



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112512571 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 07

(21) 申请号 201980027625.8

(22) 申请日 2019.03.22

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112512571 A

(43) 申请公布日 2021.03.16

(30) 优先权数据
62/646,496 2018.03.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.10.22

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/023625 2019.03.22

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/183499 EN 2019.09.26

(73) 专利权人 表面肿瘤学有限责任公司
地址 美国加利福尼亚州
专利权人 阿迪马布有限责任公司

(72) 发明人 J·希尔 S·查佩尔
M·格莱斯顿 B·普林茨
A·莱克 C·米勒 K·怀特
J·华 P·M·霍兰 M·罗施
D·莫德利

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 38/20 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2011133931 A1,2011.10.27
审查员 陈萍

权利要求书4页 说明书196页
序列表376页 附图33页

(54) 发明名称
抗IL-27抗体及其用途

(57) 摘要
本公开涉及抗IL-27抗体及其抗原结合部分。本公开还涉及通过施用抗体或其抗原结合部分来治疗或改善疾病诸如癌症的一种或多种症状的方法。本公开还涉及用于检测例如受试者或样品中的IL-27的方法。

抗体	Forte Bio 亲和力 (IgG KD 人 IL-27 单价 伪亲和力)	MSD 亲和力
SRF403	2.32E-10	1.00E-10
SRF411	1.60E-09	4.30E-10
SRF410	1.90E-09	3.90E-10
SRF557	2.82E-10	NA
SRF536	4.61E-10	4.80E-11
SRF416	1.95E-10	1.30E-10
SRF543	2.12E-10	2.60E-11
SRF414	2.63E-10	5.20E-10
SRF382	5.94E-10	1.30E-12
SRF529	3.93E-10	5.90E-12
SRF361	3.02E-10	2.80E-12
SRF364	2.50E-09	7.50E-12
SRF366	4.05E-10	2.40E-12
SRF368	1.75E-09	3.40E-12
A67	NA	NA

1. 一种特异性结合至人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链CDR和轻链CDR,其中:

所述重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别示于SEQ ID NO: 161、162和163,并且所述轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别示于SEQ ID NO: 169、170和171,根据IMGT命名。

2. 一种特异性结合至人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链CDR和轻链CDR,其中

所述重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别示于SEQ ID NO: 164、165和166,并且所述轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别示于SEQ ID NO: 172、173和174,根据NT命名。

3. 如权利要求1或2所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分拮抗IL-27。

4. 如权利要求1或2所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分抑制或降低细胞中STAT1磷酸化。

5. 如权利要求4所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述细胞是免疫细胞。

6. 如权利要求4所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述细胞是癌细胞。

7. 如权利要求1或2所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分抑制或降低细胞中对CD161表达的抑制。

8. 如权利要求7所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述细胞是免疫细胞。

9. 如权利要求1或2所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分抑制或降低细胞中的PD-L1和/或TIM-3表达。

10. 如权利要求9所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述细胞是免疫细胞。

11. 如权利要求9所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述细胞是癌细胞。

12. 如权利要求9所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述细胞是癌细胞,其中所述抗体或其抗原结合部分抑制或降低癌细胞中的PD-L1表达。

13. 如权利要求1或2所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分诱导或提高PD-1介导的一种或多种细胞因子从细胞的分泌。

14. 如权利要求13所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述一种或多种细胞因子为IFN γ 、IL-17、TNF α 或IL-6。

15. 如权利要求13所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述一种或多种细胞因子为TNF α 。

16. 如权利要求1或2所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体选自由以下组成的组: IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE抗体。

17. 根据权利要求16所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体为IgG1抗体或IgG4抗体。

18. 根据权利要求17所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体包含野生型IgG1重链恒定区。

19. 根据权利要求17所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 其中所述抗体包含野生型IgG4重链恒定区。

20. 如权利要求1或2所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 其中所述抗体包含含有至少一个突变的Fc结构域。

21. 如权利要求20所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 其中所述抗体包含突变IgG1重链恒定区。

22. 如权利要求20所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 其中所述抗体包含突变IgG4重链恒定区。

23. 如权利要求22所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 其中所述突变IgG4重链恒定区包含根据EU编号的取代S228P、L235E、L235A中的任一种或其组合。

24. 一种特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 其中所述抗体或其抗原结合部分包含分别具有SEQ ID NO: 167和175中所示的氨基酸序列的重链和轻链可变区。

25. 一种特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 其中所述抗体或其抗原结合部分包含分别具有SEQ ID NO: 177和179中所示的氨基酸序列的重链和轻链。

26. 一种特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 其中所述抗体或其抗原结合部分包含分别具有SEQ ID NO: 181和179中所示的氨基酸序列的重链和轻链。

27. 一种药物组合物, 其包含前述权利要求中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分, 以及药学上可接受的载剂。

28. 一种核酸, 其包含编码权利要求1至26中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分的轻链、重链或轻链和重链两者的核苷酸序列。

29. 一种表达载体, 其包含权利要求28所述的核酸。

30. 一种细胞, 其用权利要求29所述的表达载体转化。

31. 一种产生特异性结合人IL-27的单克隆抗体或其抗原结合部分的方法, 所述方法包括在允许表达所述单克隆抗体或其抗原结合部分的条件下维持根据权利要求30所述的细胞。

32. 如权利要求31所述的方法, 所述方法还包括获得所述单克隆抗体或其抗原结合部分。

33. 权利要求1至26中任一项所述的分离的单克隆抗体或抗原结合片段或权利要求27所述的药物组合物在制备用于治疗受试者的黑色素瘤的药物中的用途。

34. 一种药盒, 其包括用于同时或依次施用的抗PD-1抗体和权利要求1至26中任一项所述的抗体或其抗原结合部分, 以及其使用说明书。

35. 如权利要求33所述的用途, 其中将所述分离的单克隆抗体或其抗原结合部分与一种或多种另外的治疗剂或程序组合施用, 其中所述一种或多种另外的治疗剂或程序选自自由以下组成的组: 化学疗法、基于免疫的疗法、手术程序、放射程序或其组合。

36. 如权利要求35所述的用途, 其中所述一种或多种另外的治疗剂或程序是选自自由靶向抗癌疗法、溶瘤药物、细胞毒性剂或其组合组成的组的化学疗法。

37. 如权利要求35所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂或程序是选自由细胞因子、共刺激分子的激活剂、抑制性分子的抑制剂、疫苗、细胞免疫疗法或其组合组成的组的基于免疫的疗法。

38. 如权利要求35所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂或程序是手术程序。

39. 如权利要求35所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂或程序是放射程序。

40. 如权利要求35所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂是PD-1拮抗剂、PD-L1抑制剂、TIM-3抑制剂、LAG-3抑制剂、TIGIT抑制剂、CD112R抑制剂、TAM抑制剂、STING激动剂、4-1BB激动剂或其组合。

41. 如权利要求40所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂是PD-1拮抗剂。

42. 如权利要求41所述的用途,其中所述PD-1拮抗剂选自由以下组成的组:PDR001、纳武单抗、培布罗珠单抗、皮地珠单抗、MEDI0680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591和AMP-224。

43. 如权利要求40所述的用途,其中所述PD-L1抑制剂选自由以下组成的组:FAZ053、阿特殊单抗、阿维单抗、德瓦鲁单抗和BMS-936559。

44. 如权利要求40所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂选自由以下组成的组:舒尼替尼、卡波替尼、阿昔替尼、乐伐替尼、依维莫司、贝伐单抗、依帕司他、NKTR-214、替沃扎尼、艾贝诺他、伊匹单抗、曲美木单抗、帕唑帕尼、索拉非尼、替西罗莫司、雷莫芦单抗、尼拉帕利布、索沃利替尼、沃罗拉尼布、瑞格非尼、多纳非尼、卡瑞利珠单抗、派莫德维、雷莫芦单抗、阿帕替尼、阿霉素胶囊、替万替尼、ADI-PEG 20、比尼替尼、甲磺酸阿帕替尼、尼达尼布、立鲁单抗、纳武单抗、培布罗珠单抗、阿替利珠单抗、阿维单抗、德瓦鲁单抗、cemiplimab-rwlc、替雷利珠单抗和斯巴达珠单抗。

45. 如权利要求40所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂是TIM-3抑制剂。

46. 如权利要求45所述的用途,其中所述TIM-3抑制剂是MGB453或TSR-022。

47. 如权利要求40所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂是LAG-3抑制剂。

48. 如权利要求47所述的用途,其中所述LAG-3抑制剂选自由LAG525、BMS-986016和TSR-033组成的组。

49. 如权利要求40所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂是TIGIT抑制剂。

50. 如权利要求40所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂是CD112R抑制剂。

51. 如权利要求40所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂是TAM抑制剂。

52. 如权利要求40所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂是4-1BB激动剂。

53. 如权利要求35所述的用途,其中所述一种或多种另外的治疗剂是酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。

54. 根据权利要求1至26中任一项所述的抗体或其抗原结合片段或根据权利要求27所述的药物组合物在制备供在检测来自受试者的样品中的IL-27或EBI3的方法中使用的试剂盒中的用途,其中所述方法包括(a) 如果所述来自受试者的样品中存在IL-27或EBI3,则在允许检测抗体形成检测抗体-EBI3复合物的条件下,使所述样品与所述检测抗体接触;以及(b) 如果有的话,检测步骤(a)中产生的复合物的存在,并且所述方法还包括如果所述样品中存在IL-27,则使所述样品与捕获抗体接触,以产生包含IL-27和所述捕获抗体的复合物,其中所述捕获抗体是根据权利要求1至26中任一项的抗体或其抗原结合部分,且使所述样

品与所述捕获抗体接触,然后与所述检测抗体接触。

55. 如权利要求54所述的用途,其中所述检测抗体与可检测标记物偶联。

56. 如权利要求54所述的用途,其中将所述捕获抗体固定在固体支持物上。

57. 如权利要求54所述的用途,其中所述样品是体液样品。

58. 根据权利要求1至26中任一项所述的抗体或其抗原结合片段或根据权利要求27所述的药物组合物在制备供在检测受试者的IL-27相关癌症的方法中使用的试剂盒中的用途,其中所述方法包括以下步骤: (a) 如果来自怀疑患有IL-27相关癌症的受试者的样品中存在IL-27或EBI3,则在允许检测抗体形成检测抗体-EBI3复合物的条件下,使所述样品与检测抗体接触;以及 (b) 如果有的话,检测步骤(a)中产生的复合物的存在,并且所述方法还包括如果所述样品中存在IL-27,则使所述样品与捕获抗体接触,以产生包含IL-27和所述捕获抗体的复合物,其中所述捕获抗体是根据权利要求1至26中任一项的抗体或其抗原结合部分,且使所述样品与所述捕获抗体接触,然后与所述检测抗体接触。

59. 如权利要求58所述的用途,其中将所述检测抗体与可检测标记物偶联。

60. 如权利要求58所述的用途,其中将所述捕获抗体固定在固体支持物上。

61. 如权利要求58所述的用途,其中所述样品是体液样品。

62. 如权利要求61所述的用途,其中所述体液样品是血液、血清、血浆、细胞裂解物或组织裂解物。

63. 如权利要求58所述的用途,其中所述IL-27相关癌症选自肾细胞癌(RCC)、肝细胞癌(HCC)、肺癌、胃食管癌、卵巢癌、子宫内膜癌、黑素瘤、白血病和淋巴瘤。

64. 如权利要求63所述的用途,其中所述癌症是肾细胞癌(RCC)。

65. 如权利要求63所述的用途,其中所述癌症是肝细胞癌(HCC)。

66. 如权利要求63所述的用途,其中所述癌症选自白血病和淋巴瘤。

67. 如权利要求63所述的用途,其中所述癌症是卵巢癌。

68. 一种药盒,其包括权利要求1至26中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分或权利要求27所述的药物组合物以及治疗受试者的IL-27相关癌症的使用说明书。

69. 根据权利要求68所述的药盒,其进一步包含具有与一种或多种另外的治疗剂或程序组合的使用说明书。

70. 一种药盒,其包括权利要求1至26中任一项所述的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分或权利要求27的药物组合物,以及检测来自受试者的样品中的IL-27的使用说明书。

71. 根据权利要求70所述的药盒,其进一步包含具有检测受试者的IL-27相关癌症的使用说明书。

抗IL-27抗体及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年3月22日提交的美国临时申请第62/646,496号的权益,其全部内容通过引用并入本文。

发明领域

[0003] 本公开总体上涉及用于调节IL-27信号传导的组合物和方法。更具体地,本公开涉及与IL-27结合并调节IL-27信号传导的免疫原性组合物(例如,抗体、抗体片段等)。

[0004] 发明背景

[0005] 近年来,越来越多的证据表明,免疫系统是肿瘤形成和发展的重要屏障。癌症患者体内存在具有抗肿瘤潜力或活性的天然存在的T细胞的原理使在肿瘤学中开发免疫治疗方法合理化。免疫细胞,诸如T细胞、巨噬细胞和天然杀伤细胞,可以表现出抗肿瘤活性,并且有效地控制恶性肿瘤的发生和生长。肿瘤特异性或相关抗原可诱导免疫细胞识别并消除恶性肿瘤(Chen&Mellman, (2013) *Immunity* 39(1):1-10)。尽管存在肿瘤特异性免疫响应,但恶性肿瘤经常通过各种免疫调节机制逃避或避免免疫攻击,导致无法控制肿瘤的发生和进展(Motz&Coukos, (2013) *Immunity* 39(1):61-730)。事实上,癌症的新出现的标志是利用这些免疫调节机制和抗肿瘤免疫响应的失效,导致肿瘤逃避和逃脱免疫杀伤(Hanahan和Weinberg(2011) *Cell* 144(5):646-674)。

[0006] IL-27是异二聚体细胞因子,由两个亚单位(EBI3和IL-27p28)组成。IL-27在结构上与IL-12和IL-6细胞因子家族相关。IL-27与由IL-27R α (WSX1) 和gp130链组成的异二聚体受体结合并通过所述异二聚体受体介导信号传递,所述异二聚体受体主要通过STAT1和STAT3介导信号传导。最初的报告将IL-27描述为免疫增强细胞因子,其支持CD4⁺ T细胞增殖、辅助性T(Th)1细胞分化和IFN- γ 产生,通常与IL-12协同作用。随后的研究表明,IL-27显示出复杂的免疫调节功能,根据生物环境和使用的实验模型,产生促炎或抗炎作用。IL-27可驱动不同免疫调节分子在人癌细胞中表达,这可在支持体内免疫响应的局部紊乱(Fabbi等人, (2017) *Mediators Inflamm* 3958069。2017年2月1日在线发布doi:10.1155/2017/3958069,以及其中包含的参考资料)。

[0007] 尽管在癌症治疗和管理方面取得了显著的进步,但仍然存在对用于治疗和管理癌症的新的有效疗法的持续需求。

发明内容

[0008] 本文公开了抗体或其抗原结合部分,其以高亲和力和特异性结合至并拮抗人IL-27(白细胞介素27)。还提供了编码抗体分子的核酸分子、表达载体、宿主细胞和制备抗体分子的方法。还提供了包含抗体分子的药物组合物。本文公开的抗IL-27抗体或其抗原结合部分可用于(单独地或与其它治疗剂或程序组合地)治疗、预防和/或诊断病症,包括免疫病症和癌症。因此,本文公开了使用抗IL-27抗体分子治疗和/或诊断各种疾病(包括癌症和免疫病症)的组合物和方法。

[0009] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分表现出以下特性中的至少一种或多种:(i)以15nM或更小的平衡解离常数(K_D)与人IL-27结合;(ii)阻断IL-27与IL-27受体的结合;(iii)抑制或降低细胞中STAT1和/或STAT3磷酸化;(iv)抑制或降低细胞中对CD161表达的抑制;(v)抑制或降低细胞中PD-L1和/或TIM-3的表达;(vi)诱导或提高PD-1介导的一种或多种细胞因子从细胞的分泌;以及(vii) (i)至(vi)的组合。

[0010] 在一些实施方案中,分离的单克隆抗体或其抗原结合部分以15nM或更小的平衡解离常数(K_D)与人IL-27结合。

[0011] 在一些实施方案中,分离的单克隆抗体或其抗原结合部分与重组人IL-27或鼠IL-27结合。

[0012] 一方面,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分具有重链和轻链CDR,所述重链和轻链CDR为:(i)重链CDR1为N-GFTFXXXX-C (SEQ ID NO:408),重链CDR2为N-ISSSXXYI-C (SEQ ID NO:409)以及重链CDR3序列为SEQ ID NO:163;轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:169、170和171;或者(ii)重链CDR1为N-FTFXXXXMN-C (SEQ ID NO:410),重链CDR2为N-XISSSXXYIXYADSVKG-C (SEQ ID NO:411)以及重链CDR3序列为SEQ ID NO:166;轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:172、173和174。

[0013] 在一个实施方案中,重链CDR1为N-GFTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]-C (SEQ ID NO:412)并且重链CDR2为N-ISSS[S/G][S/A]YI-C (SEQ ID NO:413);或者重链CDR1为N-FTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]MN-C (SEQ ID NO:414)并且重链CDR2为N-[G/S]ISSS[S/G][S/A]YI[L/Y]YADSVKG-C (SEQ ID NO:415)。

[0014] 在另一个实施方案中,相应的重链和轻链CDR为:(i)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:161、162和163,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:169、170和171;(ii)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:164、165和166,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:172、173和174;(iii)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:73、74和75,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:81、82和83;(iv)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:76、77和78,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:84、85和86;(v)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:95、96和97,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:103、104和105;(vi)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:98、99和100,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:106、107和108;(vii)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:117、118和119,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:125、126和127;(viii)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:120、121和122,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:128、129和130;(ix)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:139、140和141,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:147、148和149;(x)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:142、143和144,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:150、151和152;(xi)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:51、52和53,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:59、60和61;或者(xii)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:54、55和56,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:62、63和64。

[0015] 本公开的另一个方面提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包括重链和轻链CDR,所述重链和轻链CDR分别为:(i)重链CDR1为N-GGSFSXYX-C(SEQ ID NO:416),重链CDR2为N-IDXSGXT-C(SEQ ID NO:417)以及重链CDR3为N-ARXXXYY[X]_{n=0-1}DSS[X]_{n=4-6}DX-C(SEQ ID NO:418);并且轻链CDR1为N-QXXSXY-C(SEQ ID NO:419),轻链CDR2为N-DXS-C(SEQ ID NO:420)以及轻链CDR3为N-QQXXDXPIT-C(SEQ ID NO:421);或者(ii)重链CDR1为N-GSFSXYXWS-C(SEQ ID NO:422),重链CDR2为N-SIDXSGXTXYNPSLKS-C(SEQ ID NO:423)以及重链CDR3为N-ARXXXYY[X]_{n=0-1}DSS[X]_{n=4-6}DX-C(SEQ ID NO:418);并且轻链CDR1为N-XASQXXSXYLX-C(SEQ ID NO:424),轻链CDR2为N-DXSNXXT-C(SEQ ID NO:425)以及轻链CDR3为N-QQXXDXPIT-C(SEQ ID NO:421)。

[0016] 在某些实施方案中,(i)分别地,重链CDR1为N-GGSFS[R/D]Y[E/Y]-C(SEQ ID NO:426),重链CDR2为N-ID[W/Y]SG[I/S]T-C(SEQ ID NO:427),重链CDR3为N-AR[D/L][P/G][M/V]YY[-/Y]DSS[VSTGSV/DLGF]D[V/I]-C(SEQ ID NO:428);并且轻链CDR1为N-Q[S/D][V/I]S[S/N]Y-C(SEQ ID NO:429),轻链CDR2为N-D[S/A]S-C(SEQ ID NO:430)以及轻链CDR3为N-QQ[D/Y][S/D]D[H/L]PIT-C(SEQ ID NO:431);或者(ii)分别地,重链CDR1为N-GSFS[R/D]Y[E/Y]WS-C(SEQ ID NO:432),重链CDR2为N-SID[W/Y]SG[I/S]T[N/E]YNPSLKS-C(SEQ ID NO:433),重链CDR3为N-AR[D/L][P/G][M/V]YY[-/Y]DSS[VSTGSV/DLGF]D[V/I]-C(SEQ ID NO:428);并且轻链CDR1为N-[Q/R]ASQ[S/D][V/I]S[S/N]YL[N/A]-C(SEQ ID NO:434),轻链CDR2为N-D[S/A]SN[R/L][A/E]T-C(SEQ ID NO:435)以及轻链CDR3为N-QQ[D/Y][S/D]D[H/L]PIT-C(SEQ ID NO:431)。

[0017] 在一些实施方案中,(i)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:229、230和231,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:237、238和239;或者(ii)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:232、233和234,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:240、241和242。

[0018] 在某些实施方案中,(i)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:251、252和253,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:259、260和261;或者(ii)重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:254、255和256,并且轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:262、263和264。

[0019] 本公开的另一方面提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链CDR,所述重链和轻链CDR是分别为SEQ ID NO:23、24和25的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别为SEQ ID NO:26、27和28的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0020] 本公开的另一方面提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链CDR,所述重链和轻链CDR是:(i)分别地重链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:339、340和341,以及分别地轻链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:347、348和349;或者(ii)分别地重链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:342、343和344,以及分别地轻链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:350、351和352。

[0021] 本公开的另一个方面提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包括重链和轻链CDR,所述重链和轻链

CDR是：(i) 分别地重链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:185、186和187,以及分别地轻链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:193、194和195;或者(ii) 分别地重链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:188、189和190,以及分别地轻链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:196、197和198。

[0022] 本公开的一个方面提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链CDR,所述重链和轻链CDR是：(i) 分别地重链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:207、208和209,以及分别地轻链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:215、216和217;或者(ii) 分别地重链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:210、211和212,以及分别地轻链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:218、219和220。

[0023] 本公开的另一方面提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链CDR,所述重链和轻链CDR是：(i) 分别地重链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:273、274和275,以及分别地轻链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:281、282和283;或者(ii) 分别地重链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:276、277和278,以及分别地轻链CDR1、CDR2和CDR3序列SEQ ID NO:284、285和286。

[0024] 本公开的一个方面提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链CDR,所述重链和轻链CDR是：(i) 分别地,重链CDR1为N-GFTFSSYG-C (SEQ ID NO:361),重链CDR2为N-IXDGSXK-C (SEQ ID NO:436) 以及重链CDR3为N-ARXAP[X]_{n=3-8}DV-C (SEQ ID NO:437);以及轻链CDR1为N-QSXSSY-C (SEQ ID NO:438),轻链CDR2为N-XXS-C (SEQ ID NO:439) 以及轻链CDR3为N-QQXXXXP[X]_{n=0-1}T-C (SEQ ID NO:440);或者(ii) 分别地,重链CDR1为N-FTFSSYGMX-C (SEQ ID NO:441),重链CDR2为N-XIXDGSXKYYXDSVKG-C (SEQ ID NO:442) 以及重链CDR3为N-ARXAP[X]_{n=3-8}DV-C (SEQ ID NO:437);以及轻链CDR1为N-RASQSXSXYLX-C (SEQ ID NO:443),轻链CDR2为N-[X]_{n=1-2}SS[X]_{n=3-4}-C (SEQ ID NO:444) 以及轻链CDR3为N-QQXXXXP[X]_{n=0-1}T-C (SEQ ID NO:440)。

[0025] 在某些实施方案中,(i) 分别地,重链CDR1为N-GFTFSSYG-C (SEQ ID NO:361),重链CDR2为N-I[K/W][Q/Y]DGS[E/N]K-C (SEQ ID NO:445) 以及重链CDR3为N-AR[D/G]AP[WDIYDYIM/EYV]DV-C (SEQ ID NO:446);以及轻链CDR1为N-QS[I/V]SSY-C (SEQ ID NO:447),轻链CDR2为N-[A/D][A/S]S-C (SEQ ID NO:448) 以及轻链CDR3为N-QQ[S/Y][Y/S][V/L][P/Y]P[W/-]T-C (SEQ ID NO:449);或者(ii) 重链CDR1为N-FTFSSYGM[S/H]-C (SEQ ID NO:450);重链CDR2为N-[N/V]I[K/W][Q/Y]DGS[E/N]KYY[V/A]DSVKG-C (SEQ ID NO:451) 以及重链CDR3为N-AR[D/G]AP[WDIYDYIM/EYV]DV-C (SEQ ID NO:446);以及轻链CDR1为N-RASQS[I/V]SSYL[N/A]-C (SEQ ID NO:452),轻链CDR2为N-[AA/D]SS[LQS/NRAT]-C (SEQ ID NO:453) 以及轻链CDR3为N-QQ[S/Y][Y/S][V/L][P/Y]P[W/-]T-C (SEQ ID NO:449)。

[0026] 在一些实施方案中,(i) 重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:361、362和363,以及轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:369、370和371;或者(ii) 重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:364、365和366,以及轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:372、373和374。

[0027] 在一个实施方案中,(i) 重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:383、384和385,以及轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:391、392和393;或者(ii) 重链CDR1、

CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:386、387和388,以及轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别为SEQ ID NO:394、395和396。

[0028] 本公开的另一个方面提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链CDR,所述重链和轻链CDR是:(i)分别地,重链CDR1为N-GFTFXXXX-C(SEQ ID NO:408),重链CDR2为N-IXXXXXXX-C(SEQ ID NO:456)以及重链CDR3为N-AR[X]_{n=6-15}DX-C(SEQ ID NO:458);以及轻链CDR1为N-QS[X]_{n=1-3}SS[X]_{n=0-4}Y-C(SEQ ID NO:460),轻链CDR2为N-XXS-C(SEQ ID NO:462)以及轻链CDR3为N-QQXXXXP[X]_{n=0-1}T-C(SEQ ID NO:464);或者(ii)分别地,重链CDR1为N-FTFXXXXMX-C(SEQ ID NO:466),重链CDR2为N-XIXXXXXXXYXDSVKG-C(SEQ ID NO:468)以及重链CDR3为N-AR[X]_{n=6-15}DX-C(SEQ ID NO:470);以及轻链CDR1为N-RASQSXSXYLX-C(SEQ ID NO:472),轻链CDR2为N-[X]_{n=1-2}S[X]_{n=4-5}-C(SEQ ID NO:474)以及轻链CDR3为N-QQXXXXP[X]_{n=0-1}T-C(SEQ ID NO:476)。

[0029] 在某些实施方案中,(i)分别地,重链CDR1为N-GFTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]-C(SEQ ID NO:454),重链CDR2为N-I[S/K/W][S/Q/Y][S/D][S/G][S/A][Y/E/N][I/K]-C(SEQ ID NO:455)以及重链CDR3为N-AR[DGGRTSYTATAHNWF/DAPWDIYDYIM/GAPEYV]D[P/V]-C(SEQ ID NO:457);以及轻链CDR1为N-QS[VLF/I/V]SS[NNKN/-]Y-C(SEQ ID NO:459),轻链CDR2为N-[W/A/D][A/S]S-C(SEQ ID NO:461)以及轻链CDR3为N-QQ[H/S/Y][A/Y/S][S/V/L][A/P/Y]P[P/W/-]T-C(SEQ ID NO:463);或者(ii)分别地,重链CDR1为N-FTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]M[N/S/H]-C(SEQ ID NO:465),重链CDR2为N-[G/S/N/V]I[S/K/W][S/Q/Y][S/D][S/G][S/A][Y/E/N][I/K][L/Y]Y[V/A]DSVKG-C(SEQ ID NO:467)以及重链CDR3为N-AR[D/G][GGRTSYTATAHNWF/APWDIYDYIM/APEYV]D[P/V]-C(SEQ ID NO:469);以及轻链CDR1为N-RASQS[I/V]SSYL[N/A]-C(SEQ ID NO:471),轻链CDR2为N-[WA/AA/D]S[TRES/SLQS/SNRAT]-C(SEQ ID NO:473)以及轻链CDR3为N-QQ[H/S/Y][A/Y/S][S/V/L][A/P/Y]P[P/W/-]T-C(SEQ ID NO:475)。

[0030] 在一些实施方案中,分离的单克隆抗体或其抗原结合部分抑制或降低细胞中STAT1和/或STAT3磷酸化。在一些实施方案中,所述细胞是免疫细胞。在一些实施方案中,所述细胞是癌细胞。

[0031] 在一些实施方案中,分离的单克隆抗体或其抗原结合部分抑制或降低细胞中对CD161表达的抑制(例如改善或减轻细胞中对CD161表达的抑制)。在一些实施方案中,所述细胞是免疫细胞。

[0032] 在一些实施方案中,分离的单克隆抗体或其抗原结合部分抑制或降低细胞中IL-27介导的PD-L1和/或TIM-3表达。在一些实施方案中,PD-L1表达被抑制或降低。在一些实施方案中,TIM-3表达被抑制或降低。在一些实施方案中,PD-L1表达和TIM-3表达均降低。在一些实施方案中,所述细胞是免疫细胞。

[0033] 在一些实施方案中,分离的单克隆抗体或其抗原结合部分诱导或提高PD-1介导的一种或多种细胞因子从细胞的分泌。在一些实施方案中,一种或多种细胞因子为TNF α 。在一些实施方案中,一种或多种细胞因子为IL-6。在一些实施方案中,一种或多种细胞因子为TNF α 和IL-6。在一些实施方案中,所述细胞是免疫细胞。

[0034] 在一些实施方案中,分离的单克隆抗体或其抗原结合部分选自自由以下组成的组:

IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE抗体。在一些实施方案中,抗体为IgG1抗体或IgG4抗体。在一些实施方案中,抗体包含野生型IgG1重链恒定区。在一些实施方案中,抗体包含野生型IgG4重链恒定区。在一些实施方案中,抗体包含含有至少一个突变的Fc结构域。在一些实施方案中,抗体包含突变IgG1重链恒定区。在一些实施方案中,抗体包含突变IgG4重链恒定区。在一些实施方案中,突变IgG4重链恒定区包含根据EU编号的取代S228P、L235E、L235A中的任一种或其组合。

[0035] 在一些实施方案中,本公开提供了分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合部分与根据前述实施方案中的任一个的抗体或其抗原结合部分结合IL-27上的基本上相同的表位。

[0036] 在一些实施方案中,本公开提供了分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,所述分离的单克隆抗体或其抗原结合部分与由根据前述实施方案中的任一个的抗体或其抗原结合部分结合的包含IL-27的氨基酸残基中的至少一个结合。

[0037] 在一些实施方案中,本公开提供了分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中由所述抗体或其抗原结合部分结合的IL-27上的表位的突变抑制、减少或阻断与所述抗体或其抗原结合部分以及与根据前述实施方案中的任一个的抗体或其抗原结合部分的结合。

[0038] 在一些实施方案中,本公开提供了与IL-27上的表位结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述表位与表12中描述的抗体分子结合的表位相同或相似。

[0039] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含选自以下组成的组的重链和轻链CDR:

[0040] (i) 分别示于SEQ ID NO:51、52和53的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:59、60和61的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0041] (ii) 分别示于SEQ ID NO:73、74和75的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:81、82和83的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0042] (iii) 分别示于SEQ ID NO:95、96和97的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:103、104和105的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0043] (iv) 分别示于SEQ ID NO:117、118和119的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:125、126和127的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0044] (v) 分别示于SEQ ID NO:139、140和141的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:147、148和149的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0045] (vi) 分别示于SEQ ID NO:161、162和163的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:169、170和171的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0046] (vii) 分别示于SEQ ID NO:185、186和187的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:193、194和195的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0047] (viii) 分别示于SEQ ID NO:207、208和209的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:215、216和217的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0048] (ix) 分别示于SEQ ID NO:229、230和231的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:237、238和239的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0049] (x) 分别示于SEQ ID NO:251、252和253的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示

于SEQ ID NO:259、260和261的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；

[0050] (xi) 分别示于SEQ ID NO:273、274和275的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:281、282和283的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；

[0051] (xii) 分别示于SEQ ID NO:295、296和297的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:303、304和305的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；

[0052] (xiii) 分别示于SEQ ID NO:317、318和319的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:325、326和327的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；

[0053] (xiv) 分别示于SEQ ID NO:339、340和341的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:347、348和349的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；

[0054] (xv) 分别示于SEQ ID NO:361、362和363的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:369、370和371的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；和

[0055] (xvi) 分别示于SEQ ID NO:383、384和385的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:391、392和393的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0056] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链CDR,其中所述重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别示于SEQ ID NO:161、162和163,以及所述轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别示于SEQ ID NO:169、170和171。

[0057] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含选自以下组成的组的重链和轻链CDR:

[0058] (i) 分别示于SEQ ID NO:54、55和56的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:62、63和64的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；

[0059] (ii) 分别示于SEQ ID NO:76、77和78的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:84、85和86的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；

[0060] (iii) 分别示于SEQ ID NO:98、99和100的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:106、107和108的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；

[0061] (iv) 分别示于SEQ ID NO:120、121和122的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:128、129和130的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；

[0062] (v) 分别示于SEQ ID NO:142、143和144的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:150、151和152的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；

[0063] (vi) 分别示于SEQ ID NO:164、165和166的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:172、173和174的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；

[0064] (vii) 分别示于SEQ ID NO:188、189和190的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:196、197和198的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；

[0065] (viii) 分别示于SEQ ID NO:210、211和212的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:218、219和220的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；

[0066] (ix) 分别示于SEQ ID NO:232、233和234的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:240、241和242的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列；

[0067] (x) 分别示于SEQ ID NO:254、255和256的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示

于SEQ ID NO:262、263和264的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0068] (xi) 分别示于SEQ ID NO:276、277和278的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:284、285和286的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0069] (xii) 分别示于SEQ ID NO:298、299和300的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:306、307和308的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0070] (xiii) 分别示于SEQ ID NO:320、321和322的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:328、329和330的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0071] (xiv) 分别示于SEQ ID NO:342、343和344的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:350、351和352的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0072] (xv) 分别示于SEQ ID NO:364、365和366的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:372、373和374的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;和

[0073] (xvi) 分别示于SEQ ID NO:386、387和388的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:394、395和396的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0074] 在一些实施方案中,本公开提供了种特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链CDR,其中所述重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别示于SEQ ID NO:164、165和166,以及所述轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别示于SEQ ID NO:172、173和174。

[0075] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链CDR,其中所述重链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别为SYSMS (SEQ ID NO:23)、YISYDGG SAYYPDTVKG (SEQ ID NO:24) 和HG DYDDDDAMDY (SEQ ID NO:25),并且其中所述轻链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别为RASENIYSYLA (SEQ ID NO:26)、NAETLTE (SEQ ID NO:27) 和QH HYG TPLT (SEQ ID NO:28)。

[0076] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链可变区,其中所述重链可变区包含选自由SEQ ID NO:57、79、101、123、145、167、191、213、235、257、279、301、323、345、367和389组成的组的氨基酸序列;并且其中所述轻链可变区包含选自由SEQ ID NO:65、87、109、131、153、175、199、221、243、265、287、309、331、353、375和397组成的组的氨基酸序列。

[0077] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链可变区,所述重链和轻链可变区分别包含选自由以下组成的组的氨基酸序列:

[0078] (i) SEQ ID NO:57和65;

[0079] (ii) SEQ ID NO:79和87;

[0080] (iii) SEQ ID NO:101和109;

[0081] (iv) SEQ ID NO:123和131;

[0082] (v) SEQ ID NO:145和153;

[0083] (vi) SEQ ID NO:167和175;

[0084] (vii) SEQ ID NO:191和199;

- [0085] (viii)SEQ ID NO:213和221;
- [0086] (ix)SEQ ID NO:235和243;
- [0087] (x)SEQ ID NO:257和265;
- [0088] (xi)SEQ ID NO:279和287;
- [0089] (xii)SEQ ID NO:301和309;
- [0090] (xiii)SEQ ID NO:323和331;
- [0091] (xiv)SEQ ID NO:345和353;
- [0092] (xv)SEQ ID NO:367和375;和
- [0093] (xvi)SEQ ID NO:389和397。

[0094] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链可变区,其中所述重链可变区包含与选自由SEQ ID NO:57、79、101、123、145、167、191、213、235、257、279、301、323、345、367和389组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列;并且其中所述轻链可变区包含与选自由SEQ ID NO:65、87、109、131、153、175、199、221、243、265、287、309、331、353、375和397组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0095] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链可变区,所述重链和轻链可变区分别包含与选自由以下组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列:

- [0096] (i)SEQ ID NO:57和65;
- [0097] (ii)SEQ ID NO:79和87;
- [0098] (iii)SEQ ID NO:101和109;
- [0099] (iv)SEQ ID NO:123和131;
- [0100] (v)SEQ ID NO:145和153;
- [0101] (vi)SEQ ID NO:167和175;
- [0102] (vii)SEQ ID NO:191和199;
- [0103] (viii)SEQ ID NO:213和221;
- [0104] (ix)SEQ ID NO:235和243;
- [0105] (x)SEQ ID NO:257和265;
- [0106] (xi)SEQ ID NO:279和287;
- [0107] (xii)SEQ ID NO:301和309;
- [0108] (xiii)SEQ ID NO:323和331;
- [0109] (xiv)SEQ ID NO:345和353;
- [0110] (xv)SEQ ID NO:367和375;和
- [0111] (xvi)SEQ ID NO:389和397。

[0112] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链可变区,所述重链和轻链可变区分别包含SEQ ID NO:167和175中所示的氨基酸序列。

[0113] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆

抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链可变区,所述重链和轻链可变区分别包含与SEQ ID NO:167和175中所示的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0114] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,其中所述重链包含选自SEQ ID NO:67、89、111、133、155、177、201、223、245、267、289、311、333、355、377和399组成的组的氨基酸序列;并且其中所述轻链包含选自SEQ ID NO:69、91、113、135、157、179、203、225、247、269、291、313、335、357、379和401组成的组的氨基酸序列。

[0115] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,其中所述重链包含与选自SEQ ID NO:67、89、111、133、155、177、201、223、245、267、289、311、333、355、377和399组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列;并且其中所述轻链包含与选自SEQ ID NO:69、91、113、135、157、179、203、225、247、269、291、313、335、357、379和401组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0116] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,其中所述重链包含选自SEQ ID NO:71、93、115、137、159、181、205、227、249、271、293、315、337、359、381和403组成的组的氨基酸序列;并且其中所述轻链包含选自SEQ ID NO:69、91、113、135、157、179、203、225、247、269、291、313、335、357、379和401组成的组的氨基酸序列。

[0117] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,其中所述重链包含与选自SEQ ID NO:71、93、115、137、159、181、205、227、249、271、293、315、337、359、381和403组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列;并且其中所述轻链包含与选自SEQ ID NO:69、91、113、135、157、179、203、225、247、269、291、313、335、357、379和401组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0118] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含选自以下组成的组的氨基酸序列:

- [0119] (i) SEQ ID NO:67和69;
- [0120] (ii) SEQ ID NO:89和91;
- [0121] (iii) SEQ ID NO:111和113;
- [0122] (iv) SEQ ID NO:133和135;
- [0123] (v) SEQ ID NO:155和157;
- [0124] (vi) SEQ ID NO:177和179;
- [0125] (vii) SEQ ID NO:201和203;
- [0126] (viii) SEQ ID NO:223和225;
- [0127] (ix) SEQ ID NO:245和247;
- [0128] (x) SEQ ID NO:267和269;
- [0129] (xi) SEQ ID NO:289和291;

- [0130] (xii)SEQ ID NO:311和313;
- [0131] (xiii)SEQ ID NO:333和335;
- [0132] (xiv)SEQ ID NO:355和357;
- [0133] (xv)SEQ ID NO:377和379;和
- [0134] (xvi)SEQ ID NO:399和401。

[0135] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含与选自由以下组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列:

- [0136] (i)SEQ ID NO:67和69;
- [0137] (ii)SEQ ID NO:89和91;
- [0138] (iii)SEQ ID NO:111和113;
- [0139] (iv)SEQ ID NO:133和135;
- [0140] (v)SEQ ID NO:155和157;
- [0141] (vi)SEQ ID NO:177和179;
- [0142] (vii)SEQ ID NO:201和203;
- [0143] (viii)SEQ ID NO:223和225;
- [0144] (ix)SEQ ID NO:245和247;
- [0145] (x)SEQ ID NO:267和269;
- [0146] (xi)SEQ ID NO:289和291;
- [0147] (xii)SEQ ID NO:311和313;
- [0148] (xiii)SEQ ID NO:333和335;
- [0149] (xiv)SEQ ID NO:355和357;
- [0150] (xv)SEQ ID NO:377和379;和
- [0151] (xvi)SEQ ID NO:399和401。

[0152] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含选自由以下组成的组的氨基酸序列:

- [0153] (i)SEQ ID NO:71和69;
- [0154] (ii)SEQ ID NO:93和91;
- [0155] (iii)SEQ ID NO:115和113;
- [0156] (iv)SEQ ID NO:137和135;
- [0157] (v)SEQ ID NO:159和157;
- [0158] (vi)SEQ ID NO:181和179;
- [0159] (vii)SEQ ID NO:205和203;
- [0160] (viii)SEQ ID NO:227和225;
- [0161] (ix)SEQ ID NO:249和247;
- [0162] (x)SEQ ID NO:271和269;
- [0163] (xi)SEQ ID NO:293和291;
- [0164] (xii)SEQ ID NO:315和313;

[0165] (xiii)SEQ ID NO:337和335;

[0166] (xiv)SEQ ID NO:359和357;

[0167] (xv)SEQ ID NO:381和379;和

[0168] (xvi)SEQ ID NO:403和401。

[0169] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含与选自以下组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列:

[0170] (i)SEQ ID NO:71和69;

[0171] (ii)SEQ ID NO:93和91;

[0172] (iii)SEQ ID NO:115和113;

[0173] (iv)SEQ ID NO:137和135;

[0174] (v)SEQ ID NO:159和157;

[0175] (vi)SEQ ID NO:181和179;

[0176] (vii)SEQ ID NO:205和203;

[0177] (viii)SEQ ID NO:227和225;

[0178] (ix)SEQ ID NO:249和247;

[0179] (x)SEQ ID NO:271和269;

[0180] (xi)SEQ ID NO:293和291;

[0181] (xii)SEQ ID NO:315和313;

[0182] (xiii)SEQ ID NO:337和335;

[0183] (xiv)SEQ ID NO:359和357;

[0184] (xv)SEQ ID NO:381和379;和

[0185] (xvi)SEQ ID NO:403和401。

[0186] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含SEQ ID NO:177和179中所示的氨基酸序列。

[0187] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含与SEQ ID NO:177和179中所示的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0188] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含SEQ ID NO:181和179中所示的氨基酸序列。

[0189] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含与SEQ ID NO:181和179中所示的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0190] 在一些实施方案中,本公开提供了抑制或降低细胞中STAT1和/或STAT3磷酸化的方法,所述方法包括使所述细胞与由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段接

触,其中所述抗体或其抗原结合部分抑制或降低细胞中STAT1和/或STAT3磷酸化。

[0191] 在一些实施方案中,本公开提供了抑制或降低细胞中IL-27介导的对CD161表达的抑制的方法,所述方法包括使所述细胞与由本文提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段接触,其中所述抗体或其抗原结合部分抑制或降低细胞中对CD161表达的抑制。

[0192] 在一些实施方案中,本公开提供了抑制或降低细胞中IL-27介导的PD-L1和/或TIM-3表达的方法,所述方法包括使所述细胞与由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段接触,其中所述抗体或其抗原结合部分抑制或细胞中PD-L1和/或TIM-3的表达。

[0193] 在一些实施方案中,本公开提供了诱导或提高一种或多种细胞因子从细胞分泌的方法,所述方法包括使所述细胞与由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段接触,其中所述抗体或其抗原结合部分诱导或提高PD-1介导的一种或多种细胞因子从细胞的分泌。

[0194] 在一些实施方案中,本公开提供了刺激受试者中的免疫响应的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的由本公开提供的特异性结合至并拮抗IL-27的分离的单克隆抗体或抗原结合片段,或包含所述抗体或其抗原结合部分和药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0195] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的由本公开提供的特异性结合至并拮抗IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,或包含所述抗体或其抗原结合部分以及药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0196] 在一些实施方案中,本公开提供了刺激受试者的免疫响应或治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段,或包含所述抗体或其抗原结合部分和药学上可接受的载剂的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合部分或者所述药物组合物抑制或降低细胞中STAT1和/或STAT3磷酸化,从而刺激所述免疫响应或治疗所述癌症。

[0197] 在一些实施方案中,本公开提供了刺激受试者中的免疫响应或治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段,或包含所述抗体或其抗原结合部分和药学上可接受的载剂的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合部分或者所述药物组合物抑制或降低细胞中IL-27介导的对CD161表达的抑制,从而刺激所述免疫响应或治疗所述癌症。

[0198] 在一些实施方案中,本公开提供了刺激受试者中的免疫响应或治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段,或包含所述抗体或其抗原结合部分和药学上可接受的载剂的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合部分或所述药物组合物抑制或降低细胞中IL-27介导的PD-L1表达和/或TIM-3表达,从而刺激所述免疫响应或治疗所述癌症。

[0199] 在一些实施方案中,本公开提供了刺激受试者中的免疫响应或治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段,或包含所述抗体或其抗原结合部分和药学上可接受的载剂的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合部分或所述药物组合物诱导或提高PD-1介导的一种或多种细胞因子从细胞的分泌,从而刺激所述免疫响应或治疗所述癌症。

[0200] 在一些实施方案中,所述癌症选自自由以下组成的组:肺癌(例如,非小细胞肺癌)、

肉瘤、睾丸癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、黑素瘤(包括,例如葡萄膜黑素瘤等)、头颈癌(例如,鳞状头颈癌)、结直肠癌、膀胱癌、子宫内膜癌、前列腺癌、甲状腺癌、肝细胞癌、胃癌、脑癌、淋巴瘤(例如,DL-BCL)、白血病(例如,AML)或肾癌(例如,肾细胞癌,例如,肾透明细胞癌)。

[0201] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的与一种或多种另外的治疗剂或程序组合的、由本公开提供的特异性结合至并拮抗IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中第二治疗剂或程序选自自由以下组成的组:化学疗法、靶向抗癌疗法(包括,例如,酪氨酸激酶抑制剂(TKI))、溶瘤药物、细胞毒性剂、基于免疫的疗法、细胞因子、手术程序、辐射程序、共刺激分子的激活剂、抑制性分子的抑制剂、疫苗或细胞免疫疗法或其组合。

[0202] 在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是PD-1拮抗剂、PD-L1抑制剂、TIM-3抑制剂、LAG-3抑制剂、TIGIT抑制剂、CD112R抑制剂、TAM抑制剂、STING激动剂、4-1BB激动剂或其组合。

[0203] 在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是PD-1拮抗剂。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂选自自由以下组成的组:PDR001、纳武单抗、培布罗珠单抗、皮地珠单抗、MEDI0680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591和AMP-224。

[0204] 在某些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是PD-L1抑制剂。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自自由以下组成的组:FAZ053、阿特殊单抗、阿维单抗、德瓦鲁单抗和BMS-936559。在一些实施方案中,本公开提供了提高抗PD-1抗体的一种或多种活性(例如,提高PD-1介导的细胞因子分泌;提高抗PD-1介导的TNF分泌;提高抗PD-1介导的IL-6从暴露于抗PD-1抗体的细胞的分泌)的方法,所述方法包括将细胞暴露于由本公开提供的抗体或其抗原结合部分,同时或依次暴露于抗-PD-1抗体,从而提高抗PD1抗体的一种或多种活性。

[0205] 在某些实施方案中,本公开提供了药物组合物,其包含抗PD-1抗体和/或抗PD-L1抗体,以及本文公开的抗体或其抗原结合部分(例如,抗IL-27抗体)和药学上可接受的载体。

[0206] 在相关实施方案中,本公开提供了药盒,其包含用于同时或依次施用的抗PD-1抗体和/或抗PD-L1抗体以及本文公开的抗体或其抗原结合部分(例如,抗IL-27抗体),以及其使用说明书。

[0207] 在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是TIM-3抑制剂,任选地其中TIM-3抑制剂是MGB453或TSR-022。

[0208] 在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是LAG-3抑制剂,任选地其中LAG-3抑制剂选自自由LAG525、BMS-986016和TSR-033组成的组。

[0209] 在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是TIGIT抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是CD112R抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是TAM(Axl、Mer、Tyro)抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是STING激动剂。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是4-1BB激动剂。

[0210] 在一些实施方案中,本公开提供了检测来自受试者的样品中的IL-27的方法,所述方法包括(a)如果来自受试者的样品中存在IL-27,则在允许检测抗体形成检测抗体-IL-27复合物的条件下,使所述样品与检测抗体接触,其中检测抗体是由本公开提供的抗体或其

抗原结合片段;以及 (b) 检测步骤 (a) 中产生的复合物 (如果有的话) 的存在。

[0211] 在一些实施方案中,本公开提供了检测受试者的IL-27相关癌症的方法,所述方法包括以下步骤:(a) 如果来自怀疑患有IL-27相关癌症的受试者的样品中存在IL-27,则在允许检测抗体形成检测抗体-IL-27复合物的条件下,使所述样品与检测抗体接触,其中检测抗体是由本公开提供的抗体或其抗原结合部分;以及 (b) 检测步骤 (a) 中产生的复合物 (如果有的话) 的存在。在一些实施方案中,将检测抗体与可检测标记物偶联。在一些实施方案中,所述方法还包括如果样品中存在IL-27,则使样品与捕获抗体接触以产生包含IL-27和捕获抗体的复合物,其中捕获抗体是由本公开提供的抗体或其抗原结合部分。

[0212] 在一些实施方案中,检测抗体或捕获抗体包含重链和轻链CDR,其中重链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别为SYSMS (SEQ ID NO:23)、YISYDGG SAYYPDTVKG (SEQ ID NO:24) 和HGDYDDDDAMDY (SEQ ID NO:25),并且其中所述轻链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别为RASENIYSYLA (SEQ ID NO:26)、NAETLTE (SEQ ID NO:27) 和QHHYGTPLT (SEQ ID NO:28)。

[0213] 在一些实施方案中,检测抗体或捕获抗体包含重链和轻链可变区,所述重链和轻链可变区分别包含SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:3中所示的氨基酸序列。

[0214] 在一些实施例中,将捕获抗体固定在固体支持物上。在一些实施例中,使样品与捕获抗体接触,然后与检测抗体接触。在一些实施例中,样品是体液样品。在一些实施例中,流体样品是血液、血清、血浆、细胞裂解物或组织裂解物。

[0215] 在一些实施方案中,癌症选自肾细胞癌 (RCC)、肝细胞癌 (HCC)、肺癌、胃食管癌、卵巢癌、子宫内膜癌、黑素瘤、白血病和淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症是肾细胞癌 (RCC)。在其它实施方案中,癌症是肝细胞癌 (HCC)。在一些实施方案中,癌症选自白血病和淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症是急性髓细胞样白血病 (AML)。

[0216] 定义

[0217] 除非另有说明,否则如下所示定义权利要求书和说明书中使用的术语。

[0218] 必须注意的是,除非上下文另有明确规定,否则如说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一个/种 (a)”、“一个/种 (an)”和“该 (the)”包括复数指代物。

[0219] 如本文中所用,“约”将被普通技术人员理解,并且将根据其中使用其的上下文在一定程度上变化。如果该术语的使用对于普通技术人员来说不清楚,给出其中使用其的上下文,“约”将表示达到特定值的正负10%。

[0220] 如本文中所用,术语“激动剂”是指部分或完全促进、诱导、增加和/或激活本文公开的天然多肽的生物活性的任何分子。合适的激动剂分子特别地包括激动剂抗体或抗体片段、天然多肽、肽或蛋白质的片段或氨基酸序列变体。在一些实施方案中,以剂量依赖的方式观察到激动剂存在下的激活。在一些实施方案中,测量的信号 (例如,生物活性) 比在可比条件下利用阴性对照测得的信号高至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约100%。本文还公开了鉴定适用于本公开方法的激动剂的方法。例如,这些方法包括但不限于结合测定法,诸如酶联免疫吸附测定法 (ELISA)、Forte Bio©系统和放射免疫测定法 (RIA)。这些测定确定激动剂结合目标多肽 (例如,受体或配体) 的能力,并因此指示激动剂促进、增加或激活多肽活性的能力。还可使用功能测定来确定激动剂的功效,

诸如激动剂激活或促进多肽功能的能力。例如,功能测定可包括使多肽与候选激动剂分子接触,并测量通常与多肽相关的一种或多种生物活性的可检测变化。激动剂的效力通常由其 EC_{50} 值(激活50%激动剂响应所需的浓度)来定义。 EC_{50} 值越低,激动剂的效力越大,激活最大生物响应所需的浓度越低。

[0221] 如本文中所用,术语“丙氨酸扫描”是指用于确定特定野生型残基对给定蛋白质或多肽的稳定性或一种或多种功能(例如,结合亲和力)的贡献的技术。该技术包括用丙氨酸残基取代多肽中的野生型残基,然后评估丙氨酸取代的衍生物或突变多肽的稳定性或一种或多种功能(例如,结合亲和力),并与野生型多肽进行比较。用丙氨酸取代多肽中的野生型残基的技术是本领域已知的。

[0222] 术语“改善”是指治疗疾病状态(例如,癌症)中的任何治疗上有益的结果,包括其预防、严重度或进展的减轻、缓解或治愈。

[0223] 如本文中所用,术语“氨基酸”指天然存在的和合成的氨基酸,以及以类似于天然存在的氨基酸的方式起作用的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸是那些由遗传密码编码的氨基酸,以及那些后来被修饰的氨基酸,例如羟脯氨酸、 γ -羧基谷氨酸和O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指具有与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构(即与氢、羧基、氨基和R基团结合的碳)的化合物,例如高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砷、甲硫氨酸甲基砷。此类类似物具有经修饰的R基团(例如,正亮氨酸)或经修饰的肽主链,但保留了与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。氨基酸模拟物是指其结构不同于氨基酸的一般化学结构,但其功能与天然存在的氨基酸相似的化合物。

[0224] 氨基酸在本文中可通过它们通常已知的三个字母符号或由IUPAC-IUB生化命名委员会推荐的一个字母符号来指代。同样,核苷酸也可用它们普遍接受的单字母代码来指代。

[0225] 如本文中所用,“氨基酸置换”是指用第二不同的“替换”氨基酸残基替换预定氨基酸序列(起始多肽的氨基酸序列)中的至少一个现存氨基酸残基。“氨基酸插入”是指将至少一个另外的氨基酸掺入预定的氨基酸序列中。虽然插入通常由一个或两个氨基酸残基的插入组成,但也可进行更大的“肽插入”,例如插入约3至约5个或甚至高达约10、15或20个氨基酸残基。如上所公开的,一个或多个插入的残基可以是天然存在的或非天然存在的。“氨基酸缺失”是指从预定的氨基酸序列中去除至少一个氨基酸残基。

[0226] 如本文中所用,术语“量”或“水平”在最广泛的意义上使用,并且是指物质(例如,代谢物、小分子、蛋白质、mRNA、标志物)的量、浓度或丰度。当提到代谢物或小分子(例如药物)时,术语“量”、“水平”和“浓度”通常可互换使用,并且通常指生物样品中的可检测量。“升高的水平”或“提高的水平”是指样品中物质的数量、浓度或丰度相对于对照样品(诸如来自未患有疾病或病症(例如,癌症)的一个或多个个体)或内部对照的增加。在一些实施方案中,样品中物质(例如,药物)的升高的水平是指相对于对照样品中物质的量,物质的量增加约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%,如通过本领域已知的技术(例如,HPLC)所测定的。“降低的水平”是指个体中物质(例如,药物)的数量、浓度或丰度相对于对照(诸如来自未患有疾病或病症(例如,癌症)的一个或多个个体)或内部对照的降低。在一些实施方案中,降低的水平很少或为不可检测的量、浓度或丰度。在一些实施方案中,样品中物质(例如,药物)的降低的水平是指相对于对照样品中物质的量,物质的量减少约

5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，如通过本领域已知的技术(例如，HPLC)所测定的。

[0227] 当提及蛋白质、mRNA或标志物(诸如本文所述的那些)时，术语“表达的水平”或“表达水平”通常可互换使用，并且通常指生物样品中蛋白质、mRNA或标记物的可检测量。在一些方面，蛋白质、mRNA或标志物的可检测量或可检测水平与对剂(诸如本文所述的那些)的响应可能性相关。“表达”通常是指籍以将基因中包含的信息转化为细胞中存在并起作用的结构(例如，蛋白质标志物，诸如PD-L1)的过程。因此，如本文中所用，“表达”可指转录成多核苷酸、翻译成多肽，或者甚至多核苷酸和/或多肽修饰(例如，多肽的翻译后修饰)。转录的多核苷酸、翻译的多肽、或多核苷酸和/或多肽修饰(例如，多肽的翻译后修饰)的片段也应被认为是表达的，无论它们来源于由选择性剪接或降解的转录物产生的转录物，还是来源于多肽的翻译后加工(例如通过蛋白水解)。“表达的基因”包括转录成多核苷酸(作为mRNA)的基因，然后翻译成多肽的那些基因，也包括转录成核糖核酸但不翻译成多肽(例如，转运RNA和核糖体RNA)的那些基因。“升高的表达”、“升高的表达水平”或“升高的水平”是指样品中的物质相对于对照样品(诸如未患疾病或病症(例如，癌症)的一个或多个个体)或内部对照的表达增加或水平升高。在一些实施方案中，样品中物质(例如，蛋白质标志物，诸如PD-L1)的升高的表达是指相对于对照样品中物质的量，物质的量增加约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，如通过本领域已知的技术(例如，FACS)测定的。“降低的表达”、“降低的表达水平”或“降低的水平”是指个体中的物质(例如，蛋白质标志物)相对于对照(诸如未患疾病或病症(例如，癌症)的一个或多个个体)或内部对照的减少的表达或降低的水平。在一些实施方案中，降低的表达是很少或没有表达。在一些实施方案中，样品中物质(例如，蛋白质标志物)的降低的表达是指相对于对照样品中物质的量，物质的量减少了约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，如通过本领域已知的技术(例如，FACS)所测定的。

[0228] 如本文中所用，术语“血管生成”或“新血管形成”是指新血管籍以从先前存在的血管发育的过程(Varner等人，(1999) *Angiogen.* 3:53-60; Mousa等人，(2000) *Angiogen.Stim.Inhib.* 35:42-44; Kim等人，(2000) *Amer.J.Path.* 156:1345-1362; Kim等人，(2000) *J.Biol.Chem.* 275:33920-33928; Kumar等人(2000) *Angiogenesis:From Molecular to Integrative Pharm.* 169-180)。来自预先存在的血管或循环内皮干细胞的内皮细胞(Takahashi等人，(1995) *Nat.Med.* 5:434-438; Isner等人，(1999) *J.Clin.Invest.* 103:1231-1236)响应生长因子或激素信号，或低氧或局部缺血状况而被活化迁移、增殖并分化为具有管腔的结构，形成新的血管。在局部缺血(诸如发生在癌症中)期间，增加氧合和营养物的递送的需要显然会诱导受累组织分泌血管生成因子；这些因素刺激新血管的形成。另外几个术语与血管生成相关。

[0229] 如本文中所用，术语“拮抗剂”是指部分或完全阻断、抑制或中和本文公开的天然多肽的生物活性的任何分子。合适的拮抗性分子特别地包括拮抗性抗体或抗体片段、天然多肽、肽或蛋白质的片段或氨基酸序列变体。在一些实施方案中，以剂量依赖的方式观察到

拮抗剂存在下的抑制。在一些实施方案中,测量的信号(例如,生物活性)比在可比条件下利用阴性对照测得的信号低至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约100%。本文还公开了鉴定适用于本公开方法的拮抗剂的方法。例如,这些方法包括但不限于结合测定法,诸如酶联免疫吸附测定法(ELISA)、Fore Bio©系统、放射免疫测定法(RIA)、Meso Scale Discovery测定法(例如,Meso Scale Discovery电化学发光(MSD-ECL)和基于珠粒的Luminex®测定法)。这些测定确定拮抗剂结合目标多肽(例如,受体或配体)的能力,并因此指示拮抗剂抑制、中和或阻断多肽活性的能力。还可使用功能测定来确定拮抗剂的功效,诸如拮抗剂抑制多肽或激动剂功能的能力。例如,功能测定可包括使多肽与候选激动剂分子接触,并测量通常与多肽相关的一种或多种生物活性的可检测变化。拮抗剂的效力通常由其 EC_{50} 值(抑制50%激动剂响应所需的浓度)来定义。 IC_{50} 值越低,拮抗剂的效力越大,抑制最大生物反应所需的浓度越低。

[0230] 如本文中所用,短语“拮抗人IL-27的抗体或其抗原结合部分”是指拮抗至少一种本领域公认的人IL-27的活性(例如,IL-27生物活性和/或由IL-27信号传导介导的一个或多个下游途径或其它IL-27介导的功能),例如,与至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多的人IL-27活性的降低(或减少)相关的抗体。IL-27生物活性和/或由IL-27信号传导介导的一个或多个下游途径或其它IL-27介导的功能的另外的实例更详细地描述于下文中和本文其它地方。

[0231] 如本文中所用,术语“抗IL-27拮抗剂抗体”(可互换地称为“抗IL-27抗体”)是指指特异性结合至并拮抗IL-27生物活性和/或由IL-27信号传导介导的一个或多个下游途径或其它IL-27介导的功能。抗IL-27拮抗剂抗体包括阻断、拮抗、阻抑、抑制或降低IL-27生物活性(例如,配体结合、酶活性)(包括由IL-27信号传导或功能介导的下游途径,诸如受体结合和/或引发对IL-27或其代谢物的细胞响应)的抗体。在一些实施方案中,本公开提供的抗IL-27拮抗性抗体与人IL-27结合,并防止、阻断或抑制人IL-27与其同源或正常受体(例如,IL-27受体)或一种或多种受体亚单位(例如,gp130和/或IL-27R α (也称为WSX1/TCCR))的结合。在一些实施方案中,抗IL-27拮抗性抗体防止、阻断或抑制人IL-27与gp130的结合。在一些实施方案中,抗IL-27拮抗性抗体防止、阻断或抑制人IL-27与IL-27R α 的结合。在一些实施方案中,抗IL-27拮抗性抗体防止、阻断或抑制IL-27单体的二聚化。在一些实施方案中,抗IL-27拮抗性抗体与EBI3单体特异性结合。在一些实施方案中,抗IL-27拮抗性抗体与IL-27p28单体特异性结合。在一些实施方案中,抗IL-27拮抗性抗体与两种IL-27单体特异性结合。在一些实施方案中,抗IL-27拮抗性抗体与包含EBI3和P28两者的非连续表位特异性结合。在一些实施方案中,抗IL-27拮抗性抗体抑制或降低细胞中STAT1和/或STAT3磷酸化。在一些实施方案中,抗IL-27拮抗性抗体抑制或降低细胞中对CD161表达的抑制(例如,改善或减轻细胞中IL-27介导的对CD161表达的抑制)。在一些实施方案中,抗IL-27拮抗性抗体抑制或降低细胞中PD-L1和/或TIM-3的表达。在一些实施方案中,抗IL-27拮抗性抗体诱导或提高PD-1介导的一种或多种细胞因子从细胞的分泌。在一些实施方案中,抗IL-27拮抗性抗体与人IL-27结合并刺激或提高抗肿瘤响应。在一些实施方案中,抗IL-27拮抗性抗体以15nm或更小的亲和力与人IL-27结合。在一些实施方案中,抗IL-27拮抗性抗体与人IL-27结

合,并包含野生型或突变IgG1重链恒定区或野生型或突变IgG4重链恒定区。本文提供了抗IL-27拮抗性抗体的实例。

[0232] 如本文中所用,术语“抗体”是指包含两条轻链多肽和两条重链多肽的完整抗体。完整抗体包括不同的抗体同种型,包括IgM、IgG、IgA、IgD和IgE抗体。术语“抗体”包括多克隆抗体、单克隆抗体、嵌合(chimerized)或嵌合(chimeric)抗体、人源化抗体、灵长类抗体(primatized antibody)、去免疫化抗体和完全人抗体。抗体可以在多种物种中的任何一种中制备或源于多种物种中的任一种,所述物种是例如哺乳动物诸如人、非人灵长类动物(例如,猩猩、狒狒或黑猩猩)、马、牛、猪、绵羊、山羊、狗、猫、兔、豚鼠、沙鼠、仓鼠、大鼠和小鼠。抗体可以是纯化的或重组的抗体。如本文中所用,术语“抗体片段”、“抗原结合片段”或类似术语是指保留与靶抗原(例如,IL-27)结合并抑制所述靶抗原活性的能力。此类片段包括例如单链抗体、单链Fv片段(scFv)、Fd片段、Fab片段、Fab'片段或F(ab')₂片段。scFv片段是单个多肽链,其包括scFv所源自的抗体的重链和轻链可变区两者。另外,抗体的定义中还包括胞内抗体、微型抗体、三抗体(triobody)和双抗体(diabody),所述抗体适用于本文所述的方法。参见,例如,Todorovska等人,(2001)J.Immunol.Methods 248(1):47-66;Hudson和Kortt,(1999)J.Immunol.Methods 231(1):177-189;Poljak,(1994)Structure 2(12):1121-1123;Rondon和Marasco,(1997)Annu.Rev.Microbiol.51:257-283,所述文献的每一篇的公开内容通过引用整体并入本文。

[0233] 如本文中所用,术语“抗体片段”还包括,例如,单结构域抗体,诸如骆驼化单结构域抗体。参见,例如,Muyldermans等人,(2001)Trends Biochem.Sci.26:230-235;Nuttall等人,(2000)Curr.Pharm.Biotech.1:253-263;Reichmann等人,(1999)J.Immunol.Meth.231:25-38;PCT申请公开号WO 94/04678和WO 94/25591以及美国专利第6,005,079号,其全部通过引用整体并入本文。在一些实施方案中,本公开提供了包含两个具有修饰的VH结构域(使得能形成单结构域抗体)的单结构域抗体。

[0234] 在一些实施方案中,抗原结合片段包括重链多肽的可变区和轻链多肽的可变区。在一些实施方案中,本文所述的抗原结合片段包含抗体的轻链和重链多肽的CDR。

[0235] 术语“抗原呈递细胞”或“APC”是在其表面显示与MHC复合的外来抗原的细胞。T细胞通过T细胞受体(TCR)识别这种复合物。APC细胞的实例包括但不限于:B细胞、树突细胞(DC)、外周血单核细胞(PBMC)、单核细胞(诸如THP-1)、B淋巴母细胞样细胞(诸如C1R.A2,1518B-LCL)和单核细胞来源的树突细胞(DC)。一些APC通过吞噬作用或受体介导的内吞作用将抗原内化。

[0236] 术语“抗原呈递”是指APC籍以捕获抗原并使其能被T细胞识别(例如,作为MHC-I和/或MHC-II缀合物的组分)的过程。

[0237] 如本文中所用,术语“细胞凋亡”是指发生在多细胞生物(例如人)中的程序性细胞死亡过程。导致细胞凋亡的受高度调节的生化和分子事件可导致对细胞的可观察到的和特有的形态学变化,包括膜泡化、细胞体积皱缩、染色体DNA凝缩和断裂以及mRNA衰变。鉴定经历细胞凋亡的细胞(包括T细胞)的常用方法是将细胞暴露于缀合有荧光团的蛋白(膜联蛋白V)。膜联蛋白V通常用于通过其与质膜外小叶上的磷脂酰丝氨酸结合的能力来检测凋亡细胞,与质膜外小叶上的磷脂酰丝氨酸结合是细胞正在经历细胞凋亡过程的早期指标。

[0238] 如本文中所用,术语“B细胞”(或者“B淋巴细胞”)是指淋巴细胞亚型的一种类型的

白细胞。B细胞通过分泌抗体在适应性免疫系统的体液免疫成分中发挥作用。B细胞也呈现抗原并分泌细胞因子。B细胞,与另外两类淋巴细胞(T细胞和天然杀伤细胞)不同,在它们的细胞膜上表达B细胞受体(BCR)。BCR允许B细胞与特定抗原结合,其将启动针对该抗原的抗体响应。

[0239] 如本文中所用,术语“与固定的IL-27结合”是指本公开的抗体与IL-27(例如,在细胞表面表达的或附着于固体支持物的IL-27)结合的能力。

[0240] 如本文中所用,术语“双特异性”或“双功能抗体”是指具有两个不同重/轻链对和两个不同结合位点的人工杂交抗体。双特异性抗体可通过多种方法产生,包括杂交瘤的融合或Fab'片段的连接。参见,例如,Songsivilai&Lachmann, (1990) Clin. Exp. Immunol. 79: 315-321; Kostelny等人, (1992) J. Immunol. 148: 1547-1553.

[0241] 常规地,双特异性抗体的重组产生基于两个免疫球蛋白重链/轻链对的共表达,其中两个重链/轻链对具有不同的特异性(Milstein和Cuellar, (1983) Nature 305: 537-539)。可将具有所需结合特异性(抗体-抗原结合性位点)的抗体可变结构域与免疫球蛋白恒定结构域序列融合。优选将重链可变区与免疫球蛋白重链恒定区(包括铰链区、CH2区和CH3区的至少一部分)融合。关于目前已知的用于产生双特异性抗体的说明性方法的进一步细节,参见例如Suresh等人, (1986) Methods Enzymol. 121: 210; PCT公开号WO 96/27011; Brennan等人, (1985) Science 229: 81; Shalaby等人, J. Exp. Med. (1992) 175: 217-225; Kostelny等人, (1992) J. Immunol. 148(5): 1547-1553; Hollinger等人, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448; Gruber等人, (1994) J. Immunol. 152: 5368以及Tutt等人, (1991) J. Immunol. 147: 60。双特异性抗体还包括交联或异源缀合的抗体。异源缀合的抗体可使用任何方便的交联方法制备。合适的交联剂是本领域公知的,并与许多交联技术一起公开于美国专利第4,676,980号中。

[0242] 还描述了直接从重组细胞培养物中制备和分离双特异性抗体片段的各种技术。例如,使用亮氨酸拉链已经产生了双特异性抗体。参见,例如,Kostelny等人(1992) J Immunol 148(5): 1547-1553。可通过基因融合将来自Fos和Jun蛋白的亮氨酸拉链肽与两种不同抗体的Fab'部分连接。可在铰链区将抗体同二聚体还原形成单体,然后再氧化形成抗体异二聚体。所述方法也可用于生产抗体同二聚体。Hollinger等人(1993) Proc Natl Acad Sci USA 90: 6444-6448描述的“双抗体”技术为制备双特异性抗体片段提供了替代机制。所述片段包含通过接头与轻链可变结构域(VL)连接的重链可变结构域(VH),所述接头太短而不能使同一链上的两个结构域之间配对。因此,一个片段的VH和VL结构域被迫与另一个片段的互补VL和VH结构域配对,从而形成两个抗原结合位点。还报道了用于通过使用单链Fv(scFv)二聚体制备双特异性抗体片段的另一种策略。参见,例如,Gmber等人(1994) J Immunol 152: 5368。或者,抗体可以是如Zapata等人1995) Protein Eng. 8(10): 1057-1062中所述的“线性抗体”。简言之,这些抗体包含一对串联Fd区段(VH-CH1-VH-CH1),它们形成一对抗原结合区。线性抗体可以是双特异性的或单特异性的。

[0243] 在例如Tutt等人(1991) J Immunol 147: 60中设想和描述具有两个以上效价的抗体(例如,三特异性抗体)。

[0244] 本公开还包括多特异性抗体的变体形式,诸如Wu等人(2007) Nat Biotechnol 25(11): 1290-1297中描述的双重可变结构域免疫球蛋白(DVD-Ig)分子。DVD-Ig分子被设计成

使得来自两种不同亲本抗体的两个不同轻链可变结构域(VL)直接串联连接或通过重组DNA技术经由短接头连接,随后是轻链恒定结构域。类似地,重链包含两个串联连接的不同重链可变结构域(VH),随后是恒定区CH1和Fc区。从两种亲本抗体制备DVD-Ig分子的方法在例如PCT公开号W0 08/024188和W0 07/024715中有进一步描述。在一些实施方案中,双特异性抗体是Fab串联免疫球蛋白,其中具有第二特异性的轻链可变区与完整抗体的重链可变区融合。此类抗体描述于例如国际专利申请公开号W0 2015/103072中。

[0245] 如本文中所用,“癌症抗原”或“肿瘤抗原”是指(i)肿瘤特异性抗原,(ii)肿瘤相关抗原,(iii)表达肿瘤特异性抗原的细胞,(iv)表达肿瘤相关抗原的细胞,(v)肿瘤上的胚胎抗原,(vi)自体肿瘤细胞,(vii)肿瘤特异性膜抗原,(viii)肿瘤相关膜抗原,(ix)生长因子受体,(x)生长因子配体,和(xi)与癌症相关的任何其它类型的抗原或抗原呈递细胞或材料。

[0246] 如本文中所用,术语“癌症特异性免疫响应”是指由肿瘤、癌细胞或癌症抗原的存在诱导的免疫响应。在某些实施方案中,响应包括癌症抗原特异性淋巴细胞的增殖。在某些实施方案中,响应包括抗体和T细胞受体的表达和上调以及淋巴因子、趋化因子和细胞因子的形成和释放。先天免疫系统和获得性免疫系统相互作用,以启动针对肿瘤、癌细胞或癌症抗原的抗原响应。在某些实施方案中,癌症特异性免疫响应是T细胞响应。

[0247] 术语“癌”是本领域承认的,指上皮或内分泌组织的恶性肿瘤,包括呼吸系统癌、胃肠系统癌、泌尿生殖系统癌、睾丸癌、乳腺癌、前列腺癌、内分泌系统癌和黑素瘤。本文所述的抗IL-27抗体可用于治疗患有、怀疑患有或任何类型的癌症(包括肾癌或黑素瘤)或任何病毒性疾病或可能有发生所述癌症或病毒性疾病的高风险的患者。示例性癌包括由子宫颈、肺、前列腺、乳房、头和颈、结肠和卵巢的组织形成的那些癌。该术语还包括癌肉瘤,其包括由癌瘤性组织和肉瘤组织组成的恶性肿瘤。“腺癌”是指来源于腺组织或其中肿瘤细胞形成可识别的腺体结构的癌。

[0248] 如本文中所用,术语“CD112R”是指脊髓灰质炎病毒受体样蛋白的成员,是人T细胞的共抑制性受体。CD112R优先在T细胞上表达,并抑制T细胞受体介导的信号。CD112广泛地在抗原呈递细胞和肿瘤细胞上表达,是CD112R的配体。CD112R与CD226竞争结合CD112。破坏CD112R-CD112的相互作用提高了人T细胞的响应。CD112R通过与CD112的相互作用作为人T细胞的新型检查点。如本文中所用,术语“CD112R抑制剂”是指破坏、阻断或抑制CD112R的生物功能或活性的试剂。

[0249] 如本文中所用,术语“CD137”(或者“4-1BB”)是指肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族的成员。4-1BB是共刺激免疫检查点分子,主要针对活化的T细胞。CD137的交联提高了T细胞增殖、IL-2分泌、存活率和溶细胞活性。如本文中所用,术语“4-1BB激动剂”是指刺激、诱导或增加4-1BB的一种或多种功能的试剂。示例性4-1BB激动剂是乌托米单抗(Utomilumab)(PF-05082566),一种靶向这种4-1BB以刺激T细胞的完全人IgG2单克隆抗体。

[0250] 如本文中所用,术语“CD161”(或者称为杀伤细胞凝集素样受体亚家族B,成员1(KLRB1);NK1.1,或NKR-P1A)是指C型凝集素超家族的成员。CD161是T细胞的标志物,CD161的表达与T细胞浸润到许多不同癌症类型的肿瘤微环境相关。在Fergusson等人,((2014) Cell Reports 9(3):1075-1088(其通过引用整体并入本文)中进一步描述了CD161。

[0251] 如本文中所用,术语“IL-27”或“白细胞介素27”是指IL-27细胞因子。IL-27与IL-

6/IL-12细胞因子家族相关,是异二聚体细胞因子,其包含称为爱泼斯坦-巴尔病毒诱导的基因3的第一亚单位(EBI3;也称为IL-27亚单位 β 和IL-27B)和称为IL-27p28(也称为IL30、IL-27亚单位 α 和IL-27A)的第二亚单位。IL-27主要由包括单核细胞、内皮细胞和树突细胞在内的活化的抗原呈递细胞合成(Jankowski等人(2010)Arch Immunol. Ther. Exp. 58:417-425, Diakowski等人(2013)Adv. Clin. Exp. Med. (2013) 22(5):683-691)。虽然IL-27可具有促炎效应,但许多研究表明IL-27作为免疫抑制剂的重要作用(Shimizu等人(2006)J. Immunol. 176:7317-7324, Hisada等人(2004)Cancer Res. 64:1152-1156, Diakowski(2013)同上)。虽然其最初被描述为促进Th1响应启动的因素,但后来发现IL-27通过限制Th1反应、抑制Th2和Th17细胞分化以及调节Tr1和其它调节性T细胞群的发育来发挥主要的T细胞抑制功能(Dietrich等人(2014)J. Immunol. 192:5382-5389)。除了其作为免疫调节剂的作用以外,IL-27还调节血管生成、造血和破骨细胞生成(同上)。

[0252] IL-27通过异二聚体I型细胞因子受体(IL-27受体或IL-27R)发出信号,所述受体包含称为WSX1(也称为IL-27受体亚单位 α 、IL-27RA、T细胞细胞因子受体1型(TCCR)和细胞因子受体样1(CRL1))的第一亚单位和称为gp130(也称为白细胞介素-6信号转导子(IL6ST)、白细胞介素-6受体亚单位 β (IL-6RB)和抑瘤素M受体)的第二亚单位。p130也是IL-6家族细胞因子的受体亚单位(Liu等人(2008)Scan. J. Immunol. 68:22-299, Diakowski(2013)同上)。IL-27通过IL-27R发出信号激活多种信号级联,包括JAK-STAT和p38 MAPK途径。

[0253] EBI3也被认为具有独立于p28或IL-27异二聚体的生物功能。例如,EBI3还与p35相互作用,以形成异二聚体细胞因子IL-35(Yoshida等人(2015)Annu. Rev Immunol. 33:417-43)并且已经显示在某些细胞类型中选择性过表达而无p28或IL-27的相应增加(Larousserie等人(2005)Am. J. Pathol. 166(4):1217-28)。

[0254] 示例性人EBI3蛋白的氨基酸序列提供于SEQ ID NO:698(NCBI参考序列:NP_005746.2;N-MTPQLLLALVLWASCPSCGRKGPPAALTLPVQCASRYPIAVDCSWTLPPAPNSTSPVSFIATYRLGMAARGHSWPCLQQTPSTSTCTITDVQLFSMAPYVLNVTAVHPWGSSSSSFVPFITEHI IKPDPPEGVRLSPLAERQLQVQWEPPGSWPFPEIFSLKYWIRYKRQGAARFHRVGPIEATSFILRAVRPRARYYVQVAAQDLTDYGELSDW SLPATATMSLGK-C)中。示例性人p28蛋白的氨基酸序列提供于SEQ ID NO:699(NCBI参考序列:NP_663634.2;N-MGQTAGDLGWRLSLLLLPLLLVQAGVWGFP RPGRPQLSLQELRREFTVSLHLARKLLSEVRGQAHRFAESHLPGVNL YLLPLGEQLPDVSLTFQAWRLSDPERLCFISTTLQPFHALLGGLGTQGRWTNMERMQLWAMRLDLRDLQRHLRFQVLAAGFNLPEEEEEEEEEEEERKGLLPALGSALQGPAQVSWPQLLSTYRLLHSLELVLSRAVRELLLLSKAGHSVWPLGFPTLSPQP-C)中。示例性人WSX1蛋白的氨基酸序列提供于SEQ ID NO:700(NCBI参考序列:NP_004834.1;N-MRGGRGAPFWLWPLPKLALLPLLWVLFQRTRPQGSAGPLQCYGVGPLGDLNCSWEPLGDLGAPSELHLQSQKYRSNKTQTVAVAAGRSWVAIPREQLTMSDKLLVWG TKAGQPLWPPVFVNLETQMKPNAPRLGPDVDFSEDDPLEATVHWAPPTWPSHKVLICQFHYRRCQEA AWTLLEPELKT IPTLTPV EIQDLELATGYKVYGRCRMEKEEDLWGEWSPILSFQTTPSAPKDVWVSGNL CGTPGGEEPLLLWKAPGPCVQVSYK VFWVWGGRELSPEGITCCCSLIPSGAEWARVS AVNATSWEPLTNLSLVCLDSASAPRSVAVSSIAGSTELLVTWQPGPGEPLHVVDWARDGDPLEKLNWVRLPPGNLSALLPGNFTVGVPIRITVTAVSASGLASASSVWGFREELAPLVGPTLWRLQDAPPGTPAIAWGEVPRHQLRGHLTHYTLCAQSGTSPSVC M[NVSGNTQSVTL PDLWPWGPELWVTASTIAGQGPPGPILRLHLPDNTLRWKVLP GILFLWGLFLLGCGLSLATSGRCYHLRHKVLP RWVWEKVPDPANSSSGQPH

MEQVPEAQPLGDLPILEVEEMEPPVMESSQPAQATAPLDSGYEKHFLPTPEELGLLGPPRPQVLA-C) 中。示例性人gp130蛋白的氨基酸序列提供于SEQ ID NO:701 (NCBI参考序列:NP_002175.2;N-MLTLQTWLVQALFIFLTTESTGELLDP CGYISPESPVVQLHSNFTAVCVLKEKCMDYFHVNANYIVWKTNHFTIPKEQYTIINRTASSVTFTDIASLNIQLTCNILTFGQLEQNVYGITIISGLPPEKPKNLSCIVNEGKKMRCEWDGGRETHLETNFTLKSEWATHKFADCKAKRDTPTSTCTVDYSTVYFVNIEVWVEAENALGKVTSDHINFDPVYKVKPNPPHNLSVINSEELSSILKLTWTNPSIKSVIILKYNIQYRTKDASTWSQIPPEDTASTRSSFTVQDLKPFTEYVFRIRCMKEDGKG YWSDWSEEASGITYEDRPSKAPSFWYKIDPSHTQGYRTVQLVWKTLPPEANGKILDYEVTLTRWKSHLQNYTVNATKLTVNLTNDRYLATLTVRNLVGKSDAAVLTIPACDFQATHPVMDLKAFPKDNMLWVEWTTPRESVKKYILEWCVL SDKAPCITDWQQEDGTVHRTYLRGNLAESKCYLITVTPVYADGPGSPESIKAYLKQAPPSKGPTVRTKKVGKNEAVLEWDQLPVDVQNGFIRNYTIFYRTIIGNETAVNVDSSTHEYTLSSLTSDTLYMVRMAAYTDEGGKDGPEFTFTTPKFAQGEIEAIVVPVCLAFLLTLLGVLF CFNKRDLIKKHIWPNVPDPSKSHIAQWSPHTPPRHNFSKQDQMYSDGNFTDVSVEIEANDKKFPEDLKSLDLFKKEKINTEGHSSGIGSSCMSSSRPSISSSDENESSQNTSSTVQYSTVVHSGYRHQVPSVQVFSRSESTQPLLDSEERPEDLQLVDHVDGGD GILPRQQYFKQNC SQHESSPDISHFERSKQVSSVNEEDFVRLKQQISDHISQSCGSGQMKMFQEVSAADAFGPGTEGQVERFETVGMEAATDEGMPKSYLPQTVRQGGYMPQ-C) 中。

[0255] 如本文中所用,术语“竞争”,当在竞争对相同表位的结合的抗原结合蛋白(例如,免疫球蛋白、抗体或其抗原结合片段)的上下文中使用时,是指通过测定(例如,竞争性结合测定;交叉阻断测定)确定的抗原结合蛋白之间的相互作用),其中测试抗原结合蛋白(例如,测试抗体)抑制(例如,减少或阻断)参考抗原结合蛋白(例如,参考抗体)与共同抗原(例如,IL-27或其片段)的特异性结合。

[0256] “源自”指定多肽或蛋白质的多肽或氨基酸序列是指多肽的来源。优选地,源自特定序列的多肽或氨基酸序列具有与该序列或其部分(其中所述部分由至少10-20个氨基酸,优选至少20-30个氨基酸,更优选至少30-50个氨基酸组成)基本相同,或者另外地可被本领域普通技术人员识别为源自该序列的氨基酸序列。源自另一种肽的多肽相对于起始多肽可具有一个或多个突变,例如,已被另一种氨基酸残基取代或者已具有一个或多个氨基酸残基插入或缺失的一个或多个氨基酸残基。

[0257] 多肽可包含非天然存在的氨基酸序列。此类变体必须与起始分子具有小于100%的序列同一性或相似性。在某些实施方案中,变体将具有例如在变体分子的长度上与起始多肽的氨基酸序列具有约75%至小于100%,更优选约80%至小于100%,更优选约85%至小于100%,更优选约90%至小于100%(例如,91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%),最优选约95%至小于100%的氨基酸序列同一性或相似性的氨基酸序列。

[0258] 在某些实施方案中,起始多肽序列与源自其的序列之间具有一个氨基酸差异。相对于该序列的同一性或相似性在本文中被定义为:在比对序列并引入空位(如果需要的话)以实现最大百分比的序列同一性之后,候选序列中与初始序列相同(即,相同残基)的氨基酸残基的百分比。在某些实施方案中,多肽由选自表12中所示的序列的氨基酸序列组成、基本上由该氨基酸序列组成或包含该氨基酸序列。在某些实施方案中,多肽包括与选自表12中所示的序列的氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。在某些实施方案中,多肽包括与选自表12中所示的序列的连续氨基酸序列具有至少80%、

81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的连续氨基酸序列。在某些实施方案中,多肽包括具有选自表12中所示的序列的氨基酸序列的至少10个、15个、20个、25个、30个、35个、40个、45个、50个、55个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个、100个、200个、300个、400个或500个(或这些数字中的任何整数)连续氨基酸的氨基酸序列。

[0259] 在某些实施方案中,本公开的抗体由核苷酸序列编码。本发明的核苷酸序列可用于多种应用,包括克隆、基因疗法、蛋白质表达和纯化、突变引入、有此需要的宿主的DNA疫苗接种、抗体生成(对于,例如,被动免疫)、PCR、引物和探针生成等。在某些实施方案中,本发明的核苷酸序列包含选自表12中所示的序列的核苷酸序列,由所述核苷酸序列组成,或基本上由所述核苷酸序列组成。在某些实施方案中,核苷酸序列包括与选自表12中所示的序列的核苷酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核苷酸序列。在某些实施方案中,核苷酸序列包括与选自表12中所示的序列的连续核苷酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的连续核苷酸序列。在某些实施方案中,核苷酸序列包括具有选自表12中所示的序列的核苷酸序列的至少10个、15个、20个、25个、30个、35个、40个、45个、50个、55个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个、100个、200个、300个、400个或500个(或这些数字中的任何整数)连续核苷酸的核苷酸序列。

[0260] 本领域普通技术人员还将理解,适用于本文公开的方法的抗体可以被改变,使得它们在序列上不同于它们所源自的天然存在的或天然的序列,同时保留天然序列的所需活性。例如,可进行导致“非必需”氨基酸残基处的保守取代或改变的核苷酸或氨基酸取代。可通过标准技术(诸如定点诱变和PCR介导的诱变)引入突变。

[0261] 适用于本文公开的方法的抗体可在一个或多个氨基酸残基处,例如在必需或非必需氨基酸残基处包含保守氨基酸取代。“保守氨基酸取代”是其中氨基酸残基被具有相似侧链的氨基酸残基取代的氨基酸取代。本领域已经定义了具有相似侧链的氨基酸残基的家族,包括碱性侧链(例如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、酸性侧链(例如,天冬氨酸、谷氨酸)、不带电荷的极性侧链(例如,甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、非极性侧链(例如,丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、 β -支链侧链(例如,苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)和芳香族侧链(例如,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。因此,结合多肽中的非必需氨基酸残基优选被来自相同侧链家族的另一氨基酸残基替代。在某些实施方案中,一段氨基酸可被结构相似的段替代,所述段在顺序和/或侧链家族成员的组成上不同。或者,在某些实施方案中,可沿着编码序列的全部或部分随机引入突变,例如通过饱和诱变,并且可将所得的突变体掺入本发明的结合多肽中,并筛选它们与所需靶标结合的能力。

[0262] 如本文中所用,术语抗原“交叉呈递”是指通过APC上的MHC I类和II类分子向T细胞呈递外源蛋白抗原。

[0263] 如本文中所用,术语“交叉反应”是指本公开的抗体与来自不同物种的IL-27结合的能力。例如,结合人IL-27的本公开的抗体也可结合另一物种的IL-27。如本文中所用,通过在结合测定(例如,SPR、ELISA)中检测与纯化的抗原的特异性反应性,或通过检测与生理

表达IL-27的细胞的结合或以其它方式与所述细胞的功能性相互作用来测量交叉反应性。用于确定交叉反应性的方法包括本文所述的标准结合测定,例如,通过BiacoreTM表面等离子体共振 (SPR) 分析,使用BiacoreTM 2000 SPR仪 (Biacore AB,Uppsala,Sweden) 或流式细胞技术。

[0264] 如本文中所用,术语“细胞毒性T淋巴细胞 (CTL) 响应”是指由细胞毒性T细胞诱导的免疫响应。CTL响应主要由CD8⁺ T细胞介导。

[0265] 如本文中所用,术语“树突细胞”或“DC”是指为骨髓 (BM) 源性白细胞,并且为最强效的抗原呈递细胞类型的抗原呈递细胞的类型。DC捕获并处理抗原,将蛋白质转化为肽,呈现在T细胞所识别的主要组织相容性复合体 (MHC) 分子上。DC是异质性的,例如髓样和浆细胞样DC;尽管所有DC都能够摄取抗原、处理抗原并呈递给初始T细胞,但DC亚型具有不同的标志物,并在定位、迁移途径、详细的免疫功能以及对感染或炎症刺激 (针对其生成) 的依赖性方面有所不同。在适应性免疫响应的发展过程中,DC的表型和功能在启动耐受性、记忆和极化的T-辅助细胞1 (Th1)、Th2和Th17分化中起作用。

[0266] 如本文中所用,术语“树突细胞活化”是指从未成熟树突细胞向成熟树突细胞的转变;并且活化的树突细胞包括成熟的树突细胞和转变过程中的树突细胞,其中诱导共刺激信号的CD80和CD86的表达被活化刺激升高。成熟的人树突细胞是对CD40、CD80、CD86和HLA-II类 (例如,HLA-DR) 的表达呈阳性的细胞。例如,基于选自由CD80和CD86组成的组的标志物,可以将未成熟树突细胞与成熟树突细胞区分开来。未成熟树突细胞对这些标志物呈弱阳性,优选为阴性,而成熟树突细胞呈阳性。成熟树突细胞的区别由本领域技术人员常规地进行,并且上述各自的标志物和测量其表达的方法也是本领域技术人员公知的。

[0267] 如本文中所用,术语“EC₅₀”是指抗体或其抗原结合部分在体外或体内测定中诱导为最大响应的50% (即,在最大响应与基线之间的一半处) 的响应的浓度。

[0268] 如本文中所用,术语“有效剂量 (effective dose)”或“有效剂量 (effective dosage)”被定义为足以实现或至少部分实现所需效果的量。术语“治疗有效剂量”被定义为足以治愈或至少部分阻止已经患有疾病的患者的疾病及其并发症的量。对于这种用途的有效剂量取决于所治疗病症的严重程度和患者自身免疫系统的一般状态。

[0269] 如本文中所用,术语“表位”或“抗原决定簇”是指抗原上免疫球蛋白或抗体所特异性结合的位点。术语“表位作图”是指鉴定抗体或其抗原结合片段在其靶蛋白抗原上的结合位点或表位的过程或方法。本文提供了表位作图方法和技术。表位既可由连续氨基酸形成,也可由通过蛋白质的三级折叠而紧靠的非连续氨基酸形成。由连续氨基酸形成的表位在暴露于变性溶剂时通常得以保留,然而由三级折叠形成的表位在用变性溶剂处理时通常丢失。表位通常以独特的空间构象包括至少3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个或15个氨基酸。用于确定给定抗体结合哪些表位的方法 (即,表位作图) 在本领域中是公知的,包括例如免疫印迹和免疫沉淀测定,其中测试IL-27的重叠或连续肽与给定抗IL-27抗体的反应性。确定表位空间构象的方法包括本领域的技术和本文所述的技术,例如,x射线晶体学和二维核磁共振 (参见,例如,Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology,第66卷,G.E.Morris,编辑 (1996))。

[0270] 本公开还包括与IL-27上的表位结合的抗体,所述表位包含本文所述的特定抗体所识别的表位的全部或部分 (例如,相同或重叠的区域或所述区域之间或跨越所述区域的

区域)。

[0271] 本公开还包括结合相同表位的抗体和/或与本文所述抗体竞争对人IL-27的结合的抗体。识别相同表位或竞争结合的抗体可使用常规技术来进行鉴定。此类技术包括,例如,免疫测定,其显示一种抗体阻断另一种抗体与靶抗原结合的能力,即,竞争性结合测定。在其中所测试的免疫球蛋白抑制参考抗体与共同抗原(诸如IL-27)的特异性结合的测定中测定竞争性结合。许多类型的竞争性结合测定是已知的,例如:固相直接或间接放射免疫测定(RIA)、固相直接或间接酶免疫测定(EIA)、夹心竞争测定(参见Stahli等人,Methods in Enzymology 9:242(1983));固相直接生物素-亲和素EIA(参见Kirkland等人,J.Immunol.137:3614(1986));固相直接标记测定、固相直接标记夹心测定(参见Harlow和Lane,Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Press(1988));使用I-125标记物的固相直接标记RIA(参见Morel等人,Mol.Immunol.25(1):7(1988));固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(Cheung等人,Virology 176:546(1990));和直接标记的RIA。(Moldenhauer等人,Scand.J.Immunol.32:77(1990))。典型地,这种测定包括使用与固体表面结合的纯化抗原或带有这两者之一的细胞、未标记的测试免疫球蛋白和标记的参考免疫球蛋白。通过在测试免疫球蛋白存在的情况下测定与固体表面或细胞结合的标记物的量来测量竞争性抑制。通常测试免疫球蛋白过量存在。通常,当竞争抗体过量存在时,其将抑制参考抗体与共同抗原的特异性结合至少50-55%、55-60%、60-65%、65-70%、70-75%或更多。

[0272] 其它技术包括,例如,表位作图方法,诸如,抗原:抗体复合物晶体的x射线分析,其提供表位的原子分辨率,以及与氢/氘(H/D)交换组合的质谱分析,其研究抗原:抗体相互作用的构象和动力学。其它方法监测抗体与抗原片段或抗原的突变形式的结合,其中由于抗原序列中氨基酸残基的修饰而导致的结合丧失通常被认为是表位组分的指示。另外,还可使用用于表位作图的计算组合方法。这些方法依赖于目标抗体从组合噬菌体展示肽库中亲和分离特定短肽的能力。然后将肽视为对应于用于筛选肽文库的抗体的表位定义的前导。对于表位作图,也已开发了计算算法,所述算法已经被证明能对构象不连续的表位作图。

[0273] 如本文中所用,术语“Fc介导的效应子功能”或“Fc效应子功能”是指除抗体的主要功能和目的外的抗体的生物活性。例如,治疗性不可知抗体(therapeutic agnostic antibody)的效应子功能是除靶蛋白或途径的激活外的生物活性。抗体效应功能的实例包括C1q结合和补体依赖性细胞毒性;Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;细胞表面受体(例如,B细胞受体)的下调;表达Fc受体的血小板的活化的缺乏;和B细胞活化。许多效应子功能始于Fc与Fc γ 受体的结合。在一些实施方案中,肿瘤抗原靶向抗体具有效应子功能,例如ADCC活性。在一些实施方案中,本文所述的肿瘤抗原靶向抗体包含相对于恒定区的未修饰形式具有增强的效应子功能(例如,增强的介导ADCC的能力)的变体恒定区。

[0274] 如本文中所用,术语“Fc受体”是指在免疫效应细胞表面上发现的多肽,其被抗体的Fc区结合。在一些实施方案中,Fc受体是Fc γ 受体。Fc γ 受体有三个亚类:Fc γ RI(CD64)、Fc γ RII(CD32)和Fc γ RIII(CD16)。所有四种IgG同种型(IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)结合并激活Fc受体Fc γ RI、Fc γ RIIA和Fc γ RIIIA。Fc γ RIIB是抑制性受体,因此与该受体结合的抗体不会激活补体和细胞响应。Fc γ RI是以单体形式与IgG结合的高亲和力受体,而Fc γ RIIA

和Fc γ RIIA是仅以多聚体形式结合IgG且亲和力稍低的低亲和力受体。抗体与Fc受体和/或C1q的结合受Fc区内特定残基或结构域的控制。结合还取决于位于铰链区内和抗体的CH2部分内的残基。在一些实施方案中,本文所述抗体的激动和/或治疗活性依赖于Fc区与Fc受体(例如,Fc γ R)的结合。在一些实施方案中,本文所述抗体的激动和/或治疗活性通过Fc区与Fc受体(例如,Fc γ R)的结合而提高。

[0275] 本公开中使用的某些Fc受体序列的列表如下表13所示。

[0276] 如本文中所用,术语“糖基化模式”被定义为共价连接至蛋白质,更具体地说,连接至免疫球蛋白的碳水化合物单元的模式。异源抗体的糖基化模式可被表征为基本上类似于非人转基因动物物种产生的抗体上天然存在的糖基化模式,此时本领域普通技术人员将认识到异源抗体的糖基化模式与非人转基因动物物种中的所述糖基化模式的相似性高于与转基因的CH基因所源自的物种的相似性。

[0277] 如本文中所用,术语“人抗体”包括具有人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区(如果有的话)的抗体。本公开的人抗体可包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)(参见,例如,Lonberg等人,(1994) *Nature* 368(6474):856-859;Lonberg,(1994) *Handbook of Experimental Pharmacology* 113:49-101;Lonberg&Huszar,(1995) *Intern.Rev.Immunol.* 13:65-93,和Harding&Lonberg,(1995) *Ann.N.Y. Acad.Sci.* 764:536-546)。然而,术语“人抗体”不包括其中来源于另一种哺乳动物物种(诸如小鼠)的种系的CDR序列已经被移植到人框架序列上的抗体(即人源化抗体)。

[0278] 如本文中所用,术语“异源抗体”是相对于产生这种抗体的转基因非人生物定义的。该术语是指具有氨基酸序列或编码核酸序列的抗体,所述氨基酸序列或编码核酸序列对应于在不由转基因非人动物组成的生物体中发现的氨基酸序列或编码核酸序列,并且通常来自除转基因非人动物外的物种。

[0279] 术语“诱导免疫响应”和“提高免疫响应”可互换使用,是指对特定抗原的免疫响应的刺激(即,被动或适应性的)。关于诱导CDC或ADCC所使用的术语“诱导”是指特定直接细胞杀伤机制的刺激。

[0280] 如本文中所用,术语“免疫原性细胞死亡”(或者称为“免疫原性细胞凋亡”)是指一种细胞死亡方式,其与一种或多种信号传导途径的激活相关,所述信号传导途径诱导来自肿瘤细胞的损伤相关分子模式(DAMP)分子(例如,三磷酸腺苷,ATP)的死亡前表达和释放,导致肿瘤细胞免疫原性的增强和肿瘤细胞以免疫原性方式(例如,通过吞噬作用)死亡。如本文中所用,术语“免疫原性细胞死亡诱导剂”是指诱导免疫原性细胞死亡过程、途径或方式的化学、生物或药物试剂。

[0281] 如本文中所用,术语“抑制”、“减少”或“阻断”(例如,指抑制或减少细胞中人IL-27介导的STAT1和/或STAT3磷酸化)可互换使用,并包括部分和完全抑制/阻断。IL-27的抑制/阻断降低或改变了在没有抑制或阻断的情况下发生的活性的正常水平或类型。抑制和阻断也旨在包括与不与抗IL-27抗体接触的IL-27相比,当与抗IL-27抗体接触时IL-27的结合亲和力的任何可测量的降低,例如,抑制IL-27的结合至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

[0282] 如本文中所用,术语“抑制血管生成”、“减少血管生成”和“降低血管生成”是指将组织中的血管生成水平降低至比相应对照组织中的量低至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更低的量,并且最优选与在对照组织中观察到的水平相同。

[0283] 如本文中所用,术语“抑制生长”(例如,涉及细胞)旨在包括细胞生长的任何可测量的降低,例如抑制细胞生长至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、99%或100%。

[0284] 如本文中所用,“需要预防的”、“需要治疗的”或“有此需要的”受试者是指根据适当的从业医生(例如,在人的情况下,医生、护士或护理人员;在非人哺乳动物的情况下,兽医)的断断将合理地受益于给定的治疗(诸如用包含抗IL-27抗体的组合物治疗)的受试者。

[0285] 术语“体内”是指发生在活生物体中的过程。

[0286] 如本文中所用,术语“分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其它抗体的抗体(例如,特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的抗体基本上不含特异性结合除IL-27外的抗原的抗体)。然而,与表位特异性结合的分离的抗体可与来自不同物种的其它IL-27蛋白具有交叉反应性。然而,在本文所述的特异性结合测试中,抗体继续显示与人IL-27的特异性结合。另外,分离的抗体通常基本上不含其它细胞物质和/或化学物质。在一些实施方案中,将具有不同IL-27特异性的“分离的”抗体的组合组合在明确定义的组合物中。

[0287] 如本文中所用,术语“分离的核酸分子”是指编码与IL-27结合的抗体或抗体部分(例如, V_H 、 V_L 、CDR3)的核酸,旨在指其中编码抗体或抗体部分的核苷酸序列不含编码结合除IL-27外的抗原的抗体或抗体部分的其它核苷酸序列的核酸分子,所述其它序列可天然地在人基因组DNA中位于所述核酸的两侧。例如,选自表12中所示的序列的序列对应于包含本文所述抗IL-27抗体单克隆抗体的重链(V_H)和轻链(V_L)可变区的核苷酸序列。

[0288] 如本文中所用,“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体类别(如IgM或IgG1)。在一些实施方案中,本公开的人单克隆抗体是IgG1同种型。在一些实施方案中,本公开的人单克隆抗体是IgG2同种型。在一些实施方案中,本公开的人单克隆抗体是IgG3同种型。在一些实施方案中,本公开的人单克隆抗体是IgG4同种型。如对技术人员来说显而易见的是,抗体同种型(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE)的鉴定在本领域是常规的,并且通常包括与已知抗体、公开的Fc变体序列和保守序列的序列比对的组合。

[0289] 如本文中所用,术语“同种型转换”是指抗体的种类或同种型从一种Ig种类变为另一种Ig种类的现象。

[0290] 如本文中所用,术语“KD”或“ K_D ”是指抗体与抗原之间的结合反应的平衡解离常数。 K_D 的值是抗体解离速率常数(kd)与抗体结合速率常数(ka)之比的数值表示。 K_D 的值与抗体对抗原的结合亲和力成反比。 K_D 值越小,抗体对其抗原的亲和力越大。亲和力是单个分子与其配体结合的强度,通常通过平衡解离常数(K_D)来测量和报告,该常数用于评估和排列双分子相互作用的排序强度。

[0291] 如本文中所用,术语“kd”或“ k_d ”(或者“koff”或“ k_{off} ”)是指抗体从抗体/抗原复合物中解离的解离速率常数。kd的值每秒衰变或解离的复合物的分数的数值表示,以秒⁻¹为单位表示。

[0292] 如本文中所用,术语“ka”或“ k_a ”(或者“kon”或“ k_{on} ”)旨在指抗体与抗原缔合的结

合速率常数。 k_a 的值是在1摩尔(1M)抗体和抗原溶液中每秒钟形成的抗体/抗原复合物数量的数值表示,以 $M^{-1}s^{-1}$ 为单位表示。

[0293] 如本文中所用,术语“白细胞(leukocyte)”是指参与保护身体免受感染性生物体和外来物质侵害的一种类型的白血细胞。白细胞在骨髓中产生。白细胞有5种主要类型,分为两大类:多形核白细胞(中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)和单核白细胞(单核细胞和淋巴细胞)。

[0294] 如本文中所用,术语“淋巴细胞”是指参与身体的免疫防御的一种类型的白细胞或白血细胞。淋巴细胞有两种主要类型:B细胞和T细胞。

[0295] 如本文中所用,术语“连接的”、“融合的”或“融合”可互换使用。这些术语是指通过任何方式,包括化学缀合或重组方式,将两个或更多个元件或组分或结构域连接在一起。化学缀合的方法(例如,使用异双官能交联剂)是本领域已知的。

[0296] 如本文中所用,“局部施用”或“局部递送”是指不依赖于组合物或剂通过血管系统转运至其预定的靶组织或部位的递送药。例如,可通过注射或植入组合物或剂或通过注射或植入包含组合物或剂的装置来递送组合物。在靶组织或部位附近局部施用后,组合物或剂或其一种或多种组分可以扩散到预期的靶组织或部位。

[0297] 如本文中所用,“MHC分子”指两种类型的分子:MHC I类和MHC II类。MHC I类分子向特异性CD8⁺ T细胞呈递抗原,MHC II类分子向特异性CD4⁺ T细胞呈递抗原。外源性递送至APC的抗原主要被加工用于与APC II类缔合。相反地,内源性递送至APC的抗原主要被加工用于与MHC I类缔合。

[0298] 如本文中所用,术语“单克隆抗体”是指表现出对特定表位的单一结合特异性和亲和力的抗体。因此,术语“人单克隆抗体”是指表现出单一结合特异性并且具有来源于人种系免疫球蛋白序列的可变区和任选的恒定区的抗体。在一些实施方案中,人单克隆抗体由杂交瘤产生,所述杂交瘤包括与永生化细胞融合的获自转基因非人动物(例如,转基因小鼠)的B细胞,所述动物具有包含人重链转基因和轻链转基因的基因组。

[0299] 如本文中所用,术语“单核细胞”是指一种类型的白细胞,其可分化为巨噬细胞和树突细胞以实现免疫响应。

[0300] 如本文中所用,术语“天然杀伤(NK)细胞”是指一种类型的细胞毒性淋巴细胞。这些是大的、通常是颗粒状的非T、非B淋巴细胞,它们杀死某些肿瘤细胞,并在针对病毒和其它细胞内病原体的先天免疫方面以及在抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)方面起着重要作用。

[0301] 如本文中所用,应用于物体的术语“天然存在的”是指物体可以存在于自然界中的事实。例如,存在于生物体(包括病毒)中的多肽或多核苷酸序列是天然存在的,所述多肽或多核苷酸序列可以从自然界的来源中分离出来,并且在实验室中未被人有意修饰过。

[0302] 如本文中所用,术语“非转换的同种型的”是指当没有发生同种型转换时产生的重链的同种型类别;编码非转换的同种型的CH基因通常是紧接在功能重排的VDJ基因下游的第一个CH基因。同型转换分为经典同型转换和非经典同型转换。经典同种型转换通过涉及转基因中至少一个转换序列区的重组事件而发生。非经典同种型转换可通过例如人 σ_μ 与人 Σ_μ 之间的同源重组(δ -相关缺失)来发生。替代的非经典转换机制,诸如基因间和/或染色体间重组等,可以发生并实现同种型转换。

[0303] 如本文中所用,术语“核酸”是指以单链或双链形式存在的脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物。除非特别限定,否则该术语包括含有已知天然核苷酸类似物的核酸,所述核酸具有与参考核酸相似的结合特性,并且以与天然存在的核苷酸相似的方式代谢。除非另外指出,否则特定的核酸序列还隐含地包括其保守修饰的变体(例如,简并密码子替换)和互补序列以及明确指出的序列。具体而言,简并密码子替换可通过产生序列来实现,在所述序列中一个或多个选择的(或所有的)密码子的第三位被混合碱基和/或脱氧肌苷残基取代取代(Batzner等人,Nucleic Acid Res.19:5081,1991;Ohtsuka等人,Biol.Chem.260:2605-2608,1985;以及Cassol等人,1992;Rossolini等人,Mol.Cell.Probes 8:91-98,1994)。对于精氨酸和亮氨酸,第二碱基处的修饰也可以是保守的。术语核酸可与基因、cDNA和由基因编码的mRNA互换使用。

[0304] 本文使用的多核苷酸可以由任何多核糖核苷酸或多脱氧核糖核苷酸组成,其可以是未修饰的RNA或DNA或经修饰的RNA或DNA。例如,多核苷酸可由单链和双链DNA、为单链区和双链区的混合物的DNA、单链和双链RNA以及为单链区和双链区的混合物的RNA、包含可为单链区或更常见地双链区或者单链区和双链区的混合物的DNA和RNA的杂交分子组成。另外,多核苷酸可由包含RNA或DNA或RNA和DNA的三链区组成。多核苷酸还可包含一个或多个经修饰的碱基或为了稳定性或其它原因而修饰的DNA或RNA骨架。“经修饰的”碱基包括,例如,三苯甲基化碱基和稀有碱基,诸如肌苷。可对DNA和RNA进行各种修饰;因此,“多核苷酸”包括化学、酶促或代谢修饰的形式。

[0305] 当核酸与另一种核酸序列处于功能关系中时,其为“可操作地连接的”。例如,如果启动子或增强子影响序列的转录,则其与编码序列可操作地连接。就转录调控序列而言,可操作地连接的意味着被连接的DNA序列是连续的,并且在必要时连接两个蛋白质编码区(所述两个蛋白质编码区是连续的并且在读框中)。对于转换序列,可操作地连接表示该序列能够实现转换重组。

[0306] 如本文中所用,“肠胃外施用”、“肠胃外施用的”和其它语法上等同的短语是指除肠内和局部施用外的施用方式,通常通过注射,包括但不限于静脉内、鼻内、眼内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、包膜下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外、大脑内、颅内、颈内动脉内和胸骨内注射和输注。

[0307] 如本文中所用,术语“患者”包括接受预防性或治疗性治疗的人和其它哺乳动物受试者。

[0308] 如本文中所用,术语“PD-1拮抗剂”是指抑制PD-1信号传导途径或以其它方式抑制细胞(例如免疫细胞)中的PD-1功能的任何化合物或生物分子。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂阻断PD-L1与PD-1和/或PD-L2与PD-1的结合。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂特异性结合PD-1。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂特异性结合PD-L1。

[0309] 在两个或更多个核酸或多肽序列的上下文中,术语“同一性百分比”是指当就最大一致性进行比较和比对时,具有如使用下述序列比较算法(例如,BLASTP和BLASTN或本领域技术人员可用的其它算法)之一或通过目测测量的特定百分比的相同的核苷酸或氨基酸的两个或更多个序列或子序列。取决于应用,“同一性百分比”可存在于被比较序列的区域上,例如,存在于功能结构域上,或者,存在于待比较的两个序列的全长上。对于序列比较,通常地,一个序列充当与测试序列进行比较的参考序列。当使用序列比较算法时,将测试和参考

序列输入到计算机中,如果需要,指定子序列坐标,并且指定序列算法程序参数。然后,序列比较算法根据指定的程序参数,计算一个或多个测试序列相对于参考序列的序列同一性百分比。

[0310] 用于比较的序列的最佳比对可以例如通过Smith&Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2: 482 (1981) 的局部同源性算法,通过Needleman&Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48:443 (1970) 的同源性比对算法,通过Pearson&Lipman, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 85:2444 (1988) 的相似性搜索方法,通过这些算法的计算机化执行 (Wisconsin Genetics软件包中的GAP、BESTFIT、FASTA和TFASTA, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.), 或通过目测 (通常参见Ausubel等人,在下文中) 来进行。

[0311] 适于测定序列同一性百分比和序列相似性的算法的一个实例是BLAST算法,所述算法描述于Altschul等人, *J. Mol. Biol.* 215:403-410 (1990) 中。用于进行BLAST分析的软件可通过国家生物技术信息中心网站公开获得。

[0312] 如本文中通常所用的,“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适于与人和动物的组织、器官和/或体液接触使用而没有过度毒性、刺激、过敏反应或与合理的效益/风险比相称的其它问题或并发症的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0313] 如本文中所用,“药学上可接受的载剂”是指并包括生理上相容的任何和所有的溶剂、分散介质、包衣、抗菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。所述组合物可包括药学上可接受的盐,例如酸加成盐或碱加成盐 (参见,例如, Berge等人 (1977) *J. Pharma Sci* 66:1-19)。

[0314] 如本文中所用,术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”可互换使用,指氨基酸残基的聚合物。所述术语适用于其中一个或多个氨基酸残基是相应的天然存在的氨基酸的人工化学模拟物的氨基酸聚合物,以及天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物。

[0315] 如本文中所用,术语“预防”,当结合疾患使用时,是指相对于未接受组合物的受试者,降低受试者的疾患的症状的频率或延迟其发作的组合物的施用。

[0316] 如本文中所用,用于本文所述的任何蛋白质 (抗体或片段) 的术语“纯化的”或“分离的”是指从天然伴随其的组分 (例如,蛋白质或其它天然存在的生物或有机分子) (例如,表达所述蛋白质的原核生物中的其它蛋白质、脂质和核酸) 中分离或纯化的多肽。通常,当多肽构成按重量计至少60% (例如,至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、92%、95%、97%或99%) 的样品中的总蛋白质时,所述多肽被纯化。

[0317] 如本文中所用,术语“程序性细胞死亡蛋白1”或“PD-1”是指程序性细胞死亡蛋白1多肽 (一种属于CD28家族的免疫抑制性受体), 并且由人中的PDCD1基因编码。PD-1的替代名称或同义词包括:PDCD1、PD1、CD279和SLEB2。PD-1主要在体内在先前活化的T细胞、B细胞和髓样细胞上表达,并与两种配体PD-L1和PD-L2结合。如本文中所用,术语“PD-1”包括人PD-1 (hPD-1)、hPD-1的变体、同种型和物种同源物,以及与hPD-1具有至少一个共同表位的类似物。完整的hPD-1序列可在GenBank登录号AAC51773下找到。

[0318] 如本文中所用,术语“程序性死亡配体-1”或“PD-L1”是PD-1的两种细胞表面糖蛋白配体之一 (另一种是PD-L2), 其在与PD-1结合时下调T细胞活化和细胞因子分泌。PD-L1的替代名称和同义词包括:PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274和B7-H。本文所用术语“PD-L1”包括人PD-L1 (hPD-L1)、hPD-L1的变体、同种型和物种同源物,以及与hPD-L1具有至少一个共

同表位的类似物。完整的hPD-L1序列可在GenBank登录号Q9NZQ7下找到。

[0319] PD-1被称为免疫抑制蛋白,其负向调节TCR信号(Ishida,Y.等人(1992)EMBO J.11:3887-3895;Blank,C.等人(Epub 2006年12月29日)Immunol.Immunother.56(5):739-745)。PD-1与PD-L1之间的相互作用可充当免疫检查点,其可导致T细胞受体介导的增殖降低(Dong等人(2003)J.Mol.Med.81:281-7;Blank等人(2005)Cancer Immunol.Immunother.54:307-314;Konishi等人(2004)Clin.Cancer Res.10:5094-100)。免疫抑制可通过抑制PD-1与PD-L1或PD-L2的局部相互作用来逆转;当PD-1与PD-L2的相互作用也被阻断时,所述效应是累加的(Iwai等人(2002)Proc.Nat'l.Acad.Sci.USA 99:12293-7;Brown等人(2003)J.Immunol.170:1257-66)。

[0320] 对于几种癌症,肿瘤的存活和增殖是由肿瘤介导的免疫检查点调节维持的。这种调节可导致抗癌免疫系统功能的破坏。例如,最近的研究表明,肿瘤细胞表达免疫检查点受体配体,诸如PD-L1或PD-L2,可以特别地通过抑制T细胞来下调肿瘤微环境中的免疫系统活性并促进癌症免疫逃避。PD-L1在多种人癌症中大量表达(Dong等人,(2002)Nat Med 8:787-789)。PD-L1受体PD-1在淋巴细胞(例如,活化的T细胞)上表达,通常参与下调(特别地通过抑制T细胞)免疫系统和促进自身耐受性。然而,当在T细胞上表达的PD-1受体与肿瘤细胞上的同源PD-L1配体结合时,所产生的T细胞抑制导致针对肿瘤的免疫响应受损(例如,肿瘤浸润性淋巴细胞降低或癌细胞建立免疫逃避)。

[0321] 在例如卵巢癌、肾癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌和黑素瘤的大样本组中,已表明,无论后续治疗如何,PD-L1表达均与预后不良和总生存率降低相关(参见,例如,Dong等人,(2002)Nat Med 8(8):793-800;Yang等人,(2008)Invest Ophthalmol Vis Sci 49(6):2518-2525;Ghebeh等人,(2006)Neoplasia 8:190-198;Hamanishi等人,(2007)Proc Nat Acad Sci USA 104:3360-3365;Thompson等人,(2006)Clin Genitourin Cancer 5:206-211;Nomi等人,(2005)Clin Cancer Res 11:2947-2953;Inman等人,(2007)Cancer 109:1499-1505;Shimauchi等人,(2007)Int J Cancer 121:2585-2590;Gao等人,(2009)Clin Cancer Res 15:971-979;Nakanishi等人,(2007)Cancer Immunol Immunother 56:1173-1182;Hino等人,(2010)Cancer 116(7):1757-1766)。类似地,发现肿瘤淋巴细胞上的PD-1表达标志着乳腺癌(Kitano等人,(2017)ESMO Open 2(2):e000150)和黑素瘤(Kleffel等人,(2015)Cell 162(6):1242-1256)中的功能失调的T细胞。PD-1拮抗剂,诸如影响PD-1/PD-L1/PD-L2信号传导轴的功能和/或破坏PD-1与PD-L1和/或PD-L2之间相互作用的那些拮抗剂,已被开发出来,并且代表了一类新型的抗肿瘤抑制剂,其通过调节免疫细胞-肿瘤细胞相互作用发挥作用。

[0322] 如本文中所用,术语“重排的”是指重链或轻链免疫球蛋白基因座的构型,在所述构型中V区段以分别编码基本上完整的V_H或V_L结构域的构象紧邻D-J或J区段。通过与种系DNA比较,可以鉴定重排的免疫球蛋白基因座;重排的基因座将具有至少一个重组的七聚体/九聚体同源元件。

[0323] 如本文中所用,术语“重组宿主细胞”(或简称为“宿主细胞”)旨在指已向其中引入了重组表达载体的细胞。应当理解,此类术语不仅指特定的受试细胞,还指这种细胞的后代。因为由于突变或环境影响,某些修饰可以在后续世代中发生,所以这样的后代实际上可能与亲代细胞不完全相同,但仍包括在本文所用的术语“宿主细胞”的范围内。

[0324] 如本文中所用,术语“重组人抗体”包括通过重组手段制备、表达、产生或分离的所有人抗体,诸如(a)从动物(例如,小鼠)或由其制备的杂交瘤中分离的抗体,所述动物对于人免疫球蛋白基因而言是转基因的或跨染色体的,(b)从经转化以表达所述抗体的宿主细胞,例如从转染瘤中分离的抗体,(c)从重组组合人抗体文库中分离的抗体,和(d)通过涉及将人免疫球蛋白基因序列剪接到其它DNA序列的任何其它手段制备、表达、产生或分离的抗体。此类重组人抗体包含利用特定人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区,所述可变区和恒定区序列由种系基因编码,但包括随后例如在抗体成熟过程中发生的重排和突变。如本领域所知的(参见,例如,Lonberg (2005) *Nature Biotech.* 23 (9):1117-1125),可变区包含抗原结合结构域,其由各种基因编码,所述基因重排形成对外来抗原特异的抗体。除了重排以外,可变区还可通过多个单个氨基酸变化(称为体细胞突变或超突变)被进一步修饰,以增加抗体对外来抗原的亲和力。恒定区将随着对抗原的进一步响反而改变(即,同种型转换)。因此,响应抗原而重排和体细胞突变的编码轻链和重链免疫球蛋白多肽的核酸分子可能与原始核酸分子不具有完全相同的序列,而是具有实质相同或相似(即,具有至少80%的同一性)。

[0325] 如本文中所用,术语“参考抗体”(可与“参考mAb”互换使用)或“参考抗原结合蛋白”是与IL-27上的特定表位结合并用于建立其自身与一种或多种不同抗体之间的关系的抗体或其抗原结合片段,其中所述关系是参考抗体和一种或多种不同抗体与IL-27上相同表位的结合。如本文中所用,所述术语意指抗IL-27抗体,其可用于测试或测定,诸如本文所述的那些测试或分析(例如,竞争性结合测定),用作竞争者,其中所述测定可用于发现、鉴定或开发一种或多种与相同表位结合的不同抗体。

[0326] 如本文中所用,术语“特异性结合(specific binding)”、“选择性结合(selective binding)”、“选择性结合(selectively binds)”和“特异性结合(specifically binds)”是指抗体与预定抗原上的表位的结合。通常而言,当使用重组人IL-27作为分析物和抗体作为配体在BIACORE 2000仪器中通过表面等离子体共振(SPR)技术测定时,抗体以约小于 10^{-6} M,诸如约小于 10^{-7} 、 10^{-8} M、 10^{-9} M或 10^{-10} M或甚至更低的平衡解离常数(K_D)结合,并且其与预定抗原结合的亲和力为其与除所述预定抗原或密切相关的抗原外的非特异性抗原(例如,BSA、酪蛋白)结合的亲和力的至少两倍。在某些实施方案中,当使用使用重组人IL-27作为分析物,抗体作为配体在BIACORE 2000仪器中通过表面等离子体共振(SPR)技术测定时,特异性结合至IL-27的抗体以小于约100nM(10^{-7} M)、任选地小于约50nM(5×10^{-8} M)、任选地小于约15nM(1.5×10^{-8} M)、任选地小于约10nM(10^{-8} M)、任选地小于约5nM(5×10^{-9} M)、任选地小于约1nM(10^{-9} M)、任选地小于约0.1nM(10^{-10} M)、任选地小于约0.01nM(10^{-11} M)或甚至更小的平衡解离常数(K_D)结合,其中与预定抗原的结合以为所述抗体与除所述预定抗原或密切相关的抗原外的非特异性抗原(例如,BSA、酪蛋白)结合的亲和力至少2倍的亲和力发生。短语“识别抗原的抗体”和“对抗原特异的抗体”在本文中可与术语“与抗原特异性结合的抗体”互换使用。

[0327] 如本文中所用,术语“STAT1磷酸化”是指信号转导子和转录激活因子1(STAT1)多肽(由人的STAT1基因编码的转录因子)的磷酸化。STAT分子被受体相关激酶磷酸化,通过形成同二聚体或异二聚体引起活化和二聚化,所述二聚体转移到细胞核中用作转录因子。STAT1可以通过几种配体(包括IL-27)响应信号转导而被激活(即,磷酸化)。IL-27通过IL-

27R发出信号,导致STAT1磷酸化(pSTAT1)。STAT1在涉及细胞存活、生存力或病原体响应的基因表达中起关键作用。确定作为IL-27信号传导的结果的STAT1磷酸化的方法包括但不限于用特异性识别磷酸化的STAT1的抗体标记的细胞的流式细胞分析(参见,例如,Tochizawa等人,(2006) *J Immunol Methods* 313(1-2):29-37)。

[0328] 如本文中所用,术语“STAT3磷酸化”是指信号转导子和转录激活因子3(STAT3)多肽(由人的STAT3基因编码的转录因子)的磷酸化。STAT3介导多种基因响应于细胞刺激的表达,因此在诸如细胞生长和凋亡等许多细胞过程中起关键作用。确定作为IL-27信号传导的结果的STAT3磷酸化的方法包括但不限于用特异性识别磷酸化STAT3的抗体标记的细胞或细胞提取物的分析(参见,例如,Fursov等人,(2011) *Assay Drug Dev Technol* 9(4):420-429)。

[0329] 如本文中所用,术语“转换序列”是指负责转换重组的那些DNA序列。“转换供体”序列,通常为 μ 转换区,将为在转换重组过程中被删除的构建体区域的5'(即,上游)。“转换受体”区域将在待删除的构建体区域与替换恒定区(例如, γ , ϵ 等)之间。由于不存在总是发生重组的特定位点,因此最终的基因序列通常不能从构建体中预测。

[0330] 如本文中所用,术语“受试者”包括任何人或非人动物。例如,本发明的方法和组合物可用于治疗患有免疫病症的受试者。术语“非人动物”包括所有脊椎动物,例如哺乳动物和非哺乳动物,诸如非人灵长类动物、绵羊、狗、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等。

[0331] 对于核酸,术语“实质同源性”表示两个核酸或其指定的序列,当被最佳比对和比较时,在具有适当的核苷酸插入或缺失的情况下,在至少约80%的核苷酸中,通常至少约90%至95%,更优选至少约98%至99.5%的核苷酸中是相同的。或者,当区段在选择性杂交条件下与链的互补序列杂交时,存在实质同源性。

[0332] 两个序列之间的同一性百分比是序列所共享的相同位置的数量的函数(即,同源性% = 相同位置的数量/位置总数 $\times$ 100),其中考虑了需要被引入以进行两个序列的最佳比对的缺口的数量和每个间隙的长度。序列的比较和两个序列之间同一性百分比的确定可使用如下非限制性实例中所述的数学算法来完成。

[0333] 两个核苷酸序列之间的同一性百分比可使用GCG软件包(可在<http://www.gcg.com>上获得)中的GAP程序,使用NWSgapdna.CMP矩阵以及为40、50、60、70或80的缺口权重和为1、2、3、4、5或6的长度权重来确定。两个核苷酸或氨基酸序列之间的同一性百分比也可使用已并入ALIGN程序(2.0版)的E.Meyers和W.Miller(CABIOS,4:11-17(1989))的算法,使用PAM120权重残基表、为12的缺口长度罚分、为4的缺口罚分来确定。另外,两个氨基酸序列之间的同一性百分比可使用已并入GCG软件包(可在<http://www.gcg.com>上获得)中的GAP程序中的Needleman和Wunsch(*J.Mol.Biol.* (48):444-453(1970))算法,使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵、为16、14、12、10、8、6或4的缺口权重、为1、2、3、4、5或6的长度权重来确定。

[0334] 可将本公开的核酸和蛋白质序列进一步用作“查询序列”,以针对公共数据库执行搜索,以例如鉴定相关序列。此类搜索可使用Altschul等人(1990) *J.Mol.Biol.* 215:403-10的NBLAST和XBLAST程序(2.0版)来进行。可用NBLAST程序、得分=100、字长=12来进行BLAST核苷酸搜索,以获得与本发明核酸分子同源的核苷酸序列。可用XBLAST程序、得分=50、字长=3来进行BLAST蛋白质搜索,以获得与本发明蛋白质分子同源的氨基酸序列。为了

获得用于比较目的的有缺口的比对,可如Altschul等人,(1997) *Nucleic Acids Res.* 25 (17):3389-3402中所述,使用有缺口的BLAST。当使用BLAST和有缺口的BLAST程序时,可使用相应程序(例如,XBLAST和NBLAST)的默认参数。参见<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>。

[0335] 核酸可以以完整细胞、细胞裂解物或部分纯化或基本纯的形式存在。当通过标准技术(包括碱性/SDS处理、CsCl显带、柱层析、琼脂糖凝胶电泳和本领域公知的其它技术)从其它细胞组分或其它污染物(例如,其它细胞核酸或蛋白质)中纯化出来时,核酸被“分离”或“基本上纯化”。参见,F.Ausubel等人,编辑Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)。

[0336] 可根据提供基因序列的标准技术,对来自cDNA、基因组或其混合物的本公开的核酸组合物(尽管通常是天然序列(除经修饰的限制性位点等外))进行突变。对于编码序列,这些突变可以根据需要影响氨基酸序列。特别地,设想了与天然V序列、D序列、J序列、恒定序列、转换序列和本文所述的其它此类序列基本同源或源自所述序列的DNA序列(其中“源自”表示序列与另一个序列相同或从另一个序列修饰而来)。

[0337] 如本文中所用,术语“STING”(或者TMEM173)是指干扰素基因的刺激剂,其为既用作直接细胞溶质DNA传感器又用作衔接蛋白的蛋白质。在人中,STING由TMEM173基因编码。STING在先天免疫中起重要作用。当细胞被细胞内病原体诸如病毒、分枝杆菌属(*mycobacteria*)和细胞内寄生虫感染时,STING诱导I型干扰素产生。I型干扰素,由STING介导,通过与分泌它的同一细胞和附近细胞结合,保护感染的细胞和附近细胞免受局部感染。NCBI Genbank数据库以登录号NP_001288667提供了STING的示例性氨基酸序列。

[0338] 术语“T细胞”是指一种类型的白血细胞,其通过在细胞表面上存在T细胞受体而与其它白血细胞相区别。有几种T细胞亚组,包括但不限于T辅助细胞(也称为 T_H 细胞或 $CD4^+$ T细胞)和亚型,包括 T_H1 、 T_H2 、 T_H3 、 T_H17 、 T_H9 和 T_{FH} 细胞、细胞毒性T细胞(也称为 T_C 细胞、 $CD8^+$ T细胞、细胞毒性T淋巴细胞、T-杀伤细胞、杀伤T细胞)、记忆T细胞和亚型,包括中枢记忆T细胞(T_{CM} 细胞)、效应记忆T细胞(T_{EM} 和 T_{ERMA} 细胞)和驻留记忆T细胞(T_{RM} 细胞)、调节性T细胞(也称为 T_{reg} 细胞或抑制性T细胞)及其亚型,包括 $CD4^+$ FOXP3 $^+$ T_{reg} 细胞、 $CD4^+$ FOXP3 $^-$ T_{reg} 细胞、Tr1细胞、Th3细胞和 $T_{reg}17$ 细胞、天然杀伤T细胞(也称为NKT细胞)、粘膜相关非变异T细胞(mucosal associated invariant T cell; MAIT)和 $\gamma\delta$ T细胞($\gamma\delta$ T细胞),包括V γ 9/V δ 2 T细胞。任何一种或多种前述或未提及的T细胞可以是用于本发明的使用方法的靶细胞类型。

[0339] 如本文中所用,术语“T细胞介导的响应”是指由T细胞(包括但不限于效应T细胞(例如,CD8 $^+$ 细胞)和辅助T细胞(例如,CD4 $^+$ 细胞))介导的任何响应。T细胞介导的响应包括,例如,T细胞的细胞毒性和增殖。

[0340] 如本文中所用,术语“治疗有效量”或“治疗有效剂量”或本文所用的类似术语旨在表示将引发所需生物或医学响应(例如,癌症的一个或多个症状的改善)的剂(例如,抗IL-27抗体或其抗原结合片段)的量。

[0341] 如本文中所用,术语“TAM受体”是指TAM受体蛋白酪氨酸激酶(TYRO3、AXL和MER)。TAM受体参与免疫系统稳态的调节。在癌症环境中,TAM受体具有双重调节作用,控制肿瘤发展的起始和进展,同时控制不同免疫细胞的相关抗肿瘤响应。对TAM受体的进一步描述见于Paolino和Penninger (2016) *Cancers* 8 (97):doi:10.3390/cancers8100097)。如本文中所用,术语“TAM受体抑制剂”或“TAM抑制剂”是指抑制、阻断或降低TAM受体功能或活性的试

剂。

[0342] 如本文中所用,除非另有说明,否则术语“TIGIT”或“具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体”是指来自任何脊椎动物来源,包括哺乳动物诸如灵长类动物(例如,人)和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)的任何天然TIGIT。TIGIT在本领域中也称为DKFZp667A205、FLJ39873、含V-set和免疫球蛋白结构域的蛋白9、含V-set和跨膜结构域的蛋白3、VSIG9、VSTM3和WUCAM。该术语还包括TIGIT的天然存在的变体,例如剪接变体或等位基因变体。示例性人TIGIT的氨基酸序列可以在UniProt登录号Q495A1下找到。

[0343] 如本文中所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指治疗或预防措施。“治疗”的方法采用向需要这种治疗的受试者(例如,需要针对特定抗原的增强的免疫响应的受试者或最终可能获得这种病症的受试者)施用本公开的人抗体,以预防、治愈、延迟、降低所述病症或复发病症的严重程度或改善其一个或多个症状,或者延长受试者的生存期,使其超过没有这种治疗时所预期的生存期。

[0344] 如本文中所用,术语“肿瘤微环境”(或者“癌症微环境”;缩写为TME)是指肿瘤或赘生物存在于其中的细胞环境或背景,包括周围血管以及非癌细胞,包括但不限于免疫细胞、成纤维细胞、骨髓来源的炎症细胞和淋巴细胞。信号分子和细胞外基质也构成了TME。肿瘤和周围的微环境密切相关,并不断相互作用。肿瘤可通过释放细胞外信号、促进肿瘤血管生成和诱导外周免疫耐受来影响微环境,而微环境中的免疫细胞可影响肿瘤细胞的生长和进化。

[0345] 如本文中所用,术语“未重排的”或“种系构型”是指V区段的构型,在所述构型中V片段不重组从而与D或J区段紧密相邻。

[0346] 如本文中所用,术语“载体”旨在指能够转运与其相连的另一种核酸的核酸分子。一种类型的载体是“质粒”,其是指可将另外的DNA区段连接至其中的环状双链DNA环。另一种类型的载体是病毒载体,其中可将另外的DNA片段连接到病毒基因组中。某些载体能够在向其中引入它们的宿主细胞中自主复制(例如,具有细菌复制起始位点的细菌载体和游离型哺乳动物载体)。可将其它载体(例如,非游离型哺乳动物载体)在引入宿主细胞时整合到宿主细胞的基因组中,从而与宿主基因组一起复制。此外,某些载体能够指导与它们可操作地连接的基因表达。此类载体在本文中称为“重组表达载体”(或简称为“表达载体”)。通常,重组DNA技术中有用的表达载体通常以质粒的形式存在。在本说明书中,“质粒”和“载体”可以互换使用,因为质粒是最常用的载体形式。然而,本发明旨在包括表达载体的此类其它形式,诸如病毒载体(例如,复制缺陷型逆转录病毒、腺病毒和腺相关病毒),其具有等同的功能。

[0347] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。下面描述了优选方法和材料,尽管与本文所述的方法和材料相似或等效的方法和材料也可用于目前公开的方法和组合物的实践或测试。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献均通过引用整体并入。

附图说明

[0348] 图1是提供抗IL-27抗体的亲和力数据的表格,如所指示的。使用ForteBio和Meso Scale Discovery方法进行亲和力测量。

[0349] 图2是描绘如所指示的,如通过ELISA所测量的,抗IL-27抗体与板结合的重组IL-27的结合的图。

[0350] 图3A-3E分别是条形图、两类图(two graphs)、条形图和曲线图。图3A是描绘如所指示的,如通过流式细胞术所测量的抗IL-27抗体对人全血中IL-27介导的STAT1磷酸化的抑制的图。图3B是描绘如所指示的,如通过流式细胞术所测量的抗IL-27抗体对人PBMC中IL-27介导的STAT1磷酸化的抑制的图。图3C是描绘如所指示的,如通过流式细胞术所测量的抗IL-27抗体对U937细胞中IL-27介导的STAT1磷酸化的抑制的图。图3D是描绘如所指示的,如通过流式细胞术所测量的抗IL-27抗体对HUT-78细胞中IL-27介导的STAT1磷酸化的抑制的图。图3E是显示SRF388抑制人全血T细胞中IL-27介导的pSTAT1的图。

[0351] 图4是描绘如所指示的一系列浓度的抗IL-27抗体对T细胞中IL-27介导的对CD161表达的抑制的逆转的图。用流式细胞术测定CD161的表达。

[0352] 图5A是描绘如通过ELISA所测量的抗IL-27抗体提高人PBMC中PD-1介导的TNF α 分泌的程度的图。图5B是描绘如通过ELISA所测量的抗IL-27抗体提高人PBMC中PD-1介导的IL-6分泌的程度的图。图5C是点图,其显示SRF388与PD-1阻断联合导致健康供体和RCC患者的PBMC中细胞因子产生增加(缩写:CBA=流式细胞珠阵列,IFN γ =干扰素 γ , MSD=Meso Scale Discovery, PBMC=外周血单核细胞, PD-1=程序性死亡受体-1, RCC=肾细胞癌, TNF α =肿瘤坏死因子 α)。图5D显示IL-27在PD-1阻断后抑制细胞因子产生,并在与SRF388组合时得到恢复(缩写:Ctrl=对照, ns=不显著, PBMC=外周血单核细胞, rhIL-27=重组人IL-27)。图5E概述了当使各种指定类型的细胞与SRF388抗体、 α PD-1抗体或SRF388与 α PD-1抗体的组合接触时,此类细胞的PBMC培养物中的观察到的细胞因子诱导(特别地, TNF α 、IFN γ 、IL-6和IL-17A)。图5F显示了不同浓度的指定的单个抗体(SRF405、SRF410、SRF411、SRF414、SRF416、SRF536、SRF543、SRF529、SRF381、SRF388和Ab7)对U937(淋巴瘤)细胞中pSTAT1信号的影响。图5G显示了不同浓度的这些单个抗体对PBMC(外周血单核细胞)中pSTAT1信号的影响。图5H显示了不同浓度的这些单个抗体对PBMC(外周血单核细胞)中CD161信号的影响。图5I显示了不同浓度的这些单个抗体(不包括SRF414)对CD4 T淋巴细胞(CD4细胞)中PD-L1信号的影响。图5J显示了不同浓度的这些单个抗体(不包括SRF529)对单核细胞中PD-L1信号的影响。图5K显示了不同浓度的这些单个抗体(不包括SRF529)对单核细胞中TIM-3信号的影响。

[0353] 图6A图描绘了如通过流式细胞术所测定的通过用抗IL-27抗体处理人单核细胞而产生的对IL-27介导的PD-L1表达的抑制的图。图6B是描绘如通过流式细胞术所测定的通过用一系列浓度的特异性结合至EBI3单体的抗IL-27抗体处理人单核细胞而产生的对IL-27介导的PD-L1表达的剂量依赖性地抑制的图。图6C是描绘了如通过流式细胞术所测定的通过用抗IL-27抗体处理人单核细胞而产生的对IL-27介导的TIM3表达的抑制的图。图6D图描绘了如通过流式细胞术所测定的通过用抗IL-27抗体处理静息人T细胞而产生的对IL-27介导的PD-L1表达的抑制的图。

[0354] 图7A是点图,其描绘了如所指示的,如通过目测计数来自从小鼠分离的肺的结节所确定的来自用抗IL27抗体(SRF388)、同种型对照抗体、 α WSX-1抗体或 α PD-1与 α CTLA-4抗体的组合处理的B16F10荷瘤小鼠的表面肺B16F10转移性结节(肺结节)的数量。图7B提供了描述如通过生物发光成像分析所测定的用抗IL-27抗体(SRF388)或同种型对照抗体处理的

小鼠中生物发光B16-Luc肿瘤的生长动力学的图。图7C显示了如所指示的一系列用苏木精和伊红染色的固定、切片的肺组织的图像,所述肺组织是从用抗IL27抗体(SRF388)、同种型对照抗体、 α WSX-1抗体或 α PD-1与 α CTLA-4抗体的组合处理的B16F10荷瘤小鼠分离的。图7D是点图,其描绘了如所指示的,如通过图像分析软件确定所测定的以占用苏木精和伊红染色的固定的、切片的肺组织B16F10肿瘤组织的总组织面积的百分比表示的总肿瘤面积,所述肺组织B16F10肿瘤组织是从用抗IL27抗体(SRF388)、同种型对照抗体、 α WSX-1抗体或 α PD-1与 α CTLA-4抗体的组合处理的B16F10荷瘤小鼠中分离。对于IL-27RA(WSX-1)介导的抗体阻断和对于抗PD-1 +抗CTLA-4组合疗法,观察到表面肺转移数量和总肿瘤面积的类似减少。

[0355] 图8A提供了散点图,其描绘了在用IL-27微环处理后,从过表达IL-27的小鼠分离的脾细胞中表达变化大于 $>1.01\log_2$ 倍变化(黑点)的基因的微阵列数据。图8B提供了描绘如所指示的,如图8A中的脾细胞中选定的免疫调节基因的表达水平的图。图8C显示人IL-27的异位表达在体内诱导小鼠T细胞的抑制性受体表达,并且SRF388在IL-27微环处理后在体内降低T细胞上的抑制性受体表达。给6周龄雌性Balb/c小鼠注射空载体(对照)或hIL-27微环。转染后5天收集(左上和右上图)PBMC和(左下和右下图)总脾细胞,对细胞进行染色并通过流式细胞术分析。在CD4⁺ T细胞(左上和左下图)和CD8⁺ T细胞(右上和右下图)上分析指示的标志物的表达。使用FlowJo软件进行分析。图8D显示SRF388抑制鼠血浆中微环来源的人IL-27的检测。

[0356] 图9呈现了选定的单克隆抗体特性的列表概述。

[0357] 图10A呈现了抗体序列的图表,其中序列分区反映了NT编号。图10B呈现了抗体序列的图表(对应于图10A的序列图表),其中序列分区反映了ImMunoGeneTics(IMGt)编号。在图10A和图10B两者中,CDR序列中突出显示的氨基酸显示了来自种系编码的序列的突变。如对于本领域技术人员来说显而易见的是,抗体编号,包括CDR序列、框架序列等的确定。可以以多种本领域公认的方式来执行,包括通过图10A和图10B中呈现的并在本文的其它地方采用的NT和IMGt编号系统。

具体实施方式

[0358] 本公开至少部分提供了以高亲和力和特异性与人IL-27结合的抗体分子。在一个实施方案中,本文公开了结合至IL-27的人抗体。如本文中所使用,术语“IL-27”和“IL27”可互换地指导二聚体细胞因子IL-27,其由两种不同的亚单位组成,由两种不同的基因:爱泼斯坦-巴尔病毒诱导基因3(EBI3)和IL-27p28编码。IL-27同时具有促炎和抗炎特性,对造血和非造血细胞具有不同的作用。

[0359] 因此,一个方面,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分表现出以下特性中的至少一种或多种:

[0360] (i) 以15nM或更小的平衡解离常数(K_D)与人IL-27结合;

[0361] (ii) 阻断IL-27与IL-27受体的结合;

[0362] (iii) 抑制或降低细胞中STAT1和/或STAT3磷酸化;

[0363] (iv) 抑制或降低细胞中IL-27介导的对CD161表达的抑制;

[0364] (v) 抑制或降低细胞中IL-27介导的PD-L1和/或TIM-3表达;

[0365] (vi) 诱导或提高PD-1介导的一种或多种细胞因子从细胞的分泌;以及

[0366] (vii) (i) 至 (vi) 的组合。

[0367] 在其它方面,本公开提供了特异性结合至人IL-27并抑制或减少IL-27生物活性或IL-27信号传导的单克隆抗体或其抗原结合部分。

[0368] 本发明的其它方面包括编码抗体分子的核酸分子、表达载体、宿主细胞和制备抗体分子的方法。还提供了免疫缀合物、多特异性或双特异性分子和包含抗体分子的药物组合物。本文公开的抗IL-27抗体分子可用于治疗、预防和/或诊断癌性或恶性病症,例如实体瘤和液体瘤(例如,白血病,例如,淋巴瘤,例如,AML)、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、胰腺癌、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、黑素瘤、睾丸癌、肉瘤、头颈癌(例如,鳞状头颈癌)、肝癌(例如,肝细胞癌(HCC))、结直肠癌、卵巢癌、脑癌(例如,多形性胶质母细胞瘤)或肾癌(例如,肾细胞癌,例如,肾透明细胞癌)。

[0369] 抗IL-27抗体及其抗原结合片段

[0370] 本公开提供了特异性结合至并拮抗IL-27,特别是人IL-27的抗体及其抗原结合部分。本文提供了特异性结合人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其包含如表12所示的重链和轻链CDR以及可变序列。

[0371] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分表现出以下性质中的至少一种或多种:(i) 以15nM或更小的平衡解离常数(K_D)与人IL-27结合;(ii) 阻断IL-27与IL-27受体的结合;(iii) 抑制或降低细胞中STAT1和/或STAT3磷酸化;(iv) 抑制或降低细胞中CD161表达的抑制;(v) 抑制或降低细胞中PD-L1和/或TIM-3的表达;(vi) 诱导或提高PD-1介导的一种或多种细胞因子从细胞的分泌;以及(vii) (i) 至 (vi) 的组合。

[0372] 在一些实施方案中,分离的单克隆抗体或其抗原结合部分以15nM或更小的平衡解离常数(K_D)与人IL-27结合。

[0373] 在一些实施方案中,分离的单克隆抗体或其抗原结合部分与重组人IL-27或鼠IL-27结合。

[0374] 在一些实施方案中,分离的单克隆抗体或其抗原结合部分抑制或降低细胞中STAT1和/或STAT3磷酸化。在一些实施方案中,所述细胞是免疫细胞。在一些实施方案中,所述细胞是癌细胞。

[0375] 在一些实施方案中,分离的单克隆抗体或其抗原结合部分抑制或降低细胞中对CD161表达的抑制(例如改善或减轻细胞中对CD161表达的抑制)。在一些实施方案中,所述细胞是免疫细胞。

[0376] 在一些实施方案中,分离的单克隆抗体或其抗原结合部分抑制或降低细胞中PD-L1和/或TIM-3的表达。在一些实施方案中,PD-L1表达被抑制或减少。在一些实施方案中,TIM-3表达被抑制或减少。在一些实施方案中,PD-L1表达和TIM-3表达均减少。在一些实施方案中,所述细胞是免疫细胞。

[0377] 在一些实施方案中,分离的单克隆抗体或其抗原结合部分诱导或提高PD-1介导的一种或多种细胞因子从细胞的分泌。在一些实施方案中,一种或多种细胞因子为TNF α 。在一些实施方案中,一种或多种细胞因子为IL-6。在一些实施方案中,一种或多种细胞因子为TNF α 和IL-6。在一些实施方案中,所述细胞是免疫细胞。

[0378] 在一些实施方案中,分离的单克隆抗体或其抗原结合部分选自以下组成的组: IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE抗体。在一些实施方案中,抗体为IgG1抗体或IgG4抗体。在一些实施方案中,抗体包含野生型IgG1重链恒定区。在一些实施方案中,抗体包含野生型IgG4重链恒定区。在一些实施方案中,抗体包含含有至少一个突变的Fc结构域。在一些实施方案中,抗体包含突变IgG1重链恒定区。在一些实施方案中,抗体包含突变IgG4重链恒定区。在一些实施方案中,突变IgG4重链恒定区包含根据EU编号的取代S228P、L235E、L235A中的任一种或其组合。

[0379] 在一些实施方案中,本公开提供了分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,所述单克隆抗体或其抗原结合部分与根据前述实施方案中的任一个的抗体或其抗原结合部分结合IL-27上的基本上相同的表位。

[0380] 在一些实施方案中,本公开提供了分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,所述单克隆抗体或其抗原结合部分与由根据前述实施方案中的任一个的抗体或其抗原结合部分结合的包含IL-27的氨基酸残基中的至少一个结合。

[0381] 在一些实施方案中,本公开提供了分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中由所述抗体或其抗原结合部分结合的IL-27上的表位的突变抑制、减少或阻断与所述抗体或其抗原结合部分以及与根据前述实施方案中的任一个的抗体或其抗原结合部分的结合。

[0382] 在一些实施方案中,本公开提供了与IL-27上的表位结合的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述表位与表12中描述的抗体分子结合的表位相同或相似。

[0383] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含选自以下组成的组的重链和轻链CDR:

[0384] (i) 分别示于SEQ ID NO:51、52和53的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:59、60和61的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0385] (ii) 分别示于SEQ ID NO:73、74和75的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:81、82和83的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0386] (iii) 分别示于SEQ ID NO:95、96和97的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:103、104和105的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0387] (iv) 分别示于SEQ ID NO:117、118和119的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:125、126和127的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0388] (v) 分别示于SEQ ID NO:139、140和141的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:147、148和149的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0389] (vi) 分别示于SEQ ID NO:161、162和163的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:169、170和171的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0390] (vii) 分别示于SEQ ID NO:185、186和187的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:193、194和195的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0391] (viii) 分别示于SEQ ID NO:207、208和209的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:215、216和217的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0392] (ix) 分别示于SEQ ID NO:229、230和231的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:237、238和239的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0393] (x) 分别示于SEQ ID NO:251、252和253的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:259、260和261的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0394] (xi) 分别示于SEQ ID NO:273、274和275的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:281、282和283的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0395] (xii) 分别示于SEQ ID NO:295、296和297的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:303、304和305的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0396] (xiii) 分别示于SEQ ID NO:317、318和319的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:325、326和327的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0397] (xiv) 分别示于SEQ ID NO:339、340和341的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:347、348和349的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0398] (xv) 分别示于SEQ ID NO:361、362和363的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:369、370和371的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;和

[0399] (xvi) 分别示于SEQ ID NO:383、384和385的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:391、392和393的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0400] 在一些实施方案中,本公开提供了种特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链CDR,其中所述重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别示于SEQ ID NO:161、162和163,以及所述轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别示于SEQ ID NO:169、170和171。

[0401] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含选自以下组成的组的重链和轻链CDR:

[0402] (i) 分别示于SEQ ID NO:54、55和56的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:62、63和64的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0403] (ii) 分别示于SEQ ID NO:76、77和78的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:84、85和86的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0404] (iii) 分别示于SEQ ID NO:98、99和100的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:106、107和108的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0405] (iv) 分别示于SEQ ID NO:120、121和122的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:128、129和130的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0406] (v) 分别示于SEQ ID NO:142、143和144的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:150、151和152的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0407] (vi) 分别示于SEQ ID NO:164、165和166的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:172、173和174的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0408] (vii) 分别示于SEQ ID NO:188、189和190的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:196、197和198的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0409] (viii) 分别示于SEQ ID NO:210、211和212的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:218、219和220的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0410] (ix) 分别示于SEQ ID NO:232、233和234的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:240、241和242的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0411] (x) 分别示于SEQ ID NO:254、255和256的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:262、263和264的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0412] (xi) 分别示于SEQ ID NO:276、277和278的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:284、285和286的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0413] (xii) 分别示于SEQ ID NO:298、299和300的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:306、307和308的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0414] (xiii) 分别示于SEQ ID NO:320、321和322的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:328、329和330的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0415] (xiv) 分别示于SEQ ID NO:342、343和344的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:350、351和352的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;

[0416] (xv) 分别示于SEQ ID NO:364、365和366的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:372、373和374的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列;和

[0417] (xvi) 分别示于SEQ ID NO:386、387和388的重链CDR1、CDR2和CDR3序列,以及分别示于SEQ ID NO:394、395和396的轻链CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0418] 在一些实施方案中,本公开提供了种特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链CDR,其中所述重链CDR1、CDR2和CDR3序列分别示于SEQ ID NO:164、165和166,以及所述轻链CDR1、CDR2和CDR3序列分别示于SEQ ID NO:172、173和174。

[0419] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链CDR,其中所述重链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别为SYSMS (SEQ ID NO:23)、YISYDGGSAAYPDTVKG (SEQ ID NO:24) 和HG DY DDD DAMDY (SEQ ID NO:25),并且其中所述轻链CDR1、CDR2和CDR3的氨基酸序列分别为RASENIYSYLA (SEQ ID NO:26)、NAETLTE (SEQ ID NO:27) 和QH HY GTPLT (SEQ ID NO:28)。

[0420] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链可变区,其中所述重链可变区包含选自由SEQ ID NO:57、79、101、123、145、167、191、213、235、257、279、301、323、345、367和389组成的组的氨基酸序列;并且其中所述轻链可变区包含选自由SEQ ID NO:65、87、109、131、153、175、199、221、243、265、287、309、331、353、375和397组成的组的氨基酸序列。

[0421] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链可变区,所述重链和轻链可变区分别包含选自由以下组成的组的氨基酸序列:

[0422] (i) SEQ ID NO:57和65;

[0423] (ii) SEQ ID NO:79和87;

[0424] (iii) SEQ ID NO:101和109;

[0425] (iv) SEQ ID NO:123和131;

[0426] (v) SEQ ID NO:145和153;

[0427] (vi) SEQ ID NO:167和175;

- [0428] (vii)SEQ ID NO:191和199;
- [0429] (viii)SEQ ID NO:213和221;
- [0430] (ix)SEQ ID NO:235和243;
- [0431] (x)SEQ ID NO:257和265;
- [0432] (xi)SEQ ID NO:279和287;
- [0433] (xii)SEQ ID NO:301和309;
- [0434] (xiii)SEQ ID NO:323和331;
- [0435] (xiv)SEQ ID NO:345和353;
- [0436] (xv)SEQ ID NO:367和375;和
- [0437] (xvi)SEQ ID NO:389和397。

[0438] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链可变区,其中所述重链可变区包含与选自由SEQ ID NO:57、79、101、123、145、167、191、213、235、257、279、301、323、345、367和389组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列;并且其中所述轻链可变区包含与选自由SEQ ID NO:65、87、109、131、153、175、199、221、243、265、287、309、331、353、375和397组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0439] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链可变区,所述重链和轻链可变区分别包含与选自由以下组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列:

- [0440] (i)SEQ ID NO:57和65;
- [0441] (ii)SEQ ID NO:79和87;
- [0442] (iii)SEQ ID NO:101和109;
- [0443] (iv)SEQ ID NO:123和131;
- [0444] (v)SEQ ID NO:145和153;
- [0445] (vi)SEQ ID NO:167和175;
- [0446] (vii)SEQ ID NO:191和199;
- [0447] (viii)SEQ ID NO:213和221;
- [0448] (ix)SEQ ID NO:235和243;
- [0449] (x)SEQ ID NO:257和265;
- [0450] (xi)SEQ ID NO:279和287;
- [0451] (xii)SEQ ID NO:301和309;
- [0452] (xiii)SEQ ID NO:323和331;
- [0453] (xiv)SEQ ID NO:345和353;
- [0454] (xv)SEQ ID NO:367和375;和
- [0455] (xvi)SEQ ID NO:389和397。

[0456] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链可变区,所述重链和轻链可变区分别包含SEQ ID NO:167和175中所示的氨基酸序列。

[0457] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链可变区,所述重链和轻链可变区分别包含与SEQ ID NO:167和175中所示的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0458] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,其中所述重链包含选自自由SEQ ID NO:67、89、111、133、155、177、201、223、245、267、289、311、333、355、377和399组成的组的氨基酸序列;并且其中所述轻链包含选自自由SEQ ID NO:69、91、113、135、157、179、203、225、247、269、291、313、335、357、379和401组成的组的氨基酸序列。

[0459] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,其中所述重链包含与选自自由SEQ ID NO:67、89、111、133、155、177、201、223、245、267、289、311、333、355、377和399组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列;并且其中所述轻链包含与选自自由SEQ ID NO:69、91、113、135、157、179、203、225、247、269、291、313、335、357、379和401组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0460] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,其中所述重链包含选自自由SEQ ID NO:71、93、115、137、159、181、205、227、249、271、293、315、337、359、381和403组成的组的氨基酸序列;并且其中所述轻链包含选自自由SEQ ID NO:69、91、113、135、157、179、203、225、247、269、291、313、335、357、379和401组成的组的氨基酸序列。

[0461] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,其中所述重链包含与选自自由SEQ ID NO:71、93、115、137、159、181、205、227、249、271、293、315、337、359、381和403组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列;并且其中所述轻链包含与选自自由SEQ ID NO:69、91、113、135、157、179、203、225、247、269、291、313、335、357、379和401组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0462] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含选自自由以下组成的组的氨基酸序列:

[0463] (i) SEQ ID NO:67和69;

[0464] (ii) SEQ ID NO:89和91;

[0465] (iii) SEQ ID NO:111和113;

[0466] (iv) SEQ ID NO:133和135;

[0467] (v) SEQ ID NO:155和157;

[0468] (vi) SEQ ID NO:177和179;

[0469] (vii) SEQ ID NO:201和203;

[0470] (viii) SEQ ID NO:223和225;

[0471] (ix) SEQ ID NO:245和247;

[0472] (x) SEQ ID NO:267和269;

- [0473] (xi)SEQ ID NO:289和291;
- [0474] (xii)SEQ ID NO:311和313;
- [0475] (xiii)SEQ ID NO:333和335;
- [0476] (xiv)SEQ ID NO:355和357;
- [0477] (xv)SEQ ID NO:377和379;和
- [0478] (xvi)SEQ ID NO:399和401。

[0479] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含与选自由以下组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列:

- [0480] (i)SEQ ID NO:67和69;
- [0481] (ii)SEQ ID NO:89和91;
- [0482] (iii)SEQ ID NO:111和113;
- [0483] (iv)SEQ ID NO:133和135;
- [0484] (v)SEQ ID NO:155和157;
- [0485] (vi)SEQ ID NO:177和179;
- [0486] (vii)SEQ ID NO:201和203;
- [0487] (viii)SEQ ID NO:223和225;
- [0488] (ix)SEQ ID NO:245和247;
- [0489] (x)SEQ ID NO:267和269;
- [0490] (xi)SEQ ID NO:289和291;
- [0491] (xii)SEQ ID NO:311和313;
- [0492] (xiii)SEQ ID NO:333和335;
- [0493] (xiv)SEQ ID NO:355和357;
- [0494] (xv)SEQ ID NO:377和379;和
- [0495] (xvi)SEQ ID NO:399和401。

[0496] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含选自由以下组成的组的氨基酸序列:

- [0497] (i)SEQ ID NO:71和69;
- [0498] (ii)SEQ ID NO:93和91;
- [0499] (iii)SEQ ID NO:115和113;
- [0500] (iv)SEQ ID NO:137和135;
- [0501] (v)SEQ ID NO:159和157;
- [0502] (vi)SEQ ID NO:181和179;
- [0503] (vii)SEQ ID NO:205和203;
- [0504] (viii)SEQ ID NO:227和225;
- [0505] (ix)SEQ ID NO:249和247;
- [0506] (x)SEQ ID NO:271和269;
- [0507] (xi)SEQ ID NO:293和291;

- [0508] (xii)SEQ ID NO:315和313;
[0509] (xiii)SEQ ID NO:337和335;
[0510] (xiv)SEQ ID NO:359和357;
[0511] (xv)SEQ ID NO:381和379;和
[0512] (xvi)SEQ ID NO:403和401。

[0513] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含与选自以下组成的组的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列:

- [0514] (i)SEQ ID NO:71和69;
[0515] (ii)SEQ ID NO:93和91;
[0516] (iii)SEQ ID NO:115和113;
[0517] (iv)SEQ ID NO:137和135;
[0518] (v)SEQ ID NO:159和157;
[0519] (vi)SEQ ID NO:181和179;
[0520] (vii)SEQ ID NO:205和203;
[0521] (viii)SEQ ID NO:227和225;
[0522] (ix)SEQ ID NO:249和247;
[0523] (x)SEQ ID NO:271和269;
[0524] (xi)SEQ ID NO:293和291;
[0525] (xii)SEQ ID NO:315和313;
[0526] (xiii)SEQ ID NO:337和335;
[0527] (xiv)SEQ ID NO:359和357;
[0528] (xv)SEQ ID NO:381和379;和
[0529] (xvi)SEQ ID NO:403和401。

[0530] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含SEQ ID NO:177和179中所示的氨基酸序列。

[0531] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含与SEQ ID NO:177和179中所示的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0532] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含SEQ ID NO:181和179中所示的氨基酸序列。

[0533] 在一些实施方案中,本公开提供了特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含与SEQ ID NO:181和179中所示的氨基酸序列具有至少90%同一性的氨基酸序列。

[0534] 产生抗IL-27抗体及其抗原结合片段的方法

[0535] 本公开还描述了产生本文所述的任何抗IL-27抗体或其抗原结合片段的方法。在一些实施方案中,制备本文所述抗体的方法可包括用合适的免疫原免疫受试者(例如,非人哺乳动物)。本文阐述了用于产生本文所述的任何抗体的合适免疫原。例如,为了产生结合IL-27的抗体,技术人员可以用IL-27免疫合适的受试者(例如,非人哺乳动物诸如大鼠、小鼠、沙鼠、仓鼠、狗、猫、猪、山羊、马或非人灵长类动物)。在一些实施方案中,包含SEQ ID NO:97中所示的氨基酸序列的全长人IL-27 EBI3单体多肽被用作免疫原。在一些实施方案中,包含SEQ ID NO:98中所示的氨基酸序列的全长人IL-27p28单体多肽被用作免疫原。

[0536] 可用合适的抗原对合适的受试者(例如,非人哺乳动物)进行免疫,同时随后进行足以引发哺乳动物产生抗体的多次加强免疫。可将免疫原与佐剂一起向受试者(例如,非人哺乳动物)施用。用于在受试者中产生抗体的佐剂包括但不限于蛋白质佐剂;细菌佐剂,例如完整细菌(BCG、厌氧短棒杆菌(*Corynebacterium parvum*)或明尼苏达沙门菌(*Salmonella minnesota*))和细菌组分,包括细胞壁骨架、海藻糖二霉菌酸酯、单磷酸基脂质A、结核杆菌(*tubercle bacillus*)的甲醇可提取残留物(MER)、完全或不完全弗氏佐剂;病毒佐剂;化学佐剂,例如氢氧化铝以及碘乙酸盐和胆固醇半琥珀酸酯。可用于诱导免疫响应的方法中的其它佐剂包括,例如,霍乱毒素和副痘病毒蛋白。还参见Bieg等人(1999) *Autoimmunity* 31(1):15-24。还参见,例如,Lodmell等人(2000) *Vaccine* 18:1059-1066; Johnson等人(1999) *J Med Chem* 42:4640-4649; Baldridge等人(1999) *Methods* 19:103-107以及Gupta等人(1995) *Vaccine* 13(14):1263-1276。

[0537] 在一些实施方案中,所述方法包括制备分泌与免疫原结合的单克隆抗体的杂交瘤细胞系。例如,用上述IL-27多肽免疫合适的哺乳动物诸如实验室小鼠。可在免疫原的至少一次强化免疫后2至4天分离免疫哺乳动物的抗体产生细胞(例如,脾脏的B细胞),然后将其在与合适的骨髓瘤细胞系的细胞融合之前在培养中短暂生长。可将细胞在融合启动子(诸如痘苗病毒或聚乙二醇)存在下融合。克隆在融合中获得的杂交细胞,并选择分泌所需抗体的细胞克隆。例如,可将用合适的免疫原免疫的Balb/c小鼠的脾细胞与骨髓瘤细胞系PA1或骨髓瘤细胞系Sp2/0-Ag 14的细胞融合。融合后,将细胞在合适的培养基中扩增,以规则的间隔为所述培养基补充选择培养基,例如HAT培养基,以防止正常骨髓瘤细胞生长超过所需的杂交瘤细胞。然后筛选获得的杂交细胞的所需抗体(例如与人IL-27结合的抗体)的分泌,并且在一些实施方案中,技术人员可从美国专利第6,300,064号(属于Knappik等人; Morphosys AG)和Schoonbroodt等人(2005) *Nucleic Acids Res* 33(9):e81中描述的非免疫偏向的文库中鉴定抗IL-27抗体。

[0538] 在一些实施方案中,本文所述的方法可涉及例如噬菌体展示技术、细菌展示、酵母表面展示、真核生物病毒展示、哺乳动物细胞展示和无细胞(例如,核糖体展示)抗体筛选技术或与所述技术组合使用(参见例如Etz等人(2001) *J Bacteriol* 183:6924-6935; Cornelis(2000) *Curr Opin Biotechnol* 11:450-454; Klemm等人(2000) *Microbiology* 146:3025-3032; Kieke等人(1997) *Protein Eng* 10:1303-1310; Yeung等人(2002) *Biotechnol Prog* 18:212-220; Boder等人(2000) *Methods Enzymology* 328:430-444; Grabherr等人(2001) *Comb Chem High Throughput Screen* 4:185-192; Michael等人(1995) *Gene Ther* 2:660-668; Pereboev等人(2001) *J Virol* 75:7107-7113; Schaffitzel等人(1999) *J Immunol Methods* 231:119-135以及Hanes等人(2000) *Nat Biotechnol* 18:

1287-1292)。

[0539] 使用各种噬菌体展示方法鉴定抗体的方法是本领域已知的。在噬菌体展示方法中,将功能性抗体结构域展示在携带编码它们的多核苷酸序列的噬菌体颗粒的表面上。这种噬菌体可用于展示抗体的抗原结合结构域,例如Fab、Fv或二硫键稳定的Fv抗体片段,其从文库或组合抗体文库(例如,人或鼠)中表达。这些方法中使用的噬菌体通常是丝状噬菌体,诸如fd和M13。抗原结合结构域表达为与噬菌体外壳蛋白pIII、pVIII或pIX中的任一种重组融合的蛋白质。参见,例如,Shi等(2010)JMB 397:385-396。本文所述的可用于制备免疫球蛋白或其片段的噬菌体展示方法的实例包括以下文献中公开的那些:Brinkman等人(1995)J Immunol Methods 182:41-50;Ames等人(1995)J Immunol Methods 184:177-186;Kettleborough等人(1994)Eur J Immunol 24:952-958;Persic等人(1997)Gene 187:9-18;Burton等人(1994)Advances in Immunology 57:191-280;以及PCT公开号W0 90/02809、W0 91/10737、W0 92/01047、W0 92/18619、W0 93/11236、W0 95/15982和W0 95/20401。合适的方法也描述在例如美国专利第5,698,426号、第5,223,409号、第5,403,484号、第5,580,717号、第5,427,908号、第5,750,753号、第5,821,047号、第5,571,698号、第5,427,908号、第5,516,637号、第5,780,225号、第5,658,727号、第5,733,743号和第5,969,108号中。

[0540] 在一些实施方案中,噬菌体展示抗体库可使用从免疫哺乳动物的B细胞收集的mRNA来产生。例如,可从用上述IL-27多肽免疫的小鼠中分离包含B细胞的脾细胞样品。可从细胞中分离出mRNA,并使用标准分子生物学技术将其转化为cDNA。参见,例如,Sambrook等人(1989)“Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第2版,”Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.;Harlow和Lane(1988),同上;Benny K.C.Lo(2004),同上;以及Borrebaek(1995),同上。将编码免疫球蛋白重链和轻链多肽的可变区的cDNA用于构建噬菌体展示文库。产生这种文库的方法描述于,例如,Merz等人(1995)J Neurosci Methods 62(1-2):213-9;Di Niro等人(2005)Biochem J 388(Pt 3):889-894以及Engberg等人(1995)Methods Mol Biol 51:355-376中。

[0541] 在一些实施方案中,选择和筛选的组合可用于从例如杂交瘤产生的抗体群体或噬菌体展示抗体文库中鉴定目标抗体。合适的方法在本领域中是已知的,并且描述于例如Hoogenboom(1997)Trends in Biotechnology 15:62-70;Brinkman等人(1995),同上;Ames等人(1995),同上;Kettleborough等人(1994),同上;Persic,等人(1997),同上以及Burton等人(1994),同上。例如,使用标准分子生物学技术产生多种噬菌粒载体(每种噬菌粒载体编码噬菌体外壳蛋白(例如,M13噬菌体的pIII、pVIII或pIX)与不同抗原结合区的融合蛋白),然后将其引入细菌群体(例如,大肠杆菌)中。在一些实施方案中,细菌中噬菌体的表达可能需要使用辅助噬菌体。在一些实施方案中,不需要辅助噬菌体(参见,例如,Chasteen等人,(2006)Nucleic Acids Res 34(21):e145)。回收从细菌产生的噬菌体,然后使其与例如与固体支持物结合的(固定的)靶抗原接触。还可使噬菌体与溶液中的抗原接触,随后使复合物结合到固体支持物上。

[0542] 可使用本领域已知的任何基于免疫学或生物化学的方法来表征使用上述方法筛选的抗体亚群的对特定抗原(例如,人IL-27)的特异性和结合亲和力。例如,抗体与IL-27的特异性结合可以例如使用基于免疫学或生物化学的方法来确定,所述方法是诸如但不限

于,如上所述的ELISA测定法、SPR测定、免疫沉淀测定、亲和色谱和平衡透析。可用于分析抗体的免疫特异性结合和交叉反应性的免疫测定包括但不限于竞争性和非竞争性测定系统,其使用诸如蛋白质印迹、RIA、ELISA(酶联免疫吸附测定)、“夹心”免疫分析、免疫沉淀测定、免疫扩散测定、凝集测定、补体结合测定、免疫放射测定、荧光免疫测定和蛋白A免疫测定等技术。此类测定是常规的并且在本领域中是公知的。

[0543] 应当理解,上述方法也可用于确定,例如,抗IL-27抗体是否不与全长人IL-27和/或IL-27蛋白结合。

[0544] 在其中选择的CDR氨基酸序列是短序列(例如,长度少于10-15个氨基酸)的实施方案中,可如例如Shiraishi等人(2007)Nucleic Acids Symposium Series 51(1):129-130和美国专利第6,995,259号中所述,化学合成编码CDR的核酸。对于编码受者抗体的给定核酸序列,编码CDR的核酸序列的区域可使用标准分子生物学技术,利用化学合成的核酸来替换。可以合成化学合成的核酸的5'和3'末端以包含粘性末端限制性酶切位点,用于将核酸克隆到编码供体抗体的可变区的核酸中。

[0545] 在一些实施方案中,本文所述的抗IL-27抗体包含改变的重链恒定区,所述改变的重链恒定区相对于其相应的未改变的恒定区具有降低的(或无)效应子功能。涉及抗IL-27抗体的恒定区的效应子功能可通过改变恒定区或Fc区的特性来调整。改变的效应子功能包括,例如,以下活性中的一种或多种的调节:抗体依赖性细胞毒性(ADCC)、补体依赖性细胞毒性(CDC)、细胞凋亡、与一种或多种Fc受体的结合以及促炎响应。调节是指与恒定区的未改变形式的活性相比,包含改变的恒定区的受试抗体所表现出的效应子功能活性的增强、降低或消除。在特定实施方案中,调节包括其中活性被消除或完全不存在的状况。

[0546] 在一个实施方案中,本文所述的抗IL-27抗体包含IgG4重链恒定区。在一个实施方案中,IgG4重链恒定区是野生型IgG4重链恒定区。在另一个实施方案中,例如,根据EU编号(Kabat, E. A. 等人,同上),IgG4恒定区包含突变,例如,S228P和L235E或L235A之一或两者。用于本公开的抗体的野生型和突变型IgG4恒定区的代表性序列示于表12中。在一个实施方案中,本文所述的抗IL-27抗体包含IgG1恒定区。在一个实施方案中,IgG1重链恒定区是野生型IgG1重链恒定区。在另一个实施方案中,IgG1重链恒定区包含突变。用于本公开的抗体的野生型和突变型IgG4恒定区的代表性序列示于表12中。

[0547] 具有改变的FcR结合亲和力和/或ADCC活性和/或改变的CDC活性的改变的恒定区是这样的多肽,所述多肽与恒定区的未改变形式相比具有提高或降低的FcR结合活性和/或ADCC活性和/或CDC活性。显示与FcR结合增强的改变的恒定区以比未改变的多肽更大的亲和力结合至少一种FcR。显示与FcR结合降低的改变的恒定区以比恒定区的未改变形式更低的亲和力结合至少一种FcR。此类显示出与FcR的结合降低的变体可具有很少或不明显的与FcR的结合,例如,与天然序列免疫球蛋白恒定区或Fc区与FcR的结合水平相比,0至50%(例如,小于50%、49%、48%、47%、46%、45%、44%、43%、42%、41%、40%、39%、38%、37%、36%、35%、34%、33%、32%、31%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%)的与FcR的结合。类似地,与未改变的恒定区相比,显示经调整的ADCC和/或CDC活性的改变的恒定区可显示出增强的或降低的ADCC和/或CDC活性。例如,在一些实施方案中,包含改变的恒定区的抗IL-27抗体可以表现出约0至50%(例如,小于

50%、49%、48%、47%、46%、45%、44%、43%、42%、41%、40%、39%、38%、37%、36%、35%、34%、33%、32%、31%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%)的恒定区的未改变形式的ADCC和/或CDC活性。表现出降低的ADCC和/或CDC的包含改变的恒定区的本文所述的抗IL-27抗体,可表现出降低的ADCC和/或CDC活性或无ADCC和/或CDC活性。

[0548] 在一些实施方案中,本文所述的抗IL-27抗体表现出降低的效应子功能或无效效应子功能。在一些实施方案中,抗IL-27抗体包含杂交恒定区或其部分,诸如G2/G4杂交恒定区(参见,例如,Burton等人(1992) *Adv Immunol* 51:1-18;Canfield等人(1991) *J Exp Med* 173:1483-1491以及Mueller等人(1997) *Mol Immunol* 34(6):441-452)。参见上文。

[0549] 在一些实施方案中,抗IL-27抗体可包含表现出增强或降低的补体依赖性细胞毒性(CDC)的改变的恒定区。可通过在抗体的Fc区中引入一个或多个氨基酸取代、插入或缺失来调整CDC活性。参见,例如美国专利第6,194,551号。可选地或另外地,可在Fc区中引入一个或多个半胱氨酸残基,从而允许在该区域中形成链间二硫键。如此产生的同二聚体抗体可能具有提高或降低的内化能力和/或增强或降低的补体介导的细胞杀伤。参见,例如,Caron等人(1992) *J Exp Med* 176:1191-1195和Shopes(1992) *Immunol* 148:2918-2922;PCT公开号W0 99/51642和W0 94/29351;Duncan和Winter(1988) *Nature* 322:738-40;以及美国专利第5,648,260号和5,624,821号。

[0550] 重组抗体的表达和纯化

[0551] 本文所述的抗体或其抗原结合片段可使用分子生物学和蛋白质化学领域中已知的多种技术来生产。例如,可将编码抗体的重链和轻链多肽中的一种或两种的核酸插入包含转录和翻译调控序列的表达载体中,所述调控序列包括例如启动子序列、核糖体结合位点、转录起始和终止序列、翻译起始和终止序列、转录终止子信号、多腺苷酸化信号和增强子或激活子序列。调控序列包括启动子以及转录起始和终止序列。另外,表达载体可包括一个以上的复制系统,使得其可在两种不同的生物体中得以保持,例如在哺乳动物或昆虫细胞中进行表达,以及在原核宿主中进行克隆和扩增。

[0552] 几种可能的载体系统可用于在哺乳动物细胞中表达从核酸克隆的重链和轻链多肽。一类载体依赖于将所需基因序列整合到宿主细胞基因组中。具有稳定整合的DNA的细胞可通过同时引入药物抗性基因诸如大肠杆菌gpt(Mulligan和Berg(1981) *Proc Natl Acad Sci USA* 78:2072)或Tn5 neo(Southern和Berg(1982) *Mol Appl Genet* 1:327)来选择。可将选择标记基因与待表达的DNA序列连接,或者可通过共转染将可选择标记基因引入同一细胞(Wigler等人(1979) *Cell* 16:77)。第二类载体利用赋予染色体外质粒自主复制能力的DNA元件。这些载体可来源于动物病毒,诸如牛乳头瘤病毒(Sarver等人(1982) *Proc Natl Acad Sci USA*, 79:7147)、巨细胞病毒、多瘤病毒(Deans等人(1984) *Proc Natl Acad Sci USA* 81:1292)或SV40病毒(Lusky和Botchan(1981) *Nature* 293:79)。

[0553] 可将表达载体以适合核酸后续表达的方式引入细胞。如下所论述的,引入方法主要由靶细胞类型决定。示例性方法包括CaPO₄沉淀、脂质体融合、阳离子脂质体、电穿孔、病毒感染、葡聚糖介导的转染、凝聚胺介导的转染、原生质体融合和直接显微注射。

[0554] 用于表达抗体或其抗原结合片段的合适宿主细胞包括酵母、细菌、昆虫、植物和哺

乳动物细胞。特别感兴趣的是细菌诸如大肠杆菌、真菌诸如酿酒酵母和毕赤酵母、昆虫细胞诸如SF9、哺乳动物细胞系(例如,人细胞系)以及原代细胞系。

[0555] 在一些实施方案中,抗体或其片段可以在转基因动物(例如,转基因哺乳动物)中表达并从中纯化。例如,如在例如Houdebine(2002) *Curr Opin Biotechnol* 13(6):625-629;van Kuik-Romeijn等人(2000) *Transgenic Res* 9(2):155-159以及Pollock等人(1999) *J Immunol Methods* 231(1-2):147-157中所述,可在转基因非人哺乳动物(例如,啮齿动物)中产生抗体,并从乳汁中分离所述抗体。

[0556] 抗体及其片段可通过在足以允许蛋白质表达的条件下培养用含有编码抗体或片段的核酸的表达载体转化的宿主细胞,持续一定量的时间而从细胞中产生。用于蛋白质表达的此类条件将随表达载体和宿主细胞的选择而变化,并且将由本领域技术人员通过常规实验来容易地确定。例如,可将在大肠杆菌中表达的抗体从包涵体中重新折叠(例如,参见Hou等人(1998) *Cytokine* 10:319-30)。细菌表达系统及其使用方法在本领域中是公知的(参见 *Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley&Sons, and *Molecular Cloning--A Laboratory Manual--* 第3版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (2001))。密码子、合适的表达载体和合适的宿主细胞的选择将根据许多因素而变化,并且可以根据需要容易地进行优化。本文所述的抗体(或其片段)可在哺乳动物细胞或其它表达系统(包括但不限于酵母、杆状病毒)和体外表达系统(参见,例如, Kaszubska等人(2000) *Protein Expression and Purification* 18:213-220)中表达。

[0557] 表达后,可以分离抗体及其片段。抗体或其片段可用本领域技术人员已知的多种方法分离或纯化,这取决于样品中存在的其它组分。标准纯化方法包括电泳技术、分子技术、免疫学技术和色谱技术,包括离子交换色谱、疏水色谱、亲和色谱和反相HPLC色谱。例如,可使用标准抗-抗体柱(例如,蛋白-A或蛋白-G柱)纯化抗体。与蛋白质浓缩结合的超滤和渗滤技术也是有用的。参见,例如, Scopes(1994) “*Protein Purification*, 第3版,” Springer-Verlag, New York City, New York。必需的纯化程度将根据所需的用途而变化。在一些情况下,所表达的抗体或其片段的纯化不是必需的。

[0558] 测定纯化抗体或其片段的产率或纯度的方法在本领域中是已知的,包括例如Bradford测定、紫外光谱学、双缩脲蛋白测定、Lowry蛋白测定、氨基黑蛋白测定、高压液相色谱(HPLC)、质谱(MS)和凝胶电泳方法(例如,使用蛋白染色剂诸如考马斯蓝或胶体银染色)。

[0559] 抗体或其抗原结合片段的修饰

[0560] 可在表达和纯化后修饰抗体或其抗原结合片段。修饰可以是共价或非共价修饰。此类修饰可通过例如多肽的靶向氨基酸残基与能够与选定的侧链或末端残基反应的有机衍生剂反应而引入抗体或片段中。可使用多个标准(包括例如抗体或片段的结构分析或氨基酸序列分析)中的任一个选择合适的修饰位点。

[0561] 在一些实施方案中,可将抗体或其抗原结合片段与异源部分缀合。异源部分可以是例如异源多肽、治疗剂(例如,毒素或药物)或可检测的标记物,诸如但不限于放射性标记物、酶促标记物、荧光标记物、重金属标记物、发光标记物或亲和标签诸如生物素或链霉亲和素蛋白。合适的异源多肽包括,例如,抗原标签(FLAG (DYKDDDDK (SEQ ID NO:405))、聚组氨酸(6-His;HHHHHH (SEQ ID NO:406)、血凝素(HA;YPYDVPDYA (SEQ ID NO:407))、谷胱甘

肽-S-转移酶 (GST) 或麦芽糖结合蛋白 (MBP), 用于纯化抗体或片段。异源多肽还包括用作诊断或可检测标志物的多肽 (例如酶), 例如萤光素酶、荧光蛋白 (例如, 绿色荧光蛋白 (GFP)) 或氯霉素乙酰转移酶 (CAT)。合适的放射性标记物包括例如³²P、³³P、¹⁴C、¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S和³H。合适的荧光标记物包括但不限于荧光素、异硫氰酸荧光素 (FITC)、绿色荧光蛋白 (GFP)、DyLight™ 488、藻红蛋白 (PE)、碘化丙锭 (PI)、PerCP、PE-Alexa Fluor® 700、Cy5、别藻蓝蛋白和Cy7。发光标记物包括, 例如, 多种发光镧系元素 (例如, 铕或铽) 螯合物中的任一种。例如, 合适的铕螯合物包括二乙烯三胺五乙酸 (DTPA) 或四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸 (DOTA) 的铕螯合物。酶促标记物包括例如碱性磷酸酶、CAT、萤光素酶和辣根过氧化物酶。

[0562] 两种蛋白质 (例如, 抗体和异源部分) 可使用许多已知的化学交联剂中的任一种进行交联。此类交联剂的实例是通过包含“受阻的”二硫键的键联连接两个氨基酸残基的那些交联剂。在这些键联中, 交联单元内的二硫键被保护 (通过阻碍二硫键两侧上的基团) 免受通过例如还原型谷胱甘肽或二硫化物还原酶的作用进行的还原。一种合适的试剂4-琥珀酰亚胺基氧基羰基- α -甲基- α -(2-吡啶基二硫代) 甲苯 (SMPT) 利用一种蛋白质上的末端赖氨酸和另一种蛋白质上的末端半胱氨酸在两种蛋白质之间形成这样的键联。还可使用通过每个蛋白质上不同的偶联部分交联的异双功能试剂。其它有用的交联剂包括但不限于连接两个氨基 (例如, N-5-叠氮基-2-硝基苯甲酰基氧基琥珀酰亚胺)、两个巯基 (例如, 1,4-双-马来酰亚胺基丁烷)、氨基和巯基 (例如, 间-马来酰亚胺基苯甲酰基-N-羟基琥珀酰亚胺酯)、氨基和羧基 (例如, 4-[对-叠氮基水杨酰胺基]丁胺) 以及氨基和存在于精氨酸的侧链中的胍基 (例如, 对-叠氮基苯基乙二醛一水合物) 的试剂。

[0563] 在一些实施方案中, 可将放射性标记物直接与抗体的氨基酸骨架直接缀合。或者, 可将放射性标记物作为更大分子的一部分 (例如, 间-[¹²⁵I]碘代苯基-N-羟基琥珀酰亚胺 ([¹²⁵I]mIPNHS) 中的¹²⁵I) 包含, 其与游离氨基结合以形成相关蛋白质的间碘代苯基 (mIP) 衍生物 (参见, 例如, Rogers等人 (1997) J Nucl Med 38:1221-1229) 或螯合物 (例如, 与DOTA或DTPA的螯合物), 然后又将其与蛋白质骨架结合。将放射性标记物或含有它们的更大的分子/螯合物与本文所述的抗体或抗原结合片段缀合的方法是本领域已知的。此类方法涉及在有利于放射性标记物或螯合剂与蛋白质结合的条件 (例如, pH、盐浓度和/或温度) 下将蛋白质与放射性标记物一起孵育 (例如, 参见美国专利第6,001,329号)。

[0564] 将荧光标记物 (有时称为“荧光团”) 与蛋白质 (例如, 抗体) 缀合的方法在蛋白质化学领域中是已知的。例如, 可使用连接到荧光团的琥珀酰亚胺 (NHS) 酯或四氟苯基 (TFP) 酯部分, 将荧光团与蛋白质的游离氨基 (例如, 赖氨酸的) 或巯基 (例如, 半胱氨酸的) 缀合。在一些实施方案中, 可将荧光团与异双官能交联剂部分 (诸如磺基-SMCC) 缀合。合适的缀合方法涉及在促进荧光团与蛋白质结合的条件下, 将抗体蛋白质或其片段与荧光团一起孵育。参见, 例如, Welch和Redvanly (2003) “Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications,” John Wiley和Sons (ISBN 0471495603)。

[0565] 在一些实施方案中, 可以例如用改善抗体在循环中 (例如, 在血液、血清或其它组织中) 的稳定性和/或保留的部分修饰抗体或片段。例如, 可如例如Lee等人 (1999) Bioconjug Chem 10(6):973-8; Kinstler等人 (2002) Advanced Drug Deliveries Reviews 54:477-485; 以及Roberts等人 (2002) Advanced Drug Delivery Reviews 54:459-476中所述对抗体或片段进行聚乙二醇化, 或者可对所述对抗体或片段进行羟乙基化 (HESylated)

(Fresenius Kabi, Germany; 参见, 例如, Pavisić 等人 (2010) *Int J Pharm* 387 (1-2):110-119)。稳定化部分可将抗体(或片段)的稳定性或保留性提高至少1.5倍(例如, 至少2倍、5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、30倍、40倍或50倍或更多倍)。

[0566] 在一些实施方案中, 可以糖基化本文所述的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中, 可将本文所述的抗体或其抗原结合片段进行酶促或化学处理, 或者从细胞中产生所述抗体或其抗原结合片段, 使得所述抗体或片段具有减少的糖基化或不存在糖基化。产生糖基化减少的抗体的方法是本领域已知的, 并且描述于例如美国专利第6,933,368号; Wright 等人 (1991) *EMBO J* 10 (10):2717-2723; 以及 Co 等人 (1993) *Mol Immunol* 30:1361 中。

[0567] 药物组合物和制剂

[0568] 在某些实施方案中, 本发明提供了包含抗IL-27抗体和药学上可接受的稀释剂、载剂、增溶剂、乳化剂、防腐剂和/或佐剂的药物组合物。

[0569] 在某些实施方案中, 可接受的制剂材料优选在所采用的剂量和浓度下对受者无毒。在某些实施方案中, 一种或多种制剂材料用于皮下和/或静脉内施用。在某些实施方案中, 药物组合物可包含用于改变、维持或保存例如组合物的pH、重量摩尔渗透压浓度、粘度、澄清度、颜色、等渗性、气味、无菌性、稳定性、溶出或释放速率、吸附或渗透的制剂材料。在某些实施方案中, 合适的制剂材料包括但不限于氨基酸(诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸); 抗菌剂; 抗氧化剂(诸如抗坏血酸、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠); 缓冲剂(诸如硼酸盐、碳酸氢盐、Tris-HCl、柠檬酸盐、磷酸盐或其它有机酸); 填充剂(诸如甘露醇或甘氨酸); 螯合剂(诸如乙二胺四乙酸(EDTA)); 络合剂(诸如咖啡因、聚乙烯吡咯烷酮、 β -环糊精或羟基丙基- β -环糊精); 填充物; 单糖; 二糖; 和其它碳水化合物(诸如葡萄糖、甘露糖或糊精); 蛋白质(诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白); 着色剂、调味剂和稀释剂; 乳化剂; 亲水聚合物(诸如聚乙烯吡咯烷酮); 低分子量多肽; 成盐抗衡离子(诸如钠); 防腐剂(诸如苯扎氯铵、苯甲酸、水杨酸、硫柳汞、苯乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯己定、山梨酸或过氧化氢); 溶剂(诸如甘油、丙二醇或聚乙二醇); 糖醇(诸如甘露醇或山梨醇); 悬浮剂; 表面活性剂或湿润剂(诸如普流尼克、PEG、脱水山梨醇酯、聚山梨醇酯诸如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、triton、氨丁三醇、卵磷脂、胆固醇、泰洛沙泊); 稳定性增强剂(诸如蔗糖或山梨醇); 张力增强剂(诸如碱金属卤化物, 优选氯化钠或氯化钾, 甘露醇山梨醇); 递送媒介物; 稀释剂; 赋形剂和/或药物佐剂。(Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, A.R. Gennaro, 编辑, Mack Publishing Company (1995)。在某些实施方案中, 制剂包含PBS; 20mM NaOAc (pH 5.2)、50mM NaCl; 和/或10mM NaOAc (pH 5.2)、9%的蔗糖。在某些实施方案中, 最佳药物组合物将由本领域技术人员根据例如预期的施用途、递送形式和所需剂量来确定。参见, 例如, Remington's Pharmaceutical Sciences, 同上。在某些实施方案中, 此类组合物可以影响抗IL-27抗体的物理状态、稳定性、体内释放速率和/或体内清除速率。

[0570] 在某些实施方案中, 药物组合物中的主要媒介物或载剂本质上可以是水性或非水性的。例如, 在某些实施方案中, 合适的媒介物或载剂可以是注射用水、生理盐水溶液或人工脑脊液, 其可能补充有用于肠胃外施用的组合物中常用的其它材料。在某些实施例中, 盐水包含等渗磷酸盐缓冲盐水。在某些实施方案中, 中性缓冲盐水或与血清白蛋白混合的盐

水是进一步的示例性媒介物。在某些实施方案中,药物组合物包含pH为约7.0-8.5的Tris缓冲液,或pH为约4.0-5.5的乙酸盐缓冲液,其还可包含山梨醇或其合适的替代物。在某些实施方案中,可通过将所选的具有所需纯度的组合物与任选的配制剂(Remington's Pharmaceutical Sciences,同上)以冻干饼或水溶液的形式混合来制备包含抗IL-27抗体的组合物以用于储存。另外,在某些实施方案中,可使用合适的赋形剂诸如蔗糖将包含抗IL-27抗体的组合物配制成冻干物。

[0571] 在某些实施方案中,可选择药物组合物用于肠胃外递送。在某些实施方案中,可选择组合物用于吸入或通过消化道(诸如口服)递送。此类药学上可接受的组合物的制备在本领域技术人员的能力范围内。

[0572] 在某些实施方案中,制剂组分以施用部位可接受的浓度存在。在某些实施方案中,缓冲液用于将组合物保持在生理pH或稍低的pH下,通常在约5至约8的pH范围内。

[0573] 在某些实施方案中,当设想肠胃外施用,治疗性组合物可以以无热原、肠胃外可接受的水溶液的形式存在于药学上可接受的媒介物中,所述水溶液包含抗IL-27抗体。在某些实施方案中,用于肠胃外注射的媒介物是无菌蒸馏水,其中抗IL-27抗体被配制成无菌等渗溶液,并被适当保存。在某些实施方案中,所述制备可涉及将所需分子与剂(诸如可注射微球、生物可侵蚀颗粒、聚合化合物(诸如聚乳酸或聚乙醇酸)、珠粒或脂质体)一起配制,所述剂可提供产品的受控或持续释放,所述产品然后可通过储库注射进行递送。在某些实施方案中,还可使用透明质酸,所述透明质酸可具有促进循环中的持续时间的的作用。在某些实施方案中,可植入药物递送装置可用于引入所需的分子。

[0574] 在某些实施方案中,药物组合物可以被配制用于吸入。在某些实施方案中,抗IL-27抗体可被配制成干粉用于吸入。在某些实施方案中,可用于气雾剂递送的推进剂配制包含抗IL-27抗体的吸入溶液。在某些实施方案中,可将溶液雾化。在PCT申请号PCT/US94/001875(其描述了经化学修饰的蛋白质的肺部递送)中进一步描述了肺部施用。

[0575] 在某些实施方案中,设想了可以口服施用制剂。在某些实施方案中,可以用或可以不用通常用于配制固体剂型诸如片剂和胶囊剂的那些载剂来配制以这种方式施用的抗IL-27抗体。在某些实施方案中,胶囊剂可被设计成在胃肠道中在生物利用度被最大化且体系前降解被最小化时的点释放制剂的活性部分。在某些实施方案中,可包括至少一种另外的剂以促进抗IL-27抗体的吸收。在某些实施方案中,还可使用稀释剂、调味剂、低熔点蜡、植物油、润滑剂、悬浮剂、片剂崩解剂和粘合剂。

[0576] 在某些实施方案中,药物组合物可包含有效量的抗IL-27抗体与适合于片剂生产的无毒赋形剂的混合物。在某些实施方案中,通过将片剂溶解在无菌水或另一种合适的媒介物中,可以以单位剂量形式制备溶液。在某些实施方案中,合适的赋形剂包括但不限于惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠或碳酸氢钠、乳糖或磷酸钙;或粘合剂,诸如淀粉、明胶或阿拉伯胶;或润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。

[0577] 其它药物组合物对本领域技术人员来说是显而易见的,包括在持续或受控释放制剂中包含抗IL-27抗体的制剂。在某些实施方案中,用于配制多种其它持续或受控递送部件(诸如脂质体载剂、可生物消蚀的微粒或多孔珠粒和储库注射剂)的技术对于本领域技术人员来说也是已知的。参见例如描述用于递送药物组合物的多孔聚合物微粒的受控释放的PCT申请号PCT/US93/00829。在某些实施方案中,持续释放制剂可包括成型制品形式(例如

薄膜或微胶囊)的半透性聚合物基质。持续释放基质可包括聚酯、水凝胶、聚丙烯酯(美国专利第3,773,919和EP 058,481)、L-谷氨酸和 γ -乙基-L-谷氨酸的共聚物(Sidman等人, *Biopolymers*, 22:547-556 (1983))、聚(2-羟基乙基-甲基丙烯酸酯)(Langer等人, *J. Biomed. Mater. Res.*, 15:167-277 (1981)和Langer, *Chem. Tech.*, 12:98-105 (1982))、乙烯乙酸乙烯酯(Langer等人, 同上)或聚-D(-)-3-羟基丁酸(EP 133,988)。在某些实施方案中,持续释放组合物还可包含脂质体,其可通过本领域已知的几种方法中的任一种来制备。参见,例如,Eppstein等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82:3688-3692 (1985); EP 036,676; EP 088,046和EP 143,949。

[0578] 用于体内施用的药物组合物通常是无菌的。在某些实施方案中,这可以通过无菌过滤膜过滤来实现。在某些实施方案中,当冻干组合物时,使用该方法的灭菌可以在冻干和复原之前或之后进行。在某些实施方案中,用于肠胃外施用的组合物可以以冻干形式或溶液形式储存。在某些实施方案中,通常将肠胃外组合物置于具有无菌入口的容器中,例如,具有可被皮下注射针头刺穿的塞子的静脉内注射溶液袋或小瓶。

[0579] 在某些实施方案中,一旦配制了药物组合物,就可将其以溶液、悬浮液、凝胶、乳液、固体的形式或作为脱水或冻干粉末储存在无菌小瓶中。在某些实施方案中,可将此类制剂以即用型或施用复原的形式(例如,冻干的)储存。

[0580] 在某些实施方案中,提供了用于产生单剂量施用单位的药盒。在某些实施方案中,药盒可包含含有干燥蛋白质的第一容器和含有水性制剂的第二容器。在某些实施方案中,包括了包含单室和多室预填充注射器(例如,液体注射器和冻干注射器)的药盒。

[0581] 在某些实施方案中,待治疗性使用的包含抗IL-27抗体的药物组合物的有效量将取决于例如治疗背景和目标。本领域技术人员将理解,根据某些实施方案,用于治疗的合适剂量水平将因此部分取决于所递送的分子、对其使用抗IL-27抗体的适应症、施用途径和患者的尺寸(体重、身体表面积或器官尺寸)和/或状况(年龄和一般健康状况)而变化。在某些实施方案中,临床医生可滴定剂量并修改施用途径以获得最佳治疗效果。

[0582] 在某些实施方案中,给药频率将考虑所用制剂中抗IL-27抗体的药代动力学参数。在某些实施方案中,临床医生将施用该组合物,直至达实现期望效果的剂量。在某些实施方案中,所述组合物因此可以随时间以单剂量或两个或更多个剂量(其可以包含或不包含相同量的所需分子)施用,或者作为经由植入装置或导管的连续输注施用。适当剂量的进一步细化由本领域普通技术人员常规进行,并且在他们常规执行的任务的范围内。在某些实施例中,可通过使用适当的剂量-响应数据来确定适当的剂量。

[0583] 在某些实施方案中,药物组合物的施用途径依照已知的方法,例如口服,通过经由静脉内、腹膜内、脑内(实质内)、脑室内、肌内、皮下、眼内、动脉内、门静脉内或病变内途径的注射;通过持续释放系统或植入装置。在某些实施方案中,组合物可通过推注注射施用或通过输注连续施用,或通过植入装置施用。在某些实施方案中,组合疗法的单个成分可以通过不同的途径施用。

[0584] 在某些实施方案中,可通过植入其上已吸附或包封了所需分子的膜、海绵或另一种合适的材料来局部施用所述组合物。在某些实施方案中,在使用植入装置的情况下,可将所述装置植入任何合适的组织或器官中,并且所需分子的递送可通过扩散、定时释放推注或连续施用来进行。在某些实施方案中,可希望以离体方式使用包含抗IL-27抗体的药物组

合物。在此类情况下,将从患者取出的细胞、组织和/或器官暴露于包含抗IL-27抗体的药物组合中,之后将所述细胞、组织和/或器官植入回患者体内。

[0585] 在某些实施方案中,可通过使用方法(诸如本文所述的那些方法)植入某些已被遗传工程化的细胞以表达和分泌多肽来递送抗IL-27抗体。在某些实施方案中,此类细胞可以是动物或人细胞,并且可以是自体的、异源的或异种的。在某些实施方案中,可使细胞永生。在某些实施方案中,为了减少免疫响应的机会,可包封细胞以避免对周围组织的浸润。在某些实施方案中,包封材料通常是生物相容的、半透性的聚合物外壳或膜,其允许一种或多种蛋白质产物的释放,但防止细胞被患者的免疫系统或来自周围组织的其它有害因素破坏。

[0586] 应用

[0587] 本文所述的组合物可用于多种诊断和治疗应用。例如,可检测标记的抗原结合分子可用于检测靶抗原在样品(例如,生物样品)中的存在或量的测定。所述组合物可用于研究靶抗原功能的抑制的体外测定。在例如其中所述组合物与补体蛋白结合并抑制补体蛋白的一些实施方案中,所述组合物可在测定中用作阳性对照,所述测定被设计成鉴定抑制补体活性或以其它方式用于治疗补体相关病症的其它新型化合物。例如,IL-27抑制组合物可在测定中用作阳性对照,以鉴定减少或消除IL-27产生的其它化合物(例如,小分子、适体或抗体)。所述组合物也可用于下文详述的治疗方法。

[0588] 在一些实施方案中,本公开提供了检测生物样品或受试者中IL-27的方法,包括(i)在允许抗体分子和IL-27发生相互作用的条件下,使样品或受试者(和任选的参考样品或受试者)与本文所述的任何抗体接触,以及(ii)检测抗体分子与样品或受试者(和任选的参考样品或受试者)之间复合物的形成。

[0589] 药盒

[0590] 药盒可包括本文公开的抗IL-27抗体和使用说明书。药盒可在适当的容器中包含抗IL-27抗体、一种或多种对照和各种缓冲液、试剂、酶以及本领域公知的其它标准成分。在一些方面,本公开提供了药盒,其包含本文公开的抗IL-27抗体或抗原结合部分,以及刺激受试者中的免疫响应或治疗受试者的癌症的使用说明书,任选地具有与本文所述的一种或多种另外的治疗剂或程序组合的使用说明书。

[0591] 容器可包括至少一个可将抗IL-27抗体放入其中以及在一些情况下适当地将抗IL-27抗体在其中等分的小瓶、孔、试管、烧瓶、瓶子、注射器或其它容器装置。如果提供了另外的组件,药盒可包含可将该组件放入其中的另外的容器。所述药盒还可包括以密封方式容纳抗IL-27抗体和任何其它试剂容器的装置以用于商业销售。此类容器可包括将所需小瓶保持在其中的注塑成型或吹塑成型塑料容器。容器和/或药盒可包括带有使用说明和/或警告的标签。

[0592] 使用方法

[0593] 本发明的组合物具有许多体外和体内用途,包括IL-27和/或对IL-27功能的拮抗的检测和/或定量。

[0594] 在一些实施方案中,本公开提供了抑制或降低细胞中STAT1和/或STAT3磷酸化的方法,所述方法包括使所述细胞与由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段接触,其中所述抗体或其抗原结合部分抑制或降低细胞中STAT1和/或STAT3磷酸化。

[0595] 在一些实施方案中,本公开提供了抑制或降低细胞中对CD161表达的抑制的方法,所述方法包括使细胞与由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段接触,其中抗体或其抗原结合部分抑制或降低细胞中对CD161表达的抑制。

[0596] 在一些实施方案中,本公开提供了抑制或降低细胞中PD-L1和/或TIM-3表达的方法,所述方法包括使细胞与由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段接触,其中抗体或其抗原结合部分抑制细胞中PD-L1和/或TIM-3的表达。

[0597] 在一些实施方案中,本公开提供了诱导或提高一种或多种细胞因子从细胞分泌的方法,所述方法包括使所述细胞与由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段接触,其中所述抗体或其抗原结合部分诱导或提高PD-1介导的一种或多种细胞因子从细胞的分泌。

[0598] 在一些实施方案中,本公开提供了刺激受试者中的免疫响应的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的由本公开提供的特异性结合至并拮抗人IL-27的分离的单克隆抗体或抗原结合片段,或包含所述抗体或其抗原结合部分和药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0599] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的由本公开提供的特异性结合至并拮抗IL-27的分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,或包含所述抗体或其抗原结合部分和药学上可接受的载剂的药物组合物。

[0600] 在一些实施方案中,本公开提供了刺激受试者中的免疫响应或治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段,或包含所述抗体或其抗原结合部分和药学上可接受的载剂的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合部分或所述药物组合物抑制或降低细胞中STAT1和/或STAT3磷酸化,从而刺激所述免疫响应或治疗所述癌症。

[0601] 在一些实施方案中,本公开提供了刺激受试者中的免疫响应或治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段,或包含所述抗体或其抗原结合部分和药学上可接受的载体的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合部分或所述药物组合物抑制或降低细胞中对CD161表达的抑制,从而刺激所述免疫响应或治疗所述癌症。

[0602] 在一些实施方案中,本公开提供了刺激受试者中的免疫响应或治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段,或包含所述抗体或其抗原结合部分和药学上可接受的载剂的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合部分或所述药物组合物抑制或降低细胞中PD-L1和/或TIM-3的表达,从而刺激所述免疫响应或治疗所述癌症。

[0603] 在一些实施方案中,本公开提供了刺激受试者中的免疫响应或治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的由本公开提供的分离的单克隆抗体或抗原结合片段,或包含所述抗体或其抗原结合部分和药学上可接受的载剂的药物组合物,其中所述抗体或其抗原结合部分或所述药物组合物诱导或提高PD-1介导的一种或多种细胞因子从细胞的分泌,从而刺激所述免疫响应或治疗所述癌症。

[0604] 在一些实施方案中,所述癌症选自:肺癌(例如,非小细胞肺癌)、肉瘤、睾丸癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)、黑素瘤、头颈癌(例如,鳞状头颈癌)、结直肠

癌、膀胱癌、子宫内膜癌、前列腺癌、甲状腺癌、肝细胞癌、胃癌、脑癌、淋巴瘤(例如,DL-BCL)、白血病(例如,AML)或肾癌(例如,肾细胞癌,例如肾透明细胞癌)。

[0605] 上述组合物尤其可用于治疗或预防受试者的多种癌症的方法。可使用多种部分取决于施用途径的方法向受试者(例如人受试者)施用组合物。所述途径可以是例如静脉内注射或输注(IV)、皮下注射(SC)、腹膜内(IP)注射、肌内注射(IM)或鞘内注射(IT)。注射可以是推注或连续输注。

[0606] 施用可通过例如局部输注、注射或通过植入来实现。植入物可以是多孔的、无孔的或凝胶状的材料,包括膜,诸如唾液弹性膜或纤维。植入物可被配置用于向受试者持续或定期释放组合物。参见,例如美国专利申请公开号20080241223;美国专利第5,501,856号、第4,863,457号和第3,710,795号;EP488401;以及EP 430539,所述专利申请和专利中的每一项通过引用整体并入本文。可通过基于例如扩散系统、可侵蚀系统或对流系统的可植入装置(例如,渗透泵、生物可降解的植入物、电扩散系统、电渗系统、蒸汽压泵、电解泵、起泡泵、压电泵、基于侵蚀的系统或机电系统)向受试者递送组合物。

[0607] 在一些实施方案中,通过局部施用将抗IL-27抗体或其抗原结合片段治疗性地递送给受试者。

[0608] 本文所述的抗体或其片段的合适剂量(所述剂量能够治疗或预防受试者的癌症)可取决于多种因素,包括例如待治疗的受试者的年龄、性别和体重以及所用的特定抑制劑化合物。例如,与治疗同一受试者所需的IL-27结合Fab'抗体片段的剂量相比,治疗患有癌症的受试者可能需要不同剂量的完整抗IL-27抗体。影响向受试者施用的剂量的其它因素包括,例如,癌症的类型或严重程度。例如,与患有胶质母细胞瘤的受试者相比,患有转移性黑素瘤的受试者可能需要施用不同剂量的抗IL-27抗体。其它因素可包括,例如,同时或之前影响受试者的其它医学病症、受试者的一般健康状况、受试者的遗传倾向、饮食、施用时间、排泄速率、药物组合以及向受试者施用的任何其它另外的治疗剂。还应当理解,任何特定对象的具体剂量和治疗方案也将取决于从业医生(例如,医生或护士)的判断。本文描述了合适的剂量。

[0609] 药物组合物可包含治疗有效量的本文所述的抗IL-27抗体或其抗原结合片段。如果使用一种以上的剂,本领域普通技术人员可以部分地基于所施用的抗体的效果或者抗体与一种或多种另外的活性剂的组合效果,来容易地确定这样的有效量。本文所述的抗体或其片段的治疗有效量也可以根据诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重以及抗体(和一种或多种另外的活性剂)在个体中引发期望的响应(例如,肿瘤生长减少)的能力等因素而变化。例如,治疗有效量的抗IL-27抗体可以抑制(减轻其严重程度或消除其发生)和/或预防特定病症和/或本领域已知或本文所述的特定病症的任一种症状。治疗有效量也是其中组合物的任何毒性或有害作用被治疗有益效果所超过的量。

[0610] 可在例如I期剂量升级研究中进一步评估本文所述的任何抗体或其片段的合适的人剂量。参见,例如,van Gorp等人(2008) Am J Transplantation 8(8):1711-1718; Hanouska等人(2007) Clin Cancer Res 13(2,part 1):523-531;以及Hetherington等人(2006) Antimicrobial Agents and Chemotherapy 50(10):3499-3500。

[0611] 在一些实施方案中,组合物包含本文所述的任何抗体或其抗原结合片段以及一种或多种(例如,两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种、十种或十一种或更多种)另外

的治疗剂,使得组合物整体上是治疗有效的。例如,组合物可包含本文所述的抗IL-27抗体和烷化剂,其中抗体和剂各自的浓度在组合时进行治疗或预防受试者的癌症(例如,黑素瘤)是治疗上有效的。

[0612] 此类组合物的毒性和治疗效果可通过细胞培养物或实验动物(例如,本文所述的任何癌症的动物模型)中的已知制药程序来确定。这些程序可用于,例如,确定LD₅₀(50%群体的致死剂量)和ED₅₀(50%群体的治疗有效剂量)。毒性与治疗效果之间的剂量比率是治疗指数,其可表示为LD₅₀/ED₅₀的比率。表现出高治疗指数的抗体或其抗原结合片段是优选的。虽然可使用显示出毒副作用的组合物,但应当注意设计将此类化合物靶向到受累组织部位并使对正常细胞的潜在损伤降至最低,从而减小副作用的递送系统。

[0613] 从细胞培养测定和动物研究中获得的数据可用于配制在人中使用的一系列剂量。此类抗体或其抗原结合片段的剂量通常在包括ED₅₀的抗体或片段的循环浓度范围内,且毒性很小或没有毒性。剂量可在这个范围内变化,这取决于所用的剂型和所用的施用途径。对于本文所述的抗IL-27抗体,治疗有效剂量可以最初从细胞培养测定中估计。可在动物模型中配制剂量,以达到包括如在细胞培养物中确定的IC₅₀(即,达到症状的半最大抑制的抗体浓度)的循环血浆浓度范围。此类信息可用于更准确地确定人体内的有用剂量。血浆中的水平可以例如通过高效液相色谱来测量。在一些实施方案中,例如,在需要局部施用(例如,至眼睛或关节)的情况下,可将细胞培养或动物建模用于确定在局部部位内达到治疗有效浓度所需的剂量。

[0614] 在一些实施方案中,可将所述方法与癌症的其它治疗剂结合进行。例如,可将组合物在进行放射、手术、靶向或细胞毒性化学疗法、化学放射疗法、激素疗法、免疫疗法、基因疗法、细胞移植疗法、精准医学、基因组编辑疗法或其它药物治疗的同时、之前或之后向受试者施用。

[0615] 如上所述,本文所述的组合物(例如,抗IL-27组合物)可用于治疗多种癌症,诸如但不限于:卡波西氏肉瘤、白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病、成髓细胞早幼粒细胞髓单核细胞红白血病(myeloblasts promyelocyte myelomonocytic monocytic erythroleukemia)、慢性白血病、慢性髓细胞性(粒细胞)白血病、慢性淋巴细胞性白血病、套细胞淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和边缘区B细胞淋巴瘤、真性红细胞增多性淋巴瘤、霍奇金病、非霍奇金病、多发性骨髓瘤、沃尔登斯特伦巨球蛋白血症、重链疾病、实体瘤、肉瘤和癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠肉瘤、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞癌(HCC)、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、肾母细胞瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、鼻咽癌、食道癌、基底细胞癌、胆道癌、膀胱癌、骨癌、脑和中枢神经系统(CNS)癌、宫颈癌、绒毛膜癌、结直肠癌、结缔组织癌、消化系统癌、子宫内膜癌、食道癌、眼癌、头颈癌、胃癌、上皮内肿瘤、肾癌、喉癌、肝癌、肺癌(小细胞、大细胞)、黑素瘤、神经母细胞瘤;口腔癌(例如唇、舌、口和咽)、卵巢癌、胰腺癌、

视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、直肠癌；呼吸系统癌症、肉瘤、皮肤癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌和泌尿系统癌。

[0616] 组合疗法

[0617] 在一些实施方案中,可将由本公开提供的抗IL-27抗体或其抗原结合部分与一种或多种另外的治疗剂或治疗(例如癌症的另一种治疗剂或治疗)组合。例如,可将抗IL-27抗体或其抗原结合部分与一种或多种另外的治疗剂组合向受试者(例如,人患者)施用,其中所述组合为患有癌症或有患癌风险的受试者提供治疗益处。

[0618] 在一些实施方案中,在同一时间(例如,同时地)施用抗IL-27抗体或其抗原结合部分和一种或多种另外的治疗剂。在其它实施方案中,在第一时间施用抗IL-27抗体或其抗原结合部分,在第二时间(例如,顺次地)施用一种或多种另外的治疗剂。在一些实施方案中,在第一时间施用一种或多种另外的治疗剂,在第二时间施用抗IL-27抗体。

[0619] 本文所述的抗IL-27抗体或其抗原结合片段可替代或增强先前或当前施用的疗法。例如,在用抗IL-27抗体或其抗原结合片段治疗后,可停止或减少一种或多种另外的治疗剂的施用,例如,以较低的水平施用一种或多种另外的治疗剂。在一些实施方案中,可以维持先前疗法的施用。在一些实施方案中,将维持先前的疗法,直至抗IL-27抗体的水平达到足以提供治疗效果的水平。

[0620] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的与一种或多种另外的治疗剂或程序组合的由本公开提供的特异性结合至并拮抗IL-27分离的单克隆抗体或其抗原结合部分,其中第二治疗剂或程序选自自由以下组成的组:化学疗法、靶向抗癌治疗、溶瘤药物、细胞毒性剂、基于免疫的疗法、细胞因子、手术程序、放射程序、共刺激分子的激活剂、抑制分子的抑制剂、疫苗或细胞免疫疗法或其组合。

[0621] 在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是PD-1拮抗剂、TIM-3抑制剂、LAG-3抑制剂、TIGIT抑制剂、CD112R抑制剂、TAM抑制剂、STING激动剂、4-1BB激动剂或其组合。

[0622] 在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是PD-1拮抗剂。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂选自自由以下组成的组:PDR001、纳武单抗、培布罗珠单抗、皮地珠单抗、MEDI0680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591和AMP-224。在某些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是PD-L1抑制剂。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自自由以下组成的组:FAZ053、阿特珠单抗、阿维单抗、德瓦鲁单抗和BMS-936559。在一些实施方案中,本公开提供了提高抗PD-1抗体的一种或多种活性(例如,提高PD-1介导的细胞因子分泌;提高抗PD-1介导的TNF α 分泌;提高抗PD-1介导的IL-6从暴露于抗PD-1抗体的细胞的分泌)的方法,所述方法包括将细胞暴露于由本公开提供的抗体或其抗原结合部分,同时或依次暴露于抗-PD-1抗体,从而提高抗PD1抗体的一种或多种活性。

[0623] 在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂为舒尼替尼(Sutent[®])、卡波替尼(Cabometyx[®])、阿昔替尼(Inlyta[®])、乐伐替尼(Lenvima[®])、依维莫司(Afinitor[®])、贝伐单抗(Avastin[®])、依帕司他、NKTR-214(CD-122-偏向性激动剂)、替沃扎尼(Fotivda[®])、艾贝诺他(abexinosta)、伊匹单抗(Yervoy[®])、曲美木单抗、帕唑帕尼(Votrient[®])、索拉非尼(Nexavar[®])、替西罗莫司(Torisel[®])、雷莫芦单抗(Cyramza[®])、尼拉帕利布(niraparib)、

索沃利替尼(savolitinib)、沃罗拉尼布(vorolanib) (X-82)、瑞格非尼(**Stivargo**[®])、多纳非尼(多激酶抑制剂)、卡瑞利珠单抗(SHR-1210)、派莫德维(pexastimogene devacirepvec) (JX-594)、雷莫芦单抗(**Cyramza**[®])、阿帕替尼(YN968D1)、阿霉素胶囊(**Thermodox**[®])、替万替尼(ARQ197)、ADI-PEG 20、比尼替尼、甲磺酸阿帕替尼、尼达尼布、立鲁单抗、纳武单抗(**Opdivo**[®])、培布罗珠单抗(**Keytruda**[®])、皮地珠单抗(**Tecentriq**[®])、阿维单抗(**Bavencio**[®])、德瓦鲁单抗(**Imfimzi**[®])、cemiplimab-rwlc(**Libtayo**[®])、替雷利珠单抗和斯巴达珠单抗。

[0624] 在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是TIM-3抑制剂,任选地其中TIM-3抑制剂是MGB453或TSR-022。

[0625] 在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是LAG-3抑制剂,任选地其中LAG-3抑制剂选自由LAG525、BMS-986016和TSR-033组成的组。

[0626] 在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是TIGIT抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是CD112R抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是TAM (Axl、Mer、Tyro) 抑制剂。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是STING激动剂。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是4-1BB激动剂。

[0627] 与化学治疗剂的组合

[0628] 适用于与本发明的组合物组合和/或共施用的化学治疗剂包括,例如:紫杉醇、细胞松弛素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁、丝裂霉素、依托泊苷、替诺泊苷、长春新碱、长春碱、秋水仙碱、多柔比星、柔红霉素、二羟基蒽二酮(dihydroxyanthrancindione)、米托蒽醌、光神霉素、放线菌素D、1-去氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔和嘌呤霉素及其类似物或同系物。其它剂包括,例如,抗代谢物(例如,甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶氨烯咪胺)、烷化剂(例如,氮芥、噻替派、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀(BSNU)、洛莫司汀(CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露醇、链佐霉素、丝裂霉素C、顺式-二氯二胺铂(II) (DDP)、丙卡巴肼(procarbazine)、六甲蜜胺、顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、赛特铂或三铂四硝酸酯)、蒽环类药物(例如柔红霉素(原称道诺霉素)和多柔比星)、抗生素(例如更生霉素(原称放线菌素)、博来霉素、光神霉素和氨基霉素(AMC))和抗有丝分裂剂(例如长春新碱和长春碱)和替莫唑胺。

[0629] 与PD-1/PD-L1拮抗剂的组合

[0630] 在一些实施方案中,由本公开提供的抗IL-27抗体或其抗原结合部分与一种或多种PD-1拮抗剂组合(例如,组合施用),所述PD-1拮抗剂与人PD-1或PD-L1特异性结合并抑制PD-1/PD-L1生物活性和/或一个或多个下游途径和/或由人PD-1/PD-L1信号传导介导的细胞加工或其它人PD-1/PD-L1介导的功能。

[0631] 因此,本文提供了PD-1拮抗剂,其可直接或变构阻断、拮抗、阻抑、抑制或降低PD-1/PD-L1生物活性,包括由PD-1/PD-L1信号传导介导的下游途径和/或细胞过程,诸如受体结合和/或引发对PD-1/PD-L1的细胞响应。本文还提供了减少细胞或受试者产生的人PD-1或PD-L1的数量或量的PD-1拮抗剂。

[0632] 在一些实施方案中,本公开提供了结合人PD-1并防止、抑制或减少PD-L1与PD-1的结合的PD-1拮抗剂。在一些方面,PD-1拮抗剂与编码PD-1或PD-L1的mRNA结合并阻止翻译。

在一些实施方案中,PD-1拮抗剂与编码PD-1或PD-L1的mRNA结合,并导致降解和/或周转。

[0633] 在一些实施方案中,PD-1拮抗剂抑制PD-1信号传导或功能。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂阻断PD-1与PD-L1、PD-L2或PD-L1和PD-L2的结合。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂阻断PD-1与PD-L1的结合。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂阻断PD-1与PD-L2的结合。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂阻断PD-1与PD-L1和PD-L2的结合。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂特异性结合PD-1。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂特异性结合PD-L1。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂特异性结合PD-L2。

[0634] 在一些实施方案中,PD-1拮抗剂抑制PD-1与其同源配体的结合。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂抑制PD-1与PD-L1、PD-1与PD-L2或PD-1与PD-L1和PD-L2的结合。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂不抑制PD-1与其同源配体的结合。

[0635] 在一些实施方案中,PD-1拮抗剂是与PD-1或PD-L1特异性结合的分离的单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片段。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂是与PD-1特异性结合的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂是与PD-L1特异性结合的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂是与PD-L1结合并抑制PD-L1与PD-1结合的抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂是与PD-1结合并抑制PD-L1与PD-1结合的抗体或其抗原结合片段。

[0636] 几种抑制或破坏PD-1与其配体PD-L1和PD-L2之一或两者之间的相互作用的免疫检查点拮抗剂正在临床开发中,或目前可由临床医生用来治疗癌症。

[0637] 可在由本公开提供的组合物、方法和用途中的任一项中包含PD-1拮抗剂的抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段的实例包括但不限于:**KEYTRUDA®**(培布罗珠单抗、MK-3475、h409A11;参见US8952136、US8354509、US8900587和EP2170959,其全部通过引用整体并入本文;Merck),**OPDIVO®**(纳武单抗、BMS-936558,MDX-1106,ONO-4538;参见US7595048、US8728474、US9073994、US9067999、EP1537878、US8008449、US8779105和EP2161336,其全部通过引用整体并入本文;Bristol Myers Squibb)、**MEDI0680**(AMP-514)、**BGB-A317**和**BGB-108**(BeiGene)、**244C8**和**388D4**(参见W02016106159,其通过引用整体并入本文;Enumeral Biomedical)、**PDR001**(Novartis)和**REGN2810**(Regeneron)。因此,在一些实施方案中,PD-1拮抗剂是培布罗珠单抗。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂是纳武单抗。

[0638] 可在由本公开提供的组合物、方法和用途中的任一项中包含PD-1拮抗剂的抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段的实例包括但不限于:**BAVENCIO®**(阿维单抗、MSB0010718C,参见W02013/79174,其通过引用整体并入本文;Merck/Pfizer)、**IMFINZI®**(德瓦鲁单抗、MEDI4736)、**TECENTRIQ®**(阿特珠单抗、MPDL3280A、RG7446;参见W02010/077634,其通过引用整体并入本文;Roche)、**MDX-1105**(BMS-936559、12A4;参见US7943743和W02013/173223,这两者通过引用整体并入本文;Medarex/BMS)和**FAZ053**(Novartis)。因此,在一些实施方案中,PD-1拮抗剂是阿维单抗。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂是德瓦鲁单抗。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂是阿特珠单抗。

[0639] 在一些实施方案中,PD-1拮抗剂是与PD-1或PD-L1特异性结合的免疫粘附素,例如,包含与免疫球蛋白分子的恒定区(诸如Fc区)融合的PD-L1或PD-L2的胞外部分或PD-1结合部分的融合蛋白。与PD-1特异性结合的免疫粘附素的实例描述于W02010/027827和W02011/066342中,这两篇文献通过引用整体并入本文。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂是

AMP-224 (也称为B7-DCIg), 其是与人PD-1特异性结合的PD-L2-FC融合蛋白。

[0640] 本领域普通技术人员将理解, 任何与PD-1或PD-L1结合并破坏PD-1/PD-L1信号传导途径的PD-1拮抗剂都适用于本文公开的组合物、方法和用途。

[0641] 在一些实施方案中, PD-1/PD-L1拮抗剂是小分子、核酸、肽、肽模拟物、蛋白质、碳水化合物、碳水化合物衍生物或糖聚合物。示例性小分子PD-1抑制剂描述于Zhan等人, (2016)Drug Discov Today 21(6):1027-1036中。

[0642] 与TIM-3抑制剂的组合

[0643] 在一些实施方案中, 将由本公开提供的抗IL-27抗体或其抗原结合部分与TIM-3抑制剂组合 (例如, 组合施用)。TIM-3抑制剂可以是抗体、其抗原结合片段、免疫粘附素、融合蛋白或寡肽。在一些实施方案中, TIM-3抑制剂选自MGB453 (Novartis)、TSR-022 (Tesaro) 或LY3321367 (Eli Lilly)。在一些实施方案中, 将抗IL-27抗体或其抗原结合部分与MGB453组合施用。在一些实施方案中, 将抗IL-27抗体或其抗原结合部分与TSR-022组合施用。

[0644] 与LAG-3抑制剂的组合

[0645] 在一些实施方案中, 将由本公开提供的抗IL-27抗体或其抗原结合部分与LAG-3抑制剂组合 (例如, 组合施用)。LAG-3抑制剂可以是抗体、其抗原结合片段、免疫粘附素、融合蛋白或寡肽。在一些实施方案中, LAG-3抑制剂选自LAG525 (Novartis)、BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)、TSR-033 (Tesaro)、MK-4280 (Merck&Co) 或REGN3767 (Regeneron)。

[0646] 其它组合

[0647] 在一些实施方案中, 将由本公开提供的抗IL-27抗体或其抗原结合部分与TIGIT抑制剂、激酶抑制剂 (例如, 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI))、CD112R抑制剂、TAM受体抑制剂、STING激动剂和/或4-1BB激动剂或其组合结合 (例如, 组合施用)。

[0648] 检测方法

[0649] 在一些实施方案中, 本文所述的抗IL-27抗体或其抗原结合片段可用于检测和/或定量生物样品中人IL-27的方法中。因此, 本文所述的抗IL-27抗体或其抗原结合片段可用于诊断、预测和/或确定患者疾病 (例如, 癌症) 的进展。

[0650] 如本文所定义的, 监测受试者 (例如, 人患者) 的癌症改善意味着评估受试者的疾病参数的变化, 例如肿瘤生长的减少。在一些实施方案中, 在施用后至少一 (1) 小时, 例如至少2、4、6、8、12、24或48小时, 或至少1天、2天、4天、10天、13天、20天或更长时间, 或至少1周、2周、4周、10周、13周、20周或更长时间, 进行评估。可在以下时间中的一个或多个时期接受评估受试者: 开始治疗前; 治疗期间; 或者在已施用了治疗的一个或多个要件之后。评估可包括评估对进一步治疗的需要, 例如, 评估是否应该改变剂量、施用频率或治疗持续时间。其还可包括评估对添加或撤消选定的治疗方式, 例如添加或撤消本文所述的任何癌症治疗的需要。

[0651] 在一些实施方案中, 本公开提供了检测来自受试者的样品中的IL-27的方法, 所述方法包括 (a) 如果来自所述受试者的样品中存在IL-27, 则在允许检测抗体形成检测抗体-IL-27复合物的条件下, 使所述样品与检测抗体接触, 其中所述检测抗体是由本公开提供的抗体或其抗原结合片段; 以及 (b) 检测步骤 (a) 中产生的复合物 (如果有的话) 的存在。

[0652] 在一些实施方案中, 本公开提供了检测受试者的IL-27相关癌症的方法, 所述方法

包括以下步骤：(a) 如果来自怀疑患有IL-27相关癌症的受试者的样品中存在IL-27,则在允许检测抗体形成检测抗体-IL-27复合物的条件下,使所述样品与检测抗体接触,其中检测抗体是由本公开提供的抗体或其抗原结合部分;以及(b) 检测步骤(a)中产生的复合物(如果有的话)的存在。在一些实施方案中,将检测抗体与可检测标记物偶联。在一些实施方案中,所述方法还包括如果样品中存在IL-27,则使样品与捕获抗体接触以产生包含IL-27和捕获抗体的复合物,其中捕获抗体是由本公开提供的抗体或其抗原结合部分。

[0653] 在一些实施例中,将捕获抗体固定在固体支持物上。在一些实施例中,使样品在检测抗体之前与捕获抗体接触。在一些实施例中,样品是体液样品。在一些实施例中,流体样品是血液、血清、血浆、细胞裂解物或组织裂解物。

[0654] 在一些实施方案中,癌症选自肾细胞癌(RCC)、肝细胞癌、肺癌、胃食管癌、卵巢癌、子宫内膜癌、黑素瘤、白血病和淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症是肾细胞癌(RCC)。在其它实施方案中,癌症是肝细胞癌(HCC)。在一些实施方案中,癌症选自白血病和淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症是急性髓细胞样白血病(AML)。

[0655] 实施例

[0656] 虽然已经参照其具体实施方案描述了本公开,但本领域技术人员应该理解,在不脱离本公开的真实精神和范围的情况下,可以进行各种改变和等同替换。另外,可以进行许多修改以使特定情况、材料、物质组成、过程、过程步骤适应本公开的目标、精神和范围。所有此类修改都旨在本公开的范围之内。

[0657] 实施例1:特异性结合IL-27 EBI3单体的抗IL-27抗体的产生和表征

[0658] 本实施例描述了特异性结合至人IL-27的EBI3亚单位的抗IL-27抗体的产生。简言之,将BALB/c小鼠用人EBI3免疫载体(Aldevron)免疫,并用于产生和分离表达抗EBI3单克隆抗体的杂交瘤。分离的杂交瘤包括表达抗IL-27抗体分子(本文中称为Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7和Ab8)的杂交瘤。通过对表达表面靶向的人EBI3的哺乳动物细胞进行流式细胞术来分析杂交瘤上清液。测试的所有杂交瘤克隆上清液都与表达EBI3的细胞结合(数据未显示)。

[0659] 对示例性分离的抗EBI3抗体Ab7(下文称为“Ab7”,其包含免疫球蛋白重链可变区(下文称为“Ab7-V_{H0}”)和免疫球蛋白轻链可变区(下文称为“Ab7-V_{L0}”))进行测序,并在下面进一步表征(未显示氨基末端信号肽序列)。

[0660] 分离的Ab7抗体的重链可变区(Ab7-V_{H0})具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区):

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLFCAASGFTFTSYSMSWVRQ

[0661] **TPEKRLEWVAYISYDGGSAAYPDTVKGRFSISRDNAAKKTLYLQ**

MSSLKSEDTAMYYCARHGDYDDDDAMDYWGQGTSVTVSS(SEQ ID NO: 1)。

[0662] 编码重链可变区Ab7-V_{H0}的核酸序列具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4):

**GAGGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC
AGCCTGGGGGGTCCCTGAAACTCTTCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTTACCAGCTATTCCATGAGCTGGGTCCGCCAGAC
TCCAGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTTCGCATACATTAGTTATG
ATGGTGGTAGCGCCTACTACCCTGACACTGTGAAGGGCCGGTT
[0663] CTCCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAAAACCCTGTATCTGC
AAATGAGCAGCCTGAAGTCTGAGGACACGGCCATGTATTA
CTGTGCAAGACATGGAGACTATGACGACGACGACGCGATGGA
CTACTGGGGCCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA(SEQ
ID NO: 2)。**

[0664] 分离的Ab7抗体的轻链可变区 (Ab7-V_{L0}) 具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：

**DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKQ
[0665] GKSPQLLVYNAETLTEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINS LQPEDFG
NYYCQH HYGTPLTFGAGTKLDLK(SEQ ID NO: 3)。**

[0666] 分离的Ab7抗体的重链 (Ab7-V_{H0}-mIgG2a) 具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：

**EVKLVESGGGLVQPGGSLKLFCAASGFTFTSYMSWVRQ
TPEKRLEWVAYISYDGGSA YYPDTVKG RFSISRDN AKKTLYLQ
MSSLKSEDTAMYYCARHGDYDDDDAMDYWGQGTSVTVSSAK
[0667] TTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGV
HTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPR
GPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVL MISLSPIVTCVVVDVS
EDDPDVQISW FVNNVEVHTAQ TQTHREDYNSTLRVVSALPIQH QDW
MSGKEFKCKVNNKDL PAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKK
QVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMY S
KLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK(SEQ ID NO:
183)。**

[0668] 编码轻链可变区Ab7-V_{L0}的核酸序列具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4)：

**GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGCCTCCCTGTCTGC
ATCTGTAGGAGAACTGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTG
AGAACATTTACAGCTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGG
GGAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAGAAACCTTGA
[0669] CAGAAGGGGTCCCATCAAGGTTTACGCGGCAGTGGATCTGG
GACACAATTCTCTCTCAAGATCAACAGTCTGCAACCTGAAG
ATTTTGGGAATTACTACTGTCAACATCATTACGGTACCCCGC
TCACATTCGGCGCTGGGACCAAGCTGGATCTGAAA(SEQ ID
NO: 4)。**

[0670] 分离的Ab7抗体的轻链(Ab7-V_{L0}-mκ)具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区):

**DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKQ
GKSPQLLVYNAETLTEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFG
[0671] NYYCQHHYGTPLTFGAGTKLDLKADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGAS
VVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDYMSST
LTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC(SEQ ID NO: 184)。**

[0672] 使用本领域已知的方法设计人源化Ab7抗体。简言之,将编码小鼠单克隆Ab7抗体的V区基因序列用于构建一系列完全人源化的抗体。将可变区基因克隆到编码人IgG1重链恒定结构域和人κ轻链恒定结构域的载体中。将嵌合抗体和人源化抗体在哺乳动物细胞中瞬时表达。分离的Ab7重链可变区的人源化导致5个人源化重链可变区变体(以下称为“Ab7-V_{H1}”、“Ab7-V_{H2}”、“Ab7-V_{H3}”、“Ab7-V_{H4}”和“Ab7-V_{H5}”)。分离的Ab7轻链可变区的人源化导致4个人源化轻链可变区变体(下面称为“Ab7-V_{L1}”、“Ab7-V_{L2}”、“Ab7-V_{L3}”和“Ab7-V_{L4}”)。

[0673] 定义人源化Ab7变体可变区的蛋白质序列和编码人源化Ab7变体可变区的核苷酸序列概括如下(未显示氨基末端信号肽序列)。

[0674] 重链可变区Ab7-V_{H1}具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4):

**EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYSMSWVRQ
APGKGLEWVAYISYDGGSAYYPDITVKGRFTISRDNISKKTLYLQ
[0675] MSSLKSEDTAMYYCARHGDYDDDDAMDYWGQGTSVTVSS(SE
Q ID NO: 5)。**

[0676] 编码重链可变区Ab7-V_{H1}的核酸序列具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4):

**GAGGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC
AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTTACCAGCTATTCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC
TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGCATACATTAGTTATG
ATGGTGGTAGCGCCTACTACCCTGACACTGTGAAGGGCCGGTT
[0677] CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAAACCCTGTATCTGC
AAATGAGCAGCCTGAAGTCTGAGGACACGGCCATGTATTA
CTGTGCAAGACATGGAGACTATGACGACGACGACGCGATGGA
CTACTGGGGCCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA(SEQ
ID NO: 6)。**

[0678] 重链可变区Ab7-V_{H2}具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYSMSWVRQ
APGKGLEWVAYISYDGGSAYYPDTVKGRFTISRDN SKNTLYL
[0679] QMSSLKSED TAMY YCARHGDYDDDDAMDYWGQGTLVTVSS(
SEQ ID NO: 7)。**

[0680] 编码重链可变区Ab7-V_{H2}的核酸序列具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

**GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC
AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTTACCAGCTATTCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC
TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGCATACATTAGTTATG
ATGGTGGTAGCGCCTACTACCCTGACACTGTGAAGGGCCGGTT
[0681] CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGC
AAATGAGCAGCCTGAAGTCTGAGGACACGGCCATGTATTA
CTGTGCAAGACATGGAGACTATGACGACGACGACGCGATGGA
CTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA(SEQ
ID NO: 8)。**

[0682] 重链可变区Ab7-V_{H3}具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYSMSWVRQ
APGKGLEWVAYISYDGGSAYYPD TVKGRFTISRDN SKKTLYLQ
[0683] **MNSLRAEDTAVYYCARHGDYDDDDAMDYWGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 9)。

[0684] 编码重链可变区Ab7-V_{H3}的核酸序列具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

GAGGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC
[0685] **AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG**
ATTCACCTTTACCAGCTATTCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC
TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGCATACATTAGTTATG
ATGGTGGTAGCGCCTACTATCCTGACACTGTGAAGGGCCGGTT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAAACCCTGTATCTGC
[0686] **AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTA**
CTGTGCAAGACATGGAGACTATGACGACGACGACGCGATGGA
CTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA(SEQ ID NO: 10)。

[0687] 重链可变区Ab7-V_{H4}具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYSMSWVRQ
APGKGLEWVAYISYDGGSAYYPD TVKGRFTISRDN SKNTLYL
[0688] **QMNSLRAEDTAVYYCARHGDYDDDDAMDYWGQGTLVTVSS**(SEQ ID NO: 11)。

[0689] 编码重链可变区Ab7-V_{H4}的核酸序列具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

**GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC
AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTTACCAGCTATTCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC
TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGCATACATTAGTTATG
ATGGTGGTAGCGCCTACTATCCTGACACTGTGAAGGGCCGGTT
[0690] CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGC
AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTA
CTGTGCAAGACATGGAGACTATGACGACGACGACGCGATGGA
CTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ
ID NO: 12)。**

[0691] 重链可变区Ab7-V_{H5}具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYSMSWVRQ
APGKGLEWVSYSISYDGGSAAYPDTVKGRFTISRDN SKNTLYLQ
[0692] MNSLRAEDTAVYYCARHGDYDDDDAMDYWGQGLTVTVSS (SE
Q ID NO: 13)。**

[0693] 编码重链可变区Ab7-V_{H5}的核酸序列具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

**GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC
AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTTACCAGCTATTCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC
TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCTTACATTAGTTATG
ATGGTGGTAGCGCCTACTATCCTGACACTGTGAAGGGCCGGTT
[0694] CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGC
AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTA
CTGTGCAAGACATGGAGACTATGACGACGACGACGCGATGGA
CTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ
ID NO: 14)。**

[0695] 轻链可变区Ab7-V_{L1}具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLA WYQQKQ
[0696] GKAPKLLVYNAETLTEGVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFA
NYYCQHHYGTPLTFGQGTKLDIK (SEQ ID NO: 15)。**

[0697] 编码轻链可变区Ab7-V_{L1}的核酸序列具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-

CDR3-FR4) :

[0698] **GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC**
ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTG
AGAACATTTACAGCTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGG
GGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGGTCTATAATGCAGAAACCTTG
ACAGAAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA
GATTTTGCAAATTACTACTGTCAACATCATTACGGTACCCCG
CTCACATTCGGCCAAGGGACCAAGCTGGATATCAAA(SEQ ID
NO: 16)。

[0699] 轻链可变区Ab7-V_{L2}具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASENIYSYLAWYQQKPG
[0700] **KAPKLLVYNAETLTEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAN**
YYCQHHYGTPLTFGQGGTKLEIK(SEQ ID NO: 17)。

[0701] 编码轻链可变区Ab7-V_{L2}的核酸序列具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC
ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTG
AGAACATTTACAGCTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACCAG
GGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGGTCTATAATGCAGAAACCTTG
[0702] **ACAGAAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG**
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA
GATTTTGCAAATTACTACTGTCAACATCATTACGGTACCCCG
CTCACATTCGGCCAAGGGACCAAGCTGGAAATCAAA(SEQ ID
NO: 18)。

[0703] 轻链可变区Ab7-V_{L3}具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

[0704] **DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASENIYSYLAWYQQKPG**
KAPKLLVYNAETLTEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT
YYCQHHYGTPLTFGQGGTKLEIK(SEQ ID NO: 19)。

[0705] 编码轻链可变区Ab7-V_{L3}的核酸序列具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

**GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC
ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTG
AGAACATTTACAGCTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACCAG
GGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGGTCTATAATGCAGAAACCTTG**
[0706] **ACAGAAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA
GATTTTGCAACTTACTACTGTCAACATCATTACGGTACCCCG
CTCACATTCGGCCAAGGGACCAAGCTGGAAATCAAA**(SEQ ID
NO: 20)。

[0707] 轻链可变区Ab7-V_{L4}具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLNWYQQKPG
[0708] **KAPKLLVYNAETLTEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT
YYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK**(SEQ ID NO: 21)。

[0709] 编码轻链可变区Ab7-V_{L4}的核酸序列具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4) :

**GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC
ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTG
AGAACATTTACAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAG**
[0710] **GGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGGTCTATAATGCAGAAACCTTG
ACAGAAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA
GATTTTGCAACTTACTACTGTCAACATCATTACGGTACCCCG
CTCACATTCGGCCAAGGGACCAAGCTGGAAATCAAA**(SEQ ID
NO: 22)。

[0711] 分离的亲本Ab7抗体的重链和轻链CDR氨基酸序列 (Kabat定义) 如表1所示。

[0712] 表1

[0713]	重链可变区	HCDR1	HCDR2	HCDR3
	Ab7-V _{H0} (SEQ ID NO: 16)	SYSMS (SEQ ID NO: 23)	YISYDGGSAYY PDTVKG (SEQ ID NO: 24)	HGDYDD DDAMDY (SEQ ID NO: 25)
	轻链可变区	LCDR1	LCDR2	LCDR3
	Ab7-V _{L0} (SEQ ID NO: 29)	RASENIYSYLA (SEQ ID NO: 26)	NAETLTE (SEQ ID NO: 27)	QHHYGTP LT (SEQ ID NO: 28)

[0714] 为了产生完整的嵌合和人源化重链或轻链抗体序列,将上述每个重链可变区与人IgG1恒定区组合,并将上述每个轻链可变区与人κ恒定区组合。

[0715] 定义嵌合和人源化Ab7变体的完整重链和轻链的蛋白质序列概括于下面(未显示氨基末端信号肽序列)。

[0716] 重链Ab7-V_{H0}-IgG1具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区):

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLFCAASGFTFTSYSMSWVRQ
TPEKRLEWVAYISYDGGSAYYPDTVKGFRFSISRDNAAKKTLYLQ
MSSLKSEDTAMYYCARHGDYDDDDAMDYWGQGTSTVTVSSAST
 [0717] *KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH*
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK
 [0718] *NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS*
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO: 29)。

[0719] 编码重链Ab7-V_{H0}-IgG1的核酸序列具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区):

[0720]

GAGGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC
AGCCTGGGGGGTCCCTGAAACTCTTCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTTACCAGCTATTCCATGAGCTGGGTCCGCCAGAC
TCCAGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTTCGCATACATTAGTTATG
ATGGTGGTAGCGCCTACTACCCTGACACTGTGAAGGGCCGGTT
CTCCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAAAACCCTGTATCTGC
AAATGAGCAGCCTGAAGTCTGAGGACACGGCCATGTATTA
CTGTGCAAGACATGGAGACTATGACGACGACGACGCGATGGA
CTACTGGGGCCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCCT
CCACCAAAGGCCCCAGCGTCTTCCCCCTCGCGCCGTCTCCAAGT
CCACCTCGGGTGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCGGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCGGGCGCGCTC
ACGAGCGGCGTACACACCTTCCCGGCGGTGCTCCAGTCCTCCGGG
CTGTACTCGCTCTCGTCGGTCGTACGGTGCCGTCTCCTCCCTG
GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCGTCCAAC
ACCAAGGTGGATAAGAAGGTCGAGCCCAAGTCGTGCGACAAGACG
CACACGTGCCCCGCCGTGCCCCGGCCCCGGAGCTGCTGGGCGGCCC
CTCGGTCTTCCTGTTCCCCCCGAAGCCCAAGGATACGCTGATGATC
TCCCGCACCCCCGGAGGTCACCTGCGTGGTGGTGGACGTCTCCCAC
GAGGACCCGGAGGTGAAATTCAACTGGTACGTCGACGGAGTGGAG
GTCCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACCTCC
ACGTACCGCGTCGTCTCCGTCTGACCGTCCTCCACCAGGACTGG

[0721] *CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCAACAAGGCGCTG
CCCGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCAAAGGGTCAGCCG
CGGGAGCCGCAGGTCTATACCCTCCCCCGTCCCGCGACGAGCT
GACGAAAAACCAGGTCTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGTTTCTAC
CCCTCCGACATCGCGGTCTGAGTGGGAGTCGAACGGCCAGCCGGA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCCCCGTGCTCGACAGTGACGGCTC
GTTCTTCCTGTACTCGAAGCTGACCGTCGACAAGTCGCGCTGGCA
GCAGGGCAACGTCTTCTCGTGCTCCGTTATGCACGAGGCCCTGCA
CAACCACTACACGCAGAAGAGTCTTTCGCTGTCCCCGGGGAAGTG
A*(SEQ ID NO: 30)。

[0722] 重链Ab7-V_H-IgG1具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区) :
**EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYSMSWVRQ
APGKGLEWVAYISYDGGSAYYPD TVKGRFTISRDN SKKTLYLQ
MSSLKSEDTAMYYCARHGDYDDDDAMDYWGQGTSVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK**(SEQ ID
NO: 31)。

[0724] 编码重链Ab7-V_H-IgG1的核酸序列具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-
FR4-恒定区) :

[0725] **GAGGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC
AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG**

[0726]

ATTCACCTTTACCAGCTATTCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC
TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGCATACATTAGTTATG
ATGGTGGTAGCGCCTACTACCCTGACACTGTGAAGGGCCGGTT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAAACCCTGTATCTGC
AAATGAGCAGCCTGAAGTCTGAGGACACGGCCATGTATTA
CTGTGCAAGACATGGAGACTATGACGACGACGACGCGATGGA
CTACTGGGGCCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCCT
CCACCAAAGGCCCCAGCGTCTTCCCCCTCGCGCCGTCTCCAAGT
CCACCTCGGGTGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCGGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCGGGCGCGCTC
ACGAGCGGCGTACACACCTTCCCGGCGGTGCTCCAGTCCTCCGGG
CTGTACTCGCTCTCGTCGGTCGTACGGTGCCGTCTCCTCCCTG
GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCGTCCAAC
ACCAAGGTGGATAAGAAGGTTCGAGCCCAAGTCGTGCGACAAGACG
CACACGTGCCCCGCCGTGCCCCGGCCCCGGAGCTGCTGGGCGGCCCC
CTCGGTCTTCCTGTTCCCCCGAAGCCCAAGGATACGCTGATGATC
TCCCGCACCCCCGGAGGTACCTGCGTGGTGGTGGACGTCTCCCAC
GAGGACCCGGAGGTGAAATTCAACTGGTACGTGACGGAGTGGAG
GTCCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACCTCC
ACGTACCGCGTCGTCTCCGTCTGACCGTCCTCCACCAGGACTGG
CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCAACAAGGCGCTG
CCCGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCAAAGGGTCAGCCG
CGGGAGCCGCAGGTCTATACCCTCCCCCGTCCCGCGACGAGCT
GACGAAAAACCAGGTCTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGTTTCTAC
CCCTCCGACATCGCGGTTCGAGTGGGAGTCGAACGGCCAGCCGGA
GAACAACCTACAAGACCAACCCCCCGGTGCTCGACAGTGACGGCTC
GTTCTTCCTGTACTCGAAGCTGACCGTCGACAAGTCGCGCTGGCA
GCAGGGCAACGTCTTCTCGTGCTCCGTTATGCACGAGGCCCTGCA
CAACCACTACACGCAGAAGAGTCTTTCGCTGTCCCCGGGGGAAGTG
A(SEQ ID NO: 32)。

[0727] 重链Ab7-V_{H2}-IgG1具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：

**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYSMSWVRQ
APGKGLEWVAYISYDGGSAYYPD TVKGRFTISRDN SKNTLYL
QMSSLKSEDTAMYYCARHGDYDDDDAMDYWGQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
[0728] PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID
NO: 33)。**

[0729] 编码重链Ab7-V_{H2}-IgG1的核酸序列具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区):

**GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC
AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTTACCAGCTATTCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC
TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGCATACATTAGTTATG
ATGGTGGTAGCGCCTACTACCCTGACACTGTGAAGGGCCGGTT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGC
[0730] AAATGAGCAGCCTGAAGTCTGAGGACACGGCCATGTATTA
CTGTGCAAGACATGGAGACTATGACGACGACGACGCGATGGA
CTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCT
CCACCAAAGGCCCCAGCGTCTTCCCCCTCGCGCCGTCCTCCAAGT
CCACCTCGGGTGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCGGAGCCTGTGACCGTGTCTGGA ACTCGGGCGCGCTC
ACGAGCGGCGTACACACCTTCCCGGCGGTGCTCCAGTCCTCCGGG**

- CTGTACTCGCTCTCGTCGGTCGTCACGGTGCCGTCCTCCTCCCTG
GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCGTCCAAC
ACCAAGGTGGATAAGAAGGTGCGAGCCCAAGTCGTGCGACAAGACG
CACACGTGCCCCGCCGTGCCCCGGCCCCGGAGCTGCTGGGCGGCCC
CTCGGTCTTCCTGTTCCCCCGAAGCCCAAGGATACGCTGATGATC
TCCCGCACCCCGGAGGTCACCTGCGTGGTGGTGGACGTCTCCCAC
GAGGACCCGGAGGTGAAATTCAACTGGTACGTCGACGGAGTGGAG
GTCCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACCTCC
ACGTACCGCGTCGTCTCCGTCCTGACCGTCCTCCACCAGGACTGG
[0731] CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCAACAAGGCGCTG
CCCGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCAAAGGGTCAGCCG
CGGGAGCCGCAGGTCTATACCCTCCCCCGTCCCGCGACGAGCT
GACGAAAAACCAGGTCTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGTTTCTAC
CCCTCCGACATCGCGGTGCGAGTGGGAGTCGAACGGCCAGCCGGA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCCCCGTGCTCGACAGTGACGGCTC
GTTCTTCCTGTACTCGAAGCTGACCGTCGACAAGTCGCGCTGGCA
GCAGGGCAACGTCTTCTCGTGCTCCGTTATGCACGAGGCCCTGCA
CAACCACTACACGCAGAAGAGTCTTTCGCTGTCCCCGGGGAAGTG
A(SEQ ID NO: 34)。
- [0732] 重链Ab7-V_{H3}-IgG1具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：
EVKLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYSMSWVRQ
APGKGLEWVAYISYDGGSAYYPD TVKGRFTISRDN SKKTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCARHGDYDDDDAMDYWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
[0733] HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
PKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY
[0734] SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID
NO: 35)。

[0735] 编码重链Ab7-V_{H3}-IgG1的核酸序列具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区):

GAGGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC
AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTTACCAGCTATTCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC
TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGCATACATTAGTTATG
ATGGTGGTAGCGCCTACTATCCTGACACTGTGAAGGGCCGGTT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAAACCCTGTATCTGC
AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTA
CTGTGCAAGACATGGAGACTATGACGACGACGACGCGATGGA
CTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCT
CCACCAAAGGCCCCAGCGTCTTCCCCCTCGCGCCGTCTCCAAGT
CCACCTCGGGTGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCGGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCGGGCGCGCTC
[0736] **ACGAGCGGCGTACACACCTTCCCGGCGGTGCTCCAGTCCTCCGGG**
CTGTACTCGCTCTCGTCGGTCGTACGGTGCCGTCTCCTCCCTG
GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCGTCCAAC
ACCAAGGTGGATAAGAAGGTCGAGCCCAAGTCGTGCGACAAGACG
CACACGTGCCCCGCCGTGCCCCGGCCCCGGAGCTGCTGGGCGGCCC
CTCGGTCTTCTGTTCCTTCCCCCGAAGCCCAAGGATACGCTGATGATC
TCCCGCACCCCGGAGGTCACCTGCGTGGTGGTGGACGTCTCCCAC
GAGGACCCGGAGGTGAAATTCAACTGGTACGTGACGGAGTGGAG
GTCCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACCTCC
ACGTACCGCGTCGTCTCCGTCTGACCGTCCTCCACCAGGACTGG
CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCAACAAGGCGCTG
CCCGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCAAAGGGTCAGCCG

[0737] CGGGAGCCGCAGGTCTATACCCTCCCCCGTCCCGCGACGAGCT
GACGAAAAACCAGGTCTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGTTTCTAC
CCCTCCGACATCGCGGTTCGAGTGGGAGTCGAACGGGCCAGCCGGA
GAACAAC TACAAGACCACCCCCCCCCGTGCTCGACAGTGACGGCTC
GTTCTTCCTGTACTCGAAGCTGACCGTCGACAAGTCGCGCTGGCA
GCAGGGCAACGTCTTCTCGTGCTCCGTTATGCACGAGGCCCTGCA
CAACCACTACACGCAGAAGAGTCTTTCGCTGTCCCCGGGGGAAGTG
A (SEQ ID NO: 36)。

[0738] 重链Ab7-V_{H4}-IgG1具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYSMSWVRQ
APGKGLEWVAYISYDGGSAYYPD TVKGRFTISRDN SKNTLYL
QMNSLRAEDTAVYYCARHGDYDDDDAMDYWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
[0739] EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID
NO: 37)。

[0740] 编码重链Ab7-V_{H4}-IgG1的核酸序列具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC
AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
[0741] **ATTCACCTTTACCAGCTATTCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC**
TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTCGCATACATTAGTTATG

[0742]

ATGGTGGTAGCGCCTACTATCCTGACACTGTGAAGGGCCGGTT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGC
AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTA
CTGTGCAAGACATGGAGACTATGACGACGACGACGCGATGGA
CTACTGGGGGCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCT
CCACCAAAGGCCCCAGCGTCTTCCCCCTCGCGCCGTCTCCAAGT
CCACCTCGGGTGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCGGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCGGGCGCGCTC
ACGAGCGGCGTACACACCTTCCCGGCGGTGCTCCAGTCCTCCGGG
CTGTACTCGCTCTCGTCGGTCGTCACGGTGCCGTCTCCTCCCTG
GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCGTCCAAC
ACCAAGGTGGATAAGAAGGTCGAGCCCAAGTCGTGCGACAAGACG
CACACGTGCCCCGCCGTGCCCCGGCCCCGGAGCTGCTGGGCGGCCC
CTCGGTCTTCCTGTTCCCCCGAAGCCCAAGGATACGCTGATGATC
TCCCGCACCCCGGAGGTCACCTGCGTGGTGGTGGACGTCTCCAC
GAGGACCCGGAGGTGAAATTCAACTGGTACGTGACGGAGTGGAG
GTCCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACCTCC
ACGTACCGCGTCGTCTCCGTCTGACCGTCCTCCACCAGGACTGG
CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCAACAAGGCGCTG
CCCGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCAAAGGGTCAGCCG
CGGGAGCCGCAGGTCTATACCCTCCCCCGTCCCGCGACGAGCT
GACGAAAAACCAGGTCTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGTTTCTAC
CCCTCCGACATCGCGGTCGAGTGGGAGTCGAACGGCCAGCCGGA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCCCCGTGCTCGACAGTGACGGCTC
GTTCTTCCTGTACTCGAAGCTGACCGTCGACAAGTCGCGCTGGCA
GCAGGGCAACGTCTTCTCGTGCTCCGTTATGCACGAGGCCCTGCA
CAACCACTACACGCAGAAGAGTCTTTCGCTGTCCCCGGGGAAGTG
A(SEQ ID NO: 38)。

[0743] 重链Ab7-V_{H5}-IgG1具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区):

**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYSMSWVRQ
APGKGLEWVSYSYDGGSAAYPDTVKGRFTISRDN SKNTLYLQ
MNSLRAEDTAVYYCARHGDYDDDDAMDYWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
[0744] PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID
NO: 39)。**

[0745] 编码重链Ab7-V_{H5}-IgG1的核酸序列具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区):

**GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC
AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGG
ATTCACCTTTACCAGCTATTCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGC
TCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCTTACATTAGTTATG
ATGGTGGTAGCGCCTACTATCCTGACACTGTGAAGGGCCGGTT
CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGC
AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTA
[0746] CTGTGCAAGACATGGAGACTATGACGACGACGACGCGATGGA
CTACTGGGGCCAAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCT
CCACCAAAGGCCCCAGCGTCTTCCCCCTCGCGCCGTCTCCAAGT
CCACCTCGGGTGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
TACTTCCCGGAGCCTGTGACCGTGTCTGGAACCTCGGGCGCGCTC
ACGAGCGGCGTACACACCTTCCCGGCGGTGCTCCAGTCCTCCGGG
CTGTACTCGCTCTCGTCGGTCGTCACGGTGCCGTCTCCTCCCTG**

[0747]

GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCGTCCAAC
ACCAAGGTGGATAAGAAGGTCGAGCCCAAGTCGTGCGACAAGACG
CACACGTGCCCGCCGTGCCCGGCCCGGAGCTGCTGGGCGGCCC
CTCGGTCTTCCTGTTCCCCCGAAGCCCAAGGATACGCTGATGATC
TCCCGCACCCCGGAGGTCACCTGCGTGGTGGTGGACGTCTCCCAC
GAGGACCCGGAGGTGAAATTCAACTGGTACGTCGACGGAGTGGAG
GTCCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACCTCC
ACGTACCGCGTCGTCTCCGTCCTGACCGTCCTCCACCAGGACTGG
CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTCTCCAACAAGGCGCTG
CCCGCCCCCATCGAGAAGACCATCTCCAAGGCAAAGGGTCAGCCG
CGGGAGCCGCAGGTCTATACCCTCCCCCGTCCCGCGACGAGCT
GACGAAAAACCAGGTCTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGTTTCTAC
CCCTCCGACATCGCGGTCGAGTGGGAGTCGAACGGCCAGCCGGA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCCCCGTGCTCGACAGTGACGGCTC
GTTCTTCCTGTACTCGAAGCTGACCGTCGACAAGTCGCGCTGGCA
GCAGGGCAACGTCTTCTCGTGCTCCGTTATGCACGAGGCCCTGCA
CAACCACTACACGCAGAAGAGTCTTTCGCTGTCCCCGGGGGAAGTG
A(SEQ ID NO: 40)。

[0748] 轻链Ab7-V_{L0}-κ具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：

[0749]

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKQ
GKSPQLLVYNAETLTEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFG
NYYCQHHYGTPLTFGAGTKLDLKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT
ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS
TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:
41)。

[0750] 编码轻链Ab7-V_{L0}-κ的核酸序列具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：

**GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGCCTCCCTGTCTGC
ATCTGTAGGAGAACTGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTG
AGAACATTTACAGCTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGG
GGAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAGAAACCTTGA
CAGAAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGG
GACACAATTCTCTCTCAAGATCAACAGTCTGCAACCTGAAG
ATTTTGGGAATTACTACTGTCAACATCATTACGGTACCCCGC
TCACATTCGGCGCTGGGACCAAGCTGGATCTGAAACGAACG
[0751] GTGGCCGCGCCGAGCGTCTTCATCTTCCCGCCTTCCGACGAGCAG
CTCAAGTCCGGGACCGCCTCCGTAGTATGCCTCCTCAATAACTTCT
ACCCCGGGAGGCGAAGGTCCAGTGGAAGGTCGACAACGCCCTC
CAATCGGGCAACTCCCAGGAGTCGGTGACCGAGCAGGATTCCAAG
GACTCGACCTACAGTCTAAGCTCCACCCTCACACTGTCTGAAGGCG
GACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTCACCCACCAG
GGCCTGAGCAGCCCGGTACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTG
CTGA**(SEQ ID NO: 42)。

[0752] 轻链Ab7-V_{L1}-κ具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：

**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKQ
GKAPKLLVYNAETLTEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA
NYYCQHGHYGTPLTFGQGTKLDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA
[0753] SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDESTYLSST
LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**(SEQ ID NO:
43)。

[0754] 编码轻链Ab7-V_{L1}-κ的核酸序列具有以下序列 (FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：

[0755] **GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC**

**ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTG
AGAACATTTACAGCTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGG
GGAAAGCCCCTAAGCTCCTGGTCTATAATGCAGAAACCTTG
ACAGAAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA
GATTTTGCAAATTACTACTGTCAACATCATTACGGTACCCCG
CTCACATTCGGCCAAGGGACCAAGCTGGATATCAAACGAAC
GGTGGCCGCGCCGAGCGTCTTCATCTTCCCGCCTTCCGACGAGCA
GCTCAAGTCCGGGACCGCCTCCGTAGTATGCCTCCTCAATAACTTC
TACCCCCGGGAGGCGAAGGTCCAGTGGAAGGTTCGACAACGCCCT
CCAATCGGGCAACTCCCAGGAGTCGGTGACCGAGCAGGATTCCAA
GGACTCGACCTACAGTCTAAGCTCCACCCTCACACTGTCGAAGGC
GGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAGGTCACCCACCA
GGGCCTGAGCAGCCCGGTCACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGT
GCTGA**(SEQ ID NO: 44)。

[0756] 轻链Ab7-V_{L2}-κ具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：

**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPG
KAPKLLVYNAETLTEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAN
YYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTL
TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC**(SEQ ID NO: 45)。

[0758] 编码轻链Ab7-V_{L2}-κ的核酸序列具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：

**GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC
ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTG
AGAACATTTACAGCTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACCAG**

**GGAAAGCCCCTAAGCTCCTGGTCTATAATGCAGAAACCTTG
ACAGAAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCCTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA
GATTTTGCAAATTACTACTGTCAACATCATTACGGTACCCCG
CTCACATTTCGGCCAAGGGACCAAGCTGGAAATCAAACGAAC
GGTGGCCGCGCCGAGCGTCTTCATCTTCCCGCCTTCCGACGAGCA
[0760] GCTCAAGTCCGGGACCGCCTCCGTAGTATGCCTCCTCAATAACTTC
TACCCCCGGGAGGCGAAGGTCCAGTGGAAGGTCGACAACGCCCT
CCAATCGGGCAACTCCCAGGAGTCGGTGACCGAGCAGGATTCCAA
GGACTCGACCTACAGTCTAAGCTCCACCCTCACACTGTCTGAAGGC
GGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTCACCCACCA
GGGCCTGAGCAGCCCGGTCACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGT
GCTGA(SEQ ID NO: 46)。**

[0761] 轻链Ab7-V_{L3}-κ具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：

**DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASENIYSYLAWYQQKPG
KAPKLLVYNAETLTEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT
[0762] YYCQHGHYGTPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS
VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTL
TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO: 47)。**

[0763] 编码轻链Ab7-V_{L3}-κ的核酸序列具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：

**GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC
ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTG
[0764] AGAACATTTACAGCTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACCAG
GGAAAGCCCCTAAGCTCCTGGTCTATAATGCAGAAACCTTG
ACAGAAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTG**

GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA
GATTTTGCAACTTACTACTGTCAACATCATTACGGTACCCCG
CTCACATT**CGGCCAAGGGACCAAGCTGGAAATCAAACGAAC**
GGTGGCCGCGCCGAGCGTCTTCATCTTCCCGCCTTCCGACGAGCA
GCTCAAGTCCGGGACCGCCTCCGTTAGTATGCCTCCTCAATAACTTC
[0765] **TACCCCCGGGAGGCGAAGGTCCAGTGGAAGGT**CGACAACGCCCT
CCAATCGGGCAACTCCCAGGAGTCGGTGACCGAGCAGGATTCCAA
GGACTCGACCTACAGTCTAAGCTCCACCCTCACACTGTCGAAGGC
GGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTCACCCACCA
GGGCCTGAGCAGCCCGGTCACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGT
GCTGA(SEQ ID NO: 48)。

[0766] 轻链Ab7-V_{L4}-κ具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLNWYQQKPG
KAPKLLVYNAETLTEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT
[0767] **YYCQH**HYGTPLTF**GQG**TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE**QLK**SGTAS
VVCLLNNFY**P**REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TL**SKADY**EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO: 49)。

[0768] 编码轻链Ab7-V_{L4}-κ的核酸序列具有以下序列(FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4-恒定区)：

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC
ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTG
AGAACATTTACAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAG
[0769] **GGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGGTCTATAATGCAGAAACCTTG**
ACAGAAGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAA
GATTTTGCAACTTACTACTGTCAACATCATTACGGTACCCCG

CTCACATTTCGGCCAAGGGACCAAGCTGGAAATCAAACGAAC
 GGTGGCCGCGCCGAGCGTCTTCATCTTCCCGCCTTCCGACGAGCA
 GCTCAAGTCCGGGACCGCCTCCGTAGTATGCCTCCTCAATAACTTC
 TACCCCCGGGAGGCGAAGGTCCAGTGGAAGGTGACACAACGCCCT
 [0770] CCAATCGGGCAACTCCCAGGAGTCGGTGACCGAGCAGGATTCCAA
 GGACTCGACCTACAGTCTAAGCTCCACCCTCACACTGTCGAAGGC
 GGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTCACCCACCA
 GGGCCTGAGCAGCCCGGTCACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGT
 GCTGA(SEQ ID NO: 50)。

[0771] 还预期可将可变区序列与其它抗体恒定区序列融合,以产生全长免疫球蛋白重链和轻链。例如,可将Ab7-V_{H0}、Ab7-V_{H1}、Ab7-V_{H2}、Ab7-V_{H3}、Ab7-V_{H4}或Ab7-V_{H5}重链可变区与人IgG2、IgG3、IgG4或在恒定区包含一个或多个氨基酸取代的IgG4(例如,IgG4mt或IgG4mt2)组合。类似地,可将Ab7-V_{L0}、Ab7-V_{L1}、Ab7-V_{L2}、Ab7-V_{L3}或Ab7-V_{L4}轻链可变区与人λ恒定区组合。

[0772] 用侧翼限制酶位点合成编码上述Ab7和人源化Ab7变体的重链和轻链可变区的DNA片段,以克隆到用于IgG1重链和κ轻链的pANT表达载体(Antitope)系统中。所有构建体都通过测序进行了确认。使用PEI转染方法将表2中所示的重链和轻链组合瞬时转染到HEK293EBNA贴壁细胞(LGC Standards,Teddington,UK)中,并在转染后孵育7天。

[0773] 表2

抗体	重链	轻链
Ab7.1	Ab7-V _{H0} -IgG1 (SEQ ID NO: 29)	Ab7-V _{L0} -κ (SEQ ID NO: 41)
[0774] Ab7.2	Ab7-V _{H0} -IgG1 (SEQ ID NO: 29)	Ab7-V _{L1} -κ (SEQ ID NO: 43)
Ab7.3	Ab7-V _{H1} -IgG1 (SEQ ID NO: 31)	Ab7-V _{L0} -κ (SEQ ID NO: 41)
Ab7.4	Ab7-V _{H1} -IgG1 (SEQ ID NO: 31)	Ab7-V _{L1} -κ (SEQ ID NO: 43)

[0775]

	31)	NO: 43)
Ab7.5	Ab7-V _{H1} -IgG1 (SEQ ID NO: 31)	Ab7-V _{L2} -κ (SEQ ID NO: 45)
Ab7.6	Ab7-V _{H1} -IgG1 (SEQ ID NO: 31)	Ab7-V _{L3} -κ (SEQ ID NO: 47)
Ab7.7	Ab7-V _{H1} -IgG1 (SEQ ID NO: 31)	Ab7-V _{L4} -κ (SEQ ID NO: 49)
Ab7.8	Ab7-V _{H2} -IgG1 (SEQ ID NO: 33)	Ab7-V _{L1} -κ (SEQ ID NO: 43)
Ab7.9	Ab7-V _{H2} -IgG1 (SEQ ID NO: 33)	Ab7-V _{L2} -κ (SEQ ID NO: 45)
Ab7.10	Ab7-V _{H2} -IgG1 (SEQ ID NO: 33)	Ab7-V _{L3} -κ (SEQ ID NO: 47)
Ab7.11	Ab7-V _{H2} -IgG1 (SEQ ID NO: 33)	Ab7-V _{L4} -κ (SEQ ID NO: 49)
Ab7.12	Ab7-V _{H3} -IgG1 (SEQ ID NO: 35)	Ab7-V _{L1} -κ (SEQ ID NO: 43)
Ab7.13	Ab7-V _{H3} -IgG1 (SEQ ID NO: 35)	Ab7-V _{L2} -κ (SEQ ID NO: 45)
Ab7.14	Ab7-V _{H3} -IgG1 (SEQ ID NO: 35)	Ab7-V _{L3} -κ (SEQ ID NO: 47)
Ab7.15	Ab7-V _{H3} -IgG1 (SEQ ID NO: 35)	Ab7-V _{L4} -κ (SEQ ID NO: 49)
Ab7.16	Ab7-V _{H4} -IgG1 (SEQ ID NO: 37)	Ab7-V _{L1} -κ (SEQ ID NO: 43)
Ab7.17	Ab7-V _{H4} -IgG1 (SEQ ID NO: 37)	Ab7-V _{L2} -κ (SEQ ID NO: 45)
Ab7.18	Ab7-V _{H4} -IgG1 (SEQ ID NO: 37)	Ab7-V _{L3} -κ (SEQ ID NO: 47)
Ab7.19	Ab7-V _{H4} -IgG1 (SEQ ID NO: 37)	Ab7-V _{L4} -κ (SEQ ID NO: 49)
Ab7.20	Ab7-V _{H5} -IgG1 (SEQ ID NO: 39)	Ab7-V _{L1} -κ (SEQ ID NO: 43)
Ab7.21	Ab7-V _{H5} -IgG1 (SEQ ID NO: 39)	Ab7-V _{L2} -κ (SEQ ID NO: 45)
Ab7.22	Ab7-V _{H5} -IgG1 (SEQ ID NO: 39)	Ab7-V _{L3} -κ (SEQ ID NO: 47)
Ab7.23	Ab7-V _{H5} -IgG1 (SEQ ID NO: 39)	Ab7-V _{L4} -κ (SEQ ID NO: 49)

[0776] 在缀合有蛋白A的琼脂糖柱(GE Healthcare, Little Chalfont, UK)上从细胞培养上清液中纯化抗体,将缓冲液交换到1x DPBS (pH 7.2)中,根据预测的氨基酸序列使用消光系数($E_{c(0.1\%)}$)通过OD_{280nm}进行定量。通过SDS-PAGE分析1μg的每种抗体,观察到对应于典型

抗体图谱的条带(数据未显示)。

[0777] 抗EBI3抗体的体外表征

[0778] 在一系列体外测定中测试如表2所述产生的Ab7抗体和Ab7抗体变体,以确定它们的生物学特征和活性。

[0779] 为了评估人源化Ab7抗体变体相对于嵌合Ab7.1抗体的结合,建立了结合竞争性ELISA。用1 μ g/mL的于1x DPBS (pH 7.2) 中稀释的人IL-27 (hIL-27) (R&D Systems, Abingdon, UK) 包被测定板,并在4 $^{\circ}$ C孵育过夜。将所有抗体在2%BSA/DPBS中稀释至25 μ g/mL,并沿板进行3倍连续稀释,以产生八点结合曲线。将抗体稀释液以0.08 μ g/mL的恒定终浓度与生物素化Ab7.1抗体预混合。然后将抗体混合物转移到包被的测定板上,并在室温下孵育1小时。用链霉抗生物素蛋白-过氧化物酶结合物 (Sigma-Aldrich, Gillingham, UK) 和TMB底物 (ThermoFisher, Loughborough, UK) 检测生物素化的Ab7.1抗体的结合。用1M HCl终止反应,在Dynex Technologies MRX TC II板读数器上读取450nm处的吸光度。

[0780] 使用四参数逻辑曲线确定测试抗体的绝对IC₅₀值。表3中概述了相对于每个板上嵌合抗体的IC₅₀标准化的IC₅₀。结果表明,除了含有Ab7-V_{L4}轻链的变体外,所有产生的人源化Ab7变体都具有与嵌合Ab7.1抗体相似的结合谱,大多数变体在嵌合Ab7.1抗体的两倍范围内竞争。

[0781] 表3

[0782]

抗体	针对 Ab7.1 的平均相对 IC ₅₀	标准偏差	重复次数
Ab7.1	1		
Ab7.2	0.76	0	2
Ab7.3	0.76	0.27	2

[0783]

Ab7.4	0.97	0.46	2
Ab7.4	0.73	0.25	2
Ab7.5	1.39	0.13	2
Ab7.6	ND	-	1
Ab7.8	1.43	0.05	2
Ab7.9	1.85	0.21	2
Ab7.10	1.85	0.22	2
Ab7.11	ND	-	1
Ab7.12	1.33	0.21	2
Ab7.13	1.37	0.08	2
Ab7.14	1.48	0.07	2
Ab7.15	ND	-	1
Ab7.16	1.81	0.35	2
Ab7.17	1.55	0.44	2
Ab7.18	1.39	0.37	2
Ab7.19	ND	-	1
Ab7.20	1.6	0.06	2
Ab7.21	2.16	0.33	2
Ab7.22	2.50	0.95	2
Ab7.23	ND	-	1

[0784] 通过表面等离子共振 (SPR) 进一步表征抗体。在Biacore T200 (GE Healthcare, Uppsala, Sweden) 上进行动力学实验。在25℃下使用hIL-27 (R&D Systems, Abingdon, UK), 利用HBS-P+运行缓冲液 (pH 7.4) (GE Healthcare, Little Chalfont, UK) 运行所有实验。人 IL-27 (hIL-27) 抗原被捕获在CM5芯片上约达16RU。以1μg/mL的于10mM醋酸盐缓冲液 (pH 5.0) 中的蛋白质浓度进行固定化。使用三点3倍稀释范围3.3nM至30nM的于HBS-P+缓冲液中稀释的抗体, 在每个浓度之间没有再生。每次监测三次浓度递增的抗体的注射的缔合期 (association phase), 持续75秒, 并在最后一次注射抗体后测量单个解离期, 持续250秒。使用持续120s的2M MgCl₂的单次注射进行hIL-27表面的再生。在整个测定中进行嵌合抗体的多次重复 (n=4), 以检查表面和分析物在动力学循环中的稳定性。

[0785] 由于抗体的二价性质, 将1:1的结合和二价分析物模型都用于分析数据。表4中概述了1:1结合模型分析的结果, 表5中概述了二价分析物模型的结果。

[0786] 表4

[0787]

抗体	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	Chi ² (RU ²)	针对 Ab7.1 的相对 KD
Ab7.1	1.4 x 10 ⁶	1.5 x 10 ⁻³	1.0 x 10 ⁻⁹	0.282	1.0
Ab7.2	1.5 x 10 ⁶	1.8 x 10 ⁻³	1.2 x 10 ⁻⁹	0.237	1.2
Ab7.3	1.5 x 10 ⁶	1.5 x 10 ⁻³	9.6 x 10 ⁻¹⁰	0.321	0.9
Ab7.4	1.5 x 10 ⁶	1.8 x 10 ⁻³	1.2 x 10 ⁻⁹	0.235	1.2
Ab7.4	1.5 x 10 ⁶	1.8 x 10 ⁻³	1.3 x 10 ⁻⁹	0.212	1.2
Ab7.5	1.5 x 10 ⁶	1.8 x 10 ⁻³	1.2 x 10 ⁻⁹	0.222	1.2
Ab7.6	-	-	-	-	-
Ab7.8	1.3 x 10 ⁶	1.8 x 10 ⁻³	1.5 x 10 ⁻⁹	0.0932	1.4
Ab7.9	1.3 x 10 ⁶	1.9 x 10 ⁻³	1.5 x 10 ⁻⁹	0.0953	1.5
Ab7.10	1.3 x 10 ⁶	1.8 x 10 ⁻³	1.4 x 10 ⁻⁹	0.105	1.4
Ab7.11	-	-	-	-	-
Ab7.12	1.5 x 10 ⁶	1.8 x 10 ⁻³	1.2 x 10 ⁻⁹	0.265	1.2
Ab7.13	1.5 x 10 ⁶	1.8 x 10 ⁻³	1.2 x 10 ⁻⁹	0.235	1.2
Ab7.14	1.5 x 10 ⁶	1.8 x 10 ⁻³	1.2 x 10 ⁻⁹	0.232	1.2
Ab7.15	-	-	-	-	-
Ab7.16	1.3 x 10 ⁶	1.8 x 10 ⁻³	1.5 x 10 ⁻⁹	0.092	1.4
Ab7.17	1.3 x 10 ⁶	1.9 x 10 ⁻³	1.5 x 10 ⁻⁹	0.101	1.5
Ab7.18	1.3 x 10 ⁶	1.9 x 10 ⁻³	1.5 x 10 ⁻⁹	0.0969	1.4
Ab7.19	-	-	-	-	-
Ab7.20	1.3 x 10 ⁶	1.8 x 10 ⁻³	1.4 x 10 ⁻⁹	0.109	1.4
Ab7.21	1.2 x 10 ⁶	1.9 x 10 ⁻³	1.5 x 10 ⁻⁹	0.0793	1.5
Ab7.22	1.3 x 10 ⁶	1.9 x 10 ⁻³	1.5 x 10 ⁻⁹	0.081	1.5
Ab7.23	-	-	-	-	-

[0788] 表5

[0789]

分析物	ka1 (1/Ms)	ka2 (1/RUs)	kd1 (1/s)	kd2 (1/s)	Chi ² (RU ²)
Ab7.1	6.7 x 10 ⁵	2.1 x 10 ⁻²	2.2 x 10 ⁻³	4.6 x 10 ⁻²	0.138
Ab7.2	7.0 x 10 ⁵	3.5 x 10 ⁻²	2.7 x 10 ⁻³	8.7 x 10 ⁻²	0.108
Ab7.3	7.5 x 10 ⁵	2.9 x 10 ⁻²	2.2 x 10 ⁻³	6.3 x 10 ⁻²	0.132
Ab7.4	7.2 x 10 ⁵	7.2 x 10 ⁻²	2.6 x 10 ⁻³	1.9 x 10 ⁻¹	0.106
Ab7.4	7.1 x 10 ⁵	1.7 x 10 ⁻²	2.5 x 10 ⁻³	4.9 x 10 ⁻²	0.103
Ab7.5	6.8 x 10 ⁵	2.8 x 10 ⁻²	2.7 x 10 ⁻³	6.8 x 10 ⁻²	0.104
Ab7.6	-	-	-	-	-

[0790]	Ab7.8	5.8×10^5	6.4×10^{-2}	2.7×10^{-3}	1.5×10^{-1}	0.0514
	Ab7.9	5.9×10^5	4.3×10^{-2}	2.8×10^{-3}	1.1×10^{-1}	0.0526
	Ab7.10	6.0×10^5	8.4×10^{-2}	2.5×10^{-3}	2.0×10^{-1}	0.0573
	Ab7.11	-	-	-	-	-
	Ab7.12	7.5×10^5	1.1×10^{-1}	2.6×10^{-3}	2.9×10^{-1}	0.119
	Ab7.13	7.4×10^5	2.0×10^{-2}	2.6×10^{-3}	5.3×10^{-2}	0.109
	Ab7.14	7.0×10^5	3.9×10^{-2}	2.6×10^{-3}	9.9×10^{-2}	0.106
	Ab7.15	-	-	-	-	-
	Ab7.16	5.7×10^5	4.0×10^{-2}	2.7×10^{-3}	9.1×10^{-2}	0.0512
	Ab7.17	5.8×10^5	3.9×10^{-2}	2.9×10^{-3}	9.0×10^{-2}	0.0569
	Ab7.18	5.7×10^5	5.3×10^{-2}	2.8×10^{-3}	1.1×10^{-1}	0.054
	Ab7.19	-	-	-	-	-
	Ab7.20	6.2×10^5	3.6×10^{-2}	2.5×10^{-3}	8.6×10^{-2}	0.0604
	Ab7.21	5.5×10^5	4.3×10^{-2}	2.7×10^{-3}	9.7×10^{-2}	0.0459
	Ab7.22	5.8×10^5	4.9×10^{-1}	2.7×10^{-3}	1.11	0.0432
	Ab7.23	-	-	-	-	-

[0791] 使用1:1模型(表4)的单循环动力学证明Ab7-V_{L4}人源化变体不与hIL-27结合,并且其余变体结合在嵌合抗体的两倍内,与二价分析物模型(表5)和竞争性ELISA的结果一致。

[0792] 总之,如通过单循环动力学和使用1:1结合模型所测定的Ab7.1嵌合抗体的结合亲和力为1nM。除其中结合被消除的含有Ab7-V_{L4}的变体外,所有的人源化变体都具有1.5nM或更低的KD。这些结果表明,Ab7抗体和Ab7抗体变体以高亲和力与IL-27的EBI3亚单位结合。

[0793] 实施例2:在酵母中产生特异性结合人IL-27的EBI3和/或P28亚单位的抗IL-27抗体

[0794] 使用下面描述的方法,从八个初始人合成酵母文库中选择代表多个表位分组(epitope bin)的另外的抗IL-27单克隆抗体。

[0795] 材料和方法

[0796] 如前所述,繁殖了8个各具有约 10^9 种多样性的初始人合成酵母文库(参见,例如,参见Xu等人,(2013)Protein Eng Des Sel 26(10):663-670;W02009036379;W02010105256;和W02012009568,所有这些文献通过引用整体并入本文)。对于前两轮选择,如前所述,使用Miltenyi MACS系统进行磁珠分选技术(参见,例如,例如,Siegel等人(2004)J Immunol Methods 286(1-2):141-153,其通过引用整体并入本文)。

[0797] 简言之,在30℃将酵母细胞(约 10^{10} 个细胞/文库)与3ml 100nM生物素化抗原(重组人IL-27;R&D Systems)于洗涤缓冲液(磷酸盐缓冲盐水(PBS)/0.1%的牛血清白蛋白(BSA))中一起孵育30分钟。用40ml冰冷的洗涤缓冲液洗涤一次后,将细胞沉淀重悬于20mL洗涤缓冲液中,并将链霉抗生物素蛋白微珠(500μl)加入酵母中,并在4℃孵育15分钟。接下来,将酵母细胞沉淀,重悬于20mL洗涤缓冲液中,并装载到Miltenyi LS柱上。装载20mL后,用3ml洗涤缓冲液洗涤柱3次。然后将柱从磁场中移走,用5mL生长培养基洗脱酵母细胞,然后生长过夜。使用流式细胞术进行以下轮选择。将约 2×10^7 个酵母细胞沉淀,用洗涤缓冲液洗涤三次,并在30℃下于平衡条件下与浓度递减的生物素化抗原(100至1nM)、30nM不同物种的生物素化抗原一起孵育,以获得物种交叉反应性,或者与多特异性耗尽试剂(PSR)一起

孵育,以从选择中去除非特异性抗体。对于PSR耗尽,将文库与生物素化的PSR试剂的1:10稀释物一起孵育。

[0798] 然后用洗涤缓冲液洗涤酵母细胞两次,用LC-FITC(以1:100稀释的)和SA-633(以1:500稀释的)或EAPE(以1:50稀释的)次级试剂在4℃下染色15分钟。用洗涤缓冲液洗涤两次后,将细胞沉淀重悬于0.3mL洗涤缓冲液中,并转移到带滤网的分选管中。使用FACS ARIA分选仪(BD Biosciences)进行分选,并确定分选门以选择具有所需特征的抗体。重复选择轮次,直至获得具有所有期望特征的群体。在最后一轮分选后,将酵母细胞铺板,挑选出单个集落进行表征。

[0799] 轻链多样化(Light chain Diversification)

[0800] 在初步发现阶段使用轻链多样化方案,以进一步发现和改进抗体。

[0801] 轻链批量多样化方案:通过粉碎和抓取从酵母中提取来自初始选择输出(naïve selection output)的重链质粒,将所述重链质粒在大肠杆菌中繁殖并随后从大肠杆菌纯化,然后转化到具有 5×10^6 种多样性的轻链文库中。选择是采用与初始发现相同的条件,利用一轮MACS和四轮FACS进行的。

[0802] 抗体优化

[0803] 如下所述,通过将多样性引入重链和轻链可变区来进行抗体优化。

[0804] CDRH1和CDRH2选择:将单个抗体的CDRH3重组到多样性为 1×10^8 的具有CDRH1和CDRH2变体的预制文库中,并且如初始发现中所述,用一轮MACS和四轮FACS进行选择。在不同的FACS轮次中,通过滴定或亲代Fab预复合观察文库的PSR结合、物种交叉反应性和亲和压力,并进行分选以获得具有所需特征的群体。

[0805] 抗体的产生和纯化

[0806] 将酵母克隆生长至饱和,然后在30℃下振荡诱导48小时。诱导后,将酵母细胞沉淀,收获上清液以进行纯化。使用蛋白A柱纯化IgG,并用乙酸(pH 2.0)洗脱。通过木瓜蛋白酶消化产生Fab片段,然后通过KappaSelect(GE Healthcare LifeSciences)纯化所述Fab片段。

[0807] ForteBio K_D 测量

[0808] 如前所述,通常对Octet RED384进行ForteBio亲和力测量(参见,例如,Estep等人,High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning.Mabs 5(2),270-278(2013),通过引用整体并入本文)。简言之,通过将IgG在线装载到AHQ传感器上来进行ForteBio亲和力测量。将传感器在测定缓冲液中离线平衡30分钟,然后在线监测60秒以建立基线。将装载有IgG的传感器暴露于100nM抗原3分钟,然后转移到测定缓冲液中3分钟,以测量解离速率。使用1:1结合模型分析所有动力学。重组人IL-27蛋白(R&D Systems Cat:2526-IL)被用作抗原。抗IL-27抗体的亲和力测量如图1所示。

[0809] ForteBio表位分组/配体阻断

[0810] 使用标准夹心式交叉阻断测定进行表位分组/配体阻断。将对照抗靶IgG装载到AHQ传感器上,用不相关的人IgG1抗体阻断传感器上未被占据的Fc-结合位点。然后将传感器暴露于100nM靶抗原,接着暴露于第二抗靶抗体或配体。抗原缔合后第二抗体或配体的额外结合表示未被占据的表位(非竞争者),而没有结合表示表位阻断(竞争者或配体阻断)。

[0811] MSD-SET动力学测定

[0812] 如前所述进行平衡亲和力测量 (Estep等人, 2013)。在PBS+0.1% 不含IgG的BSA (PBSF) 中进行溶液平衡滴定 (SET), 其中将抗原保持恒定在10-100pM并与始于5-100nM的抗体的3-5倍系列稀释液一起孵育 (实验条件取决于样品)。将抗体 (于PBS中的20nM) 包被在标准结合MSD-ECL板上, 在4℃下过夜或在室温下持续30分钟。然后在以700rpm摇动的条件下将板封闭30分钟, 接着用洗涤缓冲液 (PBSF+0.05% Tween 20) 洗涤三次。施加SET样品, 在以700rpm摇动的条件下于板上孵育150s, 然后进行一次洗涤。通过在板上孵育3分钟, 用在PBSF中的250ng/mL磺基标签标记的链霉抗生物素蛋白检测捕获在板上的抗原。用洗涤缓冲液将板洗涤三次, 然后在MSD Sector Imager 2400仪上使用含表面活性剂的1x读取缓冲液T (Read Buffer T) 进行读取。在Prism中将游离抗原百分比绘制为滴定的抗体的函数, 并将其与二次方程拟合以推断出 K_D 。为了提高通量, 在整个MSD-SET实验 (包括SET样品制备) 中使用了液体处理机器人。

[0813] 实施例3: 抗IL-27抗体与重组人IL-27的结合

[0814] 通过ELISA评估实施例2中描述的抗IL-27抗体与重组人IL-27结合的能力。简言之, 用100μL/孔的重组人IL-27 (R&D Systems#2526-IL/CF) (0.5μg/mL, 于PBS中稀释的) 包被Nunc MaxiSorp ELISA板 (Affymetrix#44-2404-21), 密封并在4℃下孵育过夜。将板用100μL/孔的洗涤缓冲液 ((PBS+0.01% Tween) 洗涤3次。然后用200μL/孔的封闭缓冲液 (PBS+0.1% BSA+0.01% Tween) 在室温 (RT) 下振荡封闭板1小时。倾析封闭缓冲液, 并如所指示的, 加入100μL/孔的稀释的对照和抗IL-27抗体。通过从1μg/mL的最高浓度开始以1:10稀释抗体来为每种抗体建立10点连续稀释。将板在室温下摇动孵育1-2小时。用100μL/孔的洗涤缓冲液洗涤板3次。加入100μL/孔的抗人IgG二抗 (SouthernBiotech; 目录号2014-05) (于封闭缓冲液中以1:5000稀释的)。然后将板在室温下摇动孵育1小时。孵育1小时后, 用100μL/孔的洗涤缓冲液洗涤板3次。为了开发板, 加入100μL/孔的TMB缓冲液 (Life Technologies#00-2023)。在标准曲线的孔中观察到蓝色的显影, 并且一旦稀释的对照抗体的最高浓度达到深蓝色 (5-10分钟), 就加入50μL/孔的停止溶液 (Thermo Fisher#SS04) (颜色将变为黄色)。在停止反应的30分钟内, 在450nm (波长校正为负570nm) 处读取显影的板。

[0815] 如图2所示, 抗IL-27抗体与重组人IL-27结合。将IgG同种型对照抗体 (IgG对照) 用作比较物。

[0816] 例如, 生化亲和力和特异性研究表明, 抗IL-27抗体SRF388与异二聚体细胞因子IL-27的p28亚单位 (但非EBI3亚单位) 结合。SRF388与人、非人灵长类动物和啮齿动物重组IL-27结合, 不同物种之间的结合程度不同。SRF388对IL-27的结合特异性通过对一小组的约4500个细胞表面和可溶性分子的测试来证实, 并且未观察到脱靶结合。还证实了IL-27对其受体IL-27RA (WSX-1) 的结合特异性; 没有其它细胞表面受体结合人IL-27。通过表面等离子共振证实了SRF388阻断人IL-27与IL-27RA (WSX-1) 之间的相互作用的能力。

[0817] 在几个模型系统中评估了本文公开的抗体的结合。由于人IL-27对小鼠细胞具有生物活性, 因此通过全基因组微阵列分析、流式细胞术和血清细胞因子分析, 将使用DNA微环递送在小鼠中系统地过表达人IL-27用于分析IL-27介导的体内效应。许多在体内受IL-27调节的标志物与基于人细胞的测定中的发现一致。也在播散性B16肿瘤模型中评估SRF381。在这种情况下, 用SRF381处理显示的结果与在缺乏IL-27配体 (IL-27p28、EBI3) 或

受体 (IL-27RA) 的各种组分的小鼠中观察到的表型一致。

[0818] 总之, 这些研究表明SRF388 (及其同胞SRF381) 可以在小鼠中表型模拟IL27缺乏, 以高亲和力特异性地与IL-27结合, 并且可以单独地或与PD-L1阻断剂组合地抑制其免疫抑制作用。

[0819] 实施例4: 抗IL27抗体体外抑制STAT1磷酸化

[0820] 通过IL-27受体 (IL-27R) 进行IL-27信号传导导致信号转导子和转录激活因子1 (STAT1) 多肽 (pSTAT1) 的磷酸化。通过流式细胞术测试实施例2中描述的抗IL-27抗体抑制人全血、人PBMC、U937髓样细胞 (组织细胞淋巴瘤细胞系) 和HUT-78T细胞淋巴瘤细胞中IL-27介导的STAT1磷酸化的能力。

[0821] 测试抗IL-27抗体抑制人全血中IL-27介导的STAT1磷酸化的能力。简言之, 将室温下储存的EDTA抗凝全人血液用于该测定。将45 μ L血液分配到深孔圆底板 (Phenix#850356) 的每个孔中, 并在37 $^{\circ}$ C的板加热器 (EchoTherm IC20) 上或37 $^{\circ}$ C的培养箱中加温30分钟。将抗IL-27抗体在聚丙烯V型底板 (Corning#3363) 中的不含内毒素的PBS (Teknova#P0300) 中稀释至10倍的最高浓度。将抗IL-27抗体根据需要在不含内毒素的PBS中连续稀释。对于未刺激和经刺激的对照, 将PBS单独加入孔中。将5 μ L的各稀释液加入到45 μ L的血液孔中, 在板振荡器 (Eppendorf Mix Mate) 上以1000RPM摇动混合15秒。将板在37 $^{\circ}$ C的板加热器或37 $^{\circ}$ C的培养箱中孵育60分钟。

[0822] 通过添加100 μ L的PBS+0.1% BSA (由10% BSA Sigma#A1595制成), 将一小瓶10 μ g的重组人IL-27 (R&D Systems#2526-IL) 重构成100 μ g/mL。通过在不含内毒素的PBS中稀释至200ng/mL来制备重组人IL-27 (rhIL-27) 的工作原液。孵育60分钟后, 将5 μ L的200ng/mL的rhIL-27加入到每孔经刺激的血液中。向未刺激的对照孔中加入5 μ L PBS。在板振荡器上以1000RPM摇动平板15秒。该板在37 $^{\circ}$ C孵育30分钟

[0823] 孵育30分钟后, 固定细胞。将裂解/固定剂 (BD#558049) 在无菌水 (Hyclone#SH3052902) 中以1:5稀释, 并在水浴中加温至37 $^{\circ}$ C。将500 μ L裂解/固定剂加入到深孔板的每个孔中, 并在板振荡器上以1000RPM混合该板15秒。将板在37 $^{\circ}$ C孵育15分钟

[0824] 孵育15分钟后, 将板在室温下以1500RPM离心5分钟 (Eppendorf离心机5810R), 通过轻弹弃去上清液。向每个孔中加入1mL不含内毒素的PBS, 并在板振荡器上以1000RPM摇动平板15秒。将板在室温下以1000RPM离心5分钟 (Eppendorf离心机5810R), 通过轻弹弃去上清液。细胞沉淀保留在板中。

[0825] 将细胞沉淀重悬于50 μ L的于FACS缓冲液 (PBS, Gibco#14190-144/2% FBS, Sigma#F8317/1mM EDTA, Fisher#BP2482) 中的1:200 CD14-太平洋蓝 (Biolegend#325616) 中, 并转移至U形底部96孔板 (Costar#3799)。用板密封器VWR#89134-432) 密封板, 并在室温下于黑暗中孵育30分钟。

[0826] 孵育30分钟后, 向每个孔中加入150 μ L FACS缓冲液, 将板在室温下以1500RPM离心5分钟。然后用移液管将细胞沉淀重新悬浮在100 μ L Perm III (于-20 $^{\circ}$ C下储存的) (BD#558050) 中, 并用板密封器和盖子密封板。将板在-20 $^{\circ}$ C下孵育过夜或在4 $^{\circ}$ C下孵育15分钟。

[0827] 孵育后, 加入150 μ L PBS, 将板在室温下以1500RPM离心5分钟。通过轻弹从板上弃去上清液, 并将板重悬于50 μ L如下表6中所述制备的染色混合物中:

[0828] 表6

[0829]	BD目录号	抗体	颜色	稀释液
	561807	CD3	FITC	1:10
	562069	pSTAT1 Y701	PE	1:100
	562071	pSTAT3 Y705	APC	1:20

[0830] 将板在室温下于黑暗中孵育1小时。孵育1小时后,加入100 μ L FACS缓冲液,将板在室温下以1500RPM离心5分钟。通过轻弹从板中弃去上清液,并将板重悬于100 μ L FACS缓冲液中以通过流式细胞术进行分析。

[0831] 如图3A所示,抗IL-27抗体抑制人全血中STAT1磷酸化。抗IL-27抗体Ab14以24.7ng/mL的IC₅₀抑制人全血中STAT1磷酸化。

[0832] 通过流式细胞术进一步测试实施例2中描述的抗IL-27抗体抑制合并的人PBMC中IL-27介导的STAT1磷酸化的能力。简言之,从血沉棕黄层获得的人PBMC(外周血单核细胞)的冷冻瓶从液氮存储器中取出,在37℃的水浴中快速解冻。用P1000移液管取出每个冷冻瓶的内容物,并转移到15mL锥形falcon管中。将2-3mL完全RPMI-1640(Gibco,61870-036)缓慢加入解冻的细胞中,对细胞进行轻轻涡旋或轻弹细胞使其悬浮。用完全RPMI-1640将锥形管加满至10mL,将管倒置混合。将锥形管在室温下以1400RPM离心8分钟。

[0833] 将PBMC细胞以400万个细胞/mL的密度重悬在温热的无血清RPMI-1640中,并以每孔200,000个细胞(50 μ L)的密度涂铺在圆底96孔板(Costar,3799)中。将抗IL-27抗体在96孔聚丙烯板第一行的无血清RPMI-1640中稀释至40 μ g/ml的最高浓度(最终将为10 μ g/ml)。在板的前10行的剩余部分进行所需的系列稀释(1:2、1:3等)。将50微升(μ L)抗体原液(4x)添加到圆底板中PBMC细胞板的前10行中。在第11行和第12行,添加50 μ L无血清RPMI-1640细胞培养基。然后将板在37℃孵育2小时。

[0834] 孵育2小时后,将100 μ L的于无血清RPMI-1640细胞培养基中稀释的50ng/mL重组人IL-27(R&D Systems,2526-IL)加入到每个孔中(仅包含无血清培养基或仅包含抗体的孔除外)中,最终浓度为25ng/mL。将100 μ L无血清RPMI-1640细胞培养基加入对照孔或仅含抗体的孔中。将板在37℃孵育20分钟。

[0835] 孵育20分钟后,将50 μ L4%的于DI水中的PFA(Pierce,28906)直接加入每个孔中,并将板在37℃孵育5分钟以固定细胞。将板以2000RPM离心5分钟。通过轻弹弃去培养基,并用150 μ L DPBS洗涤板。重复洗涤步骤2次以上。使用12通道移液管将50 μ L冰冷的90%的于H₂O中稀释的甲醇(MeOH)(Sigma,439193)快速添加到每个孔中。当加入MeOH时,要特别小心地混合每个孔。将板在20℃孵育至少15分钟。将100 μ L DPBS在90%的甲醇的顶部加入每个孔中,并将板以2000RPM离心5分钟。如前所述,通过轻弹弃去板内容物,并将板洗涤3次。最后一次洗涤后,细胞沉淀留在板的孔中。

[0836] 在室温下于黑暗中使用1:100的于FACS缓冲液(2%FBS,2mM的于DPBS中的EDTA)中的pSTAT1 PE(BD Phosflow,526069)对沉淀的PBMC染色45分钟。添加染色剂时,特别注意用12通道移液管混合每个孔。孵育45分钟后,向每个孔中加入100 μ L FACS缓冲液,将板以2000RPM离心5分钟。如前所述,通过轻弹弃去上清液,洗涤板2次。将细胞重悬于100 μ L FACS缓冲液中,并通过流式细胞术进行分析。

[0837] 如图3B所示,抗IL-27抗体抑制人合并的PBMC中STAT1磷酸化。抗IL-27抗体SRF381以140.5ng/ml的平均IC₅₀(n=2)抑制合并的人PBMC中STAT1磷酸化。抗IL-27抗体SRF388以

58.3ng/ml的平均 IC_{50} ($n=3$) 抑制合并的人PBMC中STAT1磷酸化。

[0838] 基本上如图3B所述,通过流式细胞术进一步测试抗IL-27抗体抑制U937细胞(一种已知表达Fc受体的细胞系)中IL-27介导的STAT1磷酸化的能力。如图3C所示,如所指示的,抗IL-27抗体抑制U-937细胞中STAT1磷酸化。抗体SRF381以81ng/ml的平均 IC_{50} ($n=2$) 抑制U937细胞中STAT1磷酸化。抗体SRF388以96ng/ml的平均 IC_{50} ($n=2$) 抑制U937细胞中STAT1磷酸化。

[0839] 基本上如图3B所述,通过流式细胞术测试抗IL-27抗体抑制皮肤T细胞淋巴瘤细胞系HUT-78中IL-27介导的STAT1磷酸化的能力。如图3D所示,抗IL-27抗体抑制HUT-78细胞中STAT1磷酸化。抗体SRF381以80ng/ml的平均 IC_{50} ($n=1$) 抑制HUT-78细胞中STAT1磷酸化。抗体SRF388以95ng/ml ($n=1$) 的 IC_{50} 抑制HUT-78细胞中STAT1磷酸化。

[0840] 本公开还在全血测定中评估了SRF388跨物种对IL-27的抑制。为了表征SRF388跨物种的活性,测试来自人、食蟹猴、大鼠和小鼠的重组IL-27,以刺激从这些物种获得的全血样品中的T淋巴细胞中的pSTAT1信号传导(数据未显示)。

[0841] 简言之,将全血加温至37℃,然后与SRF388一起预孵育60分钟,并加入20ng/mL的人IL-27。将样品再孵育30分钟。固定白细胞,裂解红细胞。洗涤后,对固定的细胞进行透化并用抗CD3和抗磷酸STAT1(Y701)进行染色。孵育1小时后,洗涤样品并重新悬浮以用于流式细胞术。使用经刺激的和未刺激的对照孔计算抑制百分比,使用GraphPad Prism计算 IC_{50} 值。

[0842] 人T细胞中SRF388信号传导的抑制的代表性数据如图3E所示。与对SRF388对不同物种的亲和力进行的观察一致,SRF388对IL-27信号传导的抑制的效力在人中最强,其次是食蟹猴、大鼠和小鼠(参见,例如,表7)。

[0843] 表7:来自不同物种的外周血T细胞的SRF388 IC_{50} 值

物种	平均 IC_{50} ,ng/mL	标准偏差	数目
人	78.4	35	7
食蟹猴	118.1	36.4	4
大鼠	273.2	133.5	8
小鼠	1721	N/A	1 (10人一小组)

[0845] 缩写: IC_{50} =半最大抑制性浓度,N/A=不适用

[0846] 实施例5:通过抗IL-27抗体降低IL-27介导的对CD161的抑制

[0847] C型凝集素CD161是T细胞的标志物,其表达被IL-27抑制。通过流式细胞术测试实施例2中所述的抗IL-27抗体逆转合并的人PBMC细胞中IL-27介导的对CD161的抑制的能力。简言之,将从血沉棕黄层获得的合并的人PBMC(外周血单核细胞)的冷冻瓶从液氮存储器中取出,并在37℃水浴中快速解冻。用P1000移液管取出每个冷冻瓶的内容物,并转移到15mL锥形falcon管中。将2-3mL完全RPMI-1640(Gibco,61870-036)缓慢加入解冻的细胞中,对细胞进行轻轻涡旋或轻弹细胞使其悬浮。用完全RPMI-1640将锥形管加满至10mL,将管倒置混合。将锥形管在室温下以1400RPM离心8分钟。

[0848] 避免使用外壁,以在5天测定期间最大限度地减小蒸发的影响。外孔应当每孔注入200 μ L的DPBS(Gibco,14190-144)。将PBMC细胞以200万个细胞/mL的密度重悬于温热的完全RPMI-1640中。以0.5 μ g/mL的浓度(这是最终浓度的2倍)加入纯化的人抗CD3抗体

(Biolegend, UCTH1, #300402)。将100 μ L/孔的该细胞混合物(每孔200,000个细胞)涂铺在圆底96孔板(Costar, 3799)中。

[0849] 将抗IL-27抗体在96孔聚丙烯板的第一行中的完全RPMI-1640中稀释至40 μ g/ml(最终将为10 μ g/ml)的最高浓度。在板的前10行的剩余部分进行所需的系列稀释(1:2、1:3等)。将50 μ L抗体原液(4x)添加到圆底板中PBMC细胞板的前10行中。在第11行和第12行中,添加了50 μ L的完全RPMI-1640。

[0850] 添加抗IL-27抗体后,将50 μ L的于完全RPMI-1640中稀释的100ng/ml重组人IL-27(R&D Systems, #2526-IL)添加到每个孔(仅包含无血清培养基或抗体的对照孔除外)中,最终浓度为25ng/ml。将50 μ L完全RPMI-1640加入对照孔中。将板在干扰最小的情况下于组织培养箱中、37 $^{\circ}$ C下孵育5天。

[0851] 孵育5天后,从培养箱中取出板,并在板振荡器上以600RPM搅拌30秒。将板以1800RPM离心5分钟。取出培养基,并放置在一旁进行另外的测定,用150 μ L DPBS (Gibco, #14190-144)洗涤板。重复洗涤步骤2次以上。用50 μ L/孔的如下表8中所述的染色混合物对细胞沉淀进行染色:

[0852] 表8

[0853]	Biolegend目录号	抗体靶标	颜色	稀释液
	300532	CD4	BV421	1:100
	304204	CD45RO	FITC	1:100
	339910	CD161	AF647	1:100
	353410	CCR6	PE	1:100

[0854] 将板在板振荡器上以600RPM搅拌30秒,然后将板在室温下于黑暗中孵育30分钟。

[0855] 孵育30分钟后,将板离心,通过轻弹弃去上清液。如前所述,将板洗涤2次。最后一次洗涤后,通过在室温下加入50 μ L 4%的于DI水中的PFA (Pierce, 28906)来固定细胞沉淀,持续10分钟。向每个孔中加入100 μ L FACS缓冲液,并将板以1800RPM离心5分钟。将细胞重悬于100 μ L FACS缓冲液中,并通过流式细胞术读取。

[0856] 如图4所示,如上所述,抗IL-27抗体降低IL-27介导的对CD161的抑制。

[0857] 实施例6:抗IL-27抗体提高PD-1介导的TNF α 、IL-6和其它细胞因子的分泌,包括抗IL-27抗体的另外的体外表征

[0858] 测试抗IL-27抗体提高癌症患者的人PBMC细胞中PD-1介导的TNF α 和IL-6分泌的能力。基本上如实施例5中所述,培养来自癌症患者的人PBMC细胞,其中孔的添加也接受如所指示的1 μ g/mL的抗PD-1抗体。使用人CBA Th1/Th2/Th17试剂盒(BD, 560484)分析来自测定的上清液的TNF α 和IL-6。如图5A和图5B所示,抗IL-27抗体提高合并的人PBMC细胞中PD-1介导的TNF α 和IL-6的分泌。

[0859] 本文的技术还显示了SRF388的单一疗法和与抗PD-1的组合在人PBMC中的细胞因子诱导活性。已知IL-27对负调节几种炎症细胞因子的表达。为了确定IL-27阻断对细胞因子产生的影响,在SRF388存在或不存在的条件下用抗CD3活化来自健康供体、RCC患者和卵巢癌患者的人PBMC数天,并测试包括IL-17、IFN γ 、TNF α 和IL-6在内的分泌的细胞因子的水平。简言之,在SRF388(1 μ g/mL)、抗PD-1(培布罗珠单抗,1 μ g/mL)或这两种抗体不存在或存在的情况下通过0.25 μ g/mL抗CD3抗体活化从4名健康供体、5名RCC患者和2名卵巢癌患者的

新鲜全血中分离出的PBMC。5天后,收集上清液并通过MSD或CBA测试其TNF α (A) 或IFN γ (B) 的水平。显示的数据表示与单独抗CD3刺激相比的细胞因子产生的倍数变化。通过配对t检验(* $p < 0.005$) 计算统计量。

[0860] 在这些测定中,将抗PD-1抗体用作对照,并且还如图5C所示,探索了PD-1与IL-27阻断的组合。SRF388治疗导致11个PBMC测试样品中的6个(包括4名健康供体中的2个、5名RCC患者中的3个和2名卵巢癌患者中的1个)的TNF α 产生增加(通过大于2倍的增加确定的)。当在一个亚组的供体中测试时,该活性是SRF388剂量依赖性的(数据未显示)。抗PD-1(培布罗珠单抗)治疗显示,在所测试的11名供体中的2名(5名RCC中的1名和2名卵巢癌中的1名)的TNF α 增加,而SRF388与抗PD-1的组合导致11名供体中有10名的TNF α 增加。在组合治疗条件下看到的TNF α 的增加在10名响应者中的8名中似乎是累加的。在SRF388和抗PD-1治疗后,在这些培养物中观察到IFN γ 产生的累加效应(11个供体中的10个);然而,与SRF388(11个供体中的2个)相比,对单独的抗PD-1处理的响应更常见(11个供体中的10个)。总之,这些数据表明SRF388增加了来自健康供体和癌症患者的活化的PBMC培养物中的TNF α 水平,并且与单独的任一处理相比,SRF388和抗PD-1处理的组合导致更高水平的TNF α 和IFN γ 。

[0861] 为了进一步探索IL-27和PD-1阻断的作用,将相同的活化的PBMC培养系统用于确定IL-27是否可以抵消PD-1阻断引起的细胞因子产生增加的影响。简言之,从人全血中新分离的PBMC被0.25 μ g/mL抗CD3抗体活化。在37 $^{\circ}$ C下用单独的对照IgG1(1 μ g/mL)、 α PD-1抗体(培布罗珠单抗,1 μ g/mL)、rhIL-27(25ng/mL)+ α PD-1或者rhIL-27+ α PD-1和SRF388(1 μ g/mL)处理细胞5天。收集上清液用于CBA检测。来自4名健康供体的示例性细胞因子(IL-17A和IFN γ)显示为相对于对照的倍数变化。描述了平均值和标准偏差。统计量通过配对t检验(* $p < 0.05$,** $p < 0.01$)来计算。在患有RCC的患者的PBMC中也发现了类似的结果。PD-1阻断增加了这些培养物中的IL-17和IFN γ ,IL-27可以完全抑制这种活性,这种响应在SRF388存在下被逆转,如图5D所示。这些数据表明,IL-27可减弱抗PD-1处理对细胞因子产生的影响。

[0862] 因此,已显示IL-27抑制活化的人PBMC中抗PD-1介导的促炎细胞因子的产生,这一特性被SRF388阻断。此外,SRF388与PD-1阻断的组合导致来自健康供体和RCC患者的活化的PBMC中细胞因子的产生增加。因此,通过阻断IL-27,SRF388通过改变免疫调节受体的表达和增加炎症细胞因子的产生来增强免疫细胞的活化。

[0863] 在抗IL-27抗体(此处为SRF388)、 α PD-1抗体或抗IL-27与 α PD-1抗体的组合存在的情况下进行的对单个抗IL-27抗体的另外表征中,对细胞因子诱导/分泌进行进一步表征(图5E,特别是针对TNF α 、IFN γ 、IL-6和IL-17A)。还获得了针对SRF405、SRF410、SRF411、SRF414、SRF416、SRF536、SRF543、SRF529、SRF381、SRF388和Ab7抗体的多种IL-27介导的信号传导效应的体外剂量-反应曲线(图5F-5K,其中:图5F显示随着抗IL-27抗体的浓度增加,在U937(淋巴瘤)细胞中pSTAT1信号受到抑制;图5G显示随着抗IL-27抗体的浓度增加,在PBMC(外周血单核细胞)中pSTAT1信号受到抑制;图5H显示随着抗IL-27抗体的浓度增加,在PBMC(外周血单核细胞)中CD161信号受到不同程度的影响;图5I显示随着抗IL-27抗体的浓度增加,在CD4 $^{+}$ T淋巴细胞(CD4细胞)中PD-L1信号受到不同程度的影响;图5J显示随着抗IL-27抗体的浓度增加,在单核细胞中PD-L1信号受到不同程度的影响;和图5K显示随着抗IL-27抗体的浓度增加,在单核细胞中TIM-3信号受到不同程度的抑制性影响。

[0864] 实施例7:抗IL-27抗体对IL-27介导的PD-L1和TIM3表达的抑制作用

[0865] 通过流式细胞术测试实施例1和2中描述的抗IL-27抗体抑制合并的人单核细胞中IL-27介导的PD-L1和TIM-3表达的能力。

[0866] 使用RosetteSep™人单核细胞富集混合物(Stemcell#15068)从人血沉棕黄层分离新鲜单核细胞。

[0867] 避免使用外壁,以在5天测定期间最大限度地减小蒸发的影响。外孔应当每孔注入200μL的DPBS((Gibco,14190-144)。将单核细胞以200万个细胞/mL的密度重悬于温热的完全RPMI-1640中。将100μL/孔的该细胞混合物(每孔200,000个细胞)涂铺在圆底96孔板(Costar,3799)中。

[0868] 抗IL-27抗体在96孔聚丙烯板第一行的完全RPMI-1640中稀释至40μg/ml的最高浓度(最终浓度为10μg/ml)。在板的前10行的剩余部分进行所需的系列稀释(1:2、1:3等)。将50μL抗体原液(4x)添加到圆底板中PBMC细胞板的前10行中。在第11行和第12行中,添加了1250μL的完全RPMI-1640。

[0869] 添加抗IL-27抗体后,将50μL的于完全RPMI-1640中稀释的80ng/mL重组人IL-27(R&D Systems,2526-IL)添加到每个孔(仅包含无血清培养基或抗体的对照孔除外)中,最终浓度为20ng/mL。向对照孔中加入100μL无血清RPMI-1640。将板在干扰最小的情况下于37℃下孵育3天。

[0870] 孵育3天后,从培养箱中取出板,并在板振荡器上以600RPM搅拌30秒。将板以1800RPM离心5分钟。通过轻弹弃去培养基,并用150μLDPBS(Gibco,14190-144)洗涤板。将洗涤步骤重复两次。用50μL/孔的如下表9中所述的染色混合物对细胞沉淀进行染色:

[0871] 表9

Biologend目录号	抗体靶标	颜色	稀释液
345006	TIM3	PE	1:100
301310	CD11b	APC	1:100
329714	PD-L1	BV421	1:100

[0873] 将板在板振荡器上以600RPM搅拌30秒,并将板在4℃下于黑暗中孵育30分钟。

[0874] 孵育30分钟后,将板离心,通过轻弹弃去上清液。如前所述,将板洗涤2次。最后一次洗涤后,通过在室温下添加50μL 4%的于去离子(DI)水中的PFA(Pierce,28906)来固定细胞沉淀,持续10分钟。向每个孔中加入100μL FACS缓冲液,将板以1800RPM离心5分钟。将细胞重悬于100μL FACS缓冲液中,并通过流式细胞术进行分析。

[0875] 如图6A、图6B和图6C所示,抗IL-27抗体强效地抑制合并的人单核细胞中IL-27介导的PD-L1和TIM3表达。

[0876] 基本如图6A、图6B和图6C所述,进一步测试抗IL-27抗体抑制静息T细胞(灭活的)中IL-27介导的PD-L1表达的能力。使用RosetteSep™人T细胞富集混合物(Stemcell#15061)从人血沉棕黄层中分离出静体T细胞。

[0877] 在测定结束时,用50μL/孔的如下表10中所述的染色混合物对细胞沉淀进行染色:

[0878] 表10

Biologend目录号	抗体靶标	颜色	稀释液
345006	TIM3	PE	1:100
555349	CD4	APC	1:100

329714	PD-L1	BV421	1:100
555366	CD8	FITC	1:100

[0880] 将板在板振荡器上以600RPM搅拌30秒,并将板在4℃下于黑暗中孵育30分钟。

[0881] 孵育30分钟后,将板离心,通过轻弹弃去上清液。如前所述,将板洗涤2次。最后一次洗涤后,通过在室温下加入50 μ L 4%的于DI水中的PFA (Pierce, 28906) 来固定细胞沉淀,持续10分钟。向每个孔中加入100 μ L FACS缓冲液,将板以1800RPM离心5分钟。将细胞重悬于100 μ L FACS缓冲液中,并通过流式细胞术读取。如图6D所示,抗IL-27抗体强效地抑制合并的人静息T细胞中IL-27介导的PD-L1表达。

[0882] 实施例8:抗IL-27抗体在播散性B16F10黑素瘤模型中的体内效果

[0883] 将黑素瘤肺转移模型用于评估使用临床候选SRF388阻断IL-27的抗肿瘤活性。已知播散性B16F10肺转移瘤的生长在EBI3和Il27ra (Wsx-1) 缺陷型小鼠中显著减少 (Sauer等人, J. Immunology 181:6148-6157)。由于肺结节的尺寸和生长动力学取决于转移的B16F10细胞的数量,并且可以不定地且快速地进行,因此将抗PD-1和抗CTLA-4的组合作为治疗活性的基准进行了研究。SRF388预处理导致总体肿瘤负荷显著降低。为了评价抗IL-27抗体在体内的抗肿瘤效果,在B16F10黑素瘤肿瘤模型中评价了Ab14对肿瘤生长的影响。

[0884] 简言之,通过尾静脉,用于200 μ L磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中的 2.5×10^5 个B16F10细胞或 1×10^5 个B16-Luc细胞对6至8周龄雌性C57BL/6小鼠 (n=10/组) 进行静脉内 (i.v.) 接种。用SRF388 (1mg剂量) (Wuxi; 批号2108SD170316K01X01I01) 或多克隆人IgG同种型对照 (1mg剂量) (Bioxcell; BE0092; 批号658417D1) 腹膜内 (i.p.) 注射动物。在肿瘤注射前7天开始将抗体每周给药一次,共给药4次 (第-7天、第0天、第7天和第14天)。对于肺转移瘤的目测计数,在肿瘤细胞注射后18天通过CO₂窒息对B16F10荷瘤小鼠实施安乐死,通过心脏穿刺用PBS灌注肺,取出肺,并将其在10%中性缓冲福尔马林中固定24小时。然后将固定的肺转移至70%乙醇中,对表面肺转移瘤进行目测计数。为了进行免疫组织化学分析,对福尔马林固定的肺 (n=5/组) 进行了石蜡包埋、切片并用苏木精和伊红染色,以将肿瘤总面积定量为占每个切片中组织总面积的百分比。对于肺转移瘤的体内肿瘤成像,每周2次用于200 μ L PBS (Promega) 中的3mg VivoGlo D-萤光素经尾静脉i.v.注射B16-Luc荷瘤动物。萤光素注射后5分钟,麻醉动物,并使用IVIS Lumina LT Series III成像仪进行生物发光成像。使用Living Image (4.5.5版) 软件分析图像,并将其表示为以光子/秒为单位的总通量测量值。

[0885] 如图7A-7D中所示,用抗IL-27抗体SRF388治疗B16F10荷瘤小鼠导致总体肿瘤负荷显著降低,如通过表面肺转移瘤的总计数 (肺结节数目,图7A) 以及通过免疫组织化学 (IHC) 分析得出的肺组织切片中肿瘤面积的减小 (图7C和图7D) 所测量的。与同种型对照治疗相比,用SRF388阻断p28导致肺B16结节数目减少42%。与同种型对照相比,SRF388治疗显著抑制 (p=0.0079) B16F10肺转移瘤的生长 (分别为 21.6 ± 8.4 对比 37.6 ± 10.9 个肺结节)。如通过IHC所测量的,SRF388治疗导致总体肺肿瘤转移面积减少83% (同种型对照组中的 $16.43 \pm 1.39\%$ 对比SRF388治疗组中的 $2.83 \pm 1.45\%$)。类似地,生物发光成像显示SRF388治疗显著 (p=0.0062) 延迟了B16-Luc肺转移瘤的生长 (图7B)。对于IL-27RA (WSX-1) 介导的抗体阻断和对于抗PD-1+抗CTLA-4组合疗法,观察到表面肺转移瘤数目和肿瘤总面积的类似减少,如图7D所示。这些数据来自两个独立的实验,其中抗PD-1和抗CTLA-4基准组合显示了抗肿瘤活性。将B16F10细胞 (2.5×10^5) 静脉内注射入C57BL/6小鼠 (n=10/组)。用1mg的SRF388、

抗IL-27RA (WSX-1) 或人IgG同种型对照抗体(第7天、第0天、第7天、第14天)对小鼠进行IP治疗。用抗PD-1和抗CTLA-4(第0天、第4天、第7天和第11天)对一些动物进行IP治疗。从如上所述治疗的荷有B16F10肺转移瘤的动物(n=5/组)收集肺,将其切片并用H&E染色。从来自治疗动物的H&E染色的肺切片中的正常肺组织中描绘出B16F10肿瘤组织(图7A)。将肿瘤面积计算为占总肺面积的百分比(图7D)。用t检验计算统计量。总之,这些数据表明SRF388可以在肿瘤模型中表型模拟IL27ra (WSX-1) 和EBI3缺陷,并显示出与PD-1和CTLA-4的联合阻断相似的活性。

[0886] 这些数据表明,用抗IL-27抗体(SRF388)治疗可产生抗肿瘤作用,与用不结合IL-27的同种型对照抗体治疗相比,可在更大程度上减少肿瘤生长和转移。

[0887] 实施例9:用人IL-27微环水动力转染的小鼠的鼠脾细胞的基因表达谱

[0888] 为了检测IL-27对体内T细胞表型的影响,将编码IL-27的DNA微环用于在小鼠中过表达IL-27,并通过RNA-Seq和流式细胞术评估T细胞响应。已知人IL-27是具有物种交叉反应性,可在体外诱导鼠脾细胞中的pSTAT1信号传导和PD L1。将这种物种交叉反应性用于研究人IL-27在小鼠中过表达的影响及其受SRF388的抑制。为此,如下所述,通过水动力转染向小鼠施用编码人IL-27(p28通过甘氨酸丝氨酸接头与EBI3系连)的DNA质粒微环,这导致IL-27的高全身性水平。

[0889] 人IL-27微环的水动力转染

[0890] 在5秒的过程中,经尾静脉向6周龄雌性BALB/c小鼠注射于2mL 0.9%生理盐水中的20μg的空载体或连接的人IL-27微环DNA(System Biosciences, Palo Alto, CA)。将注射的动物转移到带有加热垫的空笼子中恢复5分钟。微环注射后24小时,将全血收集到K2-EDTA管中进行血浆分离,并通过ELISA确认血浆IL-27水平。转染后5天收集PBMC和总脾细胞,对细胞进行染色,并通过流式细胞术对细胞进行分析。在CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞上分析指定标志物的表达。使用FlowJo软件进行分析。

[0891] 基因表达谱

[0892] 通过机械分离整个脾,然后ACK裂解红细胞来制备小鼠脾细胞。利用RNeasy[®] Mini试剂盒(Qiagen, 目录号74104)从脾细胞中提取总RNA,并将其在不含核酸酶的水(Qiagen, 目录号19101)中调整至20ng/ul。在Affymetrix GeneChip[™] Mouse Gene 2.0 ST阵列(Applied Biosystems, 目录号902118)上进行基因表达谱分析。在波士顿大学微阵列和测序资源(Boston University Microarray and Sequencing Resource) (BUMSR)使用标准Affymetrix GeneChip[™]方案进行了RNA样品的处理、杂交和阵列扫描。所有CEL文件均采用稳健多阵列平均法(Robust Multi-array Average) (RMA) (Irizarry等人, 2003)进行标准化,通过去除未表达的探针和弃去具有高重复间变异系数的转录物来预处理基因表达数据。在R中进行随后的分析(平均表达、倍数变化、t检验)。

[0893] 流式细胞术分析

[0894] 微环注射后5天从小鼠收集全血和脾脏。转染后5天从表达IL27的小鼠中收集脾细胞,并通过Affymetrix GeneChip Mouse Gene 2.0 ST阵列进行分析。通过经由40μm尼龙细胞滤器的机械分离,然后在ACK缓冲液中裂解红细胞来制备单细胞脾细胞悬液。根据制造商的说明(BD Biosciences, San Jose, CA),直接对全血细胞进行染色,然后在BD Phosflow裂解/固定缓冲液中进行红细胞裂解和固定。通过在含有2%FBS和2mM EDTA的PBS中用大鼠抗

小鼠CD16/CD32 mAb预孵育细胞(每百万个细胞1 μ g;Biolegend, San Diego, CA)来阻断Fc γ RIII/II。用针对鼠CD4(克隆GK1.5)、CD8(克隆53-6.7)、PD-L1(克隆10F.9G2)、TIM3(RMT3-23)、LAG3(C9B7W)和TIGIT(1G9)(Biolegend)的缀合有APC、PE、亮紫510和亮紫711的mAb对细胞进行染色。使用LSRFortessa X-20流式细胞仪(BD Biosciences)测量细胞相关荧光,使用FlowJo软件(Tree Star, Ashland, OR)进行分析。

[0895] 统计分析

[0896] 如所指示的,使用GraphPad Prism软件,使用配对、非配对或比率Student t检验来确定统计显著性。当使用比率t检验时,将0.1加到零值上,使它们不为零。p值小于0.05被认为是显著的。

[0897] IL-27在体内促进T细胞表达抑制性受体

[0898] 响应于IL-27的施用,超过400个基因改变 ≥ 1.0 倍,如图8A所示。一个亚组的这些基因示于表11中。在这些基因当中,编码免疫抑制性受体的基因在免疫响应中起着关键作用。如图8B所示、响应于IL-27, Ly6a(编码Sca-1)、Lag3、Tigit和I110在脾细胞上被上调。还有一个趋势是IL-27介导的Ctla4和Cd274(编码PD-L1)的上调低于1倍的诱导(数据未显示)。为了验证表达数据,将流式细胞术用于评估PD-L1、LAG-3、TIGIT和TIM-3在来自这些小鼠的T细胞上的蛋白质表达。IL-27微环的施用导致脾(脾脏)和外周血(PBMC)CD4⁺ T细胞中PD-L1、LAG-3和TIGIT的上调。在CD8⁺ T细胞中,IL-27微环上调PD-L1、LAG-3、TIGIT和TIM-3。如图8C所示,IL-27微环的施用导致脾和外周血CD4⁺ T细胞中PD-L1、Lag-3和Tigit的上调。在CD8⁺ T细胞中,IL-27微环上调PD-L1、Lag-3、Tigit和Tim-3。这些数据表明IL-27在体内驱动免疫调节受体表达中起关键作用。

[0899] 为了研究SRF388在体内阻断微环来源的人IL-27的能力,研究了通过酶联免疫吸附测定(ELISA)进行的靶标接合和脾细胞中免疫调节受体的表达。IL-27转染和用SRF388(50mg/kg)治疗后5天,从小鼠收集血浆,以通过Meso Scale Discovery (MSD)来分析IL-27异二聚体和EBI3水平。IL-27异二聚体测定利用交叉阻断SRF388的p28捕获抗体和人特异性EBI3检测抗体;因此,如果SRF388与IL-27结合,那么其检测将被掩盖。EBI3测定利用了对人EBI3的两个不同表位特异的捕获和检测抗体,并且由于微环来源的IL-27是拴系的异二聚体,因此该测定允许检测总IL-27,而不考虑SRF388的结合。

[0900] 简言之,给6周龄雌性Balb/c小鼠注射空载体(对照)或人IL-27。在微环转染前7天和当天(第-7天和第0天),用1mg SRF388或抗DNP IgG1同种型对照抗体处理小鼠。收集全血,并通过Meso Scale Discovery分析血浆中的IL-27(图8D)。图8D显示SRF388处理完全抑制了通过MSD进行的对血浆中的IL-27的检测。当测试剂量为25mg/kg的SRF388时,可以看到类似的数据。这些数据表明,剂量为25mg/kg或更高的SRF388可在体内完全饱和微环来源的IL-27。也在pSTAT1功能测定中证实了这种完全的靶标接合。

[0901] 为了评估SRF388在体内阻断IL-27活性的能力,通过流式细胞术在鼠PBMC和脾细胞中分析了PD-L1、Tim-3、Lag-3和Tigit的表达。SRF388显著阻断CD4⁺ PBMC中IL-27诱导的PD-L1和Lag-3的表达以及CD8⁺ PBMC中IL-27诱导的PD-L1、Tim-3、Lag-3和Tigit的表达。SRF388处理还阻断了CD4⁺脾细胞中IL-27诱导的PD-L1、Lag-3和Tigit的表达以及CD8⁺脾细胞中IL-27诱导的PD-L1和Lag3的表达。这些数据表明,SRF388可在体内接合并阻断人IL-27的活性。

[0902] 这些结果表明, IL-27在体内的异位表达导致T细胞的多个抑制性受体上调以及脾细胞中几种其它具有免疫调节活性的分子上调。这些数据表明, IL-27拮抗作用(例如, 通过用抗IL-27抗体治疗)将减少T细胞上抑制剂受体的表达, 从而增加免疫响应。

[0903] 表11: 响应于IL-27的施用而被上调的基因

[0904]

基因符号	倍数变化	P 值
GM4841	3.824228667	0.012331653
LY6A	3.568709	0.000991642
IIGP1	3.294783	0.000455248
TUBB1	3.145617	0.002782618
MPO	3.112051333	0.026667968
CTSG	2.954178333	0.018177934
PPBP	2.878417333	0.006623845
ELANE	2.845762333	0.024770656
MT2	2.757525667	0.004548988
MUC13	2.696042667	0.018195326
F830016B08RIK	2.603319667	0.011330985
GM4951	2.583066667	0.01529863
APOL11B	2.565688667	0.006885943
GZMB	2.515642667	0.004012308
PRTN3	2.450033	0.028785527
CLCA3A1	2.345778333	0.018175529
GM11505	2.331628667	0.023451392
IL10	2.324278	0.008857442
GBP11	2.307386	0.005204674
PF4	2.270045	0.016210658
IRG1	2.269440667	0.003861367
CES2G	2.252403333	0.033921335
OASL2	2.243393	0.00470682
LAG3	2.203067	0.002539095
HIST1H2AG	2.197938	0.03499933

[0905]

OAS1G	2.184084667	0.007645573
MFSD2B	2.179382333	0.030664254
RHAG	2.146212667	0.072130267
TIGIT	2.145155	0.005421349
SLC6A4	2.121439	0.009945773
SHCBP1	2.092208667	0.038685767
BC023105	2.079652	0.002582842
PKLR	2.045597333	0.053459171
TFR2	2.037887333	0.033394313
F13A1	2.010803333	0.010612157
HIST1H2AB	2.002687333	0.025241
SERPINA3F	1.991916	0.002220854
ERMAP	1.940590333	0.042680673
MCPT8	1.930212667	0.018921256
SLC26A1	1.926420667	0.025126602
PRKAR2B	1.924056667	0.016881189
BIRC5	1.914826333	0.032959509
FADS2	1.91223	0.013830993
TOP2A	1.88339	0.034852729
NCAPG	1.881082333	0.036612626
A730089K16RIK	1.870258667	0.061491704
MNS1	1.860366	0.014834618
GP9	1.859234333	0.002956835
GFI1B	1.852962	0.0291761
NUF2	1.850953	0.032872517
CHIL3	1.848470667	0.001494932
KIF11	1.83252	0.040535377
ALOX12	1.823174	0.006931665
ADGRG7	1.822065	0.017542834
KLF1	1.820262333	0.060689421
E2F8	1.817455333	0.069143254
ATP1B2	1.811274333	0.024016123
KIF2C	1.811223333	0.061246458
FADS3	1.803859667	0.050197663
MS4A6D	1.801871667	0.01036878
SLC25A21	1.801518667	0.048282826
HIST1H1B	1.800434	0.037242995
CKAP2L	1.783850333	0.061646634
SAMD14	1.782388333	0.02384128
CAR1	1.770098667	0.025511071
DEPDC1A	1.765839667	0.03875749
CENPE	1.765095667	0.039288425

[0906]

ASPM	1.753558	0.054145246
CCNB2	1.751291667	0.036336189
RYK	1.749673	0.035413093
MMP14	1.747348667	0.010510984
BUB1	1.738322667	0.02139336
MYO1D	1.734508	0.006655486
PARVB	1.733820333	0.010799396
GM5593	1.728317	0.008578526
CCNA2	1.724975667	0.026630845
PRR11	1.724352667	0.04875805
AQP1	1.719081667	0.064562051
CASP3	1.709594333	0.009087444
KIF15	1.708689667	0.026782535
ASNS	1.708074333	0.037928738
CPOX	1.706113	0.030298001
MT1	1.699002667	0.010159345
CDC6	1.694586667	0.049970924
GBP2B	1.694018	0.000929009
GBP2	1.689558667	0.004961011
HMMR	1.687253333	0.063769534
KIF20A	1.686718333	0.020639142
GSTM5	1.681807333	0.04316743
REEP6	1.677204667	0.056071877
GM12250	1.675485	0.003251181
GBP10	1.673458	0.009333312
ATP7B	1.671614	0.029798535
GM22973	1.663495667	0.004472758
CASC5	1.659578	0.044333895
ADD2	1.659553667	0.053938067
CAMP	1.659111667	0.066745225
CLEC5A	1.654882667	0.00665055

[0907] 表12:序列表

[0908]

SEQ ID NO	说明	序列
		SRF529-A
51	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYS
52	HCDR2 (IMGT)	ISSSSSYI

[0909]

53	HCDR3 (IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
54	HCDR1 (NT)	FTFSSYSMN
55	HCDR2 (NT)	SISSSSSYIYYADSVKG
56	HCDR3 (NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
57	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSS YIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHN WFDPPWGQGTLLTVSS
58	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTA GTAGTAGTTACATATACTACGCAGACT CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGATGGTGGGAAGAACGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCA
59	LCDR1 (IMGT)	QSVLFSSNNKNY
60	LCDR2 (IMGT)	WAS
61	LCDR3 (IMGT)	QQHASAPPT
62	LCDR1 (NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
63	LCDR2 (NT)	WASTRES
64	LCDR3 (NT)	QQHASAPPT
65	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVPDRLFSGSGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEI K
66	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGAC TCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG

[0910]

		AGTGTTTTATTTCAGCTCCAACAATAAG AACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAA CCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATT TACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTTCAGTGGCAGCGGG TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGC AGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGAC CAAGGTTGAGATCAAA
67	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSS YIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHN WFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
68	DNA 重链	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTA GTAGTAGTTACATATACTACGCAGACT CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGATGGTGAAGAACGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAG CGTGTTCGCTGGCGCCGAGCAGCAA

[0911]

		AAGCACCAGCGGCGGCACCGCGGCGC TGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTC CGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAAC AGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCA TACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGT GACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCA CCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACC ATAAACCGAGCAACACCAAAGTGAT AAAAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCGA TAAAACCCATACCTGCCCCGCCGTGCCC GGCGCCGGAAGTGTGGGCGGCCCGA GCGTGTCTGTTTCCGCCGAAACCGA AAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCC CGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT GTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTGAA ATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGA AGTGCATAACGCGAAAACCAAACCGC GCGAAGAACAGTATAACAGCACCTAT CGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTG CATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGA ATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAG CGCTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACC ATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCG CGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCC GAGCCGCGATGAACTGACCAAAAACC AGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAA GGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTG GAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGGA AAACAACCTATAAAACCACCCCGCCGG TGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTC TGTATAGCAAACCTGACCGTGATAAA AGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTT AGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCT GCATAACCATTATACCCAGAAAAGCCT GAGCCTGAGCCCGGGCAA
69	轻链	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFLTISLQ AEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHK

[0912]

		VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
70	DNA 轻链	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGAC TCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAG AACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAA CCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATT TACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGG TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGC AGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGAC CAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGG CCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTTCCCACC CTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCA CCGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGC AGTGGAAGTGGACAACGCCCTGCAG TCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTCACC GAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTA CTCCCTGTCTCCACCCTGACCCTGTCC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGT GTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCT TCAACCGGGGCGAGTGC
		SRF529-B
71	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSS YIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHN WFDPWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGSSFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ

[0913]

		KSLSLSLG
72	DNA 重链	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTA GTAGTAGTTACATATACTACGCAGACT CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGATGGTGGGAAGAACGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCTCC GTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCCCGGT CCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGG GCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCG AGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACTCTG GCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCT TCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCC TGTAATCCCTGTCCAGCGTCGTGACCG TGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGC CCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGG GTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGC CCTTCCTGCCCTGCCCTGAGTTCCTG GGCGGACCTTCCGTGTTCCCTGTTCCCT CCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGT GGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATC CCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGG ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAA CTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT GACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTG TCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATC GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGG CCAGCCCCGCGAGCCCCAAGTGTACAC CCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGA CCAAGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTC

[0914]

		TGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATA TCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGC CAGCCCCGAGAACAACACTACAAGACCAC CCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAA CGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
		SRF381-A
73	HCDR1 (IMGT)	GFTFRSYG
74	HCDR2 (IMGT)	ISSSSSYI
75	HCDR3 (IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
76	HCDR1 (NT)	FTFRSYGMN
77	HCDR2 (NT)	SISSSSSYIYYADSVKG
78	HCDR3 (NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
79	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FRSYGMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSS YIYYADSVKGRFTISRDNANKSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHN WFDPPWGQGLTVTVSS
80	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCCGGAGCTATGGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTA GTAGTAGTTACATATACTACGCAGACT CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCA
81	LCDR1 (IMGT)	QSVLFSSNNKNY
82	LCDR2	WAS

[0915]

	(IMGT)	
83	LCDR3 (IMGT)	QQHASAPPT
84	LCDR1 (NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
85	LCDR2 (NT)	WASTRES
86	LCDR3 (NT)	QQHASAPPT
87	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LFSSNNKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ AEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEI K
88	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGAC TCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATTTCAGCTCCAACAATAAG AACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAA CCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATT TACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGG TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGC AGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGAC CAAGGTTGAGATCAAA
89	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FRSYGMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSS YIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHN WFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
90	DNA 重链	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT

[0916]

GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT
CACCTTCCGGAGCTATGGGATGAACTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC
TGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTA
GTAGTAGTTACATATACTACGCAGACT
CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA
GAGACAACGCCAAGAAGCTCACTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA
GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA
GAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACC
GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC
TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC
TCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAG
CGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAGCAA
AAGCACCAGCGGCGGCACCGCGGCGC
TGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTC
CGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAAC
AGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCA
TACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAG
CGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCA
CCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACC
ATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGAT
AAAAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCGA
TAAAACCCATACCTGCCCCGCCGTGCC
GGCGCCGGAAGTCTGGGCGGCCCGA
GCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGA
AAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCC
CGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT
GTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTGAA
ATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGA
AGTGCATAACGCGAAAACCAAACCGC
GCGAAGAACAGTATAACAGCACCTAT
CGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTG
CATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGA
ATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAG
CGCTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACC
ATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCG
CGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCC
GAGCCGCGATGAACTGACCAAAAACC
AGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAA
GGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTG
GAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGGA

[0917]

		AAACAAC TATAAAA ACCACCCCGCCGG TGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTC TGTATAGCAA ACTGACCGTGGATAAA AGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTT AGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCT GCATAACCATTATACCCAGAAAAGCCT GAGCCTGAGCCCGGGCAA
91	轻链	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LFSSNNKNYLA WYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ AEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
92	DNA 轻链	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGAC TCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATT CAGCTCCAACAATAAG AACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAA CCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATT TACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATT CAGTGGCAGCGGG TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGC AGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGAC CAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGG CCGCTCCCTCCGTGTT CATCTTCCCACC CTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCA CCGCCTCCGTCTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGC AGTGGAAGTGGACAACGCCCTGCAG TCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTCACC GAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTA CTCCCTGTCTCTCCACCCTGACCCTGTCC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGT GTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCT TCAACCGGGGCGAGTGC
		SRF381-B
93	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FRSYGMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSS

[0918]

		YIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHN WFDPWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGKTYTCNVDPHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
94	DNA 重链	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCCGGAGCTATGGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTA GTAGTAGTTACATATACTACGCAGACT CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCTCC GTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCCCGGT CCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGG GCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCG AGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAGTCTG GCGCCCTGACCTCCGGCGTGACACCT TCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCC TGTA CTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCG TGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAAAGTGGACCAACAAGC CCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGG GTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGC CCTTCCTGCCCTGCCCTGAGTTCCTG GGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTCCCT

[0919]

		CCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGT GGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATC CCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGG ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAA CTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT GACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTG TCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATC GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGG CCAGCCCCGCGAGCCCCAAGTGACAC CCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGA CCAAGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTC TGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATA TCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGC CAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCAC CCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCCAA CGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
		SRF382-A
95	HCDR1 (IMGT)	GFTFSRTG
96	HCDR2 (IMGT)	ISSSSSYI
97	HCDR3 (IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
98	HCDR1 (NT)	FTFSRTGMN
99	HCDR2 (NT)	SISSSSSYIYYADSVKG
100	HCDR3 (NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
101	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSRTGMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSS YIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHN WFDPWGQGLTVTVSS
102	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTAGGACTGGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC

[0920]

		TGGAATGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACCGCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
103	LCDR1 (IMGT)	QSVLFSSNNKNY
104	LCDR2 (IMGT)	WAS
105	LCDR3 (IMGT)	QQHASAPPT
106	LCDR1 (NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
107	LCDR2 (NT)	WASTRES
108	LCDR3 (NT)	QQHASAPPT
109	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPRFSGSGSGTDFLTITSLQAEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEIK
110	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATTAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGTGCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAGTGCCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
111	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSRTGMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHNWFDPLWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW

[0921]

		NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
112	DNA 重链	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTAGGACTGGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAATGGGTCTCATCCATTAGTAGTA GTAGTAGTTACATATACTACGCAGACT CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAG CGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAGCAA AAGCACCAGCGGCGGCACCGCGGCGC TGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTC CGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAAC AGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCA TACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGT GACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCA CCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACC ATAAACCAGCAACACCAAAGTGGAT AAAAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCGA TAAAACCCATACCTGCCCCGCCGTGCCC GGCGCCGGAAGTGTGGGCGGCCCGA GCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGA AAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCC CGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT GTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTGAA

[0922]

		ATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGA AGTGCATAACGCGAAAACCAAACCGC GCGAAGAACAGTATAACAGCACCTAT CGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTG CATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGA ATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAG CGCTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACC ATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCG CGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCC GAGCCGCGATGAACTGACCAAAAACC AGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAA GGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTG GAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGGA AAACAACCTATAAAACCACCCCGCCGG TGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTC TGTATAGCAAACCTGACCGTGGATAAA AGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTT AGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCT GCATAACCATTATACCCAGAAAAGCCT GAGCCTGAGCCCGGGCAA
113	轻链	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVPRFSGSGSGTDFTLTISLQ AEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
114	DNA 轻链	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGAC TCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATTACAGCTCCAACAATAAG AACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAA CCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATT TACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTACAGTGGCAGCGGG TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGC AGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGAC CAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGG CCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTTCCCACC CTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCA

[0923]

		CCGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGC AGTGGAAGTGGACAACGCCCTGCAG TCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTCACC GAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTA CTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGT GTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCT TCAACCGGGGCGAGTGC
		SRF382-B
115	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSRTGMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSS YIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHN WFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPSPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
116	DNA 重链	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTAGGACTGGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAATGGGTCTCATCCATTAGTAGTA GTAGTAGTTACATATACTACGCAGACT CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCCTCC

[0924]

		GTGTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCCCGGT CCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGG GCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCG AGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACCTG GCGCCCTGACCTCCGGCGTGACACCT TCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCC TGTACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCG TGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAACTGGACCACAAGC CCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGG GTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGC CCTTCCTGCCCTGCCCTGAGTTCCTG GGCGGACCTTCCGTGTTCTGTTCCCT CCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGT GGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATC CCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGG ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAA CTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT GACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTG TCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATC GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGG CCAGCCCCGCGAGCCCCAAGTGTACAC CCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGA CCAAGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTC TGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATA TCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGC CAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCAC CCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCTGTACTCTCGGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAA CGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
		SRF384-A
117	HCDR1 (IMGT)	GFTFSRYG
118	HCDR2 (IMGT)	ISSSSAYI
119	HCDR3 (IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP

[0925]

120	HCDR1 (NT)	FTFSRYGMN
121	HCDR2 (NT)	SISSSSAYILYADSVKG
122	HCDR3 (NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFD
123	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSRYGMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSS AYILYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAH NWFDPWGQGTLVTVSS
124	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTAGGTATGGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTA GTAGTGCTTACATACTGTACGCAGACT CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGATGGTGGGAAGAACGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCA
125	LCDR1 (IMGT)	QSVLFSSNNKNY
126	LCDR2 (IMGT)	WAS
127	LCDR3 (IMGT)	QQHASAPPT
128	LCDR1 (NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
129	LCDR2 (NT)	WASTRES
130	LCDR3 (NT)	QQHASAPPT
131	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ AEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEI K
132	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGAC TCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATTACAGCTCCAACAATAAG AACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAA

[0926]

		CCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATT TACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGG TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGC AGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGAC CAAGGTTGAGATCAAA
133	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSRYGMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSS AYILYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAH NWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHN HYTQKSLSLSPGK
134	DNA 重链	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTAGGTATGGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTA GTAGTGCTTACATACTGTACGCAGACT CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAG CGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAGCAA AAGCACCAGCGGCGGCACCGCGGCGC TGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTC

[0927]

		CGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAAC AGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCA TACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGT GACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCA CCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACC ATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGAT AAAAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCGA TAAAACCCATACCTGCCCCGCGTGCCC GGCGCCGGAAGTGTGGGCGGCCCGA GCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGA AAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCC CGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT GTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTGAA ATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGA AGTGCATAACGCGAAAACCAAACCGC GCGAAGAACAGTATAACAGCACCTAT CGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTG CATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGA ATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAG CGCTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACC ATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCG CGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCC GAGCCGCGATGAACTGACCAAAAACC AGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAA GGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTG GAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGGA AAACAACCTATAAAACCACCCCGCCGG TGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTC TGTATAGCAAACCTGACCGTGGATAAA AGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTT AGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCT GCATAACCATTATACCCAGAAAAGCCT GAGCCTGAGCCCGGGCAAA
135	轻链	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ AEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
136	DNA 轻链	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGAC

[0928]

		TCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATTAGCTCCAACAATAAG AACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAA CCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATT TACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTAGTGGCAGCGGG TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGC AGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGAC CAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGG CCGCTCCCTCCGTGTTTATCTTCCCACC CTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCA CCGCCTCCGTGCTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGC AGTGAAAGTGGACAACGCCCTGCAG TCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTCACC GAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTA CTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGT GTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCT TCAACCGGGGCGAGTGC
		SRF384-B
137	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FSRYGMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSS AYILYADSVKGRFTISRDNALNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAH NWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDK RVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
138	DNA 重链	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG

[0929]

AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT
GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT
CACCTTCAGTAGGTATGGGATGAACTG
GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC
TGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTA
GTAGTGCTTACATACTGTACGCAGACT
CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA
GAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA
GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA
GAGATGGTGGGAAGAACGTCCTACACC
GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC
TGGGGACAGGGTACATTGGTCAACCGTC
TCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCCTCC
GTGTTCCCTCTGGCCCCCTTGCTCCCGGT
CCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGG
GCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCG
AGCCCGTGACCGTGTCTGGAAGTCTG
GCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCT
TCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCC
TGTAATCCCTGTCCAGCGTCGTGACCG
TGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGA
CCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGC
CCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGG
GTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGC
CCTTCCTGCCCTGCCCTGAGTTCCTG
GGCGGACCTTCCGTGTTCCCTGTTCCCT
CCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT
CTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGT
GGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATC
CCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGG
ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAG
ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAA
CTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT
GACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA
ACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTG
TCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATC
GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGG
CCAGCCCCGCGAGCCCCAAGTGACAC
CCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGA
CCAAGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTC
TGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATA
TCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGC

[0930]

		CAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCAC CCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAA CGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
		SRF386-A
139	HCDR1 (IMGT)	GFTFASYG
140	HCDR2 (IMGT)	ISSSSSYI
141	HCDR3 (IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
142	HCDR1 (NT)	FTFASYGMN
143	HCDR2 (NT)	SISSSSSYIYYADSVKG
144	HCDR3 (NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFDP
145	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FASYGMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSS YIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHN WFDPWGQGTLVTVSS
146	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCGCTAGCTATGGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTT CTAGTAGTTACATATACTACGCAGACT CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGATGGTGAAGAACGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCAACCGTC TCCTCA
147	LCDR1 (IMGT)	QSVLFSSNNKNY
148	LCDR2 (IMGT)	WAS
149	LCDR3	QQHASAPPT

[0931]

	(IMGT)	
150	LCDR1 (NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
151	LCDR2 (NT)	WASTRES
152	LCDR3 (NT)	QQHASAPPT
153	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVPDFRSGSGSGTDFTLTISSLQ AEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEI K
154	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGAC TCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATTACAGCTCCAACAATAAG AACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAA CCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATT TACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGG TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGC AGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGAC CAAGGTTGAGATCAAA
155	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FASYGMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSS YIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHN WFDPLWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
156	DNA 重链	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCGCTAGCTATGGGATGAACTG

[0932]

GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC
TGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTT
CTAGTAGTTACATATACTACGCAGACT
CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA
GAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA
GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA
GAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACC
GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC
TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC
TCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAG
CGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAGCAA
AAGCACCAGCGGCGGCACCGCGGCGC
TGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTC
CGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAAC
AGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCA
TACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAG
CGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCA
CCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACC
ATAAACCAGCAACACCAAAGTGAT
AAAAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCGA
TAAAACCCATACCTGCCCCGCGTGCCC
GGCGCCGGAAGTGTGGGCGGCCCGA
GCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGA
AAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCC
CGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT
GTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTGAA
ATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGA
AGTGCATAACGCGAAAACCAAACCGC
GCGAAGAACAGTATAACAGCACCTAT
CGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTG
CATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGA
ATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAG
CGCTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACC
ATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCG
CGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCC
GAGCCGCGATGAACTGACCAAAAACC
AGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAA
GGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTG
GAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGGA
AAACAACCTATAAAACCAACCCCGCCG
TGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTC

[0933]

		TGTATAGCAAACCTGACCGTGGATAAA AGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTT AGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCT GCATAACCATTATACCCAGAAAAGCCT GAGCCTGAGCCCGGGCAA
157	轻链	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIW ASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ AEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
158	DNA 轻链	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGAC TCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATTAGCTCCAACAATAAG AACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAA CCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATT TACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTAGTGGCAGCGGG TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGC AGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGAC CAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGG CCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTTCCCACC CTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCA CCGCCTCCGTCGTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGC AGTGGAAGTGGACAACGCCCTGCAG TCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTCACC GAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTA CTCCCTGTCCCTCCACCCTGACCCTGTCC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGT GTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCT TCAACCGGGGCGAGTGC
		SRF386-B
159	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FASYGMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSS YIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAHN

[0934]

		WFDPWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
160	DNA 重链	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCGCTAGCTATGGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTT CTAGTAGTTACATATACTACGCAGACT CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCTCC GTGTTCCCTCTGGCCCCCTTGCTCCCGGT CCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGG GCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCG AGCCCGTGACCGTGTCCTGGAAGTCTG GCGCCCTGACCTCCGGCGTGACACCT TCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCC TGTA CTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCG TGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAACTGGGACCAACAAGC CCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGG GTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGC CCTTCCTGCCCTGCCCTGAGTTCCTG GGCGGACCTTCCGTGTTCCCTGTTCCCT CCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGT

[0935]

		GGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATC CCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGG ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAA CTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT GACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTG TCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATC GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGG CCAGCCCCGCGAGCCCCAAGTGACAC CCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGA CCAAGAATCAAGTGTCCTGACTTGTC TGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATA TCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGC CAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCAC CCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAA CGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
		SRF388-A
161	HCDR1 (IMGT)	GFTFRSYG
162	HCDR2 (IMGT)	ISSSGSYI
163	HCDR3 (IMGT)	ARDGGRTSYTATAHNWFD
164	HCDR1 (NT)	FTFRSYGMN
165	HCDR2 (NT)	GISSSGSYIYYADSVKG
166	HCDR3 (NT)	ARDGGRTSYTATAHNWFD
167	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FRSYGMNWVRQAPGKGLEWVSGISSG SYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAH NWFDWPWGQGLVTVSS
168	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCCGTAGCTATGGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTA GTGGTAGTTACATATACTACGCAGACT

[0936]

		CAGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAACTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGATGGTGGGAAGAACGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCCACCGTC TCCTCA
169	LCDR1 (IMGT)	QSVLFSSNNKNY
170	LCDR2 (IMGT)	WAS
171	LCDR3 (IMGT)	QQHASAPPT
172	LCDR1 (NT)	KSSQSVLFSSNNKNYLA
173	LCDR2 (NT)	WASTRES
174	LCDR3 (NT)	QQHASAPPT
175	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ AEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEI K
176	DNA VL	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGAC TCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATTTCAGCTCCAACAATAAG AACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAA CCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATT TACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGG TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGC AGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGAC CAAGGTTGAGATCAAA
177	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FRSYGMNWVRQAPGKGLEWVSGISSG SYIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAH NWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD

[0937]

		KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHN HYTQKSLSLSPGK
178	DNA 重链	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCCGTAGCTATGGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTA GTGGTAGTTACATATACTACGCAGACT CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGATGGTGGAAGAACGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAG CGTGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAGCAA AAGCACCAGCGGCGGCACCGCGGCGC TGGGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTC CGGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAAC AGCGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCA TACCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAG CGGCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGT GACCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCA CCCAGACCTATATTTGCAACGTGAACC ATAAACCGAGCAACACCAAAGTGGAT AAAAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCGA TAAAACCCATACCTGCCCCGCCGTGCC GGCGCCGGAAGTCTGGGCGGCCCGA GCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGA AAGATACCCTGATGATTAGCCGCACCC CGGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGAT GTGAGCCATGAAGATCCGGAAGTGAA ATTTAACTGGTATGTGGATGGCGTGGA AGTGCATAACGCGAAAACCAAACCGC

[0938]

		GCGAAGAACAGTATAACAGCACCTAT CGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTG CATCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGA ATATAAATGCAAAGTGAGCAACAAAG CGCTGCCGGCGCCGATTGAAAAAACC ATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCG CGAACCGCAGGTGTATACCCTGCCGCC GAGCCGCGATGAACTGACCAAAAACC AGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAA GGCTTTTATCCGAGCGATATTGCGGTG GAATGGGAAAGCAACGGCCAGCCGGA AAACAACATAAAAACCAACCCCGCCGG TGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTTTTC TGTATAGCAAACCTGACCGTGGATAAA AGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTGTTT AGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCGCT GCATAACCATTATACCCAGAAAAGCCT GAGCCTGAGCCCGGGCAA
179	轻链	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSV LFSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYW ASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQ AEDVAVYYCQQHASAPPTFGGGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
180	DNA 轻链	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGAC TCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGG GCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAG AGTGTTTTATTCAGCTCCAACAATAAG AACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAA CCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATT TACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGG GTCCCTGACCGATTCAAGTGGCAGCGGG TCTGGGACAGATTTCCTCTCACCATC AGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGC AGTTTATTACTGTCAGCAGCACGCCAG TGCCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGAC CAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGG CCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTTCCCACC CTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCA CCGCCTCCGTCTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCTCGCGAGGCCAAAGTGC

[0939]

		AGTGGAAAGTGGACAACGCCCTGCAG TCCGGCAACTCCCAGGAATCCGTCACC GAGCAGGACTCCAAGGACAGCACCTA CTCCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCC AAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGT GTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGG GCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGTCCT TCAACCGGGGCGAGTGC
		SRF388-B
181	重链	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFT FRSYGMNWVRQAPGKGLEWVSGISSG SYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDGGRTSYTATAH NWFDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
182	DNA 重链	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCCGTAGCTATGGGATGAACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTA GTGGTAGTTACATATACTACGCAGACT CAGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAACGCCAAGAAGTCACTGTAT CTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GAGATGGTGAAGAAGCGTCCTACACC GCCACAGCCCACAATTGGTTCGACCCC TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTC TCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCTCC GTGTTCCCTCTGGCCCCCTTGCTCCCGGT CCACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGG

[0940]

		GCTGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCG AGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACCTCTG GCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCT TCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCC TGTA CTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCG TGCCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGA CCTACACCTGTAAACGTGGACCACAAGC CCTCCAACACCAAAGTGGACAAGCGG GTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGC CCTTCCTGCCCTGCCCTGAGTTCCTG GGCGGACCTTCCGTGTTCCCTGTTCCCT CCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGT GGTGGTGGACGTGTCCAGGAAGATC CCGAAGTCCAGTTCAATTGGTACGTGG ACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAA CTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCT GACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTG TCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATC GAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGG CCAGCCCCGCGAGCCCCAAGTGTACAC CCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGA CCAAGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTC TGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATA TCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGC CAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCAC CCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTG GACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAA CGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
		SRF410-A
185	HCDR1 (IMGT)	GGTFSAYA
186	HCDR2 (IMGT)	IIPIFGTA
187	HCDR3 (IMGT)	ARSYYSSRWYHYYYMDV
188	HCDR1 (NT)	GTFSAYAIS
189	HCDR2 (NT)	GIPIFGTANYAQKFQG

[0941]

190	HCDR3 (NT)	ARSYYSSRWHYYYYMDV
191	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFSAYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIF GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARSYYSSRWHYYYY MDVWGKGTTVTVSS
192	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGG CACCTTCAGCGCTTATGCGATCAGCTG GGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTA TCTTTGGTACAGCAAACACTACGCACAGA AGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCG CGGACGAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GATCTTACTACTCCAGCCGATGGCACT ACTACTACTACATGGACGTGTGGGGCA AGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
193	LCDR1 (IMGT)	QGISSW
194	LCDR2 (IMGT)	AAS
195	LCDR3 (IMGT)	QQADDLPLT
196	LCDR1 (NT)	RASQGISSWLA
197	LCDR2 (NT)	AASNLQS
198	LCDR3 (NT)	QQADDLPLT
199	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGI SSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFAT YYCQQADDLPLTFGGGTKVEIK
200	DNA VL	GACATCCAGATGACACAGTCTCCATCT TCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAG GGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC CTCTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG

[0942]

		AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGC AGGCAGACGACCTCCCTCTCACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
201	重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG TFSAYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIF GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARSYYSSRWYHYYY MDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
202	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGG CACCTTCAGCGCTTATGCGATCAGCTG GGTGCACAGGCCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTA TCTTTGGTACAGCAAACCTACGCACAGA AGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCG CGGACGAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GATCTTACTACTCCAGCCGATGGCACT ACTACTACTACATGGACGTGTGGGGCA AGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCAG CGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTC CGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACC AGCGGCGGCACCGCGGCGCTGGGCTG CCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAACC GGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCG CGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTG TATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG CCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGAC

[0943]

		CTATATTTGCAACGTGAACCATAAACC GAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAG TGGAACCGAAAAGCTGCGATAAAACC CATACCTGCCCCGCGTGCCCCGGCGCCG GAACTGCTGGGCGGCCCCGAGCGTGTTT CTGTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACC CTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTG ACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCAT GAAGATCCGGAAGTGAAATTTAACTG GTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATA ACGCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAA CAGTATAACAGCACCTATCGCGTGGTG AGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGAT TGGCTGAACGGCAAAGAATATAAATG CAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGG CGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAA GCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACCGCA GGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGA TGAAGTGACCAAAAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTGAAAGGCTTTTATC CGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAA AGCAACGGCCAGCCGGAAAACAATA TAAAACCACCCCGCCGGTGCTGGATAG CGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAA ACTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGC AGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCAGC GTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCAT TATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAG CCCGGGCAAA
203	轻链	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITCRASQGI SSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQQADDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
204	DNA 轻链	GACATCCAGATGACACAGTCTCCATCT TCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAG GGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTT

[0944]

		GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGC AGGCAGACGACCTCCCTCTCACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA CGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTC ATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTG AAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGC CTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGCGAG GCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAA CGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGA ATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGG ACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCC TGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGA AGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		SRF410-B
205	重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFSAYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIF GTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDNAVYYCARSYYSSRWYHYYY MDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPCCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
206	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGG CACCTTCAGCGCTTATGCGATCAGCTG GGTGCAGACAGGCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTA TCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGA

[0945]

AGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCG
CGGACGAATCCACGAGCACAGCCTAC
ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA
GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA
GATCTTACTACTCCAGCCGATGGCACT
ACTACTACTACATGGACGTGTGGGGCA
AGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCAG
CTTCCACCAAGGGCCCCCTCCGTGTTCC
CTCTGGCCCCCTTGCTCCCGGTCCACCT
CCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCC
TCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCG
TGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCCC
TGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTG
CCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACT
CCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCT
CCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACA
CCTGTAAACGTGGACCACAAGCCCTCCA
ACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAA
TCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTTCC
TGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGA
CCTTCCGTGTTCTGTTCCCTCCAAAGC
CCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGA
CCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG
ACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCC
AGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGG
AAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC
AGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTA
CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT
GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAG
AGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAG
GGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACC
ATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG
CGAGCCCCAAGTGTACACCCTGCCTCC
CAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAATC
AAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGG
GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGG
AGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAG
AACAACATAAGACCACCCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTG
TACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCC
CGGTGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCC
TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC
AACCCTACACCCAGAAGTCCCTGTCC

[0946]

		CTGTCTCTGGGC
		SRF411-A
207	HCDR1 (IMGT)	GGTFESYT
208	HCDR2 (IMGT)	IAPIFGTA
209	HCDR3 (IMGT)	ARSYYSSRWHYYYYMDV
210	HCDR1 (NT)	GTFESYTIS
211	HCDR2 (NT)	GIAPIFGTAHYAQKFQG
212	HCDR3 (NT)	ARSYYSSRWHYYYYMDV
213	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFESYTISWVRQAPGQGLEWMGGIAPIF GTAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCARSYYSSRWHYYYY MDVWGKGTTVTVSS
214	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGG CACCTTCGAGAGCTATACGATCAGCTG GGTGCACAGGCCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGAGGGATCGCGCCT ATCTTTGGTACAGCACATTACGCACAG AAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACC GCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTA CATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC AGATCTTACTACTCCAGCCGATGGCAC TACTACTACTACATGGACGTGTGGGGC AAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
215	LCDR1 (IMGT)	QGISSW
216	LCDR2 (IMGT)	AAS
217	LCDR3 (IMGT)	QQADDLPLT
218	LCDR1 (NT)	RASQGISSWLA
219	LCDR2 (NT)	AASNLS
220	LCDR3 (NT)	QQADDLPLT
221	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGI SSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT

[0947]

		YYCQQADDLPLTFGGGTKVEIK
222	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCT TCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAG GGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAGC AGGCAGACGACCTCCCTCTCACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
223	重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG TFESYTISWVRQAPGQGLEWMGGIPIF GTAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCARSYYSSRWYHYYY MDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSVMSHEALHNH YTQKSLSLSPGK
224	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGG CACCTTCGAGAGCTATACGATCAGCTG GGTGCAGACAGGCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGAGGGATCGCGCCT ATCTTTGGTACAGCACATTACGCACAG AAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACC GCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTA CATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC AGATCTTACTACTCCAGCCGATGGCAC TACTACTACTACATGGACGTGTGGGGC

[0948]

		AAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA GCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTT TCCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCA CCAGCGGCGGCACCGCGGCGCTGGGC TGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAA CCGGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGG CGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTT TCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCT GTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT GCCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGA CCTATATTTGCAACGTGAACCATAAAC CGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAA GTGGAACCGAAAAGCTGCGATAAAAC CCATACCTGCCCCGCCGTGCCCGGCGCC GGAAGTCTGGGCGGCCCCGAGCGTGTT TCTGTTTCCGCCGAAACCGAAAGATAC CCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGT GACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCA TGAAGATCCGGAAGTGAAATTTAACTG GTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATA ACGCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAA CAGTATAACAGCACCTATCGCGTGGTG AGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGAT TGGCTGAACGGCAAAGAATATAAATG CAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGG CGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAA GCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACCGCA GGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGA TGAAGTGAACAAAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTGAAAGGCTTTTATC CGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAA AGCAACGGCCAGCCGGAAAACAATA TAAAACCAACCCCGCCGGTGCTGGATAG CGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAA ACTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGC AGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCAGC GTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCAT TATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAG CCCGGGCAAA
225	轻链	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITICRASQGI SSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQS GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFAT YYCQQADDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAP

[0949]

		SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSLTLTLKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
226	DNA 轻链	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCT TCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAG GGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAGC AGGCAGACGACCTCCCTCTCACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA CGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTT ATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTG AAGTCCGGCACCGCCTCCGTCTGTGTC CTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGCGAG GCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAA CGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGA ATCCGTCAACGAGCAGGACTCCAAGG ACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCC TGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGA AGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		SRF411-B
227	重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFESYTISWVRQAPGQGLEWMGGIPIF GTAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDNAVYYCARSYYSSRWHYYYY MDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKR VESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN

[0950]

		GQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
228	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGG CACCTTCGAGAGCTATACGATCAGCTG GGTGCAGACAGGCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGAGGGATCGCGCCT ATCTTTGGTACAGCACATTACGCACAG AAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACC GCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTA CATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCC AGATCTTACTACTCCAGCCGATGGCAC TACTACTACTACATGGACGTGTGGGGC AAGGGTACAACGTGCACCGTCTCCTCA GCTTCCACCAAGGGCCCCCTCCGTGTT CCTCTGGCCCCCTTGCTCCCGGTCCACC TCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGC CTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCC GTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCC CTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCT GCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTAC TCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCC TCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCC AACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGA ATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTTC CTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGG ACCTTCCGTGTTCCCTGTTCCCTCCAAA GCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCG GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGT GGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAG TCCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCG TGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCAC CTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT GCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA AAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAAC AAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAA GACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGC CCGCGAGCCCCAAGTGTACACCCTGC

[0951]

		CTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAG AATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTC AAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCC GTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCC CGAGAACAACTACAAGACCACCCCTC CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACA AGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTC TTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCC CTGTCCCTGTCTCTGGGC
		SRF543-A
229	HCDR1 (IMGT)	GGSFSDYE
230	HCDR2 (IMGT)	IDWSGIT
231	HCDR3 (IMGT)	ARLPMYYYDSSVSTGSVDV
232	HCDR1 (NT)	GSFSDYEW
233	HCDR2 (NT)	EIDWSGITNYPNPSLKS
234	HCDR3 (NT)	ARLPMYYYDSSVSTGSVDV
235	VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG SFSDYEW SWIRQPPGKGLEWIGEIDWSG ITNYPNPSLKS RVTVISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARLPMYYYDSSVSTGS VDVWGQGTMTVSS
236	DNA VH	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGGAGC TGGTTTATTAAAGCCTTCAGAACTTT AAGTTTGACCTGTGCTGTTTACGGTGG ATCATTTTCTGATTATGAGTGGAGTTG GATTCGTCAACCACCAGGCAAAGGATT GGAGTGGATCGGTGAGATAGACTGGT CAGGCATTACTAACTACAATCCAAGTT TAAAATCCAGGGTTACTATCTCCGTAG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGA AGCTGAGTTCTGTGACCGCCGAGACA CGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACTTC CTATGTACTACTACGACAGCAGCGTCT CAACCGGAAGCGTAGACGTATGGGGT CAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
237	LCDR1 (IMGT)	QSVSSY

[0952]

238	LCDR2 (IMGT)	DSS
239	LCDR3 (IMGT)	QQDSDHPIT
240	LCDR1 (NT)	RASQSVSSYLA
241	LCDR2 (NT)	DSSNRAT
242	LCDR3 (NT)	QQDSDHPIT
243	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATG IPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYY CQQDSDHPITFGGGTKVEIK
244	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTAC CAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG GCTCCTCATCTATGATTCATCCAACAG GGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGA AGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCA GGACAGTGACCACCCTATCACTTTTGG CGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
245	重链	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG SFSDYEW SWIRQPPGKGLEWIGEIDWSG ITNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARLPMYYYDSSVSTGS VDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
246	DNA 重链	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGAGC TGGTTTATTAAAGCCTTCAGAACTTT AAGTTTGACCTGTGCTGTTTACGGTGG

[0953]

ATCATTTTCTGATTATGAGTGGAGTTG
GATTCGTCAACCACCAGGCAAAGGATT
GGAGTGGATCGGTGAGATAGACTGGT
CAGGCATTACTAACTACAATCCAAGTT
TAAAATCCAGGGTTACTATCTCCGTAG
ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGA
AGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACA
CGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACTTC
CTATGTACTACTACGACAGCAGCGTCT
CAACCGGAAGCGTAGACGTATGGGGT
CAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
GCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTT
TCCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCA
CCAGCGGCGGCACCGCGGCGCTGGGC
TGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAA
CCGGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGG
CGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTT
TCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCT
GTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT
GCCGAGCAGCAGCCTGGGCAACCCAGA
CCTATATTTGCAACGTGAACCATAAAC
CGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAA
GTGGAACCGAAAAGCTGCGATAAAAC
CCATACCTGCCCCGCCGTGCCCGGCGCC
GGAAGTCTGGGCGGCCCGAGCGTGTT
TCTGTTTCCGCCGAAACCGAAAGATAC
CCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGT
GACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCA
TGAAGATCCGGAAGTGAAATTTAACTG
GTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATA
ACGCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAA
CAGTATAACAGCACCTATCGCGTGGTG
AGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGAT
TGGCTGAACGGCAAAGAATATAAATG
CAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGG
CGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAA
GCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACCGCA
GGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGA
TGAAGTACCAAAAACCAGGTGAGCC
TGACCTGCCTGGTGAAAGGCTTTTATC
CGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAA
AGCAACGGCCAGCCGGAAAACAATA
TAAAACCAACCCCGCCGGTGCTGGATAG

[0954]

		CGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAA ACTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGC AGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCAGC GTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCAT TATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAG CCCGGGCAAA
247	轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATG IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYY CQQDSDHPITFGGGTKVEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
248	DNA 轻链	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTAC CAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG GCTCCTCATCTATGATTCATCCAACAG GGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGA AGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCA GGACAGTGACCACCCTATCACTTTTGG CGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAAC GTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCA TCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGA AGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCC TGCTGAACAACCTTCTACCCTCGCGAGG CCAAAGTGCAGTGGAAGTGGACAAC GCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAA TCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGA CAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCT GACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGA AGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		SRF543-B
249	重链	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG SFSDYEWSWIRQPPGKGLEWIGEIDWSG ITNYPNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARLPMYYYDSSVSTGS

[0955]

		VDVWGQGTMTVTSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNYHTQ KSLSLSLG
250	DNA 重链	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGGAGC TGGTTTATTAAAGCCTTCAGAACTTT AAGTTTGACCTGTGCTGTTTACGGTGG ATCATTTTCTGATTATGAGTGGAGTTG GATTCGTCAACCACCAGGCAAAGGATT GGAGTGGATCGGTGAGATAGACTGGT CAGGCATTACTAACTACAATCCAAGTT TAAAATCCAGGGTTACTATCTCCGTAG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGA AGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACAGACA CGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACTTC CTATGTACTACTACGACAGCAGCGTCT CAACCGGAAGCGTAGACGTATGGGGT CAGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA GCTTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTT CCTCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACC TCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGC CTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCC GTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCC CTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCT GCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTAC TCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCC TCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCC AACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGA ATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTTC CTGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGG ACCTTCCGTGTTCTGTTCCCTCCAAA GCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCG GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGT

[0956]

		GGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAG TCCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCG TGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCAC CTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT GCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA AAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAAC AAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAA GACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGC CCCGCGAGCCCCAAGTGTACACCCTGC CTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAG AATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTC AAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCC GTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCC CGAGAACAACACTACAAGACCACCCCTC CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACA AGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTC TTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCC CTGTCCCTGTCTCTGGGC
		SRF414-A
251	HCDR1 (IMGT)	GGSFSTRYY
252	HCDR2 (IMGT)	IDYSGST
253	HCDR3 (IMGT)	ARDGVYYDSSDLGFDI
254	HCDR1 (NT)	GSFSRYYWS
255	HCDR2 (NT)	SIDYSGSTEYNPSLKS
256	HCDR3 (NT)	ARDGVYYDSSDLGFDI
257	VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG SFSRYYWSWIRQPPGKGLEWIGSIDYSG STEYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDGVYYDSSDLGFDI WGQGTMTVTVSS
258	DNA VH	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGAGC TGGTTTATTAAAGCCTTCAGAACTTT AAGTTTGACCTGTGCTGTTTACGGTGG ATCATTTTCTCGTTATTACTGGAGTTGG ATTCGTCAACCACCAGGCAAAGGATTG GAGTGGATCGGTAGTATAGACTATTCA GGCTCCACTGAGTACAATCCAAGTTTA

[0957]

		AAATCCAGGGTTACTATCTCCGTAGAC ACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAG CTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGT GTGTACTACGACAGCAGCGACTTGGG ATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAAT GGTCACCGTCTCCTCA
259	LCDR1 (IMGT)	QDISNY
260	LCDR2 (IMGT)	DAS
261	LCDR3 (IMGT)	QQYDDLPIIT
262	LCDR1 (NT)	QASQDISNYLN
263	LCDR2 (NT)	DASNLET
264	LCDR3 (NT)	QQYDDLPIIT
265	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQYDDLPIITFGGGTKVEIK
266	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCC TCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAG GACATTAGCAACTATTTAAATTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTT GGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCA GTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTA CTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGACGACCTCCCTATCACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
267	重链	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG SFSRYYSWIRQPPGKGLEWIGSIDYSG STEYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDGVYYDSSDLGFDI WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR

[0958]

		VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
268	DNA 重链	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGAGC TGGTTTATTAAAGCCTTCAGAACTTT AAGTTTGACCTGTGCTGTTTACGGTGG ATCATTTTCTCGTTATTACTGGAGTTGG ATTCGTCAACCACCAGGCAAAGGATTG GAGTGGATCGGTAGTATAGACTATTCA GGCTCCACTGAGTACAATCCAAGTTTA AAATCCAGGGTTACTATCTCCGTAGAC ACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAG CTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGT GTGTACTACGACAGCAGCGACTTGGG ATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAAT GGTCACCGTCTCCTCAGCGAGCACCAA AGGCCCGAGCGTGTTTCCGCTGGCGCC GAGCAGCAAAAGCACCAGCGGCGGCA CCGCGGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAA GATTATTTTCCGGAACCGGTGACCGTG AGCTGGAACAGCGGCGCGCTGACCAG CGGCGTGCATACCTTTCCGGCGGTGCT GCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCCTGA GCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGCAGC AGCCTGGGCACCCAGACCTATATTTGC AACGTGAACCATAAACCGAGCAACAC CAAAGTGGATAAAAAAGTGGAACCGA AAAGCTGCGATAAAACCCATACCTGCC CGCCGTGCCCGGCGCCGGAAGTCTGG GCGGCCCCGAGCGTGTTTCTGTTTCCGC CGAAACCGAAAGATACCCTGATGATT AGCCGCACCCCGGAAGTGACCTGCGT GGTGGTGGATGTGAGCCATGAAGATC CGGAAGTGAAATTTAACTGGTATGTGG ATGGCGTGGAAGTGCATAACGCGAAA ACCAAACCGCGCGAAGAACAGTATAA CAGCACCTATCGCGTGGTGAGCGTGCT GACCGTGCTGCATCAGGATTGGCTGAA CGGCAAAGAATATAAATGCAAAGTGA

[0959]

		GCAACAAAGCGCTGCCGGCGCCGATT GAAAAAACCATTAGCAAAGCGAAAGG CCAGCCGCGCGAACCGCAGGTGTATA CCCTGCCGCCGAGCCGCGATGAACTGA CCAAAAACCAGGTGAGCCTGACCTGC CTGGTGAAAGGCTTTTATCCGAGCGAT ATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAACGG CCAGCCGGAAAACAACATAAAACCA CCCCGCCGGTGCTGGATAGCGATGGCA GCTTTTTTCTGTATAGCAAACCTGACCG TGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAGGGC AACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATGCAT GAAGCGCTGCATAACCATTATACCCAG AAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGGCAA A
269	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLET GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQYDDLPIITFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
270	DNA 轻链	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCC TCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAG GACATTAGCAACTATTTAAATTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTT GGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCA GTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTA CTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGACGACCTCCCTATCACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA CGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTC ATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTG AAGTCCGGCACCGCCTCCGTCTGTGC CTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGCGAG GCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAA CGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGA ATCCGTACCGAGCAGGACTCCAAGG ACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCC

[0960]

		TGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGA AGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		SRF414-B
271	重链	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG SFSRYYSWIRQPPGKGLEWIGSIDYSG STEYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDGVYYDSSDLGFDI WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKITYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSS IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG
272	DNA 重链	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGAGC TGGTTTATTAAAGCCTTCAGAACTTT AAGTTTGACCTGTGCTGTTTACGGTGG ATCATTTTCTCGTTATTACTGGAGTTGG ATTCGTCAACCACCAGGCAAAGGATTG GAGTGGATCGGTAGTATAGACTATTCA GGCTCCACTGAGTACAATCCAAGTTTA AAATCCAGGGTTACTATCTCCGTAGAC ACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAG CTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACACG GCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGGT GTGTACTACGACAGCAGCGACTTGGG ATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAAT GGTCACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAA GGGCCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCC TTGCTCCCGGTCCACCTCCGAGTCTAC CGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGA CTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTC CTGGAACCTCTGGCGCCCTGACCTCCGG CGTGACACACCTTCCCTGCCGTGCTGCA GTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAG

[0961]

		CGTCGTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCT GGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGT GGACCACAAGCCCTCCAACACCAAAG TGGACAAGCGGGTGGAATCTAAGTAC GGCCCTCCCTGCCCTTCCTGCCCTGCC CCTGAGTTCCTGGGCGGACCTTCCGTG TTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGAC ACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAA GTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCC CAGGAAGATCCCGAAGTCCAGTTCAAT TGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCA CAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGG AACAGTTCAACTCCACCTACCGGGTGG TGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGG ACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAG TGCAAAGTGTCCAACAAGGGCCTGCCC TCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAAG GCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCA AGTGTACACCCTGCCTCCCAGCCAGGA AGAGATGACCAAGAATCAAGTGTCCC TGACTTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACC CCTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGT CCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTAC AAGACCACCCCTCCCGTGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCTCGG CTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCA GGAAGGCAACGTCTTCTCCTGCTCCGT GATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT ACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTC TGGGC
		SRF557-A
273	HCDR1 (IMGT)	GGTFSSYA
274	HCDR2 (IMGT)	IIPIFGTA
275	HCDR3 (IMGT)	ARLGGRGYADEGWYFDL
276	HCDR1 (NT)	GTFSSY AIS
277	HCDR2 (NT)	GIPIFGTANYAQKFQG
278	HCDR3 (NT)	ARLGGRGYADEGWYFDL
279	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG TFSSY AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS

[0962]

		SLRSED TAVYYCARLGGRGYADEGWYF DLWGRGTLVTVSS
280	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGG CACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTG GGTGCACAGGCCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTA TCTTTGGTACAGCAAAC TACGCACAGA AGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCG CGGACGAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GATTGGGCGGACGGGGATACGCCGAC GAGGGCTGGTACTTCGACCTATGGGGG AGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
281	LCDR1 (IMGT)	QSVSSSY
282	LCDR2 (IMGT)	GAS
283	LCDR3 (IMGT)	QQYYGSPIT
284	LCDR1 (NT)	RASQSVSSSYLA
285	LCDR2 (NT)	GASSRAT
286	LCDR3 (NT)	QQYYGSPIT
287	VL	EIVLTQSPGTL SLSPGERATL SCRASQSV SSSYLAWYQQKPGQAPRL LIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQQYYGSPITFGGGTKVEIK
288	DNA VL	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCT GAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTTCAG CAGTACTACGGCAGTCCTATCACTTTT GGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA A

[0963]

289	重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLGGRGYADEGWYF DLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
290	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGG CACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTG GGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTA TCTTTGGTACAGCAAACCTACGCACAGA AGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCG CGGACGAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GATTGGGCGGACGGGGATACGCCGAC GAGGGCTGGTACTTCGACCTATGGGGG AGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA GCGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTT TCCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCA CCAGCGGCGGCACCGCGGCGCTGGGC TGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGA CCGGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGG CGCGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTT TCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCT GTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGT GCCGAGCAGCAGCCTGGGCAACCCAGA CCTATATTTGCAACGTGAACCATAAAC CGAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAA GTGGAACCGAAAAGCTGCGATAAAC

[0964]

		CCATACCTGCCCCGCCGTGCCCCGGCGCC GGAAGTCTGGGCGGCCCCGAGCGTGTT TCTGTTTCCGCCGAAACCGAAAGATAC CCTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGT GACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCA TGAAGATCCGGAAGTGAAATTTAACTG GTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATA ACGCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAA CAGTATAACAGCACCTATCGCGTGGTG AGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGAT TGGCTGAACGGCAAAGAATATAAATG CAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGG CGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAA GCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACCGCA GGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGA TGAAGTACCAAAAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTGAAAGGCTTTTATC CGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAA AGCAACGGCCAGCCGGAAAACAATA TAAAACCACCCCGCCGGTGCTGGATAG CGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAA ACTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGC AGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCAGC GTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCAT TATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAG CCCGGGCAAA
291	轻链	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSV SSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAT GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVY YCQQYYGSPITFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
292	DNA 轻链	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGC AGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTC ACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCT

[0965]

		GAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAG CAGTACTACGGCAGTCCTATCACTTTT GGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA ACGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTT CATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCT GAAGTCCGGCACCGCCTCCGTCTGTGTG CCTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGCGA GGCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGACA ACGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGG AATCCGTCAACGAGCAGGACTCCAAG GACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACC CTGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAG AAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGT GACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGT GACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGT GC
		SRF557-B
293	重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG TFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCARLGGRGYADEGWYF DLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV SKYGPSPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG
294	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGG CACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTG GGTGCAGCAGGCCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTA TCTTTGGTACAGCAAACCTACGCACAGA AGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCG CGGACGAATCCACGAGCACAGCCTAC

[0966]

	ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GATTGGGCGGACGGGGATACGCCGAC GAGGGCTGGTACTTCGACCTATGGGGG AGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA GCTTCCACCAAGGGCCCCCTCCGTGTT CCTCTGGCCCCCTTGCTCCCGGTCCACC TCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGC CTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCC GTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCC CTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCT GCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTAC TCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCC TCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTAC ACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCC AACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGA ATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTTC CTGCCCTGCCCTGAGTTCCTGGGCGG ACCTTCCGTGTTCTGTTCCCTCCAAA GCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCG GACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGT GGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAG TCCAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCG TGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAG CCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCAC CTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT GCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA AAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAAC AAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAA GACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGC CCCGCGAGCCCCAAGTGTAACCCCTGC CTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCAAG AATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTC AAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCGCC GTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAGCC CGAGAACAACCTACAAGACCACCCCTC CCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCT TCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGACA AGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTC TTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCC CTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCC CTGTCCCTGTCTCTGGGC
	SRF536-A

[0967]

295	HCDR1 (IMGT)	GGSFSEYY
296	HCDR2 (IMGT)	IDEVGST
297	HCDR3 (IMGT)	ARLPMYYYYDSSDLPMDV
298	HCDR1 (NT)	GSFSEYYWA
299	HCDR2 (NT)	EIDEVGSTNYPNPSLKS
300	HCDR3 (NT)	ARLPMYYYYDSSDLPMDV
301	VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG SFSEYYWAWIRQPPGKGLEWIGEIDEVG STNYPNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARLPMYYYYDSSDLPM DVWGQGTTVTVSS
302	DNA VH	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGGAGC TGGTTTATTAAAGCCTTCAGAACTTT AAGTTTGACCTGTGCTGTTTACGGTGG ATCATTTTCTGAGTATTACTGGGCTTG GATTCGTCAACCACCAGGCAAAGGATT GGAGTGGATCGGTGAGATAGACGAGG TTGGCTCCACTAACTACAATCCAAGTT TAAAATCCAGGGTTACTATCTCCGTAG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGA AGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACA CGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACTTC CTATGTACTACTACGACAGCAGCGACT TGCCAATGGACGTATGGGGGCCAGGGA ACAACGTGCACCGTCTCCTCA
303	LCDR1 (IMGT)	QDISNY
304	LCDR2 (IMGT)	DAS
305	LCDR3 (IMGT)	QQYDTLPLT
306	LCDR1 (NT)	QASQDISNYLN
307	LCDR2 (NT)	DASNLAT
308	LCDR3 (NT)	QQYDTLPLT
309	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLAT GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQYDTLPLTFGGGTKVEIK
310	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCC

[0968]

		TCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAG GACATTAGCAACTATTTAAATTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTT GGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCA GTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTA CTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGATACCCTCCCTCTCACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
311	重链	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG SFSEYYWAWIRQPPGKLEWIGEIDEVG STNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARLPMYYYDSSDLPM DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS RDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
312	DNA 重链	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGAGC TGGTTTATTAAAGCCTTCAGAACTTT AAGTTTGACCTGTGCTGTTTACGGTGG ATCATTTTCTGAGTATTACTGGGCTTG GATTCGTCAACCACCAGGCAAAGGATT GGAGTGGATCGGTGAGATAGACGAGG TTGGCTCCACTAACTACAATCCAAGTT TAAAATCCAGGGTTACTATCTCCGTAG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGA AGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACAGACA CGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACTTC CTATGTACTACTACGACAGCAGCGACT TGCCAATGGACGTATGGGGCCAGGGA ACAACGTGTCACCGTCTCCTCAGCGAGC ACCAAAGGCCCGAGCGTGTTCGCTG

[0969]

		GCGCCGAGCAGCAAAAGCACCAGCGG CGGCACCGCGGCGCTGGGCTGCCTGGT GAAAGATTATTTTCCGGAACCGGTGAC CGTGAGCTGGAACAGCGGCGCGCTGA CCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGGCGG TGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATAGCC TGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCGAGC AGCAGCCTGGGCAACCAGACCTATATT TGCAACGTGAACCATAAACCGAGCAA CACCAAAGTGGATAAAAAAGTGGAAC CGAAAAGCTGCGATAAAACCCATACC TGCCCGCCGTGCCCGGCGCCGGAAGT CTGGGCGGCCCGAGCGTGTTTCTGTTT CCGCCGAAACCGAAAGATACCCTGAT GATTAGCCGCACCCCGGAAGTGACCTG CGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAAG ATCCGGAAGTGAAATTTAACTGGTATG TGGATGGCGTGGAAGTGCATAACGCG AAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGTA TAACAGCACCTATCGCGTGGTGAGCGT GCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGCT GAACGGCAAAGAATATAAATGCAAAG TGAGCAACAAAGCGCTGCCGGCGCCG ATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGAA AGGCCAGCCGCGCGAACCGCAGGTGT ATACCCTGCCGCCGAGCCGCGATGAAC TGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGACC TGCCTGGTGAAAGGCTTTTATCCGAGC GATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCAA CGGCCAGCCGGAACAACACTATAAAA CCACCCCGCCGGTGCTGGATAGCGATG GCAGCTTTTTTCTGTATAGCAAACCTGA CCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCAG GGCAACGTGTTTAGCTGCAGCGTGATG CATGAAGCGCTGCATAACCATTATACC CAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGGG CAAA
313	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQASQDI SNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLAT GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATY YCQQYDTLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK

[0970]

		DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
314	DNA 轻链	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCC TCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAG GACATTAGCAACTATTTAAATTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTT GGCAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCA GTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTA CTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGATACCCTCCCTCTCACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA CGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTC ATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTG AAGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGC CTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGCGAG GCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAA CGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGA ATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGG ACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCC TGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGA AGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		SRF536-B
315	重链	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG SFSEYYWAWIRQPPGKGLEWIGEIDEVG STNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARLPMYYDYSSDLPM DVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRV SKYGPCCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS

[0971]

		LSLG
316	DNA 重链	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGAGC TGGTTTATTAAAGCCTTCAGAACTTT AAGTTTGACCTGTGCTGTTTACGGTGG ATCATTTTCTGAGTATTACTGGGCTTG GATTCGTCAACCACCAGGCAAAGGATT GGAGTGGATCGGTGAGATAGACGAGG TTGGCTCCACTAACTACAATCCAAGTT TAAAATCCAGGGTTACTATCTCCGTAG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGA AGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACA CGGCGGTGTACTACTGCGCCAGACTTC CTATGTACTACTACGACAGCAGCGACT TGCCAATGGACGTATGGGGCCAGGGA ACAACTGTCACCGTCTCCTCAGCTTCC ACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTG GCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAG TCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTCGTG AAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACC GTGTCCTGGA ACTCTGGCGCCCTGACC TCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTG CTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTG TCCAGCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCC AGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGT AACGTGGACCACAAGCCCTCCAACAC CAAAGTGGACAAGCGGGTGGAATCTA AGTACGGCCCTCCCTGCCCTTCCTGCC CTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGACCTT CCGTGTTCTCTGTTCCCTCCAAAGCCCA AGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCC CTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACG TGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCAGT TCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAA GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAG AGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACCG GGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA CCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGT ACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGC CTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCATC TCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGA GCCCCAAGTGTAACCCTGCCTCCCAG CCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAAG TGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGCT

[0972]

		TCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAGT GGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAAC AACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTAC TCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCGG TGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTGC TCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAAC CACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG TCTCTGGGC
		SRF416-A
317	HCDR1 (IMGT)	GGSFSGYY
318	HCDR2 (IMGT)	IDVDGST
319	HCDR3 (IMGT)	ARDGYYYDTSPYDV
320	HCDR1 (NT)	GSFSGYYWS
321	HCDR2 (NT)	EIDVDGSTNYNPSLKS
322	HCDR3 (NT)	ARDGYYYDTSPYDV
323	VH	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG SFSGYYSWIRQPPGKGLEWIGEIDVDG STNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDGYYYDTSPYDVW GQGTMTVSS
324	DNA VH	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGAGC TGGTTTATTAAAGCCTTCAGAACTTT AAGTTTGACCTGTGCTGTTTACGGTGG ATCATTTTCTGGTTATTACTGGAGTTG GATTCGTCAACCACCAGGCAAAGGATT GGAGTGGATCGGTGAGATAGACGTGG ATGGCTCCACTAACTACAATCCAAGTT TAAAATCCAGGGTTACTATCTCCGTAG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGA AGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACA CGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAC GGATACTACTACGACACCAGTCCATAC GACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGT CACCGTCTCCTCA
325	LCDR1 (IMGT)	QSVSSY
326	LCDR2 (IMGT)	DAS

[0973]

327	LCDR3 (IMGT)	QQRDSFPLT
328	LCDR1 (NT)	RASQSVSSYLA
329	LCDR2 (NT)	DASNRAT
330	LCDR3 (NT)	QQRDSFPLT
331	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVY YCQQRDSFPLTFGGGKVEIK
332	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTAC CAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAG GGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGA AGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCA GAGAGACTCCTTCCCTCTCACTTTTGG CGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
333	重链	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG SFSGYYSWIRQPPGKGLEWIGEIDVDG STNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDGYYYDTSFYDVW GQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
334	DNA 重链	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGAGC TGGTTTATTAAAGCCTTCAGAACTTT AAGTTTGACCTGTGCTGTTTACGGTGG ATCATTTTCTGGTTATTACTGGAGTTG GATTCGTCAACCACCAGGCAAAGGATT

[0974]

GGAGTGGATCGGTGAGATAGACGTGG
ATGGCTCCACTAACTACAATCCAAGTT
TAAAATCCAGGGTTACTATCTCCGTAG
ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGA
AGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACAGACA
CGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAC
GGATACTACTACGACACCAGTCCATAC
GACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGT
CACCGTCTCCTCAGCGAGCACCAAAGG
CCCGAGCGTGTTTCCGCTGGCGCCGAG
CAGCAAAAGCACACCAGCGGCGGCACCG
CGGCGCTGGGCTGCCTGGTGAAAGATT
ATTTTCCGGAACCGGTGACCGTGAGCT
GGAACAGCGGCGCGCTGACCAGCGGC
GTGCATACCTTTCCGGCGGTGCTGCAG
AGCAGCGGCCTGTATAGCCTGAGCAG
CGTGGTGACCGTGCCGAGCAGCAGCCT
GGGCACCCAGACCTATATTTGCAACGT
GAACCATAAACCGAGCAACACCAAAG
TGGATAAAAAAGTGGAACCGAAAAGC
TGCGATAAAACCCATACCTGCCCGCCG
TGCCCGGCGCCGGAAGTCTGGGCGG
CCCGAGCGTGTTTCTGTTTCCGCCGAA
ACCGAAAGATACCCTGATGATTAGCCG
CACCCCGGAAGTGACCTGCGTGGTGGT
GGATGTGAGCCATGAAGATCCGGAAG
TGAAATTTAACTGGTATGTGGATGGCG
TGGAAGTGCATAACGCGAAAACCAAA
CCGCGCGAAGAACAGTATAACAGCAC
CTATCGCGTGGTGAGCGTGCTGACCGT
GCTGCATCAGGATTGGCTGAACGGCA
AAGAATATAAATGCAAAGTGAGCAAC
AAAGCGCTGCCGGCGCCGATTGAAAA
AACCATTAGCAAAGCGAAAGGCCAGC
CGCGCGAACCGCAGGTGTATACCCTGC
CGCCGAGCCGCGATGAACTGACCAAA
AACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTG
AAAGGCTTTTATCCGAGCGATATTGCG
GTGGAATGGGAAAGCAACGGCCAGCC
GGAAAACAACATAAAACCACCCCGC
CGGTGCTGGATAGCGATGGCAGCTTTT
TTCTGTATAGCAAACCTGACCGTGGATA
AAAGCCGCTGGCAGCAGGGCAACGTG

[0975]

		TTTAGCTGCAGCGTGATGCATGAAGCG CTGCATAACCATTATACCCAGAAAAGC CTGAGCCTGAGCCCGGGCAAA
335	轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRAT GIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVY YCQQRDSFPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
336	DNA 轻链	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTAC CAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAG GGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGA AGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCA GAGAGACTCCTTCCCTCTCACTTTTGG CGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAAC GTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTCA TCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGA AGTCCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCC TGCTGAACAACCTTCTACCCTCGCGAGG CCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAAC GCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAA TCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGGA CAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCCT GACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGA AGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		SRF416-B
337	重链	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGG SFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIDVDG STNYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDGYYYDTSPYDVW GQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS

[0976]

		LGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL G
338	DNA 重链	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGGAGC TGGTTTATTAAAGCCTTCAGAACTTT AAGTTTGACCTGTGCTGTTTACGGTGG ATCATTTTCTGGTTATTACTGGAGTTG GATTCGTCAACCACCAGGCAAAGGATT GGAGTGGATCGGTGAGATAGACGTGG ATGGCTCCACTAACTACAATCCAAGTT TAAAATCCAGGGTTACTATCTCCGTAG ACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGA AGCTGAGTTCTGTGACCGCCGCAGACA CGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAC GGATACTACTACGACACCAGTCCATAC GACGTATGGGGTCAGGGTACAATGGT CACCGTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGG CCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCCTTG TCCCGGTCCACCTCCGAGTCTACCGCC GCTCTGGGCTGCCTCGTGAAGGACTAC TTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTTG AACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTG CACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCC TCCGGCCTGTACTCCCTGTCCAGCGTC GTGACCGTGCCCTCCTCCAGCCTGGGC ACCAAGACCTACACCTGTAAACGTGGAC CACAAGCCCTCCAACACCAAAGTGGA CAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCC CTCCCTGCCCTTCCCTGCCCTGCCCTGA GTTCCTGGGCGGACCTTCCGTGTTCT GTTCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCT GATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGAC CTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGA AGATCCCGAAGTCCAGTTCAATTGGTA CGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACG CCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAACAG

[0977]

		TTCAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAA AGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCTCCAG CATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCA AGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCAAGTG TACACCCTGCCTCCCAGCCAGGAAGAG ATGACCAAGAATCAAGTGTCCCTGACT TGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCC GATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCCAA CGGCCAGCCCCGAGAACAACACTACAAGA CCACCCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG GCTCCTTCTTCTGTACTCTCGGCTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAG GCAACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGC ACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCC AGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
		SRF405-A
339	HCDR1 (IMGT)	GGTFVGYA
340	HCDR2 (IMGT)	IIPIFGIA
341	HCDR3 (IMGT)	ARSYYSSRWHYYYYMDV
342	HCDR1 (NT)	GTFVGYAIS
343	HCDR2 (NT)	GIPIFGIANYAQKFQG
344	HCDR3 (NT)	ARSYYSSRWHYYYYMDV
345	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFVGYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIF GIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDNAVYYCARSYYSSRWHYYYY MDVWGKGTTVTVSS
346	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGG CACCTTCGTTGGGTATGCTATCAGCTG GGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTA TCTTTGGTATTGCAAACACTACGCACAGA AGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCG CGGACGAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA

[0978]

		GATCTTACTACTCCAGCCGATGGCACT ACTACTACTACATGGACGTGTGGGGCA AGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
347	LCDR1 (IMGT)	QGISSW
348	LCDR2 (IMGT)	AAS
349	LCDR3 (IMGT)	QQADDLPLT
350	LCDR1 (NT)	RASQGISSWLA
351	LCDR2 (NT)	AASNLS
352	LCDR3 (NT)	QQADDLPLT
353	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITCRASQGI SSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAT YYCQQADDLPLTFGGGTKVEIK
354	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCT TCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAG GGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGC AGGCAGACGACCTCCCTCTCACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
355	重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGG TFVGYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIF GIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCARSYYSSRWYHY MDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK

[0979]

		LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
356	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGG CACCTTCGTTGGGTATGCTATCAGCTG GGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTA TCTTTGGTATTGCAAACCTACGCACAGA AGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCG CGGACGAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GATCTTACTACTCCAGCCGATGGCACT ACTACTACTACATGGACGTGTGGGGCA AGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCAG CGAGCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTC CGCTGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACC AGCGGCGGCACCGCGGCGCTGGGCTG CCTGGTGAAAGATTATTTTCCGGAACC GGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGGCG CGCTGACCAGCGGCGTGCATACCTTTC CGGCGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTG TATAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG CCGAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGAC CTATATTTGCAACGTGAACCATAAACC GAGCAACACCAAAGTGGATAAAAAAG TGGAACCGAAAAGCTGCGATAAAACC CATACCTGCCCCGCCGTGCCCGGCGCCG GAACTGCTGGGCGGCCCGAGCGTGTTT CTGTTTCCGCCGAAACCGAAAGATACC CTGATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTG ACCTGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCAT GAAGATCCGGAAGTGAAATTTAACTG GTATGTGGATGGCGTGGAAGTGCATA ACGCGAAAACCAAACCGCGCGAAGAA CAGTATAACAGCACCTATCGCGTGGTG AGCGTGCTGACCGTGCTGCATCAGGAT TGGCTGAACGGCAAAGAATATAAATG CAAAGTGAGCAACAAAGCGCTGCCGG CGCCGATTGAAAAAACCATTAGCAAA GCGAAAGGCCAGCCGCGCGAACCGCA GGTGTATACCCTGCCGCCGAGCCGCGA

[0980]

		TGAAGTACCAAAAACCAGGTGAGCC TGACCTGCCTGGTGAAAGGCTTTTATC CGAGCGATATTGCGGTGGAATGGGAA AGCAACGGCCAGCCGGAAAAACAATA TAAAACCACCCCGCCGGTGCTGGATAG CGATGGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAA ACTGACCGTGGATAAAAGCCGCTGGC AGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGCAGC GTGATGCATGAAGCGCTGCATAACCAT TATACCCAGAAAAGCCTGAGCCTGAG CCCGGGCAAA
357	轻链	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITCRASQGI SSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAT YYCQQADDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
358	DNA 轻链	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCT TCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGTCTGGGCGAGTCAG GGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAATTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCA GCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG AAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGC AGGCAGACGACCTCCCTCTCACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA CGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTC ATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTG AAGTCCGGCACCGCCTCCGTCTGTGTC CTGCTGAACAACTTCTACCCTCGCGAG GCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAA CGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGA ATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGG ACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCC TGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGA AGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC

[0981]

		SRF405-B
359	重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGG TFVGYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIF GIANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMEL SSLRSEDNAVYYCARSYYSSRWYHYYY MDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
360	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGG CACCTTCGTTGGGTATGCTATCAGCTG GGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGC TTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTA TCTTTGGTATTGCAAACACTACGCACAGA AGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCG CGGACGAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCA GATCTTACTACTCCAGCCGATGGCACT ACTACTACTACATGGACGTGTGGGGCA AGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCAG CTTCCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCC CTCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCT CCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCC TCGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCG TGACCGTGTCTGGAACCTCTGGCGCCC TGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTG CCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACT CCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCT CCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACA CCTGTAACGTGGACCACAAGCCCTCCA ACACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAA

[0982]

		TCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTTCC TGCCCTGCCCCTGAGTTCCTGGGCGGA CCTTCCGTGTTCTGTTCCCTCCAAAGC CCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGA CCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGG ACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCC AGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGG AAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC AGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTA CCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT GCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAG AGTACAAGTGCAAAGTGTTCAACAAG GGCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACC ATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCG CGAGCCCCAAGTGTACACCCTGCCTCC CAGCCAGGAAGAGATGACCAAGAATC AAGTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGG GCTTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGG AGTGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAG AACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTG CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTG TACTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCC CGGTGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCCTACACCCAGAAGTCCCTGTCC CTGTCTCTGGGC
		SRF535-A
361	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYG
362	HCDR2 (IMGT)	IKQDGSEK
363	HCDR3 (IMGT)	ARDAPWDIYDYMDV
364	HCDR1 (NT)	FTFSSYGMS
365	HCDR2 (NT)	NIKQDGSEKYYVDSVKG
366	HCDR3 (NT)	ARDAPWDIYDYMDV
367	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYGMSWVRQAPGKGLEWVANIKQD GSEKYYVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDAPWDIYDYY MDVWGKGTTTVTVSS
368	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT

[0983]

		GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTTAGTAGCTATGGGATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAA GATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGA CTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAAGTCACTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGC CAGAGATGCTCCTTGGGACATCTACGA CTACTACATGGACGTATGGGGCAAGG GTACAAGTGTACCGTCTCCTCA
369	LCDR1 (IMGT)	QSISSY
370	LCDR2 (IMGT)	AAS
371	LCDR3 (IMGT)	QSYVPPWT
372	LCDR1 (NT)	RASQSISSYLN
373	LCDR2 (NT)	AASSLQS
374	LCDR3 (NT)	QSYVPPWT
375	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSI SYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFLTITSLQPEDFATY YCQQSYVPPWTFGGGTKVEIK
376	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCC TCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAG AGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCA GTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTC CTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC AAAGCTACGTCCCCCCTTGGACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
377	重链	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYGMSWVRQAPGKGLEWVANIKQD GSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDAPWDIYDYY MDVWGKGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWSN

[0984]

		SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
378	DNA 重链	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTTAGTAGCTATGGGATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAA GATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGA CTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGC CAGAGATGCTCCTTGGGACATCTACGA CTACTACATGGACGTATGGGGCAAGG GTACAACTGTCACCGTCTCCTCAGCGA GCACCAAAGGCCCGAGCGTGTTTCCGC TGGCGCCGAGCAGCAAAAGCACCCAGC GGCGGCACCGCGGCGCTGGGCTGCCT GGTGAAAGATTATTTTCCGGAACCGGT GACCGTGAGCTGGAACAGCGGCGCGC TGACCAGCGGCGTGCATACCTTTCCGG CGGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTATA GCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCG AGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTA TATTTGCAACGTGAACCATAAACCGAG CAACACCAAAGTGGATAAAAAAGTGG AACCGAAAAGCTGCGATAAAACCCAT ACCTGCCCCGCCGTGCCCGGCGCCGGAA CTGCTGGGCGGCCCCGAGCGTGTTTCTG TTTCCGCCGAAACCGAAAGATACCCTG ATGATTAGCCGCACCCCGGAAGTGACC TGCGTGGTGGTGGATGTGAGCCATGAA GATCCGGAAGTGAAATTTAACTGGTAT

		GTGGATGGCGTGGAAGTGCATAACGC GAAAACCAAACCGCGCGAAGAACAGT ATAACAGCACCTATCGCGTGGTGAGCG TGCTGACCGTGCTGCATCAGGATTGGC TGAACGGCAAAGAATATAAATGCAAA GTGAGCAACAAAGCGCTGCCGGCGCC GATTGAAAAAACCATTAGCAAAGCGA AAGGCCAGCCGCGCGAACC GCAGGTG TATACCCTGCCGCCGAGCCGCGATGAA CTGACCAAAAACCAGGTGAGCCTGAC CTGCCTGGTGAAAGGCTTTTATCCGAG CGATATTGCGGTGGAATGGGAAAGCA ACGGCCAGCCGGAAAACA ACTATAAA ACCACCCCGCCGGTGCTGGATAGCGAT GGCAGCTTTTTTCTGTATAGCAA ACTG ACCGTGGATAAAAGCCGCTGGCAGCA GGGCAACGTGTTTAGCTGCAGCGTGAT GCATGAAGCGCTGCATAACCATTATAC CCAGAAAAGCCTGAGCCTGAGCCCGG GCAAA
[0985]	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIG SYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQSYVPPWTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSPVTKSFNRGEC
379		
	DNA 轻链	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCC TCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA GTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAG AGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCA GTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA CTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTG AAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC AAAGCTACGTCCCCCCTTGGACTTTTG GCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA CGTACGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTC ATCTTCCCACCCTCCGACGAGCAGCTG AAGTCCGGCACCGCCTCCGTCTGTGC
380		

[0986]

		CTGCTGAACAACCTTCTACCCTCGCGAG GCCAAAGTGCAGTGGAAAGTGGACAA CGCCCTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGA ATCCGTCACCGAGCAGGACTCCAAGG ACAGCACCTACTCCCTGTCCTCCACCC TGACCCTGTCCAAGGCCGACTACGAGA AGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTG ACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		SRF535-B
381	重链	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYGMSWVRQAPGKGLEWVANIKQD GSEKYYVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDAPWDIYDYY MDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAP CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGKITYTCNVDHKPSNTKVDKR VESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG
382	DNA 重链	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTTAGTAGCTATGGGATGAGCTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGGTGGCCAACATAAAGCAA GATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGA CTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTC CAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGT ATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCC GAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGC CAGAGATGCTCCTTGGGACATCTACGA CTACTACATGGACGTATGGGGCAAGG GTACAAGTGTACCGTCTCCTCAGCTT CCACCAAGGGCCCCCTCCGTGTTCCCTC TGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCG

[0987]

		AGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTCG TGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGA CCGTGTCCTGGAACCTCTGGCGCCCTGA CCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCG TGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCC TGTCCAGCGTCGTGACCGTGCCCTCCT CCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCT GTAACGTGGACCACAAGCCCTCCAAC ACCAAAGTGGACAAGCGGGTGGAAATC TAAGTACGGCCCTCCCTGCCCTTCCTG CCCTGCCCCCTGAGTTCCTGGGCGGACC TTCCGTGTTCTGTTCCTCCAAAGCCC AAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACC CCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGAC GTGTCCCAGGAAGATCCCGAAGTCCA GTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGA AGTGCAACAACGCCAAGACCAAGCCCA GAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACC GGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAG TACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGG CCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCAT CTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCG AGCCCCAAGTGTACACCCTGCCTCCCA GCCAGGAAGAGATGACCAAGAATCAA GTGTCCCTGACTTGTCTGGTCAAGGGC TTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGAG TGGGAGTCCAACGGCCAGCCCGAGAA CAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTA CTCTCGGCTGACCGTGGACAAGTCCCG GTGGCAGGAAGGCAACGTCTTCTCCTG CTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCAGAAGTCCCTGTCCCT GTCTCTGGGC
		SRF538-A
383	HCDR1 (IMGT)	GFTFSSYG
384	HCDR2 (IMGT)	IWYDGSNK
385	HCDR3 (IMGT)	ARGAPEYVDV
386	HCDR1 (NT)	FTFSSYGMH

[0988]

387	HCDR2 (NT)	VIWYDGSNKYYADSVKG
388	HCDR3 (NT)	ARGAPEYVDV
389	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT FSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYD GSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGAPEYVDVWG QGTMTVSS
390	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATT CACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGC TGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATG ATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACT CCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAG AGGGGCCCTGAATATGTAGACGTATG GGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTC CTCA
391	LCDR1 (IMGT)	QSVSSY
392	LCDR2 (IMGT)	DSS
393	LCDR3 (IMGT)	QQYSLYPT
394	LCDR1 (NT)	RASQSVSSYLA
395	LCDR2 (NT)	DSSNRAT
396	LCDR3 (NT)	QQYSLYPT
397	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATG IPARFSGSGGTDFLTISSELPEDFAVYY CQQYSLYPTFGGGTKVEIK
398	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTAC CAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG GCTCCTCATCTATGATTCATCCAACAG GGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC

		TCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGA AGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCA GTACAGTCTCTACCCTACTTTTGGCGG AGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
399	重链	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT FSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYD GSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGAPEYVDVWG QGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK
[0989] 400	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATT CACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGC TGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATG ATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACT CCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA GAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAG AGGGGCCCTGAATATGTAGACGTATG GGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTC CTCAGCGAGCACCAAAGGCCCGAGCG TGTTTCCGCTGGCGCCGAGCAGCAAAA GCACCAGCGGCGGCACCGCGGCGCTG GGCTGCCTGGTGAAAGATTATTTTCCG GAACCGGTGACCGTGAGCTGGAACAG CGGCGCGCTGACCAGCGGCGTGCATA CCTTTCCGGCGGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTATAGCCTGAGCAGCGTGGTGA CCGTGCCGAGCAGCAGCCTGGGCACC

[0990]

		CAGACCTATATTTGCAACGTGAACCAT AAACCGAGCAACACCAAAGTGGATAA AAAAGTGGAACCGAAAAGCTGCGATA AAACCCATACCTGCCCCGCGTGCCCCG CGCCGGAAGTGTGGGCGGCCCCGAGC GTGTTTCTGTTTCCGCCGAAACCGAAA GATACCCTGATGATTAGCCGCACCCCG GAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTG AGCCATGAAGATCCGGAAGTGAAATT TAACTGGTATGTGGATGGCGTGGAAGT GCATAACGCGAAAACCAAACCGCGCG AAGAACAGTATAACAGCACCTATCGC GTGGTGAGCGTGCTGACCGTGCTGCAT CAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAATA TAAATGCAAAGTGAGCAACAAAGCGC TGCCGGCGCCGATTGAAAAAACCATT GCAAAGCGAAAGGCCAGCCGCGCGAA CCGCAGGTGTATACCCTGCCGCCGAGC CGCGATGAACTGACCAAAAACCAGGT GAGCCTGACCTGCCTGGTGAAAGGCTT TTATCCGAGCGATATTGCGGTGGAATG GGAAAGCAACGGCCAGCCGAAAACA ACTATAAAACCACCCCGCCGGTGCTGG ATAGCGATGGCAGCTTTTTTCTGTATA GCAAAGTACCGTGGATAAAAGCCGC TGGCAGCAGGGCAACGTGTTTAGCTGC AGCGTGATGCATGAAGCGCTGCATAA CCATTATACCCAGAAAAGCCTGAGCCT GAGCCCGGGCAA
401	轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV SSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATG IPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYY CQQYSLYPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKST YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
402	DNA 轻链	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCC ACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGA GCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAG AGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTAC CAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAG GCTCCTCATCTATGATTCATCCAACAG

[0991]

		GGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAG TGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAC TCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGA AGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCA GTACAGTCTCTACCCTACTTTTGGCGG AGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTA CGGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCATCT TCCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGT CCGGCACCGCCTCCGTCGTGTGCCTGC TGAACAACCTTCTACCCTCGCGAGGCCA AAGTGCAGTGGAAAGTGGACAACGCC CTGCAGTCCGGCAACTCCCAGGAATCC GTCACCGAGCAGGACTCCAAGGACAG CACCTACTCCCTGTCCTCCACCCTGAC CCTGTCCAAGGCCGACTACGAGAAGC ACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACC CACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC AAGTCCTTCAACCGGGGCGAGTGC
		SRF538-B
403	重链	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFT FSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYD GSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARGAPEYVDVWG QGTMTVTSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNV D HKPSNTKVDKR VESKYGP PCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
404	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGG AGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCT GAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATT CACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGC TGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGTATG ATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACT CCGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCA

[0992]

		GAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATC TGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAG AGGGGCCCCTGAATATGTAGACGTATG GGGTCAGGGTACAATGGTCACCGTCTC CTCAGCTTCCACCAAGGGCCCCTCCGT GTTCCCTCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCC ACCTCCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGC TGCCTCGTGAAGGACTACTTCCCCGAG CCCGTGACCGTGTCTGGAACCTCTGGC GCCCTGACCTCCGGCGGTGCACACCTTC CCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTG TACTCCCTGTCCAGCGTCGTGACCGTG CCCTCCTCCAGCCTGGGCACCAAGACC TACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCC TCCAACACCAAAGTGGACAAGCGGGT GGAATCTAAGTACGGCCCTCCCTGCCC TTCCTGCCCTGCCCTGAGTTCCTGGG CGGACCTTCCGTGTTCTGTTCCTCCA AAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCC CGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTG GTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGA AGTCCAGTTCAATTGGTACGTGGACGG CGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCC ACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCA ACAAGGGCCTGCCCTCCAGCATCGAA AAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCA GCCCCGCGAGCCCCAAGTGTACACCCT GCCTCCCAGCCAGGAAGAGATGACCA AGAATCAAGTGTCCCTGACTTGTCTGG TCAAGGGCTTCTACCCCTCCGATATCG CCGTGGAGTGGGAGTCCAACGGCCAG CCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCC TCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGA CAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACG TCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGG CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGT CCCTGTCCCTGTCTCTGGGC
405	FLAG	DYKDDDDK

[0993]	406	6-HIS	HHHHHH
	407	HA	YPYDVDPYA

[0994] 表13:Fc序列(=CH₂+CH₃)

名称	别名	氨基酸序列
人 IgG1	1.0	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 702)
人 IgG4	4.0	ESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 703)
人 IgG4 (S228P)	4.1	ESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 704)
人 IgG4 (S228P / L235E)	4.2	ESKYGPPCPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 705)

[0996] 实施例10:SRF388结合特性与IL-27受体阻断

[0997] 测定了浓度范围为0至5.0μg/mL的重组人IL-27与浓度为1μg/mL的SRF388的缔合和解离。最终的结合动力学参数与表明模型拟合数据的良好性的结合模型拟合参数(R²和χ²)一起示于表14中。

[0998] 在本研究测试的所有物种中,人IL-27展示出最强的对SRF388的结合亲和力

(3.86pM)。重组大鼠和食蟹猴IL-27也显示出对SRF388的强亲和力(分别为80.9pM和37.4pM的值),尽管比人蛋白稍弱。与人蛋白相比,重组小鼠IL-27对SRF388的亲和力最弱,其中值在nM范围(4.43nM)内,如通过其较慢的缔合速率和较快的解离速率所指示的。

[0999] 表14: IL-27结合SRF388和物种交叉反应性的数据概述

分析物	K_D (M)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	完全 χ^2	完全 R^2
IL-27	3.86E-12	5.10E+05	1.97E-06	0.4055	0.9991
小鼠IL-27	4.43E-09	5.50E+04	2.44E-04	0.6732	0.9963
大鼠IL-27	8.09E-11	2.34E+06	1.89E-04	0.4685	0.9945
食蟹猴IL-27	3.74E-11	3.18E+05	1.19E-05	1.3431	0.9979

[1001] 缩写: IL-27=白细胞介素27, k_a =缔合常数, k_d =解离常数, K_D =结合亲和力

[1002] 注意: R^2 值 >0.95 并且 χ^2 值 <3.0 表明模型与数据拟合良好。

[1003] 实施例11: CDR序列比对

[1004] 本公开的抗IL-27抗体的许多子选择在其CDR区间共享序列同源性, 提供了已被证实保留功能性的多种变体CDR序列。本文明确预期以下共有CDR序列完全得到本公开的支持, 因此在本公开的范围内。

[1005] 对于SRF388、SRF381、SRF382、SRF384、SRF386和SRF529抗体, 这些抗IL-27抗体的每一个的CDR序列的比对显示了广泛的同源性, 间插有可变残基。特别地, 重链CDR1比对揭示了以下可变残基:

[1006] HCDR1 (IMGT)

[1007] CLUSTAL 0(1.2.4) 多序列比对

```

1      GFTFRSYG      8      (SEQ ID NO: 161)
5      GFTFRSYG      8      (SEQ ID NO: 73)
4      GFTFASYG      8      (SEQ ID NO: 139)
[1008] 2      GFTFSRTG      8      (SEQ ID NO: 95)
3      GFTFSRYG      8      (SEQ ID NO: 117)
6      GFTFSSYS      8      (SEQ ID NO: 51)
      ****

```

[1009] 因此, 这些同源抗体的共有重链CDR1 (IMGT) 序列是N-GFTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]-C (SEQ ID NO: 412), 因此, 在本文中更普遍地考虑共有重链CDR1 (IMGT) 序列是N-GFTFXXXX-C (SEQ ID NO: 408), 其中X为任意氨基酸残基。

[1010] SRF388、SRF381、SRF382、SRF384、SRF386和SRF529抗体重链CDR2 (IMGT) 序列的比对揭示了以下:

[1011] HCDR2 (IMGT)

[1012] CLUSTAL 0(1.2.4) 多序列比对

```

10     ISSSGSYI      8      (SEQ ID NO: 162)
11     ISSSSYI      8      (SEQ ID NO: 140)
7      ISSSSYI      8      (SEQ ID NO: 74)
[1013] 9      ISSSSYI      8      (SEQ ID NO: 96)
8      ISSSAYI      8      (SEQ ID NO: 118)
12     ISSSSYI      8      (SEQ ID NO: 52)
      ****.:**

```

[1014] 因此,这些同源抗体的共有重链CDR2 (IMGT) 序列是N-ISSS[S/G][S/A]YI-C (SEQ ID NO:413),因此,在本文中更普遍地考虑共有重链CDR2 (IMGT) 序列是N-ISSSXXYI-C (SEQ ID NO:409),其中X为任意氨基酸残基。

[1015] 人CDR1 (NT) 和人CDR2 (NT) 序列的比对也揭示了以下:

[1016] HCDR1 (NT)

[1017] CLUSTAL O(1.2.4) 多序列比对

```

13      FTFRSYGMN   9      (SEQ ID NO: 76)
16      FTFRSYGMN   9      (SEQ ID NO: 164)
17      FTFA SYGMN   9      (SEQ ID NO: 142)
[1018] 14      FTFSRTGMN 9      (SEQ ID NO: 98)
15      FTFSRYGMN   9      (SEQ ID NO: 120)
18      FTFS SYSMN   9      (SEQ ID NO: 54)
      ***      ***

```

[1019] HCDR2 (NT)

[1020] CLUSTAL O(1.2.4) 多序列比对

```

23      GISSSGSYIYYADSVKG 17      (SEQ ID NO: 165)
19      SISSSSSYIYYADSVKG 17      (SEQ ID NO: 77)
20      SISSSSSYIYYADSVKG 17      (SEQ ID NO: 99)
[1021] 22      SISSSSSYIYYADSVKG 17      (SEQ ID NO: 143)
21      SISSSSAYILYADSVKG 17      (SEQ ID NO: 121)
24      SISSSSSYIYYADSVKG 17      (SEQ ID NO: 55)
      .*****.:** *****

```

[1022] 因此,这些同源抗体的共有重链CDR1 (NT) 和CDR2 (NT) 序列分别是N-FTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]MN-C (SEQ ID NO:414) 和N-[G/S]ISSS[S/G][S/A]YI[L/Y]YADSVKG-C (SEQ ID NO:415)。鉴于这些共有序列,在本文中更普遍地考虑共有重链CDR1 (NT) 和CDR2 (NT) 序列分别是N-FTFXXXXMN-C (SEQ ID NO:410) 和N-XISSSXXYIXYADSVKG-C (SEQ ID NO:411),其中X是任意氨基酸残基。

[1023] 重链CDR3 (IMGT或NT) 和轻链CDR CDR1 (IMGT或NT)、CDR2 (IMGT或NT) 和CDR3 (IMGT或NT) 在SRF388、SRF381、SRF382、SRF384、SRF386和SRF529之间完全保守。

[1024] 对SRF535和SRF538单克隆抗体进行的类似CDR序列比对揭示了这两种相关抗体的以下共有CDR序列:

[1025] 观察到的变化 (IMGT):

[1026] HCDR1 (IMGT)-N-GFTFSSYG-C (SEQ ID NO:361)

[1027] HCDR2 (IMGT) -N-I[K/W][Q/Y]DGS[E/N]K-C (SEQ ID NO:445)

[1028] HCDR3 (IMGT) -N-AR[D/G]AP[WDIYDYYM/EYV]DV-C (SEQ ID NO:446)

[1029] LCDR1 (IMGT) -N-QS[I/V]SSY-C (SEQ ID NO:447)

[1030] LCDR2 (IMGT) -N-[A/D][A/S]S-C (SEQ ID NO:448)

[1031] LCDR3 (IMGT) -N-QQ[S/Y][Y/S][V/L][P/Y]P[W/-]T-C (SEQ ID NO:449)

[1032] 共有序列 (IMGT):

[1033] HCDR1 (IMGT) -N-GFTFSSYG-C (SEQ ID NO:361)

[1034] HCDR2 (IMGT) -N-IXDGSXK-C (SEQ ID NO:436)

[1035] HCDR3 (IMGT) -N-ARXAP[X]_{n=3-8}DV-C (SEQ ID NO:437)

- [1036] LCDR1 (IMGT) -N-QSXSSY-C (SEQ ID NO:438)
- [1037] LCDR2 (IMGT) -N-XXS-C (SEQ ID NO:439)
- [1038] LCDR3 (IMGT) -N-QQXXXXP[X]_{n=0-1}T-C (SEQ ID NO:440)
- [1039] 观察到的变化 (NT) :
- [1040] HCDR1 (NT) -N-FTFSSYGM[S/H]-C (SEQ ID NO:450)
- [1041] HCDR2 (NT) -N-[N/V]I[K/W][Q/Y]DGS[E/N]KYY[V/A]DSVKG-C (SEQ ID NO:451)
- [1042] HCDR3 (NT) -N-AR[D/G]AP[WDIYDYIM/EYV]DV-C (SEQ ID NO:446)
- [1043] LCDR1 (NT) -N-RASQS[I/V]SSYL[N/A]-C (SEQ ID NO:452)
- [1044] LCDR2 (NT) -N-[AA/D]SS[LQS/NRAT]-C (SEQ ID NO:453)
- [1045] LCDR3 (NT) -N-QQ[S/Y][Y/S][V/L][P/Y]P[W/-]T-C (SEQ ID NO:449)
- [1046] 共有序列 (NT) :
- [1047] HCDR1 (NT) -N-FTFSSYGM[X-C (SEQ ID NO:441)
- [1048] HCDR2 (NT) -N-XIXDGSXKYYXDSVKG-C (SEQ ID NO:442)
- [1049] HCDR3 (NT) -N-ARXAP[X]_{n=3-8}DV-C (SEQ ID NO:437)
- [1050] LCDR1 (NT) -N-RASQSXSYYLX-C (SEQ ID NO:443)
- [1051] LCDR2 (NT) -N-[X]_{n=1-2}SS[X]_{n=3-4}-C (SEQ ID NO:444)
- [1052] LCDR3 (NT) -N-QQXXXXP[X]_{n=0-1}T-C (SEQ ID NO:440)
- [1053] 还在SRF388、SRF381、SRF382、SRF384、SRF386、SRF529、SRF535和SRF538抗体的整体之间进行了CDR序列比对,这导致了以下观察到的变化和共有序列:
- [1054] 观察到的变化 (IMGT) :
- [1055] HCDR1 (IMGT) -N-GFTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]-C (SEQ ID NO:454)
- [1056] HCDR2 (IMGT) -N-I[S/K/W][S/Q/Y][S/D][S/G][S/A][Y/E/N][I/K]-C (SEQ ID NO:455)
- [1057] HCDR3 (IMGT) -N-AR[DGGRSYTATAHNWF/DAPWDIYDYIM/GAPEYV]D[P/V]-C (SEQ ID NO:457)
- [1058] LCDR1 (IMGT) -N-QS[VLF/I/V]SS[NNKN/-]Y-C (SEQ ID NO:459)
- [1059] LCDR2 (IMGT) -N-[W/A/D][A/S]S-C (SEQ ID NO:461)
- [1060] LCDR3 (IMGT) -N-QQ[H/S/Y][A/Y/S][S/V/L][A/P/Y]P[P/W/-]T-C (SEQ ID NO:463)
- [1061] 共有序列 (IMGT) :
- [1062] HCDR1 (IMGT) -N-GFTFXXXX-C (SEQ ID NO:408)
- [1063] HCDR2 (IMGT) -N-IXXXXXXX-C (SEQ ID NO:456)
- [1064] HCDR3 (IMGT) -N-AR[X]_{n=6-15}DX-C (SEQ ID NO:458)
- [1065] LCDR1 (IMGT) -N-QS[X]_{n=1-3}SS[X]_{n=0-4}Y-C (SEQ ID NO:460)
- [1066] LCDR2 (IMGT) -N-XXS-C (SEQ ID NO:462)
- [1067] LCDR3 (IMGT) -N-QQXXXXP[X]_{n=0-1}T-C (SEQ ID NO:464)
- [1068] 观察到的变化 (NT) :
- [1069] HCDR1 (NT) -N-FTF[S/A/R][S/R][T/Y][G/S]M[N/S/H]-C (SEQ ID NO:465)
- [1070] HCDR2 (NT) -N-[G/S/N/V]I[S/K/W][S/Q/Y][S/D][S/G][S/A][Y/E/N][I/K][L/Y]Y

[V/A]DSVKG-C (SEQ ID NO:467)

[1071] HCDR3 (NT) -N-AR[D/G] [GGRTSYTATAHNWF/APWDIYDYIM/APEYV]D[P/V]-C (SEQ ID NO:469)

[1072] LCDR1 (NT) -N-RASQS[I/V]SSYL[N/A]-C (SEQ ID NO:471)

[1073] LCDR2 (NT) -N-[WA/AA/D]S[TRES/SLQS/SNRAT]-C (SEQ ID NO:473)

[1074] LCDR3 (NT) -N-QQ[H/S/Y][A/Y/S][S/V/L][A/P/Y]P[P/W/-]T-C (SEQ ID NO:475)

[1075] 共有序列 (NT) :

[1076] HCDR1 (NT) -N-FTFXXXXM[X]-C (SEQ ID NO:466)

[1077] HCDR2 (NT) -N-XIXXXXXXXXXXXDSVKG-C (SEQ ID NO:468)

[1078] HCDR3 (NT) -N-AR[X]_{n=6-15}DX-C (SEQ ID NO:470)

[1079] LCDR1 (NT) -N-RASQSXSXYLX-C (SEQ ID NO:472)

[1080] LCDR2 (NT) -N-[X]_{n=1-2}S[X]_{n=4-5}-C (SEQ ID NO:474)

[1081] LCDR3 (NT) -N-QQXXXXP[X]_{n=0-1}T-C (SEQ ID NO:476)

[1082] 还进行了SRF543和SRF414的比对,得出了以下观察到的变化和共有序列:

[1083] 观察到的变化 (IMGT) :

[1084] HCDR1 (IMGT) -N-GGSFS[R/D]Y[E/Y]-C (SEQ ID NO:426)

[1085] HCDR2 (IMGT) -N-ID[W/Y]SG[I/S]T-C (SEQ ID NO:427)

[1086] HCDR3 (IMGT) -N-AR[D/L][P/G][M/V]YY[-/Y]DSS[VSTGSV/DLGF]D[V/I]-C (SEQ ID NO:428)

[1087] LCDR1 (IMGT) -N-Q[S/D][V/I]S[S/N]Y-C (SEQ ID NO:429)

[1088] LCDR2 (IMGT) -N-D[S/A]S-C (SEQ ID NO:430)

[1089] LCDR3 (IMGT) -N-QQ[D/Y][S/D]D[H/L]PIT-C (SEQ ID NO:431)

[1090] 共有序列 (IMGT) :

[1091] HCDR1 (IMGT) -N-GGSFSXYX-C (SEQ ID NO:416)

[1092] HCDR2 (IMGT) -N-IDXSGXT-C (SEQ ID NO:417)

[1093] HCDR3 (IMGT) -N-ARXXXYY[X]_{n=0-1}DSS[X]_{n=4-6}DX-C (SEQ ID NO:418)

[1094] LCDR1 (IMGT) -N-QXXSXY-C (SEQ ID NO:419)

[1095] LCDR2 (IMGT) -N-DXS-C (SEQ ID NO:420)

[1096] LCDR3 (IMGT) -N-QQXXDXPIT-C (SEQ ID NO:421)

[1097] 观察到的变化 (NT) :

[1098] HCDR1 (NT) -N-GSFS[R/D]Y[E/Y]WS-C (SEQ ID NO:432)

[1099] HCDR2 (NT) -N-SID[W/Y]SG[I/S]T[N/E]YNPSLKS-C (SEQ ID NO:433)

[1100] HCDR3 (NT) -N-AR[D/L][P/G][M/V]YY[-/Y]DSS[VSTGSV/DLGF]D[V/I]-C (SEQ ID NO:428)

[1101] LCDR1 (NT) -N-[Q/R]ASQ[S/D][V/I]S[S/N]YL[N/A]-C (SEQ ID NO:434)

[1102] LCDR2 (NT) -N-D[S/A]SN[R/L][A/E]T-C (SEQ ID NO:435)

[1103] LCDR3 (NT) -N-QQ[D/Y][S/D]D[H/L]PIT-C (SEQ ID NO:431)

[1104] 共有序列 (NT) :

[1105] HCDR1 (NT) -N-GSFSXYXWS-C (SEQ ID NO:422)

[1106] HCDR2 (NT) -N-SIDXSGXTXYNPSLKS-C (SEQ ID NO:423)

[1107] HCDR3 (NT) -N-ARXXXYY[X]_{n=0-1}DSS[X]_{n=4-6}DX-C (SEQ ID NO:418)

[1108] LCDR1 (NT) -N-XASQXXSXYLX-C (SEQ ID NO:424)

[1109] LCDR2 (NT) -N-DXSNXXT-C (SEQ ID NO:425)

[1110] LCDR3 (NT) -N-QQXXDXPIT-C (SEQ ID NO:421)

[1111] 实施例12:选择的单克隆抗体的特性

[1112] 对本公开的选择的单克隆抗体的各种功能特性进行评估。某些此类评估的结果列于图9中。值得注意的是,鉴定出表现出与人IL-27的结合(如上所述,如通过在BIAcore 2000仪器中进行的表面等离子共振 (SPR) 技术所确定的) (“性质(i)”)的大量的单克隆抗体,其中平衡解离常数(KD)为15nM或更小,所述选择的单克隆抗体包括Ab7、SRF557、SRF536、SRF416、SRF543、SRF414、SRF529、SRF381、SRF388、SRF382、SRF384、SRF386、SRF410、SRF411、SRF405、SRF535和SRF538。

[1113] 出乎意料的是,鉴定出为WSX-1竞争性的 (“性质(ii)”)的选择的单克隆抗体,包括Ab7、SRF536、SRF416、SRF543、SRF414、SRF529、SRF381、SRF388、SRF382、SRF384、SRF386、SRF535和SRF538。

[1114] 令人惊讶的是,鉴定出抑制pSTAT1 U937 (“性质(iii)”)的选择的单克隆抗体,包括Ab7、SRF536、SRF416、SRF543、SRF414、SRF529、SRF381、SRF388、SRF382、SRF384、SRF386、SRF410、SRF411、SRF405、SRF535和SRF538。

[1115] 值得注意的是,还鉴定出抑制CD161表达 (“性质(iv)”)的选择的单克隆抗体,包括Ab7、SRF536、SRF416、SRF543、SRF529、SRF381、SRF388、SRF382、SRF384和SRF386。

[1116] 还鉴定出显著抑制CD4⁺ T细胞中PD-L1表达的选择的单克隆抗体 (“特性(v)”),包括Ab7、SRF536、SRF416、SRF543、SRF414、SRF529、SRF381、SRF388、SRF382、SRF384、SRF386和SRF535。

[1117] 虽然只对有限数量的单克隆抗体进行了测试,但也观察到了所测试的这些抗体提高PD-1介导的细胞因子分泌 (“性质(vi)”)的能力的差异性。具体地,SRF381和SRF388抗体被明显鉴定出提高PD-1介导的细胞因子分泌,而SRF536则没有。

[1118] 因此,本文已鉴定出具有上述特性(i)-(vi)中的每一种的单克隆抗体。并非所有被检测的抗体都被鉴定出具有特性(i)-(vi)中的每一种,因此明确预期可以组合具有这些特性的子选择的抗体的选择。例如,抗体Ab7、SRF536、SRF416、SRF543、SRF529、SRF381、SRF388、SRF382、SRF384和SRF386被鉴定出具有特性(i)-(v)中的每一种。同时,抗体Ab7、SRF536、SRF416、SRF543、SRF529、SRF381、SRF388、SRF382、SRF384和SRF386被鉴定出具有特性(iii)和(iv)中的每一种。如对于本领域技术人员来说显而易见的是,抗体的类似子选择和相关的特性很容易从图9所示的信息中组合。

序列表

<110> 表面肿瘤学公司(Surface Oncology, Inc.)
阿迪马布有限责任公司 (ADIMAB LLC)

<120> 抗IL-27抗体及其用途

<130> 54083-501W001

<140> PCT/US19/23625

<141> 2019-03-22

<150> 62/646, 496

<151> 2018-03-22

<160> 705

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

[0001] <400> 1

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Phe Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 2
gaggtgaagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgaaactc 60
ttctgtgcag cctctggatt cacctttacc agctattcca tgagctgggt ccgccagact 120
ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcatac attagttatg atggtggtag cgcctactac 180
cctgacactg tgaagggccg gttctccatc tccagagaca atgccaagaa aaccctgtat 240
ctgcaaatga gcagcctgaa gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagacatgga 300
gactatgacg acgacgacgc gatggactac tggggccaag gaacctcagt caccgtctcc 360
tca 363

[0002]

<210> 3
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Glu Thr Leu Thr Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65	70	75	80
Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu	85	90	95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Asp Leu Lys	100	105	
<210> 4			
<211> 321			
<212> DNA			
<213> 人工的(Artificial)			
<220>			
<223> 合成的			
<400> 4			
gacatccaga tgaccagtc tccagcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga aactgtcacc			60
atcacttgcc gggcaagtga gaacatttac agctatttag catggtatca gcagaaacag			120
gggaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcagaaacct tgacagaagg ggtcccatca			180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacacaa ttctctctca agatcaacag tctgcaacct			240
[0003] gaagattttg ggaattacta ctgtcaacat cattacggta ccccgctcac attcggcgct			300
gggaccaagc tggatctgaa a			321
<210> 5			
<211> 121			
<212> PRT			
<213> 人工的(Artificial)			
<220>			
<223> 合成的			
<400> 5			
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr	20	25	30
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	35	40	45
Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Pro Asp Thr Val			

50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr		
65	70	75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys		
	85	90 95
Ala Arg His Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly		
	100	105 110
Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser		
	115	120

<210> 6
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

[0004] <400> 6

gaggtgaagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttacc agctattcca tgagctgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagttatg atggtggtag cgcctactac	180
cctgacactg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa aaccctgtat	240
ctgcaaatga gcagcctgaa gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagacatgga	300
gactatgacg acgacgacgc gatggactac tggggccaag gaacctcagt caccgtctcc	360
tca	363

<210> 7
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 7

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 9

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80

[0006] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 10

gaggtgaagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggctc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttacc agctattcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatatc attagttatg atggtggtag cgcctactat 180

cctgacactg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa aaccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc aagacatgga 300
 gactatgacg acgacgacgc gatggactac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 11
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 11

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

[0007]

Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg His Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 12
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

	<400> 12	
	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag cctctggatt cacctttacc agctattcca tgagctgggt cgcagggt	120
	ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatatc attagttatg atggtagtag cgcctactat	180
	cctgacactg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat	240
	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc aagacatgga	300
	gactatgacg acgacgacgc gatggactac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc	360
	tca	363
	<210> 13	
	<211> 121	
	<212> PRT	
	<213> 人工的(Artificial)	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 13	
[0008]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
	1 5 10 15	
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr	
	20 25 30	
	Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
	Ser Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Pro Asp Thr Val	
	50 55 60	
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr	
	65 70 75 80	
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	
	Ala Arg His Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly	
	100 105 110	
	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	

210

Glu Asp Phe Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys
100 105

<210> 16
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 16
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtga gaacatttac agctatttag catggtatca gcagaaacag 120
gggaaagccc ctaagctcct ggtctataat gcagaaacct tgacagaagg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caaattacta ctgtcaacat cattacgta ccccgctcac attcggccaa 300
[0010] gggaccaagc tggatatcaa a 321

<210> 17
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 17

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Glu Thr Leu Thr Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 18
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 18
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtga gaacatttac agctatttag catggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct ggtctataat gcagaaacct tgacagaagg ggtcccatca 180
[0011] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caaattacta ctgtcaacat cattacggta ccccgctcac attcggccaa 300
gggaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 19
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 19

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Glu Thr Leu Thr Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 20
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

[0012] <400> 20
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtga gaacatttac agctatttag catggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct ggtctataat gcagaaacct tgacagaagg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacat cattacggta ccccgctcac attcgccaa 300
gggaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 21
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Glu Thr Leu Thr Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 22
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

[0013] <220>
<223> 合成的

<400> 22
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtga gaacatttac agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct ggtctataat gcagaaacct tgacagaagg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacat cattacggta ccccgctcac attcggccaa 300
gggaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 23
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 23

Ser Tyr Ser Met Ser
1 5

<210> 24
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 24

Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 25
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 25

[0014]

His Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Asp Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 26
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 26

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

<210> 27
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 27

Asn Ala Glu Thr Leu Thr Glu
1 5

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 28

Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 29
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

[0015] <400> 29

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Phe Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

[0016]

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

[0017]

Pro Gly Lys
450

<210> 30

<211> 1356

<212> DNA

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 30

gaggtgaagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgaaactc 60

ttctgtgcag cctctggatt cacctttacc agctattcca tgagctgggt ccgccagact 120

ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcatac attagttatg atggtggtag cgcctactac 180

cctgacactg tgaagggccg gttctccatc tccagagaca atgccaagaa aaccctgtat 240

ctgcaaatga gcagcctgaa gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagacatgga 300

gactatgacg acgacgacgc gatggactac tggggccaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tcagcctcca ccaaaggecc cagcgtcttc cccctcgcgc cgtcctccaa gtccacctcg 420

	ggtggcaccg ccgccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccggagcc tgtgaccgtg	480
	tcctggaact cgggcgcgct cacgagcggc gtacacacct tcccggcggt gctccagtcc	540
	tccgggctgt actcgtcttc gtcggtcgtc acggtgccgt cctcctccct gggcaccag	600
	acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccg tccaacacca aggtggataa gaaggtcgag	660
	cccaagtcgt gcgacaagac gcacacgtgc ccgccgtgcc cggccccgga gctgctgggc	720
	ggccccctcg tcttctgtt cccccgaag cccaaggata cgctgatgat ctcccgacc	780
	ccggaggtca cctgcgtggt ggtggacgtc tcccacgagg acccgaggt gaaattcaac	840
	tggtacgtcg acggagtgga ggtccacaac gccaaacca agccccgga ggagcagtac	900
	aactccacgt accgcgtcgt ctccgtcctg accgtcctcc accaggactg gctgaacggc	960
	aaggagtaca agtgaaggt ctccaacaag gcgctgcccg ccccatcga gaagaccatc	1020
	tccaaggcaa agggtcagcc gcgggagccg caggtctata cctcccccc gtcccgcgac	1080
	gagctgacga aaaaccaggt ctccctgacc tgcctggtga agggtttcta cccctccgac	1140
	atcgcggtcg agtgggagtc gaacggccag ccggagaaca actacaagac ccccccccc	1200
	gtgctcgaca gtgacggctc gttcttcctg tactcgaagc tgaccgtcga caagtcgcgc	1260
[0018]	tggcagcagg gcaacgtctt ctctgtctcc gttatgcacg aggccctgca caaccactac	1320
	acgcagaaga gtctttcgtc gtccccgggg aagtga	1356

<210> 31
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 31

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Pro Asp Thr Val

	50		55		60													
	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Leu	Tyr		
	65					70					75					80		
	Leu	Gln	Met	Ser	Ser	Leu	Lys	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys		
				85						90					95			
	Ala	Arg	His	Gly	Asp	Tyr	Asp	Asp	Asp	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly		
				100					105					110				
	Gln	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser		
			115					120					125					
	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala		
	130						135					140						
	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val		
	145					150					155					160		
[0019]	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala		
					165					170					175			
	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val		
				180					185					190				
	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His		
			195					200					205					
	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys		
	210					215						220						
	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly		
	225					230					235					240		
	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met		
				245						250					255			
	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His		
				260					265					270				
	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val		

	275	280	285	
	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr 290 295 300			
	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly 305 310 315 320			
	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile 325 330 335			
	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val 340 345 350			
	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser 355 360 365			
	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu 370 375 380			
[0020]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro 385 390 395 400			
	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val 405 410 415			
	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met 420 425 430			
	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser 435 440 445			
	Pro Gly Lys 450			
	<210> 32			
	<211> 1356			
	<212> DNA			
	<213> 人工的(Artificial)			
	<220>			
	<223> 合成的			
	<400> 32			

	gaggtgaagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag cctctggatt cacctttacc agctattcca tgagctgggt ccgccaggct	120
	ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagttagt atggtggtag cgcctactac	180
	cctgacactg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa aaccctgtat	240
	ctgcaaatga gcagcctgaa gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagacatgga	300
	gactatgacg acgacgacgc gatggactac tggggccaag gaacctcagt caccgtctcc	360
	tcagcctcca ccaaaggccc cagcgtcttc cccctcgcgc cgctctccaa gtccacctcg	420
	ggtggcaccg ccgccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccggagcc tgtgaccgtg	480
	tcctggaact cgggcgcgct cagagcggc gtacacacct tcccggcggt gctccagtcc	540
	tccgggtgt actcgtcttc gtcggtcgtc acggtgccgt cctcctccct gggcaccag	600
	acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccg tccaacacca aggtggataa gaaggtcgag	660
	cccaagtcgt gcgacaagac gcacacgtgc ccgccgtgcc cggccccgga gctgctgggc	720
	ggccccctcg tcttctgtt cccccgaag cccaaggata cgtgatgat ctccgcacc	780
	ccggaggtca cctgcgtggt ggtggacgtc tcccacgagg acccgaggt gaaattcaac	840
[0021]	tggtacgtcg acggagtgga ggtccacaac gccaaagacca agccccggga ggagcagtac	900
	aactccacgt accgcgtcgt ctccgtcctg accgtcctcc accaggactg gctgaacggc	960
	aaggagtaca agtgaaggt ctccaacaag gcgctgccc ccccatcga gaagaccatc	1020
	tccaaggcaa agggtcagcc gcgggagccg caggtctata cctcccccc gtcccgcgac	1080
	gagctgacga aaaaccaggt ctccctgacc tgcctggtga agggtttcta cccctccgac	1140
	atcgcggtcg agtgggagtc gaacggccag ccggagaaca actacaagac ccccccccc	1200
	gtgctcgaca gtgacggctc gttcttcctg tactcgaagc tgaccgtcga caagtcgcgc	1260
	tggcagcagg gcaacgtctt ctctgtctcc gttatgcacg aggccctgca caaccactac	1320
	acgcagaaga gtctttcgtc gtccccgggg aagtga	1356
	<210> 33	
	<211> 451	
	<212> PRT	
	<213> 人工的(Artificial)	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 33	

Glu 1	Val	Gln	Leu	Val 5	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly 10	Leu	Val	Gln	Pro	Gly 15	Gly
Ser	Leu	Arg	Leu 20	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser 25	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr 30	Ser	Tyr
Ser	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala 40	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu 45	Glu	Trp	Val
Ala	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly 55	Gly	Ser	Ala	Tyr	Tyr 60	Pro	Asp	Thr	Val
Lys 65	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile 70	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser 75	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr 80
Leu	Gln	Met	Ser	Ser 85	Leu	Lys	Ser	Glu	Asp 90	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr 95	Cys
Ala	Arg	His	Gly 100	Asp	Tyr	Asp	Asp	Asp 105	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr 110	Trp	Gly
[0022]															
Gln	Gly	Thr 115	Leu	Val	Thr	Val	Ser 120	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys 125	Gly	Pro	Ser
Val 130	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser 135	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser 140	Gly	Gly	Thr	Ala
Ala 145	Leu	Gly	Cys	Leu	Val 150	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro 155	Glu	Pro	Val	Thr	Val 160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly 165	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly 170	Val	His	Thr	Phe	Pro 175	Ala
Val	Leu	Gln	Ser 180	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser 185	Leu	Ser	Ser	Val 190	Val	Thr	Val
Pro	Ser	Ser 195	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln 200	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn 205	Val	Asn	His
Lys 210	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val 215	Asp	Lys	Lys	Val	Glu 220	Pro	Lys	Ser	Cys

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

[0023]

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 34
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 34
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttacc agctattcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatatc attagttatg atggtggtag cgcctactac 180
cctgacactg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctgcaaatga gcagcctgaa gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagacatgga 300
gactatgacg acgacgacgc gatggactac tggggccaag gaaccctgggt caccgtctcc 360
tcagcctcca ccaaaggccc cagcgtcttc cccctcgcgc cgtcctccaa gtccacctcg 420
[0024] ggtggcaccg ccgccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccggagcc tgtgaccgtg 480
tcctggaact cgggcgcgct cacgagcggc gtacacacct tcccggcggt gctccagtcc 540
tcggggctgt actcgtcttc gtcggtcgtc acggtgccgt cctcctccct gggcaccag 600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccg tccaacacca aggtggataa gaaggtcgag 660
cccaagtcgt gcgacaagac gcacacgtgc ccgccgtgcc cgcccccgga gctgctgggc 720
ggcccctcgg tcttcctgtt cccccgaag cccaaggata cgctgatgat ctccgcacc 780
ccggaggtca cctgcgtggt ggtggacgtc tcccacgagg acccgagggt gaaattcaac 840
tggtacgtcg acggagtgga ggtccacaac gccaaagacca agccccggga ggagcagtac 900
aactccacgt accgcgtcgt ctccgtcctg accgtcctcc accaggactg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgaaggt ctccaacaag gcgtgcccg ccccatcga gaagaccatc 1020
tccaaggcaa agggtcagcc gcgggagccg caggtctata cctcccccc gtccgcgac 1080
gagctgacga aaaaccaggt ctccctgacc tgcctggtga agggtttcta cccctccgac 1140
atcgcggtcg agtgggagtc gaacggccag ccggagaaca actacaagac ccccccccc 1200
gtgctcgaca gtgacggctc gttcttcctg tactcgaagc tgaccgtcga caagtcgcgc 1260

tggcagcagg gcaacgtctt ctcgtgctcc gttatgcacg aggccttgca caaccactac 1320
acgcagaaga gtctttcgct gtccccgggg aagtga 1356

<210> 35
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 35

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0025] Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

	165	170	175
	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
	180	185	190
	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
	195	200	205
	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
	210	215	220
	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
	225	230	235
	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
	245	250	255
	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
	260	265	270
[0026]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
	275	280	285
	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
	290	295	300
	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
	305	310	315
	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
	325	330	335
	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
	340	345	350
	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
	355	360	365
	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
	370	375	380
	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		

385	390	395	400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
	405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
	420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
	435	440	445
Pro Gly Lys			
450			

<210> 36
 <211> 1356
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)
 <220>
 <223> 合成的

[0027] <400> 36

gaggtgaagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttacc agctattcca tgagctgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagttatg atggtggtag cgcctactat	180
cctgacactg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa aaccctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc aagacatgga	300
gactatgacg acgacgacgc gatggactac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc	360
tcagcctcca ccaaaggccc cagcgtcttc cccctcgcgc cgtctcctca gtcacctcg	420
ggtggcacccg ccgccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccggagcc tgtgaccgtg	480
tcctggaact cgggcgcgct cagagcggc gtacacacct tcccggcggt gctccagtcc	540
tccgggctgt actcgtcttc gtcggtcgtc acggtgccgt cctcctccct gggcaccag	600
acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccg tccaacacca aggtggataa gaaggtcgag	660
cccaagtcgt gcgacaagac gcacacgtgc ccgccgtgcc cggccccgga gctgctgggc	720
ggccccctegg tcttctgttt cccccgaag cccaaggata cgtgatgat ctccgcacc	780
ccggagggtca cctgcgtggt ggtggacgtc tcccacgagg acccgagggt gaaattcaac	840

```

tggtacgtcg acggagtgga ggtccacaac gccaaagacca agccccggga ggagcagtac      900
aactccacgt accgcgtcgt ctccgtcctg accgtcctcc accaggactg gctgaacggc      960
aaggagtaca agtgaaggt ctccaacaag gcgctgcccg ccccatcga gaagaccatc     1020
tccaaggcaa agggtcagcc gcgggagccg caggtctata ccctcccccc gtcccgcgac     1080
gagctgacga aaaaccaggt ctccctgacc tgcctggtga agggtttcta cccctccgac     1140
atcgcggtcg agtgggagtc gaacggccag ccggagaaca actacaagac ccccccccc      1200
gtgctcgaca gtgacggctc gttcttcctg tactcgaagc tgaccgtcga caagtcgcgc     1260
tggcagcagg gcaacgtctt ctctgtctcc gttatgcacg aggccctgca caaccactac     1320
acgcagaaga gtctttcgct gtccccgggg aagtga                                1356

```

<210> 37
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

[0028] <400> 37

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1              5              10              15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
                20              25              30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
                35              40              45

Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
                50              55              60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65              70              75              80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85              90              95

Ala Arg His Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly
                100             105             110

```

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

[0029]

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

[0030]

Pro Gly Lys
450

<210> 38

<211> 1356

<212> DNA

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 38

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttacc agctattcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagttatg atggtggtag cgcctactat 180

cctgacactg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240

ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc aagacatgga 300

gactatgacg acgacgacgc gatggactac tggggccaag gaaccctggt caccgtctcc 360

tcagcctcca ccaaaggecc cagcgtcttc cccctcgcgc cgtcctccaa gtccacctcg 420

	ggtggcaccg ccgccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccggagcc tgtgaccgtg	480
	tcctggaact cgggcgcgct cacgagcggc gtacacacct tcccggcggt gctccagtcc	540
	tccgggctgt actcgtcttc gtcggtcgtc acggtgccgt cctcctccct gggcaccag	600
	acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccg tccaacacca aggtggataa gaaggtcgag	660
	cccaagtcgt gcgacaagac gcacacgtgc ccgccgtgcc cggccccgga gctgctgggc	720
	ggccccctcg tcttctgtt cccccgaag cccaaggata cgctgatgat ctcccgacc	780
	ccggaggtca cctgcgtggt ggtggacgtc tcccacgagg acccgaggt gaaattcaac	840
	tggtacgtcg acggagtga ggtccacaac gccaaacca agccccgga ggagcagtac	900
	aactccacgt accgcgtcgt ctccgtcctg accgtcctcc accaggactg gctgaacggc	960
	aaggagtaca agtgaaggt ctccaacaag gcgctgcccg ccccatcga gaagaccatc	1020
	tccaaggcaa agggtcagcc gcgggagccg caggtctata cctcccccc gtcccgac	1080
	gagctgacga aaaaccaggt ctccctgacc tgcctggtga agggtttcta cccctccgac	1140
	atcgcggtcg agtgggagtc gaacggccag ccggagaaca actacaagac ccccccccc	1200
	gtgctcgaca gtgacggctc gttcttcctg tactcgaagc tgaccgtcga caagtcgcgc	1260
[0031]	tggcagcagg gcaacgtctt ctctgtctcc gttatgcacg aggccctgca caaccactac	1320
	acgcagaaga gtctttcgt gtccccggg aagtga	1356

<210> 39
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 39

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Pro Asp Thr Val

	50		55		60												
	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
	65					70					75					80	
	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85					90					95		
	Ala	Arg	His	Gly	Asp	Tyr	Asp	Asp	Asp	Asp	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	
				100					105					110			
	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	
			115					120					125				
	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	
		130					135					140					
	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	
	145					150					155					160	
[0032]	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	
					165					170					175		
	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	
				180					185					190			
	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	
			195					200					205				
	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	
		210					215					220					
	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	
	225					230					235					240	
	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	
					245					250					255		
	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	
				260					265					270			
	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	

	275	280	285	
	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr 290	295	300	
	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly 305	310	315	320
	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile 325	330	335	
	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val 340	345	350	
	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser 355	360	365	
	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu 370	375	380	
[0033]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro 385	390	395	400
	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val 405	410	415	
	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met 420	425	430	
	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser 435	440	445	
	Pro Gly Lys 450			
	<210> 40			
	<211> 1356			
	<212> DNA			
	<213> 人工的(Artificial)			
	<220>			
	<223> 合成的			
	<400> 40			

	gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag cctctggatt cacctttacc agctattcca tgagctgggt ccgccaggct	120
	ccagggaagg ggctggagtg ggtgtcttac attagttagt atggtggtag cgcctactat	180
	cctgacactg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat	240
	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc aagacatgga	300
	gactatgacg acgacgacgc gatggactac tggggccaag gaaccctgggt caccgtctcc	360
	tcagcctcca ccaaaggccc cagcgtcttc cccctcgcgc cgctctccaa gtccacctcg	420
	ggtggcaccg ccgccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccggagcc tgtgaccgtg	480
	tcctggaact cgggcgcgct cagagcggc gtacacacct tcccggcggt gctccagtcc	540
	tccgggtgt actcgtcttc gtcggtcgtc acggtgccgt cctcctccct gggcaccag	600
	acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccg tccaacacca aggtggataa gaaggtcgag	660
	cccaagtcgt gcgacaagac gcacacgtgc ccgccgtgcc cggccccgga gctgctgggc	720
	ggccccctcg tcttctgtt cccccgaag cccaaggata cgtgatgat ctccgcacc	780
	ccggaggtca cctgcgtggt ggtggacgtc tcccacgagg acccgaggt gaaattcaac	840
[0034]	tggtacgtcg acggagtgga ggtccacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac	900
	aactccacgt accgcgtcgt ctccgtcctg accgtcctcc accaggactg gctgaacggc	960
	aaggagtaca agtgaaggt ctccaacaag gcgctgcccc ccccatcga gaagaccatc	1020
	tccaaggcaa agggtcagcc gcgggagccg caggtctata cctcccccc gtcccgcgac	1080
	gagctgacga aaaaccaggt ctccctgacc tgcctggtga agggtttcta cccctccgac	1140
	atcgcggtcg agtgggagtc gaacggccag ccggagaaca actacaagac ccccccccc	1200
	gtgctcgaca gtgacggctc gttcttcctg tactcgaagc tgaccgtcga caagtcgcgc	1260
	tggcagcagg gcaacgtctt ctcgtgtccc gttatgcacg aggccctgca caaccactac	1320
	acgcagaaga gtctttcgtc gtccccgggg aagtga	1356

<210> 41
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 41

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Glu Thr Leu Thr Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Asp Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

[0035]

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 42
 <211> 645
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 42
 gacatccaga tgacccagtc tccagcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga aactgtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtga gaacatttac agctatttag catggtatca gcagaaacag 120
 gggaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcagaaacct tgacagaagg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacacaa ttctctctca agatcaacag tctgcaacct 240
 gaagattttg ggaattacta ctgtcaacat cattacggta ccccgctcac attcggcgct 300
 gggaccaagc tggatctgaa acgaacgggtg gccgcgccga gcgtcttcat cttcccgct 360
 tccgacgagc agctcaagtc cgggaccgcc tccgtagtat gcctcctcaa taacttctac 420
 ccccgaggagg cgaaggtcca gtggaaggtc gacaacgccc tccaatcggg caactcccag 480
 gagtcggtga ccgagcagga ttccaaggac tcgacctaca gtctaagctc caccctcaca 540
 [0036] ctgtcgaagg cggactacga gaagcacaag gtgtacgct gcgaggtcac ccaccagggc 600
 ctgagcagcc cggtcaccaa gtccttcaac cggggcgagt gctga 645

<210> 43
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 43

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
 35 40 45

Tyr Asn Ala Glu Thr Leu Thr Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

	50	55	60	
	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
	65	70	75	80
	Glu Asp Phe Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu			
		85	90	95
	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
		100	105	110
	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
		115	120	125
	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
		130	135	140
	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
	145	150	155	160
[0037]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
		165	170	175
	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
		180	185	190
	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
		195	200	205
	Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
	210			
	<210> 44			
	<211> 645			
	<212> DNA			
	<213> 人工的(Artificial)			
	<220>			
	<223> 合成的			
	<400> 44			
	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc			60
	atcacttgcc gggcaagtga gaacatttac agctatttag catggtatca gcagaaacag			120

```

gggaaagccc ctaagctcct ggtctataat gcagaaacct tgacagaagg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caaattacta ctgtcaacat cattacggtg ccccgctcac attcggccaa      300
gggaccaagc tggatatcaa acgaacggtg gccgcgcga gcgtcttcat cttccgcct      360
tccgacgagc agctcaagtc cgggaccgcc tccgtagtat gcctcctcaa taacttctac      420
ccccgggagg cgaagggtcca gtggaaggtc gacaacgccc tccaatcggg caactcccag      480
gagtcggtga ccgagcagga ttccaaggac tcgacctaca gtctaagctc caccctcaca      540
ctgtcgaagg cggactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtcac ccaccagggc      600
ctgagcagcc cggtcaccaa gtccttcaac cggggcgagt gctga                        645

```

<210> 45
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

[0038] <400> 45

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

```

```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20           25           30

```

```

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
35           40           45

```

```

Tyr Asn Ala Glu Thr Leu Thr Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60

```

```

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

```

```

Glu Asp Phe Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85           90           95

```

```

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100          105          110

```


Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

[0039]

<210> 46
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 46
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtga gaacatttac agctatttag catggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct ggtctataat gcagaaacct tgacagaagg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caaattacta ctgtcaacat cattacgta ccccgctcac attcgccaa 300
gggaccaagc tggaaatcaa acgaacggtg gccgcgcga gcgtcttcat cttccgcct 360
tccgacgagc agctcaagtc cgggaccgcc tccgtagtat gcctcctcaa taacttctac 420
ccccgggagg cgaaggtcca gtggaaggtc gacaacgcc tccaatcggg caactcccag 480
gagtcggtga ccgagcagga ttccaaggac tcgacctaca gtctaagctc caccctcaca 540

ctgtcgaagg cggactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtcac ccaccagggc 600
 ctgagcagcc cggtcaccaa gtccttcaac cggggcgagt gctga 645

<210> 47
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 47

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
 35 40 45

[0040] Tyr Asn Ala Glu Thr Leu Thr Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

	165	170	175
	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr 180 185 190		
	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser 195 200 205		
	Phe Asn Arg Gly Glu Cys 210		
	<210> 48		
	<211> 645		
	<212> DNA		
	<213> 人工的(Artificial)		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 48		
	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60	
	atcacttgcc gggcaagtga gaacatttac agctatttag catggtatca gcagaaacca	120	
[0041]	gggaaagccc ctaagctcct ggtctataat gcagaaacct tgacagaagg ggtcccatca	180	
	aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaacttca ccatcagcag tctgcaacct	240	
	gaagattttg caacttacta ctgtcaacat cattacggtg ccccgctcac attcggccaa	300	
	gggaccaagc tggaaatcaa acgaacggtg gccgcgccga gcgtcttcat ctccccgct	360	
	tccgacgagc agctcaagtc cgggaccgcc tccgtagtat gcctcctcaa taacttctac	420	
	ccccgggagg cgaagggtcca gtggaaggtc gacaacgccc tccaatcggg caactcccag	480	
	gagtcggtga ccgagcagga ttccaaggac tcgacctaca gtetaagctc caccctcaca	540	
	ctgtcgaagg cggactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtcac ccaccagggc	600	
	ctgagcagcc cggtcaccaa gtccttcaac cggggcgagt gctga	645	
	<210> 49		
	<211> 214		
	<212> PRT		
	<213> 人工的(Artificial)		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 49		

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Glu Thr Leu Thr Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

[0042]

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210>	50	
<211>	645	
<212>	DNA	
<213>	人工的(Artificial)	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	50	
	gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
	atcacttgcc gggcaagtga gaacatttac agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
	gggaaagccc ctaagctcct ggtctataat gcagaaacct tgacagaagg ggtcccatca	180
	aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
	gaagattttg caacttacta ctgtcaacat cattacggtc ccccgctcac attcgccaa	300
	gggaccaagc tggaaatcaa acgaacggtg gccgcgccga gcgtcttcat cttcccgct	360
	tccgacgagc agctcaagtc cgggaccgcc tccgtagtat gcctcctcaa taactctac	420
	ccccgggagg cgaaggtcca gtggaaggtc gacaacgccc tccaatcggg caactcccag	480
	gagtcggtga ccgagcagga ttccaaggac tcgacctaca gtctaagctc caccctcaca	540
[0043]	ctgtcgaagg cggactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtcac ccaccagggc	600
	ctgagcagcc cggtcaccaa gtccttcaac cggggcgagt gctga	645
<210>	51	
<211>	8	
<212>	PRT	
<213>	人工的(Artificial)	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	51	
	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser	
	1 5	
<210>	52	
<211>	8	
<212>	PRT	
<213>	人工的(Artificial)	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	52	

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile
1 5

<210> 53
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 53

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

[0044] <220>
<223> 合成的

<400> 54

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 55
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 55

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 56

<211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 56

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
 1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 57
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 57

[0045] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
 100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

	115	120	125
	<210> 58 <211> 378 <212> DNA <213> 人工的(Artificial) <220> <223> 合成的 <400> 58 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggc cctgagactc 60 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180 gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc cagagatggt 300 ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360 ttggtcaccg tctcctca 378		
[0046]	<210> 59 <211> 12 <212> PRT <213> 人工的(Artificial) <220> <223> 合成的 <400> 59 Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr 1 5 10 <210> 60 <211> 3 <212> PRT <213> 人工的(Artificial) <220> <223> 合成的 <400> 60 Trp Ala Ser 1 <210> 61		

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 61

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 62
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 62

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

[0047] Ala

<210> 63
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 63

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 64

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr

1 5

<210> 65
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 65

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

[0048]

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys

<210> 66
 <211> 339
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 66

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc

60

```

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct      120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc atctaccgg      180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc      240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc      300
cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa      339

```

<210> 67
 <211> 456
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 67

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1              5              10              15

```

```

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
                20              25              30

```

[0049]

```

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35              40              45

```

```

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50              55              60

```

```

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65              70              75              80

```

```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85              90              95

```

```

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
          100              105              110

```

```

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
          115              120              125

```

```

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130              135              140

```

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

[0050]

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

[0051] <210> 68
<211> 1368
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 68
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccagget 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagatggt 300
ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aatttggttcg acccctgggg acagggtaca 360
ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc 420
agcaaaagca ccagcggcgg caccgcgcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480
gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcggtgca tacctttccg 540
gcgggtgctg agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc 600
agcctgggca cccagaccta tttttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg 660

```

gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcatg aaaaccata cctgcccggc gtgcccggcg      720
ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg      780
atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg      840
gaagtgaaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg      900
cgcaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag      960
gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg     1020
attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg     1080
ccgccgagcc gcgatgaact gacaaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc     1140
ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat     1200
aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc     1260
gtggataaaa gccgtggca gcagggaac gtgttttagct gcagcgtgat gcatgaagcg     1320
ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa                    1368

```

[0052] <210> 69
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的
 <400> 69

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

	85	90	95
	His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile 100 105 110		
	Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp 115 120 125		
	Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn 130 135 140		
	Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu 145 150 155 160		
	Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp 165 170 175		
	Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr 180 185 190		
[0053]	Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser 195 200 205		
	Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 210 215 220		
	<210> 70		
	<211> 660		
	<212> DNA		
	<213> 人工的(Artificial)		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 70		
	gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc	60	
	atcaactgca agtcagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct	120	
	tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctaccggg	180	
	gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc	240	
	atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc	300	
	cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc	360	

```

gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc      420
ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg      480
cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc      540
ctgtcctcca cctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc      600
gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc      660

```

<210> 71
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 71

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1              5              10              15

```

```

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
                20              25              30

```

[0054]

```

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35              40              45

```

```

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50              55              60

```

```

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65              70              75              80

```

```

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85              90              95

```

```

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
          100              105              110

```

```

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
          115              120              125

```

```

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130              135              140

```

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

[0055]

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly
450

[0056] <210> 72
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 72
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccagget 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagatggt 300
ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360
ttggtcaccg tctcctcage ttccaccaag ggcccctccg tgttccctct ggccccttgc 420
tcccgggtcca cctccgagtc taccgccget ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480
gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcggtgca caccttcctt 540
gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgacct gccttcctcc 600
agcctgggca ccaagacct cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg 660

gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720
 ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780
 cggacccctg aagtgacctg cgtggtggtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840
 ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900
 cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960
 aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020
 accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtacaccct gcctcccage 1080
 caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtaaggg cttctacccc 1140
 tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200
 cctcccgtgc tggactccga cggtccttc ttctgtact ctggctgac cgtggacaag 1260
 tcccgggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
 cactacaccc agaagtcctt gtccctgtct ctgggc 1356

[0057]

<210> 73
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 73

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 74
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 74

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile
 1 5

<210> 75
 <211> 19
 <212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 75

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 76

Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

[0058]

<210> 77

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 77

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 78

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 78

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 79
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 79

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

[0059] Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 80
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

 <400> 80
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttccgg agctatggga tgaactgggt cgcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
 gcagactcag tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc cagagatggt 300
 ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360
 ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 81
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

[0060] <400> 81
 Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
 1 5 10

<210> 82
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 82

Trp Ala Ser
 1

<210> 83
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 83

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 84
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 84

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 85
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

[0061]

<220>
<223> 合成的

<400> 85

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 86

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 87
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 87

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

[0062]

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 88

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 88

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tttagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttagctggc atctaccggg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300

cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa

339

<210> 89

<211> 456

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 89

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

[0063]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

[0064]

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 90
<211> 1368
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 90
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc 60
[0065] tcctgtgcag cctctggatt caccttccgg agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300
ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360
ttggtcacgc tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc 420
agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480
gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg 540
gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtagcgt gccgagcagc 600
agcctgggca cccagaccta ttttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagt 660
gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaaccata cctgcccgcc gtgcccggcg 720
ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg 780
atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg 840
gaagtgaat ttaactggta tgtgatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg 900

```

cgcgagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag      960
gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg      1020
attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg      1080
ccgccgagcc gcgatgaact gaccaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc      1140
ttttatccga gcgatatcgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat      1200
aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc      1260
gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgttttagct gcagcgtgat gcatgaagcg      1320
ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa      1368

```

<210> 91
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 91

[0066]

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1           5           10           15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
                20           25           30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
          35           40           45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
          50           55           60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65           70           75           80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
          85           90           95

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
          100          105          110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

```

115	120	125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn 130	135	140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu 145	150	155
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp 165	170	175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr 180	185	190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser 195	200	205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 210	215	220

[0067]

<210> 92
 <211> 660
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 92
 gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgca agtcagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120
 tggtagcagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc atctaccgg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggtga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300
 cctcctactt ttggcggagg gaccaagggt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc 360
 gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420
 ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480
 cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540
 ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaagt gtacgcctgc 600

gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660

<210> 93
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 93

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

[0068]

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
 100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
 130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

[0069]

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly
450

<210> 94
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 94
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc 60
[0070] tcctgtgcag cctctggatt caccttccgg agctatggga tgaactgggt cgcaggcgt 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300
ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360
ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttccctct ggccccttgc 420
tcccggteca cctccgagtc taccgccgt ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480
gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttcct 540
gccgtgtgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgacct gccctcctcc 600
agcctgggca ccaagacct cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagt 660
gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720
ctgggcggac cttccgtgtt cctgttcct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc 780
cggaccctg aagtgacct cgtgggtgtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840
ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagt cacaaccca agaccaagcc cagagaggaa 900

cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960
aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020
accatctcca aggccaagg ccagccccgc gagccccaag tgtacaccct gcctcccage 1080
caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtaagggt cttctacccc 1140
tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200
cctcccgctgc tggactccga cggtccttc ttctgtact ctggtgtgac cgtggacaag 1260
tcccgggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
cactacaccc agaagtcct gtccctgtct ctgggc 1356

<210> 95
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 95

[0071] Gly Phe Thr Phe Ser Arg Thr Gly
1 5

<210> 96
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 96

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile
1 5

<210> 97
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 97

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp

1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 98

Phe Thr Phe Ser Arg Thr Gly Met Asn
1 5

<210> 99
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

[0072] <220>
<223> 合成的

<400> 99

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 100
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 100

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

ccagggaagg ggctggaatg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300
ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360
ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 103
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 103

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

[0074]

<210> 104
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 104

Trp Ala Ser
1

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 105

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 106
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 106

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 107

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 107

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

[0075]

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 108

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 109

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 109

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

[0076]

<210> 110
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 110
gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300
cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 111
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 111

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Thr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0077]

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

[0078]

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 112
<211> 1368
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 112
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggactggga tgaactgggt ccgccagget 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300
[0079] ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360
ttggtcacgc tctcctcagc gagcaccaaa ggcccgagcg tgtttccgct ggccgagcgc 420
agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg 480
gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgctgca tacctttccg 540
gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc 600
agcctgggca cccagacctt tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagtg 660
gataaaaaag tgaaccgaa aagctgcgat aaaaccata cctgcccgcc gtgcccggcg 720
ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg 780
atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg 840
gaagtgaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg 900
cgcaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag 960
gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg 1020
attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg 1080
ccgccgagcc gcgatgaact gacaaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc 1140

```

ttttatccga gcgatatgtc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat      1200
aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc      1260
gtggataaaa gccgctggca gcagggcaac gtgttttagct gcagcgtgat gcatgaagcg      1320
ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa                    1368

```

<210> 113
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 113

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 20 25 30

[0080] Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145	150	155	160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp	165	170	175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr	180	185	190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser	195	200	205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	210	215	220

<210> 114
 <211> 660
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

[0081] <400> 114

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc	60
atcaactgea agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct	120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctaccgg	180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc	300
cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaac gtacggtggc cgctccctcc	360
gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc	420
ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg	480
cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc	540
ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcaciaaagt gtacgcctgc	600
gaagtgacct accaggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc	660

<210> 115
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 115

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Thr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0082]

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

[0083]

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly
450

<210> 116
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 116
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggactggga tgaactgggt ccgccagget 120
ccagggaagg ggctggaatg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300
[0084] ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360
ttggtcacgc tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttccctct ggccccttgc 420
tcccggtcca cctccgagtc taccgccget ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc 480
gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcggtgca caccttcctt 540
gccgtgtgc agtcctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgacctg gccctcctcc 600
agcctgggca ccaagacctc cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagtg 660
gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc 720
ctgggcggac ctcccggtgt cctgttccct ccaaagccca aggacacct gatgatctcc 780
cggacccttg aagtgacctg cgtgggtgtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag 840
ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900
cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgctgaccg tgctgcacca ggactggctg 960
aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag 1020
accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtacacct gcctcccagc 1080
caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tgggtcaaggg cttctacccc 1140

tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc 1200
 cctcccgtgc tggactccga cggtccttc ttctgtact ctcggctgac cgtggacaag 1260
 tcccgggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
 cactacaccc agaagtcct gtcctgtct ctgggc 1356

<210> 117
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 117

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly
 1 5

<210> 118
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

[0085]

<220>
 <223> 合成的

<400> 118

Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile
 1 5

<210> 119
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 119

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
 1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 120

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 120

Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 121
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 121

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

[0086] Gly

<210> 122
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 122

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 123
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 123

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0087]

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 124

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 124

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggtatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtgctta catactgtac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300

ggaagaacgt cctacaccgc cacagccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360

ttggtcaccg tctcctca

378

<210> 125
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 125

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 126
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 126

[0088] Trp Ala Ser
1

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 127

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 128
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 128

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 129
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 129

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 130
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

[0089] <220>
 <223> 合成的

<400> 130

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
 1 5

<210> 131
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 131

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 132
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

[0090] <220>
<223> 合成的

<400> 132
gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtcagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300
cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

<210> 133
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 133

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

[0091]

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

[0092]

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

	<210>	134	
	<211>	1368	
	<212>	DNA	
	<213>	人工的(Artificial)	
	<220>		
	<223>	合成的	
	<400>	134	
		gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc	60
		tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggtatggga tgaactgggt ccgccaggt	120
		ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtgctta catactgtac	180
		gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat	240
		ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagatggt	300
		ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca	360
		ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaa ggcccgagcg tgtttccgct ggcgccgagc	420
		agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg	480
		gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg	540
[0093]		gcggtgtgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtagcgt gccgagcagc	600
		agcctgggca cccagaccta tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagt	660
		gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaaccata cctgcccgcc gtgcccggcg	720
		ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg	780
		atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg	840
		gaagtgaaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaacg	900
		cgcgaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag	960
		gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg	1020
		attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg	1080
		ccgccgagcc gcgatgaact gacaaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc	1140
		ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaac gccagccgga aaacaactat	1200
		aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc	1260
		gtggataaaa gccgctggca gcagggaac gtgttttagct gcagcgtgat gcatgaagcg	1320
		ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa	1368

<210> 135
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 135

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

[0094] Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

	180	185	190
	Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser 195 200 205		
	Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 210 215 220		
	<210> 136 <211> 660 <212> DNA <213> 人工的(Artificial)		
	<220> <223> 合成的		
	<400> 136		
	gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc	60	
	atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct	120	
	tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctaccggg	180	
[0095]	gaatccgggg tcctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc	240	
	atcagcagcc tgcaggtga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc	300	
	cctctacttt ttggcggagg gaccaagggt gagatcaaac gtacgggtggc cgctccctcc	360	
	gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc	420	
	ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg	480	
	cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc	540	
	ctgtcttcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc	600	
	gaagtgacct accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc	660	
	<210> 137 <211> 452 <212> PRT <213> 人工的(Artificial)		
	<220> <223> 合成的		
	<400> 137		
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly 1 5 10 15		

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

[0096]

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

[0097]

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly
450

<210>	138	
<211>	1356	
<212>	DNA	
<213>	人工的(Artificial)	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	138	
	gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggtatggga tgaactgggt ccgccaggt	120
	ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtgctta catactgtac	180
	gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat	240
	ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagatggt	300
	ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca	360
	ttgggtaccg tctcctcagc ttccaccaag ggcccctccg tgttccctct ggccccttgc	420
	tcccgggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc	480
	gagcccgtga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttccct	540
[0098]	gccgtgtgc agtctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgacct gccctcctcc	600
	agcctgggca ccaagacct cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagt	660
	gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct cctgcccctt cctgcccctgc cctgagttc	720
	ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacaccct gatgatctcc	780
	cggaccctg aagtgacctg cgtgggtgtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag	840
	ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa	900
	cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgtgacctg tgctgcacca ggactggtg	960
	aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgcctccag catcgaaaag	1020
	accatctcca aggccaagg ccagccccgc gagccccaag tgtaccct gcctcccagc	1080
	caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtaagggt cttctacccc	1140
	tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc	1200
	cctcccgtgc tggactccga cggtccttc ttctgtact ctcggctgac cgtggacaag	1260
	tcccgggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgagge cctgcacaac	1320
	cactacccc agaagtcct gtccctgtct ctgggc	1356

<210> 139
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 139

Gly Phe Thr Phe Ala Ser Tyr Gly
1 5

<210> 140
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 140

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile
1 5

[0099]

<210> 141
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 141

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 142

Phe Thr Phe Ala Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 143
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 143

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 144
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

[0100] <220>
<223> 合成的

<400> 144

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 145
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 145

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Ser Tyr

20	25	30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
65	70	75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp		
100	105	110
Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125

[0101]

<210> 146
 <211> 378
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 146
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcgct agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtt ctagtagtta catatactac 180
 gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt 300
 ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca 360
 ttggtcaccg tctcctca 378

<210> 147
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 147

Gln	Ser	Val	Leu	Phe	Ser	Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Tyr
1				5					10		

<210> 148

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 148

Trp	Ala	Ser
1		

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

[0102]

<220>

<223> 合成的

<400> 149

Gln	Gln	His	Ala	Ser	Ala	Pro	Pro	Thr
1				5				

<210> 150

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 150

Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Phe	Ser	Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Tyr	Leu
1				5					10					15	

Ala

<210> 151

<211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 151

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5

<210> 152
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 152

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
 1 5

[0103] <210> 153
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 153

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
 20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 154
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 154
gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc atctaccgg 180
[0104] gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300
cctcctactt ttggcggagg gaccaagggtt gagatcaaa 339

<210> 155
<211> 456
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 155

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

[0105]

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

[0106]

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 156
<211> 1368
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 156	
gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcgct agctatggga tgaactgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtt ctagtagtta catatactac	180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc cagagatggg	300
ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acaggtaca	360
ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccagcgc tgtttccgct ggccgcgagc	420
agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tggtgaaaga ttattttccg	480
gaaccgggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg	540
gcgggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtagaccg gccgagcagc	600
agcctgggca ccagacctc tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagt	660
gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaaccata cctgcccgcg gtgcccggcg	720
ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg	780
[0107] atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg	840
gaagtgaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg	900
cgcaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag	960
gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgt gccggcgccg	1020
attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg	1080
ccgccgagcc gcgatgaact gacaaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc	1140
ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaac gccagccgga aaacaactat	1200
aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc	1260
gtggataaaa gccgctggca gcagggaac gtgttttagct gcagcgtgat gcatgaagcg	1320
ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa	1368
<210> 157	
<211> 220	
<212> PRT	
<213> 人工的(Artificial)	
<220>	
<223> 合成的	

<400> 157

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

[0108] His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

	210	215	220
	<210> 158 <211> 660 <212> DNA <213> 人工的(Artificial)		
	<220> <223> 合成的		
	<400> 158 gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60 atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120 tggtagcagg agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctaccgag 180 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300 cctcctactt ttggcggagg gaccaagggt gagatcaaac gtacgggtggc cgctccctcc 360 gtgttcatct tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420 ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480 cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540 ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaagt gtacgcctgc 600 gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660		
[0109]	<210> 159 <211> 452 <212> PRT <213> 人工的(Artificial)		
	<220> <223> 合成的		
	<400> 159 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly 1 5 10 15 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Ser Tyr 20 25 30 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 35 40 45		

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

[0110]

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

[0111]

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly
450

<210> 160
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

	<400> 160	
	gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag cctctggatt caccttcgct agctatggga tgaactgggt ccgccaggct	120
	ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtt ctagtagtta catatactac	180
	gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat	240
	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagatggt	300
	ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acaggtaca	360
	ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggccctccg tgttccctct ggcccttgc	420
	tcccggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc	480
	gagcccgta ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcgtgca caccttccct	540
	gccgtgtgc agtctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgacct gccctcctcc	600
	agcctgggca ccaagacct cacctgtaac gtggaccaca agccctcaa caccaaagt	660
	gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct ccctgccctt cctgccctgc ccctgagttc	720
	ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacacct gatgatctcc	780
[0112]	cggaccctg aagtgacct cgtggtggtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag	840
	ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa	900
	cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgtgaccg tgctgcacca ggactggctg	960
	aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgccctccag catcgaaaag	1020
	accatctcca aggccaagg ccagccccgc gagccccaag tgtacacct gcctcccagc	1080
	caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgct tggtaagggt cttctacccc	1140
	tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc	1200
	cctcccgtgc tggactccga cggtccttc ttctgtact ctcggctgac cgtggacaag	1260
	tcccggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac	1320
	cactacaccc agaagtcct gtccctgtct ctgggc	1356
	<210> 161	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工的(Artificial)	
	<220>	
	<223> 合成的	

<400> 161

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 162

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 162

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile
1 5

<210> 163

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

[0113]

<400> 163

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

Phe Asp Pro

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 164

Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 165

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 165

Gly Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 166

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 166

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
1 5 10 15

[0114]

Phe Asp Pro

<210> 167

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 167

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

	50	55	60
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr 65	70	75 80
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85	90	95
	Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp 100	105	110
	Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 115	120	125
	<210> 168		
	<211> 378		
	<212> DNA		
	<213> 人工的(Artificial)		
	<220>		
	<223> 合成的		
[0115]	<400> 168		
	gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc		60
	tcctgtgcag cctctggatt caccttccgt agctatggga tgaactgggt ccgccaggct		120
	ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtagta gtggtagtta catatactac		180
	gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat		240
	ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt		300
	ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acaggtaca		360
	ttggtcaccg tctcctca		378
	<210> 169		
	<211> 12		
	<212> PRT		
	<213> 人工的(Artificial)		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 169		
	Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr 1	5	10

<210> 170
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 170

Trp Ala Ser
1

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 171

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

[0116]

<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 172

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 173
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 173

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 174
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 174

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 175
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

[0117] <400> 175

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

His Ala Ser Ala Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 176
 <211> 339
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 176
 gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120
 tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc atctaccgg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300
 cctcctactt ttggcggagg gaccaaggtt gagatcaaa 339

[0118]

<210> 177
 <211> 456
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 177

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30

 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

 Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

[0119]

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
195 200 205

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
210 215 220

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
260 265 270

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
275 280 285

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
340 345 350

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
355 360 365

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
385 390 395 400

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
405 410 415

[0120]

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 178

<211> 1368

<212> DNA

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 178

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttccgt agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtagta gtggtagtta catatactac 180

	gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat	240
	ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt	300
	ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aatttggttcg acccctgggg acagggtaca	360
	ttggtcaccg tctcctcagc gagcaccaaa ggcccagagc tggtttccgct ggcccgagc	420
	agcaaaagca ccagcggcgg caccgcggcg ctgggctgcc tgggtgaaaga ttattttccg	480
	gaaccggtga ccgtgagctg gaacagcggc gcgctgacca gcggcgtgca tacctttccg	540
	gcggtgctgc agagcagcgg cctgtatagc ctgagcagcg tggtgaccgt gccgagcagc	600
	agcctgggca cccagaccta tatttgcaac gtgaaccata aaccgagcaa caccaaagt	660
	gataaaaaag tggaaccgaa aagctgcgat aaaaccata cctgcccggc gtgcccggcg	720
	ccggaactgc tgggcggccc gagcgtgttt ctgtttccgc cgaaaccgaa agataccctg	780
	atgattagcc gcaccccgga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca tgaagatccg	840
	gaagtgaat ttaactggta tgtggatggc gtggaagtgc ataacgcgaa aaccaaaccg	900
	cgcaagaac agtataacag cacctatcgc gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcatcag	960
	gattggctga acggcaaaga atataaatgc aaagtgagca acaaagcgct gccggcgccg	1020
[0121]	attgaaaaaa ccattagcaa agcgaaaggc cagccgcgcg aaccgcaggt gtataccctg	1080
	ccgccgagcc gcgatgaact gacaaaaaac caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaaggc	1140
	ttttatccga gcgatattgc ggtggaatgg gaaagcaacg gccagccgga aaacaactat	1200
	aaaaccaccc cgccggtgct ggatagcgat ggcagctttt ttctgtatag caaactgacc	1260
	gtggataaaa gccgctggca gcagggaac gtgttttagct gcagcgtgat gcatgaagcg	1320
	ctgcataacc attataccca gaaaagcctg agcctgagcc cgggcaaa	1368

<210> 179

<211> 220

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 179

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser

	20	25	30
	Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu	Ala Trp Tyr Gln Gln	Lys Pro Gly Gln
	35	40	45
	Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr	Trp Ala Ser Thr Arg	Glu Ser Gly Val
	50	55	60
	Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser	Gly Ser Gly Thr Asp Phe	Thr Leu Thr
	65	70	75 80
	Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu	Asp Val Ala Val Tyr Tyr	Cys Gln Gln
	85	90	95
	His Ala Ser Ala Pro Pro Thr	Phe Gly Gly Gly Thr Lys	Val Glu Ile
	100	105	110
	Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro	Ser Val Phe Ile Phe Pro	Pro Ser Asp
	115	120	125
[0122]	Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr	Ala Ser Val Val Cys	Leu Leu Asn Asn
	130	135	140
	Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys	Val Gln Trp Lys Val Asp	Asn Ala Leu
	145	150	155 160
	Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu	Ser Val Thr Glu Gln Asp	Ser Lys Asp
	165	170	175
	Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser	Thr Leu Thr Leu Ser Lys	Ala Asp Tyr
	180	185	190
	Glu Lys His Lys Val Tyr Ala	Cys Glu Val Thr His Gln	Gly Leu Ser
	195	200	205
	Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe	Asn Arg Gly Glu Cys	
	210	215	220
<210>	180		
<211>	660		
<212>	DNA		
<213>	人工的(Artificial)		

<220>
 <223> 合成的
 <400> 180
 gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagtgtttta ttcagctcca acaataagaa ctacttagct 120
 tgggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctaccggg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcagca cgccagtgcc 300
 cctcctactt ttggcggagg gaccaagggtt gagatcaaac gtacgggtggc cgctccctcc 360
 gtgttcattt tcccaccctc cgacgagcag ctgaagtccg gcaccgcctc cgtcgtgtgc 420
 ctgctgaaca acttctaccc tcgcgaggcc aaagtgcagt ggaaagtgga caacgccctg 480
 cagtccggca actcccagga atccgtcacc gagcaggact ccaaggacag cacctactcc 540
 ctgtcctcca ccctgaccct gtccaaggcc gactacgaga agcacaaagt gtacgcctgc 600
 gaagtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaagt ccttcaaccg gggcgagtgc 660

[0123] <210> 181
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的
 <400> 181
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Gly Arg Thr Ser Tyr Thr Ala Thr Ala His Asn Trp
100 105 110

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
145 150 155 160

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
165 170 175

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
180 185 190

[0124]

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
210 215 220

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
325 330 335

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
405 410 415

[0125]

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Gly
450

<210> 182
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 182
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttccgt agctatggga tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtagta gtggtagtta catatactac 180

	gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat	240
	ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatggt	300
	ggaagaacgt cctacaccgc cacagcccac aattggttcg acccctgggg acagggtaca	360
	ttggtcaccg tctcctcagc ttccaccaag ggccccctcg tgttccctct ggccccctgc	420
	tcccgggtcca cctccgagtc taccgccgct ctgggctgcc tcgtgaagga ctacttcccc	480
	gagcccgatga ccgtgtcctg gaactctggc gccctgacct ccggcggtgca caccttccct	540
	gccgtgtgc agtctccgg cctgtactcc ctgtccagcg tcgtgacct gccctcctcc	600
	agcctgggca ccaagacct cacctgtaac gtggaccaca agccctccaa caccaaagt	660
	gacaagcggg tggaatctaa gtacggccct cctgcccctt cctgccctgc cctgagttc	720
	ctgggcggac cttccgtgtt cctgttccct ccaaagccca aggacacct gatgatctcc	780
	cggacccctg aagtgacctg cgtgggtgtg gacgtgtccc aggaagatcc cgaagtccag	840
	ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagtg cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa	900
	cagttcaact ccacctaccg ggtggtgtcc gtgtgacct tgcctgacca ggactggtg	960
	aacggcaaag agtacaagtg caaagtgtcc aacaagggcc tgcctccag catcgaaaag	1020
[0126]	accatctcca aggccaaggg ccagccccgc gagccccaag tgtaccct gcctcccagc	1080
	caggaagaga tgaccaagaa tcaagtgtcc ctgacttgtc tggtaagggt cttctacccc	1140
	tccgatatcg ccgtggagtg ggagtccaac ggccagcccg agaacaacta caagaccacc	1200
	cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctgtact ctgggtgac cgtggacaag	1260
	tcccgggtggc aggaaggcaa cgtcttctcc tgctccgtga tgcacgaggc cctgcacaac	1320
	cactacacc agaagtcct gtccctgtct ctgggc	1356

<210> 183
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 183

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Phe Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr

	20	25	30
	Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val		
	35	40	45
	Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Pro Asp Thr Val		
	50	55	60
	Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Thr Leu Tyr		
	65	70	75 80
	Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys		
	85	90	95
	Ala Arg His Gly Asp Tyr Asp Asp Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly		
	100	105	110
	Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser		
	115	120	125
[0127]	Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val		
	130	135	140
	Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu		
	145	150	155 160
	Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
	165	170	175
	Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr		
	180	185	190
	Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro		
	195	200	205
	Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr		
	210	215	220
	Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly		
	225	230	235 240
	Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met		

	245	250	255
	Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu 260 265 270		
	Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val 275 280 285		
	His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu 290 295 300		
	Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly 305 310 315 320		
	Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile 325 330 335		
	Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val 340 345 350		
[0128]	Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr 355 360 365		
	Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu 370 375 380		
	Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro 385 390 395 400		
	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val 405 410 415		
	Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val 420 425 430		
	His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr 435 440 445		
	Pro Gly Lys 450		
	<210> 184		

<211> 213
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 184

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45

Tyr Asn Ala Glu Thr Leu Thr Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

[0129]

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Asp Leu Lys Ala Asp Ala Ala Pro
 100 105 110

Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn
 130 135 140

Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn
 145 150 155 160

Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr
 180 185 190

Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe
195 200 205

Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 185
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 185

Gly Gly Thr Phe Ser Ala Tyr Ala
1 5

<210> 186
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

[0130] <220>
<223> 合成的

<400> 186

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 187
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 187

Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 188

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 188

Gly Thr Phe Ser Ala Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 189
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 189

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

[0131] Gly

<210> 190
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 190

Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 191
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 191

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0132]

Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 192

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 192

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc gcttatgcga tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagatcttac 300

tactccagcc gatggcacta ctactactac atggacgtgt ggggcaaggg tacaactgtc 360

accgtctcct ca

372

<210> 193
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 193

Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 194
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 194

[0133] Ala Ala Ser
1

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 195

Gln Gln Ala Asp Asp Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 196
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 196

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala

	1	5	10
	<210>	197	
	<211>	7	
	<212>	PRT	
	<213>	人工的(Artificial)	
	<220>		
	<223>	合成的	
	<400>	197	
	Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser		
	1	5	
	<210>	198	
	<211>	9	
	<212>	PRT	
	<213>	人工的(Artificial)	
	<220>		
	<223>	合成的	
	<400>	198	
[0134]	Gln Gln Ala Asp Asp Leu Pro Leu Thr		
	1	5	
	<210>	199	
	<211>	107	
	<212>	PRT	
	<213>	人工的(Artificial)	
	<220>		
	<223>	合成的	
	<400>	199	
	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly		
	1	5	10 15
	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp		
		20	25 30
	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
		35	40 45
	Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
		50	55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Asp Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 200
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 200
gacatccaga tgacacagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagc agctggtttag cctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatget gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
[0135] aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcagacgacc tccctctcac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 201
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 201

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

[0136]

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

[0137]

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 202
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

	<400> 202	
	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc gcttatgcga tcagctgggt gcgacaggcc	120
	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac	180
	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtg actactgcgc cagatcttac	300
	tactccagcc gatggcacta ctactactac atggacgtgt ggggcaaggg tacaactgtc	360
	accgtctcct cagcgagcac caaaggcccg agcgtgtttc cgctggcgcc gagcagcaaa	420
	agcaccagcg gcggcaccgc ggcgctgggc tgcctggtga aagattatit tccggaaccg	480
	gtgaccgtga gctggaacag cggcgcgctg accagcggcg tgcatacctt tccggcggtg	540
	ctgcagagca gcggcctgta tagcctgagc agcgtggtga ccgtgccgag cagcagcctg	600
	ggcaccaga cctatatitg caacgtgaac cataaaccga gcaacaccaa agtggataaa	660
	aaagtggaac cgaaaagctg cgataaaacc catacctgcc cgccgtgcc ggccgaggaa	720
	ctgctgggcg gcccagcgt gtttctgttt ccgccgaaac cgaaagatac cctgatgatt	780
[0138]	agccgcaccc cggaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtga gccatgaaga tccggaagtg	840
	aaatttaact ggtatgtgga tggcgtggaa gtgcataacg cgaaaaccaa accgcgcgaa	900
	gaacagtata acagcaccta tcgcgtggtg agcgtgctga ccgtgctgca tcaggattgg	960
	ctgaacggca aagaatataa atgcaaagtg agcaacaaag cgctgccggc gccgattgaa	1020
	aaaaccatta gcaaagegaa aggccagccg cgcgaaaccg aggtgtatac cctgccgccg	1080
	agccgcgatg aactgaccaa aaaccaggtg agcctgacct gcctggtgaa aggcctttat	1140
	ccgagcgata ttgcggtgga atgggaaagc aacggccagc cggaaaacaa ctataaaacc	1200
	accccgccgg tgctggatag cgatggcagc ttttttctgt atagcaaact gaccgtggat	1260
	aaaagccgct ggcagcaggg caacgtgttt agctgcagcg tgatgcatga agcgtgcat	1320
	aaccattata ccagaaaaag cctgagcctg agcccgggca aa	1362
	<210> 203	
	<211> 214	
	<212> PRT	
	<213> 人工的(Artificial)	
	<220>	
	<223> 合成的	

<400> 203

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Asp Leu Pro Leu
85 90 95

[0139] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 204
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 204
 gacatccaga tgacacagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtttag cctggatatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcagacgacc tccctctcac ttttggcgga 300
 gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccaccc 360
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 cctcgcgagg ccaaagtgca gtggaaagtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
 gaatccgtca ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaaa gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gtccttcaac cggggcgagt gc 642

[0140]

<210> 205
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 205

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ala Tyr
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

[0141]

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

[0142]

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Gly
450

<210> 206
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

	<400> 206	
	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc gcttatgcga tcagctgggt gcgacaggcc	120
	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac	180
	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagatcttac	300
	tactccagcc gatggcacta ctactactac atggacgtgt ggggcaaggg tacaactgtc	360
	accgtctcct cagcttccac caagggcccc tccgtgttcc ctctggcccc ttgctcccgg	420
	tccacctccg agtctaccgc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagccc	480
	gtgaccgtgt cctggaactc tggcgccctg acctccggcg tgcacacctt cctgcccgtg	540
	ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc agcgtcgtga ccgtgccctc ctccagcctg	600
	ggcaccaaga cctacacctg taacgtggac cacaagccct ccaacaccaa agtggacaag	660
	cgggtggaat ctaagtaagg ccctccctgc ccttctgtcc ctgcccctga gttcctgggc	720
	ggaccttccg tgttctgtt ccctccaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccgacc	780
[0143]	cctgaagtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccaggaag atcccgaagt ccagttcaat	840
	tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac gccaagacca agcccagaga ggaacagttc	900
	aactccacct accgggtggt gtccgtgtg accgtgtgtc accaggactg gctgaacggc	960
	aaagagtaca agtgcaaagt gtccaacaag ggccctgcct ccagcatcga aaagaccatc	1020
	tccaaggcca agggccagcc ccgcgagccc caagtgtaca ccctgcctcc cagccaggaa	1080
	gagatgacca agaatacaagt gtccctgact tgtctgggtca agggcttcta cccctccgat	1140
	atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag cccgagaaca actacaagac caccctccc	1200
	gtgctggact ccgacggctc cttcttctg tactctcggc tgaccgtgga caagtcccgg	1260
	tggcaggaag gcaacgtctt ctctgtctcc gtgatgcacg aggcctgca caaccactac	1320
	accagaagt ccctgtccct gtctctgggc	1350
	<210> 207	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工的(Artificial)	
	<220>	
	<223> 合成的	

<400> 207

Gly Gly Thr Phe Glu Ser Tyr Thr
1 5

<210> 208

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 208

Ile Ala Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 209

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

[0144]

<400> 209

Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 210

Gly Thr Phe Glu Ser Tyr Thr Ile Ser
1 5

<210> 211

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 211

Gly Ile Ala Pro Ile Phe Gly Thr Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 212

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 212

Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
1 5 10 15

[0145]

Val

<210> 213

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 213

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Glu Ser Tyr
20 25 30

Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ala Pro Ile Phe Gly Thr Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90 95
Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp		
	100	105 110
Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
	115	120

<210> 214
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

[0146] <400> 214

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcgag agctatacga tcagctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcgcgcta tctttggtac agcacattac	180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagatcttac	300
tactccagcc gatggcacta ctactactac atggacgtgt ggggcaaggg tacaactgtc	360
accgtctcct ca	372

<210> 215
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 215

Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 216
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 216

Ala Ala Ser
1

<210> 217
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 217

Gln Gln Ala Asp Asp Leu Pro Leu Thr
1 5

[0147]

<210> 218
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 218

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 219
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 219

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 220
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 220

Gln Gln Ala Asp Asp Leu Pro Leu Thr
 1 5

<210> 221
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 221

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

[0148]

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Asp Leu Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 222
 <211> 321
 <212> DNA

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 222

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagc agctggtag cctggatatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcagcag gcagacgacc tccctctcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 223

<211> 454

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

[0149] <400> 223

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Glu Ser Tyr
20 25 30

Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ala Pro Ile Phe Gly Thr Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

[0150]

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

[0151]

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 224
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 224
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcgag agctatacga tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcgcgcta tcttttggtac agcacattac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagatcttac 300
tactccagcc gatggcacta ctactactac atggacgtgt ggggcaaggg tacaactgtc 360
accgtctcct cagcgagcac caaaggcccg agcgtgtttc cgctggcgcc gagcagcaaa 420

	agcaccagcg gcggcaccgc ggcgctgggc tgcctggtga aagattatit tccggaaccg	480
	gtgaccgtga gctggaacag cggcgcgctg accagcggcg tgcatacctt tccggcgggtg	540
	ctgcagagca gcggcctgta tagcctgagc agcgtggtga ccgtgccgag cagcagcctg	600
	ggcaccacga cctatatitg caacgtgaac cataaacga gcaacaccaa agtggataaa	660
	aaagtggaa cgaaaagctg cgataaaacc catacctgcc cgccgtgccc ggcgccggaa	720
	ctgctgggcg gcccagcgt gtttctgtt cgcgcgaaac cgaaagatac cctgatgatt	780
	agccgcaccc cggaagtga ctgcgtggtg gtggatgtga gccatgaaga tccggaagt	840
	aaatttaact ggtatgtgga tggcgtggaa gtgcataacg cgaaaaccaa accgcgcgaa	900
	gaacagtata acagcaccta tcgcgtggtg agcgtgctga ccgtgctgca tcaggattgg	960
	ctgaacggca aagaatataa atgcaaagt agcaacaaag cgctgccggc gccgattgaa	1020
	aaaaccatta gcaaagcgaa aggccagccg cgcgaaccgc aggtgtatac cctgccgccg	1080
	agccgcgatg aactgaccaa aaaccaggtg agcctgacct gcctggtgaa aggcctttat	1140
	ccgagcgata ttgcggtgga atgggaaagc aacggccagc cgaaaacaa ctataaaacc	1200
	accccgccgg tgctggatag cgatggcagc ttttttctgt atagcaaact gaccgtggat	1260
[0152]	aaaagccgct ggcagcaggg caacgtgtt agctgcagcg tgatgcatga agcgtgcat	1320
	aaccattata ccagaaaag cctgagcctg agcccgggca aa	1362

<210> 225
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 225

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

	50	55	60	
	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
	65	70	75	80
	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Asp Leu Pro Leu			
		85	90	95
	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
		100	105	110
	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
		115	120	125
	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
		130	135	140
	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
	145	150	155	160
[0153]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
		165	170	175
	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
		180	185	190
	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
		195	200	205
	Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
	210			
	<210> 226			
	<211> 642			
	<212> DNA			
	<213> 人工的(Artificial)			
	<220>			
	<223> 合成的			
	<400> 226			
	gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc			60
	atcacttgtc gggcgagtca gggattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca			120

```

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct      240
gaagattttg caacttacta ttgtcagcag gcagacgacc tccctctcac ttttggcgga      300
gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccaccc      360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac      420
cctcgcgagg ccaaagtgca gtggaaagtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag      480
gaatccgtca ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc      540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaaa gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc      600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gtccttcaac cggggcgagt gc                          642

```

<210> 227
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

[0154] <400> 227

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1              5              10              15

```

```

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Glu Ser Tyr
                20              25              30

```

```

Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35              40              45

```

```

Gly Gly Ile Ala Pro Ile Phe Gly Thr Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
50              55              60

```

```

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65              70              75              80

```

```

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85              90              95

```

```

Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
          100             105             110

```

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

[0155]

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

[0156]

Leu Gly
450

<210> 228

<211> 1350

<212> DNA

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 228

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcgag agctatacga tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcgcgcta tcttttggtac agcacattac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagatcttac 300

tactccagcc gatggcaacta ctactactac atggacgtgt ggggcaaggg tacaactgtc 360

accgtctcct cagcttccac caagggtccc tccgtgttcc ctctggcccc ttgtccccg 420

	tccacctcgc agtctaccgc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagccc	480
	gtgaccgtgt cctggaactc tggcgccctg acctccggcg tgcacacctt ccctgccgtg	540
	ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc agcgtcgtga ccgtgccctc ctccagcctg	600
	ggcaccaaga cctacacctg taacgtggac cacaagccct ccaacaccaa agtggacaag	660
	cgggtggaat ctaagtacgg ccctccctgc ccttcctgcc ctgcccctga gttcctgggc	720
	ggaccttccg tgttcctggt ccctccaaag cccaaggaca ccctgatgat ctccgggacc	780
	cctgaagtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccaggaag atcccgaagt ccagttcaat	840
	tggtacgtgg acggcgtgga agtgacaaac gccaaagaca agcccagaga ggaacagttc	900
	aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc	960
	aaagagtaca agtgcaaagt gtccaacaag ggctgcct ccagcatcga aaagaccatc	1020
	tccaaggcca agggccagcc ccgcgagccc caagtgtaca ccctgcctcc cagccaggaa	1080
	gagatgacca agaatacaagt gtccctgact tgtctggtca agggcttcta cccctccgat	1140
	atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag cccgagaaca actacaagac caccctccc	1200
	gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg tactctcggc tgaccgtgga caagtcccgg	1260
[0157]	tggcaggaag gcaacgtctt ctctgtctcc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac	1320
	accagaagt ccctgtccct gtctctgggc	1350

<210> 229
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 229

Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr Glu
 1 5

<210> 230
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 230

Ile Asp Trp Ser Gly Ile Thr
1 5

<210> 231
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 231

Ala Arg Leu Pro Met Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Ser Thr Gly Ser
1 5 10 15

Val Asp Val

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

[0158]

<220>
<223> 合成的

<400> 232

Gly Ser Phe Ser Asp Tyr Glu Trp Ser
1 5

<210> 233
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 233

Glu Ile Asp Trp Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 234
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 234

Ala Arg Leu Pro Met Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Ser Thr Gly Ser
1 5 10 15

Val Asp Val

<210> 235

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 235

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

[0159]

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Glu Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Trp Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Leu Pro Met Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Ser Thr Gly Ser Val
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 236

<211> 375
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

 <220>
 <223> 合成的

 <400> 236
 caagtacaat tacaacagtg gggagctggt ttattaaage cttcagaaac tttagtttg 60
 acctgtgctg tttacggtag atcattttct gattatgagt ggagtggat tcgtcaacca 120
 ccaggcaaag gattggagtg gatcggtgag atagactggt caggcattac taactacaat 180
 ccaagtttaa aatccagggt tactatctcc gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag acttcctatg 300
 tactactacg acagcagcgt ctcaaccgga agcgtagacg tatgggggtca ggttacaatg 360
 gtcaccgtct cctca 375

[0160]

<210> 237
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 237

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 238
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 238

Asp Ser Ser
 1

<210> 239
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 239

Gln Gln Asp Ser Asp His Pro Ile Thr
1 5

<210> 240

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 240

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 241

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

[0161]

<220>

<223> 合成的

<400> 241

Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 242

Gln Gln Asp Ser Asp His Pro Ile Thr
1 5

<210> 243

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 243

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ser Asp His Pro Ile
85 90 95

[0162]

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 244

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 244

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctctctgca gggccagtca gagggttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gacagtgacc accctatcac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 245

<211> 455
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 245

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

Glu Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asp Trp Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

[0163]

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Leu Pro Met Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Ser Thr Gly Ser Val
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

[0164]

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 246
<211> 1365
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 246
caagtacaat tacaacagtg gggagctggt ttattaaagc cttcagaaac ttaagtttg 60
acctgtgctg ttacgggtgg atcattttct gattatgagt ggagttggat tcgtcaacca 120
ccaggcaaag gattggagtg gatcgggtgag atagactggt caggcattac taactacaat 180
[0165] ccaagtttaa aatccagggt tactatctcc gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag acttcctatg 300
tactactacg acagcagcgt ctcaaccgga agcgtagacg tatgggggtca gggtacaatg 360
gtcaccgtct cctcagcgag caccaaaggc ccgagcgtgt ttccgctggc gccgagcagc 420
aaaagcacca gcggcgccac cgcggcgctg ggctgcctgg tgaaagatta tttccggaa 480
ccggtgaccg tgagctggaa cagcggcgcg ctgaccagcg gcgtgcatac ctttccggcg 540
gtgctgcaga gcagcggcct gtatagcctg agcagcgtgg tgaccgtgcc gagcagcagc 600
ctgggcaccc agacctatat ttgcaacgtg aaccataaac cgagcaacac caaagtggat 660
aaaaaagtgg aaccgaaaag ctgcgataaa acccatacct gcccgcctg cccggcgccg 720
gaactgctgg gcggcccag cgtgtttctg tttccgccga aaccgaaaga taccctgatg 780
attagccgca ccccggaagt gacctgcgtg gtggtggatg tgagccatga agatccggaa 840
gtgaaattta actggtatgt ggatggcgtg gaagtgcata acgcgaaaac caaaccgcgc 900
gaagaacagt ataacagcac ctatcgctg gtgagcgtgc tgaccgtgct gcacaggat 960
tggtgaacg gcaaagaata taaatgcaaa gtgagcaaca aagcgtgcc ggcgccgatt 1020

gaaaaaacca ttagcaaagc gaaaggccag cgcgcgaac cgcaggtgta taccctgccg 1080
 ccgagccgcg atgaactgac caaaaaccag gtgagcctga cctgcctggg gaaaggcttt 1140
 tatccgagcg atattgcggt ggaatgggaa agcaacggcc agccggaaaa caactataaa 1200
 accaccccg cgggtgctgga tagcgatggc agcttttttc tgtatagcaa actgaccgtg 1260
 gataaaagcc gctggcagca gggcaacgtg tttagctgca gcgtgatgca tgaagcgctg 1320
 cataaccatt ataccagaa aagcctgagc ctgagcccgg gcaaa 1365

<210> 247
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 247

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

[0166]

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Ser Asp His Pro Ile
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
	165	170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
	180	185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
	195	200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		

<210> 248
 <211> 642
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

[0167]

<220>
 <223> 合成的

<400> 248
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
 ggccaggtc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gacagtgacc accctatcac ttttggcgga 300
 gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat cttcccaccc 360
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 cctcgcgagg ccaaagtga gtggaaagtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
 gaatccgtca ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaaa gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gtccttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 249

<211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 249

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

Glu Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asp Trp Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

[0168]

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Leu Pro Met Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Ser Thr Gly Ser Val
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
 130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

[0169]

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly
450

<210> 250
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 250
caagtacaat tacaacagtg gggagctggt ttattaaagc cttcagaaac ttttaagtttg 60
acctgtgctg tttacgggtg atcattttct gattatgagt ggagttggat tcgtcaacca 120
ccaggcaaag gattggagtg gatcggtgag atagactggt caggcattac taactacaat 180
[0170] ccaagtttaa aatccagggt tactatctcc gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag acttcctatg 300
tactactacg acagcagcgt ctcaaccgga agcgtagacg tatgggggtca gggtacaatg 360
gtcacctgtc cctcagcttc caccaagggc ccctccgtgt tccctctggc cccttgcctc 420
cgggtccacct ccgagtctac cgccgctctg ggctgcctcg tgaaggacta cttccccgag 480
cccgtgaccg tgtcctggaa ctctggcgcc ctgacctccg gcgtgcacac cttccctgcc 540
gtgctgcagt cctccggcct gtactccctg tccagegtcg tgacctgcc ctcctccage 600
ctgggcacca agacctacac ctgtaacgtg gaccacaagc cctccaacac caaagtggac 660
aagcgggtgg aatctaagta cgccctccc tgcccttctt gccctgcccc tgagttcctg 720
ggcggacctt ccgtgttctt gttccctcca aagcccaagg acacctgat gatctcccgg 780
accctgaag tgacctgcgt ggtggtggac gtgtcccagg aagatcccga agtccagttc 840
aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagcccag agaggaacag 900
ttcaactcca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgacctgc tgcaccagga ctggtgaac 960
ggcaaagagt acaagtgcaa agtgtccaac aagggcctgc cctccagcat cgaaaagacc 1020

atctccaagg ccaagggcca gccccgcgag cccaagtgt acaccctgcc tcccagccag 1080
 gaagagatga ccaagaatca agtgtccctg acttgtcttg tcaagggtt ctaccctcc 1140
 gatatgcg cg tggagtggga gtccaacggc cagcccgaga acaactacaa gaccaccct 1200
 cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctgtactctc ggctgaccgt ggacaagtcc 1260
 cgggtggcagg aaggcaacgt cttctcctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1320
 tacaccaga agtccctgtc cctgtctctg ggc 1353

<210> 251
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 251

Gly Gly Ser Phe Ser Arg Tyr Tyr
 1 5

[0171]

<210> 252
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 252

Ile Asp Tyr Ser Gly Ser Thr
 1 5

<210> 253
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 253

Ala Arg Asp Gly Val Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Gly Phe Asp Ile
 1 5 10 15

<210> 254

<211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 254

Gly Ser Phe Ser Arg Tyr Tyr Trp Ser
 1 5

<210> 255
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 255

Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

[0172]

<210> 256
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 256

Ala Arg Asp Gly Val Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Gly Phe Asp Ile
 1 5 10 15

<210> 257
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 257

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Arg Tyr

20	25	30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile 35 40 45		
Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Asn Pro Ser Leu Lys 50 55 60		
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu 65 70 75 80		
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala 85 90 95		
Arg Asp Gly Val Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Gly Phe Asp Ile Trp 100 105 110		
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser 115 120		

[0173]

<210> 258
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 258
 caagtacaat tacaacagtg gggagctggt ttatttaaagc cttcagaaac tttaagtttg 60
 acctgtgctg tttaacggtgg atcattttct cggtattact ggagttggat tcgtcaacca 120
 ccaggcaaag gattggagtg gatcggtagt atagactatt caggctccac tgagtacaat 180
 ccaagtttaa aatccagggt tactatctcc gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag agatggtgtg 300
 tactacgaca gcagcgactt gggattcgac atatggggtc aggttacaat ggtcaccgtc 360
 tectca 366

<210> 259
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 259

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 260

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 260

Asp Ala Ser
1

<210> 261

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

[0174]

<220>

<223> 合成的

<400> 261

Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 262

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 262

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 263

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 263

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 264

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 264

Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 265

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

[0175]

<220>

<223> 合成的

<400> 265

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 266
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 266
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgacgacc tccctatcac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321

[0176]

<210> 267
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 267

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Gly Val Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Gly Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

[0177]

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

[0178]

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 268
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 268
caagtacaat tacaacagtg gggagctggt ttattaaagc cttcagaaac ttttaagtttg 60
acctgtgctg tttacgggtg atcattttct cggttattact ggagttggat tcgtcaacca 120
ccaggcaaag gattggagtg gatcggtagt atagactatt caggctccac tgagtacaat 180

	ccaagttaa aatccagggt tactatctcc gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg	240
	aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag agatgggtgtg	300
	tactacgaca gcagcgactt gggattcgac atatggggtc aggttacaat ggtcaccgtc	360
	tcctcagcga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgctgg cgccgagcag caaaagcacc	420
	agcggcggca ccgcggcgct gggctgcctg gtgaaagatt attttccgga accggtgacc	480
	gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagc ggctgcata cctttccggc ggtgctgcag	540
	agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctgggcacc	600
	cagacctata tttgcaacgt gaaccataaa ccgagcaaca ccaaagtga taaaaagtg	660
	gaaccgaaaa gctgcgataa aaccataacc tgcccgcctg gcccgcgcc ggaactgctg	720
	ggcggcccg gcggttttct gtttccgccg aaaccgaaag ataccctgat gattagccgc	780
	accccgaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgagccatg aagatccgga agtgaaattt	840
	aactggtatg tggatggcgt ggaagtgcac aacgcgaaaa ccaaaccgcg cgaagaacag	900
	tataacagca cctatcgctg ggtgagcgtg ctgaccgtgc tgcacagga ttggtgaac	960
	ggcaaagaat ataaatgcaa agtgagcaac aaagcgtgc cgcgccgat tgaaaaaacc	1020
[0179]	attagcaaag cgaaaggcca gccgcgcgaa ccgcaggtgt ataccctgcc gccgagccgc	1080
	gatgaactga ccaaaaacca ggtgagcctg acctgcctgg tgaaaggctt ttatccgagc	1140
	gatattgcgg tggaaatggga aagcaacggc cagccggaaa acaactataa aaccaccccg	1200
	ccggtgctgg atagcgatgg cagctttttt ctgtatagca aactgaccgt ggataaaagc	1260
	cgctggcagc agggcaacgt gtttagctgc agcgtgatgc atgaagcgt gcataaccat	1320
	tatacccaga aaagcctgag cctgagcccc ggcaaa	1356

<210> 269

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 269

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

	20	25	30
	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys 35	Pro Gly Lys Ala Pro 40	Lys Leu Leu Ile 45
	Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly 50	55	60
	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro 65	70	75 80
	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Ile 85	90	95
	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala 100	105	110
	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly 115	120	125
[0180]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala 130	135	140
	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln 145	150	155 160
	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser 165	170	175
	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr 180	185	190
	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser 195	200	205
	Phe Asn Arg Gly Glu Cys 210		
<210>	270		
<211>	642		
<212>	DNA		
<213>	人工的(Artificial)		

<220>
 <223> 合成的
 <400> 270
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgacgacc tccctatcac ttttggcgga 300
 gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat ctccccaccc 360
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 cctcgcgagg ccaaagtga gtggaaagtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
 gaatccgtca ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaaa gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gtccttcaac cggggcgagt gc 642

[0181] <210> 271
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的
 <400> 271
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Gly Val Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Gly Phe Asp Ile Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190

[0182]

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

[0183]

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 272

<211> 1344

<212> DNA

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 272

caagtacaat tacaacagtg gggagctggg ttattaaagc cttcagaaac ttttaagtttg 60

acctgtgctg tttacgggtg atcattttct cggttattact ggagttggat tcgtcaacca 120

ccaggcaaag gattggagtg gatcggtagt atagactatt caggtccac tgagtacaat 180

ccaagtttaa aatccagggt tactatctcc gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag agatggtgtg 300

	tactacgaca gcagcgactt gggattcgac atatggggtc aggggtacaat ggtcaccgtc	360
	tcctcagctt ccaccaaggg cccctccgtg ttccctctgg ccccttgctc ccggtccacc	420
	tccgagteta ccgccgtctt gggctgcctc gtgaaggact acttccccga gcccgtagacc	480
	gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtagcaca ccttccctgc cgtgctgcag	540
	tcctccggcc tgtactccct gtccagcgtc gtgaccgtgc cctcctccag cctgggcacc	600
	aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaaagtgga caagcgggtg	660
	gaatctaagt acggccctcc ctgcccttcc tgccctgccc ctgagttcct gggcggacct	720
	tccgtgttcc tgttccctcc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gaccctgaa	780
	gtgacctgcg tgggtgtgga cgtgtcccag gaagatcccg aagtccagtt caattggtac	840
	gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccca gagaggaaca gttcaactcc	900
	acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag	960
	tacaagtgca aagtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag	1020
	gccaaaggcc agccccgcga gcccgaagtg tacaccctgc ctcccagcca ggaagagatg	1080
[0184]	accaagaatc aagtgtccct gacttgtctg gtcaagggtt tctaccctc cgatatcgcc	1140
	gtggagtggg agtccaacgg ccagcccagag aacaactaca agaccacccc tcccgtgctg	1200
	gactccgacg gtccttctt cctgtactct cggtgaccg tggacaagtc ccggtggcag	1260
	gaaggcaacg tcttctctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctaccccag	1320
	aagtcctgtt ccctgtctct gggc	1344

<210> 273
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 273

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5

<210> 274
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 274

Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly	Thr	Ala
1				5			

<210> 275

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 275

Ala	Arg	Leu	Gly	Gly	Arg	Gly	Tyr	Ala	Asp	Glu	Gly	Trp	Tyr	Phe	Asp
1				5					10					15	

Leu

[0185]

<210> 276

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 276

Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser
1				5				

<210> 277

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 277

Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly	Thr	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 278
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 278

Ala Arg Leu Gly Gly Arg Gly Tyr Ala Asp Glu Gly Trp Tyr Phe Asp
 1 5 10 15

Leu

<210> 279
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

[0186] <400> 279

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Leu Gly Gly Arg Gly Tyr Ala Asp Glu Gly Trp Tyr Phe Asp

	100	105	110
	Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 115 120		
<210>	280		
<211>	372		
<212>	DNA		
<213>	人工的(Artificial)		
<220>			
<223>	合成的		
<400>	280		
	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc		60
	tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc		120
	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac		180
	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac		240
	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagattgggc		300
	ggacggggat acgccgacga gggctggtac ttcgacctat gggggagagg taccttggtc		360
[0187]	accgtctcct ca		372
<210>	281		
<211>	7		
<212>	PRT		
<213>	人工的(Artificial)		
<220>			
<223>	合成的		
<400>	281		
	Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr 1 5		
<210>	282		
<211>	3		
<212>	PRT		
<213>	人工的(Artificial)		
<220>			
<223>	合成的		
<400>	282		
	Gly Ala Ser		

1

<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 283

Gln Gln Tyr Tyr Gly Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 284
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 284

[0188] Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 285
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 285

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 286
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 286

Gln Gln Tyr Tyr Gly Ser Pro Ile Thr

1 5

<210> 287
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 287

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

[0189]

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Gly Ser Pro
 85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 288
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 288

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtactacg gcagtcctat cacttttggc 300
 ggagggacca aggttgagat caaa 324

<210> 289
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 289

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

[0190]

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Leu Gly Gly Arg Gly Tyr Ala Asp Glu Gly Trp Tyr Phe Asp
 100 105 110

Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

[0191]

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 290
<211> 1362
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

[0192]

<400> 290
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagattgggc 300
ggacggggat acgccgacga gggctggtac ttcgacctat gggggagagg taccttggtc 360
accgtctcct cagcgagcac caaaggcccg agcgtgtttc cgctggcgcc gagcagcaaa 420
agcaccagcg gcggcaccgc ggcgctgggc tgcctggtga aagattatct tccggaaccg 480
gtgaccgtga gctggaacag cggcgcgctg accagcggcg tgcatacctt tccggcggtg 540
ctgcagagca gcggcctgta tagcctgagc agcgtggtga ccgtgccgag cagcagcctg 600
ggcaccaga cctatatctg caacgtgaac cataaaccga gcaacaccaa agtggataaa 660
aaagtggaac cgaaaagctg cgataaaacc catacctgcc cgccgtgccc ggccgaggaa 720
ctgctgggag gcccagagct gtttctgttt ccgccgaaac cgaaagatac cctgatgatt 780

```

agccgcaccc cggaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtga gccatgaaga tccggaagtg      840
aaattttaact ggtatgtgga tggcgtggaa gtgcataacg cgaaaaccaa accgcgcgaa      900
gaacagtata acagcaccta tcgcgtggtg agcgtgctga ccgtgctgca tcaggattgg      960
ctgaacggca aagaatataa atgcaaagtg agcaacaaag cgctgccggc gccgattgaa     1020
aaaaccatta gcaaagcgaa aggccagccg cggaaccgc aggtgtatac cctgccgccg     1080
agccgcgatg aactgaccaa aaaccaggtg agcctgacct gcctggtgaa aggtttttat     1140
ccgagcgata ttgcggtgga atgggaaagc aacggccagc cgaaaacaa ctataaaacc     1200
accccgccgg tgctggatag cgatggcagc ttttttctgt atagcaaact gaccgtggat     1260
aaaagccgct ggcagcaggg caacgtgttt agctgcagcg tgatgcatga agcgtgcat      1320
aaccattata ccagaaaaag cctgagcctg agcccgggca aa                        1362

```

<210> 291
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

[0193] <220>
 <223> 合成的

<400> 291

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Gly Ser Pro
 85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

	100	105	110
	Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe 115	Pro Pro Ser Asp 120	Glu Gln Leu Lys Ser 125
	Gly Thr Ala Ser Val Val 130	Cys Leu Leu Asn Asn 135	Phe Tyr Pro Arg Glu 140
	Ala Lys Val Gln Trp Lys Val 145	Asp Asn Ala 150	Leu Gln Ser Gly Asn Ser 155 160
	Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln 165	Asp Ser Lys Asp 170	Ser Thr Tyr Ser Leu 175
	Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser 180	Lys Ala Asp Tyr Glu Lys 185	His Lys Val 190
	Tyr Ala Cys Glu Val Thr His 195	Gln Gly Leu Ser Ser 200	Pro Val Thr Lys 205
[0194]	Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 210	215	
	<210>	292	
	<211>	645	
	<212>	DNA	
	<213>	人工的(Artificial)	
	<220>		
	<223>	合成的	
	<400>	292	
	gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc		60
	ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa		120
	cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca		180
	gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag		240
	cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag cagtactacg gcagtcctat cacttttgge		300
	ggagggacca aggttgagat caaacgtacg gtggccgctc cctccgtgtt catcttccca		360
	ccctccgacg agcagctgaa gtccggcacc gcctccgtcg tgtgcctgct gaacaacttc		420
	taccctcgcg aggccaaagt gcagtggaaa gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc		480

caggaatccg tcaccgagca ggactccaag gacagcacct actccctgtc ctccaccctg 540
 accctgtcca aggccgacta cgagaagcac aaagtgtacg cctgcgaagt gaccaccag 600
 ggccgtgtcca gccccgtgac caagtccttc aaccggggcg agtgc 645

<210> 293
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 293

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

[0195]

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Leu Gly Gly Arg Gly Tyr Ala Asp Glu Gly Trp Tyr Phe Asp
 100 105 110

Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

[0196]

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Gly
450

<210> 294
<211> 1350
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

[0197]

<400> 294
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagattgggc 300
ggacggggat acgccgacga gggctggtac ttcgacctat gggggagagg taccttggtc 360
accgtctcct cagcttccac caagggcccc tccgtgttcc ctctggcccc ttgctcccgg 420
tccacctcgc agtctaccgc cgctctgggc tgcctcgtga aggactactt ccccgagccc 480
gtgaccgtgt cctggaactc tggcgccctg acctccggcg tgcacacctt ccctgccgtg 540
ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc agcgtcgtga ccgtgccctc ctccagcctg 600
ggcaccaaga cctacacctg taacgtggac cacaagccct ccaacaccaa agtggacaag 660
cgggtggaat ctaagtaagg cctccctgc ccttctgcc ctgcccctga gttcctgggc 720
ggaccttcgc tgttctgtt cctccaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccgacc 780


```

cctgaagtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccaggaag atcccgaagt ccagttcaat      840
tggtacgtgg acggcgtgga agtgcacaac gccaaagacca agcccagaga ggaacagttc      900
aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc      960
aaagagtaca agtgcaaagt gtccaacaag ggcttgcctt ccagcatcga aaagaccatc     1020
tccaaggcca agggccagcc ccgcgagccc caagtgtaca ccctgcctcc cagccaggaa     1080
gagatgacca agaatcaagt gtccctgact tgtcttggtca agggtttcta cccctccgat     1140
atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag cccgagaaca actacaagac caccctccc     1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg tactctcggc tgaccgtgga caagtcccgg     1260
tggcaggaag gcaacgtctt ctctgtctcc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac     1320
accagaagt ccctgtccct gtctctgggc                                     1350

```

<210> 295
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

[0198]

<220>
 <223> 合成的
 <400> 295

```

Gly Gly Ser Phe Ser Glu Tyr Tyr
1           5

```

<210> 296
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的
 <400> 296

```

Ile Asp Glu Val Gly Ser Thr
1           5

```

<210> 297
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 297

Ala Arg Leu Pro Met Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Pro Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 298

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 298

Gly Ser Phe Ser Glu Tyr Tyr Trp Ala
1 5

<210> 299

<211> 16

[0199] <212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 299

Glu Ile Asp Glu Val Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 300

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 300

Ala Arg Leu Pro Met Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Pro Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 301
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 301

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Glu Tyr
 20 25 30

Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asp Glu Val Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

[0200]

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Leu Pro Met Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Pro Met Asp Val
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 302
 <211> 369
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 302

caagtacaat tacaacagtg gggagctggg ttattaaagc cttcagaaac tttaagtttg 60

acctgtgctg tttaacggtgg atcattttct gagtattact gggtttggat tcgtcaacca 120

ccaggcaaag gattggagtg gatcggtgag atagacgagg ttggctccac taactacaat 180
 ccaagtttaa aatccagggt tactatctcc gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag atttcctatg 300
 tactactacg acagcagcga cttgccaatg gacgtatggg gccagggaac aactgtcacc 360
 gtctcctca 369

<210> 303
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 303

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 1 5

[0201]

<210> 304
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 304

Asp Ala Ser
 1

<210> 305
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 305

Gln Gln Tyr Asp Thr Leu Pro Leu Thr
 1 5

<210> 306
 <211> 11
 <212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 306

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 307

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 307

Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr
1 5

<210> 308

<211> 9

[0202]

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 308

Gln Gln Tyr Asp Thr Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 309

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 309

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 310
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

[0203] <220>
<223> 合成的

<400> 310
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtcg ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgataccc tccctctcac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 311
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 311

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Glu Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Glu Val Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Leu Pro Met Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Pro Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

[0204]

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

[0205]

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210>	312	
<211>	1359	
<212>	DNA	
<213>	人工的(Artificial)	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	312	
	caagtacaat tacaacagtg gggagctggg ttattaaagc cttcagaaac ttttaagtttg	60
	acctgtgctg tttacgggtg atcattttct gagtattact gggcttggat tcgtcaacca	120
	ccaggcaaag gattggagtg gatcggtgag atagacgagg ttggctccac taactacaat	180
	ccaagtttaa aatccagggt tactatctcc gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg	240
	aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag acttcctatg	300
	tactactacg acagcagcga cttgccaatg gacgtatggg gccagggaac aactgtcacc	360
	gtctcctcag cgagcaccaa aggcccagc gtgtttccgc tggcgccgag cagcaaaagc	420
	accagcggcg gcaccgcggc gctgggctgc ctggtgaaag attatitttc ggaaccggtg	480
	accgtgagct ggaacagcgg cgcgctgacc agcggcgtgc atacctttcc ggcggtgctg	540
[0206]	cagagcagcg gcctgtatag cctgagcagc gtggtgaccg tgccgagcag cagcctgggc	600
	accagacct atatttgcaa cgtgaaccat aaaccgagca acaccaaagt ggataaaaaa	660
	gtggaaccga aaagctgcga taaaacccat acctgcccgc cgtgcccggc gccggaactg	720
	ctgggcggcc cgagcgtgtt tctgtttccg ccgaaaccga aagataccct gatgattagc	780
	cgcaccccg aagtgacctg cgtggtggtg gatgtgagcc atgaagatcc ggaagtga	840
	tttaactggt atgtggatgg cgtggaagtg cataacgcga aaaccaaacc gcgcgaagaa	900
	cagtataaca gcacctatcg cgtggtgagc gtgctgaccg tgctgcatca ggattgctg	960
	aacggcaaag aatataaatg caaagtgagc aacaagcgc tgccggcgcc gattgaaaaa	1020
	accattagca aagcgaaagg ccagccgcgc gaaccgcagg tgtataccct gccgccgagc	1080
	cgcgatgaac tgaccaaaaa ccagggtgagc ctgacctgcc tggtgaaagg cttttatccg	1140
	agcgatattg cggtggaatg ggaaagcaac ggccagccgg aaaacaacta taaaaccacc	1200
	ccgccggtgc tggatagcga tggcagcttt tttctgtata gcaaactgac cgtggataaa	1260
	agccgctggc agcagggcaa cgtgttttagc tgcagcgtga tgcatgaagc gctgcataac	1320
	cattataccc agaaaagcct gaggctgagc ccgggcaaa	1359

<210> 313
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 313

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

[0207] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Leu Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

	180	185	190
	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser 195 200 205		
	Phe Asn Arg Gly Glu Cys 210		
	<210> 314		
	<211> 642		
	<212> DNA		
	<213> 人工的(Artificial)		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 314		
	gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc		60
	atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca		120
	gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggcaacagg ggtcccatca		180
[0208]	aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct		240
	gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tacgataccc tccctctcac ttttggcgga		300
	gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gccgtccct ccgtgttcat ctcccaccc		360
	tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac		420
	cctcgcgagg ccaaagtga gtggaaagtg gacaacgcc tgcagtcagg caactccag		480
	gaatccgtca ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc		540
	ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaaa gtgtacgct gcgaagtga ccaccagggc		600
	ctgtccagcc ccgtgaccaa gtccttcaac cggggcgagt gc		642
	<210> 315		
	<211> 449		
	<212> PRT		
	<213> 人工的(Artificial)		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 315		
	Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu 1 5 10 15		

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Glu Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asp Glu Val Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Leu Pro Met Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Pro Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

[0209]

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

[0210]

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly

	<210>	316	
	<211>	1347	
	<212>	DNA	
	<213>	人工的(Artificial)	
	<220>		
	<223>	合成的	
	<400>	316	
	caagtacaat tacaacagtg gggagctggt ttattaaagc cttcagaaac ttttaagtttg	60	
	acctgtgctg tttacggtgg atcattttct gagtattact gggcttggat tcgtcaacca	120	
	ccaggcaaag gattggagtg gatcggtag atagacgagg ttggctccac taactacaat	180	
	ccaagtttaa aatccagggt tactatctcc gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg	240	
	aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag acttcctatg	300	
	tactactacg acagcagcga cttgccaatg gacgtatggg gccaggggaac aactgtcacc	360	
	gtctcctcag ctccaccaa gggccccctc gtgttcctc tgcccccttg ctcccgtcc	420	
	acctccgagt ctaccgccgc tctgggctgc ctctgaagg actacttccc cgagcccgtg	480	
	accgtgtcct ggaactctgg cgccctgacc tccggcgtgc acaccttccc tgccgtgctg	540	
[0211]	cagtcctceg gcctgtactc cctgtccagc gtcgtgaccg tgccctctc cagcctgggc	600	
	accaagacct acacctgtaa cgtggaccac aagccctcca acaccaaagt ggacaagcgg	660	
	gtggaatcta agtacgccc tccctgccct tctgcctg cccctgagtt cctgggcgga	720	
	ccttccgtgt tctgttccc tccaaagccc aaggacacc tgatgatctc ccgaccct	780	
	gaagtgacct gcgtggtggt ggacgtgtcc caggaagatc ccgaagtcca gttcaattgg	840	
	tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ccagagagga acagttcaac	900	
	tccacctacc ggggtggtgc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaaa	960	
	gagtacaagt gcaaagtgtc caacaagggc ctgccctcca gcatcgaaaa gaccatctcc	1020	
	aaggccaagg gccagccccg cgagcccaa gtgtacacc tgccctccag ccaggaagag	1080	
	atgaccaaga atcaagtgtc cctgacttgt ctggtcaagg gcttctaccc ctccgatatc	1140	
	gccgtggagt gggagtccaa cgccagccc gagaacaact acaagaccac ccctcccgtg	1200	
	ctggactccg acggtcctt cttcctgtac tctcggctga ccgtggacaa gtcccgttg	1260	
	caggaaggea acgtcttctc ctgtccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc	1320	
	cagaagtccc tgtccctgtc tctgggc	1347	

<210> 317
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 317

Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 318
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 318

Ile Asp Val Asp Gly Ser Thr
1 5

[0212]

<210> 319
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 319

Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Tyr Asp Thr Ser Pro Tyr Asp Val
1 5 10

<210> 320
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 320

Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 321
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 321

Glu Ile Asp Val Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 322
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 322

Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Tyr Asp Thr Ser Pro Tyr Asp Val
 1 5 10

[0213]

<210> 323
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 323

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asp Val Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

	65	70	75	80
	Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala	85	90	95
	Arg Asp Gly Tyr Tyr Tyr Asp Thr Ser Pro Tyr Asp Val Trp Gly Gln	100	105	110
	Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	115	120	
	<210> 324			
	<211> 360			
	<212> DNA			
	<213> 人工的(Artificial)			
	<220>			
	<223> 合成的			
	<400> 324			
[0214]	caagtacaat tacaacagtg gggagctggt ttattaaagc cttcagaaac ttttaagtttg			60
	acctgtgctg tttacggtgg atcattttct ggttattact ggagttggat tcgtcaacca			120
	ccaggcaaag gattggagtg gatcggtgag atagacgtgg atggctccac taactacaat			180
	ccaagtttaa aatccagggt tactatctcc gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg			240
	aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag agacggatac			300
	tactacgaca ccagtcata cgacgtatgg ggtcagggta caatggtcac cgtctcctca			360
	<210> 325			
	<211> 6			
	<212> PRT			
	<213> 人工的(Artificial)			
	<220>			
	<223> 合成的			
	<400> 325			
	Gln Ser Val Ser Ser Tyr			
	1 5			
	<210> 326			
	<211> 3			
	<212> PRT			
	<213> 人工的(Artificial)			

<220>

<223> 合成的

<400> 326

Asp Ala Ser

1

<210> 327

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 327

Gln Gln Arg Asp Ser Phe Pro Leu Thr

1

5

<210> 328

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

[0215]

<220>

<223> 合成的

<400> 328

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1

5

10

<210> 329

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 329

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1

5

<210> 330

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 330

Gln Gln Arg Asp Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 331

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 331

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

[0216]

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asp Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 332

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 332

```

gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc      60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct      120
ggccaggtcc ccaggtcctt catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc      180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct      240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agagactcct tccctctcac ttttggcgga      300
gggaccaagg ttgagatcaa a                                          321

```

<210> 333
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 333

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1              5              10              15

```

[0217]

```

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20              25              30

```

```

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35              40              45

```

```

Gly Glu Ile Asp Val Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50              55              60

```

```

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65              70              75              80

```

```

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85              90              95

```

```

Arg Asp Gly Tyr Tyr Tyr Asp Thr Ser Pro Tyr Asp Val Trp Gly Gln
100              105              110

```

```

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115              120              125

```

```

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

```

	130		135			140													
	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser			
	145					150					155					160			
	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val			
					165					170						175			
	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro			
				180					185					190					
	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys			
			195					200					205						
	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp			
		210					215					220							
	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly			
	225					230					235					240			
[0218]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile			
					245					250					255				
	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu			
				260					265					270					
	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His			
		275						280					285						
	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg			
		290					295					300							
	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys			
	305					310					315					320			
	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu			
					325					330					335				
	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr			
				340					345					350					
	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu			

355	360	365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp 370 375 380		
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val 385 390 395 400		
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp 405 410 415		
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His 420 425 430		
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro 435 440 445		
Gly Lys 450		

[0219]

<210> 334
 <211> 1350
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 334	
caagtacaat tacaacagtg gggagctggg ttattaaagc cttcagaaac ttttaagtttg	60
acctgtgctg tttacgggtg atcattttct ggttattact ggagttggat tcgtcaacca	120
ccaggcaaag gattggagtg gatcggtag atagacgtgg atggctccac taactacaat	180
ccaagtttaa aatccagggt tactatctcc gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg	240
aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag agacggatac	300
tactacgaca ccagtccata cgacgtatgg ggtcagggtg caatgggtcac cgtctcctca	360
gcgagcacca aaggccccgag cgtgtttccg ctggcgccga gcagcaaaag caccagcggc	420
ggcaccgcgg cgtgggctg cctgggtgaaa gattattttc cggaaccggt gaccgtgagc	480
tggaacagcg gcgcgtgac cagcggcgtg catacctttc cggcggtgct gcagagcagc	540
ggcctgtata gcctgagcag cgtgggtgacc gtgccgagca gcagcctggg caccagacc	600

```

tatatattgca acgtgaacca taaaccgagc aacaccaaag tggataaaaa agtgggaaccg      660
aaaagctgcg ataaaaccca tacctgcccc cgtgccccg cgccggaact gctgggcggc      720
ccgagcgtgt ttctgtttcc gccgaaaccg aaagataccc tgatgattag ccgcaccccg      780
gaagtgcact gcgtggtggt ggatgtgagc catgaagatc cggaagtga atttaactgg      840
tatgtggatg gcgtggaagt gcataacgcg aaaaccaaac cgcgcaaga acagtataac      900
agcacctatc gcgtggtgag cgtgctgacc gtgctgcac aggattggct gaacggcaaa      960
gaatataaat gcaaagtga caacaaagcg ctgccggcgc cgattgaaaa aaccattagc     1020
aaagcgaaag gccagccgcg cgaaccgcag gtgtataccc tgccgccgag ccgcgatgaa     1080
ctgacaaaaa accaggtgag cctgacctgc ctggtgaaag gcttttatcc gagcgatatt     1140
gcggtggaat gggaaagcaa cggccagccg gaaaacaact ataaaaccac cccgccggtg     1200
ctggatagcg atggcagctt tttctgtat agcaactga cctggataa aagccgctgg     1260
cagcagggca acgtgtttag ctgcagcgtg atgcatgaag cgctgcataa ccattatacc     1320
cagaaaagcc tgagcctgag cccgggcaaa                                1350

```

[0220] <210> 335
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 335

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asp Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

[0221]

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 336
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 336
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag agagactcct tccctctcac ttttggcgga 300


```

gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat ctccccaccc 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
cctcgcgagg ccaaagtgca gtggaaagtg gacaacgccc tgcagtcgg caactcccag 480
gaatccgtca ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaaa gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gtccttcaac cggggcgagt gc 642

```

<210> 337
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 337

[0222]

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1           5           10           15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20           25           30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35           40           45

Gly Glu Ile Asp Val Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50           55           60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65           70           75           80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85           90           95

Arg Asp Gly Tyr Tyr Tyr Asp Thr Ser Pro Tyr Asp Val Trp Gly Gln
100          105          110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115          120          125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

```

	130		135			140													
	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser			
	145					150					155					160			
	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val			
					165					170						175			
	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro			
				180					185					190					
	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys			
			195				200						205						
	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro			
		210					215					220							
	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val			
	225				230						235					240			
[0223]	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr			
					245					250					255				
	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu			
				260					265					270					
	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys			
			275					280					285						
	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser			
		290					295					300							
	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys			
	305					310					315					320			
	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile			
					325					330					335				
	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro			
				340					345					350					
	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu			

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 338
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

[0224]

<220>
<223> 合成的

<400> 338
caagtacaat tacaacagtg gggagctggt ttattaaagc cttcagaaac tttaagtttg 60
acctgtgctg tttagcggtg atcatTTTTt ggTtattact ggagttggat tcgtcaacca 120
ccaggcaaag gattggagtg gatcggtgag atagacgtgg atggctccac taactacaat 180
ccaagtttaa aatccagggt tactatctec gtagacacgt ccaagaacca gtTctccctg 240
aagctgagtt ctgtgaccgc cgcagacacg gcggtgtact actgcgccag agacggatac 300
tactacgaca ccagtccata cgacgtatgg ggTcagggtA caatggTcac cgtctectca 360
gcttccacca aggGCCctc cgtgttccct ctgGCCctt gctcccggTc cacctccgag 420
tctaccgcCG ctctgggetg cctcgtgaag gactacttcc ccgagCCcgt gaccgtgtcc 480
tggaactctg gcGCCtgac ctccggcgtg cacaccttcc ctgccgtget gcagTcetcc 540
ggcctgtact ccctgtccag cgtcgtgacc tgGCCtctcc ccagcctggg caccaagacc 600
tacacctgta acgtggacca caagccctcc aacaccaaag tggacaagcg ggtggaatct 660
aagtacggcc ctccctgccc ttctgCct gccctgagT tctggGcgG accttccgtg 720

```

ttcctgttcc ctccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc tgaagtgacc      780
tgcggtggtg tggacgtgtc ccaggaagat cccgaagtcc agttcaattg gtacgtggac      840
ggcggtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacctac      900
cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag      960
tgcaaagtgt ccaacaaggg cctgccctcc agcatcgaaa agaccatctc caaggccaag     1020
ggccagcccc gcgagcccca agtgtacacc ctgcctccca gccaggaaga gatgaccaag     1080
aatcaagtgt ccctgacttg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggag     1140
tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccctcccgt gctggactcc     1200
gacggctcct tcttcctgta ctctcggtg accgtggaca agtcccgggtg gcaggaaggc     1260
aacgtcttct cctgtccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc     1320
ctgtccctgt ctctgggc                                     1338

```

<210> 339
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

[0225]

<220>
 <223> 合成的

<400> 339

Gly Gly Thr Phe Val Gly Tyr Ala
 1 5

<210> 340
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 340

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala
 1 5

<210> 341
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 341

Ala	Arg	Ser	Tyr	Tyr	Ser	Ser	Arg	Trp	His	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Met	Asp
1				5					10					15	

Val

<210> 342

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 342

Gly	Thr	Phe	Val	Gly	Tyr	Ala	Ile	Ser
1				5				

[0226]

<210> 343

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 343

Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly	Ile	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 344

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 344

Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 345
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 345

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Gly Tyr
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

[0227]

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 346
 <211> 372
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 346
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcgtt gggatatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtat tgcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagatcttac 300
 tactccagcc gatggcacta ctactactac atggacgtgt ggggcaaggg tacaactgtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 347
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 347

[0228] Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 1 5

<210> 348
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 348

Ala Ala Ser
 1

<210> 349
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 349

Gln Gln Ala Asp Asp Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 350
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 350

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 351
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 351

[0229] Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5

<210> 352
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 352

Gln Gln Ala Asp Asp Leu Pro Leu Thr
 1 5

<210> 353
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 353

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp	20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Asp Leu Pro Leu	85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	100	105	

[0230]

<210> 354
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 354
 gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagc agctggttag cctggatatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcagacgacc tccctctcac ttttggcgga 300
 gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 355
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 355

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Gly Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0231] Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

	210		215		220													
	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu		
	225					230					235					240		
	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp		
					245					250					255			
	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp		
				260					265					270				
	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly		
			275				280						285					
	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn		
	290						295					300						
	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp		
	305					310					315				320			
[0232]	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro		
					325					330					335			
	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu		
				340					345					350				
	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn		
			355				360						365					
	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile		
	370					375						380						
	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr		
	385					390					395					400		
	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys		
				405					410						415			
	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys		
				420					425					430				
	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu		

	435	440	445	
	Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
	450			
	<210> 356			
	<211> 1362			
	<212> DNA			
	<213> 人工的(Artificial)			
	<220>			
	<223> 合成的			
	<400> 356			
	caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc			60
	tcctgcaagg cttctggagg caccttcgtt gggtatgcta tcagctgggt gcgacaggcc			120
	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtat tgcaaactac			180
	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac			240
	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagatcttac			300
	tactccagcc gatggcacta ctactactac atggacgtgt ggggcaaggg tacaactgtc			360
[0233]	accgtctcct cagcgagcac caaaggcccg agcgtgtttc cgctggcgcc gagcagcaaa			420
	agcaccagcg gcggcacccg ggcgctgggc tgcttggtga aagattatit tccggaaccg			480
	gtgaccgtga gctggaacag cggcgcgctg accagcggcg tgcatacctt tccggcggtg			540
	ctgcagagca gcggcctgta tagcctgagc agcgttggtga ccggtccgag cagcagcctg			600
	ggcacccaga cctatatitg caacgtgaac cataaaccga gcaacaccaa agtggataaa			660
	aaagtggaac cgaaaagctg cgataaaacc catacctgcc cgccgtgccc ggcgccgga			720
	ctgctgggcg gcccagcgt gtttctgttt ccgccgaaac cgaaagatac cctgatgatt			780
	agccgcaccc cggaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtga gccatgaaga tccggaagtg			840
	aaattttaact ggtatgtgga tggcgtggaa gtgcataacg cgaaaaccaa accgcgcgaa			900
	gaacagtata acagcaccta tcgcgtggtg agcgtgctga ccgctgctgca tcaggattgg			960
	ctgaacggca aagaatataa atgcaaagtg agcaacaaag cgctgccggc gccgattgaa			1020
	aaaaccatta gcaaagcgaa aggccagccg cgcgaaaccg aggtgtatac cctgccgccg			1080
	agccgcgatg aactgaccaa aaaccaggtg agcctgacct gcctggtgaa aggttttat			1140
	ccgagcgata ttgcggtgga atgggaaagc aacggccagc cggaaaacaa ctataaaacc			1200

acccccgccgg tgctggatag cgatggcagc ttttttctgt atagcaaact gaccgtggat 1260
 aaaagccgct ggcagcaggg caacgtgttt agctgcagcg tgatgcatga agcgctgcat 1320
 aaccattata cccagaaaag cctgagcctg agccccgggca aa 1362

<210> 357
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 357

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

[0234]

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Asp Leu Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 358
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 358
gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
[0235] atcacttgtc gggcgagtc ggggtattag agctggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcagcag gcagacgacc tccctctcac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gccgctccct ccgtgttcat ctccccaccc 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
cctcgcgagg ccaaagtgca gtggaaagtg gacaacgcc tgcagtccgg caactcccag 480
gaatccgtca ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtcctc caccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaaa gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gtccttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 359
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 359

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Val Gly Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0236] Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
100 105 110

Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser

	210	215	220	
	Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly	230	235	240
	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met	245	250	255
	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln	260	265	270
	Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val	275	280	285
	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr	290	295	300
	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly	305	310	315
[0237]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile	325	330	335
	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val	340	345	350
	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser	355	360	365
	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu	370	375	380
	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro	385	390	395
	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val	405	410	415
	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met	420	425	430
	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			

	435	440	445	
	Leu Gly			
	450			
	<210> 360			
	<211> 1350			
	<212> DNA			
	<213> 人工的(Artificial)			
	<220>			
	<223> 合成的			
	<400> 360			
	cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc			60
	tcttgcaagg cttctggagg caccttcgtt gggtatgcta tcagctgggt gcgacaggcc			120
	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtat tgcaaactac			180
	gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac			240
	atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagatcttac			300
	tactccagcc gatggcacta ctactactac atggacgtgt ggggcaaggg tacaactgtc			360
[0238]	accgtctcct cagcttccac caagggcccc tccgtgttcc ctctggcccc ttgtccccgg			420
	tccacctcgc agtctaccgc cgctctgggc tgccctgtga aggactactt ccccgagccc			480
	gtgaccgtgt cctggaactc tggegccctg acctccggcg tgcacacctt ccctgccgtg			540
	ctgcagtcct ccggcctgta ctccctgtcc agcgtcgtga ccgtgccctc ctccagcctg			600
	ggcaccaaga cctacacctg taacgtggac cacaagccct ccaacaccaa agtggacaag			660
	cgggtggaat ctaagtaagg ccctccctgc ccttctgcc ctgcccctga gttcctgggc			720
	ggaccttccg tgttctgtt ccctccaaag cccaaggaca ccctgatgat ctcccgacc			780
	cctgaagtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccaggaag atcccgaagt ccagttcaat			840
	tggtacgtgg acggcgtgga agtgacaaac gccaaagacca agcccagaga ggaacagttc			900
	aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc			960
	aaagagtaca agtgcaaagt gtccaacaag ggcctgccct ccagcatcga aaagaccatc			1020
	tccaaggcca agggccagcc ccgcgagccc caagtgtaca ccctgcctcc cagccaggaa			1080
	gagatgacca agaatacaagt gtccctgact tgtcttgtca agggettcta cccctccgat			1140
	atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag cccgagaaca actacaagac caccctccc			1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg tactctcggc tgaccgtgga caagtcccgg 1260
tggcaggaag gcaacgtctt ctctgtctcc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1320
acccagaagt ccctgtccct gtctctgggc 1350

<210> 361
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 361

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 362
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 362

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 363
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 363

Ala Arg Asp Ala Pro Trp Asp Ile Tyr Asp Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 364
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

[0239]

<400> 364

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

<210> 365

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 365

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

[0240]

<210> 366

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 366

Ala Arg Asp Ala Pro Trp Asp Ile Tyr Asp Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 367

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 367

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ala Pro Trp Asp Ile Tyr Asp Tyr Tyr Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 368

<211> 366

<212> DNA

[0241] <213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 368

gaggtgcagc ttggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttagt agctatggga tgagctgggt ccgccagget 120

ccagggaagg ggctggagt ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagatgct 300

ccttgggaca tctacgacta ctacatggac gtatggggca aggttacaac tgtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 369

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 369

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 370

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 370

Ala Ala Ser
1

<210> 371

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

[0242]

<400> 371

Gln Gln Ser Tyr Val Pro Pro Trp Thr
1 5

<210> 372

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 372

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 373

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 373

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 374

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 374

Gln Gln Ser Tyr Val Pro Pro Trp Thr
1 5

<210> 375

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

[0243]

<400> 375

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Val Pro Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

	100	105	
	<210> 376		
	<211> 321		
	<212> DNA		
	<213> 人工的(Artificial)		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 376		
	gacatccaga tgaccacagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60	
	atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120	
	gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180	
	aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag tctgcaacct	240	
	gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctacgtcc ccccttggac ttttggcgga	300	
	gggaccaagg ttgagatcaa a	321	
[0244]	<210> 377		
	<211> 452		
	<212> PRT		
	<213> 人工的(Artificial)		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 377		
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
	1 5 10 15		
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
	20 25 30		
	Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35 40 45		
	Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val		
	50 55 60		
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
	65 70 75 80		
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		

	85							90					95				
	Ala	Arg	Asp	Ala	Pro	Trp	Asp	Ile	Tyr	Asp	Tyr	Tyr	Met	Asp	Val	Trp	
				100					105					110			
	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
			115					120					125				
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	
		130					135					140					
	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	
	145					150					155					160	
	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
					165					170					175		
	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
				180					185					190			
[0245]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	
			195					200					205				
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	
		210					215					220					
	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	
	225					230					235					240	
	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	
					245					250					255		
	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	
				260					265					270			
	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	
			275					280					285				
	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	
		290					295					300					
	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	

	305	310	315	320
	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro	325	330	335
	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln	340	345	350
	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val	355	360	365
	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val	370	375	380
	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro	385	390	395
	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr	405	410	415
[0246]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val	420	425	430
	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu	435	440	445
	Ser Pro Gly Lys	450		
<210>	378			
<211>	1356			
<212>	DNA			
<213>	人工的(Artificial)			
<220>				
<223>	合成的			
<400>	378			
	gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc			60
	tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctatggga tgagctgggt ccgccaggct			120
	ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat			180
	gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat			240

	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagagatgct	300
	ccttgggaca tctacgacta ctacatggac gtatggggca agggtagaac tgtcaccgtc	360
	tcctcagcga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgctgg cgccgagcag caaaagcacc	420
	agcggcggca ccgcggcgct gggctgcctg gtgaaagatt attttccgga accggtgacc	480
	gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagc ggcgtagcata cctttccggc ggtgctgcag	540
	agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctgggcacc	600
	cagacctata tttgcaacgt gaaccataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaaaaagtg	660
	gaaccgaaaa gctgcgataa aaccataacc tgcccggcgt gcccggcgc gccgactgctg	720
	ggcgcccgga gcgtgtttct gtttccgccc aaaccgaaag atacctgat gattagccgc	780
	accccggaag tgacctgcgt ggtggtggat gtgagccatg aagatccgga agtgaaattt	840
	aactggtatg tggatggcgt ggaagtgcac aacgcgaaaa ccaaaccgcg cgaagaacag	900
	tataacagca cctatcgcgt ggtgagcgtg ctgaccgtgc tgcatacagga ttggctgaac	960
	ggcaaagaat ataaatgcaa agtgagcaac aaagcgtgc cggcgccgat tgaaaaaacc	1020
[0247]	attagcaaag cgaaaggcca gccgcgcgaa ccgcaggtgt atacctgcc gccgagccgc	1080
	gatgaactga ccaaaaacca ggtgagcctg acctgcctgg tgaaaggctt ttatccgagc	1140
	gatattgcgg tggaatggga aagcaacggc cagccggaac acaactataa aaccaccccg	1200
	ccggtgctgg atagcgatgg cagctttttt ctgtatagca aactgaccgt ggataaaagc	1260
	cgctggcagc agggcaacgt gtttagctgc agcgtgatgc atgaagcgt gcataacccat	1320
	tatacccaga aaagcctgag cctgagcccc ggcaaa	1356

<210> 379
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 379

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Val Pro Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

[0248]

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 380
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 380
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa agctacgtcc ccccttggac ttttggcgga 300
 gggaccaagg ttgagatcaa acgtacgggt gccgtccct ccgtgttcat cttccacccc 360
 tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtcgtgt gcctgctgaa caacttctac 420
 cctcgcgagg ccaaagtgca gtggaaagtg gacaacgccc tgcagtcgg caactcccag 480
 gaatccgtca ccgagcagga ctccaaggac agcacctact ccctgtctc caccctgacc 540
 ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaaa gtgtacgcct gcgaagtgac ccaccagggc 600
 ctgtccagcc ccgtgaccaa gtccttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 381
 <211> 448
 <212> PRT
 [0249] <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 381

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

	85							90					95				
	Ala	Arg	Asp	Ala	Pro	Trp	Asp	Ile	Tyr	Asp	Tyr	Tyr	Met	Asp	Val	Trp	
				100					105					110			
	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	
			115					120					125				
	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	
		130					135					140					
	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	
	145					150					155					160	
	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	
					165					170					175		
	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	
				180					185					190			
[0250]	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	
			195					200					205				
	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	
		210					215					220					
	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	
	225					230					235					240	
	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	
					245					250					255		
	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	
				260					265					270			
	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	
			275					280					285				
	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	
		290					295					300					
	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	

	305	310	315	320
	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys	325	330	335
	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr	340	345	350
	Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr	355	360	365
	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu	370	375	380
	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu	385	390	395
	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys	405	410	415
[0251]	Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu	420	425	430
	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly	435	440	445
	<210> 382			
	<211> 1344			
	<212> DNA			
	<213> 人工的(Artificial)			
	<220>			
	<223> 合成的			
	<400> 382			
	gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc			60
	tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctatggga tgagctgggt ccgccagget			120
	ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat			180
	gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat			240
	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcggtgt actactgcgc cagagatget			300
	ccttgggaca tctacgacta ctacatggac gtatggggca aggttacaac tgtcaccgtc			360

	tcctcagctt ccaccaaggg cccctccgtg ttccctctgg ccccttgctc cgggtccacc	420
	tccgagtcta ccgccgtctt gggtgcctc gtgaaggact acttccccga gcccgtagacc	480
	gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtagaca ccttccctgc cgtgtgtcag	540
	tcctccggcc tgtactccct gtccagcgtc gtgaccgtgc cctcctccag cctgggcacc	600
	aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaaagtgga caagcgggtg	660
	gaatctaagt acggccctcc ctgcccttcc tgccctgccc ctgagttcct gggcggacct	720
	tccgtgttcc tgttccctcc aaagcccaag gacacctga tgatctcccg gaccctgaa	780
	gtgacctgcg tgggtgtgga cgtgtcccag gaagatcccg aagtcagtt caattggtac	840
	gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccca gagaggaaca gttcaactcc	900
	acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag	960
	tacaagtgca aagtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag	1020
	gccaaaggcc agccccgcga gcccgaagtg tacaccctgc ctcccagcca ggaagagatg	1080
	accaagaatc aagtgtccct gacttgtctg gtcaagggtt tctaccctc cgatatcgcc	1140
	gtggagtggg agtccaacgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc tcccgtagtg	1200
[0252]	gactccgacg gctccttctt cctgtactct cggtgaccg tggacaagtc ccggtggcag	1260
	gaaggcaacg tcttctcctg ctccgtgatg cagaggccc tgcacaacca ctaccccag	1320
	aagtccctgt ccctgtctct gggc	1344

<210> 383
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 383

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 384
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 384

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 385

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 385

Ala Arg Gly Ala Pro Glu Tyr Val Asp Val
1 5 10

<210> 386

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

[0253]

<400> 386

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 387

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 387

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 388

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 388

Ala Arg Gly Ala Pro Glu Tyr Val Asp Val
1 5 10

<210> 389

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 389

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

[0254]

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Pro Glu Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 390

<211> 351

<212> DNA

	<213> 人工的(Artificial)	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 390	
	cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt cegccaggct	120
	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat	180
	gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat	240
	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtg actactgcgc cagaggggcc	300
	cctgaatatg tagacgtatg gggtcagggt acaatggtea ccgtctctc a	351
	<210> 391	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> 人工的(Artificial)	
	<220>	
	<223> 合成的	
[0255]	<400> 391	
	Gln Ser Val Ser Ser Tyr	
	1 5	
	<210> 392	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工的(Artificial)	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 392	
	Asp Ser Ser	
	1	
	<210> 393	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工的(Artificial)	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 393	

Gln Gln Tyr Ser Leu Tyr Pro Thr
1 5

<210> 394
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 394

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 395
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 395

[0256]

Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 396
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 396

Gln Gln Tyr Ser Leu Tyr Pro Thr
1 5

<210> 397
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 397

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Asp	Ser	Ser	Asn	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro
65					70					75				80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Leu	Tyr	Pro	Thr
				85					90					95	
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys						
			100					105							

[0257]

<210>	398	
<211>	318	
<212>	DNA	
<213>	人工的(Artificial)	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	398	
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc		60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct		120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc		180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct		240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tacagtctct accctacttt tggcggaggg		300
accaaggttg agatcaaa		318
<210>	399	
<211>	447	
<212>	PRT	
<213>	人工的(Artificial)	

<220>

<223> 合成的

<400> 399

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0258]

Ala Arg Gly Ala Pro Glu Tyr Val Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

[0259]

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 400
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 400
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagaggggcc 300
cctgaatatg tagacgtatg gggtcagggt acaatggtea cegtctctc agcgagcacc 360
aaaggcccga gcgtgtttcc gctggcgccg agcagcaaaa gcaccagcgg cggcaccgcg 420
[0260] gcgctgggct gcctggtgaa agattatitt ccggaaccgg tgaccgtgag ctggaacagc 480
ggcgcgctga ccagcggcgt gcataccttt ccggcggtgc tgcagagcag cggcctgtat 540
agcctgagca gcgtggtgac cgtgccgagc agcagcctgg gcaccagac ctatatttgc 600
aacgtgaacc ataaaccgag caacacaaaa gtggataaaa aagtggaacc gaaaagctgc 660
gataaaaccc atacctgccc gccgtgcccg gcgccggaac tgctgggcgg cccgagcgtg 720
tttctgtttc cgccgaaacc gaaagatacc ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc 780
tgctgtgttg tggatgtgag ccatgaagat ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat 840
ggcgtggaag tgcataacgc gaaaacaaa ccgcgcgaag aacagtataa cagcacctat 900
cgctgtgtga gcgtgctgac cgtgctgcat caggattggc tgaacggcaa agaataataa 960
tgcaaagtga gcaacaaagc gctgccggcg ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaag 1020
ggccagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc ctgccgccga gccgcgatga actgacaaaa 1080
aaccaggtga gcctgacctg cctggtgaaa ggctttttatc cgagcgatat tgcggtggaa 1140
tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac tataaaacca ccccgccggt gctggatagc 1200
gatggcagct tttttctgta tagcaaaactg accgtggata aaagccgctg gcagcagggc 1260

aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa gcgctgcata accattatac ccagaaaage 1320
ctgagcctga gcccgggcaa a 1341

<210> 401
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 401

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

[0261] Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Leu Tyr Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

	165	170	175
	Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala		
	180	185	190
	Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe		
	195	200	205
	Asn Arg Gly Glu Cys		
	210		
	<210> 402		
	<211> 639		
	<212> DNA		
	<213> 人工的(Artificial)		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 402		
	gaaatttgtg tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60	
	ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct	120	
[0262]	ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc	180	
	aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct	240	
	gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tacagtctct accctacttt tggcggaggg	300	
	accaaggttg agatcaaacg tacggtggcc gtcacctcg tgttcatctt cccacctcc	360	
	gacgagcagc tgaagtccgg caccgcctcc gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctaccct	420	
	cgcgaggcca aagtgcagtg gaaagtggac aacgcctgc agtccggcaa ctcccaggaa	480	
	tccgtcaccg agcaggactc caaggacagc acctactccc tgtctccac cctgaccctg	540	
	tccaaggccg actacgagaa gcacaaagtg tacgcctgcg aagtgacca ccagggcctg	600	
	tccagcccg tgaccaagtc cttcaaccgg ggcgagtgc	639	
	<210> 403		
	<211> 443		
	<212> PRT		
	<213> 人工的(Artificial)		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 403		

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	20	25	30	
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Gly	Ala	Pro	Glu	Tyr	Val	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	100	105	110	
[0263]																			
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	115	120	125	
Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	130	135	140	
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	145	150	155	160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	165	170	175	
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	180	185	190	
Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	195	200	205	
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	210	215	220	

Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

[0264]

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210>	404	
<211>	1329	
<212>	DNA	
<213>	人工的(Artificial)	
<220>		
<223>	合成的	
<400>	404	
	caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccagget	120
	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat	180
	gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagaggggcc	300
	cctgaatatg tagacgtatg gggtcagggt acaatgggtca ccgtctcctc agcttccacc	360
	aagggccctt ccgtgttccc tctggccctt tgctcccggt ccacctccga gtctaccgcc	420
	gtcttgggct gcctcgtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaactct	480
	ggcgccctga cctccggcgt gcacaccttc cctgcctgtc tgcagtcctc cggcctgtac	540
[0265]	tcctgtcca gcgtcgtgac cgtgccctcc tccagcctgg gcaccaagac ctacacctgt	600
	aacgtggacc acaagccctc caacaccaaa gtggacaagc ggggtggaatc taagtacggc	660
	cctccctgcc ctctctgccc tgcctctgag ttcttgggag gaccttcctg gtctctgttc	720
	cctccaaagc ccaaggacac cctgatgate tcccggaccc ctgaagtgtc ctgcgtgggtg	780
	gtggacgtgt cccaggaaga tcccgaagtc cagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa	840
	gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gaacagttca actccaccta ccgggtgggtg	900
	tccgtgtgta ccgtgtgtca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaagtg	960
	tccaacaagg gcctgccctc cagcatcgaa aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc	1020
	cgcgagcccc aagtgtacac cctgcctccc agccaggaag agatgaccaa gaatcaagtg	1080
	tccttgactt gtctgggtcaa gggtttctac ccctccgata tcgacctgga gtgggagtcc	1140
	aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccctcccg tgctggactc cgacggctcc	1200
	ttcttctgt actctcggct gacctggac aagtcccggt ggcaggaagg caacgtcttc	1260
	tcctgtctcg tgatgacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg	1320
	tctctgggc	1329

<210> 405
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 405

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
 1 5

<210> 406
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 406

His His His His His His
 1 5

[0266]

<210> 407
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 407

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala
 1 5

<210> 408
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(8)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 408

Gly Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 409

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(6)

<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 409

Ile Ser Ser Ser Xaa Xaa Tyr Ile
1 5

[0267] <210> 410

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<220>

<221> misc_feature

<222> (4)..(7)

<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 410

Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Met Asn
1 5

<210> 411

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(7)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 411

Xaa	Ile	Ser	Ser	Ser	Xaa	Xaa	Tyr	Ile	Xaa	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

[0268] <210> 412
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(8)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 412

Gly	Phe	Thr	Phe	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5			

<210> 413
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> misc_feature

<222> (5)..(6)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 413

Ile Ser Ser Ser Xaa Xaa Tyr Ile
1 5

<210> 414
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(7)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 414

Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Met Asn
1 5

[0269]

<210> 415
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(7)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 415

Xaa Ile Ser Ser Ser Xaa Xaa Tyr Ile Xaa Tyr Ala Asp Ser Val Lys

	1	5	10	15
	Gly			
	<210> 416 <211> 8 <212> PRT <213> 人工的(Artificial) <220> <223> 合成的 <220> <221> misc_feature <222> (6)..(6) <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸 <220> <221> misc_feature <222> (8)..(8) <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸 <400> 416			
[0270]	Gly Gly Ser Phe Ser Xaa Tyr Xaa 1 5			
	<210> 417 <211> 7 <212> PRT <213> 人工的(Artificial) <220> <223> 合成的 <220> <221> misc_feature <222> (3)..(3) <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸 <220> <221> misc_feature <222> (6)..(6) <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸 <400> 417 Ile Asp Xaa Ser Gly Xaa Thr 1 5			

	<210>	418
	<211>	17
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(3)..(5)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(8)..(8)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(12)..(15)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(17)..(17)
[0271]	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<400>	418
	Ala Arg Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Xaa Asp Ser Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Asp	
	1 5 10 15	
	Xaa	
	<210>	419
	<211>	6
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(2)..(3)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<220>	
	<221>	misc_feature

<222> (5).. (5)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 419

Gln Xaa Xaa Ser Xaa Tyr
1 5

<210> 420
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (2).. (2)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 420

Asp Xaa Ser
1

[0272]

<210> 421
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (3).. (4)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (6).. (6)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 421

Gln Gln Xaa Xaa Asp Xaa Pro Ile Thr
1 5

<210> 422
<211> 9

<212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

 <220>
 <223> 合成的

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

 <400> 422

Gly Ser Phe Ser Xaa Tyr Xaa Trp Ser
 1 5

<210> 423
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

[0273]

<220>
 <223> 合成的

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

 <400> 423

Ser Ile Asp Xaa Ser Gly Xaa Thr Xaa Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 424
 <211> 11
 <212> PRT

	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(1)..(1)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(5)..(6)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(8)..(8)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(11)..(11)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
[0274]	<400>	424
	Xaa Ala Ser Gln Xaa Xaa Ser Xaa Tyr Leu Xaa	
	1 5 10	
	<210>	425
	<211>	7
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(2)..(2)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(5)..(6)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<400>	425
	Asp Xaa Ser Asn Xaa Xaa Thr	
	1 5	

<210> 426
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 426

Gly Gly Ser Phe Ser Xaa Tyr Xaa
1 5

[0275]

<210> 427
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 427

Ile Asp Xaa Ser Gly Xaa Thr
1 5

<210> 428
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(5)

<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (12)..(15)

<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (17)..(17)

<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 428

Ala	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Tyr	Tyr	Xaa	Asp	Ser	Ser	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Asp
1				5					10					15	

[0276]

Xaa

<210> 429

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<220>

<221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 429

Gln Xaa Xaa Ser Xaa Tyr

	1	5
	<210> 430	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工的(Artificial)	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (2)..(2)	
	<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸	
	<400> 430	
	Asp Xaa Ser	
	1	
	<210> 431	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工的(Artificial)	
[0277]	<220>	
	<223> 合成的	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (3)..(4)	
	<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸	
	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> (6)..(6)	
	<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸	
	<400> 431	
	Gln Gln Xaa Xaa Asp Xaa Pro Ile Thr	
	1	5
	<210> 432	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工的(Artificial)	
	<220>	
	<223> 合成的	

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 432

Gly Ser Phe Ser Xaa Tyr Xaa Trp Ser
 1 5

<210> 433
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

[0278]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 433

Ser Ile Asp Xaa Ser Gly Xaa Thr Xaa Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 434
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 434

Xaa Ala Ser Gln Xaa Xaa Ser Xaa Tyr Leu Xaa
 1 5 10

[0279]

<210> 435
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 435

Asp Xaa Ser Asn Xaa Xaa Thr
 1 5

<210> 436
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 436

Ile Xaa Xaa Asp Gly Ser Xaa Lys
1 5

<210> 437
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

[0280]

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(8)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 437

Ala Arg Xaa Ala Pro Xaa Xaa Xaa Asp Val
1 5 10

<210> 438
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature

<222> (3)..(3)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 438

Gln Ser Xaa Ser Ser Tyr
1 5

<210> 439
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 439

Xaa Xaa Ser
1

[0281]

<210> 440
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(6)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 440

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

<210> 441
<211> 9

<212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

 <220>
 <223> 合成的

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 441

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Xaa
 1 5

<210> 442
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

 <220>
 <223> 合成的

[0282]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 442

Xaa Ile Xaa Xaa Asp Gly Ser Xaa Lys Tyr Tyr Xaa Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 443
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 443

Arg Ala Ser Gln Ser Xaa Ser Ser Tyr Leu Xaa
 1 5 10

[0283]

<210> 444
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 444

Xaa Ser Ser Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 445
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 445

Ile Xaa Xaa Asp Gly Ser Xaa Lys
1 5

<210> 446
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

[0284]

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(8)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 446

Ala Arg Xaa Ala Pro Xaa Xaa Xaa Asp Val
1 5 10

<210> 447
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature

<222> (3)..(3)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 447

Gln Ser Xaa Ser Ser Tyr
1 5

<210> 448
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 448

Xaa Xaa Ser
1

[0285]

<210> 449
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(6)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 449

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

<210> 450
<211> 9

<212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

 <220>
 <223> 合成的

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

 <400> 450

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Xaa
 1 5

<210> 451
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

 <220>
 <223> 合成的

[0286]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

 <400> 451

Xaa Ile Xaa Xaa Asp Gly Ser Xaa Lys Tyr Tyr Xaa Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 452
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 452

Arg Ala Ser Gln Ser Xaa Ser Ser Tyr Leu Xaa
 1 5 10

[0287]

<210> 453
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 453

Xaa Ser Ser Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 454
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

	<220>
	<223> 合成的
	<220>
	<221> misc_feature
	<222> (5)..(8)
	<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<400> 454
	Gly Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa
	1 5
	<210> 455
	<211> 8
	<212> PRT
	<213> 人工的(Artificial)
	<220>
	<223> 合成的
	<220>
	<221> misc_feature
	<222> (2)..(8)
[0288]	<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<400> 455
	Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
	1 5
	<210> 456
	<211> 8
	<212> PRT
	<213> 人工的(Artificial)
	<220>
	<223> 合成的
	<220>
	<221> misc_feature
	<222> (2)..(8)
	<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<400> 456
	Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
	1 5
	<210> 457

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(8)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 457

Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa
1 5 10

[0289]

<210> 458
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(8)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 458

Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa
1 5 10

<210> 459
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(3)..(3)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(6)..(9)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<400>	459
	Gln Ser Xaa Ser Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr	
	1 5 10	
	<210>	460
	<211>	7
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
[0290]	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(3)..(3)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(6)..(6)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<400>	460
	Gln Ser Xaa Ser Ser Xaa Tyr	
	1 5	
	<210>	461
	<211>	3
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(1)..(2)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

	<400>	461
	Xaa Xaa Ser	
	1	
	<210>	462
	<211>	3
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(1)..(2)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<400>	462
	Xaa Xaa Ser	
	1	
[0291]	<210>	463
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(3)..(6)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<220>	
	<221>	misc_feature
	<222>	(8)..(8)
	<223>	Xaa可以是任意天然存在的氨基酸
	<400>	463
	Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr	
	1 5	
	<210>	464
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(6)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 464

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

[0292]

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(7)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 465

Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Met Xaa
1 5

<210> 466
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>

<221> misc_feature
 <222> (4)..(7)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 466

Phe Thr Phe Xaa Xaa Xaa Xaa Met Xaa
 1 5

<210> 467
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

[0293]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(10)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 467

Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 468
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(10)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 468

Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Tyr	Xaa	Asp	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

[0294]

<210> 469
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(9)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 469

Ala	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Asp	Xaa
1				5					10	

<210> 470
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(9)

<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 470

Ala Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa
1 5 10

<210> 471

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

[0295]

<220>

<221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 471

Arg Ala Ser Gln Ser Xaa Ser Ser Tyr Leu Xaa
1 5 10

<210> 472

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<220>

<221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 472

Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Xaa	Ser	Ser	Tyr	Leu	Xaa
1				5					10	

<210> 473
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

[0296]

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (3)..(6)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 473

Xaa	Ser	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5	

<210> 474
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
 <221> misc_feature

<222> (3)..(6)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 474

Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 475
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(6)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

[0297]

<400> 475

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

<210> 476
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(6)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa可以是任意天然存在的氨基酸

<400> 476

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr

1 5

<210> 477
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 477

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 20 25

<210> 478
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

[0298] <220>
 <223> 合成的

<400> 478

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly
 20 25

<210> 479
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 479

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 20 25

<210> 480
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 480

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
20 25

<210> 481
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 481

[0299]

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
20 25

<210> 482
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 482

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly
20 25

<210> 483

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 483

Gly Thr Phe Val Gly Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 484
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 484

Gly Thr Phe Ser Ala Tyr Ala Ile Ser
1 5

[0300]

<210> 485
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 485

Gly Thr Phe Glu Ser Tyr Thr Ile Ser
1 5

<210> 486
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 486

Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

<210> 487

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 487

Gly Ser Phe Ser Glu Tyr Tyr Trp Ala
1 5

<210> 488
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 488

Gly Ser Phe Ser Arg Tyr Tyr Trp Ser
1 5

[0301]

<210> 489
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 489

Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 490
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 490

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 491

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 491

Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 492
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 492

Phe Thr Phe Ser Arg Thr Gly Met Asn
1 5

[0302]

<210> 493
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 493

Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 494
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 494

Phe Thr Phe Ala Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 495

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 495

Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met Asn
1 5

<210> 496
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 496

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser
1 5

[0303]

<210> 497
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 497

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 498
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 498

Gly Ser Phe Ser Asp Tyr Glu Trp Ser
1 5

<210> 499

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 499

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 500
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 500

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

[0304]

<210> 501
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 501

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 502
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 502

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
1 5 10

<210> 503

<211> 14
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 503

Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 504
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 504

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

[0305] Gly

<210> 505
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 505

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 506
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 506

Gly Ile Ala Pro Ile Phe Gly Thr Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 507

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 507

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

[0306]

<210> 508

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 508

Glu Ile Asp Glu Val Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 509

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 509

Ser Ile Asp Tyr Ser Gly Ser Thr Glu Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 510
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 510

Glu	Ile	Asp	Val	Asp	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser
1				5					10					15	

<210> 511
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 511

Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

[0307]

Gly

<210> 512
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 512

Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Ala	Tyr	Ile	Leu	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 513
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 513

Gly	Ile	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 514

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 514

Asn	Ile	Lys	Gln	Asp	Gly	Ser	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Val	Asp	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

[0308]

Gly

<210> 515

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 515

Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 516

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 516

Glu Ile Asp Trp Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 517

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 517

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 518

<211> 30

<212> PRT

[0309]

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 518

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 519

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 519

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 520
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 520

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 521
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

[0310] <220>
<223> 合成的

<400> 521

Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 522
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 522

Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 523
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 523

Ala Arg Leu Gly Gly Arg Gly Tyr Ala Asp Glu Gly Trp Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Leu

<210> 524
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

[0311] <400> 524

Ala Arg Leu Pro Met Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Pro Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 525
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 525

Ala Arg Asp Gly Val Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Gly Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 526
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 526

Ala	Arg	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Thr	Ser	Pro	Tyr	Asp	Val
1				5					10				

<210> 527

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 527

Ala	Arg	Asp	Gly	Gly	Arg	Thr	Ser	Tyr	Thr	Ala	Thr	Ala	His	Asn	Trp
1				5					10					15	

Phe Asp Pro

[0312]

<210> 528

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 528

Ala	Arg	Asp	Ala	Pro	Trp	Asp	Ile	Tyr	Asp	Tyr	Tyr	Met	Asp	Val
1				5					10					15

<210> 529

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 529

Ala	Arg	Gly	Ala	Pro	Glu	Tyr	Val	Asp	Val
1				5				10	

<210> 530
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 530

Ala Arg Leu Pro Met Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Ser Thr Gly Ser
1 5 10 15

Val Asp Val

<210> 531
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 531

[0313]

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 532
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 532

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 533
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 533

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 534
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 534

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 535
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 535

[0314]

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 536
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 536

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 537
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 537

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 538
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 538

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 539
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

[0315] <220>
<223> 合成的

<400> 539

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 540
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 540

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys

20

<210> 541
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 541

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 542
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

[0316] <220>
<223> 合成的

<400> 542

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 543
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 543

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 544
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 544

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 545
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 545

[0317]

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 546
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 546

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 547
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 547

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 548
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 548

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 549
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

[0318] <400> 549

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 550
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 550

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 551
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 551

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 552

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 552

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 553

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

[0319]

<220>

<223> 合成的

<400> 553

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 554

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 554

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 555

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 555

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 556

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 556

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 557

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

[0320]

<220>

<223> 合成的

<400> 557

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 558

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 558

Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr
1				5					10					15

<210> 559

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 559

Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

<210> 560

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 560

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 561

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

[0321]

<220>

<223> 合成的

<400> 561

Asp Ala Ser Asn Leu Ala Thr
1 5

<210> 562

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 562

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 563

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 563

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 564

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 564

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 565

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

[0322]

<220>

<223> 合成的

<400> 565

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 566

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 566

Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 567

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 567

Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
1				5					10					15	

Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
			20					25					30		

<210> 568

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 568

Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
1				5					10					15	

[0323]

Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			20					25					30		

<210> 569

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 569

Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
1				5					10					15	

Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
			20					25					30		

<210> 570

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 570

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 571

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 571

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

[0324]

<210> 572

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 572

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 573

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 573

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 574
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 574

Gln Gln Ala Asp Asp Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 575
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

[0325]

<220>
<223> 合成的

<400> 575

Gln Gln Tyr Tyr Gly Ser Pro Ile Thr
1 5

<210> 576
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 576

Gln Gln Tyr Asp Thr Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 577
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 577

Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Ile Thr
1 5

<210> 578

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 578

Gln Gln Arg Asp Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 579

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

[0326]

<220>

<223> 合成的

<400> 579

Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr
1 5

<210> 580

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 580

Gln Gln Ser Tyr Val Pro Pro Trp Thr
1 5

<210> 581

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 581

Gln Gln Tyr Ser Leu Tyr Pro Thr
1 5

<210> 582

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 582

Gln Gln Asp Ser Asp His Pro Ile Thr
1 5

<210> 583

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

[0327]

<220>

<223> 合成的

<400> 583

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 584

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 584

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 585

<211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 585

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr
 20 25

<210> 586
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 586

[0328] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 20 25

<210> 587
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 587

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 20 25

<210> 588
 <211> 25
 <212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 588

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 589

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 589

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

[0329]

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr
20 25

<210> 590

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 590

Gly Gly Thr Phe Val Gly Tyr Ala
1 5

<210> 591

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 591

Gly Gly Thr Phe Ser Ala Tyr Ala
1 5

<210> 592
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 592

Gly Gly Thr Phe Glu Ser Tyr Thr
1 5

<210> 593
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 593

[0330]

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 594
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 594

Gly Gly Ser Phe Ser Glu Tyr Tyr
1 5

<210> 595
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 595

Gly Gly Ser Phe Ser Arg Tyr Tyr
1 5

<210> 596
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 596

Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
1 5

<210> 597
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 597

[0331]

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser
1 5

<210> 598
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 598

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 599
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 599

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Thr Gly
1 5

<210> 600
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 600

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly
1 5

<210> 601
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 601

[0332]

Gly Phe Thr Phe Ala Ser Tyr Gly
1 5

<210> 602
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 602

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
1 5

<210> 603
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 603

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 604
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 604

Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr Glu
1 5

<210> 605
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 605

[0333]

Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10 15

Gly

<210> 606
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 606

Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10 15

Glu

<210> 607

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 607

Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10 15

Ser

<210> 608
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 608

[0334] Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10 15

Glu

<210> 609
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 609

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10 15

Ser

<210> 610
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 610

Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser
1				5					10					15	

Gly

<210> 611

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 611

Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala
1				5					10					15	

[0335]

Asn

<210> 612

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 612

Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala
1				5					10					15	

Val

<210> 613

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 613

Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10 15

Glu

<210> 614

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 614

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala
1 5

[0336]

<210> 615

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 615

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 616

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 616

Ile Ala Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 617

	<211>	7
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<400>	617
	Ile Asp Glu Val Gly Ser Thr	
	1	5
	<210>	618
	<211>	7
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<400>	618
	Ile Asp Tyr Ser Gly Ser Thr	
	1	5
[0337]	<210>	619
	<211>	7
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<400>	619
	Ile Asp Val Asp Gly Ser Thr	
	1	5
	<210>	620
	<211>	8
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<400>	620
	Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile	
	1	5
	<210>	621

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 621

Ile Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ile
1 5

<210> 622
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 622

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Tyr Ile
1 5

[0338] <210> 623
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 623

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 624
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 624

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 625

<211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 625

Ile Asp Trp Ser Gly Ile Thr
 1 5

<210> 626
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 626

Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu
 1 5 10 15

[0339] Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 35

<210> 627
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 627

His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 35

<210> 628
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 628

Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
 20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 35

<210> 629
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

[0340] <220>
 <223> 合成的

<400> 629

Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
 1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
 20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 35

<210> 630
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 630

Glu Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr

1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 631
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 631

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

[0341]

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 632
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 632

Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 633

<211> 38
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 633

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 634
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

[0342] <220>
<223> 合成的

<400> 634

Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 635
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 635

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 636
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 636

Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
20 25 30

[0343] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 637
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 637

Ala Arg Ser Tyr Tyr Ser Ser Arg Trp His Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp
1 5 10 15

Val

<210> 638
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 638

Ala Arg Leu Gly Gly Arg Gly Tyr Ala Asp Glu Gly Trp Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Leu

<210> 639

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 639

Ala Arg Leu Pro Met Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Pro Met Asp
1 5 10 15

Val

[0344]

<210> 640

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 640

Ala Arg Asp Gly Val Tyr Tyr Asp Ser Ser Asp Leu Gly Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 641

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 641

Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Tyr Asp Thr Ser Pro Tyr Asp Val
1 5 10

<210> 642
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 642

Ala	Arg	Asp	Gly	Gly	Arg	Thr	Ser	Tyr	Thr	Ala	Thr	Ala	His	Asn	Trp
1				5					10					15	

Phe Asp Pro

<210> 643
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 643

[0345]

Ala	Arg	Asp	Ala	Pro	Trp	Asp	Ile	Tyr	Asp	Tyr	Tyr	Met	Asp	Val
1				5					10					15

<210> 644
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 644

Ala	Arg	Gly	Ala	Pro	Glu	Tyr	Val	Asp	Val
1				5				10	

<210> 645
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 645

Ala Arg Leu Pro Met Tyr Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Ser Thr Gly Ser
1 5 10 15

Val Asp Val

<210> 646
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 646

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 647
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

[0346]

<220>
<223> 合成的

<400> 647

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 648
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 648

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 649
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 649

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 650

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 650

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 651

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

[0347]

<220>

<223> 合成的

<400> 651

Trp	Gly	Lys	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 652

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 652

Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser
1				5					10	

<210> 653

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 653

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Val	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser
			20					25	

<210> 654

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 654

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10						15	

[0348]

Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser
			20					25	

<210> 655

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 655

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Gln	Ala	Ser
			20					25	

<210> 656

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 656

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
20 25

<210> 657

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 657

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser
20 25

[0349]

<210> 658

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 658

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
20 25

<210> 659

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 659

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
20 25

<210> 660
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 660

Gln Gly Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 661
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

[0350]

<220>
<223> 合成的

<400> 661

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 662
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 662

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 663
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 663

Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 664

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 664

Gln Ser Val Leu Phe Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 665

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

[0351]

<220>

<223> 合成的

<400> 665

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 666

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 666

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
1 5

<210> 667

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 667

Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
1				5					10				15		

Tyr

<210> 668

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 668

Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
1				5					10				15		

[0352] Tyr

<210> 669

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 669

Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
1				5					10				15		

Tyr

<210> 670

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 670

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 671

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 671

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
1 5 10 15

Tyr

[0353]

<210> 672

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 672

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 673

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 673

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 674
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 674

Ala Ala Ser
1

<210> 675
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

[0354]

<220>
<223> 合成的

<400> 675

Gly Ala Ser
1

<210> 676
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 676

Asp Ala Ser
1

<210> 677
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 677

Trp Ala Ser

1

<210> 678

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 678

Ala Ala Ser

1

<210> 679

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

[0355]

<220>

<223> 合成的

<400> 679

Asp Ser Ser

1

<210> 680

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工的(Artificial)

<220>

<223> 合成的

<400> 680

Asn	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly
1				5					10					15	

Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala
			20					25					30		

Thr Tyr Tyr Cys

35

<210> 681
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 681

Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
20 25 30

Val Tyr Tyr Cys
35

[0356] <210> 682
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 682

Asn Leu Ala Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 683
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 683

Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 684
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 684

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

[0357] Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
20 25 30

Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 685
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 685

Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala
20 25 30

Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 686
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 686

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
 35

<210> 687
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

[0358] <220>
 <223> 合成的

<400> 687

Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
 20 25 30

Val Tyr Tyr Cys
 35

<210> 688
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 688

Gln Gln Ala Asp Asp Leu Pro Leu Thr

	1	5
	<210>	689
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<400>	689
	Gln Gln Tyr Tyr Gly Ser Pro Ile Thr	
	1	5
	<210>	690
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<400>	690
[0359]	Gln Gln Tyr Asp Thr Leu Pro Leu Thr	
	1	5
	<210>	691
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<400>	691
	Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Pro Ile Thr	
	1	5
	<210>	692
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<400>	692
	Gln Gln Arg Asp Ser Phe Pro Leu Thr	

	1	5
	<210>	693
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<400>	693
	Gln Gln His Ala Ser Ala Pro Pro Thr	
	1	5
	<210>	694
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<400>	694
[0360]	Gln Gln Ser Tyr Val Pro Pro Trp Thr	
	1	5
	<210>	695
	<211>	8
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<400>	695
	Gln Gln Tyr Ser Leu Tyr Pro Thr	
	1	5
	<210>	696
	<211>	9
	<212>	PRT
	<213>	人工的(Artificial)
	<220>	
	<223>	合成的
	<400>	696
	Gln Gln Asp Ser Asp His Pro Ile Thr	

	1	5	
	<210>	697	
	<211>	10	
	<212>	PRT	
	<213>	人工的(Artificial)	
	<220>		
	<223>	合成的	
	<400>	697	
	Phe	Gly	Gly
	1	5	10
	<210>	698	
	<211>	229	
	<212>	PRT	
	<213>	人工的(Artificial)	
	<220>		
	<223>	合成的	
	<400>	698	
[0361]	Met	Thr	Pro
	1	5	10
	Pro	Cys	Ser
		20	25
	Val	Gln	Cys
		35	40
	Thr	Leu	Pro
	50	55	60
	Thr	Tyr	Arg
	65	70	75
	Gln	Gln	Thr
		85	90
	Phe	Ser	Met
		100	105
	Gly	Ser	Ser

	115	120	125
	Pro Asp Pro Pro Glu Gly Val Arg Leu Ser Pro Leu Ala Glu Arg Gln 130	135	140
	Leu Gln Val Gln Trp Glu Pro Pro Gly Ser Trp Pro Phe Pro Glu Ile 145	150	155 160
	Phe Ser Leu Lys Tyr Trp Ile Arg Tyr Lys Arg Gln Gly Ala Ala Arg 165	170	175
	Phe His Arg Val Gly Pro Ile Glu Ala Thr Ser Phe Ile Leu Arg Ala 180	185	190
	Val Arg Pro Arg Ala Arg Tyr Tyr Val Gln Val Ala Ala Gln Asp Leu 195	200	205
	Thr Asp Tyr Gly Glu Leu Ser Asp Trp Ser Leu Pro Ala Thr Ala Thr 210	215	220
[0362]	Met Ser Leu Gly Lys 225		
	<210> 699		
	<211> 243		
	<212> PRT		
	<213> 人工的(Artificial)		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 699		
	Met Gly Gln Thr Ala Gly Asp Leu Gly Trp Arg Leu Ser Leu Leu Leu 1	5	10 15
	Leu Pro Leu Leu Leu Val Gln Ala Gly Val Trp Gly Phe Pro Arg Pro 20	25	30
	Pro Gly Arg Pro Gln Leu Ser Leu Gln Glu Leu Arg Arg Glu Phe Thr 35	40	45
	Val Ser Leu His Leu Ala Arg Lys Leu Leu Ser Glu Val Arg Gly Gln 50	55	60

Ala His Arg Phe Ala Glu Ser His Leu Pro Gly Val Asn Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Leu Pro Leu Gly Glu Gln Leu Pro Asp Val Ser Leu Thr Phe Gln Ala
85 90 95

Trp Arg Arg Leu Ser Asp Pro Glu Arg Leu Cys Phe Ile Ser Thr Thr
100 105 110

Leu Gln Pro Phe His Ala Leu Leu Gly Gly Leu Gly Thr Gln Gly Arg
115 120 125

Trp Thr Asn Met Glu Arg Met Gln Leu Trp Ala Met Arg Leu Asp Leu
130 135 140

Arg Asp Leu Gln Arg His Leu Arg Phe Gln Val Leu Ala Ala Gly Phe
145 150 155 160

Asn Leu Pro Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu
165 170 175

[0363]

Arg Lys Gly Leu Leu Pro Gly Ala Leu Gly Ser Ala Leu Gln Gly Pro
180 185 190

Ala Gln Val Ser Trp Pro Gln Leu Leu Ser Thr Tyr Arg Leu Leu His
195 200 205

Ser Leu Glu Leu Val Leu Ser Arg Ala Val Arg Glu Leu Leu Leu Leu
210 215 220

Ser Lys Ala Gly His Ser Val Trp Pro Leu Gly Phe Pro Thr Leu Ser
225 230 235 240

Pro Gln Pro

<210> 700
<211> 636
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 700

Met Arg Gly Gly Arg Gly Ala Pro Phe Trp Leu Trp Pro Leu Pro Lys
1 5 10 15

Leu Ala Leu Leu Pro Leu Leu Trp Val Leu Phe Gln Arg Thr Arg Pro
20 25 30

Gln Gly Ser Ala Gly Pro Leu Gln Cys Tyr Gly Val Gly Pro Leu Gly
35 40 45

Asp Leu Asn Cys Ser Trp Glu Pro Leu Gly Asp Leu Gly Ala Pro Ser
50 55 60

Glu Leu His Leu Gln Ser Gln Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Thr Gln Thr
65 70 75 80

Val Ala Val Ala Ala Gly Arg Ser Trp Val Ala Ile Pro Arg Glu Gln
85 90 95

[0364] Leu Thr Met Ser Asp Lys Leu Leu Val Trp Gly Thr Lys Ala Gly Gln
100 105 110

Pro Leu Trp Pro Pro Val Phe Val Asn Leu Glu Thr Gln Met Lys Pro
115 120 125

Asn Ala Pro Arg Leu Gly Pro Asp Val Asp Phe Ser Glu Asp Asp Pro
130 135 140

Leu Glu Ala Thr Val His Trp Ala Pro Pro Thr Trp Pro Ser His Lys
145 150 155 160

Val Leu Ile Cys Gln Phe His Tyr Arg Arg Cys Gln Glu Ala Ala Trp
165 170 175

Thr Leu Leu Glu Pro Glu Leu Lys Thr Ile Pro Leu Thr Pro Val Glu
180 185 190

Ile Gln Asp Leu Glu Leu Ala Thr Gly Tyr Lys Val Tyr Gly Arg Cys
195 200 205

Arg Met Glu Lys Glu Glu Asp Leu Trp Gly Glu Trp Ser Pro Ile Leu

566

	435	440	445	
	Leu Thr His Tyr Thr Leu Cys Ala Gln Ser Gly Thr Ser Pro Ser Val 450	455	460	
	Cys Met Asn Val Ser Gly Asn Thr Gln Ser Val Thr Leu Pro Asp Leu 465	470	475	480
	Pro Trp Gly Pro Cys Glu Leu Trp Val Thr Ala Ser Thr Ile Ala Gly 485	490	495	
	Gln Gly Pro Pro Gly Pro Ile Leu Arg Leu His Leu Pro Asp Asn Thr 500	505	510	
	Leu Arg Trp Lys Val Leu Pro Gly Ile Leu Phe Leu Trp Gly Leu Phe 515	520	525	
	Leu Leu Gly Cys Gly Leu Ser Leu Ala Thr Ser Gly Arg Cys Tyr His 530	535	540	
[0366]	Leu Arg His Lys Val Leu Pro Arg Trp Val Trp Glu Lys Val Pro Asp 545	550	555	560
	Pro Ala Asn Ser Ser Ser Gly Gln Pro His Met Glu Gln Val Pro Glu 565	570	575	
	Ala Gln Pro Leu Gly Asp Leu Pro Ile Leu Glu Val Glu Glu Met Glu 580	585	590	
	Pro Pro Pro Val Met Glu Ser Ser Gln Pro Ala Gln Ala Thr Ala Pro 595	600	605	
	Leu Asp Ser Gly Tyr Glu Lys His Phe Leu Pro Thr Pro Glu Glu Leu 610	615	620	
	Gly Leu Leu Gly Pro Pro Arg Pro Gln Val Leu Ala 625	630	635	
	<210> 701			
	<211> 918			
	<212> PRT			
	<213> 人工的(Artificial)			

<220>

<223> 合成的

<400> 701

Met Leu Thr Leu Gln Thr Trp Leu Val Gln Ala Leu Phe Ile Phe Leu
1 5 10 15

Thr Thr Glu Ser Thr Gly Glu Leu Leu Asp Pro Cys Gly Tyr Ile Ser
20 25 30

Pro Glu Ser Pro Val Val Gln Leu His Ser Asn Phe Thr Ala Val Cys
35 40 45

Val Leu Lys Glu Lys Cys Met Asp Tyr Phe His Val Asn Ala Asn Tyr
50 55 60

Ile Val Trp Lys Thr Asn His Phe Thr Ile Pro Lys Glu Gln Tyr Thr
65 70 75 80

Ile Ile Asn Arg Thr Ala Ser Ser Val Thr Phe Thr Asp Ile Ala Ser
85 90 95

[0367]

Leu Asn Ile Gln Leu Thr Cys Asn Ile Leu Thr Phe Gly Gln Leu Glu
100 105 110

Gln Asn Val Tyr Gly Ile Thr Ile Ile Ser Gly Leu Pro Pro Glu Lys
115 120 125

Pro Lys Asn Leu Ser Cys Ile Val Asn Glu Gly Lys Lys Met Arg Cys
130 135 140

Glu Trp Asp Gly Gly Arg Glu Thr His Leu Glu Thr Asn Phe Thr Leu
145 150 155 160

Lys Ser Glu Trp Ala Thr His Lys Phe Ala Asp Cys Lys Ala Lys Arg
165 170 175

Asp Thr Pro Thr Ser Cys Thr Val Asp Tyr Ser Thr Val Tyr Phe Val
180 185 190

Asn Ile Glu Val Trp Val Glu Ala Glu Asn Ala Leu Gly Lys Val Thr
195 200 205

Ser Asp His Ile Asn Phe Asp Pro Val Tyr Lys Val Lys Pro Asn Pro
210 215 220

Pro His Asn Leu Ser Val Ile Asn Ser Glu Glu Leu Ser Ser Ile Leu
225 230 235 240

Lys Leu Thr Trp Thr Asn Pro Ser Ile Lys Ser Val Ile Ile Leu Lys
245 250 255

Tyr Asn Ile Gln Tyr Arg Thr Lys Asp Ala Ser Thr Trp Ser Gln Ile
260 265 270

Pro Pro Glu Asp Thr Ala Ser Thr Arg Ser Ser Phe Thr Val Gln Asp
275 280 285

Leu Lys Pro Phe Thr Glu Tyr Val Phe Arg Ile Arg Cys Met Lys Glu
290 295 300

Asp Gly Lys Gly Tyr Trp Ser Asp Trp Ser Glu Glu Ala Ser Gly Ile
305 310 315 320

[0368]

Thr Tyr Glu Asp Arg Pro Ser Lys Ala Pro Ser Phe Trp Tyr Lys Ile
325 330 335

Asp Pro Ser His Thr Gln Gly Tyr Arg Thr Val Gln Leu Val Trp Lys
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Phe Glu Ala Asn Gly Lys Ile Leu Asp Tyr Glu Val
355 360 365

Thr Leu Thr Arg Trp Lys Ser His Leu Gln Asn Tyr Thr Val Asn Ala
370 375 380

Thr Lys Leu Thr Val Asn Leu Thr Asn Asp Arg Tyr Leu Ala Thr Leu
385 390 395 400

Thr Val Arg Asn Leu Val Gly Lys Ser Asp Ala Ala Val Leu Thr Ile
405 410 415

Pro Ala Cys Asp Phe Gln Ala Thr His Pro Val Met Asp Leu Lys Ala
420 425 430

Phe Pro Lys Asp Asn Met Leu Trp Val Glu Trp Thr Thr Pro Arg Glu
435 440 445

Ser Val Lys Lys Tyr Ile Leu Glu Trp Cys Val Leu Ser Asp Lys Ala
450 455 460

Pro Cys Ile Thr Asp Trp Gln Gln Glu Asp Gly Thr Val His Arg Thr
465 470 475 480

Tyr Leu Arg Gly Asn Leu Ala Glu Ser Lys Cys Tyr Leu Ile Thr Val
485 490 495

Thr Pro Val Tyr Ala Asp Gly Pro Gly Ser Pro Glu Ser Ile Lys Ala
500 505 510

Tyr Leu Lys Gln Ala Pro Pro Ser Lys Gly Pro Thr Val Arg Thr Lys
515 520 525

Lys Val Gly Lys Asn Glu Ala Val Leu Glu Trp Asp Gln Leu Pro Val
530 535 540

[0369]

Asp Val Gln Asn Gly Phe Ile Arg Asn Tyr Thr Ile Phe Tyr Arg Thr
545 550 555 560

Ile Ile Gly Asn Glu Thr Ala Val Asn Val Asp Ser Ser His Thr Glu
565 570 575

Tyr Thr Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Thr Leu Tyr Met Val Arg Met
580 585 590

Ala Ala Tyr Thr Asp Glu Gly Gly Lys Asp Gly Pro Glu Phe Thr Phe
595 600 605

Thr Thr Pro Lys Phe Ala Gln Gly Glu Ile Glu Ala Ile Val Val Pro
610 615 620

Val Cys Leu Ala Phe Leu Leu Thr Thr Leu Leu Gly Val Leu Phe Cys
625 630 635 640

Phe Asn Lys Arg Asp Leu Ile Lys Lys His Ile Trp Pro Asn Val Pro
645 650 655

Asp Pro Ser Lys Ser His Ile Ala Gln Trp Ser Pro His Thr Pro Pro
660 665 670

Arg His Asn Phe Asn Ser Lys Asp Gln Met Tyr Ser Asp Gly Asn Phe
675 680 685

Thr Asp Val Ser Val Val Glu Ile Glu Ala Asn Asp Lys Lys Pro Phe
690 695 700

Pro Glu Asp Leu Lys Ser Leu Asp Leu Phe Lys Lys Glu Lys Ile Asn
705 710 715 720

Thr Glu Gly His Ser Ser Gly Ile Gly Gly Ser Ser Cys Met Ser Ser
725 730 735

Ser Arg Pro Ser Ile Ser Ser Ser Asp Glu Asn Glu Ser Ser Gln Asn
740 745 750

Thr Ser Ser Thr Val Gln Tyr Ser Thr Val Val His Ser Gly Tyr Arg
755 760 765

[0370]

His Gln Val Pro Ser Val Gln Val Phe Ser Arg Ser Glu Ser Thr Gln
770 775 780

Pro Leu Leu Asp Ser Glu Glu Arg Pro Glu Asp Leu Gln Leu Val Asp
785 790 795 800

His Val Asp Gly Gly Asp Gly Ile Leu Pro Arg Gln Gln Tyr Phe Lys
805 810 815

Gln Asn Cys Ser Gln His Glu Ser Ser Pro Asp Ile Ser His Phe Glu
820 825 830

Arg Ser Lys Gln Val Ser Ser Val Asn Glu Glu Asp Phe Val Arg Leu
835 840 845

Lys Gln Gln Ile Ser Asp His Ile Ser Gln Ser Cys Gly Ser Gly Gln
850 855 860

Met Lys Met Phe Gln Glu Val Ser Ala Ala Asp Ala Phe Gly Pro Gly
865 870 875 880

Thr Glu Gly Gln Val Glu Arg Phe Glu Thr Val Gly Met Glu Ala Ala
885 890 895

Thr Asp Glu Gly Met Pro Lys Ser Tyr Leu Pro Gln Thr Val Arg Gln
900 905 910

Gly Gly Tyr Met Pro Gln
915

<210> 702
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 702

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

[0371] Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr

130	135	140
Lys Asn Gln Val Ser	Leu Thr Cys Leu Val	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145	150	155 160
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
	165	170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
	180	185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe		
	195	200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
	210	215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
225	230	

[0372] <210> 703
 <211> 229
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 703

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

[0373]

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 704
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工的(Artificial)

<220>
<223> 合成的

<400> 704

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

	20	25	30
	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val 35 40 45		
	Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val 50 55 60		
	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser 65 70 75 80		
	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu 85 90 95		
	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser 100 105 110		
	Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro 115 120 125		
[0374]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln 130 135 140		
	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala 145 150 155 160		
	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr 165 170 175		
	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu 180 185 190		
	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser 195 200 205		
	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser 210 215 220		
	Leu Ser Leu Gly Lys 225		
	<210> 705		

<211> 229
 <212> PRT
 <213> 人工的(Artificial)

<220>
 <223> 合成的

<400> 705

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
 1 5 10 15

Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 65 70 75 80

[0375]

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 180 185 190

	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser
			195					200					205			
[0376]	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser
	210						215					220				
	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys											
	225															

抗体	Forte Bio 亲和力 (IgG KD 人 IL-27 单价 伪亲和力)	MSD 亲和力
SRF405	2.32E-10	1.00E-10
SRF411	1.60E-09	4.30E-10
SRF410	1.90E-09	3.90E-10
SRF557	2.82E-10	NA
SRF536	4.61E-10	4.80E-11
SRF416	1.95E-10	1.30E-10
SRF543	2.12E-10	2.60E-11
SRF414	2.63E-10	5.20E-10
SRF382	5.94E-10	1.30E-12
SRF529	3.93E-10	5.90E-12
SRF381	3.02E-10	2.80E-12
SRF384	2.50E-09	7.50E-12
SRF386	4.05E-10	2.40E-12
SRF388	1.75E-09	3.40E-12
Ab7	NA	NA

图1

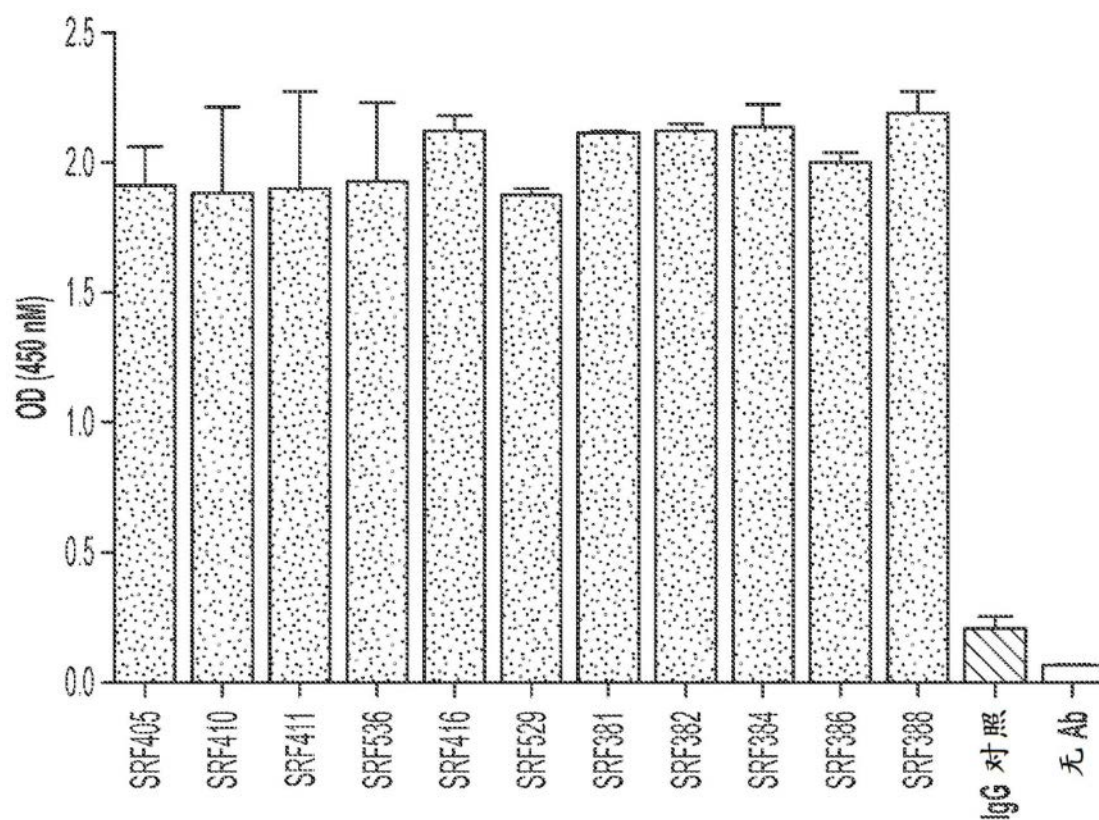


图2

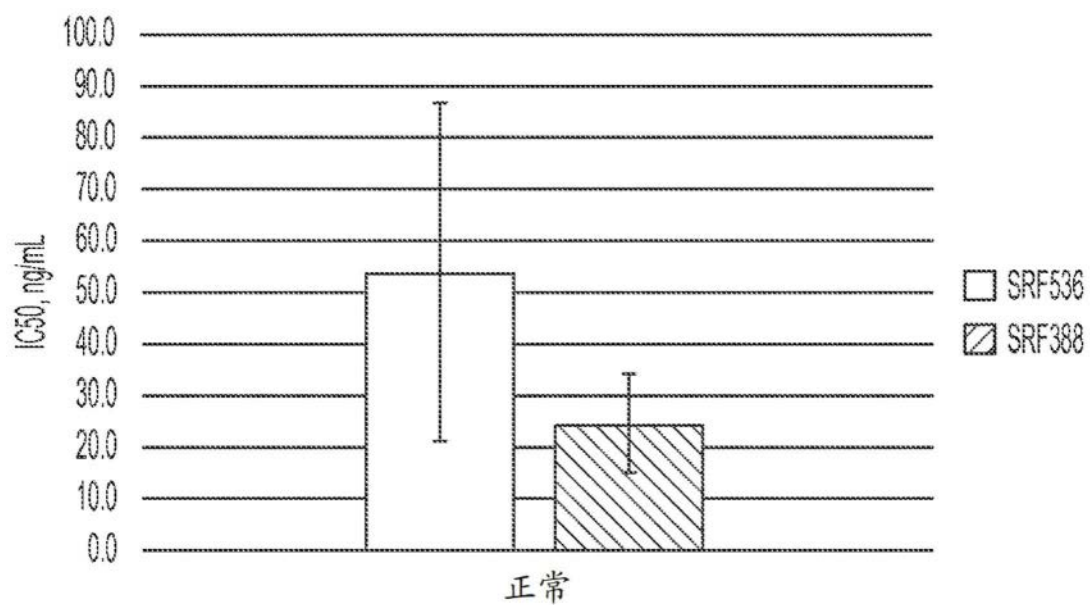


图3A

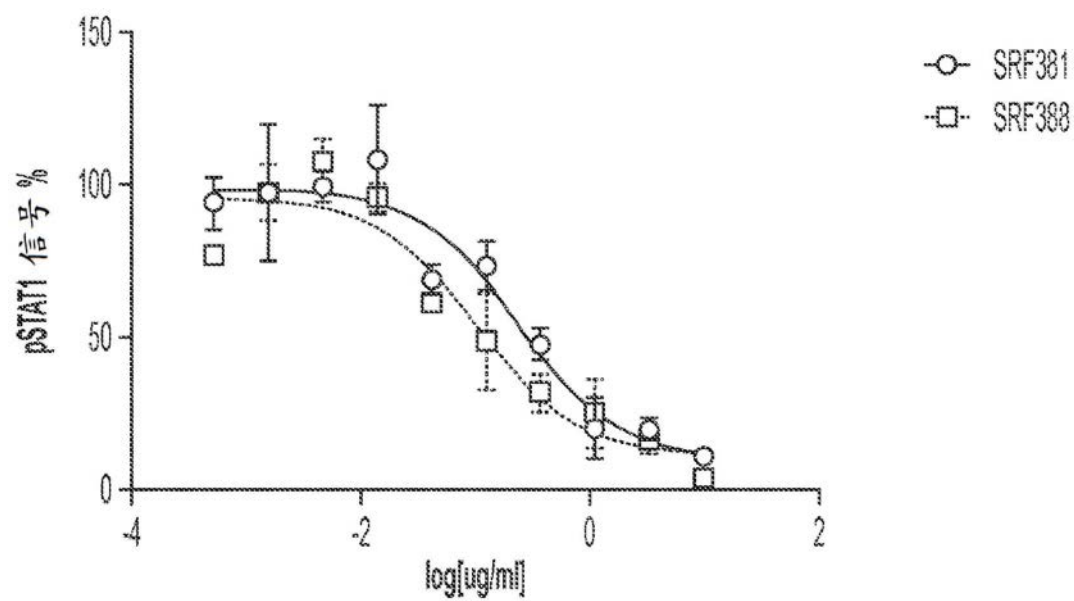


图3B

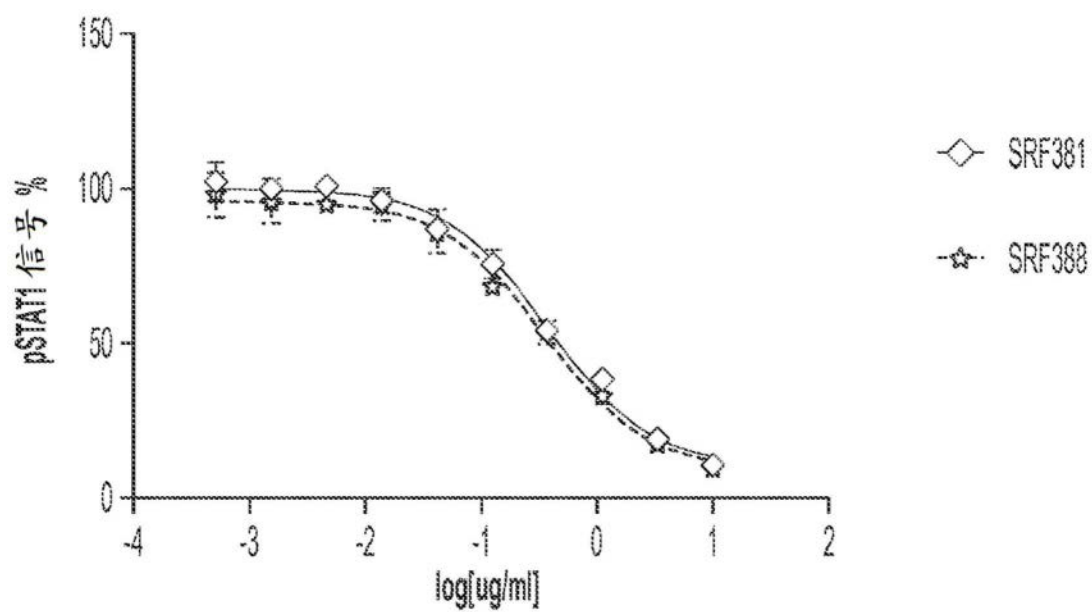


图3C

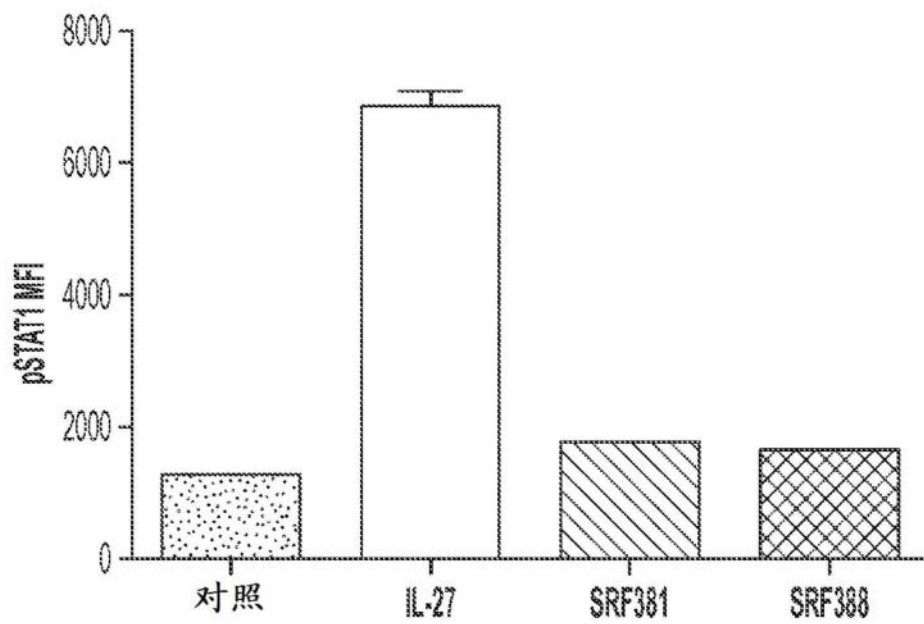


图3D

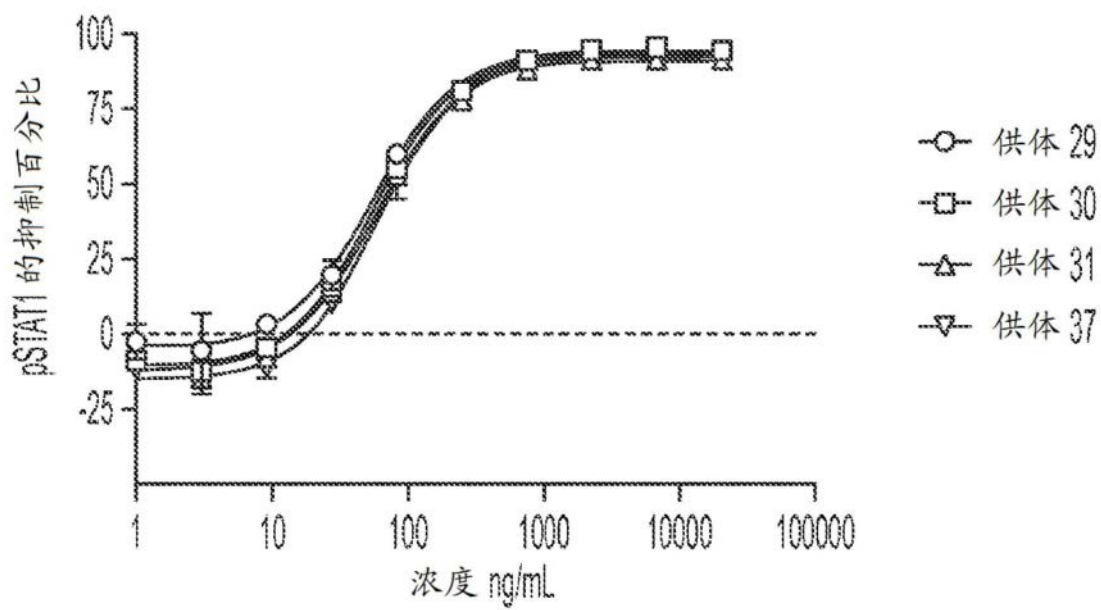


图3E

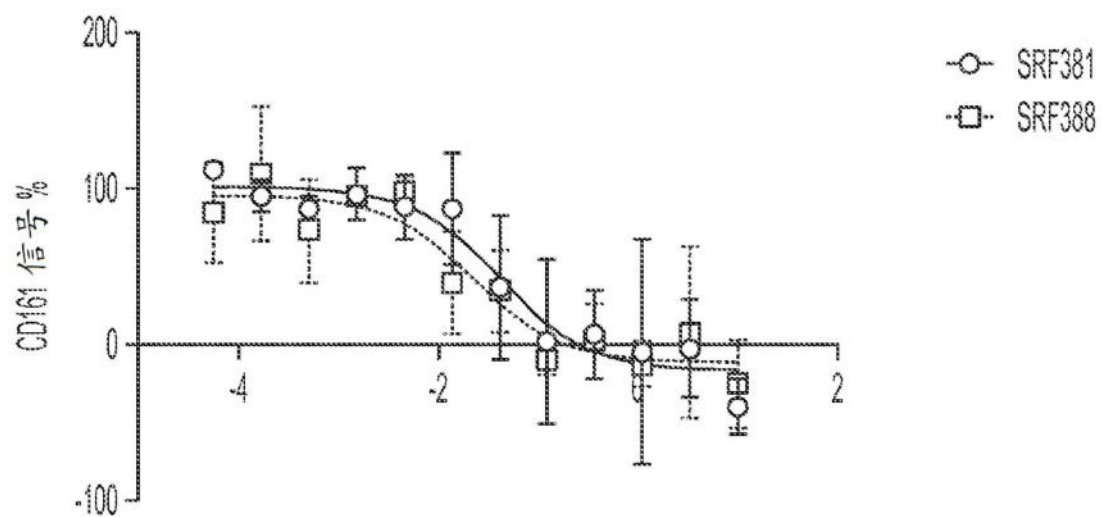


图4

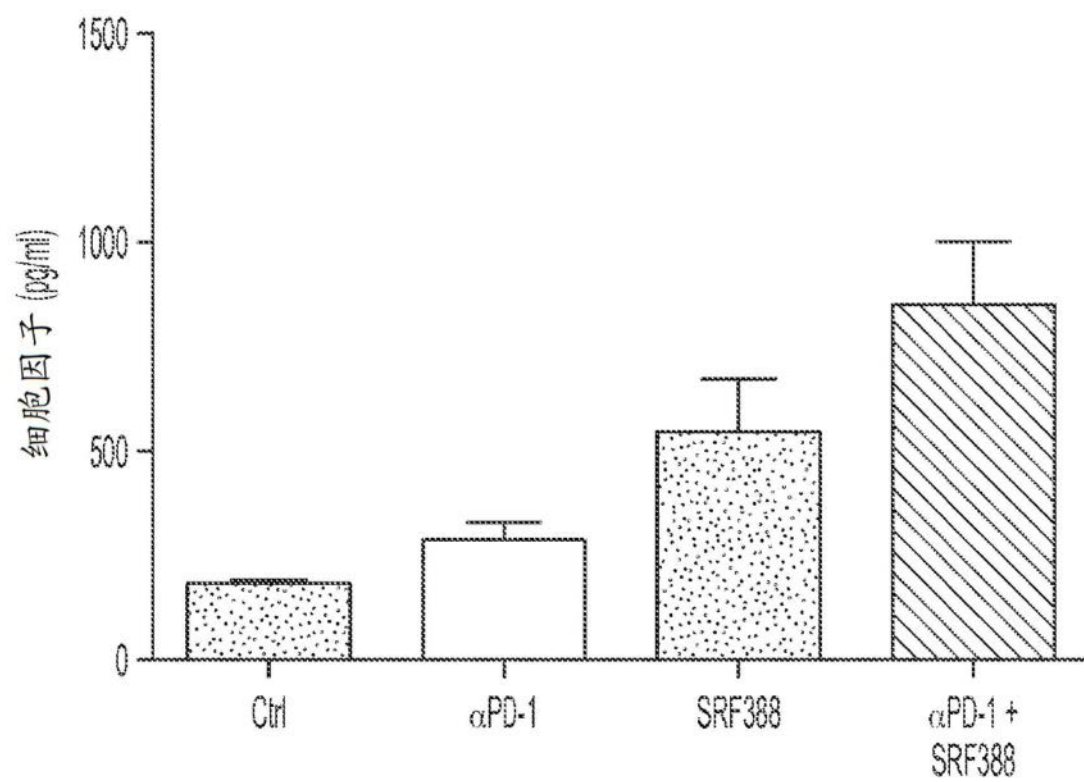


图5A

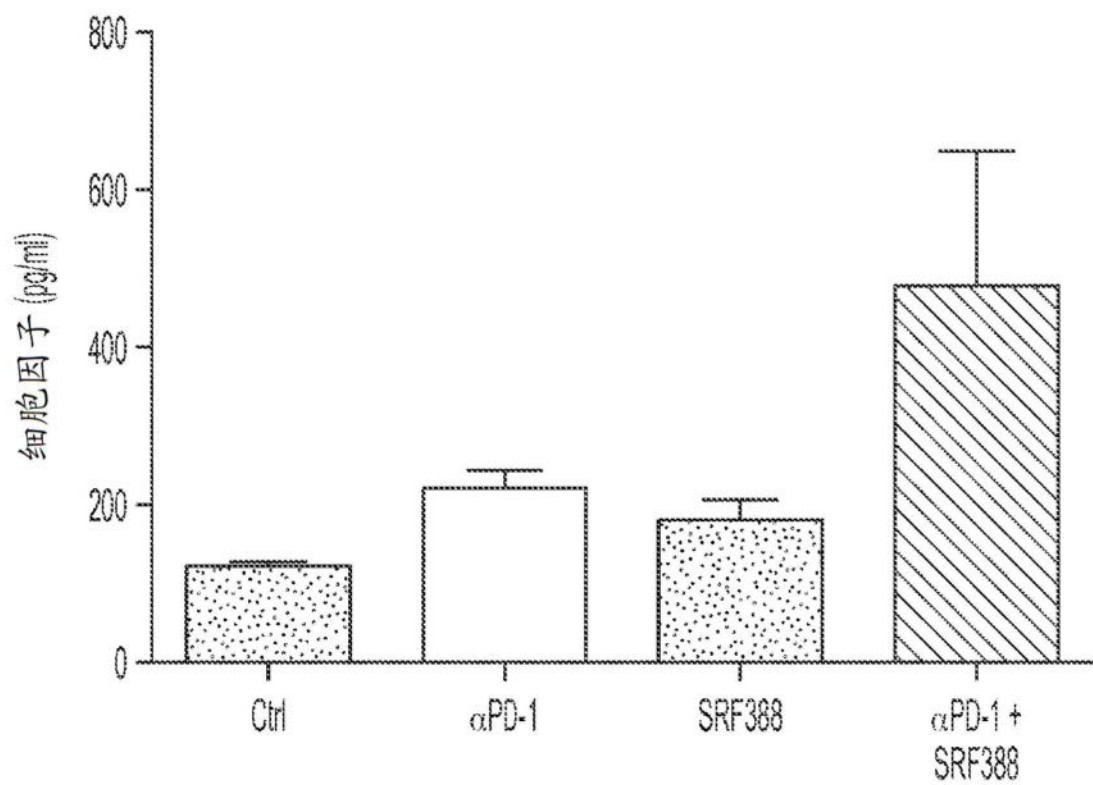


图5B

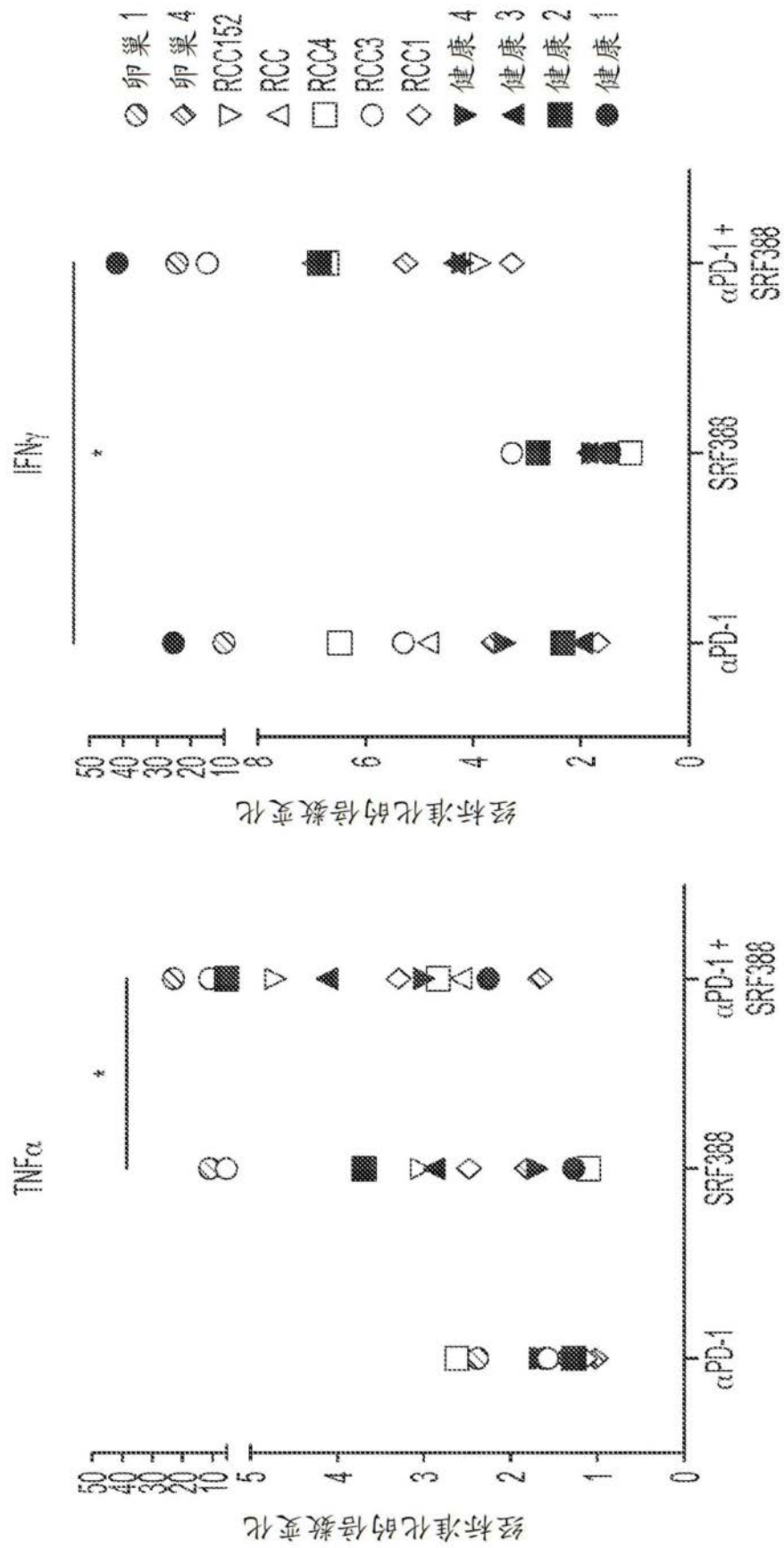


图5C

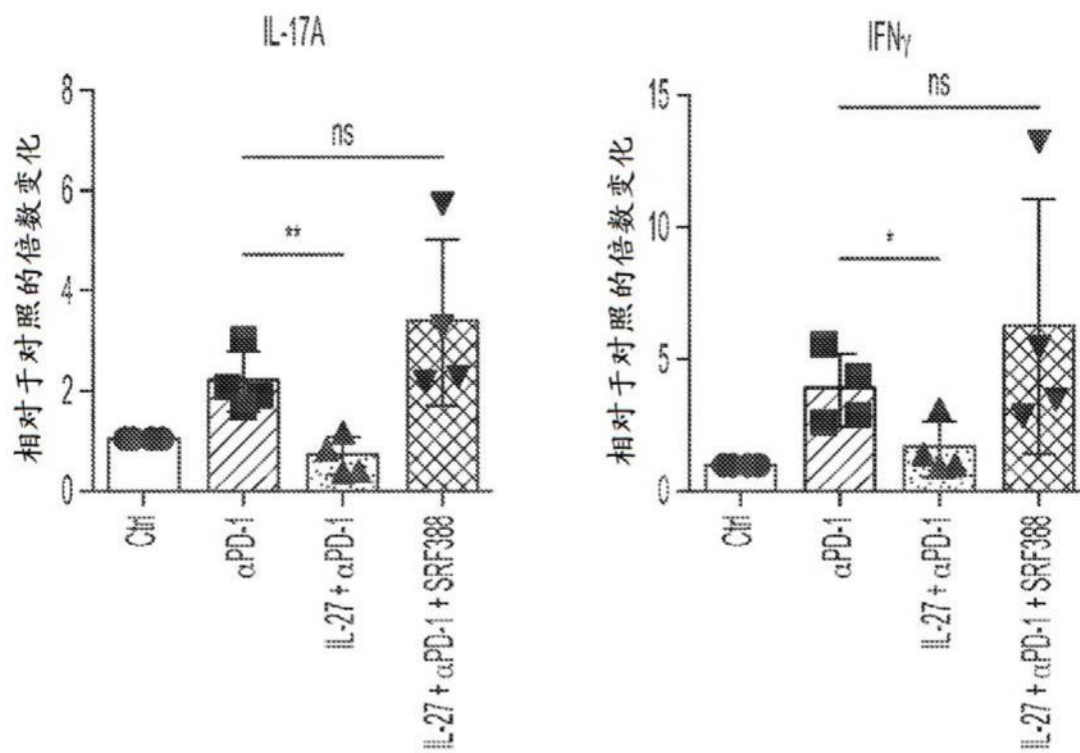


图5D

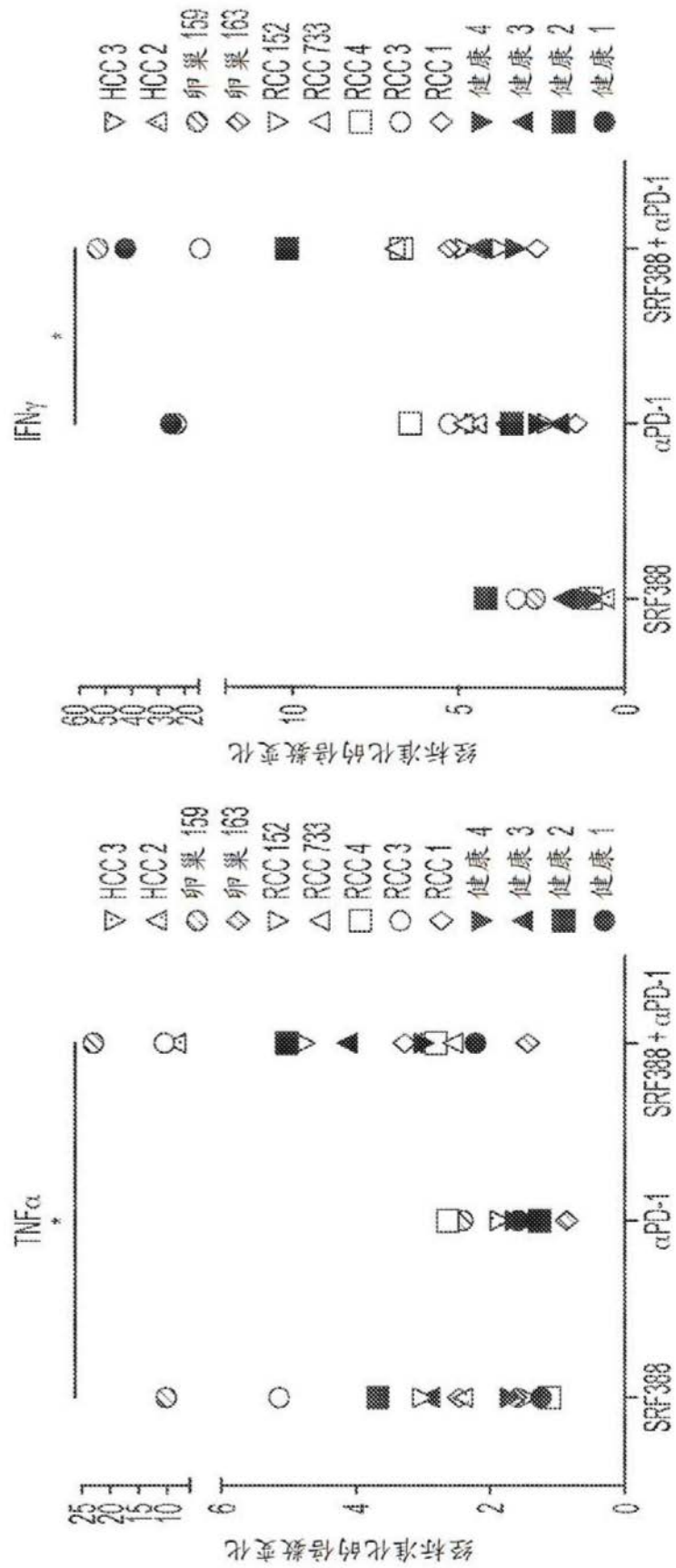


图5E

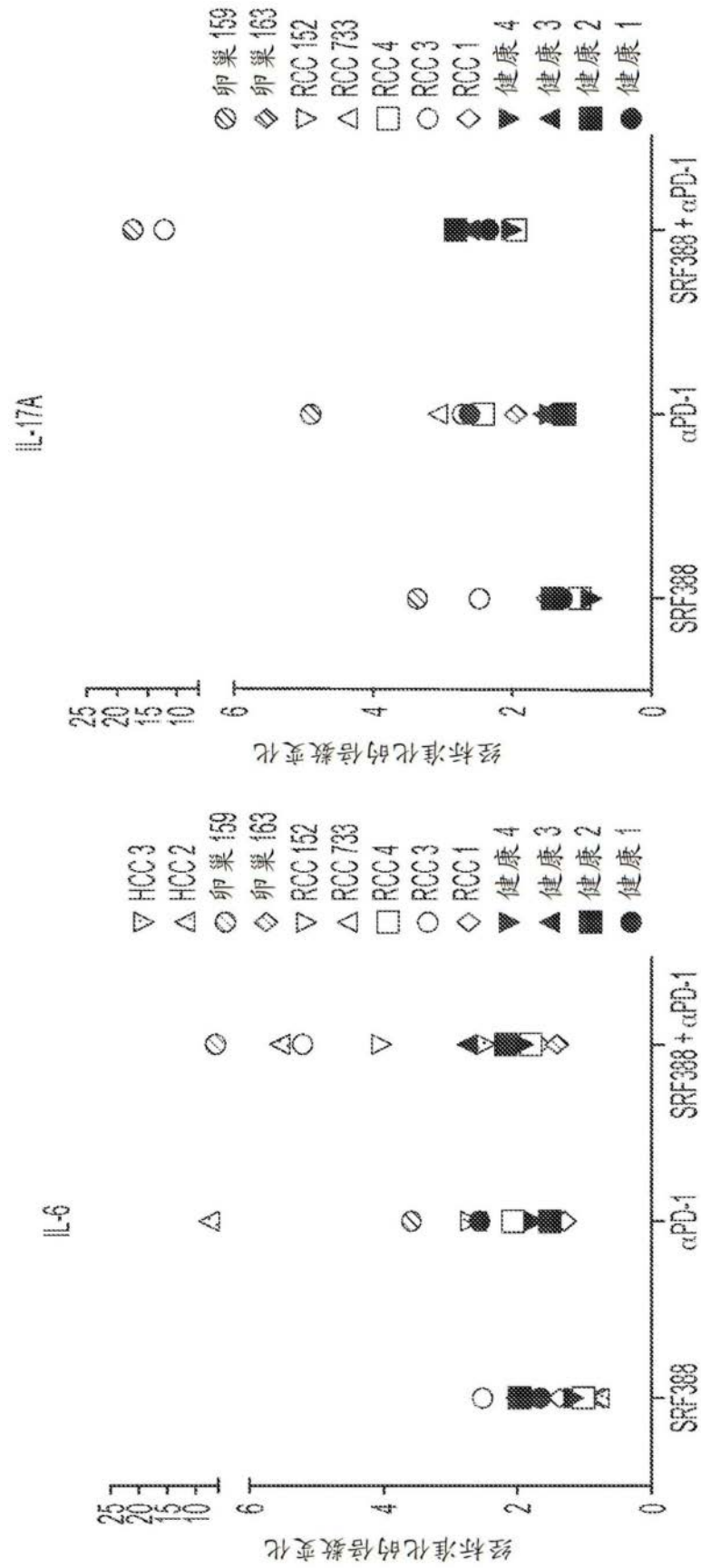


图5E续

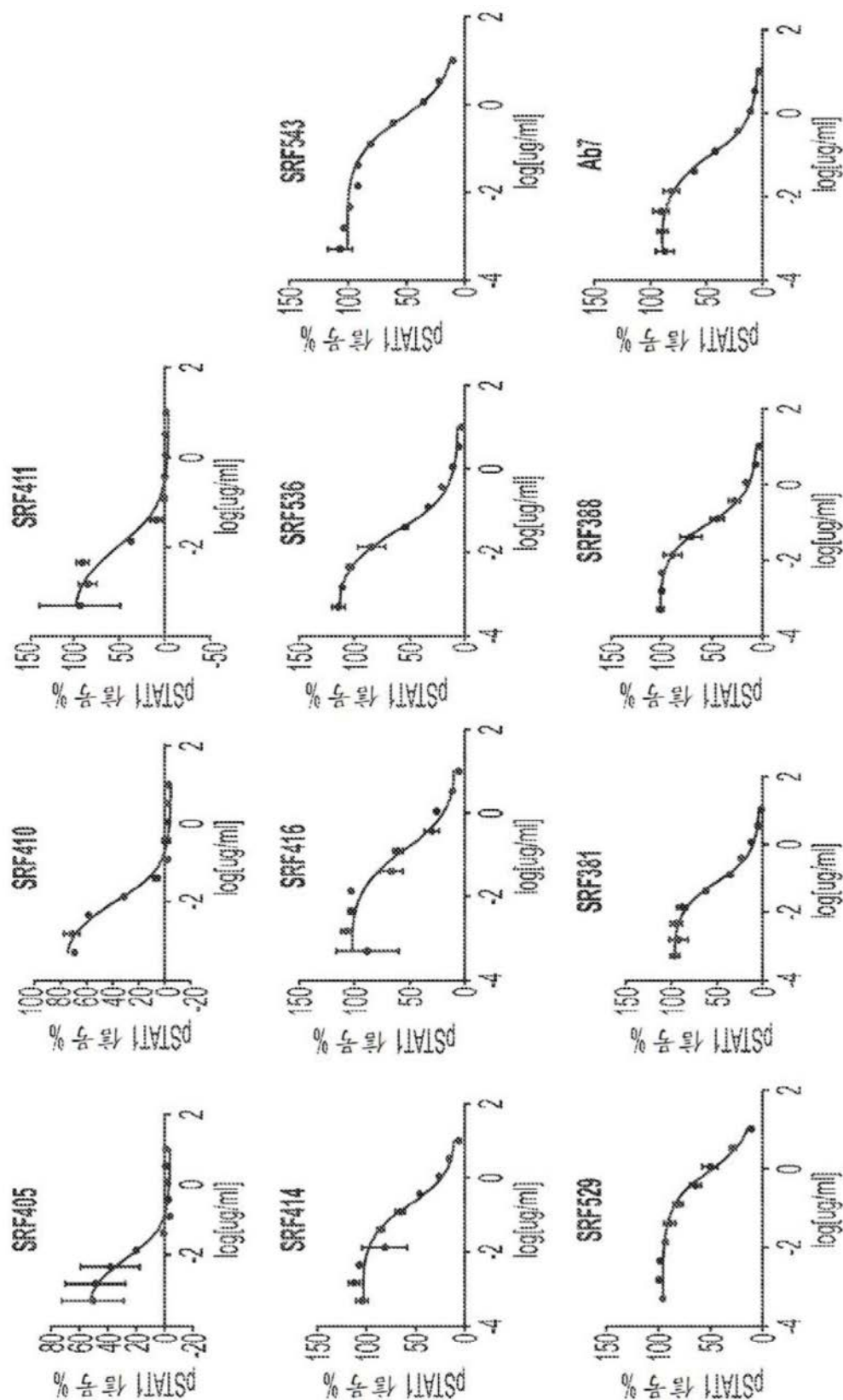


图5F

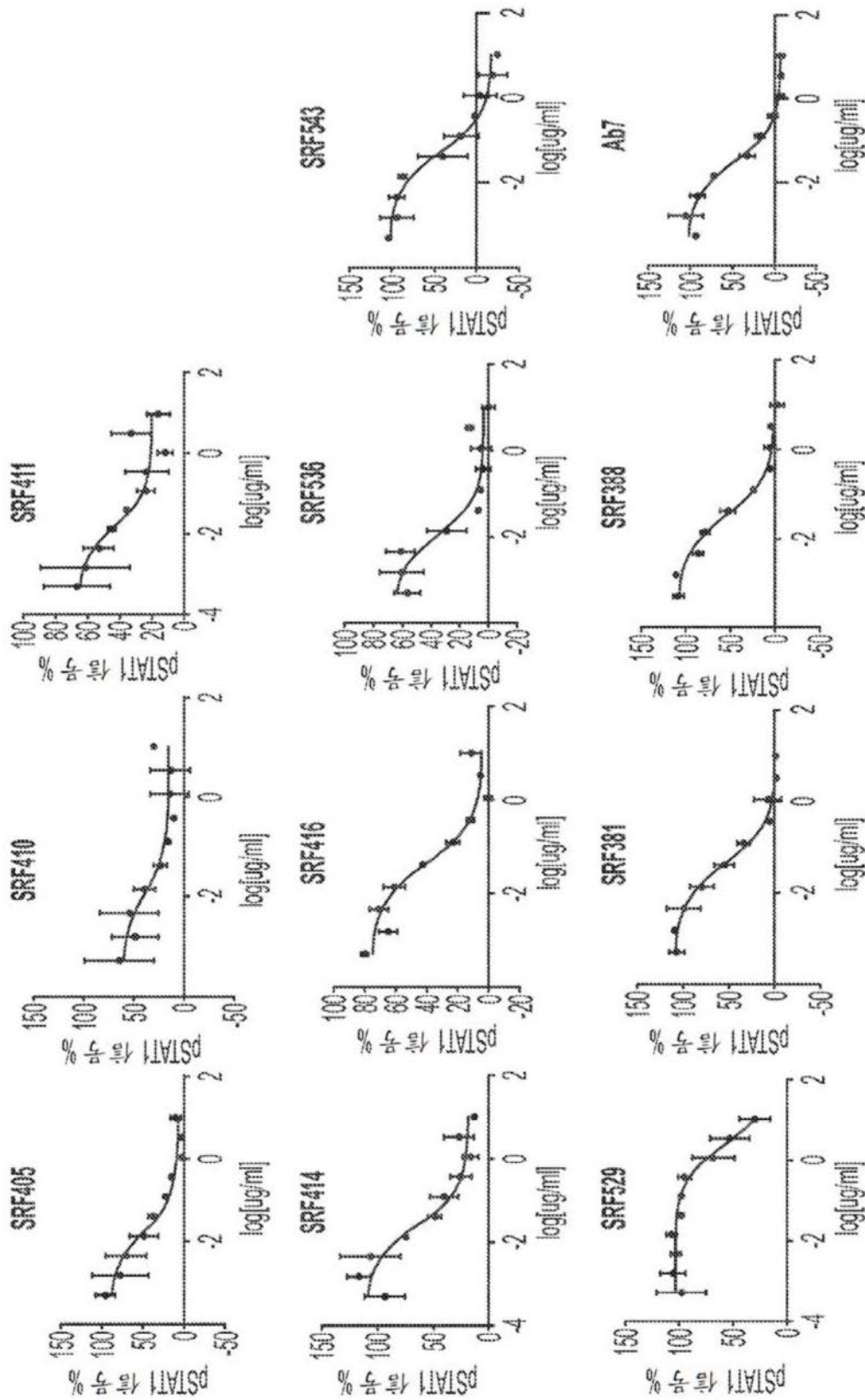


图5G

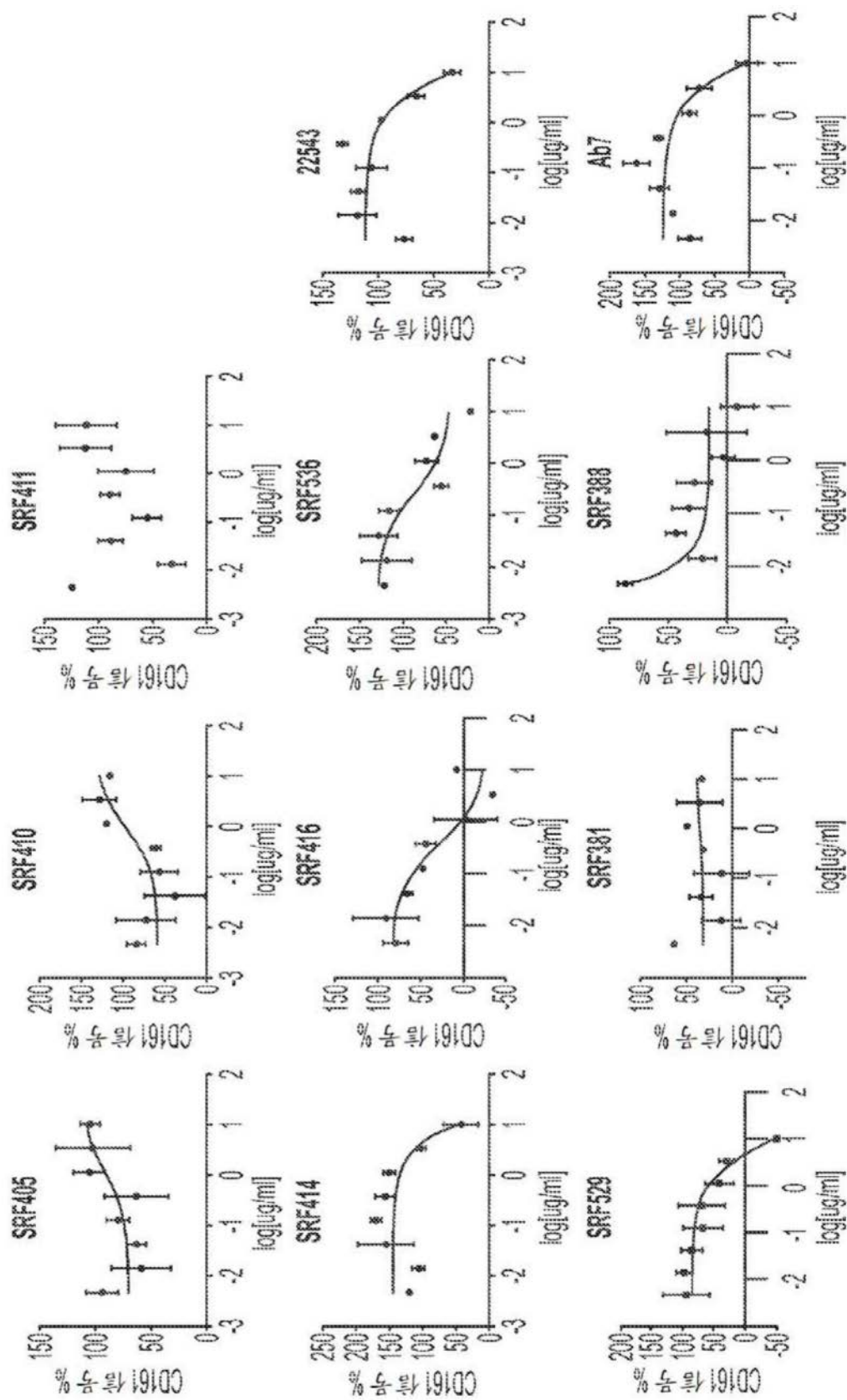


图5H

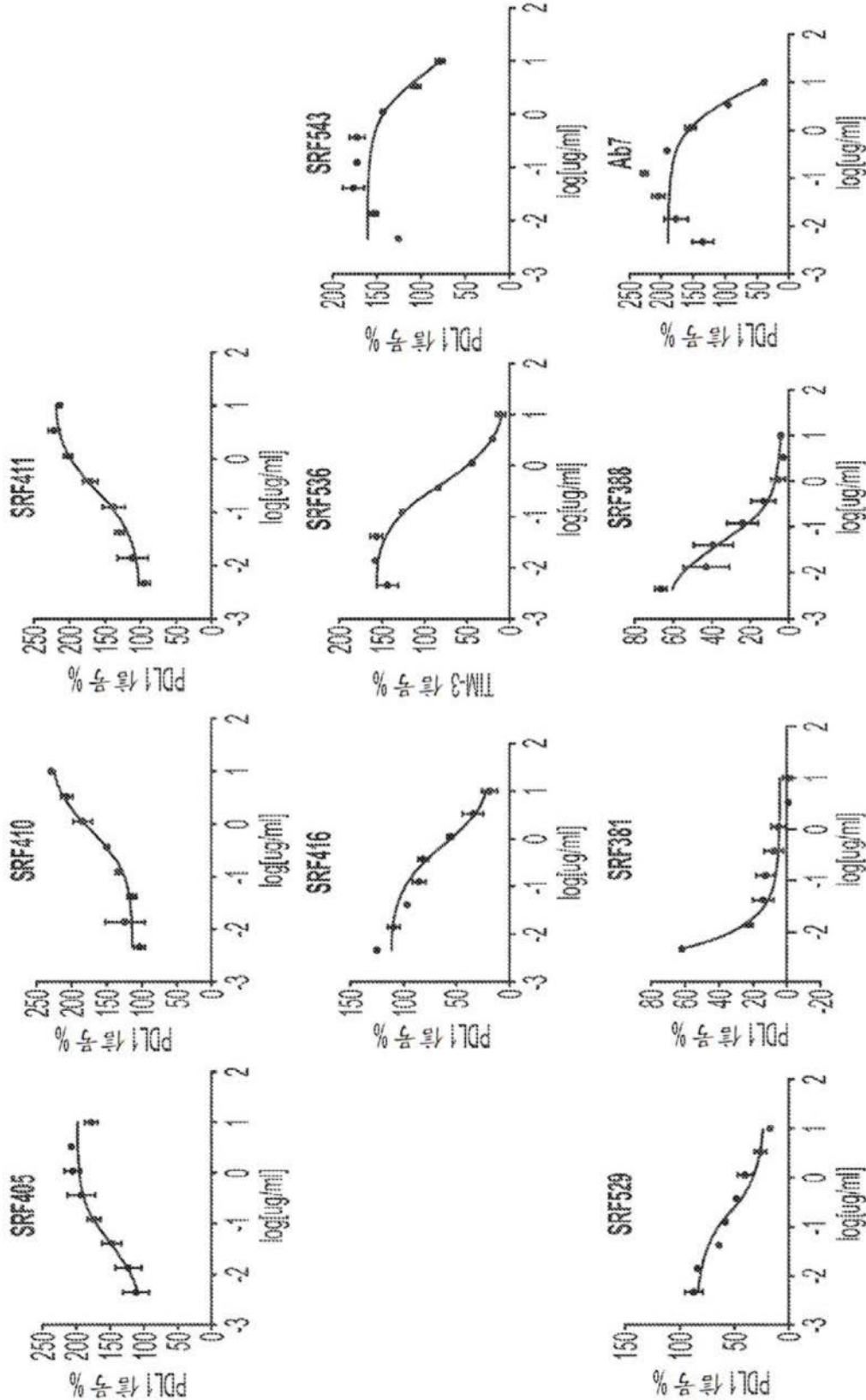


图5I

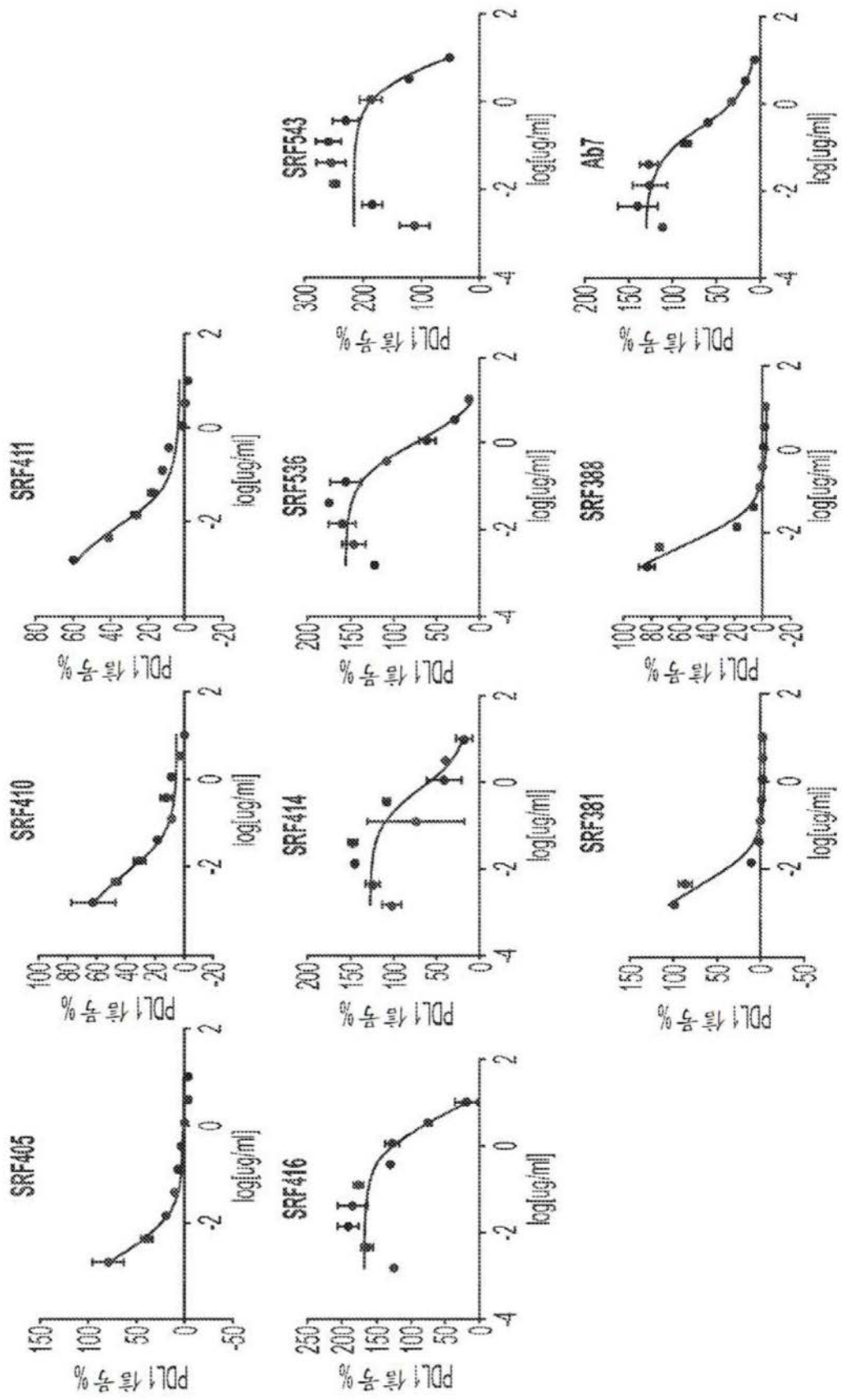


图5J

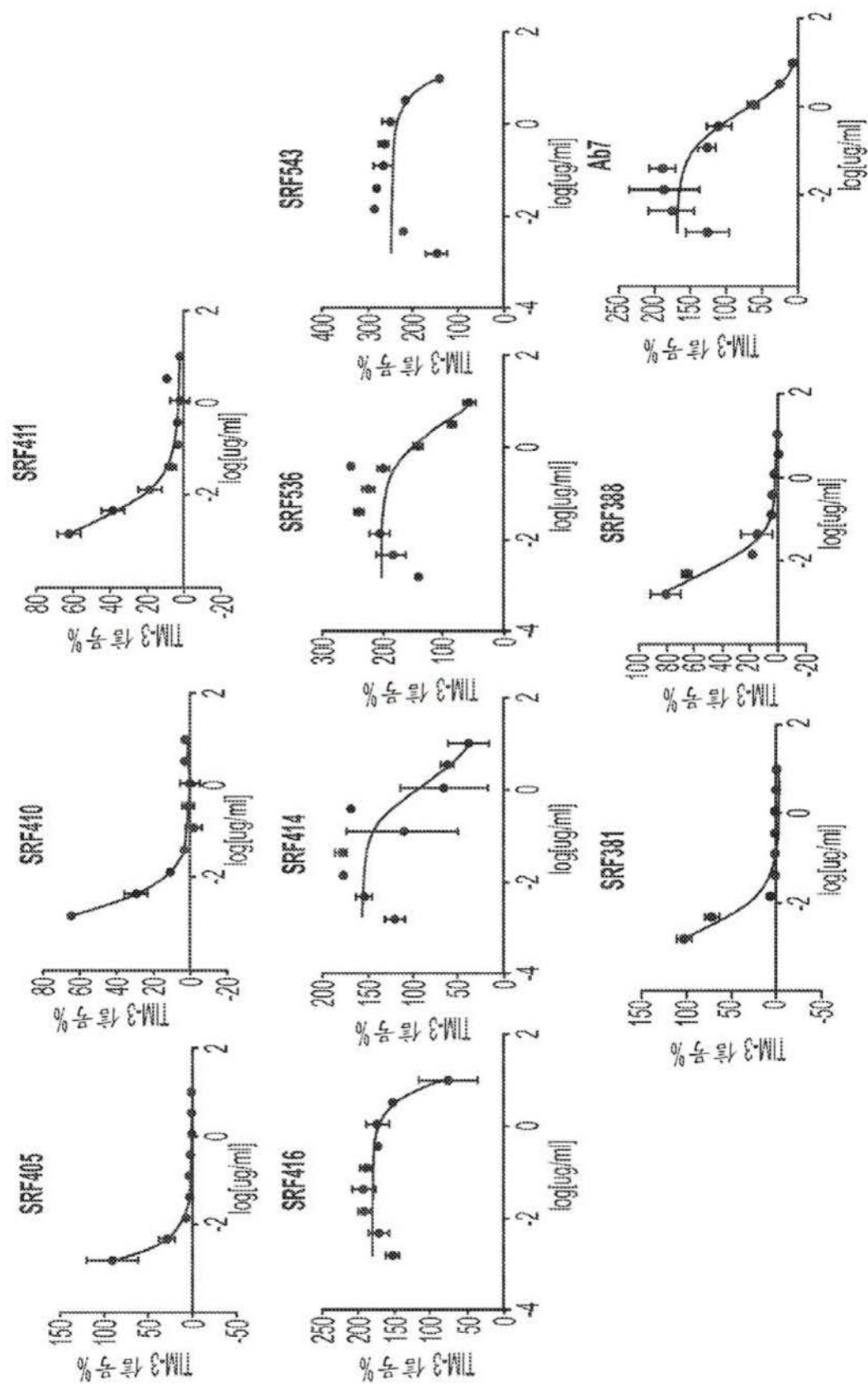


图5K

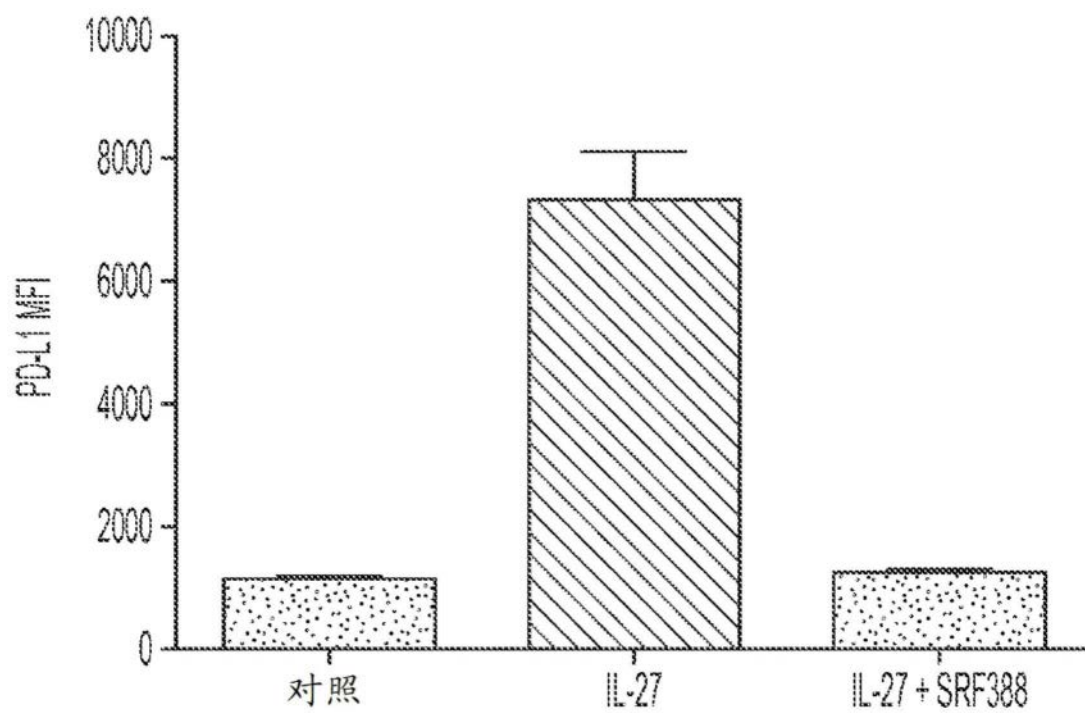


图6A

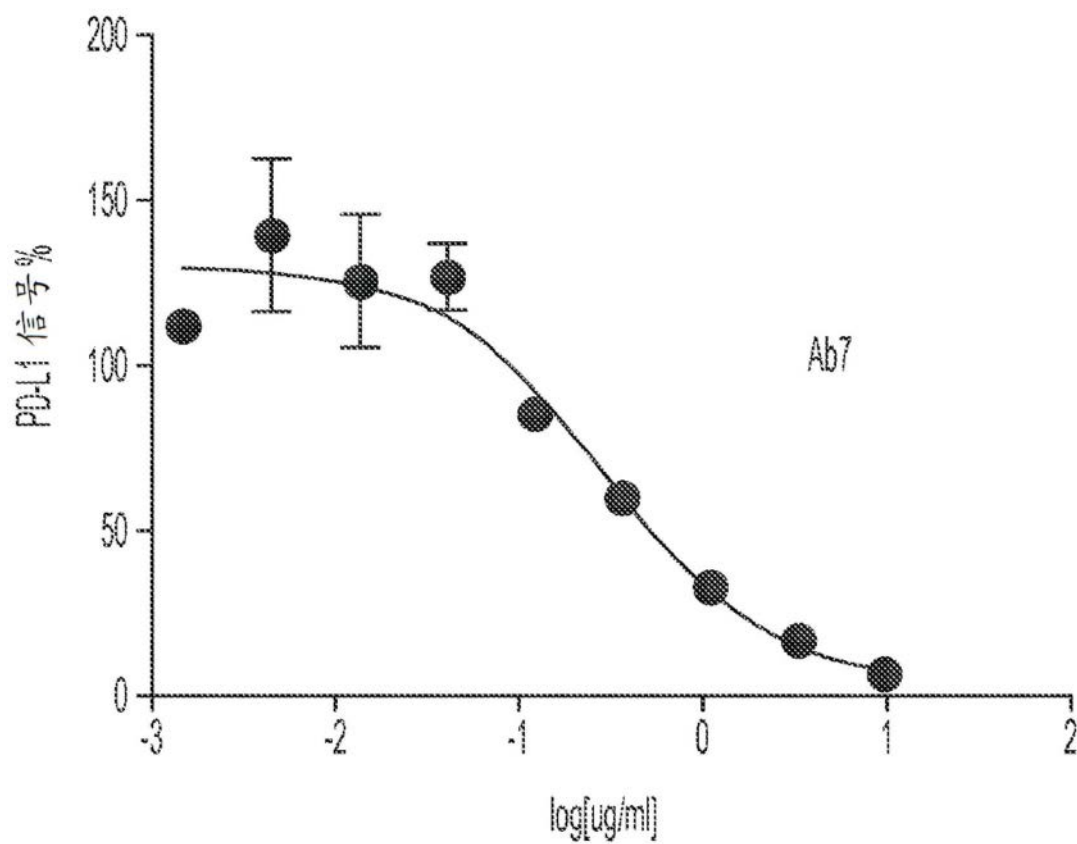


图6B

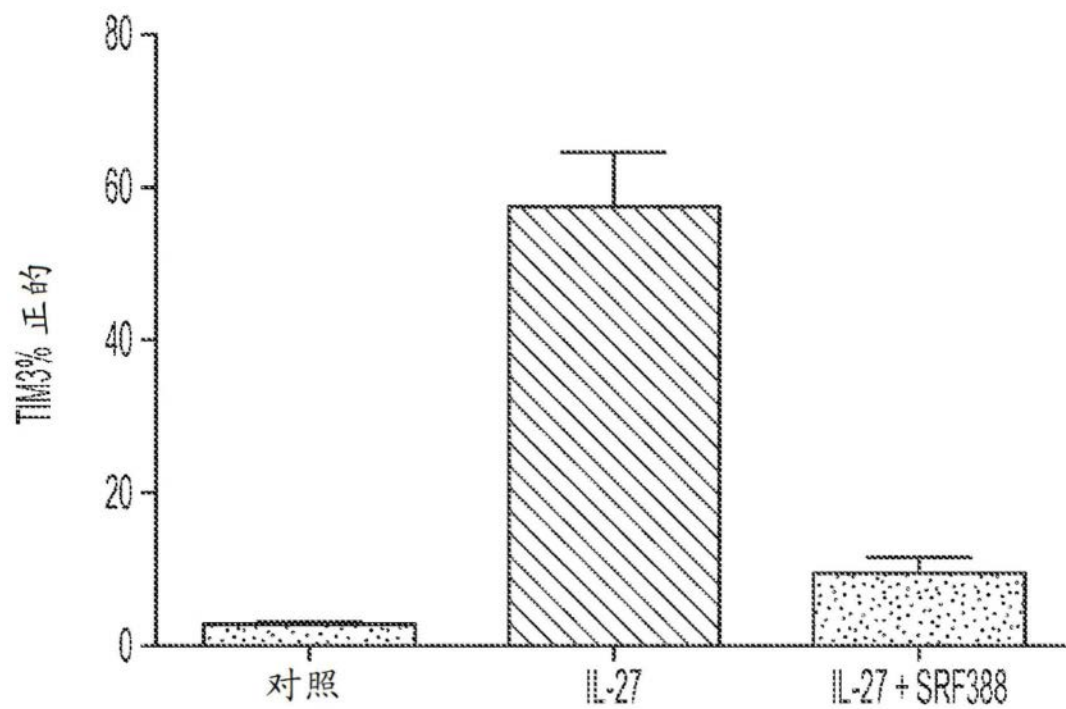


图6C

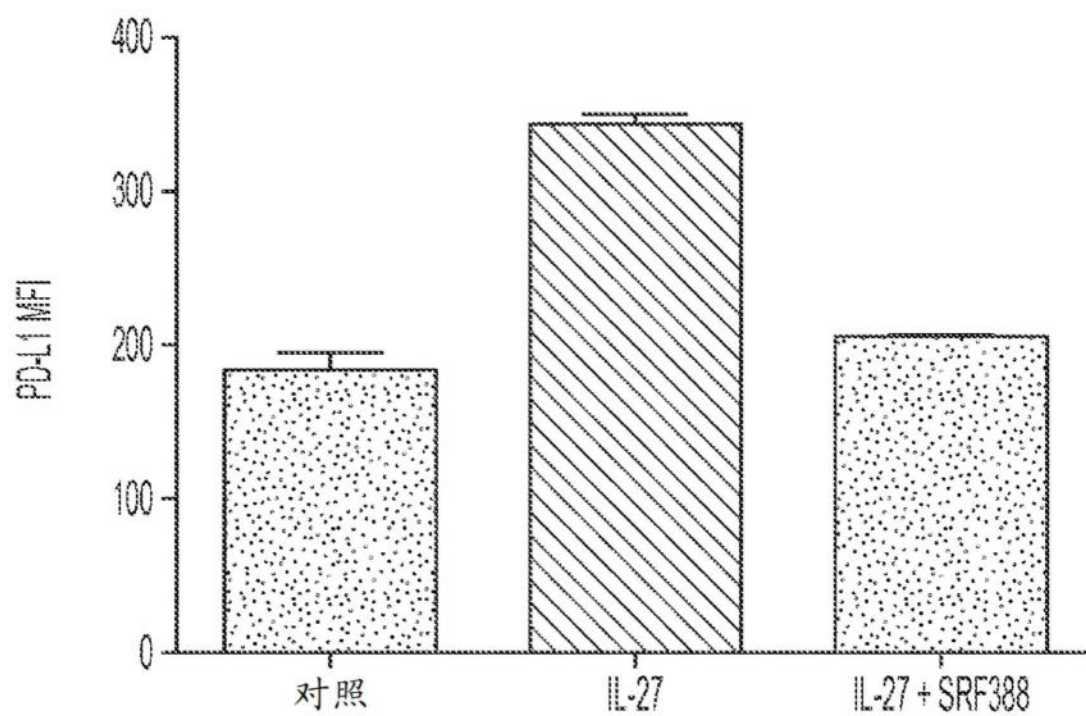


图6D

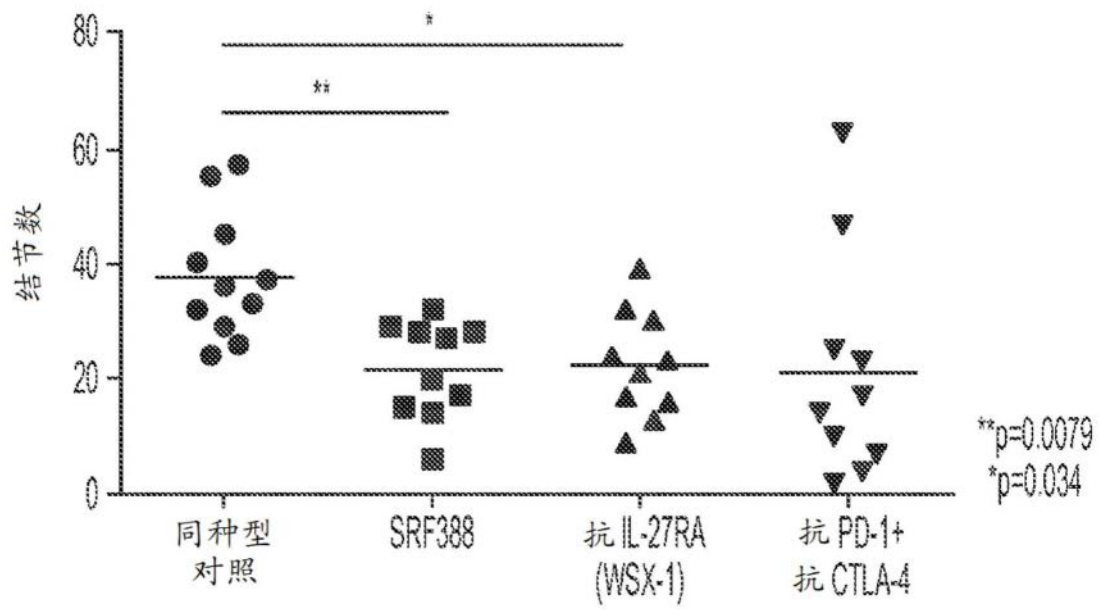


图7A

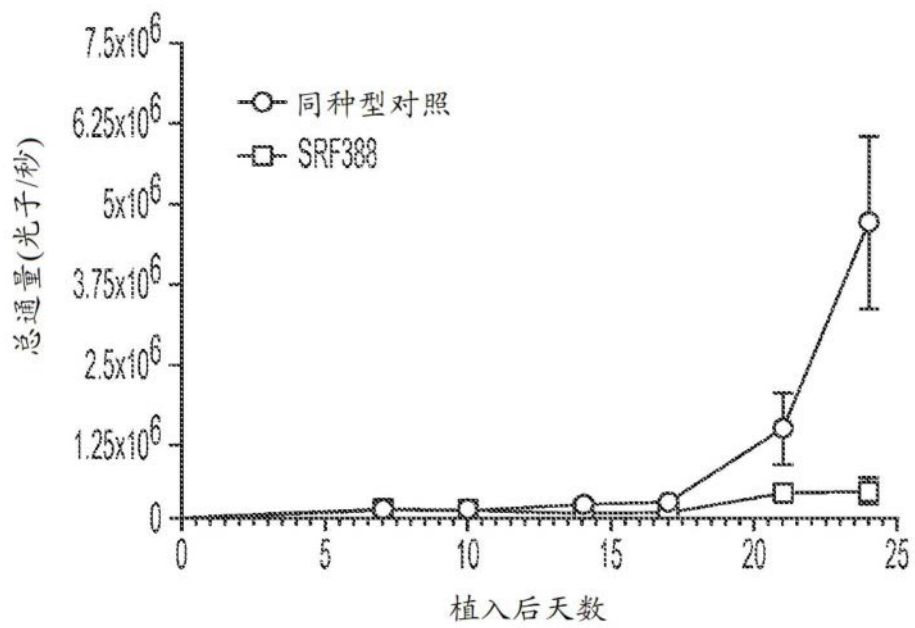


图7B

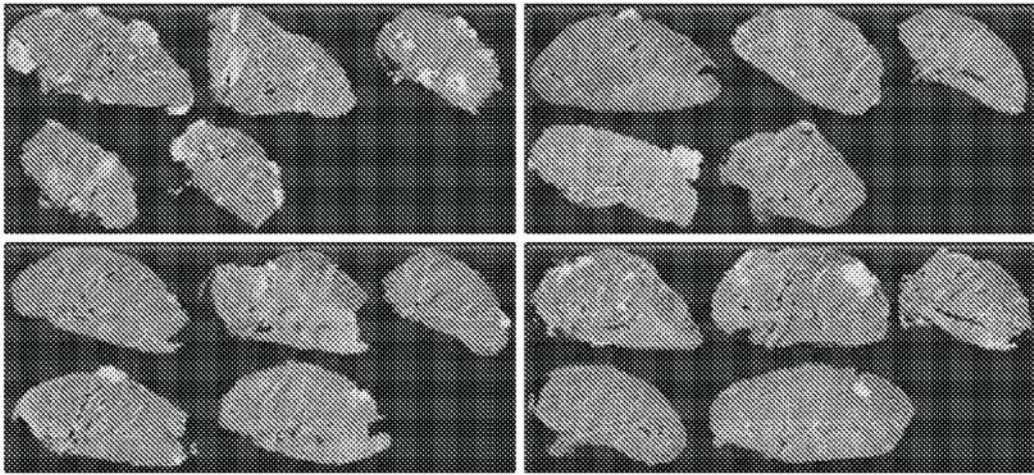


图7C

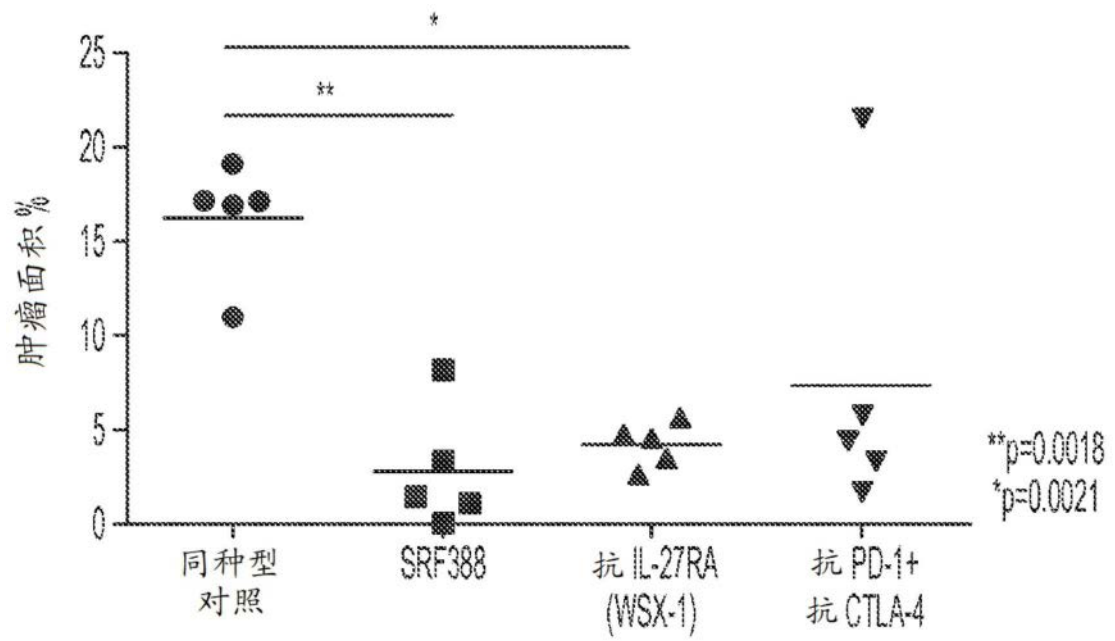


图7D

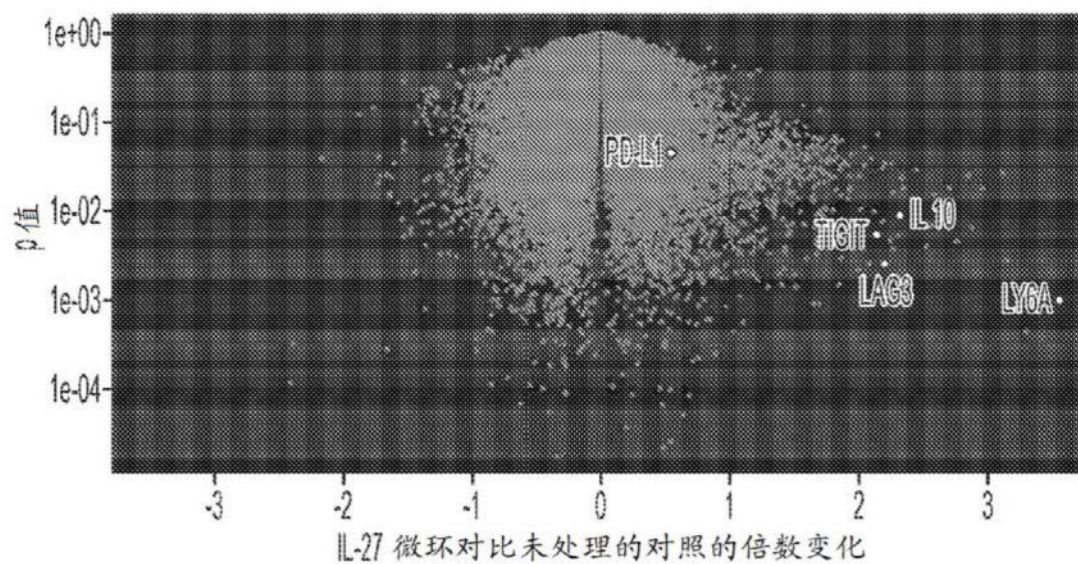


图8A

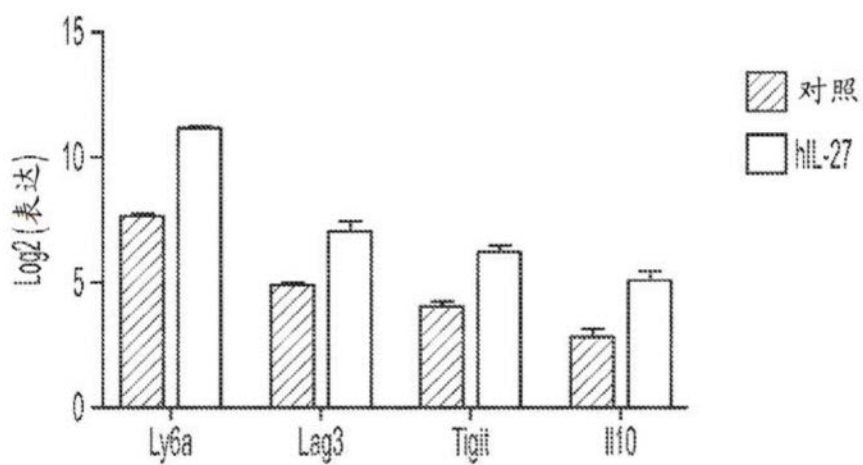


图8B

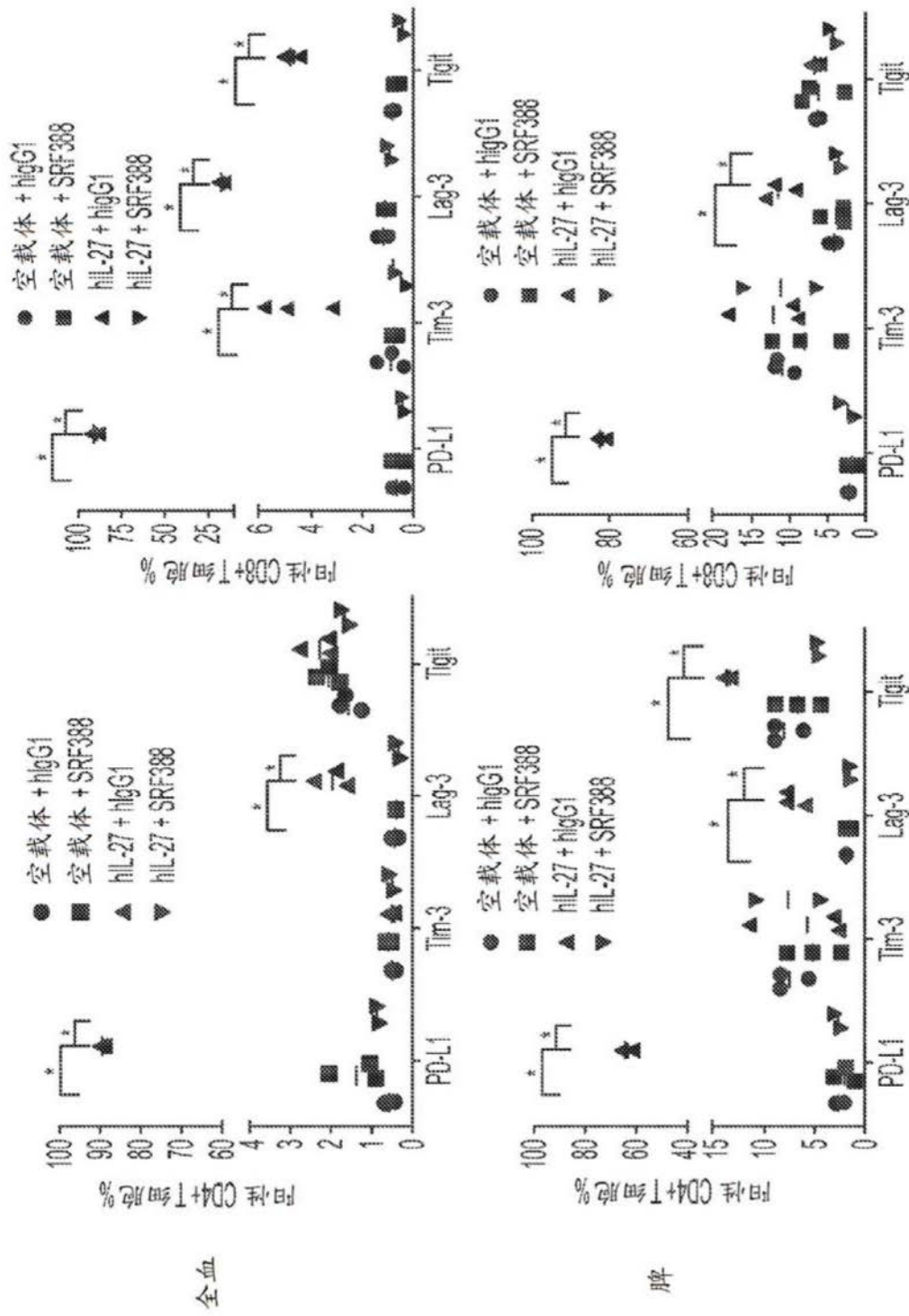


图8C

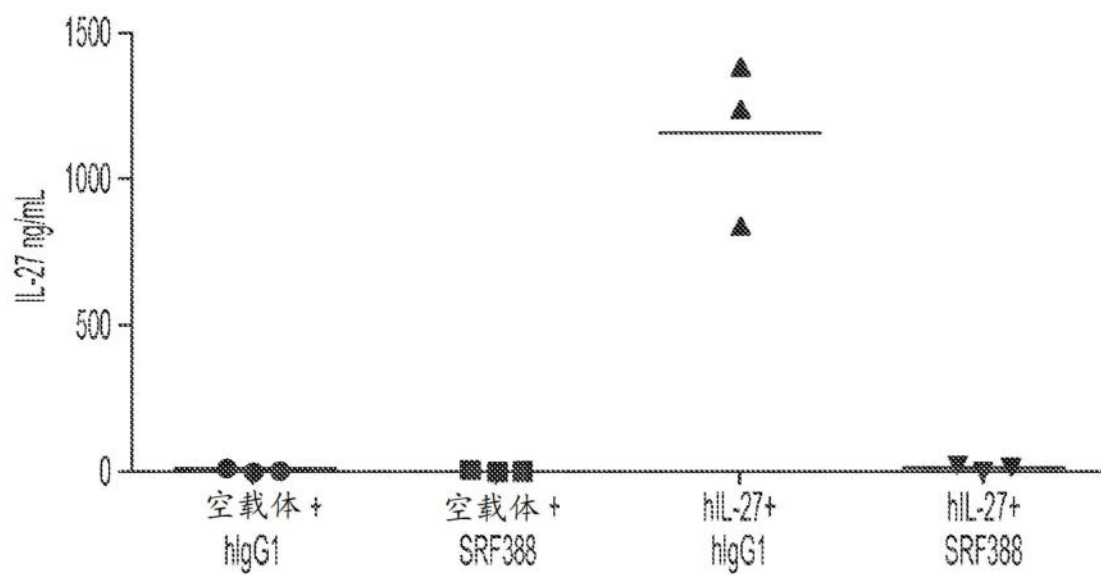


图8D

抗体	(i) 亲和 力 hIL-27 (M)	亲和 力 mIL-27 (M)	(ii) WSX-1 竞争性	(iii) pSTAT1U937的 抑制	(iv) CD161的 抑制	(v) CD4 ⁺ T细胞中 PD-L1的抑制	(vi) 提高PD-1 介导的细胞 因子分泌
Ab7	1.00E-09	NB.	是	是	是	是	未测试的
8B11	N/A	NB.	结合WSX-1	是	是	是	未测试的
SRF557	2.20E-09	NB.	否	否	否	否	未测试的
SRF536	4.80E-11	8.05E-08	是	是	是	是	否
SRF416	1.30E-10	NB.	是	是	是	是	未测试的
SRF543	2.60E-11	6.21E-08	是	是	是	是	未测试的
SRF414	5.20E-10	PF.	是	是	否	是	未测试的
SRF529	5.90E-12	1.33E-09	是	是	是	是	未测试的
SRF381	2.80E-12	4.56E-10	是	是	是	是	是
SRF388	1.30E-12	5.94E-10	是	是	是	是	是
SRF382	7.50E-12	2.50E-09	是	是	是	是	未测试的
SRF384	2.40E-12	4.05E-10	是	是	是	是	未测试的
SRF386	3.40E-12	1.75E-09	是	是	是	是	未测试的
SRF410	3.90E-10	5.81E-09	否	是	否	否	未测试的
SRF411	4.30E-10	5.46E-10	否	是	否	否	未测试的
SRF405	1.00E-10	5.02E-09	否	是	否	否	未测试的
SRF573	7.40E-10	NB.	否	是	是	否	未测试的
SRF605	PF.	PF.	否	否	否	否	未测试的
SRF535	1.15E-08	NB.	是	是	否	是	未测试的
SRF538	8.93E-09	1.82E-07	是	是	否	否	未测试的
SRF541	9.44E-08	NB.	否	否	否	否	未测试的
SRF583	1.98E-09	NB.	否	否	是	否	未测试的

图9

特性										NB. = 无粘合剂 P.F. = 差的拟合
(i)									以 15 nM 或更小的平衡解离常数 (K _D) 与人 IL-27 结合;	
(ii)									阻断 IL-27 与 IL-27 受体的结合;	
(iii)									抑制或降低细胞中 STAT1 和/或 STAT3 磷酸化;	
(iv)									抑制或降低细胞中 IL-27 介导的对 CD161 表达的抑制;	
(v)									抑制或降低细胞中 IL-27 介导的 PD-L1 和/或 TIM-3 表达; 以及	
(vi)									诱导或提高 PD-1 介导的一种或多种细胞因子从细胞的分泌。	

图9续

名称	VHFR1	SEQ ID	VH CDR1	SEQ ID	VHFR2	SEQ ID	VH CDR2	SEQ ID
SRF405	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASG	477	GTFVGYAIS	483	WVRQAPGQGLEWMG	499	GIIPIFGTANYAQKFOG	504
SRF410	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASG	477	GTFSAVAIS	484	WVRQAPGQGLEWMG	499	GIIPIFGTANYAQKFOG	505
SRF411	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASG	477	GTFESYTIS	485	WVRQAPGQGLEWMG	499	GIAPIFGTANYAQKFOG	506
SRF557	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASG	477	GTFSSVAIS	486	WVRQAPGQGLEWMG	499	GIIPIFGTANYAQKFOG	507
SRF536	QVQLQWAGAGLIKPSSETLSLTCAVYG	478	GSFSEYVWA	487	WIRQPPGKGLEWIG	500	EIDVVGSTNYPNPSLKS	508
SRF414	QVQLQWAGAGLIKPSSETLSLTCAVYG	478	GSFSRYVWS	488	WIRQPPGKGLEWIG	500	SIDYSGSTEYNPSLKS	509
SRF416	QVQLQWAGAGLIKPSSETLSLTCAVYG	478	GSFSGYVWS	489	WIRQPPGKGLEWIG	500	EIDVDGSTNYPNPSLKS	510
SRF529	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG	479	FTFSSYSMN	490	WVRQAPGKGLEWVS	501	SISSSSSYIYYADSVKG	511
SRF381	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG	479	FTFERSYGMN	491	WVRQAPGKGLEWVS	501	SISSSSSYIYYADSVKG	511
SRF382	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG	479	FTFERTGMN	492	WVRQAPGKGLEWVS	501	SISSSSSYIYYADSVKG	511
SRF384	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG	479	FTFERSYGMN	493	WVRQAPGKGLEWVS	501	SISSSSAIYIYADSVKG	512
SRF386	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG	479	FTFASVGMN	494	WVRQAPGKGLEWVS	501	SISSSSSYIYYADSVKG	511
SRF388	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG	479	FTFERSYGMN	495	WVRQAPGKGLEWVS	501	GISSSGSYIYYADSVKG	513
SRF535	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG	480	FTFESSYGMS	496	WVRQAPGKGLEWVA	502	NIKQDGSSEKYYVDSVKG	514
SRF538	QVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAASG	481	FTFESSYGMH	497	WVRQAPGKGLEWVA	502	VIWYDGSNKYYADSVKG	515
SRF543	QVQLQWAGAGLIKPSSETLSLTCAVYG	482	GSFSDYVWS	498	WIRQPPGKGLEWIG	503	EIDWSGITNYPNPSLKS	516

图10A

名称	VH FR3	SEQ ID	VHCDR3	SEQ ID	VH FR4	SEQ ID
SRF405	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	517	ARSYSSRWHYYIMDV	522	WGKGTIVTVSS	531
SRF410	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	517	ARSYSSRWHYYIMDV	522	WGKGTIVTVSS	531
SRF411	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	517	ARSYSSRWHYYIMDV	522	WGKGTIVTVSS	531
SRF557	RVTITADESTSTAYMELSSLRSED	517	ARLGGRGYADEGWYFDL	523	WGRGTLVTVSS	532
SRF536	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD	518	ARLPMYYDSSDLPMDV	524	WGQGTIVTVSS	533
SRF414	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD	518	ARDGVYDSSDLGFDI	525	WGQGTIVTVSS	534
SRF416	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD	518	ARDGYYYDTSPYDV	526	WGQGTIVTVSS	534
SRF529	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED	519	ARDGGRTSYTATAHNWEDP	527	WGQGTIVTVSS	535
SRF381	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED	519	ARDGGRTSYTATAHNWEDP	527	WGQGTIVTVSS	535
SRF382	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED	519	ARDGGRTSYTATAHNWEDP	527	WGQGTIVTVSS	535
SRF384	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED	519	ARDGGRTSYTATAHNWEDP	527	WGQGTIVTVSS	535
SRF386	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED	519	ARDGGRTSYTATAHNWEDP	527	WGQGTIVTVSS	535
SRF388	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED	519	ARDGGRTSYTATAHNWEDP	527	WGQGTIVTVSS	535
SRF535	RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAED	519	ARDAPWDIYDYIMDV	528	WGKGTIVTVSS	536
SRF538	RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED	520	ARCAPEYVDV	529	WGQGTIVTVSS	537
SRF543	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAAD	521	ARLPMYYDSSVSTGSVDV	530	WGQGTIVTVSS	537

图10A (续)

名称	VL FR1	SEQ ID	VL CDR1	SEQ ID	VL FR2	SEQ ID	V CDR2	SEQ ID
SRF405	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTC	538	RASQGISWLA	545	WYQOKPGKAPKLLIY	552	AASNLOS	559
SRF410	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTC	538	RASQGISWLA	545	WYQOKPGKAPKLLIY	552	AASNLOS	559
SRF411	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITTC	538	RASQGISWLA	545	WYQOKPGKAPKLLIY	552	AASNLOS	559
SRF567	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC	539	RASQSVSSSYLA	546	WYQOKPGQAPRLLIY	553	GASSRAT	560
SRF536	DIQMTQSPSSLASVGDRVITTC	540	QASQDISNYLN	547	WYQOKPGKAPKLLIY	554	DASNLAT	561
SRF414	DIQMTQSPSSLASVGDRVITTC	540	QASQDISNYLN	547	WYQOKPGKAPKLLIY	554	DASNLET	562
SRF416	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	541	RASQSVSSSYLA	548	WYQOKPGQAPRLLIY	555	DASNPRAT	563
SRF529	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	542	KSSQSVLFSSNNKNYLA	549	WYQOKPGQPPKLLIY	556	WASTRES	564
SRF381	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	542	KSSQSVLFSSNNKNYLA	549	WYQOKPGQPPKLLIY	556	WASTRES	564
SRF382	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	542	KSSQSVLFSSNNKNYLA	549	WYQOKPGQPPKLLIY	556	WASTRES	564
SRF384	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	542	KSSQSVLFSSNNKNYLA	549	WYQOKPGQPPKLLIY	556	WASTRES	564
SRF386	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	542	KSSQSVLFSSNNKNYLA	549	WYQOKPGQPPKLLIY	556	WASTRES	564
SRF388	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC	542	KSSQSVLFSSNNKNYLA	549	WYQOKPGQPPKLLIY	556	WASTRES	564
SRF535	DIQMTQSPSSLASVGDRVITTC	543	RASQSVSSSYLN	550	WYQOKPGKAPKLLIY	557	AASSLOS	565
SRF538	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	544	RASQSVSSSYLA	551	WYQOKPGQAPRLLIY	558	DSSNPRAT	566
SRF543	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC	544	RASQSVSSSYLA	551	WYQOKPGQAPRLLIY	558	DSSNPRAT	566

图10A(续)

名称	VL FR3	SEQ ID	VL CDR3	SEQ ID	VH FR4	SEQ ID
SRF405	GVPSRFSGSGGTDEFTLTISSLQPEDFAVYVC	567	QQADDLPLT	574	FGGGTKVEIK	583
SRF410	GVPSRFSGSGGTDEFTLTISSLQPEDFAVYVC	567	QQADDLPLT	574	FGGGTKVEIK	583
SRF411	GVPSRFSGSGGTDEFTLTISSLQPEDFAVYVC	567	QQADDLPLT	574	FGGGTKVEIK	583
SRF557	GIPDRFSGSGGTDEFTLTISRLEPEDFAVYVC	568	QQYVGSPT	575	FGGGTKVEIK	583
SRF536	GVPSRFSGSGGTDEFTLTISSLQPEDIAVYVC	569	QQYDTLPLT	576	FGGGTKVEIK	583
SRF414	GVPSRFSGSGGTDEFTLTISSLQPEDIAVYVC	569	QQVDDTLPLT	577	FGGGTKVEIK	583
SRF416	GIPARFSGSGGTDEFTLTISSLQPEDFAVYVC	570	QQRDSFPLT	578	FGGGTKVEIK	583
SRF529	GVPDRFSGSGGTDEFTLTISSLQAEDEVAVYVC	571	QQHASAPPT	579	FGGGTKVEIK	583
SRF381	GVPDRFSGSGGTDEFTLTISSLQAEDEVAVYVC	571	QQHASAPPT	579	FGGGTKVEIK	583
SRF382	GVPDRFSGSGGTDEFTLTISSLQAEDEVAVYVC	571	QQHASAPPT	579	FGGGTKVEIK	583
SRF384	GVPDRFSGSGGTDEFTLTISSLQAEDEVAVYVC	571	QQHASAPPT	579	FGGGTKVEIK	583
SRF386	GVPDRFSGSGGTDEFTLTISSLQAEDEVAVYVC	571	QQHASAPPT	579	FGGGTKVEIK	583
SRF388	GVPDRFSGSGGTDEFTLTISSLQAEDEVAVYVC	571	QQHASAPPT	579	FGGGTKVEIK	583
SRF535	GVPSRFSGSGGTDEFTLTISSLQPEDFAVYVC	572	QQSYVPPWT	580	FGGGTKVEIK	583
SRF538	GIPARFSGSGGTDEFTLTISSLQPEDFAVYVC	573	QQVSLYPT	581	FGGGTKVEIK	583
SRF543	GIPARFSGSGGTDEFTLTISSLQPEDFAVYVC	573	QQSDHPIT	582	FGGGTKVEIK	583

图10A(续)

IMGT 注释: 名称	VH FR1	SEQ ID	VH CDR1	SEQ ID	VH FR2	SEQ ID	VH CDR2	SEQ ID
SRF405	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS	584	GGTFVGYA	590	ISWVRQAPGGGLEWGG	605	IIPIFGIA	614
SRF410	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS	584	GGTFSAVA	591	ISWVRQAPGGGLEWGG	605	IIPIFGTA	615
SRF411	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS	584	GGTFESYT	592	ISWVRQAPGGGLEWGG	605	IAPIFGTA	616
SRF557	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS	584	GGTFSSYA	593	ISWVRQAPGGGLEWGG	605	IIPIFGTA	615
SRF536	QVQLQQNGAGLLKPSETLSLTCAVY	585	GGSFSEYY	594	MSWIRQPPKGGLEWIGE	606	IDEVGST	617
SRF414	QVQLQQNGAGLLKPSETLSLTCAVY	585	GGSFERY	595	MSWIRQPPKGGLEWIGS	607	IDYSGST	618
SRF416	QVQLQQNGAGLLKPSETLSLTCAVY	585	GGSFSGYY	596	MSWIRQPPKGGLEWIGE	608	IDVDGST	619
SRF529	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS	586	GFTFSYS	597	MNWVRQAPKGGLEWVSS	609	ISSSSSYI	620
SRF381	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS	586	GFTFSYG	598	MNWVRQAPKGGLEWVSS	609	ISSSSSYI	620
SRF382	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS	586	GFTFSRTG	599	MNWVRQAPKGGLEWVSS	609	ISSSSSYI	620
SRF384	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS	586	GFTFSRYG	600	MNWVRQAPKGGLEWVSS	609	ISSSSAYI	621
SRF386	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS	586	GFTFSYG	601	MNWVRQAPKGGLEWVSS	609	ISSSSSYI	620
SRF388	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS	586	GFTFSYG	602	MNWVRQAPKGGLEWVSG	610	ISSSGSYI	622
SRF535	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	587	GFTFSYG	603	MSWVRQAPKGGLEWVAN	611	IKQDSEK	623
SRF538	QVQLVESGGGVQPGGSLRLSCAAS	588	GFTFSYG	603	MHWVRQAPKGGLEWAV	612	IWVDSNK	624
SRF543	QVQLQQNGAGLLKPSETLSLTCAVY	589	GGSFEDYE	604	MSWIRQPPKGGLEWIGE	613	IDWCGIT	625

图10B

IMGT 注释: 名称	VH FR3	SEQ ID	VH CDR3	SEQ ID	VH FR2	SEQ ID
SRF405	NYAQKFGQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDIAVYYC	626	ARSYYSSRMHYIYNDV	637	WGKGTTVTVSS	646
SRF410	NYAQKFGQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDIAVYYC	626	ARSYYSSRMHYIYNDV	637	WGKGTTVTVSS	646
SRF411	HYAQKFGQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDIAVYYC	627	ARSYYSSRMHYIYNDV	637	WGKGTTVTVSS	646
SRF557	NYAQKFGQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDIAVYYC	628	ARLGGRYADEGWFDL	638	WGRGTLVTVSS	647
SRF536	NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADIAVYYC	629	ARLPMYYDSSDLEMDV	639	WGQGTMTVTVSS	648
SRF414	NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADIAVYYC	630	ARDGVYDSSDLGFDL	640	WGQGTMTVTVSS	649
SRF416	NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADIAVYYC	629	ARDGVYDTSPIDV	641	WGQGTMTVTVSS	649
SRF529	YYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNISLRSEDIAVYYC	631	ARDGGRTSYTATAHNWEDP	642	WGQGTMTVTVSS	650
SRF381	YYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNISLRSEDIAVYYC	631	ARDGGRTSYTATAHNWEDP	642	WGQGTMTVTVSS	650
SRF382	YYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNISLRSEDIAVYYC	631	ARDGGRTSYTATAHNWEDP	642	WGQGTMTVTVSS	650
SRF384	LYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNISLRSEDIAVYYC	632	ARDGGRTSYTATAHNWEDP	642	WGQGTMTVTVSS	650
SRF386	YYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNISLRSEDIAVYYC	633	ARDGGRTSYTATAHNWEDP	642	WGQGTMTVTVSS	650
SRF388	YYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNISLRSEDIAVYYC	633	ARDGGRTSYTATAHNWEDP	642	WGQGTMTVTVSS	650
SRF535	YYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNISLRSEDIAVYYC	634	ARDAPWDIYDYMNDV	643	WGKGTTVTVSS	651
SRF538	YYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNISLRSEDIAVYYC	635	ARGAPEYVDV	644	WGQGTMTVTVSS	652
SRF543	NYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADIAVYYC	636	ARLPMYYDSSVSTGSDV	645	WGQGTMTVTVSS	652

图10B(续)

IMG 注释: 名称	VL FR1	SEQ ID	VL CDR1	SEQ ID	VL FR2	SEQ ID	VL CDR2	SEQ ID
SRF405	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRAS	653	QGISSW	660	LAWYQOKPGKAPKLLIY	667	AAS	674
SRF410	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRAS	653	QGISSW	660	LAWYQOKPGKAPKLLIY	667	AAS	674
SRF411	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRAS	653	QGISSW	660	LAWYQOKPGKAPKLLIY	667	AAS	674
SRF557	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRAS	654	QSVSSY	661	LAWYQOKPGQAPRLLIY	668	GAS	675
SRF536	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRAS	655	QDISNY	662	LAWYQOKPGKAPKLLIY	669	DAS	676
SRF414	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRAS	655	QDISNY	662	LAWYQOKPGKAPKLLIY	669	DAS	676
SRF416	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA	656	QSVSSY	663	LAWYQOKPGQAPRLLIY	670	DAS	676
SRF529	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSS	657	QSVLFSSNNKNY	664	LAWYQOKPGQPPKLLIY	671	WAS	677
SRF381	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSS	657	QSVLFSSNNKNY	664	LAWYQOKPGQPPKLLIY	671	WAS	677
SRF382	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSS	657	QSVLFSSNNKNY	664	LAWYQOKPGQPPKLLIY	671	WAS	677
SRF384	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSS	657	QSVLFSSNNKNY	664	LAWYQOKPGQPPKLLIY	671	WAS	677
SRF386	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSS	657	QSVLFSSNNKNY	664	LAWYQOKPGQPPKLLIY	671	WAS	677
SRF388	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSS	657	QSVLFSSNNKNY	664	LAWYQOKPGQPPKLLIY	671	WAS	677
SRF535	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRAS	658	QSISSY	665	LAWYQOKPGKAPKLLIY	672	AAS	678
SRF538	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS	659	QSVSSY	666	LAWYQOKPGQAPRLLIY	673	DSS	679
SRF543	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS	659	QSVSSY	666	LAWYQOKPGQAPRLLIY	673	DSS	679

图10B(续)

IMGT 注释: 名称	VL FR3	SEQ ID	VL CDR3	SEQ ID	VH FR4	SEQ ID
SRF405	NLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSIQPEDFAVYYC	680	QQADDLPLT	688	FGGGTKVEIK	697
SRF410	NLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSIQPEDFAVYYC	680	QQADDLPLT	688	FGGGTKVEIK	697
SRF411	NLQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSIQPEDFAVYYC	680	QQADDLPLT	688	FGGGTKVEIK	697
SRF557	SRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISSIRLEPEDFAVYYC	681	QQYVGSPT	689	FGGGTKVEIK	697
SRF536	NLATGVPSRFSGSGGTDFTLTISSIQPEDIAVYYC	682	QQYDLPLT	690	FGGGTKVEIK	697
SRF414	NLETGVPSRFSGSGGTDFTLTISSIQPEDIAVYYC	683	QQYDDTLPT	691	FGGGTKVEIK	697
SRF416	NRATGIPARFSGSGGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC	684	QORDSFPLT	692	FGGGTKVEIK	697
SRF529	TRESGVDRFSGSGGTDFTLTISSIQAEDVAVYYC	685	QQHASAPPT	693	FGGGTKVEIK	697
SRF381	TRESGVDRFSGSGGTDFTLTISSIQAEDVAVYYC	685	QQHASAPPT	693	FGGGTKVEIK	697
SRF382	TRESGVDRFSGSGGTDFTLTISSIQAEDVAVYYC	685	QQHASAPPT	693	FGGGTKVEIK	697
SRF384	TRESGVDRFSGSGGTDFTLTISSIQAEDVAVYYC	685	QQHASAPPT	693	FGGGTKVEIK	697
SRF386	TRESGVDRFSGSGGTDFTLTISSIQAEDVAVYYC	685	QQHASAPPT	693	FGGGTKVEIK	697
SRF388	TRESGVDRFSGSGGTDFTLTISSIQAEDVAVYYC	685	QQHASAPPT	693	FGGGTKVEIK	697
SRF535	SIQSGVPSRFSGSGGTDFTLTISSIQPEDFAVYYC	686	QQSYVPPWT	694	FGGGTKVEIK	697
SRF538	NRATGIPARFSGSGGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC	687	QQYSLYPT	695	FGGGTKVEIK	697
SRF543	NRATGIPARFSGSGGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC	687	QQDSHDHPT	696	FGGGTKVEIK	697

图10B(续)