



(12) 发明专利

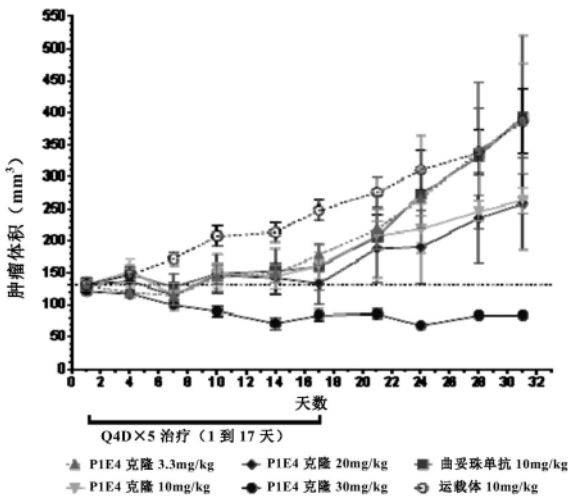
(10) 授权公告号 CN 112262156 B

(45) 授权公告日 2024. 07. 05

(21) 申请号 201980025704.5
(22) 申请日 2019.02.12
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112262156 A
(43) 申请公布日 2021.01.22
(30) 优先权数据
10201801219V 2018.02.13 SG
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.10.13
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/SG2019/050077 2019.02.12
(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/160501 EN 2019.08.22
(73) 专利权人 新加坡科技研究局
地址 新加坡新加坡市
(72) 发明人 汪正一 刘建荣 吴喜华 李文心
(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266
专利代理师 徐迅 崔佳佳
(51) Int.Cl.
C07K 16/30 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(56) 对比文件
CN 106831987 A, 2017.06.13
CN 110785180 A, 2020.02.11
审查员 夏颖
权利要求书2页 说明书85页
序列表110页 附图15页

(54) 发明名称
抗HER2抗体

(57) 摘要
本发明涉及抗HER2单克隆抗体和包含抗HER2抗原结合域的嵌合抗原受体。具体地说,公开的抗体能诱导表达HER2的细胞凋亡。本发明还涉及包含所述抗体的药物组合物及其治疗癌症的用途。



1. 一种分离的能够结合HER2的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

包含以下CDR的轻链可变区:

LC-CDR1: GLSSGSVSTTYYP (SEQ ID NO:255)

LC-CDR2: STNTRSS (SEQ ID NO:33)

LC-CDR3: VLYMGNGISV (SEQ ID NO:256);和

包含以下CDR的重链可变区:

HC-CDR1: SSSYYWG (SEQ ID NO:24)

HC-CDR2: SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:25)

HC-CDR3: YAPDSSGYLVAFDI (SEQ ID NO:26)。

2. 根据权利要求1所述的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段包含:

与SEQ ID NO:253的轻链可变区具有至少85%的序列同一性的轻链可变区;和

与SEQ ID NO:254的重链可变区具有至少85%的序列同一性的重链可变区。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的抗体或抗原结合片段,其中所述抗体或抗原结合片段特异性地结合人、恒河猴或鼠HER2。

4. 根据权利要求1或权利要求2所述的抗体或抗原结合片段,其为一药物部分或可检测部分缀合。

5. 根据权利要求4所述的抗体或抗原结合片段,其中所述药物部分包括抗癌药物部分。

6. 一种包含根据权利要求1至3中任一项所述的抗体或抗原结合片段的嵌合抗原受体(CAR)。

7. 一种分离的体外复合物,其包含与HER2结合的根据权利要求1至5中任一项所述的抗体或抗原结合片段,或根据权利要求6所述的CAR。

8. 一种分离的核酸,其编码根据权利要求1至5中任一项所述的抗体或抗原结合片段,或根据权利要求6所述的CAR。

9. 一种包含根据权利要求8所述的核酸的载体。

10. 一种包含根据权利要求8所述的核酸,或根据权利要求9所述的载体的细胞。

11. 一种制备根据权利要求1至5中任一项所述的抗体或抗原结合片段,或根据权利要求6所述的CAR的方法,包括在适合从核酸或载体表达抗体、抗原结合片段或CAR的条件下培养根据权利要求10所述的细胞。

12. 一种组合物,其包含根据权利要求1至5中任一项所述的抗体或抗原结合片段,或根据权利要求10所述的细胞,以及至少一种药学上可接受的载体。

13. 根据权利要求1至5中任一项所述的抗体或抗原结合片段,或根据权利要求10所述的细胞,或根据权利要求12所述的组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述癌症是HER2阳性癌症,并且所述癌症选自:乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、肺癌、胃肠道癌、神经胶质瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、室管膜瘤、神经鞘瘤、黑色素瘤、骨髓瘤、肝癌和急性髓性白血病(AML)。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述癌症是乳腺癌。

15. 根据权利要求13所述的用途,其中所述肺癌为非小细胞肺癌。

16. 根据权利要求1至5中任一项所述的抗体或抗原结合片段在制备用于一种方法的检

测试试剂盒的用途,所述方法包括将含有或怀疑含有HER2的样品与根据权利要求1至5中任一项所述的抗体或抗原结合片段体外接触,并检测包含抗体或抗原结合片段与HER2的复合物的形成。

17.根据权利要求1至5中任一项所述的抗体或抗原结合片段在制备用于一种诊断受试者的HER2-阳性癌症的方法中的检测试剂盒的用途,所述方法包括将来自受试者的样品与根据权利要求1至5中任一项所述的抗体或抗原结合片段体外接触并检测包含抗体或抗原结合片段与HER2的复合物的形成;其中所述癌症选自:乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、肺癌、胃肠道癌、神经胶质瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、室管膜瘤、神经鞘瘤、黑色素瘤、骨髓瘤、肝癌和急性髓性白血病(AML)。

18.根据权利要求17所述的用途,其中所述肺癌为非小细胞肺癌。

19.根据权利要求1至5中任一项所述的抗体或抗原结合片段在制备用于诊断HER2-阳性癌症的体外诊断剂的用途,其中所述癌症选自:乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、肺癌、胃肠道癌、神经胶质瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、室管膜瘤、神经鞘瘤、黑色素瘤、骨髓瘤、肝癌和急性髓性白血病(AML)。

20.根据权利要求19所述的用途,其中所述肺癌为非小细胞肺癌。

抗HER2抗体

[0001] 本申请要求于2018年2月13日提交的SG10201801219V的优先权,其内容和元素出于所有目的通过引用并入本文。

发明领域

[0002] 本发明涉及与HER2蛋白结合的抗体。

[0003] 发明背景

[0004] 乳腺癌是女性最常见的癌症死亡原因,全球每年有40万多人死于乳腺癌。在新加坡,它是女性中最常见的癌症;从2007年至2011年,该疾病影响了新加坡的8,000多名妇女,约占新加坡女性癌症病例的30%,并且是新加坡女性癌症死亡的主要原因(新加坡癌症注册,中期年度注册报告,新加坡癌症发病率趋势)。

[0005] 通过引入针对表皮生长因子受体2(HER2/HER-2)阳性癌症(即约20-30%的乳腺癌和最具侵略性的类型)的单克隆抗体曲妥珠单抗(Herceptin®),已经达到了乳腺癌治疗的转折点。HER2是表皮生长因子受体家族的成员,该家族包括表皮生长因子受体(EGFR/HER1)、HER3和HER4。这些受体酪氨酸激酶的同二聚体或异二聚体导致细胞内结构域残基的磷酸化,从而触发包括RAS/Raf和Akt途径的下游信号级联。已知HER2的二聚化导致细胞存活率,增殖和对凋亡的抵抗力增加。

[0006] 曲妥珠单抗是一种人源化抗体,于1998年被FDA批准用于治疗HER2阳性乳腺癌。曲妥珠单抗与HER2的IV结构域结合,尽管仍不清楚抗体的作用机理,但已观察到多种作用,包括细胞周期阻滞、免疫介导的细胞溶解和血管生成抑制。但是,曲妥珠单抗治疗的应答率仍然很低,为15%至30%。虽然将曲妥珠单抗与化学疗法联合使用可延长应答时间,但大多数应答者会在一年内产生耐药性。

[0007] 耐药性的机制已被深入研究,但尚未得到临床验证。耐药的可能原因包括曲妥珠单抗结合减少,例如与HER2结合时MUC4糖蛋白掩盖曲妥珠单抗结合位点,通过替代的不依赖HER2的途径(例如胰岛素样生长因子-I受体(IGF-IR))作信号传导,以及下游信号分子(例如PTEN和PI3K)发生突变导致HER2信号持续传导。

[0008] 此外,有证据表明HER3/HER2异二聚体在乳腺癌的发展中具有重要作用,而曲妥珠单抗不能抑制这种异二聚体的形成可能是治疗耐药性的一个重要因素。

[0009] 为了解决这个问题,研发了第二代HER2人源化单克隆抗体帕妥珠单抗(Perjeta®)。它与HER2结构域II结合,后者是一个阻碍受体二聚化的表位。III期临床研究比较了帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和抗有丝分裂药物多西他赛(Taxotere®)在HER2阳性患者中的使用,该新方案显著改善了患者的总生存期,促使FDA在2012年批准了该组合用于HER2阳性转移性乳腺癌患者的治疗。

[0010] HER2相关癌症的流行和对当前疗法产生耐药性的高风险凸显了开发治疗此类癌症的新疗法的重要性。

发明内容

[0011] 本发明涉及与HER2结合的抗体或抗原结合片段。还公开了重链和轻链多肽。抗体、抗原结合片段和多肽可以以分离和/或纯化的形式提供,并且可以配制成适合用于研究、治疗和诊断的组合物。

[0012] 在本发明的一个方面,提供了一种抗体或抗原结合片段,该抗体或抗原结合片段的氨基酸序列可以包含氨基酸序列i)至iii)或氨基酸序列iv至vi),或优选氨基酸序列i)至vi):

[0013] i) LC-CDR1: GLSSGSVSTX₁X₂YX₃S (SEQ ID NO: 9);

[0014] ii) LC-CDR2: X₄TNX₅RSS (SEQ ID NO: 10);

[0015] iii) LC-CDR3: X₆LYX₇GX₈GIX₉V (SEQ ID NO: 11);

[0016] iv) HC-CDR1: X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆ (SEQ ID NO: 12);

[0017] v) HC-CDR2: X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃TX₂₄YX₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (SEQ ID NO: 13);

[0018] vi) HC-CDR3: X₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅SX₃₆X₃₇YX₃₈X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃ (SEQ ID NO: 14);

[0019] 或其变体,其中一个或多个氨基酸序列(i)至(vi)中的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸替换,其中X₁=G或S;X₂=H或Y;X₃=A或P;X₄=N,S或T;X₅=T,S或I;X₆=V或M;X₇=V或M;X₈=D或S;X₉=W或S;X₁₀=S或缺失;X₁₁=S或缺失;X₁₂=S或G;X₁₃=Y或N;X₁₄=Y或W;X₁₅=I或W;X₁₆=H,G或S;X₁₇=I或缺失;X₁₈=I,S或E;X₁₉=N或I;X₂₀=P,Y或N;X₂₁=G,Y或H;X₂₂=N或S;X₂₃=D或S;X₂₄=N或Y;X₂₅=A或N;X₂₆=Q或P;X₂₇=R或S;X₂₈=F或L;X₂₉=Q或K;X₃₀=G或S;X₃₁=E或缺失;X₃₂=I,Y或M;X₃₃=A或G;X₃₄=S,P,I或A;X₃₅=Y,D或N;X₃₆=G或S;X₃₇=G或S;X₃₈=L或缺失;X₃₉=V或Y;X₄₀=A,D或G;X₄₁=F,M或Y;X₄₂=D或缺失;X₄₃=I,V或缺失。

[0020] 在一些实施方式中,LC-CDR1是GLSSGSVSTGHYAS (SEQ ID NO: 15),GLSSGSVSTGYYP (SEQ ID NO: 21)或GLSSGSVSTSYYP (SEQ ID NO: 27)之一。

[0021] 在一些实施方式中,LC-CDR2是NTNTRSS (SEQ ID NO: 16),STNSRSS (SEQ ID NO: 22),TTNIRSS (SEQ ID NO: 28)或STNTRSS (SEQ ID NO: 33)之一。

[0022] 在一些实施方式中,LC-CDR3是VLYVGDGIWV (SEQ ID NO: 17),VLYMGSGISV (SEQ ID NO: 23);MLYMGSGIWV (SEQ ID NO: 29)或VLYMGSGIWV (SEQ ID NO: 34)之一。

[0023] 在一些实施方式中,HC-CDR1是SYYIH (SEQ ID NO: 18),SSSYYWG (SEQ ID NO: 24),GYYWS (SEQ ID NO: 30)或SSNWWS (SEQ ID NO: 35)之一。

[0024] 在一些实施方式中,HC-CDR2是IINPGNGDTNYAYAFQQ (SEQ ID NO: 19),SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO: 25),EINHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 31)或EIYHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO: 36)之一。

[0025] 在一些实施方式中,HC-CDR3是EIASYSGSYDY (SEQ ID NO: 20),YAPDSSGYLVAFDI (SEQ ID NO: 26),MGINSGGYLYGMDV (SEQ ID NO: 32)或MGANSGGYLYGMDV (SEQ ID NO: 37)之一。

[0026] 在一些实施方式中,抗体或抗原结合片段可包含至少一个包含以下CDR的轻链可变区:

[0027] LC-CDR1: GLSSGSVSTX₁X₂YX₃S (SEQ ID NO: 9);

[0028] LC-CDR2: X₄TNX₅RSS (SEQ ID NO: 10);

[0029] LC-CDR3: X_6 LYX₇GX₈GIX₉V (SEQ ID NO:11);

[0030] 其中 X_1 =G或S; X_2 =H或Y; X_3 =A或P; X_4 =N,S或T; X_5 =T,S或I; X_6 =V或M; X_7 =V或M; X_8 =D或S; X_9 =W或S。

[0031] 在一些实施方式中,抗体或抗原结合片段可包含至少一个包含以下CDR的轻链可变区:

[0032] LC-CDR1:GLSSGSVSTGHYAS (SEQ ID NO:15)

[0033] LC-CDR2:NTNTRSS (SEQ ID NO:16)

[0034] LC-CDR3:VLYVGDGIWV (SEQ ID NO:17)。

[0035] 在一些实施方式中,抗体或抗原结合片段可包含至少一个包含以下CDR的轻链可变区:

[0036] LC-CDR1:GLSSGSVSTGYYP (SEQ ID NO:21)

[0037] LC-CDR2:STNSRSS (SEQ ID NO:22)

[0038] LC-CDR3:VLYMGSGISV (SEQ ID NO:23)。

[0039] 在一些实施方式中,抗体或抗原结合片段可包含至少一个包含以下CDR的轻链可变区:

[0040] LC-CDR1:GLSSGSVSTSYYP (SEQ ID NO:27)

[0041] LC-CDR2:TTNIRSS (SEQ ID NO:28)

[0042] LC-CDR3:MLYMGSGIWV (SEQ ID NO:29)。

[0043] 在一些实施方式中,抗体或抗原结合片段可包含至少一个包含以下CDR的轻链可变区:

[0044] LC-CDR1:GLSSGSVSTSYYP (SEQ ID NO:27)

[0045] LC-CDR2:STNTRSS (SEQ ID NO:33)

[0046] LC-CDR3:VLYMGSGIWV (SEQ ID NO:34)。

[0047] 在一些实施方式中,抗体或抗原结合片段可包含至少一个包含以下CDR的重链可变区:

[0048] HC-CDR1: X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} X_{15} X_{16} (SEQ ID NO:12);

[0049] HC-CDR2: X_{17} X_{18} X_{19} X_{20} X_{21} X_{22} GX₂₃TX₂₄YX₂₅ X_{26} X_{27} X_{28} X_{29} X_{30} (SEQ ID NO:13);

[0050] HC-CDR3: X_{31} X_{32} X_{33} X_{34} X_{35} SX₃₆X₃₇YX₃₈ X_{39} X_{40} X_{41} X_{42} X_{43} (SEQ ID NO:14);

[0051] 其中 X_{10} =S或缺失; X_{11} =S或缺失; X_{12} =S或G; X_{13} =Y或N; X_{14} =Y或W; X_{15} =I或W; X_{16} =H,G或S; X_{17} =I或缺失; X_{18} =I,S或E; X_{19} =N或I; X_{20} =P,Y或N; X_{21} =G,Y或H; X_{22} =N或S; X_{23} =D或S; X_{24} =N或Y; X_{25} =A或N; X_{26} =Q或P; X_{27} =R或S; X_{28} =F或L; X_{29} =Q或K; X_{30} =G或S; X_{31} =E或缺失; X_{32} =I,Y或M; X_{33} =A或G; X_{34} =S,P,I或A; X_{35} =Y,D或N; X_{36} =G或S; X_{37} =G或S; X_{38} =L或缺失; X_{39} =V或Y; X_{40} =A,D或G; X_{41} =F,M或Y; X_{42} =D或缺失; X_{43} =I,V或缺失。

[0052] 在一些实施方式中,抗体或抗原结合片段可包含至少一个包含以下CDR的重链可变区:

[0053] HC-CDR1:SYIIH (SEQ ID NO:18)

[0054] HC-CDR2:IINPGNGDTNYAQRFG (SEQ ID NO:19)

[0055] HC-CDR3:EIASYSGSYDY (SEQ ID NO:20)。

[0056] 在一些实施方式中,抗体或抗原结合片段可包含至少一个包含以下CDR的重链可

变区:

[0057] HC-CDR1:SSSYWG (SEQ ID NO:24)

[0058] HC-CDR2:SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:25)

[0059] HC-CDR3:YAPDSSGYLVAFDI (SEQ ID NO:26)。

[0060] 在一些实施方式中,抗体或抗原结合片段可包含至少一个包含以下CDR的重链可变区:

[0061] HC-CDR1:GYYS (SEQ ID NO:30)

[0062] HC-CDR2:EINHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:31)

[0063] HC-CDR3:MGINSGGYLYGMDV (SEQ ID NO:32)。

[0064] 在一些实施方式中,抗体或抗原结合片段可包含至少一个包含以下CDR的重链可变区:

[0065] HC-CDR1:SSNWS (SEQ ID NO:35)

[0066] HC-CDR2:EIYHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:36)

[0067] HC-CDR3:MGANSGGYLYGMDV (SEQ ID NO:37)。

[0068] 该抗体可以包含至少一个轻链可变区 (V_L),该轻链可变区包含以下氨基酸序列之一:SEQ ID NO:1、15、16、17;或2、21、22、23;或3、27、28、29;或4、33、34、35;或与SEQ ID NO 1、15、16、17;或2、21、22、23;或3、27、28、29;或4、33、34、35具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的氨基酸序列。

[0069] 该抗体可以包含至少一个重链可变区 (V_H),该重链可变区包含以下氨基酸序列之一:SEQ ID NO:5、18、19、20;或6、24、25、26;或7、30、31、32;或8、36、37、38;或与SEQ ID NO:5、18、19、20;或6、24、25、26;或7、30、31、32;或8、36、37、38具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的氨基酸序列。

[0070] 该抗体可以包含至少一个轻链可变区 (V_L),该轻链可变区包含以下氨基酸序列之一:SEQ ID NO:1、15、16、17;或2、21、22、23;或3、27、28、29;或4、33、34、35;或与SEQ ID NO 1、15、16、17;或2、21、22、23;或3、27、28、29;或4、33、34、35具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的氨基酸序列;和至少一个重链可变区 (V_H),其包含以下氨基酸序列之一:SEQ ID NO:5、18、19、20;或6、24、25、26;或7、30、31、32;或8、36、37、38;或与SEQ ID NO:5、18、19、20;或6、24、25、26;或7、30、31、32;或8、36、37、38具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性的氨基酸序列。

[0071] 本文提供的抗体、抗原结合片段或多肽可以任选地结合HER2,任选地为人或鼠的HER2。所述抗体、抗原结合片段、多肽可以与人类、猕猴和/或鼠HER2特异性结合。所述抗体、抗原结合片段或多肽可任选地具有如上所述的氨基酸序列成分。所述抗体、抗原结合片段或多肽可以是IgG或衍生自IgG。所述抗体、抗原结合片段或多肽的分子量可以为约140至160kDa,优选为约150kDa。在一个实施方式中,提供了一种任选分离的体外复合物,其包含如本文所述的结合至HER2的抗体、抗原结合片段或多肽。

[0072] 在本发明的一个方面,提供了一种分离的轻链可变区多肽,该轻链可变区多肽包含以下CDR:

[0073] LC-CDR1:GLSSGSVSTX₁X₂YX₃S (SEQ ID NO:9)

[0074] LC-CDR2:X₄TNX₅RSS (SEQ ID NO:10)

[0075] LC-CDR3:X₆LYX₇GX₈GIX₉V (SEQ ID NO:11);

[0076] 其中X₁=G或S;X₂=H或Y;X₃=A或P;X₄=N,S或T;X₅=T,S或I;X₆=V或M;X₇=V或M;X₈=D或S;X₉=W或S。

[0077] 在一些实施方式中,分离的轻链可变区多肽与本文所述的重链可变区多肽组合提供。

[0078] 在一些实施方式中,LC-CDR1是GLSSGSVSTGHYAS (SEQ ID NO:15),GLSSGSVSTGYYP (SEQ ID NO:21) 或GLSSGSVSTSYYP (SEQ ID NO:27) 之一。在一些实施方式中,LC-CDR2是NTNTRSS (SEQ ID NO:16),STNSRSS (SEQ ID NO:22),TTNIRSS (SEQ ID NO:28) 或STNTRSS (SEQ ID NO:33) 之一。在一些实施方式中,LC-CDR3是VLYVGDGIWV (SEQ ID NO:17),VLYMGSGISV (SEQ ID NO:23);MLYMGSGIWV (SEQ ID NO:29) 或VLYMGSGIWV (SEQ ID NO:34) 之一。在一些实施方式中,分离的轻链可变区多肽能够结合HER2。

[0079] 在本发明的一个方面,提供了轻链可变区多肽,其包含与轻链序列SEQ ID NO:1、2、3或4 (图1A至1D) 具有至少85%的序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方式中,分离的轻链可变区多肽能够结合HER2。

[0080] 在本发明的一个方面,提供了一种分离的重链可变区多肽,该重链可变区多肽包含以下CDR:

[0081] HC-CDR1:X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆ (SEQ ID NO:12);

[0082] HC-CDR2:X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃TX₂₄YX₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (SEQ ID NO:13);

[0083] HC-CDR3:X₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅SX₃₆X₃₇YX₃₈X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃ (SEQ ID NO:14);

[0084] 其中X₁₀=S或缺失;X₁₁=S或缺失;X₁₂=S或G;X₁₃=Y或N;X₁₄=Y或W;X₁₅=I或W;X₁₆=H,G或S;X₁₇=I或缺失;X₁₈=I,S或E;X₁₉=N或I;X₂₀=P,Y或N;X₂₁=G,Y或H;X₂₂=N或S;X₂₃=D或S;X₂₄=N或Y;X₂₅=A或N;X₂₆=Q或P;X₂₇=R或S;X₂₈=F或L;X₂₉=Q或K;X₃₀=G或S;X₃₁=E或缺失;X₃₂=I,Y或M;X₃₃=A或G;X₃₄=S,P,I或A;X₃₅=Y,D或N;X₃₆=G或S;X₃₇=G或S;X₃₈=L或缺失;X₃₉=V或Y;X₄₀=A,D或G;X₄₁=F,M或Y;X₄₂=D或缺失;X₄₃=I,V或缺失。

[0085] 在一些实施方式中,分离的重链可变区多肽与本文所述的轻链可变区多肽组合提供。

[0086] 在一些实施方式中,HC-CDR1是SYIYH (SEQ ID NO:18),SSSYWG (SEQ ID NO:24),GYYWS (SEQ ID NO:30) 或SSNWWS (SEQ ID NO:35) 之一。在一些实施方式中,HC-CDR2是IINPGNGDTNYAYAFQQ (SEQ ID NO:19),SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:25),EINHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:31) 或EIYHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:36) 之一。在一些实施方式中,HC-CDR3是EIASYSGSYDY (SEQ ID NO:20),YAPDSSGYLVAFDI (SEQ ID NO:26),MGINSGGYLYGMDV (SEQ ID NO:32) 或MGANS GG YLYGMDV (SEQ ID NO:37) 之一。在一些实施方式中,分离的重链可变区多肽能够结合HER2。

[0087] 在本发明的一个方面,提供了分离的重链可变区多肽,其包含与SEQ ID NO:5、6、7或8的重链序列具有至少85%的序列同一性的氨基酸序列 (图2A至2D)。在一些实施方式中,

分离的重链可变区多肽能够结合HER2。

[0088] 在本发明的一个方面,提供了一种抗体或抗原结合片段,该抗体或抗原结合片段包含重链和轻链可变区序列,其中:

[0089] 轻链包含LC-CDR1,LC-CDR2,LC-CDR3,分别与以下序列具有至少85%整体序列同一性:LC-CDR1:GLSSGSVSTX₁X₂YX₃S (SEQ ID NO:9)、GLSSGSVSTGHYAS (SEQ ID NO:15)、GLSSGSVSTGYYP (SEQ ID NO:21)或GLSSGSVSTSYYP (SEQ ID NO:27)之一,LC-CDR2:X₄TNX₅RSS (SEQ ID NO:10)、NTNTRSS (SEQ ID NO:16)、STNSRSS (SEQ ID NO:22)、TTNIRSS (SEQ ID NO:28)或STNTRSS (SEQ ID NO:33)之一,和LC-CDR3:X₆LYX₇GX₈GIX₉V (SEQ ID NO:11)、VLYVGDGIWV (SEQ ID NO:17)、VLYMGSGISV (SEQ ID NO:23)、MLYMGSGIWV (SEQ ID NO:29)或VLYMGSGIWV (SEQ ID NO:34)之一,其中X₁=G或S;X₂=H或Y;X₃=A或P;X₄=N,S或T;X₅=T,S或I;X₆=V或M;X₇=V或M;X₈=D或S;X₉=W或S,并且

[0090] 重链包含HC-CDR1,HC-CDR2,HC-CDR3,分别与以下序列具有至少85%的整体序列同一性:HC-CDR1:X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆ (SEQ ID NO:12)、SYIYH (SEQ ID NO:18)、SSSYWG (SEQ ID NO:24)、GYYS (SEQ ID NO:30)或SSNWS (SEQ ID NO:35)之一,HC-CDR2:X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁X₂₂GX₂₃TX₂₄YX₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀ (SEQ ID NO:13)、I INPGNGDTNYAQRFG (SEQ ID NO:19)、SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:25)、EINHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:31)、或EIYHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:36)之一,和HC-CDR3:X₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅SX₃₆X₃₇YX₃₈X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃ (SEQ ID NO:14)、EIASYSGSYDY (SEQ ID NO:20)、YAPDSSGYLVAFDI (SEQ ID NO:26)、MGINSGGYLYGMDV (SEQ ID NO:32)或MGANSGGYLYGMDV (SEQ ID NO:37)之一,其中X₁₀=S或缺失;X₁₁=S或缺失;X₁₂=S或G;X₁₃=Y或N;X₁₄=Y或W;X₁₅=I或W;X₁₆=H,G或S;X₁₇=I或缺失;X₁₈=I,S或E;X₁₉=N或I;X₂₀=P,Y或N;X₂₁=G,Y或H;X₂₂=N或S;X₂₃=D或S;X₂₄=N或Y;X₂₅=A或N;X₂₆=Q或P;X₂₇=R或S;X₂₈=F或L;X₂₉=Q或K;X₃₀=G或S;X₃₁=E或缺失;X₃₂=I,Y或M;X₃₃=A或G;X₃₄=S,P,I或A;X₃₅=Y,D或N;X₃₆=G或S;X₃₇=G或S;X₃₈=L或缺失;X₃₉=V或Y;X₄₀=A,D或G;X₄₁=F,M或Y;X₄₂=D或缺失;X₄₃=I,V或缺失。

[0091] 在一些实施方式中,序列同一性的程度可以是86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一。

[0092] 本发明的另一个方面,提供了任选分离的能够结合HER2的抗体或抗原结合片段,其包含重链和轻链可变区序列,其中:

[0093] 所述轻链序列与SEQ ID NO:1、2、3或4的轻链序列具有至少85%的序列同一性(图1A至1D),以及;

[0094] 所述重链序列与SEQ ID NO:5、6、7或8的重链序列具有至少85%的序列同一性(图2A至2D)。

[0095] 在一些实施方式中,序列同一性的程度可以是86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一。

[0096] 在本发明的另一方面,提供了任选分离的能够结合HER2的抗体、抗原结合片段或多肽,其具有氨基酸序列i)至i ii)或氨基酸序列iv)至vi),或优选地,氨基酸序列i)至vi):

[0097] i) LC-CDR1:RSSQSLHSGNFNYLD (SEQ ID NO:74),RSSQSLHSDGNKYLD (SEQ ID NO:84),RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO:93),RSSQSLHSGYNYLD (SEQ ID NO:102),

RSSQSLLSHNGNTYLD (SEQ ID NO:110), RASQSVRNLA (SEQ ID NO:120), GSTTGAVTSGHYPS (SEQ ID NO:138), RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:161), RSSQSLQHSNGYQYLD (SEQ ID NO:170), TGRSAIGGFVDVQ (SEQ ID NO:186), ALTSGSVSTSYYP (SEQ ID NO:194), TSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO:211), RSSQSLLRSDGYNFVD (SEQ ID NO:217), RASQGISSWLA (SEQ ID NO:226), RASSRVGKYLA (SEQ ID NO:247), GLSSGSVSTTYYP (SEQ ID NO:255), TLRSGINVGTYRIY (SEQ ID NO:261), RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:270), GLTSGAVSSSYYP (SEQ ID NO:279), TGNNNNVGFAGAA (SEQ ID NO:287) 之一;

[0098] ii) LC-CDR2: LGSNRAS (SEQ ID NO:75), KVSNRDS (SEQ ID NO:94), SGSNRAS (SEQ ID NO:111), YASTRAT (SEQ ID NO:121), STSNKHS (SEQ ID NO:139), LGSHRAS (SEQ ID NO:146), LGSNRAP (SEQ ID NO:155), GASSRAT (SEQ ID NO:162), LGSFRAS (SEQ ID NO:171), DNSNRPS (SEQ ID NO:187), STNLRSS (SEQ ID NO:195), KVS DRDS (SEQ ID NO:204), KVS KRDS (SEQ ID NO:212), LGSDRAS (SEQ ID NO:218), AASSLQS (SEQ ID NO:227), YKSDSDKQQGS (SEQ ID NO:262), DASTRAS (SEQ ID NO:248), STNTRSS (SEQ ID NO:33), DASNRAT (SEQ ID NO:271), NTDIRFS (SEQ ID NO:280), RNDRPS (SEQ ID NO:288) 之一;

[0099] iii) LC-CDR3: MQGLQTPYT (SEQ ID NO:76), MLGTHWPPMYI (SEQ ID NO:85), MQGTHWPLT (SEQ ID NO:95), MQALQTPWT (SEQ ID NO:103), MQGTHWPPT (SEQ ID NO:112), QHYGSSRT (SEQ ID NO:122), MAGLQTPRLT (SEQ ID NO:130), LLYYGGARV (SEQ ID NO:140), MQALQTPLT (SEQ ID NO:147), QQYGSSPRT (SEQ ID NO:163), MHALSTPPWT (SEQ ID NO:172), MQGTHWPGT (SEQ ID NO:180), GTWDSYLNIV (SEQ ID NO:188), ELYMGSGISV (SEQ ID NO:196), MQGTHWPQT (SEQ ID NO:205), MQALQTPRT (SEQ ID NO:219), QQANSFPPT (SEQ ID NO:228), QQYGSSSA (SEQ ID NO:233), MIWHSSAWV (SEQ ID NO:263), QHYGTSPFFI (SEQ ID NO:249), VLYMGNGISV (SEQ ID NO:256), QQRSNWPLT (SEQ ID NO:272), VLYMGSGISV (SEQ ID NO:23), SAWDSSLKVQV (SEQ ID NO:289) 之一;

[0100] iv) HC-CDR1: SYGMH (SEQ ID NO:77), SAAAAWN (SEQ ID NO:86), SYAMH (SEQ ID NO:96), SFAMN (SEQ ID NO:113), SYGIS (SEQ ID NO:123), SYAMS (SEQ ID NO:131), SYAIS (SEQ ID NO:148), TYTMH (SEQ ID NO:173), GYYWS (SEQ ID NO:30), SYWIG (SEQ ID NO:197), NYGMH (SEQ ID NO:234), SYAIH (SEQ ID NO:241), SSSYYWG (SEQ ID NO:24), DYYIH (SEQ ID NO:281) 之一;

[0101] v) HC-CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78), RTYYRSKWYSEYAVSVKS (SEQ ID NO:87), WINGNNGNTKYSQKFQG (SEQ ID NO:104), TIGSGDSTFYADPVKG (SEQ ID NO:114), WISAYNGNTNYAQKLQG (SEQ ID NO:124), AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:132), GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:149), GINWNGGSTGYADSVKG (SEQ ID NO:164), WITPGNGNTHYSQNFQG (SEQ ID NO:174), EINHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:31), I IYSF (SEQ ID NO:198), AISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:206), VISYDES NKYYADSVKG (SEQ ID NO:220), FISYDGTNKYYADSVKG (SEQ ID NO:235), SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:25), VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:264), SISSSSSYIYYADSVKG (SEQ ID NO:273), WVSAYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO:282) 之一;

[0102] vi) HC-CDR3: DLFAVVGYYYYYGM DV (SEQ ID NO:79), GSIFDV (SEQ ID NO:88), SRGYYGMDV (SEQ ID NO:97), GGYLVGY (SEQ ID NO:105), AYGS GGHYFFAY (SEQ ID NO:115),

DWGSSWSYD (SEQ ID NO:125), TYYDFWSGRVGAFDI (SEQ ID NO:133), DRGYYGMDV (SEQ ID NO:141), GRGSGYPDTWFWFDP (SEQ ID NO:150), SYGSGSYRSHAFDI (SEQ ID NO:156), GLVPAASMDV (SEQ ID NO:165), SRVGALDY (SEQ ID NO:175), SRGYSGYDN (SEQ ID NO:181), GLPYYYFDY (SEQ ID NO:189), LGYGVPLPEYFDL (SEQ ID NO:199), EPSGWSYLYYYYYYGMDV (SEQ ID NO:221), HYGDYYYYYGMDV (SEQ ID NO:236), VYGYGLHYYGMDV (SEQ ID NO:242), SYDSSGYYYFDY (SEQ ID NO:250), YAPDSSGYLVAFDI (SEQ ID NO:26), MTTEDY (SEQ ID NO:265), DGSASWRPY (SEQ ID NO:274), EIASYSGSYDY (SEQ ID NO:20), GADWNSDY (SEQ ID NO:290) 之一;

[0103] 或其变体,其中(i)至(vi)中的一个或多个序列的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。

[0104] 本发明的另一方面,提供了任选分离的能够结合HER2的抗体、抗原结合片段或多肽,其包含重链和轻链可变区序列,其中:

[0105] 轻链包含LC-CDR1,LC-CDR2,LC-CDR3,与以下序列具有至少85%的整体序列同一性:LC-CDR1:RSSQSLLHSGNFNYLD (SEQ ID NO:74),RSSQSLLHSDGNKYLD (SEQ ID NO:84),RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO:93),RSSQSLLHSGNYNYLD (SEQ ID NO:102),RSSQSLLHSGNTYLD (SEQ ID NO:110),RASQSVRNLA (SEQ ID NO:120),GSTTGAVTSGHYPS (SEQ ID NO:138),RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:138),RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:161),RSSQSLQHSNGYQYLD (SEQ ID NO:170),TGRSANIGGFVDQ (SEQ ID NO:186),ALTSGSVSTSYPS (SEQ ID NO:194),TSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO:211),RSSQSLLRSDGYNFVD (SEQ ID NO:217),RASQGISSWLA (SEQ ID NO:226),RASSRVGKYLA (SEQ ID NO:247),GLSSGSVSTTYPS (SEQ ID NO:255),TLRSGINVGTYRIY (SEQ ID NO:261),RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:270),GLTSGAVSSSYPS (SEQ ID NO:279),TGNNNNVGFAGAA (SEQ ID NO:287) 之一;

[0106] LC-CDR2:LGSNRAS (SEQ ID NO:75),KVSNRDS (SEQ ID NO:94),SGSNRAS (SEQ ID NO:111),YASTRAT (SEQ ID NO:121),STSNKHS (SEQ ID NO:139),LGSHRAS (SEQ ID NO:146),LGSNRAP (SEQ ID NO:155),GASSRAT (SEQ ID NO:162),LGSFRAS (SEQ ID NO:171),DNSNRPS (SEQ ID NO:187),STNLRSS (SEQ ID NO:195),KVSDRDS (SEQ ID NO:204),KVSKRDS (SEQ ID NO:212),LGSDRAS (SEQ ID NO:218),AASSLQS (SEQ ID NO:227),YKSDSDKQGS (SEQ ID NO:262),DASTRAS (SEQ ID NO:248),STNTRSS (SEQ ID NO:33),DASNRAT (SEQ ID NO:271),NTDIRFS (SEQ ID NO:280),RNDRPS (SEQ ID NO:288) 之一;

[0107] LC-CDR3:MQGLQTPYT (SEQ ID NO:76),MLGTHWPPMYI (SEQ ID NO:85),MQGTHWPLT (SEQ ID NO:95),MQALQTPWT (SEQ ID NO:103),MQGTHWPPT (SEQ ID NO:112),QHYGSSRT (SEQ ID NO:122),MAGLQTPRLT (SEQ ID NO:130),LLYGGARV (SEQ ID NO:140),MQALQTPLT (SEQ ID NO:147),QQYGSSPRT (SEQ ID NO:163),MHALSTPPWT (SEQ ID NO:172),MQGTHWPGT (SEQ ID NO:180),GTWDSYLNIVV (SEQ ID NO:188),ELYMGSGISV (SEQ ID NO:196),MQGTHWPQT (SEQ ID NO:205),MQALQTPRT (SEQ ID NO:219),QQANSFPPT (SEQ ID NO:228),QQYGSSSA (SEQ ID NO:233),MIWHSSAWV (SEQ ID NO:263),QHYGTSPFFI (SEQ ID NO:249),VLYMGNGISV (SEQ ID NO:256),QQRSNWPLT (SEQ ID NO:272),VLYMGSGISV (SEQ ID NO:23),SAWDSSLKVQV (SEQ ID NO:289) 之一;和

[0108] 重链包含HC-CDR1,HC-CDR2,HC-CDR3,与以下序列具有至少85%的整体序列同一性:HC-CDR1:SYGMH (SEQ ID NO:77),SAAAAWN (SEQ ID NO:86),SYAMH (SEQ ID NO:96),

SFAMN (SEQ ID NO:113), SYGIS (SEQ ID NO:123), SYAMS (SEQ ID NO:131), SYAIS (SEQ ID NO:148), TYTMH (SEQ ID NO:173), GYYWS (SEQ ID NO:30), SYWIG (SEQ ID NO:197), NYGMH (SEQ ID NO:234), SYAIH (SEQ ID NO:241), SSSYYWG (SEQ ID NO:24), DYYIH (SEQ ID NO:281) 之一;

[0109] HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78), RTYYRSKWYSEYAVSVKS (SEQ ID NO:87), WINGAGNGNTKYSQKFQG (SEQ ID NO:104), TIGSGDSTFYADPVKG (SEQ ID NO:114), WISAYNGNTNYAQKLQG (SEQ ID NO:124), AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:132), GIIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:149), GINWNGGSTGYADSVKG (SEQ ID NO:164), WITPGNGNTHYSQNFQG (SEQ ID NO:174), EINHSGSTNYPNLSKS (SEQ ID NO:31), IIQPGDS NO:198), AISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:206), VISYDESNKYYADSVKG (SEQ ID NO:220), FISYDGTNKYYADSVKG (SEQ ID NO:235), SIYYSGSTYYNPNLSKS (SEQ ID NO:25), VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:264), SIISSSSSYIYYADSVKG (SEQ ID NO:273), WVSAYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO:282) 之一;

[0110] HC-CDR3:DLFAVVGYYYYYGMDV (SEQ ID NO:79), GSIFDV (SEQ ID NO:88), SRGYYGMDV (SEQ ID NO:97), GGYLVGY (SEQ ID NO:105), AYSGSGHYFFAY (SEQ ID NO:115), DWGSSWSYD (SEQ ID NO:125), TYYDFWSGRVGAFDI (SEQ ID NO:133), DRGYYGMDV (SEQ ID NO:141), GRGSGYPDTWFWFDP (SEQ ID NO:150), SYGSGSYRSHAFDI (SEQ ID NO:156), GLVPAASMDV (SEQ ID NO:156) NO:165), SRVGALDY (SEQ ID NO:175), SRGYSGYDN (SEQ ID NO:181), GLPYYYFDY (SEQ ID NO:189), LGYGVPLPEYFDL (SEQ ID NO:199), EPSGSWSYLYYYYYYGMDV (SEQ ID NO:221), HYGDYYYYYGMDV (SEQ ID NO:236), VYGYGLHYYGMDV (SEQ ID NO:242), SYDSSGYYYFDY (SEQ ID NO:250), YAPDSSGYLVAFDI (SEQ ID NO:26), MTTEDY (SEQ ID NO:265), DGSASRPY (SEQ ID NO:265), DGSASRPY (SEQ ID NO:274), EIASYSGSYDY (SEQ ID NO:20), GADWNSDY (SEQ ID NO:290) 之一。

[0111] 在一些实施方式中,序列同一性的程度可以是86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一。

[0112] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLHSGNFNYLD (SEQ ID NO:74), LC-CDR2:LGSNRAS (SEQ ID NO:75), LC-CDR3:MQGLQTPYT (SEQ ID NO:76)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYGMH (SEQ ID NO:77), HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78), HC-CDR3:DLFAVVGYYYYYGMDV (SEQ ID NO:79)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLHSGNFNYLD (SEQ ID NO:74), LC-CDR2:LGSNRAS (SEQ ID NO:75), LC-CDR3:MQGLQTPYT (SEQ ID NO:76), 以及至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYGMH (SEQ ID NO:77), HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78), HC-CDR3:DLFAVVGYYYYYGMDV (SEQ ID NO:79)。

[0113] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLHSDGNKYLD (SEQ ID NO:84), LC-CDR2:LGSNRAS (SEQ ID NO:75), LC-CDR3:MLGTHWPPMYI (SEQ ID NO:85)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SAAAAWN (SEQ ID NO:86), HC-CDR2:

RTYYRSKWYSEYAVSVKS (SEQ ID NO:87), HC-CDR3:GSIFDV (SEQ ID NO:88)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:RSSQSLHSDGNKYLD (SEQ ID NO:84), LC-CDR2:LGSNRAS (SEQ ID NO:75), LC-CDR3:MLGTHWPPMYI (SEQ ID NO:85), 以及至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:SAAAAWN (SEQ ID NO:86), HC-CDR2:RTYYRSKWYSEYAVSVKS (SEQ ID NO:87), HC-CDR3:GSIFDV (SEQ ID NO:88)。

[0114] 在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO:93), LC-CDR2:KVSNRDS (SEQ ID NO:94), LC-CDR3:MQGTHWPLT (SEQ ID NO:95)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96), HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78), HC-CDR3:SRGYGMDV (SEQ ID NO:97)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO:93), LC-CDR2:KVSNRDS (SEQ ID NO:94), LC-CDR3:MQGTHWPLT (SEQ ID NO:95), 以及至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96), HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78), HC-CDR3:SRGYGMDV (SEQ ID NO:97)。

[0115] 在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:RSSQSLHNSNGYNYLD (SEQ ID NO:102), LC-CDR2:LGSNRAS (SEQ ID NO:75), LC-CDR3:MQALQTPWT (SEQ ID NO:103)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96), HC-CDR2:WINAGNGNTKYSQKFQG (SEQ ID NO:104), HC-CDR3:GGYLVGY (SEQ ID NO:105)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:RSSQSLHNSNGYNYLD (SEQ ID NO:102), LC-CDR2:LGSNRAS (SEQ ID NO:75), LC-CDR3:MQALQTPWT (SEQ ID NO:103), 以及至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96), HC-CDR2:WINAGNGNTKYSQKFQG (SEQ ID NO:104), HC-CDR3:GGYLVGY (SEQ ID NO:105)。

[0116] 在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:RSSQSLHNSNGNTYLD (SEQ ID NO:110), LC-CDR2:SGSNRAS (SEQ ID NO:111), LC-CDR3:MQGTHWPPT (SEQ ID NO:112)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:SFAMN (SEQ ID NO:113), HC-CDR2:TIGGSGDSTFYADPVKG (SEQ ID NO:114), HC-CDR3:AYGSGGHYFFAY (SEQ ID NO:115)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:RSSQSLHNSNGNTYLD (SEQ ID NO:110), LC-CDR2:SGSNRAS (SEQ ID NO:111), LC-CDR3:MQGTHWPPT (SEQ ID NO:112), 以及至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:SFAMN (SEQ ID NO:113), HC-CDR2:TIGGSGDSTFYADPVKG (SEQ ID NO:114), HC-CDR3:AYGSGGHYFFAY (SEQ ID NO:115)。

[0117] 在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:RASQSVRNNLA (SEQ ID NO:120), LC-CDR2:YASTRAT (SEQ ID NO:121), LC-CDR3:QHYGSSRT (SEQ ID NO:122)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少

一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYGIS (SEQ ID NO:123),HC-CDR2:WISAYNGNTNYAQLQG (SEQ ID NO:124),HC-CDR3:DWGSSWSY (SEQ ID NO:125)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RASQSVRNLA (SEQ ID NO:120),LC-CDR2:YASTRAT (SEQ ID NO:121),LC-CDR3:QHYGSSRT (SEQ ID NO:122),和至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYGIS (SEQ ID NO:123),HC-CDR2:WISAYNGNTNYAQLQG (SEQ ID NO:124),HC-CDR3:

[0118] DWGSSWSY (SEQ ID NO:125)。

[0119] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLLSNGYNYLD (SEQ ID NO:102),LC-CDR2:LGSNRAS (SEQ ID NO:75),LC-CDR3:MAGLQTPRLT (SEQ ID NO:130)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAMS (SEQ ID NO:131),HC-CDR2:AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:132),HC-CDR3:TYYDFWSGRVGAFDI (SEQ ID NO:133)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLLSNGYNYLD (SEQ ID NO:102),LC-CDR2:LGSNRAS (SEQ ID NO:75),LC-CDR3:MAGLQTPRLT (SEQ ID NO:130),和至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAMS (SEQ ID NO:131),HC-CDR2:AISGSGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:132),HC-CDR3:TYYDFWSGRVGAFDI (SEQ ID NO:133)。

[0120] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:GSTTGAVTSGHYPS (SEQ ID NO:138),LC-CDR2:STSNKHS (SEQ ID NO:139),LC-CDR3:LLYYGGARV (SEQ ID NO:140)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYGMH (SEQ ID NO:77),HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78),HC-CDR3:DRGYGMDV (SEQ ID NO:141)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:GSTTGAVTSGHYPS (SEQ ID NO:138),LC-CDR2:STSNKHS (SEQ ID NO:139),LC-CDR3:LLYYGGARV (SEQ ID NO:140),和至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYGMH (SEQ ID NO:77),HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78),HC-CDR3:DRGYGMDV (SEQ ID NO:141)。

[0121] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLLSNGYNYLD (SEQ ID NO:102),LC-CDR2:LGSHRAS (SEQ ID NO:146),LC-CDR3:MQALQTPLT (SEQ ID NO:147)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAIS (SEQ ID NO:148),HC-CDR2:GIIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:149),HC-CDR3:GRGSGYPDTWFWFDP (SEQ ID NO:150)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLLSNGYNYLD (SEQ ID NO:102),LC-CDR2:LGSHRAS (SEQ ID NO:146),LC-CDR3:MQALQTPLT (SEQ ID NO:147),和至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAIS (SEQ ID NO:148),HC-CDR2:GIIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:149),HC-CDR3:GRGSGYPDTWFWFDP (SEQ ID NO:150)。

[0122] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLLSNGYNYLD (SEQ ID NO:102),LC-CDR2:LGSNRAP (SEQ ID NO:

155), LC-CDR3:MQGTHWPLT (SEQ ID NO:95)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96), HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78), HC-CDR3:SYGSGSYRSHAFDI (SEQ ID NO:156)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:RSSQSLHNSNGYNYLD (SEQ ID NO:102), LC-CDR2:LGSNRAP (SEQ ID NO:155), LC-CDR3:MQGTHWPLT (SEQ ID NO:95), 和至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96), HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78), HC-CDR3:SYGSGSYRSHAFDI (SEQ ID NO:156)。

[0123] 在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:161), LC-CDR2:GASSRAT (SEQ ID NO:162), LC-CDR3:QQYGSSPRT (SEQ ID NO:163)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:SYAMS (SEQ ID NO:131), HC-CDR2:GINWNGGSTGYADSVKG (SEQ ID NO:164), HC-CDR3:GLVPAASMDV (SEQ ID NO:165)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:161), LC-CDR2:GASSRAT (SEQ ID NO:162), LC-CDR3:QQYGSSPRT (SEQ ID NO:163), 和至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:SYAMS (SEQ ID NO:131), HC-CDR2:GINWNGGSTGYADSVKG (SEQ ID NO:164), HC-CDR3:GLVPAASMDV (SEQ ID NO:165)。

[0124] 在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:RSSQSLQHSNGYQYLD (SEQ ID NO:170), LC-CDR2:LGSFRAS (SEQ ID NO:171), LC-CDR3:MHALSTPPWT (SEQ ID NO:172)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:TYTMH (SEQ ID NO:173), HC-CDR2:WITPGNGNTHYSQNFQG (SEQ ID NO:174), HC-CDR3:SRVGALDY (SEQ ID NO:175)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:RSSQSLQHSNGYQYLD (SEQ ID NO:170), LC-CDR2:LGSFRAS (SEQ ID NO:171), LC-CDR3:MHALSTPPWT (SEQ ID NO:172), 和至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:TYTMH (SEQ ID NO:173), HC-CDR2:WITPGNGNTHYSQNFQG (SEQ ID NO:174), HC-CDR3:SRVGALDY (SEQ ID NO:175)。

[0125] 在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO:93), LC-CDR2:KVSNRDS (SEQ ID NO:94), LC-CDR3:MQGTHWPGT (SEQ ID NO:180)。在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:SYGMH (SEQ ID NO:77), HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78), HC-CDR3:SRGYSGYDN (SEQ ID NO:181)。在一些实施方式中, LC-CDR1:RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO:93), LC-CDR2:KVSNRDS (SEQ ID NO:94), LC-CDR3:MQGTHWPGT (SEQ ID NO:180), 和至少一个包含以下CDR的重链可变区: HC-CDR1:SYGMH (SEQ ID NO:77), HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78), HC-CDR3:SRGYSGYDN (SEQ ID NO:181)。

[0126] 在一些实施方式中, 抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区: LC-CDR1:TGRSANIGGFVQ (SEQ ID NO:186), LC-CDR2:DNSNRPS (SEQ ID NO:187),

LC-CDR3:GTWDSYLNIVV (SEQ ID NO:188)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:GYYS (SEQ ID NO:30),HC-CDR2:EINHS GSTNYPNPSLKS (SEQ ID NO:31),HC-CDR3:GLPYYYFDY (SEQ ID NO:189)。在一些实施方式中,LC-CDR1:TGRSANIGGFVDQ (SEQ ID NO:186),LC-CDR2:DNSNRPS (SEQ ID NO:187),LC-CDR3:GTWDSYLNIVV (SEQ ID NO:188),和至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:GYYS (SEQ ID NO:30),HC-CDR2:EINHS GSTNYPNPSLKS (SEQ ID NO:31),HC-CDR3:GLPYYYFDY (SEQ ID NO:189)。

[0127] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:ALTSGSVSTSYPS (SEQ ID NO:194),LC-CDR2:STNLRSS (SEQ ID NO:195),LC-CDR3:ELYMSGISV (SEQ ID NO:196)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYWIG (SEQ ID NO:197),HC-CDR2:IIYPGSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO:198),HC-CDR3:LGYGVPLPEYFDL (SEQ ID NO:199)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:ALTSGSVSTSYPS (SEQ ID NO:194),LC-CDR2:STNLRSS (SEQ ID NO:195),LC-CDR3:ELYMSGISV (SEQ ID NO:196),和至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYWIG (SEQ ID NO:197),HC-CDR2:IIYPGSDTRYSPSFQG (SEQ ID NO:198),HC-CDR3:LGYGVPLPEYFDL (SEQ ID NO:199)。

[0128] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO:93),LC-CDR2:KVSDRDS (SEQ ID NO:204),LC-CDR3:MQGTHWPQT (SEQ ID NO:205)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96),HC-CDR2:AISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:206),HC-CDR3:SRGYGMDV (SEQ ID NO:97)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO:93),LC-CDR2:KVSDRDS (SEQ ID NO:204),LC-CDR3:MQGTHWPQT (SEQ ID NO:205),和至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96),HC-CDR2:AISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:206),HC-CDR3:SRGYGMDV (SEQ ID NO:97)。

[0129] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:TSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO:211),LC-CDR2:KVSKRDS (SEQ ID NO:212),LC-CDR3:MQGTHWPLT (SEQ ID NO:95)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96),HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78),HC-CDR3:SRGYGMDV (SEQ ID NO:97)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:TSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO:211),LC-CDR2:KVSKRDS (SEQ ID NO:212),LC-CDR3:MQGTHWPLT (SEQ ID NO:95),并具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96),HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78),HC-CDR3:SRGYGMDV (SEQ ID NO:97)。

[0130] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLLRSDGYNFVD (SEQ ID NO:217),LC-CDR2:LGSDRAS (SEQ ID NO:

218), LC-CDR3:MQALQTPRT (SEQ ID NO:219)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96), HC-CDR2:VISYDESNKYYADSVKG (SEQ ID NO:220), HC-CDR3:EPSGSWSYLYYYYYGMDV (SEQ ID NO:221)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLLRSDGYNFVD (SEQ ID NO:217), LC-CDR2:LGSDRAS (SEQ ID NO:218), LC-CDR3:MQALQTPRT (SEQ ID NO:219), 并具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96), HC-CDR2:VISYDESNKYYADSVKG (SEQ ID NO:220), HC-CDR3:EPSGSWSYLYYYYYGMDV (SEQ ID NO:221)。

[0131] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RASQGISSWLA (SEQ ID NO:226), LC-CDR2:AASSLQS (SEQ ID NO:227), LC-CDR3:QQANSFPPT (SEQ ID NO:228)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96), HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78), HC-CDR3:SRGYYGMDV (SEQ ID NO:97)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RASQGISSWLA (SEQ ID NO:226), LC-CDR2:AASSLQS (SEQ ID NO:227), LC-CDR3:QQANSFPPT (SEQ ID NO:228), 并具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96), HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78), HC-CDR3:SRGYYGMDV (SEQ ID NO:97)。

[0132] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:161), LC-CDR2:GASSRAT (SEQ ID NO:162), LC-CDR3:QQYGSSSA (SEQ ID NO:233)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:NYGMH (SEQ ID NO:234), HC-CDR2:FISYDGTNKYYADSVKG (SEQ ID NO:235), HC-CDR3:HYGDYYYYYGMMDV (SEQ ID NO:236)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:161), LC-CDR2:GASSRAT (SEQ ID NO:162), LC-CDR3:QQYGSSSA (SEQ ID NO:233), 并具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:NYGMH (SEQ ID NO:234), HC-CDR2:FISYDGTNKYYADSVKG (SEQ ID NO:235), HC-CDR3:HYGDYYYYYGMMDV (SEQ ID NO:236)。

[0133] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO:102), LC-CDR2:LGSNRAS (SEQ ID NO:75), LC-CDR3:MQGTHWPGT (SEQ ID NO:180)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAIH (SEQ ID NO:241), HC-CDR2:AISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:206), HC-CDR3:VYGYGLHYYGMDV (SEQ ID NO:242)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLLHSNGYNYLD (SEQ ID NO:102), LC-CDR2:LGSNRAS (SEQ ID NO:75), LC-CDR3:MQGTHWPGT (SEQ ID NO:180), 并具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAIH (SEQ ID NO:241), HC-CDR2:AISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:206), HC-CDR3:VYGYGLHYYGMDV (SEQ ID NO:242)。

[0134] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链

可变区:LC-CDR1:RASRSVGKYLA (SEQ ID NO:247),LC-CDR2:DASTRAS (SEQ ID NO:248),LC-CDR3:QHYGTSPFFI (SEQ ID NO:249)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAIS (SEQ ID NO:148),HC-CDR2:GIIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:149),HC-CDR3:SYDSSGYYYFDY (SEQ ID NO:250)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RASRSVGKYLA (SEQ ID NO:247),LC-CDR2:DASTRAS (SEQ ID NO:248),LC-CDR3:QHYGTSPFFI (SEQ ID NO:249),并具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAIS (SEQ ID NO:148),HC-CDR2:GIIPIFGTANY AQKFQG (SEQ ID NO:149),HC-CDR3:SYDSSGYYYFDY (SEQ ID NO:250)。

[0135] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:GLSSGSVSTTYPS (SEQ ID NO:255),LC-CDR2:STNTRSS (SEQ ID NO:33),LC-CDR3:VLYMGNGISV (SEQ ID NO:256)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SSSYWG (SEQ ID NO:24),HC-CDR2:SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:25),HC-CDR3:YAPDSSGYLVAFDI (SEQ ID NO:26)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:GLSSGSVSTTYPS (SEQ ID NO:255),LC-CDR2:STNTRSS (SEQ ID NO:33),LC-CDR3:VLYMGNGISV (SEQ ID NO:256),并具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SSSYWG (SEQ ID NO:24),HC-CDR2:SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:25),HC-CDR3:YAPDSSGYLVAFDI (SEQ ID NO:26)。

[0136] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:TLRSGINVTYRIY (SEQ ID NO:261),LC-CDR2:YKSDSDKQQGS (SEQ ID NO:262),LC-CDR3:MIWHSSAWV (SEQ ID NO:263)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYGMH (SEQ ID NO:77),HC-CDR2:VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:264),HC-CDR3:MTTEDY (SEQ ID NO:265)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:LC-CDR1:TLRSGINVTYRIY (SEQ ID NO:261),LC-CDR2:YKSDSDKQQGS (SEQ ID NO:262),LC-CDR3:MIWHSSAWV (SEQ ID NO:263),并具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYGMH (SEQ ID NO:77),HC-CDR2:VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:264),HC-CDR3:MTTEDY (SEQ ID NO:265)。

[0137] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:270),LC-CDR2:DASNRAT (SEQ ID NO:271),LC-CDR3:QQRSNWPLT (SEQ ID NO:272)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAMS (SEQ ID NO:131),HC-CDR2:SISSSSSYIYYADSVKG (SEQ ID NO:273),HC-CDR3:DGSAWSRPY (SEQ ID NO:274)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RASQSVSSYLA (SEQ ID NO:270),LC-CDR2:DASNRAT (SEQ ID NO:271),LC-CDR3:QQRSNWPLT (SEQ ID NO:272),并具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAMS (SEQ ID NO:131),HC-CDR2:SISSSSSYIYYADSVKG (SEQ ID NO:273),HC-CDR3:DGSAWSRPY (SEQ ID NO:274)。

[0138] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:GLTSGAVSSSYPS (SEQ ID NO:279),LC-CDR2:NTDIRFS (SEQ ID NO:280),LC-CDR3:VLYMGSGISV (SEQ ID NO:23)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:DYYIH (SEQ ID NO:281),HC-CDR2:WVSAYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO:282),HC-CDR3:EIASYSGSYDY (SEQ ID NO:20)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:GLTSGAVSSSYPS (SEQ ID NO:279),LC-CDR2:NTDIRFS (SEQ ID NO:280),LC-CDR3:VLYMGSGISV (SEQ ID NO:23),并具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:DYYIH (SEQ ID NO:281),HC-CDR2:WVSAYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO:282),HC-CDR3:EIASYSGSYDY (SEQ ID NO:20)。

[0139] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:TGNNNVGFAGAA (SEQ ID NO:287),LC-CDR2:RNDRPS (SEQ ID NO:288),LC-CDR3:SAWDSSLKVQV (SEQ ID NO:289)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAIS (SEQ ID NO:148),HC-CDR2:GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:149),HC-CDR3:GADWNSDY (SEQ ID NO:290)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:TGNNNVGFAGAA (SEQ ID NO:287),LC-CDR2:RNDRPS (SEQ ID NO:288),LC-CDR3:SAWDSSLKVQV (SEQ ID NO:289),并具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAIS (SEQ ID NO:148),HC-CDR2:GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:149),HC-CDR3:GADWNSDY (SEQ ID NO:290)。

[0140] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLHSNGYNYLD (SEQ ID NO:102),LC-CDR2:LGSNRAP (SEQ ID NO:155),LC-CDR3:MQGTHWPLT (SEQ ID NO:95)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96),HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78),HC-CDR3:SYGSGSYRSHAFDI (SEQ ID NO:156)。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽具有至少一个包含以下CDR的轻链可变区:LC-CDR1:RSSQSLHSNGYNYLD (SEQ ID NO:102),LC-CDR2:LGSNRAP (SEQ ID NO:155),LC-CDR3:MQGTHWPLT (SEQ ID NO:95),并具有至少一个包含以下CDR的重链可变区:HC-CDR1:SYAMH (SEQ ID NO:96),HC-CDR2:VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78),HC-CDR3:SYGSGSYRSHAFDI (SEQ ID NO:156)。

[0141] 本发明的另一方面,提供了任选分离的能够结合HER2的抗体、抗原结合片段或多肽,其包含重链和轻链可变区序列,其中:

[0142] 轻链序列与SEQ ID NO:72、82、91、100、108、118、128、136、144、153、159、168、178、184、192、202、209、215、224、231、239、245、253、259、268、277、285或293的轻链序列具有至少85%的序列同一性,以及;

[0143] 重链序列与SEQ ID NO:73、83、92、101、109、119、129、137、145、154、160、169、179、185、193、203、210、216、225、232、240、246、254、260、269、278、286或294的重链序列具有至少85%的序列同一性。

[0144] 在一些实施方式中,序列同一性的程度可以是86%、87%、88%、89%、90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一。

[0145] 在一些实施方式中,提供了包含以下CDR的分离的轻链可变区多肽:

[0146] LC-CDR1:RSSQSLLSNGFNLYD (SEQ ID NO:74),RSSQSLLSHSDGNKYLD (SEQ ID NO:84),RSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO:93),RSSQSLLSHNGYNYLD (SEQ ID NO:102),RSSQSLLSHNGNTYLD (SEQ ID NO:110),RASQSVRNLA (SEQ ID NO:120),GSTTGAVTSGHYPS (SEQ ID NO:138),RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:161),RSSQSLQHSNGYQYLD (SEQ ID NO:170),TGRSAIGGFDVQ (SEQ ID NO:186),ALTSGSVSTSYPS (SEQ ID NO:186) NO:194),TSSQSLVYSDGNTYLN (SEQ ID NO:211),RSSQSLLRSDGYNFVD (SEQ ID NO:217),RASQGISSWLA (SEQ ID NO:226),RASSRVGKYLA (SEQ ID NO:247),GLSSGSVSTTYPS (SEQ ID NO:255),TLRSGINVTYRIY (SEQ ID NO:261),RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO:270),GLTSGAVSSSYPS (SEQ ID NO:279) 或TGNNNNVGFAGAA (SEQ ID NO:287) 之一;

[0147] LC-CDR2:LGSNRAS (SEQ ID NO:75),KVSNRDS (SEQ ID NO:94),SGSNRAS (SEQ ID NO:111),YASTRAT (SEQ ID NO:121),STSNKHS (SEQ ID NO:139),LGSHRAS (SEQ ID NO:146),LGSNRAP (SEQ ID NO:155),GASSRAT (SEQ ID NO:162),LGSFRAS (SEQ ID NO:171),DNSNRPS (SEQ ID NO:187),STNLRSS (SEQ ID NO:195),KVSDRDS (SEQ ID NO:204),KVKRDS (SEQ ID NO:212),LGSDRAS (SEQ ID NO:218),AASSLQS (SEQ ID NO:227),YKSDSDKQQSGS (SEQ ID NO:262),DASTRAS (SEQ ID NO:248),STNTRSS (SEQ ID NO:33),DASNRAT (SEQ ID NO:271),NTDIRFS (SEQ ID NO:280) 或RNDRPS (SEQ ID NO:288) 之一;

[0148] LC-CDR3:MQGLQTPYT (SEQ ID NO:76),MLGTHWPPMYI (SEQ ID NO:85),MQGTHWPLT (SEQ ID NO:95),MQALQTPWT (SEQ ID NO:103),MQGTHWPPT (SEQ ID NO:112),QHYGSSRT (SEQ ID NO:122),MAGLQTPRLT (SEQ ID NO:130),LLYYGGARV (SEQ ID NO:140),MQALQTPLT (SEQ ID NO:147),QQYGSSPRT (SEQ ID NO:163),MHALSTPPWT (SEQ ID NO:163) NO:172),MQGTHWPGT (SEQ ID NO:180),GTWDSYLNIV (SEQ ID NO:188),ELYMGS GISV (SEQ ID NO:196),MQGTHWPQT (SEQ ID NO:205),MQALQTPRT (SEQ ID NO:219),QQANSFPPT (SEQ ID NO:228),QQYGSSSA (SEQ ID NO:233),MIWHSSAWV (SEQ ID NO:263),QHYGTSPFFI (SEQ ID NO:249),VLYMGNGISV (SEQ ID NO:256),QQRSNWPLT (SEQ ID NO:272),VLYMGSGISV (SEQ ID NO:23) 或SAWDSSLKVQV (SEQ ID NO:289) 之一。

[0149] 在一些实施方式中,提供了包含以下CDR的分离的重链可变区多肽:

[0150] HC-CDR1:SYGMH (SEQ ID NO:77),SAAAWN (SEQ ID NO:86),SYAMH (SEQ ID NO:96),SFAMN (SEQ ID NO:113),SYGIS (SEQ ID NO:123),SYAMS (SEQ ID NO:131),SYAIS (SEQ ID NO:148),TYTMH (SEQ ID NO:173),GYYWS (SEQ ID NO:30),SYWIG (SEQ ID NO:197),NYGMH (SEQ ID NO:234),SYAIH (SEQ ID NO:241),SSSYWG (SEQ ID NO:24) 或DYIIH (SEQ ID NO:281) 之一;

[0151] VISYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:78),RTYYRSKWYSEYAVSVKS (SEQ ID NO:87),WINAGNGNTKYSQKFQG (SEQ ID NO:104),TIGGSGDSTFYADPVKG (SEQ ID NO:114),WISAYNGNTNYAQKLQG (SEQ ID NO:124),AISGSGGGYY (SEQ ID NO:132),GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ ID NO:149),GINWNGGSTGYADSVKG (SEQ ID NO:164),WITPGNGNTHYSQNFQG (SEQ ID NO:174),EINHSGSTNYPNPSLKS (SEQ ID NO:31),IIYPGDS DTRYSPSFQG (SEQ ID NO:198),AISSNGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:206),

VISYDESNKYYADSVKG (SEQ ID NO:220), FISYDGTNKYYADSVKG (SEQ ID NO:235), SIYYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:25), VIWYDGSNKYYADSVKG (SEQ ID NO:264), SSSSSSYIYYADSVKG (SEQ ID NO:264) NO:273) 或 WVSAYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO:282) 之一;

[0152] HC-CDR3:DLFAVVGYYYYYGMDV (SEQ ID NO:79), GSIFDV (SEQ ID NO:88), SRGYYGMDV (SEQ ID NO:97), GGYLVGY (SEQ ID NO:105), AYSGSGHYFFAY (SEQ ID NO:115), DWGSSWSKY (SEQ ID NO:125), TYYDFWSGRVGAFDI (SEQ ID NO:133), DRGYYGMDV (SEQ ID NO:141), GRGSGYPDTWFWFDP (SEQ ID NO:150), SYGSGSYRSHAFDI (SEQ ID NO:156), GLVPAASMDV (SEQ ID NO:156) NO:165), SRVGALDY (SEQ ID NO:175), SRGYSGYDN (SEQ ID NO:181), GLPYYYFDY (SEQ ID NO:189), LGYGVPLPEYFDL (SEQ ID NO:199), EPSGWSYLYYYYYYGMDV (SEQ ID NO:221), HYGDYYYYYGMDV (SEQ ID NO:236), VYGYGLHYYGMDV (SEQ ID NO:242), SYDSSGYYYFDY (SEQ ID NO:250), YAPDSSGYLVAFDI (SEQ ID NO:26), MTTEDY (SEQ ID NO:265), DGSAWSRPY (SEQ ID NO:274), EIASYSGSYDY (SEQ ID NO:20) 或 GADWNSDY (SEQ ID NO:290) 之一。

[0153] 在一些实施方式中,本发明的抗体、抗原结合片段或多肽包含本文所述的任意6个 CDR序列。在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽包含本文所述的任意3个轻链 (“LC”) CDR序列和/或本文所述的任意3个重链 (“HC”) CDR序列。

[0154] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽还包含根据下式的CDR之间的可变区轻链框架序列:LCFR1-CDR1-LCFR2-CDR2-LCFR3-CDR3-LCFR4。所述框架序列可以源自人共有框架序列。

[0155] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽还包含根据下式的CDR之间的可变区重链框架序列:HCFR1-CDR1-HCFR2-CDR2-HCFR3-CDR3-HCFR4。所述框架序列可以源自人共有框架序列。

[0156] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽可进一步包含人恒定区。例如选自 IgG1、IgG2、IgG3和IgG4之一。

[0157] 在一些实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽可进一步包含鼠恒定区。例如,选自 IgG1、IgG2A、IgG2B和IgG3之一。

[0158] 在本发明的另一方面,提供了与药物部分或可检测部分缀合的抗体、抗原结合片段或多肽。所述药物部分可以是抗癌药物部分。

[0159] 在本发明的另一方面,提供了一种组合物。所述组合物可以是例如药物组合物或药物。所述组合物可包含本文所述的抗体、抗原结合片段或多肽。所述组合物可以包含本文所述的抗体、抗原结合片段或多肽,以及至少一种药学上可接受的运载体、赋形剂、佐剂或稀释剂。所述组合物可包含本文所述的抗体、抗原结合片段或多肽和至少一种抗癌剂,任选地与至少一种药学上可接受的运载体、赋形剂、佐剂或稀释剂结合。

[0160] 在本发明的另一方面,提供了一种体外复合物,其包含如本文所述的与HER2结合的抗体、抗原结合片段或多肽。所述体外复合物可以被分离。

[0161] 在本发明的任一方面,本文所述的抗体、抗原结合片段或多肽可通过细胞膜破坏诱导细胞死亡。在本发明的任一方面,本文所述的抗体、抗原结合片段或多肽可通过凋亡诱导细胞死亡。凋亡过程可以通过胱冬酶 (caspase) 3/7途径进行,并且任选地涉及PARP切割。本文所述的抗体、抗原结合片段或多肽可诱导胱冬酶3/7的活化并触发PARP切割。由细胞膜

破坏或凋亡引起的细胞死亡可通过本文所述的抗体、抗原结合片段或与HER2结合的多肽诱导。

[0162] 在本发明的另一方面,提供了编码本文所述的抗体、抗原结合片段或多肽的核酸,该核酸是任选分离的。所述核酸可包含SEQ ID No:38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68或69中的一个或多个序列,或由于遗传密码简并的编码序列,或可能与其具有至少70%,可选地为75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的同一性的核苷酸序列。所述核酸可包含SEQ ID NO:70、71、80、81、89、90、98、99、106、107、116、117、126、127、134、135、142、143、151、152、157、158、166、167、176、177、182、183、190、191、200、201、207、208、213、214、222、223、229、230、237、238、243、244、251、252、257、258、266、267、275、276、283、284、291或292中的一个或多个序列,或由于遗传密码简并的编码序列,或可能与其具有至少70%,可选地为75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的同一性的核苷酸序列。由于遗传密码而简并的编码序列是指通过遗传密码的冗余编码等效多肽序列的编码序列。

[0163] 在本发明的一个方面,提供了一种载体,其包含本文所述的核酸。在本发明的另一方面,提供了一种包含载体的细胞。例如,所述细胞可以是真核的,或者是哺乳动物的,例如人类或非人类的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,也可以是原核细胞,例如大肠杆菌(E.coli)。

[0164] 在本发明的一个方面,提供了制备本文所述的抗体或抗原结合片段或多肽的方法,所述方法包括在适于表达来自本文描述的核酸或载体的抗体或抗原结合片段或多肽的条件下培养本文所述的细胞。

[0165] 在本发明的另一方面,提供了本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽、缀合物、核酸、载体、细胞或组合物,用于治疗或医学治疗方法。本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽、缀合物、核酸、载体、细胞或组合物可用于医学治疗或预防方法。

[0166] 在本发明的另一方面,提供了抗体、抗原结合片段、多肽、缀合物、核酸、载体、细胞或组合物,用于治疗癌症,例如,提供了用于治疗或预防癌症的方法。在一些实施方式中,所述癌症是HER2阳性(HER2+)癌症。在一些实施方式中,所述癌症包括HER2阳性肿瘤细胞。在一些实施方式中,所述癌症包括HER2阳性肿瘤。在一些实施方式中,所述治疗包括与治疗剂组合施用抗体、抗原结合片段、多肽或组合物。在一些实施方式中,所述治疗剂是抗癌剂。在一些实施方式中,所述治疗剂是抗HER2抗体。在一些实施方式中,所述治疗剂可以是曲妥珠单抗或帕妥珠单抗。

[0167] 在本发明的另一方面,提供了本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽或组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。在一些实施方式中,所述癌症是HER2阳性(HER2+)癌症。在一些实施方式中,所述癌症包括HER2阳性肿瘤细胞。在一些实施方式中,所述癌症包括HER2阳性肿瘤。

[0168] 在本发明的另一方面,提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包括将本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽或组合物施用于患有癌症的患者。在一些实施方式中,所述癌症是HER2阳性(HER2+)癌症。在一些实施方式中,所述癌症包括HER2阳性肿瘤细胞。在一些实施方式中,所述癌症包括HER2阳性肿瘤。在一些实施方式中,所述方法包括与治疗剂组合施

用抗体、抗原结合片段、多肽或组合物。在一些实施方式中,所述治疗剂是抗癌剂。在一些实施方式中,所述治疗剂是靶向HER2的制剂。在一些实施方式中,所述治疗剂是抗HER2抗体。在一些实施方式中,所述治疗剂可以是曲妥珠单抗或帕妥珠单抗。

[0169] 在本发明的另一方面,提供了一种抑制肿瘤细胞生长的方法,其包括向所述细胞施用如本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽或组合物。所述方法可以是体外的或体内的。在一些实施方式中,提供了抑制受试者体内肿瘤细胞生长的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽或组合物。还提供了本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽或组合物,用于抑制受试者体内肿瘤细胞生长的方法。在一些实施方式中,抑制肿瘤细胞生长的方法包括与本文所述的治疗剂组合施用抗体、抗原结合片段、多肽或组合物。

[0170] 还提供了一种杀伤肿瘤细胞的方法,所述方法包括向细胞施用本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽或组合物。所述方法可以在体外或体内进行。在一些实施方式中,提供了一种杀伤受试者体内的肿瘤细胞的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽或组合物。在一些实施方式中,所述杀伤肿瘤细胞的方法包括与本文所述的治疗剂组合施用抗体、抗原结合片段、多肽或组合物。肿瘤细胞的杀伤可能是例如膜破裂、细胞裂解、诱导凋亡、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、补体依赖性细胞毒性(CDC),或者通过与抗体、抗原结合片段或多肽结合的药物的作用。还提供了如本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽或组合物,用于杀伤例如在受试者体内肿瘤细胞的方法。

[0171] 在本发明的另一方面,提供了一种方法,所述方法包括使含有或怀疑含有HER2的样品与本文所述的抗体、抗原结合片段或多肽接触,并检测抗体、抗原结合片段或多肽与HER2复合物的形成。

[0172] 在本发明的另一方面,提供了一种诊断受试者的疾病或病状的方法,所述方法包括将来自受试者的样品与本文所述的抗体、抗原结合片段或多肽体外接触,以及检测抗体、抗原结合片段或多肽与HER2复合物的形成。

[0173] 在本发明的另一方面,提供了一种选择或分层用于HER2靶向药物治疗的受试者的方法,所述方法包括将来自受试者的样品与抗体、抗原结合片段或多肽体外接触,以及检测抗体、抗原结合片段或多肽与HER2复合物的形成。

[0174] 在本发明的另一方面,提供了本文所述的抗体、抗原结合片段或多肽在体外检测HER2中的用途。在本发明的另一方面,提供了如本文所述的抗体、抗原结合片段或多肽作为体外诊断剂的用途。

[0175] 在本发明的方法中,抗体、抗原结合片段或多肽可以作为本文所述的组合物提供。

[0176] 本发明还提供了包含根据本发明的抗体、抗原结合片段或多肽的嵌合抗原受体(CAR)。

[0177] 本发明还提供了一种任选分离的体外复合物,其包含一种根据本发明的与HER2结合的CAR。

[0178] 本发明还提供了一种任选分离的编码根据本发明的CAR的核酸。

[0179] 本发明还提供了一种包含根据本发明的核酸的表达载体。

[0180] 本发明还提供了一种包含根据本发明的CAR、核酸或表达载体的细胞。

[0181] 本发明还提供了一种包含根据本发明的CAR、核酸、表达载体或细胞的组合物。

[0182] 本发明还提供了一种根据本发明的CAR、核酸、表达载体、细胞或组合物,用于医学治疗或预防方法。本发明还提供了一种根据本发明的CAR、核酸、表达载体、细胞或组合物,用于治疗或预防癌症的方法。

[0183] 在任一方面或实施方式中,所述抗体可以是本文所述的克隆P1A3、P1C5、P1E4或P1F1。在任一方面或实施方式中,所述抗体可以是本文所述的克隆PFA4、PFB4、PFB5、PFC3、PFD4、PFE1、PFF5或PFG3。在任一方面或实施方式中,所述抗体可以是本文所述的克隆PFA1、PFA2、PFA5、PFB1、PFB2、PFB3、PFC2、PFC4、PFD1、PFD2、PFD3、PFE2、PFE5、PFF2、PFF3、PFF4、PFG1、PFG2、PFG4或PFG5。

[0184] 说明

[0185] 抗体和抗原结合分子

[0186] 本发明提供了能够结合HER2的抗体和抗原结合分子。

[0187] 根据本发明的抗体优选结合HER2(抗原),优选人或鼠HER2,任选地 K_D 值为4至23nM。

[0188] 根据本发明的抗体可以分离的形式提供。可以以基本上纯化的形式提供抗体。

[0189] 根据本发明的抗体可以表现出以下至少一种特性:

[0190] a) 与人HER2结合的 K_D 值等于或小于 $1\mu\text{M}$,优选地 $\leq 100\text{nM}$ 、 $\leq 75\text{nM}$ 、 $\leq 50\text{nM}$ 、 $\leq 40\text{nM}$ 、 $\leq 30\text{nM}$ 、 $\leq 20\text{nM}$ 、 $\leq 15\text{nM}$ 、 $\leq 12.5\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 9\text{nM}$ 、 $\leq 8\text{nM}$ 、 $\leq 7\text{nM}$ 、 $\leq 6\text{nM}$ 、 $\leq 5\text{nM}$ 、 $\leq 4\text{nM}$ 、 $\leq 3\text{nM}$ 、 $\leq 2\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 500\text{pM}$ (例如由SPR确定);

[0191] b) 与过表达HER2的细胞或表达HER2的细胞结合,任选不与HER2阴性细胞结合;

[0192] c) 与HER2(可选地是人HER2)的一个抗原决定簇结合,该抗原决定簇与曲妥珠单抗(Herceptin®)结合的HER2抗原决定簇不同;

[0193] d) 诱导表达HER2的细胞死亡,可选地通过破坏细胞膜来进行;

[0194] e) 通过凋亡,可选地通过胱冬酶3/7途径激活和切割的PARP激活,诱导表达HER2的细胞死亡;

[0195] f) 在应用后40分钟内诱导表达HER2的细胞死亡;

[0196] g) 可选地在体内抑制肿瘤生长;

[0197] h) 与曲妥珠单抗或帕妥珠单抗组合使用时,可选地在体内显示出对抑制肿瘤生长的协同作用。

[0198] 关于“抗体”,此处包括其片段或衍生物,或合成抗体或合成抗体片段。其片段和衍生物可以被称为“抗原结合分子”或“抗原结合片段”。

[0199] “抗体”或“抗原结合分子”是指能够结合靶抗原的分子,并且包括单克隆抗体、多克隆抗体、单特异性和多特异性抗体(例如,双特异性抗体)和抗体片段(例如,Fv、scFv、Fab、scFab、F(ab')₂、Fab2、双抗体、三抗体、scFv-Fc、小抗体、单域抗体(例如VhH)等),只要它们表现出与相关靶分子的结合即可。本发明的抗体/抗原结合分子包含能够结合靶抗原的部分。在一些实施方式中,能够结合靶抗原的部分包含能够特异性结合靶抗原的抗体的抗体重链可变区(VH)和抗体轻链可变区(VL)。在一些实施方式中,能够结合靶抗原的部分包含能结合靶抗原的适配体或由适配体组成,所述适配体能够结合靶抗原,例如核酸适体(例如Zhou和Rossi在Nat Rev Drug Discov,201716(3):181-202中所综述)。在一些实施方

式中,能够与靶抗原结合的部分包含抗原结合肽/多肽或由其组成,例如肽适配体、硫氧还蛋白、单体、anticalin、Kunitz域、avimer、knottin、fynomer、atrimer、DARPin、亲和体、纳米抗体(即单域抗体(sdAb))、亲和素、玃狨重复蛋白(ArmRP)、OBody或纤连蛋白,如 Reverdatto等人在Curr Top Med Chem,201515(12):1082-1101中所综述,其通过引用整体并入本文(也参见例如Boersma等人,J Biol Chem(2011)286:41273-85和Emanuel等人,Mabs(2011)3:38-48)。

[0200] 鉴于当今与单克隆抗体技术有关的技术,可以制备针对大多数抗原的抗体。抗原结合部分可以是抗体(例如Fab片段)或合成抗体片段(例如单链Fv片段[ScFv])的一部分。可以通过已知技术制备针对所选抗原的合适的单克隆抗体,例如在《单克隆抗体:技术手册》,H Zola(CRC出版社,1988年)和《单克隆杂交瘤抗体:技术和应用》,J G RHurrell(CRC出版社,1982年)中所述。嵌合抗体由Neuberger等人在1988年,第8届国际生物技术研讨会第2部分,792-799中讨论。

[0201] 单克隆抗体(mAb)可用于本发明的方法,并且是特异性靶向抗原上单个表位的同质抗体群。

[0202] 多克隆抗体可用于本发明的方法。单特异性多克隆抗体是优选的。可以使用本领域所熟知的方法来制备合适的多克隆抗体。

[0203] 也可以使用和/或提供抗体的抗原结合片段,例如Fab和Fab₂片段,以及基因工程抗体和抗体片段。抗体的可变重链(V_H)和可变轻链(V_L)结构域参与抗原识别,这一事实最早通过蛋白酶消化实验发现。通过啮齿动物抗体的“人源化”进行了进一步的证实。啮齿动物来源的可变结构域可以与人源的恒定结构域融合,使得所得抗体保留啮齿动物亲本抗体的抗原特异性(Morrison等人(1984)Proc.Natl.Acad.Sd.USA 81,6851-6855)。

[0204] 从涉及抗体片段的细菌表达的实验中已知抗原特异性是由可变结构域赋予的并且不依赖于恒定结构域,这些抗体片段均包含一个或多个可变结构域。这些分子包括类Fab分子(Better等人(1988)Science 240,1041);Fv分子(Skerra等人(1988)Science 240,1038);其中V_H和V_L伴侣结构域通过柔性寡肽的单链Fv(ScFv)分子连接(Bird等人(1988)Science 242,423;Huston等人(1988)Proc.Natl.Acad.Sd.USA 85,5879)和包含分离的V结构域的单结构域抗体(dAb)(Ward等人(1989)Nature 341,544)。关于保留特异性结合位点的抗体片段合成技术的综述见于Winter和Milstein(1991)Nature 349,293-299。

[0205] 关于“ScFv分子”,我们意指其中V_H和V_L伴侣结构域共价连接的分子,例如通过一柔性寡肽。

[0206] Fab、Fv、ScFv和dAb抗体片段均可在大肠杆菌中表达或从大肠杆菌中分泌出来,因此可轻松生产大量所述片段。结合HER2的合成抗体也可以使用本领域所熟知的噬菌体展示技术来制备。

[0207] 抗体通常包含六个互补决定区CDR;三个在重链可变(VH)区中:HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3,以及三个在轻链可变(VL)区中:LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3。六个CDR共同定义了抗体的互补位,它是抗体与靶抗原结合的一部分。

[0208] VH区和VL区包含每个CDR两侧的框架区(FR),这些框架区为CDR提供了支架。从N端到C端,VH区包含以下结构:N端-[HC-FR1]-[HC-CDR1]-[HC-FR2]-[HC-CDR2]-[HC-FR3]-[HC-CDR3]-[HC-FR4]-C端;以及VL区包含以下结构:N端-[LC-FR1]-[LC-CDR1]-[LC-FR2]-[LC-CDR3]-[LC-FR4]-C端;

[LC-CDR2] - [LC-FR3] - [LC-CDR3] - [LC-FR4] - C端。

[0209] 定义抗体CDR和FR有几种不同的惯例,例如Kabat等人在《免疫学意义的蛋白质序列(第5版)》(马里兰州贝塞斯达的美国国立卫生研究院公共卫生服务出版社于1991年出版);Chothia等人,J.Mol.Biol.196:901-917(1987)中描述的惯例,VBASE2参见Retter等人,Nucl.Acids Res.(2005)33(增刊1):D671-D674;和国际IMGT(ImMunoGeneTics)信息系统(LeFranc等人,Nucleic Acids Res.(2015)43(数据库问题):D413-22),它使用IMGT V-DOMAIN编号规则,如Lefranc等人在Dev.Comp.Immunol.(2003)27:55-77。Comp.Immunol.(2003)27:55-77中所述。

[0210] 在一些实施方式中,抗体/抗原结合分子包含能够结合HER2的抗原结合分子的CDR。在一些实施方式中,抗体/抗原结合分子包含能够结合HER2的抗原结合分子的FR。在一些实施方式中,抗原结合分子包含能够结合HER2的抗原结合分子的CDR和FR。即,在一些实施方式中,抗原结合分子包含能够结合HER2的抗原结合分子的VH区和VL区。

[0211] 抗体可以经亲和力成熟的过程产生,其中与未修饰的亲本抗体相比,产生的修饰的抗体对抗原的亲和力有所改善。亲和力成熟的抗体可以通过本领域已知的方法产生,例如,Marks等人,Rio/Technology,10:779-783(1992);和Barbas等人,Proc Nat.Acad.Sci.USA 91:3809-3813(1994);Schier等人,Gene 169:147-155(1995);Yelton等人,J.Immunol.155:1994-2004(1995);Jackson等人,Immunol.154(7):331 0-159(1995);和Hawkins等人,J.Mol.Biol.889-896(1992)。根据本发明的抗体、抗原结合片段或多肽可以经历亲和力成熟。

[0212] 根据本发明的抗体、抗原结合片段或多肽优选地表现出与HER2的特异性结合。特异性与靶分子结合的抗体、抗原结合片段或多肽优选地与靶分子结合的亲和力和/或持续时间大于与其他靶分子结合的时间。

[0213] 本发明的抗体、抗原结合片段或多肽与给定分子的结合可以通过本领域技术人员众所周知的技术来测量,包括酶联免疫吸附测定(ELISA)、表面等离子共振(SPR)(参见例如Hearty等,Methods Mol Biol(2012)907:411-442)、生物层干涉法(Bio-Layer Interferometry)(参见例如Lad等人,(2015)J Biomol Screen 20(4):498-507)、流式细胞仪或放射免疫法(RIA)酶联免疫吸附法。通过这种分析,可以测量和定量与给定靶标的结合。在一些实施方式中,结合可以是在给定测定中检测到的应答。抗体与其靶标的结合亲和力通常以其解离常数(K_D)来描述。

[0214] 抗体与无关靶标的结合程度可以小于抗体与靶标的结合程度的约10%,如通过ELISA、SPR、生物层干涉或RIA所测量。可选地,结合特异性可以反映为结合亲和力,其中本发明的抗HER2抗体以至少0.1个数量级(即 0.1×10^n ,其中n是一个整数代表数量级)的 K_D 值结合至HER2,大于抗体针对另一个靶分子的 K_D 值。这可以选自至少0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5或2.0之一。

[0215] 根据本发明的抗体、抗原结合片段或多肽优选具有 $\leq 25\text{nM}$ 、 $\leq 20\text{nM}$ 、 $\leq 15\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 5\text{nM}$ 、 $\leq 3\text{nM}$ 、 $\leq 2\text{nM}$ 、 $\leq 1.5\text{nM}$ 、 $\leq 1.4\text{nM}$ 、 $\leq 1.3\text{nM}$ 、 $\leq 1.25\text{nM}$ 、 $\leq 1.24\text{nM}$ 、 $\leq 1.23\text{nM}$ 、 $\leq 1.22\text{nM}$ 、 $\leq 1.21\text{nM}$ 、 $\leq 1.2\text{nM}$ 、 $\leq 1.15\text{nM}$ 、 $\leq 1.1\text{nM}$ 、 $\leq 1.05\text{nM}$ 、 $\leq 1\text{nM}$ 、 $\leq 900\text{pM}$ 、 $\leq 800\text{pM}$ 、 $\leq 700\text{pM}$ 、 $\leq 600\text{pM}$ 或 $\leq 500\text{pM}$ 之一的解离常数(K_D),根据SPR、生物层干涉法或RIA通过分析确定。 K_D 可以在约0.1至约3nM的范围内。 K_D 可以在约0.1至约10nM的范围内。 K_D 可以在约0.1至

约15nM的范围内。 K_D 可以在约0.1至约25nM的范围内。 K_D 可以在约1至约100nM的范围内。 K_D 可以在约50至约500nM的范围内。

[0216] 根据本发明的抗体、抗原结合片段或多肽可以表现出对HER2的高结合亲和力。在一些实施方式中,根据本发明的抗体、抗原结合片段或多肽具有4至25nM的解离常数(K_D)。根据本发明的抗体、抗原结合片段或多肽可表现出对HER2的中等或低结合亲和力。在一些实施方式中,根据本发明的抗体、抗原结合片段或多肽具有12至350nM的解离常数(K_D)。在一些实施方式中,根据本发明的抗体、抗原结合片段或多肽具有14至310nM的解离常数(K_D)。在一些实施方式中,根据本发明的抗体、抗原结合片段或多肽具有25至310nM的解离常数(K_D)。在一些实施方式中,根据本发明的抗体、抗原结合片段或多肽具有150至310nM的解离常数(K_D)。

[0217] 本发明的抗体、抗原结合片段或多肽优选地结合至HER2过表达或HER2表达的细胞。抗体、抗原结合片段或多肽可优选地结合至HER2过表达细胞。优选地,本文所述的抗体、抗原结合片段或多肽不与HER2阴性细胞,即不表达HER2的细胞结合。

[0218] 本发明的抗体、抗原结合片段或多肽优选地结合与曲妥珠单抗(Herceptin®)结合的不同HER2表位。据报道,曲妥珠单抗结合在HER2细胞外结构域的IV亚结构域的C-末端部分(Cho等人,(2003)Nature 421:756-760)。表位结合测定可以通过本领域已知的方法进行,例如通过本文所述的SPR进行(参见例如Hearty等,Methods Mol Biol (2012) 907:411-442)。简而言之,将感兴趣的抗体固定在SPR微芯片上,将重组HER-2应用于结合在固定的抗体上,然后将其他感兴趣的抗体释放并测量它们的结合。如本文所述,树状图追溯可以鉴定目标抗体是否与曲妥珠单抗共享共同的表位(相似的结合谱),或是与不同的表位结合(不同的结合谱)。在一些实施方式中,本发明的抗体、抗原结合片段或多肽优选地结合与不同于帕妥珠单抗(Perjeta)结合的HER2表位。

[0219] 本发明的抗体、抗原结合片段或多肽优选地诱导表达HER2的细胞的细胞死亡。在一些实施方式中,本发明的抗体、抗原结合片段或多肽通过破坏细胞膜来诱导细胞死亡。可以使用本领域所熟知的和本文描述的方法来测量细胞死亡,例如通过碘化丙啶染色。碘化丙啶插入细胞则表示细胞裂解。

[0220] 在一些实施方式中,本发明的抗体、抗原结合片段或多肽通过凋亡诱导表达HER2的细胞的细胞死亡。可以使用本领域所熟知的和本文描述的方法来测量细胞凋亡,例如通过用膜联蛋白-V和碘化丙啶染色。被膜联蛋白-V染色的细胞是凋亡细胞。

[0221] 胱冬酶3/7途径参与凋亡过程。胱冬酶3/7活化后,激活细胞核中切割的PARP,进而触发了线粒体释放促凋亡因子,并阻断了DNA修复过程。在一些实施方式中,本发明的抗体、抗原结合片段或多肽通过胱冬酶3/7途径激活和切割的PARP激活,通过凋亡诱导HER2表达细胞的细胞死亡。胱冬酶3/7途径激活和PARP切割可以使用本领域众所熟知的方法来测量。

[0222] 在一些实施方式中,本发明的抗体、抗原结合片段或多肽在施用后40分钟内诱导表达HER2的细胞的细胞死亡。诱导的细胞死亡可以通过碘化丙啶的摄取来测量。

[0223] 本发明的抗体、抗原结合片段或多肽优选抑制肿瘤生长。在一些实施方式中,肿瘤生长的抑制是体内的。肿瘤生长可以通过本领域众所熟知和本文所述的方法测量,例如使用细胞增殖测定法来测量。在一些实施方式中,本发明的抗体、抗原结合片段或多肽显示出对抑制肿瘤生长的协同作用。在一些实施方式中,当与曲妥珠单抗和/或帕妥珠单抗组合使

用时,本发明的抗体、抗原结合片段或多肽显示出对抑制肿瘤生长的协同作用。在一些实施方式中,本发明的抗体、抗原结合片段或多肽能够以与曲妥珠单抗和/或帕妥珠单抗诱导相似的效率诱导表达HER2的细胞死亡。在一些实施方式中,本发明的抗体、抗原结合片段或多肽能够以比曲妥珠单抗和/或帕妥珠单抗诱导的效率增加的效率诱导表达HER2的细胞死亡。在一些实施方式中,本发明的抗体、抗原结合片段或多肽能够诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)或补体依赖性细胞毒性(CDC),例如通过Promega Cytotox 96非放射性的细胞毒性测定试剂盒测量LDH释放。

[0224] 在一些实施方式中,本发明的抗体、抗原结合片段或多肽能够减小肿瘤大小,例如,与未用本发明的抗体、抗原结合片段或多肽治疗的肿瘤的大小相比。

[0225] 在一些实施方式中,本发明的抗体、抗原结合片段或多肽能够在给予抗体、抗原结合片段或多肽后赋予针对癌症、癌细胞、肿瘤和/或肿瘤细胞的长期保护。所赋予的保护可以比本领域中已知的其他HER2疗法更长,例如曲妥珠单抗或帕妥珠单抗。

[0226] 本发明提供了抗原结合多肽。在本发明的各个方面,抗原结合多肽能够结合HER2。所述多肽可以分离或基本上以纯化的形式提供。

[0227] “抗原结合多肽”是指能够与靶分子结合的多肽,并且包括单克隆抗体、多克隆抗体、单特异性和多特异性抗体(例如,双特异性抗体)和抗体片段,只要它们显示出与相关靶分子结合即可。本文所用的抗原结合多肽还指一种以上多肽(例如2、3、4、6或8个多肽)的非共价或共价复合物,例如包含两个重链多肽和两个轻链多肽的双特异性抗原结合多肽。

[0228] 本文所述的抗原结合多肽优选地显示出与相关靶标(例如HER2)的特异性结合。如本文所用,“特异性结合”是指对抗原具有选择性的结合,并且可以与对非靶标抗原的非特异性结合区分开。特异性结合靶分子的抗原结合多肽优选地以比其结合其他非靶分子更大的亲和力和/或更长的持续时间结合靶分子。

[0229] 在一些实施方式中,与能够与靶分子(即HER2)结合的参比抗原结合多肽相比,抗原结合多肽与靶分子的相同表位或重叠表位结合。在一些实施方式中,抗原结合多肽显示与参比抗原结合多肽的竞争性结合,该参比抗原结合多肽能够结合靶分子。给定的抗原结合多肽是否显示出这种竞争性结合可以通过技术人员已知的各种方法来确定,包括竞争性ELISA。

[0230] 在一些实施方式中,抗原结合多肽包含能够结合靶分子(即HER2)的抗原结合多肽的互补决定区(CDR)。抗体通常包含六个CDR;三个在轻链可变(LH)区中:LC-CDR1、LC-CDR2、LC-CDR3,以及三个在重链可变区(VH)中:HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3。六个CDR共同定义了抗体的互补位,它是抗体与靶分子结合的部分。定义抗体CDR有几种不同的惯例,例如Kabat等人在《免疫学意义的蛋白质序列(第5版)》(马里兰州贝塞斯达的美国国立卫生研究院公共卫生服务出版社于1991年出版),Chothia等人,J.Mol.Biol.196:901-917(1987)中描述的惯例,和VBASE2,如Retter等人,Nucl.Acids Res.(2005)33(增刊1):D671-D674中所述。除非另有说明,否则本文描述的抗原结合多肽的CDR是根据Kabat等人在《免疫学意义的蛋白质序列(第5版)》(马里兰州贝塞斯达的美国国立卫生研究院公共卫生服务出版社于1991年出版)中所定义。

[0231] 在本说明书中,多肽包含一个以上结构域或区域,应理解为多个结构域/区域优选地存在于同一多肽链中。也就是说,所述多肽包含一个以上的结构域或区域是包含该结构

域/区域的融合多肽。

[0232] 可以使用能够结合HER2的单克隆抗体(mAb)的序列设计和制备抗原结合多肽。也可以使用/提供抗体的抗原结合区,例如单链可变片段(scFv)、Fab和Fab2片段。“抗原结合区”是指能够与给定抗体特异的靶标结合的抗体的任何片段。

[0233] 在一些实施方式中,本发明的抗原结合多肽是HER2结合多肽。在一些实施方式中,抗原结合多肽包含或由HER2结合多肽组成。在一些实施方式中,抗原结合多肽包含重链可变(VH)区,其包含本文所述的HER2结合抗体克隆的HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。在一些实施方式中,抗原结合多肽包含轻链可变区(VL),其包含本文所述的HER2结合抗体克隆的LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2、LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。在一些实施方式中,抗原结合多肽包含本文所述的HER2结合抗体克隆的包含HC-CDR1、HC-CDR2和HC-CDR3的VH区和包含LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3的VL区,或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3、LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0234] 在一些实施方式中,抗原结合多肽包含VH区,该VH区包含氨基酸序列或由其组成,所述氨基酸序列与本文所述HER2结合抗体克隆的VH区具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。在一些实施方式中,抗原结合多肽包含VL区,该VL区包含氨基酸序列或由其组成,所述氨基酸序列与本文所述HER2结合抗体克隆的VL区具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。在一些实施方式中,抗原结合多肽包含VH区,该VH区包含氨基酸序列或由其组成,所述氨基酸序列与本文所述HER2结合抗体克隆的VH区具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性;和一VL区包含氨基酸序列或由其组成,所述氨基酸序列与本文所述HER2结合抗体克隆的VL区具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0235] 在一些实施方式中,抗原结合多肽可以包含参比VL/VH区的变体,例如相对于参比VL/VH区的氨基酸序列包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个取代。在一些实施方式中,所述取代不在CDR中。在一些实施方式中,所述取代是在框架区中,即除CDR之外的VL/VH区的氨基酸序列。

[0236] 在一些实施方式中,所述取代是保守的取代,例如根据下表的取代。在一些实施方式中,在中间列中的同一区块中的氨基酸被取代。在一些实施方式中,最右边一栏中同一行中的氨基酸被取代:

[0237]	脂肪族	非极性	GAP
			ILV
	极性-不带电		CSTM
			NQ
	极性-带电		DE
			KR
	芳香族		HFWY

[0238] 在一些实施方式中,根据本发明的HER2结合性抗原结合多肽包含或由一氨基酸序列组成:所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1到4之一具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。在一些实施方式中,根据本发明的HER2结合抗原结合多肽包含或由一氨基酸序列组成:所述氨基酸序列与SEQ ID NO:5到8之一具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0239] 在一些实施方式中,根据本发明的HER2结合性抗原结合多肽包含或由一氨基酸序列组成:所述氨基酸序列与SEQ ID NO:72、82、91、100、108、118、128、136、144、153、159、168、178、184、192、202、209、215、224、231、239、245、253、259、268、277、285或293之一具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。在一些实施方式中,根据本发明的HER2结合性抗原结合多肽包含或由一氨基酸序列组成:氨基酸序列与SEQ ID NO:73、83、92、101、109、119、129、137、145、154、160、169、179、185、193、203、210、216、225、232、240、246、254、260、269、269、278、286或294之一具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性。

[0240] 在一些实施方式中,根据本发明的结合HER2的抗原结合多肽缺乏以下一个或多个克隆的HC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3、LC-CDR1、LC-CDR2和LC-CDR3:P1A3、P1C5、P1E4和P1F1。在一些实施方式中,根据本发明的HER2结合抗原结合多肽缺乏一个或多个所述克隆的VL结构域序列和/或VH结构域序列。

[0241] 抗体的抗原结合区的VL和VH区共同构成Fv区。在一些实施方式中,根据本发明的抗原结合多肽包含与HER2结合的Fv区或由其组成。

[0242] 在一些实施方式中,所述多肽还包含一个或多个抗体重链恒定区(CH)。在一些实施方式中,所述多肽还包含一个或多个抗体轻链恒定区(CL)。在一些实施方式中,所述多肽包含免疫球蛋白(Ig)的CH1、CH2区和/或CH3区。

[0243] 抗体的抗原结合区的VL和轻链恒定(CL)区,以及VH区和重链恒定1(CH1)区共同构成Fab区。在一些实施方式中,本文所述的抗原结合多肽的抗原结合多肽包含与HER2结合的Fab区或由其组成。

[0244] 在一些实施方式中,所述多肽包含免疫球蛋白重链恒定序列中的一个或多个区域。在一些实施方式中,所述多肽包含如本文所述的CH1区。在一些实施方式中,所述多肽包

含如本文所述的CH1-CH2铰链区。在一些实施方式中,所述多肽包含如本文所述的CH2区。在一些实施方式中,所述多肽包含如本文所述的CH3区。

[0245] 在一些实施方式中,所述多肽缺乏免疫球蛋白重链恒定序列中的一个或多个区域。在一些实施方式中,所述多肽缺乏CH2区。在一些实施方式中,所述多肽缺乏CH3区。在一些实施方式中,所述多肽缺少CH2区域,也缺少CH3区域。

[0246] 在一些实施方式中,根据本发明的多肽从N末端到C末端包含以下之一的结构:

[0247] (i) VH

[0248] (ii) VL

[0249] (iii) VH-CH1

[0250] (iv) VL-CL

[0251] (v) VL-CH1

[0252] (vi) VH-CL

[0253] (vii) VH-CH1-CH2-CH3

[0254] (viii) VL-CL-CH2-CH3

[0255] (ix) VL-CH1-CH2-CH3

[0256] (x) VH-CL-CH2-CH3

[0257] 本发明还提供了由本发明的多肽组成的抗体和抗原结合分子。在一些实施方式中,本发明的抗体/抗原结合分子包含以下多肽组合之一:

[0258] (A) VH+VL

[0259] (B) VH-CH1+VL-CL

[0260] (C) VL-CH1+VH-CL

[0261] (D) VH-CH1-CH2-CH3+VL-CL

[0262] (E) VH-CL-CH2-CH3+VL-CH1

[0263] (F) VL-CH1-CH2-CH3+VH-CL

[0264] (G) VL-CL-CH2-CH3+VH-CH1

[0265] (H) VH-CH1-CH2-CH3+VL-CL-CH2-CH3

[0266] (I) VH-CL-CH2-CH3+VL-CH1-CH2-CH3

[0267] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含以上(A)至(I)中所示的组合的多肽中的一种以上。举例来说,参考上文(D),在一些实施方式中,所述抗原结合分子包含两个包含VH-CH1-CH2-CH3结构的多肽,和两个包含VL-CL结构的多肽。

[0268] 在一些实施方式中,本文所述的抗原结合多肽包含与HER2结合的完整抗体或由其组成。如本文所用,“完整抗体”是指具有与免疫球蛋白(Ig)的结构基本相似的结构抗体。例如,在Schroeder和Cavacini的J Allergy Clin Immunol. (2010) 125(202):S41-S52中描述了不同种类的免疫球蛋白及其结构,其通过引用整体并入本文。

[0269] G型免疫球蛋白(即IgG)是约150kDa的糖蛋白,包含两条重链和两条轻链。从N末端到C末端,重链包含VH,其后是包含三个恒定结构域(CH1、CH2和CH3)的重链恒定区,类似地,轻链包含VL,其后是CL。根据重链,免疫球蛋白可以分为IgG(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4), IgA(例如IgA1、IgA2), IgD, IgE或IgM。轻链可以是 κ (κ)或 λ (λ)。

[0270] 在一些实施方式中,本文所述的抗原结合多肽包含与HER2结合的IgG(例如IgG1、

IgG2、IgG3、IgG4)、IgA(例如IgA1、IgA2)、IgD、IgE或IgM,或由其组成。

[0271] 本发明的抗原结合多肽可以以任何合适的形式提供。

[0272] 在一些方面,该抗体是P1A3克隆或P1A3的变体。P1A3包含以下CDR序列:

[0273] 轻链:

[0274] LC-CDR1:GLSSGSVSTGHYAS (SEQ ID NO:15)

[0275] LC-CDR2:NTNTRSS (SEQ ID NO:16)

[0276] LC-CDR3:VLYVGDIWV (SEQ ID NO:17)

[0277] 重链:

[0278] HC-CDR1:SYIIH (SEQ ID NO:18)

[0279] HC-CDR2:IINPGNGDTNYAQRFG (SEQ ID NO:19)

[0280] HC-CDR3:EIASYSGSYDY (SEQ ID NO:20)

[0281] 除非另有说明,否则本文描述的抗原结合多肽的CDR是根据Kabat等人编写,由美国国立卫生研究院公共卫生服务(马里兰州贝塞斯达)于1991年出版的《免疫学目的蛋白质的序列》第5版。

[0282] 在一些方面,该抗体是P1C5克隆或P1C5的变体。P1C5包含以下CDR序列:

[0283] 轻链:

[0284] LC-CDR1:GLSSGSVSTGYPS (SEQ ID NO:21)

[0285] LC-CDR2:STNSRSS (SEQ ID NO:22)

[0286] LC-CDR3:VLYMGSGISV (SEQ ID NO:23)

[0287] 重链:

[0288] HC-CDR1:SSSYWG (SEQ ID NO:24)

[0289] HC-CDR2:SIYSGSTYYNPSLKS (SEQ ID NO:25)

[0290] HC-CDR3:YAPDSSGYLVAFDI (SEQ ID NO:26)。

[0291] 在一些方面,抗体是P1E4克隆或P1E4的变体。P1E4包含以下CDR序列:

[0292] 轻链:

[0293] LC-CDR1:GLSSGSVSTSYPS (SEQ ID NO:27)

[0294] LC-CDR2:TTNIRSS (SEQ ID NO:28)

[0295] LC-CDR3:MLYMGSGIWV (SEQ ID NO:29)

[0296] 重链:

[0297] HC-CDR1:GYYS (SEQ ID NO:30)

[0298] HC-CDR2:EINHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:31)

[0299] HC-CDR3:MGINSGGYLYGMDV (SEQ ID NO:32)。

[0300] 在一些方面,抗体是P1F1克隆或P1F1的变体。P1F1包含以下CDR序列:

[0301] 轻链:

[0302] LC-CDR1:GLSSGSVSTSYPS (SEQ ID NO:27)

[0303] LC-CDR2:STNTRSS (SEQ ID NO:33)

[0304] LC-CDR3:VLYMGSGIWV (SEQ ID NO:34)

[0305] 重链:

[0306] HC-CDR1:SSNWS (SEQ ID NO:35)

[0307] HC-CDR2:EIYHSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:36)

[0308] HC-CDR3:MGANSGGYLYGMDV (SEQ ID NO:37)。

[0309] 根据本发明的抗体可以包含P1A3、P1C5、P1E4或P1F1的CDR或SEQ ID NOs 1和5、2和6、3和7、或4和8之一。在根据本发明的抗体中,六个CDR序列中的一个或两个或三个或四个可以变化。变体可以在六个CDR序列的一个或两个中具有一个或两个氨基酸取代。

[0310] P1A3 (SEQ ID NO:1和5), P1C5 (SEQ ID NO:2和6), P1E4 (SEQ ID NO:3和7) 和P1F1 (SEQ ID NO:4和8) 的V_L和V_H链的氨基酸序列如图1A-1D (V_L) 和2A-2D (V_H) 所示。编码核苷酸序列显示在SEQ ID NO:39和43 (P1A3), 40和44 (P1C5), 41和45 (P1E4), 42和46 (P1F1), 以及图16和17中。

[0311] 在一些方面,根据本发明的抗体可以包含本文所述的一个或多个氨基酸序列。根据本发明的抗体可以由本文所述的一种或多种核苷酸序列编码。在某些方面,抗体是如本文所述的克隆A1、A2、A4、A5、B1、B2、B3、B4、B5、C2、C3、C4、D1、D2、D3、D4、E1、E2、E5、F2、F3、F4、F5、G1、G1、G2、G3、G4或G5或所述克隆的变体。

[0312] 在一些方面和实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽包含根据以下(1)至(31)之一的至少一个VL区:

[0313] (1) (P1A3) 包含以下CDR的VL区:

[0314] 具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的LC-CDR1

[0315] 具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LC-CDR2

[0316] 具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的LC-CDR3,

[0317] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。

[0318] (2) (P1C5) 包含以下CDR的VL区:

[0319] 具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的LC-CDR1

[0320] 具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的LC-CDR2

[0321] 具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的LC-CDR3,

[0322] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。

[0323] (3) (P1E4) 包含以下CDR的VL区:

[0324] 具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的LC-CDR1

[0325] 具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的LC-CDR2

[0326] 具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的LC-CDR3,

[0327] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。

[0328] (4) (P1F1) 包含以下CDR的VL区:

[0329] 具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的LC-CDR1

[0330] 具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的LC-CDR2

[0331] 具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的LC-CDR3,

[0332] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。

- [0333] (5) (PFA1) 包含以下CDR的VL区：
- [0334] 具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0335] 具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0336] 具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的LC-CDR3，
- [0337] 或其变体，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0338] (6) (PFA2) 包含以下CDR的VL区：
- [0339] 具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0340] 具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0341] 具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的LC-CDR3，
- [0342] 或其变体，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0343] (7) (PFA4) 包含以下CDR的VL区：
- [0344] 具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0345] 具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0346] 具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的LC-CDR3，
- [0347] 或其变体，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0348] (8) (PFA5) 包含以下CDR的VL区：
- [0349] 具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0350] 具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0351] 具有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的LC-CDR3，
- [0352] 或其变体，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0353] (9) (PFB1) 包含以下CDR的VL区：
- [0354] 具有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0355] 具有SEQ ID NO:111的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0356] 具有SEQ ID NO:112的氨基酸序列的LC-CDR3，
- [0357] 或其变体，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0358] (10) (PFB2) 包含以下CDR的VL区：
- [0359] 具有SEQ ID NO:120的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0360] 具有SEQ ID NO:121的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0361] 具有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的LC-CDR3，
- [0362] 或其变体，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0363] (11) (PFB3) 包含以下CDR的VL区：
- [0364] 具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0365] 具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的LC-CDR2

- [0366] 具有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的LC-CDR3,
- [0367] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0368] (12) (PFB4) 包含以下CDR的VL区:
- [0369] 具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0370] 具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0371] 具有SEQ ID NO:140的氨基酸序列的LC-CDR3,
- [0372] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0373] (13) (PFB5) 包含以下CDR的VL区:
- [0374] 具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0375] 具有SEQ ID NO:146的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0376] 具有SEQ ID NO:147的氨基酸序列的LC-CDR3,
- [0377] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0378] (14) (PFC2;PFG5) 包含以下CDR的VL区:
- [0379] 具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0380] 具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0381] 具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的LC-CDR3,
- [0382] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0383] (15) (PFC3) 包含以下CDR的VL区:
- [0384] 具有SEQ ID NO:161的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0385] 具有SEQ ID NO:162的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0386] 具有SEQ ID NO:163的氨基酸序列的LC-CDR3,
- [0387] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0388] (16) (PFC4) 包含以下CDR的VL区:
- [0389] 具有SEQ ID NO:170的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0390] 具有SEQ ID NO:171的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0391] 具有SEQ ID NO:172的氨基酸序列的LC-CDR3,
- [0392] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0393] (17) (PFD1) 包含以下CDR的VL区:
- [0394] 具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0395] 具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0396] 具有SEQ ID NO:180的氨基酸序列的LC-CDR3,
- [0397] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。

[0398] (18) (PFD2) 包含以下CDR的VL区：

[0399] 具有SEQ ID NO:186的氨基酸序列的LC-CDR1

[0400] 具有SEQ ID NO:187的氨基酸序列的LC-CDR2

[0401] 具有SEQ ID NO:188的氨基酸序列的LC-CDR3，

[0402] 或其变体，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。

[0403] (19) (PFD3) 包含以下CDR的VL区：

[0404] 具有SEQ ID NO:194的氨基酸序列的LC-CDR1

[0405] 具有SEQ ID NO:195的氨基酸序列的LC-CDR2

[0406] 具有SEQ ID NO:196的氨基酸序列的LC-CDR3，

[0407] 或其变体，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。

[0408] (20) (PFD4) 包含以下CDR的VL区：

[0409] 具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的LC-CDR1

[0410] 具有SEQ ID NO:204的氨基酸序列的LC-CDR2

[0411] 具有SEQ ID NO:205的氨基酸序列的LC-CDR3，

[0412] 或其变体，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。

[0413] (21) (PFE1) 包含以下CDR的VL区：

[0414] 具有SEQ ID NO:211的氨基酸序列的LC-CDR1

[0415] 具有SEQ ID NO:212的氨基酸序列的LC-CDR2

[0416] 具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的LC-CDR3，

[0417] 或其变体，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。

[0418] (22) (PFE2) 包含以下CDR的VL区：

[0419] 具有SEQ ID NO:217的氨基酸序列的LC-CDR1

[0420] 具有SEQ ID NO:218的氨基酸序列的LC-CDR2

[0421] 具有SEQ ID NO:219的氨基酸序列的LC-CDR3，

[0422] 或其变体，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。

[0423] (23) (PFE5) 包含以下CDR的VL区：

[0424] 具有SEQ ID NO:226的氨基酸序列的LC-CDR1

[0425] 具有SEQ ID NO:227的氨基酸序列的LC-CDR2

[0426] 具有SEQ ID NO:228的氨基酸序列的LC-CDR3，

[0427] 或其变体，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。

[0428] (24) (PFF2) 包含以下CDR的VL区：

[0429] 具有SEQ ID NO:161的氨基酸序列的LC-CDR1

[0430] 具有SEQ ID NO:162的氨基酸序列的LC-CDR2

- [0431] 具有SEQ ID NO:233的氨基酸序列的LC-CDR3,
- [0432] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0433] (25) (PFF3) 包含以下CDR的VL区:
- [0434] 具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0435] 具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0436] 具有SEQ ID NO:180的氨基酸序列的LC-CDR3,
- [0437] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0438] (26) (PFF4) 包含以下CDR的VL区:
- [0439] 具有SEQ ID NO:247的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0440] 具有SEQ ID NO:248的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0441] 具有SEQ ID NO:249的氨基酸序列的LC-CDR3,
- [0442] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0443] (27) (PFF5) 包含以下CDR的VL区:
- [0444] 具有SEQ ID NO:255的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0445] 具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0446] 具有SEQ ID NO:256的氨基酸序列的LC-CDR3,
- [0447] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0448] (28) (PFG1) 包含以下CDR的VL区:
- [0449] 具有SEQ ID NO:261的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0450] 具有SEQ ID NO:262的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0451] 具有SEQ ID NO:263的氨基酸序列的LC-CDR3,
- [0452] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0453] (29) (PFG2) 包含以下CDR的VL区:
- [0454] 具有SEQ ID NO:270的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0455] 具有SEQ ID NO:271的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0456] 具有SEQ ID NO:272的氨基酸序列的LC-CDR3,
- [0457] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。
- [0458] (30) (PFG3) 包含以下CDR的VL区:
- [0459] 具有SEQ ID NO:279的氨基酸序列的LC-CDR1
- [0460] 具有SEQ ID NO:280的氨基酸序列的LC-CDR2
- [0461] 具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的LC-CDR3,
- [0462] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。

[0463] (31) (PFG4) 包含以下CDR的VL区:

[0464] 具有SEQ ID NO:287的氨基酸序列的LC-CDR1

[0465] 具有SEQ ID NO:288的氨基酸序列的LC-CDR2

[0466] 具有SEQ ID NO:289的氨基酸序列的LC-CDR3,

[0467] 或其变体,其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一种氨基酸取代。

[0468] 在一些方面和实施方式中,抗体、抗原结合片段或多肽包含根据以下(32)至(63)之一的至少一个VL区:

[0469] (32) (P1A3) 包含与SEQ ID NO:1的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0470] (33) (P1C5) 包含与SEQ ID NO:2的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0471] (34) (P1E4) 包含与SEQ ID NO:3的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0472] (35) (P1F1) 包含与SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0473] (36) (PFA1) 包含与SEQ ID NO:72的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0474] (37) (PFA2) 包含与SEQ ID NO:82的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0475] (38) (PFA4) 包含与SEQ ID NO:91的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0476] (39) (PFA5) 包含与SEQ ID NO:100的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0477] (40) (PFB1) 包含与SEQ ID NO:108的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0478] (41) (PFB2) 包含与SEQ ID NO:118的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0479] (42) (PFB3) 包含与SEQ ID NO:128的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少

75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0480] (43) (PFB4) 包含与SEQ ID NO:136的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0481] (44) (PFB5) 包含与SEQ ID NO:144的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0482] (45) (PFC2) 包含与SEQ ID NO:153的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0483] (46) (PFC3) 包含与SEQ ID NO:159的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0484] (47) (PFC4) 包含与SEQ ID NO:168的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0485] (48) (PFD1) 包含与SEQ ID NO:178的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0486] (49) (PFD2) 包含与SEQ ID NO:184的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0487] (50) (PFD3) 包含与SEQ ID NO:192的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0488] (51) (PFD4) 包含与SEQ ID NO:202的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0489] (52) (PFE1) 包含与SEQ ID NO:209的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0490] (53) (PFE2) 包含与SEQ ID NO:215的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0491] (54) (PFE5) 包含与SEQ ID NO:224的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0492] (55) (PFF2) 包含与SEQ ID NO:231的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少

75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0493] (56) (PFF3) 包含与SEQ ID NO:239的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0494] (57) (PFF4) 包含与SEQ ID NO:245的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0495] (58) (PFF5) 包含与SEQ ID NO:253的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0496] (59) (PFG1) 包含与SEQ ID NO:259的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0497] (60) (PFG2) 包含与SEQ ID NO:268的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0498] (61) (PFG3) 包含与SEQ ID NO:277的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0499] (62) (PFG4) 包含与SEQ ID NO:285的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0500] (63) (PFG5) 包含与SEQ ID NO:293的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0501] 在一些方面和实施方式中，抗体、抗原结合片段或多肽包含根据以下(64)至(92)之一的至少一个VH区：

[0502] (64) (P1A3) 包含以下CDR的VH区：

[0503] 具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的HC-CDR1

[0504] 具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的HC-CDR2

[0505] 具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0506] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0507] (65) (P1C5;PFF5) 包含以下CDR的VH区：

[0508] 具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的HC-CDR1

[0509] 具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的HC-CDR2

[0510] 具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0511] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨

基酸被另一个氨基酸取代。

[0512] (66) (P1E4) 包含以下CDR的VH区：

[0513] 具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的HC-CDR1

[0514] 具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的HC-CDR2

[0515] 具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0516] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0517] (67) (P1F1) 包含以下CDR的VH区：

[0518] 具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的HC-CDR1

[0519] 具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的HC-CDR2

[0520] 具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0521] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0522] (68) (PFA1) 包含以下CDR的VH区：

[0523] 具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HC-CDR1

[0524] 具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的HC-CDR2

[0525] 具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0526] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0527] (69) (PFA2) 包含以下CDR的VH区：

[0528] 具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的HC-CDR1

[0529] 具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列的HC-CDR2

[0530] 具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0531] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0532] (70) (PFA4) 包含以下CDR的VH区：

[0533] 具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的HC-CDR1

[0534] 具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的HC-CDR2

[0535] 具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0536] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0537] (71) (PFA5) 包含以下CDR的VH区：

[0538] 具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的HC-CDR1

[0539] 具有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的HC-CDR2

[0540] 具有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0541] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0542] (72) (PFB1) 包含以下CDR的VH区：

[0543] 具有SEQ ID NO:113的氨基酸序列的HC-CDR1

- [0544] 具有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的HC-CDR2
- [0545] 具有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的HC-CDR3,
- [0546] 或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。
- [0547] (73) (PFB2) 包含以下CDR的VH区:
- [0548] 具有SEQ ID NO:123的氨基酸序列的HC-CDR1
- [0549] 具有SEQ ID NO:124的氨基酸序列的HC-CDR2
- [0550] 具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的HC-CDR3,
- [0551] 或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。
- [0552] (74) (PFB3) 包含以下CDR的VH区:
- [0553] 具有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的HC-CDR1
- [0554] 具有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的HC-CDR2
- [0555] 具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的HC-CDR3,
- [0556] 或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。
- [0557] (75) (PFB4) 包含以下CDR的VH区:
- [0558] 具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HC-CDR1
- [0559] 具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的HC-CDR2
- [0560] 具有SEQ ID NO:141的氨基酸序列的HC-CDR3,
- [0561] 或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。
- [0562] (76) (PFB5) 包含以下CDR的VH区:
- [0563] 具有SEQ ID NO:148的氨基酸序列的HC-CDR1
- [0564] 具有SEQ ID NO:149的氨基酸序列的HC-CDR2
- [0565] 具有SEQ ID NO:150的氨基酸序列的HC-CDR3,
- [0566] 或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。
- [0567] (77) (PFC2;PFG5) 包含以下CDR的VH区:
- [0568] 具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的HC-CDR1
- [0569] 具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的HC-CDR2
- [0570] 具有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的HC-CDR3,
- [0571] 或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。
- [0572] (78) (PFC3) 包含以下CDR的VH区:
- [0573] 具有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的HC-CDR1
- [0574] 具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的HC-CDR2
- [0575] 具有SEQ ID NO:165的氨基酸序列的HC-CDR3,
- [0576] 或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

基酸被另一个氨基酸取代。

[0577] (79) (PFC4) 包含以下CDR的VH区：

[0578] 具有SEQ ID NO:173的氨基酸序列的HC-CDR1

[0579] 具有SEQ ID NO:174的氨基酸序列的HC-CDR2

[0580] 具有SEQ ID NO:175的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0581] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0582] (80) (PFD1) 包含以下CDR的VH区：

[0583] 具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HC-CDR1

[0584] 具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的HC-CDR2

[0585] 具有SEQ ID NO:181的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0586] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0587] (81) (PFD2) 包含以下CDR的VH区：

[0588] 具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的HC-CDR1

[0589] 具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的HC-CDR2

[0590] 具有SEQ ID NO:189的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0591] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0592] (82) (PFD3) 包含以下CDR的VH区：

[0593] 具有SEQ ID NO:197的氨基酸序列的HC-CDR1

[0594] 具有SEQ ID NO:198的氨基酸序列的HC-CDR2

[0595] 具有SEQ ID NO:199的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0596] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0597] (83) (PFD4) 包含以下CDR的VH区：

[0598] 具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的HC-CDR1

[0599] 具有SEQ ID NO:206的氨基酸序列的HC-CDR2

[0600] 具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0601] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0602] (84) (PFE1;PFE5) 包含以下CDR的VH区：

[0603] 具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的HC-CDR1

[0604] 具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的HC-CDR2

[0605] 具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0606] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0607] (85) (PFE2) 包含以下CDR的VH区：

[0608] 具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的HC-CDR1

- [0609] 具有SEQ ID NO:220的氨基酸序列的HC-CDR2
- [0610] 具有SEQ ID NO:221的氨基酸序列的HC-CDR3,
- [0611] 或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。
- [0612] (86) (PFF2) 包含以下CDR的VH区:
- [0613] 具有SEQ ID NO:234的氨基酸序列的HC-CDR1
- [0614] 具有SEQ ID NO:235的氨基酸序列的HC-CDR2
- [0615] 具有SEQ ID NO:236的氨基酸序列的HC-CDR3,
- [0616] 或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。
- [0617] (87) (PFF3) 包含以下CDR的VH区:
- [0618] 具有SEQ ID NO:241的氨基酸序列的HC-CDR1
- [0619] 具有SEQ ID NO:206的氨基酸序列的HC-CDR2
- [0620] 具有SEQ ID NO:242氨基酸序列的HC-CDR3,
- [0621] 或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。
- [0622] (88) (PFF4) 包含以下CDR的VH区:
- [0623] 具有SEQ ID NO:148的氨基酸序列的HC-CDR1
- [0624] 具有SEQ ID NO:149的氨基酸序列的HC-CDR2
- [0625] 具有SEQ ID NO:250的氨基酸序列的HC-CDR3,
- [0626] 或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。
- [0627] (89) (PFG1) 包含以下CDR的VH区:
- [0628] 具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的HC-CDR1
- [0629] 具有SEQ ID NO:264的氨基酸序列的HC-CDR2
- [0630] 具有SEQ ID NO:265的氨基酸序列的HC-CDR3,
- [0631] 或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。
- [0632] (90) (PFG2) 包含以下CDR的VH区:
- [0633] 具有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的HC-CDR1
- [0634] 具有SEQ ID NO:273的氨基酸序列的HC-CDR2
- [0635] 具有SEQ ID NO:274的氨基酸序列的HC-CDR3,
- [0636] 或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。
- [0637] (91) (PFG3) 包含以下CDR的VH区:
- [0638] 具有SEQ ID NO:281的氨基酸序列的HC-CDR1
- [0639] 具有SEQ ID NO:282的氨基酸序列的HC-CDR2
- [0640] 具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的HC-CDR3,
- [0641] 或其变体,其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸

基酸被另一个氨基酸取代。

[0642] (92) (PFG4) 包含以下CDR的VH区：

[0643] 具有SEQ ID NO:148的氨基酸序列的HC-CDR1

[0644] 具有SEQ ID NO:149的氨基酸序列的HC-CDR2

[0645] 具有SEQ ID NO:290的氨基酸序列的HC-CDR3，

[0646] 或其变体，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3中一个或多个的一个或两个或三个氨基酸被另一个氨基酸取代。

[0647] 在一些方面和实施方式中，抗体、抗原结合片段或多肽包含根据以下 (93) 至 (124) 之一的至少一个VH区：

[0648] (93) (P1A3) 包含与SEQ ID NO:5的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VH区。

[0649] (94) (P1C5) 包含与SEQ ID NO:6的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0650] (95) (P1E4) 包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0651] (96) (P1F1) 包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0652] (97) (PFA1) 包含与SEQ ID NO:73的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0653] (98) (PFA2) 包含与SEQ ID NO:83的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0654] (99) (PFA4) 包含与SEQ ID NO:92的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0655] (100) (PFA5) 包含与SEQ ID NO:101的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0656] (101) (PFB1) 包含与SEQ ID NO:109的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0657] (102) (PFB2) 包含与SEQ ID NO:119的氨基酸序列具有至少70%，更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0658] (103) (PFB3) 包含与SEQ ID NO:129的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0659] (104) (PFB4) 包含与SEQ ID NO:137的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0660] (105) (PFB5) 包含与SEQ ID NO:145的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0661] (106) (PFC2) 包含与SEQ ID NO:154的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0662] (107) (PFC3) 包含与SEQ ID NO:160的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0663] (108) (PFC4) 包含与SEQ ID NO:169的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0664] (109) (PFD1) 包含与SEQ ID NO:179的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0665] (110) (PFD2) 包含与SEQ ID NO:185的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0666] (111) (PFD3) 包含与SEQ ID NO:193的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0667] (112) (PFD4) 包含与SEQ ID NO:203的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0668] (113) (PFE1) 包含与SEQ ID NO:210的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0669] (114) (PFE2) 包含与SEQ ID NO:216的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0670] (115) (PFE5) 包含与SEQ ID NO:225的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0671] (116) (PFF2) 包含与SEQ ID NO:232的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0672] (117) (PFF3) 包含与SEQ ID NO:240的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0673] (118) (PFF4) 包含与SEQ ID NO:246的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0674] (119) (PFF5) 包含与SEQ ID NO:254的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0675] (120) (PFG1) 包含与SEQ ID NO:260的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0676] (121) (PFG2) 包含与SEQ ID NO:269的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0677] (122) (PFG3) 包含与SEQ ID NO:278的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0678] (123) (PFG4) 包含与SEQ ID NO:286的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0679] (124) (PFG5) 包含与SEQ ID NO:294的氨基酸序列具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列的VL区。

[0680] 在一些实施方式中,抗原结合分子包含根据以上(1)至(63)中任一项的至少一个VL区和根据以上(64)至(124)中任一项的至少一个VH区。

[0681] 轻链和重链CDR也可以与许多不同的框架区结合在一起而特别有用。因此,具有LC-CDR1-3或HC-CDR1-3的轻链和/或重链可具有可替代的框架区。合适的框架区是本领域公知的,并且在例如学术出版社于2001年出版的M.Lefranc和G.Lefranc的“免疫球蛋白FactsBook”中有所描述,其通过引用并入本文。

[0682] 在本说明书中,抗体可具有V_L和/或V_H链,其包含与一个或多个与SEQ ID NOs1和5、2和6、3和7、或4和8的V_L和/或V_H氨基酸序列,或如图1和2所示的氨基酸序列之一具有高百分比序列同一性的氨基酸序列。

[0683] 例如,根据本发明的抗体包括结合HER2并具有V_L或V_H链的抗体,所述V_L或V_H链包含与SEQ ID NO 1至8之一的V_L或V_H链氨基酸序列,或与图1和2所示的氨基酸序列之一具有至少70%,更优选地至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列。

[0684] 在一些实施方式中,本文提供的抗体、抗原结合分子或多肽包含PFA4、PFB4、PFB5、PFC3、PFD4、PFE1、PFF5或PFG3的CDR、V_L和/或V_H链。在一些实施方式中,本文提供的抗体、抗原结合分子或多肽包含PFA4、PFB4、PFC3、PFD4、PFE1、PFF5或PFG3的CDR、V_L和/或V_H链。在一些实施方式中,本文提供的抗体、抗原结合分子或多肽包含PFB4、PFC3、PFD4、PFE1、PFF5或PFG3的CDR、V_L和/或V_H链。在一些实施方式中,本文提供的抗体、抗原结合分子或多肽包含PFB4、PFC3、PFE1、PFF5或PFG3的CDR、V_L和/或V_H链。在一些实施方式中,本文提供的抗体、抗原结合分子或多肽包含PFB4、PFC3、PFE1、PFF5或PFG3的CDR、V_L和/或V_H链。

[0685] 在某些实施方式中,本文提供的抗体、抗原结合分子或多肽包含P1A3、P1C5、P1E4、P1F1、PFA4、PFB4、PFC3、PFD4或PFE1的CDR、V_L和/或V_H链。

[0686] 多价抗体

[0687] 完整抗体和F(ab')₂片段是“二价”的。“二价”是指所述抗体和F(ab')₂片段具有两个抗原结合位点。相反,Fab、Fv、ScFv和dAb片段是单价的,仅具有一个抗原结合位点。

[0688] 本申请还提供了能够结合HER2的抗体或抗原结合片段,其是双特异性抗体或双特异性抗原结合片段。在一些实施方式中,所述双特异性抗体或双特异性抗原结合片段可以被分离。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。

[0689] 在一些实施方式中,所述双特异性抗体和双特异性抗原结合片段包含根据本发明的抗原结合片段或多肽。在一些实施方式中,所述双特异性抗体和双特异性抗原结合片段包含能够与HER2结合的抗原结合片段,其中能够与HER2结合的抗原结合片段包括抗原结合片段或根据本发明的多肽或由其组成。

[0690] 在一些实施方式中,所述双特异性抗体和双特异性抗原结合片段包含能够与HER2结合的抗原结合片段,和能够与另一靶蛋白结合的抗原结合片段。在一些实施方式中,所述双特异性抗体/抗原结合片段包含能够结合HER2的抗原结合分子和能够结合HER2以外的抗原的抗原结合分子。在一些实施方式中,HER2以外的抗原是免疫细胞表面分子。在一些实施方式中,HER2以外的抗原是癌细胞抗原。在一些实施方式中,HER2以外的抗原是受体分子,例如细胞表面受体。

[0691] 癌细胞抗原是由癌细胞表达或过表达的抗原。癌细胞抗原可以是任何肽/多肽、糖蛋白、脂蛋白、聚糖、糖脂、脂质或其片段。癌细胞抗原的表达可能与癌症有关。癌细胞抗原可以由癌细胞异常表达(例如,癌细胞抗原可以异常定位表达),或者可以由癌细胞以异常结构表达。癌细胞抗原可能能够引发免疫反应。在一些实施方式中,抗原在癌细胞的细胞表面表达(即癌细胞抗原是癌细胞表面抗原)。在一些实施方式中,与本文所述的抗原结合分子结合的抗原的一部分展示在癌细胞的外表面上(即是细胞外的)。癌细胞抗原可以是癌症相关抗原。在一些实施方式中,所述癌细胞抗原是其表达与癌症症状的发展、进展或严重性相关的抗原。与癌症相关的抗原可能与癌症的原因或病理有关,或者可能由于癌症而异常表达。在一些实施方式中,所述癌细胞抗原是与相应的非癌细胞(例如,源自相同组织/细胞类型的非癌细胞)的表达水平相比,其表达被癌细胞上调(例如在RNA和/或蛋白质水平上)的抗原。在一些实施方式中,所述癌症相关抗原可以优先由癌细胞表达,而不由相应的非癌细胞(例如,衍生自相同组织/细胞类型的非癌细胞)表达。在一些实施方式中,所述癌症相关抗原可以是突变的癌基因或突变的抑癌基因的产物。在一些实施方式中,与癌症相关的

抗原可以是过度表达的细胞蛋白、由致癌病毒产生的癌症抗原、癌胚抗原或细胞表面糖脂或糖蛋白的产物。

[0692] 免疫细胞表面分子可以是在免疫细胞的细胞表面上或表面表达的任何肽/多肽、糖蛋白、脂蛋白、聚糖、糖脂、脂质或其片段。在一些实施方式中,免疫细胞表面分子的被本发明的抗原结合分子结合的部分在免疫细胞的外表面上(即在细胞外)。免疫细胞表面分子可以在任何免疫细胞的细胞表面表达。在一些实施方式中,免疫细胞可以是造血起源的细胞,例如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、树突状细胞、淋巴细胞或单核细胞。淋巴细胞可以是例如T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞、NKT细胞或先天性淋巴样细胞(ILC)或其前体(例如胸腺细胞或B前体细胞)。在一些实施方式中,免疫细胞表面分子可以是共刺激分子(例如,CD28、OX40、4-1BB、ICOS或CD27)或其配体。在一些实施方式中,免疫细胞表面分子可以是检查点抑制剂(例如PD-1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、TIGIT或BTLA)或其配体。

[0693] 在一些实施方式中,所述双特异性抗体/抗原结合片段包含本文提供的抗原结合片段/分子和能够结合HER2的抗原结合片段/分子。在一些实施方式中,所述双特异性抗体/抗原结合片段包含能够在第一表位结合HER2的抗原结合片段/分子和能够在第二表位结合HER2的抗原结合片段/分子。例如,所述双特异性抗体/抗原结合片段包含本文提供的抗原结合片段/分子和衍生自曲妥珠单抗和/或帕妥珠单抗的抗原结合片段/分子。

[0694] 能够与另一靶蛋白结合的抗原结合片段可以与除HER2之外的另一蛋白结合。

[0695] 本文所述的抗体和抗原结合多肽可以是多特异性的。多特异性抗体和抗原结合多肽可以以任何合适的形式提供,例如在Kontermann MAbs 2012,4(2):182-197中描述的那些形式,其通过引用整体并入本文。例如,抗原结合多肽可以是双特异性抗体缀合物(例如IgG2、F(ab')₂或CovX-Body),双特异性IgG或IgG样分子(例如IgG、scFv4-Ig、IgG-scFv、scFv-IgG、DVD-Ig、IgG-sVD、sVD-IgG、1-IgG、mAb2或Tandemab常见LC),不对称双特异性IgG或IgG样分子(例如kih IgG、kih IgG常见LC、CrossMab、kih IgG-scFab、mAb-Fv、电荷对或SEED抗体),小双特异性抗体分子(例如Diabody(Db)、dsDb、DART、scDb、tandAbs、串联scFv(taFv)、串联dAb/VHH、三体、三头、Fab-scFv或F(ab')₂-scFv2),双特异性Fc和CH3融合蛋白(例如taFv-Fc、Di-diabody、scDb-CH3、scFv-Fc-scFv、HCAb-VHH、scFv-kih-Fc或scFv-kih-CH3)或双特异性融合蛋白(例如scFv2-白蛋白、scDb-白蛋白、taFv毒素、DNL-Fab3、DNL-Fab4-IgG、DNL-Fab4-IgG-细胞因子2)。特别参见Kontermann MAbs 2012,4(2):182-19的图2。“多特异性”是指抗原结合分子显示出与一个以上靶标的特异性结合。

[0696] 技术人员能够设计并制备双特异性抗体。产生双特异性抗体的方法包括抗体或抗体片段的化学交联,例如通过可还原的二硫键或不可还原的硫醚键,如Segal和Bast于2001在《双特异性抗体的生产》,免疫学最新方案14:IV:2.13:2.13.1-2.13.16中所述,其通过引用整体并入本文。例如,N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)-丙酸酯(SPDP)可用于化学交联,例如Fab片段经由铰链区SH-基团以产生二硫键连接的双特异性F(ab)₂异二聚体。产生双特异性抗体的其他方法包括融合产生抗体的杂交瘤,例如,用聚乙二醇与聚乙二醇产生一个能够分泌双特异性抗体的方形细胞,如D.M.和Bast,B.J.于2001在《双特异性抗体的生产》,免疫学最新方案14:IV:2.13:2.13.1-2.13.16中所述。

[0697] 双特异性抗体也可以通过重组产生,例如通过由编码抗原结合分子的多肽的核酸构建体表达,例如《抗体工程》:方法和方案,第二版(Humana出版社,2012年),第40章:双特

异性抗体的产生:Diabodies and Tandem scFv或法文(Hornig andFärber-Schwarz),或《如何制备双特异性抗体》,分子医学方法2000,40:333-339中所述,其通过引用整体并入本文。例如,编码两个抗原结合片段的轻链和重链可变域的DNA构建体(即能够结合HER2的抗原结合片段的轻链和重链可变域,以及用于结合HER2的轻链和重链可变域能够与另一种靶蛋白/与另一种表位结合的抗原结合片段),并包括在抗原结合片段之间编码合适的连接子或二聚结构域的序列,可以通过分子克隆技术制备。然后,可以通过在合适的宿主细胞(例如哺乳动物宿主细胞)中表达(例如体外)构建体来产生重组双特异性抗体,然后可以任性地纯化表达的重组双特异性抗体。

[0698] 抗体缀合物

[0699] 本发明还提供了抗体缀合物,包括根据本发明结合到化学部分的抗体、抗原结合片段或多肽。

[0700] 在一些实施方式中,所述化学部分可以是用于提供治疗效果的部分。在一些实施方式中,所述化学部分可以是药物部分(例如,细胞毒性剂或细胞生长抑制剂)。细胞毒性剂是杀死细胞的试剂。细胞生长抑制剂是抑制细胞生长的试剂。

[0701] 使用抗体-药物缀合物靶向表达HER2的癌细胞传递药物部分,并可以促进其细胞内累积。

[0702] 在一些实施方式中,所述化学部分可以是至少一种抗癌剂。“至少一种抗癌剂”是指有效治疗恶性或癌性疾病,例如本文所述的癌症的一种或两种或三种或三种或四种或更多种药物。抗癌剂在本文中也可以描述为治疗剂、另外的药剂或另外的治疗剂。

[0703] 在一些实施方式中,所述药物部分可以是如下文所述的化学治疗药物。在一些实施方式中,所述药物部分可以是能够控制肿瘤生长的激素,例如乙炔雌二醇(ethinyloestradiol)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、炔诺酮(norethisterone)、孕酮(megestrol)、二乙基雌二醇(diethylstilboestrol)或磷雌酚(fosfestrol)。在一些实施方式中,所述药物部分可以是激素拮抗剂,例如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、氨基谷氨酰胺(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、依西美坦(exemestane)、三氯噻酮(trilostane)、戈瑟瑞林(goserelin)、布塞林(buserelin)、戈瑟瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuporelin)、曲普瑞林(triptorelin)、醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、氟他胺(flutamide)或比卡鲁胺(bicalutamide)。

[0704] 在一些实施方式中,所述化学部分可以是可检测的部分。合适的部分和用于其检测的手段是本领域技术人员所熟知的,并且包括上文所述的放射性同位素或非同位素实体。

[0705] 抗体缀合物可包含可被切割以便在靶标位置释放药物的接头。

[0706] 嵌合抗原受体

[0707] 可以将根据本发明的抗体、抗原结合片段或多肽掺入能够结合HER2的嵌合抗原受体(CAR)。因此,本发明还提供了包含本发明的抗体、抗原结合分子或多肽的CAR。

[0708] 嵌合抗原受体(CAR)是提供抗原结合和T细胞活化功能的重组受体。例如,Dotti等人在Immunol Rev(2014)257(1)中综述了CAR的结构和工程学,其通过引用整体并入本文。CAR包含连接至细胞膜锚定区和信号传导区的抗原结合区。任选的铰链区可以在抗原结合区和细胞膜锚定区之间提供分离作用,并可充当柔性接头。

[0709] 根据本发明的抗体、抗原结合片段或多肽可以用作嵌合抗原受体 (CAR) 的抗原结合结构域。在一些实施方式中, CAR包含根据本文所述的任一实施方式的抗体、抗原结合片段或多肽的V_L结构域和V_H结构域。因此, 根据本发明与CAR结合的抗原是HER2。

[0710] 还提供了任选分离的体外复合物, 其包含与HER2结合的CAR。

[0711] CAR可以与共刺激配体、嵌合共刺激受体或细胞因子结合使用, 以进一步增强T细胞的效能、特异性和安全性 (Sadelain等, 嵌合抗原受体 (CAR) 设计的基本原理, *Cancer Discov.* 2013年4月; 3(4): 388-398, doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0548, 其通过引用整体并入本文。

[0712] 本发明提供了任选分离的编码本文所述的CAR的核酸。还提供了包含所述核酸的表达载体。本发明还提供了包含本文所述的CAR、核酸或表达载体的细胞。还提供了包含本文所述的CAR、核酸、表达载体或细胞的组合物。CAR可以用于产生靶向肿瘤的T细胞, 例如靶向表达或过表达HER2的CAR特异的肿瘤细胞的T细胞。

[0713] 所述细胞可以是免疫细胞, 例如抗原特异性T细胞 (例如病毒特异性T细胞)、抗原特异性CD4⁺ T细胞、抗原特异性CD8⁺ T细胞、效应记忆CD4⁺ T细胞、效应记忆CD8⁺ T细胞、中央记忆CD4⁺ T细胞、中央记忆性CD8⁺ T细胞、细胞毒性CD8⁺ T细胞 (即CTL)、NK细胞或抗原特异性NK细胞。

[0714] 工程改造CAR进入细胞可以在体外培养过程中进行, 以进行转导和扩增, 例如在T细胞扩增以进行过继T细胞疗法的过程中。转导可以利用多种方法, 但是需要稳定的基因转移以确保在克隆扩增和迁移的T细胞中实现持续的CAR表达。

[0715] 除了本文所述的HER2特异性决定元件外, 还可进一步改造CAR分子以表达共刺激内部结构域, 例如衍生自CD28和肿瘤坏死因子受体超家族成员9 (TNFRSF9; 4-1BB) 以促进T细胞遇到肿瘤细胞后增殖和持续存在 (Nishio和Dotti, *OncoImmunology* 4:2, e988098; 2015年2月)。

[0716] CAR通常在单个嵌合蛋白中将抗原结合结构域与CD3- ζ 链或Fc γ RI蛋白的胞内结构域结合。Sjouke等人描述了CAR的结构特征 (第二代嵌合抗原受体的药理学, *Nature Reviews Drug Discovery*, 14, 499-509 (2015) doi:10.1038/nrd4597)。CAR通常具有连接至跨膜结构域和内部结构域的细胞外抗原结合结构域。任选的铰链或间隔域可以在结合部分和跨膜结构域之间提供分离作用, 并且可以充当柔性接头。

[0717] 根据本发明, 如本文所述, CAR的抗原识别结构域可以是或可以衍生自能够结合HER2的抗体、抗原结合片段或多肽。本发明的CAR的抗原结合区可以以任何合适的形式提供, 例如scFv、scFab等

[0718] 在一些实施方式中, CAR的抗原识别结构域可以是或可以源自如本文所述的克隆P1A3、P1C5、P1E4或P1F1。

[0719] 在一些实施方式中, CAR可包含本文所述的抗体、抗原结合片段或多肽, 其显示与HER2的中等或较低结合, 如本文所述。中等和/或较低亲和力的抗原结合区可能能够将过表达靶蛋白的癌细胞与表达生理学靶标水平的正常细胞区分开, 如Liu等人在*Cancer Res.* 2015; (75) (17) 3596-3607所述。这种方法可以避开非癌细胞, 同时专门靶向癌细胞并降低脱靶毒性。在一些实施方式中, 如本文所述, CAR的抗原识别结构域可以是克隆PFA4、PFB4、PFB5、PFC3、PFD4、PFE1、PFF5或PFG3, 或可以由其衍生。在一些实施方式中, 如本文所

述,CAR的抗原识别结构域可以是克隆PFA4、PFB4、PFC3、PFD4、PFE1、PFF5或PFG3,或可以由其衍生。

[0720] 铰链区或间隔区可以是允许结合部分沿不同方向定向的柔性结构域。铰链区或间隔区可以衍生自免疫球蛋白的IgG1、IgH或CH₂CH₃区域。

[0721] 跨膜结构域可以是跨细胞膜的疏水性 α 螺旋。通常使用与内部结构域相关的跨膜结构域。跨膜区可以称为细胞膜锚定区。在一些实施方式中,CAR包含细胞膜锚定区,该细胞膜锚定区包含或由以下氨基酸序列组成:该氨基酸序列包含CD3- ζ 、CD4、CD8或CD28之一的跨膜区氨基酸序列,或由其组成或由其衍生。如本文所用,一区域“源自”一参比氨基酸序列,是指该区域包含一与参比序列具有至少60%,例如至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一的序列同一性的氨基酸序列。

[0722] 内部结构域在抗原结合后负责受体聚簇/二聚化,并引发向细胞的信号转导。一种常用的跨膜结构域是CD3- ζ 跨膜和内部结构域。来自一个或多个共刺激蛋白受体(例如CD28 4-1BB、OX40、ICOS)的细胞内结构域可以可选地并入CAR的细胞质尾部,以提供其他共刺激信号,这可能在抗肿瘤活性方面是有益的。

[0723] 本文所述的CAR可以包含具有抗原识别结构域、跨膜结构域和细胞质结构域的细胞外结构域。可以使用与CAR中一个结构域天然结合的跨膜结构域,或者可以通过氨基酸取代选择或修饰该跨膜结构域,以避免此类结构域与相同或不同表面膜蛋白的跨膜结构域结合,从而尽量减少与受体复合物其他成员的相互作用。可以将细胞质结构域设计为单独包含CD28和/或4-1BB信号结构域,或与任何其他所需的细胞质结构域组合。可以将细胞质结构域设计为进一步包含CD3- ζ 的信号传导结构域。例如,CAR的细胞质结构域可包括但不限于CD3- ζ 、4-1BB和CD28信号传导模块及其组合。

[0724] 本文还提供了CAR T细胞,其包含如本文所述的能够结合HER2的抗原结合片段作为CAR。

[0725] 如本文所述的CAR T细胞可通过将包含所需CAR的慢病毒载体体外产生,例如将包含抗HER2、CD8a铰链和跨膜结构域以及人4-1BB和CD3- ζ 信号结构域的CAR导入所述细胞中。如本文所述的CAR T细胞也可以通过电穿孔编码所需CAR的mRNA产生。本发明的CAR T细胞能够体内复制并长期持续存在,这可以导致持续的肿瘤控制。

[0726] 在一些实施方式中,根据本发明的CAR T细胞促进细胞,例如癌细胞或肿瘤细胞的细胞溶解。

[0727] 本发明提供了本文所述的CAR、核酸、表达载体、细胞或组合物,其用于医学治疗或预防方法。本文还描述了表达如本文所述的CAR、核酸或表达载体的基因修饰的T细胞的施用,以用于医学治疗或预防方法。在一些实施方式中,本文所述的CAR或T细胞用于治疗患有癌症或有患癌风险的患者。在一些实施方式中,所述待治疗的癌症是本文所述的癌症。在一些实施方式中,所述癌症是乳腺癌。在一些实施方式中,所述待治疗的癌症是卵巢、子宫、肺(例如肺腺癌)、或胃肠道(例如胃、唾液导管)的癌症。

[0728] 可以通过淋巴细胞输注给药。优选地,在治疗中使用自体淋巴细胞输注,即淋巴细胞源自其被引入的患者。从需要治疗的患者中收集自体PBMC(外周血单核细胞),并使用本领域已知的方法活化和扩增T细胞,然后将其注入患者体内。细胞的产生、活化和扩增可以

体外或离体进行。在某些情况下,可以从不是患者的个体获得细胞并将其引入患者,即同种异体细胞疗法。

[0729] 过继性T细胞转移在例如Chia WK等人,Molecular Therapy (2014),22(1):132-139;Kalos和June,2013,Immunity 39(1):49-60和Cobbold等人,(2005)J.Exp.Med.202:379-386中所述,其通过引用整体并入本文。因此,技术人员能够确定用于本文所述免疫细胞过继转移的合适的试剂和方法。

[0730] 检测方法

[0731] 本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞可以被检测标记或至少能够检测。例如,抗体可以用放射性原子或有色分子或荧光分子或易于以任何其他方式检测的分子标记。合适的可检测分子包括荧光蛋白、萤光素酶、酶底物和放射性标记。结合部分可以直接用可检测标记物标记,或者可以间接标记。例如,结合部分可以是未标记的抗体,其可以被本身被标记的另一种抗体检测。备选地,第二抗体可以已经与生物素结合,并且标记的链霉亲和素与生物素的结合被用于间接标记第一抗体。

[0732] 本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞可用于涉及抗体或抗原结合片段与HER2结合的方法中。此类方法可能涉及检测抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞与HER2的结合复合物。像这样,在一个实施方式中,提供了一种方法,该方法包括使含有或怀疑含有HER2的样品与本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞接触,并检测抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞与HER2复合物的形成。

[0733] 合适的方法形式是本领域所熟知的,包括免疫测定法,例如夹心测定法,例如ELISA。该方法可以包括用可检测的标记例如荧光、发光或放射性标记来标记抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞,或HER2,或两者。HER2表达可以通过免疫组织化学(IHC)或荧光原位杂交(FISH)来测量,例如在通过活检获得的组织样品中。

[0734] 这种方法可以为需要检测和/或定量HER2的疾病或病症的诊断方法提供基础。这样的方法可以在患者样品上体外执行,或者在患者样品处理之后执行。一旦收集了样本,就不需要患者进行体外诊断方法,因此该方法可以是不在人体或动物体上实践的一种方法。

[0735] 该方法可以涉及确定患者样品中存在的HER2的量。该方法可以进一步包括将确定的量与标准或参考值进行比较,作为达到诊断的过程的一部分。其他诊断检测可以与此处描述的检测结合使用,以增强诊断或预后的准确性或确认通过使用此处描述的检测获得的结果。

[0736] 患者样品中存在的HER2水平可以提示患者可以对抗HER2抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞的治疗产生反应。样品中存在高水平的HER2可用于选择要用抗HER2抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞治疗的患者。因此,本发明的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞可用于选择用抗HER2疗法治患者的患者。

[0737] 样品中HER2的检测可以用于诊断患者的癌性疾病,诊断癌性疾病的易感性或提供癌性疾病的预后(预后)。诊断或预后可能与现有的(先前诊断的)癌性疾病有关,可能是良性或恶性的,可能与可疑的癌症性疾病有关,或者可能与对患者的癌性疾病的筛查(可能先前未被诊断)有关。

[0738] 样品可以从任何组织或体液中获取。样品可以包含或可以源自:一定量的血液;从个体血液中提取的一定量的血清,可能包括去除纤维蛋白凝块和血细胞后获得的血液中的

液体部分;组织样本或活检;或从所述个体分离的细胞。

[0739] 根据本发明的方法优选体外进行。术语“体外”旨在涵盖培养细胞的实验,而术语“体内”旨在涵盖完整的多细胞生物的实验。

[0740] 如本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞可以,例如在体内,用于检测、定位或成像癌症(例如肿瘤)的方法。

[0741] 抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞可以适当地直接或间接地用可检测的标记物(例如产生信号的标记物),如放射性同位素或非同位素实体进行标记以进行检测。放射性同位素包括:碘123、碘125、碘126、碘131、碘133、溴77、镱99m、铟111、铟113m、镓67、镓68、钇95、钇97、钇103、钇105、汞207、汞203、铈99m、铈101、铈105、钐47、铈121m、铈122m、铈125m、铈165、铈167、铈168、铜67、氟18、钪90、钪100、钪217和铈211。非同位素实体可以选自酶(例如过氧化物酶、碱性磷酸酶、葡萄糖氧化酶、 β -半乳糖苷酶、荧光素酶)、染料、半抗原、发光剂,例如放射发光、化学发光(例如a啖酯、鲁米诺、异鲁米诺)、生物发光、荧光(例如荧光素、若丹明、曙红和NDB、稀土的绿色荧光蛋白(GFP)螯合物如euro(Eu)、b(Tb)和sa(Sm)、四甲基若丹明、德克萨斯红、4-甲基伞形酮、7-氨基4-甲基香豆素、Cy3、Cy5)或磷光剂、抗体、受体和配体,例如生物素、抗生物素蛋白、链霉亲和素或洋地黄毒苷。

[0742] 检测技术是本领域技术人员所熟知的,并且能够选择与标记剂相对应的检测技术。合适的技术包括寡核苷酸标签的PCR扩增、质谱分析、荧光或颜色的检测,例如通过报告蛋白将底物酶促转化或放射性检测。

[0743] 在一些实施方式中,所述方法包括将抗体、抗体片段、多肽、结合物、CAR或细胞施用给受试者,例如被诊断患有或怀疑患有癌症并检测抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞的患者。在一些实施方式中,所述方法包括检测来自抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞的信号。在一些实施方式中,所述方法包括将信号转换为图像。

[0744] 本发明还提供了使用根据本发明的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞,选择/分层用于HER2靶向药物治疗的受试者的方法。在一些实施方式中,所述方法包括使来自受试者的样品与抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞接触。在一些实施方式中,使样品体外接触。在一些实施方式中,基于对HER2或编码HER2的核酸(例如从个体获得的样本中)的存在的检测,选择根据本发明进行治疗的受试者,或鉴定为将从这种治疗中受益的受试者。

[0745] 治疗应用

[0746] 可以提供根据本发明的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、核酸、载体、CAR和细胞以及包含此类试剂的组合物,用于医学治疗方法。可以向患有需要治疗的疾病或病症的受试者提供治疗。所述疾病或病症可以是癌症。所述疾病或病症可以是HER2过表达的癌症。

[0747] 本发明提供了根据本发明的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、核酸、载体、CAR或细胞,用于医学治疗或预防方法。本发明还提供了根据本发明的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、核酸、载体、CAR或细胞在制备用于治疗或预防疾病或病症的药物中的用途。本发明还提供了一种治疗或预防疾病或病症的方法,其包括向受试者施用治疗或预防有效量的根据本发明的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、核酸、载体、CAR或细胞。

[0748] HER2是表皮生长因子受体家族的成员,并与EGFR家族的其他成员(EGFR/HER1、HER3和HER4)一起作为优先异二聚体信号转导伴侣,在包括细胞增殖和分化在内的细胞发

育的所有阶段均发挥着重要作用(Karunakaran等人,(1996)EMBO J.15:254-264;Klapper等人,(1999)PNAS 96:4995-5000)。作为细胞存活的关键基因,HER2基因扩增和蛋白质过表达导致恶性转化(Neve等人,(2001)Ann Oncol.12增刊(1):S9-13)。

[0749] HER2在多种癌症中表达,包括乳腺癌、卵巢癌、胃内腺癌、膀胱癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌和头颈癌。HER2的过表达与不良的临床预后直接相关。HER2过表达发生在约15-30%的乳腺癌和10-30%的胃癌中(Iqbal和Iqbal(2014)分子生物学国际,vol.2014,文章ID 852748)。

[0750] 在一些实施方式中,所述癌症可包含过度表达HER2的细胞。在一些实施方式中,所述癌症可包含所述抗体、抗原结合片段或多肽特异性的表达HER2的细胞。

[0751] 可以提供根据本发明的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、核酸、载体、组合物、CAR或细胞,用于治疗表达或过表达HER2的癌症。例如,可以通过用根据本发明的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、CAR或细胞进行处理来直接杀死过表达HER2的肿瘤细胞,例如通过细胞裂解或凋亡,通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC),补体依赖性细胞毒性(CDC)或使用抗HER2抗体-药物偶联物。

[0752] “治疗”可能是例如疾病/病症的发展或进展减慢,疾病/病症的症状缓解或疾病/病症的病理减轻。治疗或缓解疾病/病症可以有效地预防疾病/病症的进展,例如以防止病情恶化或减慢发展速度。在一些实施方式中,治疗或缓解可导致疾病/病症的改善,例如,减轻疾病/病症的症状或减轻疾病/病症的严重性/活动性的某些其他相关性。预防/预防疾病/病症可以指预防病症的恶化或预防疾病/病症的发展,例如预防早期疾病/病情发展到晚期慢性病。

[0753] 所述治疗可以旨在预防癌症的发展或进展。像这样,可以使用抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、核酸、载体、组合物、CAR或细胞来配制药物组合物或药物,并且可以预防性治疗受试者以抵抗疾病的发展。这可以在疾病状态的症状发作之前发生,和/或可以给予被认为处于癌症发展或进展的更大风险中的受试者。

[0754] 所述治疗可以旨在减少表达HER2的细胞的数量;诱导表达HER2的细胞死亡;减少肿瘤大小;或抑制/预防肿瘤的生长。

[0755] 在一些实施方式中,可选地在体外确定要治疗的癌症、细胞、肿瘤或受试者为HER2阳性(HER2+)。在一些实施方式中,本文所述的治疗或预防方法包括可选地在体外确定待治疗的受试者的癌症、细胞或肿瘤是否表达HER2。所述确定可以在从受试者获得的样品中进行。

[0756] 在一些实施方式中,待治疗的癌症、细胞、肿瘤或受试者是不能接受或对HER2+癌症的其他疗法无反应的癌症。在一些实施方式中,待治疗的受试者不能接受和/或已经确定他们不能接受曲妥珠单抗和/或帕妥珠单抗治疗。例如,曲妥珠单抗与心脏毒性作用有关(Murray,CMAJ.2006;174(1):36-37)。

[0757] 在一些实施方式中,待治疗的癌症、细胞、肿瘤或受试者是已经使用针对HER2+癌症的另一种疗法治疗的癌症、细胞、肿瘤或受试者。在一些实施方式中,待治疗的受试者已经使用曲妥珠单抗和/或帕妥珠单抗施用和/或治疗。

[0758] 癌症

[0759] 癌症可以是任何有害细胞增殖(或表现为有害细胞增殖的任何疾病)、赘生物或肿

瘤,或有害细胞增殖、赘生物或肿瘤的风险增加或易感性。癌症可以是良性或恶性的,可以是原发性或继发性的(转移性)。赘生物或肿瘤可以是细胞的任何异常生长或增殖,并且可以位于任何组织中。组织的例子包括肾上腺、肾上腺髓质、肛门、阑尾、膀胱、血液、骨骼、骨髓、大脑、乳腺、盲肠、中枢神经系统(包括或不包括大脑)小脑、子宫颈、结肠、十二指肠、子宫内膜、上皮细胞(例如肾上皮)、胆囊、食道、神经胶质细胞、心脏、回肠、空肠、肾脏、泪腺、喉、肝、肺、淋巴、淋巴结、淋巴母细胞、上颌、纵隔、肠系膜、子宫肌层、鼻咽、网膜、口腔、卵巢、胰腺、腮腺、周围神经系统、腹膜、胸膜、前列腺、唾液腺、乙状结肠、皮肤、小肠、软组织、脾脏、胃、睾丸、胸腺、甲状腺、舌头、扁桃体、气管、子宫、外阴、白细胞。

[0760] 在一些实施方式中,所述待治疗的癌症是乳腺癌。在一些实施方式中,所述待治疗的癌症是卵巢、子宫、肺(例如肺腺癌)、或胃肠道(例如胃、唾液导管)的癌症。

[0761] 待治疗的肿瘤可能是神经或非神经系统肿瘤。神经系统肿瘤可能起源于中枢神经系统或周围神经系统,例如神经胶质瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、神经纤维瘤、室管膜瘤、神经鞘瘤、神经纤维肉瘤、星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤。非神经系统癌症/肿瘤可能起源于任何其他非神经组织,例如黑色素瘤、间皮瘤、淋巴瘤、骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金淋巴瘤、慢性粒细胞性白血病(CML)、急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合症(MDS)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、肝癌、表皮样癌、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌、胰腺癌、胸腺癌、非小细胞肺癌、血液癌和肉瘤。

[0762] 在一些实施方式中,所述癌症是编码或表达HER2的癌症。在一些实施方式中,所述癌症是过度表达HER2的癌症。如本文所用,“HER2阳性癌症”或“HER2+癌症”是表达或过表达HER2基因和/或蛋白质的癌症。

[0763] 如本文所用,“编码或表达HER2的癌症”或“过表达HER2的癌症”包括编码或表达HER2的任何细胞。在一些实施方式中,所述细胞可以是肿瘤细胞。这样的细胞可以被鉴定为HER2阳性细胞或HER2阳性肿瘤细胞。如本文所用,“肿瘤细胞”包括一个或多个肿瘤细胞。

[0764] 可以通过免疫组织化学(IHC)、荧光原位杂交(FISH)、显色原位杂交(CISH)和银增强原位杂交(SISH)等方法来鉴定表达或过度表达HER2的癌症或细胞(Wolff等人,Arch Pathol Lab Med.2007;131(1):18-43,其通过引用整体并入本文。其他方法包括HERmark®检测,该检测使用VeraTag系统测量总HER2以及HER2同二聚体和异二聚体以预测抗HER2治疗的功效(Shi等人,(2009)Diagn Mol Pathol.Mar;18(1):11-21),其通过引用整体并入本文。

[0765] IHC的HER2检测结果分为三类:阳性、模棱两可和阴性。阳性状态的评分为3+,表示浸润性肿瘤细胞中>30%的均匀强烈膜染色。模棱两可的状态得分为2+,表示在至少10%的细胞中膜完全染色,强度不均匀或弱,或者在≤30%的肿瘤细胞中膜强烈染色。阴性状态的得分为1+或0,表示在任何比例的肿瘤细胞中膜染色均较弱或不完整,或者没有染色(Wolff等人,同上)。在本发明的上下文中,得分3+或2+被认为是“HER2阳性”。

[0766] 用于HER2基因扩增的荧光(FISH)或显色(CISH)原位杂交已成为乳腺癌患者诊断工作不可或缺的一部分。原位杂交的原理很简单:与感兴趣的基因组序列互补的DNA探针被生成,标记并随后与靶组织杂交。FISH/CISH方法可用于多种样品:细胞系、冷冻组织、石蜡包埋的组织和微组织阵列。FISH利用荧光显微镜,而CISH利用光学显微镜(Gutierrez和Schiff(2011)Arch Pathol Lab Med.135(1):55-62)。与FISH相比,CISH在检测基因扩增方

面具有一些优势:1) 永久染色,样品可以存档;2) 使用明场显微镜;3) 易于识别靶细胞;4) 容易评估肿瘤的异质性,但是CISH不能确定实际的基因拷贝数(Lambros等人, Hum Pathol. 2007年8月;38(8):1105-22)。

[0767] HER2 FISH阳性的定义是:在没有内部对照探针或HER2/CEP 17比率超过2.2的检测系统中,平均有大于6个HER2基因拷贝/细胞核,其中CEP17是HER2基因所在的17染色体的着丝粒探针。对于没有内部对照的系统,HER2 FISH分析的模棱两可范围定义为HER/CEP比从1.8到2.2或平均基因拷贝数在4.0到6.0之间。对于没有内部对照探针的系统,阴性HER2 FISH扩增定义为HER2/CEP17比值小于1.8或每个核平均少于四个HER2基因拷贝(Wolff等人,同上)。在本发明的上下文中,阳性或模棱两可的FISH状态被认为是“HER2阳性”。

[0768] 配制药学上有效的组合物和药物

[0769] 可以根据本发明的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、核酸、载体、CAR和细胞配制成用于临床的药物组合物,并且可以包含药学上可接受的运载体、稀释剂、赋形剂或佐剂。

[0770] 根据本发明,还提供了用于生产药学上有用的组合物的方法,这种生产方法可以包括一个或多个选自以下的步骤:分离本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、核酸、载体、CAR、或细胞;和/或将分离的本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、核酸、载体、CAR或细胞与药学上可接受的运载体、佐剂、赋形剂或稀释剂混合。

[0771] 例如,本发明的另一个方面涉及配制或生产用于治疗癌症的药物或药物组合物的方法,该方法包括通过混合如本文所述的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、核酸、载体、CAR或细胞,以及药学上可接受的运载体、佐剂、赋形剂或稀释剂。

[0772] 可以根据本发明方面的抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、核酸、载体、CAR、细胞、药物和药物组合物配制为可通过多种途径施用,包括但不限于肠胃外、静脉内、动脉内、肌肉内、肿瘤内、口腔和鼻腔。所述药物和组合物可以配制为用于注射或配制为固体形式。抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、核酸、载体、CAR、细胞和治疗剂可以配制为流体或固体形式。可以配制流体制剂以通过注射到人体或动物体的选定区域来给药。

[0773] 优选以“治疗有效量”施用抗体、抗原结合片段、多肽、结合物、核酸、载体、组合物、CAR或细胞,这足以显示出对个体的有益作用。实际给药的量以及给药的速率和时间过程将取决于所治疗疾病的性质和严重程度。治疗处方,例如决定剂量等,是全科医生和其他医生的责任,并且通常要考虑待治疗的疾病、个别患者的病情、递送部位、给药方法和从业者已知的其他因素。上述技术和方案的实施例可以在2000年由利平科特,威廉&威尔金斯出版社出版的《雷明顿药学(Remington's Pharmaceutical Sciences) (第20版)》中找到,其通过引用并入本文。

[0774] 抗体、抗原结合片段、多肽、缀合物、核酸、载体、CAR、细胞、药物和药物组合物可单独或与其他治疗组合给药,或根据待治疗的病症同时或依次给药。所述另一种治疗可以是一种或多种治疗剂。

[0775] 在本说明书中,可以同时或依次施用本发明的抗体、抗原结合片段、多肽、缀合物、核酸、载体、CAR、细胞或组合物和治疗剂。所述治疗剂可以是化学治疗剂。

[0776] 在一些实施方式中,用本发明的抗体、抗原结合片段、多肽、缀合物、核酸、载体、组合物、CAR或细胞的治疗可以伴随化学疗法。

[0777] 在一些实施方式中,用本发明的抗体、抗原结合片段、多肽、缀合物、核酸、载体、组合物、CAR或细胞的治疗可以伴有至少一种抗癌剂。“至少一种抗癌剂”是指有效治疗恶性或癌性疾病,例如本文所述的癌症的一种或两种或三种或三种或四种或更多种药物。

[0778] 同时给药是指将抗体、抗原结合片段、多肽、缀合物、核酸、载体、组合物、CAR或细胞与治疗剂或抗癌剂一起给药,例如作为包含两种试剂的药物组合物(联合制剂),或紧接着彼此并可选地通过相同的给药途径,例如到同一条动脉、静脉或其他血管。

[0779] 依次给药是指在给定的时间间隔后给药抗体、抗原结合片段、多肽、缀合物、核酸、载体、组合物、CAR、细胞或治疗剂/抗癌剂中的一种,以此与另一药剂分开给药。尽管在某些实施例中是这种情况,但是不需要通过相同的途径来施用两种药剂。所述该时间间隔可以是任何时间间隔。

[0780] 如本文所述的治疗剂或抗癌剂可以是抗HER2抗体或靶向HER2的试剂。在一些实施方式中,本文所述的治疗剂或抗癌剂是曲妥珠单抗(Herceptin®)、曲妥珠单抗emtansine(Kadcyla®)、拉帕替尼(Tyverb®)和/或帕妥珠单抗(Perjeta®)中的一种或多种。在一些实施例中,本例所述抗体、抗原结合分子或多肽与上述一种或多种药物,例如曲妥珠单抗(Herceptin®)和/或帕妥珠单抗(Perjeta®)联合使用,例如同时或依次使用。

[0781] 可以配制本文所述的治疗剂或抗癌剂,使其适于注射或输注至肿瘤或血液。

[0782] 化学疗法/放射疗法

[0783] 化学疗法和放射疗法分别是指用药物或电离辐射治疗癌症(例如,使用X射线或 γ 射线的放射疗法)。

[0784] 所述药物可以是化学实体,例如小分子药物、抗生素、DNA嵌入剂、蛋白质抑制剂(例如激酶抑制剂)或生物制剂,例如抗体、抗体片段、核酸或肽适体、核酸(例如DNA、RNA)、肽、多肽或蛋白质。所述药物可以配制成药物组合物或药物。所述制剂可以包含一种或多种药物(例如一种或多种活性剂)以及一种或多种药学上可接受的稀释剂、赋形剂或运载体。

[0785] 治疗可能涉及一种以上药物的给药。药物可以单独使用,或与其他治疗方法结合使用,也可以根据待治疗的病症同时或依次使用。例如,所述化学疗法可以是涉及两种药物给药的联合疗法,其中的一种或多种可以旨在治疗癌症。

[0786] 所述化学疗法可以通过一种或多种给药途径给药,例如肠胃外、静脉内注射、口服、皮下、皮内或瘤内。

[0787] 所述化疗疗法可以根据治疗方案进行。所述治疗方案可以是化学疗法施用的预定时间表、计划、方案或计划表,其可以由医师或医学从业者准备并且可以定制以适合需要治疗的患者。

[0788] 所述治疗方案可以表示以下一种或多种:向患者施用的化学疗法的类型;每种药物或放射线的剂量;给药之间的时间间隔;每次治疗的时间;任何治疗假期的数量和性质(如果有的话)。对于联合治疗,可以提供单一治疗方案,该方案表明每种药物的给药方式。

[0789] 化学治疗药物和生物制剂可以选自:烷化剂,例如顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、甲乙胺(mechlorethamine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、异环磷酰胺(ifosfamide);嘌呤或嘧啶抗代谢物,例如硫唑嘌呤或巯基嘌呤

呤;生物碱和类萜,例如长春花生物碱(例如长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春地辛(vindesine))、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、紫杉烷类例如紫杉醇(Taxol™)、多西他赛(docetaxel);拓扑异构酶抑制剂,例如I型拓扑异构酶抑制剂喜树碱(camptothecins)、伊立替康(irinotecan)和托泊替康(topotecan),或II型拓扑异构酶抑制剂胺苯吡啶(amsacrine)、依托泊苷(etoposide)、磷酸依托泊苷(etoposide phosphate)、替尼泊苷(epirubicin);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素),如放线菌素(dactinomycin)、阿霉素(doxorubicin, Adriamycin™)、表柔比星(epirubicin)、博来霉素(bleomycin)、雷帕霉素(rapamycin);基于抗体的试剂,例如抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗TIM-3抗体、抗CTLA-4、抗4-1BB、抗GITR、抗CD27、抗BLTA、抗OX43、抗VEGF、抗TNF α 、抗IL-2、抗GpI Ib/II Ia、抗CD-52、抗CD20、抗RSV、抗HER2/neu(erbB2)、抗TNF受体、抗EGFR抗体、单克隆抗体或抗体片段,其实例包括:西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、英夫利昔单抗(infliximab)、巴利昔单抗(basiliximab)、贝伐单抗(bevacizumab, Avastin®)、阿昔单抗(abciximab)、达克珠单抗(daclizumab)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、利妥昔单抗(rituximab, Mabthera®)、帕利珠单抗(palivizumab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、益赛普(etanercept)、阿达莫单抗(adalimumab)、尼莫珠单抗(nimotuzumab);EGFR抑制剂,如厄洛替尼(erlotinib)、西妥昔单抗(cetuximab)和吉非替尼(gefitinib);抗血管生成剂,例如贝伐单抗(bevacizumab, Avastin®);癌症疫苗,例如Sipuleucel-T(Provenge®)。

[0790] 进一步化学治疗药物可以选自:13-顺式视黄酸(13-cis-Retinoic Acid)、2-氯去氧腺苷(2-Chlorodeoxyadenosine)、5-氮杂胞苷(5-Azacitidine)、5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil)、6-巯基嘌呤(6-Mercaptopurine)、6-硫鸟嘌呤(6-Thioguanine)、白蛋白结合紫杉醇(Abraxane)、异维甲酸(Accutane®)、放线菌素-D阿德里亚霉素(Actinomycin-D Adriamycin®)、氟尿嘧啶(Adrucil®)、依维莫司(Afinitor®)、安归宁(Agrylin®)、可的索(Ala-Cort®)、阿地白介素(Aldesleukin)、阿仑单抗(Alemtuzumab)、力比泰(ALIMTA)、阿利维甲酸(Alitretinoin)、长春花碱(Alkaban-AQ®)、马法兰(Alkeran®)、全反式维甲酸(All-transretinoic Acid)、 α 干扰素(Alpha Interferon)、六甲密胺(Altretamine)、氨甲喋呤(Amethopterin)、氨磷汀(Amifostine)、氨基谷氨酰胺(Aminogluthethimide)、阿那格雷(Anagrelide)、尼鲁米特(Anandron®)、阿那曲唑(Anastrozole)、阿糖胞苷(Arabinosylcytosine)、阿法达贝泊汀(Aranesp®)、阿可达(Aredia®)、瑞宁得(Arimidex®)、阿诺新(Aromasin®)、奈拉滨(Arranon®)、三氧化二砷(Arsenic Trioxide)、天冬酰胺酶(Asparaginase)、阿瓦斯丁(ATRA Avastin®)、阿扎胞苷(Azacitidine)、卡介苗(BCG)、卡氮芥(BCNU)、苯达莫司汀(Bendamustine)、贝伐单抗(Bevacizumab)、贝克斯罗汀(Bexarotene)、百克沙(BEXXAR®)、比卡鲁胺(Bicalutamide)、卡莫司汀(BicNU)、博来霉素(Blenoxane®)、博来霉素(Bleomycin)、硼替佐米(Bortezomib)、白消安(Busulfan)、白消安(Busulfex®)、甲酰四氢叶酸钙

(Calcium Leucovorin)、坎帕斯(Campath®)、伊立替康(Camptosar®)、喜树碱11(Camptothecin-11)、卡培他滨(Capecitabine)、CaracTM、卡铂(Carboplatin)、卡莫司汀(Carmustine)、康士得(Casodex®)、CC-5013、CCI-779、环己亚硝脒(CCNU)、顺铂(CDDP)、洛莫司汀(CeeNU)、柔红霉素(Cerubidine®)、西妥昔单抗(Cetuximab)、氯丁酸苄酯(Chlorambucil)、顺铂(Cisplatin)、柠檬酸因子(Citrovorum Factor)、克拉屈滨(Cladribine)、可的松(Cortisone)、更生霉素(Cosmegen®)、盐酸伊立替康(CPT-11)、环磷酰胺(Cyclophosphamide)、氨鲁米特(Cytadren®)、阿糖胞苷赛德萨-U(Cytarabine Cytosar-U®)、癌得星(Cytosan®)、地西他滨(Dacogen)、放线菌素(Dactinomycin)、阿法达贝泊汀(Darbepoetin Alfa)、达沙替尼(Dasatinib)、道诺霉素(Daunomycin)、达柔比星(Daunorubicin)、盐酸达柔比星(Daunorubicin Hydrochloride)、达柔比星脂质体(Daunorubicin Liposomal)、柔红霉素脂质体(DaunoXome®)、地塞米松(Decadron)、地西他滨(Decitabine)、泼尼松龙(Delta-Cortef®)、泼尼松(Deltasone®)、地尼白介素(Denileukin)、地尼白介素(Diftitox)、脂质体阿糖胞苷(DepoCytTM)、地塞米松(Dexamethasone)、醋酸地塞米松(Dexamethasone Acetate)、地塞米松磷酸钠(Dexamethasone Sodium Phosphate)、地塞米松(Dexasone)、地拉佐烷(Dexrazoxane)、米托蒽醌(DHAD)、DIC、Diodex、多西他赛(Docetaxel)、盐酸阿霉素脂质体(Doxil®)、阿霉素(Doxorubicin)、阿霉素脂质体(Doxorubicin Liposomal)、羟基脲(DroxiaTM)、氮烯咪胺(DTIC)、达卡巴嗪(DTIC-Dome®)、醋酸甲泼尼龙(Duralone®)、醋酸亮丙瑞林(EligardTM)、表柔比星(EllenceTM)、奥利沙铂(EloxatinTM)、天冬酰胺酶(Elspar®)、依立适(Emcynt®)、表柔比星(Epirubicin)、阿法依泊汀(Epoetin Alfa)、爱必妥(Erbix)、厄洛替尼(Erlotinib)、欧文氏菌L-天冬酰胺酶(Erwinia L-asparaginase)、雌莫司汀(Estramustine)、依托泊福斯(Ethyl Etopophos®)、依托泊苷(Etoposide)、依托泊苷磷酸盐(Etoposide Phosphate)、氟他胺(Eulexin®)、依维莫司(Everolimus)、雷洛昔芬(Evista®)、依西美坦(Exemestane)、氟维司群(Faslodex®)、弗隆(Femara®)、非格司亭(Filgrastim)、氟尿苷(Floxuridine)、福达华(Fludara®)、氟达拉滨(Fludarabine)、氟尿嘧啶(Fluoroplex®)、氟尿嘧啶(Fluorouracil)、氟甲睾酮(Fluoxymesterone)、氟他胺(Flutamide)、亚叶酸(Folinic Acid)、氟尿苷(FUDR®)、氟维西汀(Fulvestrant)、吉非替尼(Gefitinib)、吉西他滨(Gemcitabine)、吉妥单抗(Gemtuzumab ozogamicin)、格列卫(GleevecTM)、格立得(Gliadel® Wafer)、戈瑟瑞林(Goserelin)、粒细胞集落刺激因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、赫赛汀(Herceptin®)、地塞米松(Hexadrol)、克瘤灵(Hexalen®)、六甲基三聚氰胺(Hexamethylmelamine)、六甲蜜胺(HMM)、和美新(Hycamtin®)、羟基脲(Hydrea®)、醋酸氢化可的松(Hydrocort Acetate®)、氢化可的松(Hydrocortisone)、氢化可的松磷酸钠(Hydrocortisone Sodium Phosphate)、氢化可的松琥珀酸钠(Hydrocortisone Sodium Succinate)、氢化可的松磷酸酯(Hydrocortone Phosphate)、羟

基丁酸(Hydroxyurea)、依立妥单抗(Ibritumomab)、替伊莫单抗(Ibritumomab Tiuxetan)、伊达比星(Idamycin®)、伊达比星(Idarubicin)、Ifex®、IFN- α 、异环磷酰胺(Ifosfamide)、IL-11、IL-2、甲磺酸伊马替尼(Imatinib mesylate)、咪唑羧酰胺(Imidazole Carboxamide)、干扰素 α 、干扰素 α -2b(PEG结合物)、白介素-2、白介素-11、IntronA®(干扰素 α -2b)、易瑞沙(Iressa®)、伊立替康(Irinotecan)、异维A酸(Isotretinoin)、伊沙贝比隆(Ixabepilone)、伊沙匹隆(Ixempra™)、门冬酰胺酶(Kidrolase)、Lanacort®、拉帕替尼(Lapatinib)、L-天冬酰胺酶、LCR、来那度胺(Lenalidomide)、来曲唑(Letrozole)、白斑素、瘤可宁(Leukeran)、沙格司亭(Leukine™)、来普洛利特(Leuprolide)、长春新碱(Leurocristine)、克拉屈滨(Leustatin™)、脂质体Ara-C(Liposomal Ara-C)、液体Pred(LiquidPred®)、洛莫司汀(Lomustine)、L-PAM、L-糖胶溶素、亮丙瑞林(Lupron®)、亮丙瑞林(LupronDepot®)、甲基苄肼(Matulane®)、Maxidex、甲氮芥(Mechlorethamine)、甲氮芥盐酸盐(Mechlorethamine Hydrochloride)、美达拉酮(Medralone®)、甲泼尼龙(Medrol®)、甲地孕酮(Megace®)、甲地孕酮(Megestrol)、醋酸甲地孕酮(Megestrol Acetate)、米尔法兰(Melphalan)、巯基嘌呤、美司钠(Mesna)、美司钠(Mesnex™)、甲氨蝶呤(Methotrexate)、甲氨蝶呤钠(Methotrexate Sodium)、甲基强的松龙(Methylprednisolone)、强的松(Meticorten®)、丝裂霉素、丝裂霉素C、米托蒽醌(Mitoxantrone)、M-Prednisol®、MTC、甲氨蝶呤(MTX)、二氯甲二乙胺(Mustargen®)、氮芥(Mustine)、突变霉素(Mutamycin®)、马利兰(Myleran®)、Mylocel™、吉妥单抗(Mylotarg®)、诺维本(Navelbine®)、奈拉滨(Nelarabine)、环磷酰胺(Neosar®)、非格司亭(Neulasta™)、Neumega®、非格司亭(Neupogen®)、索拉非尼(Nexavar®)、尼鲁米特(Nilandron®)、尼鲁米特(Nilutamide)、喷司他丁(Nipent®)、氮芥末(Nitrogen Mustard)、Novaldex®、米托蒽醌(Novantrone®)、奥曲肽(Octreotide)、奥曲肽乙酸酯(Octreotide acetate)、Oncospar®、硫酸长春新碱(Oncovin®)、Ontak®、Onxal™、Oprevelkin、Orapred®、Orasone®、奥沙利铂(Oxal iplatin)、紫杉醇、结合紫杉醇的蛋白、帕米膦酸(Pamidronate)、帕尼单抗(Panitumumab)、阿利维A酸(Panretin®)、伯尔定(Paraplatin®)、泼尼松龙(Pediapred®)、PEG干扰素、培门冬酶(Pegaspargase)、培非格司亭(Pegfilgrastim)、佩乐能(PEG-INTRON™)、PEG-L-天冬酰胺酶、培美曲塞(Pemetrexed)、戊抑素(Pentostatin)、苯丙氨酸芥子碱(Phenylalanine Mustard)、顺铂(Platinol®)、顺铂(Platinol-AQ®)、强的松龙(Prednisolone)、泼尼松(Prednisone)、泼尼松(Prelone®)、普卡巴嗪(Procarbazine)、普罗克里特(PROCRIT®)、阿地白介素(Proleukin®)、Prolifeprospan 20与卡莫斯汀植入物Purinethol®、雷洛昔芬(Raloxifene)、雷利米得(Revlimid®)、甲氨蝶呤(Rheumatrex®)、美罗华(Rituxan®)、利妥昔单抗(Rituximab)、罗扰素(Roferon-A®(干扰素 α -2a))、Rubex®、盐酸鲁比霉素(Rubidomycin hydrochloride)、善宁(Sandostatin®)、善龙(SandostatinLAR®)、沙格司亭(Sargramostim)、Solu-Cortef®、

甲强龙(Solu-Medrol®)、索拉非尼(Sorafenib)、达沙替尼(SPRYCEL™)、STI-571、链脲霉素(Streptozocin)、SU11248、舒尼替尼(Sunitinib)、索坦(Sutent®)、他莫昔芬、特罗凯(Tarceva®)、贝沙罗汀(Targretin®)、紫杉醇(Taxol®)、紫杉特尔(Taxotere®)、替莫唑胺(Temodar®)、替莫唑胺(Temozolomide)、替莫罗莫司(Temsirolimus)、替尼泊苷(Teniposide)、TESPA、沙利度胺(Thalidomide)、沙利度胺(Thalomid®)、TheraCys®、硫鸟嘌呤(Thioguanine)、硫鸟嘌呤(Thioguanine Tabloid®)、硫代磷酰胺(Thiophosphoamide)、塞替派(Thioplex®)、塞替派(Thiotepa)、TICE®、拓扑杀(Toposar®)、托泊替康(Topotecan)、托瑞米芬(Toremifene)、馱瑞塞尔(Torisel®)、托西莫单抗(Tositumomab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)、存达(Treanda®)、维甲酸(Tretinoin)、Trexall™、三氧化二砷(Trisenox®)、TSPA、泰立沙(TYKERB®)、VCR、维克替比(Vectibix™)、Velban®、万珂(Velcade®)、维甲酸(Vesanoid®)、Viadur™、维达扎(Vidaza®)、长春碱(Vinblastine)、长春碱硫酸盐(Vinblastine Sulfate)、VincasarPfs®、长春新碱(Vincristine)、长春瑞滨(Vinorelbine)、酒石酸长春瑞滨(Vinorelbine tartrate)、长春花碱(VLB)、VM-26、伏立诺他(Vorinostat)、VP-16、Vumon®、希罗达(Xeloda®)、链佐星(Zanosar®)、泽瓦林(Zevalin™)、Zinecard®、诺雷得(Zoladex®)、唑来膦酸(Zoledronic acid)、伏立诺他(Zolinza)、择泰(Zometa®)。

[0791] 在一些实施方式中,根据本发明的抗体/抗原结合片段与阿霉素、表柔比星、紫杉醇、多西紫杉醇、氟尿嘧啶、环磷酰胺、甲氨蝶呤和卡培他滨中的一种或多种联合施用。

[0792] 剂量方案

[0793] 可以提供多种剂量的抗体、抗原结合片段、多肽、缀合物、核酸、载体、CAR或细胞。一个或多个或每个剂量可以同时或依次施用另一种治疗剂。

[0794] 多个剂量可以通过预定时间间隔分开,该预定时间间隔可以被选择为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30或31天中的一种,或1、2、3、4、5或6个月。举例来说,剂量可以每7、14、21或28天(正负3、2或1天)给予一次。

[0795] 试剂盒

[0796] 在本发明的一些方面,提供了诸元件的一套试剂盒。在一些实施方式中,所述试剂盒可以具有至少一个容器,该容器具有预定量的根据本发明的抗体、抗原结合片段、多肽、缀合物、核酸、载体、CAR或细胞。试剂盒可以以药物或药物组合物的形式提供抗体、抗原结合片段、多肽、缀合物、核酸、载体、CAR或细胞,并且可以与用于给药患者的说明书一起提供给患者以治疗指定的疾病或病症。抗体、抗原结合片段或多肽可以被配制,使其适合于注射或输注至肿瘤或血液。

[0797] 在一些实施方式中,所述试剂盒可以进一步包括至少一个容器,该容器含有预定量的另一种治疗剂(例如化学治疗剂或抗癌剂)。在这样的实施方式中,所述试剂盒还可以包含第二种药物或药物组合物,使得可以同时或分别施用两种药物或药物组合物,从而提供针对特定疾病或病症的联合治疗。还可以配制治疗剂或抗癌剂以适合于注射或输注到肿

瘤或血液。

[0798] 受试者

[0799] 用根据本发明的抗体、抗原结合片段、多肽、缀合物、核酸、载体、CAR或细胞治疗的受试者可以是任何动物或人类。所述受试者优选是哺乳动物,更优选是人类。所述受试者可以是非人类哺乳动物,但更优选是人类。所述受试者可以是男性或女性。所述受试者可以是患者。受试者可能已经被诊断出患有需要治疗的疾病或病症,或者被怀疑患有这种疾病或病症。

[0800] 序列同一性

[0801] 序列同一性百分比(%)被定义为在比对序列后,候选序列中与给定列出序列(由SEQ ID NO表示)中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比,在必要时引入缺口以达到最大序列同一性,并且不考虑任何保守取代作为序列同一性的一部分。优选地在各个序列的完整长度上计算序列同一性。

[0802] 当比对的序列具有不同的长度时,较短的比较序列的序列同一性可以在较长的给定序列的完整长度上确定;或者,如果比较序列长于给定序列,则可以在较短的给定序列的完整长度上确定比较序列的序列同一性。

[0803] 可以通过本领域技术人员已知的多种方式来实现用于确定氨基酸序列同一性百分比的比对,例如,使用可公开获得的计算机软件,如ClustalW 1.82、Clustal0、T-coffee或Megalign(DNASTAR)软件。使用此类软件时,默认参数例如对于空位罚分和延伸罚分,优选使用。ClustalW 1.82的默认参数是:蛋白质空位开放罚分=10.0,蛋白质空位延伸罚分=0.2,蛋白质基质=Gonnet,蛋白质/DNA ENDGAP=-1,蛋白质/DNA GAPDIST=4。Clustal0的默认参数如Söding,J. (2005) “通过HMM-HMM比较进行蛋白质同源性检测” 生物信息学 21,951-960中所述。

[0804] 重组生产

[0805] 本发明的免疫原、抗体、片段、多肽、缀合物和CAR可以通过重组表达产生。适用于重组生产的分子生物学技术是本领域众所周知的,例如Green和Sambrook在《分子克隆:实验室手册(第4版)》(冷泉港出版社,2012年)中所述,在此以引用的方式整体并入本文。

[0806] 在一些实施方式中,本文所述的核酸是纯化的或分离的,例如来自其他核酸或天然存在的生物材料。在一些实施方式中,所述核酸包含DNA和/或RNA或由其组成。

[0807] 表达可以来自核苷酸序列。核苷酸序列可以包含在载体中。如本文所用,“载体”是用作媒介将外来遗传物质转移到细胞中的寡核苷酸分子(DNA或RNA)。所述载体可以是用于在细胞中表达外源遗传物质的表达载体。这样的载体可以包括与编码要表达的序列的核苷酸序列可操作地连接的启动子序列。载体还可以包括终止密码子和表达增强子。本领域已知的任何合适的载体、启动子、增强子和终止密码子可用于表达来自根据本发明的载体的肽或多肽。在一些实施方式中,载体可以是质粒、MAC、病毒等。在一些实施方式中,载体可以是真核表达载体,例如包含在真核细胞中表达源于载体表达蛋白质所必需的元素载体。在一些实施方式中,所述载体可以是哺乳动物表达载体,例如包含巨细胞病毒(CMV)或SV40启动子以驱动蛋白质表达。

[0808] 术语“可操作地连接”可以包括这样的情况,其中所选核苷酸序列和调节性核苷酸序列(例如启动子和/或增强子)以将核苷酸序列的表达置于调节序列影响或控制下的方式

共价连接(从而形成表达盒)。因此,如果调控序列能够影响核苷酸序列的转录,则该调控序列可操作地连接至所选核苷酸序列。然后可以将所得的转录本翻译成所需的肽或多肽。

[0809] 对于根据本发明的重组生产,可以使用适合于表达多肽的任何细胞。所述细胞可以是原核细胞或真核细胞。在一些实施方式中,所述细胞是原核细胞,例如古细菌或细菌的细胞。在一些实施方式中,所述细菌可以是革兰氏阴性细菌,如肠杆菌科的细菌,例如大肠杆菌。

[0810] 在一些实施方式中,所述细胞是真核细胞,如酵母细胞、植物细胞、昆虫细胞或哺乳动物细胞,例如CHO、HEK、HeLa或COS细胞。在一些实施方式中,所述宿主细胞是非人类细胞,例如非人类的哺乳动物细胞。

[0811] 在某些情况下,所述细胞不是原核细胞,因为某些原核细胞不允许与真核细胞相同的折叠或翻译后修饰。另外,在真核生物中可能有非常高的表达水平,并且使用适当的标签可以更容易地从真核生物中纯化蛋白质。也可以使用增强蛋白质向培养基中分泌的特定质粒。

[0812] 生产可以涉及经修饰以表达肽或多肽的真核细胞的培养或发酵。所述培养或发酵可在配备有适当养分、空气/氧气和/或生长因子的生物反应器中进行。分泌的蛋白质可通过从细胞中分离培养基/发酵液,提取蛋白质含量并分离单个蛋白质以分离分泌的肽或多肽来收集。培养、发酵和分离技术是本领域技术人员所熟知的,并且描述于例如Green和Sambrook,《分子克隆:实验室手册(第4版)》;其通过引用并入本文。

[0813] 生物反应器包括一个或多个可以在其中培养细胞的容器。生物反应器中的培养可以连续进行,反应物连续流入反应器,培养细胞连续流出。或者,培养可以分批进行。生物反应器监测和控制环境条件,例如pH、氧气、流入和流出容器的流速以及容器内的搅动,从而为培养的细胞提供最佳条件。

[0814] 培养表达免疫原、抗体、片段、多肽、缀合物或CAR的细胞后,优选分离感兴趣的肽/多肽。可以使用本领域已知的从细胞培养物中分离蛋白质的任何合适方法。为了从培养物中分离肽/多肽,可能有必要首先将培养的细胞与含有目的肽/多肽的培养基分离。如果从细胞分泌目的肽/多肽,则可通过离心将细胞与含有分泌的目的肽/多肽的培养基分离。如果目的肽/多肽聚集在细胞内,则有必要在离心之前破坏细胞,例如使用超声、快速冻融或渗透裂解法。离心将产生含有培养细胞或培养细胞的细胞碎片的沉淀,以及含有培养基和感兴趣的肽/多肽的上清液。

[0815] 然后可能需要从上清液或培养基中分离感兴趣的肽/多肽,所述上清液或培养基可以包含其他蛋白质和非蛋白质成分。从上清液或培养基中分离蛋白质成分的常用方法是沉淀。不同溶解度的蛋白质会在不同浓度的沉淀剂(例如硫酸铵)下沉淀。例如,在低浓度的沉淀剂下,提取水溶性蛋白质。因此,通过添加不同的浓度增加的沉淀剂,可以区分具有不同溶解度的蛋白质。随后可使用透析法从分离的蛋白质中去除硫酸铵。

[0816] 区分不同蛋白质的其他方法是本领域已知的,例如离子交换层析和大小层析。这些可以用作沉淀的替代,或者可以在沉淀之后进行。

[0817] 一旦从培养物中分离出目标肽/多肽,可能需要或必须浓缩肽或多肽。浓缩蛋白质的许多方法是本领域已知的,例如超滤或冻干。

[0818] 序列

[0819]

SEQ ID NO:	描述	序列
1	P1A3 (λ) (轻链 VD) (图 1A)	QAVVTQEPSL SVSPGGTVTL TC GLSSGSVS TGHYAS WYQQ TPGQAPRTLF YNTNTRSS GV PDRFSGSIVG NKAALTITGA QADDES DYIC VLYVGDGIWV FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APTECS
2	P1C5 (λ) (轻链 VD) (图 1B)	QTVVTQEPSF SVSPGGTVTL TC GLSSGSVS TGYPS WYQQ TPGQAPRTLI YSTNSRSS GV PDRFSGSILG NKAALTITGA QADDES DYIC VLYMGSGISV FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APTECS
3	P1E4 (λ) (轻链 VD) (图 1C)	QTVVTQEPSF SVSPGGTVTL TC GLSSGSVS TSYPS WYQQ IPGQAPRTLI YTTNIRSS GV PDRFSGSILG NKAALTITGA QADESDYIC MLYMGSGIIV FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APAECS
4	P1F1 (λ) (轻链 VD) (图 1D)	QTVVTQEPSF SVSPGGTVTL TC GLSSGSVS TSYPS WYQQ TPGQAPRTLI YSTNTRSS GV PDRFSGSILG NKAALTITGA QADDES DYIC VLYMGSGIIV FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APTECS
5	P1A3 (重链 VD_i) 图 2A)	EVQLVQSGTE VKKPGASVRV SCKSSGYTFT SYIHWVRQA PGQGLEWMAI INPGNGDTNY AQRFGQ RVTM TRDTSTSTVY MELRSLRSDD TAVYFCAREI ASYSGSYYDY WGQGTTLTVS S
6	P1C5 (重链 VD_i) 图 2B)	QVQLQESGPG LVKPSSETLSL TCTVSGGSIS SSSYWGWIR QPPKGLEWI GSIYSGSTY YNPSLKS RVIT ISVDTSKNQF SLKLSSVTAA DTAVYYCARY APDSSGYLVA FDI WGQGTMTV TVSS
7	P1E4 (重链 VD_i) 图 2C)	QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGSF GYWSWIRQP PGKGLEWIGE INHSGSTNYN PSLKS RVITIS VDTSKNQFSL KLSSVTADT AVYYCARMGI NSGGYLYGMD V WGQGTMTV SS
8	P1F1	QVQLVESGPG LVKPSGTLTL TCAVSGGSIS SSNWWSWVRQ PPGKLEWIG EIYHSGSTNY

[0820]

	(重链 VD ₁ 图 2D)	NPSLKS RVTI SVDTSKNQFS LKLSSVTAAD TAVYYCARMG ANSGGYLYGM DVWGQGT'TVT VSS
9	LC-CDR1 共有	GLSSGSVSTX ₁ X ₂ YX ₃ S
10	LC-CDR2 共有	X ₄ TNX ₅ RSS
11	LC-CDR3 共有	X ₆ LYX ₇ GX ₈ GIX ₉ V
12	HC-CDR1 共有	X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ X ₁₆
13	HC-CDR2 共有	X ₁₇ X ₁₈ X ₁₉ X ₂₀ X ₂₁ X ₂₂ GX ₂₃ TX ₂₄ YX ₂₅ X ₂₆ X ₂₇ X ₂₈ X ₂₉ X ₃₀
14	HC-CDR3 共有	X ₃₁ X ₃₂ X ₃₃ X ₃₄ X ₃₅ SX ₃₆ X ₃₇ YX ₃₈ X ₃₉ X ₄₀ X ₄₁ X ₄₂ X ₄₃
15	P1A3 LC-CDR1	GLSSGSVSTGHYAS
16	P1A3 LC-CDR2	NTNTRSS
17	P1A3 LC-CDR3	VLYVGDGIWV
18	P1A3 HC-CDR1	SYIIH
19	P1A3 HC-CDR2	IINPGNGDTNYAQRFGG
20	P1A3 HC-CDR3 PFG3 HC-CDR3	EIASYSGSYDDY
21	P1C5 LC-CDR1	GLSSGSVSTGYPS
22	P1C5 LC-CDR2	STNSRSS
23	P1C5 LC-CDR3 PFG3 LC-CDR3	VLYMGSGISV
24	P1C5 HC-CDR1 PFF5 HC-CDR1	SSSYWVG
25	P1C5 HC-CDR2 PFF5 HC-CDR2	SIYYSGSTYYNPSLKS
26	P1C5 HC-CDR3 PFF5 HC-CDR3	YAPDSSGYLVAFDI
27	P1E4 LC-CDR1 P1F1 LC-CDR1	GLSSGSVSTSYPS
28	P1E4 LC-CDR2	TNIRSS
29	P1E4 LC-CDR3	MLYMGSGIWW
30	P1E4 HC-CDR1 P1D2 HC-CDR1	GYYS
31	P1E4 HC-CDR2 P1D2 HC-CDR2	EINHSNSTNNPSLKS
32	P1E4 HC-CDR3	MGINSGGYLYGMDV
33	P1F1 LC-CDR2 PFF5 LC-CDR2	STNTRSS
34	P1F1 LC-CDR3	VLYMGSGIWW
35	P1F1 HC-CDR1	SSNWS
36	P1F1 HC-CDR2	EIYHSGSTNNPSLKS
37	P1F1 HC-CDR3	MGANSGGYLYGMDV
38	P1A3 (λ) LC 核苷酸序列	CAG GCT GTG GTG ACT CAG GAG CCA TCG TTG TCA GTG TCC CCT GGA GGG ACA GTC ACA CTC ACT TGT GGC TTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT GGT CAC TAC GCC AGC TGG TAC CAG CAG ACC CCA GGC CAG GCT CCA CGC ACG CTC TTC TAC AAC ACA AAC ACT CGC TCT TCT GGG GTC CCT GAT CGC TTC TCT GGC TCC ATC GTT GGG AAC AAA GCT GCC CTC ACC ATC ACG GGG GCC CAG GCA GAT GAT GAA TCT GAC TAT TAC TGT GTG CTG TAT GTG GGT GAT GGC ATT TGG GTT TTC GGC GGA GGG ACC AAG CTG ACC GTC CTA GGT CAG CCC AAG GCT GCC CCC TCG GTC ACT CTG TTC CCA CCC TCC TCT GAG GAG CTT CAA GCC AAC AAG GCC ACA CTG GTG TGT CTC ATA AGT GAC TTC TAC CCG GGA GCC GTG ACA GTG GCC TGG AAG GCA GAT AGC AGC CCC GTC AAG GCG GGA GTG GAG ACC ACC ACA CCC TCC AAA CAA AGC AAC AAC AAG TAC GCG GCC AGC AGC TAC CTG AGC CTG ACG CCT GAG CAG TGG AAG TCC CAC AAA AGC TAC AGC TGC CAG GTC ACG CAT GAA GGG AGC ACC GTG GAG AAG ACA GTG GCC CCT ACA GAA TGT TCA
39	P1C5 (λ) LC 核苷酸序列	CAG ACT GTG GTG ACT CAG GAG CCA TCG TTC TCA GTG TCC CCT GGA GGG ACA GTC ACA CTC ACT TGT GGC TTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT GGT TAC TAC CCC AGC TGG TAC CAG CAG ACC CCA GGC CAG GCT CCA CGC ACG CTC ATC TAC AGC ACA AAC AGT CGC TCT TCT GGG GTC CCT GAT CGC TTC TCT GGC TCC ATC CTT GGG AAC AAA GCT GCC CTC ACC ATC ACG GGG GCC CAG GCA GAT GAT GAA TCT GAT TAT TAC TGT GTG CTG TAT ATG GGT AGT GGC ATT TCG GTG TTC GGC GGA GGG ACC AAG CTG ACC GTC CTA GGT CAG CCC AAG GCT GCC CCC TCG GTC ACT CTG TTC CCA CCC TCC TCT GAG GAG CTT CAA GCC AAC AAG GCC ACA CTG GTG TGT CTC ATA AGT GAC TTC TAC CCG GGA GCC GTG ACA GTG GCC TGG AAG GCA GAT AGC AGC CCC GTC AAG GCG GGA GTG GAG ACC ACC ACA CCC TCC AAA CAA AGC AAC AAC AAG TAC GCG GCC AGC AGC TAC CTG AGC CTG ACG CCT GAG CAG TGG AAG TCC CAC AAA AGC TAC AGC TGC CAG GTC ACG CAT GAA GGG AGC ACC GTG GAG AAG ACA GTG GCC CCT ACA GAA TGT TCA
40	P1E4 (λ) LC 核苷酸序列	CAG ACT GTG GTG ACT CAG GAG CCA TCG TTC TCA GTG TCC CCT GGA GGG ACC GTC ACA CTC ACT TGT GGC CTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT AGT TAC TAC TAC CCC AGC TGG TAC CAA CAG ATT CCA GGC CAG GCT CCA CGC CTC ATT TAC ACC ACA AAC ATT CGC TCT TCT GGG GTC CCT GAT CGC TTC GGT GGC TCC ATC CTT GGG AAC AAA GCT GCC CTC ACC ATC ACG GGG GCC CAG GCA GAA GAT GAA TCT GAT TAC TAC TGT

[0821]

		ATG CTC TAT ATG GGG AGT GGC ATT TGG GTG TTC GGC GGA GGG ACC AAA CTG ACC GTC CTA GGT CAG CCC AAG ACT GCC CCC TCC GCG ACT CTG TTC CCA CCC TCC TCT GAG GAG CTT CAA GCC AAC AAG GCC ACA CTG GTG TGT CTC ATA AGT GAC T CCG GGA GCC GTG ACA GTG GCC TGG AAG GCA GAT AGC AGC CCC GTC AAG GCG GGA GTG GAG ACC ACC ACA CCC TCC AAA CAA AGC AAC AAC AAG TAC GCG GCC AGC AGC TAC CTG AGC CTG ACG CCT GAG CAG TGG AAG TAG CAC TAC AGC TGC CAG GTC ACG CAT GAA GGG AGC ACC GTG GAG AAG ACA GTG GCC CCT GCA GAA TGC TCT
41	P1F1 (λ) LC VD 核苷酸序 列	CAG ACT GTG GTG ACT CAG GAG CCA TCG TTC TCA GTG TCC CCT GGA GGG ACA GTC ACA CTC ACT TGT GGC TTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT AGT TAC TAC CCC AGC TGG TAC CAG CAG ACC CCA GGC CAG GCT CCA CGC ACG CTC ATC TAC AGC ACA AAC ACT CGC TCT TCT GGG GTC CCT GAT CGC TTC TCT GGC TCC ATC CTT GGG AAC AAA GCT GCC CTC ACC ATC ACG GGG GCC CAG GCA GAT GAT GAA TCT GAT TAT TAC TGT GTG CTG TAT ATG GGT AGT GGC ATT TGG GTG TTC GGC GGA GGG ACC AAG CTG ACC GTC CTA GGT CAG CCC AAG GCT GCC CCC TCG GTC ACT CTG TTC CCA CCC TCC TCT GAG GAG CTT CAA GCC AAC AAG GCC ACA CTG GTG TGT CTC ATA AGT GAC TTC TAC CCG GGA GCC GTG ACA GTG GCC TGG AAG GCA GAT AGC AGC CCC GTC AAG GCG GGA GTG GAG ACC ACC ACA CCC TCC AAA CAA AGC AAC AAC AAG TAC GCG GCC AGC AGC TAC CTG AGC CTG ACG CCT GAG CAG TGG AAG TCC CAC AAA AGC TAC AGC TGC CAG GTC ACG CAT GAA GGG AGC ACC GTG GAG AAG ACA GTG GCC CCT ACA GAA TGT TCA
42	P1A3 HC VD 核苷酸序 列	GAG GTC CAG CTG GTG CAG TCT GGG ACT GAG GTG AAG AAG CCT GGG GCC TCA GTG AGG GTT TCC TGC AAG TCA TCT GGA TAC ACC TTC ACC AGC TAC TAT ATA CAC TGG GTG CGA CAG GCC CCT GGA CAA GGA CTT GAG TGG ATG GCA ATA ATC AAC CCT GGT AAT GGT GAC ACA AAC TAC CAG AGG TTC CAG GGC AGA GTC ACC ATG ACC AGG GAC ACG TCC ACG AGC ACA GTC TAC ATG GAG CTG AGG AGC CTG AGA TCT GAC GAC ACG GCC GTC TAT TTC TGT GCG AGA GAG ATT GCC TCC TAT AGT GGG AGC TAC TAC GAC TAC TGG GGC CAG GGA ACC CTG GTC ACC GTC TCA AGC
43	P1C5 HC VD 核苷酸序 列	CAG GTG CAG CTG CAG GAG TCG GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GAG ACC CTG TCC CTC ACC TGC ACT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGC AGT AGT AGT TAC TAC TGG GGC TGG ATC CGC CAG CCC CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG ATT GGG AGT ATC TAT TAT AGT GGG AGC ACC TAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC ATA TCC GTA GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG ACC GCC GCA GAC ACG GCT GTG TAT TAC TGT GCG AGA TAC GCG CCT GAT AGT AGT GGT TAC TTG GTG GCT TTT GAT ATC TGG GGC CAA GGG ACA ATG GTC ACC GTC TCA AGC
44	P1E4 HC VD 核苷酸序 列	CAG GTG CAG CTA CAG CAG TGG GGC GCA GGA CTG TTG AAG CCT TCG GAG ACC CTG TCC CTC ACC TGC GCT GTC TAT GGT GGG TCC TTC AGT GGT TAC TAC TGG AGC TGG ATC CGC CAG CCC CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG ATT GGG GAA ATC AAT CAT AGT GGA AGC ACC AAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC ATA TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG ACC ACT GCG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGG ATG GGA ATA AAT AGT GGT GGT TAT CTC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCA AGC
45	P1F1 HC VD 核苷酸序 列	CAG GTG CAG CTG GTG GAG TCT GGC CCA GGA CTG GTG AAG CCT TCG GGG ACC CTG TCC CTC ACC TGC GCT GTC TCT GGT GGC TCC ATC AGC AGT AGT AAC TGG TGG AGT TGG GTC CGC CAG CCC CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG ATT GGG GAA ATC TAT CAT AGT GGG AGC ACC AAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT CGA GTC ACC ATA TCA GTA GAC ACG TCC AAG AAC CAG TTC TCC CTG AAG CTG AGC TCT GTG ACC GCT GCG GAC ACG GCC GTG TAT TAC TGT GCG AGG ATG GGA GCA AAT AGT GGT GGG TAT CTC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCA AGC
46	P1A3 (λ) LC-CDR1 核苷酸序列	GGC TTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT GGT CAC TAC GCC AGC
47	P1A3 (λ) LC-CDR2 核苷酸序列	AAC ACA AAC ACT CGC TCT TCT
48	P1A3 (λ) LC-CDR3 核苷酸序列	GTG CTG TAT GTG GGT GAT GGC ATT TGG GTT
49	P1A3 HC-CDR1 核苷酸序列	AGC TAC TAT ATA CAC
50	P1A3 HC-CDR2 核苷酸序列	ATA ATC AAC CCT GGT AAT GGT GAC ACA AAC TAC GCA CAG AGG TTC CAG GGC
51	P1A3 HC-CDR3 核苷酸序列	GAG ATT GCC TCC TAT AGT GGG AGC TAC TAC GAC TAC
52	P1C5 (λ) LC-CDR1 核苷酸序列	GGC TTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT GGT TAC TAC CCC AGC
53	P1C5 (λ) LC-CDR2 核苷酸序列	AGC ACA AAC AGT CGC TCT TCT
54	P1C5 (λ) LC-CDR3 核苷酸序列	GTG CTG TAT ATG GGT AGT GGC ATT TCG GTG
55	P1C5 HC-CDR1 核苷 酸序列	AGT AGT AGT TAC TAC TGG GGC
56	P1C5 HC-CDR2	AGT ATC TAT TAT AGT GGG AGC ACC TAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT

	核苷酸序列	
57	P1C5 HC-CDR3 核苷酸序列	TAC GCG CCT GAT AGT AGT GGT TAC TTG GTG GCT TTT GAT ATC
58	P1E4 (λ) LC-CDR1 核苷酸序列	GGC CTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT AGT TAC TAC CCC AGC
59	P1E4 (λ) LC-CDR2 核苷酸序列	ACC ACA AAC ATT CGC TCT TCT
60	P1E4 (λ) LC-CDR3 核苷酸序列	ATG CTC TAT ATG GGG AGT GGC ATT TGG GTG
61	P1E4 HC-CDR1 核苷酸序列	GGT TAC TAC TGG AGC
62	P1E4 HC-CDR2 核苷酸序列	GAA ATC AAT CAT AGT GGA AGC ACC AAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT
63	P1E4 HC-CDR3 核苷酸序列	ATG GGA ATA AAT AGT GGT GGT TAT CTC TAC GGT ATG GAC GTC
64	P1F1 (λ) LC-CDR1 核苷酸序列	GGC TTG AGC TCT GGC TCA GTC TCT ACT AGT TAC TAC CCC AGC
65	P1F1 (λ) LC-CDR2 核苷酸序列	AGC ACA AAC ACT CGC TCT TCT
66	P1F1 (λ) LC-CDR3 核苷酸序列	GTG CTG TAT ATG GGT AGT GGC ATT TGG GTG
67	P1F1 HC-CDR1 核苷酸序列	AGT AGT AAC TGG TGG AGT
68	P1F1 HC-CDR2 核苷酸序列	GAA ATC TAT CAT AGT GGG AGC ACC AAC TAC AAC CCG TCC CTC AAG AGT
69	P1F1 HC-CDR3 核苷酸序列	ATG GGA GCA AAT AGT GGT GGG TAT CTC TAC GGT ATG GAC GTC
70	PFA1 轻链核苷酸序列	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCATTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATTCAACTATTGGATTGGTACCTGCAGAGCCAGGGCAGTCTCCACAACCTCCTGATCTATTGGGTTCATCGGGCTCCGGGCTCCCTGACAGGTTCAAGTGGCAGTGAGTCAGGCACAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTAC TGCATGCAAGGTCTACAGACTCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGAACTGTGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTG TGCTCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG ACCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTCGCAAGTCACCCATCAGGGCTGAGC TCGCCCTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
71	PFA1 重链核苷酸序列	GAGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCGTCTGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCCTGGGTCCCGAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCAAC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCCTGTTTCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGATCTCTTTCGCGTGGTAGGCTACTACTACTACTACGATATGGACGTCTGG GGCCAAGGGACCACGGTCAACGGTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC TCCTCCAAAGACACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAACG GTGACGGTGTGCTGGAACTCAGCGGCCCTGACCAAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCACCTGAATCACAAAGCCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
72	PFA1 轻链 VD	EIVLTQSPFSLPVTPEPASISCRSSQSLHSNGFNLYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGNSRASGVPDFSG SSGSDFTLTKISRVEADVGVYYCMQGLQTPYTFGQGTKEIKRTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASV CLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
73	PFA1 重链 VD	EVQLVQSGGSGVQPGSRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLFLQMNSLAIEDAVYYCARDLFAVVGYYGYGMVWVGQGTFTVTSASATKGPSVFPFLAP SSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEFVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
74	PFA1 LC-CDR1	RSSQSLHSNGFNLYLD
75	PFA1 LC-CDR2 PFA2 LC-CDR2 PFA5 LC-CDR2 PFB3 LC-CDR2 PFF3 LC-CDR2	LGSNRAS
76	PFA1 LC-CDR3	MQGLQTPYT
77	PFA1 HC-CDR1 PFB4 HC-CDR1	SYGMH

[0823]

	PFD1 HC-CDR1 PFG1 HC-CDR1	
78	PFA1 HC-CDR2 PFA4 HC-CDR2 PFB4 HC-CDR2 PFC2 HC-CDR2 PFD1 HC-CDR2 PFE1 HC-CDR2 PFE5 HC-CDR2 PFG5 HC-CDR2	VISYDGSNKYYADSVKG
79	PFA1 HC-CDR3	DLFAVVGYYYYYGMDV
80	PFA2 轻链核苷酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC AGGTCTAGTCAGAGTCTCCTGCACAGTGTATGGGAACAAATATTTGGATTGGTACCTGCAGAGCCAGGG CAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTCTAATCGGGCTCCGGGCTCCCTGAGAGGTTCAAGTGGC AGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGTTTATTAC TGCAATGCTAGGTACACACTGGCCTCCGATGTACATTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGA ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCT GTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAGCCTGCCAAGTCAACCATCAGGGC CTGAGCTCGCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
81	PFA2 重链核苷酸序列	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGACCCCTCTCGCTACCTGTGCC ATCTCCGGGAAAGCGTCTCTAGCGCCGCTGCTGCTTGGAACTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGC CTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAGTGAATATGCAGTATCTGTGAAAAGT CGAATAACCATCAACGGAGACACATCCAAGAACCAGGTCTCCCTGCACCTGAACGCTGTGACTCCCGAG GACACGGCTATATATTACTGTGTAAGGGCAGTATTTTGTATGTGGGGCCAAAGGACAAGTGCCTCACC GTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAAGACACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGC AGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGACAGAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
82	PFA2 轻链 VD	EIVLTQSPPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHSDGNKYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGNSNRASGVPERFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMGLTHWPPMYIFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
83	PFA2 重链 VD	QVQLQSGSPGLVKPSQTLSTLCAISGESVSSAAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKYSEYAVSVKS RITINGDTSKNQVSLHLNAVTPEDTAIYYCVRGSI FIDVWGQGTMTVTSASTKGPVFPPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSC
84	PFA2 LC-CDR1	RSSQSLHSDGNKYLD
85	PFA2 LC-CDR3	MLGTHWPPMYI
86	PFA2 HC-CDR1	SAAAAWN
87	PFA2 HC-CDR2	RTYYRSKYSEYAVSVKS
88	PFA2 HC-CDR3	GSIFDV
89	PFA4 轻链核苷酸序列	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGTATGGAACACCTACTTGAATTTGGTTTTCAGCAGAGCCAGGC CAATCTCCAAGCGCCTAATTTATAAGGTTCTAACCAGGACTCTGGGGTCCAGACAGATTAGCGGC AGTGGGTGAGGCACTGATTTACACTGAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGTTTATTAC TGCAATGCAAGGTACACACTGGCCTCTCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGAAGTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCACTCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTG TGCTGTGTAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCCAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCGTCCAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
90	PFA4 重链核苷酸序列	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACAC ATCTCCAGAGACAATTCAGAAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGGAGTTCAGGCTACTACGGTATGGACGCTCTGGGGCAAGGGACACCGGTACAC GTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAAGACACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGC AGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGACAGAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
91	PFA4 轻链 VD	DVMTQSPPLSLPVTLGQSPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQGTHTWPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
92	PFA4 重链 VD	EVQLVQSGGGVQPGRLRLSAAAGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWFAVVISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSGYGYMDVWGQGTITVTSASTKGPVFPPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSC
93	PFA4 LC-CDR1 PFD1 LC-CDR1 PFD4 LC-CDR1	RSSQSLVYSDGNTYLN
94	PFA4 LC-CDR2 PFD1 LC-CDR2	KVSNRDS

[0824]

95	PFA4 LC-CDR3 PFC2 LC-CDR3 PFE1 LC-CDR3 PFG5 LC-CDR3	MQGTHWPLT
96	PFA4 HC-CDR1 PFA5 HC-CDR1PFC2 HC-CDR1 PFD4 HC-CDR1 PFE1 HC-CDR1 PFE2 HC-CDR1 PFE5 HC-CDR1 PFG5 HC-CDR1	SYAMH
97	PFA4 HC-CDR3 PFD4 HC-CDR3 PFE1 HC-CDR3 PFE5 HC-CDR3	SRGYYGMDV
98	PFA5 轻链核苷酸序列	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAGCCAGGG CAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGCTCCCTGACAGGTTCACTGGC AGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGTTTATTAC TGCAATGCAAGCTCTACAACTCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGAAGCTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG TGCTTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAATCCAGAGAGGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAACTCTACGCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
99	PFA5 重链核苷酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTCTCTGCAAG GCTTCTGGATACACCTTCACTAGCTATGCTATGCAATTTGGTGCGCCAGGCCCGGACAAAGGCTTGAG TGGATGGGATGGATCAACGCTGGCAATGGTAACACAAAATATTCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACC ATTACAGGGACACATCCCGCAGCAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAAGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGGAGGATACCTCGTAGGCTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTCTCA AGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACA GCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGCTGCGTGAAGTCAAGCGCC CTGACCAGCGCGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTA GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT
100	PFA5 轻链 VD	DVVMTQSPSLPVTPEGPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQQLLIYLGSNRASGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEADVGVIYCMQALQTPWTFPGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV CLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKKHLYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
101	PFA5 重链 VD	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFSTSYAMHWVRQAPGQRLWGMWINAGNGNTKYSQKFKQGRVT ITRDTASATAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGYLVGYWQGTLTVTSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHPKPSN TKVDKKVEPKSC
102	PFA5 LC-CDR1 PFB3 LC-CDR1 PFB5 LC-CDR1 PFC2 LC-CDR1 PFF3 LC-CDR1 PFG5 LC-CDR1	RSSQSLLSHNGYNYLD
103	PFA5 LC-CDR3	MQALQTPWT
104	PFA5 HC-CDR2	WINAGNGNTKYSQKFKQG
105	PFA5 HC-CDR3	GGYLVGY
106	PFB1 轻链核苷酸序列	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTCCCCGTCCTCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGT AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGGAACACCTATTTGGATTGGTACCTGCAGAGCCAGGG CAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTCCGGTTCTAATCGGGCCTCTGGAGTCCACAGCAGGTTACGCGGC AGTGGGTCAGGCACTGATTTACACTGAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGTTTATTAC TGCAATGCAAGGTACACACTGGCCTCCGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGAAGTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG TGCTTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAATCCAGAGAGGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
107	PFB1 重链核苷酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGAGTCCGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCTGGATTCACTTTAGCAGCTTGGCATGAAGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTCTCAACTATTGGTGGTAGTGGTGATAGCACATTCTACGCAGACCCCGTGAAGGGCCGGTTACC GTCTCCAGAGACAATCCAAGAACAGTTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGCAAGCCTATGGTTCCGGGGGTCAATTATTTCTTTGCCCTACTGGGGCCAGGGAACC CTGGTCACCGTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGC ACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTG TGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGT
108	PFB1 轻链 VD	DVVMTQSPSLPVTPEGPASISCRSSQSLLSHNGYNYLDWYLQKPGQSPQQLLIYLGSNRASGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEADVGVIYCMQTHWPPTFPGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV CLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKKHLYACEVTHQGLS

[0825]

		SPVTKSFNRGEC
109	PFB1 重链 VD	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFAMNWRQAPGKGLEWVSTIGSGSDSTFYADPVKGRFT VSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAQAYGSGGHYFFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSC
110	PFB1 LC-CDR1	RSSQSLHNSNGNTYLD
111	PFB1 LC-CDR2	SGSNRAS
112	PFB1 LC-CDR3	MQGTHWPEPT
113	PFB1 HC-CDR1	SFAMN
114	PFB1 HC-CDR2	TIGSGSDSTFYADPVKG
115	PFB1 HC-CDR3	AYGSGGHYFFAY
116	PFB2 轻链核苷酸序列	GAAACGACACTCAGCAGTCTCCAGCCACCTGTCTCTGTCTCCGGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGC AGGGCCAGTCAAGTGTAGGAACAACCTTAGCCTGGTACCAGCATAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTC CTCATCTATTATGCATCCACAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGCTATTACTGTACAGCACTATGGT AGCTCCCGGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGTGGAAATCAAACGAACCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTGTGTGCTGTGAATAACTTC TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCCCTCCAATCAGGTAACCTCCAGGAGAGT GTCACAGACAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCACAGGGGAGAGTGT
117	PFB2 重链核苷酸序列	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAG GCTTCTGGTTACACCTTTACCACTATGGTATCAGCTGGGTGCGCAGCAGGCCCTGGAGAGGGCTTGAG TGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAACTATGACAGAAAGTCCAGGGCAGAGTCAAC ATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGATTGGGGCAGCAGCTGGTCCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCAC GTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAGAGCACCCTCTGGG GGCAGACGGCCCTGGGCTGCCGTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAAGTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTCCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCACAGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTGAAGCCCAATCTTGT
118	PFB2 轻链 VD	ETTLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRNINLAWYQHKPGQAPRLIIYYASTRATGIPDRFSGSGST DFTLTISRLEPEDFALYYCQHYGSSRTFQGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLINNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
119	PFB2 重链 VD	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTYSISWVRQAPGLEWGMWISAYNGNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRLRSDDTAVYYCARDWGSSWSYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHP SNTKVDKKVEPKSC
120	PFB2 LC-CDR1	RASQSVRNINLA
121	PFB2 LC-CDR2	YASTRAT
122	PFB2 LC-CDR3	QHYGSSRT
123	PFB2 HC-CDR1	SYGIS
124	PFB2 HC-CDR2	WISAYNGNTNYAQKLQG
125	PFB2 HC-CDR3	DWGSSWSY
126	PFB3 轻链核苷酸序列	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCTGC AGGTCTAGTCAGAGCCTCTGCATAGTAATGGATACAACTATTGGATTGGTACCTGCAGAGCCAGGG CAGTCTCCACAGACTCTGATCTATTGGGGCTTAATCGGGCTCCGGGCTCCAGAGCTTCAAGCTTCACTGGT AGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAATACACAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTAC TGCAATGGCAGGTCTACAAACTCCTCGGCTCACTTCCGGCCTGGGACCAAGTGGATATCAGACGAAC GTGGCTGCACCATCTGTCTTCTATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTT GTGTGCTGTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCCCTCCAA TCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTG AGCTCGCCCTGACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
127	PFB3 重链核苷酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAG TGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGACAGCTCCGTGAAGGGCCGATTACAC ATCTCCAGAGACAAATCCAAAGAACACAGTATATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTTTATTACTGTGCGAGGACGTATTACGATTTTGGAGTGGCAGGTTGGGGCTTTTGTATCTGGGGC CAAGGGACACGGTCACCGTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCC TCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCTGTGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCTCA GGACTCTACTCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGC AACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
128	PFB3 轻链 VD	DVVMQSPSLPVTGPPEPASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGNSNRASGVPDRFSG SGSGTDFTLKIRVEAEDVGVYCMAGLQTPRLTFPGTKVDIRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLINNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
129	PFB3 重链 VD	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFT ISRDNKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCARTYYDFWSGRVGAFDIWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVNHPKPSNTKVDKKVEPKSC
130	PFB3 LC-CDR3	MAGLQTPRLT
131	PFB3 HC-CDR1 PFC3 HC-CDR1	SYAMS

[0826]

	PFG2 HC-CDR1	
132	PFB3 HC-CDR2	AISGSGGSTYYADSVKG
133	PFB3 HC-CDR3	TYYDFWSGRVGAFDI
134	PFB4 轻链核苷酸序列	CAGGCTGTGGTGATCCAGGAGCCCTCACTGACTGTGTCCCGAGGAGGACAGTCACTCTCACCTGTGGC TCCACCCTGGAGCTGTCAACAGTGGCCATTATCCCTCCTGGTTCACGAGAGCCCTGGCCAAAGCACCC AGGGCACTGATTATAGTACAAGCAACAAACACTCCCTGGACCCCTGCCCGGTCTCTAGGCTCCCTCCTT GGGGCAAAGCTGCCCTGACACTGTGAGGTGTGACGCTGAGGACGAGGCTGAGTATTACTGCCTGCTC TACTATGGTGGTGTCTGAGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGCTCTAGGTGAGCCCAAGGCTGCC CCCTCGGTCACTCTGTTCACCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAGGCCACACTGGTGTGTCTC ATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCGTCAAGGCGGGA GTGGAGACCACACCCCTCCAAACAAAGCAACAAGTACGCGGCGAGCAGCTACCTGAGCTGACG CCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCGATGAAGGAGCACCCTGGAGAAG ACAGTGGCCCTGCAGAATGCTCT
135	PFB4 重链核苷酸序列	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA GCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGACAGCTCCGTGAAGGGCCGATTACAC ATCTCCAGAGACGATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAAAGATCGCGGTACTACGGTATGGAGCTGTGGGCCAAGGGACACCGGTACC GTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCCAAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCA GGCGCCTGACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTAGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCAAGCTACATCTGCAACCTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGACAGAGAAAGTTGAGCCCCAAATCTTGT
136	PFB4 轻链 VD	QAVVIQEPSTLVSPGGTTLTCTGCTTGAVTSGHYPSWFQKPGQAPRALIYSTSNKHSWTPARFSGSL GGKAALTLGVPEDAEYCYLLYYGGARVFGGKTTLVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAKWDSSPVKAGVETTTPSKQSNKYYAASSYLSLTPRQWKHSRYSQVTHEGSTVEK TVAPAECS
137	PFB4 重链 VD	EVQLVQSGGTVQPGRLRLSCLASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDDSKNTLYLQMNSLRSEDVAVYYCAKDRGYGMDVWGQGTFTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKEPKSC
138	PFB4 LC-CDR1	GSTTGAVTSGHYPS
139	PFB4 LC-CDR2	STSNKHS
140	PFB4 LC-CDR3	LLYYGGARV
141	PFB4 HC-CDR3	DRGYGMDV
142	PFB5 轻链核苷酸序列	GAAATGTGTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCTCACCCCTGGAGAGCGGCCCTCCATCTCTGC AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACATATTTGGACTGGTACCTGCAGAGCCAGGG CAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGGTCTCATCGGGCTCCGGGCTCCCTGACAGGTTCAAGTGGC AGTGGATCAGGCACAGATTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGGTTTATTAC TGCAATGCAAGCTCTACAACCTCTCTCACTTTCCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAAGTGTG GCTGCACCATCTGTCTCTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTG TGCCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
143	PFB5 重链核苷酸序列	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGTCTCTGCAAG GCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAAGGCTTGAG TGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGGAGAGTCACG ATTACCGCGGACGAATCCACAGACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGGCCGAGGGAGCGGCTATCCCGATACGTGGTTCGGTTCGACCCCTGGGGC CAGGGCACCCCTGGTCAACGCTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCC TCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGCTCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC AACGTGAATCACAAGCCACAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
144	PFB5 轻链 VD	EIVLTQSPPLSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSHRASGVDPDRFS SGSGTDFTLKISRVEAEDGVVYCMQALQPLTFGGGKTVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV CLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
145	PFB5 重链 VD	EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKSCASGFTFSSYAISWVRQAPGQLEWMMGIIPIFGTANYAQKFGQRT ITADESTSTAYMELSSLRSEDAVYYCARGRGSGYPTWFWFDPWGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS SKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKEPKSC
146	PFB5 LC-CDR2	LGSHRAS
147	PFB5 LC-CDR3	MQALQTPLT
148	PFB5 HC-CDR1 PFB4 HC-CDR1	SYAIS
149	PFB5 HC-CDR2 PFB4 HC-CDR2	GIIPFGTANYAQKFGG
150	PFB5 HC-CDR3	GRGSGYPTWFWFDP
151	PFB2 轻链核苷酸序列	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCTCACCCCTGGAGAGCGGCCCTCCATCTCTGC AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACATATTTGGATTGGTACTGACAGAGCCAGGG CAGTCTCCACAGCTCCTGATCTACTTTGGGTCTAATCGGGCCCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAAGTGGC AGTGGATCAGGCACAGATTTTCACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTAC TGCATGCAAGGTACACACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAAGTGTG

[0827]

		GCTGCACCAATTTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTG TGCCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAATCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGACCTACAGCCTCAGCAGACCCGTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGCTGAGC TCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
152	PFC2 重链核苷酸序列	GAAAGTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA GCCTCTGGATTACCTTCACTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACAC ATCTCCAGAGACAATTCAGAAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGATCGTATGGTTTCGGGGAGTTATAGGTCCCATGCTTTTGATATCTGGGGCCAA GGGACAATGGTCACCGTCTCAAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC AAGAGACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGACCCGCTGACG GTGTCGTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTAGCCCCAAATCTTGT
153	PFC2 轻链 VD	DVVMTQSPISLPVTPGEPASISCRSSQSLHNSGYNLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRPAGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCMQGTWHPLTFGGGTKVEIKRTVAAPFVFI FPPSDQLKSGTASV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
154	PFC2 重链 VD	EVQLVQSGGTVQPGRLRLSCLASGFTFSSYAMHWVRQAPGKLEWVAIVSYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRLED TAVYYCARSYGSGSYRSHAFDIWQGGMVTVSSASTKGPSVPLAPSS KSTSGGTAAAGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSC
155	PFC2 LC-CDR2 PFG5 LC-CDR2	LGSNRP
156	PFC2 HC-CDR3 PFG5 HC-CDR3	SYGSGSYRSHAFDI
157	PFC3 轻链核苷酸序列	GAAACGACACTCAGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGC AGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGTACTTAGCCTGGTACCAGCAAACTGGCCAGGCTCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGGTATTTACTCTCAGCAGTAT GGTAGCTCACTCGGAGCTTGGCCAAAGGACCAAGGTGGAATCAACAGTACTTGGTGTGACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGCTGCTGAAT AACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCAG GAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTTACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGCGCTGAGCTCGCCGCTCACA AAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
158	PFC3 重链核苷酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA GCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAG TGGGTCTCTGGTATTAAATTGGAATGGTGGTAGCAGAGTTATGCAAGCTCTGTGAGGGCCGATTACAC ATCTCCAGAGACAATTCAGAAACACGCTGTATCTGCAAAATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAAGGGCTAGTACCCGCTGCGAGTATGGACGCTTGGGGCCAGGGACACCGGT ACCGTCTCAAGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTTCCCTCAAGAGACCTCT GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCCGCTGACGGTGTGCTGGAAC TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGGCTCAGG AGCAGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG CCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTAGCCCCAAATCTTGT
159	PFC3 轻链 VD	ETTLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQKPKQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPRTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC
160	PFC3 重链 VD	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRLED TAVYYCAKGLVPAASMDVWQGTITVTVSSASTKGPSVPLAPSSKST GGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSC
161	PFC3 LC-CDR1 PFF2 LC-CDR1	RASQSVSSSYLA
162	PFC3 LC-CDR2 PFF2 LC-CDR2	GASSRAT
163	PFC3 LC-CDR3	QQYGSSPRT
164	PFC3 HC-CDR2	GINWNGGSTGYADSVKG
165	PFC3 HC-CDR3	GLVPAASMDV
166	PFC4 轻链核苷酸序列	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCAACCCCTGGACAGCGGCCCTCCATCTCTGC AGGTCTAGTCAGAGCCTCCAACATAGCAACGGATACCACTTGGACTGGTACGTGCGAGAAGCCAGGG CAGTCTCCACAACCTCTGATCTATTTGGGTCTTTTCGGGCTCCGGGCTCCCGCCAGGTTCACTGGC AGCGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAGAATCAACAAAGTGGAGCCTGAGGACCTTGGGGTTACTAC TGCATGCACGCTCTAAGTACTCTCCGTGGACGTTTCGGCCAGGGGACAGGGTGAAGTCAAAACGAAC GTGGGTGACCATCTGTCTTCTATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCTCTGTT GTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAA TCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC CTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACCCATCAGGGCCGTG AGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
167	PFC4 重链核苷酸序列	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTCTCTGTCAAG GCTTCTGGATACACCTTCACTACCTATCTATGCAATTGGGTGCGCCAGGCCCCCGGACAGAGCTTGAG TGGATGGCATGGATCACCCTGGCAATGGTAATACATTATTACAGAACTTCCAGGGCAGAGTACC ATTACCAGGGACACATCCAGGACACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGGC GTGTATTACTGTGCGAGGTCTAGGTTGGGAGCCCTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACGCTC

[0828]

		TCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGACCCGGTGACGGTGTCTGGAACTCAGGC GCCCCGACGCGCGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTAGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
168	PFC4 轻链 VD	DVVMTQSPSLPVTLPQGPASISCRSSQSLQHSNGYQYLDWYVQKPGQSPQLLIYLSFRASGVPARFSG SGSGTDFTLRINKVEPEDVGVYCMHALSTPPWTFGGQTRVELKRTVAAPSVFI PPSDEQLKSGTASV VCLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
169	PFC4 重链 VD	EVQLVQSGAEVRKPGASVKVSKASGYFTFTYTMHWVRQAPGQSLFWMWITPGNGNTHYSQNFQGRVT ITRDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARSRVGLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWSNKGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSC
170	PFC4 LC-CDR1	RSSQSLQHSNGYQYLD
171	PFC4 LC-CDR2	LGSFRAS
172	PFC4 LC-CDR3	MHALSTPPWT
173	PFC4 HC-CDR1	TYTMH
174	PFC4 HC-CDR2	WITPGNGNTHYSQNFQG
175	PFC4 HC-CDR3	SRVGLDY
176	PFD1 轻链核苷酸序列	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTCACCTTGGACAGCGGCCCTCCATCTCTCTGC AGGTCTAGTCAAAGCCCTCGTATACAGTGAATGGAACACCTACTTGAATTTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGC CAATCTCCAAGCGCCCTGTTTATAAGGTTTCTAACCAGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTACAGCGC AGTGGGTGAGGCACTGATTTACACTGAAATACAGAGGCTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTAC TGCAATGCAAGGTACACACTGGCCGGGCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGAGAGTCAAACGAACTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCTATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG TGCTGTGTAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAATCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACGGCAAGGACAGACCTACAGCTGAGCGTGAACACCTCG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGCTGAGC TCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
177	PFD1 重链核苷酸序列	GAGGTGACGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA GCCTCTGGATTACCTTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCCGCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACAC ATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGGT GTATATTACTGTGCGAGATCACGTGGATATAGTGGCTACGACAACCTGGGGCCAGGGCACCTCGTCAAC GTCTCAAGCGCCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAGAGCACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGTTGGAACCTCA GGCGCCCTGACCAAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACCAAGGTGACCAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
178	PFD1 轻链 VD	DVVMTQSPSLPVTLPQGPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPRLFYKVSNRDSDGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQGTWHPGTFGQGTGLEIKRTVAAPSVFI PPSDEQLKSGTASV CLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDGKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
179	PFD1 重链 VD	EVQLVQSGGGVVPGRSLRLSAAAGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNKNSLYLQMNSLRADDTAVYYCARSGYSGYDNWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTWSNKGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS SNTKVDKKVEPKSC
180	PFD1 LC-CDR3 PFF3 LC-CDR3	MQGTHWPGT
181	PFD1 HC-CDR3	SRGYSGYDN
182	PFD2 轻链核苷酸序列	CAGTCTGTCTGACGACGCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCGGGACAGGGTCAACATCTCCTGCACT GGGAGAAGCGCCAATATCGGGGTTTGTGATGATACAGTGGTACCGACAACCTCCAGGAACAGCCCCCAA CTCCTCATATATGACAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGC ACCTCAGCCACCTGCGCATCAGCGGACTTCAGACTGGCGACGAGGCGGATATTACTCGGGAACATGG GATTCCTACCTCAATATTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTCCTTAGTCAGCCCAAGGCT GCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGT CTCATAAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCG GGAGTGGAGACCACCAACCTTCCAAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTG ACGCTGAGCAGTGAAGTCCCACAAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCGATGAAGGAGACCGTGGAG AAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA
183	PFD2 重链核苷酸序列	CAGGTGACGCTACAGCAGTGGGCGCAGGACTGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACTGCGCT GTCTATGGTGGGTCTTCACTGGTACTACTGGAGCTGGATCCCGCAGCCCCAGGGAAGGGCTGGAG TGGATTGGGGAATCAATCATAGTGAAGACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCCAGTACCATATA TCAGTAGACAGCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTG TATTACTGTGCGAGAGGCTTCCGTATTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGCACCTTGGTACCGTCT TCAAGCGCCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGC GCCCTGACAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTAGTGACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
184	PFD2 轻链 VD	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGRSANIGGFDVQWYRQLPQTAPQLLIYDINSNRPSGVPDRFSGSKSG TSATLAISGLQTGDEADYYCGTWDSYLNIVFGGGTKLTVLSQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVLC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTSPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSFKSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
185	PFD2 重链 VD	QVQLQWAGALLKPSSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKLEWIGEINHSSTNYNPSLSKRVTI SVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCARGLPYYFYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTWSNKGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS

		NTKVDKKVEPKSC
186	PFD2 LC-CDR1	TGRSANIGGFVDVQ
187	PFD2 LC-CDR2	DNSNRPS
188	PFD2 LC-CDR3	GTWDSYLNIVW
189	PFD2 HC-CDR3	GLPYYYFDY
190	PFD3 轻链核苷酸序列	CAGGCTCTGGTGATCCAGGAGCCATCGTTCTCAGTGTCCCTGGAGGGACAGTCCACTCACTTGTGCC TTGACCTCTGGCTCAGTCTCTACTAGTTACTACCCAGCTGGTACCAGCAGACCCAGGCCAGCCTCCA CGACCGCTCATTTACAGCACAAACCTTCGCTCTCTCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCATCCTT GGGAACAAGCTGCCCTCACCATCAGCGGGGCCAGGCGGATGATGAATCTGATTATTACTGTGAGTTG TATATGGGTAGTGGCATTTCGGTGTTCCGGCGGAGGACCAAGGTGACCGTCTTAGTTCAGCCCAAGGCT GCCCTTCGGTCACTGTTCACCCACCTCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAAACAGGCCAGCTGGTGTGT CTCATAGTGACTTCTACCCGGGAGCGGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCG GGAGTGGAGACCACCACCCCTCCAAACAAGCAACAAGTACGCGGCCAGAGCTACCTGAGCCTT ACGCTGAGCAGTGGAAAGTCCCAAAAAGCTACAGCTGCCAGGTACAGCATGAAGGGAGCAGCTGGAA AAGACAGTGGCCCCACAGAATGTTCA
191	PFD3 重链核苷酸序列	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAGCCCCGGGAGTCTCTGAAGATCTCCTGTAAG GGTTCGGATACAGCTTTACAGCTACTGGATCGGCTGGTGGCGAGATGCCCGGAAAGGCCTGGAG TGGATGGGGATCATCTATCCTGGTGAATCTGATACAGATACAGCCCGTCTTCCAAGGCCAGGTCAAC ATCTCAGCCGACAAGTCCATCAGCACCAGCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCCTCGGACACCGCC ATGATTAATCTGTGCGAGACTGGGTACGGTGTCCCTGCCTGCATTCGATCTCTGGGGCGGTGGA ACCTTGGTCAACGCTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCTCTCTCAAG AGCACCTCTGGGGCGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGAGCTCAGCGCCCTGACCGGGCGTCCACACCTTCCCGGTGTCTTCAAGTCTCAGGACT TACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAGCCCAACCAACAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
192	PFD3 轻链 VD	QAVVIQEPSPFVSPPGTTTLTALTSGSVSTSYPSWYQPTGPPPTLIYSTNLRSSGVPDRFSGSIL GNKAALITGAQADDESYYCELYMGSGISVFGGGTKVTVLQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPPSKQSNKNYAASSYLSLTPQWKSHKSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
193	PFD3 重链 VD	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGSYSTSYWIGWRQMPGKGLEWMGIIYPGDSDRYSPSPFQGV TSADKSI STAYLQWSSSLKASDTAMYYCARLGYVPLPEYFDLWGRGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSK TSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSC
194	PFD3 LC-CDR1	ALTSGSVSTSYPS
195	PFD3 LC-CDR2	STNLRS
196	PFD3 LC-CDR3	ELYMGSISV
197	PFD3 HC-CDR1	SYWIG
198	PFD3 HC-CDR2	IIYPGDSDRYSPSPFQ
199	PFD3 HC-CDR3	LGYGVPPLPEYFDL
200	PFD4 轻链核苷酸序列	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGTCACCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC AGGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGTGGAACACCTACTTGAATTTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGC CAATCTCCAAGCGCCTAATTTATAAGGTTTCTGACCGGACTCTGGGTCCCAGACAGATTACGCGCG AGTGGGTGAGGCACTGATTTACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATCTGGGGTTTATTAC TGATGCAAGGCACACACTGGCCTCAGACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAACAGCAACTGTG GCTGCACCATCTGTCTTATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAATGCCTCTGTGTGTG TGCCCTGTGAATACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGCAAGGTGGATAACAGGCCCTCAAATCG GGTAAC'TCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAGCTACAGCTCAGCAGCACCTG ACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGCTCGCAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCTTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
201	PFD4 重链核苷酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGAGGCTTGGTCCAGCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTTCA GCCTCTGGATTACCTTCTAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAA TATGTTTTCAGCTATTAGTAGTAATGGGGGTAGCACATACTACGAGACTCCGTGAAGGGCAGATTACCC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAGCAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTAATGTGCGAGAAGTAGGGGCTACTACGGTATGAGCAGTCTGGGGCCAAGGGACACGGTCACC GTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGCTTCCCGTGGACCTCCAGAGCCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGTGCTGTGTAAGGACTACTTCCCGCAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCA GGCGCCTTGACCAGCGCGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCTGATACCGCTGCCCTCAGCAGCTTGGGACCCAGCTACATCTGCAACGTGAATCAACAGGCC AGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
202	PFD4 轻链 VD	DVVMTQSPSLSPVTLGQPASISCRSSQSLVSDGNTYLNWFQRPQSPRRLLIYKVS DRDSGVPDRFSG SSGSDTFLTKISRVEADVGYYCMQGTGHPQTFGQTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLINNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
203	PFD4 重链 VD	QVQLVQSGGGLVPGGSLRLSCASGFTFSSYAMHWVRQAPGKLEYVSAISSNGGSTYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMSRLRAEDTAVVYCARSGYYGMDVWVGQGTTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVFPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSC
204	PFD4 LC-CDR2	KVSDRDS
205	PFD4 LC-CDR3	MQGTHWPQT
206	PFD4 HC-CDR2 PFF3 HC-CDR2	AISSNGGSTYYADSVKG
207	PFE1 轻链核苷酸序列	GAFTGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGTCACCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC ACGTCTAGTCAAAGCCTCGTATACAGTGTGGAACACCTACTTGAATTTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGC CAATCTCCAAGCGCCTAATTTATAAGGTTTCTAAGCGGACTCTGGGTCCAGACAGATTACGCGCG AGTGGGTGAGGCACTGATTTCACTGAAAATAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTGGGATTTTATTAC TGCAATCAAGGTACACACTGGCCTCTCACTTTCCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAACACGAACTGTG GCTGCAACCTGCTCTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCCCTGCTGTGTG

[0830]

		TGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAATCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGACCCGTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAAACTCTACGCCTGGGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
208	PFE1 重链核苷酸序列	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA GCCTCTGGATTACCTTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTACGACAGCTCCGTGAAGGGCCGATTACAC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGGAGTCGAGGCTACTACGGTATGGACGCTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC GTCTCAAGCGCCTCCCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCCAAGAGACCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTAGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
209	PFE1 轻链 VD	DVVMQSPSLSLPVTTLGQPASISCTSSQSLVYSDGNTYLNWFQRPQSPRRLIYKVKSRDSGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVAIYCYMQGTHWPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASV CLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSTLTLSKADYEHKHLVATPSSKTSGLS SPVTKSFNRGEC
210	PFE1 重链 VD	EVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARSGYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKTS GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PNTKVDKKEPKSC
211	PFE1 LC-CDR1	TSSQSLVYSDGNTYLN
212	PFE1 LC-CDR2	KVSKRDS
213	PFE2 轻链核苷酸序列	GTGAAAAAATTATATTCGCAATTCCTTTAGTTGTCTCTTCTATTCACAGTGCAGTTCAGTGTGTG ATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCAACCCCTGGAGAGCGGCCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGT CAGAGCCTCCTGCGCAGTGATGGATAACAACCTTTGTGGATTGGTACCTGCAGAAGGCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCCATTGGGTCTGTATCGGGCCCTCCGGGGTCCCTGCAGAGTTTCAGTGGCAGTGGATCA GGCACAGATTTTACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTTACTGATGATGCA GCTCTACAACTCCTCGGACGTTCCGCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCA TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGTATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCC CAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCGCTC ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
214	PFE2 重链核苷酸序列	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA GCCTCTGGATTACCTTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGAAAGCAATAAATACTACGACAGCTCCGTGAAGGGCCGATTACAC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACAGCGCT GTGTATTACTGTGCGAGGAGGCCAAGCGGAGCTGGTCTGTACCTCTACTACTACTACGCTATGGAC GTCTGGGGCCAAGGGACACGGTCAACGCTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTG GCACCCTCCTCCAAGACACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGTCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTA CAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGAC TACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
215	PFE2 轻链 VD	DVVMQSPSLSLPVTPEGPASISCRSSQSLRSDGYNFVDWYLQKAGQSPQLLIHLGSDRASGVPDRFSG SGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYCYMQALQTPRTFPGQTKVEIKRTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASV CLLNIFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSLSTLTLSKADYEHKHLVACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
216	PFE2 重链 VD	EVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAISYDES NKYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREPSGSWSYLYYYGMDVWGQGTTVTVSSAGTGPSVFL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKEPKSC
217	PFE2 LC-CDR1	RSSQSLRSDGYNFVD
218	PFE2 LC-CDR2	LGSDRAS
219	PFE2 LC-CDR3	MQALQTPRT
220	PFE2 HC-CDR2	VISYDES NKYYADSVKG
221	PFE2 HC-CDR3	EPSSGSWSYLYYYGMDV
222	PFE5 轻链核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTTGT CGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCCTAAGCTC CTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCTACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTTGCAACAGGCTAAC AGTTTCCCTCCCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAACGAAGTGTGGCTGCACCATCTGTCT TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGGCTCTGTGTGTGTCCTGTAATAAC TTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAG AGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
223	PFE5 重链核苷酸序列	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA GCCTCTGGATTACCTTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTACGACAGCTCCGTGAAGGGCCGATTACAC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGGAGTCGAGGCTACTACGGTATGGACGCTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC GTCTCAAGCGCCTCCCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCTCCCAAGAGCAGCTCTGGG GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTAGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC

[0831]

		AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
224	PFE5 轻链 VD	DIQMTQSPSSLSASVGRVITITCRASQGISSWLAWYQKPKAPKLLIYAASSLSQGVPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDFATYYCQANSPPTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
225	PFE5 重链 VD	EVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCLASGFTFSSYAMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRLEDTAIVYCARSRGYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHPK SNTKVDKKVEPKSC
226	PFE5 LC-CDR1	RASQGISSWLA
227	PFE5 LC-CDR2	AASSLQS
228	PFE5 LC-CDR3	QQANSFPPT
229	PFF2 轻链核苷酸序列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGC AGGGCCAGTACAGAGCTTACGACGAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGG CTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGATTACTGTACAGCAT GGTAGCTCCTCCGCTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAACACCACTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAAC TTCTATCCCAGAGAGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAG AGTGTACAGAGCAGCAGCAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAAG GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCTGAGCTCGCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
230	PFF2 重链核苷酸序列	CAGATGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCACTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCTGGATTCACTTTCAAAAATTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAG TGGGTGGCATTTATCTCATATGATGGAACATAATAACTATGACAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCC GTATATTACTGTGCGAAGCACTACGGTGAAGTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACT ACCAAGGTCAAGGCTTCAAGGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCAAG AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
231	PFF2 轻链 VD	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSRASQSVSSSYLAWYQKPKQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGG TDFLTISRLEPEDFAVYYCQYSSSAFPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
232	PFF2 重链 VD	QMQLVQSGGGVVPGRSLRLSCLASGFTFKNYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGNKYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRLEDTAIVYCAKHYGDIYGYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPSSK STSGTAAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHPKSNKVDKKVEPKSC
233	PFF2 LC-CDR3	QYGSSSA
234	PFF2 HC-CDR1	NYGMH
235	PFF2 HC-CDR2	FISYDGTNKYYADSVKG
236	PFF2 HC-CDR3	HYGDYIYGYMDV
237	PFF3 轻链核苷酸序列	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCTGC AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAGCCAGGG CAGTCTCCACAGCTCCTGATCTACTTGGGTCTAATCGGGCTCCGGGTCCCTGACAGGCTCAGTGGC AGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTAC TGCATGCAAGGTACACACTGGCCAGGGAGCTTCGGCCAAGGGACCAAGTGCAGAACTCAAACGAAGTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCTATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG TGCTGTGTAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCAAGGCTCAGCAGCCTCAGCAGCCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCTGAGC TCGCCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
238	PFF3 重链核苷酸序列	CAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTTC GCCTCTGGATTCACTTCACTAGCTATGCTATCCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGACTGGAA TATGTTTCACTATTAGTAGTAATGGGGTAGCACATACTACGACAGCTCCGTGAAGGCGAGATTACAC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCT GTGTATTACTGTGCGAGAGTCTATGGATATGGTCTCCACTACTACGGTATGGAGCTCTGGGGCCAAGG ACCAAGGTCAAGCTTCAAGGCGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCAAG AGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG AATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
239	PFF3 轻链 VD	DVMTQSPSLSPVTPGEPAISCRSSQSLHNSGNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLSNRSAGVPDRLSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQGTWHPGTGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
240	PFF3 重链 VD	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSSYAIHWVRQAPGKLEYVSAISSNGGSTYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRLEDTAIVYCARVYGYGLHYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPSSK STSGTAAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNV NHPKSNKVDKKVEPKSC
241	PFF3 HC-CDR1	SYAIH
242	PFF3 HC-CDR3	VYGYLHYGMDV
243	PFF4 轻链核苷酸序列	GAAACGACACTCAGCAGTCTCCAGGCACGCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGC AGGGCCAGTCGGAGTGTGGCAAGTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCACCTTA GTCATTTATGATGCATCAACAGGGCTCCGGCATTCAGACAGGTTCACTGCCAGTGGCTCTGGGACT

[0832]

		GACTTCACCTCTCACCATCAGCAGTCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTTCTGTGCAGCACTATGGT ACCTCACCCTCCGTTTCATTTTGGCCAAAGGACACGACTGGAGATTAAACGAACTGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAG GAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAA GCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACA AAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
244	PFF4 重链核苷酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCTGCAAG GCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAG TGGATGGGAGGGATCATCCTATCTTTGGTACGGCAAACACGACAGAAAGTTCAGGGCAGAGTACG ATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGGACACGGCC GTGTATTACTGTGCGAGATCCTATGATAGTAGTGGTTATTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAAACC CTGGTCAACCGTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCTCTCCCAAGAC ACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGCAACCGGTGACGGTGTCTG TGGAAGTCAAGCGGCCCTGACCAGCGGCGTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
245	PFF4 轻链 VD	ETTLTQSPGTLSPGERATLSCRASRSVQKYLAWYQKPGQAPTLVLYDASTRASGIPDRFSASGSGT DFTLTISSELEPEDFAVYFCQHYGTSPPFIHQGTTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYKEHKVYACEVTHQGLSSFPVT KSFNRGEC
246	PFF4 重链 VD	EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKASGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGFTANYAQKFKQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSYDSSGYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPVFPPLAPSSKS TSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPKSC
247	PFF4 LC-CDR1	RASRSVQKYL
248	PFF4 LC-CDR2	DASTRAS
249	PFF4 LC-CDR3	QHYGTSPPFI
250	PFF4 HC-CDR3	SYDSSGYFFDY
251	PFF5 轻链核苷酸序列	CAGGCTGTGGTGTATCCAGGAGCCATCGTTCTCAGTGTCCCTGGAGGGACAGTCACACTCACTTGTGGC TTGAGCTCTGGCTCAGTCTCTACTACTTACTACCCAGCTGGTACCAGCAGACCCAGGCCAGGGCTCCA CGCAGCTCATCTACAGCACAAACACTCGCTCTTCTGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCATCCTT GGGAACAAAGCTGCCCTCACCATCAGGGGGGCCAGGCAGATGATGAATCTGATTATTACTGTGTCTG TATATGGGTAAATGGCATTTCGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTAGGTGAGCCCAAGGCT GCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCTCTGAGGAGCTTCAAGCAACAAGGCCACACTGGTGTGT CTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCGGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCGCTCAAGGCG GGAGTGGAGACCACACCCCTCCAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCTGTG ACGCCCTGAGCAGTGGAAAGTCCCAAAAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAG AAGACAGTGGCCCCCTGCAGAATGCTCT
252	PFF5 重链核苷酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCAGT GTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCAGCCCCAGGGAAAGGGG CTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACTACTACAACCCGTFPCCSTCAAGAGTCGAGTC ACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAGGCTGAGCTCTGTGAGCGCCGACAGACAG GCCGTGTATTACTGTGCGAGATACCGCCCTGATAGTAGTGGTTACTGGTGGCTTTTGTATATCTGGGG CAAGGACAAATGGTACCCGTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCTCC TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGCAACCGGTG ACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC AACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
253	PFF5 轻链 VD	QAVVIQEPSFSVSPGGTVTLTCLSSGSVSTTYYPSPWYQQTPGQAPRLIYSTNTRSSGVPDRFSGIL GNKAALITGAQADESDYYCLVMGNGISVFGYGGTKLTVLQGLVAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPVFPPLAP SKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVNHNKPSNTKVDKKEPKSC
254	PFF5 重链 VD	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIQPPGKLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRT TISVDTSKNQFSLRLSSVSAADTAVYYCARYAPDSSGYLVAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPVFPPLAP SKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYIC NVNHNKPSNTKVDKKEPKSC
255	PFF5 LC-CDR1	GLSSGSVSTTYPS
256	PFF5 LC-CDR3	VLYMGNGISV
257	PFG1 轻链核苷酸序列	CAGGCTGTGCTGACTCAGCGTCTTCCCTCTCTGCATCTCTGGAGCATCAGCCAGTCTCACCTGCACC TTGCGCAGTGGCATCAATGTGGTACCTACAGGATATACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGGAGTCTCTCC CAGTATCTCTGAGGTACAAATCAGACTCAGATAAGCAGCAGGGCTCTGGAGTCCCCAGCCGCTTCTCT GGATCCAAGATGCTTCGGCCAATGCAGGATTTTACTCATCTCTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAGGCT GACTATTACTGTATGATTTGGCACAGCAGCGCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCTTA GGTCAGCCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCACCCCTCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAG GCCACACTGGTGTGTCTATAAGTACTTACCCGGGAGCGGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGC AGCCCCGTCAAGCGGGAGTGGAGACCACCAACCCCTCCAACAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGC AGCTACCTGAGCCTGAGCCTGAGCAGTGGAAAGTCCCAAAAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAA GGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCCTGCAGAATGCTCT
258	PFG1 重链核苷酸序列	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA GCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGACAGCTCCGTGAAGGGCCGATTACAC ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCT GTATATTACTGTGCCAATGACTACTGAGGACTACTGGGGCCAGGGCACTTGGTCAACCGTCTCAAGC GCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCG GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAAGTCAAGCGCCCTG ACCAGCGCGTCCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGGCTAGTG

[0833]

		ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
259	PFG1 轻链 VD	QAVLTQPSLSASPGASASLTCTLRSGINVGTYRIYIWYQQKPGSPQYLLRYKSDSDKQQGSGVPSRFS GSKDASANAGILLISGLQSEDEADYYCMIWHSSAWVFGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKNYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHE GSTVEKTVAPAECS
260	PFG1 重链 VD	EVQLVQSGGGVQPGRLRLSCLASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWFAVIWYDGSNKKYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRLEDYAVYYCATMTTETYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHPKPSNT KVDKKVEPKSC
261	PFG1 LC-CDR1	TLRSGINVGTYRIY
262	PFG1 LC-CDR2	YKSDSDKQQGS
263	PFG1 LC-CDR3	MIWHSSAWV
264	PFG1 HC-CDR2	VIWYDGSNKKYADSVKG
265	PFG1 HC-CDR3	MTTETY
266	PFG2 轻链核苷酸序列	GAAATTTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCTGTC AGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGTCCTCCAGGCTC CTCATCTATGATGCGTCCAAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACAGCGTAGC AACTGGCCGCTCACTTTCCGGCGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAACCTGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAAC TTCATCTCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAAATCGGGTAACCTCCAGGAG AGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAACCCATCAGGGCTGAGGCTGCGCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
267	PFG2 重链核苷酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGCA GCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAG TGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTACATATACTACGCAGACTCGGTGAAGGGCCGATTACAC ATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAATTCAGTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACGGCT GTCTATTACTGTGCGAGAGATGGCAGTGCCTGGTCAAGACCTACTGGGGCCAGGGGAACCTGGTCACC GTCTCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCTCCCTCCAGAGCACCCTCTGGG GGCAGACGGCCCTGGGCTGCCGTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAAGTCA GGCGCCCTGACCAAGCGGCTCCACACCTTCCCGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGC AGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCC AGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
268	PFG2 轻链 VD	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIIPARFSGSGSGT DFTLTITISLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVLNN FYPREAKVQGWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYISSTLTLSKADYVEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
269	PFG2 重链 VD	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCLASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFT ISRDNKNSLYLQMNSLRLEDYAVYYCARDGSAWSRPYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHP SNTKVDKKVEPKSC
270	PFG2 LC-CDR1	RASQSVSSYLA
271	PFG2 LC-CDR2	DASNRAT
272	PFG2 LC-CDR3	QQRSNWPLT
273	PFG2 HC-CDR2	SISSSSSYIYYADSVKG
274	PFG2 HC-CDR3	DGSAWSRPY
275	PFG3 轻链核苷酸序列	CAGGCTGTGGTGCTCCAGGAGCCATCGTTCTCAGTGTCCCTGGAGGGACAGTCACACTCACTTGTGGC TTGACCTCTGGCGCAGTCTCCAGTTCTTACTACCCAGCTGGTACCAGCAGACCCAGGCCAGGCTCCT CGCACTCTCATTTATAACACAGACATTCGCTTTTCTGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCATCCTT GGGAACAAGCTGCCCTCACCATCACGGGGGCCAGGCAGATGATGAATCTCATATTACTGTGTTACTA TATATGGGTAGTGGCATTTCGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAACTGACCGTCTAGGTACGCCAAGGCT GCCCCCTCGGTCACTCTGTTCACACCTCTCTGAGGAGCTTCAAGCAACAAGGCCACACTGGTGTGT CTCATAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCGTCAAGCGG GGAGTGGAGACCAACACCTCCAAACAAGCAACAAGTACCGGCCAGCAGCTACCTGAGCTG ACGCCCTGAGCAGTGAAGTCCCAAAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGGAGACCGTGGAG AAAACAGTGGCCCTGCAGATGCTCT
276	PFG3 重链核苷酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGAGTCTGGGGTGAAGTGAAGAAGCCTGGGACCTCAGTGACAGTCTCTGCAGG GCTTCTGGATTACCTTCAGCGACTACTATATACACTGGGTGCGCAGCGCCCTGGACAAGGGCTTGAG TGGATGGGATGGGTGAGCGCTTACAATGGTGACACAACTATGCGCAGAAGTTCAGGGGAGAGTCACC GTGACCACAGACATCCACGAGCAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCC GTGTATTTCTGTGCGAGAGAGATTGCCTCTATAGTGGGAGCTACTACGACTACTGGGGCCAGGGCACC CTGGTCACCGTCTCAAGCGCCTCCCAAGGGCCATCGGTCTTCCCTGGCACCCCTCTCTCAAGAGC ACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTCTG TGGAACCTCAGGCGCCTGACAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT
277	PFG3 轻链 VD	QAVVLQEPSFSVSPGGTVTLTCLTSGAVSSSYPSWYQQTPGQAPRTLIYNTDIRFSGVDPDRFSGSIL GNKAALTITGAQADDESDDYCVLYMGSGISVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKNYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSGTVE KTVAPAECS
278	PFG3 重链 VD	EVQLVQSGAEVKKPGTSTVSCRASGFTFSDYYIHWRQAPGQGLEWMGWVSAINGDNTYAQFKQGRVT VTTDTSTSTAYMELRLSRDDTAVYFCAREIASYSGSYDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSC
279	PFG3 LC-CDR1	GLTSGAVSSSYPS

[0834]

280	PFG3 LC-CDR2	NTDIRFS
281	PFG3 HC-CDR1	DYYIH
282	PFG3 HC-CDR2	WVSAYNGDTNYAQKFQG
283	PFG4 轻链核苷酸序列	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCTCGGTGTCCAAGGCCTTGAGACAGACCGCCACCTTCACCTGCACG GGGAACAACAACAAATGTTGGCTTCGACAGGAGCAGCTTGGTTCTCTGACAGACAGGGCCACCTCCCAAG CTCCTGGCCCTACAGGAATAACGACCGGCCCTCAGGGATCTCAGAGAGATTTTCTGCTTCCAGGTACAGGC AATACTGCCTCCCTGACCATTAAGTGGACTCCAGCCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCTCAGCATGG GACAGCAGTCTCAAAGTTCAAGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGCTCCTAGGTACAGCCCAAGGCT GCCCCCTCGGTCACTCTGTTCACACCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGT CTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAAGGCG GGAGTGGAGACCAACACCTCCAAACAAGCAACAACAAGTAGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTG ACGCCCTGAGCAGTGGAGTCCCACAAAAGCTACAGCTGCCAGGTACGCATGAAGGAGCACCGTGGAG AAGACAGTGGCCCTACAGAATGTTCA
284	PFG4 重链核苷酸序列	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCTGCAAG GCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAG TGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCAGGGGCAGAGTCACG ATTACCGCGGACAAAATCCACGAGCAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGGACACCGGCC GTGTATTACTGTGCGAGAGGTGCCACTGGAACAGTGAAGTACTGAGGCGCAGGGAACCTTGGTACCGTC TCAAGCGCCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACGGTGACGGTGTCTGGAAGTACAGG GCCCTGACCGAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTAGTGACCGTGGCCTCCAGCAGCTTGGGCAACAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCGAGC AACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAACTCTGT
285	PFG4 轻链 VD	QSVLTQPPSVSKALRQTATLTCTGNNNNVGFAGAAWFLQHGHPPKLLAYRNNDRPSGISERFSASRSR NTASLTITGLQPEDEADYYCSAWDSSLKVQVFGGKTCLTVLQGPAAAPSVTLFPSSSEELQANKATLVC LISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTSPKQSNKYYAASSYLSLTPQWKS HKSYSCQVTHEGSTVE KTVAPTECS
286	PFG4 重链 VD	QVQLQQSGAEVKKPGSSSVKSCASGGTFSSYAISSWRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVT ITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGADWNSSDYWGQGLTVTVSSASTGSPVFLAPSGKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVKDKKVEPKSC
287	PFG4 LC-CDR1	TGNNNNVGFAGAA
288	PFG4 LC-CDR2	RNNDRPS
289	PFG4 LC-CDR3	SAWDSSLKVQV
290	PFG4 HC-CDR3	GADWNSSDY
291	PFG5 轻链核苷酸序列	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCTGCCCCTCACCCCTGGAGAGCGGCCCTCCATCTCCTGC AGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACATTTTGATTGGTACCTGCAGAGCCAGGG CAGTCTCCACAGCTCCTGATCTACTTGGGTCTCAATCGGGCCCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAAGTGGC AGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGTTTATTAC TGCATGCAAGGTACACACTGGCCTCTCACTTTCCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGAAGTGTG GCTGCACCATCTGTCTTCACTCTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTG TGCCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTCG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
292	PFG5 重链核苷酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACAC ATCTCCAGAGACAATCCAGAAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACCGCT GTGTATTACTGTGCGAGATCGTATGGTTTCGGGGAGTTATAGGTCCCATGCTTTTGATATCTGGGGCCAA GGGACAATGGTCAACGCTCTCAAGCGCTCCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCTCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTGCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACAGCGGCTCCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGA CTCTACTCCCTCAGCAGCGTAGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCCACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAATCACAAGCCGAGCAACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAACTCTGT
293	PFG5 轻链 VD	DVVMTQSPISLSPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGNSRAPGVDPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGTHTWPLTFGGGKTVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
294	PFG5 重链 VD	EVQLVQSGGQVQPGPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAIVSYDGSNKYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRSEDYAVYYCARSYGSGSYRSHAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAAALGLVLDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSC

[0835] 本发明包括所描述的方面和优选特征的组合,除非明显不允许或明确避免这种组合。

[0836] 本文使用的章节标题仅用于组织目的,而不应解释为限制所描述的主题。

[0837] 现在将参考附图通过实施例的方式示出本发明的方面和实施例。对于本领域技术人员而言,其他方面和实施例将是显而易见的。本文中提及的所有文件均通过引用并入本文。

[0838] 在整个说明书中,包括所附的权利要求书,除非上下文另有要求,否则词语“包括”以及诸如“包含”和“含有”之类的变体将被理解为意味着包含一个指定的整数或步长或一组整数或步长,但不排除任何其他整数或步长或一组整数或步长。

[0839] 必须注意,在说明书和所附权利要求书中使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数对象,除非上下文另外明确指出。范围可以在本文中表示为从“大约”一个特定值和/或到“大约”另一个特定值。当表达这样的范围时,另一实施例包括从一个特定值和/或至另一特定值。类似地,当通过使用先行词“约”将值表示为近似值时,可以理解为特定值形成另一实施例。

附图说明

[0840] 说明本发明原理的实施例和实验现在将参照附图进行讨论,其中:

[0841] 图1.抗HER2抗体克隆(A) P1A3、(B) P1C5、(C) P1E4和(D) P1F1的轻链可变域氨基酸序列。CDR用下划线标出。

[0842] 图2.抗HER2抗体克隆(A) P1A3、(B) P1C5、(C) P1E4和(D) P1F1的重链可变域氨基酸序列。CDR用下划线标出。

[0843] 图3.选自抗体噬菌体展示文库的细菌生产的粗制Fabs与固定HER2蛋白的结合。

[0844] 图4.在SPR分析中,P1A3、P1C5、P1E4和P1F1与固定在微芯片上的HER-2、EGFR和HER-3的结合。曲妥珠单抗用作HER-2阳性结合剂对照。

[0845] 图5.P1A3、P1C5、P1E4和P1F1与HER-2过表达细胞(A)、低表达细胞(B)或不表达细胞(C)的结合。曲妥珠单抗用作阳性结合剂对照,单独的二抗用作阴性对照。

[0846] 图6.P1A3、P1C5、P1E4和P1F1与过表达HER-2的细胞SK-BR-3或较低表达的BT-20和MCF-7细胞的剂量效应结合。显示的是在各种浓度的抗体存在下孵育细胞后的平均荧光强度(MFI),结合通过使用氟标记的二抗显示,曲妥珠单抗用作阳性结合对照。

[0847] 图7.曲妥珠单抗、P1A3、P1C5、P1E4和P1F1与已与固定抗体结合的HER-2的结合。P1A3、P1C5、P1E4和P1F1与结合在曲妥珠单抗上的HER-2结合(第一个图)。曲妥珠单抗结合与任何SIgN抗体结合的HER-2(所有其他图)。

[0848] 图8.在裂解缓冲液(裂解阳性对照)、曲妥珠单抗、同种型对照或P1A3、P1C5、P1E4或P1F1存在下孵育后,在BT-474细胞上用碘化丙啶染色。被碘化丙啶染色是细胞裂解的证据。

[0849] 图9.P1E4诱导的细胞凋亡。在P1E4或曲妥珠单抗存在下孵育后,用碘化丙啶和膜联蛋白(Annexin-V)对BT-474细胞(A)和SK-BR-3细胞(B)染色。

[0850] 图10.通过胱冬酶3/7触发细胞凋亡,P1E4切割PARP。(A)在曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或P1E4存在下孵育BT-474细胞后对碘化丙啶的摄取。(B)在曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或P1E4存在下孵育BT-474细胞后,胱冬酶3/7的激活。(C)在与曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或P1E4孵育后BT-474细胞中切割的PARP水平。

[0851] 图11.在P1E4或曲妥珠单抗存在下孵育BT-474细胞后细胞裂解的动力学。图示为碘化丙啶阳性细胞的平均比例 $\pm$ SD。

[0852] 图12.用1 μ g/mL、5 μ g/mL或25 μ g/mL抗体孵育后,P1E4、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗对B-474肿瘤细胞生长的细胞抑制作用。将MDA-MB-468细胞的生长用作阴性对照。图示为与在没有任何处理的情况下的BT-474细胞的生长相比,平均细胞生长 $\pm$ SD。

[0853] 图13.与1 μ g/mL、5 μ g/mL或25 μ g/mL的抗体孵育后,与单一抗体相比,P1E4、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗组合对BT-474肿瘤细胞生长的细胞抑制作用(A)。将MDA-MB-468(HER-2

阴性细胞) 细胞生长用作阴性对照 (B)。图示为与在没有任何处理的情况下的BT-474细胞的生长相比, 平均细胞生长 $\pm$ SD。

[0854] 图14. 与曲妥珠单抗相比, BT-474细胞中由P1A3、P1C5、P1E4和P1F1诱导的ADCC。在各种浓度的抗体存在下, 以效应子与靶标10:1的比率孵育细胞。图示为平均细胞死亡 $\pm$ SD。

[0855] 图15. 注射了BT-474细胞并用各种剂量的抗体治疗的裸鼠中, 通过P1E4和曲妥珠单抗治疗的肿瘤控制和消退。图示为每组5只小鼠的平均肿瘤体积 $\pm$ SEM。黑线代表抗体治疗开始时的肿瘤大小。

[0856] 图16. 使用抗HER2抗体组合的长期有效肿瘤控制。用10mg/kg抗体的P1E4、曲妥珠单抗或帕妥珠单抗组合治疗注射了HER-2+BT-474细胞的裸鼠。图示为每组5只小鼠的平均肿瘤体积 $\pm$ SEM。黑色虚线表示抗体治疗开始时的肿瘤大小。

[0857] 图17. 抗HER2 CAR的构建示意图, 显示了信号肽(sp)、抗HER2 scFv、IgH铰链、CD28跨膜结构域以及4-1BB和CD3 ζ 结构域的信号尾巴。

[0858] 图18A和18B. 图示为包含克隆A4、B4、B5、D4、E1、F5和G3的抗HER2 CAR T细胞的特征。(18A) CAR T细胞对BT474人乳腺癌细胞的细胞溶解百分比。(18B) CAR T细胞的细胞因子(IFN γ 和IL-2) 产量。

[0859] 图19. 抗HER2 CAR mRNA的示意图。

[0860] 图20A和20B. 图示为包含克隆C3的抗HER2 CAR T细胞的特征。(20A) CAR T细胞对BT474人乳腺癌细胞的细胞溶解百分比。(20B) CAR T细胞的细胞因子(IFN γ 和IL-2) 产量。

实施例

[0861] 实施例1: 发现

[0862] 在三轮生物淘选中, 通过噬菌体展示从人Fabs文库中分离出的抗人HER-2结合抗体。通过ELISA测定了来自人Fabs库的分离的Fabs与固定的HER-2蛋白的结合(图3)。通过表面等离子体共振 (SPR) 测量每个克隆从HER-2的解离速率(K_d)。结果显示于表1。

[0863] 表1. 通过SPR在固定化的HER2蛋白上测得的解离速率(k_d)

克隆	k_d (1/s)
A1	4.15×10^{-3}
A2	2.18×10^{-3}
A3	4.16×10^{-3}
A4	1.96×10^{-2}
A5	3.26×10^{-3}
B1	5.65×10^{-3}
B2	1.77×10^{-4}
B3	1.02×10^{-2}
B4	3.22×10^{-2}
B5	1.70×10^{-2}
C3	5.28×10^{-2}
C5	4.48×10^{-3}
D1	7.14×10^{-2}
D2	4.86×10^{-3}
D3	2.72×10^{-2}
D4	3.42×10^{-2}
E1	1.30×10^{-2}
E2	1.87×10^{-2}
E4	1.81×10^{-3}
E5	1.52×10^{-3}
F1	5.02×10^{-3}
F2	4.70×10^{-3}
F3	3.24×10^{-3}
F5	1.41×10^{-2}
G1	3.24×10^{-4}
G2	4.99×10^{-4}
G3	1.58×10^{-2}
G4	6.30×10^{-4}

[0866] 最初选择了四个克隆用于进一步表征:P1A3、P1C5、P1E4和P1F1。还选择了克隆A4、B4、B5、C3、D4、E1、F5和G3进行表征和研究在CAR中的效用。

[0867] 实施例2:与HER-2的特异性结合

[0868] 与HER-2的结合

[0869] 利用结合在微芯片上的可溶性HER-2,通过SPR检测四个抗体克隆(P1A3、P1C5、P1E4和P1F1)与HER-2之间的相互作用。为了评估结合的特异性,还利用与HER-2密切相关的分子,即EGFR和HER-3作为结合抗原。人源化抗HER-2抗体曲妥珠单抗用作阳性对照。

[0870] 这四种抗体显示出与人HER-2的特异性结合,与HER-3或EGFR没有任何相互作用(图4)。

[0871] 与表达HER-2的细胞结合

[0872] 为了进一步表征抗体与HER-2的结合,将抗体与组成型过表达HER-2的的细胞孵育,如BT-474和SK-BR-3;表达但不过度表达HER-2的细胞,如BT-20和MCF-7;或不表达抗原

的三阴性癌细胞系如MDA-MB-468。BT-474和SK-BR-3细胞系的HER-2表达(即过表达)均归为3+。BT-20细胞系分类为基础HER-2细胞系,表达得分为0/1+;MCF-7得分相同,被归类为腔肿瘤细胞系。MDA-MB-468的HER-2表达得分为0(Subik K等人,2010,Breast Cancer (Auckl), 4:35-41)。

[0873] 孵育后,添加第二抗体以通过流式细胞仪检测与细胞的结合。在所有测定中,曲妥珠单抗均用作阳性对照。

[0874] 四种抗HER-2抗体以与曲妥珠单抗相似的方式与过表达HER-2(图5A)和表达HER-2(图5B)的细胞结合,而在HER-2阴性细胞上未观察到结合(图5C)。

[0875] 然后将抗体与各种浓度的HER-2表达细胞一起孵育,以研究剂量效应结合图谱。在这种测定中,E4显示出与曲妥珠单抗最接近的结合曲线(图6)。

[0876] 实施例3:与不同于曲妥珠单抗结合的抗原决定簇结合

[0877] 为了评估四种抗HER-2抗体P1A3、P1C5、P1E4和P1F1是否与曲妥珠单抗结合相同的表位,通过SPR进行了结合测定。简而言之,将感兴趣的抗体固定在SPR微芯片上,重组HER-2流过,然后与固定的抗体结合。之后,所有其他抗体都流过并测量了它们的结合。

[0878] 所有四种抗体均显示相似的树状图,表明它们共享共同的表位或与非常接近的表位结合。但是,曲妥珠单抗显示出不同的结合特性,表明这四种抗体不共享曲妥珠单抗的表位(图7)。

[0879] 如上所述通过SPR评估克隆A4、B4、B5、C3、D4、E1、F5和G3的结合表位。将结合概况与曲妥珠单抗的结合概况进行比较,发现克隆A4、B4、B5、C3、D4、E1、F5和G3与曲妥珠单抗结合不同的表位。

[0880] 实施例4:对人类HER-2的亲合力

[0881] 亲合力通过SPR测量。在四个克隆中,E4对HER-2的亲合力最高(表2)。

[0882] 表2:抗体P1A3、P1C5、P1E4和P1F1对HER-2的亲合力。

	抗体	亲合力 (nM 中的 K_D)
	曲妥珠单抗	0.17
[0883]	P1A3	21.4
	P1C5	12.7
	P1E4	5.3
	P1F1	11.6

[0884] 克隆A4、B4、B5、C3、D4、E1、F5和G3的结合特征也通过SPR测定。测定抗HER2 Fab分子的缔合速率常数,解离常数(k_a, k_d)和平衡解离常数(K_D)。将人HER2蛋白(50 μ g/mL)固定在SPR传感器芯片上,并以流通细胞2倍或3倍稀释度暴露于五种不同浓度的Fab。1:1Langmuir模型用于导出常数。

[0885] 结果显示于表3。

[0886] 表3:A4、B4、B5、C3、D4、E1、F5和G3 Fab对HER-2的亲合力。

[0887]	抗 HER2 克隆			
		k_a	k_d	K_D
		$[M^{-1}s^{-1}]$	$[s^{-1}]$	$[nM]$
	A4	2.03E + 06	0.042	20.5
	B4	4.41E + 06	0.078	17.6
	B5	1.76E + 05	0.020	112
[0888]	C3	4.11E + 06	0.063	15.3
	D4	1.99E + 06	0.028	14.3
	E1	1.59E + 06	0.026	16.5
	F5	4.45E + 04	0.014	305
	G3	1.08E + 05	0.019	183

[0889] 实施例5:作用机理

[0890] 膜破裂

[0891] 在P1A3、P1C5、P1E4或P1F1和碘化丙啶的存在下孵育HER2过表达的BT-474细胞。与曲妥珠单抗不同,这4种抗体诱导膜破坏,允许碘化丙啶插入,并证明诱导细胞死亡(图8)。

[0892] 诱导细胞凋亡

[0893] 在P1E4或曲妥珠单抗存在下孵育HER2过表达的细胞系BT-474和SK-BR-3,并用Annexin-V和碘化丙啶染色以测量细胞凋亡和死亡。

[0894] 与P1E4孵育并显示碘化丙啶染色的细胞,即将死/死细胞,也显示与Annexin-V染色,表明P1E4通过凋亡诱导细胞死亡(图9)。

[0895] 为了进一步证实细胞凋亡的诱导作用,将BT-474细胞在P1E4、曲妥珠单抗或帕妥珠单抗(另一种抗HER-2抗体)存在下进行孵育,以用于随后的丙啶摄入,胱冬酶3/7通路活化和切割的PARP活化。胱冬酶3/7通路参与凋亡过程。胱冬酶3/7活化后,激活细胞核中切割的PARP,进而触发了线粒体释放促凋亡因子,并阻断了DNA修复过程。

[0896] 如前所示,在P1E4存在下孵育会导致碘化丙啶的摄取(图10A)。P1E4诱导胱冬酶3/7激活(图10B)并触发切割的PARP(图10C)。曲妥珠单抗和帕妥珠单抗均未在试验中显示触发该通路,提示其作用机制不同。

[0897] 还分析了P1E4诱导的细胞死亡的动力学。简而言之,将BT-474和SK-BR-3细胞与10 $\mu g/mL$ 的E4或曲妥珠单抗在37°C条件下孵育。加入抗体后第10、20、30、40、50和60分钟收获细胞,并通过碘化丙啶摄取分析诱导的细胞死亡。

[0898] 加入P1E4后10-20分钟,细胞开始死亡,而与曲妥珠单抗一起孵育的细胞未显示任何裂解迹象(图11)。

[0899] 评估克隆A3、C5、F1、A4、B4、B5、C3、D4、E1、F5和G3的作用机理并发现其诱导细胞死亡,例如通过凋亡。

[0900] 实施例6:功效

[0901] 体外抗肿瘤活性

[0902] 为了评估抗体对肿瘤生长的活性,在各种浓度的P1E4存在下将BT-474细胞孵育72小时。曲妥珠单抗和帕妥珠单抗用作能够抑制肿瘤生长的阳性对照。使一些细胞在没有抗

体的情况下生长,以用作生长参考。将不表达HER-2的MDA-MB-468细胞系用作阴性对照。72小时后,使用Promega的Celltiter 96单溶液细胞增殖测定(Celltiter 96 Aqueous One Solution cell proliferation assay) (MTS) 测量了细胞数量。

[0903] P1E4对B-474肿瘤的生长具有抑制作用,与曲妥珠单抗或帕妥珠单抗的作用相当(图12)。

[0904] 然后进行了类似的分析,以评估P1E4和曲妥珠单抗的潜在协同作用。P1E4和曲妥珠单抗的组合显示比单独的任何一种抗体更高的细胞抑制作用,表明具有协同作用(图13)。

[0905] 还测量了P1A3、P1C5、P1E4或P1F1的抗体依赖性细胞毒性,并与曲妥珠单抗进行了比较。BT-474细胞与各种浓度的抗体接种,PBMC的效靶比(E:T)为10:1。在37℃下孵育16小时后,收获上清液,并通过Promega Cytotox 96非放射性细胞毒性测定试剂盒(Promega Cytotox 96non-radioactive cytotoxicity assay kit)评估LDH释放。

[0906] 所有四种抗体均能够诱导ADCC,而P1E4显示出最强的ADCC效应。在高浓度下,P1E4能够以与曲妥珠单抗相似的比例触发细胞毒性,但是在低剂量下效果较差(图14)。

[0907] 评估了克隆A4、B4、B5、C3、D4、E1、F5和G3对肿瘤生长的影响,并发现它们具有细胞毒性作用。

[0908] 体内抗肿瘤功效

[0909] 测试了P1E4在体内控制肿瘤生长的能力。简而言之,将BT-474细胞注射到裸鼠中。当肿瘤达到约125mm³时,即肿瘤明显时,在第1天至第17天之间每4天静脉注射抗体,曲妥珠单抗剂量为10mg/kg,对于P1E4剂量为3.3、10、20或30mg/kg。一个对照组仅接受10mL/kg/注射的运载体。然后每3至4天监测肿瘤的生长,直到第31天。

[0910] 尽管最高20mg/kg的剂量似乎在给药期间控制了肿瘤的生长,但它们并未赋予长期保护作用,并且肿瘤在治疗结束时开始生长。在最高剂量下,P1E4不仅可以使肿瘤大显著消退,而且还可以提供长期保护,使消退的肿瘤在给药结束后不再生长(图15)。

[0911] 测试了与P1E4、曲妥珠单抗或帕妥珠单抗联合治疗对体内肿瘤生长控制的协同作用。如上所述,相似地,在第1天至第17天之间每4天用10mg/kg曲妥珠单抗、帕妥珠单抗或P1E4的两种抗体组合治疗携带BT-474异种移植物的裸鼠;监测肿瘤生长直至第39天。

[0912] P1E4与曲妥珠单抗或帕妥珠单抗的组合与曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的组合在控制肿瘤生长方面一样有效(图16)。此外,发现将10mg/kg的P1E4与曲妥珠单抗或帕妥珠单抗(也为10mg/kg)组合使用可提供长期保护(图16),与单独使用30mg/kg的P1E4一样有效(图15),并且比单独使用曲妥珠单抗更有效(图15)。

[0913] 实施例7:嵌合抗原受体(CAR)T细胞的产生和活性

[0914] 图17显示了抗HER2 CAR的结构示意图。CAR由信号肽、抗HER2 scFv、IgH铰链、CD28的跨膜结构域组成,其后是由4-1BB和CD3ζ信号结构域组成的第二代CAR信号尾部。

[0915] 构建了包含克隆A4、B4、B5、C3、D4、E1、F5和G3的抗HER2 CAR,并评估了其抗肿瘤活性。

[0916] 基于慢病毒的构建

[0917] 来自健康供体的T细胞被TransAct™(CD3/CD28激动剂)激活,并在补充有50ng/mL IL2的TexMACS™培养基中以1至2×10⁶个细胞/mL的密度维持48小时。刺激过后,用编码抗-

HER2 CAR的慢病毒转导细胞,所述抗-HER2 CAR包含克隆A4、B4、B5、D4、E1、F5和G3之一。

[0918] 转导后72小时,通过基于电阻抗的肿瘤细胞培养系统(xCELLigence)实时分析抗肿瘤活性(细胞溶解百分比)。一式三份将BT474细胞(人乳腺癌细胞)以每孔10,000个细胞的密度接种在带有电极的96孔板(e板)中。24小时后,以每个靶细胞(BT474)对应3个效应细胞的比例加入CAR T细胞(效应细胞)。

[0919] 通过ELISA测量48小时共培养后分泌到培养基中的细胞因子(IFN- γ 和IL-2)。三次的数据表示为平均值 $\pm$ SEM

[0920] 结果显示在图18A和18B中。包含七个抗-HER2 CAR中的每一个的CAR T细胞表现出肿瘤细胞的细胞溶解作用,即抗肿瘤活性(18A)和IFN- γ 和IL-2分泌的增加,即T细胞活化(18B)。

[0921] 电穿孔构造

[0922] 图19显示了抗HER2 CAR mRNA的示意图。

[0923] CAR T细胞是通过mRNA电穿孔产生的。如上所述,将来自健康供体的T细胞分离,活化并培养48小时。活化的T细胞用包含克隆C3的CAR mRNA电穿孔(2 μ g每 1×10^6 T细胞),并在电穿孔后20小时通过xCELLigence系统评估其溶细胞活性(%)。通过ELISA测量48小时共培养后分泌到培养基中的细胞因子(IFN- γ 和IL-2)。三次的数据表示为平均值 $\pm$ SEM

[0924] 结果显示在图20A和20B中。包含抗HER2 CAR(C3)的CAR T细胞表现出肿瘤细胞的细胞溶解作用,即抗肿瘤活性(20A),和IFN- γ 和IL-2分泌增加,即T细胞活化(20B)。

[0925] 对肿瘤细胞的选择性

[0926] 评估根据本发明的抗HER2 CAR T细胞区分过表达HER2的细胞和具有较低或生理水平的HER2的细胞的能力。对HER2具有较低或中等亲和力的CAR T细胞可能能够区分高水平和低水平表达HER2的细胞(例如Liu等人,Cancer Res.2015;(75)(17)3596-3607)。

[0927] 本发明的抗-HER2 CAR T细胞用过表达HER2的肿瘤细胞系刺激,例如SK-BR3(乳腺癌)、SK-OV3(卵巢癌)和/或BT-474(乳腺癌),或用以低水平或不可检测的水平表达HER2的肿瘤细胞系刺激,例如MCF7(乳腺癌)、293T(胚胎肾脏)、A549(肺癌)、624Me1(黑色素瘤)、PC3(前列腺癌)、MDA231(乳腺癌)和/或MDA468(乳腺癌)。24或48小时后,通过CD137(4-1BB)的上调,IFN γ 和IL2的分泌和/或表面CD107a的诱导表达来评估CAR T细胞的活化。将表达包含曲妥珠单抗的抗原结合结构域的CAR的T细胞(高亲和力CAR)和表达非HER2特异性CAR的T细胞用作对照。通过流式细胞术(例如CD3+门控)测量CD137和CD107a的表达,通过ELISA测量培养上清液中的细胞因子分泌。

[0928] 结果发现包含本发明的抗原结合分子的CAR-T细胞对高HER2表达的肿瘤细胞具有强反应性,但是对低或无HER2表达的肿瘤细胞系具有低反应性 or 无反应性。当暴露于表达高水平HER2的细胞时,还发现抗HER2 CAR T细胞分泌更高水平的细胞因子,这表明与表达低水平或不表达HER2的细胞相比,T细胞的活化程度更高。

[0929] 为了评估抗HER2 CAR T细胞是否能够区分肿瘤细胞和非肿瘤细胞,使T细胞与过表达HER2的肿瘤细胞(例如BT-474)和以生理水平表达HER2的细胞(例如原代器官细胞系)接触。表达非HER2特异性CAR的T细胞和高或低表达HER2的细胞系用作对照。用表达HER2的细胞刺激CAR T细胞4小时。通过监测CD107a上调来评估CAR T细胞的识别和激活,并通过流式细胞术门控CD3+细胞进行分析。

[0930] 结果发现包含本发明的抗原结合分子的CAR-T细胞对HER2过表达细胞具有选择性。这些细胞对过表达HER2的细胞显示出强反应性,而当与器官细胞系接触时则表现出没有激活或弱激活。

[0001] 序列表
 [0002] <110> 新加坡科技研究局
 [0003] <120> 抗HER2抗体
 [0004] <130> RIC/FP7444904
 [0005] <150> SG 10201801219V
 [0006] <151> 2018-02-13
 [0007] <160> 294
 [0008] <170> PatentIn version 3.5
 [0009] <210> 1
 [0010] <211> 216
 [0011] <212> PRT
 [0012] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0013] <400> 1
 [0014] Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly Gly
 [0015] 1 5 10 15
 [0016] Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Ser Ser Gly Ser Val Ser Thr Gly
 [0017] 20 25 30
 [0018] His Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr
 [0019] 35 40 45
 [0020] Leu Phe Tyr Asn Thr Asn Thr Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
 [0021] 50 55 60
 [0022] Ser Gly Ser Ile Val Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala
 [0023] 65 70 75 80
 [0024] Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Val Leu Tyr Val Gly Asp
 [0025] 85 90 95
 [0026] Gly Ile Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
 [0027] 100 105 110
 [0028] Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 [0029] 115 120 125
 [0030] Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 [0031] 130 135 140
 [0032] Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
 [0033] 145 150 155 160
 [0034] Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 [0035] 165 170 175
 [0036] Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
 [0037] 180 185 190
 [0038] Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

[0039]	195	200	205
[0040]	Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
[0041]	210	215	
[0042]	<210> 2		
[0043]	<211> 216		
[0044]	<212> PRT		
[0045]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0046]	<400> 2		
[0047]	Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly		
[0048]	1	5	10
[0049]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Ser Ser Gly Ser Val Ser Thr Gly		
[0050]	20	25	30
[0051]	Tyr Tyr Pro Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr		
[0052]	35	40	45
[0053]	Leu Ile Tyr Ser Thr Asn Ser Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe		
[0054]	50	55	60
[0055]	Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala		
[0056]	65	70	75
[0057]	Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Val Leu Tyr Met Gly Ser		
[0058]	85	90	95
[0059]	Gly Ile Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln		
[0060]	100	105	110
[0061]	Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu		
[0062]	115	120	125
[0063]	Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr		
[0064]	130	135	140
[0065]	Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys		
[0066]	145	150	155
[0067]	Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr		
[0068]	165	170	175
[0069]	Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His		
[0070]	180	185	190
[0071]	Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys		
[0072]	195	200	205
[0073]	Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser		
[0074]	210	215	
[0075]	<210> 3		
[0076]	<211> 216		
[0077]	<212> PRT		

[0078]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[0079]	<400> 3															
[0080]	Gln	Thr	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Phe	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Gly
[0081]	1				5					10					15	
[0082]	20															
[0083]	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Gly	Leu	Ser	Ser	Gly	Ser	Val	Ser	Thr	Ser
[0084]				20					25					30		
[0085]	Tyr	Tyr	Pro	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ile	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Thr
[0086]				35				40					45			
[0087]	Leu	Ile	Tyr	Thr	Thr	Asn	Ile	Arg	Ser	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe
[0088]		50					55					60				
[0089]	Gly	Gly	Ser	Ile	Leu	Gly	Asn	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala
[0090]	65					70					75				80	
[0091]	Gln	Ala	Glu	Asp	Glu	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Met	Leu	Tyr	Met	Gly	Ser
[0092]					85					90					95	
[0093]	Gly	Ile	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln
[0094]				100					105					110		
[0095]	Pro	Lys	Thr	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu
[0096]				115					120					125		
[0097]	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr
[0098]		130					135					140				
[0099]	Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val	Lys
[0100]	145					150					155				160	
[0101]	Ala	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr
[0102]					165					170					175	
[0103]	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser	His
[0104]				180						185				190		
[0105]	Lys	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Lys
[0106]			195						200					205		
[0107]	Thr	Val	Ala	Pro	Ala	Glu	Cys	Ser								
[0108]		210						215								
[0109]	<210> 4															
[0110]	<211> 216															
[0111]	<212> PRT															
[0112]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[0113]	<400> 4															
[0114]	Gln	Thr	Val	Val	Thr	Gln	Glu	Pro	Ser	Phe	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Gly
[0115]	1				5					10					15	
[0116]	Thr	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Gly	Leu	Ser	Ser	Gly	Ser	Val	Ser	Thr	Ser

[0117]		20		25		30											
[0118]	Tyr	Tyr	Pro	Ser	Trp	Tyr	Gln	Gln	Thr	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Thr	
[0119]			35					40					45				
[0120]	Leu	Ile	Tyr	Ser	Thr	Asn	Thr	Arg	Ser	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	
[0121]		50					55					60					
[0122]	Ser	Gly	Ser	Ile	Leu	Gly	Asn	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala	
[0123]	65					70					75					80	
[0124]	Gln	Ala	Asp	Asp	Glu	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Val	Leu	Tyr	Met	Gly	Ser	
[0125]				85					90					95			
[0126]	Gly	Ile	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	
[0127]				100					105					110			
[0128]	Pro	Lys	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	
[0129]			115					120					125				
[0130]	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr	
[0131]		130					135					140					
[0132]	Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val	Lys	
[0133]	145					150					155				160		
[0134]	Ala	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr	
[0135]				165					170					175			
[0136]	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser	His	
[0137]				180					185					190			
[0138]	Lys	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Lys	
[0139]			195					200					205				
[0140]	Thr	Val	Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser									
[0141]		210						215									
[0142]	<210>	5															
[0143]	<211>	121															
[0144]	<212>	PRT															
[0145]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)															
[0146]	<400>	5															
[0147]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Thr	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
[0148]	1			5					10					15			
[0149]	Ser	Val	Arg	Val	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	
[0150]			20						25				30				
[0151]	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
[0152]		35						40					45				
[0153]	Ala	Ile	Ile	Asn	Pro	Gly	Asn	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Arg	Phe	
[0154]		50					55					60					
[0155]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr	

[0156]	65	70	75	80
[0157]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys			
[0158]	85	90	95	
[0159]	Ala Arg Glu Ile Ala Ser Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly			
[0160]	100	105	110	
[0161]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[0162]	115	120		
[0163]	<210> 6			
[0164]	<211> 124			
[0165]	<212> PRT			
[0166]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[0167]	<400> 6			
[0168]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu			
[0169]	1	5	10	15
[0170]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser			
[0171]	20	25	30	
[0172]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu			
[0173]	35	40	45	
[0174]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser			
[0175]	50	55	60	
[0176]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe			
[0177]	65	70	75	80
[0178]	Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr			
[0179]	85	90	95	
[0180]	Cys Ala Arg Tyr Ala Pro Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Val Ala Phe Asp			
[0181]	100	105	110	
[0182]	Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[0183]	115	120		
[0184]	<210> 7			
[0185]	<211> 122			
[0186]	<212> PRT			
[0187]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[0188]	<400> 7			
[0189]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu			
[0190]	1	5	10	15
[0191]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr			
[0192]	20	25	30	
[0193]	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile			
[0194]	35	40	45	

[0195]	Gly	Glu	Ile	Asn	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
[0196]	50						55					60				
[0197]	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
[0198]	65					70					75					80
[0199]	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Thr	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
[0200]					85					90					95	
[0201]	Arg	Met	Gly	Ile	Asn	Ser	Gly	Gly	Tyr	Leu	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp
[0202]				100					105					110		
[0203]	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
[0204]				115					120							
[0205]	<210>	8														
[0206]	<211>	123														
[0207]	<212>	PRT														
[0208]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[0209]	<400>	8														
[0210]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gly
[0211]	1			5					10					15		
[0212]	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser
[0213]				20					25					30		
[0214]	Asn	Trp	Trp	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp
[0215]			35					40					45			
[0216]	Ile	Gly	Glu	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu
[0217]	50						55					60				
[0218]	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser
[0219]	65					70					75					80
[0220]	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0221]					85					90					95	
[0222]	Ala	Arg	Met	Gly	Ala	Asn	Ser	Gly	Gly	Tyr	Leu	Tyr	Gly	Met	Asp	Val
[0223]				100					105					110		
[0224]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser					
[0225]				115					120							
[0226]	<210>	9														
[0227]	<211>	14														
[0228]	<212>	PRT														
[0229]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[0230]	<400>	9														
[0231]	Gly	Leu	Ser	Ser	Gly	Ser	Val	Ser	Thr	Xaa	Xaa	Tyr	Xaa	Ser		
[0232]	1			5						10						
[0233]	<210>	10														

[0234]	<211> 7		
[0235]	<212> PRT		
[0236]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0237]	<400> 10		
[0238]	Xaa Thr Asn Xaa Arg Ser Ser		
[0239]	1	5	
[0240]	<210> 11		
[0241]	<211> 10		
[0242]	<212> PRT		
[0243]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0244]	<400> 11		
[0245]	Xaa Leu Tyr Xaa Gly Xaa Gly Ile Xaa Val		
[0246]	1	5	10
[0247]	<210> 12		
[0248]	<211> 7		
[0249]	<212> PRT		
[0250]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0251]	<400> 12		
[0252]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
[0253]	1	5	
[0254]	<210> 13		
[0255]	<211> 17		
[0256]	<212> PRT		
[0257]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0258]	<400> 13		
[0259]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Thr Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
[0260]	1	5	10 15
[0261]	Xaa		
[0262]	<210> 14		
[0263]	<211> 15		
[0264]	<212> PRT		
[0265]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0266]	<400> 14		
[0267]	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa		
[0268]	1	5	10 15
[0269]	<210> 15		
[0270]	<211> 14		
[0271]	<212> PRT		
[0272]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		

[0273]	<400> 15
[0274]	Gly Leu Ser Ser Gly Ser Val Ser Thr Gly His Tyr Ala Ser
[0275]	1 5 10
[0276]	<210> 16
[0277]	<211> 7
[0278]	<212> PRT
[0279]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0280]	<400> 16
[0281]	Asn Thr Asn Thr Arg Ser Ser
[0282]	1 5
[0283]	<210> 17
[0284]	<211> 10
[0285]	<212> PRT
[0286]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0287]	<400> 17
[0288]	Val Leu Tyr Val Gly Asp Gly Ile Trp Val
[0289]	1 5 10
[0290]	<210> 18
[0291]	<211> 5
[0292]	<212> PRT
[0293]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0294]	<400> 18
[0295]	Ser Tyr Tyr Ile His
[0296]	1 5
[0297]	<210> 19
[0298]	<211> 17
[0299]	<212> PRT
[0300]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0301]	<400> 19
[0302]	Ile Ile Asn Pro Gly Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Arg Phe Gln
[0303]	1 5 10 15
[0304]	Gly
[0305]	<210> 20
[0306]	<211> 12
[0307]	<212> PRT
[0308]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0309]	<400> 20
[0310]	Glu Ile Ala Ser Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr
[0311]	1 5 10

[0351]	<400> 26
[0352]	Tyr Ala Pro Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Val Ala Phe Asp Ile
[0353]	1 5 10
[0354]	<210> 27
[0355]	<211> 14
[0356]	<212> PRT
[0357]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0358]	<400> 27
[0359]	Gly Leu Ser Ser Gly Ser Val Ser Thr Ser Tyr Tyr Pro Ser
[0360]	1 5 10
[0361]	<210> 28
[0362]	<211> 7
[0363]	<212> PRT
[0364]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0365]	<400> 28
[0366]	Thr Thr Asn Ile Arg Ser Ser
[0367]	1 5
[0368]	<210> 29
[0369]	<211> 20
[0370]	<212> PRT
[0371]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0372]	<400> 29
[0373]	Met Leu Tyr Met Gly Ser Gly Ile Trp Val Met Leu Tyr Met Gly Ser
[0374]	1 5 10 15
[0375]	Gly Ile Trp Val
[0376]	20
[0377]	<210> 30
[0378]	<211> 5
[0379]	<212> PRT
[0380]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0381]	<400> 30
[0382]	Gly Tyr Tyr Trp Ser
[0383]	1 5
[0384]	<210> 31
[0385]	<211> 16
[0386]	<212> PRT
[0387]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0388]	<400> 31
[0389]	Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

[0390]	1	5	10	15
[0391]	<210> 32			
[0392]	<211> 14			
[0393]	<212> PRT			
[0394]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[0395]	<400> 32			
[0396]	Met Gly Ile Asn Ser Gly Gly Tyr Leu Tyr Gly Met Asp Val			
[0397]	1	5	10	
[0398]	<210> 33			
[0399]	<211> 7			
[0400]	<212> PRT			
[0401]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[0402]	<400> 33			
[0403]	Ser Thr Asn Thr Arg Ser Ser			
[0404]	1	5		
[0405]	<210> 34			
[0406]	<211> 10			
[0407]	<212> PRT			
[0408]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[0409]	<400> 34			
[0410]	Val Leu Tyr Met Gly Ser Gly Ile Trp Val			
[0411]	1	5	10	
[0412]	<210> 35			
[0413]	<211> 6			
[0414]	<212> PRT			
[0415]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[0416]	<400> 35			
[0417]	Ser Ser Asn Trp Trp Ser			
[0418]	1	5		
[0419]	<210> 36			
[0420]	<211> 16			
[0421]	<212> PRT			
[0422]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[0423]	<400> 36			
[0424]	Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser			
[0425]	1	5	10	15
[0426]	<210> 37			
[0427]	<211> 14			
[0428]	<212> PRT			

- [0429] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [0430] <400> 37
- [0431] Met Gly Ala Asn Ser Gly Gly Tyr Leu Tyr Gly Met Asp Val
- [0432] 1 5 10
- [0433] <210> 38
- [0434] <211> 648
- [0435] <212> DNA
- [0436] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [0437] <400> 38
- [0438] caggctgtgg tgactcagga gccatcggtg tcagtgtccc ctggagggac agtcacactc 60
- [0439] acttgtggct tgagctctgg ctacgtctct actgggtact acgccagctg gtaccagcag 120
- [0440] accccaggcc aggtccacg cacgtcttc tacaacaaa acactcgctc ttctggggtc 180
- [0441] cctgatcgct tctctggctc catcggtggg aaaaagctg ccctcaccat cacgggggcc 240
- [0442] caggcagatg atgaatctga ctattactgt gtgctgtatg tgggtgatgg catttgggtt 300
- [0443] ttggcgaggag ggaccaagct gaccgtccta ggtcagccca aggtgcccc ctcggtcact 360
- [0444] ctgttccac cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggg gtgtctcata 420
- [0445] agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag 480
- [0446] gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540
- [0447] tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg 600
- [0448] catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648
- [0449] <210> 39
- [0450] <211> 648
- [0451] <212> DNA
- [0452] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [0453] <400> 39
- [0454] cagactgtgg tgactcagga gccatcggtc tcagtgtccc ctggagggac agtcacactc 60
- [0455] acttgtggct tgagctctgg ctacgtctct actgggtact accccagctg gtaccagcag 120
- [0456] accccaggcc aggtccacg cacgtcttc tacagcaca acactcgctc ttctggggtc 180
- [0457] cctgatcgct tctctggctc catccttggg aaaaagctg ccctcaccat cacgggggcc 240
- [0458] caggcagatg atgaatctga ttattactgt gtgctgtata tgggtagtgg catttcggtg 300
- [0459] ttggcgaggag ggaccaagct gaccgtccta ggtcagccca aggtgcccc ctcggtcact 360
- [0460] ctgttccac cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggg gtgtctcata 420
- [0461] agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag 480
- [0462] gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540
- [0463] tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg 600
- [0464] catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648
- [0465] <210> 40
- [0466] <211> 648
- [0467] <212> DNA

[0468] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0469] <400> 40
 [0470] cagactgtgg tgactcagga gccatcgttc tcagtgtccc ctggagggac cgtcacactc 60
 [0471] acttgtggcc tgagctctgg ctacgtctct actagttact accccagctg gtaccaacag 120
 [0472] attccaggcc aggctccacg cacgctcatt tacaccacaa acattcgctc ttctggggtc 180
 [0473] cctgatcgct tcggtggctc catccttggg aacaaagctg ccctcaccat cacgggggcc 240
 [0474] caggcagaag atgaatctga ttactactgt atgctctata tggggagtgg catttgggtg 300
 [0475] ttcggcggag ggaccaaact gaccgtccta ggtagccca agactgcccc ctcggtcact 360
 [0476] ctgttccac cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggg gtgtctcata 420
 [0477] agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag 480
 [0478] gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540
 [0479] tacctgagcc tgacgcctga gcagtgaag tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg 600
 [0480] catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctgcag aatgctct 648
 [0481] <210> 41
 [0482] <211> 648
 [0483] <212> DNA
 [0484] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0485] <400> 41
 [0486] cagactgtgg tgactcagga gccatcgttc tcagtgtccc ctggagggac agtcacactc 60
 [0487] acttgtggct tgagctctgg ctacgtctct actagttact accccagctg gtaccagcag 120
 [0488] accccaggcc aggctccacg cacgctcatt tacagcacia acactcgctc ttctggggtc 180
 [0489] cctgatcgct tctctggctc catccttggg aacaaagctg ccctcaccat cacgggggcc 240
 [0490] caggcagatg atgaatctga ttattactgt gtgctgtata tgggtagtgg catttgggtg 300
 [0491] ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggtagccca aggctgcccc ctcggtcact 360
 [0492] ctgttccac cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggg gtgtctcata 420
 [0493] agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag 480
 [0494] gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540
 [0495] tacctgagcc tgacgcctga gcagtgaag tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg 600
 [0496] catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648
 [0497] <210> 42
 [0498] <211> 363
 [0499] <212> DNA
 [0500] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0501] <400> 42
 [0502] gaggtccagc tgggtgcagtc tgggactgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgagggtt 60
 [0503] tcttgcaagt catctggata caccctcacc agctactata tacactgggt gcgacaggcc 120
 [0504] cctggacaag gacttgagtg gatggcaata atcaaccctg gtaatgggtg cacaaactac 180
 [0505] gcacagaggt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240
 [0506] atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtct atttctgtgc gagagagatt 300

[0507]	gcctcctata gtgggagcta ctacgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctca	360
[0508]	agc	363
[0509]	<210>	43
[0510]	<211>	372
[0511]	<212>	DNA
[0512]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0513]	<400>	43
[0514]	caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	60
[0515]	acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc	120
[0516]	cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac	180
[0517]	tacaaccgt cctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc	240
[0518]	tccctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagatac	300
[0519]	gcgcctgata gtagtggtta cttggtggct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc	360
[0520]	accgtctcaa gc	372
[0521]	<210>	44
[0522]	<211>	366
[0523]	<212>	DNA
[0524]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0525]	<400>	44
[0526]	caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc	60
[0527]	acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt gggtactact ggagctggat ccgccagccc	120
[0528]	ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac	180
[0529]	ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg	240
[0530]	aagctgagct ctgtgaccac tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag gatgggaata	300
[0531]	aatagtgggtg gttatctcta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc	360
[0532]	tcaagc	366
[0533]	<210>	45
[0534]	<211>	369
[0535]	<212>	DNA
[0536]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0537]	<400>	45
[0538]	caggtgcagc tgggtggagtc tggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc	60
[0539]	acctgcgctg tctctggtgg ctccatcagc agtagtaact ggtggagttg ggtccgccag	120
[0540]	ccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatc atagtgggag caccaactac	180
[0541]	aaccgctccc tcaagagtcg agtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc	240
[0542]	ctgaagctga gctctgtgac cgctgcggac acggccgtgt attactgtgc gaggatggga	300
[0543]	gcaaatagtg gtgggtatct ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc	360
[0544]	gtctcaagc	369
[0545]	<210>	46

- [0546] <211> 42
[0547] <212> DNA
[0548] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0549] <400> 46
[0550] ggcttgagct ctggctcagt ctctactggc cactacgcca gc 42
[0551] <210> 47
[0552] <211> 21
[0553] <212> DNA
[0554] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0555] <400> 47
[0556] aacacaaaca ctgcgtcttc t 21
[0557] <210> 48
[0558] <211> 30
[0559] <212> DNA
[0560] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0561] <400> 48
[0562] gtgctgtatg tgggtgatgg catttggggt 30
[0563] <210> 49
[0564] <211> 15
[0565] <212> DNA
[0566] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0567] <400> 49
[0568] agctactata tacac 15
[0569] <210> 50
[0570] <211> 51
[0571] <212> DNA
[0572] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0573] <400> 50
[0574] ataataacc ctggtaatgg tgacacaaac tacgcacaga ggttccagg c 51
[0575] <210> 51
[0576] <211> 36
[0577] <212> DNA
[0578] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0579] <400> 51
[0580] gagattgcct cctatagtgg gagctactac gactac 36
[0581] <210> 52
[0582] <211> 42
[0583] <212> DNA
[0584] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

- [0585] <400> 52
[0586] ggcttgagct ctggctcagt ctctactggt tactaccca gc 42
[0587] <210> 53
[0588] <211> 21
[0589] <212> DNA
[0590] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0591] <400> 53
[0592] agcacaaca gtcgctcttc t 21
[0593] <210> 54
[0594] <211> 30
[0595] <212> DNA
[0596] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0597] <400> 54
[0598] gtgctgtata tgggtagtgg catttcggtg 30
[0599] <210> 55
[0600] <211> 21
[0601] <212> DNA
[0602] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0603] <400> 55
[0604] agtagtagtt actactgggg c 21
[0605] <210> 56
[0606] <211> 48
[0607] <212> DNA
[0608] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0609] <400> 56
[0610] agtatctatt atagtgggag cacctactac aaccgcgtccc tcaagagt 48
[0611] <210> 57
[0612] <211> 42
[0613] <212> DNA
[0614] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0615] <400> 57
[0616] tacgcgcctg atagtagtgg ttacttggtg gcttttgata tc 42
[0617] <210> 58
[0618] <211> 42
[0619] <212> DNA
[0620] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0621] <400> 58
[0622] ggcctgagct ctggctcagt ctctactagt tactaccca gc 42
[0623] <210> 59

- [0624] <211> 21
[0625] <212> DNA
[0626] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0627] <400> 59
[0628] accacaaaca ttcgctcttc t 21
[0629] <210> 60
[0630] <211> 30
[0631] <212> DNA
[0632] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0633] <400> 60
[0634] atgctctata tggggagtgg catttgggtg 30
[0635] <210> 61
[0636] <211> 15
[0637] <212> DNA
[0638] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0639] <400> 61
[0640] ggttactact ggagc 15
[0641] <210> 62
[0642] <211> 48
[0643] <212> DNA
[0644] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0645] <400> 62
[0646] gaaatcaatc atagtggaag caccaactac aaccgcgtccc tcaagagt 48
[0647] <210> 63
[0648] <211> 42
[0649] <212> DNA
[0650] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0651] <400> 63
[0652] atgggaataa atagtgggtg ttatctctac ggtatggacg tc 42
[0653] <210> 64
[0654] <211> 42
[0655] <212> DNA
[0656] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0657] <400> 64
[0658] ggcttgagct ctggctcagt ctctactagt tactacccca gc 42
[0659] <210> 65
[0660] <211> 21
[0661] <212> DNA
[0662] <213> 人工序列(Artificial Sequence)

[0663]	<400> 65
[0664]	agcacaaca ctcgctcttc t 21
[0665]	<210> 66
[0666]	<211> 30
[0667]	<212> DNA
[0668]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0669]	<400> 66
[0670]	gtgctgtata tgggtagtgg catttgggtg 30
[0671]	<210> 67
[0672]	<211> 18
[0673]	<212> DNA
[0674]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0675]	<400> 67
[0676]	agtagtaact ggtggagt 18
[0677]	<210> 68
[0678]	<211> 48
[0679]	<212> DNA
[0680]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0681]	<400> 68
[0682]	gaaatctatc atagtgggag caccaactac aaccgcgtccc tcaagagt 48
[0683]	<210> 69
[0684]	<211> 42
[0685]	<212> DNA
[0686]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0687]	<400> 69
[0688]	atgggagcaa atagtgggtg gtatctctac ggtatggacg tc 42
[0689]	<210> 70
[0690]	<211> 657
[0691]	<212> DNA
[0692]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0693]	<400> 70
[0694]	gaaattgtgc tgactcagtc tccattctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
[0695]	atctcctgca ggtctagtca ggcctcctg catagtaatg gattcaacta tttggattgg 120
[0696]	tacctgcaga agccaggga gtctccaca ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
[0697]	tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
[0698]	agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtct acagactccg 300
[0699]	tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 360
[0700]	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
[0701]	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

[0702]	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
[0703]	agcagcaccc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
[0704]	gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	657
[0705]	<210> 71	
[0706]	<211> 684	
[0707]	<212> DNA	
[0708]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[0709]	<400> 71	
[0710]	gaggtccagc tggtacagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
[0711]	tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct	120
[0712]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat	180
[0713]	gcagactccg tgaagggcg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgttt	240
[0714]	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatctc	300
[0715]	tttgcggtgg taggtacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg	360
[0716]	gtcacgtct caagcgcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc	420
[0717]	aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa	480
[0718]	ccggtgacgg tgctgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtccacac cttcccggt	540
[0719]	gtcctacagt cctcaggact ctactcctc agcagcgtag tgaccgtgcc ctccagcagc	600
[0720]	ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac	660
[0721]	aagaaagttg agcccaaate ttgt	684
[0722]	<210> 72	
[0723]	<211> 219	
[0724]	<212> PRT	
[0725]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[0726]	<400> 72	
[0727]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
[0728]	1 5 10 15	
[0729]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser	
[0730]	20 25 30	
[0731]	Asn Gly Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
[0732]	35 40 45	
[0733]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro	
[0734]	50 55 60	
[0735]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
[0736]	65 70 75 80	
[0737]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly	
[0738]	85 90 95	
[0739]	Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[0740]	100 105 110	

[0741]	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
[0742]			115					120					125			
[0743]	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
[0744]		130					135					140				
[0745]	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
[0746]	145					150					155				160	
[0747]	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
[0748]				165					170						175	
[0749]	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
[0750]			180					185						190		
[0751]	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser
[0752]		195					200					205				
[0753]	Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys					
[0754]		210					215									
[0755]	<210> 73															
[0756]	<211> 228															
[0757]	<212> PRT															
[0758]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[0759]	<400> 73															
[0760]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
[0761]	1			5					10					15		
[0762]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[0763]			20					25					30			
[0764]	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[0765]		35				40						45				
[0766]	Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[0767]	50					55					60					
[0768]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Phe
[0769]	65				70					75					80	
[0770]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0771]				85					90					95		
[0772]	Ala	Arg	Asp	Leu	Phe	Ala	Val	Val	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met
[0773]			100					105					110			
[0774]	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
[0775]		115					120					125				
[0776]	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
[0777]		130				135					140					
[0778]	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
[0779]	145				150					155					160	

[0780]	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
[0781]	165 170 175
[0782]	Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
[0783]	180 185 190
[0784]	Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
[0785]	195 200 205
[0786]	Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
[0787]	210 215 220
[0788]	Pro Lys Ser Cys
[0789]	225
[0790]	<210> 74
[0791]	<211> 16
[0792]	<212> PRT
[0793]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0794]	<400> 74
[0795]	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Phe Asn Tyr Leu Asp
[0796]	1 5 10 15
[0797]	<210> 75
[0798]	<211> 7
[0799]	<212> PRT
[0800]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0801]	<400> 75
[0802]	Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
[0803]	1 5
[0804]	<210> 76
[0805]	<211> 9
[0806]	<212> PRT
[0807]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0808]	<400> 76
[0809]	Met Gln Gly Leu Gln Thr Pro Tyr Thr
[0810]	1 5
[0811]	<210> 77
[0812]	<211> 5
[0813]	<212> PRT
[0814]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0815]	<400> 77
[0816]	Ser Tyr Gly Met His
[0817]	1 5
[0818]	<210> 78

[0819]	<211> 17
[0820]	<212> PRT
[0821]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0822]	<400> 78
[0823]	Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[0824]	1 5 10 15
[0825]	Gly
[0826]	<210> 79
[0827]	<211> 16
[0828]	<212> PRT
[0829]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0830]	<400> 79
[0831]	Asp Leu Phe Ala Val Val Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
[0832]	1 5 10 15
[0833]	<210> 80
[0834]	<211> 663
[0835]	<212> DNA
[0836]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0837]	<400> 80
[0838]	gaaattgtgt tgacgcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
[0839]	atctcctgca ggtctagtca gagtctcctg cacagtgatg ggaacaaata tttggattgg 120
[0840]	tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
[0841]	tccgggggtcc ctgagaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
[0842]	agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgctaggtac aacttggcct 300
[0843]	ccgatgtaca tttttggcca ggggaccaag ctggagatca aacgaactgt ggctgcacca 360
[0844]	tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 420
[0845]	tgctgtctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc 480
[0846]	ctccaatcgg gtaactcca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 540
[0847]	agcctcagca gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 600
[0848]	tgcggaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacia agagcttcaa caggggagag 660
[0849]	tgt 663
[0850]	<210> 81
[0851]	<211> 663
[0852]	<212> DNA
[0853]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0854]	<400> 81
[0855]	caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgcagac cctctcgtc 60
[0856]	acctgtgcca tctccgggga aagcgtctct agcgcctctg ctgcttgga ctggatcagg 120
[0857]	cagtccecat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caagtggat 180

[0858] agtgaatatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acggagacac atccaagaac 240
 [0859] caggtctccc tgcacctgaa cgctgtgact cccgaggaca cggctatata ttactgtgta 300
 [0860] aggggcagta tttttgatgt gtggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc aagcgcctcc 360
 [0861] accaagggcc catcggtctt cccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420
 [0862] gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480
 [0863] tcaggcgccc tgaccagcgg cgtccacacc ttcccgctg tcctacagtc ctcaggactc 540
 [0864] tactccctca gcagcgtagt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 600
 [0865] tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagtga gcccaaattct 660
 [0866] tgt 663
 [0867] <210> 82
 [0868] <211> 221
 [0869] <212> PRT
 [0870] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0871] <400> 82
 [0872] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 [0873] 1 5 10 15
 [0874] Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 [0875] 20 25 30
 [0876] Asp Gly Asn Lys Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 [0877] 35 40 45
 [0878] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 [0879] 50 55 60
 [0880] Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 [0881] 65 70 75 80
 [0882] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Leu Gly
 [0883] 85 90 95
 [0884] Thr His Trp Pro Pro Met Tyr Ile Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
 [0885] 100 105 110
 [0886] Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser
 [0887] 115 120 125
 [0888] Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn
 [0889] 130 135 140
 [0890] Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala
 [0891] 145 150 155 160
 [0892] Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys
 [0893] 165 170 175
 [0894] Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp
 [0895] 180 185 190
 [0896] Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu

[0897]	195	200	205
[0898]	Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[0899]	210	215	220
[0900]	<210> 83		
[0901]	<211> 221		
[0902]	<212> PRT		
[0903]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[0904]	<400> 83		
[0905]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln		
[0906]	1	5	10
[0907]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Glu Ser Val Ser Ser Ala		
[0908]	20	25	30
[0909]	Ala Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu		
[0910]	35	40	45
[0911]	Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Glu Tyr Ala		
[0912]	50	55	60
[0913]	Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Gly Asp Thr Ser Lys Asn		
[0914]	65	70	75
[0915]	Gln Val Ser Leu His Leu Asn Ala Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Ile		
[0916]	85	90	95
[0917]	Tyr Tyr Cys Val Arg Gly Ser Ile Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr		
[0918]	100	105	110
[0919]	Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro		
[0920]	115	120	125
[0921]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly		
[0922]	130	135	140
[0923]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn		
[0924]	145	150	155
[0925]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		
[0926]	165	170	175
[0927]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser		
[0928]	180	185	190
[0929]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser		
[0930]	195	200	205
[0931]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
[0932]	210	215	220
[0933]	<210> 84		
[0934]	<211> 16		
[0935]	<212> PRT		

[0936] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0937] <400> 84
 [0938] Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Asn Lys Tyr Leu Asp
 [0939] 1 5 10 15
 [0940] <210> 85
 [0941] <211> 11
 [0942] <212> PRT
 [0943] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0944] <400> 85
 [0945] Met Leu Gly Thr His Trp Pro Pro Met Tyr Ile
 [0946] 1 5 10
 [0947] <210> 86
 [0948] <211> 7
 [0949] <212> PRT
 [0950] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0951] <400> 86
 [0952] Ser Ala Ala Ala Ala Trp Asn
 [0953] 1 5
 [0954] <210> 87
 [0955] <211> 18
 [0956] <212> PRT
 [0957] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0958] <400> 87
 [0959] Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Ser Glu Tyr Ala Val Ser Val
 [0960] 1 5 10 15
 [0961] Lys Ser
 [0962] <210> 88
 [0963] <211> 6
 [0964] <212> PRT
 [0965] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0966] <400> 88
 [0967] Gly Ser Ile Phe Asp Val
 [0968] 1 5
 [0969] <210> 89
 [0970] <211> 657
 [0971] <212> DNA
 [0972] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [0973] <400> 89
 [0974] gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

[0975]	atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg	120
[0976]	tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac	180
[0977]	tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc	240
[0978]	agcagggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggcct	300
[0979]	ctcacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc	360
[0980]	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
[0981]	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
[0982]	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
[0983]	agcagcaccc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
[0984]	gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	657
[0985]	<210>	90
[0986]	<211>	663
[0987]	<212>	DNA
[0988]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[0989]	<400>	90
[0990]	gaggtccagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
[0991]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct	120
[0992]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac	180
[0993]	gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[0994]	ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggagtcca	300
[0995]	ggctactacg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc aagcgcctcc	360
[0996]	accaagggcc catcggtctt cccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca	420
[0997]	gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggg gtcgtggaac	480
[0998]	tcaggcgccc tgaccagcgg cgteccacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc	540
[0999]	tactccctca gcagcgtagt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc	600
[1000]	tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagttga gccc aaatct	660
[1001]	tgt	663
[1002]	<210>	91
[1003]	<211>	219
[1004]	<212>	PRT
[1005]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1006]	<400>	91
[1007]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly	
[1008]	1 5 10 15	
[1009]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser	
[1010]	20 25 30	
[1011]	Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser	
[1012]	35 40 45	
[1013]	Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro	

[1014]	50	55	60
[1015]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
[1016]	65	70	75
[1017]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly		
[1018]	85	90	95
[1019]	Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[1020]	100	105	110
[1021]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
[1022]	115	120	125
[1023]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
[1024]	130	135	140
[1025]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
[1026]	145	150	155
[1027]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
[1028]	165	170	175
[1029]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
[1030]	180	185	190
[1031]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
[1032]	195	200	205
[1033]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[1034]	210	215	
[1035]	<210> 92		
[1036]	<211> 221		
[1037]	<212> PRT		
[1038]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1039]	<400> 92		
[1040]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[1041]	1	5	10
[1042]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[1043]	20	25	30
[1044]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1045]	35	40	45
[1046]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[1047]	50	55	60
[1048]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[1049]	65	70	75
[1050]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1051]	85	90	95
[1052]	Ala Arg Ser Arg Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr		

[1053]	100	105	110
[1054]	Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro		
[1055]	115	120	125
[1056]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly		
[1057]	130	135	140
[1058]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn		
[1059]	145	150	155
[1060]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		
[1061]	165	170	175
[1062]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser		
[1063]	180	185	190
[1064]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser		
[1065]	195	200	205
[1066]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
[1067]	210	215	220
[1068]	<210> 93		
[1069]	<211> 16		
[1070]	<212> PRT		
[1071]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1072]	<400> 93		
[1073]	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn		
[1074]	1	5	10
[1075]	<210> 94		
[1076]	<211> 7		
[1077]	<212> PRT		
[1078]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1079]	<400> 94		
[1080]	Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser		
[1081]	1	5	
[1082]	<210> 95		
[1083]	<211> 9		
[1084]	<212> PRT		
[1085]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1086]	<400> 95		
[1087]	Met Gln Gly Thr His Trp Pro Leu Thr		
[1088]	1	5	
[1089]	<210> 96		
[1090]	<211> 5		
[1091]	<212> PRT		

[1092]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1093]	<400> 96	
[1094]	Ser Tyr Ala Met His	
[1095]	1 5	
[1096]	<210> 97	
[1097]	<211> 9	
[1098]	<212> PRT	
[1099]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1100]	<400> 97	
[1101]	Ser Arg Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val	
[1102]	1 5	
[1103]	<210> 98	
[1104]	<211> 657	
[1105]	<212> DNA	
[1106]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1107]	<400> 98	
[1108]	gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc	60
[1109]	atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg	120
[1110]	tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc	180
[1111]	tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc	240
[1112]	agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg	300
[1113]	tggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc	360
[1114]	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
[1115]	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
[1116]	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
[1117]	agcagcaccc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaactcta cgcctgcgaa	600
[1118]	gtcacccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	657
[1119]	<210> 99	
[1120]	<211> 657	
[1121]	<212> DNA	
[1122]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1123]	<400> 99	
[1124]	caggtgcagc tgggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
[1125]	tcttgcaagg cttctggata caccttcaact agctatgcta tgcatgggt gcgccaggcc	120
[1126]	cccgacaaa ggcttgagtg gatgggatgg atcaacgctg gcaatggtaa cacaaaatat	180
[1127]	tcacagaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac	240
[1128]	atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgtgc gagaggagga	300
[1129]	tacctcgtag gctactgggg ccagggcacc ctggtcaccg tctcaagcgc ctccaccaag	360
[1130]	ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc	420

[1131] ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc gaaccgggtga cgggtgctgtg gaactcaggc 480
 [1132] gccctgacca gcggcgtcca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540
 [1133] ctcagcagcg tagtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagacctc catctgcaac 600
 [1134] gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgt 657
 [1135] <210> 100
 [1136] <211> 219
 [1137] <212> PRT
 [1138] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1139] <400> 100
 [1140] Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 [1141] 1 5 10 15
 [1142] Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 [1143] 20 25 30
 [1144] Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 [1145] 35 40 45
 [1146] Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 [1147] 50 55 60
 [1148] Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 [1149] 65 70 75 80
 [1150] Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 [1151] 85 90 95
 [1152] Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 [1153] 100 105 110
 [1154] Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 [1155] 115 120 125
 [1156] Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 [1157] 130 135 140
 [1158] Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 [1159] 145 150 155 160
 [1160] Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 [1161] 165 170 175
 [1162] Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 [1163] 180 185 190
 [1164] Lys His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 [1165] 195 200 205
 [1166] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [1167] 210 215
 [1168] <210> 101
 [1169] <211> 219

[1170]	<212>	PRT
[1171]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1172]	<400>	101
[1173]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[1174]	1 5 10 15	
[1175]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[1176]	20 25 30	
[1177]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met	
[1178]	35 40 45	
[1179]	Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe	
[1180]	50 55 60	
[1181]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr	
[1182]	65 70 75 80	
[1183]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[1184]	85 90 95	
[1185]	Ala Arg Gly Gly Tyr Leu Val Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val	
[1186]	100 105 110	
[1187]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala	
[1188]	115 120 125	
[1189]	Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu	
[1190]	130 135 140	
[1191]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly	
[1192]	145 150 155 160	
[1193]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser	
[1194]	165 170 175	
[1195]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu	
[1196]	180 185 190	
[1197]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr	
[1198]	195 200 205	
[1199]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys	
[1200]	210 215	
[1201]	<210>	102
[1202]	<211>	16
[1203]	<212>	PRT
[1204]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1205]	<400>	102
[1206]	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp	
[1207]	1 5 10 15	
[1208]	<210>	103

[1209]	<211> 9
[1210]	<212> PRT
[1211]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1212]	<400> 103
[1213]	Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr
[1214]	1 5
[1215]	<210> 104
[1216]	<211> 17
[1217]	<212> PRT
[1218]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1219]	<400> 104
[1220]	Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln
[1221]	1 5 10 15
[1222]	Gly
[1223]	<210> 105
[1224]	<211> 7
[1225]	<212> PRT
[1226]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1227]	<400> 105
[1228]	Gly Gly Tyr Leu Val Gly Tyr
[1229]	1 5
[1230]	<210> 106
[1231]	<211> 657
[1232]	<212> DNA
[1233]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1234]	<400> 106
[1235]	gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctccccgtca ctcttgagaga gccggcctcc 60
[1236]	atctcctgta ggtctagtca gaggctcctg catagtaatg ggaacaccta tttggattgg 120
[1237]	tacctgcaga agccagggca gtctccacag gtcctgatct attcgggttc taatcgggcc 180
[1238]	tctggagtcc cagacaggtt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
[1239]	agcagggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggcct 300
[1240]	ccgacgttcg gccaaggagc caaggtagga atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 360
[1241]	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
[1242]	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
[1243]	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
[1244]	agcagcaccc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
[1245]	gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657
[1246]	<210> 107
[1247]	<211> 672

[1248]	<212> DNA
[1249]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1250]	<400> 107
[1251]	caggtgcagc tgcaggagtc ggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
[1252]	tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agcttttgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
[1253]	ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcaact attggtggta gtggtgatag cacattctac 180
[1254]	gcagacccccg tgaagggccg gttcaccgtc tccagagaca attccaagaa cacgttgtat 240
[1255]	ctgcaaata ga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcaagcctat 300
[1256]	ggttcggggg gtcattatct ctttgcctac tggggccagg gaaccctggg caccgtctca 360
[1257]	agcgccctcca ccaagggcc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420
[1258]	gggggcacag cgccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
[1259]	tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtccacacct tcccgctgt cctacagtcc 540
[1260]	tcaggactct actccctcag cagcgtagt accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600
[1261]	acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660
[1262]	cccaaattctt gt 672
[1263]	<210> 108
[1264]	<211> 219
[1265]	<212> PRT
[1266]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1267]	<400> 108
[1268]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
[1269]	1 5 10 15
[1270]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
[1271]	20 25 30
[1272]	Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[1273]	35 40 45
[1274]	Pro Gln Val Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
[1275]	50 55 60
[1276]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[1277]	65 70 75 80
[1278]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
[1279]	85 90 95
[1280]	Thr His Trp Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1281]	100 105 110
[1282]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[1283]	115 120 125
[1284]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[1285]	130 135 140
[1286]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

[1287]	145	150	155	160
[1288]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
[1289]	165	170	175	
[1290]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
[1291]	180	185	190	
[1292]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
[1293]	195	200	205	
[1294]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[1295]	210	215		
[1296]	<210> 109			
[1297]	<211> 224			
[1298]	<212> PRT			
[1299]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1300]	<400> 109			
[1301]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[1302]	1	5	10	15
[1303]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe			
[1304]	20	25	30	
[1305]	Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[1306]	35	40	45	
[1307]	Ser Thr Ile Gly Gly Ser Gly Asp Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Pro Val			
[1308]	50	55	60	
[1309]	Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[1310]	65	70	75	80
[1311]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1312]	85	90	95	
[1313]	Ala Gln Ala Tyr Gly Ser Gly Gly His Tyr Phe Phe Ala Tyr Trp Gly			
[1314]	100	105	110	
[1315]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
[1316]	115	120	125	
[1317]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala			
[1318]	130	135	140	
[1319]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
[1320]	145	150	155	160
[1321]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
[1322]	165	170	175	
[1323]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
[1324]	180	185	190	
[1325]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His			

[1326]	195	200	205
[1327]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
[1328]	210	215	220
[1329]	<210> 110		
[1330]	<211> 16		
[1331]	<212> PRT		
[1332]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1333]	<400> 110		
[1334]	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Asp		
[1335]	1	5	10
[1336]	<210> 111		
[1337]	<211> 7		
[1338]	<212> PRT		
[1339]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1340]	<400> 111		
[1341]	Ser Gly Ser Asn Arg Ala Ser		
[1342]	1	5	
[1343]	<210> 112		
[1344]	<211> 9		
[1345]	<212> PRT		
[1346]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1347]	<400> 112		
[1348]	Met Gln Gly Thr His Trp Pro Pro Thr		
[1349]	1	5	
[1350]	<210> 113		
[1351]	<211> 5		
[1352]	<212> PRT		
[1353]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1354]	<400> 113		
[1355]	Ser Phe Ala Met Asn		
[1356]	1	5	
[1357]	<210> 114		
[1358]	<211> 17		
[1359]	<212> PRT		
[1360]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[1361]	<400> 114		
[1362]	Thr Ile Gly Gly Ser Gly Asp Ser Thr Phe Tyr Ala Asp Pro Val Lys		
[1363]	1	5	10
[1364]	Gly		15

[1365]	<210> 115	
[1366]	<211> 12	
[1367]	<212> PRT	
[1368]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1369]	<400> 115	
[1370]	Ala Tyr Gly Ser Gly Gly His Tyr Phe Phe Ala Tyr	
[1371]	1 5 10	
[1372]	<210> 116	
[1373]	<211> 639	
[1374]	<212> DNA	
[1375]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1376]	<400> 116	
[1377]	gaaacgacac tcacgcagtc tccagccacc ctgtctctgt ctccggggga aagagccacc	60
[1378]	ctctcctgca gggccagtca gagtgttagg aacaacttag cctggtacca gcataaacct	120
[1379]	ggccaggctc ccaggtcct catctattat gcatccacca gggccactgg catcccagac	180
[1380]	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag actggagcct	240
[1381]	gaagattttg cactgtatta ctgtcagcac tatggtagct cccggacgtt cggccaaggg	300
[1382]	accaaggtgg aaatcaaacg aactgtggct gcaccatctg tcttcattct cccgccatct	360
[1383]	gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc	420
[1384]	agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcaggtaa ctcccaggag	480
[1385]	agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg	540
[1386]	agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcaccca tcagggcctg	600
[1387]	agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt	639
[1388]	<210> 117	
[1389]	<211> 663	
[1390]	<212> DNA	
[1391]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[1392]	<400> 117	
[1393]	gaggtccagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc	60
[1394]	tcctgcaagg cttcttggtta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc	120
[1395]	cctggagaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa cacaaactat	180
[1396]	gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac	240
[1397]	atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagattgg	300
[1398]	ggcagcagct ggtccgacta ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc aagcgctcc	360
[1399]	accaagggcc catcggtctt ccccttgga cctcctcca agagcacctc tgggggcaca	420
[1400]	gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggg gtcgtggaac	480
[1401]	tcaggcgccc tgaccagcgg cgtccacacc ttcccggctg tcttacagtc ctcaggactc	540
[1402]	tactccctca gcagcgtagt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc	600
[1403]	tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagttga gccccaatct	660

[1404]	tgt 663
[1405]	<210> 118
[1406]	<211> 213
[1407]	<212> PRT
[1408]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1409]	<400> 118
[1410]	Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1411]	1 5 10 15
[1412]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Asn Asn
[1413]	20 25 30
[1414]	Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[1415]	35 40 45
[1416]	Tyr Tyr Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
[1417]	50 55 60
[1418]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
[1419]	65 70 75 80
[1420]	Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Arg Thr
[1421]	85 90 95
[1422]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
[1423]	100 105 110
[1424]	Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
[1425]	115 120 125
[1426]	Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
[1427]	130 135 140
[1428]	Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
[1429]	145 150 155 160
[1430]	Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
[1431]	165 170 175
[1432]	Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
[1433]	180 185 190
[1434]	Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
[1435]	195 200 205
[1436]	Asn Arg Gly Glu Cys
[1437]	210
[1438]	<210> 119
[1439]	<211> 221
[1440]	<212> PRT
[1441]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1442]	<400> 119

[1443]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1444]	1 5 10 15
[1445]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[1446]	20 25 30
[1447]	Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met
[1448]	35 40 45
[1449]	Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
[1450]	50 55 60
[1451]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1452]	65 70 75 80
[1453]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1454]	85 90 95
[1455]	Ala Arg Asp Trp Gly Ser Ser Trp Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[1456]	100 105 110
[1457]	Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[1458]	115 120 125
[1459]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[1460]	130 135 140
[1461]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[1462]	145 150 155 160
[1463]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[1464]	165 170 175
[1465]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[1466]	180 185 190
[1467]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[1468]	195 200 205
[1469]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[1470]	210 215 220
[1471]	<210> 120
[1472]	<211> 11
[1473]	<212> PRT
[1474]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1475]	<400> 120
[1476]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Asn Asn Leu Ala
[1477]	1 5 10
[1478]	<210> 121
[1479]	<211> 7
[1480]	<212> PRT
[1481]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[1482]	<400> 121
[1483]	Tyr Ala Ser Thr Arg Ala Thr
[1484]	1 5
[1485]	<210> 122
[1486]	<211> 8
[1487]	<212> PRT
[1488]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1489]	<400> 122
[1490]	Gln His Tyr Gly Ser Ser Arg Thr
[1491]	1 5
[1492]	<210> 123
[1493]	<211> 5
[1494]	<212> PRT
[1495]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1496]	<400> 123
[1497]	Ser Tyr Gly Ile Ser
[1498]	1 5
[1499]	<210> 124
[1500]	<211> 17
[1501]	<212> PRT
[1502]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1503]	<400> 124
[1504]	Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
[1505]	1 5 10 15
[1506]	Gly
[1507]	<210> 125
[1508]	<211> 9
[1509]	<212> PRT
[1510]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1511]	<400> 125
[1512]	Asp Trp Gly Ser Ser Trp Ser Asp Tyr
[1513]	1 5
[1514]	<210> 126
[1515]	<211> 660
[1516]	<212> DNA
[1517]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1518]	<400> 126
[1519]	gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
[1520]	atctcctgca ggtctagtca gaggctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

[1521]	tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggctc taatcgggcc	180
[1522]	tccggggtcc ctgacaggtt cagtggtagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc	240
[1523]	accagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tggcaggtct acaaactcct	300
[1524]	cggctcacct tcggccctgg gaccaaagtg gatatcagac gaactgtggc tgcaccatct	360
[1525]	gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc	420
[1526]	ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc	480
[1527]	caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc	540
[1528]	ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaaagt ctacgcctgc	600
[1529]	gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt	660
[1530]	<210>	127
[1531]	<211>	681
[1532]	<212>	DNA
[1533]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1534]	<400>	127
[1535]	caggtgcagc tgcaggagtc ggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60
[1536]	tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct	120
[1537]	ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac	180
[1538]	gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacagtatat	240
[1539]	ctgcaaatac acagcctgag agctgaggac acggctgttt attactgtgc gaggacgtat	300
[1540]	tacgattttt ggagtggcag ggttggggct tttgatatct ggggccaagg gaccacggtc	360
[1541]	accgtctcaa gcgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag	420
[1542]	agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgccctggta aggactactt ccccgaaccg	480
[1543]	gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccttg accagcggcg tccacacctt cccggtgtc	540
[1544]	ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtagtga ccgtgccctc cagcagcttg	600
[1545]	ggcaccacga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag	660
[1546]	aaagttgagc ccaaattctt t	681
[1547]	<210>	128
[1548]	<211>	220
[1549]	<212>	PRT
[1550]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1551]	<400>	128
[1552]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
[1553]	1 5 10 15	
[1554]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser	
[1555]	20 25 30	
[1556]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
[1557]	35 40 45	
[1558]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro	
[1559]	50 55 60	

[1560]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[1561]	65 70 75 80
[1562]	Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Ala Gly
[1563]	85 90 95
[1564]	Leu Gln Thr Pro Arg Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
[1565]	100 105 110
[1566]	Arg Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
[1567]	115 120 125
[1568]	Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
[1569]	130 135 140
[1570]	Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
[1571]	145 150 155 160
[1572]	Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
[1573]	165 170 175
[1574]	Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
[1575]	180 185 190
[1576]	Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
[1577]	195 200 205
[1578]	Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1579]	210 215 220
[1580]	<210> 129
[1581]	<211> 227
[1582]	<212> PRT
[1583]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1584]	<400> 129
[1585]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1586]	1 5 10 15
[1587]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[1588]	20 25 30
[1589]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1590]	35 40 45
[1591]	Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1592]	50 55 60
[1593]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
[1594]	65 70 75 80
[1595]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1596]	85 90 95
[1597]	Ala Arg Thr Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Arg Val Gly Ala Phe Asp
[1598]	100 105 110

[1599]	Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
[1600]	115 120 125
[1601]	Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
[1602]	130 135 140
[1603]	Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
[1604]	145 150 155 160
[1605]	Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
[1606]	165 170 175
[1607]	Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
[1608]	180 185 190
[1609]	Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
[1610]	195 200 205
[1611]	Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
[1612]	210 215 220
[1613]	Lys Ser Cys
[1614]	225
[1615]	<210> 130
[1616]	<211> 10
[1617]	<212> PRT
[1618]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1619]	<400> 130
[1620]	Met Ala Gly Leu Gln Thr Pro Arg Leu Thr
[1621]	1 5 10
[1622]	<210> 131
[1623]	<211> 5
[1624]	<212> PRT
[1625]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1626]	<400> 131
[1627]	Ser Tyr Ala Met Ser
[1628]	1 5
[1629]	<210> 132
[1630]	<211> 17
[1631]	<212> PRT
[1632]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1633]	<400> 132
[1634]	Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1635]	1 5 10 15
[1636]	Gly
[1637]	<210> 133

131

[1677]	<210>	136
[1678]	<211>	215
[1679]	<212>	PRT
[1680]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1681]	<400>	136
[1682]	Gln Ala Val Val Ile Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly	
[1683]	1	5 10 15
[1684]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Thr Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly	
[1685]	20	25 30
[1686]	His Tyr Pro Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Ala	
[1687]	35	40 45
[1688]	Leu Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Lys His Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe	
[1689]	50	55 60
[1690]	Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val	
[1691]	65	70 75 80
[1692]	Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Leu Leu Tyr Tyr Gly Gly	
[1693]	85	90 95
[1694]	Ala Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro	
[1695]	100	105 110
[1696]	Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu	
[1697]	115	120 125
[1698]	Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro	
[1699]	130	135 140
[1700]	Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala	
[1701]	145	150 155 160
[1702]	Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala	
[1703]	165	170 175
[1704]	Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg	
[1705]	180	185 190
[1706]	Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr	
[1707]	195	200 205
[1708]	Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser	
[1709]	210	215
[1710]	<210>	137
[1711]	<211>	221
[1712]	<212>	PRT
[1713]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[1714]	<400>	137
[1715]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg	

[1716]	1	5	10	15
[1717]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
[1718]	20	25	30	
[1719]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[1720]	35	40	45	
[1721]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[1722]	50	55	60	
[1723]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[1724]	65	70	75	80
[1725]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1726]	85	90	95	
[1727]	Ala Lys Asp Arg Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr			
[1728]	100	105	110	
[1729]	Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro			
[1730]	115	120	125	
[1731]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly			
[1732]	130	135	140	
[1733]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn			
[1734]	145	150	155	160
[1735]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln			
[1736]	165	170	175	
[1737]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser			
[1738]	180	185	190	
[1739]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser			
[1740]	195	200	205	
[1741]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys			
[1742]	210	215	220	
[1743]	<210> 138			
[1744]	<211> 14			
[1745]	<212> PRT			
[1746]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1747]	<400> 138			
[1748]	Gly Ser Thr Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly His Tyr Pro Ser			
[1749]	1	5	10	
[1750]	<210> 139			
[1751]	<211> 7			
[1752]	<212> PRT			
[1753]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[1754]	<400> 139			

[1755] Ser Thr Ser Asn Lys His Ser
 [1756] 1 5
 [1757] <210> 140
 [1758] <211> 9
 [1759] <212> PRT
 [1760] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1761] <400> 140
 [1762] Leu Leu Tyr Tyr Gly Gly Ala Arg Val
 [1763] 1 5
 [1764] <210> 141
 [1765] <211> 9
 [1766] <212> PRT
 [1767] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1768] <400> 141
 [1769] Asp Arg Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 [1770] 1 5
 [1771] <210> 142
 [1772] <211> 657
 [1773] <212> DNA
 [1774] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1775] <400> 142
 [1776] gaaattgtgc tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 [1777] atctcctgca ggtctagtca gaggctcctg catagtaatg gatacaacta tttggactgg 120
 [1778] tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatctt atttgggttc tcatcgggcc 180
 [1779] tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 [1780] agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 [1781] ctacttttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 360
 [1782] ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
 [1783] ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
 [1784] tcgggtaact ccagagagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
 [1785] agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600
 [1786] gtcacccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657
 [1787] <210> 143
 [1788] <211> 681
 [1789] <212> DNA
 [1790] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [1791] <400> 143
 [1792] gaggtccagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 [1793] tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

[1794]	cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggaggg	atcatcccta	tcttttggtac	agcaaactac	180
[1795]	gcacagaagt	tccagggcag	agtcacgatt	accgcggacg	aatccacgag	cacagcctac	240
[1796]	atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac	acggccgtgt	attactgtgc	gagaggccga	300
[1797]	gggagcggct	atcccatac	gtggttcttg	ttcgaccctt	ggggccaggg	caccctggtc	360
[1798]	accgtctcaa	gcgctccac	caagggccca	tcggtcttcc	ccctggcacc	ctcctccaag	420
[1799]	agcacctctg	ggggcacagc	ggccctgggc	tgcctgggtca	aggactactt	ccccgaaccg	480
[1800]	gtgacggtgt	cgtggaactc	aggcgccctg	accagcggcg	tccacacctt	cccggctgtc	540
[1801]	ctacagtcct	caggactcta	ctccctcagc	agcgtagtga	ccgtgccctc	cagcagcttg	600
[1802]	ggcaccacga	cctacatctg	caacgtgaat	cacaagccca	gcaacaccaa	ggtggacaag	660
[1803]	aaagttgagc	ccaaatcttg	t	681			
[1804]	<210>	144					
[1805]	<211>	219					
[1806]	<212>	PRT					
[1807]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)					
[1808]	<400>	144					
[1809]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly						
[1810]	1	5	10	15			
[1811]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser						
[1812]	20	25	30				
[1813]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser						
[1814]	35	40	45				
[1815]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser His Arg Ala Ser Gly Val Pro						
[1816]	50	55	60				
[1817]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile						
[1818]	65	70	75	80			
[1819]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala						
[1820]	85	90	95				
[1821]	Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys						
[1822]	100	105	110				
[1823]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu						
[1824]	115	120	125				
[1825]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe						
[1826]	130	135	140				
[1827]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln						
[1828]	145	150	155	160			
[1829]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser						
[1830]	165	170	175				
[1831]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu						
[1832]	180	185	190				

[1833]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[1834]	195 200 205
[1835]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1836]	210 215
[1837]	<210> 145
[1838]	<211> 227
[1839]	<212> PRT
[1840]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1841]	<400> 145
[1842]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
[1843]	1 5 10 15
[1844]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[1845]	20 25 30
[1846]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1847]	35 40 45
[1848]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[1849]	50 55 60
[1850]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[1851]	65 70 75 80
[1852]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1853]	85 90 95
[1854]	Ala Arg Gly Arg Gly Ser Gly Tyr Pro Asp Thr Trp Phe Trp Phe Asp
[1855]	100 105 110
[1856]	Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
[1857]	115 120 125
[1858]	Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
[1859]	130 135 140
[1860]	Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
[1861]	145 150 155 160
[1862]	Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
[1863]	165 170 175
[1864]	Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
[1865]	180 185 190
[1866]	Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
[1867]	195 200 205
[1868]	Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
[1869]	210 215 220
[1870]	Lys Ser Cys
[1871]	225

[1872]	<210>	146		
[1873]	<211>	7		
[1874]	<212>	PRT		
[1875]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[1876]	<400>	146		
[1877]	Leu Gly Ser His Arg Ala Ser			
[1878]	1	5		
[1879]	<210>	147		
[1880]	<211>	9		
[1881]	<212>	PRT		
[1882]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[1883]	<400>	147		
[1884]	Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr			
[1885]	1	5		
[1886]	<210>	148		
[1887]	<211>	5		
[1888]	<212>	PRT		
[1889]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[1890]	<400>	148		
[1891]	Ser Tyr Ala Ile Ser			
[1892]	1	5		
[1893]	<210>	149		
[1894]	<211>	17		
[1895]	<212>	PRT		
[1896]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[1897]	<400>	149		
[1898]	Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln			
[1899]	1	5	10	15
[1900]	Gly			
[1901]	<210>	150		
[1902]	<211>	15		
[1903]	<212>	PRT		
[1904]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)		
[1905]	<400>	150		
[1906]	Gly Arg Gly Ser Gly Tyr Pro Asp Thr Trp Phe Trp Phe Asp Pro			
[1907]	1	5	10	15
[1908]	<210>	151		
[1909]	<211>	657		
[1910]	<212>	DNA		

- [1911] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [1912] <400> 151
- [1913] gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
- [1914] atctcctgca ggtctagtca gaggctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
- [1915] tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct acttgggttc taatcgggcc 180
- [1916] cccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
- [1917] agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggcct 300
- [1918] ctacttttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatttgc 360
- [1919] ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
- [1920] ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtga aggtggataa cgccctccaa 480
- [1921] tcgggttaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
- [1922] agcagcaccc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
- [1923] gtcacccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657
- [1924] <210> 152
- [1925] <211> 678
- [1926] <212> DNA
- [1927] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [1928] <400> 152
- [1929] gaagtgcagc tgggtcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [1930] tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120
- [1931] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180
- [1932] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
- [1933] ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatcgtat 300
- [1934] ggttcgggga gttataggtc ccatgctttt gatatctggg gccaaaggac aatggtcacc 360
- [1935] gtctcaagcg cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tgccaccctc ctccaagagc 420
- [1936] acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
- [1937] acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtcc acaccttccc ggctgtccta 540
- [1938] cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtagtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
- [1939] acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 660
- [1940] gttgagccca aatcttgt 678
- [1941] <210> 153
- [1942] <211> 219
- [1943] <212> PRT
- [1944] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [1945] <400> 153
- [1946] Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
- [1947] 1 5 10 15
- [1948] Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
- [1949] 20 25 30

[1950]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
[1951]	35 40 45
[1952]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro
[1953]	50 55 60
[1954]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[1955]	65 70 75 80
[1956]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
[1957]	85 90 95
[1958]	Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1959]	100 105 110
[1960]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Phe Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[1961]	115 120 125
[1962]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[1963]	130 135 140
[1964]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[1965]	145 150 155 160
[1966]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[1967]	165 170 175
[1968]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[1969]	180 185 190
[1970]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[1971]	195 200 205
[1972]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1973]	210 215
[1974]	<210> 154
[1975]	<211> 226
[1976]	<212> PRT
[1977]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[1978]	<400> 154
[1979]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[1980]	1 5 10 15
[1981]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[1982]	20 25 30
[1983]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1984]	35 40 45
[1985]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[1986]	50 55 60
[1987]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[1988]	65 70 75 80

[1989]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1990]	85 90 95
[1991]	Ala Arg Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Ser His Ala Phe Asp Ile
[1992]	100 105 110
[1993]	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
[1994]	115 120 125
[1995]	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
[1996]	130 135 140
[1997]	Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
[1998]	145 150 155 160
[1999]	Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
[2000]	165 170 175
[2001]	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
[2002]	180 185 190
[2003]	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
[2004]	195 200 205
[2005]	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
[2006]	210 215 220
[2007]	Ser Cys
[2008]	225
[2009]	<210> 155
[2010]	<211> 7
[2011]	<212> PRT
[2012]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2013]	<400> 155
[2014]	Leu Gly Ser Asn Arg Ala Pro
[2015]	1 5
[2016]	<210> 156
[2017]	<211> 14
[2018]	<212> PRT
[2019]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2020]	<220>
[2021]	<223> PFC2 HC-CDR3 PFG5 HC-CDR3
[2022]	<400> 156
[2023]	Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Ser His Ala Phe Asp Ile
[2024]	1 5 10
[2025]	<210> 157
[2026]	<211> 645
[2027]	<212> DNA

- [2028] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [2029] <400> 157
- [2030] gaaacgacac tcacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
- [2031] ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
- [2032] cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
- [2033] gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
- [2034] cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtattgta gctcacctcg gacgttcggc 300
- [2035] caagggacca aggtggaaat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
- [2036] ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
- [2037] tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaaactcc 480
- [2038] caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
- [2039] acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
- [2040] ggcttgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645
- [2041] <210> 158
- [2042] <211> 666
- [2043] <212> DNA
- [2044] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [2045] <400> 158
- [2046] caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
- [2047] tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
- [2048] ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaatgga atgggtggtag cacaggttat 180
- [2049] gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
- [2050] ctgcaaatga atagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagggcta 300
- [2051] gtaccgcgtg cgagtattga cgtctggggc caagggacca cggtcaccgt ctcaagcgcc 360
- [2052] tccaccaagg gcccatcggt ctccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 420
- [2053] acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480
- [2054] aactcaggcg ccctgaccag cggcgtccac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 540
- [2055] ctctactccc tcagcagcgt agtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 600
- [2056] atctgcaacg tgaatcaca gccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa 660
- [2057] tcttgt 666
- [2058] <210> 159
- [2059] <211> 215
- [2060] <212> PRT
- [2061] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [2062] <400> 159
- [2063] Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
- [2064] 1 5 10 15
- [2065] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
- [2066] 20 25 30

[2067]	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu
[2068]			35					40					45			
[2069]	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
[2070]			50					55					60			
[2071]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu
[2072]	65					70					75					80
[2073]	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro
[2074]					85					90					95	
[2075]	Arg	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala
[2076]				100					105					110		
[2077]	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser
[2078]				115					120					125		
[2079]	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu
[2080]			130					135					140			
[2081]	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser
[2082]	145					150					155					160
[2083]	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu
[2084]					165					170					175	
[2085]	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val
[2086]				180						185					190	
[2087]	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys
[2088]			195					200					205			
[2089]	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys									
[2090]		210						215								
[2091]	<210> 160															
[2092]	<211> 222															
[2093]	<212> PRT															
[2094]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[2095]	<400> 160															
[2096]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[2097]	1				5					10					15	
[2098]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[2099]				20					25					30		
[2100]	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[2101]			35					40					45			
[2102]	Ser	Gly	Ile	Asn	Trp	Asn	Gly	Gly	Ser	Thr	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[2103]		50					55					60				
[2104]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
[2105]	65					70					75					80

[2106]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2107]					85					90					95	
[2108]	Ala	Lys	Gly	Leu	Val	Pro	Ala	Ala	Ser	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly
[2109]					100					105					110	
[2110]	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
[2111]					115					120					125	
[2112]	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
[2113]					130					135					140	
[2114]	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
[2115]	145						150					155				160
[2116]	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
[2117]					165					170						175
[2118]	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
[2119]					180					185					190	
[2120]	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
[2121]					195					200					205	
[2122]	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys		
[2123]					210					215					220	
[2124]	<210> 161															
[2125]	<211> 12															
[2126]	<212> PRT															
[2127]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[2128]	<400> 161															
[2129]	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ala				
[2130]	1				5					10						
[2131]	<210> 162															
[2132]	<211> 7															
[2133]	<212> PRT															
[2134]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[2135]	<400> 162															
[2136]	Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr									
[2137]	1				5											
[2138]	<210> 163															
[2139]	<211> 9															
[2140]	<212> PRT															
[2141]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[2142]	<400> 163															
[2143]	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Arg	Thr							
[2144]	1				5											

[2145]	<210> 164
[2146]	<211> 17
[2147]	<212> PRT
[2148]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2149]	<400> 164
[2150]	Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[2151]	1 5 10 15
[2152]	Gly
[2153]	<210> 165
[2154]	<211> 10
[2155]	<212> PRT
[2156]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2157]	<400> 165
[2158]	Gly Leu Val Pro Ala Ala Ser Met Asp Val
[2159]	1 5 10
[2160]	<210> 166
[2161]	<211> 660
[2162]	<212> DNA
[2163]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2164]	<400> 166
[2165]	gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
[2166]	atctcctgca ggtctagtca gaggctccaa catagcaacg gataccagta cttggactgg 120
[2167]	tacgtgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttc ttttcgggcc 180
[2168]	tccgggggtcc ccgccaggtt cagtggcagc ggatcaggca cagattttac actgagaatc 240
[2169]	aacaaagtgg agcctgagga cgttgggggtt tactactgca tgcacgctct aagtactcct 300
[2170]	ccgtggacgt tcggccaggg gaccagggtg gaactcaaac gaactgtggc tgcaccatct 360
[2171]	gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
[2172]	ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtga taacgccctc 480
[2173]	caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
[2174]	ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
[2175]	gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660
[2176]	<210> 167
[2177]	<211> 660
[2178]	<212> DNA
[2179]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2180]	<400> 167
[2181]	gaggtccagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaggaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
[2182]	tcctgcaagg cttctggata caccttact acctatacta tgcattgggt gcgccaggcc 120
[2183]	cccggacaga gtcttgagtg gatggcatgg atcaccctg gcaatggtaa tacacattat 180

[2184]	tcacagaact tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccacgag cacagcctac	240
[2185]	atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gaggtctagg	300
[2186]	gtgggagccc ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcaag cgcctccacc	360
[2187]	aagggcccat cggctcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	420
[2188]	gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca	480
[2189]	ggcgccctga ccagcggcgt ccacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac	540
[2190]	tcctcagca gcgtagtac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc	600
[2191]	aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	660
[2192]	<210>	168
[2193]	<211>	220
[2194]	<212>	PRT
[2195]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2196]	<400>	168
[2197]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
[2198]	1 5 10 15	
[2199]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Gln His Ser	
[2200]	20 25 30	
[2201]	Asn Gly Tyr Gln Tyr Leu Asp Trp Tyr Val Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
[2202]	35 40 45	
[2203]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Phe Arg Ala Ser Gly Val Pro	
[2204]	50 55 60	
[2205]	Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile	
[2206]	65 70 75 80	
[2207]	Asn Lys Val Glu Pro Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met His Ala	
[2208]	85 90 95	
[2209]	Leu Ser Thr Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Leu	
[2210]	100 105 110	
[2211]	Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp	
[2212]	115 120 125	
[2213]	Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn	
[2214]	130 135 140	
[2215]	Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu	
[2216]	145 150 155 160	
[2217]	Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp	
[2218]	165 170 175	
[2219]	Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr	
[2220]	180 185 190	
[2221]	Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser	
[2222]	195 200 205	

[2223]	Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2224]	210 215 220
[2225]	<210> 169
[2226]	<211> 220
[2227]	<212> PRT
[2228]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2229]	<400> 169
[2230]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala
[2231]	1 5 10 15
[2232]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
[2233]	20 25 30
[2234]	Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Met
[2235]	35 40 45
[2236]	Ala Trp Ile Thr Pro Gly Asn Gly Asn Thr His Tyr Ser Gln Asn Phe
[2237]	50 55 60
[2238]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[2239]	65 70 75 80
[2240]	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2241]	85 90 95
[2242]	Ala Arg Ser Arg Val Gly Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[2243]	100 105 110
[2244]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[2245]	115 120 125
[2246]	Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[2247]	130 135 140
[2248]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[2249]	145 150 155 160
[2250]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[2251]	165 170 175
[2252]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[2253]	180 185 190
[2254]	Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[2255]	195 200 205
[2256]	Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[2257]	210 215 220
[2258]	<210> 170
[2259]	<211> 16
[2260]	<212> PRT
[2261]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)

[2262]	<400> 170
[2263]	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Gln His Ser Asn Gly Tyr Gln Tyr Leu Asp
[2264]	1 5 10 15
[2265]	<210> 171
[2266]	<211> 7
[2267]	<212> PRT
[2268]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2269]	<400> 171
[2270]	Leu Gly Ser Phe Arg Ala Ser
[2271]	1 5
[2272]	<210> 172
[2273]	<211> 10
[2274]	<212> PRT
[2275]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2276]	<400> 172
[2277]	Met His Ala Leu Ser Thr Pro Pro Trp Thr
[2278]	1 5 10
[2279]	<210> 173
[2280]	<211> 5
[2281]	<212> PRT
[2282]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2283]	<400> 173
[2284]	Thr Tyr Thr Met His
[2285]	1 5
[2286]	<210> 174
[2287]	<211> 17
[2288]	<212> PRT
[2289]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2290]	<400> 174
[2291]	Trp Ile Thr Pro Gly Asn Gly Asn Thr His Tyr Ser Gln Asn Phe Gln
[2292]	1 5 10 15
[2293]	Gly
[2294]	<210> 175
[2295]	<211> 8
[2296]	<212> PRT
[2297]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2298]	<400> 175
[2299]	Ser Arg Val Gly Ala Leu Asp Tyr
[2300]	1 5

- [2301] <210> 176
- [2302] <211> 657
- [2303] <212> DNA
- [2304] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [2305] <400> 176
- [2306] gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
- [2307] atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
- [2308] tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctgtttt ataaggtttc taaccgggac 180
- [2309] tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaaac 240
- [2310] agcagggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggccg 300
- [2311] ggcacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 360
- [2312] ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
- [2313] ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
- [2314] tcgggtaact ccagagagag tgtcacagag caggacggca aggacagcac ctacagcctc 540
- [2315] agcagcaccc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
- [2316] gtcacccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657
- [2317] <210> 177
- [2318] <211> 663
- [2319] <212> DNA
- [2320] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [2321] <400> 177
- [2322] gaggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [2323] tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
- [2324] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
- [2325] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ctactgtat 240
- [2326] ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagatcacgt 300
- [2327] ggatatagtg gctacgacaa ctggggccag ggcaccctgg tcaccgtctc aagcgcctcc 360
- [2328] accaagggcc catcgtctt cccctggca cctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420
- [2329] gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480
- [2330] tcaggcgccc tgaccagcgg cgccacacc ttcccgctg tcctacagtc ctcaggactc 540
- [2331] tactccctca gcagcgtagt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 600
- [2332] tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagtga gcccaaattc 660
- [2333] tgt 663
- [2334] <210> 178
- [2335] <211> 219
- [2336] <212> PRT
- [2337] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [2338] <400> 178
- [2339] Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

[2340]	1	5	10	15
[2341]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser			
[2342]	20	25	30	
[2343]	Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser			
[2344]	35	40	45	
[2345]	Pro Arg Arg Leu Phe Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro			
[2346]	50	55	60	
[2347]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
[2348]	65	70	75	80
[2349]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly			
[2350]	85	90	95	
[2351]	Thr His Trp Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[2352]	100	105	110	
[2353]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu			
[2354]	115	120	125	
[2355]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe			
[2356]	130	135	140	
[2357]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
[2358]	145	150	155	160
[2359]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Gly Lys Asp Ser			
[2360]	165	170	175	
[2361]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
[2362]	180	185	190	
[2363]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
[2364]	195	200	205	
[2365]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[2366]	210	215		
[2367]	<210> 179			
[2368]	<211> 221			
[2369]	<212> PRT			
[2370]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[2371]	<400> 179			
[2372]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
[2373]	1	5	10	15
[2374]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
[2375]	20	25	30	
[2376]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[2377]	35	40	45	
[2378]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			

[2379]	50	55	60
[2380]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[2381]	65	70	75
[2382]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[2383]		85	90
[2384]	Ala Arg Ser Arg Gly Tyr Ser Gly Tyr Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr		95
[2385]		100	105
[2386]	Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro		110
[2387]		115	120
[2388]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly		125
[2389]		130	135
[2390]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn		140
[2391]		145	150
[2392]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		155
[2393]		165	170
[2394]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser		175
[2395]		180	185
[2396]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser		190
[2397]		195	200
[2398]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		205
[2399]		210	215
[2400]	<210> 180		220
[2401]	<211> 9		
[2402]	<212> PRT		
[2403]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2404]	<400> 180		
[2405]	Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gly Thr		
[2406]	1	5	
[2407]	<210> 181		
[2408]	<211> 9		
[2409]	<212> PRT		
[2410]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2411]	<400> 181		
[2412]	Ser Arg Gly Tyr Ser Gly Tyr Asp Asn		
[2413]	1	5	
[2414]	<210> 182		
[2415]	<211> 648		
[2416]	<212> DNA		
[2417]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		

[2418]	<400> 182
[2419]	cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
[2420]	tcctgcactg ggagaagcgc caatatcggg ggttttgatg tacagtggta ccgacaactt 120
[2421]	ccaggaacag ccccccaact cctcatatat gacaacagca atcggccctc aggggtccct 180
[2422]	gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagccaccc tggccatcag cggacttcag 240
[2423]	actggcgacg aggccgatta ttactgcgga acatgggatt cctacctcaa tttttgggtg 300
[2424]	ttcggcggag ggaccaagct gaccgtcctt agtcagccca aggctgcccc ctcgggtcact 360
[2425]	ctgttccccg cctcctctga ggagcttcaa gccacaagg ccacactggg gtgtctcata 420
[2426]	agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag 480
[2427]	gcgggagtg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540
[2428]	tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg 600
[2429]	catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648
[2430]	<210> 183
[2431]	<211> 660
[2432]	<212> DNA
[2433]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2434]	<400> 183
[2435]	caggtgcagc tacagcagtg gggcgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
[2436]	acctgcgctg tctatgggtg gtccttcagt ggttactact ggagctggat ccgccagccc 120
[2437]	ccagggaagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
[2438]	ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
[2439]	aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aggccttccg 300
[2440]	tattactact ttgactactg gggccagggc accctgggtc ccgtctcaag cgcctccacc 360
[2441]	aagggcccat cggctcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
[2442]	gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 480
[2443]	ggcgccctga ccagcggcgt ccacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
[2444]	tcctcagca gcgtagtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 600
[2445]	aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660
[2446]	<210> 184
[2447]	<211> 216
[2448]	<212> PRT
[2449]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2450]	<400> 184
[2451]	Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
[2452]	1 5 10 15
[2453]	Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Phe
[2454]	20 25 30
[2455]	Asp Val Gln Trp Tyr Arg Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Gln Leu Leu
[2456]	35 40 45

[2457]	Ile Tyr Asp Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
[2458]	50 55 60
[2459]	Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
[2460]	65 70 75 80
[2461]	Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Tyr Leu
[2462]	85 90 95
[2463]	Asn Ile Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gln
[2464]	100 105 110
[2465]	Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
[2466]	115 120 125
[2467]	Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
[2468]	130 135 140
[2469]	Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
[2470]	145 150 155 160
[2471]	Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
[2472]	165 170 175
[2473]	Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
[2474]	180 185 190
[2475]	Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
[2476]	195 200 205
[2477]	Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
[2478]	210 215
[2479]	<210> 185
[2480]	<211> 220
[2481]	<212> PRT
[2482]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2483]	<400> 185
[2484]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
[2485]	1 5 10 15
[2486]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
[2487]	20 25 30
[2488]	Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[2489]	35 40 45
[2490]	Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
[2491]	50 55 60
[2492]	Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
[2493]	65 70 75 80
[2494]	Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
[2495]	85 90 95

[2496]	Arg Gly Leu Pro Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[2497]	100 105 110
[2498]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[2499]	115 120 125
[2500]	Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[2501]	130 135 140
[2502]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[2503]	145 150 155 160
[2504]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[2505]	165 170 175
[2506]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[2507]	180 185 190
[2508]	Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[2509]	195 200 205
[2510]	Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[2511]	210 215 220
[2512]	<210> 186
[2513]	<211> 13
[2514]	<212> PRT
[2515]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2516]	<400> 186
[2517]	Thr Gly Arg Ser Ala Asn Ile Gly Gly Phe Asp Val Gln
[2518]	1 5 10
[2519]	<210> 187
[2520]	<211> 7
[2521]	<212> PRT
[2522]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2523]	<400> 187
[2524]	Asp Asn Ser Asn Arg Pro Ser
[2525]	1 5
[2526]	<210> 188
[2527]	<211> 11
[2528]	<212> PRT
[2529]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2530]	<400> 188
[2531]	Gly Thr Trp Asp Ser Tyr Leu Asn Ile Trp Val
[2532]	1 5 10
[2533]	<210> 189
[2534]	<211> 9

[2535]	<212> PRT	
[2536]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[2537]	<400> 189	
[2538]	Gly Leu Pro Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr	
[2539]	1	5
[2540]	<210> 190	
[2541]	<211> 648	
[2542]	<212> DNA	
[2543]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[2544]	<400> 190	
[2545]	caggctgtgg tgateccagga gccatcgttc tcagtgtccc ctggaggggac agtcacactc	60
[2546]	acttgtgcct tgacctctgg ctcagtctct actagttact accccagctg gtaccagcag	120
[2547]	acccaggcc agcctccaag cacgctcatt tacagcaca accttcgctc ttctggggtc	180
[2548]	cctgatecgt tctctggctc catccttggg aacaaagctg ccctcaccat cacggggggcc	240
[2549]	caggcggatg atgaatctga ttattactgt gagttgtata tgggtagtgg catttcggtg	300
[2550]	ttcggcggag ggaccaaggt gaccgtccta ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact	360
[2551]	ctgttccac cctcctctga ggagcttcaa gccacaagg ccacactggg gtgtctcata	420
[2552]	agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag	480
[2553]	gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc	540
[2554]	tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg	600
[2555]	catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctacag aatgttca	648
[2556]	<210> 191	
[2557]	<211> 675	
[2558]	<212> DNA	
[2559]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
[2560]	<400> 191	
[2561]	gaggtccagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaagatc	60
[2562]	tcctgtaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg	120
[2563]	cccggaagag gcctggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactctga taccagatac	180
[2564]	agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtccatcag caccgcctac	240
[2565]	ctgcagtgga gcagcctgaa ggcctcggac accgccatgt attactgtgc gagactgggc	300
[2566]	tacggtgtcc cctgcctga gtacttcgat ctctggggcc gtggaaccct ggtcaccgtc	360
[2567]	tcaagcgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctcctc caagagcacc	420
[2568]	tctgggggca cageggcctt gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg	480
[2569]	gtgtcgtgga actcaggegc cctgaccagc ggcgtccaca ccttcccggc tgtcctacag	540
[2570]	tcctcaggac tctactcct cagcagcgta gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc	600
[2571]	cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag ccagcaaca ccaagggtga caagaaagt	660
[2572]	gagcccaaat cttgt	675
[2573]	<210> 192	

[2574]	<211>	216
[2575]	<212>	PRT
[2576]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2577]	<400>	192
[2578]	Gln Ala Val Val Ile Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly	
[2579]	1	5 10 15
[2580]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Leu Thr Ser Gly Ser Val Ser Thr Ser	
[2581]	20	25 30
[2582]	Tyr Tyr Pro Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Pro Pro Arg Thr	
[2583]	35	40 45
[2584]	Leu Ile Tyr Ser Thr Asn Leu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe	
[2585]	50	55 60
[2586]	Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala	
[2587]	65	70 75 80
[2588]	Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Glu Leu Tyr Met Gly Ser	
[2589]	85	90 95
[2590]	Gly Ile Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln	
[2591]	100	105 110
[2592]	Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu	
[2593]	115	120 125
[2594]	Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr	
[2595]	130	135 140
[2596]	Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys	
[2597]	145	150 155 160
[2598]	Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr	
[2599]	165	170 175
[2600]	Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His	
[2601]	180	185 190
[2602]	Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys	
[2603]	195	200 205
[2604]	Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser	
[2605]	210	215
[2606]	<210>	193
[2607]	<211>	225
[2608]	<212>	PRT
[2609]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2610]	<400>	193
[2611]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
[2612]	1	5 10 15

[2613]	Ser	Leu	Lys	Ile	Ser	Cys	Lys	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Tyr
[2614]				20					25					30		
[2615]	Trp	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Met	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[2616]			35					40					45			
[2617]	Gly	Ile	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Ser	Asp	Thr	Arg	Tyr	Ser	Pro	Ser	Phe
[2618]		50					55					60				
[2619]	Gln	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
[2620]	65					70					75					80
[2621]	Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys
[2622]				85						90				95		
[2623]	Ala	Arg	Leu	Gly	Tyr	Gly	Val	Pro	Leu	Pro	Glu	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp
[2624]			100						105					110		
[2625]	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro
[2626]			115					120					125			
[2627]	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr
[2628]		130						135				140				
[2629]	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
[2630]	145					150				155						160
[2631]	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
[2632]				165						170				175		
[2633]	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr
[2634]			180						185					190		
[2635]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn
[2636]		195						200					205			
[2637]	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser
[2638]		210					215					220				
[2639]	Cys															
[2640]	225															
[2641]	<210>	194														
[2642]	<211>	14														
[2643]	<212>	PRT														
[2644]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														
[2645]	<400>	194														
[2646]	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Ser	Val	Ser	Thr	Ser	Tyr	Tyr	Pro	Ser		
[2647]	1			5						10						
[2648]	<210>	195														
[2649]	<211>	7														
[2650]	<212>	PRT														
[2651]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)														

[2652]	<400> 195
[2653]	Ser Thr Asn Leu Arg Ser Ser
[2654]	1 5
[2655]	<210> 196
[2656]	<211> 10
[2657]	<212> PRT
[2658]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2659]	<400> 196
[2660]	Glu Leu Tyr Met Gly Ser Gly Ile Ser Val
[2661]	1 5 10
[2662]	<210> 197
[2663]	<211> 5
[2664]	<212> PRT
[2665]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2666]	<400> 197
[2667]	Ser Tyr Trp Ile Gly
[2668]	1 5
[2669]	<210> 198
[2670]	<211> 17
[2671]	<212> PRT
[2672]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2673]	<400> 198
[2674]	Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
[2675]	1 5 10 15
[2676]	Gly
[2677]	<210> 199
[2678]	<211> 13
[2679]	<212> PRT
[2680]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2681]	<400> 199
[2682]	Leu Gly Tyr Gly Val Pro Leu Pro Glu Tyr Phe Asp Leu
[2683]	1 5 10
[2684]	<210> 200
[2685]	<211> 657
[2686]	<212> DNA
[2687]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2688]	<400> 200
[2689]	gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
[2690]	atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120

[2691]	tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc tgaccggggac	180
[2692]	tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc	240
[2693]	agcagggtgg aggctgagga tggtggggtt tattactgca tgcaaggcac aacttggcct	300
[2694]	cagacttttg gccaggggac caagctggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc	360
[2695]	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
[2696]	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480
[2697]	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
[2698]	agcagcacc c tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600
[2699]	gtcaccatc agggcctgag ctgcgccgtt acaaagagct tcaacagggg agagtgt	657
[2700]	<210>	201
[2701]	<211>	663
[2702]	<212>	DNA
[2703]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2704]	<400>	201
[2705]	caggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc	60
[2706]	tcctgttcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct	120
[2707]	ccagggaagg gactggaata tgtttcagct attagtagta atgggggtag cacatactac	180
[2708]	gcagactccg tgaagggcag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[2709]	cttcaaatga gcagtctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaagtagg	300
[2710]	ggctactacg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc aagcgcctcc	360
[2711]	accaagggcc catcggtctt ccccttgga ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca	420
[2712]	gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac	480
[2713]	tcaggcgccc tgaccagcgg cgtccacacc ttcccgctg tcctacagtc ctcaggactc	540
[2714]	tactccctca gcagcgtagt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc	600
[2715]	tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagtga gccc aaatct	660
[2716]	tgt	663
[2717]	<210>	202
[2718]	<211>	219
[2719]	<212>	PRT
[2720]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2721]	<400>	202
[2722]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly	
[2723]	1 5 10 15	
[2724]	Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser	
[2725]	20 25 30	
[2726]	Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser	
[2727]	35 40 45	
[2728]	Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asp Arg Asp Ser Gly Val Pro	
[2729]	50 55 60	

[2730]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[2731]	65 70 75 80
[2732]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
[2733]	85 90 95
[2734]	Thr His Trp Pro Gln Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[2735]	100 105 110
[2736]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[2737]	115 120 125
[2738]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[2739]	130 135 140
[2740]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[2741]	145 150 155 160
[2742]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[2743]	165 170 175
[2744]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[2745]	180 185 190
[2746]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[2747]	195 200 205
[2748]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2749]	210 215
[2750]	<210> 203
[2751]	<211> 221
[2752]	<212> PRT
[2753]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2754]	<400> 203
[2755]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[2756]	1 5 10 15
[2757]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2758]	20 25 30
[2759]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
[2760]	35 40 45
[2761]	Ser Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2762]	50 55 60
[2763]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2764]	65 70 75 80
[2765]	Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2766]	85 90 95
[2767]	Ala Arg Ser Arg Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
[2768]	100 105 110

[2769]	Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[2770]	115 120 125
[2771]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[2772]	130 135 140
[2773]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[2774]	145 150 155 160
[2775]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[2776]	165 170 175
[2777]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[2778]	180 185 190
[2779]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[2780]	195 200 205
[2781]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[2782]	210 215 220
[2783]	<210> 204
[2784]	<211> 7
[2785]	<212> PRT
[2786]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2787]	<400> 204
[2788]	Lys Val Ser Asp Arg Asp Ser
[2789]	1 5
[2790]	<210> 205
[2791]	<211> 9
[2792]	<212> PRT
[2793]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2794]	<400> 205
[2795]	Met Gln Gly Thr His Trp Pro Gln Thr
[2796]	1 5
[2797]	<210> 206
[2798]	<211> 17
[2799]	<212> PRT
[2800]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2801]	<400> 206
[2802]	Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[2803]	1 5 10 15
[2804]	Gly
[2805]	<210> 207
[2806]	<211> 657
[2807]	<212> DNA

- [2808] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [2809] <400> 207
- [2810] gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
- [2811] atctcctgca cgtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
- [2812] tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taagcgggac 180
- [2813] tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaata 240
- [2814] agcagggtgg aggctgagga tgttgcgatt tattactgca tgcaaggtag acactggcct 300
- [2815] ctcactttcg gcggaggagc caaggtggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 360
- [2816] ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
- [2817] ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
- [2818] tcgggtaact ccagagagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
- [2819] agcagcaccc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaactcta cgcctgcgaa 600
- [2820] gtcacccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657
- [2821] <210> 208
- [2822] <211> 663
- [2823] <212> DNA
- [2824] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [2825] <400> 208
- [2826] gaggtccagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [2827] tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120
- [2828] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180
- [2829] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
- [2830] ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggagtcca 300
- [2831] ggctactacg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc aagcgcctcc 360
- [2832] accaagggcc catcggtctt ccccttgga ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420
- [2833] gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggg gtcgtggaac 480
- [2834] tcaggcgccc tgaccagcgg cgtccacacc ttcccggtg tcctacagtc ctcaggactc 540
- [2835] tactccctca gcagcgtagt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 600
- [2836] tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagttga gccc aaatct 660
- [2837] tgt 663
- [2838] <210> 209
- [2839] <211> 219
- [2840] <212> PRT
- [2841] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [2842] <400> 209
- [2843] Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
- [2844] 1 5 10 15
- [2845] Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
- [2846] 20 25 30

[2847]	Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
[2848]	35 40 45
[2849]	Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Lys Arg Asp Ser Gly Val Pro
[2850]	50 55 60
[2851]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
[2852]	65 70 75 80
[2853]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Ala Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
[2854]	85 90 95
[2855]	Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[2856]	100 105 110
[2857]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
[2858]	115 120 125
[2859]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
[2860]	130 135 140
[2861]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
[2862]	145 150 155 160
[2863]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
[2864]	165 170 175
[2865]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
[2866]	180 185 190
[2867]	Lys His Lys Leu Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
[2868]	195 200 205
[2869]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[2870]	210 215
[2871]	<210> 210
[2872]	<211> 221
[2873]	<212> PRT
[2874]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2875]	<400> 210
[2876]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[2877]	1 5 10 15
[2878]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[2879]	20 25 30
[2880]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2881]	35 40 45
[2882]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[2883]	50 55 60
[2884]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[2885]	65 70 75 80

[2886]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2887]	85 90 95
[2888]	Ala Arg Ser Arg Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
[2889]	100 105 110
[2890]	Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[2891]	115 120 125
[2892]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[2893]	130 135 140
[2894]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[2895]	145 150 155 160
[2896]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[2897]	165 170 175
[2898]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[2899]	180 185 190
[2900]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[2901]	195 200 205
[2902]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[2903]	210 215 220
[2904]	<210> 211
[2905]	<211> 16
[2906]	<212> PRT
[2907]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2908]	<400> 211
[2909]	Thr Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn
[2910]	1 5 10 15
[2911]	<210> 212
[2912]	<211> 7
[2913]	<212> PRT
[2914]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2915]	<400> 212
[2916]	Lys Val Ser Lys Arg Asp Ser
[2917]	1 5
[2918]	<210> 213
[2919]	<211> 717
[2920]	<212> DNA
[2921]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[2922]	<400> 213
[2923]	gtgaaaaaat tattattcgc aattccttta gttgttcctt tctattctca cagtgcactt 60
[2924]	gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 120

[2925]	atctcctgca ggtctagtca gaggcctcctg cgcagtgatg gatacaactt tgtggattgg	180
[2926]	tacctgcaga aggcagggca gtctccacag ctctgatcc atttgggttc tgatcgggcc	240
[2927]	tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgagaatc	300
[2928]	agcagagtgg aggctgagga tgttggagtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct	360
[2929]	cggacgttcg gccaaggac caaggtggaa atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc	420
[2930]	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	480
[2931]	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	540
[2932]	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	600
[2933]	agcagcaccc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	660
[2934]	gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	717
[2935]	<210>	214
[2936]	<211>	690
[2937]	<212>	DNA
[2938]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2939]	<400>	214
[2940]	gaggtccagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
[2941]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct	120
[2942]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atgaaagcaa taaatactac	180
[2943]	gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[2944]	ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagggagcca	300
[2945]	agcggcagct ggctgtacct ctactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg	360
[2946]	accacggtca ccgtctcaag cgcctccacc aagggcccat cggctctccc cctggcaccc	420
[2947]	tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc	480
[2948]	cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt ccacaccttc	540
[2949]	ccggtgttcc tacagtcctc aggactctac tccctcagca gcgtagtgc cgtgccctcc	600
[2950]	agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag	660
[2951]	gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	690
[2952]	<210>	215
[2953]	<211>	219
[2954]	<212>	PRT
[2955]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[2956]	<400>	215
[2957]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
[2958]	1 5 10 15	
[2959]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser	
[2960]	20 25 30	
[2961]	Asp Gly Tyr Asn Phe Val Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Ser	
[2962]	35 40 45	
[2963]	Pro Gln Leu Leu Ile His Leu Gly Ser Asp Arg Ala Ser Gly Val Pro	

[2964]	50	55	60
[2965]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile		
[2966]	65	70	75
[2967]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala		
[2968]	85	90	95
[2969]	Leu Gln Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[2970]	100	105	110
[2971]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
[2972]	115	120	125
[2973]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
[2974]	130	135	140
[2975]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
[2976]	145	150	155
[2977]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		
[2978]	165	170	175
[2979]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
[2980]	180	185	190
[2981]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
[2982]	195	200	205
[2983]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[2984]	210	215	
[2985]	<210> 216		
[2986]	<211> 230		
[2987]	<212> PRT		
[2988]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[2989]	<400> 216		
[2990]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[2991]	1	5	10
[2992]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[2993]	20	25	30
[2994]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[2995]	35	40	45
[2996]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[2997]	50	55	60
[2998]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[2999]	65	70	75
[3000]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[3001]	85	90	95
[3002]	Ala Arg Glu Pro Ser Gly Ser Trp Ser Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr		

[3003]	100	105	110
[3004]	Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala		
[3005]	115	120	125
[3006]	Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser		
[3007]	130	135	140
[3008]	Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe		
[3009]	145	150	155
[3010]	Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly		
[3011]	165	170	175
[3012]	Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu		
[3013]	180	185	190
[3014]	Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr		
[3015]	195	200	205
[3016]	Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys		
[3017]	210	215	220
[3018]	Val Glu Pro Lys Ser Cys		
[3019]	225	230	
[3020]	<210> 217		
[3021]	<211> 16		
[3022]	<212> PRT		
[3023]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3024]	<400> 217		
[3025]	Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser Asp Gly Tyr Asn Phe Val Asp		
[3026]	1	5	10
[3027]	<210> 218		
[3028]	<211> 7		
[3029]	<212> PRT		
[3030]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3031]	<400> 218		
[3032]	Leu Gly Ser Asp Arg Ala Ser		
[3033]	1	5	
[3034]	<210> 219		
[3035]	<211> 9		
[3036]	<212> PRT		
[3037]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3038]	<400> 219		
[3039]	Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Arg Thr		
[3040]	1	5	
[3041]	<210> 220		

- [3042] <211> 17
 [3043] <212> PRT
 [3044] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [3045] <400> 220
 [3046] Val Ile Ser Tyr Asp Glu Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 [3047] 1 5 10 15
 [3048] Gly
 [3049] <210> 221
 [3050] <211> 18
 [3051] <212> PRT
 [3052] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [3053] <400> 221
 [3054] Glu Pro Ser Gly Ser Trp Ser Tyr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 [3055] 1 5 10 15
 [3056] Asp Val
 [3057] <210> 222
 [3058] <211> 642
 [3059] <212> DNA
 [3060] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [3061] <400> 222
 [3062] gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 [3063] atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
 [3064] gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 [3065] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 [3066] gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctccac tttcggccct 300
 [3067] gggaccaaag tggatatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga 360
 [3068] tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
 [3069] cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
 [3070] gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 [3071] ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 [3072] ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
 [3073] <210> 223
 [3074] <211> 663
 [3075] <212> DNA
 [3076] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [3077] <400> 223
 [3078] gaggtccagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 [3079] tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120
 [3080] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactac 180

[3081] gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 [3082] ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggagtcga 300
 [3083] ggctactacg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc aagcgcctcc 360
 [3084] accaagggcc catcggtctt ccccttgga ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420
 [3085] gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480
 [3086] tcaggcgccc tgaccagcgg cgtccacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 540
 [3087] tactccctca gcagcgtagt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 600
 [3088] tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagttag gcccaaattct 660
 [3089] tgt 663
 [3090] <210> 224
 [3091] <211> 214
 [3092] <212> PRT
 [3093] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
 [3094] <400> 224
 [3095] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [3096] 1 5 10 15
 [3097] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 [3098] 20 25 30
 [3099] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [3100] 35 40 45
 [3101] Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [3102] 50 55 60
 [3103] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [3104] 65 70 75 80
 [3105] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro
 [3106] 85 90 95
 [3107] Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 [3108] 100 105 110
 [3109] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 [3110] 115 120 125
 [3111] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 [3112] 130 135 140
 [3113] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 [3114] 145 150 155 160
 [3115] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 [3116] 165 170 175
 [3117] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 [3118] 180 185 190
 [3119] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[3120]	195	200	205
[3121]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[3122]	210		
[3123]	<210> 225		
[3124]	<211> 221		
[3125]	<212> PRT		
[3126]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3127]	<400> 225		
[3128]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[3129]	1 5 10 15		
[3130]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
[3131]	20 25 30		
[3132]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[3133]	35 40 45		
[3134]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[3135]	50 55 60		
[3136]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[3137]	65 70 75 80		
[3138]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[3139]	85 90 95		
[3140]	Ala Arg Ser Arg Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr		
[3141]	100 105 110		
[3142]	Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro		
[3143]	115 120 125		
[3144]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly		
[3145]	130 135 140		
[3146]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn		
[3147]	145 150 155 160		
[3148]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		
[3149]	165 170 175		
[3150]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser		
[3151]	180 185 190		
[3152]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser		
[3153]	195 200 205		
[3154]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
[3155]	210 215 220		
[3156]	<210> 226		
[3157]	<211> 11		
[3158]	<212> PRT		

- [3159] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [3160] <400> 226
- [3161] Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
- [3162] 1 5 10
- [3163] <210> 227
- [3164] <211> 7
- [3165] <212> PRT
- [3166] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [3167] <400> 227
- [3168] Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
- [3169] 1 5
- [3170] <210> 228
- [3171] <211> 9
- [3172] <212> PRT
- [3173] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [3174] <400> 228
- [3175] Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr
- [3176] 1 5
- [3177] <210> 229
- [3178] <211> 642
- [3179] <212> DNA
- [3180] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [3181] <400> 229
- [3182] gaaatttgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
- [3183] ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
- [3184] cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
- [3185] gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
- [3186] cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtatggta gctcctccgc tttcggccct 300
- [3187] gggaccaaag tggatatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga 360
- [3188] tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
- [3189] cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
- [3190] gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
- [3191] ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
- [3192] ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
- [3193] <210> 230
- [3194] <211> 675
- [3195] <212> DNA
- [3196] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [3197] <400> 230

[3198]	cagatgcagc	tggtgcagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	actgagactc	60
[3199]	tcctgtgcag	cctctggatt	cagtttcaaa	aattatggca	tgcactgggt	ccgccaggct	120
[3200]	ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggcattt	atctcatatg	atggaactaa	taaatactat	180
[3201]	gcagactccg	tgaaggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
[3202]	ctgcaaatga	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtat	attactgtgc	gaagcactac	300
[3203]	ggtgactact	actactacta	cggtatggac	gtctggggcc	aaggggaccac	ggtcaccgtc	360
[3204]	tcaagcgcct	ccaccaaggg	cccatcggtc	ttccccctgg	caccctcctc	caagagcacc	420
[3205]	tctgggggca	cagcggccct	gggctgcctg	gtcaaggact	acttccccga	accggtgacg	480
[3206]	gtgtcgtgga	actcaggcgc	cctgaccagc	ggcgtccaca	ccttccccgc	tgtcctacag	540
[3207]	tcctcaggac	tctactccct	cagcagcgta	gtgaccgtgc	cctccagcag	cttggggcacc	600
[3208]	cagacctaca	tctgcaacgt	gaatcacaag	cccagcaaca	ccaaggtgga	caagaaagtt	660
[3209]	gagcccaa	attgt	675				
[3210]	<210>	231					
[3211]	<211>	214					
[3212]	<212>	PRT					
[3213]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)					
[3214]	<400>	231					
[3215]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser
[3216]	1		5			10	
[3217]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys
[3218]			20			25	
[3219]	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln
[3220]			35			40	
[3221]	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Arg
[3222]			50			55	
[3223]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp
[3224]	65					70	
[3225]	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr
[3226]						85	
[3227]	Ala	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys
[3228]						100	
[3229]	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro
[3230]						115	
[3231]	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu
[3232]						130	
[3233]	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp
[3234]	145					150	
[3235]	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp
[3236]						165	

[3237]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3238]	180 185 190
[3239]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3240]	195 200 205
[3241]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3242]	210
[3243]	<210> 232
[3244]	<211> 225
[3245]	<212> PRT
[3246]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3247]	<400> 232
[3248]	Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[3249]	1 5 10 15
[3250]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Lys Asn Tyr
[3251]	20 25 30
[3252]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3253]	35 40 45
[3254]	Ala Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3255]	50 55 60
[3256]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[3257]	65 70 75 80
[3258]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3259]	85 90 95
[3260]	Ala Lys His Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
[3261]	100 105 110
[3262]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
[3263]	115 120 125
[3264]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
[3265]	130 135 140
[3266]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
[3267]	145 150 155 160
[3268]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
[3269]	165 170 175
[3270]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
[3271]	180 185 190
[3272]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
[3273]	195 200 205
[3274]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
[3275]	210 215 220

[3276]	Cys
[3277]	225
[3278]	<210> 233
[3279]	<211> 8
[3280]	<212> PRT
[3281]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3282]	<400> 233
[3283]	Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ser Ala
[3284]	1 5
[3285]	<210> 234
[3286]	<211> 5
[3287]	<212> PRT
[3288]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3289]	<400> 234
[3290]	Asn Tyr Gly Met His
[3291]	1 5
[3292]	<210> 235
[3293]	<211> 17
[3294]	<212> PRT
[3295]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3296]	<400> 235
[3297]	Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[3298]	1 5 10 15
[3299]	Gly
[3300]	<210> 236
[3301]	<211> 13
[3302]	<212> PRT
[3303]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3304]	<400> 236
[3305]	His Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
[3306]	1 5 10
[3307]	<210> 237
[3308]	<211> 657
[3309]	<212> DNA
[3310]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3311]	<400> 237
[3312]	gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgccccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
[3313]	atctcctgca ggtctagtca gaggctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
[3314]	tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct acttgggttc taatcgggcc 180

[3315]	tccgggggtcc	ctgacaggct	cagtggcagt	ggatcaggca	cagattttac	actgaaaatc	240									
[3316]	agcagagtgg	aggctgagga	tgttggggtt	tattactgca	tgcaaggtag	acactggcca	300									
[3317]	gggacgttcg	gccaagggac	caaggtggaa	atcaaacgaa	ctgtggctgc	accatctgtc	360									
[3318]	ttcatcttcc	cgccatctga	tgagcagttg	aaatctggaa	ctgcctctgt	tgtgtgcctg	420									
[3319]	ctgaataact	tctatcccag	agaggccaaa	gtacagtgga	aggtggataa	cgccctccaa	480									
[3320]	tcgggtaact	cccaggagag	tgtcacagag	caggacagca	aggacagcac	ctacagcctc	540									
[3321]	agcagcaccc	tgacgctgag	caaagcagac	tacgagaaac	acaaagtcta	cgcttgcgaa	600									
[3322]	gtcacccatc	agggcctgag	ctcgcccgtc	acaaagagct	tcaacagggg	agagtgt	657									
[3323]	<210> 238															
[3324]	<211> 675															
[3325]	<212> DNA															
[3326]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[3327]	<400> 238															
[3328]	caggtccagc	tggtacagtc	tgggggaggc	ttggtccagc	ctgggggggc	cctgagactc	60									
[3329]	tcctgttcag	cctctggatt	caccttcagt	agctatgcta	tccactgggt	ccgccaggct	120									
[3330]	ccagggaagg	gactggaata	tgtttcagct	attagtagta	atgggggtag	cacatactac	180									
[3331]	gcagactccg	tgaagggcag	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240									
[3332]	cttcaaatga	acagcctgag	agccgaggac	acggctgtgt	attactgtgc	gagagtctat	300									
[3333]	ggatatggtc	tccactacta	cggtatggac	gtctggggcc	aagggaccac	ggtcacgctc	360									
[3334]	tcaagcgcct	ccaccaaggg	cccatcggtc	ttccccctgg	caccctcctc	caagagcacc	420									
[3335]	tctgggggca	cagcggccct	gggctgcctg	gtcaaggact	acttccccga	accggtgacg	480									
[3336]	gtgtcgtgga	actcaggcgc	cctgaccagc	ggcgtccaca	ccttcccggc	tgtcctacag	540									
[3337]	tcctcaggac	tctactccct	cagcagcgta	gtgaccgtgc	cctccagcag	cttgggcacc	600									
[3338]	cagacctaca	tctgcaacgt	gaatcacaag	cccagcaaca	ccaaggtgga	caagaaagtt	660									
[3339]	gagcccaaat cttgt						675									
[3340]	<210> 239															
[3341]	<211> 219															
[3342]	<212> PRT															
[3343]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[3344]	<400> 239															
[3345]	Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
[3346]	1			5					10					15		
[3347]	Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	His	Ser
[3348]				20					25					30		
[3349]	Asn	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
[3350]				35					40					45		
[3351]	Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro
[3352]				50					55					60		
[3353]	Asp	Arg	Leu	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile

[3354]	65	70	75	80
[3355]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly			
[3356]	85	90	95	
[3357]	Thr His Trp Pro Gly Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[3358]	100	105	110	
[3359]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu			
[3360]	115	120	125	
[3361]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe			
[3362]	130	135	140	
[3363]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln			
[3364]	145	150	155	160
[3365]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser			
[3366]	165	170	175	
[3367]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu			
[3368]	180	185	190	
[3369]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser			
[3370]	195	200	205	
[3371]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[3372]	210	215		
[3373]	<210> 240			
[3374]	<211> 225			
[3375]	<212> PRT			
[3376]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3377]	<400> 240			
[3378]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[3379]	1	5	10	15
[3380]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr			
[3381]	20	25	30	
[3382]	Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val			
[3383]	35	40	45	
[3384]	Ser Ala Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
[3385]	50	55	60	
[3386]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[3387]	65	70	75	80
[3388]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[3389]	85	90	95	
[3390]	Ala Arg Val Tyr Gly Tyr Gly Leu His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp			
[3391]	100	105	110	
[3392]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			

[3393]	115	120	125
[3394]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr		
[3395]	130	135	140
[3396]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
[3397]	145	150	155
[3398]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
[3399]	165	170	175
[3400]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
[3401]	180	185	190
[3402]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn		
[3403]	195	200	205
[3404]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser		
[3405]	210	215	220
[3406]	Cys		
[3407]	225		
[3408]	<210> 241		
[3409]	<211> 5		
[3410]	<212> PRT		
[3411]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3412]	<400> 241		
[3413]	Ser Tyr Ala Ile His		
[3414]	1	5	
[3415]	<210> 242		
[3416]	<211> 13		
[3417]	<212> PRT		
[3418]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3419]	<400> 242		
[3420]	Val Tyr Gly Tyr Gly Leu His Tyr Tyr Gly Met Asp Val		
[3421]	1	5	10
[3422]	<210> 243		
[3423]	<211> 645		
[3424]	<212> DNA		
[3425]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3426]	<400> 243		
[3427]	gaaacgacac tcacgcagtc tccaggcacg ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60		
[3428]	ctctcctgca gggccagtcg gagtgttggc aagtacttag cctggtacca gcagaaacct 120		
[3429]	ggccaggctc ccaccttagt catttatgat gcatcaacca gggcctccgg cattccagac 180		
[3430]	aggttcagtg ccagtggctc tgggactgac ttcactctca ccatcagcag tctggagcct 240		
[3431]	gaagattttg cagtgtatth ctgtcagcac tatggtacct cacctccgtt cattttttggc 300		

[3432]	caagggacac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttccccg	360
[3433]	ccatctgatg agcagttgaa atcttggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
[3434]	tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cccccaatc gggtaactcc	480
[3435]	caggagagtgc tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg	540
[3436]	acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag	600
[3437]	ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt	645
[3438]	<210>	244
[3439]	<211>	672
[3440]	<212>	DNA
[3441]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3442]	<400>	244
[3443]	gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
[3444]	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc	120
[3445]	cctggacaag ggcttgagtgc gatgggaggg atcatcccta tctttggtac ggcaaaactac	180
[3446]	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
[3447]	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatcctat	300
[3448]	gatagtagtg gttattacta ctttgactac tggggccagg gaaccctgggt caccgtctca	360
[3449]	agcgctcca ccaagggcc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct	420
[3450]	gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg	480
[3451]	tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtccacacct tcccggctgt cctacagtcc	540
[3452]	tcaggactct actccctcag cagcgtagtgc accgtgccct ccagcagctt gggcacccag	600
[3453]	acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag	660
[3454]	cccaaattctt	gt 672
[3455]	<210>	245
[3456]	<211>	215
[3457]	<212>	PRT
[3458]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3459]	<400>	245
[3460]	Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[3461]	1 5 10 15	
[3462]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Gly Lys Tyr	
[3463]	20 25 30	
[3464]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Thr Leu Val Ile	
[3465]	35 40 45	
[3466]	Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala	
[3467]	50 55 60	
[3468]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro	
[3469]	65 70 75 80	
[3470]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln His Tyr Gly Thr Ser Pro Pro	

[3471]					85					90					95	
[3472]	Phe	Ile	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala
[3473]					100					105					110	
[3474]	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser
[3475]					115					120					125	
[3476]	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu
[3477]					130					135					140	
[3478]	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser
[3479]	145					150					155					160
[3480]	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu
[3481]					165					170						175
[3482]	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val
[3483]					180					185						190
[3484]	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys
[3485]					195					200						205
[3486]	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys									
[3487]					210					215						
[3488]	<210> 246															
[3489]	<211> 224															
[3490]	<212> PRT															
[3491]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[3492]	<400> 246															
[3493]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
[3494]	1				5					10					15	
[3495]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
[3496]					20					25					30	
[3497]	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[3498]					35					40					45	
[3499]	Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly	Thr	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[3500]					50					55					60	
[3501]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[3502]	65					70					75					80
[3503]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3504]					85					90						95
[3505]	Ala	Arg	Ser	Tyr	Asp	Ser	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
[3506]					100					105					110	
[3507]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
[3508]					115					120					125	
[3509]	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala

[3510]	130	135	140
[3511]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
[3512]	145	150	155 160
[3513]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
[3514]	165	170	175
[3515]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
[3516]	180	185	190
[3517]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
[3518]	195	200	205
[3519]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
[3520]	210	215	220
[3521]	<210> 247		
[3522]	<211> 11		
[3523]	<212> PRT		
[3524]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3525]	<400> 247		
[3526]	Arg Ala Ser Arg Ser Val Gly Lys Tyr Leu Ala		
[3527]	1	5	10
[3528]	<210> 248		
[3529]	<211> 7		
[3530]	<212> PRT		
[3531]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3532]	<400> 248		
[3533]	Asp Ala Ser Thr Arg Ala Ser		
[3534]	1	5	
[3535]	<210> 249		
[3536]	<211> 10		
[3537]	<212> PRT		
[3538]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3539]	<400> 249		
[3540]	Gln His Tyr Gly Thr Ser Pro Pro Phe Ile		
[3541]	1	5	10
[3542]	<210> 250		
[3543]	<211> 12		
[3544]	<212> PRT		
[3545]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3546]	<400> 250		
[3547]	Ser Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr		
[3548]	1	5	10

- [3549] <210> 251
- [3550] <211> 648
- [3551] <212> DNA
- [3552] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [3553] <400> 251
- [3554] caggctgtgg tgatccagga gccatcgttc tcagtgtccc ctggagggac agtcacactc 60
- [3555] acttgtggct tgagctctgg ctacgtctct actacttact accccagctg gtaccagcag 120
- [3556] accccaggcc aggctccacg cacgctcatt tacagcacia acactcgctc ttctgggggc 180
- [3557] cctgatcgct tctctggctc catccttggg aacaaagctg ccctcaccat cacggggggc 240
- [3558] caggcagatg atgaatctga ttattactgt gtgctgtata tgggtaatgg catttcggtg 300
- [3559] ttggcgaggag ggaccaagct gaccgtccta ggtagccca aggctgcccc ctcggtcact 360
- [3560] ctgttcccg cctcctctga ggagcttcaa gccacaagg ccacactggt gtgtctcata 420
- [3561] agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgctcaag 480
- [3562] gcgggagtg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540
- [3563] tacctgagcc tgacgcctga gcagtggag tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg 600
- [3564] catgaaggga gcaccgtgga gaagacagtg gcccctgcag aatgctct 648
- [3565] <210> 252
- [3566] <211> 681
- [3567] <212> DNA
- [3568] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [3569] <400> 252
- [3570] caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc 60
- [3571] acctgactg tctctggtgg ctccatcagc agtagtagtt actactgggg ctggatccgc 120
- [3572] cagccccag ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attatagtgg gagcacctac 180
- [3573] tacaaccgt ccctcaagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gaaccagttc 240
- [3574] tccctgaggc tgagctctgt gagcgccgca gacacggccg tgtattactg tgcgagatac 300
- [3575] gcgcctgata gtagtggtta cctggtggct tttgatattt ggggccaagg gacaatggtc 360
- [3576] accgtctcaa gcgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctccctccaa 420
- [3577] agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaaccg 480
- [3578] gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccttg accagcggcg tccacacctt cccggctgtc 540
- [3579] ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtagtga ccgtgccctc cagcagcttg 600
- [3580] ggcaccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
- [3581] aaagttgagc ccaaattctg t 681
- [3582] <210> 253
- [3583] <211> 216
- [3584] <212> PRT
- [3585] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [3586] <400> 253
- [3587] Gln Ala Val Val Ile Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly

[3588]	1	5	10	15
[3589]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Ser Ser Gly Ser Val Ser Thr Thr			
[3590]	20	25	30	
[3591]	Tyr Tyr Pro Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr			
[3592]	35	40	45	
[3593]	Leu Ile Tyr Ser Thr Asn Thr Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe			
[3594]	50	55	60	
[3595]	Ser Gly Ser Ile Leu Gly Asn Lys Ala Ala Leu Thr Ile Thr Gly Ala			
[3596]	65	70	75	80
[3597]	Gln Ala Asp Asp Glu Ser Asp Tyr Tyr Cys Val Leu Tyr Met Gly Asn			
[3598]	85	90	95	
[3599]	Gly Ile Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln			
[3600]	100	105	110	
[3601]	Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu			
[3602]	115	120	125	
[3603]	Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr			
[3604]	130	135	140	
[3605]	Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys			
[3606]	145	150	155	160
[3607]	Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr			
[3608]	165	170	175	
[3609]	Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His			
[3610]	180	185	190	
[3611]	Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys			
[3612]	195	200	205	
[3613]	Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser			
[3614]	210	215		
[3615]	<210> 254			
[3616]	<211> 227			
[3617]	<212> PRT			
[3618]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3619]	<400> 254			
[3620]	Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu			
[3621]	1	5	10	15
[3622]	Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser			
[3623]	20	25	30	
[3624]	Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu			
[3625]	35	40	45	
[3626]	Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser			

[3627]	50	55	60
[3628]	Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe		
[3629]	65	70	75
[3630]	Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Ser Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr		
[3631]	85	90	95
[3632]	Cys Ala Arg Tyr Ala Pro Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Val Ala Phe Asp		
[3633]	100	105	110
[3634]	Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys		
[3635]	115	120	125
[3636]	Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly		
[3637]	130	135	140
[3638]	Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro		
[3639]	145	150	155
[3640]	Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr		
[3641]	165	170	175
[3642]	Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val		
[3643]	180	185	190
[3644]	Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn		
[3645]	195	200	205
[3646]	Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro		
[3647]	210	215	220
[3648]	Lys Ser Cys		
[3649]	225		
[3650]	<210> 255		
[3651]	<211> 14		
[3652]	<212> PRT		
[3653]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3654]	<400> 255		
[3655]	Gly Leu Ser Ser Gly Ser Val Ser Thr Thr Tyr Tyr Pro Ser		
[3656]	1	5	10
[3657]	<210> 256		
[3658]	<211> 10		
[3659]	<212> PRT		
[3660]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[3661]	<400> 256		
[3662]	Val Leu Tyr Met Gly Asn Gly Ile Ser Val		
[3663]	1	5	10
[3664]	<210> 257		
[3665]	<211> 663		

- [3666] <212> DNA
- [3667] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [3668] <400> 257
- [3669] caggctgtgc tgactcagcc gtcttcctc tctgcatctc ctggagcatc agccagtctc 60
- [3670] acctgcacct tgcgcagtgg catcaatgtt ggtacctaca ggatatactg gtaccagcag 120
- [3671] aagccaggga gtcctcccca gtatctcctg aggtacaaat cagactcaga taagcagcag 180
- [3672] ggctctggag tccccagccg cttctctgga tccaaagatg cttcggccaa tgcagggatt 240
- [3673] ttactcatct ctgggctcca gtctgaggat gaggctgact attactgtat gattttggcac 300
- [3674] agcagcgctt ggggtgttcgg cggagggacc aagctgaccg tcctaggtca gcccaggct 360
- [3675] gccccctcgg tcaactctgtt cccaccctcc tctgaggagc ttcaagccaa caaggccaca 420
- [3676] ctgggtgtgtc tcataagtga cttctaccgc ggagccgtga cagtggcctg gaaggcagat 480
- [3677] agcagccccg tcaaggcggg agtggagacc accacaccct ccaacaaag caacaacaag 540
- [3678] tacggcgcca gcagctacct gagcctgacg cctgagcagt ggaagtccca caaaagctac 600
- [3679] agctgccagg tcacgcatga agggagcacc gtggagaaga cagtggcccc tgcagaatgc 660
- [3680] tct 663
- [3681] <210> 258
- [3682] <211> 654
- [3683] <212> DNA
- [3684] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [3685] <400> 258
- [3686] gaggtccagc tggtacagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
- [3687] tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
- [3688] ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
- [3689] gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
- [3690] ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtat attactgtgc cacaatgact 300
- [3691] actgaggact actggggcca gggcacctg gtcaccgtct caagcgctc caccaagggc 360
- [3692] ccatcggctt tccccctggc accctcctcc aagagcacct ctgggggcac agcggccctg 420
- [3693] ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc 480
- [3694] ctgaccagcg gcgtccacac cttcccggct gtcctacagt cctcaggact ctactccctc 540
- [3695] agcagcgtag tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg 600
- [3696] aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttg agcccaaatac ttgt 654
- [3697] <210> 259
- [3698] <211> 221
- [3699] <212> PRT
- [3700] <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- [3701] <400> 259
- [3702] Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Ala
- [3703] 1 5 10 15
- [3704] Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Ile Asn Val Gly Thr

[3705]	20							25							30													
[3706]	Tyr	Arg	Ile	Tyr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Ser	Pro	Pro	Gln	Tyr												
[3707]	35							40							45													
[3708]	Leu	Leu	Arg	Tyr	Lys	Ser	Asp	Ser	Asp	Lys	Gln	Gln	Gly	Ser	Gly	Val												
[3709]	50							55							60													
[3710]	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Lys	Asp	Ala	Ser	Ala	Asn	Ala	Gly	Ile												
[3711]	65							70							75							80						
[3712]	Leu	Leu	Ile	Ser	Gly	Leu	Gln	Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys												
[3713]	85							90							95													
[3714]	Met	Ile	Trp	His	Ser	Ser	Ala	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu												
[3715]	100							105							110													
[3716]	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro	Lys	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro												
[3717]	115							120							125													
[3718]	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu												
[3719]	130							135							140													
[3720]	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr	Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp												
[3721]	145							150							155							160						
[3722]	Ser	Ser	Pro	Val	Lys	Ala	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln												
[3723]	165							170							175													
[3724]	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu												
[3725]	180							185							190													
[3726]	Gln	Trp	Lys	Ser	His	Lys	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly												
[3727]	195							200							205													
[3728]	Ser	Thr	Val	Glu	Lys	Thr	Val	Ala	Pro	Ala	Glu	Cys	Ser															
[3729]	210							215							220													
[3730]	<210> 260																											
[3731]	<211> 218																											
[3732]	<212> PRT																											
[3733]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)																											
[3734]	<400> 260																											
[3735]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg												
[3736]	1 5 10 15																											
[3737]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr												
[3738]	20							25							30													
[3739]	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val												
[3740]	35							40							45													
[3741]	Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val												
[3742]	50							55							60													
[3743]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr												

[3744]	65	70	75	80
[3745]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[3746]		85	90	95
[3747]	Ala Thr Met Thr Thr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr			
[3748]		100	105	110
[3749]	Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro			
[3750]		115	120	125
[3751]	Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val			
[3752]		130	135	140
[3753]	Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala			
[3754]	145	150	155	160
[3755]	Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly			
[3756]		165	170	175
[3757]	Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly			
[3758]		180	185	190
[3759]	Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys			
[3760]		195	200	205
[3761]	Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys			
[3762]		210	215	
[3763]	<210> 261			
[3764]	<211> 14			
[3765]	<212> PRT			
[3766]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3767]	<400> 261			
[3768]	Thr Leu Arg Ser Gly Ile Asn Val Gly Thr Tyr Arg Ile Tyr			
[3769]	1	5	10	
[3770]	<210> 262			
[3771]	<211> 11			
[3772]	<212> PRT			
[3773]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3774]	<400> 262			
[3775]	Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Gln Gln Gly Ser			
[3776]	1	5	10	
[3777]	<210> 263			
[3778]	<211> 9			
[3779]	<212> PRT			
[3780]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)			
[3781]	<400> 263			
[3782]	Met Ile Trp His Ser Ser Ala Trp Val			

[3783]	1	5	
[3784]	<210>	264	
[3785]	<211>	17	
[3786]	<212>	PRT	
[3787]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[3788]	<400>	264	
[3789]	Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
[3790]	1	5	10 15
[3791]	Gly		
[3792]	<210>	265	
[3793]	<211>	6	
[3794]	<212>	PRT	
[3795]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[3796]	<400>	265	
[3797]	Met Thr Thr Glu Asp Tyr		
[3798]	1	5	
[3799]	<210>	266	
[3800]	<211>	642	
[3801]	<212>	DNA	
[3802]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[3803]	<400>	266	
[3804]	gaaatttgtgt tgacgcagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60		
[3805]	ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120		
[3806]	ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcgtccaaca gggccactgg catcccagcc 180		
[3807]	aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240		
[3808]	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac ttccggcgga 300		
[3809]	gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcga 360		
[3810]	tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420		
[3811]	cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480		
[3812]	gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540		
[3813]	ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600		
[3814]	ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642		
[3815]	<210>	267	
[3816]	<211>	663	
[3817]	<212>	DNA	
[3818]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[3819]	<400>	267	
[3820]	gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60		
[3821]	tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgccca tgagctgggt ccgccaggct 120		

[3822]	ccagggaagg	ggctggagtg	ggtctcatcc	attagtagta	gtagtagtta	catatactac	180									
[3823]	gcagactcgg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ttcactgtat	240									
[3824]	ctgcaaatga	acagcctgag	ggccgaggac	acggctgtct	attactgtgc	gagagatggc	300									
[3825]	agtgcctggt	cacgacccta	ctggggccag	ggaaccctgg	tcaccgtctc	aagcgcctcc	360									
[3826]	accaagggcc	catcggtctt	ccccctggca	ccctcctcca	agagcacctc	tgggggcaca	420									
[3827]	gcggccctgg	gctgcctggt	caaggactac	ttccccgaac	cggtgacggg	gtcgtggaac	480									
[3828]	tcaggcgccc	tgaccagcgg	cgtccacacc	ttcccggctg	tcctacagtc	ctcaggactc	540									
[3829]	tactccctca	gcagcgtagt	gaccgtgccc	tccagcagct	tgggcaccca	gacctacatc	600									
[3830]	tgcaacgtga	atcacaagcc	cagcaacacc	aaggtggaca	agaaagttga	gccccaaatct	660									
[3831]	tgt 663															
[3832]	<210> 268															
[3833]	<211> 214															
[3834]	<212> PRT															
[3835]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[3836]	<400> 268															
[3837]	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
[3838]	1			5					10						15	
[3839]	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
[3840]				20					25						30	
[3841]	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
[3842]				35					40						45	
[3843]	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
[3844]				50					55						60	
[3845]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
[3846]	65								70						80	
[3847]	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Arg	Ser	Asn	Trp	Pro	Leu
[3848]																
[3849]	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
[3850]																
[3851]	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
[3852]																
[3853]	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
[3854]																
[3855]	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
[3856]	145															
[3857]	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
[3858]																
[3859]	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
[3860]																

[3861]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3862]	195 200 205
[3863]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3864]	210
[3865]	<210> 269
[3866]	<211> 221
[3867]	<212> PRT
[3868]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[3869]	<400> 269
[3870]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[3871]	1 5 10 15
[3872]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[3873]	20 25 30
[3874]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[3875]	35 40 45
[3876]	Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[3877]	50 55 60
[3878]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[3879]	65 70 75 80
[3880]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3881]	85 90 95
[3882]	Ala Arg Asp Gly Ser Ala Trp Ser Arg Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[3883]	100 105 110
[3884]	Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
[3885]	115 120 125
[3886]	Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
[3887]	130 135 140
[3888]	Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
[3889]	145 150 155 160
[3890]	Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
[3891]	165 170 175
[3892]	Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
[3893]	180 185 190
[3894]	Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
[3895]	195 200 205
[3896]	Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[3897]	210 215 220
[3898]	<210> 270
[3899]	<211> 11

[3900]	<212>	PRT
[3901]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3902]	<400>	270
[3903]	Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala	
[3904]	1	5 10
[3905]	<210>	271
[3906]	<211>	7
[3907]	<212>	PRT
[3908]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3909]	<400>	271
[3910]	Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr	
[3911]	1	5
[3912]	<210>	272
[3913]	<211>	9
[3914]	<212>	PRT
[3915]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3916]	<400>	272
[3917]	Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr	
[3918]	1	5
[3919]	<210>	273
[3920]	<211>	17
[3921]	<212>	PRT
[3922]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3923]	<400>	273
[3924]	Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys	
[3925]	1	5 10 15
[3926]	Gly	
[3927]	<210>	274
[3928]	<211>	9
[3929]	<212>	PRT
[3930]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3931]	<400>	274
[3932]	Asp Gly Ser Ala Trp Ser Arg Pro Tyr	
[3933]	1	5
[3934]	<210>	275
[3935]	<211>	648
[3936]	<212>	DNA
[3937]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3938]	<400>	275

[3939]	caggctgtgg tgctccagga gccatcgttc tcagtgtccc ctggagggac agtcacactc	60
[3940]	acttgtggct tgacctctgg cgcagtcctc agttcttact accccagctg gtaccagcag	120
[3941]	accgccaggcc aggcctcctcg cactctcatt tataacacag acattcgctt ttctggggtc	180
[3942]	cctgatcgct tctctggctc catccttggg aacaaagctg ccctcaccat cacgggggcc	240
[3943]	caggcagatg atgaatctga ttattactgt gtactatata tgggtagtgg catttcggtg	300
[3944]	ttcggcggag ggaccaaact gaccgtccta ggtagccca aggctgcccc ctcggtcact	360
[3945]	ctgttccac cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggg gtgtctcata	420
[3946]	agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtaag	480
[3947]	gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc	540
[3948]	tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacaaaa gctacagctg ccaggtcacg	600
[3949]	catgaaggga gcaccgtgga gaaaacagtg gcccctgcag aatgctct	648
[3950]	<210>	276
[3951]	<211>	672
[3952]	<212>	DNA
[3953]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3954]	<400>	276
[3955]	gaagtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggacctc agtgacagtc	60
[3956]	tcctgcaggg cttctggatt caccttcagc gactactata tacactgggt gcgacaggcc	120
[3957]	cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtga cacaaactat	180
[3958]	gcgcagaagt tccagggcag agtcaccgtg accacagaca catccacgag cacagcctac	240
[3959]	atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt atttctgtgc gagagagatt	300
[3960]	gcctcctata gtgggagcta ctacgactac tggggccagg gcaccctggg caccgtctca	360
[3961]	agcgcttcca ccaagggcc atcgggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct	420
[3962]	gggggcacag cggccctggg ctgcctgggc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg	480
[3963]	tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtccacacct tcccggctgt cctacagtcc	540
[3964]	tcaggactct actccctcag cagcgtagtg accgtgccct ccagcagctt gggcaccag	600
[3965]	acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag	660
[3966]	cccaaattctt gt	672
[3967]	<210>	277
[3968]	<211>	216
[3969]	<212>	PRT
[3970]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[3971]	<400>	277
[3972]	Gln Ala Val Val Leu Gln Glu Pro Ser Phe Ser Val Ser Pro Gly Gly	
[3973]	1 5 10 15	
[3974]	Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Leu Thr Ser Gly Ala Val Ser Ser Ser	
[3975]	20 25 30	
[3976]	Tyr Tyr Pro Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ala Pro Arg Thr	
[3977]	35 40 45	

[3978]	Leu	Ile	Tyr	Asn	Thr	Asp	Ile	Arg	Phe	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe
[3979]	50						55					60				
[3980]	Ser	Gly	Ser	Ile	Leu	Gly	Asn	Lys	Ala	Ala	Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ala
[3981]	65					70					75					80
[3982]	Gln	Ala	Asp	Asp	Glu	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Val	Leu	Tyr	Met	Gly	Ser
[3983]					85					90					95	
[3984]	Gly	Ile	Ser	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln
[3985]				100					105					110		
[3986]	Pro	Lys	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Glu
[3987]			115					120					125			
[3988]	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp	Phe	Tyr
[3989]	130					135					140					
[3990]	Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro	Val	Lys
[3991]	145					150					155					160
[3992]	Ala	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Tyr
[3993]					165					170					175	
[3994]	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys	Ser	His
[3995]				180						185				190		
[3996]	Lys	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Lys
[3997]			195						200				205			
[3998]	Thr	Val	Ala	Pro	Ala	Glu	Cys	Ser								
[3999]	210							215								
[4000]	<210> 278															
[4001]	<211> 224															
[4002]	<212> PRT															
[4003]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
[4004]	<400> 278															
[4005]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Thr
[4006]	1				5					10				15		
[4007]	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr
[4008]				20					25					30		
[4009]	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[4010]			35					40					45			
[4011]	Gly	Trp	Val	Ser	Ala	Tyr	Asn	Gly	Asp	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[4012]	50						55					60				
[4013]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Val	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
[4014]	65					70					75					80
[4015]	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
[4016]					85					90				95		

[4017]	Ala Arg Glu Ile Ala Ser Tyr Ser Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly
[4018]	100 105 110
[4019]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
[4020]	115 120 125
[4021]	Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
[4022]	130 135 140
[4023]	Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
[4024]	145 150 155 160
[4025]	Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
[4026]	165 170 175
[4027]	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
[4028]	180 185 190
[4029]	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
[4030]	195 200 205
[4031]	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[4032]	210 215 220
[4033]	<210> 279
[4034]	<211> 14
[4035]	<212> PRT
[4036]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4037]	<400> 279
[4038]	Gly Leu Thr Ser Gly Ala Val Ser Ser Ser Tyr Tyr Pro Ser
[4039]	1 5 10
[4040]	<210> 280
[4041]	<211> 7
[4042]	<212> PRT
[4043]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4044]	<400> 280
[4045]	Asn Thr Asp Ile Arg Phe Ser
[4046]	1 5
[4047]	<210> 281
[4048]	<211> 5
[4049]	<212> PRT
[4050]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4051]	<400> 281
[4052]	Asp Tyr Tyr Ile His
[4053]	1 5
[4054]	<210> 282
[4055]	<211> 17

[4056]	<212>	PRT	
[4057]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[4058]	<400>	282	
[4059]	Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln		
[4060]	1	5	10 15
[4061]	Gly		
[4062]	<210>	283	
[4063]	<211>	648	
[4064]	<212>	DNA	
[4065]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[4066]	<400>	283	
[4067]	cagtctgtgc	tgactcagcc	accctcggtg tccaaggcct tgagacagac cgccaccctc 60
[4068]	acctgcacgg	ggaacaacaa	caatgttggc ttgcgaggag cagcttggtt tctgcagcac 120
[4069]	cagggccacc	ctcccaagct	cctggcctac aggaataacg accggccctc agggatctca 180
[4070]	gagagatttt	ctgcttccag	gtcaggcaat actgcctccc tgaccattac tggactccag 240
[4071]	cctgaggacg	aggctgatta	ttactgctca gcatgggaca gcagtctcaa agttcagggtg 300
[4072]	ttcggcggag	ggaccaagct	gaccgtccta ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact 360
[4073]	ctgttcccac	cctcctctga	ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggg gtgtctcata 420
[4074]	agtgacttct	acccgggagc	cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgctcaag 480
[4075]	gcgggagtg	agaccaccac	accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540
[4076]	tacctgagcc	tgacgcctga	gcagtggaag tcccacaaaa gctacagctg ccagggtcacg 600
[4077]	catgaaggga	gcaccgtgga	gaagacagtg gcccctacag aatgttca 648
[4078]	<210>	284	
[4079]	<211>	660	
[4080]	<212>	DNA	
[4081]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[4082]	<400>	284	
[4083]	caggtacagc	tcgagcagtc	aggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
[4084]	tcctgcaagg	cttctggagg	caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
[4085]	cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaaactac 180
[4086]	gcacagaagt	tccagggcag	agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
[4087]	atggagctga	gcagcctgag	atctgaggac acggcctgtg attactgtgc gagagggtgcc 300
[4088]	gactggaaca	gtgactactg	gggccaggga accctgggtc ccgtctcaag cgcctccacc 360
[4089]	aagggcccat	cggctctccc	cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
[4090]	gccctgggct	gcctggtcaa	ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 480
[4091]	ggcgccctga	ccageggcgt	ccacaccttc ccggtgtgct tacagtcctc aggactctac 540
[4092]	tccttcagca	gcgtagtgac	cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
[4093]	aacgtgaatc	acaagcccag	caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660
[4094]	<210>	285	

[4095]	<211>	216
[4096]	<212>	PRT
[4097]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4098]	<400>	285
[4099]	Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Lys Ala Leu Arg Gln	
[4100]	1 5 10 15	
[4101]	Thr Ala Thr Leu Thr Cys Thr Gly Asn Asn Asn Asn Val Gly Phe Ala	
[4102]	20 25 30	
[4103]	Gly Ala Ala Trp Phe Leu Gln His Gln Gly His Pro Pro Lys Leu Leu	
[4104]	35 40 45	
[4105]	Ala Tyr Arg Asn Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Ser Glu Arg Phe Ser	
[4106]	50 55 60	
[4107]	Ala Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Leu Gln	
[4108]	65 70 75 80	
[4109]	Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ala Trp Asp Ser Ser Leu	
[4110]	85 90 95	
[4111]	Lys Val Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln	
[4112]	100 105 110	
[4113]	Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu	
[4114]	115 120 125	
[4115]	Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr	
[4116]	130 135 140	
[4117]	Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys	
[4118]	145 150 155 160	
[4119]	Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr	
[4120]	165 170 175	
[4121]	Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His	
[4122]	180 185 190	
[4123]	Lys Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys	
[4124]	195 200 205	
[4125]	Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser	
[4126]	210 215	
[4127]	<210>	286
[4128]	<211>	220
[4129]	<212>	PRT
[4130]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4131]	<400>	286
[4132]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser	
[4133]	1 5 10 15	

[4134]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
[4135]	20 25 30
[4136]	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[4137]	35 40 45
[4138]	Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
[4139]	50 55 60
[4140]	Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[4141]	65 70 75 80
[4142]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[4143]	85 90 95
[4144]	Ala Arg Gly Ala Asp Trp Asn Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[4145]	100 105 110
[4146]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[4147]	115 120 125
[4148]	Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[4149]	130 135 140
[4150]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[4151]	145 150 155 160
[4152]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[4153]	165 170 175
[4154]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[4155]	180 185 190
[4156]	Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
[4157]	195 200 205
[4158]	Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
[4159]	210 215 220
[4160]	<210> 287
[4161]	<211> 13
[4162]	<212> PRT
[4163]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4164]	<400> 287
[4165]	Thr Gly Asn Asn Asn Asn Val Gly Phe Ala Gly Ala Ala
[4166]	1 5 10
[4167]	<210> 288
[4168]	<211> 7
[4169]	<212> PRT
[4170]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[4171]	<400> 288
[4172]	Arg Asn Asn Asp Arg Pro Ser

[4173]	1	5	
[4174]	<210>	289	
[4175]	<211>	11	
[4176]	<212>	PRT	
[4177]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[4178]	<400>	289	
[4179]	Ser Ala Trp Asp Ser Ser Leu Lys Val Gln Val		
[4180]	1	5	10
[4181]	<210>	290	
[4182]	<211>	8	
[4183]	<212>	PRT	
[4184]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[4185]	<400>	290	
[4186]	Gly Ala Asp Trp Asn Ser Asp Tyr		
[4187]	1	5	
[4188]	<210>	291	
[4189]	<211>	657	
[4190]	<212>	DNA	
[4191]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[4192]	<400>	291	
[4193]	gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc	60	
[4194]	atctcctgca ggtctagtca gaggcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg	120	
[4195]	tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatctt acttgggttc taatcgggcc	180	
[4196]	cccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc	240	
[4197]	agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtac aacttggcct	300	
[4198]	ctcacttttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc	360	
[4199]	ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420	
[4200]	ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa	480	
[4201]	tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540	
[4202]	agcagcaccc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa	600	
[4203]	gtcacccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	657	
[4204]	<210>	292	
[4205]	<211>	678	
[4206]	<212>	DNA	
[4207]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
[4208]	<400>	292	
[4209]	gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60	
[4210]	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct	120	
[4211]	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac	180	

[4212]	gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
[4213]	ctgcaaata ga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatcgtat	300
[4214]	ggttcgggga gttataggtc ccatgctttt gatattctggg gccaaaggac aatggtcacc	360
[4215]	gtctcaagcg cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tgccaccctc ctccaagagc	420
[4216]	acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc cgaaccgggtg	480
[4217]	acgggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtcc acaccttccc ggctgtccta	540
[4218]	cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtagtgaccg tgccctccag cagcttgggc	600
[4219]	accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa	660
[4220]	gttgagccca aatcttgt	678
[4221]	<210>	293
[4222]	<211>	219
[4223]	<212>	PRT
[4224]	<213>	人工序列(Artificial Sequence)
[4225]	<400>	293
[4226]	Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly	
[4227]	1 5 10 15	
[4228]	Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser	
[4229]	20 25 30	
[4230]	Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	
[4231]	35 40 45	
[4232]	Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro	
[4233]	50 55 60	
[4234]	Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
[4235]	65 70 75 80	
[4236]	Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly	
[4237]	85 90 95	
[4238]	Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[4239]	100 105 110	
[4240]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu	
[4241]	115 120 125	
[4242]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe	
[4243]	130 135 140	
[4244]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	
[4245]	145 150 155 160	
[4246]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser	
[4247]	165 170 175	
[4248]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu	
[4249]	180 185 190	
[4250]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser	

[4251]	195	200	205
[4252]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[4253]	210	215	
[4254]	<210> 294		
[4255]	<211> 226		
[4256]	<212> PRT		
[4257]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
[4258]	<400> 294		
[4259]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[4260]	1	5	10
[4261]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		15
[4262]	20	25	30
[4263]	Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[4264]	35	40	45
[4265]	Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[4266]	50	55	60
[4267]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[4268]	65	70	75
[4269]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		80
[4270]	85	90	95
[4271]	Ala Arg Ser Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Arg Ser His Ala Phe Asp Ile		
[4272]	100	105	110
[4273]	Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly		
[4274]	115	120	125
[4275]	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly		
[4276]	130	135	140
[4277]	Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
[4278]	145	150	155
[4279]	Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		160
[4280]	165	170	175
[4281]	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
[4282]	180	185	190
[4283]	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val		
[4284]	195	200	205
[4285]	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys		
[4286]	210	215	220
[4287]	Ser Cys		
[4288]	225		

P1A3 (A)

QAVVTQEPSL SVSPGGTVTL TCGLSSGSVS TGHYASWYQQ TPGQAPRTL F YNTNTRSSGV
 PDRFSGSIVG NKAALTITGA QADDESYYC VLYVGDGIWV FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT
 LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS
 YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APTECS

图1A

P1C5 (A)

QTVVTQEPSF SVSPGGTVTL TCGLSSGSVS TGYYPSWYQQ TPGQAPRTL I YSTNSRSSGV
 PDRFSGSILG NKAALTITGA QADDESYYC VLYMGSGISV FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT
 LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS
 YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APTECS

图1B

P1E4 (A)

QTVVTQEPSF SVSPGGTVTL TCGLSSGSVS TSYYPSWYQQ IPGQAPRTL I YTTNIRSSGV
 PDRFGGSILG NKAALTITGA QAEDESYYC MLYMGSGIWV FGGGTKLTVL GQPKTAPSVT
 LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS
 YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APAECS

图1C

P1F1 (A)

QTVVTQEPSF SVSPGGTVTL TCGLSSGSVS TSYYPSWYQQ TPGQAPRTL I YSTNTRSSGV
 PDRFSGSILG NKAALTITGA QADDESYYC VLYMGSGIWV FGGGTKLTVL GQPKAAPSVT
 LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS
 YLSLTPEQWK SHKSYSCQVT HEGSTVEKTV APTECS

图1D

P1A3

EVQLVQSGTE VKKPGASVRV SCKSSGYTFT SYIHWVRQA PGQGLEWMAI INPGNGDTNY
AQRFQGRVTM TRDTSTSTVY MELRSLRSD TAVYFCAREI ASYSGSYYDY WGQGLTVTS
 S

图2A

P1C5

QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGGSIS SSSYWGWIR QPPGKGLEWI GSIYSGSTY
YNPSLKSRVT ISVDTSKNQF SLKLSSVTAA DTAVYYCARY APDSSGYLVA FDIWGQGMV
 TVSS

图2B

P1E4

QVQLQQWGAG LLKPSETLSL TCAVYGGSF GSYWSWIRQP PGKGLEWIGE INHSGSTNYN
PSLKSRVTIS VDTSKNQFSL KLSSVTADT AVYYCARMGI NSGGYLYGMD VWGQGTTVT
 SS

图2C

P1F1

QVQLVESGPG LVKPSGTL SL TCAVSGGSIS SSNWSWVRQ PPGKGLEWIG EIYHSGSTNY
NPSLKSRVTI SVDTSKNQFS LKLSSVTAAD TAVYYCARMG ANSGGYLYGM DVWGQGTTVT
 VSS

图2D

抗 HER2 克隆的粗制上清的 ELISA

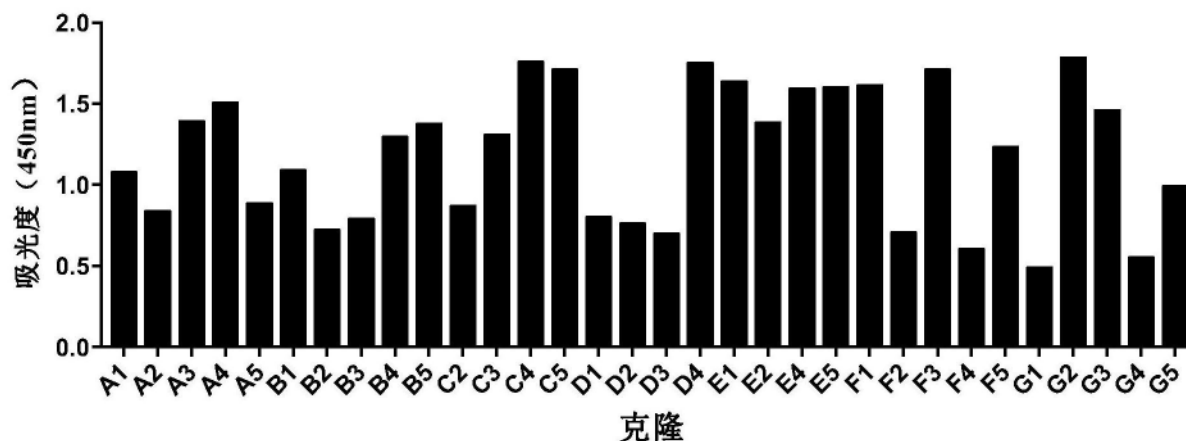


图3

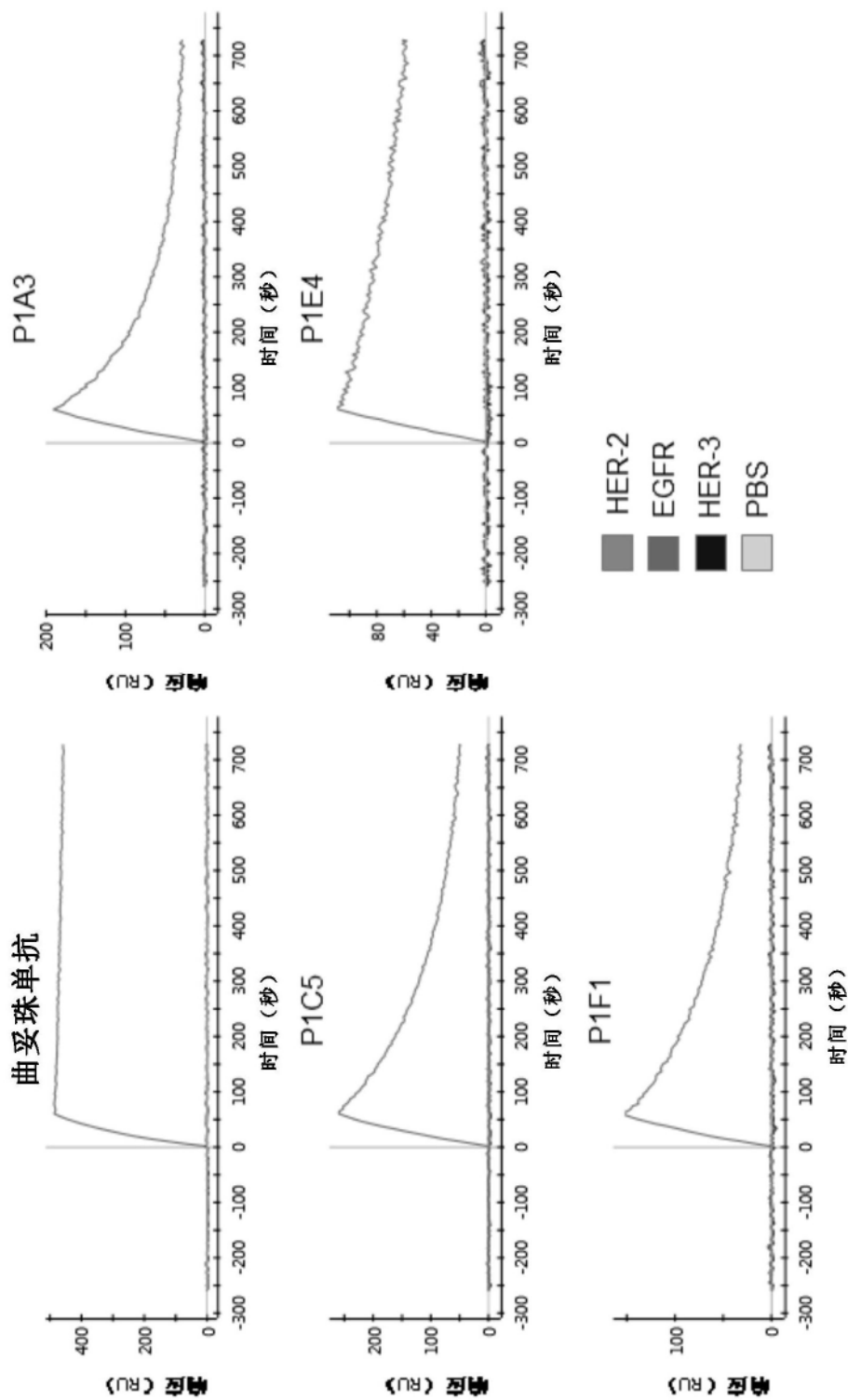


图4

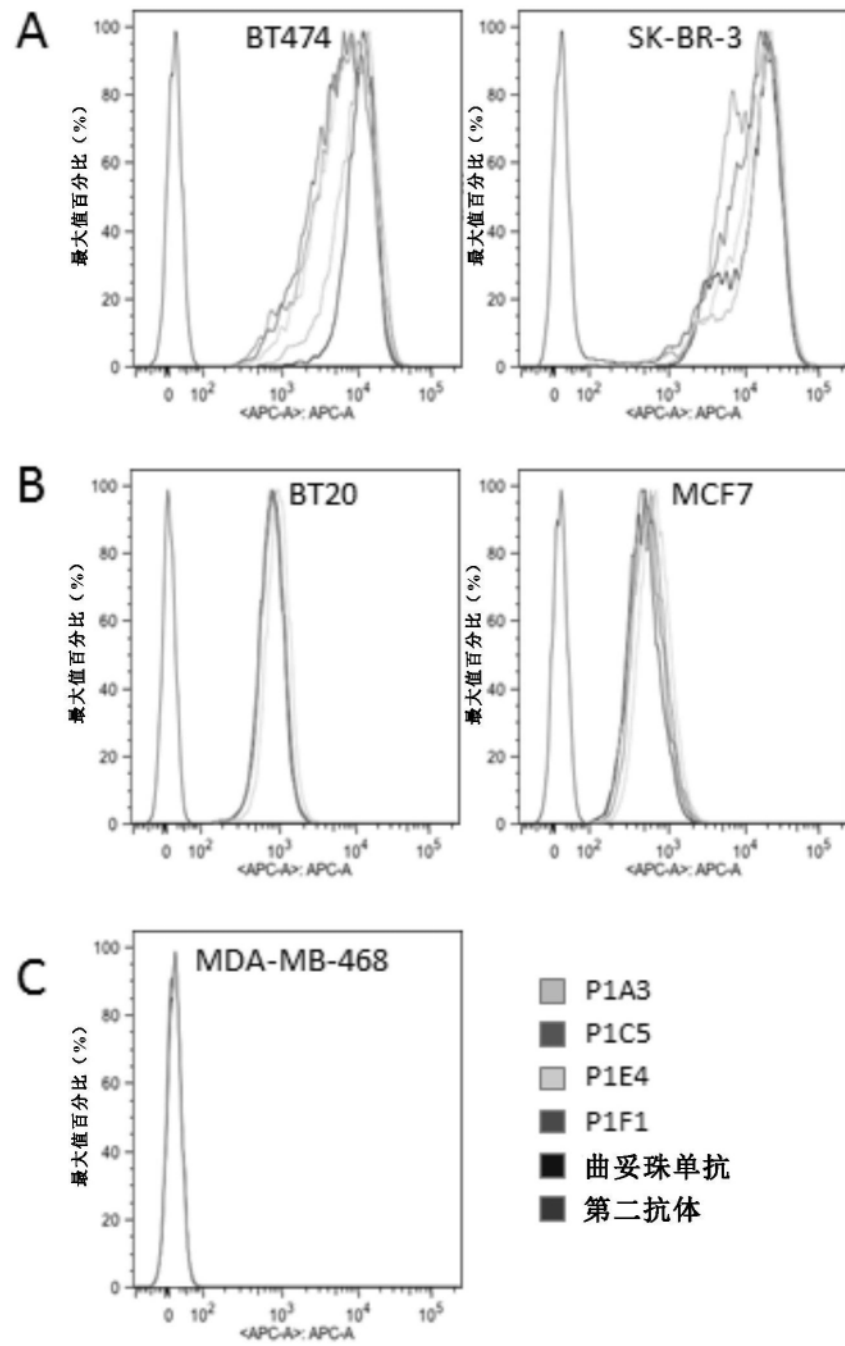


图5

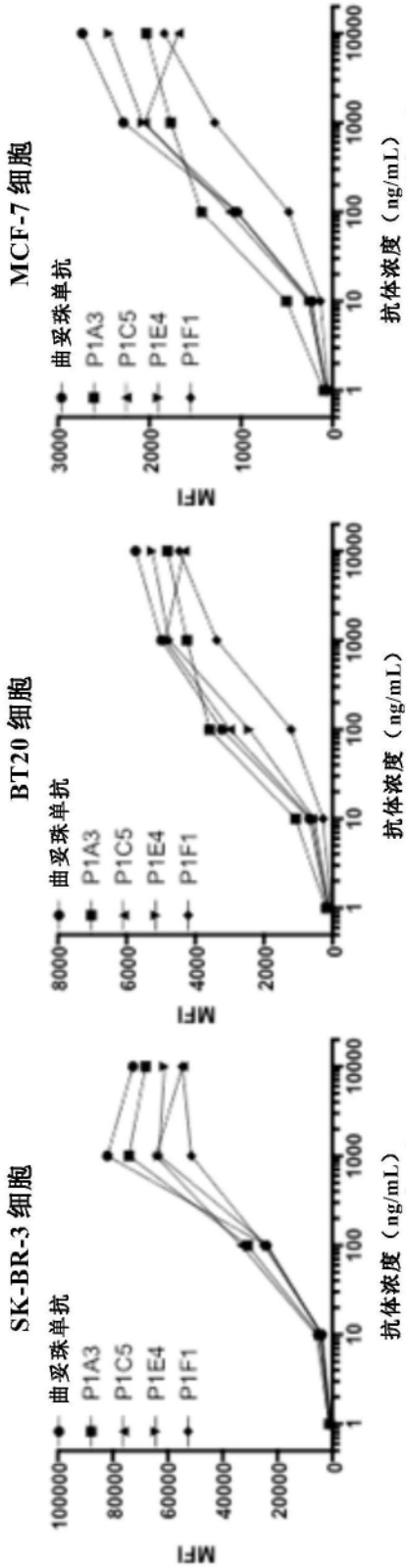


图6

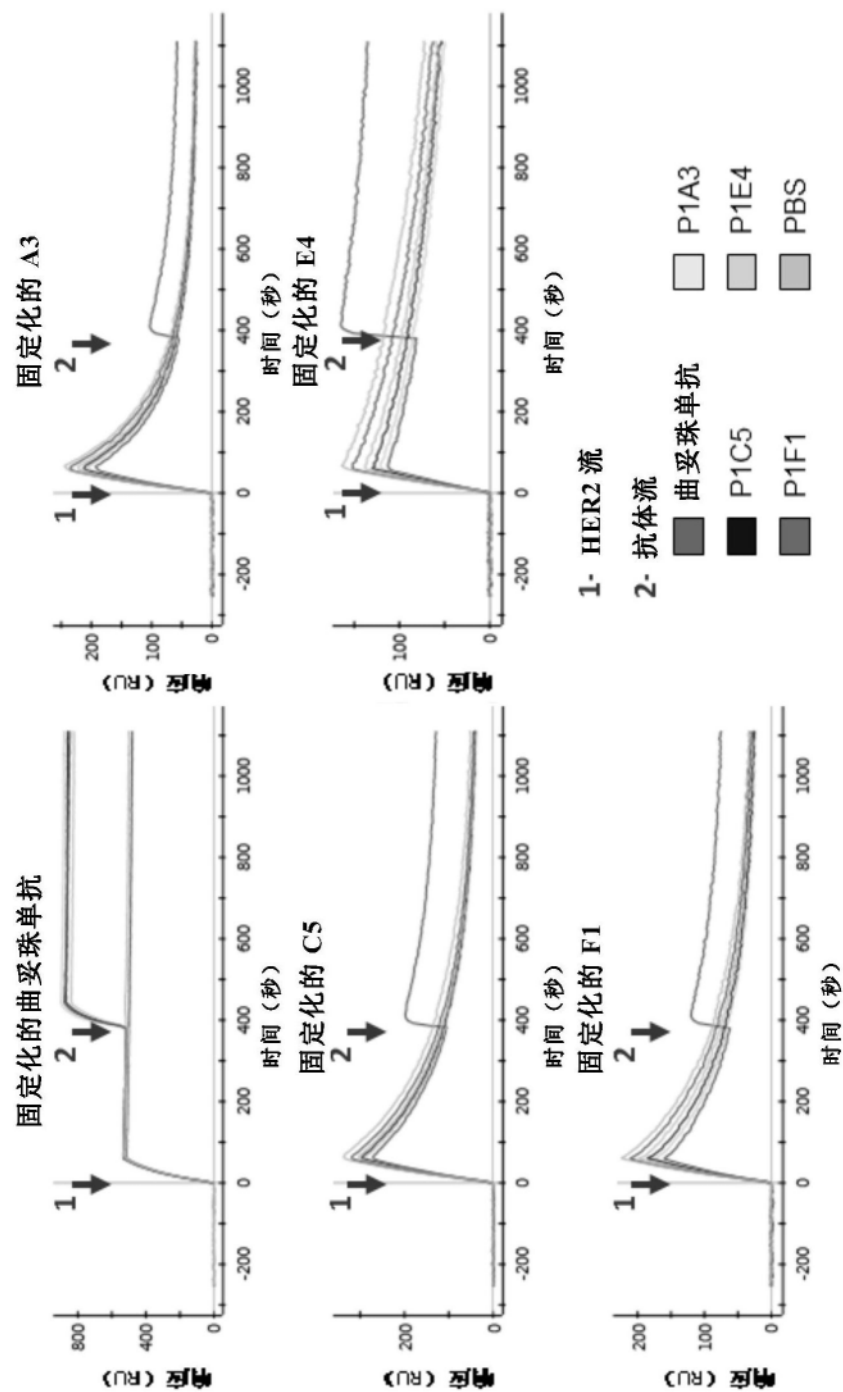


图7

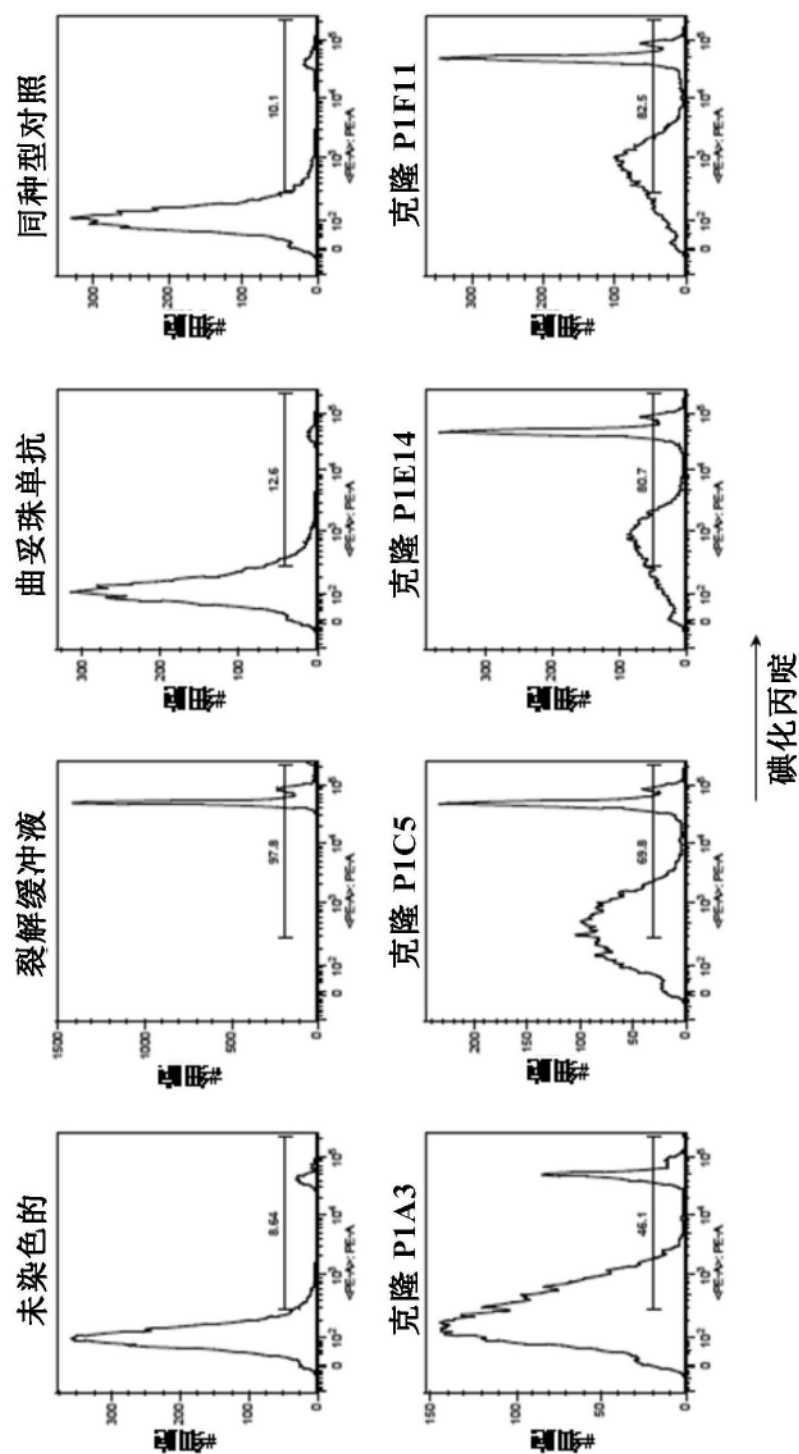


图8

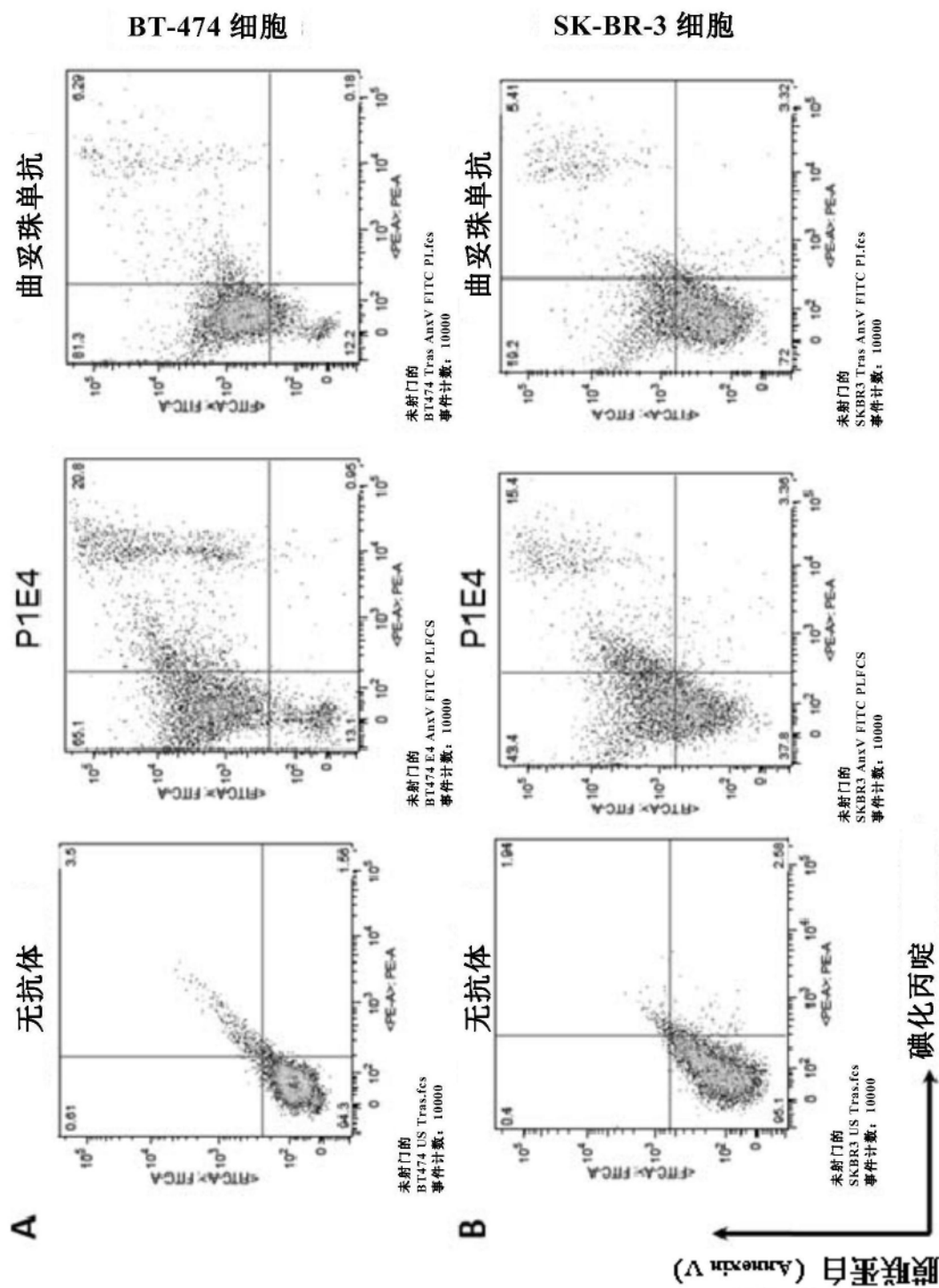


图9

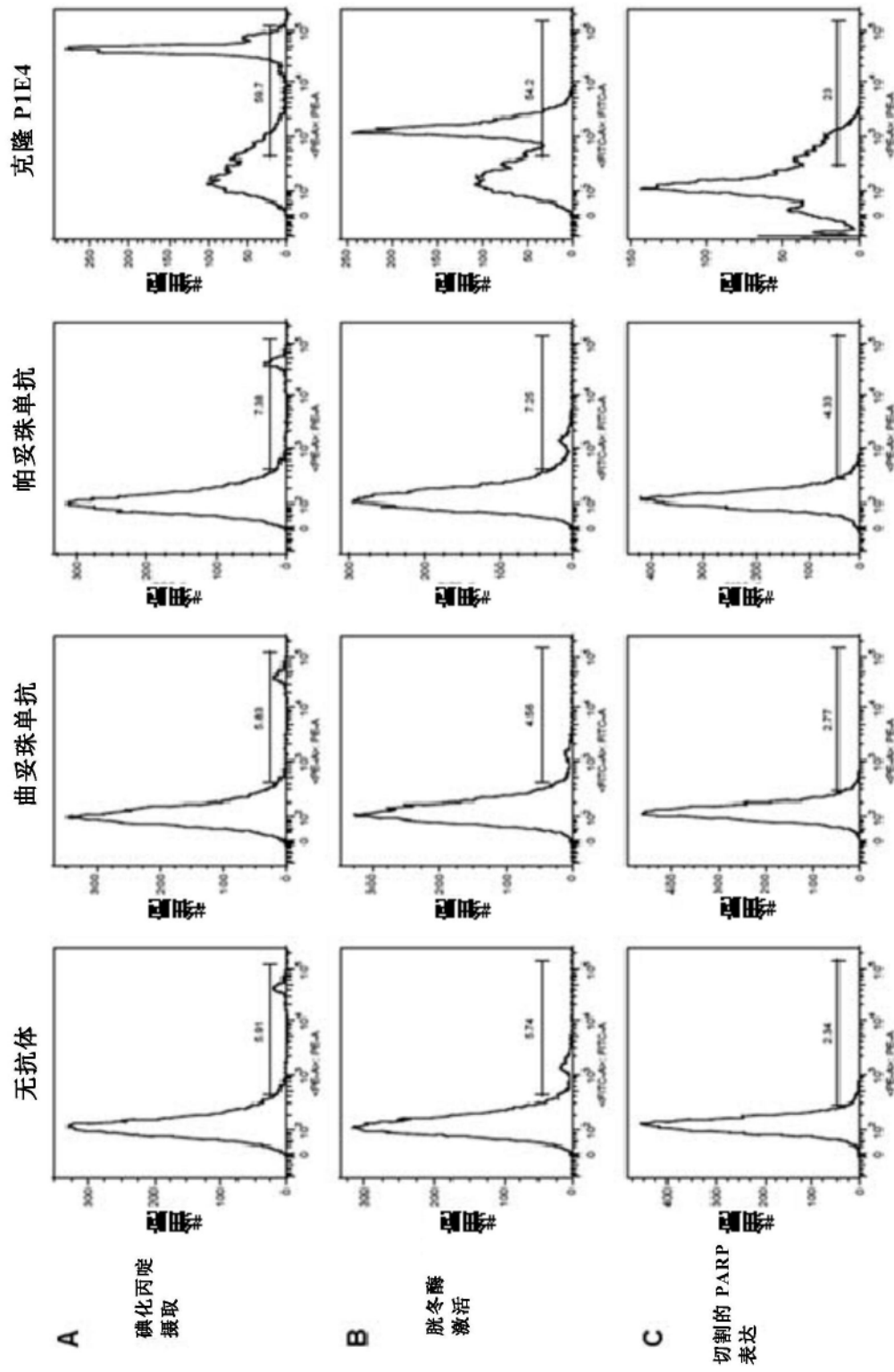


图10

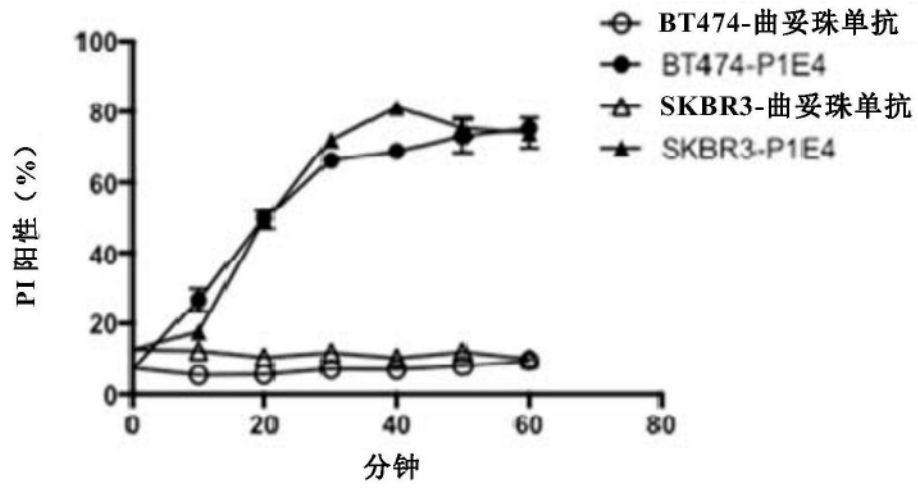


图11

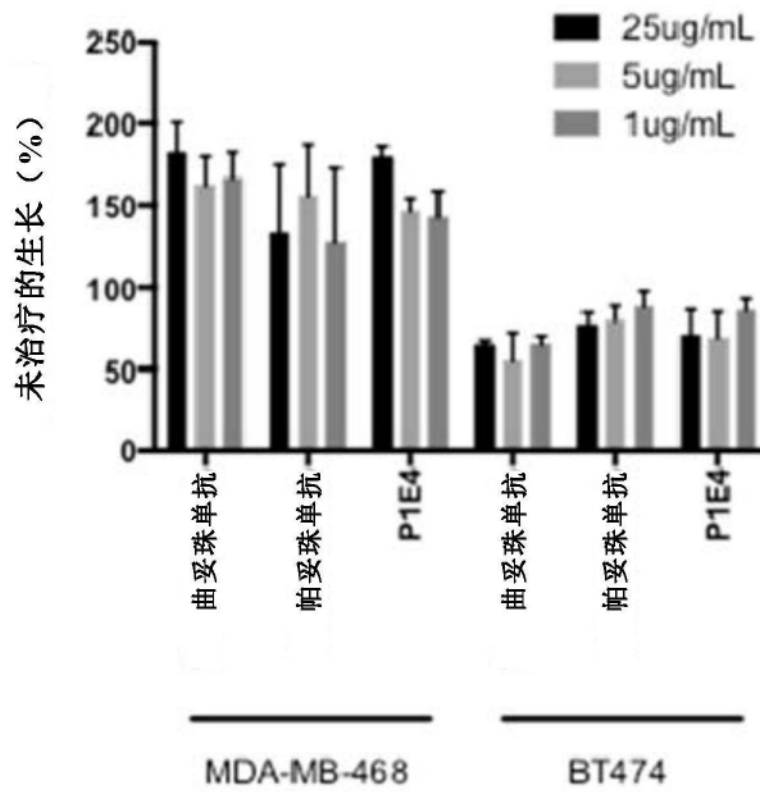


图12

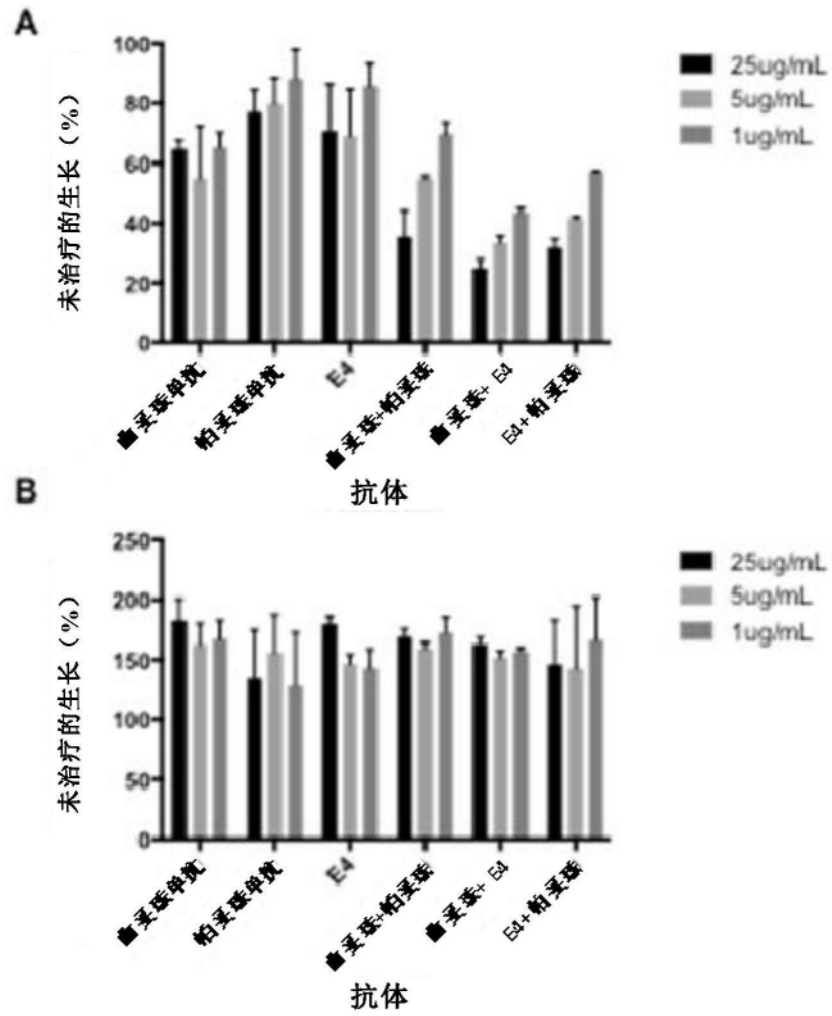


图13

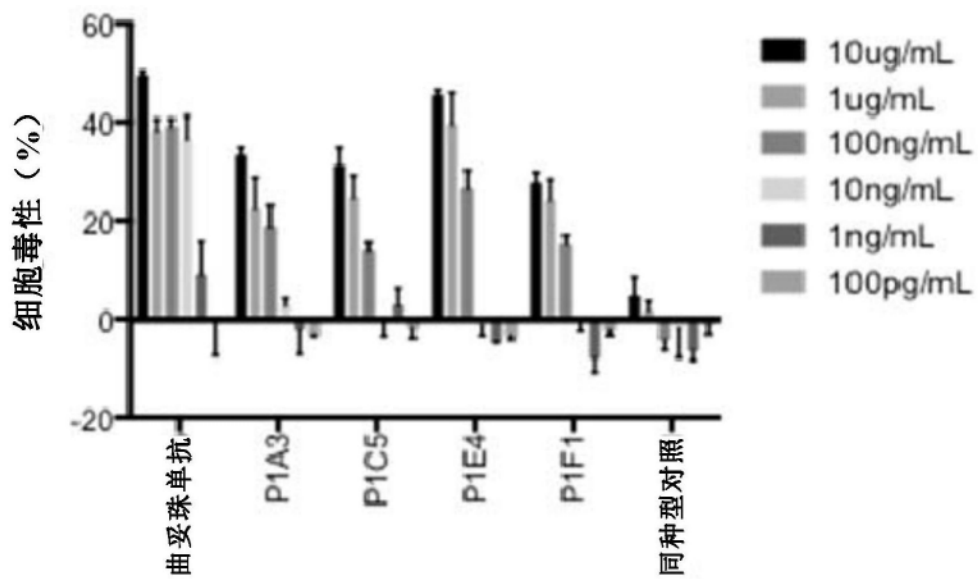


图14

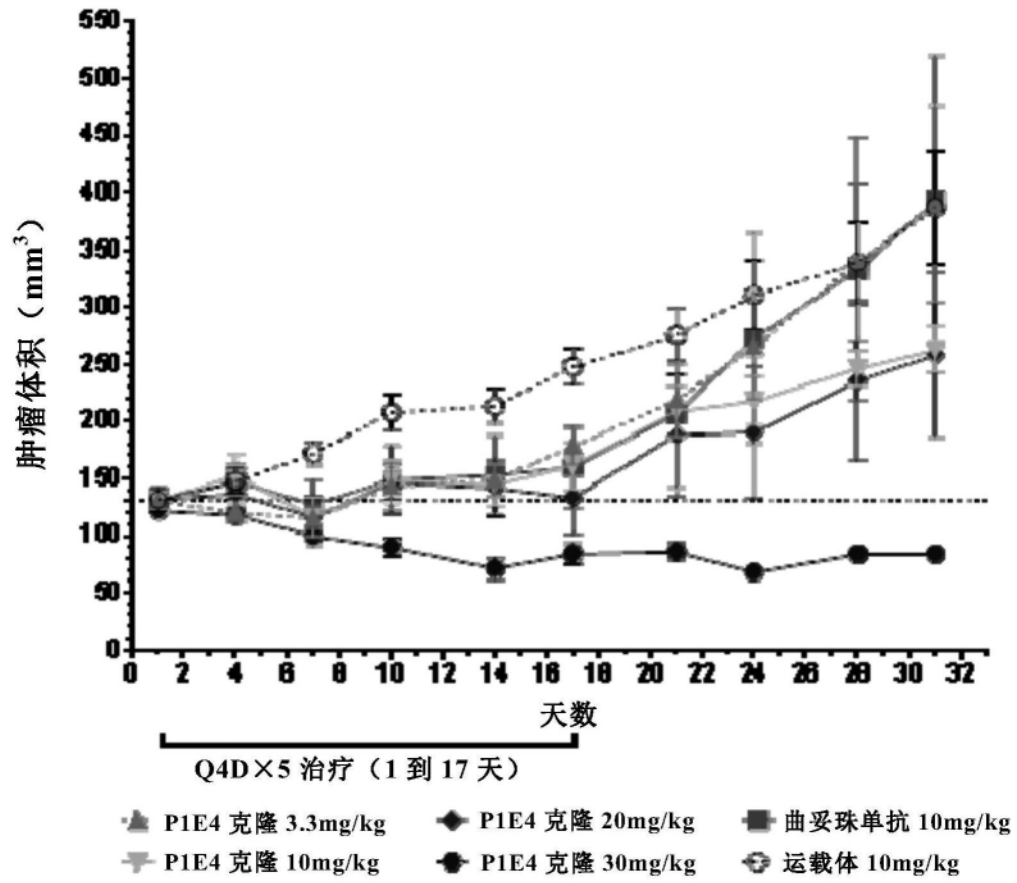


图15

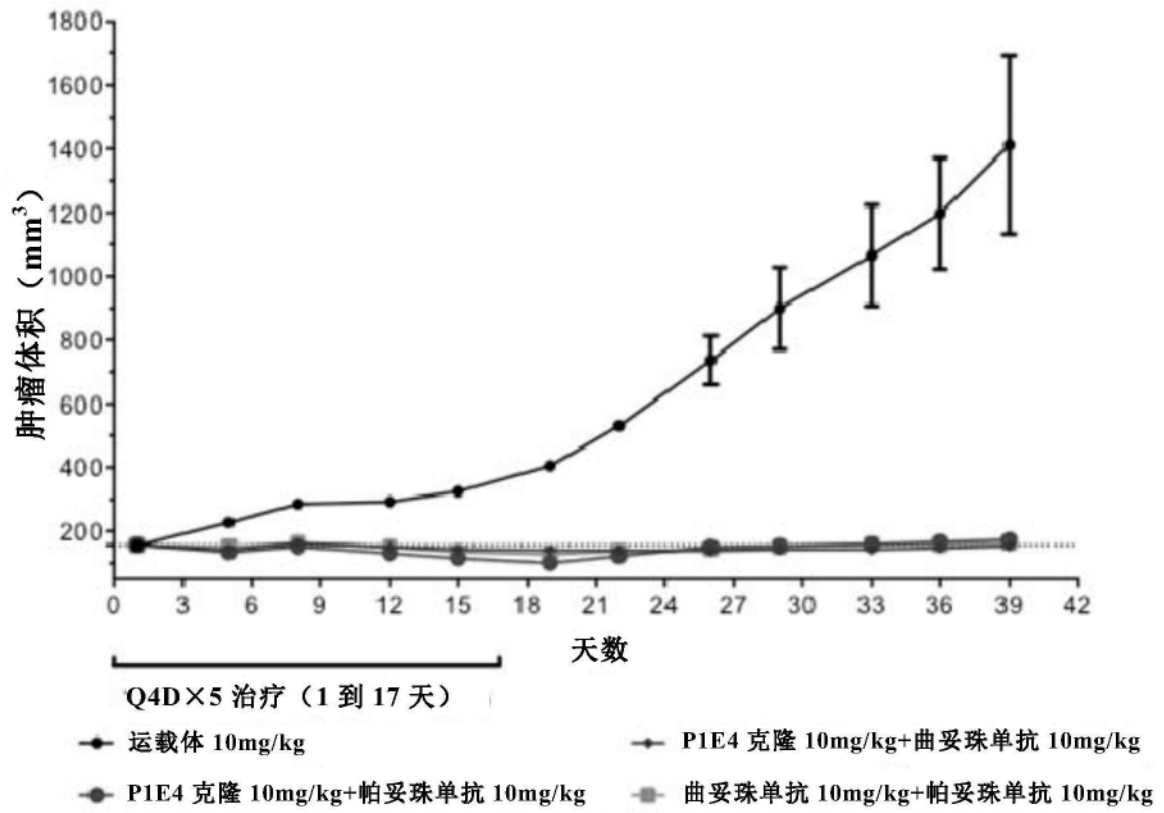


图16

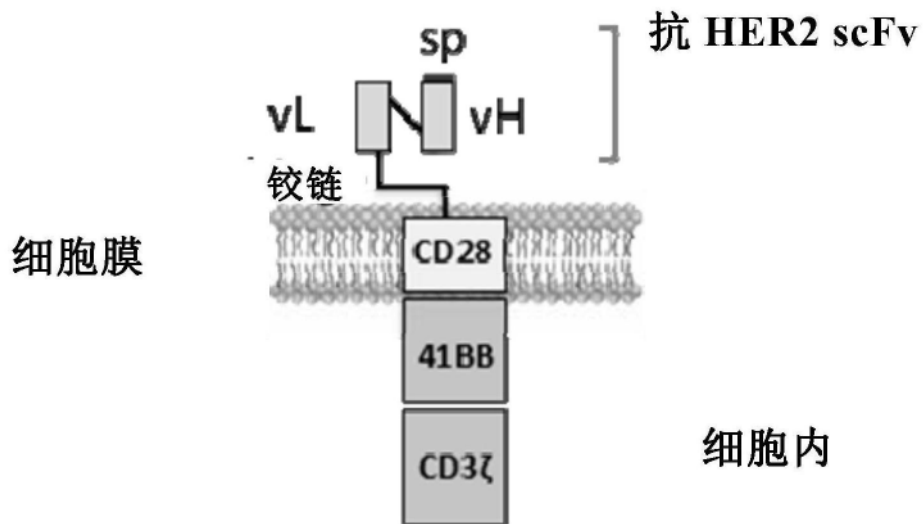


图17

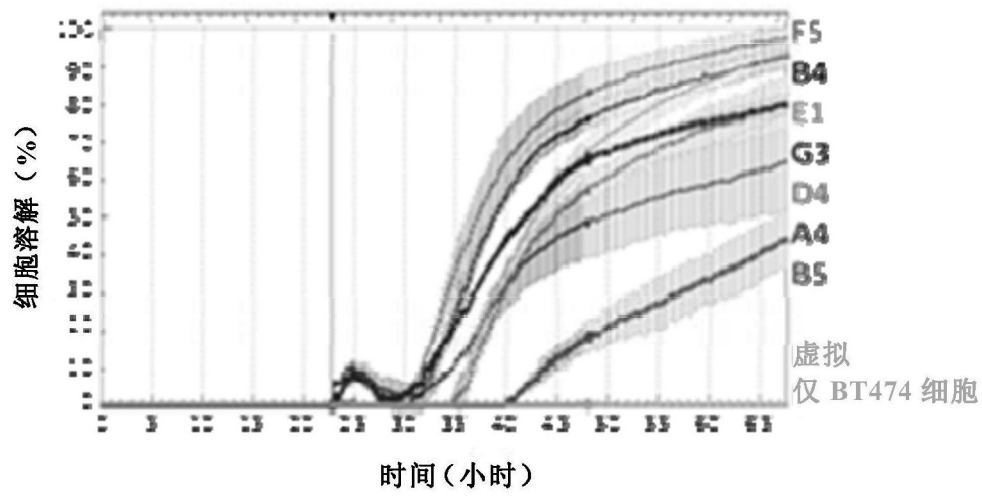


图18A

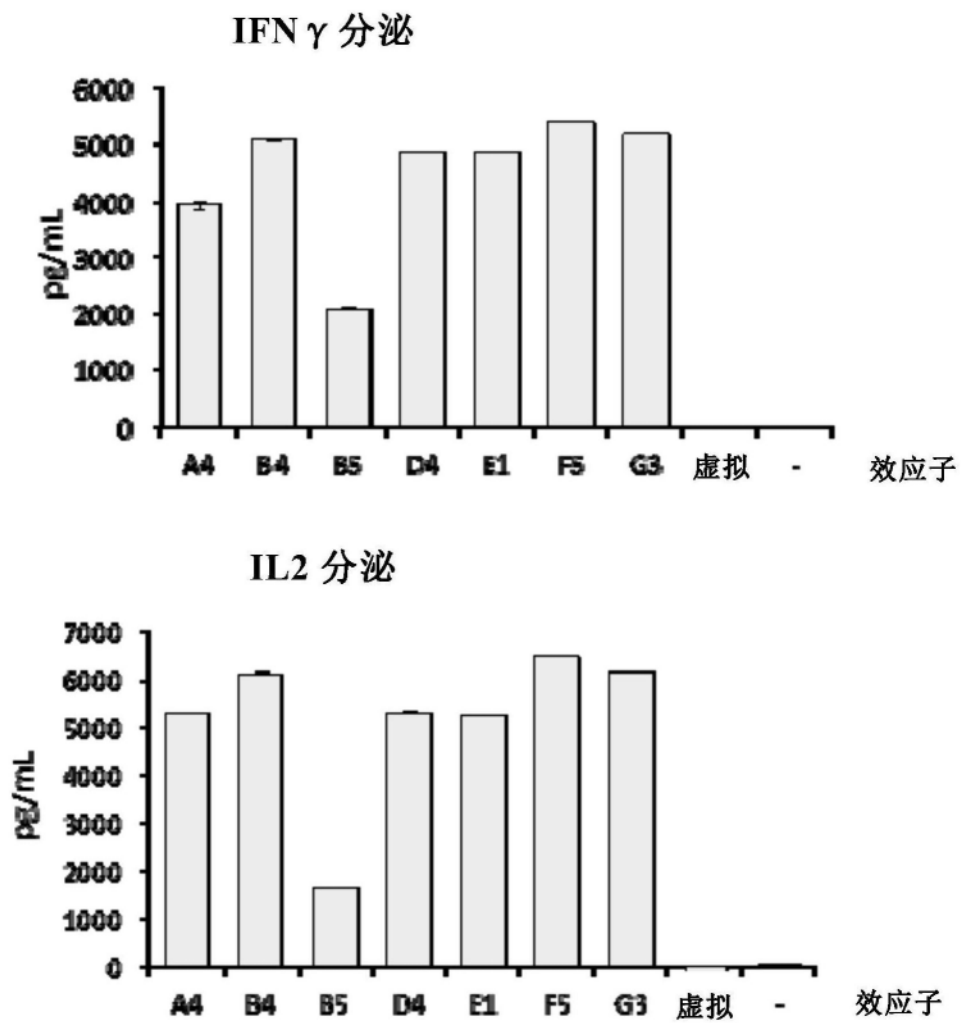


图18B



图19

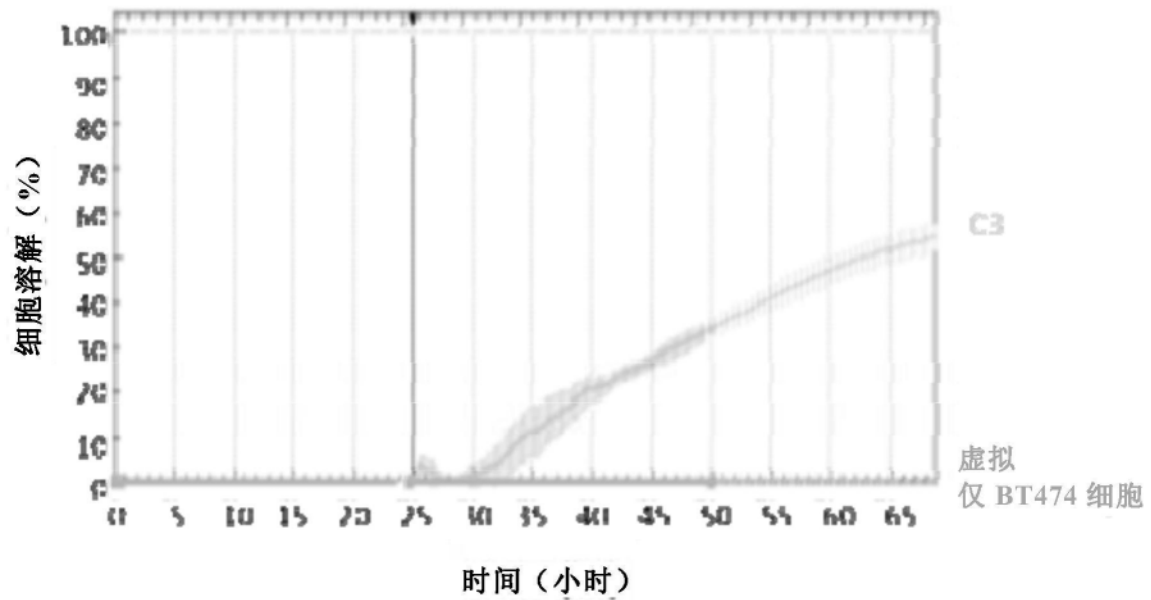


图20A

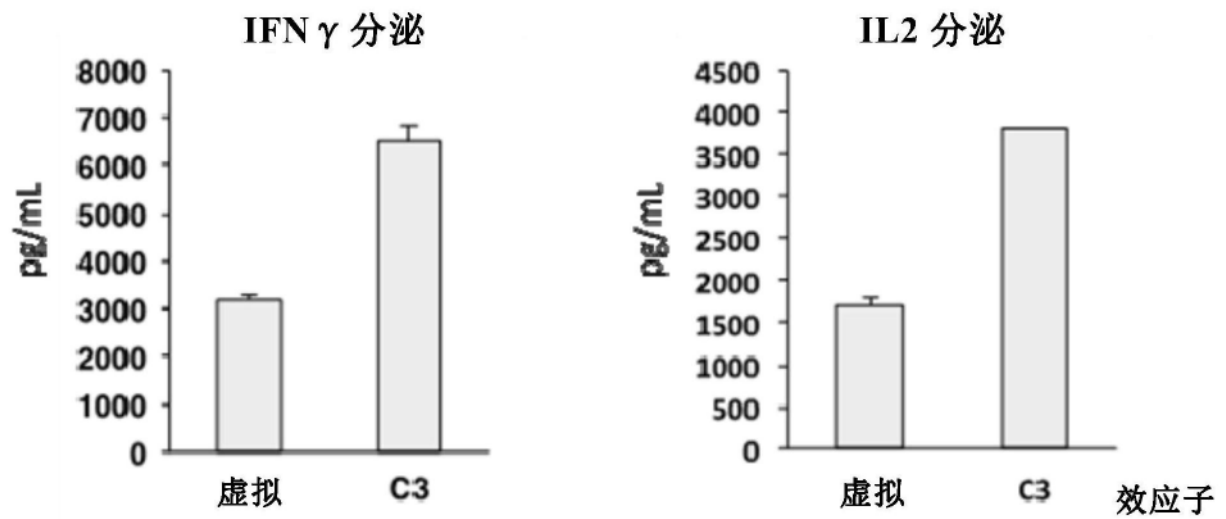


图20B