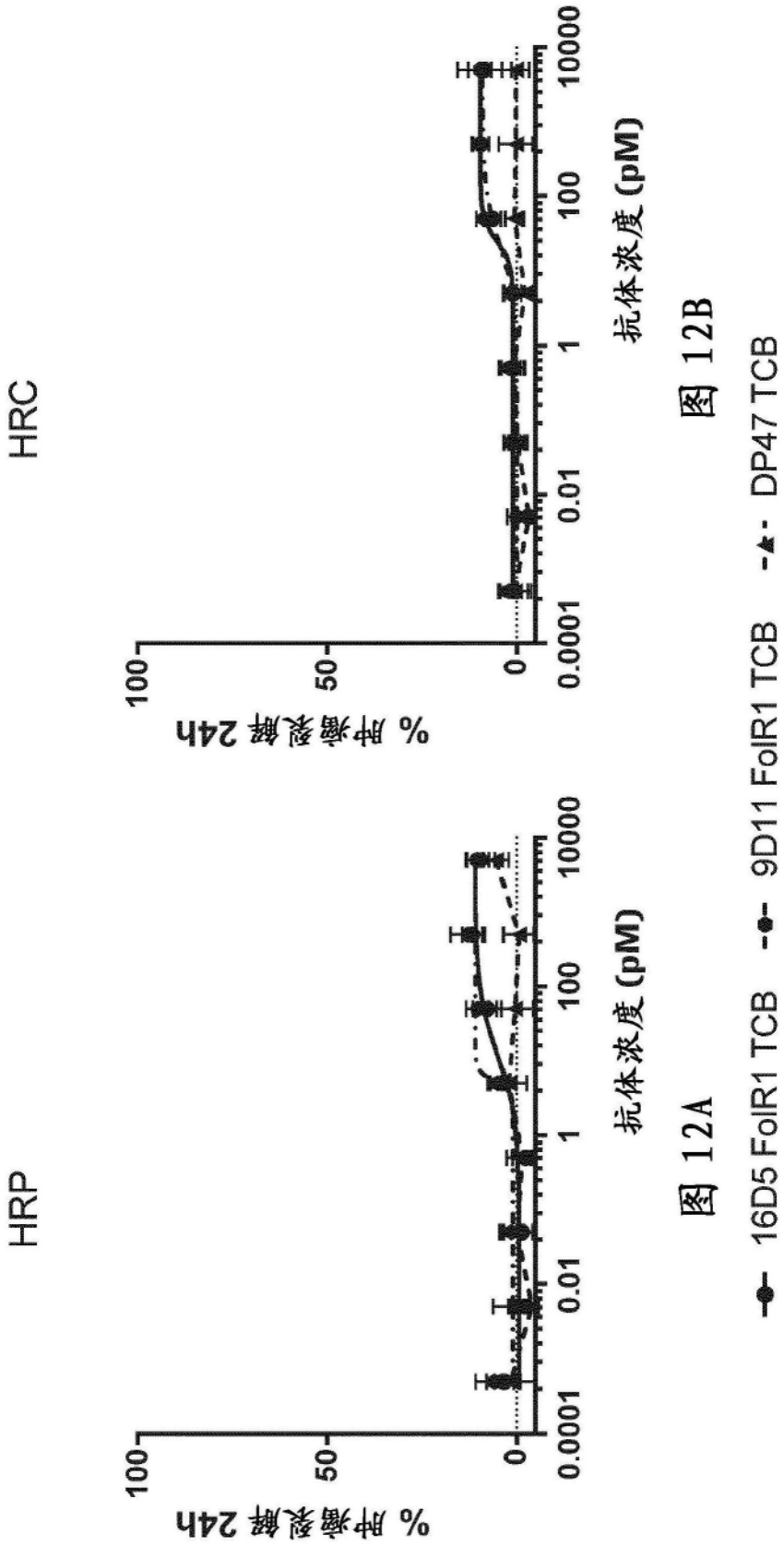

HRP
HRC
% 肿瘤裂解 24h
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
10000
抗体浓度 (pM)
16D5 FolR1 TCB
9D11 FolR1 TCB
DP47 TCB

图 12A

图 12B

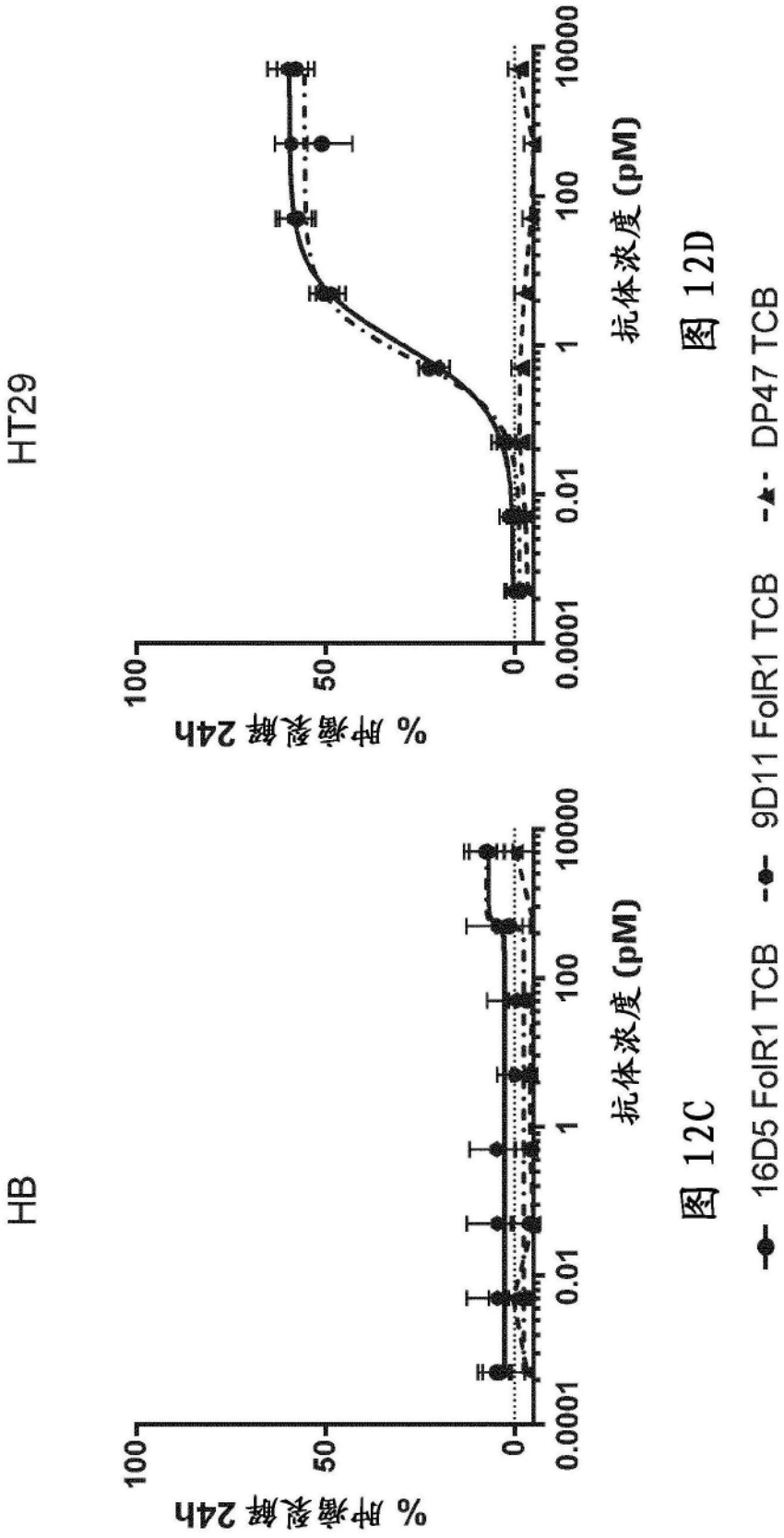

HB
HT29
% 肿瘤裂解 24h
抗体浓度 (pM)
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
10000
16D5 FolR1 TCB
9D11 FolR1 TCB
DP47 TCB

图 12C 图 12D

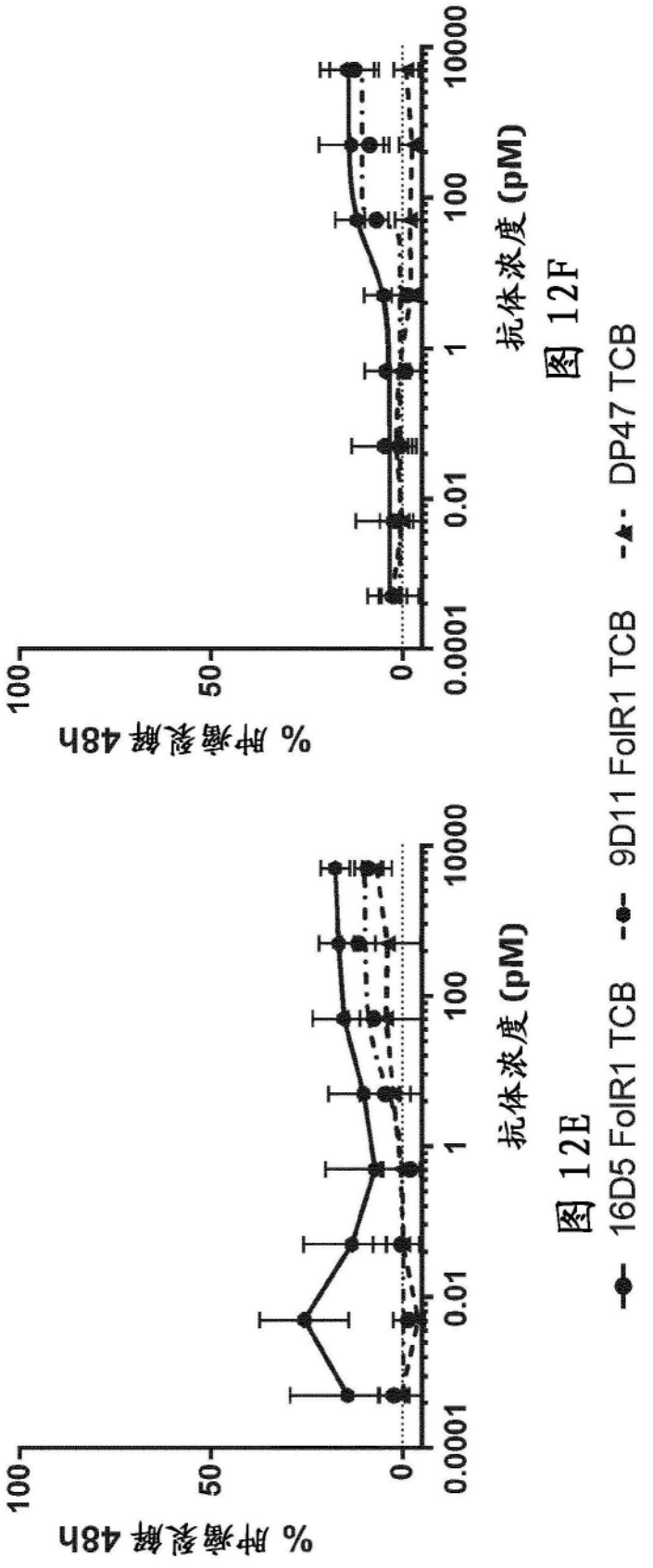

% 肿瘤裂解 48h
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
10000
抗体浓度 (pM)
16D5 FolR1 TCB
9D11 FolR1 TCB
DP47 TCB

图 12E

图 12F

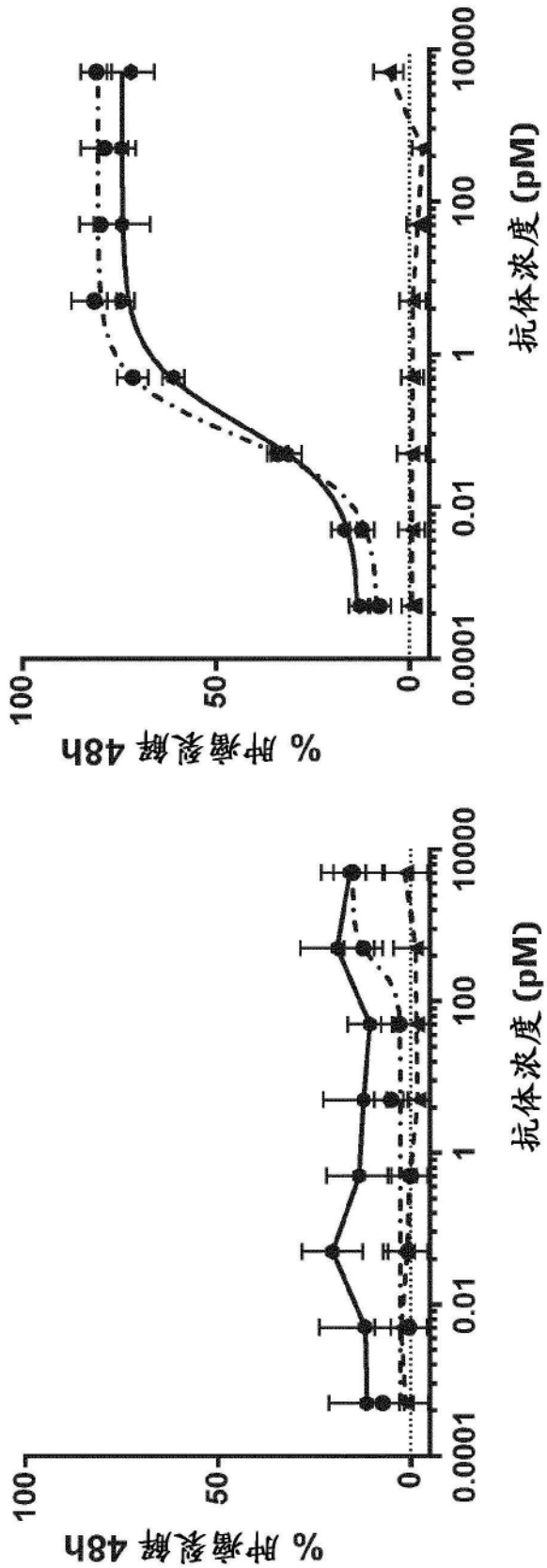

% 肿瘤裂解 48h
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
10000
抗体浓度 (pM)
16D5 FolR1 TCB
9D11 FolR1 TCB
DP47 TCB

图 12G

图 12H

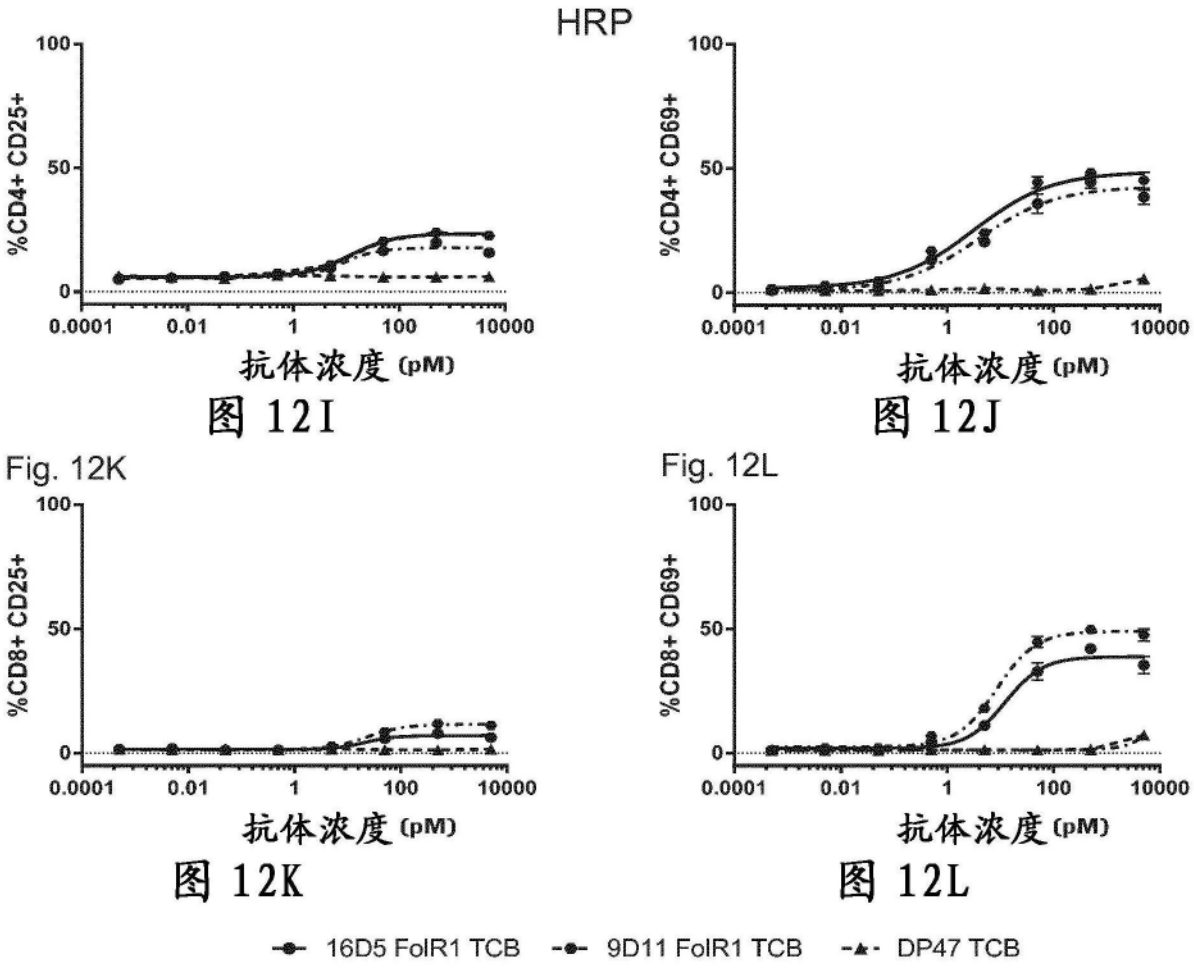


图 12I

图 12J

Fig. 12K

Fig. 12L

图 12K

图 12L

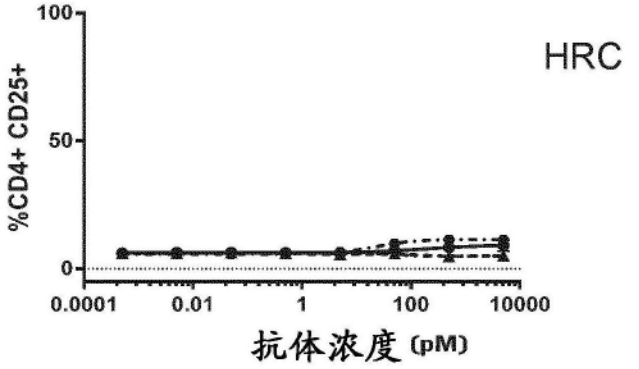


图 12M

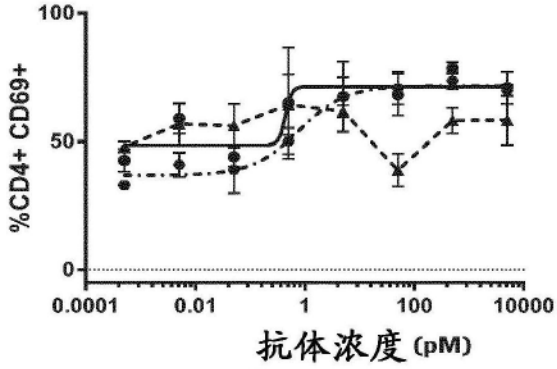


图 12N

Fig. 12O

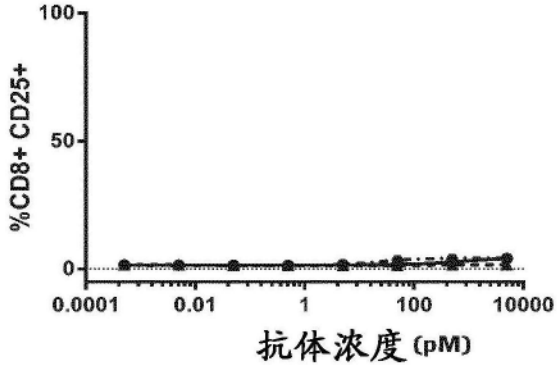


图 12O

Fig. 12P

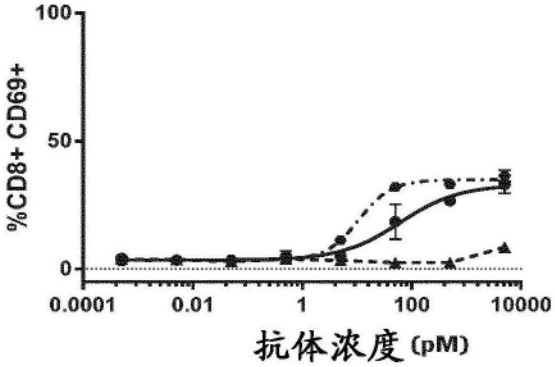


图 12P

16D5 FolR1 TCB 9D11 FolR1 TCB DP47 TCB

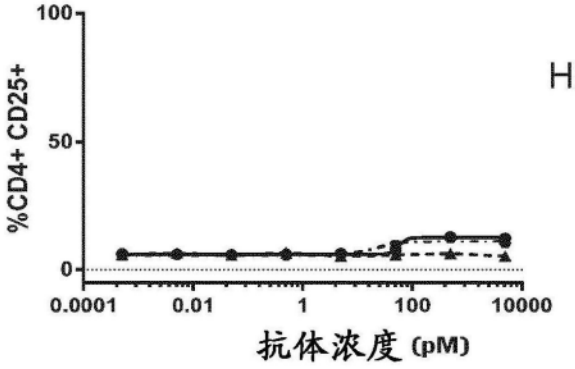


图 12Q

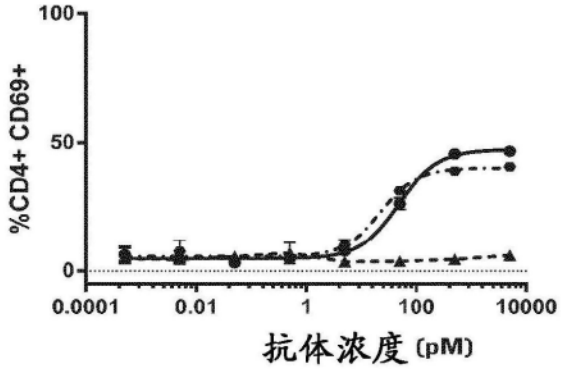


图 12R

Fig. 12S

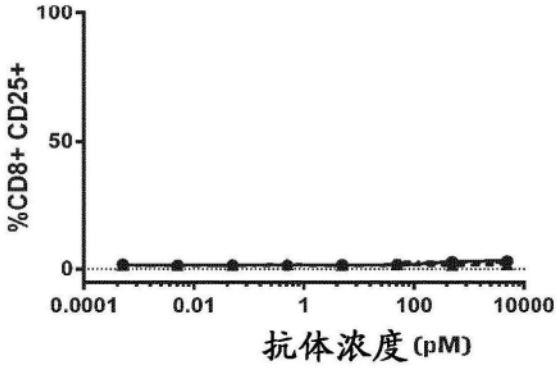


图 12S

Fig. 12T

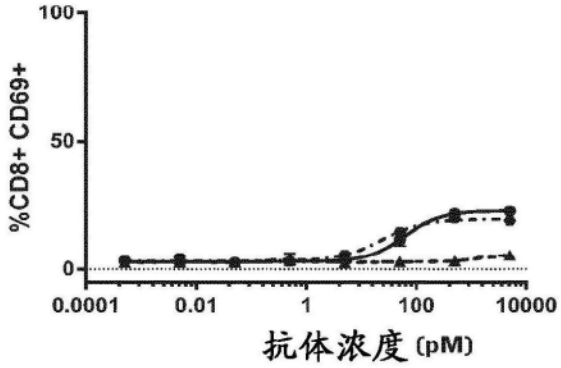


图 12T

16D5 FolR1 TCB 9D11 FolR1 TCB DP47 TCB

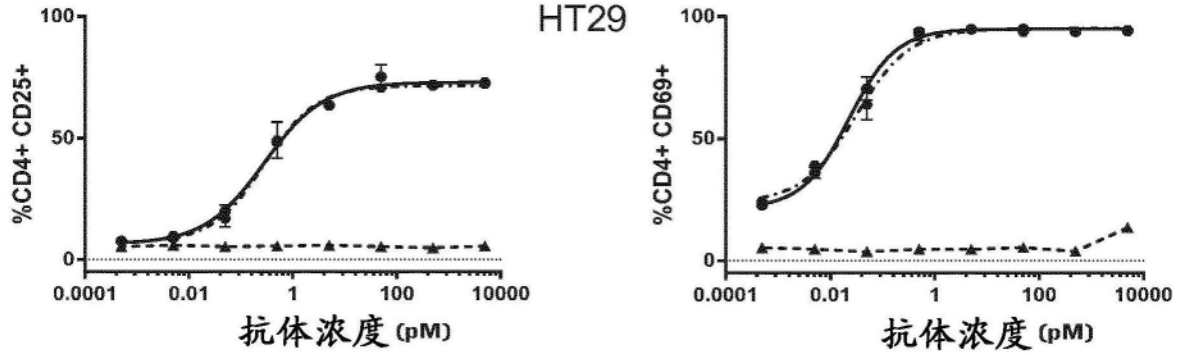


图 12U

图 12V

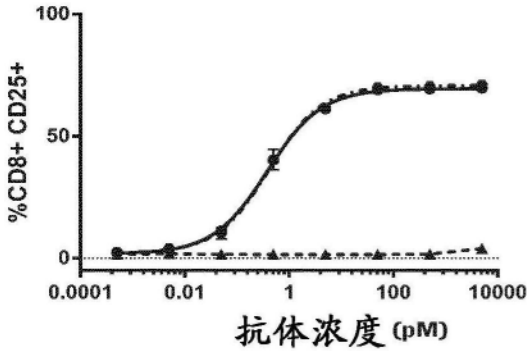


图 12W

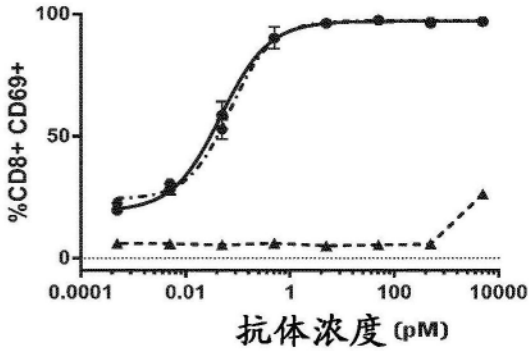
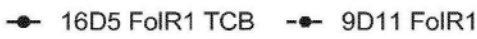


图 12X



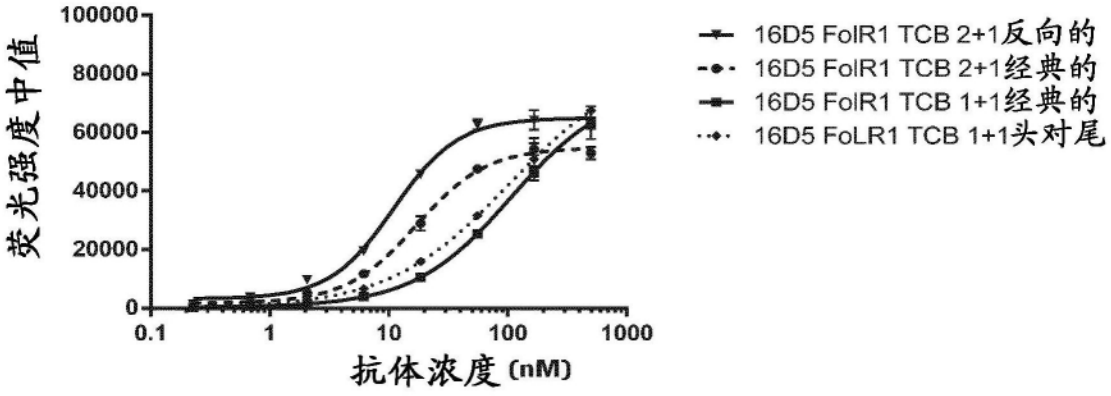


图13A

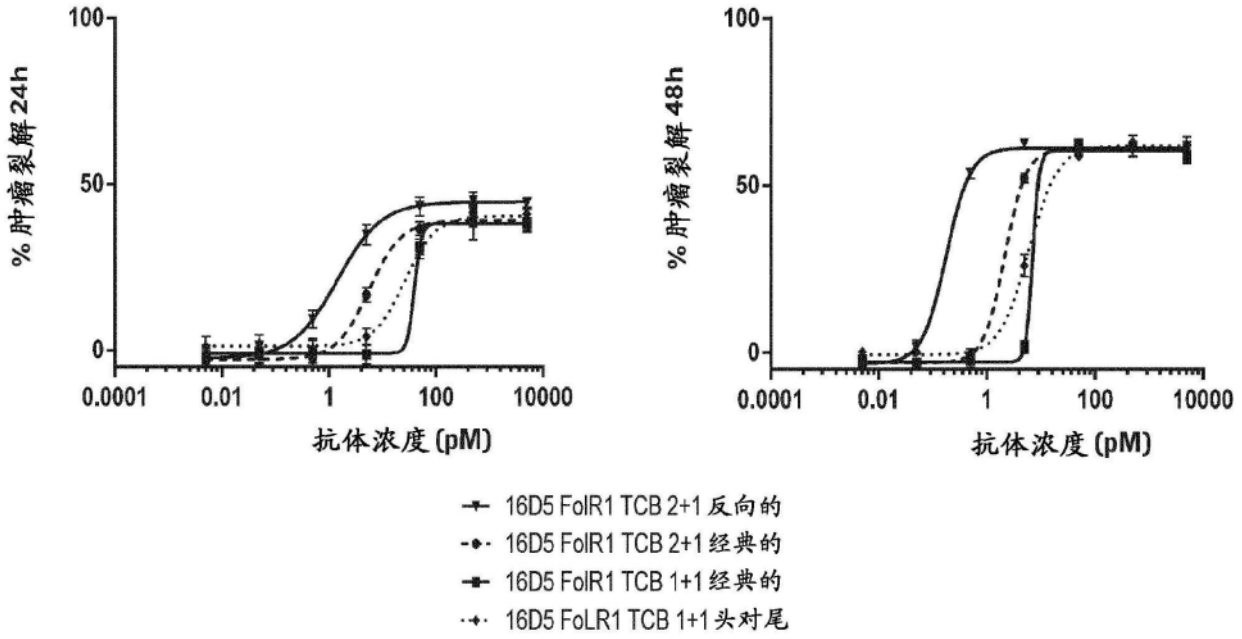

% 肿瘤裂解 24h
% 肿瘤裂解 48h
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
10000
抗体浓度 (pM)
16D5 FolR1 TCB 2+1 反向的
16D5 FolR1 TCB 2+1 经典的
16D5 FolR1 TCB 1+1 经典的
16D5 FoLR1 TCB 1+1 头对尾

图13B

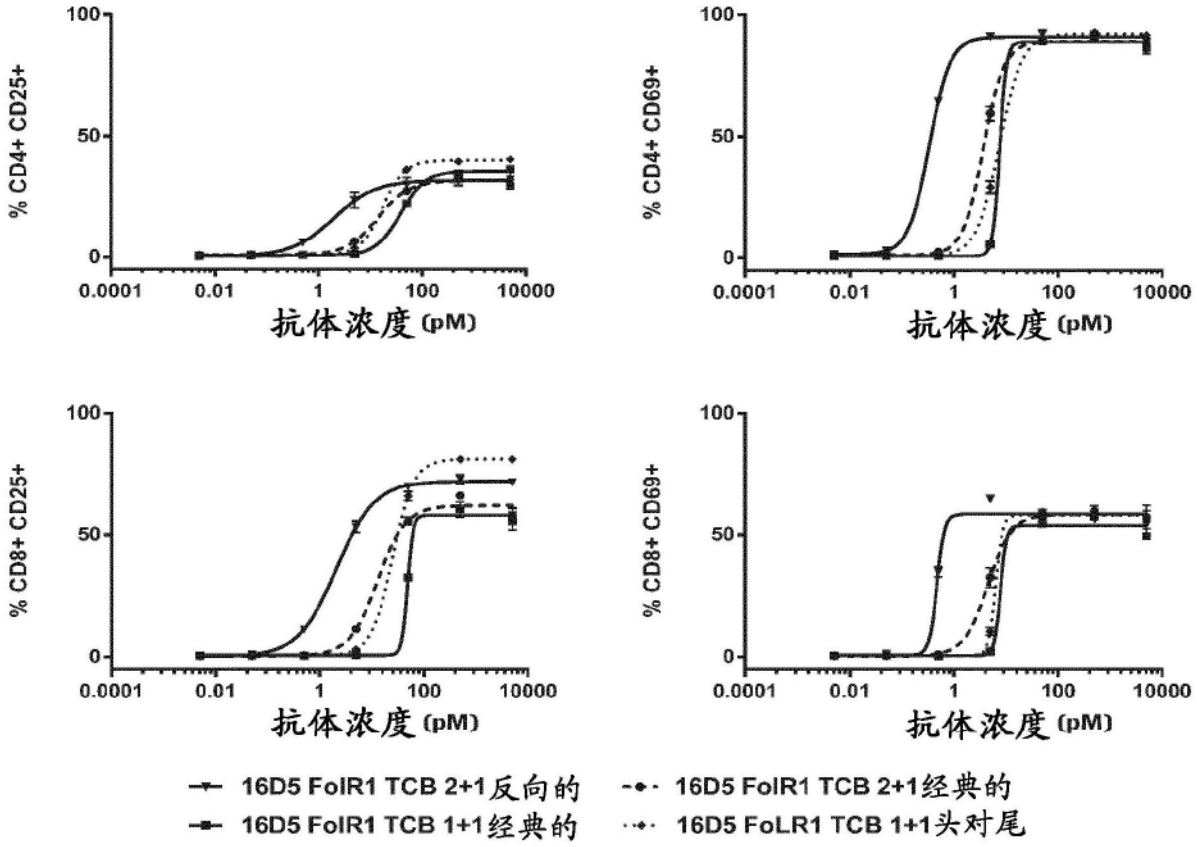

% CD4+ CD25+
% CD4+ CD69+
% CD8+ CD25+
% CD8+ CD69+
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
10000
抗体浓度 (pM)
16D5 FolR1 TCB 2+1反向的
16D5 FolR1 TCB 2+1经典的
16D5 FolR1 TCB 1+1经典的
16D5 FoLR1 TCB 1+1头对尾

图13C

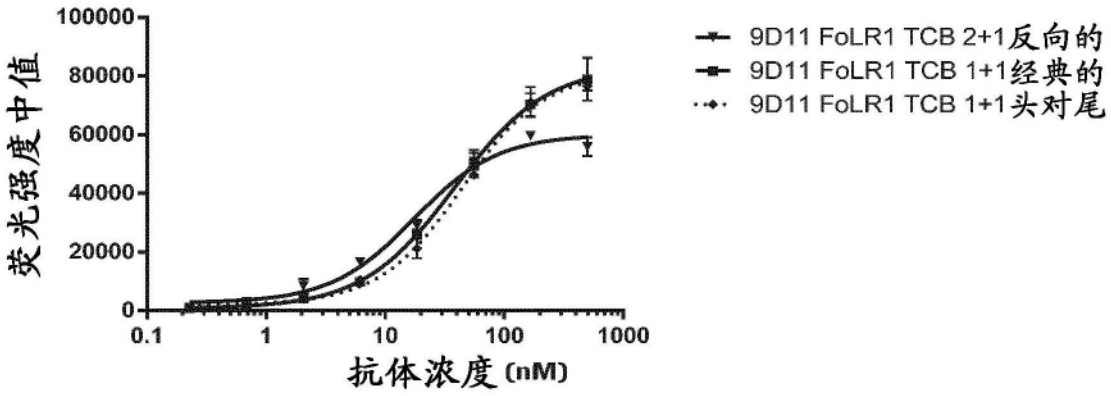

100000
80000
60000
40000
20000
0
荧光强度中值
0.1
1
10
100
1000
抗体浓度(nM)
9D11 FoLR1 TCB 2+1反向的
9D11 FoLR1 TCB 1+1经典的
9D11 FoLR1 TCB 1+1头对尾

图14A

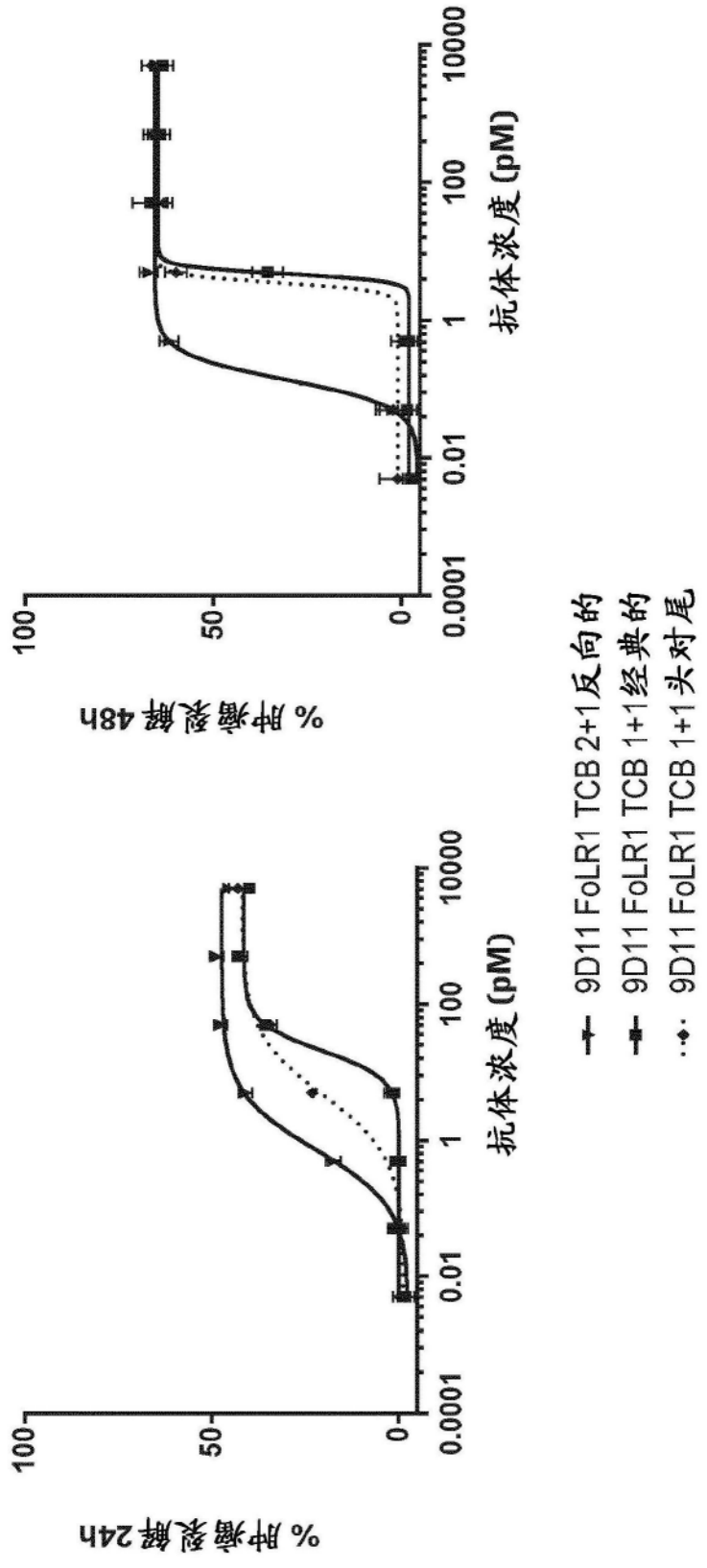

% 肿瘤裂解 24h
% 肿瘤裂解 48h
100
50
0
0.0001
0.01
1
100
10000
抗体浓度 (pM)
9D11 FoLR1 TCB 2+1反向的
9D11 FoLR1 TCB 1+1经典的
9D11 FoLR1 TCB 1+1头对尾

图14B

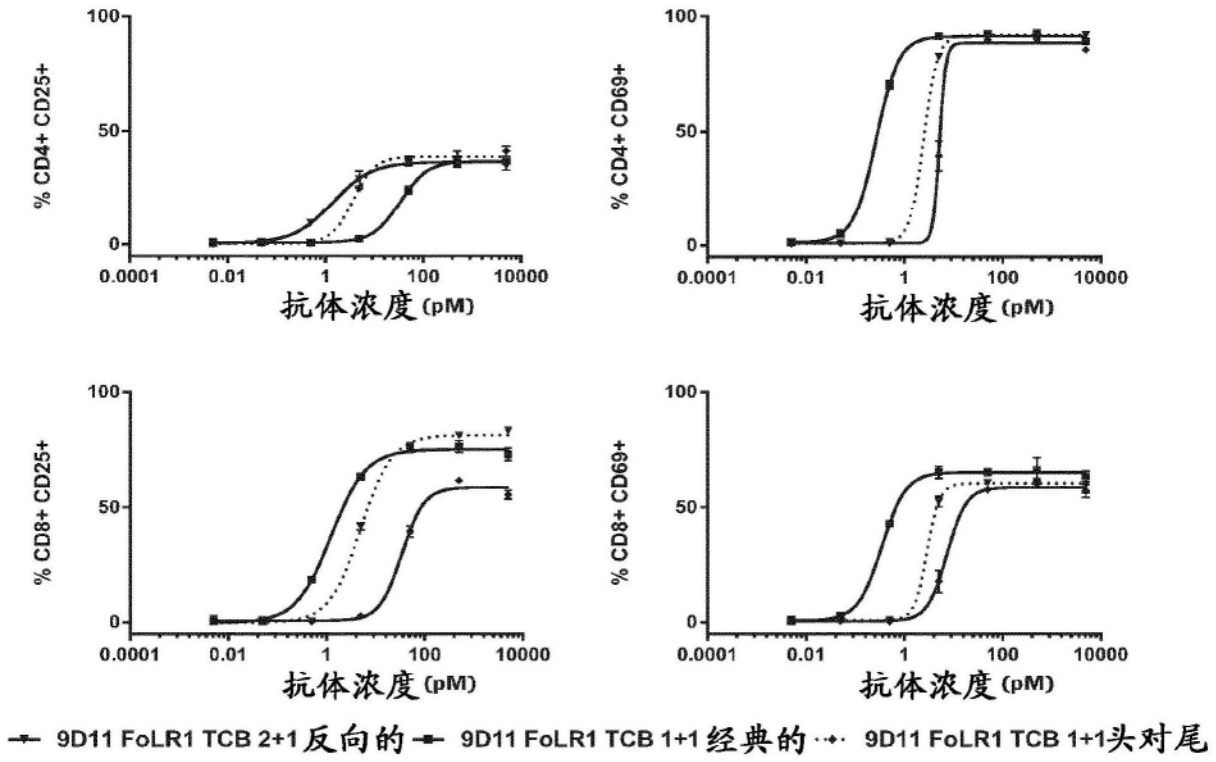
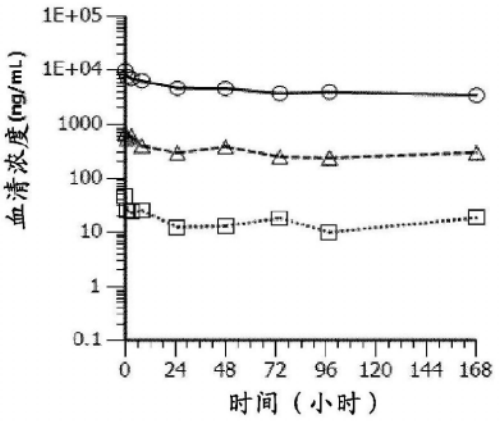
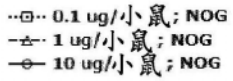


图14C





剂量 ug/小鼠	半寿日
0.1	7.5
1	5.9
10	13.6

图15

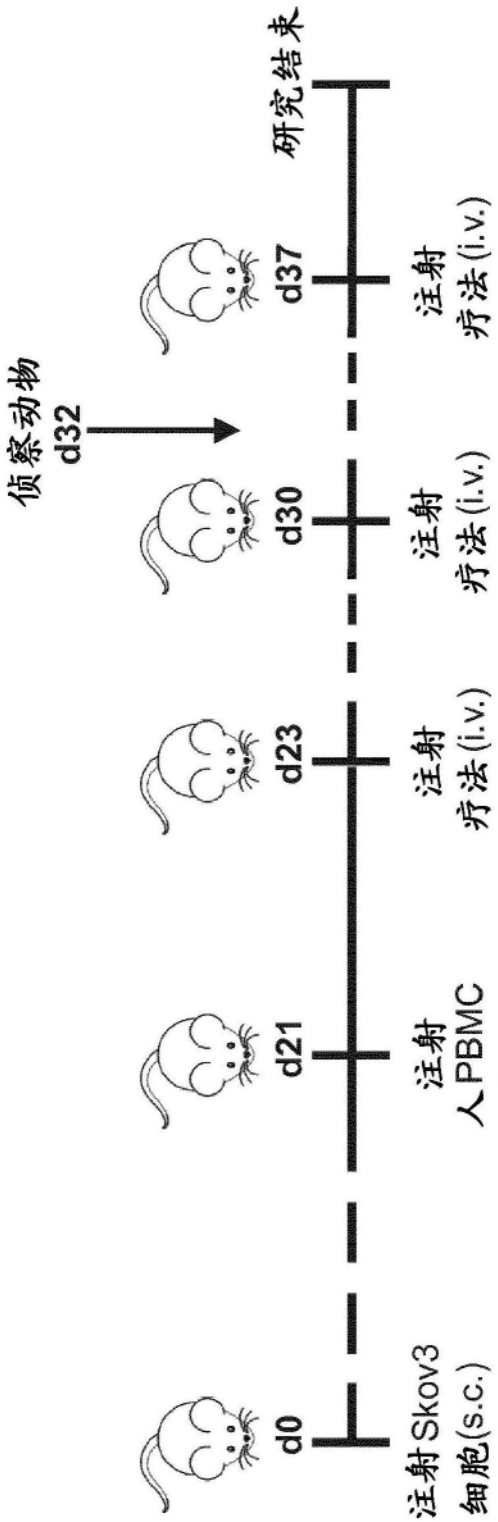

d0
注射Skov3
细胞(s.c.)
d21
注射
人PBMC
(i.p.)
d23
注射
疗法(i.v.)
d30
注射
疗法(i.v.)
侦察动物
d32
d37
注射
疗法(i.v.)
研究结束

图16

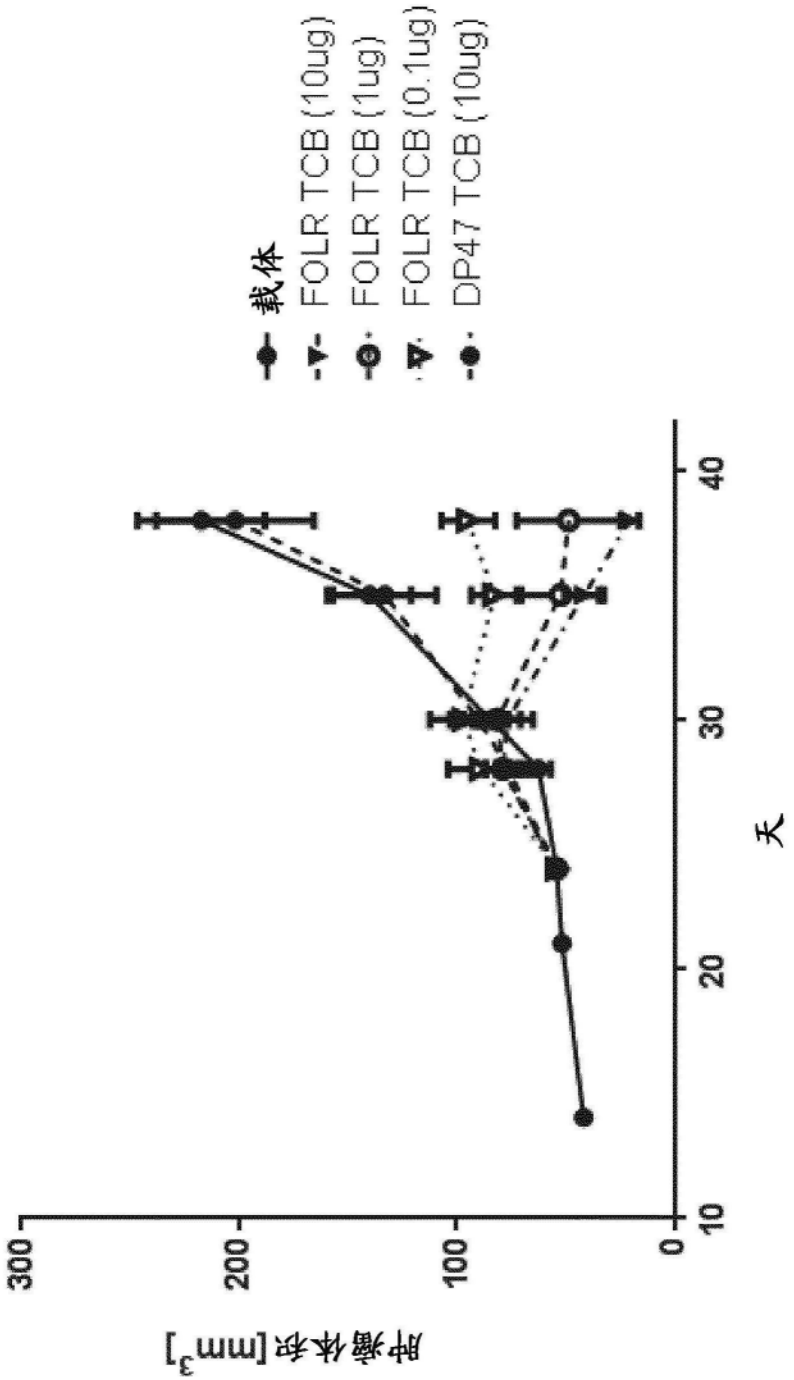

载体
FOLR TCB (10ug)
FOLR TCB (1ug)
FOLR TCB (0.1ug)
DP47 TCB (10ug)
肿瘤体积[mm³]
300
200
100
0
10
20
30
40
天

图17A

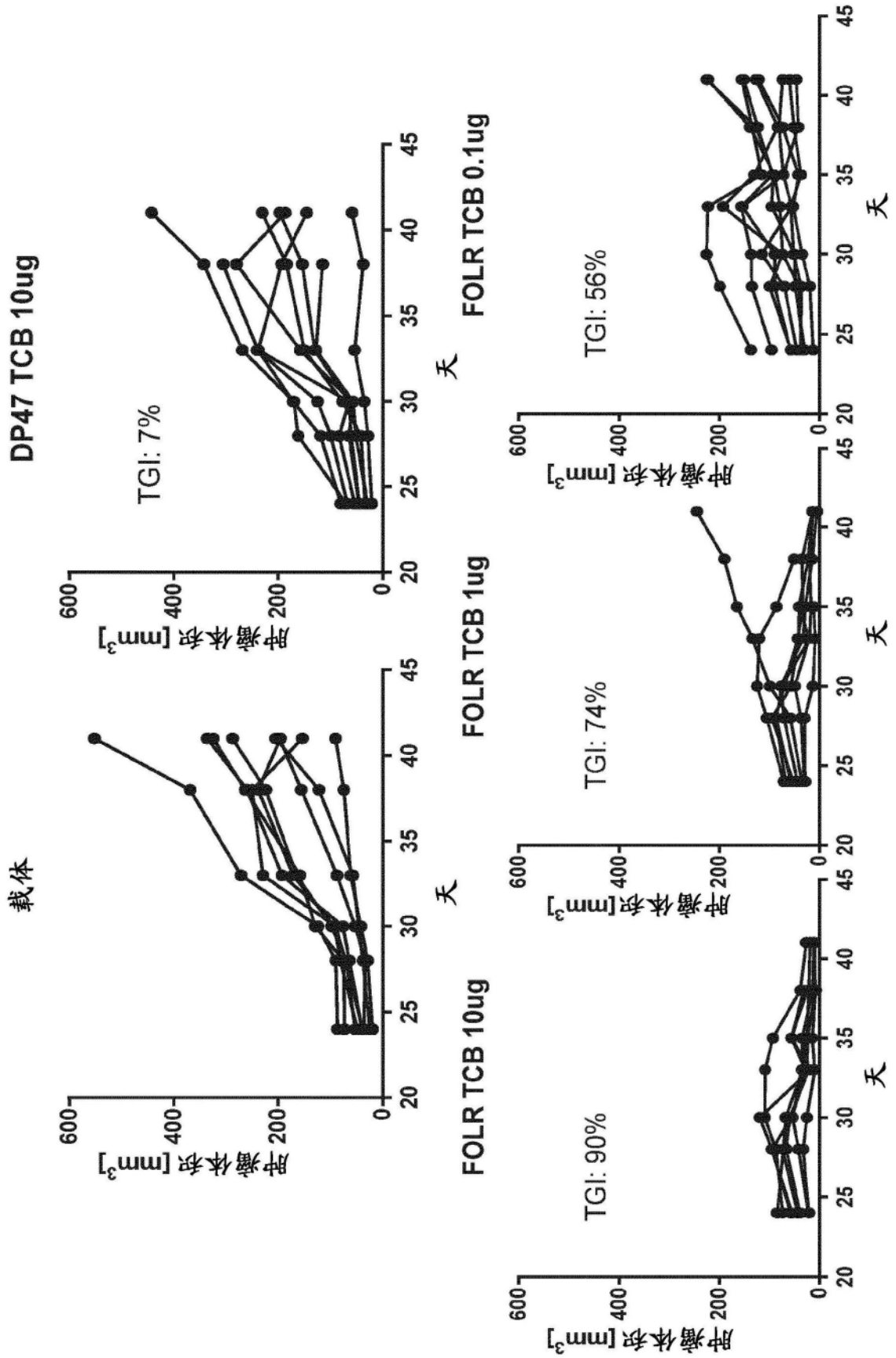

载体
DP47 TCB 10ug
FOLR TCB 0.1ug
FOLR TCB 1ug
FOLR TCB 10ug
TGI: 7%
TGI: 56%
TGI: 74%
TGI: 90%
肿瘤体积 [mm³]
天
0
200
400
600
20
25
30
35
40
45

图17B

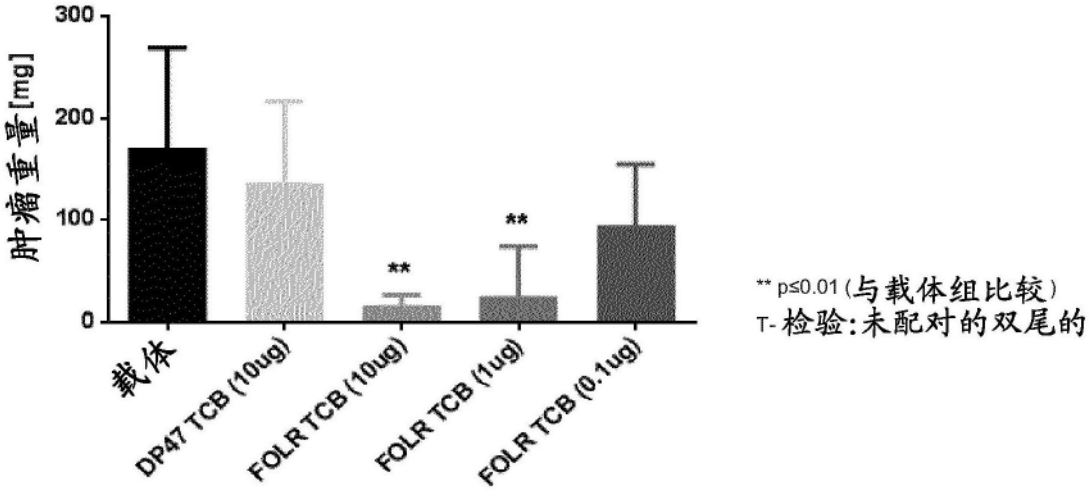

肿瘤重量[mg]
300
200
100
0
**
**
载体
DP47 TCB (10ug)
FOLR TCB (10ug)
FOLR TCB (1ug)
FOLR TCB (0.1ug)
** p≤0.01 (与载体组比较)
T-检验:未配对的双尾的

图18

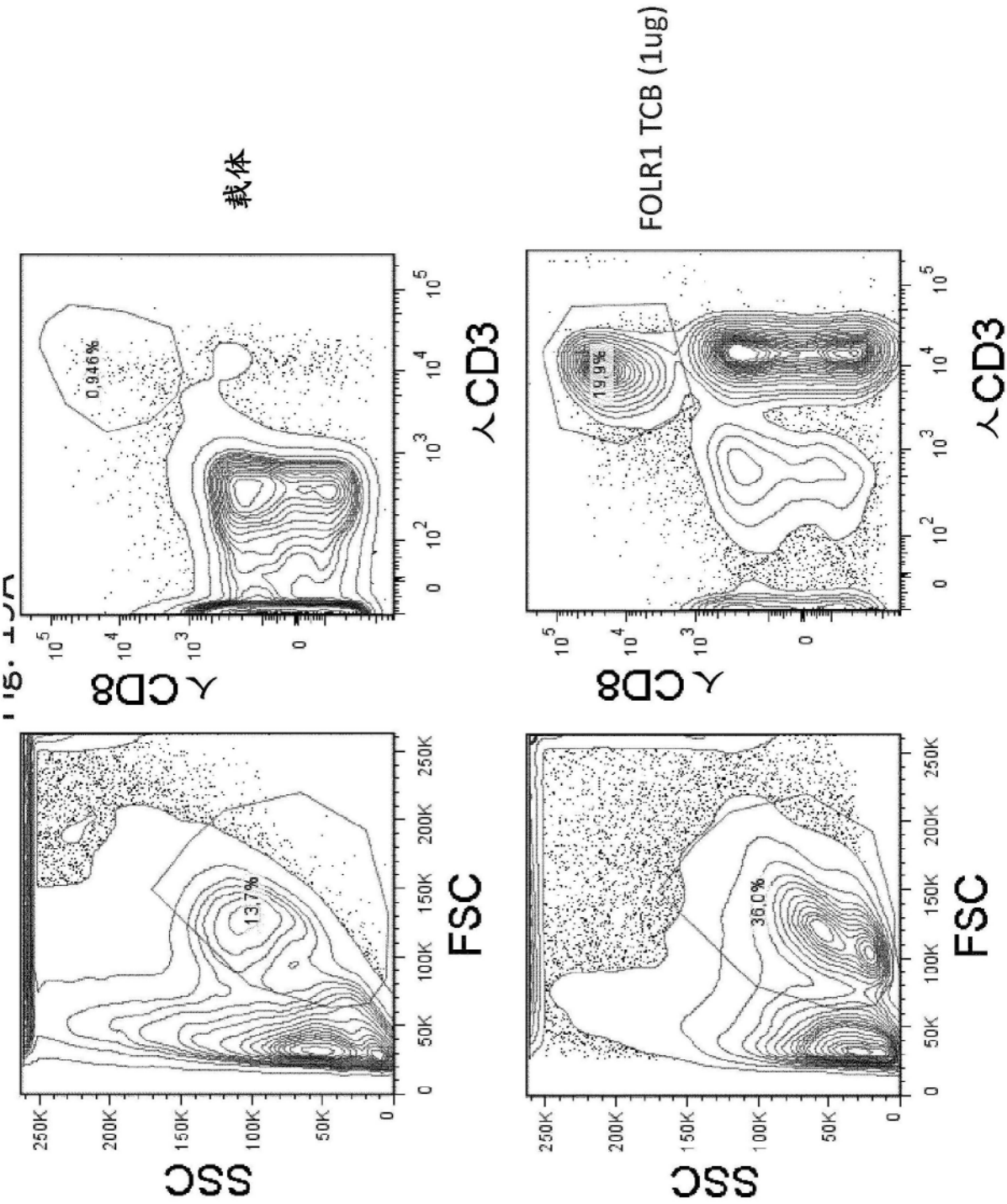

载体
FOLR1 TCB (1ug)
0.946%
13.7%
19.9%
36.0%
人CD8
人CD3
SSC
FSC
0
50K
100K
150K
200K
250K

图19A

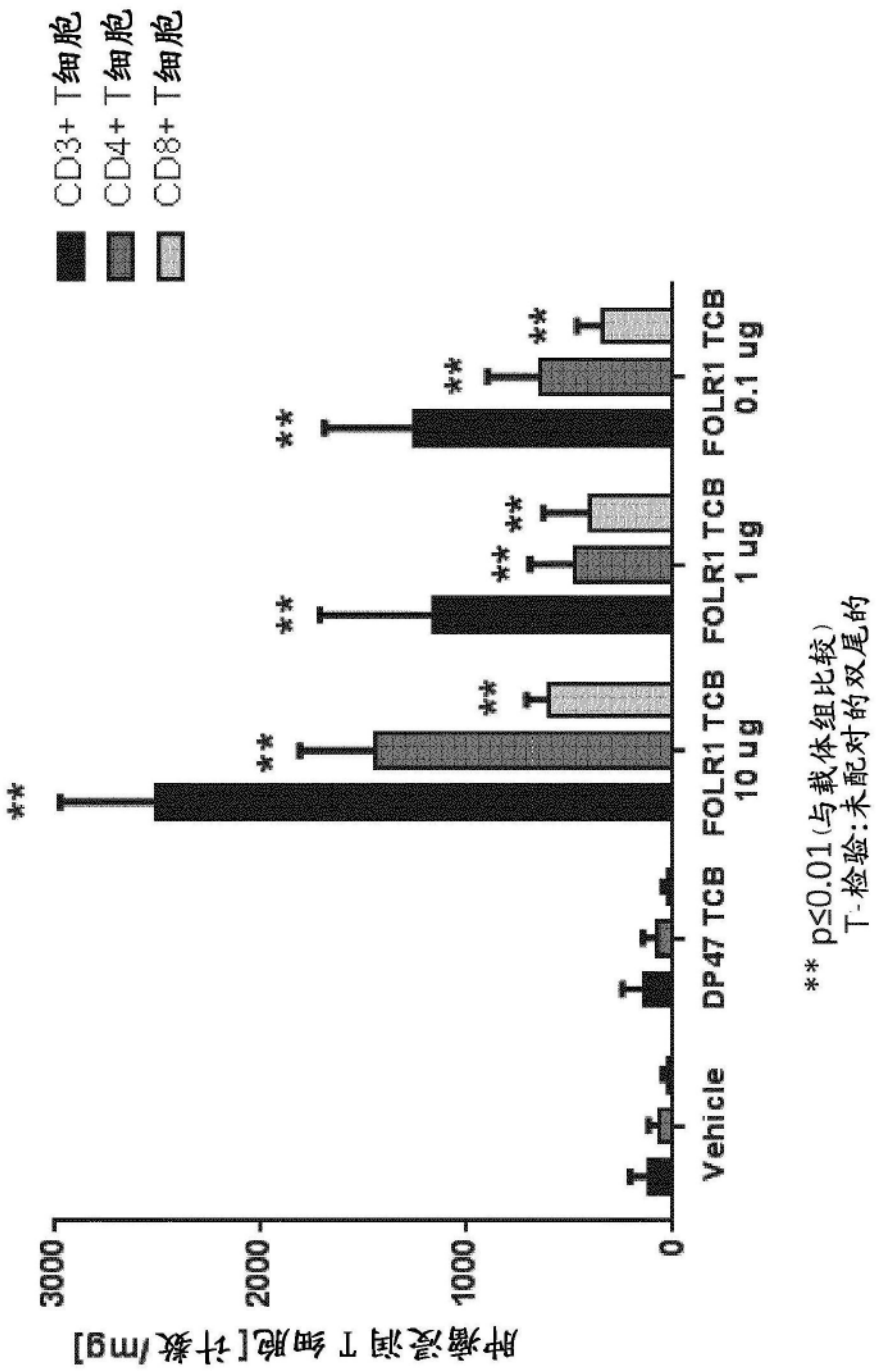

CD3+ T细胞
CD4+ T细胞
CD8+ T细胞
肿瘤浸润 T 细胞[计数/mg]
3000
2000
1000
0
Vehicle
DP47 TCB
FOLR1 TCB 10 ug
FOLR1 TCB 1 ug
FOLR1 TCB 0.1 ug
** p≤0.01(与载体组比较)
T-检验:未配对的双尾的

图19B

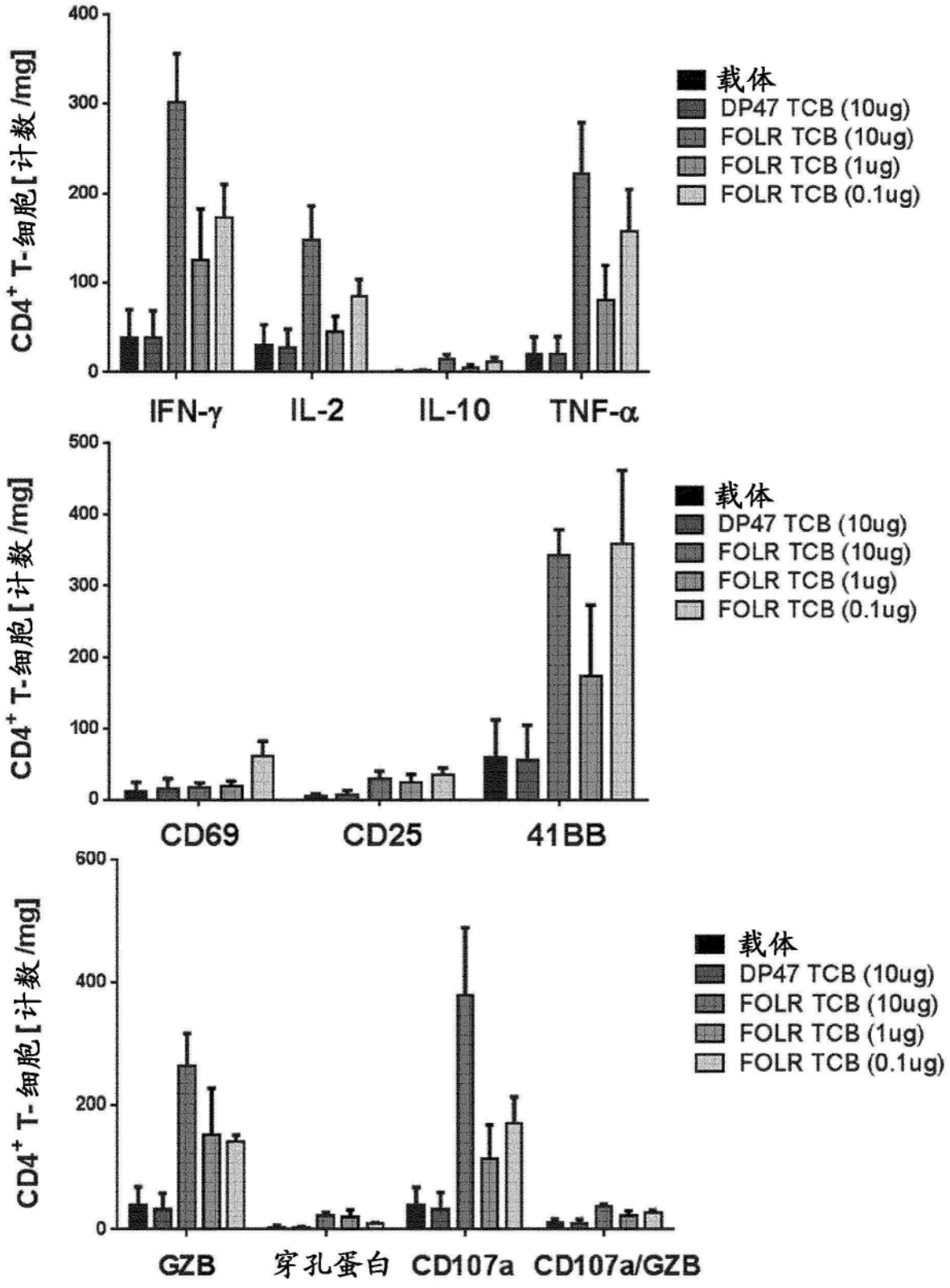

CD4+ T-细胞[计数/mg]
400
300
200
100
0
IFN-γ
IL-2
IL-10
TNF-α
载体
DP47 TCB (10ug)
FOLR TCB (10ug)
FOLR TCB (1ug)
FOLR TCB (0.1ug)
CD4+ T-细胞[计数/mg]
500
400
300
200
100
0
CD69
CD25
41BB
载体
DP47 TCB (10ug)
FOLR TCB (10ug)
FOLR TCB (1ug)
FOLR TCB (0.1ug)
CD4+ T-细胞[计数/mg]
600
400
200
0
GZB
穿孔蛋白
CD107a
CD107a/GZB
载体
DP47 TCB (10ug)
FOLR TCB (10ug)
FOLR TCB (1ug)
FOLR TCB (0.1ug)

图20A

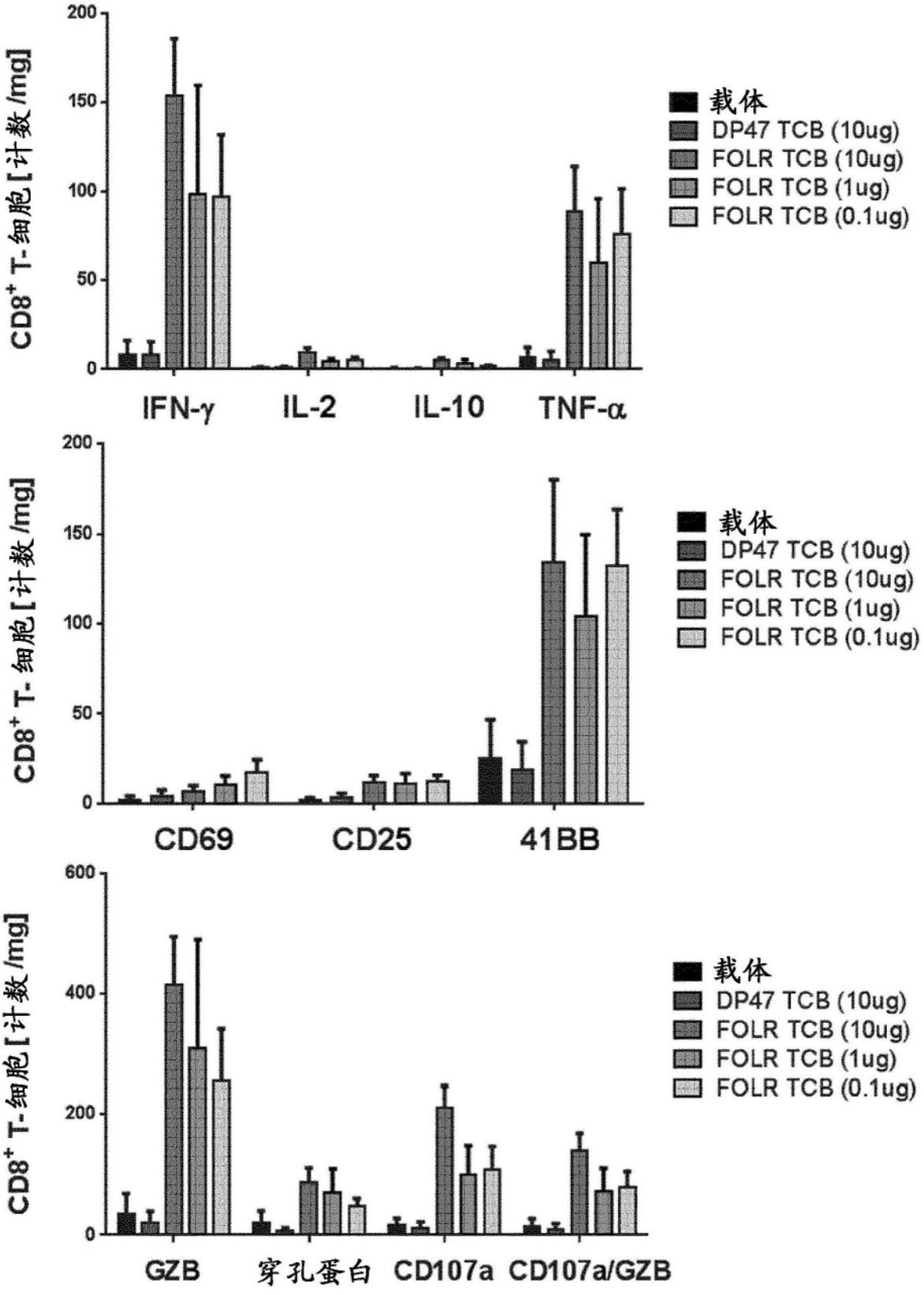

CD8+ T-细胞[计数/mg]
200
150
100
50
0
IFN-γ
IL-2
IL-10
TNF-α
载体
DP47 TCB (10ug)
FOLR TCB (10ug)
FOLR TCB (1ug)
FOLR TCB (0.1ug)
CD8+ T-细胞[计数/mg]
CD69
CD25
41BB
载体
DP47 TCB (10ug)
FOLR TCB (10ug)
FOLR TCB (1ug)
FOLR TCB (0.1ug)
CD8+ T-细胞[计数/mg]
600
400
200
0
GZB
穿孔蛋白
CD107a
CD107a/GZB
载体
DP47 TCB (10ug)
FOLR TCB (10ug)
FOLR TCB (1ug)
FOLR TCB (0.1ug)

图20B

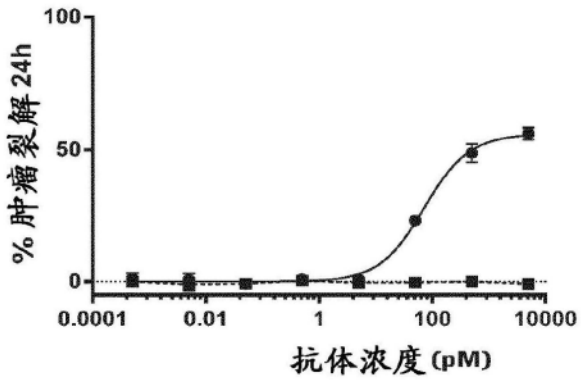


图 21A

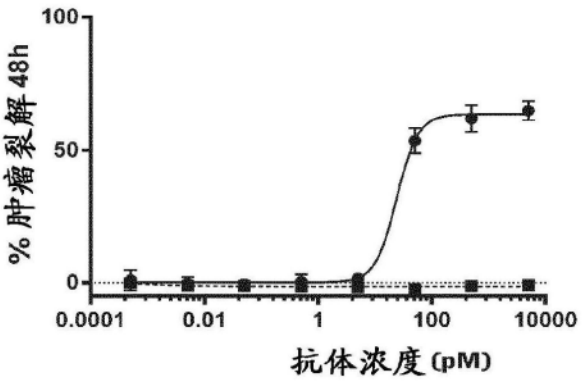




图 21B

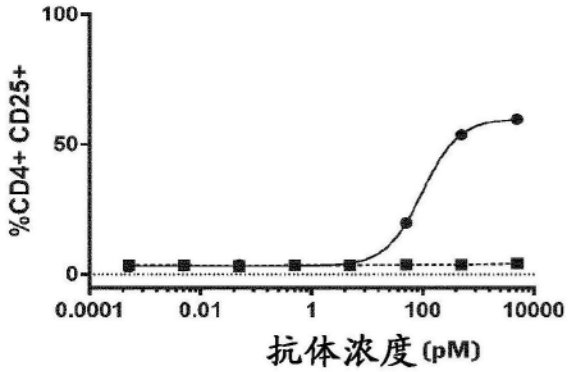


图 22A

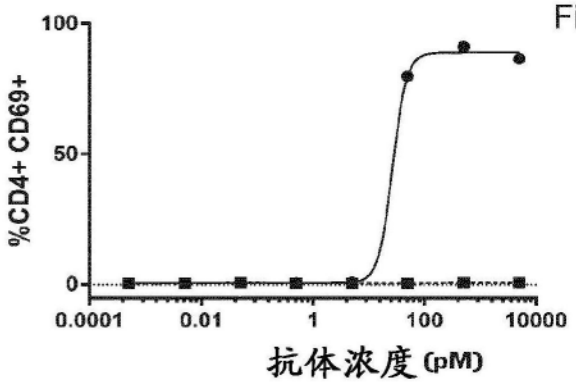
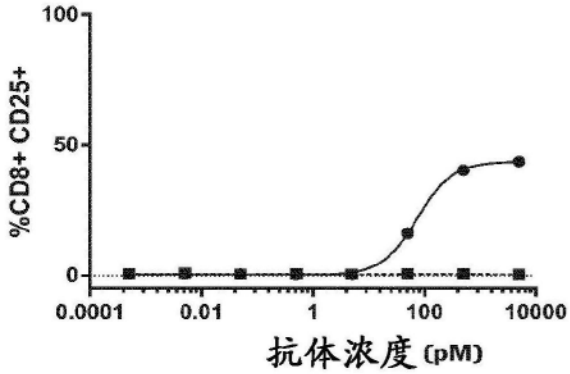


图 22B



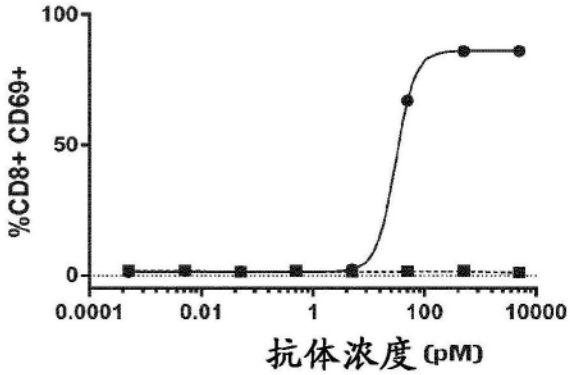




图 22C

图 22D

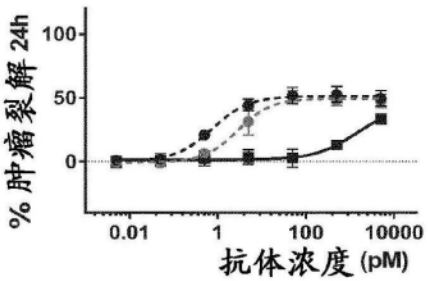


图 23A

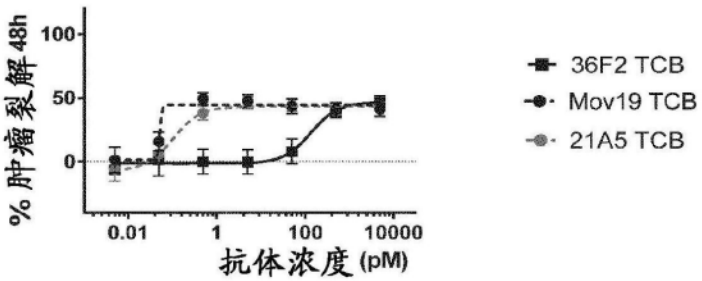


图 23B

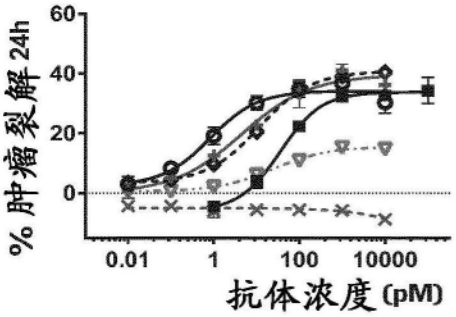


图 24A

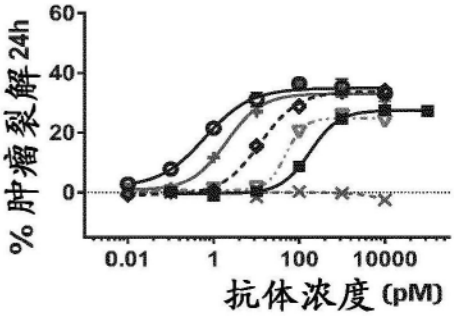


图 24B

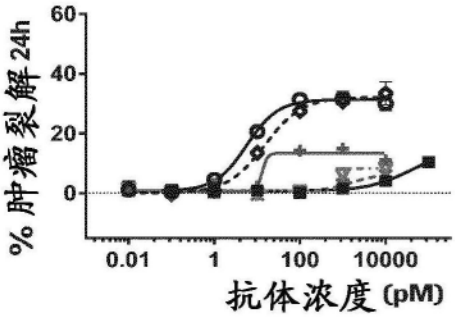


图 24C



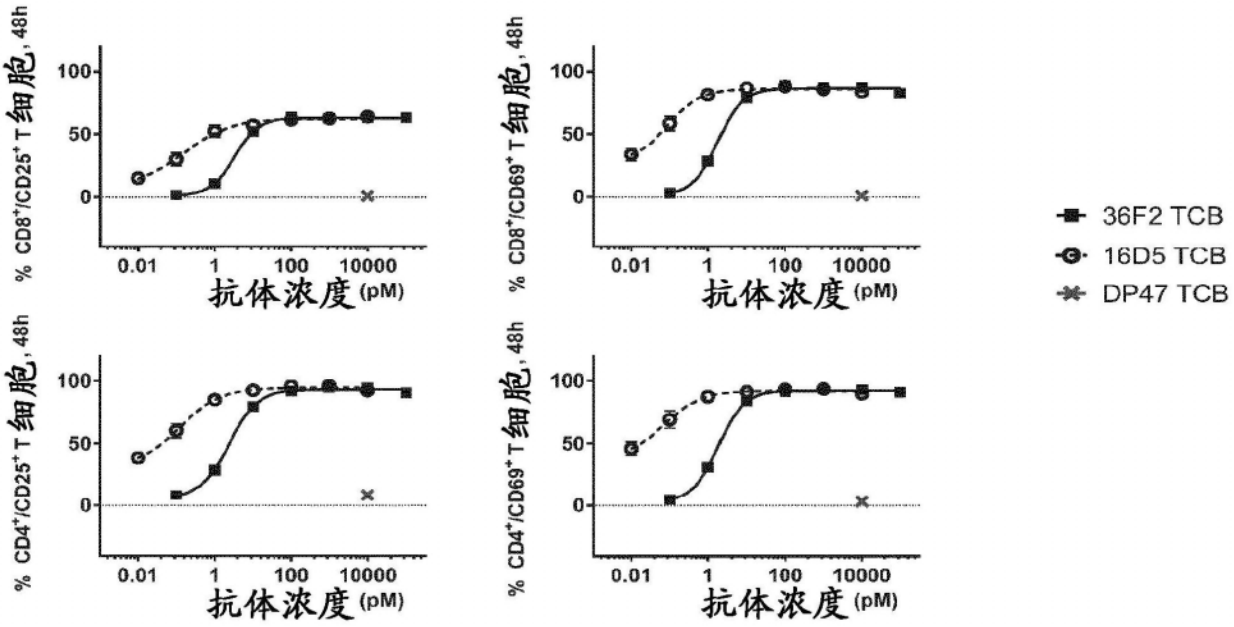

% CD8+/CD25+ T细胞, 48h
% CD8+/CD69+ T细胞, 48h
% CD4+/CD25+ T细胞, 48h
% CD4+/CD69+ T细胞, 48h
100
50
0
0.01
1
100
10000
抗体浓度 (pM)
36F2 TCB
16D5 TCB
DP47 TCB

图25A

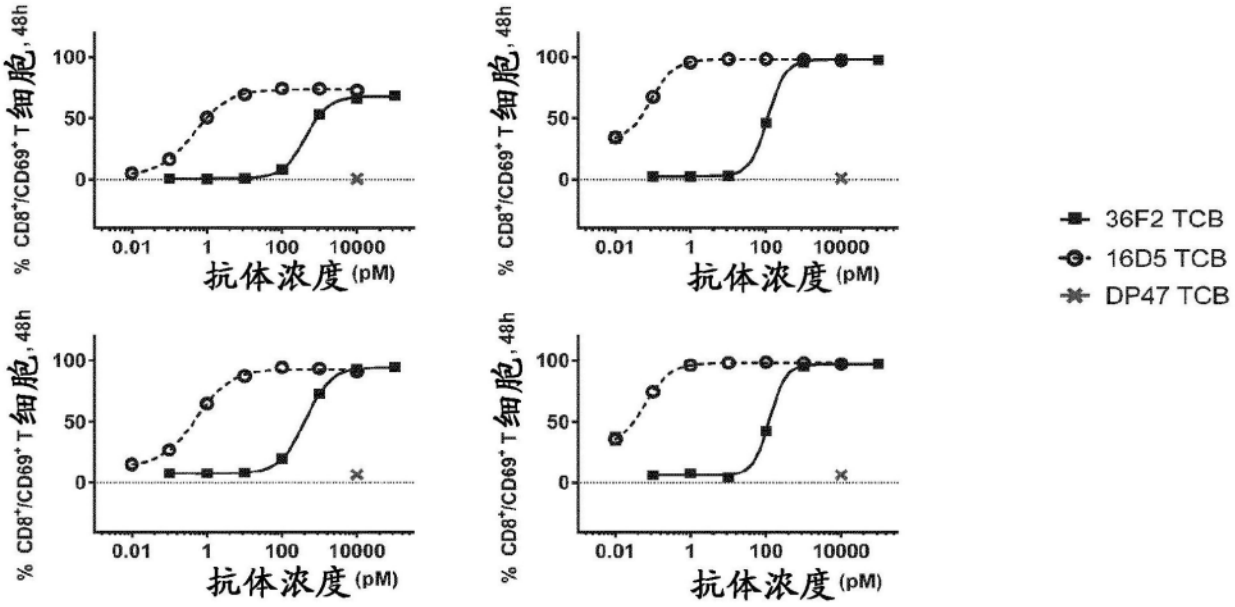

% CD8+/CD69+ T细胞, 48h
100
50
0
0.01
1
100
10000
抗体浓度 (pM)
36F2 TCB
16D5 TCB
DP47 TCB

图25B

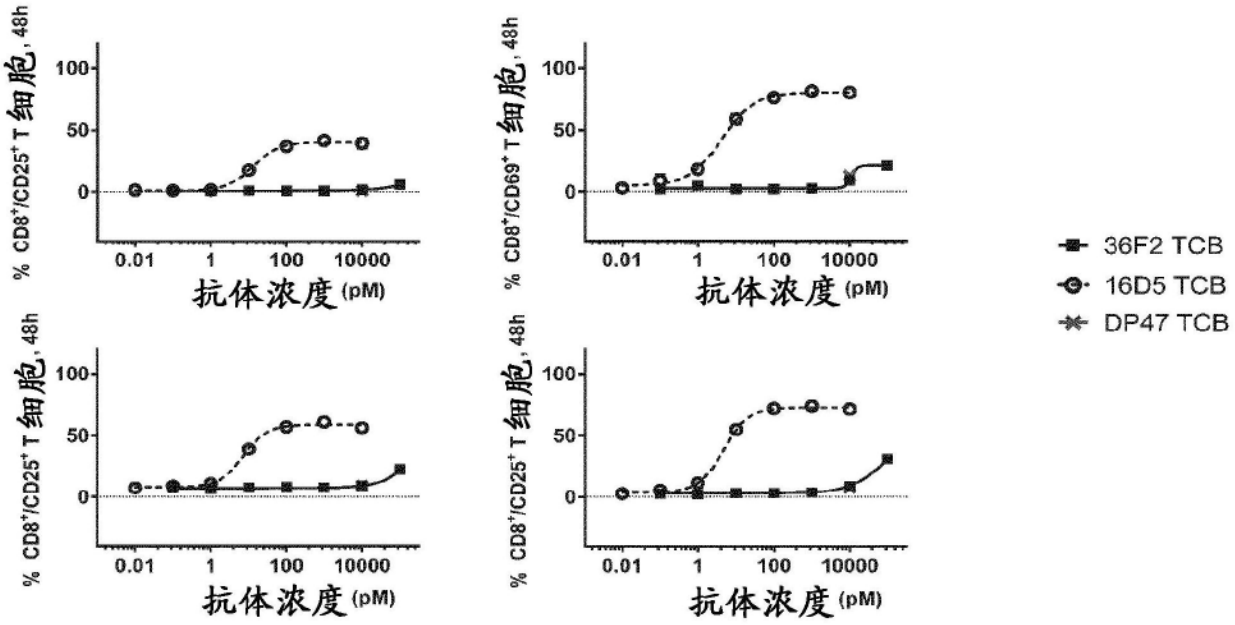

% CD8+/CD25+ T细胞, 48h
% CD8+/CD69+ T细胞, 48h
% CD8+/CD25+ T细胞, 48h
% CD8+/CD25+ T细胞, 48h
100
50
0
0.01
1
100
10000
抗体浓度 (pM)
36F2 TCB
16D5 TCB
DP47 TCB

图25C

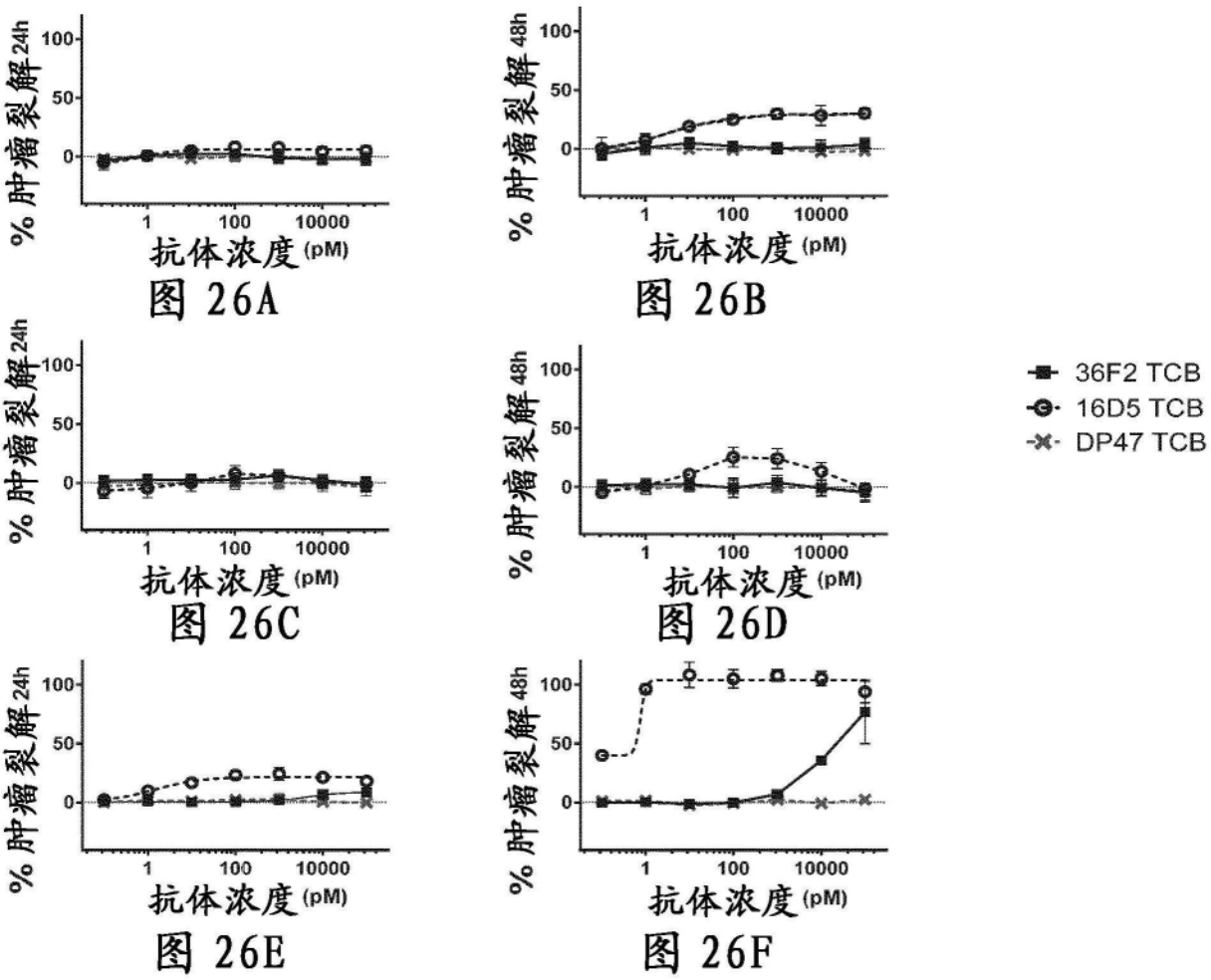


图 26A 图 26B

图 26C 图 26D

图 26E 图 26F

细胞系	结合位点	细胞系	结合位点
Hela	2'240'716	支气管上皮	492
Skov3	91'510	脉络丛上皮	104
OVCAR5	22'077	肾皮质上皮	312
HT29	10'135	视网膜色素上皮	822
MKN45	54	Skov3	69'890

图27

A

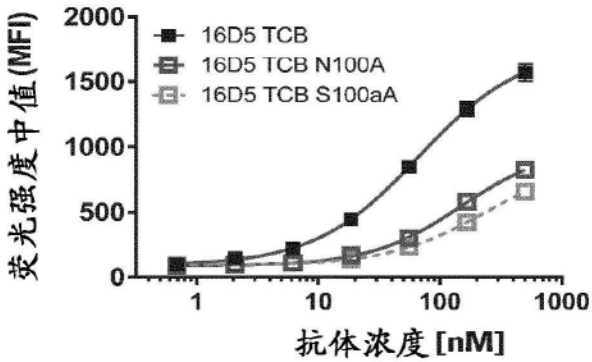

2000
1500
1000
500
0
荧光强度中值(MFI)
16D5 TCB
16D5 TCB N100A
16D5 TCB S100aA
1
10
100
1000
抗体浓度[nM]

图28A

B

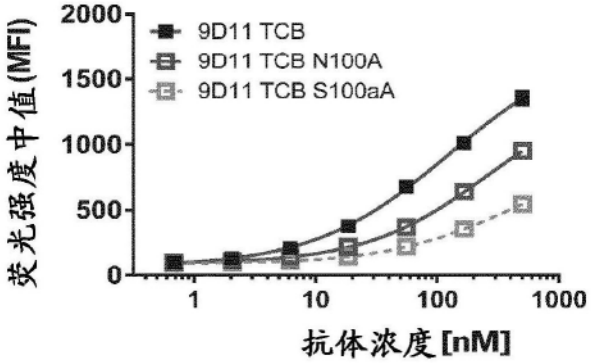

2000
1500
1000
500
0
荧光强度中值(MFI)
9D11 TCB
9D11 TCB N100A
9D11 TCB S100aA
1
10
100
1000
抗体浓度[nM]

图28B

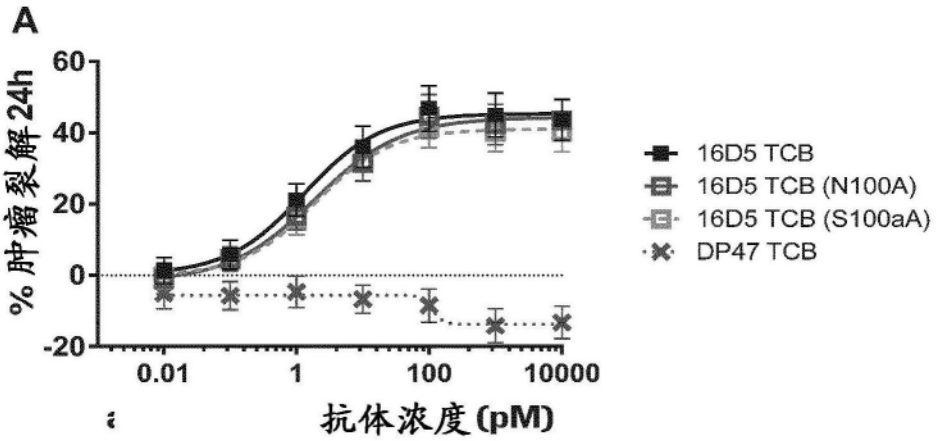


图29A

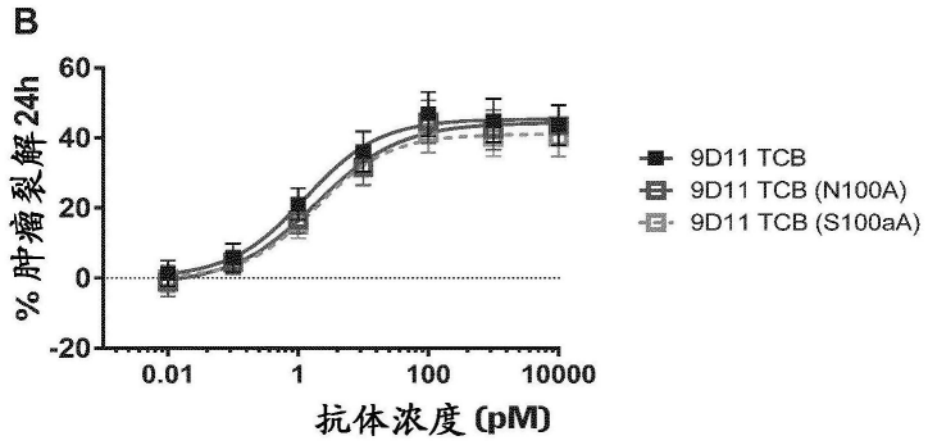


图29B

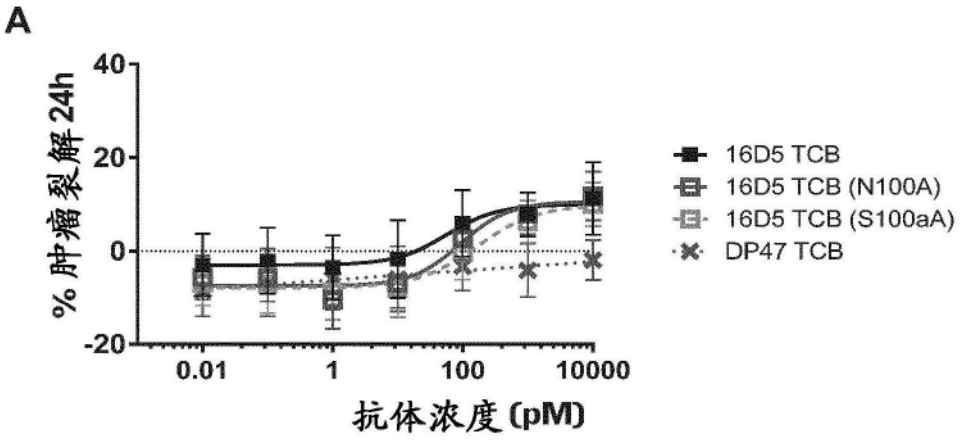


图30A

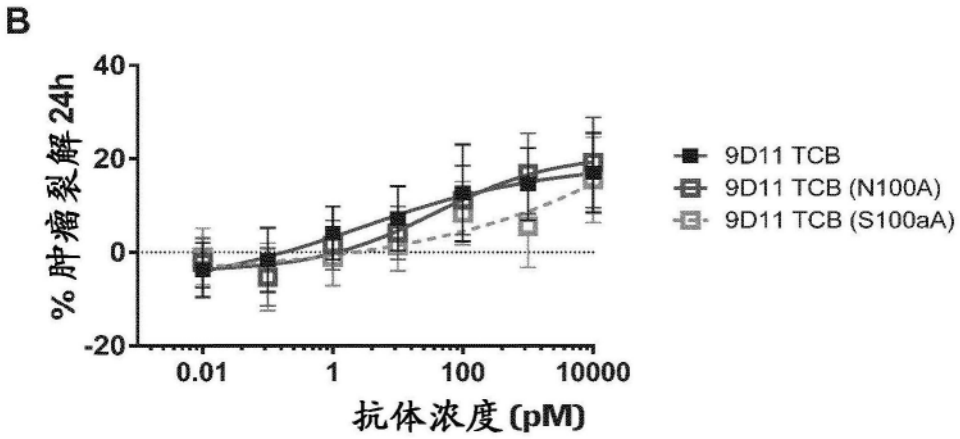

B
40
20
0
-20
% 肿瘤裂解 24h
0.01
1
100
10000
抗体浓度(pM)
9D11 TCB
9D11 TCB (N100A)
9D11 TCB (S100aA)

图30B

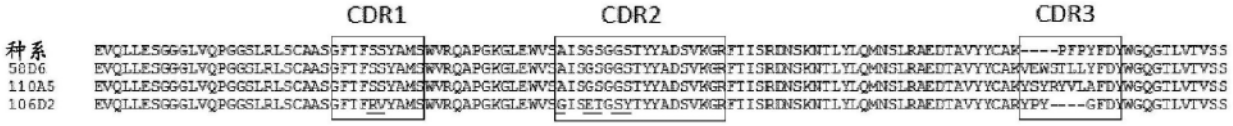

CDR1
CDR2
CDR3
种系 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK----PFPYFDYWGQGTLVTVSS
50D6 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVEWSILLYFDYWGQGTLVTVSS
110A5 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYSYRYVLAFDYWGQGTLVTVSS
106D2 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRVYAMSWVRQAPGKGLEWVSGISETGSYTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYPY----GFDYWGQGTLVTVSS

图31

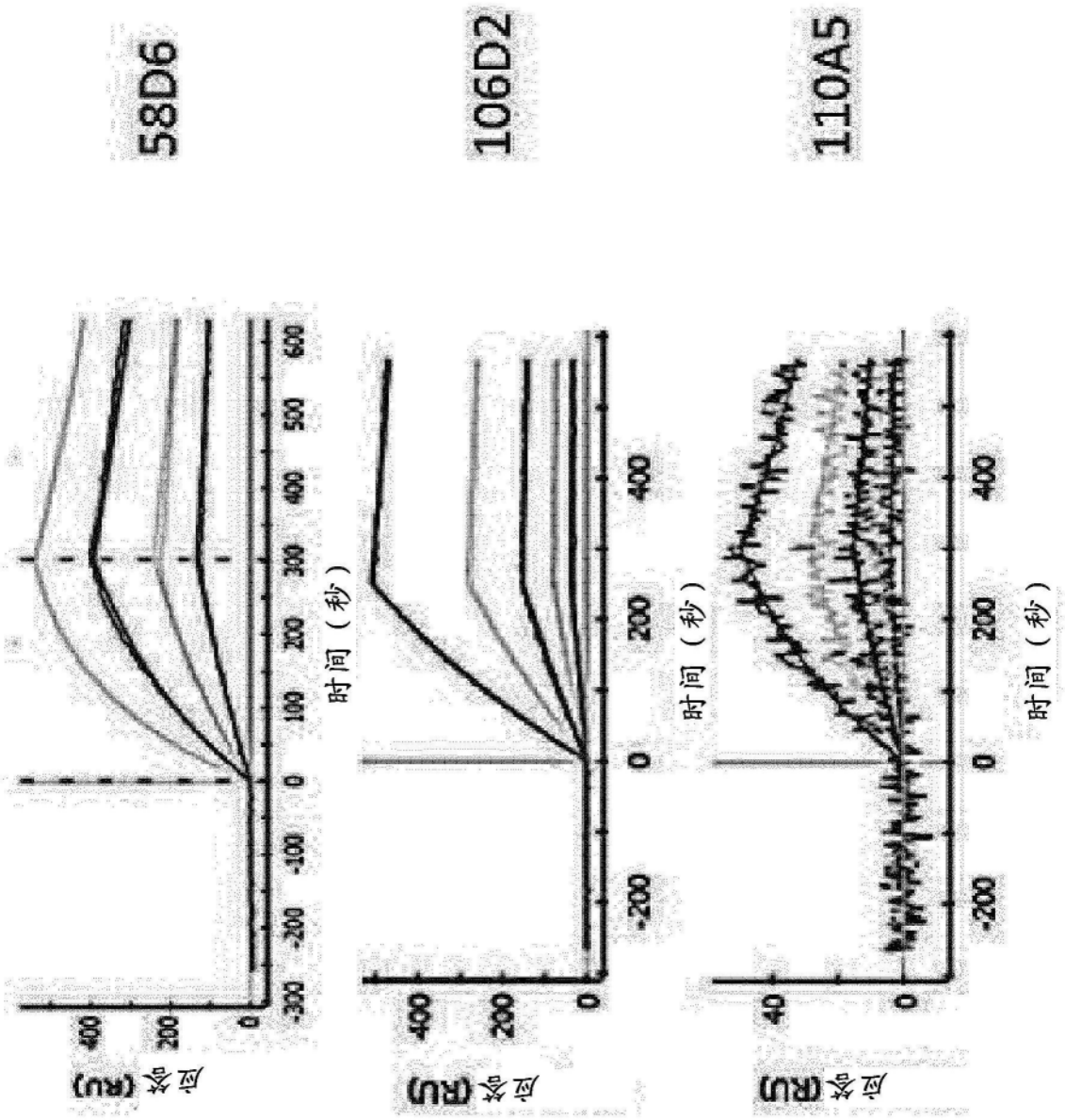


图32A

克隆	ka(1/Ms)	kd(1/s)	K_D (M)
58D6	3.40E+04	7.98E-4	2.35E-8
106D2	0.98E+04	2.95E-4	3.00E-8
110A5	1.22E+04	16.4E-4	13.4E-8

图32B

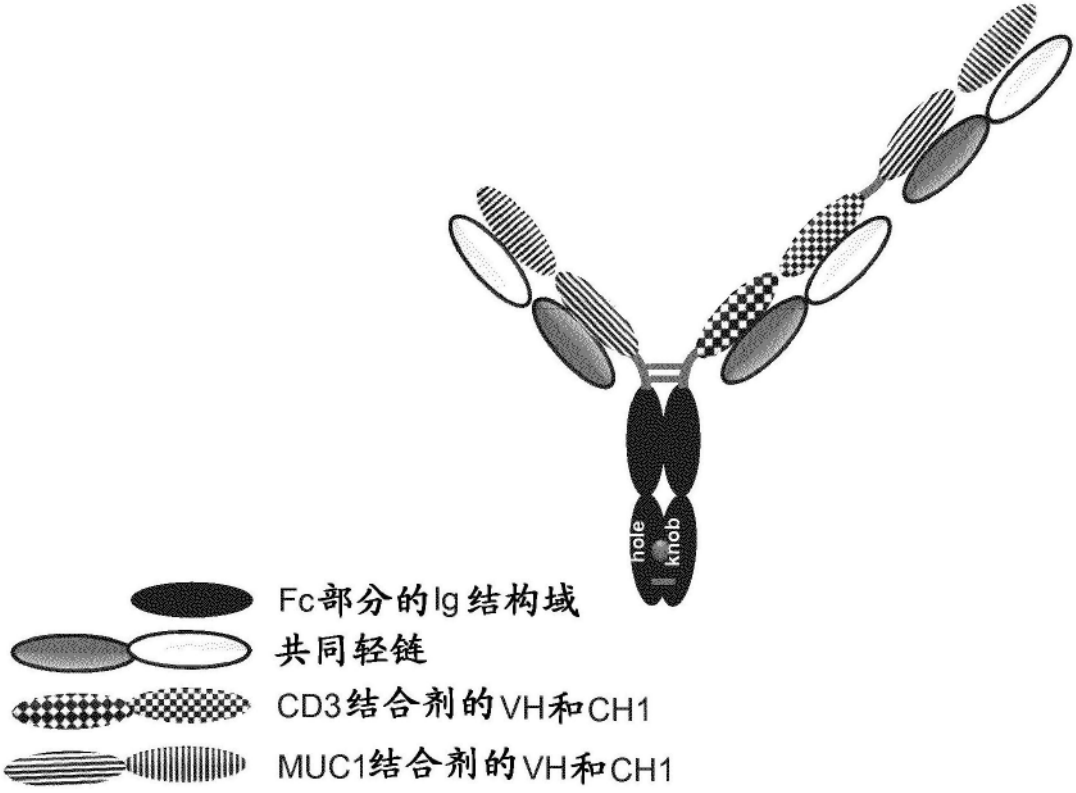


图33

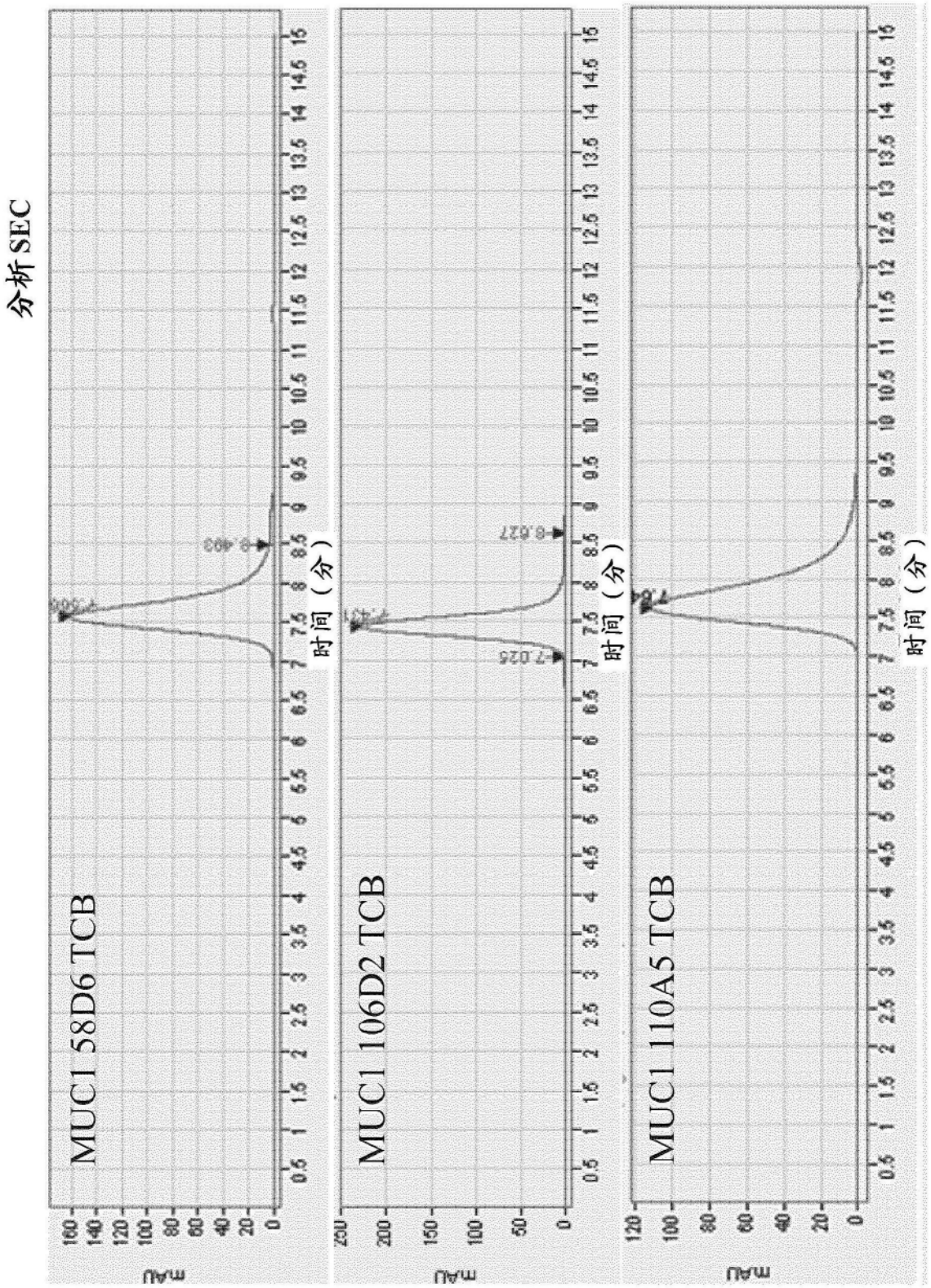


图34A

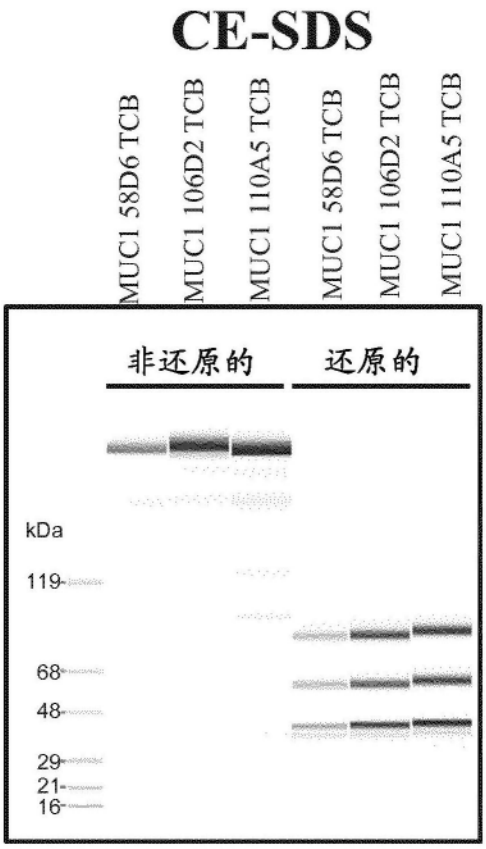

CE-SDS
MUC1 58D6 TCB
MUC1 106D2 TCB
MUC1 110A5 TCB
MUC1 58D6 TCB
MUC1 106D2 TCB
MUC1 110A5 TCB
非还原的
还原的
kDa
119
68
48
29
21
16

图34B

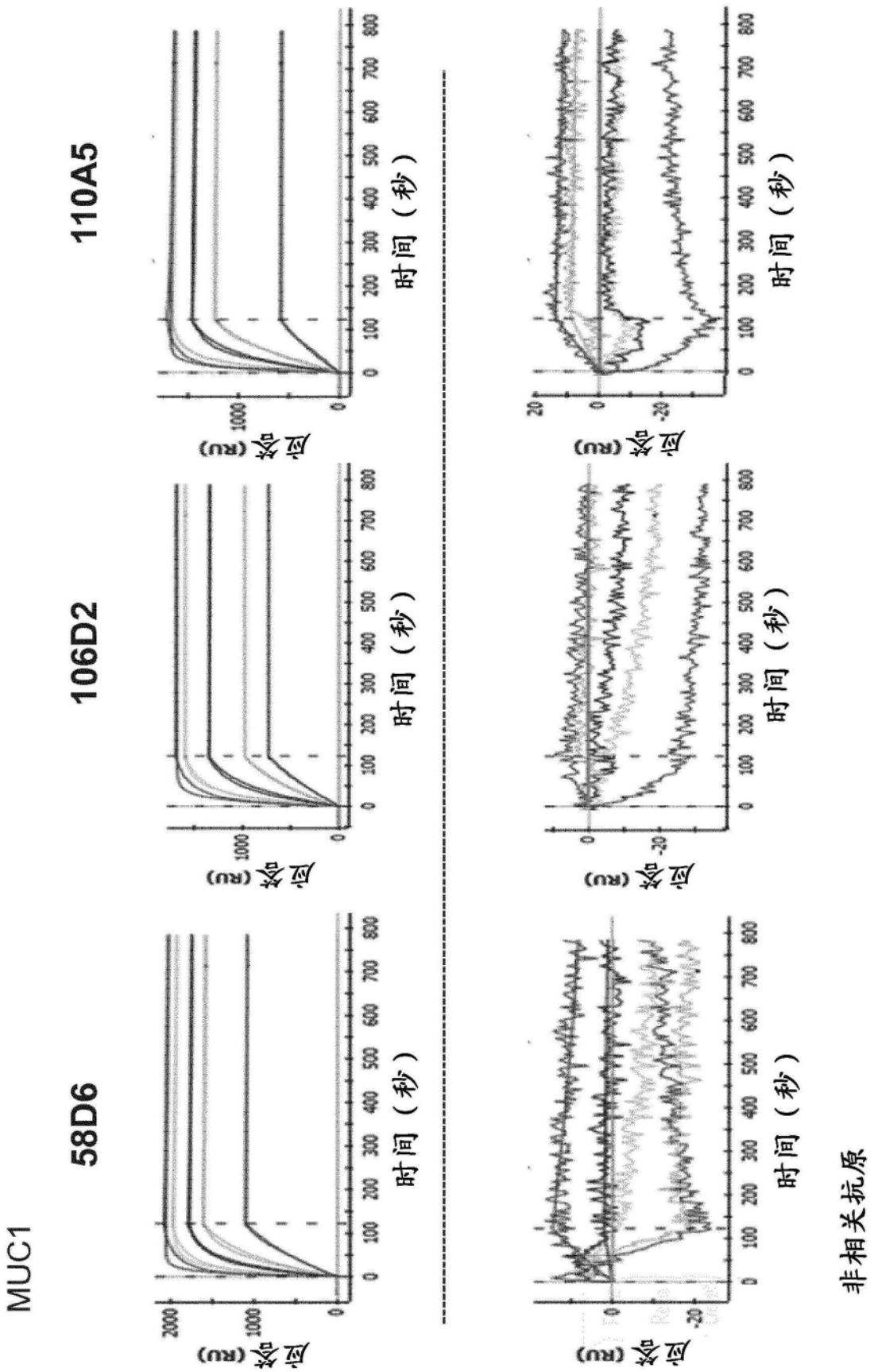


图35

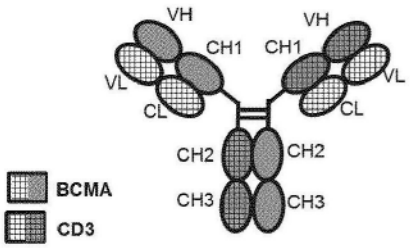


图 36A

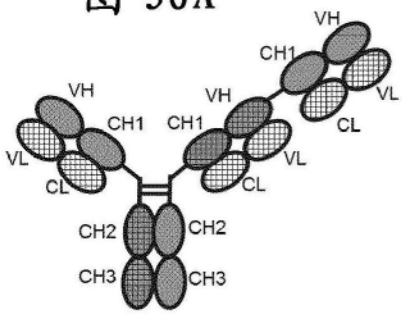


图 36B

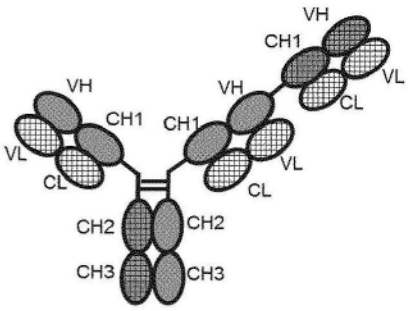


图 36C

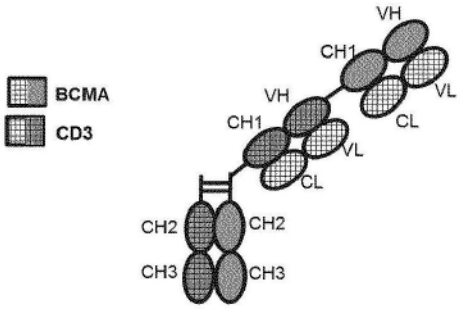


图 36D

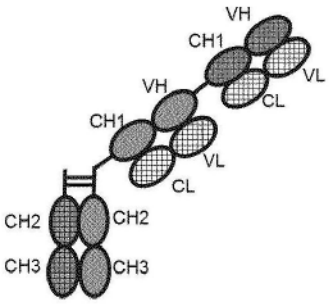


图 36E

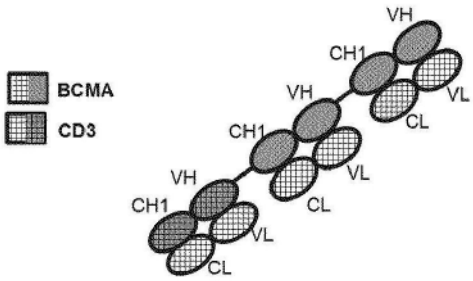


图 36F

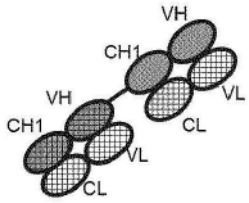


图 36G

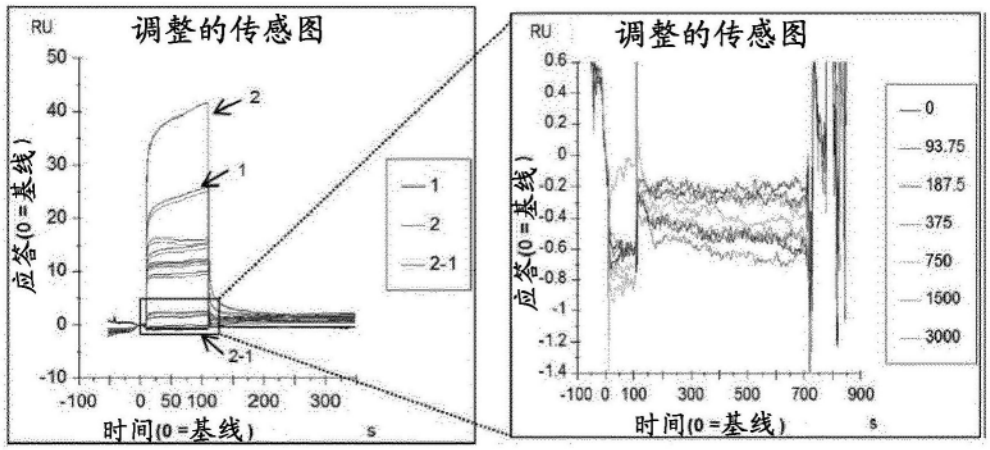

RU
调整的传感图
应答(0=基线)
时间(0=基线)
s
1
2
2-1
RU
调整的传感图
应答(0=基线)
时间(0=基线)
s
0
93.75
187.5
375
750
1500
3000

图37

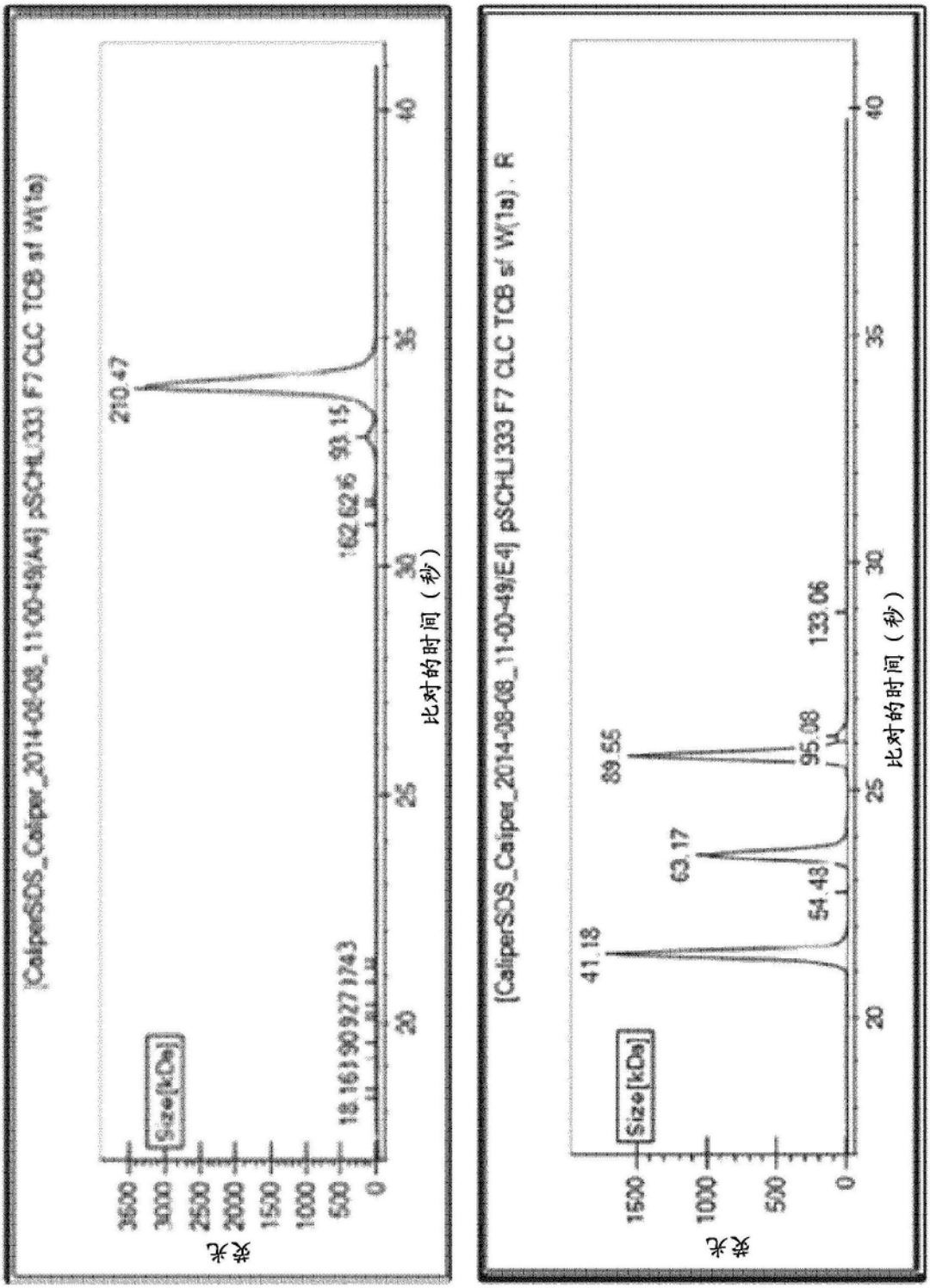

[CaliperSDS_Caliper_2014-08-08_11-00-49(A4)] pSCHL333 F7 CLC TCB sf W(1a)
Size [kDa]
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
荧光
18.16
90.92
210.47
182.62
193.15
20
25
30
35
40
比对的时间（秒）
[CaliperSDS_Caliper_2014-08-08_11-00-49(E4)] pSCHL333 F7 CLC TCB sf W(1a), R
Size [kDa]
1500
1000
500
0
荧光
41.18
54.43
63.17
89.55
95.08
133.06
20
25
30
35
40
比对的时间（秒）

图38A

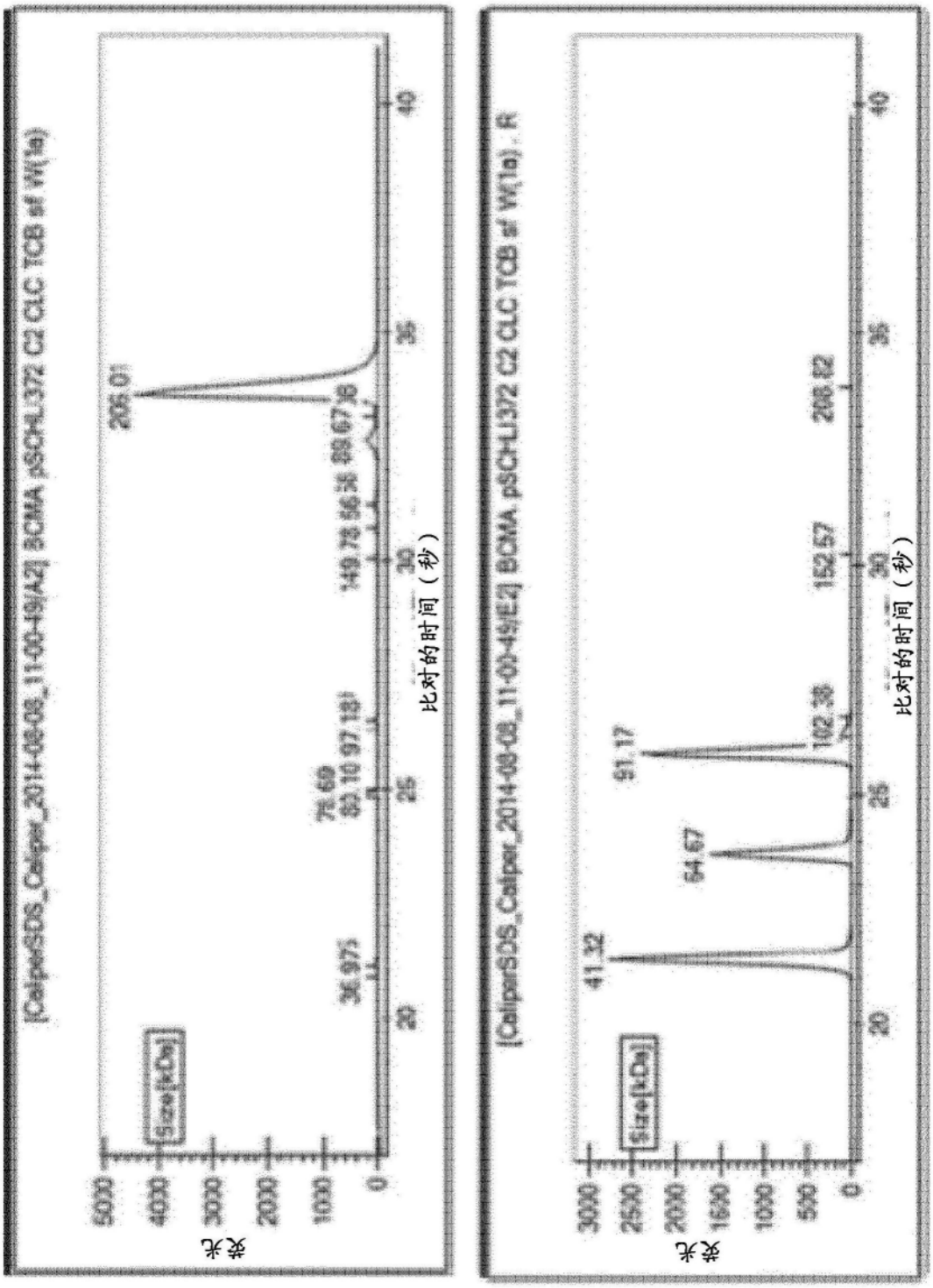

[CaliperSDS_Caliper_2014-08-08_11-00-49\A2] BCMA pSCHL372 C2 CLC TCB sf W(1a)
Size[kDa]
5000
4000
3000
2000
1000
0
20
25
30
35
40
比对的时间（秒）
荧光
205.01
149.78
96.56
89.67
78.69
83.10
97.18
36.975
[CaliperSDS_Caliper_2014-08-08_11-03-49\E2] BCMA pSCHL372 C2 CLC TCB sf W(1a)...R
Size[kDa]
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
20
25
30
35
40
比对的时间（秒）
荧光
41.32
64.67
91.17
102.38
152.57
208.82

图38B

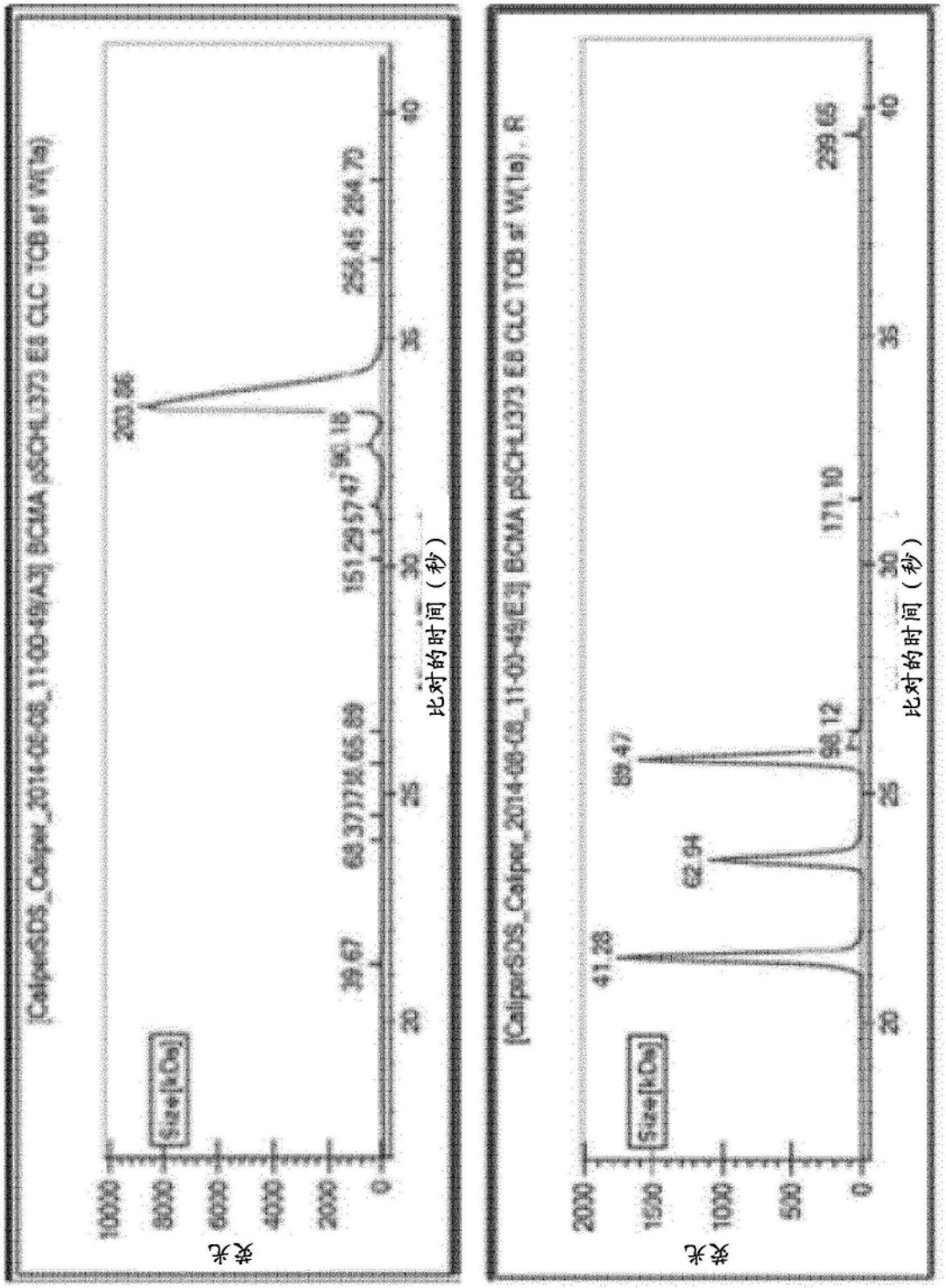

[CaliperSDS_Caliper_2014-05-05_11-00-49(A3)] BCMA pSCHL373 E8 CLC TCB sr W(1a)
203.86
256.45 264.72
151.29 157.47 160.18
39.67
68.37 72.65.89
比对的时间（秒）
Size [kDa]
荧光
[CaliperSDS_Caliper_2014-05-02_11-01-45(E3)] BCMA pSCHL373 E8 CLC TCB sr W(1a) R
41.28
62.94
89.47
98.12
171.10
239.65
比对的时间（秒）
Size [kDa]
荧光

图38C

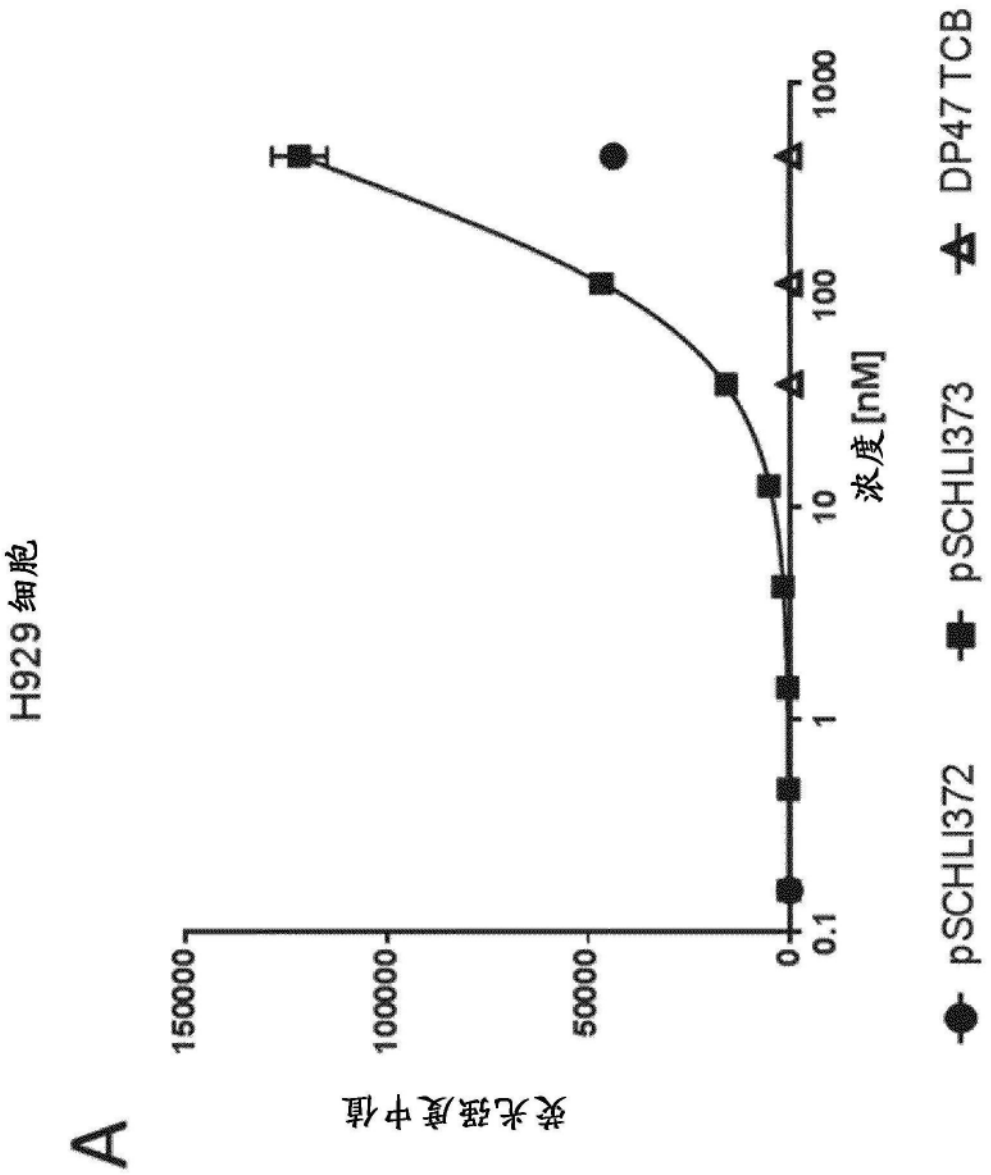

A
H929细胞
荧光强度中值
150000
100000
50000
0
0.1
1
10
100
1000
浓度[nM]
pSCHLI372
pSCHLI373
DP47TCB

图39A

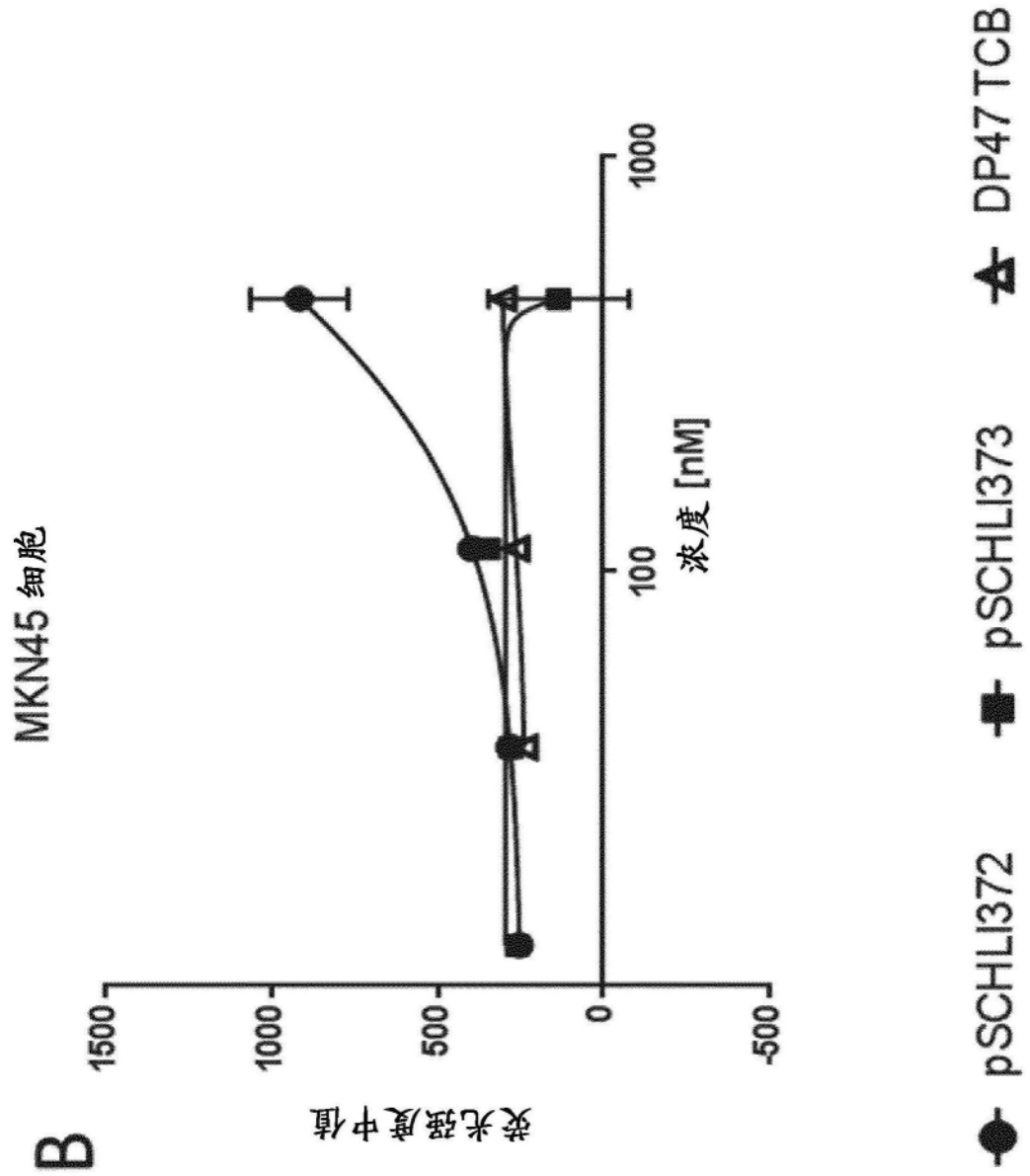

B
MKN45 细胞
荧光强度中值
1500
1000
500
0
-500
100
1000
浓度 [nM]
pSCHLI372
pSCHLI373
DP47 TCB

图39B

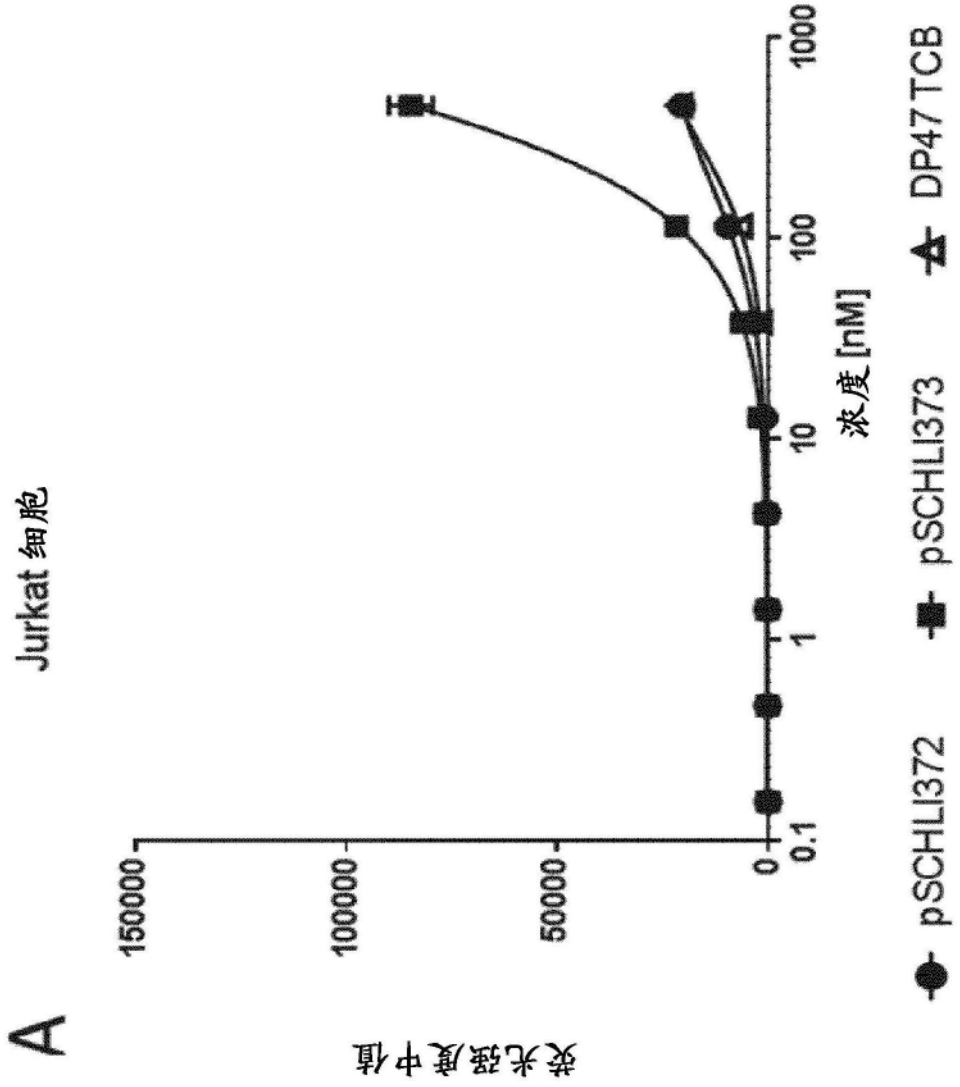

A
Jurkat 细胞
荧光强度中值
150000
100000
50000
0
0.1
1
10
100
1000
浓度 [nM]
pSCHLI372
pSCHLI373
DP47 TCB

图40A

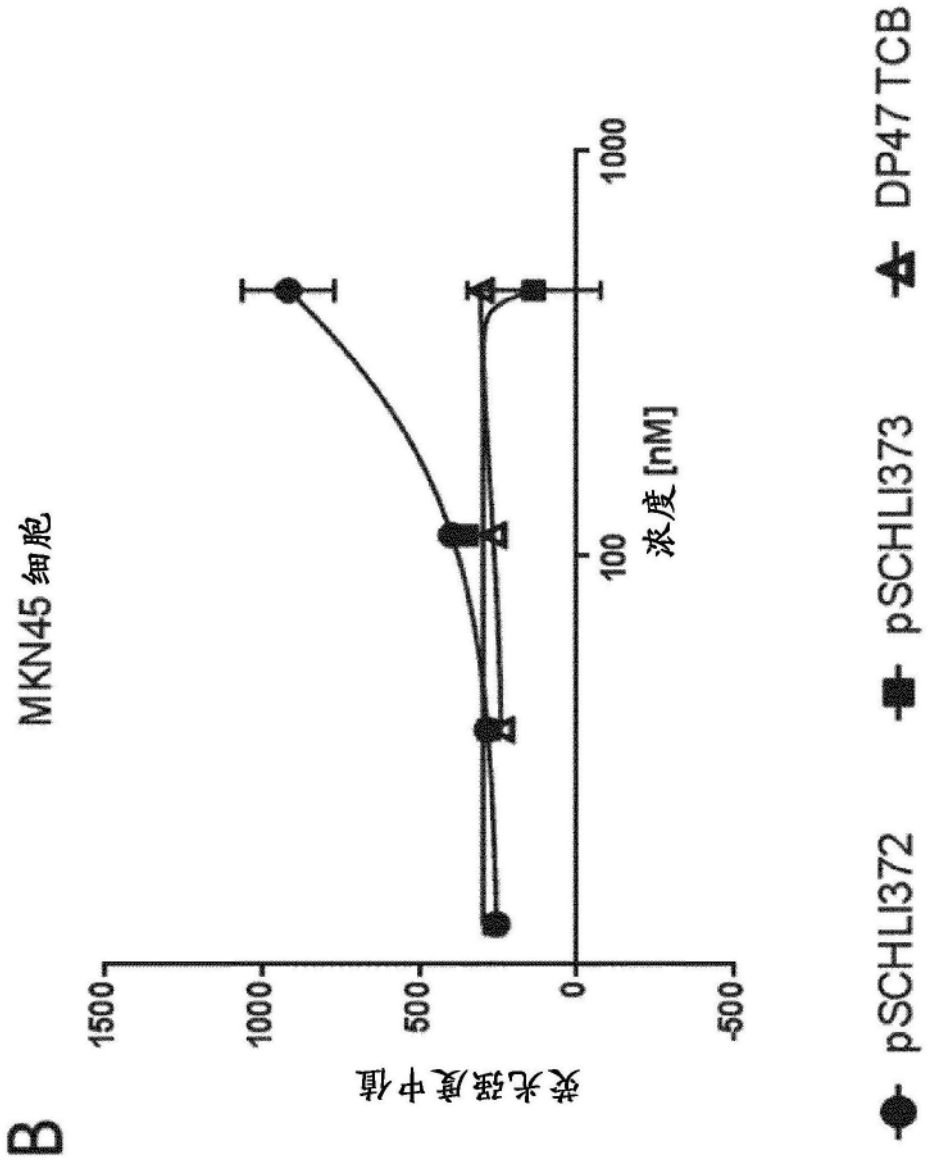

B
MKN45 细胞
荧光强度中值
1500
1000
500
0
-500
100
1000
浓度 [nM]
pSCHLI372
pSCHLI373
DP47 TCB

图40B

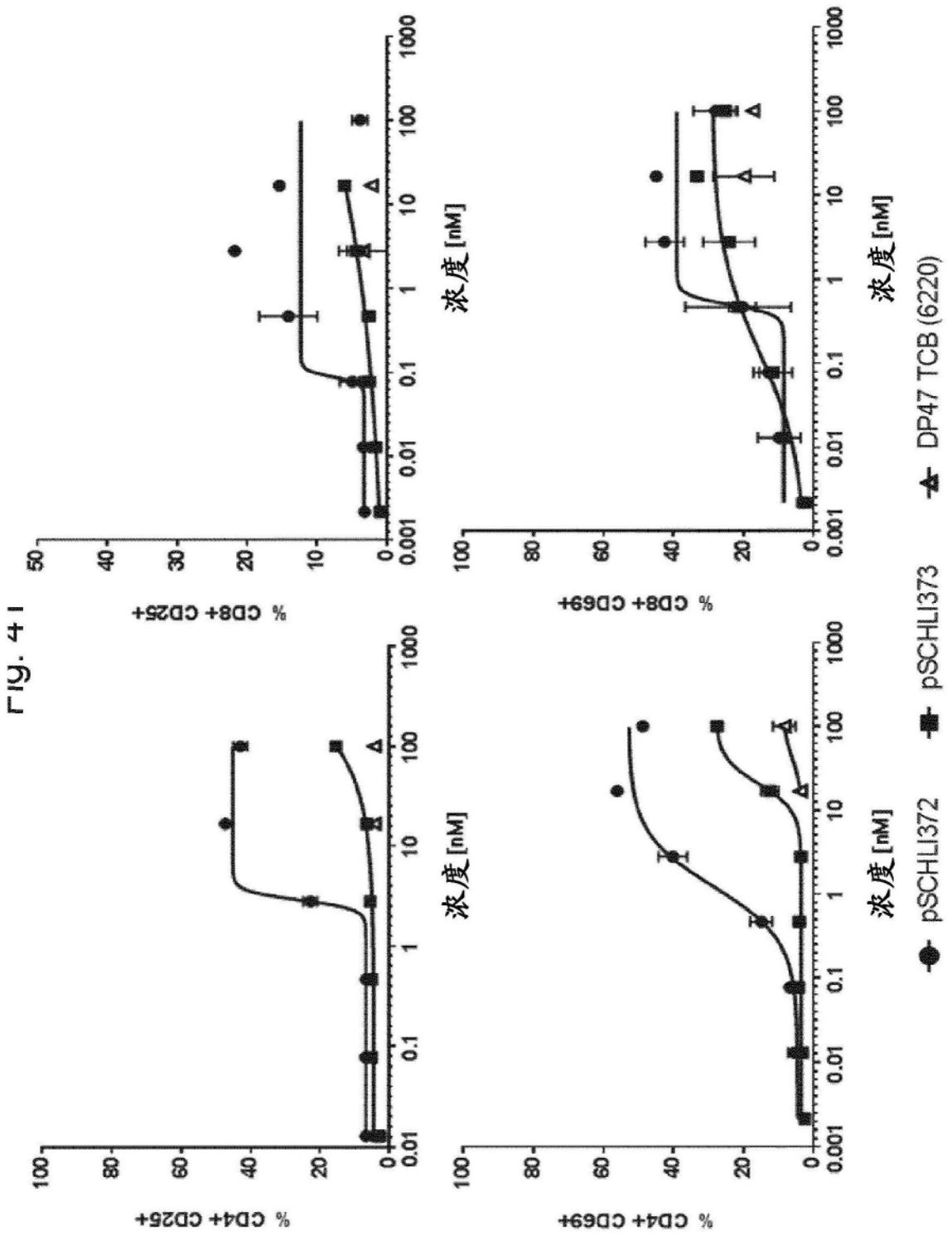

Fig. 41
% CD4+ CD25+
% CD8+ CD25+
% CD4+ CD69+
% CD8+ CD69+
浓度 [nM]
pSCHLI372
pSCHLI373
DP47 TCB (6220)

图41

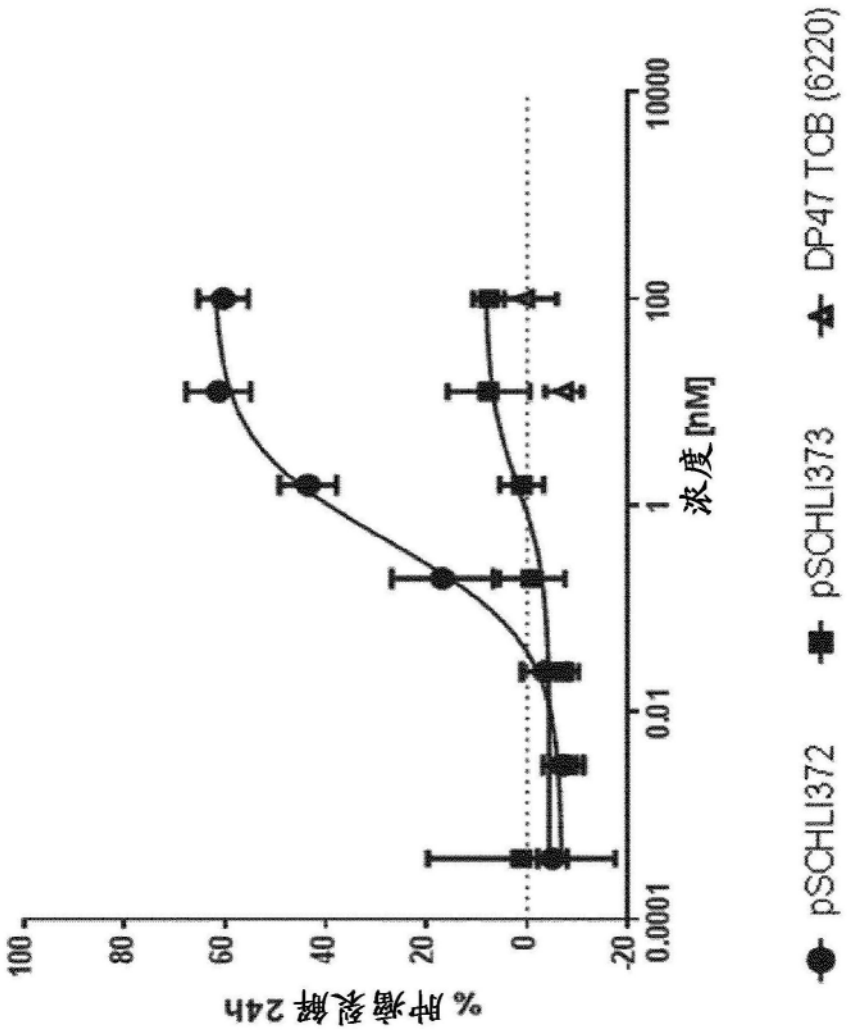

% 肿瘤裂解 24h
100
80
60
40
20
0
-20
0.0001
0.01
1
100
10000
浓度 [nM]
pSCHLI372
pSCHLI373
DP47 TCB (6220)

图42A

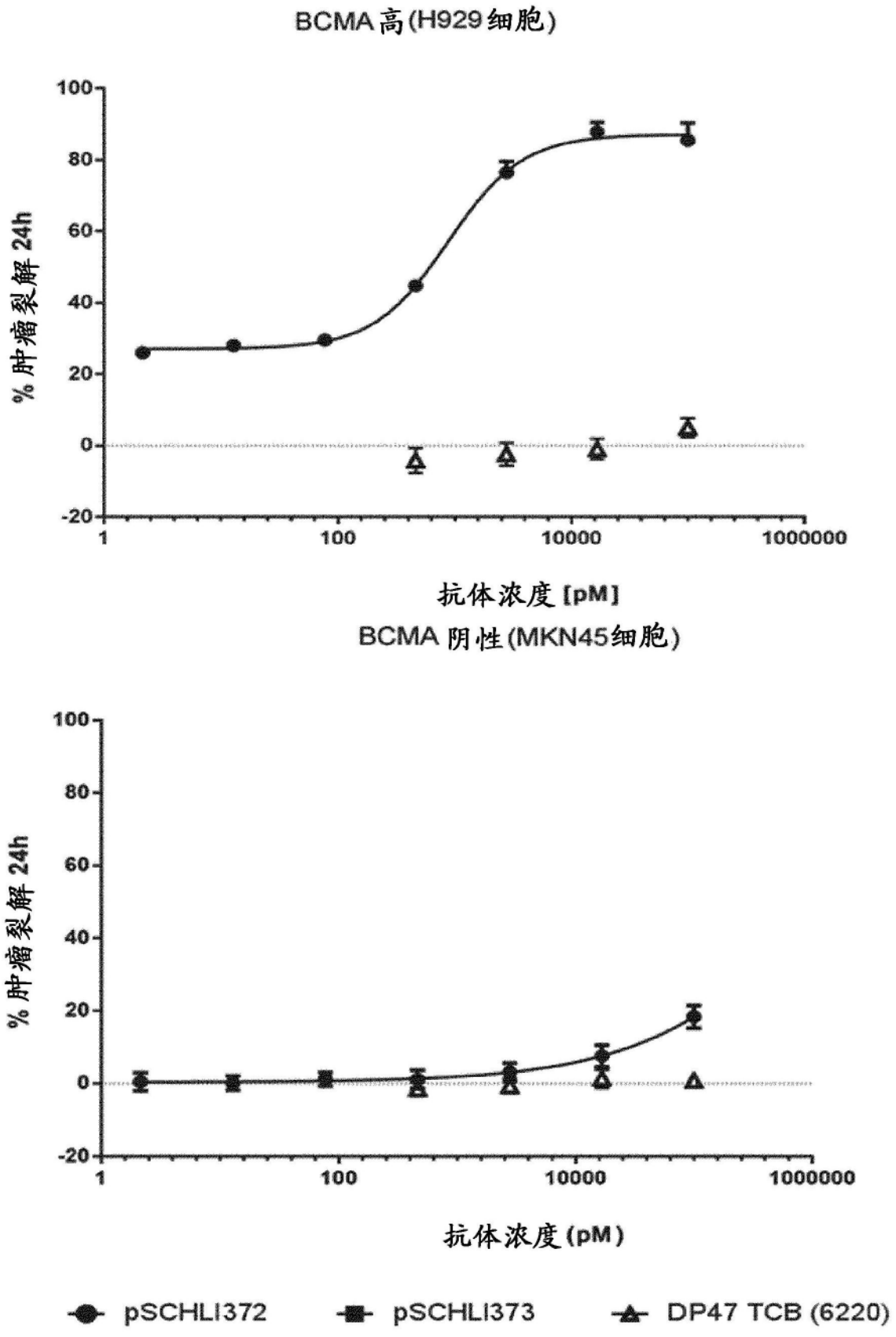

BCMA高(H929细胞)
% 肿瘤裂解 24h
100
80
60
40
20
0
-20
1
100
10000
1000000
抗体浓度[pM]
BCMA 阴性(MKN45细胞)
% 肿瘤裂解 24h
100
80
60
40
20
0
-20
1
100
10000
1000000
抗体浓度(pM)
pSCHLI372
pSCHLI373
DP47 TCB (6220)

图42B

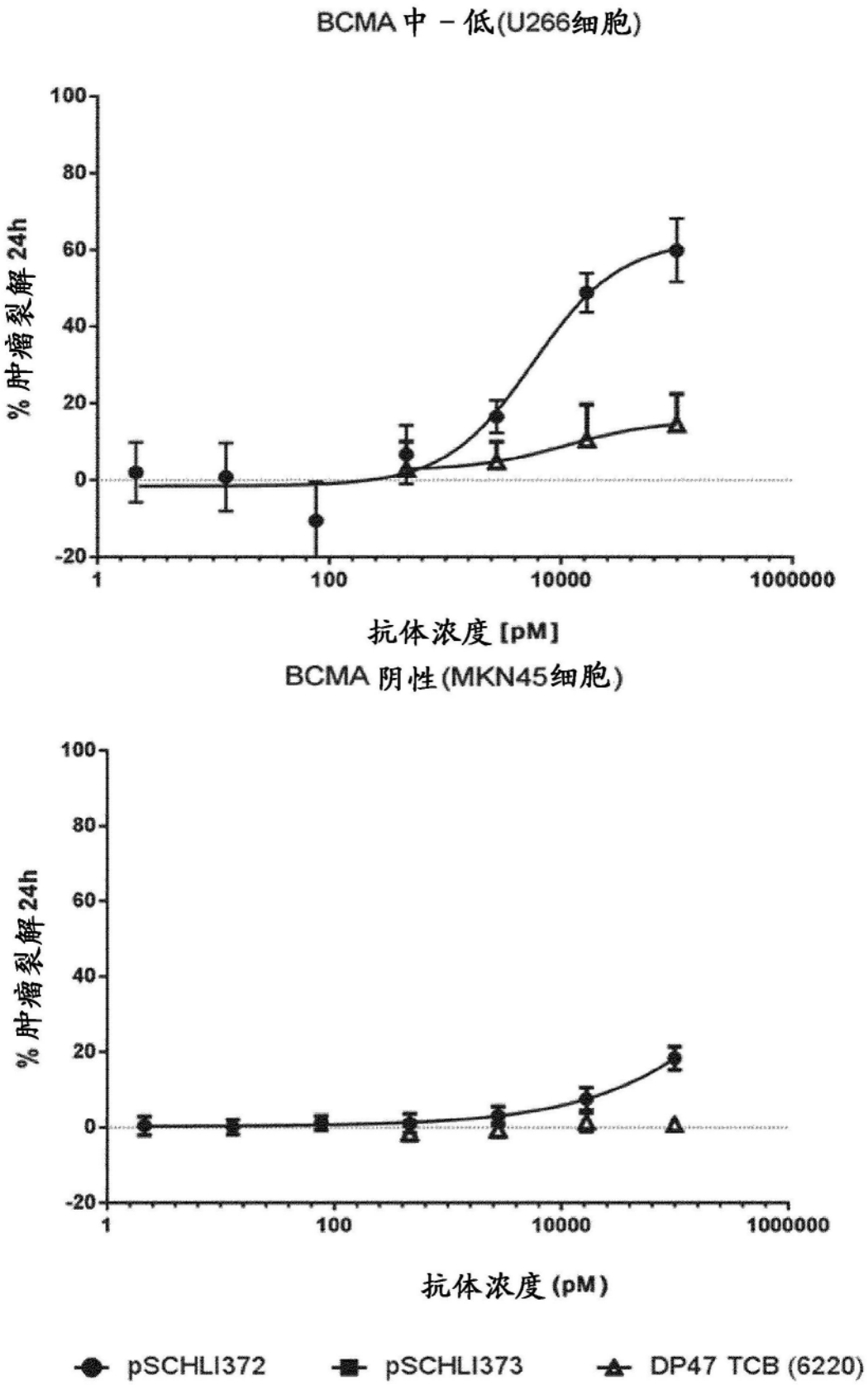

BCMA中 – 低(U266细胞)
% 肿瘤裂解 24h
100
80
60
40
20
0
-20
1
100
10000
1000000
抗体浓度 [pM]
BCMA 阴性(MKN45细胞)
% 肿瘤裂解 24h
100
80
60
40
20
0
-20
1
100
10000
1000000
抗体浓度 (pM)
pSCHLI372
pSCHLI373
DP47 TCB (6220)

图43