(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112020518 A
(43)申请公布日 2020.12.01

(21)申请号 201980024740.X

(22)申请日 2019.01.31

(30)优先权数据
62/625009 2018.02.01 US
62/625019 2018.02.01 US
62/641869 2018.03.12 US
62/641873 2018.03.12 US
62/775246 2018.12.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.10.09

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/016189 2019.01.31

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/152742 EN 2019.08.08

(71)申请人 辉瑞公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 S·斯利瓦特萨斯里尼瓦桑
N·A·纳加拉扬 S·帕诺夫斯基
Y·帕克 T·赛 B·J·萨苏
T·J·范布拉克 M·B·迪索
R·A·加莱托

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 初明明 黄登高

(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)

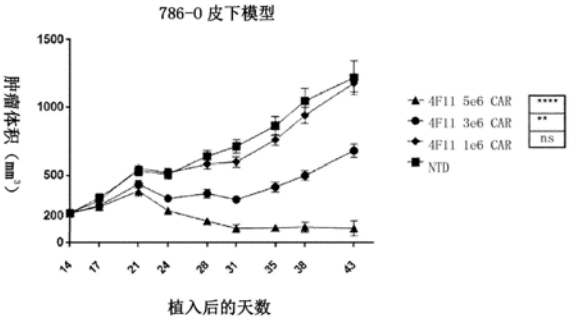
权利要求书12页 说明书137页
序列表295页 附图25页

(54)发明名称

靶向CD70的嵌合抗原受体

(57)摘要

本公开提供了与CD70特异性结合的CAR(CAR)。本公开还涉及包含此类CAR的工程化免疫细胞,编码CAR的核酸,以及制备此类CAR、工程化免疫细胞和核酸的方法。本公开还涉及使用这些CAR和包含这些CAR的工程化免疫细胞治疗与表达CD70的恶性细胞相关的病状(例如,癌症)的治疗方法。



CN 112020518 A

1.一种分化簇70(CD70)特异性嵌合抗原受体(CAR),其包含细胞外配体结合结构域、第一跨膜结构域和细胞内信号传导结构域,其中所述细胞外结构域包含与CD70的细胞外结构域结合的单链Fv片段(scFv),其中所述细胞内信号传导结构域包含4-1BB信号传导结构域。

2.如权利要求1所述的CD70特异性CAR,其中所述细胞外结构域包含单链Fv片段(scFv),所述单链Fv片段包含:重链可变(VH)区,其包含来自于包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379或381中所示的序列的VH区的三个CDR;和轻链可变(VL)区,其包含来自于SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378或380所示的VL区的三个CDR。

3.如权利要求1所述的CD70特异性CAR,其中所述VH区包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379或381所示的序列;并且轻链可变(VL)区包含来自于SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378或380所示的VL区的三个CDR,或在不处于CDR内的氨基酸中具有一个或几个氨基酸取代的其变体。

4.如权利要求1所述的CD70特异性CAR,其中所述VH区包含:包含SEQ ID NO:97、98或99所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:100或101所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:102所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且轻链可变(VL)区包含以下CDR:包含SEQ ID NO:217所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:218所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:219所示的氨基酸序列的VL CDR3。

5.如权利要求1所述的CD70特异性CAR,其中所述VH区包含SEQ ID NO:18所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:17所示的氨基酸序列。

6.如权利要求1所述的CD70特异性CAR,其中所述VH区包含:包含SEQ ID NO:145、146或147所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:148或149所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:150所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且轻链可变(VL)区包含以下CDR:包含SEQ ID NO:241所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:242所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:243所示的氨基酸序列的VL CDR3。

7.如权利要求1所述的CD70特异性CAR,其中所述VH区包含SEQ ID NO:34所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:33所示的氨基酸序列。

8.如权利要求2或3所述的CD70特异性CAR,其中每个CDR是根据CDR的Kabat定义、Chothia定义、Kabat定义和Chothia定义的组合、AbM定义或接触定义来定义的。

9.如权利要求1至8中任一项所述的CD70特异性CAR,其中所述细胞内信号传导结构域包含CD3ζ信号传导结构域。

10.如权利要求1至9中任一项所述的CD70特异性CAR,其中所述细胞内信号传导结构域包含4-1BB结构域。

11.如权利要求1至10中任一项所述的CD70特异性CAR,其还包含第二细胞内信号传导

结构域。

12.如权利要求11所述的CD70特异性CAR,其中所述第二细胞内信号传导结构域包含4-1BB结构域。

13.如权利要求1至12中任一项所述的CD70特异性CAR,其还在所述细胞外配体结合结构域与所述第一跨膜结构域之间包含茎结构域。

14.如权利要求13所述的CD70特异性CAR,其中所述茎结构域选自由以下各项组成的组:人CD8α铰链、IgG1铰链和FcγRIIIα铰链。

15.如权利要求1至14中任一项所述的CD70特异性CAR,其还包含CD20表位。

16.如权利要求15所述的CD70特异性CAR,其中所述CD20表位包含SEQ ID NO:293或SEQ ID NO:294或SEQ ID NO:609所示的氨基酸序列。

17.如权利要求1所述的CD70特异性CAR,其中所述CD70特异性CAR包含SEQ ID NO:311至334所示的氨基酸序列。

18.如权利要求1所述的CD70特异性CAR,其中所述CD70特异性CAR包含SEQ ID NO:319或327所示的氨基酸序列。

19.如权利要求1至18中任一项所述的CD70特异性CAR,其中所述第一跨膜结构域包含CD8α链跨膜结构域。

20.如权利要求1至19中任一项所述的CD70特异性CAR,其还包含对CD70无特异性的另一细胞外配体结合结构域。

21.如权利要求1至19中任一项所述的CD70特异性CAR,其中所述细胞外配体结合结构域、所述第一跨膜结构域和细胞内信号传导结构域处于单个多肽上。

22.如权利要求1至19中任一项所述的CD70特异性CAR,其还包含第二跨膜结构域,其中所述第一跨膜结构域和所述细胞外配体结合结构域处于第一多肽上,并且其中所述第二跨膜结构域和所述细胞内信号传导结构域处于第二多肽上,其中所述第一跨膜结构域包含来自高亲和力IgE受体(FcεRI)的α链的跨膜结构域,并且所述第二跨膜结构域包含来自FcεRI的γ链或β链的跨膜结构域。

23.如权利要求22所述的CD70特异性CAR,其还包含第三多肽,所述第三多肽包含与来自共刺激分子的细胞内信号传导结构域融合的第三跨膜结构域,其中所述第三跨膜结构域包含来自于FcεRI的γ链或β链的跨膜结构域。

24.一种多核苷酸,其包含编码如权利要求1至23中任一项所述的CD70特异性CAR的核酸序列。

25.如权利要求24所述的多核苷酸,其中所述多核苷酸包含SEQ ID NO:336或337所示的核酸序列。

26.一种表达载体,其包含如权利要求24或25中任一项所述的多核苷酸。

27.一种工程化免疫细胞,其在其细胞表面膜上表达如权利要求1至23中任一项所述的CD70特异性CAR。

28.如权利要求27所述的工程化免疫细胞,其还包含对CD70无特异性的另一种CAR。

29.如权利要求27或28所述的工程化免疫细胞,其还包含编码自杀多肽的多核苷酸。

30.如权利要求29所述的工程化免疫细胞,其中所述自杀多肽是RQR8。

31.如权利要求27至30中任一项所述的工程化免疫细胞,其中所述免疫细胞源自炎性T

淋巴细胞、细胞毒性T淋巴细胞、调节性T淋巴细胞或辅助性T淋巴细胞。

32.如权利要求27至31中任一项所述的工程化免疫细胞，其还包含一个或多个内源基因的破坏，其中所述内源基因编码TCRα、TCRβ、CD52、糖皮质激素受体(GR)、脱氧胞苷激酶(dCK)、CD70或免疫检查点蛋白，例如程序性死亡分子1(PD-1)。

33.如权利要求27至31中任一项所述的工程化免疫细胞，其还包含TCRα和CD52的破坏，或TCRα、CD52和CD70的破坏。

34.如权利要求27至33中任一项所述的工程化免疫细胞，其中所述免疫细胞获自健康供体。

35.如权利要求27至33中任一项所述的工程化免疫细胞，其中所述免疫细胞获自患者。

36.如权利要求27至35中任一项所述的工程化免疫细胞，其用作药物。

37.如权利要求36所述的工程化免疫细胞，其中所述药物用于治疗癌症。

38.如权利要求37所述的工程化免疫细胞，其中所述癌症选自由以下各项组成的组：肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和非小细胞肺癌。

39.一种根据权利要求27至38中任一项所述的细胞的群体，其中

a)所述细胞群体包含大于20％、30％或40％的百分比的干细胞记忆细胞和中央记忆细胞，和/或

b)如使用实施例4中公开的测定法所测量的，所述细胞群体在第6天在表达CD70的递归细胞上，达到大于10％、20％、30％或40％的表达CD70的细胞的溶解百分比。

40.如权利要求39所述的细胞群体，其中如使用实施例4中公开的测定法所测量的，所述细胞群体在第6天在表达CD70的递归细胞上，达到大于20％的表达CD70的细胞的溶解百分比。

41.一种工程改造免疫细胞的方法，其包括：

a)提供免疫细胞；并且

b)使至少一种根据权利要求1至23中任一项所述的CD70特异性CAR在所述细胞的表面表达。

42.如权利要求41所述的工程改造免疫细胞的方法，其包括：

a)提供免疫细胞；

b)将至少一种编码所述CD70特异性CAR的多核苷酸引入所述细胞中；并且

c)使所述多核苷酸在所述细胞中表达。

43.如权利要求41所述的工程改造免疫细胞的方法，其包括：

a)提供免疫细胞；

b)将至少一种编码所述CD70特异性CAR的多核苷酸引入所述细胞中；并且

c)引入至少一种对CD70无特异性的其他CAR。

44.一种治疗有需要的受试者的方法，其包括：

a)提供在表面表达根据权利要求1至23中任一项所述的CD70特异性CAR的免疫细胞；并且

b)向所述患者施用所述免疫细胞。

45.一种药物组合物,其包含如权利要求27至39中任一项所述的工程化免疫细胞。

46.一种治疗受试者中的与表达CD70的恶性细胞相关的病状的方法,其包括将有效量的如权利要求45所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

47.如权利要求46所述的方法,其中所述病状是癌症。

48.如权利要求47所述的方法,其中所述癌症选自由以下各项组成的组:肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和非小细胞肺癌。

49.一种抑制具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤生长或进展的方法,其包括将有效量的如权利要求45所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

50.一种抑制受试者中的表达CD70的恶性细胞的转移的方法,其包括将有效量的如权利要求45所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

51.一种引起具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤消退的方法,其包括将有效量的如权利要求45所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

52.一种分化簇70特异性嵌合抗原受体(CD70特异性CAR),其包含细胞外配体结合结构域、跨膜结构域和细胞内信号传导结构域,其中所述细胞外结构域包含与CD70的细胞外结构域结合的单链Fv片段(scFv),所述单链Fv片段具有重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区;其中:

a)所述VH区包含与SEQ ID NO:18共有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%的氨基酸序列,并且所述VL区包含与SEQ ID NO:17共有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%的氨基酸序列;或

b)所述VH区包含与SEQ ID NO:34共有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%的氨基酸序列,并且所述VL区包含与SEQ ID NO:33共有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%的氨基酸序列。

53.如权利要求52所述的CD70特异性CAR,其中所述细胞外结构域包含与SEQ ID NO:319共有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%的氨基酸序列。

54.如权利要求52所述的CD70特异性CAR,其中所述细胞外结构域包含与SEQ ID NO:327共有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%的氨基酸序列。

55.一种编码CD70特异性CAR的多核苷酸,其中所述多核苷酸包含以下核酸序列,所述核酸序列:

a)与SEQ ID NO:297共有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%并且与SEQ ID NO:298共有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%;或

b)与SEQ ID NO:307共有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%并且与SEQ ID NO:308共有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%。

56.一种嵌合抗原受体(CAR),其包含与CD70特异性结合的抗原结合分子,其中所述抗原结合分子包含以下的至少一种:

a)可变重链CDR1,其包含选自由以下各项组成的组的氨基酸序列:SEQ ID NO:49-51、55-57、61-63、67-69、73-75、79-81、85-87、91-93、97-99、103-105、109-111、115-117、121-123、127-129、133-135、139-141、145-147、151-153、157-159、163-165、169-171、175-177、

181-183、187-189、382-384、388-390、394-396、400-402、406-408、412-414、418-420、424-426、430-432、436-438、442-444、448-450、454-456、460-462、466-468、472-474、478-480、484-486、490-492、496-498、502-504和508-510，

b)可变重链CDR2，其包含选自由以下各项组成的组的氨基酸序列：SEQ ID NO:52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、101、106、107、112、113、118、119、124、125、130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、385、386、391、392、397、398、403、404、409、410、415、416、421、422、427、428、433、434、439、440、445、446、451、452、457、458、463、464、469、470、475、476、481、482、487、488、493、494、499、500、505、506、511和512，

c)可变重链CDR3，其包含选自由以下各项组成的组的氨基酸序列：SEQ ID NO:54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、387、393、399、405、411、417、423、429、435、441、447、453、459、465、471、477、483、489、495、501、507和513，

d)可变轻链CDR1，其包含选自由以下各项组成的组的氨基酸序列：SEQ NO:193、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、514、517、520、523、526、529、532、535、538、541、544、547、550、553、556、559、562、565、568、571、574和577，

e)可变轻链CDR2，其包含选自由以下各项组成的组的氨基酸序列：SEQ ID NO:194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、515、518、521、524、527、530、533、536、539、542、545、548、551、554、557、560、563、566、569、572、575和578，以及

c)可变轻链CDR3，其包含选自由以下各项组成的组的氨基酸序列：SEQ ID NO:195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、249、252、255、258、261、264、516、519、522、525、528、531、534、537、540、543、546、549、552、555、558、561、564、567、570、573、576和579。

57.如权利要求56所述的CD70特异性CAR，其中所述抗原结合分子包含：

a)可变重链结构域，其包含分别选自以下SEQ ID NO之一的CDRH1、CDRH2和CDRH3的氨基酸序列：

i)49-51、52-53、54；

ii)55-57、58-59、60；

iii)61-63、64-65、66；

iv)67-69、70-71、72；

v)73-75、76-77、78；

vi)79-81、82-83、84；

vii)85-87、88-89、90；

viii)91-93、94-95、96；

ix)97-99、100-101、102；

x)103-105、106-107、108；

xi)109-111、112-113、114；

xii)115-117、118-119、120；

xiii)121-123、124-125、126；

xiv)127-129、130-131、132；

xv)133-135、136-137、138；

xvi)139-141、142-143、144；

xvii)145-147、148-149、150；

xviii)151-153、154-155、156；

xix)157-159、160-161、162；

xx)163-165、166-167、168；

xxi)169-171、172-173、174；

xxii)175-177、178-179、180；

xxiii)181-183、184-185、186；

xxiv)187-189、190-191、192；

xxv)382-384、385-386、387；

xxvi)388-390、391-392、393；

xxvii)394-396、397-398、399；

xxviii)400-402、403-404、405；

xxix)406-408、409-410、411；

xxx)412-414、415-416、417；

xxxi)418-420、421-422、423；

xxxii)424-426、427-428、429；

xxxiii)430-432、433-434、435；

xxxiv)436-438、439-440、441；

xxxv)442-444、445-446、447；

xxxvi)448-450、451-452、453；

xxxvii)454-456、457-458、459；

xxxviii)460-462、463-464、465；

xxxix)466-468、469-470、471；

xl)472-474、475-476、477；

xli)478-480、481-482、483；

xlii)484-486、487-488、489；

xliii)490-492、493-494、495；

xliv)496-498、499-500、501；

xlv)502-504、505-506、507;或

xlvi)508-510、511-512、513;和

b)可变轻链结构域,其包含分别选自以下SEQ ID NO之一的CDRL1、CDRL2和CDRL3的氨基酸序列：

i)193、194、195；

ii)196、197、198；

iii)199、200、201；

iv)202、203、204；

v)205、206、207；

vi)208、209、210；

vii)211、212、213；

viii)214、215、216；

ix)217、218、219；

x)220、221、222；

xi)223、224、225；

xii)226、227、228；

xiii)229、230、231；

xiv)232、233、234；

xv)235、236、237；

xvi)238、239、240；

xvii)241、242、243；

xviii)244、245、246；

xix)247、248、249；

xx)250、251、252；

xxi)253、254、255；

xxii)256、257、258；

xxiii)259、260、261；

xxiv)262、263、264；

xxv)514、515、516；

xxvi)517、518、519；

xxvii)520、521、522；

xxviii)523、524、525；

xxix)526、527、528；

xxx)529、530、531；

xxxi)532、533、534；

xxxii)535、536、537；

xxxiii)538、539、540；

xxxiv)541、542、543；

xxxv)544、545、546；

xxxvi)547、548、549；

xxxvii)550、551、552；

xxxviii)553、554、555；

xxxix)556、557、558；

xl)559、560、561；

xli)562、563、564；

xlii)565、566、567；

xliii)568、569、570；

xliv)571、572、573；

xlv)574、575、576;和

xlvi)577、578、579。

58.如权利要求57所述的CD70特异性CAR,其中所述抗原结合分子包含分别选自以下SEQ ID NO之一的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3的氨基酸序列：

a)49-51、52-53、54、193、194、195；

b)55-57、58-59、60、196、197、198；

c)61-63、64-65、66、199、200、201；

d)67-69、70-71、72、202、203、204；

e)73-75、76-77、78、205、206、207；

f)79-81、82-83、84、208、209、210；

g)85-87、88-89、90、211、212、213；

h)91-93、94-95、96、214、215、216；

i)97-99、100-101、102、217、218、219；

j)103-105、106-107、108、220、221、222；

k)109-111、112-113、114、223、224、225；

l)115-117、118-119、120、226、227、228；

m)121-123、124-125、126、229、230、231；

n)127-129、130-131、132、232、233、234；

o)133-135、136-137、138、235、236、237；

p)139-141、142-143、144、238、239、240；

q)145-147、148-149、150、241、242、243；

r)151-153、154-155、156、244、245、246；

s)157-159、160-161、162、247、248、249；

t)163-165、166-167、168、250、251、252；

u)169-171、172-173、174、253、254、255；

v)175-177、178-179、180、256、257、258；

w)181-183、184-185、186、259、260、261；

x)187-189、190-191、192、262、263、264；

y)382-384、385-386、387、514、515、516；

z)388-390、391-392、393、517、518、519；

aa)394-396、397-398、399、520、521、522；

bb)400-402、403-404、405、523、524、525；

cc)406-408、409-410、411、526、527、528；

dd)412-414、415-416、417、529、530、531；

ee)418-420、421-422、423、532、533、534；

ff)424-426、427-428、429、535、536、537；

gg)430-432、433-434、435、538、539、540；

hh)436-438、439-440、441、541、542、543；

ii)442-444、445-446、447、544、545、546；

jj)448-450、451-452、453、547、548、549；

kk)454-456、457-458、459、550、551、552；

ll)460-462、463-464、465、553、554、555；

mm)466-468、469-470、471、556、557、558；

nn)472-474、475-476、477、559、560、561；

oo)478-480、481-482、483、562、563、564；

pp)484-486、487-488、489、565、566、567；

qq)490-492、493-494、495、568、569、570；

rr)496-498、499-500、501、571、572、573；

ss)502-504、505-506、507、574、575、576;和

tt)508-510、511-512、513、577、578、579。

59.如权利要求56所述的CD70特异性CAR,其中所述抗原结合分子包含：

a)可变轻链结构域,其包含分别选自以下SEQ ID NO之一的CDRH1、CDRH2和CDRH3的氨基酸序列:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378和380;和

b)可变重链结构域,其包含分别选自以下SEQ ID NO之一的CDRL1、CDRL2和CDRH3的氨基酸序列:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379和381。

60.如权利要求59所述的CD70特异性CAR,其中所述抗原结合分子包含分别选自以下SEQ ID NO之一的轻链可变结构域和重链可变结构域的氨基酸序列：

a)1和2；

b)3和4；

c)5和6；

d)7和8；

e)9和10；

f)11和12；

g)13和14；

h)15和16；

i)17和18；

j)19和20；

k)21和22；

l)23和24；

m)25和26；

n)27和28；

o)29和30；

p)31和32；

q)33和34；

r)35和36；

s)37和38；

t)39和40；

u)41和42；

v)43和44；

w)45和46；

x)47和48；

y)338和339；

z)340和341；

aa)342和343；

bb)344和345；

cc)346和347；

dd)348和349；

ee)350和351；

ff)352和353；

gg)354和355；

hh)356和357；

ii)358和359；

jj)360和361；

kk)362和363；

ll)364和365；

mm)366和367；

nn)368和369；

oo)370和371；

pp)372和373；

qq)374和375；

rr)376和377；

ss)378和379；和

tt)380和381。

61.如权利要求56至60中任一项所述的CD70特异性CAR，其中所述细胞内信号传导结构域包含CD3ζ信号传导结构域。

62.如权利要求56至61中任一项所述的CD70特异性CAR，其中所述细胞内信号传导结构域包含4-1BB结构域。

63.如权利要求56至62中任一项所述的CD70特异性CAR，其还包含第二细胞内信号传导结构域。

64.如权利要求63所述的CD70特异性CAR，其中所述第二细胞内信号传导结构域包含4-

1BB结构域。

65.如权利要求56至64中任一项所述的CD70特异性CAR,其还在所述细胞外配体结合结构域与所述第一跨膜结构域之间包含茎结构域。

66.如权利要求65所述的CD70特异性CAR,其中所述茎结构域选自由以下各项组成的组:人CD8α铰链、IgG1铰链和FcγRIIIα铰链。

67.如权利要求56至66中任一项所述的CD70特异性CAR,其还包含CD20表位。

68.如权利要求67所述的CD70特异性CAR,其中所述CD20表位包含SEQ ID NO:293或SEQ ID NO:294或SEQ ID NO:609所示的氨基酸序列。

69.如权利要求56至68中任一项所述的CD70特异性CAR,其中所述第一跨膜结构域包含CD8α链跨膜结构域。

70.如权利要求56至69中任一项所述的CD70特异性CAR,其还包含对CD70无特异性的另一细胞外配体结合结构域。

71.如权利要求56至70中任一项所述的CD70特异性CAR,其中所述细胞外配体结合结构域、所述第一跨膜结构域和细胞内信号传导结构域处于单个多肽上。

72.如权利要求56至70中任一项所述的CD70特异性CAR,其还包含第二跨膜结构域,其中所述第一跨膜结构域和所述细胞外配体结合结构域处于第一多肽上,并且其中所述第二跨膜结构域和所述细胞内信号传导结构域处于第二多肽上,其中所述第一跨膜结构域包含来自高亲和力IgE受体(FcεRI)的α链的跨膜结构域,并且所述第二跨膜结构域包含来自FcεRI的γ链或β链的跨膜结构域。

73.如权利要求72所述的CD70特异性CAR,其还包含第三多肽,所述第三多肽包含与来自共刺激分子的细胞内信号传导结构域融合的第三跨膜结构域,其中所述第三跨膜结构域包含来自于FcεRI的γ链或β链的跨膜结构域。

74.一种多核苷酸,其包含编码如权利要求56至73中任一项所述的CD70特异性CAR的核酸序列。

75.一种表达载体,其包含如权利要求74所述的多核苷酸。

76.一种工程化免疫细胞,其在其细胞表面膜上表达如权利要求56至73中任一项所述的CD70特异性CAR。

77.如权利要求76所述的工程化免疫细胞,其还包含对CD70无特异性的另一种CAR。

78.如权利要求76或77所述的工程化免疫细胞,其还包含编码自杀多肽的多核苷酸。

79.如权利要求78所述的工程化免疫细胞,其中所述自杀多肽是RQR8。

80.如权利要求76至79中任一项所述的工程化免疫细胞,其中所述免疫细胞源自炎性T淋巴细胞、细胞毒性T淋巴细胞、调节性T淋巴细胞或辅助性T淋巴细胞。

81.如权利要求76至80中任一项所述的工程化免疫细胞,其还包含一个或多个内源基因的破坏,其中所述内源基因编码TCRα、TCRβ、CD52、糖皮质激素受体(GR)、脱氧胞苷激酶(dCK)、CD70或免疫检查点蛋白,例如程序性死亡分子1(PD-1)。

82.如权利要求76至81中任一项所述的工程化免疫细胞,其还包含TCRα和CD52的破坏,或TCRα、CD52和CD70的破坏。

83.如权利要求76至82中任一项所述的工程化免疫细胞,其中所述免疫细胞获自健康供体。

84.如权利要求76至82中任一项所述的工程化免疫细胞,其中所述免疫细胞获自患者。

85.如权利要求76至84中任一项所述的工程化免疫细胞,其用作药物。

86.如权利要求85所述的工程化免疫细胞,其中所述药物用于治疗癌症。

87.如权利要求86所述的工程化免疫细胞,其中所述癌症选自由以下各项组成的组:肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和非小细胞肺癌。

88.一种根据权利要求76至87中任一项所述的细胞的群体,其中

a)所述细胞群体包含大于20%、30%或40%的百分比的干细胞记忆细胞和中央记忆细胞,和/或

b)如使用实施例4中公开的测定法所测量的,所述细胞群体在第6天在表达CD70的递归细胞上,达到大于10%、20%、30%或40%的表达CD70的细胞的溶解百分比。

89.如权利要求88所述的细胞群体,其中如使用实施例4中公开的测定法所测量的,所述细胞群体在第6天在表达CD70的递归细胞上,达到大于20%的表达CD70的细胞的溶解百分比。

90.一种工程改造免疫细胞的方法,其包括:

a)提供免疫细胞;并且

b)将至少一种编码根据权利要求56至73中任一项所述的CD70特异性CAR的多核苷酸引入所述细胞中。

91.如权利要求90所述的工程改造免疫细胞的方法,其还包括引入至少一种对CD70无特异性的其他CAR。

92.一种治疗有需要的受试者的方法,其包括:

a)提供在表面表达根据权利要求56至73中任一项的CD70特异性CAR的免疫细胞;并且

b)向所述患者施用所述免疫细胞。

93.一种药物组合物,其包含如权利要求76至87中任一项所述的工程化免疫细胞。

94.一种治疗受试者中的与表达CD70的恶性细胞相关的病状的方法,其包括将有效量的如权利要求93所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

95.如权利要求94所述的方法,其中所述病状是癌症。

96.如权利要求95所述的方法,其中所述癌症选自由以下各项组成的组:肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和非小细胞肺癌。

97.一种抑制具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤生长或进展的方法,其包括将有效量的如权利要求93所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

98.一种抑制受试者中的表达CD70的恶性细胞的转移的方法,其包括将有效量的如权利要求93所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

99.一种引起具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤消退的方法,其包括将有效量的如权利要求93所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

靶向CD70的嵌合抗原受体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年12月4日提交的美国临时专利申请号62/775,246、2018年3月12日提交的美国临时专利申请号62/641,869、2018年3月12日提交的美国临时专利申请号62/641,873、2018年2月1日提交的美国临时专利申请号62/625,009和2018年2月1日提交的美国临时专利申请号62/625,019的优先权,这些临时专利申请中的每一个均以引用方式整体并入本文。

[0003] 序列表的引用

[0004] 本申请正在通过EFS-Web以电子方式提交,并且包括以.txt格式电子提交的序列表。.txt文件含有标题为"ALGN_014_03WO_SeqList_ST25.txt"的序列表,该序列表创建于2019年1月24日,大小为～725字节。该.txt文件中所含的序列表是说明书的一部分,并且以引用方式整体并入本文。

技术领域

[0005] 本公开涉及嵌合抗原受体(CAR)。CAR能够利用配体结合结构域特性将免疫细胞的特异性和反应性重定向至选定的靶标。具体而言,本公开涉及与分化簇70特异性结合的CAR(CD70特异性CAR)。本公开还涉及编码CD70特异性CAR的多核苷酸和在其表面表达CD70特异性CAR的分离的细胞。本公开还涉及用于工程改造在其表面表达CD70特异性CAR的免疫细胞的方法。本公开对于治疗诸如淋巴瘤、白血病、胶质瘤或肾细胞癌(RCC)的癌症特别有用。本公开还涉及包含CD70特异性CAR的免疫细胞(CD70特异性CAR-T细胞),包含CD70特异性CAR-T细胞的组合物,以及使用CD70特异性CAR-T细胞治疗与表达CD70的恶性细胞相关的病状(例如,癌症)的方法。

背景技术

[0006] 经过遗传修饰为识别恶性肿瘤相关抗原的免疫细胞的过继转移显示出有望作为治疗癌症的新方法(参见例如,Brenner等人,Current Opinion in Immunology,22(2):251-257(2010);Rosenberg等人,Nature Reviews Cancer,8(4):299-308(2008))。可以对T细胞进行遗传修饰,以表达嵌合抗原受体(CAR),即由抗原识别部分和T细胞活化结构域组成的融合蛋白(参见例如,Eshhar等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,90(2):720-724(1993),以及Sadelain等人,Curr.Opin.Immunol,21(2):215-223(2009))。

[0007] 分化簇70(CD70、CD27LG或TNFSF7)是肿瘤坏死因子(TNF)超家族的成员,也是TNF超家族受体CD27的配体。CD27和CD70之间的瞬时相互作用提供了与CD28所提供的互补的T细胞共刺激。CD70在血液癌症(诸如非霍奇金淋巴瘤和霍奇金病)以及实体瘤(诸如胶质母细胞瘤和肾细胞癌)上表达;它在ccRCC上的表达几乎是均一的(参见例如,Grewal I.等人,Expert Opinion on Therapeutic Targets,12(3):341-351(2008))。经过遗传修饰为识别恶性肿瘤相关抗原的T细胞的过继转移显示出有望作为治疗癌症的新方法(参见例如,Brenner等人,Current Opinion in Immunology,22(2):251-257(2010);Rosenberg等人,

Nature Reviews Cancer,8(4):299-308(2008))。可以对T细胞进行遗传修饰,以表达嵌合抗原受体(CAR),所述嵌合抗原受体是由抗原识别部分和T细胞活化结构域组成的融合蛋白(参见例如,Eshhar等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,90(2):720-724(1993),以及Sadelain等人,Current Opinion in Immunology,21(2):215-223(2009))。CD70在正常组织上的表达限于活化的T细胞、B细胞、NK细胞和树突状细胞。然而,由于在生产过程中潜在的靶标驱动的T细胞分化、衰竭和杀伤,在活化的T细胞上的CD70表达可能对CAR T细胞的产生造成问题。

[0008] 肾细胞癌(RCC)是起源于肾皮质的癌症,约占肾癌的90%。根据组织学,RCC可分以为若干亚型,其中肾透明细胞癌(ccRCC)最常见,导致的死亡最多。每年,全世界报告超过320,000例RCC,导致大约140,000人死亡。在过去10年中,RCC的发病率稳步上升,占所有成人恶性肿瘤的2-3%。早期局部肿瘤患者可以选择手术切除;然而,局部疾病可能经历早期血原性播散,从而导致转移。早期转移的部位包括肺、淋巴结、肝、骨和脑;肾上腺和对侧肾较少见。患有晚期疾病的患者面临高发病率,III期疾病的5年中位数存活率为53%,而转移性疾病仅为8%。目前针对晚期疾病的一线治疗选择包括靶向血管内皮生长因子(VEGF)受体的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)(诸如舒尼替尼(sunitinib)和帕唑帕尼(pazopanib))、靶向VEGF的单克隆抗体(诸如贝伐单抗(bevacizumab))、哺乳动物雷帕霉素靶蛋(mTOR)抑制剂替西罗莫司(temsirolimus),以及高剂量的IL-2。虽然这些VEGF靶向疗法改善了总体存活率,但是长期耐药性会导致疾病复发,晚期疾病的治疗仍未得到满足(参见例如,Zarrabi,K.等人,Journal of Hematology and Oncology,10:38(2017))。

[0009] 因此,需要用于癌症特别是涉及CD70异常表达的恶性肿瘤的替代疗法。新型免疫疗法,诸如CAR T疗法,有可能显著改善CD70表达的癌症患者的结果,例如在mRCC中。因此,使用CD70特异性CAR和CD70特异性CAR-T细胞治疗癌症(诸如mRCC)将制造一种有前途的治疗剂。本文提供了解决这种需求的方法和组合物。

发明内容

[0010] 本文提供了与CD70结合的嵌合抗原受体(CAR),以及其制备所述嵌合抗原受体的方法和使用所述嵌合抗原受体的方法。本文还提供了免疫细胞,例如包含此类CD70 CAR的T细胞。已经证明某些CD70特异性CAR在T细胞中表达时,会在与CD70接触时有效地激活T细胞。有利的是,本文提供的CD70特异性CAR结合人CD70。同样有利的是,本文提供的CD70特异性CAR-T细胞在与表达CD70的细胞接触时表现出细胞毒活性。本文还提供了与CD70结合的抗体,以及制备所述抗体的方法和使用所述抗体的方法。本文提供的CD70特异性抗体结合人CD70。

[0011] 在一个方面,本公开提供了分化簇70(CD70)特异性嵌合抗原受体(CAR),其包含细胞外配体结合结构域、第一跨膜结构域和细胞内信号传导结构域,其中所述细胞外结构域包含与CD70的细胞外结构域结合的单链Fv片段(scFv)。

[0012] 在一些实施方案中,本公开提供了CD70特异性CAR,其中本文提供的CAR的细胞外结构域包含scFv,所述scFv包含:重链可变(VH)区,其包含来自于包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379或381中所

示的序列的VH区的三个CDR;和轻链可变(VL)区,其包含来自于SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378或380所示的VL区的三个CDR。在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379或381所示的序列,或在不处于CDR内的残基中具有一个或几个保守性氨基酸取代的其变体,和/或所述VL区包含SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378或380所示的氨基酸序列,或在不处于CDR内的氨基酸中具有一个或几个氨基酸取代的其变体。

[0013] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:49、50或51所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:52或53所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:54所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:193所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:194所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:195所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0014] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列。

[0015] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:55、56或57所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:58或59所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:196所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:197所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:198所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0016] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列。

[0017] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:61、62或63所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:64或65所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:66所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:199所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:200所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:201所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0018] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列。

[0019] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:67、68或69所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:70或71所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:72所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:202所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:203所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:204所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0020] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列。

[0021] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:73、74或75所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:76或77所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:78所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:205所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:206所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:207所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0022] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列。

[0023] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:79、80或81所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:82或83所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:84所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:208所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:209所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:210所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0024] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列。

[0025] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:85、86或87所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:88或89所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:90所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:211所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:212所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:213所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0026] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列。

[0027] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:91、92或93所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:94或95所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:96所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:214所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:215所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:216所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0028] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列。

[0029] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:97、98或99所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:100或101所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:102所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:217所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:218所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:219所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0030] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:18所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:17所示的氨基酸序列。

[0031] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:103、104或105所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:106或107所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:108所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:220所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:221所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:

222所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0032] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:20所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:19所示的氨基酸序列。

[0033] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:109、110或111所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:112或113所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:114所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:223所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:224所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:225所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0034] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:21所示的氨基酸序列。

[0035] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:115、116或117所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:118或119所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:120所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:226所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:227所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:228所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0036] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列。

[0037] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:121、122或123所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:124或125所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:229所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:230所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:231所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0038] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:26所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列。

[0039] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:127、128或129所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:130或131所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:132所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:232所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:233所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:234所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0040] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:28所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列。

[0041] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:133、134或135所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:136或137所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:138所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:235所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:236所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:237所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0042] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:30所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:29所示的氨基酸序列。

[0043] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:139、140或141所示的氨基酸

序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:142或143所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:144所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:238所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:239所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:240所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0044] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:31所示的氨基酸序列。

[0045] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:145、146或147所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:148或149所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:150所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:241所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:242所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:243所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0046] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:34所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:33所示的氨基酸序列。

[0047] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:151、152或153所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:154或155所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:156所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:244所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:245所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:246所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0048] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:35所示的氨基酸序列。

[0049] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:157、158或159所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:160或161所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:162所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:247所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:248所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:249所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0050] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:37所示的氨基酸序列。

[0051] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:163、164或165所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:166或167所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:168所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:250所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:251所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:252所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0052] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:40所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:39所示的氨基酸序列。

[0053] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:169、170或171所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:172或173所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:174所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:253所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:254所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:255所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0054] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:42所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:41所示的氨基酸序列。

[0055] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:175、176或177所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:178或179所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:180所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:256所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:257所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:258所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0056] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:44所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:43所示的氨基酸序列。

[0057] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:181、182或183所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:184或185所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:186所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:259所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:260所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:261所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0058] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:46所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:45所示的氨基酸序列。

[0059] 在一些实施方案中,所述VH区包含:包含SEQ ID NO:187、188或189所示的氨基酸序列的VH CDR1;包含SEQ ID NO:190或191所示的氨基酸序列的VH CDR2;和包含SEQ ID NO:192所示的氨基酸序列的VH CDR3;并且所述VL区包含:包含SEQ ID NO:262所示的氨基酸序列的VL CDR1;包含SEQ ID NO:263所示的氨基酸序列的VL CDR2;和包含SEQ ID NO:264所示的氨基酸序列的VL CDR3。

[0060] 在一些实施方案中,所述VH区包含SEQ ID NO:48所示的氨基酸序列,并且所述VL区包含SEQ ID NO:47所示的氨基酸序列。

[0061] 在一些实施方案中,每个CDR是根据CDR的Kabat定义、Chothia定义、Kabat定义和Chothia定义的组合、AbM定义或接触定义来定义的。

[0062] 在一些实施方案中,每个CDR是根据CDR的Kabat定义、Chothia定义、延伸定义、Kabat定义和Chothia定义的组合、AbM定义、接触定义/或构象定义来定义的。

[0063] 在一些实施方案中,所述细胞内信号传导结构域包含CD3ζ信号传导结构域。在一些实施方案中,所述细胞内信号传导结构域包含4-1BB结构域。在一些实施方案中,CAR还包含第二细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中,所述第二细胞内信号传导结构域包含4-1BB结构域。在一些实施方案中,所述CAR包含第一CD3ζ细胞内信号传导结构域和第二4-1BB细胞内信号传导结构域。

[0064] 在一些实施方案中,所述细胞内信号传导结构域包含CD3ζ信号传导结构域。在一些实施方案中,所述细胞内信号传导结构域包含4-1BB结构域。在一些实施方案中,所述CAR还包含两个细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中,所述CAR还包含3、4、5或6个细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中,所述CAR包含第一细胞内信号传导结构域和第二细胞内信号传导结构域,其中所述第二细胞内信号传导结构域包括4-1BB结构域。在一些实施方案中,所述CAR包含CD3ζ细胞内信号传导结构域和4-1BB细胞内信号传导结构域。

[0065] 在一些实施方案中,所述CAR可以在所述细胞外配体结合结构域和所述第一跨膜

结构域之间包含茎结构域。在一些实施方案中，所述茎结构域选自由以下各项组成的组：人CD8α铰链、IgG1铰链和Fcγ RIIIα铰链。在一些实施方案中，所述茎结构域是人CD8α铰链、人IgG1铰链或人Fcγ RIIIα铰链。

[0066] 在一些实施方案中，所述CAR可以包含CD20表位。在一些实施方案中，所述CD20表位包含SEQ ID NO:293或SEQ ID NO:294或SEQ ID NO:609所示的氨基酸序列。

[0067] 在一些实施方案中，所述CAR可以包含表5中列出的SEQ ID NO:311至334所示的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述CAR可以包含SEQ ID NO:319或327所示的氨基酸序列。

[0068] 在一些实施方案中，所述第一跨膜结构域包含CD8α链跨膜结构域。

[0069] 在一些实施方案中，所述CAR可以包含对CD70无特异性的另一细胞外配体结合结构域。

[0070] 在一些实施方案中，所述细胞外配体结合结构域、所述第一跨膜结构域和细胞内信号传导结构域处于单个多肽上。

[0071] 在一些实施方案中，所述CAR可以包含第二跨膜结构域，其中所述第一跨膜结构域和所述细胞外配体结合结构域处于第一多肽上，并且其中所述第二跨膜结构域和所述细胞内信号传导结构域处于第二多肽上，其中所述第一跨膜结构域包含来自高亲和力IgE受体(FcεRI)的α链的跨膜结构域，并且所述第二跨膜结构域包含来自FcεRI的γ链或β链的跨膜结构域。

[0072] 在一些实施方案中，所述CAR可以包含第三多肽，所述第三多肽包含与来自共刺激分子的细胞内信号传导结构域融合的第三跨膜结构域，其中所述第三跨膜结构域包含来自于FcεRI的γ链或β链的跨膜结构域。

[0073] 在另一方面，本公开提供了一种分离的多核苷酸，其包含编码本文所述的CD70特异性CAR的核酸序列。

[0074] 在另一方面，本公开提供了一种表达载体，其包含编码本文所述的CD70特异性CAR的多核苷酸。

[0075] 在另一方面，本公开提供了一种工程化免疫细胞，其在其细胞表面膜上表达本文所述的CD70特异性CAR。在一些实施方案中，所述工程化免疫细胞可以包含对CD70无特异性的另一种CAR。在一些实施方案中，所述工程化免疫细胞可以包含编码自杀多肽的多核苷酸。在一些实施方案中，所述自杀多肽是RQR8。

[0076] 在一些实施方案中，所述工程化免疫细胞源自炎性T淋巴细胞、细胞毒性T淋巴细胞、调节性T淋巴细胞或辅助性T淋巴细胞。

[0077] 在一些实施方案中，所述工程化免疫细胞可以包含一个或多个内源基因的破坏，其中所述内源基因编码TCRα、TCRβ、CD52、糖皮质激素受体(GR)、脱氧胞苷激酶(dCK)、CD70或免疫检查点蛋白，例如程序性死亡蛋白1(PD-1)。

[0078] 在一些实施方案中，所述工程化免疫细胞获自健康供体。在一些实施方案中，所述工程化免疫细胞获自患者。

[0079] 在另一方面，本公开提供了一种在其细胞表面膜上表达如本文所述的CD70特异性CAR，用作药物的工程化免疫细胞。在一些实施方案中，所述药物用于治疗癌症。在一些实施方案中，所述药物用于治疗肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓

瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或非小细胞肺癌。

[0080] 在另一方面，本公开提供了一种工程改造免疫细胞的方法，其包括：提供免疫细胞；并且在所述细胞的表面表达至少一种如本文所述的CD70特异性CAR。在一些实施方案中，所述方法包括：提供免疫细胞；并且将至少一种编码所述CD70特异性CAR的多核苷酸引入所述细胞中；并且使所述多核苷酸在所述细胞中表达。

[0081] 在一些实施方案中，所述方法包括提供免疫细胞；将至少一种编码所述CD70特异性CAR的多核苷酸引入所述细胞中；并且引入至少一种对CD70无特异性的其他CAR。

[0082] 在另一方面，本公开提供了一种治疗患有与恶性细胞相关的病状的受试者的方法，该方法包括：提供在表面表达如本文所述的CD70特异性CAR的免疫细胞；并且将所述免疫细胞施用于所述患者。

[0083] 在另一方面，本公开提供了一种包含如本文所述的工程化免疫细胞的药物组合物。

[0084] 在另一方面，本公开提供了一种治疗受试者中的与表达CD70的恶性细胞相关的病状的方法，其包括将有效量的包含如本文所述的工程化免疫细胞的药物组合物施用于有需要的受试者。在一些实施方案中，所述病状是癌症。在一些实施方案中，所述癌症是肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或非小细胞肺癌。

[0085] 在另一方面，本公开提供了一种抑制具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤生长或进展的方法，其包括将有效量的包含如本文所述的工程化免疫细胞的药物组合物施用于有需要的受试者。

[0086] 在另一方面，本公开提供了一种抑制受试者中的表达CD70的恶性细胞的转移的方法，其包括将有效量的包含如本文所述的工程化免疫细胞的药物组合物施用于有需要的受试者。

[0087] 在另一方面，本公开提供了一种引起具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤消退的方法，其包括将有效量的包含如本文所述的工程化免疫细胞的药物组合物施用于有需要的受试者。

[0088] 在一些实施方案中，上述任何方法还包括施用一种或多种附加疗法，例如单克隆抗体和/或化学疗法。在一些实施方案中，所述单克隆抗体可以是例如与检查点抑制剂结合的抗体，例如抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。在一些实施方案中，上述任何方法还包括施用受体酪氨酸激酶抑制剂，诸如舒尼替尼或阿昔替尼(axitinib)。

[0089] 在一些实施方案中，本公开提供了一种CD70特异性CAR，其包含细胞外配体结合结构域、跨膜结构域和细胞内信号传导结构域，其中所述细胞外结构域包含与CD70的细胞外结构域结合的单链Fv片段(scFv)，其具有重链可变(VH)区和轻链可变(VL)区；其中所述VH区包含与SEQ ID NO:18共有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％的氨基酸序列，并且所述VL区包含与SEQ ID NO:17共有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％的氨基酸序列；或所述VH区包含与SEQ ID NO:34共有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％的氨基酸序列，并且所述VL区包含与SEQ ID NO:33共有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％的氨基酸序列。

[0090] 在一些实施方案中，所述细胞外结构域包含与SEQ ID NO:319共有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述细胞外结构域包含与SEQ ID NO:327共有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％的氨基酸序列。

[0091] 在一些实施方案中，本公开提供了一种编码CD70特异性CAR的多核苷酸，其中所述多核苷酸包含与SEQ ID NO:297共有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％并与SEQ ID NO:298共有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％的核酸序列；或与SEQ ID NO:307共有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％并与SEQ ID NO:308共有至少95％、96％、97％、98％、99％或100％的核酸序列。

[0092] 在一些实施方案中，本公开提供了CAR，其包含与CD70特异性结合的抗原结合分子，其中所述抗原结合分子包含以下的至少一种：可变重链CDR1，其包含选自由SEQ ID NO:49-51、55-57、61-63、67-69、73-75、79-81、85-87、91-93、97-99、103-105、109-111、115-117、121-123、127-129、133-135、139-141、145-147、151-153、157-159、163-165、169-171、175-177、181-183、187-189、382-384、388-390、394-396、400-402、406-408、412-414、418-420、424-426、430-432、436-438、442-444、448-450、454-456、460-462、466-468、472-474、478-480、484-486、490-492、496-498、502-504和508-510组成的组的氨基酸序列；可变重链CDR2，其包含选自由SEQ NO:52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、101、106、107、112、113、118、119、124、125、130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、385、386、391、392、397、398、403、404、409、410、415、416、421、422、427、428、433、434、439、440、445、446、451、452、457、458、463、464、469、470、475、476、481、482、487、488、493、494、499、500、505、506、511和512组成的组的氨基酸序列；可变重链CDR3，其包含选自由SEQ ID NO:54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、387、393、399、405、411、417、423、429、435、441、447、453、459、465、471、477、483、489、495、501、507和513组成的组的氨基酸序列；可变轻链CDR1，其包含选自由SEQ NO:193、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、514、517、520、523、526、529、532、535、538、541、544、547、550、553、556、559、562、565、568、571、574和577组成的组的氨基酸序列；可变轻链CDR2，其包含选自由SEQ ID NO:194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、515、518、521、524、527、530、533、536、539、542、545、548、551、554、557、560、563、566、569、572、575和578组成的组的氨基酸序列；和可变轻链CDR3，其包含选自由SEQ ID NO:195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、249、252、255、258、261、264、516、519、522、525、528、531、534、537、540、543、546、549、552、555、558、561、564、567、570、573、576和579组成的组的氨基酸序列。

[0093] 在一些实施方案中，所述抗原结合分子包含：可变重链结构域，其包含分别选自以下SEQ ID NO之一的CDRH1、CDRH2和CDRH3的氨基酸序列：49-51、52-53、54；55-57、58-59、60；61-63、64-65、66；67-69、70-71、72；73-75、76-77、78；79-81、82-83、84；85-87、88-89、90；91-93、94-95、96；97-99、100-101、102；103-105、106-107、108；109-111、112-113、114；115-117、118-119、120；121-123、124-125、126；127-129、130-131、132；133-135、136-137、138；139-141、142-143、144；145-147、148-149、150；151-153、154-155、156；157-159、160-

161、162;163-165、166-167、168;169-171、172-173、174;175-177、178-179、180;181-183、184-185、186;187-189、190-191、192;382-384、385-386、387;388-390、391-392、393;394-396、397-398、399;400-402、403-404、405;406-408、409-410、411;412-414、415-416、417;418-420、421-422、423;424-426、427-428、429;430-432、433-434、435;436-438、439-440、441;442-444、445-446、447;448-450、451-452、453;454-456、457-458、459;460-462、463-464、465;466-468、469-470、471;472-474、475-476、477;478-480、481-482、483;484-486、487-488、489;490-492、493-494、495;496-498、499-500、501;502-504、505-506、507;或508-510、511-512、513;和可变轻链结构域,其包含分别选自以下SEQ ID NO之一的CDRL1、CDRL2和CDRL3的氨基酸序列:193、194、195;196、197、198;199、200、201;202、203、204;205、206、207;208、209、210;211、212、213;214、215、216;217、218、219;220、221、222;223、224、225;226、227、228;229、230、231;232、233、234;235、236、237;238、239、240;241、242、243;244、245、246;247、248、249;250、251、252;253、254、255;256、257、258;259、260、261;262、263、264;514、515、516;517、518、519;520、521、522;523、524、525;526、527、528;529、530、531;532、533、534;535、536、537;538、539、540;541、542、543;544、545、546;547、548、549;550、551、552;553、554、555;556、557、558;559、560、561;562、563、564;565、566、567;568、569、570;571、572、573;574、575、576;和577、578、579。

[0094] 在一些实施方案中,所述抗原结合分子包含分别选自以下SEQ ID NO之一的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3的氨基酸序列:49-51、52-53、54、193、194、195;55-57、58-59、60、196、197、198;61-63、64-65、66、199、200、201;67-69、70-71、72、202、203、204;73-75、76-77、78、205、206、207;79-81、82-83、84、208、209、210;85-87、88-89、90、211、212、213;91-93、94-95、96、214、215、216;97-99、100-101、102、217、218、219;103-105、106-107、108、220、221、222;109-111、112-113、114、223、224、225;115-117、118-119、120、226、227、228;121-123、124-125、126、229、230、231;127-129、130-131、132、232、233、234;133-135、136-137、138、235、236、237;139-141、142-143、144、238、239、240;145-147、148-149、150、241、242、243;151-153、154-155、156、244、245、246;157-159、160-161、162、247、248、249;163-165、166-167、168、250、251、252;169-171、172-173、174、253、254、255;175-177、178-179、180、256、257、258;181-183、184-185、186、259、260、261;187-189、190-191、192、262、263、264;382-384、385-386、387、514、515、516;388-390、391-392、393、517、518、519;394-396、397-398、399、520、521、522;400-402、403-404、405、523、524、525;406-408、409-410、411、526、527、528;412-414、415-416、417、529、530、531;418-420、421-422、423、532、533、534;424-426、427-428、429、535、536、537;430-432、433-434、435、538、539、540;436-438、439-440、441、541、542、543;442-444、445-446、447、544、545、546;448-450、451-452、453、547、548、549;454-456、457-458、459、550、551、552;460-462、463-464、465、553、554、555;466-468、469-470、471、556、557、558;472-474、475-476、477、559、560、561;478-480、481-482、483、562、563、564;484-486、487-488、489、565、566、567;490-492、493-494、495、568、569、570;496-498、499-500、501、571、572、573;502-504、505-506、507、574、575、576;和508-510、511-512、513、577、578、579。

[0095] 在一些实施方案中,所述抗原结合分子包含:可变轻链结构域,其包含分别选自SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、

338、340、342、344、346、348、350、352、354、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378和380之一的CDRH1、CDRH2和CDRH3的氨基酸序列;和可变重链结构域,其包含分别选自SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379和381之一的CDRL1、CDRL2和CDRH3的氨基酸序列。

[0096] 在一些实施方案中,所述抗原结合分子包含分别选自以下SEQ ID NO之一的轻链可变结构域和重链可变结构域的氨基酸序列:1和2;3和4;5和6;7和8;9和10;11和12;13和14;15和16;17和18;19和20;21和22;23和24;25和26;27和28;29和30;31和32;33和34;35和36;37和38;39和40;41和42;43和44;45和46;47和48;338和339;340和341;342和343;344和345;346和347;348和349;350和351;352和353;354和355;356和357;358和359;360和361;362和363;364和365;366和367;368和369;370和371;372和373;374和375;376和377;378和379;及380和381。

[0097] 在另一方面,本公开提供了与分化簇70(CD70)特异性结合的抗体。

[0098] 在一些实施方案中,所述抗体包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、339、341、343、345、347、349、351、353、355、662、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379或381所示的VH区;和/或SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、338、340、342、344、346、348、350、352、354、661、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378或380所示的VL区。

[0099] 在一些实施方案中,所述抗体包含重链可变(VH)区,其包含:(i)VH CDR1,其包含SEQ ID NO:49、50、51、55、56、57、61、62、63、67、68、69、73、74、75、79、80、81、85、86、87、91、92、93、97、98、99、103、104、105、109、110、111、115、116、117、121、122、123、127、128、129、133、134、135、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158、159、163、164、165、169、170、171、175、176、177、181、182、183、187、188、189、382、383、384、388、389、390、394、395、396、400、401、402、406、407、408、412、413、414、418、419、420、424、425、426、430、431、432、663、664、665、436、437、438、442、443、444、448、449、450、454、455、456、460、461、462、466、467、468、472、473、474、478、479、480、484、485、486、490、491、492、496、497、498、502、503、504、508、509或510所示的序列;(ii)VH CDR2,其包含SEQ ID NO:52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、101、106、107、112、113、118、119、124、125、130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、385、386、391、392、397、398、403、404、409、410、415、416、421、422、427、428、433、434、666、667、439、440、445、446、451、452、457、458、463、464、469、470、475、476、481、482、487、488、493、494、499、500、505、506、511或512所示的序列;以及iii)VH CDR3,其包含SEQ ID NO:54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、387、393、399、405、411、417、423、429、435、668、441、447、453、459、465、471、477、483、489、495、501、507或513所示的序列;和/或轻链可变(VL)区,其包含:(i)VL CDR1,其包含SEQ ID NO:193、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、514、517、520、523、526、529、532、535、538、669、541、544、547、550、553、556、559、562、565、568、571、574或577所示的序列;(ii)VL

CDR2,其包含SEQ ID NO:194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、515、518、521、524、527、530、533、536、539、670、542、545、548、551、554、557、560、563、566、569、572、575或578所示的序列;以及(iii)VL CDR3,其包含SEQ ID NO:195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、249、252、255、258、261、264、516、519、522、525、528、531、534、537、540、671、543、546、549、552、555、558、561、564、567、570、573、576或579所示的序列。

[0100] 在一些实施方案中,所述抗体包含:VH区,其包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、339、341、343、345、347、349、351、353、355、662、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379或381所示的VH序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或VL区,其包含SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、338、340、342、344、346、348、350、352、354、661、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378或380所示的VL序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0101] 在其他方面,本公开提供了核酸、载体、宿主细胞、药物组合物、制备方法以及用所公开的抗体治疗病状的方法。

附图说明

[0102] 图1是示出了在皮下异种移植模型中,用不同剂量的4F11 CAR T细胞处理的小鼠的1肿瘤体积的图。

[0103] 图2是示出了在皮下异种移植模型中,用不同剂量的4F11 CAR T细胞处理的小鼠的体重的图。

[0104] 图3是示出了在皮下异种移植模型中,用4F11和P08F08 CAR T(有或无CD70 KO)处理的小鼠的肿瘤体积的图。

[0105] 图4是示出了在皮下异种移植模型中,用4F11和P08F08 CAR T(有或无CD70 KO)处理的小鼠的体重的图。

[0106] 图5A-图5C是一系列图,示出了在ACHN肺转移模型中的3个供体中,用对照细胞、有或无CD70 KO和有或无TCRa KO的表达CAR 4F11的细胞处理的小鼠,以及用有或无CD70 KO和有或无TCRa KO的表达CAR P08F08的细胞处理的小鼠的肿瘤量值。

[0107] 图5A示出了用对照细胞、有CD70、TCRa或CD70和TCR KO的表达4F11 CAR的细胞以及有TCR KO的表达P08F08 CAR的细胞获得的结果;细胞获自供体D419。

[0108] 图5B示出了用对照细胞、有或无CD70 KO的表达4F11 CAR的细胞以及表达P08F08 CAR的细胞获得的结果;细胞获自供体D710。

[0109] 图5C示出了用对照细胞、有或无CD70 KO的表达4F11 CAR的细胞以及表达P08F08 CAR的细胞获得的结果;细胞获自供体D503。

[0110] 图6A-图6F示出了五个示例性的非限制性CAR设计。在图6A-图6F中的每一个中,CD70特异性结构域的抗原结合片段与细胞膜的大致距离用双箭头指示,该双箭头标记有scFv与跨膜结构域之间的氨基酸残基(aa)的数目。

[0111] 图6A示出了第二代CAR设计,其包括包含对CD70有特异性的scFv的细胞外结构域、铰链、跨膜结构域、第一细胞内结构域(4-1BB结构域)和第二细胞内结构域(CD3ζ信号传导

结构域)。

[0112] 图6B示出了SR2 CAR形式,其中通过在铰链与scFv之间插入两个RTX表位(即CD20表位)而产生自杀开关。

[0113] 图6C示出了RSRQR CAR形式,其添加了第三RTX表位和CD34表位。

[0114] 图6D示出了RSR形式,其中两个RTX表位位于scFv的侧翼。

[0115] 图6E示出了RSR CAR形式的修改,其中铰链结构域缩短(称为RSR-短)。

[0116] 图6F示出了R2S CAR形式,其中R2 CAR形式的两个RTX表位移至scFv的N端。

[0117] 图7示出了暴露于四种形式的CD70特异性CAR之后的靶细胞或未转导的(NTD)对照细胞的活力。

[0118] 图8A-图8D是一系列图,其示出了使用CD70特异性CAR T细胞对786-0、ACHN或REH细胞的细胞杀伤作用,其中CAR细胞外结构域包含图8D的图例中指示的scFv。

[0119] 图8A示出了对786-0的细胞杀伤作用,其中CAR细胞外结构域包含图8D所示的图例中指示的scFv。

[0120] 图8B示出了对ACHN的细胞杀伤作用,其中CAR细胞外结构域包含图8D所示的图例中指示的scFv。

[0121] 图8C示出了对REH的细胞杀伤作用,其中CAR细胞外结构域包含图8D所示的图例中指示的scFv。

[0122] 图9A-图9D是一系列图,其示出了使用CD70特异性CAR T细胞对786-0、ACHN或REH细胞的连续杀伤作用,其中CAR细胞外结构域包含图9D的图例中指示的scFv。

[0123] 图9A是示出了在重复暴露于荧光素酶标记的786-0靶细胞(每2-3天将CAR T细胞转移到含有新鲜靶标的96孔板中)之后CD70特异性CAR的功效的图。E:T比率为3:1。CAR在来自供体D503的细胞中表达。

[0124] 图9B是示出了在重复暴露于荧光素酶标记的ACHN靶细胞(每2-3天将CAR T细胞转移到含有新鲜靶标的96孔板中)之后CD70特异性CAR的功效的图。E:T比率为10:1。CAR在来自供体D503的细胞中表达。

[0125] 图9C是示出了在重复暴露于荧光素酶标记的REH靶细胞(在指定的时间点添加$2x10^6$个细胞)之后CD70特异性CAR的功效的图。E:T比率为1:5。CAR在来自供体D503的细胞中表达。

[0126] 图10是一系列图,其示出了在重复暴露于荧光素酶标记的REH靶细胞(在指定的时间点添加$2x10^6$个细胞)之后,R2S、SR2或RSRQR形式的CD70特异性CAR的功效。E:T比率为1:5。CAR在来自供体D772的细胞中表达。

[0127] 图11是示出了在ACHN肺转移模型中用对照细胞或表达各种CAR scFv的细胞处理的小鼠的肿瘤量值的图。

[0128] 图12A-图12C是一系列图,其示出了在各种测试的细胞系或细胞系以及RCC患者来源的细胞上,根据CD70抗体结合能力(ABC)对CD70表达的定量。还示出了来自于RCC患者来源的细胞的数据。

[0129] 图12A示出了在各种测试的细胞系上根据CD70抗体结合能力(ABC)对CD70表达的定量。

[0130] 图12B示出了在RCC患者来源的细胞上根据CD70抗体结合能力(ABC)对CD70表达的

定量。

[0131] 图12C示出了来自于RCC患者来源的细胞的数据。

[0132] 图13A-图13C是一系列图，其示出了对来自RCC患者WD-59279的靶细胞、患者来源的细胞系或ACHN的杀伤作用，并且在每个图中指示了抗体结合能力。

[0133] 图13A-B示出了对来自RCC患者的靶细胞的杀伤作用以及抗体结合能力。

[0134] 图13C示出了对靶ACHN细胞的杀伤作用和抗体结合能力。

[0135] 图14A-图14B是一系列条形图，其示出了针对以不同水平表达CD70的其他细胞系，对CD70受体数量的定量和在1:1E:T下QR3形式的4F11CAR对血红素肿瘤细胞的杀伤作用。

[0136] 图14A是示出了针对以不同水平表达CD70的其他细胞系，对在1:1E:T下QR3形式的4F11 CAR的CD70受体数量的定量的条形图。

[0137] 图14B是示出了针对以不同水平表达CD70的其他细胞系，在1:1E:T下QR3形式的4F11 CAR对血红素肿瘤细胞的杀伤作用的条形图。

[0138] 图15A-图15B是一系列图，其示出了在皮下异种移植模型中以$10x10^6$个细胞或$5x10^6$个细胞的剂量用4F11和P08F08 CAR T处理的小鼠的肿瘤体积和体重。

[0139] 图15A是示出在皮下异种移植模型中以$10x10^6$个细胞或$5x10^6$个细胞的剂量用4F11和P08F08 CAR T处理的小鼠的肿瘤体积的图。

[0140] 图15B是示出在皮下异种移植模型中以$10x10^6$个细胞或$5x10^6$个细胞的剂量用4F11和P08F08 CAR T处理的小鼠的体重的图。

具体实施方式

[0141] 本文公开的公开内容提供了嵌合抗原受体(CAR)和包含与CD70(例如人CD70)特异性结合的CAR(例如CAR-T细胞)的免疫细胞。本公开还提供了编码这些CAR的多核苷酸，包含这些CAR-T细胞的组合物，以及制备和使用这些CAR和CAR-T细胞的方法。本公开还提供了用于治疗受试者中与恶性CD70表达相关的病状(诸如癌症)的方法。

[0142] 一般技术

[0143] 除非另有说明，否则本公开的组合物和方法将采用本领域技术范围内的分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术。以下文献全面解释了此类技术，诸如Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第二版(Sambrook等人,1989)Cold Spring Harbor Press;Oligonucleotide Synthesis(M.J.Gait编,1984);Methods in Molecular Biology,Humana Press;Cell Biology:A Laboratory Notebook(J.E.Cellis编,1998)Academic Press;Animal Cell Culture(R.I.Freshney编,1987);Introduction to Cell and Tissue Culture(J.P.Mather和P.E.Roberts,1998)Plenum Press;Cell and Tissue Culture:Laboratory Procedures(A.Doyle,J.B.Griffiths和D.G.Newell编,1993-1998)J.Wiley and Sons;Methods in Enzymology(Academic Press,Inc.);Handbook of Experimental Immunology(D.M.Weir和C.C.Blackwell编);Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells(J.M.Miller和M.P.Calos编,1987);Current Protocols in Molecular Biology(F.M.Ausubel等人编,1987);PCR:The Polymerase Chain Reaction,(Mullis等人编,1994);Current Protocols in Immunology(J.E.Coligan等人编,1991);Short Protocols in Molecular Biology(Wiley and Sons,

1999);Immunobiology(C.A.Janeway和P.Travers,1997);Antibodies(P.Finch,1997);Antibodies:a practical approach(D.Catty.编,IRL Press,1988-1989);Monoclonal antibodies:a practical approach(P.Shepherd和C.Dean编,Oxford University Press,2000);Using antibodies:a laboratory manual(E.Harlow和D.Lane(Cold Spring Harbor Laboratory Press,1999);The Antibodies(M.Zanetti和J.D.Capra编,Harwood Academic Publishers,1995)。

[0144] 定义

[0145] 如本文所用,术语“细胞外配体结合结构域”是指能够结合配体的寡肽或多肽。在一些示例性实施方案中,所述结构域将能够与细胞表面分子相互作用。例如,可以选择细胞外配体结合结构域以识别充当与特定疾病状态相关的靶细胞上的细胞表面标志物的配体。

[0146] 术语“茎结构域”或“铰链结构域”在本文中可互换使用,是指在CAR中起到将跨膜结构域连接至细胞外配体结合结构域的功能的任何寡聚或多肽。具体而言,茎结构域用于为细胞外配体结合结构域提供更多的柔性和可及性。

[0147] 术语“细胞内信号传导结构域”是指转导效应信号功能信号并指导细胞执行特化功能的蛋白质部分。

[0148] 如本文所用的“共刺激分子”是指免疫细胞(例如T细胞)上的同源结合伴侣,其与共刺激配体特异性结合,从而介导该细胞的共刺激应答,诸如但不限于增殖。共刺激分子包括但不限于MHC I类分子、BTLA和Toll配体受体。共刺激分子的实例包括CD27、CD28、CD8、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3和与CD83特异性结合的配体等。

[0149] “共刺激配体”是指抗原呈递细胞上的分子,该分子特异性结合免疫细胞(例如,T细胞)上的同源共刺激信号分子,从而提供除了例如通过TCR/CD3复合物与载有肽的MHC分子的结合而提供的初级信号以外,介导T细胞应答(包括但不限于增殖活化、分化等)的信号。共刺激配体可以包括但不限于CD7、B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、PD-L1,PD-L2、4-1BBL、OX40L、诱导型共刺激配体(ICOS-L)、细胞间粘附分子(ICAM、CD30L、CD40、CD70、CD83、HLA-G、MICA、M1CB、HVEM、淋巴毒素β受体、3/TR6、ILT3、ILT4、结合Toll配体受体的激动剂或抗体以及与B7-H3特异性结合的配体。除其他外,共刺激配体还包括与T细胞上存在的共刺激分子特异性结合的抗体,所述共刺激分子诸如但不限于CD27、CD28、4-1BB、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)、CD2、CD7、LTGHT、NKG2C、B7-H3、与CD83特异性结合的配体。

[0150] “抗体”是能够通过至少一个抗原识别位点与靶标(诸如碳水化合物、多核苷酸、脂质、多肽等)特异性结合的免疫球蛋白分子,所述抗原识别位点位于免疫球蛋白分子的可变区中。如本文所用,该术语不仅涵盖完整的多克隆或单克隆抗体,而且还涵盖它们的片段(诸如Fab、Fab’、F(ab’)$_2$、Fv)、单链(scFv)和结构域抗体(包括例如鲨鱼和骆驼科动物抗体),和包含抗体的融合蛋白,以及包含抗原识别位点的免疫球蛋白分子的任何其他经修饰的构型。抗体包括任何类别的抗体,诸如IgG、IgA、IgE、IgD或IgM(或它们的亚类),并且不要求抗体是任何特定类别。根据免疫球蛋白的重链恒定区的抗体氨基酸序列,可以将免疫球蛋白分为不同类别。免疫球蛋白有五种主要类别:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且若干这些类别可以进一步分为亚类(同种型),例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。对应于不同类

别的免疫球蛋白的重链恒定区分别称为α、δ、ε、γ和μ。不同类别的免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是熟知的。

[0151] 如本文所用，术语抗体的“抗原结合片段”或“抗原结合部分”是指完整抗体的一个或多个片段，所述片段保留了与给定抗原(例如，CD70)特异性结合的能力。抗体的抗原结合功能可以通过完整抗体的片段来执行。术语抗体的“抗原结合片段”中所涵盖的结合片段的实例包括Fab；Fab'；F(ab')$_2$；由VH和CH1结构域组成的Fd片段；由抗体的单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段；单结构域抗体(dAb)片段(Ward等人，Nature 341:544-546,1989)以及分离的互补决定区(CDR)。

[0152] 与靶标(例如，CD70蛋白)“优先结合”或“特异性结合”(在本文中可互换使用)的抗体、抗原结合片段、抗体缀合物或多肽是本领域熟知的术语，并且确定此类特异性或优先结合的方法也是本领域熟知的。如果分子与特定细胞或物质的反应或缔合比与替代细胞或物质的反应或缔合更频繁、更迅速、持续时间更长和/或亲和力更大，则所述分子被认为表现出“特异性结合”或“优先结合”。如果抗体与靶标的结合比与其他物质的结合的亲和力、亲合力更大、更容易和/或持续时间更长，则所述抗体与靶标“特异性结合”或“优先结合”。例如，与CD70表位特异性或优先结合的抗体是与该表位的结合比与其他CD70表位或非CD70表位的结合的亲和力、亲合力更大、更容易和/或持续时间更长的抗体。还应当理解，通过阅读该定义，例如，特异性或优先结合至第一靶标的抗体(或部分或表位)可以或不可以特异性或优先结合至第二靶标。因此，“特异性结合”或“优先结合”并不一定要求(虽然可以包括)排他性地结合。通常，但未必，对结合的提及意指优先结合。

[0153] 抗体的“可变区”是指单独或组合的抗体轻链的可变区或抗体重链的可变区。如本领域所知，重链和轻链的可变区各自由通过三个互补决定区(CDR)连接的四个框架区(FR)组成，所述互补决定区也称为高变区。每条链中的CDR通过FR紧密保持在一起，并且另一条链的CDR有助于形成抗体的抗原结合位点。确定CDR的技术至少有两种：(1)基于跨物种序列差异的方法(即，Kabat等人Sequences of Proteins of Immunological Interest,(第5版,1991,National Institutes of Health,Bethesda MD)；和(2)基于抗原-抗体复合物的晶体学研究的方法(Al-lazikani等人,1997,J.Molec.Biol.273:927-948)。如本文所用，CDR可以指通过任何一种方法或通过两种方法的组合定义的CDR。

[0154] 可变结构域的“CDR”是根据Kabat、Chothia、Kabat和Chothia两者的积聚、AbM、接触的定义和/或构象定义或者本领域熟知的任何CDR测定方法来鉴定的可变区内的氨基酸残基。抗体CDR可以被鉴定为最初由Kabat等人定义的高变区。参见例如Kabat等人,1992,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,NIH,Washington D.C.。CDR的位置也可以被鉴定为最初由Chothia等人和其他人描述的结构环结构。参见例如Chothia等人,Nature 342:877-883,1989。其他CDR鉴定方法包括“AbM定义”(它是Kabat和Chothia之间的折衷方案，是使用Oxford Molecular的AbM抗体建模软件(现在称为Accelrys®)衍生的)，或者基于所观察的抗原接触的CDR的“接触定义”，如MacCallum等人,J.Mol.Biol.,262:732-745,1996所述。在本文称为CDR的“构象定义”的另一种方法中，CDR的位置可以被鉴定为对抗原结合起焙作用的残基。参见例如，Makabe等人,Journal of Biological Chemistry,283:1156-1166,2008。另外其他CDR边界定义可能并不严格遵循上述方法之一，但是仍会与Kabat CDR的至少一部分重叠，虽然它们可以根据以

下预测或实验发现来缩短或延长:特定残基或残基组或甚至整个CDR都不会显著影响抗原结合。如本文所用,CDR可以指通过本领域已知的任何方法(包括方法的组合)定义的CDR。本文使用的方法可以采用根据这些方法中的任一种定义的CDR。对于含有多于一个CDR的任何给定实施方案,CDR可以根据Kabat、Chothia、延伸、AbM、接触和/或构象定义中的任一者来定义。

[0155] 如本文所用,“单克隆抗体”是指从基本上同源的抗体群体获得的抗体,即除可以以少量存在的可能的天然存在的突变之外,构成所述群体的单个抗体是相同的。单克隆抗体具有高特异性(针对单个抗原位点)。此外,与通常包含针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制备物相比,每种单克隆抗体针对抗原上的单个决定簇。修饰语“单克隆”表明抗体的特性是由基本同源的抗体群体获得,并且不应理解为需要通过任何特定方法生产抗体。例如,根据本公开使用的单克隆抗体可以通过由Kohler和Milstein,Nature256:495,1975首先描述的杂交瘤方法来制备,或者可以通过诸如美国专利号4,816,567中描述的重组DNA方法制备。单克隆抗体也可以从使用例如McCafferty等人,Nature 348:552-554,1990所述的技术产生的噬菌体文库中分离。

[0156] 如本文所用,“人源化”抗体是指作为含有源自非人免疫球蛋白的最小序列的嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白链或它们的片段(诸如Fv、Fab、Fab’、F(ab’)$_2$或抗体的其他抗原结合子序列)的非人(例如,鼠科动物)抗体形式。在一些示例性实施方案中,人源化抗体是来自受体的互补决定区(CDR)的残基被具有所期望的特异性、亲和力和能力的来自非人物种(诸如小鼠、大鼠或兔)(供体抗体)的CDR的残基替换的人免疫球蛋白(受体抗体)。在一些情况下,人免疫球蛋白的Fv框架区(FR)残基被相应的非人残基替换。此外,人源化抗体可以包含在受体抗体或导入的CDR或框架序列中均不存在的残基,但是这些残基被包含在内可以进一步完善和优化抗体性能。一般而言,人源化抗体将包含至少一个、通常两个可变结构域的基本上全部,其中全部或基本上全部CDR区对应于非人免疫球蛋白的CDR区,并且全部或基本上全部FR区是人免疫球蛋白共有序列的FR区。人源化抗体最佳地还将包含免疫球蛋白(通常人免疫球蛋白)恒定区或恒定结构域(Fc)的至少一部分。示例性实施方案是具有如WO99/58572所述修饰的Fc区的抗体。人源化抗体的其他形式具有相对于原始抗体有所改变的一个或多个CDR(CDR L1、CDR L2、CDR L3、CDR H1、CDR H2或CDR H3),所述CDR也称为“源自”来自于原始抗体的一个或多个CDR的一个或多个CDR。

[0157] 如本文所用,“人抗体”意指具有对应于人类产生的抗体的氨基酸序列和/或已使用本领域技术人员已知的或本文公开的制备人抗体的任何技术来制备的抗体。人抗体的这种定义包括包含至少一条人重链多肽或至少一条人轻链多肽的抗体。一个此类实例是包含鼠科动物轻链和人重链多肽的抗体。人抗体可以使用本领域已知的各种技术来产生。在一些实施方案中,人抗体选自噬菌体文库,其中该噬菌体文库表达人抗体(Vaughan等人,Nature Biotechnology,14:309-314,1996;Sheets等人,Proc.Natl.Acad.Sci.(USA)95:6157-6162,1998;Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol.,227:381,1991;Marks等人,J.Mol.Biol.,222:581,1991)。人抗体还可以通过动物的免疫来制备,人免疫球蛋白基因座已通过转基因引入所述动物中代替内源性基因座,所述动物例如内源性免疫球蛋白基因已部分或完全破坏或灭活的小鼠。该方法在美国专利号5,545,807、5,545,806、5,569,825、5,625,126、5,633,425和5,661,016中有所描述。可替代地,人抗体可以通过使产生针对靶抗

原的抗体的人类B淋巴细胞永生化来制备(此类B淋巴细胞可以从个体或从cDNA的单细胞克隆回收,或者可以已经在体外免疫)。参见例如Cole等人Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy,Alan R.Liss,p.77,1985;Boerner等人,J.Immunol.,147(1):86-95,1991;和美国专利号5,750,373中有所描述。

[0158] 术语“嵌合抗体”旨在指可变区序列来源于一个物种而恒定区序列来源于另一物种的抗体,诸如可变区序列来源于小鼠抗体而恒定区序列来源于人抗体的抗体。

[0159] 术语“多肽”、“”寡肽、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用,是指任何长度的氨基酸链,在一些实施方案中,是指相对较短(例如,10-100个氨基酸)的氨基酸链。链可以是直链或支链的,它可以包含经修饰的氨基酸,和/或可以被非氨基酸中断。该术语还涵盖经天然修饰或通过干预修饰的氨基酸链;例如,二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或者任何其他操纵或修饰,诸如与标记组分的缀合。该定义中还包括例如含有一种或多种氨基酸类似物(包括例如非天然氨基酸等)的多肽,以及本领域已知的其他修饰。应当理解,多肽可以以单链或缔合链形式存在。

[0160] 每分子“单价抗体”(例如,IgG或Fab)包含一个抗原结合位点。在一些情况下,单价抗体可以具有多于一个抗原结合位点,但是所述结合位点来自不同的抗原。

[0161] “二价抗体”(例如,IgG)每个分子包含两个抗原结合位点。在一些情况下,两个结合位点具有相同的抗原特异性。然而,二价抗体可以是双特异性的。

[0162] 可以使用本领域熟知的技术来产生本公开的抗体,这些技术例如重组技术、噬菌体展示技术、合成技术或这些技术的组合或者本领域容易知晓的其他技术(参见例如,Jayasena,S.D.,Clin.Chem.,45:1628-50,1999和Fellouse,F.A.等人,J.MoI.Biol.,373(4):924-40,2007)。

[0163] 如本领域所知,本文可互换使用的“多核苷酸”或“核酸”是指具有任何长度的核苷酸链,并且包括DNA和RNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、经修饰的核苷酸或碱基和/或它们的类似物,或者可以通过DNA或RNA聚合酶整合进链的任何底物。多核苷酸可以包括经修饰的核苷酸,诸如甲基化的核苷酸以及它们的类似物。如果存在的话,核苷酸结构的修饰可以在链组装之前或之后实施。核苷酸的序列可以被非核苷酸组分中断。多核苷酸可以在聚合后进一步修饰,诸如通过与标记性组分缀合来修饰。其他类型的修饰包括例如“帽”、一个或多个天然存在的核苷酸被类似物的取代、核苷酸间修饰(例如具有不带电的键(例如,膦酸甲酯、磷酸三酯、氨基磷酸酯、氨基甲酸酯等)和具有带电的键(例如,硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯等)的那些修饰、含有侧基部分例如蛋白质(例如,核酸酶、毒素、抗体、信号肽、聚-L-赖氨酸等)的那些修饰、具有嵌入剂(例如,吖啶、补骨脂素等)的那些修饰、含有螯合剂(例如,金属、放射性金属、硼、氧化性金属等)的那些修饰、含有烷基化剂的那些修饰、具有经修饰的键(例如,α异头核酸等)的那些修饰)以及一种或多种多核苷酸的未经修饰的形式。此外,通常存在于糖中的羟基基团中的任一者都可以例如被标准保护基团保护的膦酸基团、磷酸基团替代,或者活化以制备与另外的核苷酸的另外的键合,或者可以缀合至固体支持物。5’和3’末端OH可以是磷酸化的,或者被胺或具有1至20个碳原子的有机加帽基团部分取代。其他羟基也可以被衍生化为标准保护基团。多核苷酸还可以含有本领域中通常已知的类似形式的核糖或脱氧核糖,包括例如2’-O-甲基核糖、2’-O-烯丙基核糖、2’-氟核糖或2’-叠氮基核糖、碳环糖类似物、α-异头糖或β-异头糖、差向异构糖(诸如阿拉伯

糖、木糖或来苏糖)、吡喃糖、呋喃糖、景天庚酮糖、无环类似物以及无碱基核苷类似物(诸如甲基核糖核苷)。一个或多个磷酸二酯键可以被替代性连接基团取代。这些替代性连接基团包括但不限于磷酸被P(O)S(“硫代磷酸”)、P(S)S(“二硫代磷酸”)、(O)NR_2(“酰胺”)、P(O)R、P(O)OR’、CO或CH_2(“甲缩醛”)替代的实施方案,其中每个R或R’独立地为H或者任选地含有醚(-O-)键、芳基、烯基、环烷基、环烯基或芳烷基(araldyl)的取代的或未取代的烷基(1-20个碳)。并不要求多核苷酸中的所有键都相同。上文描述适用于本文提及的所有多核苷酸,包括RNA和DNA。

[0164] 如本领域已知,抗体的“恒定区”是指单独或组合的抗体轻链的恒定区或抗体重链的恒定区。

[0165] 如本文所用,“基本上纯的”是指至少50%纯的(即,不含污染物)、至少90%纯的、至少95%纯的、至少98%纯的或至少99%纯的材料。

[0166] “宿主细胞”包括单个细胞或细胞培养物,它可以是或已经是用于掺入多核苷酸插入物的一种或多种载体的接受者。宿主细胞包括单个宿主细胞的子代,并且由于天然、偶然或有意突变,子代不一定与原始亲代细胞完全相同(在形态或基因组DNA补体方面)。宿主细胞包括用一种或多种本公开的多核苷酸体内转染的细胞。

[0167] 如本文所用,“免疫细胞”是指功能上参与先天和/或适应性免疫应答的起始和/或执行的造血来源的细胞。

[0168] 如本领域已知,术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链的C端区域。“Fc区”可以是天然序列Fc区或变体Fc区。虽然免疫球蛋白重链的Fc区的边界可以有所变化,但是人IgG重链Fc区通常被定义为从位置Cys226或Pro230的氨基酸残基至它们的羧基末端的序列段。Fc区中的残基编号是如Kabat中所述的EU索引的编号。Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.,1991。免疫球蛋白的Fc区通常包含两个恒定区CH2和CH3。

[0169] 如本领域所用,“Fc受体”和“FcR”描述了与抗体的Fc区结合的受体。在一些实施方案中,FcR是天然序列人FcR。而且,在一些实施方案中,FcR是结合IgG抗体的FcR(γ受体),并且包括FcγRI、FcγRII和FcγRIII亚类的受体,包括这些受体的等位基因变体和替代剪接形式。FcγRII受体包括FcγRIIA(“活化性受体”)和FcγRIIB(“抑制性受体”),它们具有相似的氨基酸序列,所述氨基酸序列的主要区别在于它们的胞质结构域。FcR在Ravetch和Kinet,Ann.Rev.Immunol.,9:457-92,1991;Capel等人,Immunomethods,4:25-34,1994;和de Haas等人,J.Lab.Clin.Med.,126:330-41,1995。“FcR”还包括新生儿受体FcRn,它负责母体IgG至胎儿的转移(Guyer等人,J.Immunol.,117:587,1976;和Kim等人,J.Immunol.,24:249,1994)。

[0170] 如本文所用,关于抗体的术语“竞争”意指第一抗体或它们的抗原结合片段(或部分)以与第二抗体或它们的抗原结合部分的结合足够相似的方式结合至表位,以使得与在不存在第二抗体的情况下第一抗体的结合相比,在存在第二抗体的情况下第一抗体与它的同源表位的结合结果可检测地减少。在存在第一抗体的情况下第二抗体与它的表位的结合也可检测地减少的替代方案可以如此,但不是必须的。也就是说,第一抗体可以抑制第二抗体与它的表位的结合,而第二抗体不会抑制第一抗体与它各自的表位的结合。然而,在每种抗体可检测地抑制另一种抗体与它的同源表位或配体的结合(无论结合程度相同、更大还

是更小)的情况下,所述抗体被认为彼此“交叉竞争”它们各自的一个或多个表位的结合。本公开涵盖竞争性抗体和交叉竞争性抗体两者。无论这种竞争或交叉竞争发生的机制(例如,空间位阻、构象变化或者与共同表位或它们的一部分的结合)如何,根据本文提供的教导,技术人员将理解:这种竞争性和/或交叉竞争性抗体被涵盖在内并且可用于本文公开的方法。

[0171] 如本文所用,“自体”是指用于治疗患者的细胞、细胞系或细胞群体均来源于所述患者。

[0172] 如本文所用,“同种异体”是指用于治疗患者的细胞或细胞群体不是来源于所述患者而是来源于供体。

[0173] 如本文所用,“治疗”是用于获得有益的或期望的临床结果的方法。出于本公开的目的,有益的或期望的临床结果包括但不限于以下各项中的一项或多项:减少赘生性或癌性细胞的增殖(或者破坏赘生性或癌性细胞)、抑制赘生性细胞的转移、缩小或减小表达CD70的肿瘤(诸如肾细胞癌(RCC)、淋巴瘤、白血病或胶质瘤)的大小、缓解CD70相关疾病(例如,癌症)、减轻CD70相关疾病(例如,癌症)导致的症状、提高患有CD70相关疾病(例如,癌症)的患者的生活质量、减少治疗CD70相关疾病(例如,癌症)所需的其他药物的剂量、延缓CD70相关疾病(例如,癌症)的进展、治愈CD70相关疾病(例如,癌症)和/或延长患有CD70相关疾病(例如,癌症)的患者的存活期。

[0174] “改善”意指与不施用CD70特异性CAR或CD70特异性CAR-T细胞相比,一种或多种症状的减轻或改良。“改善”还包括缩短或减少症状的持续时间。

[0175] 如本文所用,药物、化合物或药物组合物的“有效剂量”或“有效量”是足以实现任何一种或多种有益的或期望的结果的量。对于预防用途,有益的或期望的结果包括消除或降低风险、减轻严重度或延缓疾病的发作,包括疾病的生物化学、组织学和/或行为症状、疾病的并发症以及在疾病的发展期间出现的中间病理表型。对于治疗用途,有益的或期望的结果包括以下临床结果:诸如降低各种CD70相关疾病或病状(诸如多发性骨髓瘤)的发病率或改善它们的一种或多种症状、减少治疗所述疾病所需的其他药物的剂量和/或延缓患者的CD70相关疾病的进展。有效剂量可以一次或多次施用。出于本公开的目的,药物、化合物或药物组合物的有效剂量是足以直接或间接实现预防性或治疗性处理的量。如在临床语境中所理解,药物、化合物或药物组合物的有效剂量可以或不可以与另一种药物、化合物或药物组合物联合实现。因此,“有效剂量”可以在施用一种或多种治疗剂的语境中考虑,并且如果单一药剂与一种或多种其他药剂联合可以实现或已实现所期望的结果,则所述单一药剂可以被认为以有效量给予。

[0176] “个体”、“患者”或“受试者”是哺乳动物,在一些实施方案中是人。哺乳动物包括但不限于人、猴子、猪和其他农场动物、运动动物、宠物、灵长类动物、马、狗、猫、啮齿动物(包括小鼠、大鼠、豚鼠)等。受试者是哺乳动物,并且这些术语在本文可互换使用。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是非人灵长类动物。在一些实施方案中,受试者是人或猴子,例如食蟹猴。

[0177] 如本文所用,“载体”意指能够在宿主细胞中递送以及在一些实施方案中表达一个或多个所关注的基因或序列的构建体。载体的实例包括但不限于病毒载体、裸DNA或RNA表达载体、质粒、粘粒或噬菌体载体、与阳离子缩合剂缔合的DNA或RNA表达载体、包封在脂质

体中的DNA或RNA表达载体,以及某些真核细胞(诸如生产细胞)。

[0178] 如本文所用,“表达控制序列”意指指导核酸的转录的核酸序列。表达控制序列可以是启动子(诸如组成型或诱导型启动子)或增强子。表达控制序列可操作地连接至待转录的核酸序列。

[0179] 如本文所用,“药学上可接受的载剂”或“药学上可接受的赋形剂”包括当与活性组分组合时允许所述组分保持生物学活性并且与受试者的免疫系统不发生反应的任何材料。实例包括但不限于标准药物载剂(诸如磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳液(诸如油/水乳液))和各种类型的润湿剂中的任一者。用于气雾剂或肠胃外施用的示例性稀释剂是磷酸盐缓冲盐水(PBS)或生理(0.9%)盐水。包含此类载剂的组合物通过熟知的常规方法来配制(参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,A.Gennaro编,Mack Publishing Co.,Easton,PA,1990;和Remington,The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Mack Publishing,2005)。

[0180] 如本文所用,术语“k_{on}”是指抗体或scFv或CAR与抗原缔合的速率常数。

[0181] 如本文所用,术语“k_{off}”是指抗体或scFv或CAR从抗体/抗原复合物解离的速率常数。

[0182] 如本文所用,术语“K_D”是指抗体-抗原或scFv-抗原或CAR-抗原相互作用的平衡解离常数。

[0183] 本文对“约”某一值或参数的提及包括(以及描述)涉及该值或参数本身的实施方案。例如,提及“约X”的描述包括“X”的描述。数字范围包括定义该范围的数字。

[0184] 应当理解,在本文中用语言“包含”描述实施方案的任何地方,均另外提供了以“由……组成”和/或“基本上由……组成”描述的其他类似的实施方案。

[0185] 在以马库什组或其他替代物组描述本发明的方面或实施方案的情况下,本发明不仅涵盖作为整体列出的整个组,而且还涵盖单独的该组的每个成员和总组的所有可能的子组,以及不存在一个或多个组成员的总组。本发明还设想了在要求保护的发明中明确排除任何组成员中的一者或多者。

[0186] 除非另有定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语均具有与本公开所属领域普通技术人员所通常理解的相同含义。如果发生冲突,将以本说明书(包括定义)为准。在整个本说明书和权利要求中,词语“包括”或者诸如“包含”或“含有”的变化形式将被理解为意味着包括所陈述的整体或整体的组,但是不排除任何其他整体或整体的组。除非上下文另外要求,否则单数术语应包括复数并且复数术语应包括单数。

[0187] 虽然可以另外在本发明的实践或测试中使用与本文所述的方法和材料相似或相同的方法和材料,但是本文描述了示例性方法和材料。这些材料、方法和实例仅仅是说明性的,并且不旨在进行限制。

[0188] CD70特异性CAR及其制备方法

[0189] 本公开提供了与CD70(例如,人CD70(例如,SEQ ID NO:335))结合的CAR,例如根据《布达佩斯条约》(Budapest Treaty)的规定进行保藏并指定了登录号:P32970-1的CAR。本文提供的CD70特异性CAR包括单链CAR和多链CAR。在一些实施方案中,CAR具有利用单克隆抗体的抗原结合特性以非MHC限制性的方式将T细胞特异性和反应性重定向至CD70的能力。非MHC限制性的抗原识别使表达CAR的T细胞能够独立于抗原加工而识别抗原,从而绕开了

肿瘤逃逸的主要机制。

[0190] 在一些实施方案中，本文提供的CAR包含细胞外配体结合结构域(例如，单链可变片段(scFv))、跨膜结构域和细胞内信号传导结构域。在一些实施方案中，本文提供的CAR还包含“铰链”或“茎”结构域，其可以处于细胞外配体结合结构域与跨膜结构域之间。在一些实施方案中，细胞外配体结合结构域、跨膜结构域和细胞内信号传导结构域处于一条多肽中，即处于单链中。本文还提供了多链CAR和多肽。在一些实施方案中，多链CAR包含：包含跨膜结构域和至少一个细胞外配体结合结构域的第一多肽，及包含跨膜结构域和至少一个细胞内信号传导结构域的第二多肽，其中所述多肽组装在一起形成多链CAR。在一些实施方案中，CAR是可诱导的，诸如可被小分子(例如，AP1903)或蛋白质(例如，Epo、Tpo或PD-1)诱导。在一些实施方案中，CD70特异性多链CAR基于对IgE的高亲和力受体(FcεRI)。在肥大细胞和嗜碱性粒细胞上表达的FcεRI触发变态反应。FcεRI是由单个α亚基、单个β亚基和两个二硫键连接的γ亚基组成的四聚体复合物。α亚基含有IgE结合结构域。β亚基和γ亚基含有介导信号转导的ITAM。在一些实施方案中，FcRα链的细胞外结构域缺失并且被CD70特异性细胞外配体结合结构域置换。在一些实施方案中，多链CD70特异性CAR包含与CD70、CD8α铰链和FcRβ链的ITAM特异性结合的scFv。在一些实施方案中，CAR可以包含或可以不包含FcRγ链。

[0191] 在一些实施方案中，细胞外配体结合结构域包含scFv，其包含靶抗原(即，CD70)特异性单克隆抗体的通过柔性接头连接的轻链可变(VL)区和重链可变(VH)区。通过使用短连接肽连接轻链和/或重链可变区来制备单链可变区片段(Bird等人，Science 242:423-426，1988)。连接肽的实例是具有氨基酸序列$(GGGGS)_3$(SEQ ID NO:296)的GS接头，其在一个可变区的羧基端与另一可变区的氨基端之间桥接大约3.5nm。已经设计和使用了其他序列的接头(Bird等人，1988，同上)。其他示例性接头通常可以包括其他通常可以包括(GGGGS)x的GS接头，其中x为1、2、3、4、5(SEQ ID NO:613)。在一些实施方案中，x为6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或小于约20的任何整数。在一些实施方案中，接头是$(GGGGS)_4$(SEQ ID NO:602)。在一些实施方案中，接头是GSTSGSGKPGSGEGSTKG(SEQ ID NO:612)，如Whitlow等人，Protein Eng.(1993)6(8):989-895中所述。一般而言，接头可以是短的柔性多肽，该多肽在一些实施方案中由约20个或更少的氨基酸残基组成。又可以修饰接头以实现其他功能，诸如药物的附接或固体支持物的附接。可以重组或合成产生单链变体。为了合成产生scFv，可以使用自动合成仪。为了重组产生scFv，可以将含有编码scFv的多核苷酸的合适质粒引入合适的宿主细胞中，所述宿主细胞是真核的，诸如酵母、植物、昆虫或哺乳动物细胞，或是原核的，诸如大肠杆菌(E.coli)。编码所关注的scFv的多核苷酸可以通过常规操作诸如多核苷酸的连接来制备。可以使用本领域已知的标准蛋白质纯化技术分离所得的scFv。

[0192] 在另一方面，提供了一种与CD70特异性结合的CAR，其中所述CAR包含细胞外配体结合结构域，所述细胞外配体结合结构域包含：VH区，其包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46或48所示的VH序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3；和/或VL区，其包含SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45或47所示的VL序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。在一些实施方案中，VH和VL通过柔性接头连接在一起。在一些实施方案中，柔性接头包含SEQ ID NO:296所示的氨基酸序列。

[0193] 在一些实施方案中，本公开的CAR包含具有如表1中所列出的部分轻链序列中的任

一个和/或如表1中所列出的部分重链序列中的任一个的细胞外配体结合结构域。在表1中，加下划线的序列是根据Kabat的CDR序列，并且粗体序列是根据Chothia的序列。

[0194] 表1

[0195]

mAb	轻链	重链
31H1	DIVMTQNPLSSPVTLGQPAS ISC**RSSQSLVHSDGNTYLS** WLQQRPGQSPRLLIY**KISNR FS**GVPDRFSGSGAGTDFTL KISRVEAEDVGVYYC**MQA TQFPLT**IGGGSKVEIK （SEQ ID NO: 1）	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KAS**GGTFSSY**GFSWVRQAPGQ GLEWMGGI**IPIFGS**ANYAQKFQ GRVTITADKSTSTVYMELISLRS EDTAVYYCAR**GGSSSPFAY**WG QGTLVTVSS （SEQ ID NO: 2）
63B2	DIVMTQTPLSSPVTLGQPAS ISC**RSSQSLVHSDGNTYLS** WLQQRPGQSPRLLIY**KISNR FS**GVPDRFSGSGAGTDFTL KISRVEAEDVGVYYC**MQA TQFPLT**IGGGSKVEIK （SEQ ID NO: 3）	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KAS**GGTFSSY**GFSWVRQAPGQ GLEWMGGI**IPIFGT**ANYAQKFQ GRVTITADKSTSTVFMELISLRS EYTAVYYCAR**GGSSSPFAY**WG QGTLVTVSS （SEQ ID NO: 4）
40E3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITC**RASQGISNYLA**WFQQK PGKAPKSLIY**AASSLQS**GVP SKFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYC**QQYNSYPLT**FG GGTKVEIK （SEQ ID NO: 5）	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VS**GGSISSY**YWNWIRQPPGKGL EWIGYI**YYSGST**NYNPSLKSRV TISVDTSKNQFSLKLRSVTAADT AVYYCAR**DIRTW**GQGTLVTVS S （SEQ ID NO: 6）
42C3	DVVMTQSPLSLPVTLGQPA SISC**RSSQSLVYSDENTYLN** WFQQRPGQSLRRLIY**QVSN RDS**GVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYFC**MQGT YWPPT**FGGGTKVEIK （SEQ ID NO: 7）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AAS**GFTFRNS**WMSWVRQAPG KGLEWVANI**KRDGSE**KYYVDS VKGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCAR**DQTGSFDY** WGQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 8）
45F11	EIVMTQSPATLSMSLGERAT LSC**RASQSVSSSLA**WYQQK PGQAPRLLIY**GASTRAT**GIP ARFGGSGSGTEFTLTISSLQS EDFAVYYC**QQYINWPH**FG GGTKVEIK （SEQ ID NO: 9）	QVQLRGSGPGLVKPSETLSLTCT VS**DDSISVYY**WSWIRQPAGKGL EWIGRV**YSSGN**INYNPSLESRVT MSVDTSKSRFSLNLSSVTAADT AVYYCAR**GLDAFDI**WGQGTM VTVSS （SEQ ID NO: 10）

[0196]

mAb	轻链	重链
64F9	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITC**QASQDISNYLN**WYQQK PGKAPKILIY**GASNLET**GVP SRFSGSGSGTDFTFAISSLQP EDVATYYC**QQYDNFPIT**FG QGTRLEIK （SEQ ID NO: 11）	EVQLLESGGGLVQPGESLRLSC EVS**GFTFTSY**AMSWVRQVPGK GLEWVSII**SGVAFT**TYYADSVK GRFTISRDHSKNTLYLQMNGLR AEDTAVYYCVK**VDGEVY**WGQ GTLVTVSS （SEQ ID NO: 12）
72C2	EIVMTQSPDTLSVSPGERAI LSC**RASQSVSSNLA**WYQQ KPGQAPRLLIY**SASTRAS**GI PARFSGSGSGTEFTLSISSLQ SEDFAVYYC**QQYDNWPPL T**FGGGTKVEIK （SEQ ID NO: 13）	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC EAS**GGTFITY**AISWVRQAPGQG LEWMGGI**IPFFGT**ANYAQKFQ GRVTITADKSTSTASMELRSLRS EDTAMYYCAQ**WELFFFDF**WG QGTPVTVSS （SEQ ID NO: 14）
2F10	EIVLTQSPGTLSLSPGERATL SC**RASQSVSSSYLA**WYQQQ PGQAPRLLIY**GASSRAT**GIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAIYYC**QQYGSSPLT**FG GGTKVEIK （SEQ ID NO: 15）	AVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AAS**GFTFTYY**SMNWVRQAPG KGLEWVSHI**SIRSST**IYFADSAK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR DEDTAVYYCAR**GSGWYGDYF DYWGQGTLVTVSS** （SEQ ID NO: 16）
4F11	DIQMTQSPSAMSASVGDRV TITC**RASQDISNYLA**WFQQ KPGKVPKRLIY**AASSLQS**G VPSRFSGSGSGTEFTLTISSL LPEDFATYYC**LQLNSFPFT**F GGGTKVEIN （SEQ ID NO: 17）	QVTLKESGPVLVKPTETLTLTCT VS**GFSLSNARM**GVTWIRQPPG KALEWLAHI**FSNDE**KSYSTSLK SRLTISKDTSKTQVVLTMTNMD PVDTATYYCAR**IRDYYDISSYY DY**WGQGTLVSVSS （SEQ ID NO: 18）
10H10	DIQMTQSPSSVSASVGDRVT ITC**RASQGISSWLA**WYQQK PGKAPKVLIY**AASSLQS**GV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYC**QQAFSFPFT**F GPGTKVDIK （SEQ ID NO: 19）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AVS**GFTFSNH**NIHWVRQAPGK GLEWISYI**SRSSST**IYYADSVKG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRD EDTAVYYCAR**DHAQWYGMDV** WGQGTTVTVSS （SEQ ID NO: 20）

[0197]

mAb	轻链	重链
17G6	DIVMTQSPDSLAVSLGERAT INC**KSSQSVLYSYNNKNYV A**WYQQKPGQPPNLLIF**WAS TRES**GVPDRFSGSGSGTDFT LTISSLQAEDVAVYYC**QQY YSTLT**FGGGTKVEIK （SEQ ID NO: 21）	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC VAS**GFTFSSY**WMSWVRQAPGK GLEWVASI**KQDGSE**KYYVDSV KGRFTISRDNAKNSVYLQMNSL RAEDTGVYYCAR**EGVNWGWR LYWHFDL**WGRGTLVTVSS （SEQ ID NO: 22）
65E11	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTL SC**RASQSVSSSYLA**WYQQK PGQAPRLLIY**DASSRAT**GIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYC**QQYGSSPLT**FG GGTKVEIK （SEQ ID NO: 23）	EVQVVESGGGLVQPGGSLRLSC AAS**GFTFSSY**SMNWVRQAPGK GLEWVSHS**SISRGN**IYFADSVK GRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR DEDTAVYYCAR**GSGWYGDYF DY**WGQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 24）
P02B10	ELQSVLTQPPSASGTPGQRV TISC**SGSSSNIGSNYVY**WYQ QLPGTAPKLLIY**RNNQRPS** GVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLRSEDEADYYC**AAWDDS LSGVV**FGGGTKLTVL （SEQ ID NO: 25）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AAS**GFAFSNY**AMSWVRQAPGK GLEWVSAI**RGGGGS**TYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR**DFISGTWYP DY**WGQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 26）
P07D03	ELQSVLTQPPSASGTPGQRV TISC**SGSRSNIGSNYVY**WY QQLPGTAPKLLIY**RNNQRP S**GVPDRFSGSKSGTSASLAI SGLRSEDEADYYC**ASWDG SLSAVV**FGTGTKLTVL （SEQ ID NO: 27）	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISC KGS**GYRFTSY**WIGWVRQMPG KGLEWMGSI**YPDDSD**TRYSPSF QGQVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCAS**STVDYPGYSY FDY**WGQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 28）
P08A02	ELQSVLTQPPSASGTPGQRV TISC**SGSSSNIGSNYVY**WYQ QLPGTAPKLLIY**RNNQRPS** GVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLRSEDEADYYC**ATWDDS LGSPV**FGTGTKLTVL （SEQ ID NO: 29）	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISC KGS**GYTFTNY**WIAWVRQMPG KGLEWMGII**YPDGSD**TRYSPSF QGQVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCAR**DITSWYYGEP AFDI**WGQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 30）

[0198]

mAb	轻链	重链
P08E02	ELDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITC**RASQSISRYLN**WYQ QKPGKAPKLLIY**AASILQT** GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC**QQSYSTTM WT**FGQGTKVEIK （SEQ ID NO: 31）	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISC KGS**GYSFTSS**WIGWVRQMPGK GLEWMGII**YPGDSD**TRYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCAK**GLSQAMTGFG FDY**WGQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 32）
P08F08	ELQSVLTQPPSASGTPGQRV TISC**SGSSSNIGSNYVN**WYQ QLPGTAPKLLIY**GDYQRPS** GVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLRSEDEADYYC**ATRDDSL SGSVV**FGTGTKLTVL （SEQ ID NO: 33）	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISC KGS**GYGFTSY**WIGWVRQMPG KGLEWMGII**HPDDSD**TKYSPSF QGQVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCAS**SYLRGLWGG YFDY**WGQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 34）
P08G02	ELDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITC**RASQSIYDYLH**WYQ QKPGKAPKLLIY**DASNLQS** GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC**QQSYTTPL FT**FGQGTKVEIK （SEQ ID NO: 35）	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISC KGS**GYTFPSS**WIGWVRQMPGK GLEWMGII**YPDTSH**TRYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCAR**ASYFDRGTGYS SWWMDV**WGQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 36）
P12B09	ELDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITC**RASQYIGRYLN**WYQ QKRGKAPKLLIH**GATSLAS** GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYC**QQSYSTTS PT**FGQGTKVEIK （SEQ ID NO: 37）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AAS**GFTFSQY**SMSWVRQAPGK GLEWVSAI**SGGGVS**TYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAS**DISDSGGSH WYFDY**WGQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 38）
P12F02	ELQSVLTQPPSASGTPGQRV TISC**SGSTSNIGRNYVY**WY QQLPGTAPKLLIY**RTNQRPS** GVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLRSEDEADYYC**AAWDDS LSGRV**FGTGTKLTVL （SEQ ID NO: 39）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AAS**GFTFSSY**AMSWVRQAPGK GLEWVSTI**SGTGGT**TYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAK**VRAGIDPTAS DV**WGQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 40）

[0199]

mAb	轻链	重链
P12G07	ELQSVLTQPPSASGTPGQRV TISCSGSSSNIGSNYVYWYQ QLPGTAPKPLIYMNNQRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLRSEDEADYYCAAWDDS LSAVVFGTGTKLTVL （SEQ ID NO: 41）	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFTFNNFAMSWVRQAPGK GLEWVSGISGSGDNTYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKDRDIGLGWY SYYLDVWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 42）
P13F04	ELQSVLTQPPSASGTPGQRV TISCSGSNSNIGTNYVSWY QQLPGTAPKLLIYRSSRRPS GVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLRSEDEADYYCAAWDGS LSGHWVFGTGTKLTVL （SEQ ID NO: 43）	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGGTFSSYAISWVRQAPGQ GLEWMGEIIPIFGTASYAQKFQ GRVTITADESTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCARAGWDDSWFDY WGQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 44）
P15D02	ELDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQSIDTYLNWYQ QKPGKAPKLLIYSASSLHSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQSYSTTAW TFGQGTKVEIK （SEQ ID NO: 45）	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISC KGSGYSFASYWIGWVRQMPGK GLEWMGVIYPGTSETRYSPSFQ GQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCAKGLSASASGYSF QYWGQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 46）
P16C05	ELDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQSIGQSLNWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQS GVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQSYSTPIT FGQGTKVEIK （SEQ ID NO: 47）	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISC KGSGYSFTDYWIGWVRQMPG KGLEWMGMISPGGSTTIYRPSF QGQVTISADKSISTAYLQWSSLK ASDTAMYYCAREMYTGGYGG SWYFDYWGQGTLVTVSS（SEQ ID NO: 48）
10A1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVT ITCRASQSISTWLAWYQQK PGKAPKVLIYKASSLESGVP SRFSGSGSGTEFILTINSLQP DDFASYYCQQYKSYSHTF GQGTKLEIK （SEQ ID NO: 338）	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGGSISYYYWTWIRQPPGKGL EWIGHIYYSGSTNYNPSLKSRV TISIDTSKNLFSLKLSSVTAADTA VYYCARAEGSIDAFDFWGQGT MVTVSS （SEQ ID NO: 339）

[0200]

mAb	轻链	重链
10E2	DIQMTQSPSTLSASVGDRVT ITC**RASQSISSWLA**WYQQK PGKAPKVLIY**KASSLES**GVP SRFSGSGSGTEFTLTINSLQP DDFATYYC**QQYKSFSLT**FG QGTKLEIK （SEQ ID NO: 340）	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCA AS**GFTVSSN**YMTWVRQAPGKG LEWVSVI**YSGGS**TYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAR**NWGDYW**GQGTL VTVSS （SEQ ID NO: 341）
11A1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVT ITC**RASQSISSWLA**WYQQK PGKAPKVLIY**KASTLES**GV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PDDFATYYC**QQYNSYSYT**F GHGTKLEIK （SEQ ID NO: 342）	QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCT VS**GGSIDYY**FWNWFRQSPVKG LEWIGHV**YDIGN**TKYNPSLKSR VTISIDTSENQFSLKLNSVTAAD TAVYYCAR**GEGAlDAFDI**WGQ GTMVTVSS （SEQ ID NO: 343）
11C1	DIQMTQSPSILSASVGDRVTI TC**RASQSVSSWLA**WYQQK PGKAPKVLIY**KASSLES**GVP SRFSGTGSGTEFTLTISSLQS DDFATYYC**QQYNTYSHT**F GQGTKLEIK （SEQ ID NO: 344）	QVQLQESGPGLVKPSETLSLNC TVS**GGSISYY**YWTWIRQPPGKG LEWIGHV**IYSGT**TNYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLNSVTAA DTAVYYCVR**AEGSlDAFDL**WG QGTMVTVSS （SEQ ID NO: 345）
11D1	AIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITC**RASQGIRNDLG**WYQQ KPGKAPKLLIY**AASSLQS**G VPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYC**LQDYNYPFT** FGPGTKVDIK （SEQ ID NO: 346）	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC VAS**GFTFSDY**GIHWVRQAPGM GQEWVAVI**WYDGSi**KKYSDSV KGRFIISRDNSENTVYLQMNSL RGEDTAIYYCAR**DEVGtfGAFD F**WGQGTKVTVSS （SEQ ID NO: 347）
11E1	DIQMTQSPSSLSASVGDSITI TC**RASQDIDNYLA**WYQQK TGKVPKVLIY**AASALQS**GV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDVATYYC**QNYNSGPRT**F GQGTKVEIK （SEQ ID NO: 348）	QVQLQESGPGLVKPLQTLSLTC TVS**GGSISSdgY**YWSWIRQNPG KGLEWIGYM**YYSGS**TYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLRSVT AADTAVYYCTR**DFGWYFDL**W GRGTLVTVSS （SEQ ID NO: 349）

[0201]

mAb	轻链	重链
12A2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITC**RASQDISNYLT**WYQQK PGRVPEVLIY**AASALQS**GVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYC**QNYNSAPRT**FG QGTKVEIK （SEQ ID NO: 350）	QVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCS VS**GGSVSSdgY**YWSWIRQHPGK GLEWIG**YI YYRRI**TDYNPSLKSR VNISLDTSKNQFSLKLSSVTAAD TAVYYCAR**DFGWYFDL**WGRG TLVAVSS （SEQ ID NO: 351）
12C4	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SC**RSSQSLLHSNGYNYLD** WYLQKPGQSPQVLIL**LGSN RAS**GVPDRVSASGSGTDFT LKISRMQAEDVGIYYC**MQT LQTPFT**FGQGTKLEIK （SEQ ID NO: 352）	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKAS**GYTFTGY**YLHWVRQAP GQGLEWMG**WINpNSGGT**NYA QKFQGRVTMTRDTSITTAYMEL SRLRIDDTAVYYCAR**DRGVtmiv DGMDD**WGQGTTVTVSS （SEQ ID NO: 353）
12C5	DIQLTQSPSFLSASVGDRVII TC**RASQGINSHLA**WYQQK PGKAPKLLIY**YASTLPS**GVP SRFSGSGSGTEFTLTVTSLQ PEDFATYYC**QQLNHYPIT**F GQGTRLDIN （SEQ ID NO: 354）	EVELVESGGGMVQPGRSLRLSC AAS**GFTFSDY**GMHWVRQAPG MGLEWVTVI**WYDGSn**KYYADS VKGRFTISRDNSKNTVFLQMNS LRAEDTAVYYCAR**DEVGfvGAF DI**WGQGTMVTVSS （SEQ ID NO: 355）
12C6	DIQLTQSPSFLSASVGDRVII TC**RASQGINSHLA**WYQQK PGKAPKLLIY**YASTLPS**GVP SRFSGSGSGTEFTLTVTSLQ PEDFATYYC**QQLNHYPIT**F GQGTRLEIK （SEQ ID NO: 661）	EVELVESGGGMVQPGRSLRLSC AAS**GFTFSDY**GMHWVRQAPG MGLEWVTVI**WYDGSn**KYYADS VKGRFTISRDNSKNTVFLQMNS LRAEDTAVYYCAR**DEVGfvGAF DI**WGQGTMVTVSS （SEQ ID NO: 662）
12D3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITC**RASQGISNYLA**WYQQK PGKVPKLLIY**AASTLHS**GV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDVATYYC**QKYNSAPRT**F GQGTKVEIK （SEQ ID NO: 356）	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCT VS**GGSISSdgY**YWSWIRQHPGK GLEWIG**YM YYSGI**TYHNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLRLSSVTAA DTAVYYCAR**DFGWYFDL**WGR GTLVTVSS （SEQ ID NO: 357）

[0202]

mAb	轻链	重链
12D6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITC**RASQDISNYLA**WYQQK PGKVPKLLIY**AASTLHS**GV PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PDDFAAYYC**QKYNSAPRT**F GQGTKVEIK （SEQ ID NO: 358）	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCT VS**GGSISSdaY**YWSWIRQHPGK GLEWIGY**MYYSGI**TYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCAR**DFGWYFDL**WGR GTLVTVSS （SEQ ID NO: 359）
12D7	DIQLTQSPSFLSASVGDRVSI TC**RASQDISSFLA**WYQQKP GKAPVLLIY**VASTLQS**GVPS RFSGSGSGTEFTLTVSSLQP EDFATYYC**QQLHVYPIT**FG QGTRLEIR （SEQ ID NO: 360）	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC VAS**GFTFSDY**GIHWVRQAPGM GQEWVAVI**WYDGSi**KKYSDSV KGRFIISRDNSENTVYLQMNSL RGEDTAIYYCAR**DEVGtfGAFD F**WGQGTKVTVSS （SEQ ID NO: 361）
12F5	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASI SC**RSSQSLLDSDDGNtYLD** WYLQKPGQSPQLLIY**TLSY RAS**GVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYYC**MQRI EFPFT**FGPGTKVDIK （SEQ ID NO: 362）	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSC AAS**GFTFSNA**WMSWVRQAPG KGLEWVGR**IKsktGGGT**TDYAA PVKGRFTISRDDSKNTLYLQMN SLKTEDTAVYYCTS**LIVGaiSLF DY**WGQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 363）
12H4	DIQMTQSPSALSASVGDRV AITC**RASQTISTWLA**WYQQ KPGKAPKVLIY**KASNLES**G VPSRFSGSGSGTEFTLTINSL QPDDFATYYC**QQYQTFSHT** FGQGTKLEIK （SEQ ID NO: 364）	QVQLRESGPGLVKPSETLSLTCT IS**GGSISYY**FWTWIRQPPGRGLE WIGQI**YYSGNT**NSNPSLKSRVTI SIDTSKNQFSLKLTSVTVADTAV YYCVR**AEGSlDAFDI**WGQGTM VAVSS （SEQ ID NO: 365）
8C8	DMQMTQSPSSLSASVGDRV TLTC**RASQGISNYLA**WFQL KPGKVPKLLIY**AASTLQS**G VPSRFSGSGSGTDFALTISSL QPEDVATYYC**QKYNSAPLT** FGGGTKVEIK （SEQ ID NO: 366）	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSC VAS**GFTFSSY**SMNWVRQFPGK GLEWVSSI**StSSNY**IHYADSLQG RFTISRDNAKNSLYLQMSSLRVE DTAVYYCVR**DKGTtltnWYFDL** WGRGTLVTVSS （SEQ ID NO: 367）

[0203]

mAb	轻链	重链
8F7	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SC**RSSQTLVHSNGYNYLN** WYLQKPGQSPQLLIY**LGSN RAS**GVPDRFSGSGSGSDFTL KISRMEAEDVGVYYC**MQA IQTPYT**FGQGTNVEIK （SEQ ID NO: 368）	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSC GAS**GFTFSSY**GMHWVRQAPGK GLEWVA**VIWYDGSn**KYYADSL KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCAR**DGYSgssDAF DI**WGQGTMVTVSS （SEQ ID NO: 369）
8F8	DIQMTQSPSTLSASVGDRVT ITC**RASQSISSWLA**WYQQK PGKAPKVLIY**KASNLES**GV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PDDFATYYC**QQYNSYSCT**F GQGTKLEIK （SEQ ID NO: 370）	QVQLQESGPGLVQPSETLSLTCT VS**GGSISYYY**WSWIRQPPGKGL EWIGNI**NYMGN**TIYNPSLKSRV TISVDTSKDQFSLKLTSVSAADT AVYYCVR**AEGSlDAFDF**WGQG TLVAVSL （SEQ ID NO: 371）
9D8	DIQMTQSPSSLSASVGDRIIF TC**QASQDINNYLH**WYQQK PGKAPKLLIY**DASDWET**GV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYC**QQYDHLPIT**F GQGTRVEIK （SEQ ID NO: 372）	QVQLVQSGAEVTKPGASVKVS CKAS**GYIFTGY**YIYWVRQAPG QGLEWMG**WINpSSGG**TNYAQK FQGRVTMARDTSISTAYMELSS LRSDDTAVYYCAR**DRKReyyynF GMDV**WGQGTTVTVST （SEQ ID NO: 373）
9E10	DIQMTQSPSSLSASVGDRVI LTC**QASQDISNYLH**WYQQ KPGKAPKLLIY**DASDLET**G VPSRFSGSGSGADFTFTISNL QPEDFATYYC**QQYDHLPIT** FGQGTRLEIK （SEQ ID NO: 374）	QVQLVQSGAEVTKPGASVKVS CKAS**GYTFTSH**YIYWVRQAPG QGLEWMG**WINpNSGG**TNYAQ KFQDRVTMARDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCAK**DRKReyyy nFGMDV**WGQGTTVTVSA （SEQ ID NO: 375）
9E5	DIQMTQSPSSLSASVGDRVI LTC**QASQDISNYLH**WYQQ KPGKAPKLLIY**DASDLET**G VPSRFSGSGSGADFTFTISNL QPEDFATYYC**QQYDHLPIT** FGQGTRLEIK （SEQ ID NO: 376）	QVQLVQFGVEVRKPGASVKVS CKVS**GFTFTSH**YIYWVRQAPG QGLEWMG**WINpNSGG**TKYAQ KFQDRVTMARDTSISTAYMELS RLRSDDTSVYYCVK**DRKReyyy nFGMDV**WGQGTTVTVSS （SEQ ID NO: 377）

[0204]

mAb	轻链	重链
9F4	DIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITC**QASQDISNYLN**WYQQK PGKAPKLLIY**DASNLET**GV PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYC**QQYDNLPYT**F GQGTKLEIK （SEQ ID NO: 378）	EVQMLESGGGLIQPGGSLRLSC KTS**GFTLSIY**AIHWVRQAPGRG LEWVSS**FGgRGSS**TYFADSVKG RFTISRDASENSLYLHMNSLRAE DTAVYYCAK**EKDWgRGFDY**W GQGTLVTVSS （SEQ ID NO: 379）
9F8	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASI SC**RSSQSLLYSNGYNYLD** WYLQKPGQSPQLLIF**LNSN RAS**GVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVYFC**MQAL QTPLT**FGGGTKVEIK （SEQ ID NO: 380）	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSC AAS**GFTFSNY**SMNWVRQAPGK GLEWVSS**ISsSTIY**IYYADSVKG RFTISRDNAKKSLYLQMNSLRA EDTAVYYCAR**DIGWevftLGFDY** WGQGTQVTVSS （SEQ ID NO: 381）

[0205] 本文还提供了针对CD70的CAR的细胞外配体结合结构域的CDR部分(包括Chothia、Kabat CDR和CDR接触区)。CDR区的确定完全在本领域技术的范围内。应当理解,在一些实施方案中,CDR可以是Kabat和Chothia CDR的组合(也称为“组合CR”或“延伸CDR”)。在一些实施方案中,CDR是Kabat CDR。在其他实施方案中,CDR是Chothia CDR。换句话说,在具有多于一个CDR的实施方案中,CDR可以是Kabat、Chothia、组合CDR或它们的组合中的任一者。表2A-2B提供了本文提供的CDR序列的实例。

[0206] 表2A

[0207]

重链			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
31H1	SYGFS（SEQ ID NO: 49）(Kabat); GGTFSSY （SEQ ID NO: 50）(Chothia); GGTFSSYGFS （SEQ ID NO: 51）(延伸)	GIIPIFGSANYAQKF QG （SEQ ID NO: 52） (Kabat); IPIFGS （SEQ ID NO: 53）(Chothia)	GGSSSPFAY（SEQ ID NO: 54）
63B2	SYGFS（SEQ ID NO: 55）(Kabat); GGTFSSY （SEQ ID NO: 56）(Chothia) GGTFSSYGFS(延伸) （SEQ ID NO: 57）	GIIPIFGTANYAQKF QG （SEQ ID NO: 58） (Kabat); IPIFGT （SEQ ID NO: 59）(Chothia)	GGSSSPFAY（SEQ ID NO: 60）

[0208]

重链			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
40E3	SYYWN（SEQ ID NO: 61）（Kabat）；GGSISSY（SEQ ID NO: 62）（Chothia）；GGSISSYYWN（SEQ ID NO: 63）（延伸）	YIYYSGSTNYNPSLKS（SEQ ID NO: 64）（Kabat）；YYSGS（SEQ ID NO: 65）（Chothia）	DIRTW（SEQ ID NO: 66）
42C3	NSWMS（SEQ ID NO: 67）（Kabat）；GFTFRNS（SEQ ID NO: 68）（Chothia）；GFTFRNSWMS（SEQ ID NO: 69）（延伸）	NIKRDGSEKYYVDSVKG（SEQ ID NO: 70）（Kabat）；KRDGSE（SEQ ID NO: 71）（Chothia）	DQTGSFDY（SEQ ID NO: 72）
45F11	VYYWS（SEQ ID NO: 73）（Kabat）；DDSISVY（SEQ ID NO: 74）（Chothia）；DDSISVYYWS（SEQ ID NO: 75）（延伸）	VYSSGNINYNPSLES（SEQ ID NO: 76）（Kabat）；YSSGN（SEQ ID NO: 77）（Chothia）	GLDAFDI（SEQ ID NO: 78）
64F9	SYAMS（SEQ ID NO: 79）（Kabat）；GFTFTSY（SEQ ID NO: 80）（Chothia）；GFTFTSYAMS（SEQ ID NO: 81）（延伸）	RVYSSGNINYNPSLES（SEQ ID NO: 82）（Kabat）；YSSGN（SEQ ID NO: 83）（Chothia）	GLDAFDI（SEQ ID NO: 84）
72C2	TYAIS（SEQ ID NO: 85）（Kabat）；GGTFITY（SEQ ID NO: 86）（Chothia）；GGTFITYAIS（SEQ ID NO: 87）（延伸）	GIIPFFGTANYAQKFQG（SEQ ID NO: 88）（Kabat）；IPFFGT（SEQ ID NO: 89）（Chothia）	WELFFFDF（SEQ ID NO: 90）
2F10	YYSMN（SEQ ID NO: 91）（Kabat）；GFTFTYY（SEQ ID NO: 92）（Chothia）；GFTFTYYSMN（SEQ ID NO: 93）（延伸）	HISIRSSTIYFADSAKG（SEQ ID NO: 94）（Kabat）；SIRSST（SEQ ID NO: 95）（Chothia）	GSGWYGDYFDY（SEQ ID NO: 96）

[0209]

重链			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
4F11	NARMGVT（SEQ ID NO: 97）（Kabat）；GFSLSNARM（SEQ ID NO: 98）（Chothia）；GFSLSNARMGVT（SEQ ID NO: 99）（延伸）	HIFSNDEKSYSTSLKS（SEQ ID NO: 100）（Kabat）；FSNDE（SEQ ID NO: 101）（Chothia）	IRDYYDISSYYDY（SEQ ID NO: 102）
10H10	NHNIH（SEQ ID NO: 103）（Kabat）；GFTFSNH（SEQ ID NO: 104）（Chothia）；GFTFSNHNIH（SEQ ID NO: 105）（延伸）	YISRSSSTIYYADSVKG（SEQ ID NO: 106）（Kabat）；SRSSST（SEQ ID NO: 107）（Chothia）	DHAQWYGMDV（SEQ ID NO: 108）
17G6	SYWMS（SEQ ID NO: 109）（Kabat）；GFTFSSY（SEQ ID NO: 110）（Chothia）；GFTFSSYWMS（SEQ ID NO: 111）（延伸）	SIKQDGSEKYYVDSVKG（SEQ ID NO: 112）（Kabat）；KQDGSE（SEQ ID NO: 113）（Chothia）	EGVNWGWRLYWHFDL（SEQ ID NO: 114）
65E11	SYSMN（SEQ ID NO: 115）（Kabat）；GFTFSSY（SEQ ID NO: 116）（Chothia）；GFTFSSYSMN（SEQ ID NO: 117）（延伸）	HSSISRGNIYFADSVKG（SEQ ID NO: 118）（Kabat）；SISRGN（SEQ ID NO: 119）（Chothia）	GSGWYGDYFDY（SEQ ID NO: 120）
P02B10	NYAMS（SEQ ID NO: 121）（Kabat）；GFAFSNY（SEQ ID NO: 122）（Chothia）；GFAFSNYAMS（SEQ ID NO: 123）（延伸）	AIRGGGGSTYYADSVKG（SEQ ID NO: 124）（Kabat）；RGGGGS（SEQ ID NO: 125）（Chothia）	DFISGTWYPDY（SEQ ID NO: 126）

[0210]

重链			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
P07D03	SYWIG（SEQ ID NO: 127）（Kabat）；GYRFTSY（SEQ ID NO: 128）（Chothia）；GYRFTSYWIG（SEQ ID NO: 129）（延伸）	SIYPDDSDTRYSPSFQG（SEQ ID NO: 130）（Kabat）；YPDDSD（SEQ ID NO: 131）（Chothia）	STVDYPGYSYFDY（SEQ ID NO: 132）
P08A02	NYWIA（SEQ ID NO: 133）（Kabat）；GYTFTNY（SEQ ID NO: 134）（Chothia）；GYTFTNYWIA（SEQ ID NO: 135）（延伸）	IIYPDGSDTRYSPSFQG（SEQ ID NO: 136）（Kabat）；YPDGSD（SEQ ID NO: 137）（Chothia）	DITSWYYGEPAFDI（SEQ ID NO: 138）
P08E02	SSWIG（SEQ ID NO: 139）（Kabat）；GYSFTSS（SEQ ID NO: 140）（Chothia）；GYSFTSSWIG（SEQ ID NO: 141）（延伸）	IIYPGDSDTRYSPSFQG（SEQ ID NO: 142）（Kabat）；YPGDSD（SEQ ID NO: 143）（Chothia）	GLSQAMTGFGFDY（SEQ ID NO: 144）
P08F08	SYWIG（SEQ ID NO: 145）（Kabat）；GYGFTSY（SEQ ID NO: 146）（Chothia）；GYGFTSYWIG（SEQ ID NO: 147）（延伸）	IIHPDDSDTKYSPSFQG（SEQ ID NO: 148）（Kabat）；HPDDSD（SEQ ID NO: 149）（Chothia）	SYLRGLWGGYFDY（SEQ ID NO: 150）
P08G02	SSWIG（SEQ ID NO: 151）（Kabat）；GYTFPSS（SEQ ID NO: 152）（Chothia）；GYTFPSSWIG（SEQ ID NO: 153）（延伸）	IIYPDTSHTRYSPSFQ（SEQ ID NO: 154）（Kabat）；YPDTSH（SEQ ID NO: 155）（Chothia）	ASYFDRGTGYSSWWMDV（SEQ ID NO: 156）
P12B09	QYSMS（SEQ ID NO: 157）（Kabat）；GFTFSQY（SEQ ID NO: 158）（Chothia）；GFTFSQYSMS（SEQ ID NO: 159）（延伸）	AISGGGVSTYYADSVKG（SEQ ID NO: 160）（Kabat）；SGGGVS（SEQ ID NO: 161）（Chothia）	DISDSGGSHWYFDY（SEQ ID NO: 162）

[0211]

重链			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
P12F02	SYAMS（SEQ ID NO: 163）（Kabat）；GFTFSSY （SEQ ID NO: 164）（Chothia）；GFTFSSYAMS （SEQ ID NO: 165）（延伸）	TISGTGGTTYYADSVKG （SEQ ID NO: 166）（Kabat）；SGTGGT （SEQ ID NO: 167）（Chothia）	VRAGIDPTASDV （SEQ ID NO: 168）
P12G07	NFAMS（SEQ ID NO: 169）（Kabat）；GFTFNNF （SEQ ID NO: 170）（Chothia）；GFTFNNFAMS（SEQ ID NO: 171）（延伸）	GISGSGDNTYYADSVKG （SEQ ID NO: 172）（Kabat）；SGSGDN （SEQ ID NO: 173）（Chothia）	DRDIGLGWYSYYLDV （SEQ ID NO: 174）
P13F04	SYAIS（SEQ ID NO: 175）（Kabat）；GGTFSSY （SEQ ID NO: 176）（Chothia）；GGTFSSYAIS （SEQ ID NO: 177）（延伸）	EIIPIFGTASYAQKFQG（SEQ ID NO: 178）（Kabat）；IPIFGT（SEQ ID NO: 179）（Chothia）	AGWDDSWFDY （SEQ ID NO: 180）
P15D02	SYWIG（SEQ ID NO: 181）（Kabat）；GYSFASY （SEQ ID NO: 182）（Chothia）；GYSFASYWIG（SEQ ID NO: 183）（延伸）	VIYPGTSETRYSPSFQG （SEQ ID NO: 184）（Kabat）；YPGTSE （SEQ ID NO: 185）（Chothia）	GLSASASGYSFQY （SEQ ID NO: 186）
P16C05	DYWIG（SEQ ID NO: 187）（Kabat）；GYSFTDY （SEQ ID NO: 188）（Chothia）；GYSFTDYWIG（SEQ ID NO: 189）（延伸）	MISPGGSTTIYRPSFQG （SEQ ID NO: 190）（Kabat）；SPGGST （SEQ ID NO: 191）（Chothia）	MYTGGYGGSWYFDY（SEQ ID NO: 192）
10A1	YYYWT （SEQ ID NO: 382）（Kabat）；GGSISYY （SEQ ID NO: 383）（Chothia）；GGSISYYYWT（SEQ ID NO: 384）（延伸）	HIYYSGSTNYNPSLKS（SEQ ID NO: 385）（Kabat）；YYSGS（SEQ ID NO: 386）（Chothia）	AEGSlDAFDF （SEQ ID NO: 387）

[0212]

重链			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
10E2	SNYMT（SEQ ID NO: 388）（Kabat）；GFTVSSN （SEQ ID NO: 389）（Chothia）；GFTVSSNYMT（SEQ ID NO: 390）（延伸）	VIYSGGSTYYADSVKG （SEQ ID NO: 391）（Kabat）；YSGGS（SEQ ID NO: 392）（Chothia）	NWGDYW （SEQ ID NO: 393）
11A1	YYFWN（SEQ ID NO: 394）（Kabat）；GGSIDYY （SEQ ID NO: 395）（Chothia）；GGSIDYYFWN（SEQ ID NO: 396）（延伸）	HVYDIGNTKYNPSLKS（SEQ ID NO: 397）（Kabat）；YDIGN（SEQ ID NO: 398）（Chothia）	GEGAlDAFDI （SEQ ID NO: 399）
11C1	YYYWT （SEQ ID NO: 400）（Kabat）；GGSISYY （SEQ ID NO: 401）（Chothia）；GGSISYYYWT（SEQ ID NO: 402）（延伸）	HVIYSGTTNYNPSLKS（SEQ ID NO: 403）（Kabat）；IYSGT（SEQ ID NO: 404）（Chothia）	AEGSlDAFDL （SEQ ID NO: 405）
11D1	DYGIH（SEQ ID NO: 406）（Kabat）；GFTFSDY （SEQ ID NO: 407）（Chothia）；GFTFSDYGIH （SEQ ID NO: 408）（延伸）	VIWYDGSiKKYSDSVKG （SEQ ID NO: 409）（Kabat）；WYDGSi （SEQ ID NO: 410）（Chothia）	DEVGtfGAFDF （SEQ ID NO: 411）
11E1	SdgYYWS （SEQ ID NO: 412）（Kabat）；GGSISSdgY（SEQ ID NO: 413）（Chothia）；GGSISSdgYYWS （SEQ ID NO: 414）（延伸）	YMYYSGSTYYNPSLKS （SEQ ID NO: 415）（Kabat）；YYSGS（SEQ ID NO: 416）（Chothia）	DFGWYFDL（SEQ ID NO: 417）

[0213]

重链			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
12A2	SdgYYWS（SEQ ID NO: 418）（Kabat）；GGSVSSdgY（SEQ ID NO: 419）（Chothia）；GGSVSSdgYYWS（SEQ ID NO: 420）（延伸）	YIYYRRITDYNPSLKS（SEQ ID NO: 421）（Kabat）；YYRRI（SEQ ID NO: 422）（Chothia）	DFGWYFDL（SEQ ID NO: 423）
12C4	GYYLH（SEQ ID NO: 424）（Kabat）；GYTFTGY（SEQ ID NO: 425）（Chothia）；GYTFTGYYLH（SEQ ID NO: 426）（延伸）	WINpNSGGTNYAQKFQG（SEQ ID NO: 427）（Kabat）；NpNSGG（SEQ ID NO: 428）（Chothia）	DRGVtmivDGMDD（SEQ ID NO: 429）
12C5	DYGMH（SEQ ID NO: 430）（Kabat）；GFTFSDY（SEQ ID NO: 431）（Chothia）；GFTFSDYGMH（SEQ ID NO: 432）（延伸）	VIWYDGSnKYYADSVKG（SEQ ID NO: 433）（Kabat）；WYDGSn（SEQ ID NO: 434）（Chothia）	DEVGfvGAFDI（SEQ ID NO: 435）
12C6	DYGMH（SEQ ID NO: 663）（Kabat）；GFTFSDY（SEQ ID NO: 664）（Chothia）；GFTFSDYGMH（SEQ ID NO: 665）（延伸）	VIWYDGSnKYYADSVKG（SEQ ID NO: 666）（Kabat）；WYDGSn（SEQ ID NO: 667）（Chothia）	DEVGfvGAFDI（SEQ ID NO: 668）
12D3	SdgYYWS（SEQ ID NO: 436）（Kabat）；GGSISSdgY（SEQ ID NO: 437）（Chothia）；GGSISSdgYYWS（SEQ ID NO: 438）（延伸）	YMYYSGITYHNPSLKS（SEQ ID NO: 439）（Kabat）；YYSGI（SEQ ID NO: 440）（Chothia）	DFGWYFDL（SEQ ID NO: 441）

[0214]

重链			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
12D6	SdaYYWS（SEQ ID NO: 442）（Kabat）；GGSISSdaY（SEQ ID NO: 443）（Chothia）；GGSISSdaYYWS（SEQ ID NO: 444）（延伸）	YMYYSGITYYNPSLKS（SEQ ID NO: 445）（Kabat）；YYSGI（SEQ ID NO: 446）（Chothia）	DFGWYFDL（SEQ ID NO: 447）
12D7	DYGIH（SEQ ID NO: 448）（Kabat）；GFTFSDY（SEQ ID NO: 449）（Chothia）；GFTFSDYGIH（SEQ ID NO: 450）（延伸）	VIWYDGSiKKYSDSVKG（SEQ ID NO: 451）（Kabat）；WYDGSi（SEQ ID NO: 452）（Chothia）	DEVGtfGAFDF（SEQ ID NO: 453）
12F5	NAWMS（SEQ ID NO: 454）（Kabat）；GFTFSNA（SEQ ID NO: 455）（Chothia）；GFTFSNAWMS（SEQ ID NO: 456）（延伸）	RIKsktGGGTTDYAAPVKG（SEQ ID NO: 457）（Kabat）；KsktGGGT（SEQ ID NO: 458）（Chothia）	LIVGaiSLFDY（SEQ ID NO: 459）
12H4	YYFWT（SEQ ID NO: 460）（Kabat）；GGSISYY（SEQ ID NO: 461）（Chothia）；GGSISYYFWT（SEQ ID NO: 462）（延伸）	QIYYSGNTNSNPSLKS（SEQ ID NO: 463）（Kabat）；YYSGN（SEQ ID NO: 464）（Chothia）	AEGSlDAFDI（SEQ ID NO: 465）
8C8	SYSMN（SEQ ID NO: 466）（Kabat）；GFTFSSY（SEQ ID NO: 467）（Chothia）；GFTFSSYSMN（SEQ ID NO: 468）（延伸）	SIStSSNYIHYADSLQG（SEQ ID NO: 469）（Kabat）；StSSNY（SEQ ID NO: 470）（Chothia）	DKGTtltnWYFDL（SEQ ID NO: 471）

[0215]

重链			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
8F7	SYGMH（SEQ ID NO: 472）（Kabat）；GFTFSSY（SEQ ID NO: 473）（Chothia）；GFTFSSYGMH（SEQ ID NO: 474）（延伸）	VIWYDGSnKYYADSLKG（SEQ ID NO: 475）（Kabat）；WYDGSn（SEQ ID NO: 476）（Chothia）	DGYSgssDAFDI（SEQ ID NO: 477）
8F8	YYYWS（SEQ ID NO: 478）（Kabat）；GGSISYY（SEQ ID NO: 479）（Chothia）；GGSISYYYWS（SEQ ID NO: 480）（延伸）	NINYMGNTIYNPSLKS（SEQ ID NO: 481）（Kabat）；NYMGN（SEQ ID NO: 482）（Chothia）	AEGSlDAFDF（SEQ ID NO: 483）
9D8	GYYIY（SEQ ID NO: 484）（Kabat）；GYIFTGY（SEQ ID NO: 485）（Chothia）；GYIFTGYYIY（SEQ ID NO: 486）（延伸）	WINpSSGGTNYAQKFQG（SEQ ID NO: 487）（Kabat）；NpSSGG（SEQ ID NO: 488）（Chothia）	DRKReyyynFGMDV（SEQ ID NO: 489）
9E10	SHYIY（SEQ ID NO: 490）（Kabat）；GYTFTSH（SEQ ID NO: 491）（Chothia）；GYTFTSHYIY（SEQ ID NO: 492）（延伸）	WINpNSGGTNYAQKFQD（SEQ ID NO: 493）（Kabat）；NpNSGG（SEQ ID NO: 494）（Chothia）	DRKReyyynFGMDV（SEQ ID NO: 495）
9E5	SHYIY（SEQ ID NO: 496）（Kabat）；GFTFTSH（SEQ ID NO: 497）（Chothia）；GFTFTSHYIY（SEQ ID NO: 498）（延伸）	WINpNSGGTKYAQKFQD（SEQ ID NO: 499）（Kabat）；NpNSGG（SEQ ID NO: 500）（Chothia）	DRKReyyynFGMDV（SEQ ID NO: 501）

[0216]

重链			
mAb	**CDRH1**	**CDRH2**	**CDRH3**
9F4	IYAIH （SEQ ID NO: 502）（Kabat）; GFTLSIY （SEQ ID NO: 503）（Chothia）; GFTLSIYAIH （SEQ ID NO: 504）（延伸）	SFGgRGSSTYFADS VKG （SEQ ID NO: 505）（Kabat）; GgRGSS （SEQ ID NO: 506）（Chothia）	EKDWgRGFDY （SEQ ID NO: 507）
9F8	NYSMN （SEQ ID NO: 508）（Kabat）; GFTFSNY （SEQ ID NO: 509）（Chothia）; GFTFSNYSMN （SEQ ID NO: 510）（延伸）	SISsSTIYIYYADSVK G （SEQ ID NO: 511）（Kabat）; SsSTIY（SEQ ID NO: 512）（Chothia）	DIGWevftLGFDY （SEQ ID NO: 513）

[0217] 表2B

[0218]

轻链			
mAb	**CDRL1**	**CDRL2**	**CDRL3**
31H1	RSSQSLVHSDGNTYLS （SEQ ID NO: 193）;	KISNRFS （SEQ ID NO: 194）	MQATQFPLT（SEQ ID NO: 195）
63B2	RSSQSLVHSDGNTYLS （SEQ ID NO: 196）;	KISNRFS （SEQ ID NO: 197）	MQATQFPLT（SEQ ID NO: 198）
40E3	RASQGISNYLA（SEQ ID NO: 199）;	AASSLQS （SEQ ID NO: 200）	QQYNSYPLT（SEQ ID NO: 201）
42C3	RSSQSLVYSDENTYLN （SEQ ID NO: 202）;	QVSNRDS （SEQ ID NO: 203）	MQGTYWPPT （SEQ ID NO: 204）
45F11	RASQSVSSSLA（SEQ ID NO: 205）;	GASTRAT （SEQ ID NO: 206）	QQYINWPH（SEQ ID NO: 207）
64F9	QASQDISNYLN （SEQ ID NO: 208）;	GASNLET （SEQ ID NO: 209）	QQYDNFPIT（SEQ ID NO: 210）

[0219]

轻链			
mAb	**CDRL1**	**CDRL2**	**CDRL3**
72C2	RASQSVSSNLA（SEQ ID NO: 211）;	SASTRAS（SEQ ID NO: 212）	QQYDNWPPLT（SEQ ID NO: 213）
2F10	RASQSVSSSYLA（SEQ ID NO: 214）;	GASSRAT（SEQ ID NO: 215）	QQYGSSPLT（SEQ ID NO: 216）
4F11	RASQDISNYLA（SEQ ID NO: 217）;	AASSLQS（SEQ ID NO: 218）	LQLNSFPFT（SEQ ID NO: 219）
10H10	RASQGISSWLA（SEQ ID NO: 220）;	AASSLQS（SEQ ID NO: 221）	QQAFSFPFT（SEQ ID NO: 222）
17G6	KSSQSVLYSYNNKNYVA（SEQ ID NO: 223）;	WASTRES（SEQ ID NO: 224）	QQYYSTLT（SEQ ID NO: 225）
65E11	RASQSVSSSYLA（SEQ ID NO: 226）;	DASSRAT（SEQ ID NO: 227）	QQYGSSPLT（SEQ ID NO: 228）
P02B10	SGSSSNIGSNYVY（SEQ ID NO: 229）;	RNNQRPS（SEQ ID NO: 230）	AAWDDSLSGVV（SEQ ID NO: 231）
P07D03	SGSRSNIGSNYVY（SEQ ID NO: 232）;	RNNQRPS（SEQ ID NO: 233）	ASWDGSLSAVV（SEQ ID NO: 234）
P08A02	SGSSSNIGSNYVY（SEQ ID NO: 235）;	RNNQRPS（SEQ ID NO: 236）	ATWDDSLGSPV（SEQ ID NO: 237）
P08E02	RASQSISRYLN（SEQ ID NO: 238）;	AASILQT（SEQ ID NO: 239）	QQSYSTTMWT（SEQ ID NO: 240）
P08F08	SGSSSNIGSNYVN（SEQ ID NO: 241）;	GDYQRPS（SEQ ID NO: 242）	ATRDDSLSGSVV（SEQ ID NO: 243）
P08G02	RASQSIYDYLH（SEQ ID NO: 244）;	DASNLQS（SEQ ID NO: 245）	QQSYTTPLFT（SEQ ID NO: 246）

[0220]

轻链			
mAb	**CDRL1**	**CDRL2**	**CDRL3**
P12B09	RASQYIGRYLN （SEQ ID NO: 247）;	GATSLAS （SEQ ID NO: 248）	QQSYSTTSPT （SEQ ID NO: 249）
P12F02	SGSTSNIGRNYVY （SEQ ID NO: 250）;	RTNQRPS （SEQ ID NO: 251）	AAWDDSLSGRV （SEQ ID NO: 252）
P12G07	SGSSSNIGSNYVY （SEQ ID NO: 253）;	MNNQRPS （SEQ ID NO: 254）	AAWDDSLSAVV （SEQ ID NO: 255）
P13F04	SGSNSNIGTNYVS （SEQ ID NO: 256）;	RSSRRPS （SEQ ID NO: 257）	AAWDGSLSGHWV （SEQ ID NO: 258）
P15D02	RASQSIDTYLN （SEQ ID NO: 259）;	SASSLHS （SEQ ID NO: 260）	QQSYSTTAWT （SEQ ID NO: 261）
P16C05	RASQSIGQSLN （SEQ ID NO: 262）;	GASSLQS （SEQ ID NO: 263）	QQSYSTPIT （SEQ ID NO: 264）
10A1	RASQSISTWLA （SEQ ID NO: 514）;	KASSLES （SEQ ID NO: 515）	QQYKSYSHT（SEQ ID NO: 516）
10E2	RASQSISSWLA （SEQ ID NO: 517）;	KASSLES （SEQ ID NO: 518）	QQYKSFSLT （SEQ ID NO: 519）
11A1	RASQSISSWLA （SEQ ID NO: 520）;	KASTLES （SEQ ID NO: 521）	QQYNSYSYT（SEQ ID NO: 522）
11C1	RASQSVSSWLA（SEQ ID NO: 523）;	KASSLES （SEQ ID NO: 524）	QQYNTYSHT（SEQ ID NO: 525）
11D1	RASQGIRNDLG （SEQ ID NO: 526）;	AASSLQS （SEQ ID NO: 527）	LQDYNYPFT（SEQ ID NO: 528）
11E1	RASQDIDNYLA （SEQ ID NO: 529）;	AASALQS （SEQ ID NO: 530）	QNYNSGPRT（SEQ ID NO: 531）

[0221]

轻链			
mAb	**CDRL1**	**CDRL2**	**CDRL3**
12A2	RASQDISNYLT（SEQ ID NO: 532）;	AASALQS（SEQ ID NO: 533）	QNYNSAPRT（SEQ ID NO: 534）
12C4	RSSQSLLHSNGYNYLD（SEQ ID NO: 535）;	LGSNRAS（SEQ ID NO: 536）	MQTLQTPFT（SEQ ID NO: 537）
12C5	RASQGINSHLA（SEQ ID NO: 538）;	YASTLPS（SEQ ID NO: 539）	QQLNHYPIT（SEQ ID NO: 540）
12C6	RASQGINSHLA（SEQ ID NO: 669）;	YASTLPS（SEQ ID NO: 670）	QQLNHYPIT（SEQ ID NO: 671）
12D3	RASQGISNYLA（SEQ ID NO: 541）;	AASTLHS（SEQ ID NO: 542）	QKYNSAPRT（SEQ ID NO: 543）
12D6	RASQDISNYLA（SEQ ID NO: 544）;	AASTLHS（SEQ ID NO: 545）	QKYNSAPRT（SEQ ID NO: 546）
12D7	RASQDISSFLA（SEQ ID NO: 547）;	VASTLQS（SEQ ID NO: 548）	QQLHVYPIT（SEQ ID NO: 549）
12F5	RSSQSLLDSDDGNtYLD（SEQ ID NO: 550）;	TLSYRAS（SEQ ID NO: 551）	MQRIEFPFT（SEQ ID NO: 552）
12H4	RASQTISTWLA（SEQ ID NO: 553）;	KASNLES（SEQ ID NO: 554）	QQYQTFSHT（SEQ ID NO: 555）
8C8	RASQGISNYLA（SEQ ID NO: 556）;	AASTLQS（SEQ ID NO: 557）	QKYNSAPLT（SEQ ID NO: 558）
8F7	RSSQTLVHSNGYNYLN（SEQ ID NO: 559）;	LGSNRAS（SEQ ID NO: 560）	MQAIQTPYT（SEQ ID NO: 561）
8F8	RASQSISSWLA（SEQ ID NO: 562）;	KASNLES（SEQ ID NO: 563）	QQYNSYSCT（SEQ ID NO: 564）

[0222]

轻链			
mAb	**CDRL1**	**CDRL2**	**CDRL3**
9D8	QASQDINNYLH（SEQ ID NO: 565）;	DASDWET（SEQ ID NO: 566）	QQYDHLPIT（SEQ ID NO: 567）
9E10	QASQDISNYLH（SEQ ID NO: 568）;	DASDLET（SEQ ID NO: 569）	QQYDHLPIT（SEQ ID NO: 570）
9E5	QASQDISNYLH（SEQ ID NO: 571）;	DASDLET（SEQ ID NO: 572）	QQYDHLPIT（SEQ ID NO: 573）
9F4	QASQDISNYLN（SEQ ID NO: 574）;	DASNLET（SEQ ID NO: 575）	QQYDNLPYT（SEQ ID NO: 576）
9F8	RSSQSLLYSNGYNYLD（SEQ ID NO: 577）;	LNSNRAS（SEQ ID NO: 578）	MQALQTPLT（SEQ ID NO: 579）

[0223] 本公开涵盖对包含表1或表2A-2B所示的序列的CAR和多肽的修饰，包括具有不显著影响其特性的修饰的功能等效CAR以及具有增加或减少的活性和/或亲和力的变体。例如，氨基酸序列可以被突变以获得对CD70具有所期望的结合亲和力的抗体。多肽的修饰是本领域中的常规实践，无需本文详细描述。经修饰的多肽的实例包括具有氨基酸残基的保守性取代、一种或多种氨基酸缺失或添加(不显著有害地改变功能活性、或使多肽对其配体的亲和力成熟(增强))或者使用化学类似物的多肽。

[0224] 氨基酸序列插入包括长度在一个残基至含有一百个或更多个残基的多肽的范围内的氨基和/或羧基末端融合体，以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的实例包括具有N-末端甲硫氨酰基残基的抗体或融合至表位标签的抗体抗体分子的其他插入变体包括抗体的N-末端或C-末端与酶或多肽的融合，这增加了抗体在血液循环中的半衰期。

[0225] 取代变体移除了抗体分子中的至少一个氨基酸残基，并且在该位置插入了不同的残基。取代诱变的最受关注的位点包括高变区，但是还设想了FR改变。保守性取代示于表3的“保守性取代”标题下。如果此类取代导致生物学活性的变化，则可以引入表3中称为“示例性取代”的，或如下文根据氨基酸类别进一步描述的更实质性的变化，并筛选产物。

[0226] 表3:氨基酸取代

[0227]

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

[0228] 在一些实施方案中，本公开提供了一种包含细胞外配体结合结构域的CAR，其与CD70结合并与本文所述的CAR竞争结合CD70，包括包含含有ScFv的细胞外结构域的CAR，所述ScFv包含31H1、63B2、40E3、42C3、45F11、64F9、72C2、2F10、4F11、10H10、17G6、65E11、P02B10、P07D03、P08A02、P08E02、P08F08、P08G02、P12B09、P12F02、P12G07、P13F04、P15D02、P16C05、10A1、10E2、11A1、11C1、11D1、11E1、12A2、12C4、12C5、12D3、12D6、12D7、12F5、12H4、8C8、8F7、8F8、9D8、9E10、9E5、9F4或9F8的序列。

[0229] 在一些实施方案中，本公开提供了一种与CD70的特异性结合的CAR，其中所述CAR包含：VH区，其包含SEQ ID NO:20所示的序列；和/或VL区，其包含SEQ ID NO:19所示的序列。在一些实施方案中，本公开提供了一种与CD70的特异性结合的CAR，其中所述CAR包含：VH区，其包含SEQ ID NO:22所示的序列；和/或VL区，其包含SEQ ID NO:21所示的序列。在一些实施方案中，本公开提供了一种与CD70的特异性结合的CAR，其中所述CAR包含：VH区，其包含SEQ ID NO:28所示的序列；和/或VL区，其包含SEQ ID NO:27所示的序列。在一些实施方案中，本公开提供了一种与CD70的特异性结合的CAR，其中所述CAR包含：VH区，其包含SEQ ID NO:36所示的序列；和/或VL区，其包含SEQ ID NO:35所示的序列。在一些实施方案中，本公开提供了一种与CD70的特异性结合的CAR，其中所述CAR包含：VH区，其包含SEQ ID NO:46

所示的序列;和/或VL区,其包含SEQ ID NO:45所示的序列。在一些实施方案中,本公开提供了一种与CD70的特异性结合的CAR,其中所述CAR包含:VH区,其包含SEQ ID NO:18所示的序列;和/或VL区,其包含SEQ ID NO:17所示的序列。在一些实施方案中,本公开提供了一种与CD70的特异性结合的CAR,其中所述CAR包含:VH区,其包含SEQ ID NO:34所示的序列;和/或VL区,其包含SEQ ID NO:33所示的序列。在一些实施方案中,本公开还提供了包含基于CDR接触区的针对CD70抗体的抗体的CDR部分的CAR。CDR接触区是赋予抗体以针对抗原的特异性的抗体的区域。通常,CDR接触区包括CDR和Vernier区中的残基位置,这些残基位置是受到限制的,以便维持适当的环结构,从而使抗体结合特定抗原。参见例如,Makabe等人,J.Biol.Chem.,283:1156-1166,2007。CDR接触区的确定完全在本领域技术的范围内。

[0230] 如本文所述的CD70特异性CAR的配体结合结构域对CD70(诸如人CD70)的结合亲和力(KD)可以为例如约0.1至约1000nM,例如约0.5nM至约500nM,或例如约1nM至约250nM。在一些实施方案中,结合亲和力为约1000nm、750nm、500nm、400nm、300nm、250nm、200nM、100nM、90nM、80nM、70nM、60nM、50nM、45nM、40nM、35nM、30nM、25nM、20nM、19nm、18nm、17nm、16nm、15nM、10nM、8nM、7.5nM、7nM、6.5nM、6nM、5.5nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM、0.5nM、0.3nM或0.1nM中的任一者。

[0231] 在一些实施方案中,如本文所述的CD70特异性CAR的配体结合结构域的scFv对CD70的结合亲和力(KD)为约10nM至约100nM,约10nM至约90nM,约10nM至约80nM,约20nM至约70nM,约25nM至约75nM,或约40nM至约110nM。在一些实施方案中,该段落中描述的scFv的结合亲和力是针对人CD70的。

[0232] 在一些实施方案中,结合亲和力小于约1000nm、900nm、800nm、250nM、200nM、100nM、50nM、30nM、20nM、10nM、7.5nM、7nM、6.5nM、6nM、5nM中的任一者。

[0233] 根据本公开的CAR的细胞内信号传导结构域负责在细胞外配体结合结构域与靶标结合之后进行细胞内信号传导,引起免疫细胞的活化和免疫应答。细胞内信号传导结构域具有激活CAR在其中表达的免疫细胞的至少一种正常效应子功能的能力。例如,T细胞的效应子功能可以是细胞溶解活性或辅助活性,包括细胞因子的分泌。

[0234] 在一些实施方案中,用于CAR中的细胞内信号传导结构域可以是例如但不限于T细胞受体和共同作用以在抗原受体接合后引发信号转导的辅助受体的细胞质序列,以及这些序列的任何衍生物或变体和具有相同功能能力的任何合成序列。细胞内信号传导结构域包括两类不同的细胞质信号传导序列:那些引发抗原依赖性初级激活的序列,以及那些以抗原非依赖性方式起作用以提供次级或共刺激信号的序列。初级细胞质信号传导序列可以包含称为基于免疫受体酪氨酸的激活基序或ITAM的信号传导基序。ITAM是在各种受体的胞质内尾部发现的定义明确的信号基序,它们充当syk/zap70类酪氨酸激酶的结合位点。在本公开中使用的ITAM的实例可包括作为非限制性实例的源自TCRζ、FcRγ、FcRβ、FcRε、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b和CD66d的那些。在一些实施方案中,CAR的细胞内信号传导结构域可以包含CD3ζ信号传导结构域,其具有与SEQ ID NO:272或683所示的氨基酸序列具有至少约70%、至少80%、至少90%、95%、97%或99%的序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中,本公开的CAR的细胞内信号传导结构域包含共刺激分子的结构域。

[0235] 在一些实施方案中,本公开的CAR的细胞内信号传导结构域包含选自由41BB(GenBank:AAA53133.)和CD28(NP_006130.1)的片段组成的组的共刺激分子的一部分。在一

些实施方案中，本公开的CAR的细胞内信号传导结构域包含与SEQ ID NO:271或682和SEQ ID NO:275所示的氨基酸序列具有至少70％、至少80％、至少90％、95％、97％或99％的序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，本公开的CAR的细胞内信号传导结构域包含与SEQ ID NO:271或682所示的氨基酸序列具有至少70％、至少80％、至少90％、95％、97％或99％的序列同一性和/或与SEQ ID NO:276所示的氨基酸序列具有至少70％、至少80％、至少90％、95％、97％或99％的序列同一性的氨基酸序列。

[0236] CAR在细胞的表面膜上表达。因此，CAR可以包含跨膜结构域。本文公开的CAR的合适跨膜结构域能够：(a)在细胞表面表达，在一些实施方案中，所述细胞是免疫细胞，例如但不限于淋巴细胞，诸如T辅助细胞(T_h)细胞、细胞毒性T(T_c)细胞、T调节性(T_{reg})细胞或自然杀伤(NK)细胞，和/或(b)与配体结合结构域和细胞内信号传导结构域相互作用以指导免疫细胞针对预定靶细胞的细胞应答。跨膜结构域可以源自天然或合成来源。跨膜结构域可以源自任何膜结合蛋白或跨膜蛋白。作为非限制性实例，跨膜多肽可以是T细胞受体的子序列或亚基(诸如α、β、γ或δ)、构成CD3复合物的多肽、IL-2受体p55(a链)、p75(β链)或γ链、Fc受体(尤其是Fcγ受体III或CD蛋白)的亚基链。可替代地，跨膜结构域可以是合成的并且可以主要包含疏水性残基诸如亮氨酸和缬氨酸。在一些实施方案中，所述跨膜结构域源自人CD8α链(例如，NP_001139345.1)。跨膜结构域还可以在细胞外配体结合结构域和所述跨膜结构域之间包含茎结构域。茎结构域可以包含多达300个氨基酸-在一些实施方案中包含10至100个氨基酸，或在一些实施方案中包含25至50个氨基酸。茎区可以源自全部或部分天然存在的分子，诸如源自CD8、CD4、CD28、4-1BB或IgG的整个或部分胞外区(尤其是IgG的铰链区)，或源自整个或部分抗体重链恒定区。可替代地，茎结构域可以是对应于天然存在的茎序列的合成序列，或者可以是完全合成的茎序列。在一些实施方案中，所述茎结构域是人CD8α链(例如，NP_001139345.1)的一部分。在另一个特定的实施方案中，所述铰链和跨膜结构域包含人CD8α链的一部分，在一些实施方案中该部分与选自由SEQ ID NO:268和270组成的组的氨基酸序列具有至少70％、至少80％、至少90％、95％、97％或99％的序列同一性。在一些实施方案中，本文所述的CAR的茎结构域包含CD8α、IgG1或FcγRIIIα的子序列，尤其是CD8α、IgG1或FcγRIIIα中的任一个的铰链区。在一些实施方案中，茎结构域包含人CD8α铰链、人IgG1铰链或人FcγRIIIα铰链。在一些实施方案中，本文公开的CAR可包含特异性结合CD70的细胞外配体结合结构域。在一些实施方案中，本文公开的CAR包含scFv、CD8α人铰链和跨膜结构域、CD3ζ信号传导结构域和4-1BB信号传导结构域。

[0237] 表4提供了可用于本文公开的CAR中的结构域的示例性序列。

[0238] 表4:CAR组件的示例性序列

[0239]

结构域	氨基酸序列	SEQ ID NO:
CD8α 信号肽	MALPVTALLLPLALLLHAARP	266
FcγRIIIα 铰链	GLAVSTISSFFPPGYQ	267
CD8α 铰链	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACD	268
IgG1 铰链	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPP KPKDTLMIARTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK	269
CD8α 跨膜（TM）结构域	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC	270
41BB 细胞内信号传导结构域（ISD）	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCEL	271
41BB 细胞内信号传导结构域（ISD）	GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC RFPEEEEGGCEL	682
CD3ζ细胞内信号传导结构域（ISD）	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	272
CD3ζ细胞内信号传导结构域（ISD）	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR	683
FcεRI α-TM-IC（FcεRI α 链跨膜结构域和细胞内结构域）	FFIPLLVVILFAVDTGLFISTQQQVTFLLK IKRTRKGFRLLNPHPKPNPKNN	273

[0240]

结构域	氨基酸序列	SEQ ID NO:
FcεRIβ-ΔITAM（无 ITAM 的 FcεRI β 链）	MDTESNRRANLALPQEPSSVPAFEVLEI SPQEVSSGRLLKSASSPPLHTWLTVLKK EQEFLGVTQILTAMICLCFGTVVCSVLDI SHIEGDIFSSFKAGYPFWGAIFFSISGML SIISERRNATYLVRGSLGANTASSIAGGT GITILIINLKKSLAYIHIHSCQKFFETKCF MASFSTEIVVMMLFLTILGLGSAVSLTIC GAGEELKGNKVPE	274
CD28-IC（CD28 共刺激结构域）	RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKH YQPYAPPRDFAAYRS	276
FcεRIγ-SP（信号肽）	MIPAVVLLLLLLVEQAAA	277
FcεRI γ-ΔITAM（无 ITAM 的 FcεRI γ 链）	LGEPQLCYILDAILFLYGIVLTLLYCRLKI QVRKAAITSYEKS	278
GSG-P2A（GSG-P2A 核糖体跳跃多肽）	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP	279
GSG-T2A（GSG-T2A 核糖体跳跃多肽）	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP	280

[0241] 通常在癌细胞中观察到靶抗原的下调或突变，从而产生抗原丢失逃逸变体。因此，为了抵消肿瘤逃逸并且使免疫细胞对靶标更具特异性，CD70特异性CAR可以包含一个或多个附加的细胞外配体结合结构域，以同时结合靶标中的不同元件，从而增进免疫细胞的活化和功能。在一些实施方案中，细胞外配体结合结构域可以串联置于同一跨膜多肽上，并且任选地可以被接头分开。在一些实施方案中，所述不同的细胞外配体结合结构域可置于构成CAR的不同跨膜多肽上。在一些实施方案中，本公开涉及CAR群体，每个CAR包含不同的细胞外配体结合结构域。具体而言，本公开涉及一种工程改造免疫细胞的方法，其包括提供免疫细胞并且在所述细胞的表面表达CAR群体，每个CAR包含不同的细胞外配体结合结构域。在另一个特定的实施方案中，本公开涉及一种工程改造免疫细胞的方法，其包括提供免疫细胞并将编码构成CAR群体的多肽的多核苷酸引入所述细胞中，每个CAR包含不同的细胞外配体结合结构域。CAR群体意指至少两个、三个、四个、五个、六个或更多个CAR，每个CAR包含不同的细胞外配体结合结构域。在一些实施方案中，根据本公开的不同的细胞外配体结合结构域可以同时结合靶标中的不同元件，从而增进免疫细胞的活化和功能。本公开还涉及一种分离的免疫细胞，其包含CAR群体，每个CAR包含不同的细胞外配体结合结构域。

[0242] 在另一方面，本公开提供了编码本文所述的任何CAR和多肽的多核苷酸。可以通过

本领域已知的程序来制备和表达多核苷酸。

[0243] 在另一方面，本公开提供了组合物(诸如药物组合物)，其包含本公开的细胞中的任一者。在一些实施方案中，所述组合物包含细胞，该细胞包含编码本文所述的任何CAR的多核苷酸。在其他实施方案中，所述组合物包含下面SEQ ID NO:297和SEQ ID NO:298、SEQ ID NO:299和SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301和SEQ ID NO:302、SEQ ID NO:303和SEQ ID NO:304、SEQ ID NO:305和SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307和SEQ ID NO:308或SEQ ID NO:309和SEQ ID NO:310所示的多核苷酸中的任一个或两个：

[0244] 4F11重链可变区

[0245] CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTGTGCTGGTGAAACCCACAGAGACCCTCACGCTGACCTGCACCGTCTCTGGGTTCTCACTCAGTAATGCTAGAATGGGTGTGACCTGGATCCGTCAGCCCCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCACACATTTTTTCGAATGACGAAAAATCCTACAGTACATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCTCCAAGGACACTTCCAAAACCCAGGTGGTCCTTACCATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGCACGGATACGAGATTACTATGACATTAGTAGTTATTATGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAGCGTCTCCTCA(SEQ ID NO:297)

[0246] 4F11轻链可变区

[0247] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTGCCATGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCGGGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCTGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCTACAGCTTAATAGTTTCCCGTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAC(SEQ ID NO:298)在其他实施方案中，该组合物包含下面SEQ ID NO:299和SEQ ID NO:300所示的多核苷酸中的任一个或两个：

[0248] 17G6重链可变区

[0249] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGTTATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAGCATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCAGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGGTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGAGTCAACTGGGGATGGAGACTCTACTGGCACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGAACCCTGGTCACTGTCTCCTCA(SEQ ID NO:299)

[0250] 17G6轻链可变区

[0251] GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTACAACAATAAGAACTACGTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAACCTCCTAACCTACTCATTTTCTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTACTACTGTCAGCAATATTATAGTACGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA(SEQ ID NO:300)。

[0252] 在其他实施方案中，该组合物包含下面SEQ ID NO:301和SEQ ID NO:302所示的多核苷酸中的任一个或两个：

[0253] 10H10重链可变区

[0254] GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGATTCACCTTCAGTAACCATAACATACACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATT

TCATACATTAGTCGAAGTAGTAGTACCATATATTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACAATCTCCAGAGACA ATGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGACGAAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGA TCACGCTCAGTGGTACGGTATGGACGTTTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA(SEQ ID NO:301)。

[0255] 10H10轻链可变区

[0256] GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCGGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGGTCCTGATC TATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCA CCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTTTCAGTTTCCCATTCACTTTCGG CCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA(SEQ ID NO 302)。

[0257] 在其他实施方案中,该组合物包含下面SEQ ID NO:303和SEQ ID NO:304所示的多核苷酸中的任一个或两个:

[0258] P07D03重链可变区

[0259] GAAGTGCAGCTTGTCCAGAGCGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAA GGGCTCCGGATATCGCTTCACAAGTTACTGGATAGGGTGGGTGCGCCAGATGCCTGGTAAGGGACTGGAATGGATG GGCTCTATATATCCTGATGATTCCGACACACGTTATAGCCCAAGCTTTCAGGGCCAGGTCACAATCAGCGCTGACA AGAGCATCAGCACCGCCTACCTTCAGTGGTCGTCTCTGAAGGCCAGCGACACCGCAATGTACTACTGCGCCTCTAG CACAGTTGACTACCCGGGATACAGTTACTTCGACTACTGGGGCCAAGGTACACTGGTCACCGTCAGCAGC(SEQ ID NO:303)

[0260] P07D03轻链可变区

[0261] GAGCTCCAGAGCGTGCTGACCCAGCCTCCTAGCGCAAGCGGCACCCCTGGACAGCGTGTGACAATTAG CTGTAGCGGAAGTCGTAGCAATATCGGATCAAACTATGTGTATTGGTATCAGCAATTGCCCGGTACAGCACCCAAA TTGCTCATATATAGAAATAATCAGAGACCTAGCGGAGTGCCTGATCGTTTTAGCGGTAGCAAAAGCGGCACCAGCG CATCACTGGCAATTTCAGGCCTGCGTAGCGAAGATGAGGCGGATTATTACTGTGCGAGTTGGGATGGTTCGCTGAG TGCTGTTGTGTTCGGCACCGGTACAAAACTGACCGTTCTG(SEQ ID NO:304)

[0262] 在其他实施方案中,该组合物包含下面SEQ ID NO:305和SEQ ID NO:306所示的多核苷酸中的任一个或两个:

[0263] P08G02重链可变区

[0264] GAAGTGCAGCTTGTCCAGAGCGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAA GGGCTCCGGATACACCTTTCCTTCATCATGGATAGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGTAAGGGACTGGAATGGATG GGCATCATATACCCTGATACTAGCCATACCCGTTACAGCCCAAGCTTTCAGGGCCAGGTCACAATCAGCGCTGACA AGAGCATCAGCACCGCCTACCTTCAGTGGTCGTCTCTGAAGGCCAGCGACACCGCAATGTACTACTGTGCCCGTGC GAGCTATTTCGATCGTGGAACAGGGTATAGTTCTTGGTGGATGGATGTGTGGGGCCAAGGTACACTGGTCACCGTC AGCAGC(SEQ ID NO:305)

[0265] P08G02轻链可变区

[0266] GAGCTCGATATTCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCAAGCGTGGGCGATAGAGTGACCAT TACCTGTAGGGCCTCACAATCCATATACGACTATTTGCACTGGTATCAGCAGAAACCCGGGAAAGCACCCAAACTG CTGATTTACGATGCTTCCAACCTACAGAGTGGCGTTCCTTCACGTTTTAGCGGTAGCGGTTCAGGCACCGATTTCA CCCTGACCATTAGCAGCCTTCAGCCCGAAGATTTCGCTACGTATTATTGCCAGCAATCATACACCACGCCGTTGTT TACATTCGGCCAGGGTACCAAAGTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:306)

[0267] 在其他实施方案中,该组合物包含下面SEQ ID NO:307和SEQ ID NO308所示的多核苷酸中的任一个或两个:

[0268] P08F08重链可变区

[0269] GAAGTGCAGCTTGTCCAGAGCGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCTCCGGATACGGATTCACAAGTTATTGGATAGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGTAAGGGACTGGAATGGATGGGTATCATTCATCCCGATGATAGCGACACCAAATACAGCCCAAGCTTTCAGGGCCAGGTCACAATCAGCGCTGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTTCAGTGGTCGTCTCTGAAGGCCAGCGACACCGCAATGTACTACTGTGCCTCTAGCTATTTGCGTGGCTTGTGGGGAGGCTATTTTGACTATTGGGGCCAAGGTACACTGGTCACCGTCAGCAGC(SEQ ID NO:307)

[0270] P08F08轻链可变区

[0271] GAGCTCCAGAGCGTGCTGACCCAGCCTCCTAGCGCAAGCGGCACCCCTGGACAGCGTGTGACAATTAGCTGTAGCGGATCAAGCTCAAACATTGGCTCAAATTATGTGAATTGGTATCAGCAATTGCCCGGTACAGCACCCAAACTGCTCATTTATGGAGATTATCAACGACCTAGCGGAGTGCCTGATCGTTTTAGCGGTAGCAAAAGCGGCACCAGCGCATCACTGGCAATTTCAGGCCTGCGTAGCGAAGATGAGGCGGATTATTACTGTGCTACCCGCGACGATTCGTTATCTGGGTCTGTCGTTTTTGGCACCGGTACAAAACTGACCGTGCTG(SEQ ID NO:308)

[0272] 在其他实施方案中,该组合物包含下面SEQ ID NO:309和SEQ ID NO:310所示的多核苷酸中的任一个或两个:

[0273] P15D02重链可变区

[0274] GAAGTGCAGCTTGTCCAGAGCGGAGCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAGAGCCTGAAGATCAGCTGCAAGGGCTCCGGATACAGTTTTGCCTCATACTGGATCGGTTGGGTGCGCCAGATGCCTGGTAAGGGACTGGAATGGATGGGCGTAATTTACCCCGGAACTAGCGAGACACGTTACAGCCCAAGCTTTCAGGGCCAGGTCACAATCAGCGCTGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACCTTCAGTGGTCGTCTCTGAAGGCCAGCGACACCGCAATGTACTACTGCGCTAAAGGGTTGAGTGCGAGTGCAAGTGGATATTCTTTCCAATATTGGGGCCAAGGTACACTGGTCACCGTCAGCAGC(SEQ ID NO:309)

[0275] P15D032轻链可变区

[0276] GAGCTCGATATTCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCAAGCGTGGGCGATAGAGTGACCATTACCTGTAGGGCCTCACAAAGCATCGACACATATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCCGGGAAAGCACCCAAACTGCTGATTTATTCAGCTAGTAGCCTACACAGTGGCGTTCCTTCACGTTTTAGCGGTAGCGGTTCAGGCACCGATTTCACCCTGACCATTAGCAGCCTTCAGCCCGAAGATTTCGCTACGTATTATTGCCAACAATCATACAGCACAACTGCTTGGACATTCGGCCAGGGTACCAAAGTGGAAATCAAA(SEQ ID NO:310)

[0277] 表达载体和多核苷酸组合物的施用在本文中有进一步描述。

[0278] 在另一方面,本发明提供了一种制备本文所述的多核苷酸中的任一者的方法。

[0279] 与任何此类序列互补的多核苷酸也由本公开所涵盖。多核苷酸可以是单链的(编码或反义)或双链的,并且可以是DNA(基因组的、cDNA或合成的)或RNA分子。RNA分子包括含有内含子并且以一对一方式对应于DNA分子的HnRNA分子,以及不含有内含子的mRNA分子。另外的编码或非编码序列可以但不必存在于本公开的多核苷酸内,并且多核苷酸可以但不必连接至其他分子和/或支持物材料。

[0280] 多核苷酸可以包含天然序列(即,编码抗体或其一部分的内源性序列)或可以包含此类序列的变体。多核苷酸变体含有一个或多个取代、添加、缺失和/或插入,以使得相对于

天然免疫反应性分子而言，所编码的多肽的免疫反应性不减少。通常可以如本文所述评估对所编码的多肽的免疫反应性的影响。变体实施方案与编码天然抗体或其一部分的多核苷酸序列表现出至少约70％的同一性，至少约80％的同一性，至少约90％的同一性或至少约95％的同一性。

[0281] 如果两个多核苷酸或多肽序列中的核苷酸或氨基酸的序列在如下文所述进行最大对应比对时相同，则这两个序列被认为是“同一性的”。两个序列之间的比较通常通过在比较窗口上对序列进行比较来进行，从而鉴定和比较序列相似性的局部区域。如本文所用，“比较窗口”是指至少约20个连续位置，通常30个至约75个或40个至约50个连续位置的区段，其中可以在两个序列最佳比对后将序列与具有相同数量的连续位置的参考序列进行比较。

[0282] 可以使用默认参数，使用Lasergene生物信息学软件包(DNASTAR,Inc.,Madison,WI)中的Megalign程序对序列进行最佳比对，以进行比较。该程序通过以下参考文献中描述的若干比对方案来体现:Dayhoff,M.O.,1978,A model of evolutionary change in proteins-Matrices for detecting distant relationships.载于Dayhoff,M.O.(编)Atlas of Protein Sequence and Structure,National Biomedical Research Foundation,Washington DC,第5卷,增刊3,第345-358页;Hein J.,1990,Unified Approach to Alignment and Phylogenes,第626-645页Methods in Enzymology,第183卷,Academic Press,Inc.,San Diego,CA;Higgins,D.G.和Sharp,P.M.,1989,CABIOS 5:151-153;Myers,E.W.和Muller W.,1988,CABIOS 4:11-17;Robinson,E.D.,1971,Comb.Theor.11:105;Santou,N.,Nes,M.,1987,Mol.Biol.Evol.4:406-425;Sneath,P.H.A.和Sokal,R.R.,1973,Numerical Taxonomy the Principles and Practice of Numerical Taxonomy,Freeman Press,San Francisco,CA;Wilbur,W.J.和Lipman,D.J.,1983,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 80:726-730。

[0283] 通过在至少20个位置的比较窗口上比较两个最佳比对的序列来确定“序列同一性的百分比”，其中对于两个序列的最佳比对，与参考序列(不包含添加或缺失)相比，比较窗口中的多核苷酸或多肽序列的一部分可以包含20％或更少、通常5％至15％、或10％至12％的添加或缺失(即，空位)。百分比通过以下方法计算:确定两个序列中出现相同的核酸碱基或氨基酸残基的位置数以得到匹配位置数，将匹配位置数除以参考序列中的位置总数(即窗口大小)，并将结果乘以100以得到序列同一性的百分比。

[0284] 变体可以另外或可替代地与天然基因或其一部分或补体基本上同源。此类多核苷酸变体能够在中等严格条件下与编码天然抗体的天然存在的DNA序列(或互补序列)杂交。

[0285] 合适的“中等严格条件”包括在5×SSC、0.5％SDS、1.0mM EDTA(pH 8.0)的溶液中预洗涤;在50℃-65℃,5×SSC下杂交过夜;然后在65℃下用含有0.1％SDS的2×、0.5×和0.2×SSC分别洗涤两次，持续20分钟。

[0286] 如本文所用，“高严格条件”或“高严格性条件”是指:(1)采用低离子强度和高温进行洗涤，例如0.015M氯化钠/0.0015M柠檬酸钠/0.1％十二烷基硫酸钠，在50℃下;(2)在杂交期间采用变性试剂，诸如甲酰胺，例如50％(v/v)甲酰胺与0.1％牛血清白蛋白/0.1％Ficoll/0.1％聚乙烯吡咯烷酮/50mM磷酸钠缓冲液，pH 6.5和750mM氯化钠、75mM柠檬酸钠，在42℃下;或者(3)采用50％甲酰胺、5×SSC(0.75M NaCl、0.075M柠檬酸钠)、50mM磷酸钠

(pH 6.8)、0.1％焦磷酸钠、5×登哈特(Denhardt)溶液、超声处理的鲑鱼精子DNA(50μg/ml)、0.1％SDS和10％硫酸葡聚糖，在42℃下，并且在42℃下在0.2×SSC(氯化钠/柠檬酸钠)中洗涤，以及在55℃下在50％甲酰胺中洗涤，然后在55℃下进行高严格洗涤，所述洗涤包括含有EDTA的0.1×SSC。技术人员将认识到如何根据需要调整温度、离子强度等，以适应诸如探针长度等等的因素。

[0287] 本领域的普通技术人员将理解，由于遗传密码的简并性，存在很多编码如本文所述的多肽的核苷酸序列。这些多核苷酸中的一些与任何天然基因的核苷酸序列具有最小同源性。然而，本公开特别设想了由于密码子使用的差异而变化的多核苷酸。此外，包含本文提供的多核苷酸序列的基因的等位基因在本公开的范围内。等位基因是由于一个或多个突变(诸如核苷酸的缺失、添加和/或取代)而改变的内源性基因。所得的mRNA和蛋白质可以但不必具有改变的结构或功能。可以使用标准技术(诸如杂交、扩增和/或数据库序列比较)来鉴定等位基因。

[0288] 可使用化学合成、重组方法或PCR来获得本公开的多核苷酸。化学多核苷酸合成的方法是本领域熟知的，无需本文详细描述。本领域的技术人员可以使用本文提供的序列和商业化DNA合成仪来产生所期望的DNA序列。

[0289] 对于使用重组方法进行的多核苷酸的制备，可以将包含所期望的序列的多核苷酸插入合适的载体中，继而可以将所述载体引入合适的宿主细胞中，以进行复制和扩增，如本文所进一步讨论。可以通过本领域已知的任何手段来将多核苷酸插入宿主细胞中。通过直接摄取、内吞、转染、F-交配或电穿孔引入外源性多核苷酸来转化细胞。一旦引入，外源性多核苷酸即可作为非整合载体(诸如质粒)维持在细胞内，或者整合进宿主细胞基因组中。这样扩增的多核苷酸可以通过本领域熟知的方法从宿主细胞中分离。参见例如，Sambrook等人，1989。

[0290] 或者，PCR允许DNA序列的复制。PCR技术是本领域熟知的，并且在美国专利号4,683,195、4,800,159、4,754,065和4,683,202，以及PCR:The Polymerase Chain Reaction,Mullis等人编，Birkauswer Press,Boston,1994中有所描述。

[0291] 可以通过在适当的载体中使用分离的DNA并且将所述载体插入合适的宿主细胞中来获得RNA。当细胞复制并且DNA转录为RNA时，然后可以使用本领域的技术人员熟知的方法来分离RNA，如例如Sambrook等人，1989，出处同上所述。

[0292] 合适的克隆载体可以根据标准技术来构建，或者可以选自本领域可用的大量克隆载体。虽然所选的克隆载体可以根据期望使用的宿主细胞而变化，但是有用的克隆载体通常具有自我复制能力，可以具有特定限制性核酸内切酶的单个靶标，和/或可以携带标记物的基因，所述标记物可以用于选择含有载体的克隆。合适的实例包括质粒和细菌病毒，例如pUC18、pUC19、Bluescript(例如，pBS SK+)及其衍生物、mp18、mp19、pBR322、pMB9、ColE1、pCR1、RP4、噬菌体DNA和穿梭载体(诸如pSA3和pAT28)。这些和很多其他克隆载体可以从商业供应商(诸如BioRad、Strategene和Invitrogen)获得。

[0293] 表达载体通常是可复制的多核苷酸构建体，所述构建体含有根据本公开的多核苷酸。这意味着，表达载体必须可以作为附加体或作为染色体DNA的组成部分在宿主细胞中复制。合适的表达载体包括但不限于质粒、病毒载体(包括腺病毒、腺相关病毒、逆转录病毒)、粘粒和PCT公开号WO87/04462公开的一种或多种表达载体，或可从Clonetech获得的慢病毒

pLVX载体。载体组件通常可以包括但不限于以下组件中的一者或多者:信号序列;复制起点;一个或多个标记基因;合适的转录控制元件(诸如启动子、增强子和终止子)。对于表达(即,翻译),通常还需要一个或多个翻译控制元件,诸如核糖体结合位点、翻译起始位点和终止密码子。

[0294] 含有所关注的多核苷酸的载体可以通过许多适当的手段中的任一者引入宿主细胞中,这些手段包括电穿孔、采用氯化钙、氯化铷、磷酸钙、DEAE-葡聚糖或其他物质进行的转染;微粒轰击;脂转染;和感染(例如,在载体是诸如牛痘病毒的感染剂的情况下)。引入载体或多核苷酸的选择通常将取决于宿主细胞的特征。

[0295] 编码本文公开的CD70特异性CAR的多核苷酸可以存在于表达盒或表达载体(例如,用于引入细菌宿主细胞中的质粒,或用于转染昆虫宿主细胞的病毒载体(诸如杆状病毒载体),或用于转染哺乳动物宿主细胞的质粒或病毒载体(诸如慢病毒))。在一些实施方案中,多核苷酸或载体可包括编码核糖体跳跃序列的核酸序列,例如但不限于编码2A肽的序列。在小核糖核酸病毒(picornavirus)的口蹄疫病毒亚群中鉴定出的2A肽引起从一个密码子到下一个密码子的核糖体"跳跃",而在所述密码子编码的两个氨基酸之间未形成肽键(参见(Donnelly和Elliott 2001;Atkins,Wills等人2007;Doronina,Wu等人2008))。"密码子"意指mRNA上(或DNA分子的有义链上)由核糖体翻译成一个氨基酸残基的三个核苷酸。因此,当两个多肽被读框内的2A寡肽序列分开时,可以从mRNA内的单个连续的开放阅读框合成所述多肽。此类核糖体跳跃机制在本领域中是熟知的,并且已知由几种载体用于表达由单个信使RNA编码的几种蛋白质。

[0296] 为了指导跨膜多肽进入宿主细胞的分泌途径,在一些实施方案中,在多核苷酸序列或载体序列中提供了分泌信号序列(也称为前导序列、前原序列或前序列)。分泌信号序列可操作地连接至跨膜核酸序列,即这两个序列在正确的阅读框中连接并定位成指导新合成的多肽进入宿主细胞的分泌途径。分泌信号序列通常位于编码所关注的多肽的核酸序列的5'位置,但是某些分泌信号序列也可以位于所关注的核酸序列中的其他位置(参见例如,Welch等人,美国专利号5,037,743;Holland等人,美国专利号5,143,830)。在一些实施方案中,信号肽包含SEQ ID NO:266或277所示的氨基酸序列。本领域的技术人员将认识到,鉴于遗传密码的简并性,在这些多核苷酸分子之间可能存在相当大的序列变异。在一些实施方案中,本公开的核酸序列经密码子优化以在哺乳动物细胞中表达,或在一些实施方案中在人细胞中表达。密码子优化是指在所关注序列的序列中在给定物种的高表达基因中通常罕见的密码子被此类物种的高表达基因中通常常见的密码子所交换,此类密码子与被交换的密码子编码相同的氨基酸。

[0297] CD70特异性抗体及其制备方法

[0298] 本文提供了CD70抗体。

[0299] 在一些实施方案中,本公开的CD70抗体包含如表1中所列出的部分轻链序列中的任一个和/或如表1中所列出的部分重链序列中的任一个。在表1中,加下划线的序列是根据Kabat的CDR序列,并且粗体序列是根据Chothia的序列。

[0300] 表2A-2B提供了本文提供的CD70抗体的CDR序列的实例。

[0301] 在一些实施方案中,本公开提供了一种与分化簇70(CD70)特异性结合的抗体(例如包括抗体片段,诸如单链可变片段(scFv)),其中所述抗体包含(a)重链可变(VH)区,所述

重链可变区包含:(i)VH互补决定区1(CDR1),其包含SEQ ID NO:49、50、51、55、56、57、61、62、63、67、68、69、73、74、75、79、80、81、85、86、87、91、92、93、97、98、99、103、104、105、109、110、111、115、116、117、121、122、123、127、128、129、133、134、135、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158、159、163、164、165、169、170、171、175、176、177、181、182、183、187、188、189、382、383、384、388、389、390、394、395、396、400、401、402、406、407、408、412、413、414、418、419、420、424、425、426、430、431、432、663、664、665、436、437、438、442、443、444、448、449、450、454、455、456、460、461、462、466、467、468、472、473、474、478、479、480、484、485、486、490、491、492、496、497、498、502、503、504、508、509或510所示的序列;(ii)VH CDR2,其包含SEQ ID NO:52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、101、106、107、112、113、118、119、124、125、130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、385、386、391、392、397、398、403、404、409、410、415、416、421、422、427、428、433、434、666、667、439、440、445、446、451、452、457、458、463、464、469、470、475、476、481、482、487、488、493、494、499、500、505、506、511或512所示的序列;以及iii)VH CDR3,其包含SEQ ID NO:54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、387、393、399、405、411、417、423、429、435、668、441、447、453、459、465、471、477、483、489、495、501、507或513所示的序列;和/或轻链可变(VL)区,所述轻链可变区包含:(i)VL CDR1,其包含SEQ ID NO:193、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、514、517、520、523、526、529、532、535、538、669、541、544、547、550、553、556、559、562、565、568、571、574或577所示的序列;(ii)VL CDR2,其包含SEQ ID NO:194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、515、518、521、524、527、530、533、536、539、670、542、545、548、551、554、557、560、563、566、569、572、575或578所示的序列;以及(iii)VL CDR3,其包含SEQ ID NO:195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、249、252、255、258、261、264、516、519、522、525、528、531、534、537、540、671、543、546、549、552、555、558、561、564、567、570、573、576或579所示的序列。

[0302] 在一些实施方案中,本公开提供了一种与分化簇70(CD70)特异性结合的抗体(例如scFv),其中所述抗体包含:重链可变(VH)区,其包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、339、341、343、345、347、349、351、353、355、662、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379或381所示的VH序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或轻链可变(VL)区,其包含SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、338、340、342、344、346、348、350、352、354、661、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378或380所示的VL序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0303] 在一些实施方案中,本公开提供了一种分离的抗体,其与CD70特异性结合并与前述抗体中的任一种竞争。

[0304] 在一些实施方案中,本发明提供了与CD70结合并且与如本文所述的抗体竞争的抗体,包括31H1、63B2、40E3、42C3、45F11、64F9、72C2、2F10、4F11、10H10、17G6、65E11、P02B10、P07D03、P08A02、P08E02、P08F08、P08G02、P12B09、P12F02、P12G07、P13F04、P15D02、P16C05、

10A1、10E2、11A1、11C1、11D1、11E1、12A2、12C4、12C5、12D3、12D6、12D7、12F5、12H4、8C8、8F7、8F8、9D8、9E10、9E5、9F4或9F8。

[0305] 在一些实施方案中，本发明还提供了基于CDR接触区的针对CD70抗体的抗体的CDR部分。CDR接触区是赋予抗体以针对抗原的特异性的抗体的区域。通常，CDR接触区包括CDR和Vernier区中的残基位置，这些残基位置是受到限制的，以便维持适当的环结构，从而使抗体结合特定抗原。参见例如，Makabe等人，J.Biol.Chem.，283:1156-1166，2007。CDR接触区的确定完全在本领域技术的范围内。

[0306] 如本文所述的CD70抗体与CD70(诸如人CD70(例如，(SEQ ID NO:335))的结合亲和力(K_D)可以为约0.001至约5000nM。在一些实施方案中，结合亲和力为约5000nM、4500nM、4000nM、3500nM、3000nM、2500nM、2000nM、1789nM、1583nM、1540nM、1500nM、1490nM、1064nM、1000nM、933nM、894nM、750nM、705nM、678nM、532nM、500nM、494nM、400nM、349nM、340nM、353nM、300nM、250nM、244nM、231nM、225nM、207nM、200nM、186nM、172nM、136nM、113nM、104nM、101nM、100nM、90nM、83nM、79nM、74nM、54nM、50nM、45nM、42nM、40nM、35nM、32nM、30nM、25nM、24nM、22nM、20nM、19nM、18nM、17nM、16nM、15nM、12nM、10nM、9nM、8nM、7.5nM、7nM、6.5nM、6nM、5.5nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM、0.5nM、0.3nM、0.1nM、0.01nM或0.001nM中的任一者。在一些实施方案中，结合亲和力小于约5000nM、4000nM、3000nM、2000nM、1000nM、900nM、800nM、250nM、200nM、100nM、50nM、30nM、20nM、10nM、7.5nM、7nM、6.5nM、6nM、5nM、4.5nM、4nM、3.5nM、3nM、2.5nM、2nM、1.5nM、1nM或0.5nM中的任一者。

[0307] 在一些实施方案中，本公开提供了一种编码前述分离的抗体中的任一种的核酸。在一些实施方案中，本公开提供了一种包含此类核酸的载体。在一些实施方案中，本公开提供了一种包含此类核酸的宿主细胞。

[0308] 本公开还提供了前述抗体中用作药物的任何抗体。在一些实施方案中，所述药物用于治疗CD70相关癌症，其选自由以下各项组成的组：肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或非小细胞肺癌。

[0309] 在一些实施方案中，本公开提供了一种治疗有需要的受试者的方法，其包括提供前述抗体中的任一种，并且将所述抗体施用于所述受试者。

[0310] 在一些实施方案中，本公开提供了一种包含前述抗体中的任一种的药物组合物。

[0311] 在一些实施方案中，本公开提供了一种治疗受试者中的与表达CD70的恶性细胞相关的病状的方法，其包括向有需要的受试者施用有效量的前述抗体中的任一种或包含前述抗体中的任一种的药物组合物。在一些实施方案中，所述病状是癌症。在一些实施方案中，所述癌症是CD70相关癌症，其选自由以下各项组成的组：肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或非小细胞肺癌。

[0312] 在一些实施方案中，本公开提供了一种抑制具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤生长或进展的方法，其包括将有效量的本公开的药物组合物施用于有需要的受试者。

[0313] 在一些实施方案中，本公开提供了一种抑制受试者中的表达CD70的恶性细胞的转移的方法，其包括将有效量的本公开的药物组合物施用于有需要的受试者。

[0314] 在一些实施方案中，本公开提供了一种引起具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤消退的方法，其包括将有效量的本公开的药物组合物施用于有需要的受试者。

[0315] 在一些实施方案中，抗体，包括在引起所述抗体的产生的条件下培养本公开的宿主细胞，以及从所述宿主细胞或培养物分离所述抗体。

[0316] 可用于本发明的抗体可以涵盖单克隆抗体、多克隆抗体、抗体片段(例如，Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、Fc等)、嵌合抗体、双特异性抗体、异源缀合物抗体、单链(ScFv)、它们的突变体、包含抗体部分(例如，结构域抗体)的融合蛋白、人源化抗体以及包含所需的特异性的抗原识别位点的免疫球蛋白分子的任何其他经修饰的构型(包括抗体的糖基化变体、抗体的氨基酸序列变体和经共价修饰的抗体)。抗体可以是鼠科动物、大鼠、人或任何其他来源的抗体(包括嵌合或人源化抗体)。

[0317] 在一些实施方案中，如本文所述的CD70单特异性抗体是单克隆抗体。例如，CD70单特异性抗体是人单克隆抗体。

[0318] 本公开还提供了以下说明性实施方案：

[0319] 1.一种与分化簇70(CD70)特异性结合的分离的抗体，其中所述抗体包含

[0320] (a)重链可变(VH)区，所述重链可变(VH)区包含：(i)VH互补决定区1(CDR1)，其包含SEQ ID NO:49、50、51、55、56、57、61、62、63、67、68、69、73、74、75、79、80、81、85、86、87、91、92、93、97、98、99、103、104、105、109、110、111、115、116、117、121、122、123、127、128、129、133、134、135、139、140、141、145、146、147、151、152、153、157、158、159、163、164、165、169、170、171、175、176、177、181、182、183、187、188、189、382、383、384、388、389、390、394、395、396、400、401、402、406、407、408、412、413、414、418、419、420、424、425、426、430、431、432、663、664、665、436、437、438、442、443、444、448、449、450、454、455、456、460、461、462、466、467、468、472、473、474、478、479、480、484、485、486、490、491、492、496、497、498、502、503、504、508、509或510所示的序列；(ii)VH CDR2，其包含SEQ ID NO:52、53、58、59、64、65、70、71、76、77、82、83、88、89、94、95、100、101、106、107、112、113、118、119、124、125、130、131、136、137、142、143、148、149、154、155、160、161、166、167、172、173、178、179、184、185、190、191、385、386、391、392、397、398、403、404、409、410、415、416、421、422、427、428、433、434、666、667、439、440、445、446、451、452、457、458、463、464、469、470、475、476、481、482、487、488、493、494、499、500、505、506、511或512所示的序列；以及iii)VH CDR3，其包含SEQ ID NO:54、60、66、72、78、84、90、96、102、108、114、120、126、132、138、144、150、156、162、168、174、180、186、192、387、393、399、405、411、417、423、429、435、668、441、447、453、459、465、471、477、483、489、495、501、507或513所示的序列；和/或

[0321] (b)轻链可变(VL)区，所述轻链可变(VL)区包含：(i)VL CDR1，其包含SEQ ID NO:193、196、199、202、205、208、211、214、217、220、223、226、229、232、235、238、241、244、247、250、253、256、259、262、514、517、520、523、526、529、532、535、538、669、541、544、547、550、553、556、559、562、565、568、571、574或577所示的序列；(ii)VL CDR2，其包含SEQ ID NO:194、197、200、203、206、209、212、215、218、221、224、227、230、233、236、239、242、245、248、251、254、257、260、263、515、518、521、524、527、530、533、536、539、670、542、545、548、551、554、557、560、563、566、569、572、575或578所示的序列；以及(iii)VL CDR3，其包含SEQ ID NO:195、198、201、204、207、210、213、216、219、222、225、228、231、234、237、240、243、246、

249、252、255、258、261、264、516、519、522、525、528、531、534、537、540、671、543、546、549、552、555、558、561、564、567、570、573、576或579所示的序列。

[0322] 2.一种与分化簇70(CD70)特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体包含:

[0323] (a)VH区,其包含SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、42、44、46、48、339、341、343、345、347、349、351、353、355、662、357、359、361、363、365、367、369、371、373、375、377、379或381所示的VH序列的VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3;和/或

[0324] (b)VL区,其包含SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、338、340、342、344、346、348、350、352、354、661、356、358、360、362、364、366、368、370、372、374、376、378或380所示的VL序列的VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3。

[0325] 3.一种分离的抗体,其与CD70特异性结合并且与如实施方案1所述的抗体竞争。

[0326] 4.一种核酸,其编码如实施方案1-3中任一项所述的抗体。

[0327] 5.一种载体,其包含如实施方案4所述的核酸。

[0328] 6.一种宿主细胞,其包含如实施方案4所述的核酸。

[0329] 7.如实施方案1-3中任一项所述的抗体,其用作药物。

[0330] 8.如实施方案7所述的抗体,其中所述药物用于治疗CD70相关癌症,其选自由以下各项组成的组:肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或非小细胞肺癌。

[0331] 9.一种治疗有需要的受试者的方法,其包括:

[0332] a.提供如实施方案1-3中任一项所述的抗体;并且

[0333] b.将所述抗体施用于所述受试者。

[0334] 10.一种药物组合物,其包含如实施方案1-3中任一项所述的抗体。

[0335] 11.一种治疗受试者中的与表达CD70的恶性细胞相关的病状的方法,其包括将有效量的如实施方案1-3中任一项所述的抗体或如实施方案10所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

[0336] 12.如实施方案11所述的方法,其中所述病状是癌症。

[0337] 13.如实施方案12所述的方法,其中所述癌症是CD70相关癌症,其选自由以下各项组成的组:肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或非小细胞肺癌。

[0338] 14.一种抑制具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤生长或进展的方法,其包括将有效量的如实施方案10所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

[0339] 15.一种抑制受试者中的表达CD70的恶性细胞的转移的方法,其包括将有效量的如实施方案10所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

[0340] 16.一种引起具有表达CD70的恶性细胞的受试者中的肿瘤消退的方法,其包括将有效量的如实施方案10所述的药物组合物施用于有需要的受试者。

[0341] 17.一种产生抗体的方法,其包括在引起所述抗体的产生的条件下培养如实施方

案6所述的宿主细胞，以及从所述宿主细胞或培养物分离所述抗体。

[0342] 工程改造免疫细胞的方法

[0343] 本文提供了制备用于免疫疗法的免疫细胞的方法。在一些实施方案中，所述方法包括将根据本公开的CAR引入免疫细胞中，并扩增该细胞。在一些实施方案中，本公开涉及一种工程改造免疫细胞的方法，其包括：提供细胞并且在该细胞的表面表达至少一种如上所述的CAR。工程改造免疫细胞的方法在例如PCT专利申请公开号WO/2014/039523、WO/2014/184741、WO/2014/191128、WO/2014/184744和WO/2014/184143中进行了描述，这些专利申请中的每一个以引用方式整体并入本文。在一些实施方案中，所述方法包括：用至少一种编码如上所述的CAR的多核苷酸转染细胞，并在该细胞中表达多核苷酸。

[0344] 在一些实施方案中，多核苷酸存在于慢病毒载体中以在细胞中稳定表达。

[0345] 在一些实施方案中，该方法还可包括通过破坏或灭活至少一种表达(例如但不限于)TCR组分、免疫抑制剂的靶标、HLA基因、CD70和/或免疫检查点蛋白(诸如PDCD1或CTLA-4)的基因来遗传修饰细胞的步骤。通过破坏或灭活基因，意在使所关注的基因不以功能蛋白形式表达。在一些实施方案中，要破坏或灭活的基因选自由例如但不限于TCRα、TCRβ、CD52、GR、PD-1、CD70和CTLA-4组成的组。在一些实施方案中，该方法包括通过将能够通过选择性DNA裂解来选择性灭活基因的稀切核酸内切酶引入细胞中来破坏或灭活一个或多个基因。在一些实施方案中，稀切核酸内切酶可以是例如锌指核酸酶(ZFN)、大范围TAL核酸酶、大范围核酸酶、转录激活因子样效应核酸酶(TALE-核酸酶)或CRISPR相关核酸内切酶。

[0346] 在一些实施方案中，附加催化结构域与稀切核酸内切酶一起使用以增强其灭活靶基因的能力。例如，附加催化结构域可以是DNA末端加工酶。DNA末端加工酶的非限制性实例包括5-3'核酸外切酶、3-5'核酸外切酶、5-3'碱性核酸外切酶、5'活瓣核酸内切酶、解旋酶、hosphatase、水解酶和不依赖于模板的DNA聚合酶。此类催化结构域的非限制性实例包括选自由以下各项组成的组的蛋白结构域或蛋白结构域的催化活性衍生物：hExoI(EXO1_人)、酵母ExoI(EXO1_酵母)、大肠杆菌ExoI、人TREX2、小鼠TREX1、人TREX1、牛TREX1、大鼠TREX1、TdT(末端脱氧核苷酸基转移酶)人DNA2、酵母DNA2(DNA2_酵母)。在一些实施方案中，附加催化结构域可以具有3'-5'-核酸外切酶活性，并且在一些实施方案中，所述附加催化结构域是TREX，诸如TREX2催化结构域(WO2012/058458)。在一些实施方案中，所述催化结构域由单链TREX多肽编码。该附加催化结构域可以与核酸酶融合蛋白或嵌合蛋白融合。在一些实施方案中，使用例如肽接头融合附加催化结构域。

[0347] 在一些实施方案中，该方法还包括将至少包含与靶核酸序列的一部分同源的序列的外源核酸引入细胞中，使得在靶核酸序列和外源核酸之间发生同源重组的步骤。在一些实施方案中，所述外源核酸包含分别与靶核酸序列的5'和3'区域同源的第一部分和第二部分。外源核酸还可包含位于第一部分和第二部分之间的第三部分，第三部分与靶核酸序列的5'和3'区域不具有同源性。靶核酸序列裂解之后，刺激靶核酸序列和外源核酸之间的同源重组事件。在一些实施方案中，可以在供体基质内使用至少约50bp，大于约100bp或大于约200bp的同源序列。外源核酸可以是，例如但不限于约200bp至约6000bp，或约1000bp至约2000bp。共有的核酸同源性位于断裂位点上游和下游侧翼的区域中，并且待引入的核酸序列位于两个臂之间。

[0348] 在一些实施方案中，核酸依次包含：与裂解上游序列同源的第一区域；使靶向基因

灭活的序列，该靶向基因选自由TCRα、TCRβ、CD52、CD70、糖皮质激素受体(GR)、脱氧胞苷激酶(DCK)和免疫检查点蛋白，例如程序性死亡蛋白-1(PD-1)；和与裂解下游序列同源的第二区域。多核苷酸引入步骤可以在引入或表达稀切核酸内切酶的同时、之前或之后进行。根据靶核酸序列中已经发生断裂事件的位置，此类外源核酸可用于敲除基因，例如当外源核酸位于基因的开放阅读框内时，或用于引入所关注的新序列或新基因。通过使用此类外源核酸进行的序列插入可用于通过校正或置换基因(等位基因交换为非限制性实例)来修饰靶向的现有基因，或用于上调或下调靶向基因的表达(启动子交换为非限制性实例)、靶向基因的校正或置换。在一些实施方案中，选自由TCRα、TCRβ、CD52、CD70、GR、DCK和免疫检查点蛋白组成的组的基因的灭活可以在由特异性TALE核酸酶靶向的精确基因组位置进行，其中所述特异性TALE核酸酶催化裂解并且其中所述外源核酸依次至少包含同源性区域和灭活一个靶向基因的序列，该靶向基因选自由TCRα、TCRβ、CD52、CD70、GR、DCK、免疫检查点蛋白组成的组，该靶向基因通过同源重组整合。在一些实施方案中，可以通过使用几种分别并特异性地靶向一种限定基因的TALE核酸酶和几种用于特异性基因灭活的特异性多核苷酸来依次或同时破坏或灭活几个基因。

[0349] 在一些实施方案中，该方法包括灭活选自由TCRα、TCRβ、CD52、CD70、GR、DCK和免疫检查点蛋白组成的组的一种或多种其他基因。在一些实施方案中，基因的灭活可以通过以下方式实现：将至少一种稀切核酸内切酶引入细胞中，使得稀切核酸内切酶特异性地催化在细胞基因组的靶向序列中的切割；并且任选地，将外源核酸引入细胞中，所述外源核酸依次包含：与裂解上游序列同源的第一区域，待插入细胞基因组中的序列和与裂解下游序列同源的第二区域；其中引入的外源核酸使基因灭活并整合至少一个编码所关注的至少一种重组蛋白的外源多核苷酸序列。在一些实施方案中，外源多核苷酸序列整合在编码选自由TCRα、TCRβ、CD52、CD70、GR、DCK和免疫检查点蛋白组成的组的蛋白质的基因内。

[0350] 在另一方面，遗传修饰细胞的步骤可包括：通过破坏或灭活至少一个表达免疫抑制剂的靶标的基因来修饰T细胞；和任选地在免疫抑制剂的存在下扩增细胞。免疫抑制剂是通过几种作用机制之一抑制免疫功能的药剂。免疫抑制剂可以减小免疫应答的程度和/或贪婪性(voracity)。免疫抑制剂的非限制性实例包括钙调神经蛋白抑制剂、雷帕霉素的靶标、白细胞介素-2α-链阻滞剂、肌苷一磷酸脱氢酶抑制剂、二氢叶酸还原酶抑制剂、皮质类固醇和免疫抑制抗代谢物。一些细胞毒性免疫抑制剂通过抑制DNA合成起作用。其他细胞毒性免疫抑制剂可通过T细胞活化或抑制辅助细胞的活化而起作用。根据本公开的方法允许通过破坏或灭活T细胞中免疫抑制剂的靶标来赋予用于免疫疗法的T细胞以免疫抑制抗性。作为非限制性实例，免疫抑制剂的靶标可以是免疫抑制剂的受体，例如但不限于CD52、糖皮质激素受体(GR)、FKBP家族基因成员和亲环蛋白家族基因成员。

[0351] 在一些实施方案中，该方法的遗传修饰涉及在提供的用于工程改造的细胞中表达一种稀切核酸内切酶，使得稀切核酸内切酶特异性催化在一个靶向基因中的裂解，从而破坏或灭活该靶向基因。在一些实施方案中，工程改造细胞的方法包括以下步骤中的至少一个：提供T细胞，诸如来自细胞培养物或血液样品的T细胞；选择T细胞中表达免疫抑制剂的靶标的基因；将能够通过DNA裂解(在一些实施方案中通过双链断裂)选择性灭活编码免疫抑制剂的靶标的基因的稀切核酸内切酶引入T细胞中，并且任选地在免疫抑制剂的存在下扩增细胞。

[0352] 在一些实施方案中，该方法包括：提供T细胞，诸如来自细胞培养物或血液样品的T细胞；选择T细胞中的基因，其中该基因表达免疫抑制剂的靶标；用编码稀切核酸内切酶的核酸转染T细胞，该稀切核酸内切酶能够通过DNA裂解(在一些实施方案中通过双链断裂)选择性灭活编码免疫抑制剂的靶标的基因，并且在T细胞中表达该稀切核酸内切酶；并且任选地在免疫抑制剂的存在下扩增细胞。

[0353] 在一些实施方案中，稀切核酸内切酶特异性地靶向CD52或GR。在一些实施方案中，选择进行灭活的基因编码CD52，并且免疫抑制治疗包含靶向CD52抗原的人源化抗体。在一些实施方案中，选择进行灭活的基因编码GR，并且免疫抑制治疗包含皮质类固醇诸如地塞米松(dexamethasone)。在一些实施方案中，选择进行灭活的基因是FKBP家族基因成员或其变体，并且免疫抑制治疗包含FK506，也称为他克莫司(Tacrolimus)或藤霉素(fujimycin)。在一些实施方案中，FKBP家族基因成员是FKBP12或其变体。在一些实施方案中，选择进行灭活的基因是亲环蛋白家族基因成员或其变体，并且免疫抑制治疗包含环孢霉素(cyclosporine)。

[0354] 在一些实施方案中，稀切核酸内切酶可以是例如锌指核酸酶(ZFN)、大范围TAL核酸酶、大范围核酸酶、转录激活因子样效应核酸酶(TALE-核酸酶)或CRISPR相关核酸内切酶。在一些实施方案中，稀切核酸内切酶是TALE核酸酶。在一些实施方案中，稀切核酸酶是CRISPR核酸酶，其向导RNA与靶位点至少部分互补或完全互补。

[0355] 通常，CRISPR相关核酸酶配有向导RNA(gRNA)或功能等同物。gRNA由两部分组成：对靶基因组DNA序列具有特异性的crispr-RNA(crRNA)，和利于Cas与DNA结合的反式激活RNA(tracrRNA)。在一些实施方案中，crRNA和tracrRNA可以存在于相同的RNA寡核苷酸中，称为单向导RNA(sgRNA)。在一些实施方案中，crRNA和tracrRNA可以作为单独的RNA寡核苷酸存在。如本文所用，术语“向导RNA”或“gRNA”是指tracrRNA和crRNA的组合，其作为sgRNA或crRNA:tracrRNA双链体存在。在一些实施方案中，与CRISPR相关核酸酶是Cas9核酸酶。在一些实施方案中，Cas9蛋白可源自酿脓链球菌(Streptococcus pyogenes)(SpCas9)。在一些实施方案中，Cas9蛋白可源自其他细菌菌株，包括金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)(SaCas9)。在一些实施方案中，Cas核酸内切酶选自由以下各项组成的组：SpCas9、SpCas9-HF1、SpCas9-HF2、SpCas9-HF3、SpCas9-HF4、SaCas9、FnCpf、FnCas9、eSpCas9、C2C1、C2C3、Cpf1、Casl、CaslB、Cas2、Cas3、Cas4、Cas5、Cas6、Cas7、Cas8、Cas9(也称为Csn1和Csx12)、Cas10、Csyl、Csy2、Csy3、Csel、Cse2、Cscl、Csc2、Csa5、Csn2、Csm2、Csm3、Csm4、Csm5、Csm6、Cmrl、Cmr3、Cmr4、Cmr5、Cmr6、Csbl、Csb2、Csb3、Csxl7、Csxl4、Csx10、Csx16、CsaX、Csx3、Csxl、Csxl5、Csfl、Csf2、Csf3或Csf4。

[0356] 研究表明，源自低分化(即，T_{SCM}或T_{CM})亚群的T细胞的过继转移导致体内的持久性延长(参见例如，Berger,C.等人，The Journal of Clinical Investigation,118(1):294-305(2008))。因此，CAR T产物中CD70的基因敲除是防止T细胞分化的重要因素。

[0357] 在一些实施方案中，该方法的遗传修饰涉及在提供的用于工程改造的细胞中表达一种稀切核酸内切酶，使得稀切核酸内切酶特异性催化在CD70基因中的裂解，从而破坏或灭活CD70基因。在一些实施方案中，工程改造细胞的方法包括以下步骤中的至少一个：提供T细胞，诸如来自细胞培养物或血液样品的T细胞；将能够通过DNA裂解(在一些实施方案中通过双链断裂)选择性灭活编码CD70的基因的稀切核酸内切酶引入T细胞中，并且扩增细

胞。

[0358] 在一些实施方案中，该方法包括：提供T细胞，诸如来自细胞培养物或血液样品的T细胞；用编码稀切核酸内切酶的核酸转染T细胞，该稀切核酸内切酶能够通过DNA裂解(在一些实施方案中通过双链断裂)选择性灭活编码CD70的基因，并且在T细胞中表达该稀切核酸内切酶；并且扩增细胞。

[0359] 在一些实施方案中，稀切核酸内切酶可以是例如大范围核酸酶、锌指核酸酶或TALE核酸酶(TALEN)。在一些实施方案中，稀切核酸内切酶是TALE核酸酶。在一些实施方案中，稀切核酸酶是CRISPR相关核酸酶，其向导RNA与靶位点至少部分互补或完全互补。

[0360] 本文还提供了工程改造T细胞以适于免疫疗法的方法，其中所述方法包括：通过至少破坏或灭活免疫检查点蛋白来遗传修饰T细胞。在一些实施方案中，免疫检查点蛋白是例如PD-1和/或CTLA-4。在一些实施方案中，遗传修饰细胞的方法包括：通过破坏或灭活至少一种免疫检查点蛋白来修饰T细胞；并扩增细胞。免疫检查点蛋白包括但不限于程序性死亡蛋白1(PD-1，也称为PDCD1或CD279，登录号：NM_005018)、细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4，也称为CD152，GenBank登录号AF414120.1)、LAG3(也称为CD223，登录号：NM_002286.5)、Tim3(也称为HAVCR2，GenBank登录号：JX049979.1)、BTLA(也称为CD272，登录号：NM_181780.3)、BY55(也称为CD160，GenBank登录号：CR541888.1)、TIGIT(也称为VSTM3，登录号：NM_173799)、B7H5(也称为C10orf54，小鼠vista基因的同源物，登录号：NM_022153.1)、LAIR1(也称为CD305，GenBank登录号：CR542051.1)、SIGLEC10(GeneBank登录号：AY358337.1)、2B4(也称为CD244，登录号：NM_001166664.1)，这些免疫检查点蛋白直接抑制免疫细胞。例如，CTLA-4是在某些CD4和CD8 T细胞上表达的细胞表面蛋白；当受其在抗原呈递细胞配体上的配体(B7-1和B7-2)接合时，T细胞活化和效应子功能受到抑制。

[0361] 在一些实施方案中，工程改造细胞的所述方法包括以下步骤中的至少一个：提供T细胞，诸如来自细胞培养物或血液样品的T细胞；将能够通过DNA裂解(在一些实施方案中通过双链断裂)选择性灭活一种编码免疫检查点蛋白的基因的稀切核酸内切酶引入T细胞中；并且扩增细胞。在一些实施方案中，该方法包括：提供T细胞，诸如来自细胞培养物或血液样品的T细胞；用编码稀切核酸内切酶的核酸转染所述T细胞，该稀切核酸内切酶能够通过DNA裂解(在一些实施方案中通过双链断裂)选择性灭活编码免疫检查点蛋白的基因；在T细胞中表达该稀切核酸内切酶；并且扩增细胞。在一些实施方案中，稀切核酸内切酶特异性靶向选自由以下各项组成的组的基因：PD-1、CTLA-4、LAG3、Tim3、BTLA、BY55、TIGIT、B7H5、LAIR1、SIGLEC10、2B4、TCRα和TCRβ。在一些实施方案中，稀切核酸内切酶可以是大范围核酸酶、锌指核酸酶或TALE核酸酶。在一些实施方案中，稀切核酸内切酶是TALE核酸酶。在一些实施方案中，稀切核酸酶是Cas9核酸酶，其向导RNA与靶位点至少部分互补或完全互补。

[0362] 在一些实施方案中，本公开可以特别适合同种异体免疫疗法。在此类实施方案中，可以通过以下方法修饰细胞，该方法包括：破坏或灭活至少一个编码T细胞中的T细胞受体(TCR)的组分的基因；并且扩增T细胞。在一些实施方案中，该方法的遗传修饰依赖于在提供的用于工程改造的细胞中表达一种稀切核酸内切酶，使得稀切核酸内切酶特异性催化在一个靶向基因中的裂解，从而破坏或灭活该靶向基因。在一些实施方案中，工程改造细胞的所述方法包括以下步骤中的至少一个：提供T细胞，诸如来自细胞培养物或血液样品的T细胞；将能够通过DNA裂解(在一些实施方案中通过双链断裂)选择性灭活至少一种编码T细胞受

体(TCR)的组分的基因的稀切核酸内切酶引入T细胞中,并且扩增细胞。

[0363] 在一些实施方案中,该方法包括:提供T细胞,诸如来自细胞培养物或血液样品的T细胞;用编码稀切核酸内切酶的核酸转染所述T细胞,该稀切核酸内切酶能够通过DNA裂解(在一些实施方案中通过双链断裂)选择性灭活至少一种编码T细胞受体(TCR)的组分的基因;在T细胞中表达该稀切核酸内切酶;分选在其细胞表面不表达TCR的已转化T细胞;并且扩增细胞。

[0364] 在一些实施方案中,稀切核酸内切酶可以是大范围核酸酶、锌指核酸酶或TALE核酸酶。在一些实施方案中,稀切核酸内切酶是TALE核酸酶。在一些实施方案中,TALE核酸酶识别并裂解编码TCRα或TCRβ的序列。在一些实施方案中,TALE核酸酶包含选自SEQ ID NO:281、282、283、284、285、286、287、288、289或290所示的氨基酸序列的多肽序列。

[0365] TALE核酸酶多肽序列:

[0366] 重复序列TRAC_T01-L

[0367] LTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALE(SEQ ID NO:281)。

[0368] 重复序列TRAC_T01-R

[0369] LTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALE(SEQ ID NO:282)。

[0370] 重复序列TRBC_T01-L

[0371] LTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALE(SEQ ID NO:283)。

[0372] 重复序列TRBC_T01-R

[0373] NPQRSTVWYLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALE(SEQ ID NO:284)。

[0374] 重复序列TRBC_T02-L

[0375] LTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALE(SEQ ID NO:285)。

[0376] 重复序列TRBC_T02-R

[0377] LTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALE(SEQ ID NO:286)。

[0378] 重复序列CD52_T02-L

[0379] LTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGRPALE(SEQ ID NO:287)。

[0380] 重复序列CD52_T02-R

[0381] LTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGK

QALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQR
LLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQA
HGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQV
VAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGG
GRPALE(SEQ ID NO:288)。

[0382] 重复序列CD70-L

[0383] LTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHG
LTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVA
IASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGK
QALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQR
LLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQA
HGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQV
VAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGG
GRPALE(SEQ ID NO:289)

[0384] 重复序列CD70-R

[0385] LTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHG
LTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVA
IASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGK
QALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQR
LLPVLCQAHGLTPEQVVAIASNIGGKQALETVQALLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQA
HGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQV
VAIASNNGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPEQVVAIASHDGGKQALETVQRLLPVLCQAHGLTPQQVVAIASNGG
GRPALE(SEQ ID NO:290)

[0386] 在另一方面,遗传修饰细胞的另一个步骤可以是扩增TCRα缺陷型T细胞的方法,其包括将pTα(也称为前TCRα)或其功能性变体引入T细胞中,并任选地通过刺激CD3复合物来扩增细胞。在一些实施方案中,该方法包括:a)用至少编码pTα的片段以支持CD3表面表达的核酸转染细胞;b)在所述细胞中表达所述pTα;并且c)任选地通过刺激CD3复合物来扩增细胞。

[0387] 还提供了制备用于免疫疗法的T细胞的方法,其包括用于T细胞扩增的方法的步骤。在一些实施方案中,pTα多核苷酸序列可以随机地或通过同源重组引入。在一些实施方案中,插入可以与TCRα基因的灭活相关。

[0388] 可以使用pTα的不同功能变体。肽的“功能变体”是指与整个肽或其片段基本上相似的分子。pTα的“片段”或其功能变体是指分子的任何亚群,即比全长pTα短的肽。在一些实施方案中,pTα或功能变体可以是例如全长pTα或C端截短的pTα形式。C端截短的pTα在C末端缺少一个或多个残基。作为非限制性实例,C端截短的pTα形式从蛋白质的C端缺少18、48、62、78、92、110或114个残基。可以通过编码肽的DNA中的突变来制备该肽的氨基酸序列变体。此类功能变体包括例如氨基酸序列内残基的缺失、插入或取代。只要最终构建体具有所需的活性,特别是功能性CD3复合物的恢复,就可以产生缺失、插入和取代的任何组合以获得最终构建体。在一些实施方案中,在如上所述的不同pTα形式中引入至少一种突变以影响

二聚化。作为非限制性实例，突变的残基可以至少是人pTα蛋白的W46R、D22A、K24A、R102A或R117A或在pTα家族或同源成员上使用CLUSTALW方法进行比对的位置。在一些实施方案中，如上所述的pTα或其变体包含突变的残基W46R或突变的残基D22A、K24A、R102A和R117A。在一些实施方案中，作为非限制性实例，所述pTα或变体还与信号转导结构域，诸如CD28、OX40、ICOS、CD27、CD137(4-1BB)和CD8融合。如上所述的pTα或变体的细胞外结构域可以与TCRα蛋白的片段融合，特别是与TCRα的跨膜结构域和细胞内结构域融合。pTα变体也可以与TCRα的细胞内结构域融合。

[0389] 在一些实施方案中，pTα形式可以与细胞外配体结合结构域融合。在一些实施方案中，pTα或其功能变体与单链抗体片段(scFv)融合，该单链抗体片段包含靶抗原特异性单克隆抗体的通过柔性接头连接的轻链和重链可变片段。

[0390] 术语“TCRα缺陷型T细胞”是指缺乏功能性TCRα链表达的分离的T细胞。这可以通过不同的方式实现，作为非限制性实例，通过工程改造T细胞使其在其细胞表面上不表达任何功能性TCRα，或通过工程改造T细胞使其在其表面上产生极少的功能性TCRα链，或通过工程改造T细胞以表达TCRα链的突变或截短形式。TCRα缺陷型细胞不能再通过CD3复合物扩增。因此，为了克服这一问题并允许TCRα缺陷型细胞增殖，将pTα或其功能变体引入细胞中，从而恢复功能性CD3复合物。在一些实施方案中，该方法还包括将能够通过DNA裂解选择性地灭活一种编码T细胞受体(TCR)的一种组分的基因的稀切核酸内切酶引入所述T细胞中。在一些实施方案中，稀切核酸内切酶是TALE核酸酶。

[0391] 在另一方面，可以将通过本文所述的方法获得的工程化T细胞与双特异性抗体接触。例如，T细胞可以在施用于患者之前离体与双特异性抗体接触，或者在施用于患者之后在体内与双特异性抗体接触。双特异性抗体包含具有不同抗原特性的两个可变区，这两个可变区利于使工程化细胞靠近靶抗原。作为非限制性实例，双特异性抗体可以针对肿瘤标志物和淋巴细胞抗原，例如但不限于CD3，并且具有重定向和激活任何循环T细胞抵抗肿瘤的潜力。

[0392] 在一些实施方案中，编码根据本公开的多肽的多核苷酸可以是例如通过电穿孔直接引入细胞中的mRNA。在一些实施方案中，cytoPulse技术可用于瞬时透化活细胞以将物质递送到细胞中。可以修改参数以便确定高转染效率和最低死亡率的条件。

[0393] 本文还提供了转染T细胞的方法。在一些实施方案中，该方法包括：使T细胞与RNA接触，并向T细胞施加由以下组成的灵活脉冲序列：(a)电压范围为约2250至3000V/厘米的电脉冲；(b)脉冲宽度为0.1ms；(c)在步骤(a)和步骤(b)的电脉冲之间的脉冲间隔为约0.2至10ms；(d)电压范围为约2250至3000V的电脉冲，其脉冲宽度为约100ms并且在步骤(b)的电脉冲与步骤(c)的第一电脉冲之间的脉冲间隔为约100ms；以及(e)电压为约325V的四个电脉冲，其脉冲宽度为约0.2ms，并且在4个电脉冲中的每一个之间的脉冲间隔为2ms。在一些实施方案中，转染T细胞的方法包括：使所述T细胞与RNA接触，并向T细胞施加包含以下的灵活脉冲序列：(a)电压为约2250、2300、2350、2400、2450、2500、2550、2400、2450、2500、2600、2700、2800、2900或3000V/厘米的电脉冲；(b)脉冲宽度为0.1ms；(c)并且在步骤(a)和步骤(b)的电脉冲之间的脉冲间隔为约0.2、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10ms；(d)电压范围为约2250、2250、2300、2350、2400、2450、2500、2550、2400、2450、2500、2600、2700、2800、2900或3000V的一个电脉冲，其脉冲宽度为100ms并且在步骤(b)的电脉冲与步骤(c)的第一

电脉冲之间的脉冲间隔为100ms;以及(e)电压为约325V的4个电脉冲,其脉冲宽度为约0.2ms,并且在4个电脉冲中的每一个之间的脉冲间隔为约2ms。在本申请中公开了上述值范围中包括的任何值。电穿孔介质可以是本领域已知的任何合适的介质,诸如可从BTX获得的BTXpress Cytoporation® 介质T4。在一些实施方案中,电穿孔介质的电导率在约0.01至约1.0毫西门子的范围内。

[0394] 在一些实施方案中,作为非限制性实例,RNA编码稀切核酸内切酶、稀切核酸内切酶的一种单体(诸如半TALE核酸酶)、CAR、多链嵌合抗原受体的至少一种组分、pTα或其功能变体、外源核酸和/或一个附加催化结构域。

[0395] 工程化免疫细胞

[0396] 本公开还提供了工程化免疫细胞,其包含本文所述的任何CAR多核苷酸。在一些实施方案中,可以经由质粒载体将CAR作为转基因引入免疫细胞中。在一些实施方案中,质粒载体还可以含有例如选择标记,选择标记提供了对接受该载体的细胞的鉴定和/或选择。

[0397] 在将编码CAR多肽的多核苷酸引入细胞后,可以在细胞中原位合成CAR多肽。可替代地,可以在细胞外产生CAR多肽,然后将其引入细胞中。用于将多核苷酸构建体引入细胞中的方法是本领域已知的。在一些实施方案中,可以使用稳定的转化方法将多核苷酸构建体整合到细胞的基因组中。在其他实施方案中,可以使用瞬时转化方法瞬时表达多核苷酸构建体,并且该多核苷酸构建体不整合到细胞的基因组中。在其他实施方案中,可以使用病毒介导的方法。可以通过任何合适的方式将多核苷酸引入细胞中,所述方式例如重组病毒载体(例如逆转录病毒、腺病毒)、脂质体等。瞬时转化方法包括,例如但不限于,显微注射、电穿孔或粒子轰击。多核苷酸可以包括在载体中,诸如质粒载体或病毒载体。

[0398] 本文还提供了通过上述工程改造本文提供的细胞的方法获得的分离的细胞和细胞系。在一些实施方案中,分离的细胞包含至少一个如上所述的CAR。在一些实施方案中,分离的细胞包含CAR群体,每个CAR包含不同的细胞外配体结合结构域。

[0399] 本文还提供了根据上述方法中的任何一种获得的分离的免疫细胞。能够表达异源DNA的任何免疫细胞都可以用于表达所关注的CAR的目的。在一些实施方案中,免疫细胞是T细胞。在一些实施方案中,免疫细胞可以源自例如但不限于干细胞。干细胞可以是成体干细胞、非人胚胎干细胞,更特别地是非人干细胞、脐带血干细胞、祖细胞、骨髓干细胞、诱导多能干细胞、全能干细胞或造血干细胞。代表性的人细胞是CD34+细胞。分离的细胞也可以是树突细胞、杀伤性树突细胞、肥大细胞、NK细胞、B细胞或T细胞,该T细胞选自炎性T淋巴细胞、细胞毒性T淋巴细胞、调节性T淋巴细胞或辅助性T淋巴细胞。在一些实施方案中,细胞可以源自由CD4+T淋巴细胞和CD8+T淋巴细胞组成的组。

[0400] 在一些实施方案中,在其细胞表面膜上表达本公开的CD70特异性CAR的工程化免疫细胞包含大于10%、20%、30%、40%、50%或60%的百分比的干细胞记忆细胞和中央记忆细胞。在一些实施方案中,在其细胞表面膜上表达本公开的CD70特异性CAR的工程化免疫细胞包含约10%至约60%、约10%至约50%、约10%至约40%、约15%至约50%、约15%至约40%、约20%至约60%或约20%至约70%的百分比的干细胞记忆细胞和中央记忆细胞。

[0401] 在一些实施方案中,免疫细胞是表达本文所述的CAR中的任一种的炎性T淋巴细胞。在一些实施方案中,免疫细胞是表达本文所述的CAR中的任一种的细胞毒性T淋巴细胞。在一些实施方案中,免疫细胞是表达本文所述的CAR中的任一种的调节性T淋巴细胞。在一

些实施方案中，免疫细胞是表达本文所述的CAR中的任一种的辅助性T淋巴细胞。

[0402] 在扩增和遗传修饰之前，可以通过多种非限制性方法从受试者获得细胞来源。细胞可以从许多非限制性来源获得，包括外周血单核细胞、骨髓、淋巴结组织、脐带血、胸腺组织、来自感染部位的组织、腹水、胸腔积液、脾脏组织和肿瘤。在一些实施方案中，可以使用本领域技术人员可获得并且已知的任何数量的T细胞系。在一些实施方案中，细胞可源自健康供体、诊断患有癌症的患者或诊断为感染的患者。在一些实施方案中，细胞可以是呈现出不同表型特征的混合细胞群体的一部分。

[0403] 本文还提供了根据上述方法中的任一种从已转化的T细胞获得的细胞系。本文还提供了对免疫抑制处理有抗性的经修饰细胞。在一些实施方案中，根据本公开的分离的细胞包含编码CAR的多核苷酸。

[0404] 可以在对T细胞进行遗传修饰之前或之后，使用例如但不限于美国专利6,352,694;6,534,055;6,905,680;6,692,964;5,858,358;6,887,466;6,905,681;7,144,575;7,067,318;7,172,869;7,232,566;7,175,843;5,883,223;6,905,874;6,797,514;6,867,041;和美国专利申请公开号20060121005中大体描述的方法，活化和扩增本公开的免疫细胞。T细胞可以在体外或体内扩增。通常，本公开的T细胞可以例如通过与刺激CD3 TCR复合物的试剂和T细胞表面上的共刺激分子接触以产生T细胞的活化信号而扩增。例如，诸如钙离子载体A23187、佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)或促有丝分裂凝集素如植物血球凝集素(PHA)的化学药品可用于产生T细胞的活化信号。

[0405] 在一些实施方案中，可以在体外通过接触例如固定在表面上的抗CD3抗体或其抗原结合片段或抗CD2抗体，或通过接触蛋白激酶C激活剂(例如，苔藓抑素(bryostatin))连同钙离子载体来刺激T细胞群体。为了T细胞表面上辅助分子的共刺激，使用结合辅助分子的配体。例如，T细胞群体可以在适于刺激T细胞增殖的条件下与抗CD3抗体和抗CD28抗体接触。可以将抗CD3抗体和抗CD28抗体置于珠粒或平板或其他衬底上。适于T细胞培养的条件包括可能含有增殖和存活力必需的因子的适当培养基(例如最小必需培养基或RPMI培养基1640或X-vivo 5、(龙沙(Lonza)))，所述因子包括血清(例如，胎牛血清或人血清)、白细胞介素-2(IL-2)、胰岛素、IFN-γ、IL-4、IL-7、GM-CSF、IL-10、IL-2、IL-15、TGFp和TNF或本领域技术人员已知的用于细胞生长的任何其他添加剂。用于细胞生长的其他添加剂包括但不限于表面活性剂、血浆蛋白粉(plasmanate)和还原剂诸如N-乙酰半胱氨酸和2-巯基乙醇。培养基可包括添加了氨基酸、丙酮酸钠和维生素的RPMI 1640、A1M-V、DMEM、MEM、α-MEM、F-12、X-Vivo1和X-Vivo 20、Optimizer，无血清或补充有适量血清(或血浆)或一组限定的激素，和/或一定量足够T细胞(例如，IL-7和/或IL-15)生长和扩增的细胞因子。仅在实验培养物中，而不是在要输注给受试者的细胞培养物中包括抗生素例如青霉素和链霉素。将靶细胞维持在支持生长所必需的条件下，例如适当的温度(例如，37℃)和大气(例如，空气加5％CO_2)。已经暴露不同刺激时间的T细胞可能表现出不同特征

[0406] 在一些实施方案中，可以通过与组织或细胞共培养来扩增本公开的细胞。所述细胞也可以在体内扩增，例如在将细胞施用于受试者后在受试者的血液中扩增。

[0407] 在一些实施方案中，根据本公开的分离的细胞包含选自由以下各项组成的组的一个破坏或灭活的基因:CD52、CD70、GR、PD-1、CTLA-4、LAG3、Tim3、BTLA、BY55、TIGIT、B7H5、LAIR1、SIGLEC10、2B4、HLA、TCRα和TCRβ和/或表达CAR、多链CAR和/或pTα转基因。在一些实

施方案中，分离的细胞包含编码包含多链CAR的多肽的多核苷酸。在一些实施方案中，根据本公开的分离的细胞包含选自由以下各项组成的组的两个破坏或灭活的基因：CD52和GR、CD52和TCRα、CDR52和TCRβ、CD70和CD52、CD70和TCRα、CD70和TCRβ、GR和TCRα、GR和TCRβ、TCRα和TCRβ、PD-1和TCRα、PD-1和TCRβ、CTLA-4和TCRα、CTLA-4和TCRβ、LAG3和TCRα、LAG3和TCRβ、Tim3和TCRα、Tim3和TCRβ、BTLA和TCRα、BTLA和TCRβ、BY55和TCRα、BY55和TCRβ、TIGIT和TCRα、TIGIT和TCRβ、B7H5和TCRα、B7H5和TCRβ、LAIR1和TCRα、LAIR1和TCRβ、SIGLEC10和TCRα、SIGLEC10和TCRβ、2B4和TCRα、2B4和TCRβ和/或表达CAR、多链CAR和pTα转基因。

[0408] 在一些实施方案中，根据本公开的分离的细胞包含选自CD52、CD70和TCRα或CD52、CD70和TCRβ的三个破坏或灭活的基因和/或表达CAR、多链CAR和pTα转基因。

[0409] 在一些实施方案中，通过破坏或灭活TCRα基因和/或TCRβ基因，致使TCR在根据本公开的细胞中无功能性。在一些实施方案中，提供了一种获得源自个体的经修饰细胞的方法，其中所述细胞可以独立于主要组织相容性复合物(MHC)信号传导途径而增殖。易于通过该方法获得的可以独立于MHC信号传导途径增殖的经修饰细胞涵盖在本公开的范围内。本文公开的经修饰细胞可以用于治疗有需要的患者以抵抗宿主抗移植物(HvG)排斥和移植物抗宿主疾病(GvHD)；因此治疗有需要的患者以抵抗宿主抗移植物(HvG)排斥和移植物抗宿主疾病(GvHD)的方法在本公开的范围内，该方法包括通过向所述患者施用有效量的包含破坏或灭活的TCRα和/或TCRβ基因的经修饰细胞来治疗所述患者。

[0410] 在一些实施方案中，免疫细胞经工程改造成对一种或多种化疗药物具有抗性。该化疗药物可以是例如嘌呤核苷酸类似物(PNA)，从而使免疫细胞适合于组合过继性免疫疗法和化学疗法的癌症治疗。示例性的PNA包括例如单独或组合的氯法拉滨(clofarabine)、氟达拉滨(fludarabine)、环磷酰胺和阿糖胞苷。PNA通过脱氧胞苷激酶(dCK)代谢为单磷酸、二磷酸和三磷酸PNA。它们的三磷酸形式与ATP竞争DNA合成，充当促凋亡剂，并且是参与三核苷酸产生的核糖核苷酸还原酶(RNR)的有效抑制剂。本文提供了包含破坏或灭活的dCK基因的CD70特异性CAR-T细胞。在一些实施方案中，通过使用编码针对dCK基因的特异性TAL-核酸酶的多核苷酸转染T细胞，例如通过mRNA的电穿孔进行转染，产生dCK敲除细胞。dCK敲除的CD70特异性CAR-T细胞可以对PNA(包括例如氯洛法滨和/或氟达拉滨)具有抗性，并维持T细胞对表达CD70的细胞的细胞毒活性。

[0411] 在一些实施方案中，本公开的分离的细胞或细胞系可包含pTα或其功能变体。在一些实施方案中，分离的细胞或细胞系可以通过破坏或灭活TCRα基因而进一步遗传修饰。

[0412] 单克隆抗体特异性表位

[0413] 在一些实施方案中，本文公开的CD70特异性CAR中的任一种的细胞外结构域可包含一个或多个对单克隆抗体具有特异性(即被单克隆抗体特异性识别)的表位。这些表位在本文中也称为mAb特异性表位。示例性的mAb特异性表位在国际专利公开号WO 2016/120126中公开，该专利公开以引用方式整体并入本文。在这些实施方案中，细胞外结构域包含与CD70特异性结合的VH和VL多肽以及与一种或多种单克隆抗体(mAb)结合的一个或多个表位。包含mAb特异性表位的CAR可以是单链或多链。

[0414] 在本文所述的CAR的细胞外结构域中包含对单克隆抗体有特异性的表位允许对表达CAR的工程化免疫细胞进行分选和消耗。在一些实施方案中，这种特征还促进表达CD70的内源性细胞的恢复，所述表达CD70的内源性细胞通过施用表达CAR的工程化免疫细胞而被

消耗。

[0415] 因此,在一些实施方案中,本公开涉及用于分选和/或消耗赋有包含mAb特异性表位的CAR的工程化免疫细胞的方法,以及用于促进表达CD70的内源性细胞诸如骨髓祖细胞的恢复的方法。

[0416] 几种表位-单克隆抗体配对可用于产生包含单克隆抗体特异性表位的CAR;尤其,已经批准供医学使用的那些,诸如CD20表位/利妥昔单抗(rituximab)作为非限制性实例。

[0417] 本公开还涵盖用于分选赋有表达mAb特异性表位的CD70特异性CAR的工程化免疫细胞的方法以及其中通过使用靶向所述CAR的外部配体结合结构域的抗体来消耗细胞而对赋有这些CAR的工程化免疫细胞的活化进行调节的治疗方法。

[0418]

利妥昔单抗		
模拟表位	SEQ ID NO: 293	CPYSNPSLC
帕利珠单抗(Palivizumab)		
表位	SEQ ID NO: 660	NSELLSLINDMPITNDQKKLMSNN
西妥昔单抗(Cetuximab)		
模拟表位 1	SEQ ID NO: 603	CQFDLSTRRLKC
模拟表位 2	SEQ ID NO: 604	CQYNLSSRALKC
模拟表位 3	SEQ ID NO: 605	CVWQRWQKSYVC
模拟表位 4	SEQ ID NO: 606	CMWDRFSRWYKC
纳武单抗(Nivolumab)		
表位 1	SEQ ID NO: 607	SFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDR
表位 2	SEQ ID NO: 608	SGTYLCGAISLAPKAQIKE
QBEND-10		
表位 1	SEQ ID NO: 609	ELPTQGTFSNVSTNVS
表位 2	SEQ ID NO: 295	ELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTA
阿仑单抗(Alemtuzumab)		
表位	SEQ ID NO: 610	GQNDTSQTSSPS

[0419] 在一些实施方案中,CAR-T细胞包含编码自杀多肽例如RQR8的多核苷酸。参见,例如,WO2013153391A,其据此以引用的方式整体并入。在包含该多核苷酸的CAR-T细胞中,自杀多肽在CAR-T细胞的表面表达。在一些实施方案中,自杀多肽包含SEQ ID NO:291所示的氨基酸序列。

[0420] CPYSNPSLCSGGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTACPYSNPSLCSGGGGSPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVV(SEQ ID NO:291)。

[0421] 自杀多肽还可以在氨基端包含信号肽-例如,MGTSLLCWMALCLLGADHADA(SEQ ID NO:611)。在一些实施方案中,自杀多肽包含SEQ ID NO:292所示的氨基酸序列,该氨基酸序列包括SEQ ID NO:611的信号序列。

[0422] MGTSLLCWMALCLLGADHADACPYSNPSLCSGGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTACPYSNPSLCSGGGGSPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVV(SEQ ID NO:292)。

[0423] 在一些实施方案中,自杀多肽包含SEQ ID NO:611的氨基酸序列。

[0424] 当自杀多肽在CAR-T细胞表面表达时，利妥昔单抗与多肽的R表位结合会导致细胞溶解。每个在细胞表面表达的多肽可以结合多于一个利妥昔单抗分子。多肽的每个R表位可以结合单独的利妥昔单抗分子。CD70特异性CAR-T细胞的缺失可以在体内发生，例如通过将利妥昔单抗施用于患者。使转移的细胞缺失的决定可能起因于在患者体内检测到可归因于转移的细胞的不良影响，例如，当检测到不可接受的毒性水平时。

[0425] 在一些实施方案中，在施用于患者后，在其细胞表面表达本文所述的CD70特异性CAR中的任何一种的工程化免疫细胞可以减少、杀伤或溶解患者的表达CD70的内源性细胞。在一个实施方案中，表达本文所述的CD70特异性CAR中的任一种的工程化免疫细胞对表达CD70的内源性细胞或表达CD70的细胞系的细胞的减少或溶解百分比为至少约或大于10％、15％、20％、25％、30％、35％、40％、45％、50％、55％、60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％。在一个实施方案中，表达本文所述的CD70特异性CAR中的任一种的工程化免疫细胞对表达CD70的内源性细胞或表达CD70的细胞系的细胞的减少或溶解百分比为约5％至约95％，约10％至约95％，约10％至约90％，约10％至约80％，约10％至约70％，约10％至约60％，约10％至约50％，约10％至约40％，约20％至约90％，约20％至约80％，约20％至约70％，约20％至约60％，约20％至约50％，约25％至约75％，或约25％至约60％。在一个实施方案中，表达CD70的内源性细胞是表达CD70的内源性骨髓细胞。

[0426] 在一个实施方案中，可以使用本文公开的测定法来测量在其细胞表面膜上表达本公开的CD70特异性CAR的工程化免疫细胞对靶细胞(例如，表达CD70的细胞系)的减少或溶解百分比。

[0427] 分选CAR阳性免疫细胞的方法

[0428] 在一方面，提供了用于体外分选免疫细胞群体的方法，其中所述免疫细胞群体的亚群包含表达本文所述的包含对单克隆抗体具有特异性的表位的CD70特异性CAR中的任一种的工程化免疫细胞。该方法包括使免疫细胞群体与对表位具有特异性的单克隆抗体接触，并选择与单克隆抗体结合的免疫细胞以获得富含表达CD70特异性CAR的工程化免疫细胞的细胞群体。

[0429] 在一些实施方案中，对所述表位具有特异性的所述单克隆抗体任选地与荧光团缀合。在该实施方案中，选择与单克隆抗体结合的细胞的步骤可以通过荧光活化细胞分选(FACS)来完成。在一些实施方案中，对所述表位具有特异性的所述单克隆抗体任选地与磁性颗粒缀合。在该实施方案中，选择与单克隆抗体结合的细胞的步骤可以通过磁活化细胞分选(MACS)来完成。

[0430] 在一些实施方案中，CAR的细胞外结合结构域包含SEQ ID NO:294或601-610中的一个或多个的mAb特异性表位。在一些实施方案中，CAR的细胞外结合结构域包含SEQ ID NO:609的mAb特异性表位。在一些实施方案中，CAR的细胞外结合结构域包含SEQ ID NO:295的mAb特异性表位。在一些实施方案中，CAR的细胞外结合结构域包含SEQ ID NO:609的mAb特异性表位，并且用于接触免疫细胞群体的抗体是QBEND-10。在一些实施方案中，CAR的细胞外结合结构域包含SEQ ID NO:295的mAb特异性表位，并且用于接触免疫细胞群体的抗体是QBEND-10。

[0431] 在一些实施方案中，CAR的细胞外结合结构域包含SEQ ID NO:294的mAb特异性表位。在一些实施方案中，CAR的细胞外结合结构域包含SEQ ID NO:294的mAb特异性表位，并

且用于接触免疫细胞群体的抗体是利妥昔单抗。

[0432] 在一些实施方案中，当使用上述用于体外分选免疫细胞的方法时获得的表达CAR的免疫细胞群体占表达CAR的免疫细胞的至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％。在一些实施方案中，当使用上述用于体外分选表达CAR的免疫细胞的方法时获得的表达CD70 CAR的免疫细胞群体占表达CAR的免疫细胞的至少85％。

[0433] 根据本公开，待施用于受者的细胞可以在体外从源群体中富集。扩增源群体的方法是本领域熟知的，并且可以包括使用本领域技术人员已知的密度离心、免疫磁珠纯化、亲和色谱法和荧光活化细胞分选的组合来选择表达抗原诸如CD34抗原的细胞。

[0434] 流式细胞术是本领域中广泛使用的，并且是本领域普通技术人员熟知的，用于对细胞群体内的特定细胞类型进行分选和定量的方法。一般而言，流式细胞术是主要通过光学手段定量细胞组分或结构特征的方法。由于可以通过对结构特征定量来区分不同的细胞类型，因此流式细胞术和细胞分选可用于对混合物中不同表型的细胞进行计数和分选。

[0435] 流式细胞分析涉及两个基本步骤:1)用一种或多种带标记的标志物标记选定的细胞类型，以及2)相对于群体中的细胞总数确定带标记的细胞的数量。

[0436] 标记细胞类型的主要方法是使带标记的抗体与特定细胞类型表达的标志物结合。抗体用荧光化合物直接标记，或者使用例如识别第一抗体的荧光标记的第二抗体间接标记。

[0437] 在一些实施方案中，用于分选表达CAR的免疫细胞的方法是磁活化细胞分选(MACS)。磁活化细胞分选(MACS)是一种通过使用超顺磁性纳米颗粒和柱，根据其表面抗原(CD分子)分离各种细胞群体的方法。只需几个简单步骤即可获得纯细胞群体。单细胞悬液中的细胞用微珠进行磁性标记。将样品施加到由铁磁球组成的柱上，该柱覆盖有对细胞友好的涂层，该涂层允许快速且温和地分离细胞。未标记的细胞通过，而磁性标记的细胞保留在柱内。可以收集流过物作为未标记的细胞级分。在短暂的洗涤步骤后，将柱从分离器中取出，并将磁性标记的细胞从柱上洗脱。

[0438] 在一些实施方案中，在用于分选表达CAR的免疫细胞的方法中使用的mAb选自阿仑单抗、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、莫罗单抗-CD3(muromonab-CD3)、托西莫单抗(tositumomab)、阿昔单抗(abciximab)、巴利昔单抗(basiliximab)、贝伦妥单抗-维多汀(brentuximab vedotin)、西妥昔单抗(cetuximab)、英夫利昔单抗(infliximab)、利妥昔单抗、贝伐单抗(bevacizumab)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、达克珠单抗(daclizumab)、依库丽单抗(eculizumab)、依法利珠单抗(efalizumab)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、那他珠单抗(natalizumab)、奥马珠单抗(omalizumab)、帕利珠单抗(palivizumab)、兰尼单抗(ranibizumab)、托珠单抗(tocilizumab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维多珠单抗(vedolizumab)、阿达木单抗(adalimumab)、贝利木单抗(belimumab)、康纳单抗(canakinumab)、地诺单抗(denosumab)、戈利木单抗(golimumab)、伊匹木单抗(ipilimumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、帕尼单抗(panitumumab)、QBEND-10和/或优特克单抗(ustekinumab)。在一些实施方案中，所述mAb是利妥昔单抗。在另一个实施方案中，所述mAb是QBEND-10。

[0439] 在一些实施方案中，CAR-T细胞在scFv内包含选定表位，该选定表位具有被特异性抗体识别的特异性。参见，例如，WO2016/120216，其据此以引用的方式整体并入。此类表位

促进CAR-T细胞的分选和/或消耗。该表位可以选自本领域已知的任意数量的表位。在一些实施方案中，该表位可以是批准供医学使用的单克隆抗体的靶标，例如但不限于利妥昔单抗识别的CD20表位。在一些实施方案中，该表位包含氨基酸序列CPYSNPSLC(SEQ ID NO:293)

[0440] 在一些实施方案中，该表位位于CAR内。例如但不限于，该表位可以位于CAR的scFv与铰链之间。在一些实施方案中，可以在CAR中使用两个由接头分开的相同表位。例如，可以在CAR内使用包含SEQ ID NO:294或SEQ ID NO:609或SEQ ID NO:295所示的氨基酸序列的多肽，位于轻链可变区与铰链之间。

[0441] GSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGS(SEQ ID NO:294)

[0442] ELPTQGTFSNVSTNVS(SEQ ID NO:609)

[0443] ELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTA(SEQ ID NO:295)

[0444] 在一些实施方案中，CAR的细胞外结合结构域包含以下序列

[0445] V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-；

[0446] V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-；

[0447] V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-；

[0448] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2；

[0449] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2；

[0450] 表位1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2；

[0451] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$；

[0452] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-；

[0453] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-表位4-$(L)_x$-；

[0454] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-；

[0455] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-表位4-$(L)_x$-；

[0456] V_1-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_2；

[0457] V_1-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_2-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$；

[0458] V_1-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_2-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$；

[0459] V_1-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_2-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-表位4-$(L)_x$；

[0460] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-V_2；或，

[0461] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-V_2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$；

[0462] 其中，

[0463] V_1为V_L并且V_2为V_H或V_1为V_H并且V_2为V_L；

[0464] L_1是适用于将V_H链连接到V_L链的接头；

[0465] L是包含甘氨酸和丝氨酸残基的接头，并且在细胞外结合结构域中每次出现的L可以与在相同细胞外结合结构域中出现的其他L相同或不同，在实施方案中L包含或为SGGGG(SEQ ID NO:614)、GGGGS(SEQ ID NO:615)或SGGGGS(SEQ ID NO:616)，并且

[0466] x为0或1或2，并且每次出现的x均独立于其他x进行选择；并且，

[0467] 表位1、表位2、表位3和表位4是mAb特异性表位，并且可以相同或不同，并且其中V_H是重链可变片段，而V_L是轻链可变片段。在一些实施方案中，表位1、表位2和表位4是具有SEQ ID NO:293的氨基酸序列的mAb特异性表位，而表位3是具有SEQ ID NO:295的氨基酸序

列的mAb特异性表位。

[0468] 在一些实施方案中,CAR的细胞外结合结构域包含以下序列

[0469] V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-;

[0470] V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-;

[0471] V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-;

[0472] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2;

[0473] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2;

[0474] 表位1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2;

[0475] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$;

[0476] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-;

[0477] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-表位4-$(L)_x$-;

[0478] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-;

[0479] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-表位4-$(L)_x$-;

[0480] V_1-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_2;

[0481] V_1-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_2-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$;

[0482] V_1-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_2-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$;

[0483] V_1-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_2-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-表位4-$(L)_x$;

[0484] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-V_2;或,

[0485] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-V_2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$;

[0486] 其中,

[0487] V_1为V_L并且V_2为V_H或V_1为V_H并且V_2为V_L;

[0488] L_1是适用于将V_H链连接到V_L链的接头;

[0489] L是包含甘氨酸和丝氨酸残基的接头,并且在细胞外结合结构域中每次出现的L可以与在相同细胞外结合结构域中出现的其他L相同或不同,在实施方案中L包含或为SGGGG(SEQ ID NO:614)、GGGGS(SEQ ID NO:615)或SGGGGS(SEQ ID NO:616),并且

[0490] x为0或1或2,并且每次出现的x均独立于其他x进行选择;并且,

[0491] 表位1、表位2、表位3和表位4是mAb特异性表位,并且可以相同或不同,并且其中V_H是重链可变片段,而V_L是轻链可变片段。在一些实施方案中,表位1、表位2和表位4是具有SEQ ID NO:293的氨基酸序列的mAb特异性表位,而表位3是具有SEQ ID NO:609的氨基酸序列的mAb特异性表位。

[0492] 在一些实施方案中,CAR的细胞外结合结构域包含以下序列

[0493] V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位1-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-;或,

[0494] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-表位4-$(L)_x$-,其中V_1、V_2、L_1、L、x及表位1、表位2、表位3和表位4如以上所定义。

[0495] 在一些实施方案中,CAR的细胞外结合结构域包含以下序列

[0496] $(L)_x$-表位1-$(L)_x$-V_1-L_1-V_2-$(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-表位4-$(L)_x$-,其中V_1、V_2、L_1、L、x如以上所定义,并且其中$(L)_x$-表位1-$(L)_x$为GGGGSCPYSNPSLCSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:617),

[0497] $(L)_x$-表位2-$(L)_x$-表位3-$(L)_x$-表位4为GSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGSELPTQGTFSNVST

NVSPAKPTTTACPYSNPSLC(SEQ ID NO:618)并且

[0498] V_1、V_2、L_1、L、x如以上所定义。

[0499] 在一些实施方案中，表位特异性抗体可以与细胞毒性药物缀合。也可以通过使用工程化抗体来促进CDC细胞毒性，在工程化抗体上移植了补体系统的组分。在一些实施方案中，可以通过使用识别所述表位的抗体消耗细胞来调节CAR-T细胞的活化。

[0500] 治疗应用

[0501] 通过上述方法获得的分离的细胞或源自此类分离的细胞的细胞系可以用作药物。在一些实施方案中，这种药物可以用于治疗癌症。在一些实施方案中，所述癌症是肾细胞癌、胶质母细胞瘤、胶质瘤诸如低级别胶质瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、霍奇金病(HD)、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或非小细胞肺癌。

[0502] 在一些实施方案中，所述癌症是造血起源的，诸如淋巴瘤或白血病。在一些实施方案中，所述癌症选自由以下各项组成的组：多发性骨髓瘤、恶性浆细胞瘤、霍奇金淋巴瘤、结节性淋巴细胞为主的霍奇金淋巴瘤、卡勒氏病(Kahler's disease)和骨髓瘤病、浆细胞白血病、浆细胞瘤、B细胞幼淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、滤泡性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、边缘区淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞性淋巴瘤、骨髓性白血病、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤、小细胞淋巴细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、原发性纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、结节性边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿病、富含T细胞/组织细胞的大B细胞淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤(腿型)、老年人EBV阳性弥漫性大B细胞淋巴瘤、炎症相关的弥漫性大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、ALK阳性大B细胞淋巴瘤、浆母细胞性淋巴瘤、HHV8相关的多中心卡斯特莱曼病引起的大B细胞淋巴瘤、具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤与伯基特淋巴瘤之间的特征的未分类B细胞淋巴瘤、具有介于弥漫性大B细胞淋巴瘤与经典霍奇金淋巴瘤之间的特征的未分类B细胞淋巴瘤，以及其他造血细胞相关的癌症，例如ALL或AML。

[0503] 在一些实施方案中，根据本公开的分离的细胞，或源自该分离的细胞的细胞系，可用于制造用于治疗有需要的患者中的癌症的药物。

[0504] 本文还提供了用于治疗患者的方法。在一些实施方案中，该方法包括向有需要的患者提供本公开的免疫细胞。在一些实施方案中，该方法包括将本公开的已转化的免疫细胞施用于有需要的患者的步骤。

[0505] 在一些实施方案中，本公开的T细胞可以进行稳健的体内T细胞扩增并且可以长时间持续。

[0506] 本公开的治疗方法可以是改善性的、治愈性的或预防性的。本公开的方法可以是自体免疫疗法的一部分或同种异体免疫疗法治疗的一部分。本公开特别适于同种异体免疫疗法。可以使用标准方案将来自供体的T细胞转化为非同种异体反应性细胞，并根据需要进行复制，从而产生可施用于一名或几名患者的CAR-T细胞。此类CAR-T细胞疗法可以作为“现

成的”治疗产品。

[0507] 上一节中描述了可以与所公开的方法一起使用的细胞。治疗可以用于治疗诊断患有例如癌症的患者。可以治疗的癌症包括，例如但不限于，涉及B淋巴细胞的癌症，包括以上列出的任何癌症。待用本公开的CAR和CAR-T细胞治疗的癌症类型包括但不限于某些白血病或淋巴恶性肿瘤。成人肿瘤/癌症和小儿肿瘤/癌症也包括在内。在一些实施方案中，治疗可以与一种或多种针对癌症的疗法组合，所述疗法选自由以下各项组成的组：抗体疗法、化学疗法、细胞因子疗法、树突细胞疗法、基因疗法、激素疗法、激光疗法和放射疗法。

[0508] 在一些实施方案中，可以将治疗施用于进行免疫抑制治疗的患者。实际上，在一些实施方案中，本公开的方法依赖于细胞或细胞群体，所述细胞或细胞群体已经由于编码此类免疫抑制剂的受体的基因的灭活而对至少一种免疫抑制剂具有抗性。在这方面，免疫抑制治疗应有助于在患者体内选择和扩增根据本公开的T细胞。根据本公开的细胞或细胞群体的施用可以以任何便利的方式进行，包括通过气溶胶吸入、注射、摄取、输注、输血、植入或移植。本文所述的组合物可以皮下、皮内、瘤内、结内、髓内、肌肉内、通过静脉内或淋巴内注射或输注，或腹膜内施用于患者。在一些实施方案中，本公开的细胞组合物通过静脉内注射或输注施用。

[0509] 在一些实施方案中，细胞或细胞群体的施用可包括施用例如约10^4至约10^9个细胞/kg体重，包括在那些范围内的细胞数量的所有整数值。在一些实施方案中，细胞或细胞群体的施用可包括施用约10^5至约10^6个细胞/kg体重，包括那些范围内的细胞数量的所有整数值。细胞或细胞群体可以以一剂或多剂施用。在一些实施方案中，所述有效量的细胞可以作为单剂量施用。在一些实施方案中，所述有效量的细胞可以在一段时间内以多于一剂施用。施用的时间排程由主治医生决定，并且取决于患者的临床状况。细胞或细胞群体可得自任何来源，诸如患者、血库或供体。虽然个体需求是变化的，但是针对特定疾病或病状的给定细胞类型的有效量的最佳范围的确定在本领域技术的范围内。有效量意指提供治疗或预防有益效果的量。所施用的剂量将取决于受者的年龄、健康和体重、同步治疗的类型(如果有的话)、治疗的频率和所期望的效果的性质。在一些实施方案中，肠胃外施用有效量的细胞或包含那些细胞的组合物。在一些实施方案中，施用可以是静脉内施用。在一些实施方案中，施用可以通过在肿瘤内注射直接进行。

[0510] 在一些实施方案中，所述方法涉及(a)向患病的受试者施用第一剂量的同种异体CAR-T细胞。在一些实施方案中，第一剂量含有约1×10^4个细胞、约5×10^4个细胞、约1×10^5个细胞、约5×10^5个细胞、约1×10^6个细胞、约5×10^6个细胞、约6×10^6个细胞、约1×10^7个细胞、约6×10^7个细胞、约1×10^8个、约1.8×10^8个细胞或约4.8×10^8个细胞。在一些实施方案中，所述方法还涉及(b)在(a)中开始施用后至少或大于约5周且小于约24周的时间点向受试者施用后续剂量的CAR-T细胞。

[0511] 在一些实施方案中，向患有复发性/难治性疾病(例如，复发性/难治性RCC)的受试者施用第一剂量和后续剂量的同种异体CAR-T细胞，其各自含有约6×10^6个细胞，并且在(a)中开始施用后约99天施用(b)中的后续剂量的CAR-T细胞。

[0512] 在一些实施方案中，所述方法还涉及施用附加的后续剂量或多个后续剂量，使得例如根据针对第一剂量和后续剂量所指定的给药量和定时时间表来施用第一剂量和多个后续剂量。在一些实施方案中，一个或多个后续剂量中的第一剂量在开始施用后续剂量后

至少或大于5周的时间施用。在一些实施方案中，第一剂量、后续剂量和多个后续剂量的施用包括在5周或约5周以内施用至少三个剂量。在一些实施方案中，后续剂量在开始施用第一剂量后约16周施用，并且附加的后续剂量或后续剂量在开始施用第一剂量后的第17周施用。在一些实施方案中，附加的后续剂量在开始施用第一剂量后的第17周和/或第34周施用。

[0513] 在一些方面，施用后续剂量的时间进一步是受试者未表现出免疫应答，例如，未表现出对所述第一(或先前)剂量的CAR-T具有特异性的可检测的适应性宿主免疫应答的时间。

[0514] 在一些实施方案中，施用第一剂量(初始剂量)(例如，开始施用第一或先前剂量)与开始施用后续剂量(例如，开始施用后续剂量)间隔的时间大于约4周，例如大于约5、6、7、8或9天，例如大于约20周，例如在约9至约35周之间，在约14至约28周之间，在15至27周之间，或在16周至18周之间；和/或为或约15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26或27周。在一些实施方案中，后续剂量的施用(例如，其开始)在第一剂量或先前剂量的施用(例如，其开始)之后大于约5周且小于约24周。在一些实施方案中，在第一剂量开始后17周开始后续剂量的施用。在一些实施方案中，施用第一剂量和后续剂量(例如，其开始)或先前剂量和下一后续剂量间隔的时间大于约5周且小于约24周，诸如在10至24周之间，诸如约17周。在一些实施方案中，施用第一剂量和后续剂量(例如，其开始)间隔的时间为约17周。

[0515] 在本公开的一些实施方案中，将细胞连同许多相关治疗方式(例如，在相关治疗方式之前、同时或之后)施用于患者，相关治疗方式包括但不限于用药剂诸如单克隆抗体疗法、CCR2拮抗剂(例如，INC-8761)、抗病毒疗法、西多福韦(cidofovir)和白细胞介素-2、阿糖胞苷(也称为ARA-C)进行的治疗或针对MS患者的那他利珠单抗(natalizumab)治疗或针对银屑病患者的依法利珠单抗(efaliztimab)治疗或针对PML患者的其他治疗。在一些实施方案中，CD70特异性CAR-T细胞连同以下的一种或多种施用于患者：抗PD-1抗体(例如，纳武单抗、帕博利珠单抗或PF-06801591)、抗PD-L1抗体(例如，阿维鲁单抗、阿特珠单抗或德瓦鲁单抗)、抗OX40抗体(例如，PF-04518600)、抗4-1BB抗体(例如，PF-05082566)、抗MCSF抗体(例如，PD-0360324)、抗GITR抗体和/或抗TIGIT抗体。在一些实施方案中，将包含SEQ ID NO:319或327所示的氨基酸序列的CD70特异性CAR连同抗PD-L1抗体阿维鲁单抗(avelumab)施用于患者。在另外的实施方案中，本公开的T细胞可以与化学疗法、辐射、免疫抑制剂诸如环孢菌素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、霉酚酸酯和FK506，抗体或其他免疫清除剂诸如CAMPATH、抗CD3抗体或其他抗体疗法、细胞毒素、氟达拉滨、环孢菌素、FK506、雷帕霉素、霉酚酸、类固醇、FR901228、细胞因子和/或辐射组合使用。这些药物抑制钙依赖性磷酸酶钙调神经蛋白(环孢菌素和FK506)或抑制对生长因子诱导的信号传导重要的p70S6激酶(雷帕霉素)(Henderson,Naya等人1991;Liu,Albers等人1992;Bierer,Hollander等人1993)。在另外的实施方案中，本公开的T细胞可以与受体酪氨酸激酶抑制剂诸如米哚妥林(Midostaurin)、舒尼替尼和阿昔替尼，mTOR抑制剂诸如雷帕马辛(Rapamacyn)和依维莫司(Everolimus)，表观遗传调节剂诸如Vormostat，蛋白酶体抑制剂诸如硼替佐米(Bortezomib)，免疫调节剂诸如来那度胺(lenalidomide)，刺猬抑制剂诸如Erismodegib和PF-04449913或异柠檬酸脱氢酶(IDH)抑制剂诸如AG-120和AG-221组合施用。在另一个实施方案中，本公开的细胞组合物连同骨髓移植、使用化学治疗剂诸如氟达拉滨的T细胞消融疗法、外放射疗法(XRT)、环磷酰

胺或抗体诸如OKT3或CAMPATH一起(例如,在它们之前、同时或之后)施用于患者。在一些实施方案中,本公开的细胞组合物在B细胞消融疗法(诸如与CD20反应的药物,例如美罗华(Rituxan))之后施用。例如,在一些实施方案中,受试者可以接受用高剂量化学疗法,接着用外周血干细胞移植进行的标准治疗。在某些实施方案中,在移植后,受试者接受本公开的扩增免疫细胞的输注。在一些实施方案中,扩增细胞在手术之前或之后施用。

[0516] 在一些实施方案中,提供了用于使表达CD70特异性CAR的工程化免疫细胞从施用了所述细胞的受试者中消耗的方法。消耗可以通过抑制或消除来实现。

[0517] 在一个方面,用于消耗表达包含对单克隆抗体具有特异性的表位的CD70特异性CAR的工程化免疫细胞的方法,包括使所述工程化免疫细胞与对该表位具有特异性的单克隆抗体接触。

[0518] 在一些实施方案中,用于从施用了表达包含对单克隆抗体具有特异性的表位的CD70特异性CAR的工程化免疫细胞的受试者中消耗的方法,包括向受试者施用对该表位具有特异性的单克隆抗体。在这些实施方案中,向受试者施用对CAR的细胞外结构域中存在的表位具有特异性的单克隆抗体消除或抑制了来自受试者的表达CAR的工程化免疫细胞的活性。在一个方面,表达CAR的工程化免疫细胞的消耗允许回收表达CD70的细胞的内源性群体。

[0519] 在一个方面,本公开涉及一种用于促进施用了在细胞表面表达包含对单克隆抗体具有特异性的表位的CD70特异性CAR的工程化免疫细胞的受试者中表达CD70的内源性细胞恢复的方法,该方法包括向受试者施用对该表位具有特异性的单克隆抗体。在一些实施方案中,表达CD70的内源性细胞是表达CD70的内源性骨髓细胞。在一个方面,术语"恢复"是指增加表达CD70的内源性细胞的数量。表达CD70的内源性细胞的数量可由于表达CD70的内源性细胞增殖的增加和/或由于表达CAR的工程化免疫细胞对表达CD70的内源性细胞的消除的减少而增加。在一些实施方案中,向受试者施用单克隆抗体消耗了受试者中表达CAR的工程化免疫细胞而增加了表达CD70的内源性细胞,例如表达CD70的内源性骨髓祖细胞的数量。在一个实施方案中,与施用单克隆抗体之前的表达CD70的内源性细胞的数量相比,向受试者施用单克隆抗体使表达CD70的内源性细胞的数量增加至少约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

[0520] 在一个方面,提供了一种用于治疗受试者中的CD70介导的病状的方法,该方法包括:(a)向受试者施用在细胞表面表达包含一个或多个对一种或多种单克隆抗体具有特异性的表位的CD70特异性CAR的工程化免疫细胞;并且(b)随后通过向受试者施用对该表位具有特异性的一种或多种单克隆抗体从受试者中消耗工程化免疫细胞。

[0521] 在一些实施方案中,在用于消耗表达CAR的工程化免疫细胞的方法中使用的mAb选自阿仑单抗、替伊莫单抗、莫罗单抗-CD3、托西莫单抗、阿昔单抗、巴利昔单抗、贝伦妥单抗-维多汀、西妥昔单抗、英夫利昔单抗、利妥昔单抗、贝伐单抗、赛妥珠单抗、达克珠单抗、依库丽单抗、依法利珠单抗、吉妥珠单抗、那他珠单抗、奥马珠单抗、帕利珠单抗、兰尼单抗、托珠单抗、曲妥珠单抗、维多珠单抗、阿达木单抗、贝利木单抗、康纳单抗、地诺单抗、戈利木单抗、伊匹木单抗、奥法木单抗、帕尼单抗、QBEND-10、优特克单抗及它们的组合。

[0522] 在一些实施方案中,对单克隆抗体具有特异性的所述表位(mAb特异性表位)是CD20表位或模拟表位,例如SEQ ID NO:609、SEQ ID NO:294或SEQ ID NO:295,并且对该表

位具有特异性的mAb是利妥昔单抗。

[0523] 在一些实施方案中，向受试者施用单克隆抗体的步骤包括向受试者输注单克隆抗体。在一些实施方案中，施用于受试者的表位特异性mAb的量足以消除受试者中至少20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％的表达CAR的免疫细胞。

[0524] 在一些实施方案中，向受试者施用单克隆抗体的步骤包括向受试者输注利375mg/m2的利妥昔单抗，每周一次或几次。

[0525] 在一些实施方案中，当在CDC测定法中使用表位特异性mAb消耗表达包含mAb特异性表位的CAR的免疫细胞(表达CAR的免疫细胞)时，表达CAR的活免疫细胞的量减少，例如至少10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％。

[0526] 在一些实施方案中，将细胞毒性药物与表位特异性mAb偶联，该表位特异性mAb用于消耗表达CAR的免疫细胞。通过组合单克隆抗体的靶向能力与细胞毒性药物的细胞杀伤能力，与单独使用药物相比时，抗体-药物缀合物(ADC)允许灵敏地区分健康组织和患病组织。几种ADC获得市场准入；在以下现有技术中大量提出了制备它们的技术-特别是关于接头的技术-(Payne,G.(2003)Cancer Cell 3:207-212;Trail等人(2003)Cancer Immunol.Immunother.52:328-337;Syrigos和Epenetos(1999)Anticancer Research19:605-614;Niculescu-Duvaz和Springer(1997)Adv.Drug Del.Rev.26:151-172;美国专利号4,975,278)。

[0527] 在一些实施方案中，预先将待输注的表位特异性mAb与能够促进补体依赖性细胞毒性(CDC)的分子缀合。因此，补体系统有助于或补充抗体从生物体清除病原体的能力。当受到几种中的一种刺激时，会触发激活级联反应，作为对细胞杀伤性膜攻击复合物的应答和活化的大规模放大。可以使用不同的分子缀合mAb，诸如聚糖[Courtois,A,Gac-Breton,S.,Berthou,C,Guezennec,J.,Bordron,A.和Boisset,C.(2012),Complement dependent cytotoxicity activity of therapeutic antibody fragments is acquired by immunogenic glycan coupling,Electronic Journal of Biotechnology ISSN:0717-3458;http://www.ejbiotechnology.info DOI:10.2225/vol15-issue5)。

[0528] 试剂盒

[0529] 本公开还提供了用于本方法的试剂盒。本公开的试剂盒包括一个或多个容器，所述容器包含如本文所述的编码CD70特异性CAR的多核苷酸，或包含编码CD70特异性CAR的多核苷酸的工程化免疫细胞，以及根据本文所述的本公开的任何方法的使用说明。通常，这些说明包括针对上文描述的治疗性处理的工程化免疫细胞的施用的描述。所述试剂盒可包括一种或多种用于淋巴消除的药剂(例如阿仑单抗、癌得星(cytoxan)、氟达拉滨、环磷酰胺或替莫唑胺)。

[0530] 关于使用如本文所述的工程化免疫细胞的说明通常包括关于预期治疗的剂量、给药方案和施用途径的信息。容器可以是单位剂量、散装包装(例如，多剂量包装)或亚单位剂量。本公开的试剂盒中提供的说明通常是在标签或包装说明书(例如，试剂盒中包括的纸张)上的书面说明，但是机器可读说明(例如，在磁或光存储磁盘上携带的说明)也是可接受的。在一些实施方案中，容器是可识别的(例如，通过标签、条形码或射频识别(RFID))、可追踪的或印有机器可读的容器标识符。

[0531] 本公开的试剂盒处于合适的包装中。合适的包装包括但不限于小瓶、瓶、广口瓶、

软包装(例如,密封Mylar或塑料袋)等等。在一些实施方案中,容器(例如塑料袋)适合于静脉内输注。还设想了与特定装置(诸如,吸入器、鼻腔施用装置(例如,雾化器)或输注装置(诸如,微型泵))组合使用的包装。试剂盒可以具有无菌入口(例如,容器可以是静脉内注射溶液袋或具有可被皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。容器也可以具有无菌入口(例如,容器可以是静脉内注射溶液袋或具有可被皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。组合物中的至少一种活性剂是CD70特异性CAR。容器可以另外包含第二药物活性剂。

[0532] 试剂盒可以任选地提供另外的组分,诸如缓冲液和解释信息。通常,试剂盒包括容器和在容器上或与容器相关的标签或包装说明书。

[0533] 提供以下实施例仅仅是为了说明的目的,并非旨在以任何方式限制本公开的范围。实际上,除本文所示和所述的修改之外,根据上文的描述,本公开的各种修改对于本领域的技术人员而言将变得显而易见,并且落入所附权利要求的范围内。

[0534] 根据《国际承认用于专利程序的微生物保存布达佩斯条约》及其下设规定(布达佩斯条约)进行保藏。这样确保从保藏之日起30年内保持保藏物的活培养物。保藏物将由ATCC按照布达佩斯条约提供,并在Pfizer,Inc.和ATCC之间达成协议,该协议确保保藏物培养物的子代在相关美国专利颁发后或在向公众公开任何美国或外国专利申请后(以先到者为准)对公众的永久和不受限制的可用性,并确保了子代对美国专利和商标委员会根据35U.S.C.第122章和与其相关的委员会规则(包括37C.F.R.第1.14部分,具体参考886OG 638)确定授权的人的可用性。

[0535] 本申请的受让人已经同意,如果在合适的条件下培育时,所保藏材料的培养物死亡、丢失或破坏,则将在通知后即时地将其替换为另一相同保藏材料。保藏材料的可用性不应被解释为许可违反任何政府的权威机构根据其专利法所授予的权利而实施本公开。

[0536] 实施例

[0537] 实施例1.CD70特异性CAR-T细胞的产生

[0538] 合成下面表5中列出的以下密码子优化的CD70 CAR序列并使用XmaI(5')和MluI(3')限制位点,将其亚克隆到以下慢病毒载体pLVX-EF1a-TurboGFP-P2A-CD70 CAR(Clontech)或pCLS-EF1a-BFP-P2A-CD70 CAR(Cellectis)中(从而将CAR克隆在P2A位点之后)。

[0539] 表5:示例性的CD70特异性CAR

[0540]

CAR	CAR 氨基酸序列	组件
31H1	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLV QSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGTFSS YGFS**WVRQAPGQGLEWMGG**IIPIFGS** ANYAQKFQGRVTITADKSTSTVYMELI SLRSEDTAVYYCAR**GGSSSPFAY**WGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQNPLSSPVTLGQPASISC**R SSQSLVHSDGNTYLS**WLQQRPGQSPR LLIY**KISNRFS**GVPDRFSGSGAGTDFT LKISRVEAEDVGVYYC**MQATQFPLT**I GGGSKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGR KKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC	CD8α 信号肽； 31H1 VH； GS 接头； 31H1 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD

[0541]

CAR	CAR 氨基酸序列	组件
	RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 311）	
63B2	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLV QSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGTFSS** **YGFS**WVRQAPGQGLEWMG**GI** **IPIFGT** ANYAQKFQGRVTITADKSTSTVFMELI SLRSEYTAVYYCAR**GGSSSPFAY**WGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDIVMTQTPLSSPVTLGQPASISC**RS** **SQSLVHSDGNTYLS**WLQQRPGQSPRL LIY**KISNRFS**GVPDRFSGSGAGTDFTL KISRVEAEDVGVYYC**MQATQFPLT**IG GGSKVEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 312）	CD8α 信号肽； 63B2 VH； GS 接头； 63B2 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD
40E3	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLTCTVS**GGSISSYY** WNWIRQPPGKGLEWIG**YI** **YYSGS**TNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLRSVT AADTAVYYCAR**DIRTW**GQGTLVTVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITC**RASQGISNY** **LA**WFQQKPGKAPKSLIY**AASSLQS**GV PSKFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YC**QQYNSYPLT**FGGGTKVEIKTTTPA PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVL LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV	CD8α 信号肽； 40E3 VH； GS 接头； 40E3 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD

[0542]

CAR	CAR 氨基酸序列	组件
	KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR （SEQ ID NO: 313）	
42C3	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFRN SWMS**WVRQAPGKGLEWVA**NIKRDG SEKYYVDSVKG**RFTISRDNAKNSLYL QMNSLRAEDTAVYYCAR**DQTGSFDY** WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSDVVMTQSPLSLPVTLGQPASI SC**RSSQSLVYSDENTYLN**WFQQRPG QSLRRLIY**QVSNRDS**GVPDRFSGSGSG TDFTLKISRVEAEDVGVYFC**MQGTY WPPT**FGGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAP TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 314）	CD8α 信号肽； 42C3 VH； GS 接头； 42C3 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD
45F11	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLR GSGPGLVKPSETLSLTCTVS**DDSISVY** YWSWIRQPAGKGLEWIG**RVYSSGN**IN YNPSLESRVTMSVDTSKSRFSLNLSSV TAADTAVYYCAR**GLDAFDI**WGQGTM VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS EIVMTQSPATLSMSLGERATLSC**RASQ SVSSSLA**WYQQKPGQAPRLLIY**GAST RAT**GIPARFGGSGSGTEFTLTISSLQSE DFAVYYC**QQYINWPH**FGGGTKVEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE	CD8α 信号肽； 45F11 VH； GS 接头； 45F11 VL; GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD

[0543]

CAR	CAR 氨基酸序列	组件
	LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 315）	
64F9	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLL ESGGGLVQPGESLRLSCEVS**GFTFTSY** AMSWVRQVPGKGLEWVSII**SGVAFTT** YYADSVKGRFTISRDHSKNTLYLQMN GLRAEDTAVYYCVK**VDGEVY**WGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QA SQDISNYLN**WYQQKPGKAPKILIY**GA SNLET**GVPSRFSGSGSGTDFTFAISSLQ PEDVATYYC**QQYDNFPIT**FGQGTRLEI KTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 316）	CD8α 信号肽； 64F9 VH； GS 接头； 64F9 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD
72C2	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLV QSGAEVKKPGSSVKVSCEAS**GGTFIT** **YAIS**WVRQAPGQGLEWMGGI**IPFFGT** ANYAQKFQGRVTITADKSTSTASMEL RSLRSEDTAMYYCAQ**WELFFFDF**WG QGTPVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSEIVMTQSPDTLSVSPGERAILSC **RASQSVSSNLA**WYQQKPGQAPRLLIY **SASTRAS**GIPARFSGSGSGTEFTLSISSL QSEDFAVYYC**QQYDNWPPLT**FGGGT KVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE	CD8α 信号肽； 72C2 VH； GS 接头； 72C2 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD

[0544]

CAR	CAR 氨基酸序列	组件
	MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 317）	
2F10	MALPVTALLLPLALLLHAARPAVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFTY** **YSMN**WVRQAPGKGLEWVS**HI**SIRSST IYFADSAKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRDEDTAVYYCAR**GSGWYGDYFDY** WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLS C**RASQSVSSSYLA**WYQQQPGQAPRL LIY**GASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAIYYC**QQYGSSPLT**FGGG TKVEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 318）	CD8α 信号肽; 2F10 VH; GS 接头; 2F10 VL; GS 接头; CD8α 铰链; CD8α TM 结构域; 41BB ISD; CD3ζ ISD
4F11	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVTLK ESGPVLVKPTETLTLTCTVS**GFSLSNA** **RMGVT**WIRQPPGKALEWLA**HI**FSND **EKSYSTSLKS**RLTISKDTSKTQVVLTM TNMDPVDTATYYCAR**IRDYYDISSYY** **DY**WGQGTLVSVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSAMSASVGDR VTITC**RASQDISNYLA**WFQQKPGKVP KRLIY**AASSLQS**GVPSRFSGSGSGTEF TLTISSLLPEDFATYYC**LQLNSFPFT**FG GGTKVEIN TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE	CD8α 信号肽; 4F11 VH; GS 接头; 4F11 VL; GS 接头; CD8α 铰链; CD8α TM 结构域; 41BB ISD; CD3ζ ISD

[0545]

CAR	CAR 氨基酸序列	组件
	LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 319）	
10H10	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAVS**GFTFSN HNIH**WVRQAPGKGLEWISY**ISRSSSTI** YYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRDEDTAVYYCAR**DHAQWYGMDV** WGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSVSASVGDRVTI TC**RASQGISSWLA**WYQQKPGKAPKV LIY**AASSLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYC**QQAFSFPFT**FGP GTKVDIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYI WAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRF PEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 320）	CD8α 信号肽； 10H10 VH； GS 接头； 10H10 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD
17G6	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCVAS**GFTFSSY** WMSWVRQAPGKGLEWVASI**KQDGS EKYYVDSVKG**RFTISRDNAKNSVYLQ MNSLRAEDTGVYYCAR**EGVNWGWR LYWHFDL**WGRGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPDSLAV SLGERATINC**KSSQSVLYSYNNKNYV A**WYQQKPGQPPNLLIF**WASTRES**GVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVY YC**QQYYSTLT**FGGGTKVEIKTTTPAP RPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGA VHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRP VQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGR	CD8α 信号肽； 17G6 VH； GS 接头； 17G6 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD

[0546]

CAR	CAR 氨基酸序列	组件
	REEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGE RRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR （SEQ ID NO: 321）	
65E11	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQVV ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSS YSMN**WVRQAPGKGLEWVS**HSSISRG NIYFADSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQM NSLRDEDTAVYYCAR**GSGWYGDYFD Y**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERVTL SC**RASQSVSSSYLA**WYQQKPGQAPRL LIY**DASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYC**QQYGSSPLT**FGGG TKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 322）	CD8α 信号肽； 65E11 VH； GS 接头； 65E11 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD
P02B10	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLL ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFAFSN YAMS**WVRQAPGKGLEWVSA**IRGGG GSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCAR**DFISGTWY PDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSELQSVLTQPPSASGTPG QRVTISC**SGSSSNIGSNYVY**WYQQLP GTAPKLLIY**RNNQRPS**GVPDRFSGSKS GTSASLAISGLRSEDEADYYC**AAWDD SLSGVV**FGGGTKLTVLTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVI TLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY	CD8α 信号肽； P02B10 VH； GS 接头； P02B10 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD

[0547]

CAR	CAR 氨基酸序列	组件
	DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR （SEQ ID NO: 323）	
P07D03	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLV QSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYRFTS YWIG**WVRQMPGKGLEWMGS**IYPDDS DTRYSPSFQG**QVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCAS**STVDYPGYSYF DY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSELQSVLTQPPSASGTPGQR VTISC**SGSRSNIGSNYVY**WYQQLPGT APKLLIY**RNNQRPS**GVPDRFSGSKSG TSASLAISGLRSEDEADYYC**ASWDGS LSAVV**FGTGTKLTVLTTTPAPRPPTPAP TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 324）	CD8α 信号肽； P07D03 VH； GS 接头； P07D03 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD
P08A02	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLV QSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYTFTN YWIA**WVRQMPGKGLEWMGII**YPDGS DTRYSPSFQG**QVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCAR**DITSWYYGEP AFDI**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSELQSVLTQPPSASGTP GQRVTISC**SGSSSNIGSNYVY**WYQQL PGTAPKLLIY**RNNQRPS**GVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYC**ATWD DSLGSPV**FGTGTKLTVLTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVI TLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY	CD8α 信号肽； P08A02 VH； GS 接头； P08A02 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD

[0548]

CAR	CAR 氨基酸序列	组件
	DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR （SEQ ID NO: 325）	
P08E02	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLV QSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYSFTSS** WIGWVRQMPGKGLEWMGII**YPGDSD** TRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSS LKASDTAMYYCAK**GLSQAMTGFGF DY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSELDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITC**RASQSISRYLN**WYQQKPGK APKLLIY**AASILQT**GVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTTM WT**FGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 326）	CD8α 信号肽； P08E02 VH； GS 接头； P08E02 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD
P08F08	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLV QSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYGFTS** **YWIG**WVRQMPGKGLEWMGII**HPDDS** **DTKYSPSFQG**QVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCAS**SYLRGLWGGY FDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSELQSVLTQPPSASGTPG QRVTISC**SGSSSNIGSNYVN**WYQQLP GTAPKLLIY**GDYQRPS**GVPDRFSGSK SGTSASLAISGLRSEDEADYYC**ATRD DSLSGSVV**FGTGTKLTVLTTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY	CD8α 信号肽； P08F08 VH； GS 接头； P08F08 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD

[0549]

CAR	CAR 氨基酸序列	组件
	DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR （SEQ ID NO: 327）	
P08G02	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLV QSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYTFPSS** WIGWVRQMPGKGLEWMGII**YPDTSH** TRYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSS LKASDTAMYYCAR**ASYFDRGTGYSS WWMDV**WGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSELDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITC**RASQSIYDYLH**WYQQ KPGKAPKLLIY**DASNLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSY TTPLFT**FGQGTKVEIKTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVI TLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR （SEQ ID NO: 328）	CD8α 信号肽； P08G02 VH； GS 接头； P08G02 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD
P12B09	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLL ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSQ** YSMSWVRQAPGKGLEWVSAI**SGGGV** STYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAS**DISDSGGSH WYFDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSELDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITC**RASQYIGRYLN**WYQ QKRGKAPKLLIH**GATSLAS**GVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQ SYSTTSPT**FGQGTKVEIKTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLV ITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS	CD8α 信号肽； P12B09 VH； GS 接头； P12B09 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD

[0550]

CAR	CAR 氨基酸序列	组件
	ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR （SEQ ID NO: 329）	
P12F02	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLL ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSS** **YAMS**WVRQAPGKGLEWVS**TISGTGG** **TTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAK**VRAGIDPTAS** **DV**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSELQSVLTQPPSASGTPGQR VTISC**SGSTSNIGRNYVY**WYQQLPGT APKLLIY**RTNQRPS**GVPDRFSGSKSGT SASLAISGLRSEDEADYYC**AAWDDSL** **SGRV**FGTGTKLTVLTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 330）	CD8α 信号肽； P12F02 VH； GS 接头； P12F02 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD
P12G07	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLL ESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFNN** **FAMS**WVRQAPGKGLEWVSG**ISGSGD** **NTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAK**DRDIGLGWY** **SYYLDV**WGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSELQSVLTQPPSASG TPGQRVTISC**SGSSSNIGSNYVY**WYQ QLPGTAPKPLIY**MNNQRPS**GVPDRFS GSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC**AA** **WDDSLSAVV**FGTGTKLTVLTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFS	CD8α 信号肽； P12G07 VH； GS 接头； P12G07 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD

[0551]

CAR	CAR 氨基酸序列	组件
	RSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR （SEQ ID NO: 331）	
P13F04	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLV QSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGTFSS YAIS**WVRQAPGQGLEWMGE**IIPIFGT** ASYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCAR**AGWDDSWFDY** WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSELQSVLTQPPSASGTPGQRVT ISC**SGSNSNIGTNYVS**WYQQLPGTAP KLLIY**RSSRRPS**GVPDRFSGSKSGTSA SLAISGLRSEDEADYYC**AAWDGSLSG HWV**FGTGTKLTVLTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 332）	CD8α 信号肽; P13F04 VH; GS 接头; P13F04 VL; GS 接头; CD8α 铰链; CD8α TM 结构域; 41BB ISD; CD3ζ ISD
P15D02	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLV QSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYSFASY** WIGWVRQMPGKGLEWMG**VIYPGTS ETRYSPSFQG**QVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCAK**GLSASASGYSF QY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSELDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITC**RASQSIDTYLN**WYQQKPGK APKLLIY**SASSLHS**GVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSYSTTA WT**FGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP	CD8α 信号肽; P15D02 VH; GS 接头; P15D02 VL; GS 接头; CD8α 铰链; CD8α TM 结构域; 41BB ISD; CD3ζ ISD

[0552]

CAR	CAR 氨基酸序列	组件
	AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 333）	
P16C05	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLV QSGAEVKKPGESLKISCKGS**GYSFTD YWIG**WVRQMPGKGLEWMG**MISPGG STTIYRPSFQG**QVTISADKSISTAYLQW SSLKASDTAMYYCAR**EMYTGGYGG SWYFDY**WGQGTLVTVSSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSELDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITC**RASQSIGQSLN**WYQQ KPGKAPKLLIY**GASSLQS**GVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC**QQSY STPIT**FGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAP TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR （SEQ ID NO: 334）	CD8α 信号肽； P16C05 VH； GS 接头； P16C05 VL； GS 接头； CD8α 铰链； CD8α TM 结构域； 41BB ISD； CD3ζ ISD

[0553] 还制备了包含基于10A1、10E2、11A1、11C1、11D1、11E1、12A2、12C4、12C5、12D3、12D6、12D7、12F5、12H4、8C8、8F7、8F8、9D8、9E10、9E5、9F4或9F8序列的ScFv的CAR并且这些CAR包含SEQ ID NO:580、581、582、583、584、585、586、587、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600和601所示的序列。

[0554] 实施例2：用于抗CD70 CAR体外表征的Jurkat筛选

[0555] Jurkat细胞是永生化的人T细胞系并且非常类似于原代T细胞，在激活或转导后表达CD70。因此，选择这些细胞用CD70 CAR进行转导以研究其激活特性。使用CRISPR/Cas9修饰以敲除CD70的Jurkat细胞(“KO Jurkat”)或亲本Jurkat(“WT Jurkat”)用CD70 CAR转导。通过以流式细胞术比较WT Jurkat上的CD69表达百分比(自WT Jurkat在转导后表达靶标即CD70开始的自体活化和靶标依赖性活化)与KO Jurkat上的CD69表达百分比(在不存在靶标即CD70的情况下单独的自体活化)来确定自体活化特性。然后根据“活化比率”选择显示靶特异性活化和最小限度的自体活化的克隆物(请参见下文中的术语定义)。自体活化是用于描述CAR的与靶标无关的聚类和活化的术语。CAR自体活化可以是从最小限度/无到高的范围，并且被认为是scFv聚集和聚类的固有特征或倾向。自体活化会导致慢性信号传导，并且可导致T细胞分化、耗竭和细胞溶解潜力降低。筛选和消除高度自体活化的CAR是最佳CAR鉴定的关键步骤。理想的CAR具有最小限度的自体活化。

[0556] CAR与重组抗原的结合是表征CAR并将其分为独特组的一种途径。强烈的结合可以是CAR在细胞表面高度表达并且对其靶抗原具有中度至高度亲和力的指示。低或最小限度的结合可以指示低表达和/或较弱的亲和力。具有高结合和低结合的CAR应进一步表征，因为最佳亲和力和细胞表面表达未知。

[0557] 材料和方法：

[0558] Jurkat细胞中CD70的CRISPR/Cas9敲除

[0559] 使用Lipofectamine 3000(Invitrogen)，用含有从DNA 2.0获得的Cas9和GFP的靶向CD70的向导RNA载体转染Jurkat细胞。转染后四十八小时，进行荧光活化的单细胞分选以选择GFP+CD70-细胞。然后扩增单个克隆物，并通过粗细胞溶解获得基因组DNA用于PCR。对PCR产物进行测序以鉴定具有指示CD70敲除的插入缺失或移码的克隆物。

[0560] 用CD70 CAR转导Jurkat细胞

[0561] 第0天，将HEK293T细胞以50万个细胞/mL接种在6孔板的每孔补充有10％FBS(Hyclone或JR Scientific)的2mL DMEM(Gibco)中。第1天，在6孔板的每孔中通过将慢病毒包装载体1.5ug psPAX2、0.5ug pMD2G和2ug含GFP标签的适当转移CAR载体一起混合在250uL Opti-MEM(Gibco)中来制备慢病毒(“DNA混合物”)。将在250uL Opti-MEM中的10uL Lipofectamine 2000(Invitrogen)在室温下孵育5分钟，然后添加到DNA混合物中。将病毒在室温下孵育20分钟，并且将总体积500uL缓慢添加到含有HEK293T的孔的侧面。第2天，将6孔板每个孔的培养基更换为每孔2mL的Jurkat细胞培养基(即补充有10％FBS的RPMI(Gibco))。第3天，将Jurkat细胞(KO或WT)以50万个细胞/mL重悬于6孔板的每孔补充有10％FBS的2mL RPMI中。收获来自HEK293T细胞的慢病毒上清液，并使其通过0.45微米的过滤器(EMD Millipore)以去除细胞碎片，然后将其添加到Jurkat细胞中。第6天，通过流式细胞术检测GFP信号来测定转导效率。根据需要，使用补充有10％FBS的RPMI，将细胞扩增到更大的烧瓶中。

[0562] 活化特性和结合CD70蛋白的能力

[0563] 第5天，用与PE-Cy7缀合的人抗CD69抗体对已转导的细胞进行染色，并在流式细胞仪上进行采集以获得每个CAR的CD69+群体的百分比。还用重组生物素化的人CD70蛋白孵育细胞，用与PE缀合的链霉亲和素染色，并在流式细胞仪上进行采集以测定蛋白质结合率。使用活化比率(WT活化/KO活化)和蛋白质结合率对CAR进行分级。

[0564] 表6

[0565]

CAR	WT中的CD69+（%）	KO中的CD69+（%）	活化比率（WT/KO）	活化类型	蛋白质结合率（%）
31H1	37.2	16.1	2.31	自体活化	1.75
63B2	11.1	1.85	6	靶标活化	0.02
40E3	59.2	28.3	2.09	自体活化	0.65
42C3	30.8	5.86	5.25	靶标活化	1.48
45F11	16.4	2.46	6.67	靶标活化	1.29
64F9	25.2	6.48	3.89	靶标活化	6.24
72C2	7.85	1.27	6.18	靶标活化	0.09
2F10	22.2	2.86	7.76	靶标活化	0.00
4F11	27.6	2.32	11.90	靶标活化	47.10
10H10	32.8	4.48	7.32	靶标活化	17.90
17G6	78.7	11.5	6.84	靶标活化	37.60
65E11	11.4	1.36	8.38	靶标活化	0.05

[0566] 在Jurkat筛选中测定杂交瘤CAR的活化比率和蛋白质结合率，并用于CAR的体外表征。通过计算经CD70 CAR转导的WT Jurkat细胞(WT)上的CD69表达百分比与经CD70 CAR转导的CD70敲除Jurkat细胞(KO)上的CD69表达百分比的比率，确定活化比率。较高的活化比率指示靶标依赖性活化。通过与重组生物素化hCD70蛋白的结合来确定蛋白质结合，并使用与藻红蛋白(PE)染料缀合的链霉亲和素通过流式细胞术进行检测。蛋白质结合率值指示与人CD70蛋白结合的CD3+CAR T细胞的百分比。

[0567] 表7

[0568]

CAR	WT中的%CD69+（%）	KO中的CD69+（%）	活化比率（WT/KO）	活化类型	蛋白质结合率（%）
P02B10	22.50	8.01	2.81	靶标活化	77.90
P07D03	14.40	4.73	3.04	靶标活化	0.68
P08A02	67.60	4.69	14.41	靶标活化	20.70
P08E02	43.70	13.30	3.29	靶标活化	57.10
P08F08	34.90	10.20	3.42	靶标活化	35.90
P08G02	54.70	25.90	2.11	自体活化	77.80
P12B09	52.10	12.00	4.34	靶标活化	5.74
P12F02	34.80	2.91	11.96	靶标活化	2.39
P12G07	64.90	5.60	11.59	靶标活化	15.50
P13F04	43.20	10.00	4.32	靶标活化	37.50
P15D02	33.60	12.90	2.60	靶标活化	62.00
P16C05	59.80	26.50	2.26	自体活化	70.80

[0569] 表7：在Jurkat筛选中测定噬菌体CAR的活化比率和蛋白质结合率。活化比率用于CAR的体外表征。通过计算经CD70 CAR转导的WT Jurkat细胞(WT)上的CD69表达百分比与经CD70 CAR转导的CD70敲除Jurkat细胞(KO)上的CD69表达百分比的比率，确定活化比率。较高的活化比率指示靶标依赖性活化。通过与重组生物素化hCD70蛋白的结合来确定蛋白质

结合,并使用与藻红蛋白(PE)染料缀合的链霉亲和素通过流式细胞术进行检测。蛋白质结合率值指示与人CD70蛋白结合的CD3+CAR T细胞的百分比。

[0570] 与即使在不存在靶标的情况下也高度活化的CAR相比,当在CD70 KO Jurkat中转导时显示出最小限度的自体活化(即,最小限度的CD69表达)的CAR被认为是更理想的,因为前者可产生更加被耗竭的CAR表型。类似地,具有较高的人CD70蛋白质结合率的CAR被认为是更理想的,因为这指示表面上CAR的适当表达和折叠。

[0571] 实施例3:用于噬菌体和杂交瘤CAR的体外表征的原代T细胞筛选

[0572] 用CD70 CAR转导原代人T细胞,以测定转导效率、培养物中的T细胞上的CD70表达以及T细胞亚群。然后将已转导的CAR T细胞冷冻以用于功能测定。

[0573] 在不同的克隆物之间,CAR构建体的转导效率可能有很大不同。较高的转导效率导致增加的CAR T细胞数量和更有效的生产过程,而具有低转导效率的CAR可能不适合大规模生产。在一些实施方案中,高转导效率是有利的。

[0574] T细胞具有一系列表明分化状态和抗原暴露的表型或亚群。细胞表面标志物有助于鉴定T细胞亚群,而标志物CD62L通常发现于原初干细胞记忆细胞和中央记忆T细胞上。相对于诸如效应记忆细胞和效应T细胞之类的其他亚群,这些细胞分化程度较低,因此在一些实施方案中,具有较高百分比的CD62L阳性细胞的CAR T细胞是有利的。

[0575] CD70表面表达在不同的转导CAR之间也有所不同,其中一些CAR T细胞由于T细胞的活化和转导而表达20-40%的CD70,而另一些则不表达。

[0576] 材料和方法:

[0577] 原代T细胞分离

[0578] 使用Ficoll梯度密度培养基(Ficoll Paque PLUS/GE Healthcare Life Sciences)从获自斯坦福大学的血沉棕黄层样品中纯化T细胞。回收PBMC层,并使用市售的T细胞分离试剂盒(Miltenyi Biotec)纯化T细胞。

[0579] 用CD70 CAR转导T细胞

[0580] 第0天,将HEK293T细胞以50万个细胞/mL接种在6孔板的每孔补充有10%FBS(Hyclone或JR Scientific)的2mL DMEM(Gibco)中。第1天,在6孔板的每孔中通过将慢病毒包装载体1.5ug psPAX2、0.5ug pMD2G和2ug含GFP标签的适当转移CAR载体一起混合在250uL Opti-MEM(Gibco)中来制备慢病毒(“DNA混合物”)。将在250uL Opti-MEM中的10uL Lipofectamine 2000(Invitrogen)在室温下孵育5分钟,然后添加到DNA混合物中。将病毒在室温下孵育20分钟,并且将总体积500uL缓慢添加到含有HEK293T的孔的侧面。在补充有100IU/mL人IL-2(Miltenyi Biotec)、10%FBS(Hyclone或JR Scientific)和人T活化CD2/CD3/CD28珠粒的X-Vivo-15培养基(Lonza)中活化纯化的T细胞,珠粒:细胞比率为1:2(Miltenyi Biotec)。第2天,将6孔板每个孔的培养基更换为每孔2mL的T细胞转导培养基(即补充有10%FBS的X-Vivo-15)。第3天,将T细胞以50万个细胞/mL重悬于6孔板的每孔的2mL T细胞转导培养基中。收获来自HEK293T细胞的慢病毒上清液,并使其通过0.45微米的过滤器(EMD Millipore)以去除细胞碎片,然后将其连同100IU/mL人IL-2一起添加到T细胞中。第6天,通过流式细胞术检测GFP信号来测定转导效率。根据需要,使用T细胞扩增培养基,即补充有5%人AB血清(Gemini Bio)的X-Vivo-15,将细胞扩增到更大的烧瓶或G-Rex容器(Wilson Wolf)中。

[0581] CAR T细胞的CD70表达和T细胞亚群

[0582] 活化后第13天,将已转导的CAR T细胞用与PE缀合的抗人CD70抗体和与BV605缀合的抗人CD62L抗体染色,并在流式细胞仪上进行采集以获得每个CAR的CD70+和CD62L+群体的百分比。然后将扩增的CAR T细胞冷冻在含有10%DMSO(Sigma Aldrich)的FBS中,以备将来用于功能测定。

[0583] 表8

[0584]

CAR	CAR+ (%)	CD70+ (%)	CD62L+ (%)
31H1	58.7	16.0	53.4
63B2	4.1	30.0	76.3
40E3	60.0	31.3	54.5
42C3	51.5	35.9	58.9
45F11	26.8	33.6	78.8
64F9	57.3	27.3	79.1
72C2	32.2	32.2	83.2
2F10	1.1	27.9	32.3
4F11	89.3	0.1	78.0
10H10	37.4	1.7	49.0
17G6	71.7	0.2	69.0
65E11	56.9	5.0	76.1
P02B10	74.2	43.9	73.5
P07D03	81.0	17.7	76.1
P08A02	22.3	0.81	27.6
P08E02	48.1	1.25	35.6
P08F08	89.2	17.0	78.6
P08G02	66.9	1.22	58.8
P12B09	49.7	3.19	25.7
P12F02	59.8	12.8	27.1
P12G07	26.2	3.90	23.1
P13F04	6.47	6.78	32.9
P15D02	78.8	0.37	26.0
P16C05	60.3	11.8	34.4

[0585] 表8:使用活化后第13天的CAR T细胞表型进行噬菌体和杂交瘤CAR的体外表征。通过对CD3+细胞进行门控来确定CAR+群体;通过对活的CD3+细胞进行门控来确定表达CD70的群体;通过对活的CD3+CAR+CD8+细胞进行门控来确定表达CD62L的群体。

[0586] 测试的CAR构建体显示出不同水平的转导效率。导致低转导效率的克隆物被认为

是不太理想的，因为它们将不太适合大规模生产。CAR T细胞产物还显示出不同的表型(通过CD62L表达测量的)和在表面上不同水平的CD70表达。一般而言，表达较高水平的CD62L的CAR T细胞被认为是更理想的，因为这些可能分化程度较低。

[0587] 实施例4：用噬菌体CAR进行应力测试

[0588] 如先前实施例中所述，从来自噬菌体文库的12种不同scFv产生CAR T细胞并将其冷冻。然后将这些CAR T细胞解冻，并以1:1的效应子:靶标(E:T)比率与已知会表达CD70的Raji靶细胞混合在补充有10％FBS的RPMI中。此后每2天向CAR T细胞中添加一次Raji细胞，以保持E:T比率为1:1。测定每个时间点靶细胞的溶解百分比和效应CAR T细胞的扩增倍数。

[0589] 应力测试是一种筛选测定法，涉及将CAR T细胞反复暴露于其靶标，导致CAR进行增殖并且在某些情况下进行分化和耗竭。应力测试用于选择几轮暴露于靶细胞后具有高的靶细胞溶解和增殖能力的最佳克隆物。

[0590] 材料和方法：

[0591] 第0天，将源自来自噬菌体文库的12种不同scFv的CAR T细胞解冻，并与Raji细胞以1:1的E:T比率混合。第2天，将来自所述测定法的200uL细胞与50uL细胞计数珠粒(CountBright，Invitrogen)混合并在流式细胞仪上进行采集。计数珠粒用于测定每种CAR处理的GFP+CAR T细胞(对CD3+进行门控)和Raji细胞(对CD3-进行门控)的总数。基于总的CAR T细胞计数，计算出保持E:T比率为1:1所需的Raji细胞数量，并将其添加到所述测定的各个孔中。第5天和第7天重复该过程。通过计算每种CAR处理的活Raji细胞的百分比，然后归一化为未转导的对照，计算每个时间点靶细胞的溶解百分比。计算每个时间点CAR T细胞相比于第0天接种的CAR T细胞数量的扩增倍数。

[0592] 最佳克隆物是在第7天测定结束时具有最高靶细胞溶解和最佳扩增倍数的克隆物，例如P08F08。

[0593] 表9

[0594]

CAR	**连续杀伤测定**					
	靶细胞溶解（%）			**CAR T 细胞扩增倍数**		
	第 2 天	第 5 天	第 7 天	第 2 天	第 5 天	第 7 天
P02B10	61.6	-42.9	-12.0	1.56	0.97	0.49
P07D03	**80.2**	**48.9**	**26.9**	**1.63**	**6.11**	**10.33**
P08A02	91.8	12.5	6.9	0.69	1.69	2.65
P08E02	98.8	37.6	-5.7	0.50	0.45	1.06
P08F08	**75.9**	**30.2**	**57.8**	**1.52**	**11.47**	**24.35**
P08G02	**98.9**	**49.9**	**27.4**	**0.75**	**0.56**	**3.05**
P12B09	85.4	11.3	5.4	0.76	2.53	3.34
P12F02	82.8	-53.7	-46.3	2.18	0.96	0.26
P12G07	94.8	36.4	9.1	0.87	1.13	1.58
P13F04	**89.3**	**44.8**	**41.3**	**2.15**	**3.61**	**5.67**
P15D02	**98.7**	**54.6**	**28.6**	**1.12**	**1.29**	**3.78**
P16C05	92.7	18.9	-10.7	1.31	3.13	3.72

[0595] 表9：使用应力测试中的靶细胞溶解和CAR T细胞扩增倍数进行噬菌体CAR的体外表征。在活化后第13天确定CAR T细胞表型，然后在第14天将其冷冻。以1:1的E:T比率，使用

解冻的CAR T细胞与靶Raji细胞进行应力测试。与CAR T细胞共培养2、5和7天后，通过对CD3-靶细胞进行门控，经由流式细胞术测定靶细胞溶解。使用细胞计数珠粒并计算相对于测定开始时添加的细胞数量在第2、5和7天的细胞数量，测定CAR T细胞扩增倍数。以粗体突出显示的CAR显示出高的靶细胞溶解和扩增倍数。

[0596] 实施例5：用第二供体产生的最佳CAR重复应力测试

[0597] 如实施例3中所述，从来自噬菌体文库的4个scFv(P07D03、P08F08、P08G02、P15D02)和来自杂交瘤文库(4F11、17G6)的2个scFv产生CAR T细胞并将其冷冻。然后将这些CAR T细胞解冻，并以1:1的效应子:靶标(E:T)比率与已知会表达CD70的Raji靶细胞混合在补充有10％FBS的RPMI中。此后每2天向CAR T细胞中添加一次Raji细胞，以保持E:T比率为1:1。测定每个时间点靶细胞的溶解百分比和效应CAR T细胞的扩增倍数。

[0598] 就靶细胞溶解而言，所有克隆物均表现良好。基于扩增倍数的表现出色的是P08F08和4F11。

[0599] 表10

[0600]

CAR	CAR+ (%)	CD70+ (%)	CD62L+ (%)	连续杀伤测定					
				靶细胞溶解（%）			CAR T 细胞扩增倍数		
				第 2 天	第 5 天	第 7 天	第 2 天	第 5 天	第 7 天
P07D03	48.8	3.2	63.4	95.1	98.1	98.7	1.2	8.1	11.8
P08F08	**66.9**	**2.8**	**58.3**	**96.2**	**97.8**	**98.0**	**1.4**	**12.3**	**15.8**
P08G02	37.9	0.1	35.0	98.6	97.2	99.5	0.9	2.4	5.7
P15D02	88.4	0.2	28.4	98.8	97.7	98.8	0.8	4.1	12.2
4F11	**88.3**	**0.3**	**54.4**	**98.3**	**96.9**	**97.3**	**0.9**	**6.0**	**15.5**
17G6	34.8	0.2	28.3	98.7	94.3	90.0	0.5	0.8	2.4

[0601] 表10：使用应力测试中的靶细胞溶解和CAR T细胞扩增倍数进行最佳CAR的体外表征。在活化后第14天确定CAR T细胞表型，然后在同一天将其冷冻。以1:1的E:T比率，使用解冻的CAR T细胞与靶Raji细胞进行应力测试。与CAR T细胞共培养2、5和7天后，通过对CD3-靶细胞进行门控，经由流式细胞术测定靶细胞溶解。使用细胞计数珠粒并计算相对于测定开始时添加的细胞数量在第2、5和7天的细胞数量，测定CAR T细胞扩增倍数。以粗体突出显示的CAR显示出高的靶细胞溶解和扩增倍数。

[0602] 实施例6：在RCC S.C.肿瘤模型中的剂量依赖性CAR T体内功效

[0603] 如实施例3中所述，从4F11 scFv产生CAR T细胞。为NOD scidγ(NSG)小鼠皮下植入786-O肿瘤，一旦肿瘤达到200mm^{3}的体积，就用4F11 CAR T细胞以不同剂量经由尾静脉注射对小鼠进行静脉内处理，以确定最佳的CAR T剂量。786-O细胞可作为CRL-1932™从ATCC®获得。4F11 CAR T在体内非常有效，并在5x10^{6}个CAR T的剂量下引起肿瘤完全消退。

[0604] 材料和方法：

[0605] 给五十只NOD scidγ(NSG)小鼠剃毛，并且准备在右侧翼进行皮下肿瘤移植。在补充有10％FBS的RPMI中扩增已知表达CD70的786-O肿瘤细胞。第0天，将786-O细胞以所需的

浓度重悬于无血清RPMI中，以便给每只动物注射500万个细胞。给每只动物皮下注射肿瘤细胞，所述肿瘤细胞溶于与100uL基质胶(Corning)组合的100uL无血清RPMI中。在肿瘤移植后立即记录所有动物的第0天基线体重。从第9天开始，每周使用Digimatic卡尺(Mitutoyo)测量肿瘤两次，并且记录体重。第14天，当肿瘤达到200mm^3(标准误差8.39)时，将40只荷瘤小鼠随机分为4组，每组10只小鼠。将4F11 CAR T细胞在补充有10％FBS的RPMI中解冻，并以所需浓度重悬于无血清RPMI中，为每只动物注射100万、300万或500万个CAR+T细胞(基于4F11转导效率57.2％计算的)。计算每组中保持相等的总T细胞数量所需的未转导T细胞(NTD)的数量，并将其添加到各个样品中。经由尾静脉向每只动物静脉注射在200uL无血清RPMI中的CAR T细胞或未转导的T细胞对照。每周测量肿瘤并记录体重两次，直到第43天NTD组达到研究终点(1500mm^3肿瘤体积)时。

[0606] 在GraphPad Prism上绘制肿瘤体积(平均值和误差SEM)，并且使用单因素ANOVA和重复测量来计算统计数据(参见图1和图2)。虽然用500万CAR+的剂量完全消除了肿瘤，但100万CAR+的剂量与NTD组相比未显示出功效。因此，选择300万CAR+的剂量作为未来体内研究的最佳剂量。

[0607] 实施例7：786-O细胞中有或无CD70 TALEN敲除的CD70CAR的体内比较

[0608] 如实施例1中所述，在活化后第6天，在有或无CD70 TALEN DNA电穿孔的情况下，产生4F11和P08F08 CAR T细胞。为NSG小鼠皮下植入786-O肿瘤，一旦肿瘤达到200mm^3的体积，就用CAR T细胞经由尾静脉注射对小鼠进行静脉处理，以确定具有最佳功效的CAR和条件。P08F08 CAR T细胞在体内非常有效，并且在3x10^6个CAR T的剂量下无论是否CD70敲除(KO)，均可引起肿瘤完全消退。4F11 CAR T细胞在敲除CD70时显示出良好的功效，但在没有敲除CD70的情况下仅控制肿瘤生长。这些结果表明，敲除CD70可以提高CD70 CAR的活性。

[0609] 材料和方法：

[0610] 将七十五只NSG小鼠剃毛，并且准备在右侧翼进行皮下肿瘤移植。在补充有10％FBS的RPMI中扩增已知表达CD70的786-O肿瘤细胞。第0天，将786-O细胞以所需的浓度重悬于无血清RPMI中，以便给每只动物注射500万个细胞。给每只动物皮下注射肿瘤细胞，所述肿瘤细胞溶于与100uL基质胶(Corning)组合的100uL无血清RPMI中。在肿瘤移植后立即记录所有动物的第0天基线体重。从第7天开始，每周使用Digimatic卡尺(Mitutoyo)测量肿瘤两次，并且记录体重。第20天，当肿瘤达到200mm^3(标准误差9.69)时，将60只荷瘤小鼠随机分为6组，每组10只小鼠。第21天，将CAR T细胞在补充有10％FBS的RPMI中解冻，并以每只动物300万个CAR+T细胞的浓度重悬于无血清RPMI中(基于个体转导效率计算的)。计算每组中保持相等百分比的CAR+T细胞以及相等的总T细胞数量所需的NTD细胞数量，并将其添加到各个样品中。经由尾静脉向每只动物静脉注射在200uL无血清RPMI中的CAR T细胞或NTD对照。每周测量肿瘤并记录体重两次，直到第56天NTD组达到研究终点(1500mm^3肿瘤体积)时(参见图3和图4)。

[0611] 在GraphPad Prism上绘制肿瘤体积(平均值和误差SEM)，并且使用单因素ANOVA和重复测量来计算统计数据。有或无CD70敲除的P08F08CAR T组，在300万CAR+的剂量下均引起肿瘤完全消退。有CD70敲除的4F11 CAR T组，在300万CAR+的剂量下也引起肿瘤完全消退。然而，无CD70敲除的4F11 CAR T组并未引起完全消退。

[0612] 在图3和图4中，在图例的右侧指示了相对于对应的NTD对照的统计显著性(例如，

有CD70 KO的P08F08相对于有CD70 KO的NTD)。在图例的左侧指示了有CD70 KO的每个CAR组相对于对应的无CD70 KO的CAR组的统计显著性。统计资料表示采用Dunnett事后检验的RM单因素ANOVA(ns p>0.05,*p<0.05,**p<0.01,***p<0.001,****p<0.0001)。

[0613] 实施例8:在ACHN转移模型中有或无CD70 TALEN敲除的CD70 CAR的体内比较

[0614] 在肾细胞癌(RCC)来源的细胞系ACHN细胞中进一步测试来自实施例7的4F11和P08F08 CAR T细胞。ACHN细胞在Simmons等人Animal Models of Bone Metastasis.Veterinary Pathology 52:827-841,834(2015)中有描述。为NSG小鼠各自静脉内植入100万个ACHN肿瘤细胞,并在肿瘤细胞注射后15天,用CAR T细胞经由尾静脉注射对小鼠进行静脉处理,以确定具有最佳功效的CAR和条件。不论是否CD70敲除(KO),以每只小鼠300万个CAR+细胞给药的4F11 CAR T细胞在全部3个供体中均有效。P08F08 CAR T细胞几乎没有显示出功效,并且仅在没有CD70敲除的情况下进行了测试。

[0615] 材料和方法:

[0616] 将四十五只NSG小鼠准备经由尾静脉进行静脉内肿瘤注射。在补充有10%FBS的MEM中扩增已知表达CD70的ACHN肿瘤细胞。第0天,将ACHN细胞以所需的浓度重悬于无血清MEM中,以便给每只动物注射100万个细胞。将ACHN肿瘤细胞在200uL无血清MEM中进行静脉内注射。记录所有动物第4天的基线体重。从第7天开始,使用生物发光(来自PerkinElmer™的IVIS Spectrum Imager™;自动曝光,最大曝光时间为120秒)测量肿瘤通量两次,并记录体重。第20天,当肿瘤达到200mm^3(标准误差9.69)时,将20只荷瘤小鼠随机分为4组,每组5只小鼠。第15天,将CAR T细胞在补充有10%FBS的MEM中解冻,并以每只动物300万个CAR+T细胞的浓度重悬于无血清MEM中(基于个体转导效率计算的)。计算每组中保持相等百分比的CAR+T细胞以及相等的总T细胞数量所需的NTD细胞数量,并将其添加到各个样品中。经由尾静脉向每只动物静脉注射在200uL无血清MEM中的CAR T细胞或NTD对照。每周测量肿瘤通量并记录体重两次,直到第35-49天NTD组达到研究终点(体重减轻>20%)时(参见图5a、图5b和图5c)。

[0617] 在GraphPad Prism上绘制生物发光(平均值和误差SEM),并且使用单因素ANOVA和重复测量来计算统计数据。有或无CD70敲除的4F11 CAR T组,在300万CAR+的剂量下显示出抗肿瘤功效。无CD70敲除的P08F08CAR T组在300万CAR+的剂量下几乎没有显示出功效。

[0618] 实施例9:表达CD20表位的CD70特异性CAR T细胞的活性

[0619] 部分A:体外活性

[0620] 表达CD20表位的CD70特异性CAR T细胞在细胞杀伤测定中对786-0靶细胞有效

[0621] 设计了六种CD70特异性CAR形式(图6A-图6F)。构建的CAR的序列如表11A-表11F所示:

[0622] 表11A

[0623]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
无表位（图6A）	4F11	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVTLK ESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNAR MGVTWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEK SYSTSLKSRLTISKDTSKTQVVLTMTN MDPVDTATYYCARIRDYYDISSYYDY WGQGTLVSVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRAS QDISNYLAWFQQKPGKVPKRLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLLPE DFATYYCLQLNSFPFTFGGGTKVEINT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPA AGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCE LRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELN LGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR	619

[0624]

4F11-2	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVTLK ESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNAR MGVTWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEK SYSTSLKSRLTISKDTSKTQVVLTMTN MDPVDTATYYCARIRDYYDISSYYDY WGQGTLVSVSSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSAMSASVGDRVT ITCRASQDISNYLAWFQQKPGKVPKR LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLLPEDFATYYCLQLNSFPFTFGGGT KVEINTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR	672
P08F08	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQLV QSGAEVKKPGESLKISCKGSGYGFTSY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIHPDDSD TKYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCASSYLRGLWGGYF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSELQSVLTQPPSASGTPGQR VTISCSGSSSNIGSNYVNWYQQLPGTA PKLLIYGDYQRPSGVPDRFSGSKSGTS ASLAISGLRSEDEADYYCATRDDSLSG SVVFGTGTKLTVLTTTPAPRPPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	327

[0625]

	10A1	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISYYY WTWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGSTNY NPSLKSRVTISIDTSKNLFSLKLSSVTA ADTAVYYCARAEGSIDAFDFWGQGT MVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS QSISTWLAWYQQKPGKAPKVLIYKAS SLESGVPSRFSGSGSGTEFILTINSLQPD DFASYYCQQYKSYSHTFGQGTKLEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR	580
	11C1	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLNCTVSGGSISYY YWTWIRQPPGKGLEWIGHVIYSGTTN YNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLNSV TAADTAVYYCVRAEGSIDAFDLWGQG TMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSILSASVGDRVTITCRAS QSVSSWLAWYQQKPGKAPKVLIYKA SSLESGVPSRFSGTGSGTEFTLTISSLQS DDFATYYCQQYNTYSHTFGQGTKLEI KTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR	583

[0626]

	11E1	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQ ESGPGLVKPLQTLSLTCTVSGGSISSdg YYWSWIRQNPGKGLEWIGYMYYSGS TYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLR SVTAADTAVYYCTRDFGWYFDLWGR GTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGG GGSDIQMTQSPSSLSASVGDSITITCRA SQDIDNYLAWYQQKTGKVPKVLIYAA SALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDVATYYCQNYNSGPRTFGQGTKVE IKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR	585
	12A2	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQ ESGPGLVKPSQSLSLTCSVSGGSVSSdg YYWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYRRIT DYNPSLKSRVNISLDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARDFGWYFDLWGRG TLVAVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS QDISNYLTWYQQKPGRVPEVLIYAAS ALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQNYNSAPRTFGQGTKVEI KTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR	586

[0627]

	12C5	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVELV ESGGGMVQPGRSLRLSCAASGFTFSD YGMHWVRQAPGMGLEWVTVIWYDG SnKYYADSVKGRFTISRDNSKNTVFLQ MNSLRAEDTAVYYCARDEVGfvGAFD IWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVII TCRASQGINSHLAWYQQKPGKAPKLL IYYASTLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTV TSLQPEDFATYYCQQLNHYPITFGQGT RLDINTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR	588
	12C6	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVELV ESGGGMVQPGRSLRLSCAASGFTFSD YGMHWVRQAPGMGLEWVTVIWYDG SnKYYADSVKGRFTISRDNSKNTVFLQ MNSLRAEDTAVYYCARDEVGfvGAFD IWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVII TCRASQGINSHLAWYQQKPGKAPKLL IYYASTLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTV TSLQPEDFATYYCQQLNHYPITFGQGT RLEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLL YIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQ LYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR	673

[0628]

	8F8	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQ ESGPGLVQPSETLSLTCTVSGGSISYYY WSWIRQPPGKGLEWIGNINYMGNTIY NPSLKSRVTISVDTSKDQFSLKLTSVSA ADTAVYYCVRAEGSIDAFDFWGQGTL VAVSLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQ SISSWLAWYQQKPGKAPKVLIYKASN LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPD DFATYYCQQYNSYSCTFGQGTKLEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR	596

[0629] 表11B

[0630]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
SR2（图6B）	4F11-SR2	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVTL KESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLS NARMGVTWIRQPPGKALEWLAHIF SNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKTQV VLTMTNMDPVDTATYYCARIRDYY DISSYYDYWGQGTLVSVSSGGGGS GGGGSGGGGSDIQMTQSPSAMSAS VGDRVTITCRASQDISNYLAWFQQK PGKVPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLLPEDFATYYCLQL NSFPFTFGGGTKVEINGSGGGGSCP YSNPSLCSGGGGSCPYSNPSLCSGG GGSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE	620

[0631]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	
	4F11-2-SR2	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVTL KESGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLS NARMGVTWIRQPPGKALEWLAHIF SNDEKSYSTSLKSRLTISKDTSKTQV VLTMTNMDPVDTATYYCARIRDYY DISSYYDYWGQGTLVSVSSGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPS AMSASVGDRVTITCRASQDISNYLA WFQQKPGKVPKRLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTEFTLTISSLLPEDFATY YCLQLNSFPFTFGGGTKVEINGSGG GGSCPYSNPSLCSGGGGSCPYSNPS LCSGGGGSTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQE GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGER RRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	674
	P08F08-SR2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVQL VQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYGF TSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIHP DDSDTKYSPSFQGQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYYCASSYLRG LWGGYFDYWGQGTLVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSELQSVLTQ PPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSN YVNWYQQLPGTAPKLLIYGDYQRP SGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSE DEADYYCATRDDSLSGSVVFGTGT	621

[0632]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		KLTVLGSGGGGSCPYSNPSLCSGGG GSCPYSNPSLCSGGGGSTTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAV HTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMR PVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR	
	10A1-SR2	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQ LQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSI SYYYWTWIRQPPGKGLEWIGHIYY SGSTNYNPSLKSRVTISIDTSKNLFSL KLSSVTAADTAVYYCARAEGSIDAF DFWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASV GDRVTITCRASQSISTWLAWYQQKP GKAPKVLIYKASSLESGVPSRFSGS GSGTEFILTINSLQPDDFASYYCQQY KSYSHTFGQGTKLEIKGSGGGGSCP YSNPSLCSGGGGSCPYSNPSLCSGG GGSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	622

[0633]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
	11C1-SR2	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQ LQESGPGLVKPSETLSLNCTVSGGSI SYYYWTWIRQPPGKGLEWIGHVIY SGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLNSVTAADTAVYYCVRAEGSIDA FDLWGQGTMVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSILSAS VGDRVTITCRASQSVSSWLAWYQQ KPGKAPKVLIYKASSLESGVPSRFS GTGSGTEFTLTISSLQSDDFATYYCQ QYNTYSHTFGQGTKLEIKGSGGGG SCPYSNPSLCSGGGGSCPYSNPSLCS GGGGSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSL RPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY IWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGK GHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR	623
	11E1-SR2	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQ LQESGPGLVKPLQTLSLTCTVSGGSI SSdgYYWSWIRQNPGKGLEWIGYM YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKN QFSLKLRSVTAADTAVYYCTRDFG WYFDLWGRGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDSITITCRASQDIDNYLAWYQ QKTGKVPKVLIYAASALQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC QNYNSGPRTFGQGTKVEIKGSGGG GSCPYSNPSLCSGGGGSCPYSNPSL CSGGGGSTTTPAPRPPTPAPTIASQP LSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD	624

[0634]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	
	12A2-SR2	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQ LQESGPGLVKPSQSLSLTCSVSGGSV SSdgYYWSWIRQHPGKGLEWIGYIY YRRITDYNPSLKSRVNISLDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARDFGWY FDLWGRGTLVAVSSGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQDISNYLTWYQQKP GRVPEVLIYAASALQSGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQNYN SAPRTFGQGTKVEIKGSGGGGSCPY SNPSLCSGGGGSCPYSNPSLCSGGG GSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR FPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQ QGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	625
	12C5-SR2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVEL VESGGGMVQPGRSLRLSCAASGFT FSDYGMHWVRQAPGMGLEWVTVI WYDGSnKYYADSVKGRFTISRDNS KNTVFLQMNSLRAEDTAVYYCARD EVGfvGAFDIWGQGTMVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSP SFLSASVGDRVIITCRASQGINSHLA WYQQKPGKAPKLLIYYASTLPSGVP SRFSGSGSGTEFTLTVTSLQPEDFAT YYCQQLNHYPITFGQGTRLDINGSG	626

[0635]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		GGGSCPYSNPSLCSGGGGSCPYSNP SLCSGGGGSTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR	
	12C6-SR2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEVEL VESGGGMVQPGRSLRLSCAASGFT FSDYGMHWVRQAPGMGLEWVTVI WYDGSnKYYADSVKGRFTISRDNS KNTVFLQMNSLRAEDTAVYYCARD EVGfvGAFDIWGQGTMVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSP SFLSASVGDRVIITCRASQGINSHLA WYQQKPGKAPKLLIYYASTLPSGVP SRFSGSGSGTEFTLTVTSLQPEDFAT YYCQQLNHYPITFGQGTRLEIKGSG GGGSCPYSNPSLCSGGGGSCPYSNP SLCSGGGGSTTTPAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREE YDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYD ALHMQALPPR	675
	8F8-SR2	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQ LQESGPGLVQPSETLSLTCTVSGGSI SYYYWSWIRQPPGKGLEWIGNINY MGNTIYNPSLKSRVTISVDTSKDQFS LKLTSVSAADTAVYYCVRAEGSlDA FDFWGQGTLVAVSLGGGGSGGGGS GGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASV	627

[0636]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		GDRVTITCRASQSISSWLAWYQQKP GKAPKVLIYKASNLESGVPSRFSGS GSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQY NSYSCTFGQGTKLEIKGSGGGGSCP YSNPSLCSGGGGSCPYSNPSLCSGG GGSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSC RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKG HDGLYQGLSTATKDTYDALHMQAL PPR	

[0637] 表11C

[0638]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
RSRQR（图6C）	4F11-RSRQR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCSGGGGSGGGGSQVTLKE SGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNAR MGVTWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEK SYSTSLKSRLTISKDTSKTQVVLTMTN MDPVDTATYYCARIRDYYDISSYYDY WGQGTLVSVSSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRAS QDISNYLAWFQQKPGKVPKRLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLLPE DFATYYCLQLNSFPFTFGGGTKVEING SGGGGSCPYSNPSLCSGGGGSELPTQG TFSNVSTNVSPAKPTTTACPYSNPSLC TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD	628

[0639]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		TYDALHMQALPPR	
	4F11-2-RSRQR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCSGGGGSGGGGSQVTLKE SGPVLVKPTETLTLTCTVSGFSLSNAR MGVTWIRQPPGKALEWLAHIFSNDEK SYSTSLKSRLTISKDTSKTQVVLTMTN MDPVDTATYYCARIRDYYDISSYYDY WGQGTLVSVSSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSAMSASVGDRVT ITCRASQDISNYLAWFQQKPGKVPKR LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLT ISSLLPEDFATYYCLQLNSFPFTFGGGT KVEINGSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGS ELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTACPY SNPSLCTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR	676
	P08F08-RSRQR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCSGGGGSGGGGSEVQLVQ SGAEVKKPGESLKISCKGSGYGFTSY WIGWVRQMPGKGLEWMGIIHPDDSD TKYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCASSYLRGLWGGYF DYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSELQSVLTQPPSASGTPGQR VTISCSGSSSNIGSNYVNWYQQLPGTA PKLLIYGDYQRPSGVPDRFSGSKSGTS ASLAISGLRSEDEADYYCATRDDSLSG SVVFGTGTKLTVLGSGGGGSCPYSNP SLCSGGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPA KPTTTACPYSNPSLCTTTPAPRPPTPAP TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE	629

[0640]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
	10A1-RSRQR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCSGGGGSGGGGSQVQLQE SGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISYYY WTWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGSTNY NPSLKSRVTISIDTSKNLFSLKLSSVTA ADTAVYYCARAEGSIDAFDFWGQGT MVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRAS QSISTWLAWYQQKPGKAPKVLIYKAS SLESGVPSRFSGSGSGTEFILTINSLQPD DFASYYCQQYKSYSHTFGQGTKLEIK GSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGSELPTQ GTFSNVSTNVSPAKPTTTACPYSNPSL CTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR	630
	11C1-RSRQR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCSGGGGSGGGGSQVQLQE SGPGLVKPSETLSLNCTVSGGSISYYY WTWIRQPPGKGLEWIGHVIYSGTTNY NPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLNSVT AADTAVYYCVRAEGSIDAFDLWGQGT MVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQMTQSPSILSASVGDRVTITCRASQ SVSSWLAWYQQKPGKAPKVLIYKASS LESGVPSRFSGTGSGTEFTLTISSLQSD DFATYYCQQYNTYSHTFGQGTKLEIK GSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGSELPTQ GTFSNVSTNVSPAKPTTTACPYSNPSL	631

[0641]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		CTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR	
	11E1-RSRQR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCSGGGGSGGGGSQVQLQE SGPGLVKPLQTLSLTCTVSGGSISSdgY YWSWIRQNPGKGLEWIGYMYYSGST YYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLRS VTAADTAVYYCTRDFGWYFDLWGRG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSDIQMTQSPSSLSASVGDSITITCRAS QDIDNYLAWYQQKTGKVPKVLIYAAS ALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDVATYYCQNYNSGPRTFGQGTKVEI KGSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGSELPT QGTFSNVSTNVSPAKPTTTACPYSNPS LCTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPL AGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR	632
	12A2-RSRQR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCSGGGGSGGGGSQVQLQE SGPGLVKPSQSLSLTCSVSGGSVSSdgY YWSWIRQHPGKGLEWIGYIYYRRITD YNPSLKSRVNISLDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVYYCARDFGWYFDLWGRGT LVAVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQ DISNYLTWYQQKPGRVPEVLIYAASAL	633

[0642]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED VATYYCQNYNSAPRTFGQGTKVEIKG SGGGGSCPYSNPSLCSGGGGSELPTQG TFSNVSTNVSPAKPTTTACPYSNPSLC TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR	
	12C5-RSRQR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCSGGGGSGGGGSEVELVES GGGMVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYG MHWVRQAPGMGLEWVTVIWYDGSn KYYADSVKGRFTISRDNSKNTVFLQM NSLRAEDTAVYYCARDEVGfvGAFDI WGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVII TCRASQGINSHLAWYQQKPGKAPKLL IYYASTLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTV TSLQPEDFATYYCQQLNHYPITFGQGT RLDINGSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGS ELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTACPY SNPSLCTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR	634
	12C6-RSRQR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCSGGGGSGGGGSEVELVES GGGMVQPGRSLRLSCAASGFTFSDYG MHWVRQAPGMGLEWVTVIWYDGSn KYYADSVKGRFTISRDNSKNTVFLQM	677

[0643]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		NSLRAEDTAVYYCARDEVGfvGAFDI WGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSDIQLTQSPSFLSASVGDRVII TCRASQGINSHLAWYQQKPGKAPKLL IYYASTLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTV TSLQPEDFATYYCQQLNHYPITFGQGT RLEIKGSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGS ELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTACPY SNPSLCTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKL LYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLST ATKDTYDALHMQALPPR	
	8F8-RSRQR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCSGGGGSGGGGSQVQLQE SGPGLVQPSETLSLTCTVSGGSISYYY WSWIRQPPGKGLEWIGNINYMGNTIY NPSLKSRVTISVDTSKDQFSLKLTSVSA ADTAVYYCVRAEGSIDAFDFWGQGTL VAVSLGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQ SISSWLAWYQQKPGKAPKVLIYKASN LESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPD DFATYYCQQYNSYSCTFGQGTKLEIK GSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGSELPTQ GTFSNVSTNVSPAKPTTTACPYSNPSL CTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEE GGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG GKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR	635

[0644] 表11D

[0645]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
RSR（图6D）	4F11-RSR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCGGGGSQVTLKESGPVLV KPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGVTWI RQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLK SRLTISKDTSKTQVVLTMTNMDPVDT ATYYCARIRDYYDISSYYDYWGQGTL VSVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSAMSASVGDRVTITCRASQDISNYL AWFQQKPGKVPKRLIYAASSLQSGVP SRFSGSGSGTEFTLTISSLLPEDFATYY CLQLNSFPFTFGGGTKVEINGGGGSCP YSNPSLCGGGGSTTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	636
	4F11-2-RSR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCGGGGSQVTLKESGPVLV KPTETLTLTCTVSGFSLSNARMGVTWI RQPPGKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLK SRLTISKDTSKTQVVLTMTNMDPVDT ATYYCARIRDYYDISSYYDYWGQGTL VSVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRAS QDISNYLAWFQQKPGKVPKRLIYAAS SLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLLPE DFATYYCLQLNSFPFTFGGGTKVEING GGGSCPYSNPSLCGGGGSTTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR	678

[0646]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	
	P08F08-RSR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCGGGGSEVQLVQSGAEVK KPGESLKISCKGSGYGFTSYWIGWVR QMPGKGLEWMGIIHPDDSDTKYSPSF QGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCASSYLRGLWGGYFDYWGQG TLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSG SSSNIGSNYVNWYQQLPGTAPKLLIYG DYQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISG LRSEDEADYYCATRDDSLSGSVVFGT GTKLTVLGGGGSCPYSNPSLCGGGGS TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRP AAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQ PFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNE LNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGK PRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEI GMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKD TYDALHMQALPPR	637
	10A1-RSR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCGGGGSQVQLQESGPGLV KPSETLSLTCTVSGGSISYYYWTWIRQ PPGKGLEWIGHIYYSGSTNYNPSLKSR VTISIDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYY CARAEGSIDAFDFWGQGTMVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSP STLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAW YQQKPGKAPKVLIYKASSLESGVPSRF SGSGSGTEFILTINSLQPDDFASYYCQQ YKSYSHTFGQGTKLEIKGGGGSCPYS NPSLCGGGGSTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGC SCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR	638

[0647]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDG LYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
	11C1-RSR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCGGGGSQVQLQESGPGLV KPSETLSLNCTVSGGSISYYYWTWIRQ PPGKGLEWIGHVIYSGTTNYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLNSVTAADTAVY YCVRAEGSIDAFDLWGQGTMVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSILSASVGDRVTITCRASQSVSSWLA WYQQKPGKAPKVLIYKASSLESGVPS RFSGTGSGTEFTLTISSLQSDDFATYYC QQYNTYSHTFGQGTKLEIKGGGGSCP YSNPSLCGGGGSTTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	639
	11E1-RSR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCGGGGSQVQLQESGPGLV KPLQTLSLTCTVSGGSISSdgYYWSWIR QNPGKGLEWIGYMYYSGSTYYNPSL KSRVTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADT AVYYCTRDFGWYFDLWGRGTLVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQM TQSPSSLSASVGDSITITCRASQDIDNY LAWYQQKTGKVPKVLIYAASALQSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAT YYCQNYNSGPRTFGQGTKVEIKGGGG SCPYSNPSLCGGGGSTTTPAPRPPTPAP TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADA PAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD	640

[0648]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	
	12A2-RSR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCGGGGSQVQLQESGPGLV KPSQSLSLTCSVSGGSVSSdgYYWSWI RQHPGKGLEWIGYIYYRRITDYNPSLK SRVNISLDTSKNQFSLKLSSVTAADTA VYYCARDFGWYFDLWGRGTLVAVSS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYL TWYQQKPGRVPEVLIYAASALQSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYY CQNYNSAPRTFGQGTKVEIKGGGGSC PYSNPSLCGGGGSTTTPAPRPPTPAPTI ASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLD KRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	641
	12C5-RSR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCGGGGSEVELVESGGGMV QPGRSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVR QAPGMGLEWVTVIWYDGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTVFLQMNSLRAE DTAVYYCARDEVGFVGAFDIWGQGT MVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQLTQSPSFLSASVGDRVIITCRASQ GINSHLAWYQQKPGKAPKLLIYYAST LPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTVTSLQPE DFATYYCQQLNHYPITFGQGTRLDING GGGSCPYSNPSLCGGGGSTTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY	642

[0649]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	
	12C6-RSR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCGGGGSEVELVESGGGMV QPGRSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVR QAPGMGLEWVTVIWYDGSNKYYADS VKGRFTISRDNSKNTVFLQMNSLRAE DTAVYYCARDEVGFVGAFDIWGQGT MVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIQLTQSPSFLSASVGDRVIITCRASQ GINSHLAWYQQKPGKAPKLLIYYAST LPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTVTSLQPE DFATYYCQQLNHYPITFGQGTRLEIKG GGGSCPYSNPSLCGGGGSTTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEY DVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	679
	8F8-RSR	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGS CPYSNPSLCGGGGSQVQLQESGPGLV QPSETLSLTCTVSGGSISYYYWSWIRQ PPGKGLEWIGNINYMGNTIYNPSLKSR VTISVDTSKDQFSLKLTSVSAADTAVY YCVRAEGSlDAFDFWGQGTLVAVSLG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQ SPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLA WYQQKPGKAPKVLIYKASNLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYC QQYNSYSCTFGQGTKLEIKGGGGSCP YSNPSLCGGGGSTTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFA CDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG	643

[0650]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
		CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	

[0651] 表11E

[0652]

形式	克隆物名称	完整氨基酸序列	Seq ID NO:
RSR-短（图6E）	4F11-RSR-短	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGSC PYSNPSLCGGGGSQVTLKESGPVLVKPT ETLTLTCTVSGFSLSNARMGVTWIRQPP GKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKTQVVLTMTNMDPVDTATYYCAR IRDYYDISSYYDYWGQGTLVSVSSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSAMSASV GDRVTITCRASQDISNYLAWFQQKPGKV PKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLLPEDFATYYCLQLNSFPFTFGGGT KVEINGGGGSCPYSNPSLCTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG LSTATKDTYDALHMQALPPR	644

[0653]

	4F11-2-RSR-短	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGSC PYSNPSLCGGGGSQVTLKESGPVLVKPT ETLTLTCTVSGFSLSNARMGVTWIRQPP GKALEWLAHIFSNDEKSYSTSLKSRLTIS KDTSKTQVVLTMTNMDPVDTATYYCAR IRDYYDISSYYDYWGQGTLVSVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSA MSASVGDRVTITCRASQDISNYLAWFQQ KPGKVPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLLPEDFATYYCLQLNSFPFT FGGGTKVEINGGGGSCPYSNPSLCTTTP APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGG AVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLL SLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQT TQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDV LDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	680
	P08F08-RSR-短	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGSC PYSNPSLCGGGGSEVQLVQSGAEVKKP GESLKISCKGSGYGFTSYWIGWVRQMP GKGLEWMGIIHPDDSDTKYSPSFQGQV TISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYC ASSYLRGLWGGYFDYWGQGTLVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSELQSVLTQ PPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVN WYQQLPGTAPKLLIYGDYQRPSGVPDR FSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAT RDDSLSGSVVFGTGTKLTVLGGGGSCP YSNPSLCTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR PEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAP LAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIF KQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMK GERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR	645

[0654]

10A1-RSR-短	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGSCPYSNPSLCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISYYYWTWIRQPPGKGLEWIGHIYYSGSTNYNPSLKSRVTISIDTSKNLFSLKLSSVTAADTAVYYCARAEGSlDAFDFWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISTWLAWYQQKPGKAPKVLIYKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFILTINSLQPDDFASYYCQQYKSYSHTFGQGTKLEIKGGGGSCPYSNPSLCTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	646
11C1-RSR-短	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGSCPYSNPSLCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLNCTVSGGSISYYYWTWIRQPPGKGLEWIGHVIYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLNSVTAADTAVYYCVRAEGSlDAFDLWGQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSILSASVGDRVTITCRASQSVSSWLAWYQQKPGKAPKVLIYKASSLESGVPSRFSGTGSGTEFTLTISSLQSDDFATYYCQQYNTYSHTFGQGTKLEIKGGGGSCPYSNPSLCTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	647

[0655]

	11E1-RSR-短	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGSC PYSNPSLCGGGGSQVQLQESGPGLVKPL QTLSLTCTVSGGSISSDGYYWSWIRQNP GKGLEWIGYMYYSGSTYYNPSLKSRVTI SVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCTR DFGWYFDLWGRGTLVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASV GDSITITCRASQDIDNYLAWYQQKTGKV PKVLIYAASALQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDVATYYCQNYNSGPRTFGQ GTKVEIKGGGGSCPYSNPSLCTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHT RGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDK RRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQK DKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR	648
	12A2-RSR-短	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGSC PYSNPSLCGGGGSQVQLQESGPGLVKPS QSLSLTCSVSGGSVSSDGYYWSWIRQHP GKGLEWIGYIYYRRITDYNPSLKSRVNIS LDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARD FGWYFDLWGRGTLVAVSSGGGGSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDISNYLTWYQQKPGRVPE VLIYAASALQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDVATYYCQNYNSAPRTFGQGT KVEIKGGGGSCPYSNPSLCTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAY QQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQG LSTATKDTYDALHMQALPPR	649

[0656]

12C5-RSR-短	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGSC PYSNPSLCGGGGSEVELVESGGGMVQP GRSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAP GMGLEWVTVIWYDGSNKYYADSVKGR FTISRDNSKNTVFLQMNSLRAEDTAVYY CARDEVGFVGAFDIWGQGTMVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSP SFLSASVGDRVIITCRASQGINSHLAWYQ QKPGKAPKLLIYYASTLPSGVPSRFSGSG SGTEFTLTVTSLQPEDFATYYCQQLNHY PITFGQGTRLDINGGGGSCPYSNPSLCTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	650
12C6-RSR-短	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGSC PYSNPSLCGGGGSEVELVESGGGMVQP GRSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAP GMGLEWVTVIWYDGSNKYYADSVKGR FTISRDNSKNTVFLQMNSLRAEDTAVYY CARDEVGFVGAFDIWGQGTMVTVSSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIQLTQSP SFLSASVGDRVIITCRASQGINSHLAWYQ QKPGKAPKLLIYYASTLPSGVPSRFSGSG SGTEFTLTVTSLQPEDFATYYCQQLNHY PITFGQGTRLEIKGGGGSCPYSNPSLCTT TPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAG GAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYD VLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	681

[0657]

	8F8-RSR-短	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGSC PYSNPSLCGGGGSQVQLQESGPGLVQPS ETLSLTCTVSGGSISYYYWSWIRQPPGK GLEWIGNINYMGNTIYNPSLKSRVTISV DTSKDQFSLKLTSVSAADTAVYYCVRAE GSIDAFDFWGQGTLVAVSLGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSTLSASVG DRVTITCRASQSISSWLAWYQQKPGKAP KVLIYKASNLESGVPSRFSGSGSGTEFTL TISSLQPDDFATYYCQQYNSYSCTFGQG TKLEIKGGGGSCPYSNPSLCTTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTR GLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITL YCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEED GCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPA YQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKR RGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQ GLSTATKDTYDALHMQALPPR	651

[0658] 对以下进行测试:NTD对照;4F11 CAR的RSRQR形式(如上图6C示意性所示);P08F08 CAR的SR2形式(如上图6B示意性所示);P08F08CAR的R2S形式(如上图6F示意性所示);P08F08 CAR的RSR-短形式(如上图6E示意性所示)。

[0659] 产生表达每种CAR形式的CAR T细胞。然后将这些CAR T细胞解冻,并以3:1、1:1、1:3或1:9的效应子:靶标(E:T)比率(或0对照)与已知会表达CD70的786-0靶细胞混合在补充有10%FBS的RPMI中。测定靶细胞的溶解百分比和效应CAR T细胞的扩增倍数(图7)。

[0660] 通过计算每种CAR处理的活786-0细胞的百分比,然后归一化为无处理的对照,计算每个时间点靶细胞的溶解百分比。计算每个时间点CAR T细胞相比于第0天接种的CAR T细胞数量的扩增倍数。

[0661] 这些结果证明,表达CD20表位的CD70特异性CAR-T细胞在3:1、1:1、1:3和1:9的E:T比率及介于之间的比率下,以及可能在3:1至1:9范围以外的该实验中未测试的比率下可以有效地杀伤靶细胞。

[0662] 部分B:在体内对利妥昔单抗的敏感性

[0663] 利妥昔单抗施用后CD70特异性CAR T细胞的消耗允许恢复NSG小鼠中表达CD70的淋巴细胞

[0664] 在小鼠中测试了抗CD20抗体利妥昔单抗介导表达CD20表位的CD70特异性CAR T细胞的消耗并促进淋巴细胞恢复的能力。在该实验中,用表达CD70特异性CAR或对照CAR的T细胞处理小鼠,CD70特异性CAR可以与淋巴细胞表面的小鼠CD70蛋白结合(α小鼠CD70 CAR T)并且包含被利妥昔单抗识别的CD20表位,对照CAR与小鼠FLT3蛋白的结合可以忽略。对淋巴细胞的流式细胞术分析用于证明CAR T细胞对表达CD70的淋巴细胞具有细胞毒活性,看作为与接受对照CAR T细胞的小鼠或未经处理的小鼠相比淋巴细胞减少。确认CAR T细胞杀伤活性后,连续四天向小鼠给予利妥昔单抗,并在第13天通过流式细胞术对循环的残留CAR T细胞进行计数。与未接受利妥昔单抗的对照组相比,这些小鼠血液中的CD70特异性CAR T细

胞被消耗。最后，对淋巴细胞的流式细胞术分析证明，仅接受利妥昔单抗的小鼠(第20天)显示出淋巴细胞恢复。

[0665] 该实验证明，表达CD20表位的CD70特异性CAR T细胞的利妥昔单抗依赖性消耗减轻了对表达CD70的组织的损害，从而允许淋巴细胞快速恢复。

[0666] 实施例10:CD70特异性CAR T细胞的活性

[0667] 使用与实施例9部分A中描述的那些相同的测定法和相似的实验参数评估靶细胞杀伤。测试的细胞系是786-0、ACHN和REH(人急性淋巴细胞性白血病细胞系)。REH细胞系显示出CD70特异性CAR T细胞的最佳分化，因此将用于所有未来实验中对scFv进行分级。图8A-图8D示出了使用CD70特异性CAR T细胞对786-0(图8A)、ACHN(图8B)或REH(图8C)细胞的细胞杀伤作用，其中CAR细胞外结构域包含图例中指示的scFv(图8D)。所有实验均使用裸CAR形式。

[0668] 表12提供了图8A-图8D的基础数据，另外提供了针对荧光标记的抗CD70抗体、CD25和4-1BB(活化标志物)测得的阳性细胞百分比；进入细胞毒性测定前的干细胞记忆T细胞(TSCM)百分比、BFP百分比(CAR+)。

[0669] 表12

[0670]

克隆物	REH溶解%	ACHN溶解%	786-O溶解%	% CD70 D9（对CAR进行门控）	% CD25 4-1BB D9（对CAR进行门控）	% Tscm D14（对CAR进行门控）	% BFP CAR D14
12D6	98.5	75.4	84.6	0.7	15.1	17.2	77.4
8F8	98.1	84.7	94.8	0.0	26.1	28.9	70.5
12H4	97.7	65.8	80.5	0.1	16.9	31.5	83.8
12A2	97.5	76.1	89.3	3.9	6.2	46.5	73.2
12C5	97.5	81.7	91.6	0.0	31.1	24.7	88.2
10A1	97.2	77.0	88.3	0.1	21.5	31.4	73.5
11E1	96.8	84.7	94.5	0.2	34.8	20.4	54.8
12D3	96.0	63.8	75.4	7.5	14.2	35.0	71.0

[0671]

4F11	96.0	73.4	85.6	4.3	44.0	15.7	36.3
12D7	95.7	84.9	92.7	1.2	48.5	5.4	43.1
11C1	95.6	76.9	90.0	0.5	31.8	30.3	57.9
11A1	73.5	46.0	64.6	2.4	7.0	41.6	82.5
9E10	71.7	77.1	90.0	68.2	21.7	25.2	63.9
8C8	70.7	80.7	90.2	76.6	12.9	26.3	57.6
10E2	59.2	41.5	36.9	52.0	6.4	28.1	34.8
P08F08	45.8	78.0	94.5	30.6	7.8	48.4	43.1
8F7	38.6	39.3	55.4	46.4	3.0	32.3	63.5
12F5	21.7	14.5	16.2	50.9	7.1	29.9	44.7
9E5	13.9	7.0	11.9	13.1	1.3	77.0	63.9
11D1	12.7	-4.4	7.3	32.3	2.0	50.4	58.5
9F8	12.5	8.9	32.6	20.5	1.3	59.4	67.5
9F4	10.4	1.1	8.4	20.8	1.6	63.8	35.7
9D8	5.2	24.6	76.2	29.3	4.6	46.8	70.8
NTD	3.3	7.6	12.0				

[0672] 图9A示出了在重复暴露于荧光素酶标记的786-0靶细胞(每2-3天将CAR T细胞转移到含有新鲜靶标的96孔板中)之后CD70特异性CAR的功效。E:T比率为3:1。CAR在来自供体D503的细胞中表达。与实施例4中描述的结果类似,将应力测试中的靶细胞溶解用于CAR scFv的体外表征。

[0673] 图9B示出了在重复暴露于荧光素酶标记的ACHN靶细胞(每2-3天将CAR T细胞转移到含有新鲜靶标的96孔板中)之后CD70特异性CAR的功效。E:T比率为10:1。CAR在来自供体D503的细胞中表达。与实施例4中描述的结果类似,将应力测试中的靶细胞溶解用于CAR scFv的体外表征。

[0674] 图9C示出了在重复暴露于荧光素酶标记的REH靶细胞(在指定的时间点添加$2x10^6$个细胞)之后CD70特异性CAR的功效。E:T比率为1:5。CAR在来自供体D503的细胞中表达。与实施例4中描述的结果类似,将应力测试中的靶细胞溶解用于CAR scFv的体外表征。

[0675] 图10示出了在重复暴露于荧光素酶标记的REH靶细胞(在指定的时间点添加$2x10^6$个细胞)之后不同形式(如实施例9部分A中所提及的)的CD70特异性CAR的功效。E:T比率为1:5。与实施例4中描述的结果类似,将应力测试中的靶细胞溶解用于CAR scFv的体外表征。

[0676] 实施例11:在ACHN转移模型中CD70 CAR的体内比较

[0677] 产生含不同CD70 scFv的CAR T细胞,并且在肾细胞癌(RCC)来源的细胞系ACHN细胞中进行测试。ACHN细胞在Simmons等人Animal Models of Bone Metastasis.Veterinary Pathology 52:827-841,834(2015)中有描述。为NSG小鼠各自静脉内植入100万个ACHN肿瘤细胞,并在肿瘤细胞注射后15天,用CAR T细胞经由尾静脉注射对小鼠进行静脉处理,以确定具有最佳功效的CAR和条件。每只小鼠给药300万个CAR+细胞的12C5CAR T细胞显示出最佳功效。

[0678] 材料和方法:

[0679] 将四十五只NSG小鼠准备经由尾静脉进行静脉内肿瘤注射。在补充有10%FBS的MEM中扩增已知表达CD70的ACHN肿瘤细胞。第0天,将ACHN细胞以所需的浓度重悬于无血清

MEM中，以便给每只动物注射100万个细胞。将ACHN肿瘤细胞在200uL无血清MEM中进行静脉内注射。记录所有动物第4天的基线体重。从第7天开始，使用生物发光(来自PerkinElmer™的IVIS Spectrum Imager™;自动曝光，最大曝光时间为120秒)测量肿瘤通量两次，并记录体重。第20天，当肿瘤达到200mm^3(标准误差9.69)时，将35只荷瘤小鼠随机分为7组，每组5只小鼠。第15天，将CAR T细胞在补充有10％FBS的MEM中解冻，并以每只动物300万个CAR+T细胞的浓度重悬于无血清MEM中(基于个体转导效率计算的)。计算每组中保持相等百分比的CAR+T细胞以及相等的总T细胞数量所需的NTD细胞数量，并将其添加到各个样品中。经由尾静脉向每只动物静脉注射在200uL无血清MEM中的CAR T细胞或NTD对照。每周测量肿瘤通量并记录体重两次，直到第32天NTD组达到研究终点(体重减轻>20％)时(参见图11)。

[0680] 在GraphPad Prism上绘制生物发光(平均值和误差SEM)，并且使用单因素ANOVA和重复测量来计算统计数据。12C5 CAR T组在300万CAR+的剂量下显示出抗肿瘤功效。

[0681] 实施例12:患者来源的RCC样品上的CD70表达水平以及CD70特异性CAR T细胞对患者来源的RCC样品的溶解

[0682] 原代RCC患者样品获自Conversant Bio(冷冻的解离肿瘤细胞)或CHTN Western/NDRI(新鲜的肿瘤片段，然后在内部使用Miltenyi MACS人肿瘤解离试剂盒和GentleMACS解离新鲜的肿瘤片段)。将原代肿瘤细胞维持在补充有20％FBS的RPMI中。为了测定这些细胞以及相关RCC细胞系中CD70蛋白的细胞表面表达，我们使用以1:1比率与藻红蛋白缀合的抗CD70抗体进行流式细胞术和受体定量。使用来自BD Biosciences的Quantibrite珠粒计算细胞表面受体，并根据制造商的建议计算抗体结合能力(ABC)值。如前所述产生CD70特异性CAR T细胞，并使用与实施例9部分A中描述的那些相同的测定法和相似的实验参数评估其对原代RCC细胞和ACHN RCC细胞系的细胞毒性。

[0683] 结果

[0684] 经确认原代RCC细胞表达CD70，其ABC值范围为～2,000个CD70受体每细胞(受体/细胞)至～25,000个受体/细胞(图12B)，并且在RCC细胞系上的表达范围为～25,000个受体/细胞至～400,000个受体/细胞(图12A)。我们还确认，表达7,000个CD70受体每细胞(受体/细胞)(图13B)、24,000个受体/细胞(图13A)或40,000个受体/细胞(图13C)的细胞受CD70特异性CAR T细胞有效杀伤，其中CAR是由4F11或P08F08 scFv产生的。

[0685] 实施例13:各种血液肿瘤细胞系上的CD70表达水平以及CD70特异性CAR T细胞对这些细胞的溶解

[0686] 表征在一系列血红素肿瘤(包括淋巴瘤、白血病和骨髓瘤)中靶向CD70的潜力。表征包括对多种恶性肿瘤中的CD70 RNA和细胞表面蛋白的表达分析，然后是CAR T细胞对细胞系的功效。

[0687] 结果

[0688] 使用癌症基因组图谱(TCGA)分析急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)和多发性骨髓瘤(MM)细胞系的RNA表达显示，在全部4种癌症类型中均可以观察到CD70表达，表明用CD70 CAR T细胞靶向这些癌症的潜在效用。为了确定这些癌症中CD70蛋白的细胞表面表达，我们对起源于所选肿瘤类型的一组细胞系进行了流式细胞术和受体定量。细胞表面蛋白质表达模式类似于RNA分析，从而确认在来自所有肿瘤类型的细胞系中广泛观察到CD70表达(图14A)。接下来，我们产生了CD70特异性CAR T

细胞,以在体外细胞毒性测定中测试它们针对相同细胞系的功效。CD70 CAR T细胞对表达CD70抗原的靶细胞表现出稳健的特异性活性(图14B)。各种细胞系可以受CD70特异性CAR杀伤(图14B),表明CD70特异性CAR甚至可以杀伤以低水平表达CD70的细胞。这证明CD70特异性CAR的活性不限于特定的细胞类型。最后,我们证实这些CAR在如实施例7中进行的体内测定中对MM1S细胞系有效(图15A和图15B)。MM1S是一种多发性骨髓瘤细胞系,每个细胞表达中等数量的CD70受体(图14A)。总之,观察到CD70在一系列血液恶性肿瘤中具有广泛的表达谱。单独使用CD70 CAR T细胞或与其他血红素靶标组合使用,可在广泛的血液恶性肿瘤中提供靶向肿瘤抗原或防止肿瘤抗原逃逸的机会。

[0689] 实施例14:在37℃下测定人CD70/CD70抗体相互作用的动力学和亲和力

[0690] 该实施例测定了各种抗CD70抗体对人CD70的结合动力学和/或亲和力。通过以下方式产生scFv:克隆抗CD70抗体位于$(GGGGS)_4$接头(SEQ ID NO:602)侧翼的可变区,然后克隆来自经修饰的人IgG2序列的部分铰链和Fc,从而产生scFv-Fc融合物,使用Expi293表达scFv-Fc融合物,然后通过蛋白A亲和色谱法纯化。通过使AviTag™、聚组氨酸标签和来自鸡腱生蛋白的三聚化结构域与人CD70细胞外结构域(ECD)的N端融合而产生重组人CD70,使用Expi293表达重组人CD70,然后根据需要通过固相金属亲和色谱法(IMAC),接着通过尺寸排阻色谱法(SEC)进行纯化。

[0691] 在37℃下在HBS-T+(0.01M HEPES pH 7.4、0.15M NaCl、0.05%v/v吐温20(Tween20)、1mg/mL BSA)中,通过表面等离子体共振(Biacore8K,GE Healthcare Bio-Sciences,Pittsburg PA)测定抗体结合动力学。稀释于HBS-T+中的重组人CD70被捕获在固定有抗AviTag™抗体的C1芯片上。将纯化的抗CD70 scFv-Fc融合物连续稀释到HBS-T+中,以30uL/分钟注射2-4分钟,监测解离10分钟,然后在两次注射之间用75mM磷酸进行表面再生。出于双重参考目的(如Myszka,D.G.Improving biosensor analysis.J.Mol.Recognit.12,279-284(1999)中描述的双重参考),为每种抗CD70 scFv-Fc融合物收集缓冲液循环。通过使用Biacore 8K评估软件(GE Healthcare Bio-Sciences,Pittsburg PA)将双重参考传感图全局拟合为具有物质输运模型的1:1Langmuir而同时获得动力学缔合速率(k_{on})和解离速率(k_{off}),然后用于根据动力学速率常数($K_D=k_{off}/k_{on}$)计算平衡解离常数(K_D)。使用Biacore 8K评估软件,将数据拟合为1:1稳态亲和模型,以根据需要测定稳态平衡解离常数(SS K_D)。

[0692] 表13中示出了测试的抗CD70抗体的结合动力学和亲和力参数。表13所示的抗体与表5和表11所示的具有相同名称的CAR具有相同的scFv序列。

[0693] 表13

[0694]

	scFv 形式				
	k_a (1/Ms)	K_d (1/s)	$t_{1/2}$ (分钟)	K_D (nM)	SS KD (nM)
10A1	5.77E+0	7.73E-04	14.9	1.3	
10H10	4.62E+0	3.20E-03	3.6	69.3	
11C1	2.24E+0	1.86E-04	62.2	0.8	

[0695]

11E1	5.78E+0	1.00E-03	11.6	1.7	
12A2	-	-	-	不 确 定	
12C4	1.56E+0	4.55E-04	25.3	0.3	
12D6	7.12E+0	1.94E-03	5.9	27.3	
12D7	4.41E+0	7.55E-04	15.3	1.7	
17G6	-	-	-	弱结合	
4F11	8.25E+0	1.60E-03	7.2	1.9	
8C8	1.03E+0	1.59E-03	7.3	15.4	
8F8	3.48E+0	7.93E-04	14.6	2.3	
9E10	8.25E+0	2.12E-03	5.4	2.6	
P02B1	-	-	-		355
P07D0	-	-	-		1070
P08A0	-	-	-		1200
P08E0	8.23E+0	4.38E-03	2.6	5.3	
P08F0	1.44E+0	1.53E-02	0.8	10.7	
P08G0	2.39E+0	7.88E-03	1.5	330	
P12B0	3.30E+0	1.35E-03	8.6	4.1	
P12F0	2.75E+0	1.55E-03	7.4	5.7	
P12G0	-	-	-	弱结合	
P13F0	9.77E+0	2.00E-02	0.6	205	
P15D0	2.86E+0	<8.05E-	>136	<0.3	
P16C0	-	-	-	弱结合	

[0696] **********

[0697] 虽然已经参考各种应用、方法、试剂盒和组合物描述了所公开的教导，但是应当理解，在不脱离本文的教导和以下要求保护的发明的情况下，可以进行各种改变和修改。提供前述实施例以便更好地展示所公开的教导，并且不旨在限制本文提供的教导的范围。虽然已经根据这些示例性实施方案描述了本教导，但是技术人员将容易地理解，可以对这些示例性实施方案进行许多变化和修改而无需过多的实验。所有这些变型和修改均在目前教导的范围内。

[0698] 本文引用的所有参考文献，包括专利、专利申请、论文、教科书等等，以及其中引用的参考文献，就其未被引用的程度而言，据此以引用方式整体并入。如果并入的文献和类似的材料中的一者或多者与本申请不同或矛盾，包括但不限于所定义的术语、术语用法、所描述的技术等等，以本申请为准。

[0699] 前面的描述和实施例详述了本公开的某些特定实施方案，并且描述了发明人设想的最佳模式。然而，应当理解，无论前述内容可以如何详细地出现在文本中，均可以以多种方式来实践本发明，并且应当根据所附权利要求及其任何等同形式来解释本发明。

序列表

<110> PFIZER INC.
<120> 靶向 CD70 的嵌合抗原受体
<130> ALGN-014/03WO 333466-2233
<150> US 62/775,246
<151> 2018-12-04
<150> US 62/641,873
<151> 2018-03-12
<150> US 62/641,869
<151> 2018-03-12
<150> US 62/625,019
<151> 2018-02-01
<150> US 62/625,009
<151> 2018-02-01
<160> 683
<170> PatentIn 3.5 版
<210> 1
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 1

[0001]

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Asn Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1               5                  10                  15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20                  25                  30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95
Thr Gln Phe Pro Leu Thr Ile Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 2
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 2

```
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
Gly Phe 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 Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ile Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 3
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 3
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
[0002] Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Thr Gln Phe Pro Leu Thr Ile Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 4
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 4
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
Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Phe
65 70 75 80

Met Glu Leu Ile Ser Leu Arg Ser Glu Tyr Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 5
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 5
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
[0003] 85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 6
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 6
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser 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 Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Asp Ile Arg Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 7

<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 7

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1               5                  10                  15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20                  25                  30
Asp Glu Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Leu Arg Arg Leu Ile Tyr Gln Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Gly
                85                  90                  95
Thr Tyr Trp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 8
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

[0004] <220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 8

```
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 Arg Asn Ser
            20                  25                  30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Asn Ile Lys Arg 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 Gln Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 9
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 9
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Met Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Gly Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Asn Trp Pro His
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 10
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 10
Gln Val Gln Leu Arg Gly Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
[0005] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Asp Ser Ile Ser Val Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Val Tyr Ser Ser Gly Asn Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu
50 55 60
Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Ser Arg Phe Ser Leu
65 70 75 80
Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115
<210> 11
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 11
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 Ile Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly 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 Ala Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Phe Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 12
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 12
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ile Ile Ser Gly Val Ala Phe Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0006] 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp His Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Val Asp Gly Glu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 13
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 13
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 14
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 14
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 Glu Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ile Thr 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 Phe Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
[0007] Ala Gln Trp Glu Leu Phe Phe Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Pro
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 15
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 15
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 Gln 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 Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 16
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 16

```
Ala 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 Tyr Tyr
            20                  25                  30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser His Ile Ser Ile Arg Ser Ser Thr Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Ala
    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 Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 17
[0008] <211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 17

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Leu Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn
            100                 105
```

<210> 18
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 18
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala
20 25 30
Arg Met Gly Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Thr Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser
115 120
<210> 19
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

[0009] <400> 19
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 Val 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 Ala Phe Ser Phe Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105
<210> 20
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 20
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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn His

20 25 30
Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Ser Thr 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 Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp His Ala Gln Trp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 21
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 Tyr Ser
20 25 30
[0010] Tyr Asn Asn Lys Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Asn Leu Leu Ile Phe 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
Tyr Tyr Ser Thr Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 22
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 22
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ser 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 Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Val Asn Trp Gly Trp Arg Leu Tyr Trp His Phe Asp
100 105 110
Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 23
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 23

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val 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 Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

[0011]

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 24
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 24

Glu Val Gln Val 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
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser His Ser Ser Ile Ser Arg Gly Asn Ile Tyr Phe 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 Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 25
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 25
Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
20 25 30
Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45
Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
85 90 95
Ser Leu Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

[0012]
<210> 26
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 26
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Phe Ile Ser Gly Thr Trp Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 27
<211> 112

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 27

Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly
20 25 30
Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45
Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Gly
85 90 95
Ser Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 28
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

[0013] <223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 28

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ser Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Ser Thr Val Asp Tyr Pro Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 29

Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
20 25 30
Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45
Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp
85 90 95
Ser Leu Gly Ser Pro Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 30
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 30

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

[0014]

Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Asp Gly Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ile Thr Ser Trp Tyr Tyr Gly Glu Pro Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 31

Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
20 25 30
Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45
Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ile Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
85 90 95
Thr Met Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 32
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 32
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
[0015] Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Leu Ser Gln Ala Met Thr Gly Phe Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 33
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 33
Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
20 25 30
Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45
Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Tyr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg Asp Asp
85 90 95
Ser Leu Ser Gly Ser Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110
Leu
<210> 34
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile His Pro Asp Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
[0016] Ala Ser Ser Tyr Leu Arg Gly Leu Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 35
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 35
Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr
20 25 30
Asp Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr
85 90 95
Pro Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 36
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 36

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Ser
            20                  25                  30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Ile Ile Tyr Pro Asp Thr Ser His Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Ala Ser Tyr Phe Asp Arg Gly Thr Gly Tyr Ser Ser Trp Trp
            100                 105                 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 37
[0017] <211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 37

```
Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1               5                  10                  15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly
            20                  25                  30
Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Arg Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45
Leu Ile His Gly Ala Thr Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65                  70                  75                  80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
                85                  90                  95
Thr Ser Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 38
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 38
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
20 25 30
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Gly Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Ser Asp Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 39
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

[0018] <400> 39
Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly
20 25 30
Arg Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45
Leu Leu Ile Tyr Arg Thr Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
85 90 95
Ser Leu Ser Gly Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110
<210> 40
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 40
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Gly Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Arg Ala Gly Ile Asp Pro Thr Ala Ser Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 41
Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly
20 25 30
[0019] Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45
Pro Leu Ile Tyr Met Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp
85 90 95
Ser Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 42
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 42
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Phe
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Asp Ile Gly Leu Gly Trp Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 43

Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
1 5 10 15
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly
20 25 30
Thr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
35 40 45
Leu Leu Ile Tyr Arg Ser Ser Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
50 55 60
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
[0020] 65 70 75 80
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly
85 90 95
Ser Leu Ser Gly His Trp Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val
100 105 110
Leu

<210> 44
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 44

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 Glu Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser 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 Ala Gly Trp Asp Asp Ser Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 45
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 45
Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp
20 25 30
Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
85 90 95
Thr Ala Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0021] 100 105 110
<210> 46
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 46
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ala Ser Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Val Ile Tyr Pro Gly Thr Ser Glu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Leu Ser Ala Ser Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Gln Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 47

<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 47

Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
1 5 10 15
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly
20 25 30
Gln Ser Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr
85 90 95
Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 48
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
[0022] <220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 48

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Met Ile Ser Pro Gly Gly Ser Thr Thr Ile Tyr Arg Pro Ser Phe
50 55 60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Met Tyr Thr Gly Gly Tyr Gly Gly Ser Trp Tyr Phe Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 49
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 49
Ser Tyr Gly Phe Ser
1 5
<210> 50
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 50
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 51
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 51
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Phe Ser
1 5 10
<210> 52
<211> 17
<212> PRT
[0023] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 52
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 53
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 53
Ile Pro Ile Phe Gly Ser
1 5
<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 54
Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr
1 5

<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 55
Ser Tyr Gly Phe Ser
1 5
<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 56
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 57
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

[0024] <400> 57
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Phe Ser
1 5 10
<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 58
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 59
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 59
Ile Pro Ile Phe Gly Thr
1 5
<210> 60
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 60
Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr
1 5
<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 61
Ser Tyr Tyr Trp Asn
1 5
<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 62
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

[0025]
<210> 63
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 63
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10
<210> 64
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 64
Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 65
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 65

Tyr Tyr Ser Gly Ser
1 5
<210> 66
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 66
Asp Ile Arg Thr Trp
1 5
<210> 67
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 67
Asn Ser Trp Met Ser
1 5
<210> 68
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0026]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 68
Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ser
1 5
<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 69
Gly Phe Thr Phe Arg Asn Ser Trp Met Ser
1 5 10
<210> 70
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 70
Asn Ile Lys Arg Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 71

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 71
Lys Arg Asp Gly Ser Glu
1 5
<210> 72
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 72
Asp Gln Thr Gly Ser Phe Asp Tyr
1 5
<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 73
[0027] Val Tyr Tyr Trp Ser
1 5
<210> 74
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 74
Asp Asp Ser Ile Ser Val Tyr
1 5
<210> 75
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 75
Asp Asp Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10
<210> 76
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 76
Val Tyr Ser Ser Gly Asn Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu Ser
1 5 10 15
<210> 77
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 77
Tyr Ser Ser Gly Asn
1 5
<210> 78
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 78
Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5
<210> 79
<211> 5
[0028] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 79
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 80
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 80
Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5
<210> 81
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 81
Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 82
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 82
Arg Val Tyr Ser Ser Gly Asn Ile Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Glu Ser
1 5 10 15
<210> 83
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 83
Tyr Ser Ser Gly Asn
1 5
<210> 84
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

[0029] <400> 84
Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5
<210> 85
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 85
Thr Tyr Ala Ile Ser
1 5
<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 86
Gly Gly Thr Phe Ile Thr Tyr
1 5
<210> 87
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 87
Gly Gly Thr Phe Ile Thr Tyr Ala Ile Ser
1 5 10
<210> 88
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 88
Gly Ile Ile Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 89
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 89
Ile Pro Phe Phe Gly Thr
1 5

[0030]
<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 90
Trp Glu Leu Phe Phe Phe Asp Phe
1 5
<210> 91
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 91
Tyr Tyr Ser Met Asn
1 5
<210> 92
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 92

Gly Phe Thr Phe Thr Tyr Tyr
1 5
<210> 93
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 93
Gly Phe Thr Phe Thr Tyr Tyr Ser Met Asn
1 5 10
<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 94
His Ile Ser Ile Arg Ser Ser Thr Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Ala Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 95
<211> 6
<212> PRT
[0031] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 95
Ser Ile Arg Ser Ser Thr
1 5
<210> 96
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 96
Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 97
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 97
Asn Ala Arg Met Gly Val Thr
1 5
<210> 98

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 98
Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met
1 5
<210> 99
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 99
Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Thr
1 5 10
<210> 100
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 100

[0032] His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 101
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 101
Phe Ser Asn Asp Glu
1 5
<210> 102
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 102
Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr
1 5 10
<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 103
Asn His Asn Ile His
1 5
<210> 104
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 104
Gly Phe Thr Phe Ser Asn His
1 5
<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 105
Gly Phe Thr Phe Ser Asn His Asn Ile His
1 5 10
<210> 106
<211> 17
[0033] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 106
Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 107
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 107
Ser Arg Ser Ser Ser Thr
1 5
<210> 108
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 108
Asp His Ala Gln Trp Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10
<210> 109
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 109
Ser Tyr Trp Met Ser
1 5
<210> 110
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 110
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 111
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0034] <223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 111
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
1 5 10
<210> 112
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 112
Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 113
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 113
Lys Gln Asp Gly Ser Glu
1 5
<210> 114
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 114
Glu Gly Val Asn Trp Gly Trp Arg Leu Tyr Trp His Phe Asp Leu
1 5 10 15
<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 115
Ser Tyr Ser Met Asn
1 5
<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 116
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
[0035] 1 5
<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 117
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5 10
<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 118
His Ser Ser Ile Ser Arg Gly Asn Ile Tyr Phe Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 119
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 119
Ser Ile Ser Arg Gly Asn
1 5
<210> 120
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 120
Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 121
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 121
Asn Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 122
<211> 7
[0036] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 122
Gly Phe Ala Phe Ser Asn Tyr
1 5
<210> 123
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 123
Gly Phe Ala Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser
1 5 10
<210> 124
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 124
Ala Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly
<210> 125
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 125
Arg Gly Gly Gly Gly Ser
1 5
<210> 126
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 126
Asp Phe Ile Ser Gly Thr Trp Tyr Pro Asp Tyr
1 5 10
<210> 127
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0037] <223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 127
Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5
<210> 128
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 128
Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr
1 5
<210> 129
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 129
Gly Tyr Arg Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10
<210> 130
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 130
Ser Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 131
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 131
Tyr Pro Asp Asp Ser Asp
1 5
<210> 132
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 132
Ser Thr Val Asp Tyr Pro Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr
[0038] 1 5 10
<210> 133
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 133
Asn Tyr Trp Ile Ala
1 5
<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 134
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5
<210> 135
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 135
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Ile Ala
1 5 10
<210> 136
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 136
Ile Ile Tyr Pro Asp Gly Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 137
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 137
Tyr Pro Asp Gly Ser Asp
1 5
<210> 138
<211> 14
[0039] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 138
Asp Ile Thr Ser Trp Tyr Tyr Gly Glu Pro Ala Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 139
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 139
Ser Ser Trp Ile Gly
1 5
<210> 140
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 140
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser
1 5

<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 141
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Ser Trp Ile Gly
1 5 10
<210> 142
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 142
Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 143
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0040] <223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 143
Tyr Pro Gly Asp Ser Asp
1 5
<210> 144
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 144
Gly Leu Ser Gln Ala Met Thr Gly Phe Gly Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 145
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 145
Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5
<210> 146
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 146
Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr
1 5
<210> 147
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 147
Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10
<210> 148
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 148
Ile Ile His Pro Asp Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

[0041] Gly
<210> 149
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 149
His Pro Asp Asp Ser Asp
1 5
<210> 150
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 150
Ser Tyr Leu Arg Gly Leu Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 151
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 151
Ser Ser Trp Ile Gly
1 5
<210> 152
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 152
Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Ser
1 5
<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 153
Gly Tyr Thr Phe Pro Ser Ser Trp Ile Gly
1 5 10
<210> 154
<211> 16
<212> PRT
[0042] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 154
Ile Ile Tyr Pro Asp Thr Ser His Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
<210> 155
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 155
Tyr Pro Asp Thr Ser His
1 5
<210> 156
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 156
Ala Ser Tyr Phe Asp Arg Gly Thr Gly Tyr Ser Ser Trp Trp Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 157
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 157
Gln Tyr Ser Met Ser
1 5
<210> 158
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 158
Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr
1 5
<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

[0043] <400> 159
Gly Phe Thr Phe Ser Gln Tyr Ser Met Ser
1 5 10
<210> 160
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 160
Ala Ile Ser Gly Gly Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 161
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 161
Ser Gly Gly Gly Val Ser
1 5
<210> 162
<211> 14
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 162
Asp Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 163
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 163
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 164
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 164
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

[0044]
<210> 165
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 165
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10
<210> 166
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 166
Thr Ile Ser Gly Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 167
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 167
Ser Gly Thr Gly Gly Thr
1 5
<210> 168
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 168
Val Arg Ala Gly Ile Asp Pro Thr Ala Ser Asp Val
1 5 10
<210> 169
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 169
Asn Phe Ala Met Ser
1 5
<210> 170
<211> 7
<212> PRT
[0045] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 170
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Phe
1 5
<210> 171
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 171
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Phe Ala Met Ser
1 5 10
<210> 172
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 172
Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 173
Ser Gly Ser Gly Asp Asn
1 5
<210> 174
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 174
Asp Arg Asp Ile Gly Leu Gly Trp Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15
<210> 175
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

[0046] <400> 175
Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5
<210> 176
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 176
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 177
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 177
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5 10
<210> 178
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 178
Glu Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 179
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 179
Ile Pro Ile Phe Gly Thr
1 5
<210> 180
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 180
Ala Gly Trp Asp Asp Ser Trp Phe Asp Tyr
1 5 10

[0047] <210> 181
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 181
Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5
<210> 182
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 182
Gly Tyr Ser Phe Ala Ser Tyr
1 5
<210> 183
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 183

Gly Tyr Ser Phe Ala Ser Tyr Trp Ile Gly
1 5 10
<210> 184
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 184
Val Ile Tyr Pro Gly Thr Ser Glu Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 185
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 185
Tyr Pro Gly Thr Ser Glu
1 5
<210> 186
<211> 13
<212> PRT
[0048] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 186
Gly Leu Ser Ala Ser Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Gln Tyr
1 5 10
<210> 187
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 187
Asp Tyr Trp Ile Gly
1 5
<210> 188
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 188
Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
1 5
<210> 189

<210> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 189
Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Trp Ile Gly
1 5 10
<210> 190
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 190
Met Ile Ser Pro Gly Gly Ser Thr Thr Ile Tyr Arg Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 191
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
[0049] <400> 191
Ser Pro Gly Gly Ser Thr
1 5
<210> 192
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 192
Met Tyr Thr Gly Gly Tyr Gly Gly Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 193
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 193
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15
<210> 194
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 194
Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 195
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Leu Thr
1 5
<210> 196
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 196
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser
1 5 10 15
<210> 197
[0050] <211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 197
Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 198
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 198
Met Gln Ala Thr Gln Phe Pro Leu Thr
1 5
<210> 199
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 199
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala

1 5 10
<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 200
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 201
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 201
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 202
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0051] <223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 202
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Glu Asn Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15
<210> 203
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 203
Gln Val Ser Asn Arg Asp Ser
1 5
<210> 204
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 204
Met Gln Gly Thr Tyr Trp Pro Pro Thr
1 5
<210> 205
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 205
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Leu Ala
1 5 10
<210> 206
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 206
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5
<210> 207
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 207
Gln Gln Tyr Ile Asn Trp Pro His
1 5

[0052] <210> 208
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 208
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 209
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 209
Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5
<210> 210
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 210

Gln Gln Tyr Asp Asn Phe Pro Ile Thr
1 5
<210> 211
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 211
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10
<210> 212
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 212
Ser Ala Ser Thr Arg Ala Ser
1 5
<210> 213
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
[0053] <220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 213
Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Pro Leu Thr
1 5 10
<210> 214
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 214
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 215
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 215
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5
<210> 216
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 216
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5
<210> 217
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 217
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 218
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[0054] 1 5
<210> 219
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 219
Leu Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5
<210> 220
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 220
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 221
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 221
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 222
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 222
Gln Gln Ala Phe Ser Phe Pro Phe Thr
1 5
<210> 223
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 223
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Tyr Asn Asn Lys Asn Tyr Val
1 5 10 15
Ala
<210> 224
<211> 7
[0055] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 224
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5
<210> 225
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 225
Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Leu Thr
1 5
<210> 226
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 226
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 227
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 227
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5
<210> 228
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 228
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5
<210> 229
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
[0056] <400> 229
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10
<210> 230
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 230
Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 231
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 231
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val
1 5 10
<210> 232
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 232
Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10
<210> 233
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 233
Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 234
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 234
Ala Ser Trp Asp Gly Ser Leu Ser Ala Val Val
1 5 10
<210> 235
[0057] <211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 235
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10
<210> 236
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 236
Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 237
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 237
Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Gly Ser Pro Val

1 5 10
<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 238
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 239
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 239
Ala Ala Ser Ile Leu Gln Thr
1 5
<210> 240
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0058] <223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 240
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Thr Met Trp Thr
1 5 10
<210> 241
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 241
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn
1 5 10
<210> 242
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 242
Gly Asp Tyr Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 243
<211> 12
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 243
Ala Thr Arg Asp Asp Ser Leu Ser Gly Ser Val Val
1 5 10
<210> 244
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 244
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Asp Tyr Leu His
1 5 10
<210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 245
Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

[0059]
<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 246
Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Leu Phe Thr
1 5 10
<210> 247
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 247
Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Arg Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 248
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 248

Gly Ala Thr Ser Leu Ala Ser
1 5
<210> 249
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 249
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Thr Ser Pro Thr
1 5 10
<210> 250
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 250
Ser Gly Ser Thr Ser Asn Ile Gly Arg Asn Tyr Val Tyr
1 5 10
<210> 251
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
[0060] <220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 251
Arg Thr Asn Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 252
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 252
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val
1 5 10
<210> 253
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 253
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr
1 5 10
<210> 254
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 254
Met Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 255
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 255
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Val Val
1 5 10
<210> 256
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 256
Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Thr Asn Tyr Val Ser
[0061] 1 5 10
<210> 257
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 257
Arg Ser Ser Arg Arg Pro Ser
1 5
<210> 258
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 258
Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Ser Gly His Trp Val
1 5 10
<210> 259
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 259
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asp Thr Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 260
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 260
Ser Ala Ser Ser Leu His Ser
1 5
<210> 261
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 261
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Thr Ala Trp Thr
1 5 10
<210> 262
<211> 11
<212> PRT
[0062] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 262
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Gln Ser Leu Asn
1 5 10
<210> 263
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 263
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 264
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr
1 5
<210> 265

<400> 265
000
<210> 266
<211> 21
<212> PRT
<213> 智人
<400> 266
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro
20
<210> 267
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人
<400> 267
Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
1 5 10 15
<210> 268
<211> 45
<212> PRT
<213> 智人
<400> 268
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
[0063] 1 5 10 15
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
20 25 30
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
35 40 45
<210> 269
<211> 231
<212> PRT
<213> 智人
<400> 269
Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 270
<211> 24
<212> PRT
<213> 智人
<400> 270
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
1 5 10 15
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
20

[0064] <210> 271
<211> 42
<212> PRT
<213> 智人
<400> 271
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 272
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人
<400> 272
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
1 5 10 15
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

65 70 75 80
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110
<210> 273
<211> 52
<212> PRT
<213> 智人
<400> 273
Phe Phe Ile Pro Leu Leu Val Val Ile Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly
1 5 10 15
Leu Phe Ile Ser Thr Gln Gln Gln Val Thr Phe Leu Leu Lys Ile Lys
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Gly Phe Arg Leu Leu Asn Pro His Pro Lys Pro Asn
35 40 45
Pro Lys Asn Asn
50
<210> 274
<211> 215
<212> PRT
<213> 智人
<400> 274
Met Asp Thr Glu Ser Asn Arg Arg Ala Asn Leu Ala Leu Pro Gln Glu
[0065] 1 5 10 15
Pro Ser Ser Val Pro Ala Phe Glu Val Leu Glu Ile Ser Pro Gln Glu
20 25 30
Val Ser Ser Gly Arg Leu Leu Lys Ser Ala Ser Ser Pro Pro Leu His
35 40 45
Thr Trp Leu Thr Val Leu Lys Lys Glu Gln Glu Phe Leu Gly Val Thr
50 55 60
Gln Ile Leu Thr Ala Met Ile Cys Leu Cys Phe Gly Thr Val Val Cys
65 70 75 80
Ser Val Leu Asp Ile Ser His Ile Glu Gly Asp Ile Phe Ser Ser Phe
85 90 95
Lys Ala Gly Tyr Pro Phe Trp Gly Ala Ile Phe Phe Ser Ile Ser Gly
100 105 110
Met Leu Ser Ile Ile Ser Glu Arg Arg Asn Ala Thr Tyr Leu Val Arg
115 120 125
Gly Ser Leu Gly Ala Asn Thr Ala Ser Ser Ile Ala Gly Gly Thr Gly
130 135 140
Ile Thr Ile Leu Ile Ile Asn Leu Lys Lys Ser Leu Ala Tyr Ile His
145 150 155 160
Ile His Ser Cys Gln Lys Phe Phe Glu Thr Lys Cys Phe Met Ala Ser
165 170 175
Phe Ser Thr Glu Ile Val Val Met Met Leu Phe Leu Thr Ile Leu Gly
180 185 190
Leu Gly Ser Ala Val Ser Leu Thr Ile Cys Gly Ala Gly Glu Glu Leu
195 200 205

Lys Gly Asn Lys Val Pro Glu
210 215

<210> 275
<211> 42
<212> PRT
<213> 智人
<400> 275
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
1 5 10 15
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 276
<211> 41
<212> PRT
<213> 智人
<400> 276
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

[0066] <210> 277
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人
<400> 277
Met Ile Pro Ala Val Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Glu Gln Ala
1 5 10 15
Ala Ala

<210> 278
<211> 43
<212> PRT
<213> 智人
<400> 278
Leu Gly Glu Pro Gln Leu Cys Tyr Ile Leu Asp Ala Ile Leu Phe Leu
1 5 10 15
Tyr Gly Ile Val Leu Thr Leu Leu Tyr Cys Arg Leu Lys Ile Gln Val
20 25 30
Arg Lys Ala Ala Ile Thr Ser Tyr Glu Lys Ser
35 40

<210> 279
<211> 22
<212> PRT
<213> 智人
<400> 279
Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val

1 5 10 15
Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20
<210> 280
<211> 21
<212> PRT
<213> 智人
<400> 280
Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
1 5 10 15
Glu Asn Pro Gly Pro
20
<210> 281
<211> 530
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 281
Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys
1 5 10 15
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30
His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
[0067] 35 40 45
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
50 55 60
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
65 70 75 80
Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
85 90 95
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
100 105 110
Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
115 120 125
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
130 135 140
Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
145 150 155 160
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
165 170 175
Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
180 185 190
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
195 200 205
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
210 215 220
Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
225 230 235 240

Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala
245 250 255
Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
260 265 270
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys
275 280 285
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
290 295 300
His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
305 310 315 320
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
325 330 335
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
340 345 350
Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val
355 360 365
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
370 375 380
Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
385 390 395 400
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
405 410 415
Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala
420 425 430

[0068]

Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
435 440 445
Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
450 455 460
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
465 470 475 480
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
485 490 495
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
500 505 510
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
515 520 525
Leu Glu
530

<210> 282
<211> 530
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 282

Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys
1 5 10 15
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30

His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly
35 40 45
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
50 55 60
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His
65 70 75 80
Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
85 90 95
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
100 105 110
Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu
115 120 125
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
130 135 140
Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
145 150 155 160
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
165 170 175
Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
180 185 190
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
195 200 205
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
210 215 220

[0069] Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
225 230 235 240
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala
245 250 255
Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
260 265 270
Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys
275 280 285
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
290 295 300
His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly
305 310 315 320
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
325 330 335
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
340 345 350
Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val
355 360 365
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
370 375 380
Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
385 390 395 400
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
405 410 415
Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala

420 425 430
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
435 440 445
Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
450 455 460
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
465 470 475 480
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
485 490 495
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
500 505 510
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
515 520 525
Leu Glu
530

<210> 283
<211> 530
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 283

Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys
1 5 10 15

[0070] Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30
His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly
35 40 45
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
50 55 60
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
65 70 75 80
Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
85 90 95
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
100 105 110
Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
115 120 125
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
130 135 140
Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
145 150 155 160
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
165 170 175
Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
180 185 190
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
195 200 205
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu

210 215 220
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
225 230 235 240
Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala
245 250 255
Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
260 265 270
Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys
275 280 285
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
290 295 300
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly
305 310 315 320
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
325 330 335
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His
340 345 350
Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
355 360 365
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
370 375 380
Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu
385 390 395 400
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
[0071] 405 410 415
Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
420 425 430
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
435 440 445
Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
450 455 460
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
465 470 475 480
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
485 490 495
Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
500 505 510
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
515 520 525
Leu Glu
530
<210> 284
<211> 539
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 284
Asn Pro Gln Arg Ser Thr Val Trp Tyr Leu Thr Pro Gln Gln Val Val

[0072]

```
1               5                   10                  15
Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln
            20                  25                  30
Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln
        35                  40                  45
Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr
    50                  55                  60
Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro
65                  70                  75                  80
Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu
                85                  90                  95
Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu
            100                 105                 110
Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln
        115                 120                 125
Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His
    130                 135                 140
Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly
145                 150                 155                 160
Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln
                165                 170                 175
Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp
            180                 185                 190
Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu
        195                 200                 205
Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser
    210                 215                 220
Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro
225                 230                 235                 240
Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile
                245                 250                 255
Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu
            260                 265                 270
Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val
        275                 280                 285
Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln
    290                 295                 300
Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln
305                 310                 315                 320
Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr
                325                 330                 335
Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro
            340                 345                 350
Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu
        355                 360                 365
Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu
    370                 375                 380
Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln
385                 390                 395                 400
```

Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His
405 410 415
Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly
420 425 430
Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln
435 440 445
Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly
450 455 460
Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu
465 470 475 480
Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser
485 490 495
Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro
500 505 510
Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile
515 520 525
Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala Leu Glu
530 535

<210> 285
<211> 530
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

[0073] <400> 285
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys
1 5 10 15
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly
35 40 45
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
50 55 60
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His
65 70 75 80
Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
85 90 95
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
100 105 110
Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu
115 120 125
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
130 135 140
Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
145 150 155 160
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
165 170 175
Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
180 185 190

Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
195 200 205
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
210 215 220
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
225 230 235 240
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala
245 250 255
Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
260 265 270
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys
275 280 285
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
290 295 300
His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
305 310 315 320
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
325 330 335
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
340 345 350
Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
355 360 365
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
370 375 380

[0074] Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
385 390 395 400
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
405 410 415
Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
420 425 430
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
435 440 445
Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
450 455 460
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
465 470 475 480
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
485 490 495
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
500 505 510
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
515 520 525
Leu Glu
530

<210> 286
<211> 530
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 286

Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys
1 5 10 15
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30
His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
35 40 45
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
50 55 60
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
65 70 75 80
Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
85 90 95
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
100 105 110
Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu
115 120 125
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
130 135 140
Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
145 150 155 160
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
165 170 175

[0075] Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
180 185 190
Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
195 200 205
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
210 215 220
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
225 230 235 240
Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala
245 250 255
Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
260 265 270
Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys
275 280 285
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
290 295 300
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly
305 310 315 320
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
325 330 335
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
340 345 350
Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
355 360 365
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala

370 375 380
Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
385 390 395 400
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
405 410 415
Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
420 425 430
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
435 440 445
Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
450 455 460
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
465 470 475 480
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
485 490 495
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
500 505 510
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
515 520 525
Leu Glu
530
<210> 287
<211> 530
<212> PRT
[0076] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 287
Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys
1 5 10 15
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly
35 40 45
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
50 55 60
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His
65 70 75 80
Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
85 90 95
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
100 105 110
Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
115 120 125
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
130 135 140
Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
145 150 155 160
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val

165 170 175
Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
180 185 190
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
195 200 205
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
210 215 220
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
225 230 235 240
Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala
245 250 255
Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
260 265 270
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys
275 280 285
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
290 295 300
His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly
305 310 315 320
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
325 330 335
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His
340 345 350
Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
[0077] 355 360 365
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
370 375 380
Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu
385 390 395 400
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
405 410 415
Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
420 425 430
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
435 440 445
Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
450 455 460
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
465 470 475 480
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
485 490 495
Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
500 505 510
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
515 520 525
Leu Glu
530
<210> 288
<211> 530

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 288

Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys
1 5 10 15
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30
His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
35 40 45
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
50 55 60
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His
65 70 75 80
Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
85 90 95
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
100 105 110
Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
115 120 125
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
130 135 140
Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
[0078] 145 150 155 160
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
165 170 175
Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
180 185 190
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
195 200 205
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
210 215 220
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
225 230 235 240
Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala
245 250 255
Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
260 265 270
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys
275 280 285
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
290 295 300
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly
305 310 315 320
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
325 330 335
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
340 345 350

Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
355 360 365
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
370 375 380
Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
385 390 395 400
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
405 410 415
Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
420 425 430
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
435 440 445
Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
450 455 460
Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
465 470 475 480
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
485 490 495
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
500 505 510
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
515 520 525
Leu Glu
530

[0079] <210> 289
<211> 530
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 289
Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys
1 5 10 15
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30
His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly
35 40 45
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
50 55 60
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
65 70 75 80
Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
85 90 95
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
100 105 110
Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
115 120 125
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
130 135 140

Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
145 150 155 160
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
165 170 175
Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
180 185 190
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
195 200 205
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
210 215 220
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
225 230 235 240
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala
245 250 255
Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
260 265 270
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys
275 280 285
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
290 295 300
His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly
305 310 315 320
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
325 330 335

[0080]

Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
340 345 350
Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
355 360 365
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
370 375 380
Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
385 390 395 400
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala
405 410 415
Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
420 425 430
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
435 440 445
Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
450 455 460
Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
465 470 475 480
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
485 490 495
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
500 505 510
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
515 520 525
Leu Glu

530

<210> 290

<211> 530

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 290

Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys
1 5 10 15
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
20 25 30
His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly
35 40 45
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys
50 55 60
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
65 70 75 80
Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
85 90 95
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala
100 105 110
Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
115 120 125

[0081]

Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
130 135 140
Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
145 150 155 160
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val
165 170 175
Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
180 185 190
Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln
195 200 205
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
210 215 220
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
225 230 235 240
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala
245 250 255
Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly
260 265 270
Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys
275 280 285
Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala
290 295 300
His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Ile Gly
305 310 315 320
Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Ala Leu Leu Pro Val Leu Cys

325 330 335
Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn
340 345 350
Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val
355 360 365
Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu Gln Val Val Ala Ile Ala
370 375 380
Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg Leu Leu
385 390 395 400
Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val Val Ala
405 410 415
Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val Gln Arg
420 425 430
Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Gln Gln Val
435 440 445
Val Ala Ile Ala Ser Asn Asn Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu Thr Val
450 455 460
Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr Pro Glu
465 470 475 480
Gln Val Val Ala Ile Ala Ser His Asp Gly Gly Lys Gln Ala Leu Glu
485 490 495
Thr Val Gln Arg Leu Leu Pro Val Leu Cys Gln Ala His Gly Leu Thr
500 505 510
Pro Gln Gln Val Val Ala Ile Ala Ser Asn Gly Gly Gly Arg Pro Ala
[0082] 515 520 525
Leu Glu
530

<210> 291
<211> 136
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 291
Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
1 5 10 15
Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro
20 25 30
Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys
35 40 45
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
50 55 60
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
65 70 75 80
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
85 90 95
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
100 105 110
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn Arg Arg Arg Val

115 120 125
Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val
130 135
<210> 292
<211> 157
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 292
Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Asp His Ala Asp Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly
20 25 30
Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser
35 40 45
Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser
50 55 60
Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Arg Pro
65 70 75 80
Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
85 90 95
Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
100 105 110
[0083] Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
115 120 125
Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg
130 135 140
Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val
145 150 155
<210> 293
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 293
Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys
1 5
<210> 294
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 294
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys
1 5 10 15
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser

20 25 30
Gly Gly Gly Gly Ser
35
<210> 295
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
肽
<400> 295
Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser
1 5 10 15
Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala
20
<210> 296
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 296
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

[0084]
<210> 297
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 297
caggtcacct tgaaggagtc tggtcctgtg ctggtgaaac ccacagagac cctcacgctg 60
acctgcaccg tctctgggtt ctcactcagt aatgctagaa tgggtgtgac ctggatccgt 120
cagcccccag ggaaggccct ggagtggctt gcacacattt tttcgaatga cgaaaaatcc 180
tacagtacat ctctgaagag caggctcacc atctccaagg acacttccaa aacccaggtg 240
gtccttacca tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacggata 300
cgagattact atgacattag tagttattat gactactggg gccagggaac cctggtcagc 360
gtctcctca 369
<210> 298
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 298
gacatccaga tgacccagtc tccatctgcc atgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc ggggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgctgcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cttaatagtt tcccgttcac ttttggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa c 321
<210> 299
<211> 372
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 299
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt cacctttagt agttattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccagc ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcagtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgggtgtgt attactgtgc gagagaagga 300
gtcaactggg gatggagact ctactggcac ttcgatctct ggggccgtgg aaccctggtc 360
actgtctcct ca 372
<210> 300
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 300
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
[0085] atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctaca acaataagaa ctacgtagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acaacctcct aacctactca ttttctgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttactact gtcagcaata ttatagtacg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336
<210> 301
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 301
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt aaccataaca tacactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtcgaa gtagtagtac catatattac 180
gcagactctg tgaagggccg attcacaatc tccagagaca atgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaagac acggctgtgt attactgtgc gagagatcac 300
gctcagtggt acggtatgga cgtttggggc caagggacca cggtcaccgt ctcctca 357
<210> 302
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 302

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat cggtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaggtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctttcagtt tcccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 303
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 303
gaagtgcagc ttgtccagag cggagccgaa gtgaagaagc ctggcgagag cctgaagatc 60
agctgcaagg gctccggata tcgcttcaca agttactgga tagggtgggt gcgccagatg 120
cctggtaagg gactggaatg gatgggctct atatatcctg atgattccga cacacgttat 180
agcccaagct ttcagggcca ggtcacaatc agcgctgaca agagcatcag caccgcctac 240
cttcagtggt cgtctctgaa ggccagcgac accgcaatgt actactgcgc ctctagcaca 300
gttgactacc cgggatacag ttacttcgac tactggggcc aaggtacact ggtcaccgtc 360
agcagc 366

<210> 304
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列
[0086] <220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 304
gagctccaga gcgtgctgac ccagcctcct agcgcaagcg gcacccctgg acagcgtgtg 60
acaattagct gtagcggaag tcgtagcaat atcggatcaa actatgtgta ttggtatcag 120
caattgcccg gtacagcacc caaattgctc atatatagaa ataatcagag acctagcgga 180
gtgcctgatc gttttagcgg tagcaaaagc ggcaccagcg catcactggc aatttcaggc 240
ctgcgtagcg aagatgaggc ggattattac tgtgcgagtt gggatggttc gctgagtgct 300
gttgtgttcg gcaccggtac aaaactgacc gttctg 336

<210> 305
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 305
gaagtgcagc ttgtccagag cggagccgaa gtgaagaagc ctggcgagag cctgaagatc 60
agctgcaagg gctccggata caccttcct tcatcatgga taggttgggt gcgccagatg 120
cctggtaagg gactggaatg gatgggcatc atataccctg atactagcca tacccgttac 180
agcccaagct ttcagggcca ggtcacaatc agcgctgaca agagcatcag caccgcctac 240
cttcagtggt cgtctctgaa ggccagcgac accgcaatgt actactgtgc ccgtgcgagc 300
tatttcgatc gtggaacagg gtatagttct tggtggatgg atgtgtgggg ccaaggtaca 360
ctggtcaccg tcagcagc 378

<210> 306
<211> 330

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 306
gagctcgata ttcagatgac ccagagccct agcagcctga gcgcaagcgt gggcgataga 60
gtgaccatta cctgtagggc ctcacaatcc atatacgact atttgcactg gtatcagcag 120
aaacccggga aagcacccaa actgctgatt tacgatgctt ccaacctaca gagtggcgtt 180
ccttcacgtt ttagcggtag cggttcaggc accgatttca ccctgaccat tagcagcctt 240
cagcccgaag atttcgctac gtattattgc cagcaatcat acaccacgcc gttgtttaca 300
ttcggccagg gtaccaaagt ggaaatcaaa 330
<210> 307
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 307
gaagtgcagc ttgtccagag cggagccgaa gtgaagaagc ctggcgagag cctgaagatc 60
agctgcaagg gctccggata cggattcaca agttattgga taggttgggt gcgccagatg 120
cctggtaagg gactggaatg gatgggtatc attcatcccg atgatagcga caccaaatac 180
agcccaagct ttcagggcca ggtcacaatc agcgctgaca agagcatcag caccgcctac 240
cttcagtggt cgtctctgaa ggccagcgac accgcaatgt actactgtgc ctctagctat 300
ttgcgtggct tgtggggagg ctattttgac tattggggcc aaggtacact ggtcaccgtc 360
[0087] agcagc 366
<210> 308
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 308
gagctccaga gcgtgctgac ccagcctcct agcgcaagcg gcacccctgg acagcgtgtg 60
acaattagct gtagcggatc aagctcaaac attggctcaa attatgtgaa ttggtatcag 120
caattgcccg gtacagcacc caaactgctc atttatggag attatcaacg acctagcgga 180
gtgcctgatc gttttagcgg tagcaaaagc ggcaccagcg catcactggc aatttcaggc 240
ctgcgtagcg aagatgaggc ggattattac tgtgctaccc gcgacgattc gttatctggg 300
tctgtcgttt ttggcaccgg tacaaaactg accgtgctg 339
<210> 309
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 309
gaagtgcagc ttgtccagag cggagccgaa gtgaagaagc ctggcgagag cctgaagatc 60
agctgcaagg gctccggata cagttttgcc tcatactgga tcggttgggt gcgccagatg 120
cctggtaagg gactggaatg gatgggcgta atttaccccg gaactagcga gacacgttac 180
agcccaagct ttcagggcca ggtcacaatc agcgctgaca agagcatcag caccgcctac 240

cttcagtggt cgtctctgaa ggccagcgac accgcaatgt actactgcgc taaagggttg 300
agtgcgagtg caagtggata ttctttccaa tattggggcc aaggtacact ggtcaccgtc 360
agcagc 366

<210> 310
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 310

gagctcgata ttcagatgac ccagagccct agcagcctga gcgcaagcgt gggcgataga 60
gtgaccatta cctgtagggc ctcacaaagc atcgacacat atttaaactg gtatcagcag 120
aaacccggga aagcacccaa actgctgatt tattcagcta gtagcctaca cagtggcgtt 180
ccttcacgtt ttagcggtag cggttcaggc accgatttca ccctgaccat tagcagcctt 240
cagcccgaag atttcgctac gtattattgc caacaatcat acagcacaac tgcttggaca 300
ttcggccagg gtaccaaagt ggaaatcaaa 330

<210> 311
<211> 494
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 311

[0088]

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
        35                  40                  45
Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
    50                  55                  60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Ala Asn
65                  70                  75                  80
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
                85                  90                  95
Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ile Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
            100                 105                 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr
        115                 120                 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145                 150                 155                 160
Ile Val Met Thr Gln Asn Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln
                165                 170                 175
Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp
            180                 185                 190
Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
        195                 200                 205
```

Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp
210 215 220
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
225 230 235 240
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Thr
245 250 255
Gln Phe Pro Leu Thr Ile Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys Thr
260 265 270
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
305 310 315 320
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
325 330 335
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
340 345 350
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
355 360 365
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
370 375 380
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
385 390 395 400

[0089] Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 312
<211> 494
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 312
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
35 40 45

Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn
65 70 75 80
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95
Thr Ser Thr Val Phe Met Glu Leu Ile Ser Leu Arg Ser Glu Tyr Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Ser Ser Ser Pro Phe Ala Tyr
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly Gln
165 170 175
Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp
180 185 190
Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
195 200 205
Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp
210 215 220
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
225 230 235 240

[0090] Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Thr
245 250 255
Gln Phe Pro Leu Thr Ile Gly Gly Gly Ser Lys Val Glu Ile Lys Thr
260 265 270
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
305 310 315 320
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
325 330 335
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
340 345 350
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
355 360 365
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
370 375 380
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
385 390 395 400
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys

435 440 445
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 313
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 313
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr
65 70 75 80
[0091] Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys
85 90 95
Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ile Arg Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
115 120 125
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
145 150 155 160
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
165 170 175
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys
180 185 190
Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
195 200 205
Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
210 215 220
Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
225 230 235 240
Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
245 250 255
Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
260 265 270
Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg

275 280 285
Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
290 295 300
Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
305 310 315 320
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
325 330 335
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
340 345 350
Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
355 360 365
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
370 375 380
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
385 390 395 400
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
405 410 415
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
420 425 430
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
435 440 445
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
450 455 460
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
[0092] 465 470 475 480
Pro Pro Arg
<210> 314
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 314
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Arg Asn Ser Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ala Asn Ile Lys Arg Asp Gly Ser Glu Lys Tyr
65 70 75 80
Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95
Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gln Thr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Val
145 150 155 160
Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro
165 170 175
Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Glu
180 185 190
Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Leu Arg
195 200 205
Arg Leu Ile Tyr Gln Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg
210 215 220
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg
225 230 235 240
Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Gly Thr Tyr
245 250 255
Trp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr
260 265 270
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320

[0093]

Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335
Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
450 455 460
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 315
<211> 485
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 315

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Arg Gly Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Asp
35 40 45
Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ala Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Val Tyr Ser Ser Gly Asn Ile Asn Tyr
65 70 75 80
Asn Pro Ser Leu Glu Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys
85 90 95
Ser Arg Phe Ser Leu Asn Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Met
145 150 155 160
[0094] Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Met Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr
165 170 175
Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Leu Ala Trp Tyr
180 185 190
Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
195 200 205
Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220
Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala
225 230 235 240
Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Asn Trp Pro His Phe Gly Gly Gly
245 250 255
Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
260 265 270
Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
275 280 285
Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
290 295 300
Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
305 310 315 320
Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
325 330 335
Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
340 345 350
Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu

355 360 365
Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
370 375 380
Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
385 390 395 400
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
405 410 415
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
420 425 430
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
435 440 445
Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
450 455 460
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
465 470 475 480
Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 316
<211> 486
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 316

[0095]
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Glu Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Val Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ile Ile Ser Gly Val Ala Phe Thr Thr Tyr
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp His Ser
85 90 95
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Val Lys Val Asp Gly Glu Val Tyr Trp Gly Gln
115 120 125
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
145 150 155 160
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
165 170 175
Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
180 185 190
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ile Leu Ile Tyr Gly Ala Ser

195 200 205
Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
210 215 220
Thr Asp Phe Thr Phe Ala Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala
225 230 235 240
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln
245 250 255
Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
260 265 270
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
275 280 285
Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
290 295 300
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
305 310 315 320
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
325 330 335
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
340 345 350
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
355 360 365
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
370 375 380
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
[0096] 385 390 395 400
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
405 410 415
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
435 440 445
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
450 455 460
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
465 470 475 480
Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 317
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 317
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Gly

35 40 45

Thr Phe Ile Thr Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60

Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Phe Phe Gly Thr Ala Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser
85 90 95

Thr Ser Thr Ala Ser Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Gln Trp Glu Leu Phe Phe Phe Asp Phe Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
145 150 155 160

Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly Glu Arg
165 170 175

Ala Ile Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
180 185 190

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Ser
195 200 205

Ala Ser Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly
210 215 220

Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ser Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp
[0097] 225 230 235 240

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Pro Leu Thr
245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 318
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 318

[0098]

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Thr Tyr Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser His Ile Ser Ile Arg Ser Ser Thr Ile Tyr
65 70 75 80
Phe Ala Asp Ser Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95
Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe
115 120 125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
165 170 175
Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
180 185 190
Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Gln Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
195 200 205
Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
210 215 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
225 230 235 240
Glu Pro Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser
245 250 255
Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
260 265 270

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
275 280 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
290 295 300
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305 310 315 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
325 330 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
340 345 350
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
355 360 365
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
370 375 380
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385 390 395 400
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460

[0099]
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 319
<211> 494
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 319
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu
20 25 30
Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe
35 40 45
Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro
50 55 60
Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys
65 70 75 80
Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
85 90 95
Ser Lys Thr Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp
100 105 110

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser
115 120 125
Ser Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser
165 170 175
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
180 185 190
Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro
195 200 205
Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
210 215 220
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
225 230 235 240
Ser Leu Leu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Leu Asn
245 250 255
Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn Thr
260 265 270
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300

[0100]
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
305 310 315 320
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
325 330 335
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
340 345 350
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
355 360 365
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
370 375 380
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
385 390 395 400
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 320

<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 320

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Asn His Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Ile Ser Tyr Ile Ser Arg Ser Ser Ser Thr Ile Tyr
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95
Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp His Ala Gln Trp Tyr Gly Met Asp
115 120 125
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140

[0101]

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
165 170 175
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
180 185 190
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
195 200 205
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
210 215 220
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
225 230 235 240
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Phe Ser Phe Pro Phe
245 250 255
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

340 345 350
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
465 470 475 480
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 321
<211> 500
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

[0102] <223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 321

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ala Ser Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr
65 70 75 80
Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95
Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Val Asn Trp Gly Trp Arg Leu
115 120 125
Tyr Trp His Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu
165 170 175
Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln

180 185 190
Ser Val Leu Tyr Ser Tyr Asn Asn Lys Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Gln
195 200 205
Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Asn Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr
210 215 220
Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
225 230 235 240
Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val
245 250 255
Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr
260 265 270
Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
275 280 285
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
290 295 300
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
305 310 315 320
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
325 330 335
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
340 345 350
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
355 360 365
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
[0103] 370 375 380
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
385 390 395 400
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
405 410 415
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
420 425 430
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
435 440 445
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
450 455 460
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
465 470 475 480
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
485 490 495
Leu Pro Pro Arg
500

<210> 322
<211> 492
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 322
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

```
1               5                   10                  15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
            20                  25                  30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45
Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
    50                  55                  60
Gly Leu Glu Trp Val Ser His Ser Ser Ile Ser Arg Gly Asn Ile Tyr
65                  70                  75                  80
Phe Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
                85                  90                  95
Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr
            100                 105                 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe
        115                 120                 125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160
Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
                165                 170                 175
Gly Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser
            180                 185                 190
Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
[0104]      195                 200                 205
Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
    210                 215                 220
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
225                 230                 235                 240
Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser
                245                 250                 255
Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
            260                 265                 270
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
        275                 280                 285
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
    290                 295                 300
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
305                 310                 315                 320
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
                325                 330                 335
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
            340                 345                 350
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
        355                 360                 365
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
    370                 375                 380
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
385                 390                 395                 400
```

Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
405 410 415
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
420 425 430
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
435 440 445
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
450 455 460
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
465 470 475 480
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 323
<211> 496
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 323
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
[0105] 35 40 45
Ala Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Ile Ser Gly Thr Trp Tyr Pro
115 120 125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr
165 170 175
Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile
180 185 190
Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro
195 200 205
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp
210 215 220
Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser
225 230 235 240

Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp
245 250 255
Asp Ser Leu Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
260 265 270
Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
275 280 285
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
290 295 300
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
305 310 315 320
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
325 330 335
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
340 345 350
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
355 360 365
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
370 375 380
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
385 390 395 400
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
405 410 415
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
420 425 430

[0106]

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
435 440 445
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
450 455 460
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
465 470 475 480
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490 495

<210> 324
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 324

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
35 40 45
Arg Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ser Ile Tyr Pro Asp Asp Ser Asp Thr Arg
65 70 75 80

Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
85 90 95
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ser Ser Thr Val Asp Tyr Pro Gly Tyr Ser
115 120 125
Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser
165 170 175
Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser
180 185 190
Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
195 200 205
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val
210 215 220
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
225 230 235 240
Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser
245 250 255
Trp Asp Gly Ser Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu
260 265 270

[0107]
Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
275 280 285
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
290 295 300
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
305 310 315 320
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
325 330 335
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
340 345 350
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
355 360 365
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
370 375 380
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
385 390 395 400
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
405 410 415
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
420 425 430
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
435 440 445
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
450 455 460
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser

465 470 475 480
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
485 490 495
Pro Arg
<210> 325
<211> 499
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 325
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Asn Tyr Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Asp Gly Ser Asp Thr Arg
65 70 75 80
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
85 90 95
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
[0108] 100 105 110
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ile Thr Ser Trp Tyr Tyr Gly Glu
115 120 125
Pro Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
165 170 175
Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser
180 185 190
Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
195 200 205
Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly
210 215 220
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
225 230 235 240
Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
245 250 255
Thr Trp Asp Asp Ser Leu Gly Ser Pro Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
260 265 270
Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
275 280 285
Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
290 295 300

Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
305 310 315 320
Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
325 330 335
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
340 345 350
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
355 360 365
Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
370 375 380
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
385 390 395 400
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
405 410 415
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
420 425 430
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
435 440 445
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
450 455 460
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
465 470 475 480
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
485 490 495

[0109] Pro Pro Arg
<210> 326
<211> 496
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 326
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
35 40 45
Ser Phe Thr Ser Ser Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg
65 70 75 80
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
85 90 95
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Leu Ser Gln Ala Met Thr Gly Phe
115 120 125
Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
165 170 175
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
180 185 190
Ser Ile Ser Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
195 200 205
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ile Leu Gln Thr Gly Val Pro
210 215 220
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
225 230 235 240
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser
245 250 255
Tyr Ser Thr Thr Met Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
260 265 270
Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
275 280 285
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
290 295 300
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
305 310 315 320
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
[0110] 325 330 335
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
340 345 350
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
355 360 365
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
370 375 380
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
385 390 395 400
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
405 410 415
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
420 425 430
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
435 440 445
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
450 455 460
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
465 470 475 480
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490 495

<210> 327
<211> 499
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 327

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
        35                  40                  45
Gly Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
    50                  55                  60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile His Pro Asp Asp Ser Asp Thr Lys
65                  70                  75                  80
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
                85                  90                  95
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
            100                 105                 110
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ser Ser Tyr Leu Arg Gly Leu Trp Gly Gly
        115                 120                 125
Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160
Gly Gly Ser Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser
                165                 170                 175
Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser
            180                 185                 190
Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
        195                 200                 205
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Tyr Gln Arg Pro Ser Gly Val
    210                 215                 220
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
225                 230                 235                 240
Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr
                245                 250                 255
Arg Asp Asp Ser Leu Ser Gly Ser Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
            260                 265                 270
Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
        275                 280                 285
Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
    290                 295                 300
Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
305                 310                 315                 320
Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
                325                 330                 335
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
            340                 345                 350
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
        355                 360                 365
```

[0111]

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
370 375 380
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
385 390 395 400
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
405 410 415
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
420 425 430
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
435 440 445
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
450 455 460
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
465 470 475 480
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
485 490 495
Pro Pro Arg

<210> 328
<211> 500
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 328

[0112]
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Pro Ser Ser Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr Pro Asp Thr Ser His Thr Arg
65 70 75 80
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
85 90 95
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Ser Tyr Phe Asp Arg Gly Thr Gly
115 120 125
Tyr Ser Ser Trp Trp Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
130 135 140
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
165 170 175
Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
180 185 190
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Asp Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys

195 200 205

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln
210 215 220

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
225 230 235 240

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
245 250 255

Cys Gln Gln Ser Tyr Thr Thr Pro Leu Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr
260 265 270

Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
275 280 285

Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
290 295 300

Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
305 310 315 320

Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
325 330 335

Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
340 345 350

Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
355 360 365

Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
370 375 380

Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
[0113] 385 390 395 400

Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
405 410 415

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
420 425 430

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
435 440 445

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
450 455 460

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
465 470 475 480

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
485 490 495

Leu Pro Pro Arg
500

<210> 329
<211> 497
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 329

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu

[0114]

```
                20                  25                  30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
            35                  40                  45
Thr Phe Ser Gln Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
        50                  55                  60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Gly Gly Val Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
            100                 105                 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ser Asp Ile Ser Asp Ser Gly Gly Ser His
        115                 120                 125
Trp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145                 150                 155                 160
Gly Gly Gly Ser Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
                165                 170                 175
Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
            180                 185                 190
Gln Tyr Ile Gly Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Arg Gly Lys
        195                 200                 205
Ala Pro Lys Leu Leu Ile His Gly Ala Thr Ser Leu Ala Ser Gly Val
    210                 215                 220
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
225                 230                 235                 240
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
                245                 250                 255
Ser Tyr Ser Thr Thr Ser Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
            260                 265                 270
Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
        275                 280                 285
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
    290                 295                 300
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
305                 310                 315                 320
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
                325                 330                 335
Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
            340                 345                 350
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
        355                 360                 365
Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
    370                 375                 380
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
385                 390                 395                 400
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
                405                 410                 415
```

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
420 425 430
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
435 440 445
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
450 455 460
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465 470 475 480
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
485 490 495
Arg

<210> 330
<211> 497
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 330

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45

[0115]

Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Gly Thr Gly Gly Thr Thr Tyr
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Arg Ala Gly Ile Asp Pro Thr Ala
115 120 125
Ser Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160
Gly Ser Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly
165 170 175
Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Thr Ser Asn
180 185 190
Ile Gly Arg Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala
195 200 205
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Thr Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro
210 215 220
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile
225 230 235 240
Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp

245 250 255
Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr
260 265 270
Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
275 280 285
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
290 295 300
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
305 310 315 320
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
325 330 335
Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
340 345 350
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
355 360 365
Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
370 375 380
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
385 390 395 400
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
405 410 415
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
420 425 430
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
[0116] 435 440 445
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
450 455 460
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465 470 475 480
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
485 490 495
Arg

<210> 331
<211> 500
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 331
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Asn Asn Phe Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Arg Asp Ile Gly Leu Gly Trp Tyr
115 120 125
Ser Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser
165 170 175
Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser
180 185 190
Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro
195 200 205
Gly Thr Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr Met Asn Asn Gln Arg Pro Ser
210 215 220
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser
225 230 235 240
Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
245 250 255
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Val Val Phe Gly Thr Gly Thr
260 265 270

[0117]
Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
275 280 285
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
290 295 300
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
305 310 315 320
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
325 330 335
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
340 345 350
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
355 360 365
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
370 375 380
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
385 390 395 400
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
405 410 415
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
420 425 430
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
435 440 445
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
450 455 460
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

465 470 475 480
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
485 490 495
Leu Pro Pro Arg
500
<210> 332
<211> 496
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 332
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly
35 40 45
Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Glu Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Ser
65 70 75 80
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser
85 90 95
[0118] Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Trp Asp Asp Ser Trp Phe Asp
115 120 125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160
Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro
165 170 175
Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly
180 185 190
Thr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys
195 200 205
Leu Leu Ile Tyr Arg Ser Ser Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg
210 215 220
Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly
225 230 235 240
Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly
245 250 255
Ser Leu Ser Gly His Trp Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val
260 265 270
Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
275 280 285
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala

290 295 300
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
305 310 315 320
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
325 330 335
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
340 345 350
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
355 360 365
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
370 375 380
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
385 390 395 400
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
405 410 415
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
420 425 430
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
435 440 445
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
450 455 460
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
465 470 475 480
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490 495

[0119]

<210> 333
<211> 496
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 333
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
35 40 45
Ser Phe Ala Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Val Ile Tyr Pro Gly Thr Ser Glu Thr Arg
65 70 75 80
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
85 90 95
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Leu Ser Ala Ser Ala Ser Gly Tyr
115 120 125
Ser Phe Gln Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
165 170 175
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
180 185 190
Ser Ile Asp Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
195 200 205
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro
210 215 220
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
225 230 235 240
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser
245 250 255
Tyr Ser Thr Thr Ala Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
260 265 270
Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
275 280 285
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
290 295 300
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
305 310 315 320
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
[0120] 325 330 335
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
340 345 350
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
355 360 365
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
370 375 380
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
385 390 395 400
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
405 410 415
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
420 425 430
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
435 440 445
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
450 455 460
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
465 470 475 480
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490 495

<210> 334
<211> 497
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 334

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
            20                  25                  30
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
        35                  40                  45
Ser Phe Thr Asp Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
    50                  55                  60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Met Ile Ser Pro Gly Gly Ser Thr Thr Ile
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
                85                  90                  95
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
            100                 105                 110
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Met Tyr Thr Gly Gly Tyr Gly Gly
        115                 120                 125
Ser Trp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
    130                 135                 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145                 150                 155                 160
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
                165                 170                 175
Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
            180                 185                 190
Ser Gln Ser Ile Gly Gln Ser Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
        195                 200                 205
Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly
    210                 215                 220
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
225                 230                 235                 240
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
                245                 250                 255
Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
            260                 265                 270
Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
        275                 280                 285
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
    290                 295                 300
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
305                 310                 315                 320
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
                325                 330                 335
Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
            340                 345                 350
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
        355                 360                 365
```

[0121]

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
370 375 380
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
385 390 395 400
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
405 410 415
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
420 425 430
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
435 440 445
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
450 455 460
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465 470 475 480
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
485 490 495
Arg

<210> 335
<211> 193
<212> PRT
<213> 智人
<400> 335

Met Pro Glu Glu Gly Ser Gly Cys Ser Val Arg Arg Arg Pro Tyr Gly
1 5 10 15

[0122]
Cys Val Leu Arg Ala Ala Leu Val Pro Leu Val Ala Gly Leu Val Ile
20 25 30
Cys Leu Val Val Cys Ile Gln Arg Phe Ala Gln Ala Gln Gln Gln Leu
35 40 45
Pro Leu Glu Ser Leu Gly Trp Asp Val Ala Glu Leu Gln Leu Asn His
50 55 60
Thr Gly Pro Gln Gln Asp Pro Arg Leu Tyr Trp Gln Gly Gly Pro Ala
65 70 75 80
Leu Gly Arg Ser Phe Leu His Gly Pro Glu Leu Asp Lys Gly Gln Leu
85 90 95
Arg Ile His Arg Asp Gly Ile Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu
100 105 110
Ala Ile Cys Ser Ser Thr Thr Ala Ser Arg His His Pro Thr Thr Leu
115 120 125
Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu Leu Arg
130 135 140
Leu Ser Phe His Gln Gly Cys Thr Ile Ala Ser Gln Arg Leu Thr Pro
145 150 155 160
Leu Ala Arg Gly Asp Thr Leu Cys Thr Asn Leu Thr Gly Thr Leu Leu
165 170 175
Pro Ser Arg Asn Thr Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Val Arg
180 185 190
Pro

<210> 336
<211> 933

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (793)..(793)
<223> a, c, t 或 g
<220>
<221> 修饰的_碱基
<222> (797)..(797)
<223> a, c, t 或 g
<400> 336

atggctctcc cggtcacggc cctgctgctg cctctggcgc tgctcctgca cgcggcgcgc 60
ccgcaggtca ccttgaagga gtctggtcct gtgctggtga aacccacaga gaccctcacg 120
ctgacctgca ccgtctctgg gttctcactc agtaatgcta gaatgggtgt gacctggatc 180
cgtcagcccc cagggaaggc cctggagtgg cttgcacaca ttttttcgaa tgacgaaaaa 240
tcctacagta catctctgaa gagcaggctc accatctcca aggacacttc caaaacccag 300
gtggtcctta ccatgaccaa catggaccct gtggacacag ccacatatta ctgtgcacgg 360
atacgagatt actatgacat tagtagttat tatgactact ggggccaggg aaccctggtc 420
agcgtctcct caggcggagg cggttctggc ggaggtggca gcggtggtgg cggaagtggg 480
ggtggcggct ccgacatcca gatgacccag tctccatctg ccatgtctgc atctgtagga 540
gacagagtca ccatcacttg tcgggcgagt caggacatta gcaattattt agcctggttt 600
cagcagaaac cagggaaagt ccctaagcgc ctgatctatg ctgcatccag tttgcaaagt 660
[0123] ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tcggggacag aattcactct cacaatcagc 720
agcctgctgc ctgaagattt tgcaacttat tactgtctac agcttaatag tttcccgttc 780
acttttggcg ganggancaa ggtggagatc aacactacca caccagcacc tcgaccacca 840
actccagcac caaccattgc atcacagcca ctgagcctgc gaccagaggc ctgtagacct 900
gctgcaggag gagctgtgca tacccgagga ctg 933

<210> 337
<211> 948
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 337

atggctctcc cggtcacggc cctgctgctg cctctggcgc tgctcctgca cgcggcgcgc 60
ccggaagtgc agcttgtcca gagcggagcc gaagtgaaga agcctggcga gagcctgaag 120
atcagctgca agggctccgg atacggattc acaagttatt ggataggttg ggtgcgccag 180
atgcctggta agggactgga atggatgggt atcattcatc ccgatgatag cgacaccaaa 240
tacagcccaa gctttcaggg ccaggtcaca atcagcgctg acaagagcat cagcaccgcc 300
taccttcagt ggtcgtctct gaaggccagc gacaccgcaa tgtactactg tgcctctagc 360
tatttgcgtg gcttgtgggg aggctatttt gactattggg gccaaggtac actggtcacc 420
gtcagcagcg gcggaggcgg ttctggcgga ggtggcagcg gtggtggcgg aagtgggggt 480
ggcggctccg agctccagag cgtgctgacc cagcctccta gcgcaagcgg caccctgga 540
cagcgtgtga caattagctg tagcggatca agctcaaaca ttggctcaaa ttatgtgaat 600
tggtatcagc aattgcccgg tacagcaccc aaactgctca tttatggaga ttatcaacga 660
cctagcggag tgcctgatcg ttttagcggt agcaaaagcg gcaccagcgc atcactggca 720
atttcaggcc tgcgtagcga agatgaggcg gattattact gtgctacccg cgacgattcg 780

ttatctgggt ctgtcgtttt tggcaccggt acaaaactga ccgtgctgac taccacacca 840
gcacctcgac caccaactcc agcaccaacc attgcatcac agccactgag cctgcgacca 900
gaggcctgta gacctgctgc aggaggagct gtgcataccc gaggactg 948
<210> 338
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 338
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser His
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

[0124] <210> 339
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 339
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
20 25 30
Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Leu 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 Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 340
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 340

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Phe Ser Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 341
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0125] <223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 341

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30
Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Asn Trp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
            100                 105                 110
Ser
```

<210> 342
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 342

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly His Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 343
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 343
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Tyr
20 25 30
[0126] Phe Trp Asn Trp Phe Arg Gln Ser Pro Val Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly His Val Tyr Asp Ile Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Glu Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Glu Gly Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 344
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 344
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Thr Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser His
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 345
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 345

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Asn Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
20 25 30
Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly His Val Ile Tyr Ser Gly Thr 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
[0127] 65 70 75 80
Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95
Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 346
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 346

Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly 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 Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Phe

85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 347
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 347
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Gln Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln
100 105 110

[0128] Gly Thr Lys Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 348
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 348
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ala 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Gly Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 349
<211> 118

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 349

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Leu Gln
1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
            20                  25                  30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Asn Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Thr Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 350
<211> 107
<212> PRT
[0129] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 350

```
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 Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Val Pro Glu Val Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ala 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Arg
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 351
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 351

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Arg Arg Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Asn Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110
Leu Val Ala Val Ser Ser
115

<210> 352
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 352

[0130]

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Val Leu Ile Leu Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Val Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Met Gln Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 353
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 353
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ile Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Val Thr Met Ile Val Asp Gly Met Asp Asp Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 354
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 354
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser His
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
[0131] Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Thr Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Asn
100 105

<210> 355
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 355
Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Thr 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 Val Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 356
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 356
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg
[0132] 85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 357
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 357
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr His Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 358
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 358

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 Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu His 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
Asp Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 359
<211> 118
[0133] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 359

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30
Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 360
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 360
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Phe
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Val Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu His Val Tyr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Arg
100 105
<210> 361
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 361
[0134] 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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Gln Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Lys Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 362
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 362
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30
Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65 70 75 80
Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln
85 90 95
Arg Ile Glu Phe Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110
Lys

<210> 363
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 363

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30

[0135]

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Gly Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Ser Leu Ile Val Gly Ala Ile Ser Leu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 364
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 364

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Thr Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Thr Phe Ser His
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 365
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 365
Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ile Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
20 25 30
Phe Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gln Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Ser Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
[0136] 65 70 75 80
Lys Leu Thr Ser Val Thr Val Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95
Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Met Val Ala Val Ser Ser
115

<210> 366
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 366
Asp Met Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Leu

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 367
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 367
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 Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile His Tyr Ala Asp Ser Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Lys Gly Thr Thr Leu Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Leu Trp
100 105 110
[0137] Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 368
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 368
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Ile Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 369
<211> 121

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 369

```
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 Gly 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 Leu
    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 Asp Gly Tyr Ser Gly Ser Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 370
<211> 107
<212> PRT
[0138] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 370

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Cys
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 371
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 371

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asn Ile Asn Tyr Met Gly Asn Thr Ile Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asp Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Thr Ser Val Ser Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95
Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Ala Val Ser Leu
115

<210> 372
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 372

[0139]

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Ile Ile Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asp Trp 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 His Leu Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 373
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 373

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Thr Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
115 120

<210> 374
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 374
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ile Leu Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
[0140] Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 375
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 375
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Thr Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His
20 25 30
Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 376
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 376
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ile Leu Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile
[0141] 85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 377
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 377
Gln Val Gln Leu Val Gln Phe Gly Val Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser His
20 25 30
Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ser Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 378
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 378

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 Asn Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 379
<211> 119
[0142] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 379

Glu Val Gln Met Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ile Tyr
20 25 30
Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Phe Gly Gly Arg Gly Ser Ser Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ser Glu Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Lys Asp Trp Gly Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 380
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 380
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Asn Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 381
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 381
[0143] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn 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 Thr Ile Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ile Gly Trp Glu Val Phe Thr Leu Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 382
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 382
Tyr Tyr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 383
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 383
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 384
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 384
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr
1 5 10
<210> 385
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

[0144] <400> 385
His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 386
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 386
Tyr Tyr Ser Gly Ser
1 5
<210> 387
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 387
Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe
1 5 10
<210> 388
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 388
Ser Asn Tyr Met Thr
1 5
<210> 389
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 389
Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn
1 5
<210> 390
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 390
Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Thr
1 5 10
<210> 391
[0145] <211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 391
Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15
<210> 392
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 392
Tyr Ser Gly Gly Ser
1 5
<210> 393
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 393
Asn Trp Gly Asp Tyr Trp

1 5
<210> 394
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 394
Tyr Tyr Phe Trp Asn
1 5
<210> 395
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 395
Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Tyr
1 5
<210> 396
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0146] <223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 396
Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Tyr Phe Trp Asn
1 5 10
<210> 397
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 397
His Val Tyr Asp Ile Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 398
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 398
Tyr Asp Ile Gly Asn
1 5
<210> 399
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 399
Gly Glu Gly Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 400
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 400
Tyr Tyr Tyr Trp Thr
1 5
<210> 401
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 401
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
1 5

[0147]
<210> 402
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 402
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr
1 5 10
<210> 403
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 403
His Val Ile Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 404
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 404

Ile Tyr Ser Gly Thr
1 5
<210> 405
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 405
Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 406
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 406
Asp Tyr Gly Ile His
1 5
<210> 407
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0148]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 407
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5
<210> 408
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 408
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Ile His
1 5 10
<210> 409
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 409
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 410

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 410
Trp Tyr Asp Gly Ser Ile
1 5
<210> 411
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 411
Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe
1 5 10
<210> 412
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 412
[0149] Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5
<210> 413
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 413
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr
1 5
<210> 414
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 414
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10
<210> 415
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 415
Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 416
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 416
Tyr Tyr Ser Gly Ser
1 5
<210> 417
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 417
Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5
<210> 418
<211> 7
[0150] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 418
Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5
<210> 419
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 419
Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp Gly Tyr
1 5
<210> 420
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 420
Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

<210> 421
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 421
Tyr Ile Tyr Tyr Arg Arg Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 422
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 422
Tyr Tyr Arg Arg Ile
1 5
<210> 423
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
[0151] <400> 423
Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5
<210> 424
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 424
Gly Tyr Tyr Leu His
1 5
<210> 425
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 425
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
1 5
<210> 426
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 426
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Leu His
1 5 10
<210> 427
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 427
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 428
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 428
Asn Pro Asn Ser Gly Gly
1 5

[0152]
<210> 429
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 429
Asp Arg Gly Val Thr Met Ile Val Asp Gly Met Asp Asp
1 5 10
<210> 430
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 430
Asp Tyr Gly Met His
1 5
<210> 431
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 431

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5
<210> 432
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 432
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His
1 5 10
<210> 433
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 433
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 434
<211> 6
<212> PRT
[0153] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 434
Trp Tyr Asp Gly Ser Asn
1 5
<210> 435
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 435
Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 436
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 436
Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5
<210> 437

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 437
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr
1 5
<210> 438
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 438
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10
<210> 439
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 439

[0154] Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 440
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 440
Tyr Tyr Ser Gly Ile
1 5
<210> 441
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 441
Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5
<210> 442
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 442
Ser Asp Ala Tyr Tyr Trp Ser
1 5
<210> 443
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 443
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Ala Tyr
1 5
<210> 444
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 444
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Ala Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10
<210> 445
<211> 16
[0155] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 445
Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 446
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 446
Tyr Tyr Ser Gly Ile
1 5
<210> 447
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 447
Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5

<210> 448
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 448
Asp Tyr Gly Ile His
1 5
<210> 449
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 449
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5
<210> 450
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

[0156] <400> 450
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Ile His
1 5 10
<210> 451
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 451
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys Tyr Ser Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 452
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 452
Trp Tyr Asp Gly Ser Ile
1 5
<210> 453
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 453
Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe Asp Phe
1 5 10
<210> 454
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 454
Asn Ala Trp Met Ser
1 5
<210> 455
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 455
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
1 5

[0157]

<210> 456
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 456
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser
1 5 10
<210> 457
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 457
Arg Ile Lys Ser Lys Thr Gly Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro
1 5 10 15
Val Lys Gly
<210> 458
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 458
Lys Ser Lys Thr Gly Gly Gly Thr
1 5
<210> 459
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 459
Leu Ile Val Gly Ala Ile Ser Leu Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 460
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 460
Tyr Tyr Phe Trp Thr
1 5
<210> 461
<211> 7
<212> PRT
[0158] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 461
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 462
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 462
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Phe Trp Thr
1 5 10
<210> 463
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 463
Gln Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Ser Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 464

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 464
Tyr Tyr Ser Gly Asn
1 5
<210> 465
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 465
Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 466
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 466
[0159] Ser Tyr Ser Met Asn
1 5
<210> 467
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 467
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 468
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 468
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn
1 5 10
<210> 469
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 469
Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile His Tyr Ala Asp Ser Leu Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 470
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 470
Ser Thr Ser Ser Asn Tyr
1 5
<210> 471
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 471
Asp Lys Gly Thr Thr Leu Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 472
[0160] <211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 472
Ser Tyr Gly Met His
1 5
<210> 473
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 473
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 474
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 474
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His

1 5 10

<210> 475
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 475
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Leu Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 476
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 476
Trp Tyr Asp Gly Ser Asn
1 5
<210> 477
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
[0161] <220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 477
Asp Gly Tyr Ser Gly Ser Ser Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10
<210> 478
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 478
Tyr Tyr Tyr Trp Ser
1 5
<210> 479
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 479
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 480
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 480
Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10
<210> 481
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 481
Asn Ile Asn Tyr Met Gly Asn Thr Ile Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15
<210> 482
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 482
Asn Tyr Met Gly Asn
[0162] 1 5
<210> 483
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 483
Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe
1 5 10
<210> 484
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 484
Gly Tyr Tyr Ile Tyr
1 5
<210> 485
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 485
Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
1 5
<210> 486
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 486
Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile Tyr
1 5 10
<210> 487
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 487
Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 488
<211> 6
[0163] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 488
Asn Pro Ser Ser Gly Gly
1 5
<210> 489
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 489
Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 490
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 490
Ser His Tyr Ile Tyr
1 5

<210> 491
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 491
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His
1 5
<210> 492
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 492
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser His Tyr Ile Tyr
1 5 10
<210> 493
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

[0164] <400> 493
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Asp
<210> 494
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 494
Asn Pro Asn Ser Gly Gly
1 5
<210> 495
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 495
Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 496
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 496
Ser His Tyr Ile Tyr
1 5
<210> 497
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 497
Gly Phe Thr Phe Thr Ser His
1 5
<210> 498
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 498
Gly Phe Thr Phe Thr Ser His Tyr Ile Tyr
1 5 10

[0165] <210> 499
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 499
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Asp
<210> 500
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 500
Asn Pro Asn Ser Gly Gly
1 5
<210> 501
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 501
Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn Phe Gly Met Asp Val
1 5 10
<210> 502
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 502
Ile Tyr Ala Ile His
1 5
<210> 503
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 503
Gly Phe Thr Leu Ser Ile Tyr
1 5
<210> 504
<211> 10
<212> PRT
[0166] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 504
Gly Phe Thr Leu Ser Ile Tyr Ala Ile His
1 5 10
<210> 505
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 505
Ser Phe Gly Gly Arg Gly Ser Ser Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 506
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 506
Gly Gly Arg Gly Ser Ser
1 5

<210> 507
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 507
Glu Lys Asp Trp Gly Arg Gly Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 508
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 508
Asn Tyr Ser Met Asn
1 5
<210> 509
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
[0167] <400> 509
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
1 5
<210> 510
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 510
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ser Met Asn
1 5 10
<210> 511
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 511
Ser Ile Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 512
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 512
Ser Ser Ser Thr Ile Tyr
1 5
<210> 513
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 513
Asp Ile Gly Trp Glu Val Phe Thr Leu Gly Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 514
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 514
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp Leu Ala
1 5 10

[0168] <210> 515
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 515
Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5
<210> 516
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 516
Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser His Thr
1 5
<210> 517
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 517

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 518
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 518
Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5
<210> 519
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 519
Gln Gln Tyr Lys Ser Phe Ser Leu Thr
1 5
<210> 520
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

[0169]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 520
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 521
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 521
Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5
<210> 522
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 522
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Tyr Thr
1 5
<210> 523
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 523
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 524
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 524
Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5
<210> 525
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 525
Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser His Thr
[0170] 1 5
<210> 526
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 526
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly
1 5 10
<210> 527
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 527
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 528
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 528
Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Phe Thr
1 5
<210> 529
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 529
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 530
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 530
Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser
1 5
<210> 531
<211> 9
<212> PRT
[0171] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 531
Gln Asn Tyr Asn Ser Gly Pro Arg Thr
1 5
<210> 532
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 532
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Thr
1 5 10
<210> 533
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 533
Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser
1 5
<210> 534

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 534
Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr
1 5
<210> 535
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 535
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15
<210> 536
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 536
[0172] Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5
<210> 537
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 537
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Phe Thr
1 5
<210> 538
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 538
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser His Leu Ala
1 5 10
<210> 539
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 539
Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser
1 5
<210> 540
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 540
Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro Ile Thr
1 5
<210> 541
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 541
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 542
<211> 7
[0173] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 542
Ala Ala Ser Thr Leu His Ser
1 5
<210> 543
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 543
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr
1 5
<210> 544
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 544
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 545
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 545
Ala Ala Ser Thr Leu His Ser
1 5
<210> 546
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 546
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr
1 5
<210> 547
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
[0174] <400> 547
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10
<210> 548
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 548
Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5
<210> 549
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 549
Gln Gln Leu His Val Tyr Pro Ile Thr
1 5
<210> 550
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 550
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu
1 5 10 15
Asp
<210> 551
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 551
Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser
1 5
<210> 552
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 552
Met Gln Arg Ile Glu Phe Pro Phe Thr
1 5

[0175]
<210> 553
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 553
Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Thr Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 554
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 554
Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5
<210> 555
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 555

Gln Gln Tyr Gln Thr Phe Ser His Thr
1 5
<210> 556
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 556
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 557
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 557
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5
<210> 558
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
[0176] <220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 558
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Leu Thr
1 5
<210> 559
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 559
Arg Ser Ser Gln Thr Leu Val His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10 15
<210> 560
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 560
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5
<210> 561
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 561
Met Gln Ala Ile Gln Thr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 562
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 562
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 563
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 563
Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser
[0177] 1 5
<210> 564
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 564
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Cys Thr
1 5
<210> 565
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 565
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu His
1 5 10
<210> 566
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 566
Asp Ala Ser Asp Trp Glu Thr
1 5
<210> 567
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 567
Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile Thr
1 5
<210> 568
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 568
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu His
1 5 10
<210> 569
<211> 7
<212> PRT
[0178] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 569
Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr
1 5
<210> 570
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 570
Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile Thr
1 5
<210> 571
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 571
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu His
1 5 10
<210> 572

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 572
Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr
1 5
<210> 573
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 573
Gln Gln Tyr Asp His Leu Pro Ile Thr
1 5
<210> 574
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 574

[0179] Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 575
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 575
Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5
<210> 576
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 576
Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr Thr
1 5
<210> 577
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 577
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15
<210> 578
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 578
Leu Asn Ser Asn Arg Ala Ser
1 5
<210> 579
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 579
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 580
<211> 489
[0180] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 580
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr
65 70 75 80
Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys
85 90 95
Asn Leu Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp Leu
180 185 190
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr
195 200 205
Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Asp
225 230 235 240
Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser His Thr
245 250 255
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350

[0181]

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 581
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 581

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Val Ser Ser Asn Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Val Ile Tyr Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr
65 70 75 80
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
85 90 95
Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Trp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
115 120 125
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
145 150 155 160
Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
165 170 175
Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
180 185 190

[0182] Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu
195 200 205
Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu
210 215 220
Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr
225 230 235 240
Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Phe Ser Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr
245 250 255
Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
260 265 270
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
275 280 285
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
290 295 300
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
305 310 315 320
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
325 330 335
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
340 345 350
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
355 360 365
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
370 375 380
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

385 390 395 400
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
405 410 415
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
420 425 430
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
435 440 445
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
450 455 460
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
465 470 475 480
Leu Pro Pro Arg

<210> 582
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 582
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Gly Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
[0183] 35 40 45
Ser Ile Asp Tyr Tyr Phe Trp Asn Trp Phe Arg Gln Ser Pro Val Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Val Tyr Asp Ile Gly Asn Thr Lys Tyr
65 70 75 80
Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Glu
85 90 95
Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Gly Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu
180 185 190
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr
195 200 205
Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
225 230 235 240

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Tyr Thr
245 250 255
Phe Gly His Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430
[0184] Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 583
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 583
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Asn Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Val Ile Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys
85 90 95
Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Leu
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp Leu
180 185 190
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr
195 200 205
Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Thr
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Asp
225 230 235 240
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser His Thr
245 250 255
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270

[0185] Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala

465 470 475 480
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 584
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 584

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
20 25 30
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met
50 55 60
Gly Gln Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys
65 70 75 80
Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95
Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr
100 105 110

[0186]

Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe
115 120 125
Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Lys Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
165 170 175
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn
180 185 190
Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
195 200 205
Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
225 230 235 240
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro
245 250 255
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300
Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu

305 310 315 320
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 585
[0187] <211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 585
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Leu Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Asn Pro
50 55 60
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr
65 70 75 80
Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
85 90 95
Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
115 120 125
Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu
180 185 190
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile Tyr
195 200 205
Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225 230 235 240
Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Gly Pro Arg Thr
245 250 255
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
[0188] 340 345 350
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 586
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体

<400> 586

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Val Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
50 55 60
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Arg Arg Ile Thr
65 70 75 80
Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Asn Ile Ser Leu Asp Thr
85 90 95
Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
115 120 125
Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
[0189] 180 185 190
Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Val Pro Glu Val Leu Ile Tyr
195 200 205
Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225 230 235 240
Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr
245 250 255
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 587
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 587
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
[0190] 20 25 30
Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65 70 75 80
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser
85 90 95
Ile Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ile Asp Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Gly Val Thr Met Ile Val Asp
115 120 125
Gly Met Asp Asp Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
165 170 175
Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
180 185 190
Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
195 200 205
Gly Gln Ser Pro Gln Val Leu Ile Leu Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
210 215 220

Gly Val Pro Asp Arg Val Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
225 230 235 240
Leu Lys Ile Ser Arg Met Gln Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys
245 250 255
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
260 265 270
Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
275 280 285
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
290 295 300
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
305 310 315 320
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
325 330 335
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
340 345 350
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
355 360 365
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
370 375 380
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
385 390 395 400
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
405 410 415

[0191] Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
420 425 430
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
435 440 445
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
450 455 460
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
465 470 475 480
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
485 490 495
Pro Arg

<210> 588
<211> 491
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 588

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met
20 25 30
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met

50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95
Lys Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe
115 120 125
Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val
165 170 175
Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser
180 185 190
His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
195 200 205
Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Thr Ser Leu Gln
225 230 235 240
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro
[0192] 245 250 255
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Asn Thr Thr Thr Pro
260 265 270
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300
Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 589
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 589
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
50 55 60
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr
65 70 75 80
Tyr His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
[0193] 85 90 95
Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
115 120 125
Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu
180 185 190
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
195 200 205
Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225 230 235 240
Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr
245 250 255
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480

[0194] Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 590
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 590
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Ser Asp Ala Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
50 55 60
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr
65 70 75 80
Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
85 90 95
Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
115 120 125

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
180 185 190
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
195 200 205
Ala Ala Ser Thr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
225 230 235 240
Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr
245 250 255
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320

[0195]

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 591
<211> 491
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 591

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
            20                  25                  30
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe
        35                  40                  45
Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met
    50                  55                  60
Gly Gln Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Lys
65                  70                  75                  80
Tyr Ser Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser
                85                  90                  95
Glu Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr
            100                 105                 110
Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Val Gly Thr Phe Gly Ala Phe
        115                 120                 125
Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Lys Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145                 150                 155                 160
```

[0196]

```
Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val
                165                 170                 175
Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser
            180                 185                 190
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Val Leu Leu
        195                 200                 205
Ile Tyr Val Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    210                 215                 220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln
225                 230                 235                 240
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu His Val Tyr Pro
                245                 250                 255
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Arg Thr Thr Thr Pro
            260                 265                 270
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
        275                 280                 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
    290                 295                 300
Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305                 310                 315                 320
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
                325                 330                 335
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
            340                 345                 350
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
```

355 360 365
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 592
<211> 499
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 592

[0197]
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Gly Gly Gly Thr
65 70 75 80
Thr Asp Tyr Ala Ala Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
85 90 95
Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu
100 105 110
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ser Leu Ile Val Gly Ala Ile Ser
115 120 125
Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
165 170 175
Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
180 185 190
Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys

195 200 205

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Thr Leu Ser Tyr Arg Ala
210 215 220
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
225 230 235 240
Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr
245 250 255
Cys Met Gln Arg Ile Glu Phe Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
260 265 270
Val Asp Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
275 280 285
Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
290 295 300
Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
305 310 315 320
Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
325 330 335
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
340 345 350
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
355 360 365
Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
370 375 380
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
[0198] 385 390 395 400
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
405 410 415
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
420 425 430
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
435 440 445
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
450 455 460
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
465 470 475 480
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
485 490 495
Pro Pro Arg

<210> 593
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 593

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30

Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ile Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Tyr Tyr Phe Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Arg
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Ser
65 70 75 80
Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys
85 90 95
Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Thr Ser Val Thr Val Ala Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Ile
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Ala Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Thr Trp Leu
180 185 190
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr
195 200 205
Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220

[0199]

Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Asp
225 230 235 240
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Thr Phe Ser His Thr
245 250 255
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln

420 425 430
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 594
<211> 493
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 594
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Phe Pro Gly Lys
50 55 60
[0200] Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ser Asn Tyr Ile His
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Leu Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95
Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Lys Gly Thr Thr Leu Thr Asn Trp
115 120 125
Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Asp Met Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
165 170 175
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile
180 185 190
Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Leu Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys
195 200 205
Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg
210 215 220
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Ser Ser
225 230 235 240
Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser
245 250 255
Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr

260 265 270
Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
275 280 285
Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
290 295 300
Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
305 310 315 320
Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr
325 330 335
Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
340 345 350
Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
355 360 365
Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
370 375 380
Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
385 390 395 400
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
405 410 415
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
420 425 430
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
435 440 445
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
[0201] 450 455 460
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
465 470 475 480
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 595
<211> 497
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 595
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val
20 25 30
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Leu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Gly Ser Ser Asp Ala
115 120 125

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr
165 170 175

Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Val
180 185 190

His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly
195 200 205

Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly
210 215 220

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu
225 230 235 240

Lys Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met
245 250 255

Gln Ala Ile Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Val Glu
260 265 270

Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
275 280 285

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
[0202] 290 295 300

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
305 310 315 320

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
325 330 335

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
340 345 350

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
355 360 365

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
370 375 380

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
385 390 395 400

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
405 410 415

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
420 425 430

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
435 440 445

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
450 455 460

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
465 470 475 480

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
485 490 495

Arg
<210> 596
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 596

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asn Tyr Met Gly Asn Thr Ile Tyr
65 70 75 80
Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys
85 90 95
Asp Gln Phe Ser Leu Lys Leu Thr Ser Val Ser Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe
115 120 125
[0203] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu
180 185 190
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr
195 200 205
Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
225 230 235 240
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Cys Thr
245 250 255
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
305 310 315 320
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys

325 330 335
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 597
<211> 494
<212> PRT
[0204] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 597
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Thr Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Ile Phe Thr Gly Tyr Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn
65 70 75 80
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser
85 90 95
Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn
115 120 125
Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

165 170 175
Ala Ser Val Gly Asp Arg Ile Ile Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp
180 185 190
Ile Asn Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
195 200 205
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Trp Glu Thr Gly Val Pro Ser
210 215 220
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
225 230 235 240
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp
245 250 255
His Leu Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys Thr
260 265 270
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
305 310 315 320
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
325 330 335
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
340 345 350
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
[0205] 355 360 365
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
370 375 380
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
385 390 395 400
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 598
<211> 494
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 598
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Thr Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr
35 40 45
Thr Phe Thr Ser His Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn
65 70 75 80
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser
85 90 95
Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn
115 120 125
Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
165 170 175
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ile Leu Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp
180 185 190
Ile Ser Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
[0206] 195 200 205
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
210 215 220
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
225 230 235 240
Asn Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp
245 250 255
His Leu Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr
260 265 270
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
305 310 315 320
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
325 330 335
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
340 345 350
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
355 360 365
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
370 375 380
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
385 390 395 400

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 599
<211> 494
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 599

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Val Gln Phe Gly Val Glu Val
20 25 30
Arg Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe
[0207] 35 40 45
Thr Phe Thr Ser His Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys
65 70 75 80
Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Asp Arg Val Thr Met Ala Arg Asp Thr Ser
85 90 95
Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr
100 105 110
Ser Val Tyr Tyr Cys Val Lys Asp Arg Lys Arg Glu Tyr Tyr Tyr Asn
115 120 125
Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
165 170 175
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ile Leu Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp
180 185 190
Ile Ser Asn Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
195 200 205
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser
210 215 220
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
225 230 235 240

Asn Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp
245 250 255
His Leu Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr
260 265 270
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
305 310 315 320
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
325 330 335
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
340 345 350
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
355 360 365
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
370 375 380
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
385 390 395 400
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430

[0208]

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 600
<211> 490
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 600
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Met Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Ile Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Leu Ser Ile Tyr Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Phe Gly Gly Arg Gly Ser Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Phe Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ser
85 90 95
Glu Asn Ser Leu Tyr Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Glu Lys Asp Trp Gly Arg Gly Phe Asp
115 120 125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
130 135 140
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
165 170 175
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
180 185 190
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
195 200 205
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
210 215 220
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
225 230 235 240
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr
245 250 255
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
260 265 270

[0209]

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
275 280 285
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
290 295 300
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
305 310 315 320
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
325 330 335
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
340 345 350
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
355 360 365
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
370 375 380
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
385 390 395 400
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
405 410 415
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
420 425 430
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
435 440 445
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
450 455 460
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp

465 470 475 480
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 601
<211> 498
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成构建体
<400> 601

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Asn Tyr Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Ile Tyr
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95
Lys Lys Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
[0210] Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ile Gly Trp Glu Val Phe Thr Leu
115 120 125
Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val
165 170 175
Thr Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
180 185 190
Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
195 200 205
Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Phe Leu Asn Ser Asn Arg Ala Ser
210 215 220
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
225 230 235 240
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys
245 250 255
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
260 265 270
Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
275 280 285
Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
290 295 300
Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

305 310 315 320
Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
325 330 335
Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
340 345 350
Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
355 360 365
Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
370 375 380
Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
385 390 395 400
Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
405 410 415
Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
420 425 430
Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
435 440 445
Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly
450 455 460
Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
465 470 475 480
Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
485 490 495
Pro Arg

[0211] <210> 602
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 602
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser
20
<210> 603
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 603
Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys
1 5 10
<210> 604
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 604
Cys Gln Tyr Asn Leu Ser Ser Arg Ala Leu Lys Cys
1 5 10
<210> 605
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 605
Cys Val Trp Gln Arg Trp Gln Lys Ser Tyr Val Cys
1 5 10
<210> 606
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 606
Cys Met Trp Asp Arg Phe Ser Arg Trp Tyr Lys Cys
1 5 10
<210> 607
<211> 25
[0212] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 607
Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp
1 5 10 15
Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg
20 25
<210> 608
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 608
Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln
1 5 10 15
Ile Lys Glu
<210> 609
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 609
Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser
1 5 10 15
<210> 610
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 610
Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser Pro Ser
1 5 10
<210> 611
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 611
Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15
Asp His Ala Asp Ala
20

[0213]
<210> 612
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 612
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr
1 5 10 15
Lys Gly
<210> 613
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(25)
<223> 该序列可涵盖该序列可涵盖 1-5 "Gly Gly Gly Gly Ser"重复单元
<400> 613
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25
<210> 614

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 614
Ser Gly Gly Gly Gly
1 5
<210> 615
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 615
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5
<210> 616
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 616

[0214] Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5
<210> 617
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 617
Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25
<210> 618
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 618
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys
1 5 10 15
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn
20 25 30
Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro

35 40 45
Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys
50 55
<210> 619
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 619
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu
20 25 30
Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe
35 40 45
Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro
50 55 60
Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys
65 70 75 80
Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
85 90 95
Ser Lys Thr Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp
100 105 110
[0215] Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser
115 120 125
Ser Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
180 185 190
Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
195 200 205
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Leu Pro Glu
225 230 235 240
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe Thr
245 250 255
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn Thr Thr Thr Pro Ala Pro
260 265 270
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
275 280 285
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
290 295 300
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

305 310 315 320
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
325 330 335
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
340 345 350
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
355 360 365
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
370 375 380
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
385 390 395 400
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
405 410 415
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
420 425 430
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
435 440 445
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
450 455 460
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
465 470 475 480
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485

<210> 620

[0216] <211> 526

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 620

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu
20 25 30
Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe
35 40 45
Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro
50 55 60
Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys
65 70 75 80
Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
85 90 95
Ser Lys Thr Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp
100 105 110
Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser
115 120 125
Ser Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
180 185 190
Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
195 200 205
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Leu Pro Glu
225 230 235 240
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe Thr
245 250 255
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285
Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr
290 295 300
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
305 310 315 320
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
325 330 335
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
[0217] 340 345 350
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
355 360 365
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
370 375 380
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
385 390 395 400
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
405 410 415
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
420 425 430
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
435 440 445
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
450 455 460
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
465 470 475 480
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
485 490 495
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
500 505 510
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525
<210> 621
<211> 536

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 621

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val
20 25 30
Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr
35 40 45
Gly Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile His Pro Asp Asp Ser Asp Thr Lys
65 70 75 80
Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser
85 90 95
Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr
100 105 110
Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ser Ser Tyr Leu Arg Gly Leu Trp Gly Gly
115 120 125
Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
[0218] 145 150 155 160
Gly Gly Ser Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser
165 170 175
Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser
180 185 190
Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr
195 200 205
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Tyr Gln Arg Pro Ser Gly Val
210 215 220
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
225 230 235 240
Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr
245 250 255
Arg Asp Asp Ser Leu Ser Gly Ser Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys
260 265 270
Leu Thr Val Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn
275 280 285
Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
290 295 300
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
305 310 315 320
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
325 330 335
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
340 345 350

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
355 360 365
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
370 375 380
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
385 390 395 400
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
405 410 415
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
420 425 430
Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
435 440 445
Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
450 455 460
Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
465 470 475 480
Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
485 490 495
Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
500 505 510
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
515 520 525
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
530 535

[0219] <210> 622
<211> 526
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 622
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr
65 70 75 80
Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys
85 90 95
Asn Leu Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp Leu
180 185 190
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr
195 200 205
Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Asp
225 230 235 240
Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser His Thr
245 250 255
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285
Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr
290 295 300
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
305 310 315 320
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
325 330 335

[0220] Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
340 345 350
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
355 360 365
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
370 375 380
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
385 390 395 400
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
405 410 415
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
420 425 430
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
435 440 445
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
450 455 460
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
465 470 475 480
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
485 490 495
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
500 505 510
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525

<210> 623

<211> 526
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 623

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Asn Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Val Ile Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr
65 70 75 80
Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys
85 90 95
Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Leu
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

[0221]

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp Leu
180 185 190
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr
195 200 205
Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Thr
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Asp
225 230 235 240
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser His Thr
245 250 255
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285
Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr
290 295 300
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
305 310 315 320
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
325 330 335
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp

340 345 350
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
355 360 365
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
370 375 380
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
385 390 395 400
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
405 410 415
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
420 425 430
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
435 440 445
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
450 455 460
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
465 470 475 480
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
485 490 495
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
500 505 510
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525

<210> 624

[0222] <211> 526

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 624

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Leu Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Asn Pro
50 55 60
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr
65 70 75 80
Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr
85 90 95
Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
115 120 125
Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu
180 185 190
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile Tyr
195 200 205
Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225 230 235 240
Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Gly Pro Arg Thr
245 250 255
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285
Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr
290 295 300
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
305 310 315 320
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
325 330 335
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
[0223] 340 345 350
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
355 360 365
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
370 375 380
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
385 390 395 400
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
405 410 415
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
420 425 430
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
435 440 445
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
450 455 460
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
465 470 475 480
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
485 490 495
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
500 505 510
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525
<210> 625
<211> 526

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 625

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Val Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro
50 55 60
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Arg Arg Ile Thr
65 70 75 80
Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Asn Ile Ser Leu Asp Thr
85 90 95
Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
100 105 110
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu
115 120 125
Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
[0224] 145 150 155 160
Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu
180 185 190
Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Val Pro Glu Val Leu Ile Tyr
195 200 205
Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
225 230 235 240
Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr
245 250 255
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285
Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr
290 295 300
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
305 310 315 320
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
325 330 335
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
340 345 350

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
355 360 365
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
370 375 380
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
385 390 395 400
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
405 410 415
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
420 425 430
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
435 440 445
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
450 455 460
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
465 470 475 480
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
485 490 495
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
500 505 510
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525

<210> 626
<211> 528
[0225] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 626
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met
20 25 30
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95
Lys Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe
115 120 125
Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val
165 170 175
Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser
180 185 190
His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
195 200 205
Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Thr Ser Leu Gln
225 230 235 240
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro
245 250 255
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Asn Gly Ser Gly Gly
260 265 270
Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly
275 280 285
Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly
290 295 300
Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
305 310 315 320
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
325 330 335
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
340 345 350

[0226]

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
355 360 365
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
370 375 380
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
385 390 395 400
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
405 410 415
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
420 425 430
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
435 440 445
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
450 455 460
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
465 470 475 480
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
485 490 495
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
500 505 510
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525

<210> 627
<211> 526
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 627

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu
20 25 30
Val Gln Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly
35 40 45
Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asn Tyr Met Gly Asn Thr Ile Tyr
65 70 75 80
Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys
85 90 95
Asp Gln Phe Ser Leu Lys Leu Thr Ser Val Ser Ala Ala Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
145 150 155 160
[0227] Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
165 170 175
Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu
180 185 190
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr
195 200 205
Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
225 230 235 240
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Cys Thr
245 250 255
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
275 280 285
Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr
290 295 300
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
305 310 315 320
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
325 330 335
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
340 345 350
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile

355 360 365
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
370 375 380
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
385 390 395 400
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
405 410 415
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
420 425 430
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
435 440 445
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
450 455 460
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
465 470 475 480
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
485 490 495
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
500 505 510
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525

<210> 628
<211> 569
<212> PRT
[0228] <213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 628
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
35 40 45
Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu
50 55 60
Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met
65 70 75 80
Gly Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
85 90 95
Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys
100 105 110
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Thr Gln Val Val Leu
115 120 125
Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
130 135 140
Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly
145 150 155 160
Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

165 170 175
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
180 185 190
Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
195 200 205
Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro
210 215 220
Gly Lys Val Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
225 230 235 240
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
245 250 255
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Leu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
260 265 270
Leu Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
275 280 285
Glu Ile Asn Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
290 295 300
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr
305 310 315 320
Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr
325 330 335
Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
340 345 350
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
[0229] 355 360 365
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
370 375 380
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
385 390 395 400
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
405 410 415
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
420 425 430
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
435 440 445
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
450 455 460
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
465 470 475 480
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
485 490 495
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
500 505 510
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
515 520 525
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
530 535 540
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
545 550 555 560

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
565

<210> 629
<211> 579
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 629

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
35 40 45
Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu
50 55 60
Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr Trp Ile
65 70 75 80
Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile
85 90 95
Ile His Pro Asp Asp Ser Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly
100 105 110
Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
[0230] 115 120 125
Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ser
130 135 140
Ser Tyr Leu Arg Gly Leu Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
145 150 155 160
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Gln Ser
180 185 190
Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val
195 200 205
Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val
210 215 220
Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
225 230 235 240
Gly Asp Tyr Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
245 250 255
Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu
260 265 270
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Arg Asp Asp Ser Leu Ser Gly
275 280 285
Ser Val Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Gly
290 295 300
Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr
325 330 335
Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser Asn
340 345 350
Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
355 360 365
Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
370 375 380
Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
385 390 395 400
Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
405 410 415
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
420 425 430
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
435 440 445
Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
450 455 460
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
465 470 475 480
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
485 490 495
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
500 505 510

[0231]

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
515 520 525
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
530 535 540
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
545 550 555 560
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
565 570 575
Pro Pro Arg

<210> 630
<211> 569
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 630

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
35 40 45
Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
50 55 60
Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp

65 70 75 80
Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly His
85 90 95
Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
100 105 110
Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Leu Phe Ser Leu Lys Leu
115 120 125
Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala
130 135 140
Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
165 170 175
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
180 185 190
Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
195 200 205
Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
210 215 220
Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
225 230 235 240
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile
245 250 255
Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys
[0232] 260 265 270
Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
275 280 285
Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
290 295 300
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr
305 310 315 320
Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr
325 330 335
Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
340 345 350
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
355 360 365
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
370 375 380
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
385 390 395 400
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
405 410 415
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
420 425 430
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
435 440 445
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
450 455 460

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
465 470 475 480
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
485 490 495
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
500 505 510
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
515 520 525
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
530 535 540
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
545 550 555 560
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
565

<210> 631
<211> 569
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 631
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
[0233] 20 25 30
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
35 40 45
Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
50 55 60
Ser Leu Asn Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp
65 70 75 80
Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly His
85 90 95
Val Ile Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
100 105 110
Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu
115 120 125
Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ala
130 135 140
Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
165 170 175
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
180 185 190
Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
195 200 205
Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
210 215 220

Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
225 230 235 240
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
245 250 255
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
260 265 270
Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
275 280 285
Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
290 295 300
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr
305 310 315 320
Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr
325 330 335
Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
340 345 350
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
355 360 365
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
370 375 380
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
385 390 395 400
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
405 410 415

[0234]
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
420 425 430
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
435 440 445
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
450 455 460
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
465 470 475 480
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
485 490 495
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
500 505 510
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
515 520 525
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
530 535 540
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
545 550 555 560
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
565

<210> 632
<211> 569
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 632

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
            20                  25                  30
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
        35                  40                  45
Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Leu Gln Thr Leu
    50                  55                  60
Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr
65                  70                  75                  80
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Asn Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
                85                  90                  95
Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
            100                 105                 110
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
        115                 120                 125
Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
    130                 135                 140
Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
                165                 170                 175
```

[0235]

```
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg
        195                 200                 205
Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Thr
    210                 215                 220
Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser
225                 230                 235                 240
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
                245                 250                 255
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
            260                 265                 270
Gln Asn Tyr Asn Ser Gly Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
        275                 280                 285
Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
    290                 295                 300
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr
305                 310                 315                 320
Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr
                325                 330                 335
Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
            340                 345                 350
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
        355                 360                 365
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
```

370 375 380
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
385 390 395 400
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
405 410 415
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
420 425 430
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
435 440 445
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
450 455 460
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
465 470 475 480
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
485 490 495
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
500 505 510
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
515 520 525
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
530 535 540
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
545 550 555 560
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
565

[0236]

<210> 633
<211> 569
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 633
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
35 40 45
Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Ser Leu
50 55 60
Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp Gly Tyr
65 70 75 80
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
85 90 95
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Arg Arg Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
100 105 110
Ser Arg Val Asn Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
115 120 125
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

130 135 140
Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val
145 150 155 160
Ala Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
165 170 175
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
180 185 190
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
195 200 205
Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
210 215 220
Gly Arg Val Pro Glu Val Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser
225 230 235 240
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
245 250 255
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
260 265 270
Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
275 280 285
Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
290 295 300
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr
305 310 315 320
Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr
[0237] 325 330 335
Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
340 345 350
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
355 360 365
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
370 375 380
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
385 390 395 400
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
405 410 415
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
420 425 430
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
435 440 445
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
450 455 460
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
465 470 475 480
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
485 490 495
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
500 505 510
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
515 520 525

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
530 535 540
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
545 550 555 560
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
565

<210> 634
<211> 571
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 634
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
35 40 45
Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu
50 55 60
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met
65 70 75 80
His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Leu Glu Trp Val Thr Val
[0238] 85 90 95
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
100 105 110
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe Leu Gln
115 120 125
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
130 135 140
Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
145 150 155 160
Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
165 170 175
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln
180 185 190
Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr
195 200 205
Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
210 215 220
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu
225 230 235 240
Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu
245 250 255
Phe Thr Leu Thr Val Thr Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
260 265 270
Tyr Cys Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr
275 280 285

Arg Leu Asp Ile Asn Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser
290 295 300
Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln
305 310 315 320
Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr
325 330 335
Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro
340 345 350
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
355 360 365
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
370 375 380
Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
385 390 395 400
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
405 410 415
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
420 425 430
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
435 440 445
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
450 455 460
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
465 470 475 480

[0239] Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
485 490 495
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
500 505 510
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
515 520 525
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
530 535 540
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
545 550 555 560
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
565 570

<210> 635
<211> 569
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 635
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
35 40 45

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Glu Thr Leu
50 55 60
Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp
65 70 75 80
Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn
85 90 95
Ile Asn Tyr Met Gly Asn Thr Ile Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
100 105 110
Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asp Gln Phe Ser Leu Lys Leu
115 120 125
Thr Ser Val Ser Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ala
130 135 140
Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
145 150 155 160
Ala Val Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
165 170 175
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
180 185 190
Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
195 200 205
Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
210 215 220
Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser
225 230 235 240

[0240] Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
245 250 255
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
260 265 270
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
275 280 285
Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
290 295 300
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr
305 310 315 320
Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr
325 330 335
Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
340 345 350
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
355 360 365
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
370 375 380
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
385 390 395 400
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
405 410 415
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
420 425 430
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro

435 440 445

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
450 455 460
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
465 470 475 480
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
485 490 495
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
500 505 510
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
515 520 525
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
530 535 540
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
545 550 555 560
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
565

<210> 636
<211> 527
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 636

[0241]
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly
35 40 45
Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val
50 55 60
Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Thr Trp Ile Arg
65 70 75 80
Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn
85 90 95
Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Asp Thr Ser Lys Thr Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp
115 120 125
Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr
130 135 140
Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser
145 150 155 160
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser
180 185 190
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser

195 200 205

Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Arg
210 215 220

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
225 230 235 240

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
245 250 255

Leu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Leu Asn Ser Phe
260 265 270

Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn Gly Gly Gly
275 280 285

Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser
290 295 300

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
305 310 315 320

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
325 330 335

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
340 345 350

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
355 360 365

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
370 375 380

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
[0242] 385 390 395 400

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
405 410 415

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
420 425 430

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
435 440 445

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
450 455 460

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
465 470 475 480

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
485 490 495

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
500 505 510

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525

<210> 637
<211> 537
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 637
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
35 40 45
Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met
65 70 75 80
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile His Pro Asp Asp Ser
85 90 95
Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala
100 105 110
Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala
115 120 125
Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ser Ser Tyr Leu Arg Gly Leu
130 135 140
Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
165 170 175
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro
180 185 190
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
[0243] 195 200 205
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu
210 215 220
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Tyr Gln Arg Pro
225 230 235 240
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
245 250 255
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
260 265 270
Cys Ala Thr Arg Asp Asp Ser Leu Ser Gly Ser Val Val Phe Gly Thr
275 280 285
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser
290 295 300
Asn Pro Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro
305 310 315 320
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
325 330 335
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
340 345 350
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
355 360 365
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
370 375 380
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
385 390 395 400

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
405 410 415
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
420 425 430
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
435 440 445
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
450 455 460
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
465 470 475 480
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
485 490 495
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
500 505 510
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
515 520 525
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
530 535

<210> 638
<211> 527
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

[0244] <400> 638

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
35 40 45
Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
50 55 60
Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro
65 70 75 80
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser
85 90 95
Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp
100 105 110
Thr Ser Lys Asn Leu Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
115 120 125
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala
130 135 140
Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser
180 185 190

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
195 200 205
Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
210 215 220
Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
225 230 235 240
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Asn Ser Leu
245 250 255
Gln Pro Asp Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr
260 265 270
Ser His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly
275 280 285
Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser
290 295 300
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
305 310 315 320
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
325 330 335
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
340 345 350
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
355 360 365
Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
370 375 380

[0245]

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
385 390 395 400
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
405 410 415
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
420 425 430
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
435 440 445
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
450 455 460
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
465 470 475 480
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
485 490 495
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
500 505 510
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525

<210> 639
<211> 527
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 639

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
35 40 45
Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Asn Cys Thr Val
50 55 60
Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro
65 70 75 80
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Val Ile Tyr Ser Gly Thr
85 90 95
Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp
100 105 110
Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala
115 120 125
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala
130 135 140
Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser
180 185 190

[0246]

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser
195 200 205
Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
210 215 220
Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
225 230 235 240
Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
245 250 255
Gln Ser Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr
260 265 270
Ser His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly
275 280 285
Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser
290 295 300
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
305 310 315 320
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
325 330 335
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
340 345 350
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
355 360 365
Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
370 375 380
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly

385 390 395 400
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
405 410 415
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
420 425 430
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
435 440 445
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
450 455 460
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
465 470 475 480
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
485 490 495
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
500 505 510
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525

<210> 640
<211> 527
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 640

[0247]
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
35 40 45
Pro Gly Leu Val Lys Pro Leu Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
50 55 60
Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg
65 70 75 80
Gln Asn Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser
85 90 95
Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
100 105 110
Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr
115 120 125
Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Asp Phe Gly Trp Tyr
130 135 140
Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
180 185 190
Val Gly Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp

195 200 205

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Lys Val Pro Lys Val
210 215 220

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
225 230 235 240

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
245 250 255

Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Gly
260 265 270

Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly
275 280 285

Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser
290 295 300

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
305 310 315 320

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
325 330 335

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
340 345 350

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
355 360 365

Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
370 375 380

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
[0248] 385 390 395 400

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
405 410 415

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
420 425 430

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
435 440 445

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
450 455 460

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
465 470 475 480

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
485 490 495

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
500 505 510

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525

<210> 641
<211> 527
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 641
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

[0249]

```
1               5                   10                  15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
            20                  25                  30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
        35                  40                  45
Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val
    50                  55                  60
Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg
65                  70                  75                  80
Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Arg
                85                  90                  95
Arg Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Asn Ile Ser
            100                 105                 110
Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
        115                 120                 125
Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr
    130                 135                 140
Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
                165                 170                 175
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
            180                 185                 190
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser
        195                 200                 205
Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Val Pro Glu Val
    210                 215                 220
Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
225                 230                 235                 240
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
                245                 250                 255
Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Ala
            260                 265                 270
Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly
        275                 280                 285
Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser
    290                 295                 300
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
305                 310                 315                 320
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
                325                 330                 335
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
            340                 345                 350
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
        355                 360                 365
Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
    370                 375                 380
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
385                 390                 395                 400
```

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
405 410 415
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
420 425 430
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
435 440 445
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
450 455 460
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
465 470 475 480
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
485 490 495
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
500 505 510
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525

<210> 642
<211> 529
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 642

[0250]
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly
35 40 45
Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
50 55 60
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala
65 70 75 80
Pro Gly Met Gly Leu Glu Trp Val Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser
85 90 95
Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
100 105 110
Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
115 120 125
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Val Gly Phe Val
130 135 140
Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
145 150 155 160
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser
180 185 190
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
195 200 205

Ile Asn Ser His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
210 215 220
Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser
225 230 235 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Thr
245 250 255
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn
260 265 270
His Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Asn Gly
275 280 285
Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Gly Gly Gly
290 295 300
Gly Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
305 310 315 320
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
325 330 335
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
340 345 350
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
355 360 365
Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
370 375 380
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
385 390 395 400

[0251] Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
405 410 415
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
420 425 430
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
435 440 445
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
450 455 460
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
465 470 475 480
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
485 490 495
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
500 505 510
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
515 520 525
Arg

<210> 643
<211> 527
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 643
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

[0252]

```
1               5                   10                  15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
            20                  25                  30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
        35                  40                  45
Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
    50                  55                  60
Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro
65                  70                  75                  80
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asn Tyr Met Gly Asn
                85                  90                  95
Thr Ile Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp
            100                 105                 110
Thr Ser Lys Asp Gln Phe Ser Leu Lys Leu Thr Ser Val Ser Ala Ala
        115                 120                 125
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala
    130                 135                 140
Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Leu Gly Gly
145                 150                 155                 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
                165                 170                 175
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser
            180                 185                 190
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
        195                 200                 205
Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
    210                 215                 220
Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
225                 230                 235                 240
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
                245                 250                 255
Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr
            260                 265                 270
Ser Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly
        275                 280                 285
Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser
    290                 295                 300
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
305                 310                 315                 320
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
                325                 330                 335
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
            340                 345                 350
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
        355                 360                 365
Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
    370                 375                 380
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
385                 390                 395                 400
```

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
405 410 415
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
420 425 430
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
435 440 445
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
450 455 460
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
465 470 475 480
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
485 490 495
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
500 505 510
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525

<210> 644
<211> 522
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 644

[0253]
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly
35 40 45
Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val
50 55 60
Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Thr Trp Ile Arg
65 70 75 80
Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn
85 90 95
Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Asp Thr Ser Lys Thr Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp
115 120 125
Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr
130 135 140
Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser
145 150 155 160
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser
180 185 190
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser
195 200 205

Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Arg
210 215 220
Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
225 230 235 240
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
245 250 255
Leu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Leu Asn Ser Phe
260 265 270
Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn Gly Gly Gly
275 280 285
Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala
290 295 300
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
305 310 315 320
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
325 330 335
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
340 345 350
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
355 360 365
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
370 375 380
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
385 390 395 400

[0254] Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
405 410 415
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
420 425 430
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
435 440 445
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
450 455 460
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
465 470 475 480
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
485 490 495
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
500 505 510
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 645
<211> 532
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 645
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

```
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
            20                  25                  30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
        35                  40                  45
Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met
65                  70                  75                  80
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile His Pro Asp Asp Ser
                85                  90                  95
Asp Thr Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala
            100                 105                 110
Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala
        115                 120                 125
Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ser Ser Tyr Leu Arg Gly Leu
    130                 135                 140
Trp Gly Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
                165                 170                 175
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro
            180                 185                 190
Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly
        195                 200                 205
```

[0255]

```
Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu
    210                 215                 220
Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Tyr Gln Arg Pro
225                 230                 235                 240
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
                245                 250                 255
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
            260                 265                 270
Cys Ala Thr Arg Asp Asp Ser Leu Ser Gly Ser Val Val Phe Gly Thr
        275                 280                 285
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser
    290                 295                 300
Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
305                 310                 315                 320
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
                325                 330                 335
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
            340                 345                 350
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
        355                 360                 365
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
    370                 375                 380
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
385                 390                 395                 400
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
```

405 410 415
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
420 425 430
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
435 440 445
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
450 455 460
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
465 470 475 480
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
485 490 495
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
500 505 510
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
515 520 525
Leu Pro Pro Arg
530

<210> 646
<211> 522
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 646

[0256]
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
35 40 45
Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
50 55 60
Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro
65 70 75 80
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser
85 90 95
Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp
100 105 110
Thr Ser Lys Asn Leu Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
115 120 125
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala
130 135 140
Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser
180 185 190
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser

195 200 205
Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
210 215 220
Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
225 230 235 240
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Asn Ser Leu
245 250 255
Gln Pro Asp Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr
260 265 270
Ser His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly
275 280 285
Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala
290 295 300
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
305 310 315 320
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
325 330 335
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
340 345 350
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
355 360 365
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
370 375 380
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
[0257] 385 390 395 400
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
405 410 415
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
420 425 430
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
435 440 445
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
450 455 460
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
465 470 475 480
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
485 490 495
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
500 505 510
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 647
<211> 522
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 647
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

```
1               5                   10                  15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
            20                  25                  30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
        35                  40                  45
Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Asn Cys Thr Val
    50                  55                  60
Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro
65                  70                  75                  80
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Val Ile Tyr Ser Gly Thr
                85                  90                  95
Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp
            100                 105                 110
Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala
        115                 120                 125
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala
    130                 135                 140
Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
                165                 170                 175
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser
            180                 185                 190
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser
        195                 200                 205
Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
    210                 215                 220
Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
225                 230                 235                 240
Ser Gly Thr Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
                245                 250                 255
Gln Ser Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr
            260                 265                 270
Ser His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly
        275                 280                 285
Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala
    290                 295                 300
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
305                 310                 315                 320
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
                325                 330                 335
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
            340                 345                 350
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
        355                 360                 365
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
    370                 375                 380
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
385                 390                 395                 400
```

[0258]

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
405 410 415
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
420 425 430
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
435 440 445
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
450 455 460
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
465 470 475 480
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
485 490 495
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
500 505 510
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 648
<211> 522
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 648

[0259]

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
35 40 45
Pro Gly Leu Val Lys Pro Leu Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
50 55 60
Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg
65 70 75 80
Gln Asn Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser
85 90 95
Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser
100 105 110
Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr
115 120 125
Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Asp Phe Gly Trp Tyr
130 135 140
Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
180 185 190
Val Gly Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp
195 200 205

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Lys Val Pro Lys Val
210 215 220
Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
225 230 235 240
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
245 250 255
Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Gly
260 265 270
Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly
275 280 285
Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala
290 295 300
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
305 310 315 320
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
325 330 335
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
340 345 350
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
355 360 365
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
370 375 380
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
385 390 395 400

[0260] Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
405 410 415
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
420 425 430
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
435 440 445
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
450 455 460
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
465 470 475 480
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
485 490 495
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
500 505 510
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 649
<211> 522
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 649
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
35 40 45
Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val
50 55 60
Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg
65 70 75 80
Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Arg
85 90 95
Arg Ile Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Asn Ile Ser
100 105 110
Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr
115 120 125
Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr
130 135 140
Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
180 185 190
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser
195 200 205

[0261]

Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Val Pro Glu Val
210 215 220
Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
225 230 235 240
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
245 250 255
Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Ala
260 265 270
Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly
275 280 285
Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala
290 295 300
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
305 310 315 320
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
325 330 335
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
340 345 350
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
355 360 365
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
370 375 380
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
385 390 395 400
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg

405 410 415
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
420 425 430
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
435 440 445
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
450 455 460
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
465 470 475 480
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
485 490 495
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
500 505 510
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 650
<211> 524
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 650

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

[0262] His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly
35 40 45
Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
50 55 60
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala
65 70 75 80
Pro Gly Met Gly Leu Glu Trp Val Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser
85 90 95
Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
100 105 110
Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
115 120 125
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Val Gly Phe Val
130 135 140
Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
145 150 155 160
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser
180 185 190
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
195 200 205
Ile Asn Ser His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

210 215 220
Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser
225 230 235 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Thr
245 250 255
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn
260 265 270
His Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Asn Gly
275 280 285
Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr
290 295 300
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
305 310 315 320
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
325 330 335
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
340 345 350
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
355 360 365
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
370 375 380
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
385 390 395 400
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
[0263] 405 410 415
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
435 440 445
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
450 455 460
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
465 470 475 480
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
485 490 495
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
500 505 510
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 651
<211> 522
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 651
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro

```
                20                  25                  30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
            35                  40                  45
Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
        50                  55                  60
Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro
65                  70                  75                  80
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asn Tyr Met Gly Asn
                85                  90                  95
Thr Ile Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp
            100                 105                 110
Thr Ser Lys Asp Gln Phe Ser Leu Lys Leu Thr Ser Val Ser Ala Ala
        115                 120                 125
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala
    130                 135                 140
Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Leu Gly Gly
145                 150                 155                 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
                165                 170                 175
Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser
            180                 185                 190
Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser
        195                 200                 205
Ser Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
    210                 215                 220
Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
225                 230                 235                 240
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
                245                 250                 255
Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr
            260                 265                 270
Ser Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly
        275                 280                 285
Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala
    290                 295                 300
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
305                 310                 315                 320
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
                325                 330                 335
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
            340                 345                 350
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
        355                 360                 365
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
    370                 375                 380
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
385                 390                 395                 400
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
                405                 410                 415
```

[0264]

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
420 425 430
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
435 440 445
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
450 455 460
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
465 470 475 480
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
485 490 495
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
500 505 510
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 652
<211> 522
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 652

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
[0265] 20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu
35 40 45
Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val
50 55 60
Leu Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
65 70 75 80
Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro
85 90 95
Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu
100 105 110
Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp
115 120 125
Thr Ser Lys Thr Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val
130 135 140
Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile
145 150 155 160
Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser
165 170 175
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
180 185 190
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly
195 200 205
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
210 215 220

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Arg Leu Ile
225 230 235 240
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
245 250 255
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Leu Pro
260 265 270
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe
275 280 285
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn Thr Thr Thr Pro Ala
290 295 300
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
305 310 315 320
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
325 330 335
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
340 345 350
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
355 360 365
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
370 375 380
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
385 390 395 400
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
405 410 415

[0266] Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
420 425 430
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
435 440 445
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
450 455 460
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
465 470 475 480
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
485 490 495
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
500 505 510
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 653
<211> 532
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 653
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30

Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu
35 40 45
Cys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
50 55 60
Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly
65 70 75 80
Tyr Gly Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly
85 90 95
Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile His Pro Asp Asp Ser Asp Thr
100 105 110
Lys Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys
115 120 125
Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp
130 135 140
Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Ser Ser Tyr Leu Arg Gly Leu Trp Gly
145 150 155 160
Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
165 170 175
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
180 185 190
Gly Gly Gly Ser Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala
195 200 205
Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser
210 215 220
[0267] Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
225 230 235 240
Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asp Tyr Gln Arg Pro Ser Gly
245 250 255
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
260 265 270
Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala
275 280 285
Thr Arg Asp Asp Ser Leu Ser Gly Ser Val Val Phe Gly Thr Gly Thr
290 295 300
Lys Leu Thr Val Leu Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
305 310 315 320
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
325 330 335
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
340 345 350
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
355 360 365
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
370 375 380
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
385 390 395 400
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
405 410 415
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala

420 425 430
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
435 440 445
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
450 455 460
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
465 470 475 480
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
485 490 495
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
500 505 510
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
515 520 525
Leu Pro Pro Arg
530

<210> 654
<211> 522
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 654

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

[0268] His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu
35 40 45
Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
50 55 60
Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
65 70 75 80
Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly
85 90 95
Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn
100 105 110
Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser
115 120 125
Lys Asn Leu Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
130 135 140
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp
145 150 155 160
Phe Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
165 170 175
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
180 185 190
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
195 200 205
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp

210 215 220
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
225 230 235 240
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
245 250 255
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ile Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
260 265 270
Asp Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Ser His
275 280 285
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
290 295 300
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
305 310 315 320
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
325 330 335
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
340 345 350
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
355 360 365
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
370 375 380
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
385 390 395 400
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
[0269] 405 410 415
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
420 425 430
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
435 440 445
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
450 455 460
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
465 470 475 480
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
485 490 495
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
500 505 510
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 655
<211> 522
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 655
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro

```
                20                  25                  30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu
            35                  40                  45
Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
        50                  55                  60
Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Asn Cys Thr Val Ser Gly
65                  70                  75                  80
Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly
                85                  90                  95
Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly His Val Ile Tyr Ser Gly Thr Thr Asn
            100                 105                 110
Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser
        115                 120                 125
Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
    130                 135                 140
Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp
145                 150                 155                 160
Leu Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
                165                 170                 175
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
            180                 185                 190
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly
        195                 200                 205
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp
```

[0270]

```
    210                 215                 220
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
225                 230                 235                 240
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
                245                 250                 255
Thr Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
            260                 265                 270
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser His
        275                 280                 285
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
    290                 295                 300
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
305                 310                 315                 320
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
                325                 330                 335
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
            340                 345                 350
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
        355                 360                 365
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
    370                 375                 380
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
385                 390                 395                 400
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
                405                 410                 415
```

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
420 425 430
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
435 440 445
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
450 455 460
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
465 470 475 480
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
485 490 495
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
500 505 510
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 656
<211> 522
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 656

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
[0271] 20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu
35 40 45
Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
50 55 60
Leu Val Lys Pro Leu Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
65 70 75 80
Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Asn
85 90 95
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Met Tyr Tyr Ser Gly Ser
100 105 110
Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp
115 120 125
Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala
130 135 140
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp
145 150 155 160
Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
165 170 175
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
180 185 190
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
195 200 205
Asp Ser Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr
210 215 220

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Lys Val Pro Lys Val Leu Ile
225 230 235 240
Tyr Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
245 250 255
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
260 265 270
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Gly Pro Arg
275 280 285
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
290 295 300
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
305 310 315 320
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
325 330 335
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
340 345 350
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
355 360 365
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
370 375 380
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
385 390 395 400
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
405 410 415

[0272] Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
420 425 430
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
435 440 445
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
450 455 460
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
465 470 475 480
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
485 490 495
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
500 505 510
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 657
<211> 522
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 657
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30

Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu
35 40 45
Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
50 55 60
Leu Val Lys Pro Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly
65 70 75 80
Gly Ser Val Ser Ser Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His
85 90 95
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Arg Arg Ile
100 105 110
Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Asn Ile Ser Leu Asp
115 120 125
Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
130 135 140
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Trp Tyr Phe Asp
145 150 155 160
Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
165 170 175
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
180 185 190
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
195 200 205
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
210 215 220
[0273] Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Val Pro Glu Val Leu Ile
225 230 235 240
Tyr Ala Ala Ser Ala Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
245 250 255
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
260 265 270
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Arg
275 280 285
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
290 295 300
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
305 310 315 320
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
325 330 335
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
340 345 350
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
355 360 365
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
370 375 380
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
385 390 395 400
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
405 410 415
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn

420 425 430
Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
435 440 445
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
450 455 460
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
465 470 475 480
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
485 490 495
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
500 505 510
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 658
<211> 524
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 658
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30

[0274]
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu
35 40 45
Cys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
50 55 60
Met Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
65 70 75 80
Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
85 90 95
Met Gly Leu Glu Trp Val Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
100 105 110
Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
115 120 125
Ser Lys Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
130 135 140
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala
145 150 155 160
Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
165 170 175
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
180 185 190
Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser
195 200 205
Val Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn
210 215 220
Ser His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

225 230 235 240
Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
245 250 255
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Thr Ser Leu
260 265 270
Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn His Tyr
275 280 285
Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile Asn Thr Thr Thr
290 295 300
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
305 310 315 320
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
325 330 335
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
340 345 350
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
355 360 365
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
370 375 380
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
385 390 395 400
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
405 410 415
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
[0275] 420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
435 440 445
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
450 455 460
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
465 470 475 480
Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
485 490 495
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
500 505 510
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 659
<211> 522
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 659
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu

35 40 45
Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
50 55 60
Leu Val Gln Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
65 70 75 80
Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly
85 90 95
Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Asn Ile Asn Tyr Met Gly Asn Thr Ile
100 105 110
Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser
115 120 125
Lys Asp Gln Phe Ser Leu Lys Leu Thr Ser Val Ser Ala Ala Asp Thr
130 135 140
Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Ala Glu Gly Ser Leu Asp Ala Phe Asp
145 150 155 160
Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Leu Gly Gly Gly Gly
165 170 175
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
180 185 190
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
195 200 205
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
210 215 220
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
[0276] 225 230 235 240
Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
245 250 255
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
260 265 270
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Cys
275 280 285
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
290 295 300
Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
305 310 315 320
Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
325 330 335
Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
340 345 350
Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
355 360 365
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
370 375 380
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
385 390 395 400
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
405 410 415
Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
420 425 430

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
435 440 445
Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
450 455 460
Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
465 470 475 480
Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
485 490 495
Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
500 505 510
Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 660
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 660
Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp
1 5 10 15
Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn
20

<210> 661
[0277] <211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 661
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser His
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Thr Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 662
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 662
Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Thr 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 Val Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 663
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
[0278] <400> 663
Asp Tyr Gly Met His
1 5
<210> 664
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 664
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5
<210> 665
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 665
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His
1 5 10
<210> 666
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 666
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 667
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 667
Trp Tyr Asp Gly Ser Asn
1 5
<210> 668
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 668
Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

[0279]

<210> 669
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 669
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser His Leu Ala
1 5 10
<210> 670
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 670
Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser
1 5
<210> 671
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽
<400> 671

Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro Ile Thr
1 5

<210> 672
<211> 494
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 672

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu
20 25 30
Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe
35 40 45
Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro
50 55 60
Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys
65 70 75 80
Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
85 90 95
Ser Lys Thr Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp
100 105 110
Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser
[0280] 115 120 125
Ser Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser
165 170 175
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
180 185 190
Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro
195 200 205
Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
210 215 220
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
225 230 235 240
Ser Leu Leu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Leu Asn
245 250 255
Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn Thr
260 265 270
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
275 280 285
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
290 295 300
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
305 310 315 320

Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
325 330 335
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
340 345 350
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
355 360 365
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
370 375 380
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
385 390 395 400
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
405 410 415
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
420 425 430
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
435 440 445
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
450 455 460
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
465 470 475 480
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 673
<211> 491
[0281] <212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 673
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met
20 25 30
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95
Lys Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe
115 120 125
Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val
165 170 175
Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser
180 185 190
His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
195 200 205
Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
210 215 220
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Thr Ser Leu Gln
225 230 235 240
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro
245 250 255
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro
260 265 270
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
275 280 285
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
290 295 300
Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
305 310 315 320
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
325 330 335
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
340 345 350

[0282] Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
355 360 365
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
370 375 380
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
385 390 395 400
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
405 410 415
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
420 425 430
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
435 440 445
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
450 455 460
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
465 470 475 480
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
485 490

<210> 674
<211> 531
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 674

```
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                  10                  15
His Ala Ala Arg Pro Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu
            20                  25                  30
Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe
        35                  40                  45
Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro
    50                  55                  60
Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys
65                  70                  75                  80
Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr
                85                  90                  95
Ser Lys Thr Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp
            100                 105                 110
Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser
        115                 120                 125
Ser Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145                 150                 155                 160
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser
                165                 170                 175
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
            180                 185                 190
Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro
        195                 200                 205
Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
    210                 215                 220
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
225                 230                 235                 240
Ser Leu Leu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Leu Asn
                245                 250                 255
Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn Gly
            260                 265                 270
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser
        275                 280                 285
Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly
    290                 295                 300
Gly Gly Gly Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
305                 310                 315                 320
Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
                325                 330                 335
Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
            340                 345                 350
Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
        355                 360                 365
Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
    370                 375                 380
Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
```

[0283]

385 390 395 400
Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
405 410 415
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
420 425 430
Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
435 440 445
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
450 455 460
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
465 470 475 480
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
485 490 495
Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
500 505 510
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
515 520 525
Pro Pro Arg
530

<210> 675
<211> 528
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0284] <223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 675
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met
20 25 30
Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
35 40 45
Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met
50 55 60
Gly Leu Glu Trp Val Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr
65 70 75 80
Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser
85 90 95
Lys Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe
115 120 125
Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160
Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val
165 170 175
Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser

180 185 190

His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
195 200 205

Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
210 215 220

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Thr Ser Leu Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro
245 250 255

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly
260 265 270

Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly
275 280 285

Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly
290 295 300

Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
305 310 315 320

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
325 330 335

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
340 345 350

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
355 360 365

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
[0285] 370 375 380

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
385 390 395 400

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
405 410 415

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
420 425 430

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
435 440 445

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
450 455 460

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
465 470 475 480

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
485 490 495

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
500 505 510

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525

<210> 676
<211> 574
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 676

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
35 40 45
Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu
50 55 60
Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met
65 70 75 80
Gly Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
85 90 95
Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys
100 105 110
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Thr Gln Val Val Leu
115 120 125
Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
130 135 140
Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly
145 150 155 160
Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
165 170 175
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
[0286] 180 185 190
Met Thr Gln Ser Pro Ser Ala Met Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
195 200 205
Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp
210 215 220
Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala
225 230 235 240
Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
245 250 255
Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Leu Pro Glu Asp Phe
260 265 270
Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly
275 280 285
Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Asn Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys
290 295 300
Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu
305 310 315 320
Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala
325 330 335
Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr
340 345 350
Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser
355 360 365
Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly
370 375 380

```
Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp
385                 390                 395                 400
Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile
                405                 410                 415
Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
            420                 425                 430
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
        435                 440                 445
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
    450                 455                 460
Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
465                 470                 475                 480
Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
                485                 490                 495
Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
            500                 505                 510
Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
        515                 520                 525
Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
    530                 535                 540
Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
545                 550                 555                 560
Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
                565                 570
```

[0287]

```
<210> 677
<211> 571
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 677
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1               5                   10                  15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
            20                  25                  30
Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
        35                  40                  45
Glu Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu
    50                  55                  60
Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met
65                  70                  75                  80
His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Met Gly Leu Glu Trp Val Thr Val
                85                  90                  95
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
            100                 105                 110
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe Leu Gln
        115                 120                 125
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
    130                 135                 140
```

Asp Glu Val Gly Phe Val Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
145 150 155 160
Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
165 170 175
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln
180 185 190
Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr
195 200 205
Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
210 215 220
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu
225 230 235 240
Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu
245 250 255
Phe Thr Leu Thr Val Thr Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
260 265 270
Tyr Cys Gln Gln Leu Asn His Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr
275 280 285
Arg Leu Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser
290 295 300
Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln
305 310 315 320
Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr
325 330 335

[0288] Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro
340 345 350
Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu
355 360 365
Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
370 375 380
Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
385 390 395 400
Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
405 410 415
Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
420 425 430
Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
435 440 445
Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
450 455 460
Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
465 470 475 480
Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
485 490 495
Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
500 505 510
Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
515 520 525
Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly

530 535 540
His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
545 550 555 560
Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
565 570

<210> 678
<211> 532
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 678
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly
35 40 45
Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val
50 55 60
Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Thr Trp Ile Arg
65 70 75 80
Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn
85 90 95
[0289] Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Asp Thr Ser Lys Thr Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp
115 120 125
Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr
130 135 140
Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser
145 150 155 160
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
180 185 190
Ala Met Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
195 200 205
Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
210 215 220
Lys Val Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly
225 230 235 240
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
245 250 255
Thr Ile Ser Ser Leu Leu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu
260 265 270
Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
275 280 285
Ile Asn Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys

290 295 300

Gly Gly Gly Gly Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro
305 310 315 320
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys
325 330 335
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala
340 345 350
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
355 360 365
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
370 375 380
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
385 390 395 400
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
405 410 415
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
420 425 430
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
435 440 445
Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
450 455 460
Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
465 470 475 480
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
[0290] 485 490 495
Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
500 505 510
Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
515 520 525
Leu Pro Pro Arg
530

<210> 679
<211> 529
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 679

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly
35 40 45
Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
50 55 60
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala
65 70 75 80
Pro Gly Met Gly Leu Glu Trp Val Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser

85 90 95
Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
100 105 110
Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
115 120 125
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Val Gly Phe Val
130 135 140
Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
145 150 155 160
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser
180 185 190
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
195 200 205
Ile Asn Ser His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
210 215 220
Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser
225 230 235 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Thr
245 250 255
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn
260 265 270
His Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly
[0291] 275 280 285
Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Gly Gly Gly
290 295 300
Gly Ser Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
305 310 315 320
Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
325 330 335
Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
340 345 350
Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
355 360 365
Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
370 375 380
Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
385 390 395 400
Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
405 410 415
Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
420 425 430
Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
435 440 445
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
450 455 460
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
465 470 475 480

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
485 490 495
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
500 505 510
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
515 520 525
Arg

<210> 680
<211> 527
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 680

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly
35 40 45
Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val
50 55 60
Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Ala Arg Met Gly Val Thr Trp Ile Arg
65 70 75 80

[0292]

Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn
85 90 95
Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser
100 105 110
Lys Asp Thr Ser Lys Thr Gln Val Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp
115 120 125
Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Ile Arg Asp Tyr Tyr
130 135 140
Asp Ile Ser Ser Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser
145 150 155 160
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
180 185 190
Ala Met Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
195 200 205
Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly
210 215 220
Lys Val Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly
225 230 235 240
Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu
245 250 255
Thr Ile Ser Ser Leu Leu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu
260 265 270
Gln Leu Asn Ser Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu

275 280 285
Ile Asn Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys
290 295 300
Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
305 310 315 320
Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
325 330 335
Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
340 345 350
Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
355 360 365
Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
370 375 380
Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
385 390 395 400
Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
405 410 415
Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
420 425 430
Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
435 440 445
Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
450 455 460
Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
[0293] 465 470 475 480
Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
485 490 495
Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
500 505 510
Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525

<210> 681
<211> 524
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽
<400> 681
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30
Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Glu Leu Val Glu Ser Gly
35 40 45
Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
50 55 60
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala
65 70 75 80
Pro Gly Met Gly Leu Glu Trp Val Thr Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser

85 90 95
Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
100 105 110
Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
115 120 125
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Glu Val Gly Phe Val
130 135 140
Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
145 150 155 160
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser
180 185 190
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
195 200 205
Ile Asn Ser His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
210 215 220
Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser
225 230 235 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Thr
245 250 255
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn
260 265 270
His Tyr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Gly
[0294] 275 280 285
Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr
290 295 300
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
305 310 315 320
Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
325 330 335
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
340 345 350
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
355 360 365
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
370 375 380
Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
385 390 395 400
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
405 410 415
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
420 425 430
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
435 440 445
Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
450 455 460
Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
465 470 475 480

Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
485 490 495
Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
500 505 510
Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520
<210> 682
<211> 40
<212> PRT
<213> 智人
<400> 682
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
1 5 10 15
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
20 25 30
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

[0295]

<210> 683
<211> 112
<212> PRT
<213> 智人
<400> 683
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly
1 5 10 15
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
20 25 30
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
35 40 45
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

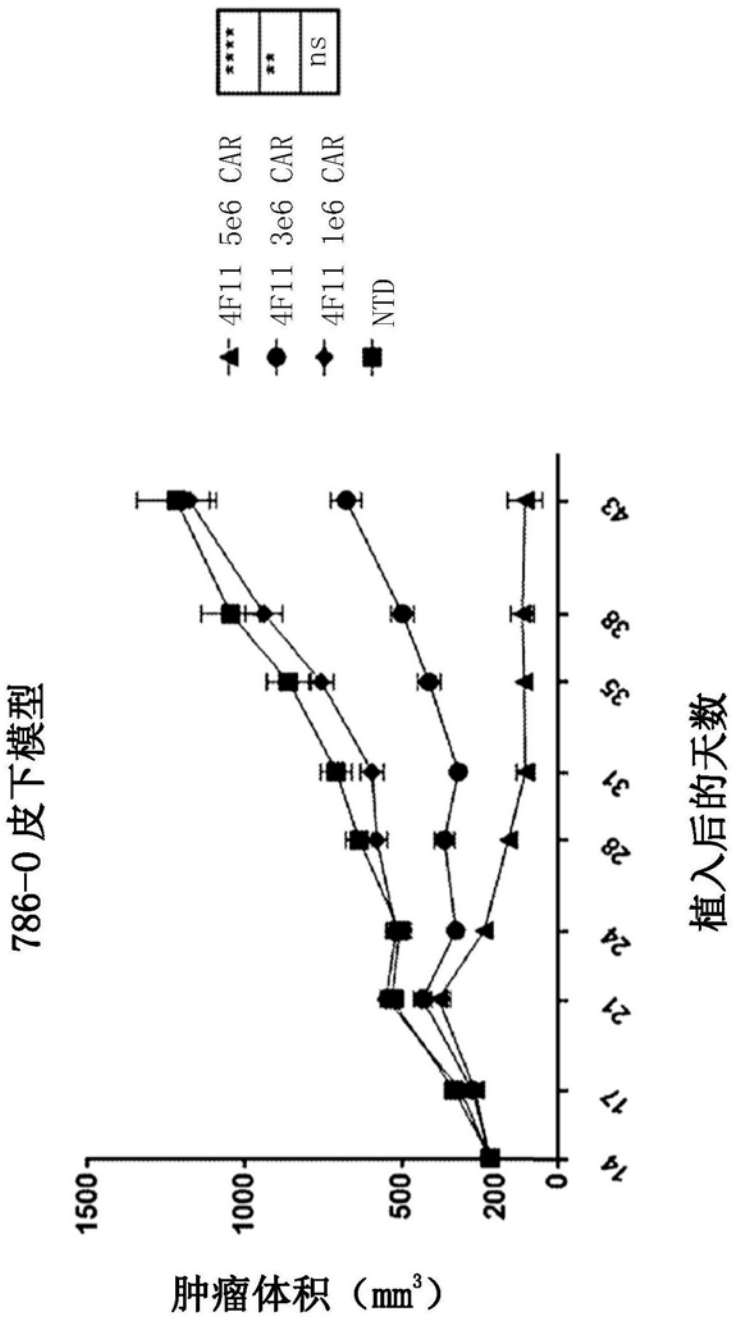

****
**
ns
4F11 5e6 CAR
4F11 3e6 CAR
4F11 1e6 CAR
NTD
786-0 皮下模型
肿瘤体积（mm³）
1500
1000
500
200
0
14
17
21
24
28
31
35
38
42
植入后的天数

图1

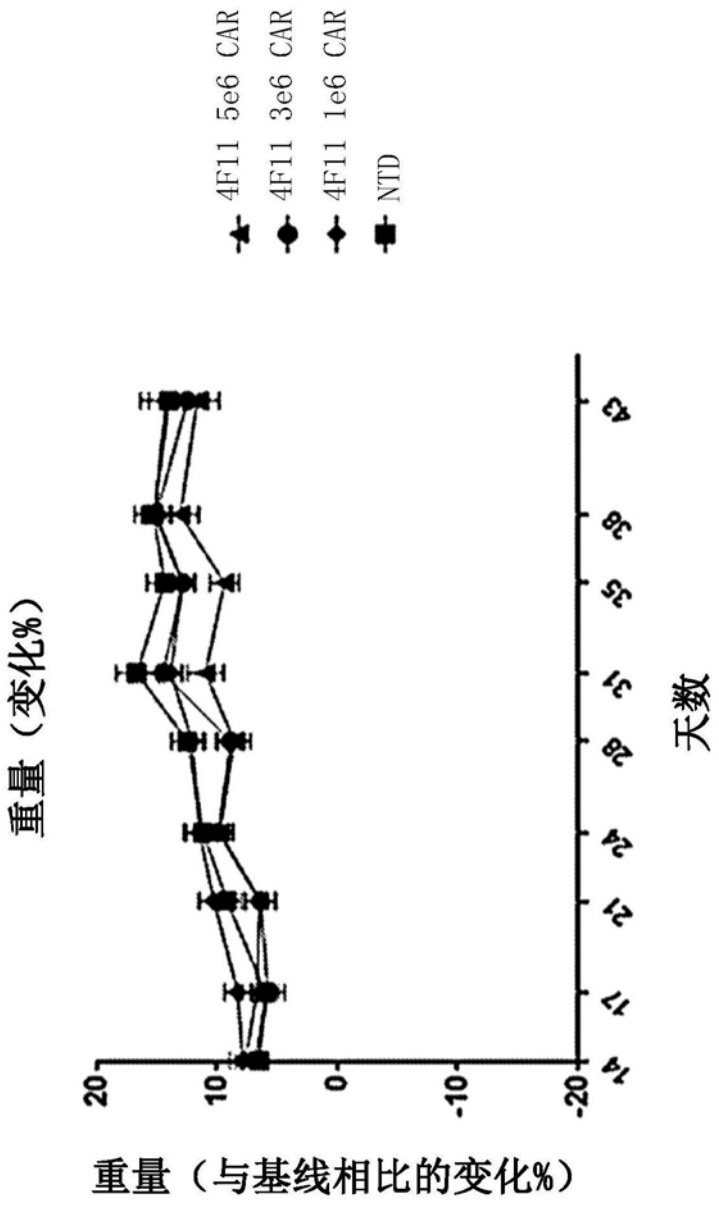

4F11 5e6 CAR
4F11 3e6 CAR
4F11 1e6 CAR
NTD
重量（变化%）
20
10
0
-10
-20
14
17
21
24
28
31
35
38
42
天数
重量（与基线相比的变化%）

图2

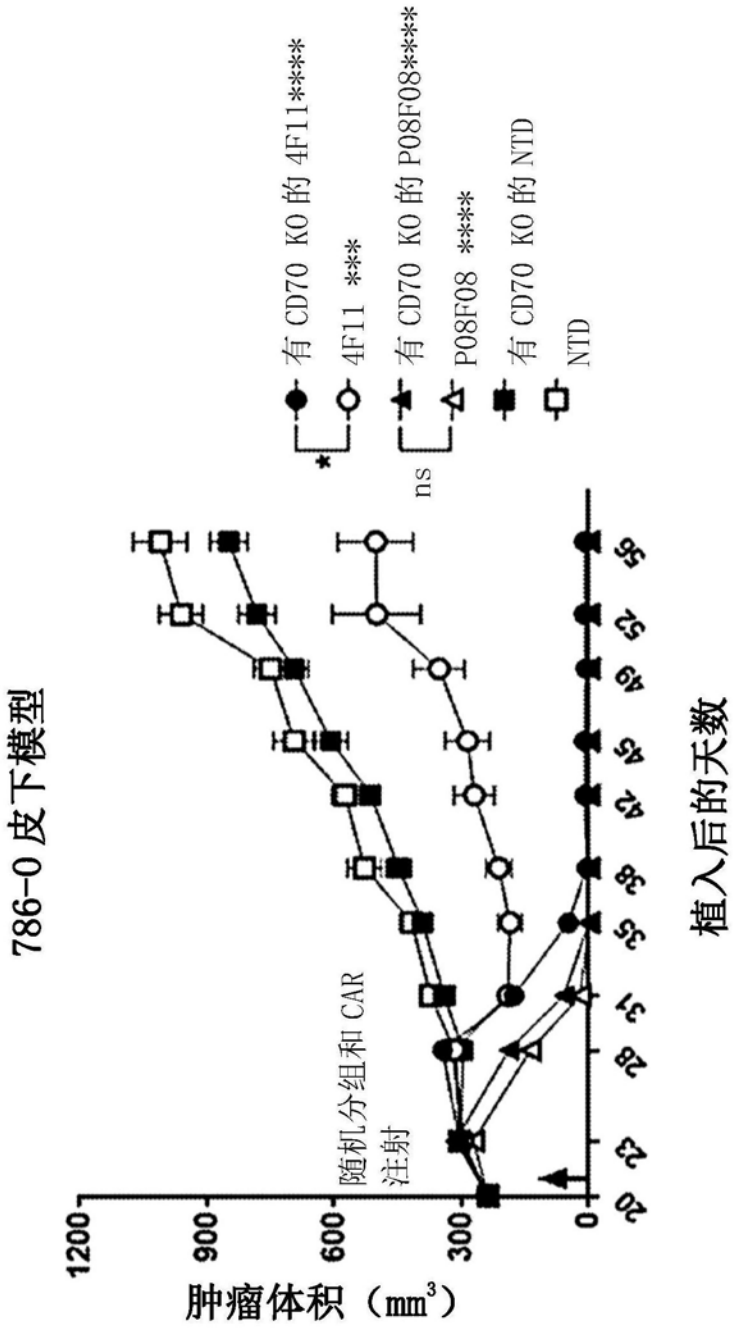

786-0 皮下模型
肿瘤体积（mm³）
植入后的天数
随机分组和 CAR 注射
有 CD70 KO 的 4F11****
4F11 ***
有 CD70 KO 的 P08F08****
P08F08 ****
有 CD70 KO 的 NTD
NTD
*
ns
1200
900
600
300
0
20
23
28
31
35
38
42
45
49
52
56

图3

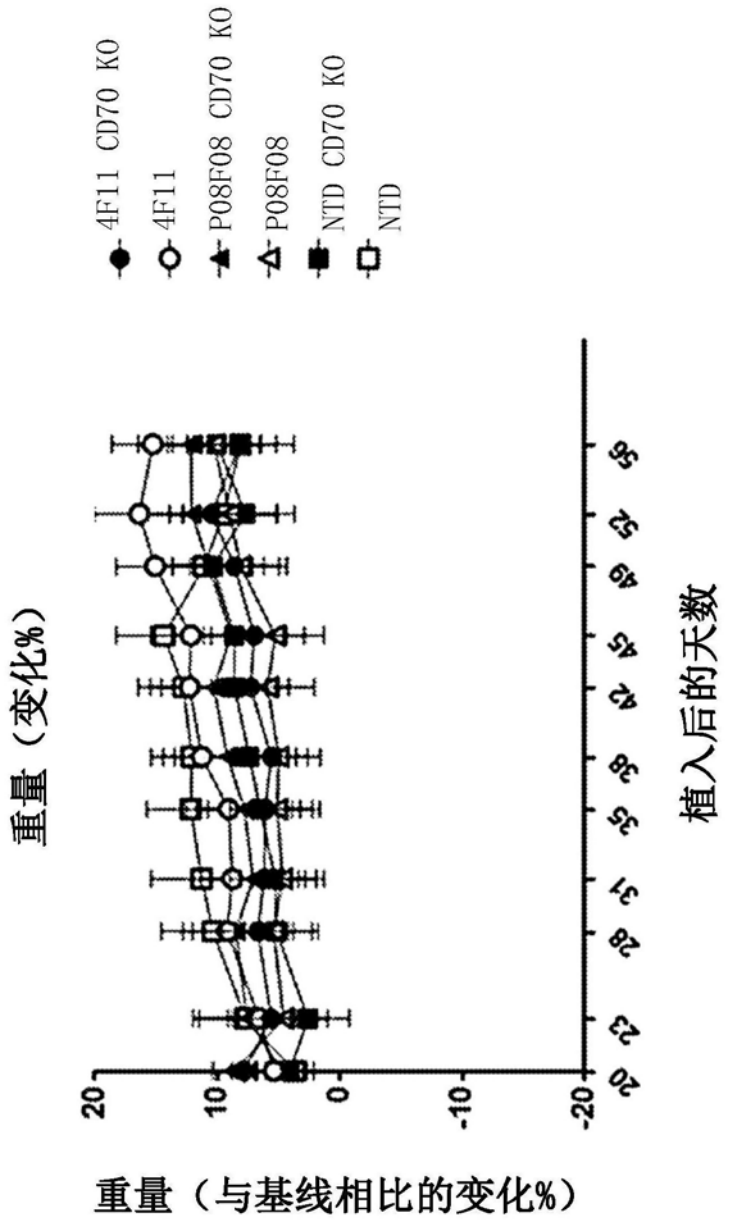

4F11 CD70 KO
4F11
P08F08 CD70 KO
P08F08
NTD CD70 KO
NTD
重量（变化%）
20
10
0
-10
-20
20
23
28
31
35
38
42
45
49
52
56
植入后的天数
重量（与基线相比的变化%）

图4

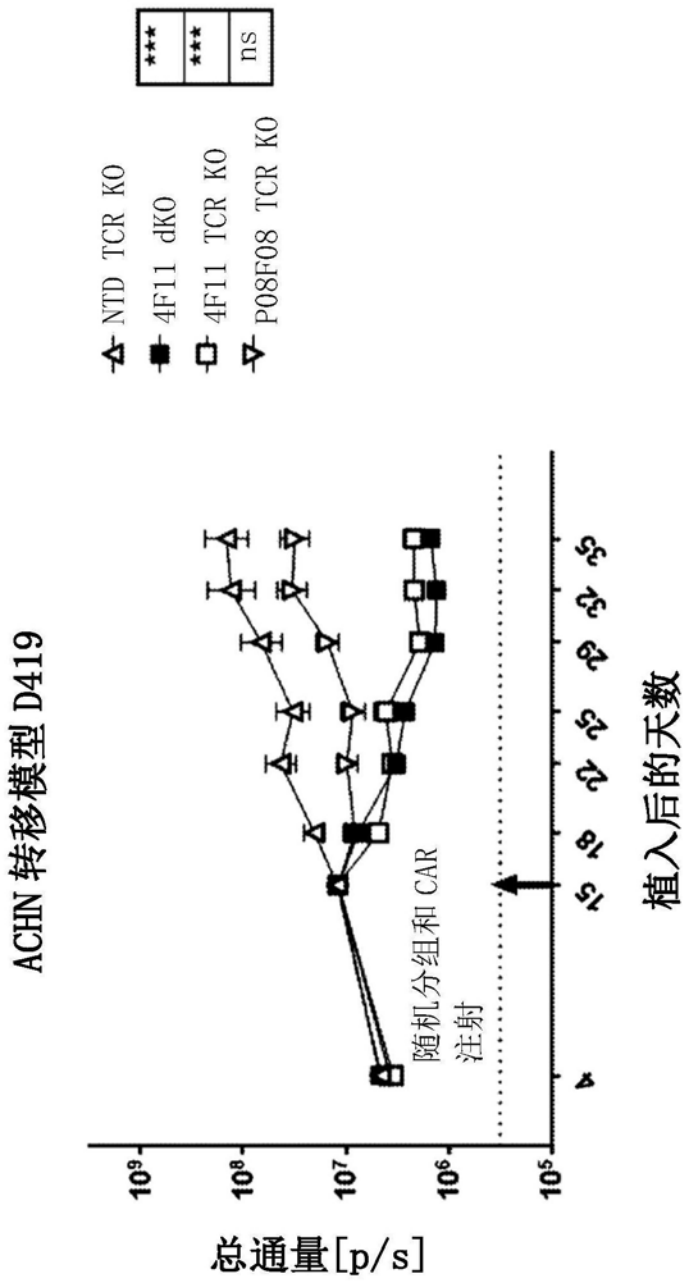

ACHN 转移模型 D419
NTD TCR KO
4F11 dKO
4F11 TCR KO
P08F08 TCR KO
***
***
ns
随机分组和 CAR 注射
总通量[p/s]
植入后的天数

图5A

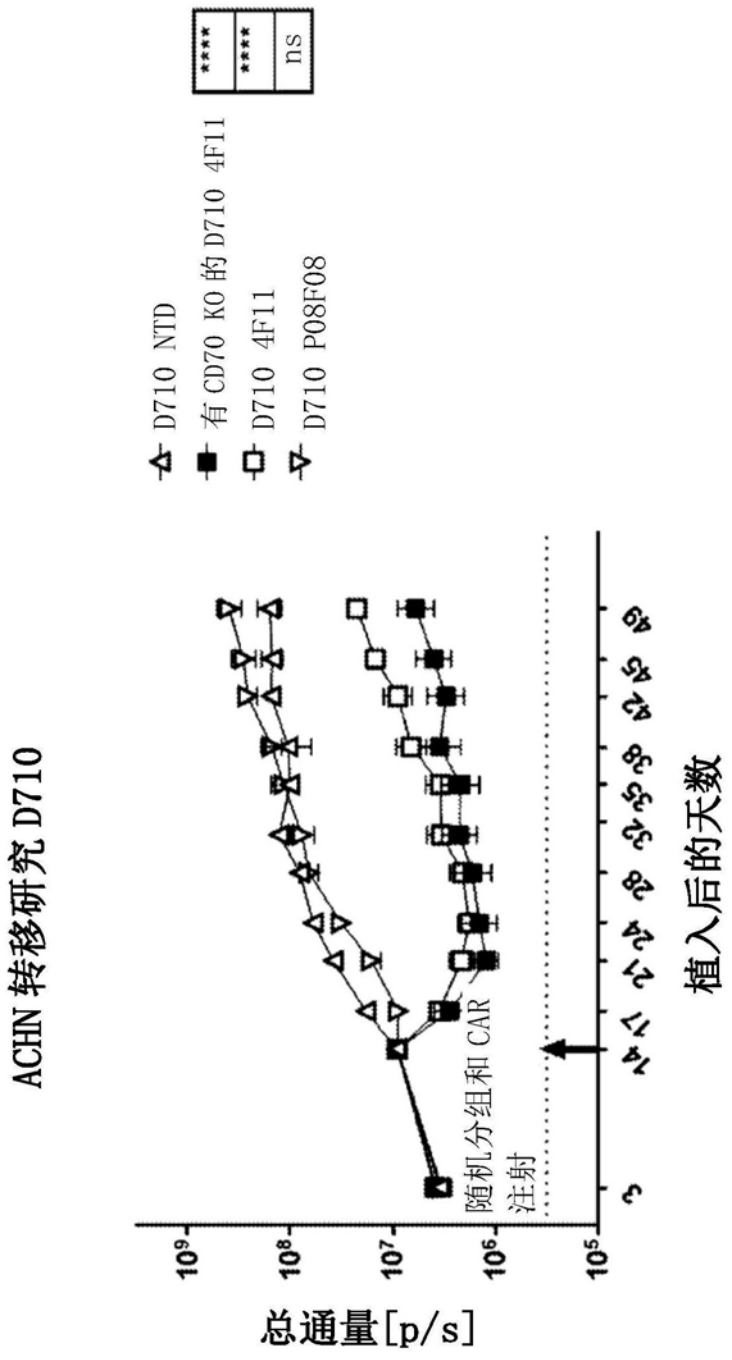

ACHN 转移研究 D710
D710 NTD
有 CD70 KO 的 D710 4F11
D710 4F11
D710 P08F08
****
****
ns
随机分组和 CAR
注射
总通量[p/s]
植入后的天数

图5B

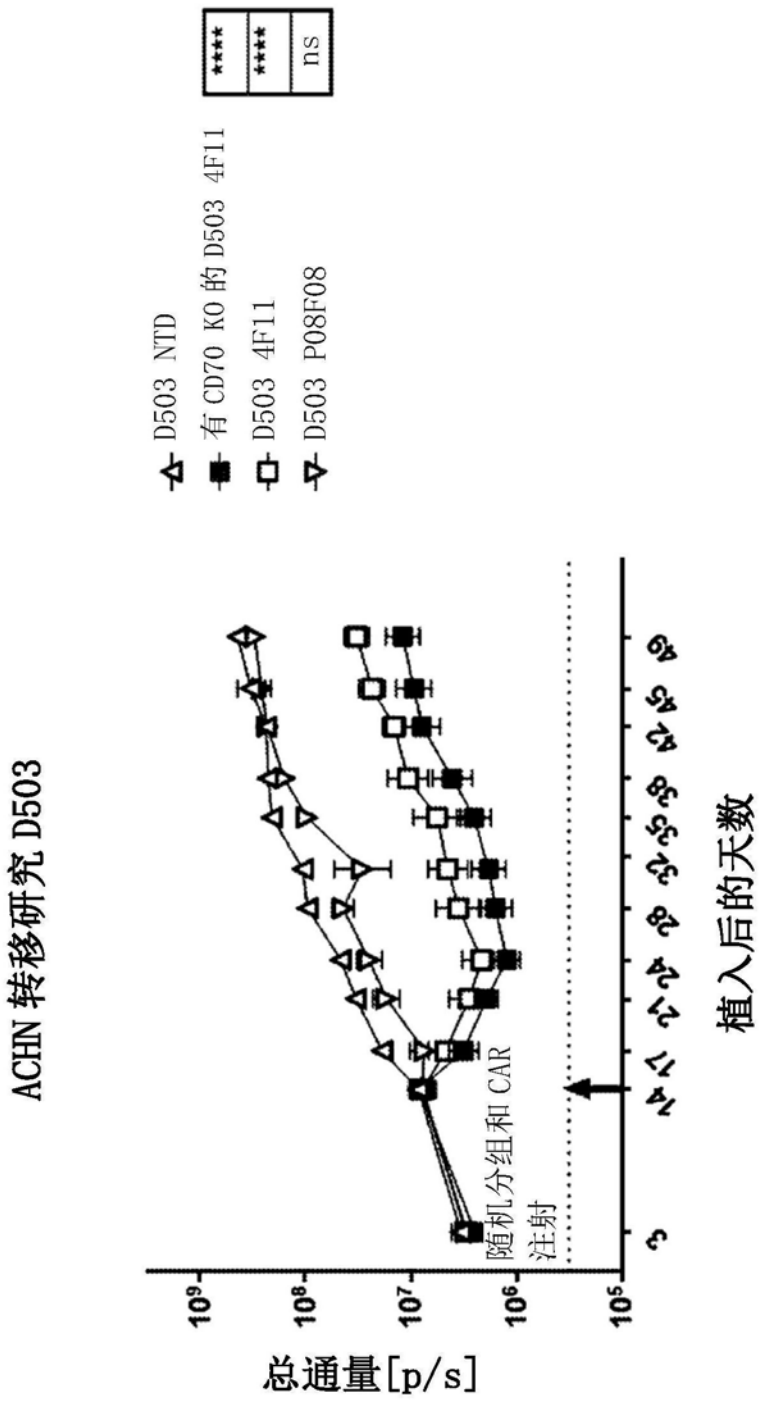

ACHN 转移研究 D503
D503 NTD
有 CD70 KO 的 D503 4F11
D503 4F11
D503 P08F08
****
****
ns
总通量[p/s]
植入后的天数
随机分组和 CAR
注射

图5C

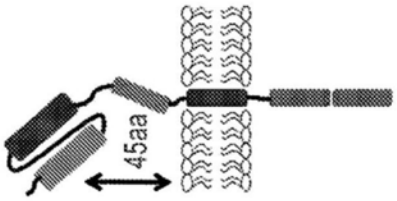


图6A

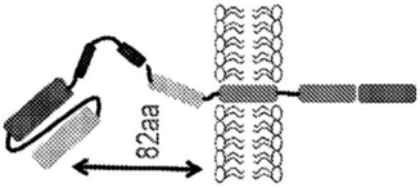


图6B

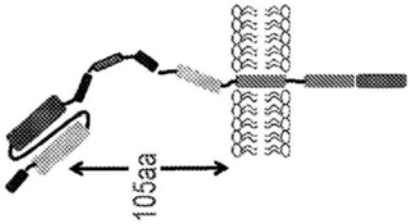


图6C

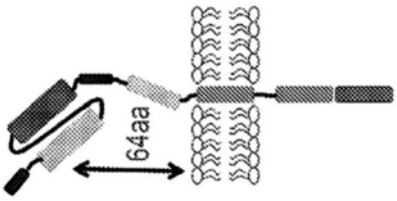


图6D

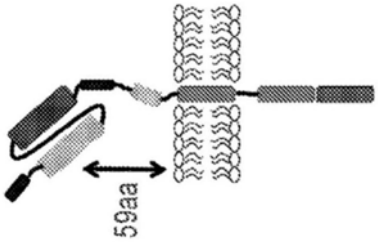


图6E

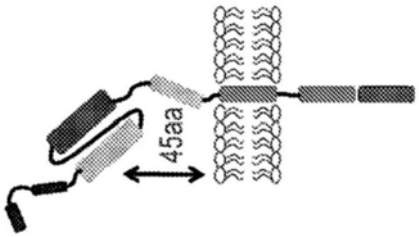

45aa

图6F

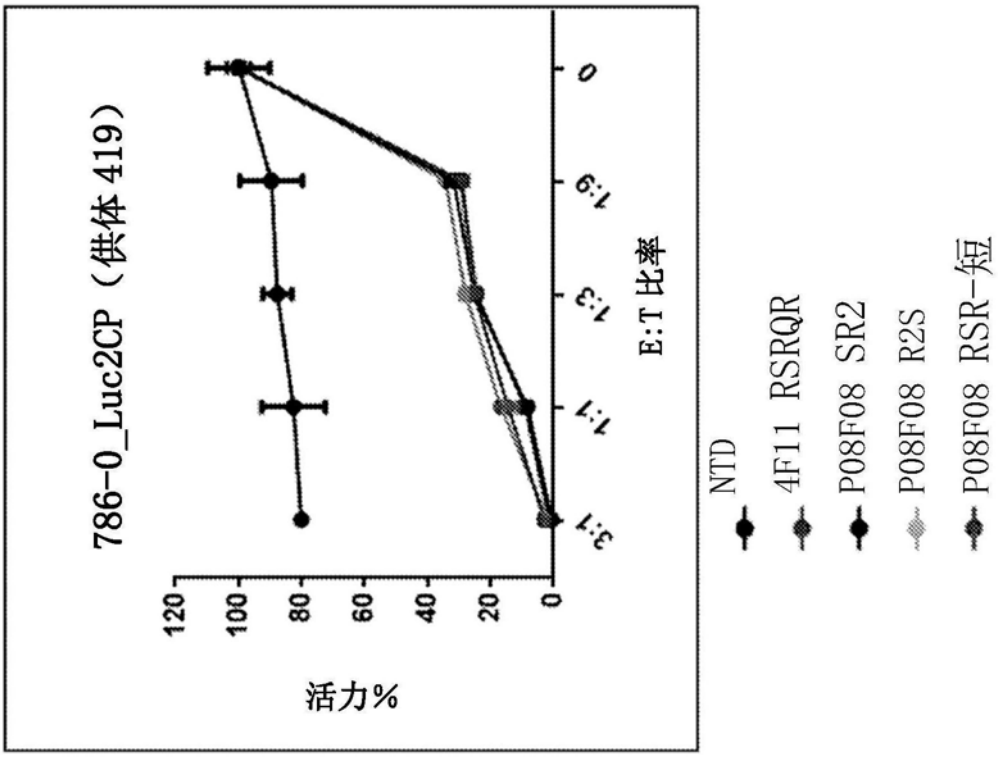

786-0_Luc2CP（供体 419）
活力%
120
100
80
60
40
20
0
E:T 比率
0
1:9
1:3
1:1
3:1
NTD
4F11 RSRQR
P08F08 SR2
P08F08 R2S
P08F08 RSR-短

图7

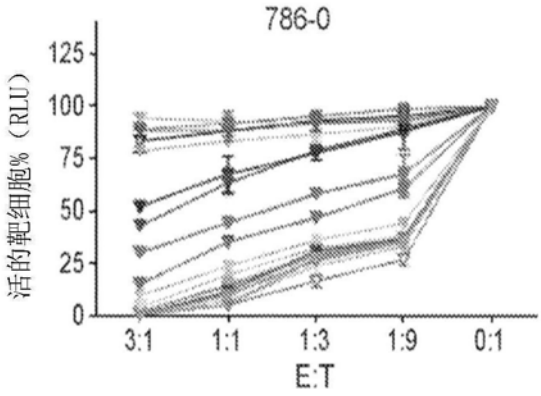

786-0
活的靶细胞%（RLU）
125
100
75
50
25
0
3:1
1:1
1:3
1:9
0:1
E:T

图8A

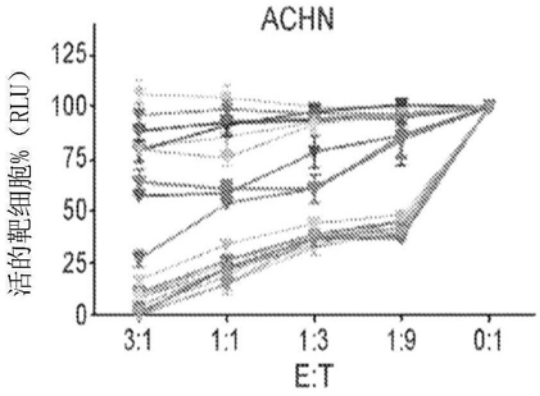

ACHN
活的靶细胞%（RLU）
125
100
75
50
25
0
3:1
1:1
1:3
1:9
0:1
E:T

图8B

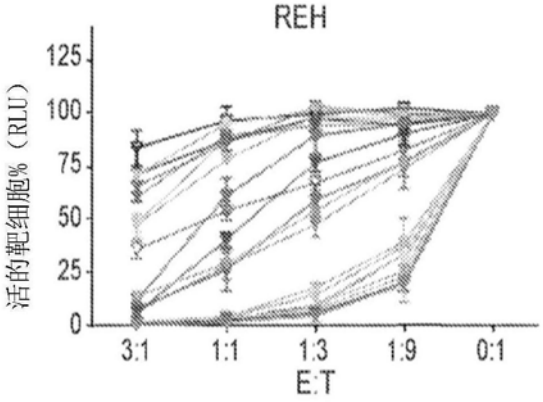

REH
活的靶细胞%（RLU）
125
100
75
50
25
0
3:1
1:1
1:3
1:9
0:1
E:T

图8C


8C8
8F7
8F8
9D8
9E5
9E10
9F4
9F8
10A1
10E2
11A1
11C1
11D1
11E1
12A2
12C5
12D3
12D6
12D7
12F5
12H4
4F11
P08F08
NTD

图8D

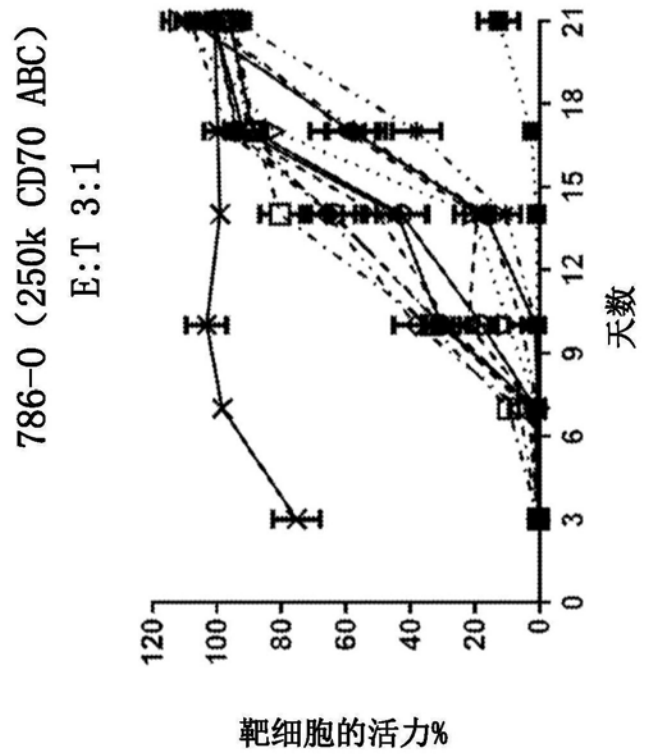

786-O（250k CD70 ABC）
E:T 3:1
靶细胞的活力%
天数
0
20
40
60
80
100
120
0
3
6
9
12
15
18
21

图9A

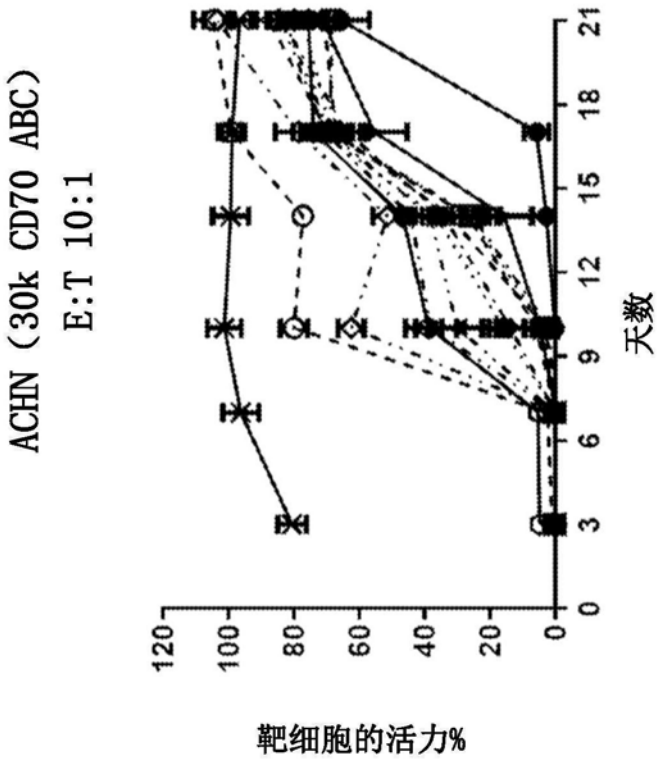

ACHN（30k CD70 ABC）
E:T 10:1
靶细胞的活力%
天数
0
20
40
60
80
100
120
0
3
6
9
12
15
18
21

图9B

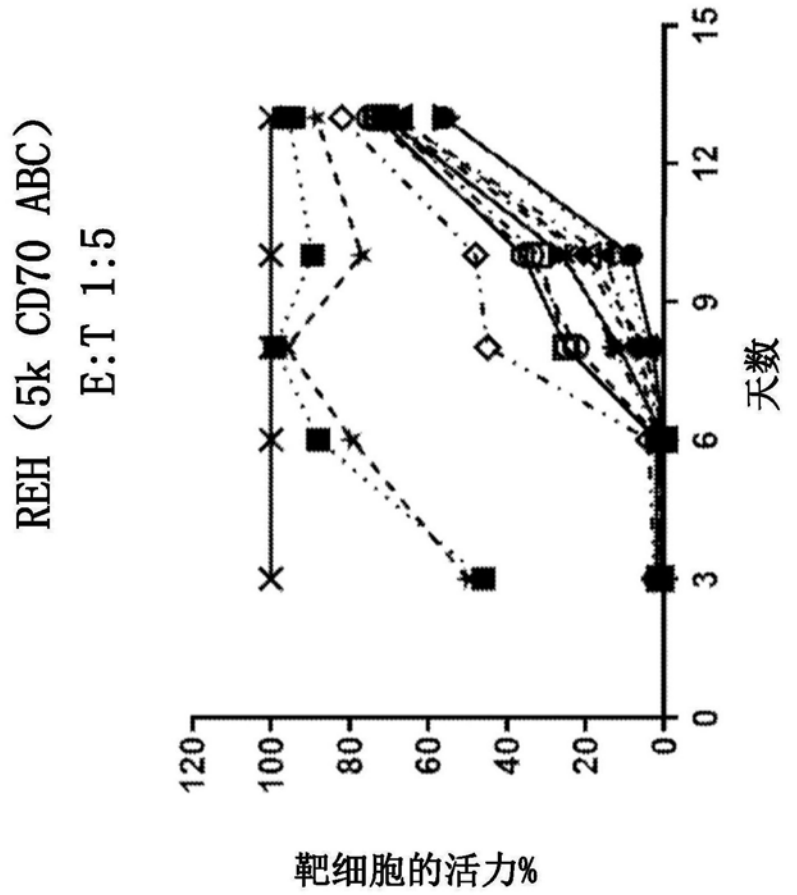

REH（5k CD70 ABC）
E:T 1:5
靶细胞的活力%
天数
120
100
80
60
40
20
0
0
3
6
9
12
15

图9C


12C5
4F11
P08F08
12D6
8F8
12H4
12A2
10A1
11E1
12D3
12D7
11C1
8C8
NTD

图9D

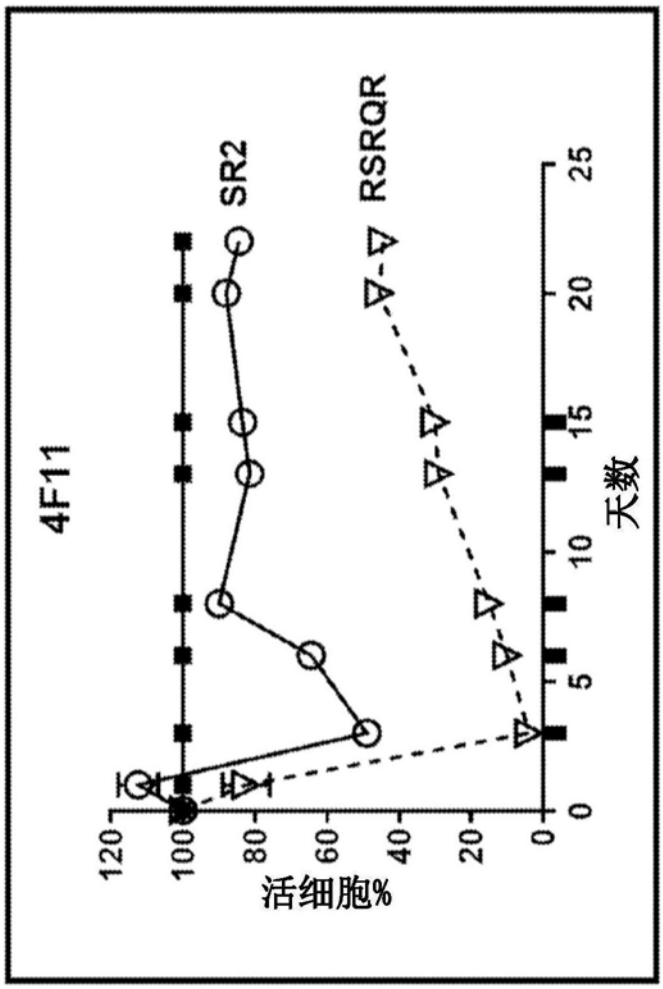


图10

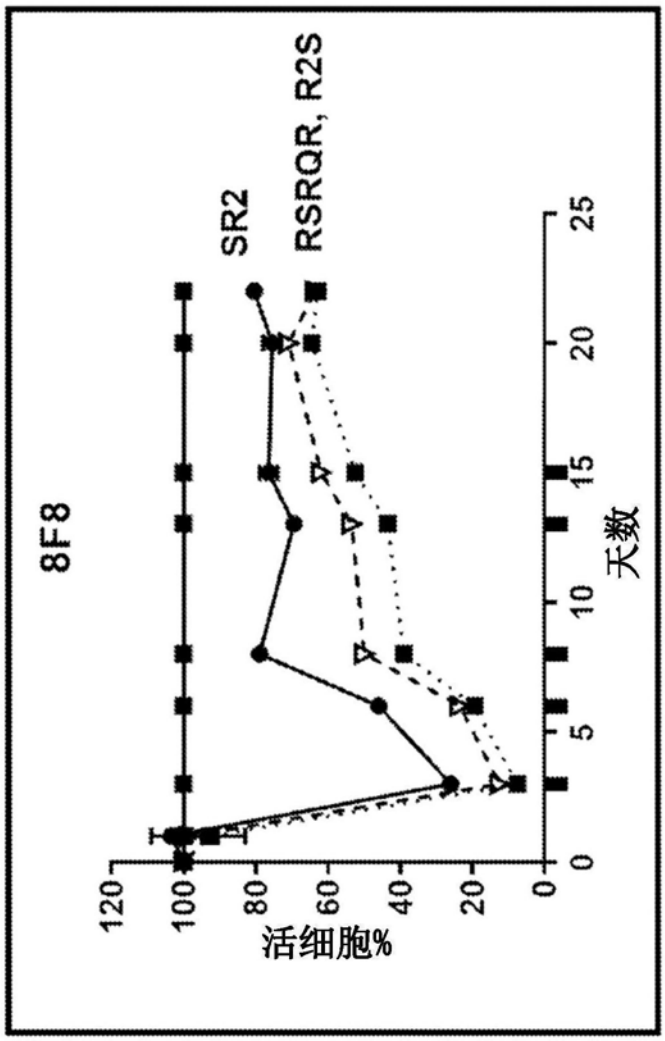


图10(续)

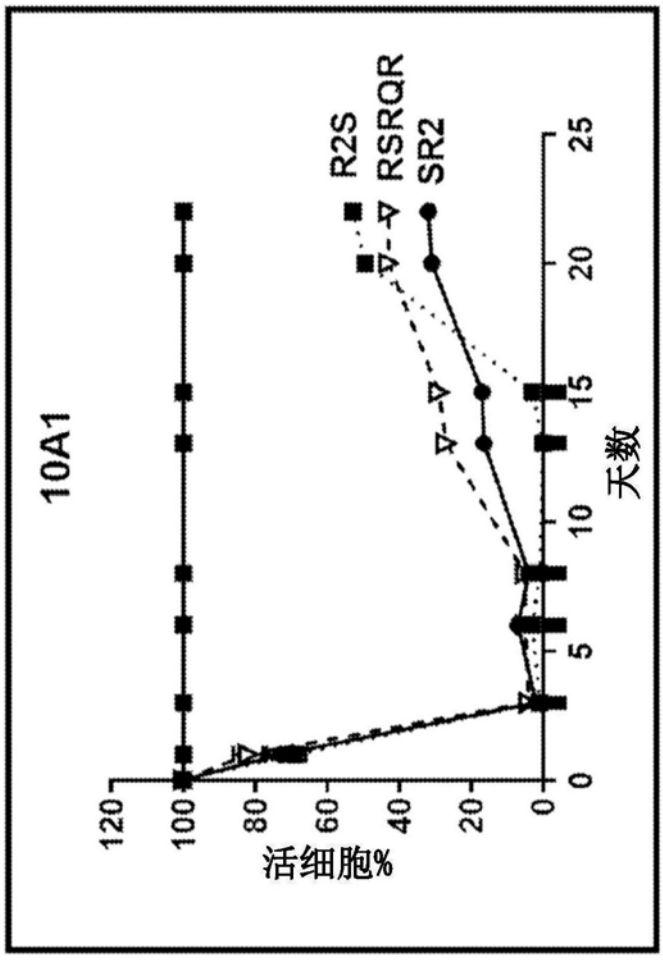


图10(续)

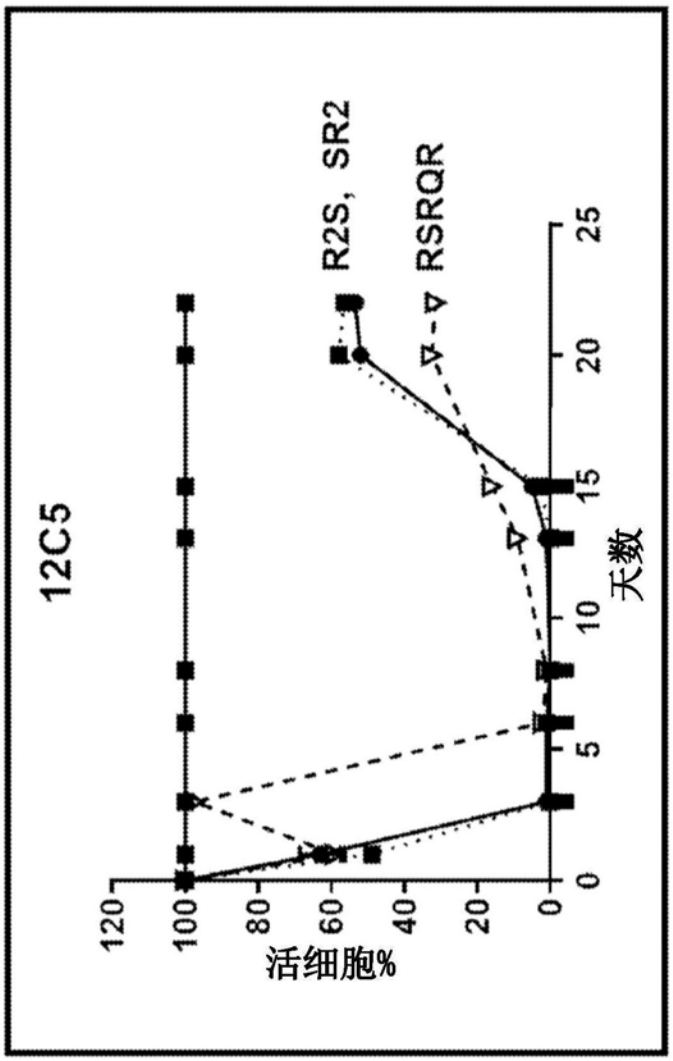


图10(续)

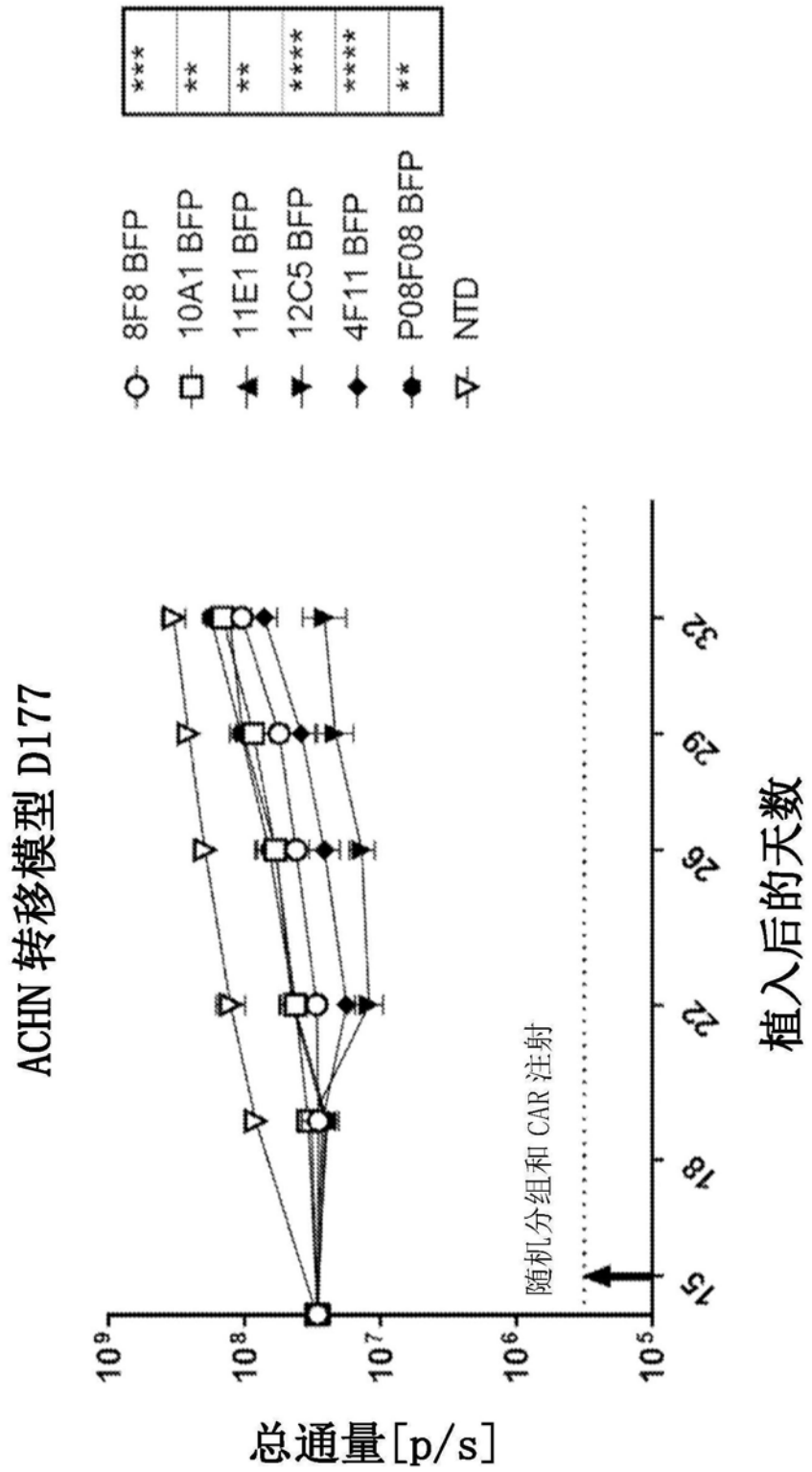

ACHN 转移模型 D177
总通量[p/s]
植入后的天数
随机分组和 CAR 注射
8F8 BFP
10A1 BFP
11E1 BFP
12C5 BFP
4F11 BFP
P08F08 BFP
NTD
***
**
**
****
****
**

图11

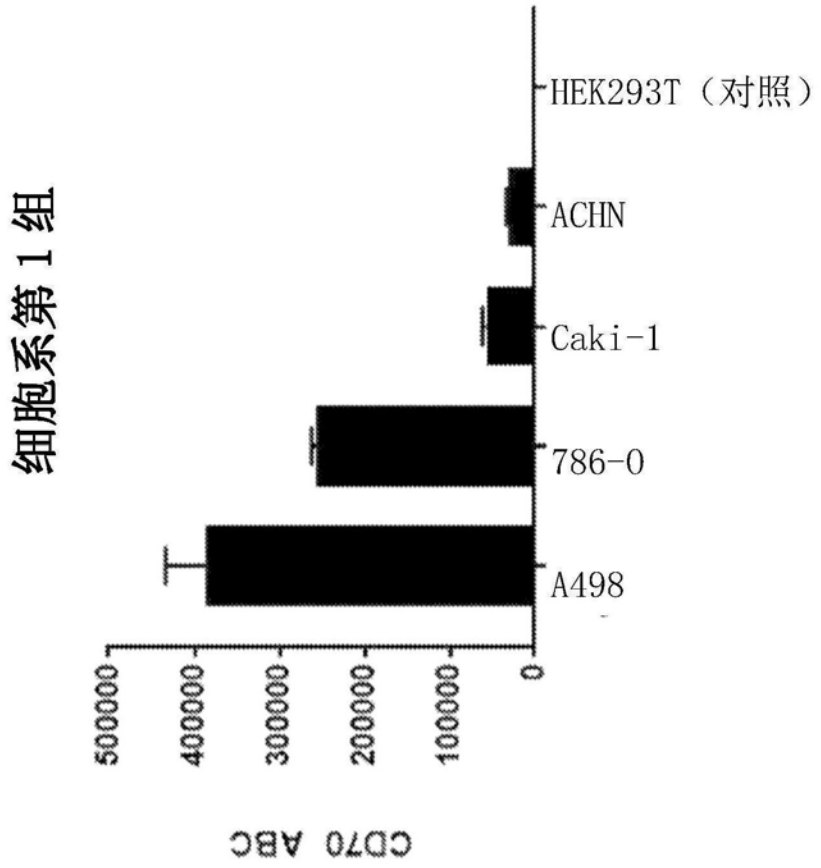

细胞系第1组
HEK293T（对照）
ACHN
Caki-1
786-0
A498
500000
400000
300000
200000
100000
0
CD70 ABC

图12A

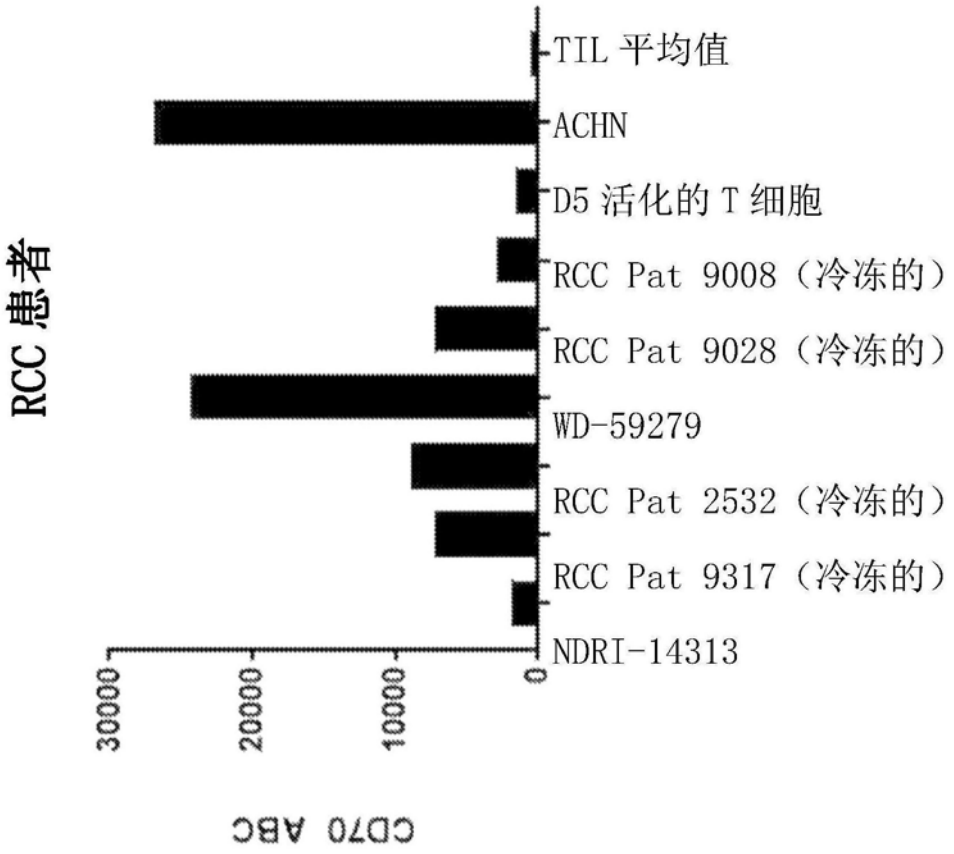

TIL 平均值
ACHN
D5 活化的 T 细胞
RCC Pat 9008（冷冻的）
RCC Pat 9028（冷冻的）
WD-59279
RCC Pat 2532（冷冻的）
RCC Pat 9317（冷冻的）
NDRI-14313
RCC 患者
30000
20000
10000
0
CD70 ABC

图12B

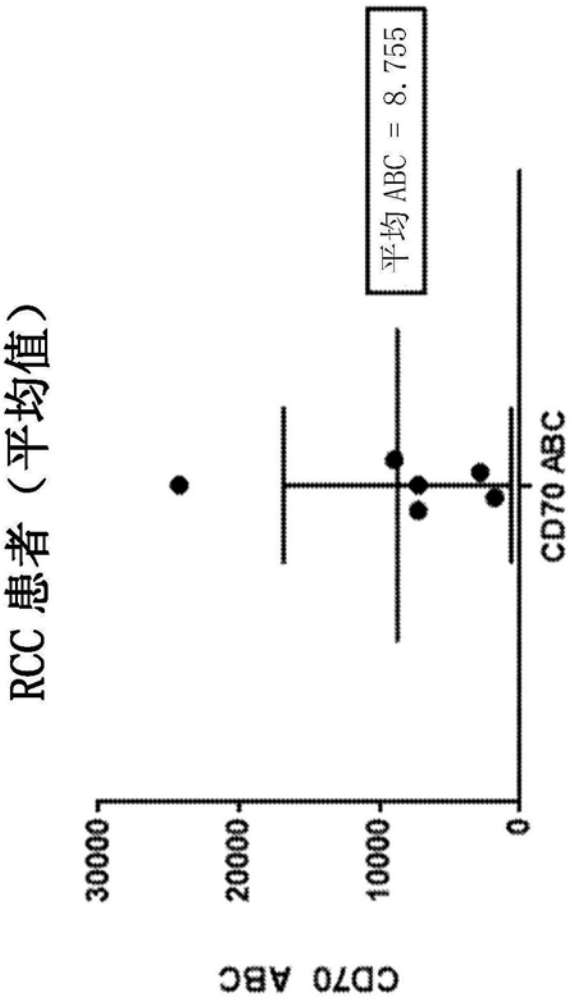


图12C

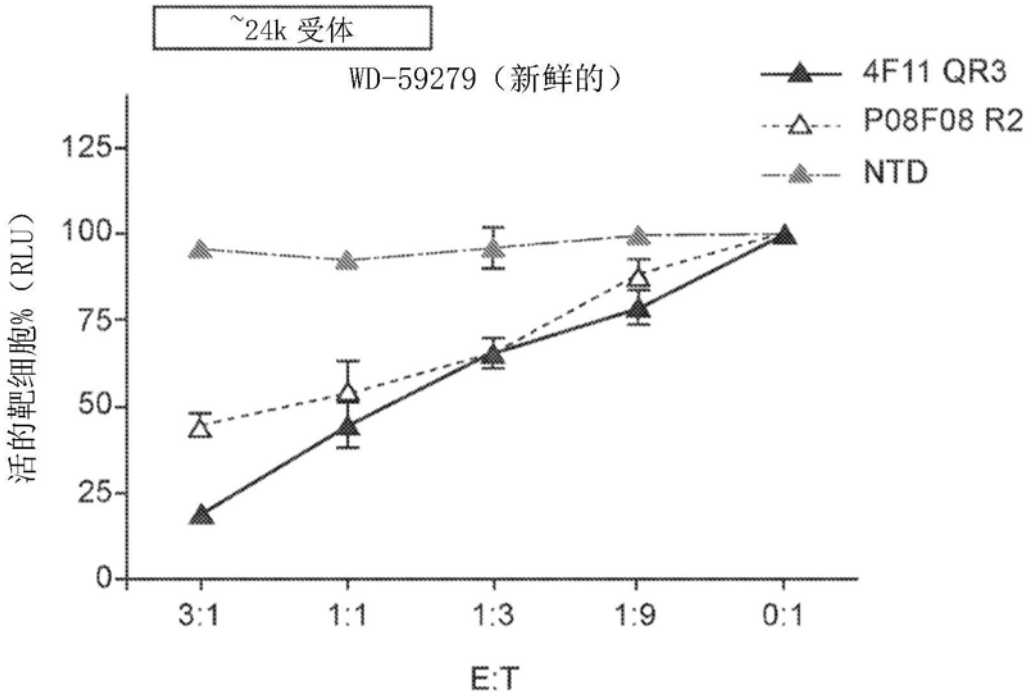

~24k 受体
WD-59279（新鲜的）
4F11 QR3
P08F08 R2
NTD
活的靶细胞%（RLU）
125
100
75
50
25
0
3:1
1:1
1:3
1:9
0:1
E:T

图13A

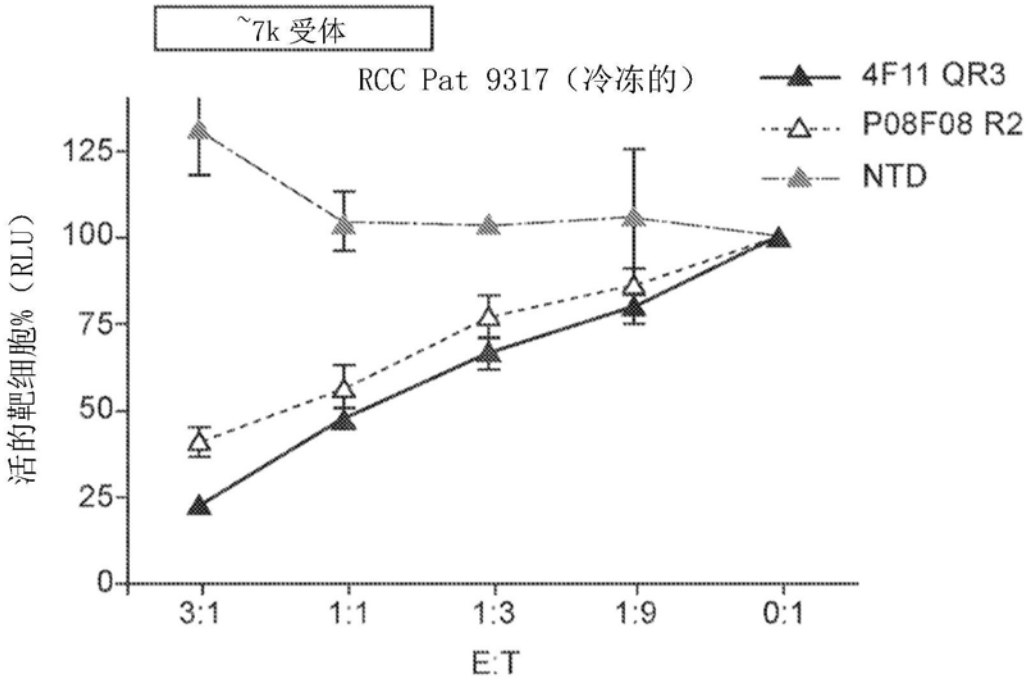

~7k 受体
RCC Pat 9317（冷冻的）
4F11 QR3
P08F08 R2
NTD
活的靶细胞%（RLU）
125
100
75
50
25
0
3:1
1:1
1:3
1:9
0:1
E:T

图13B

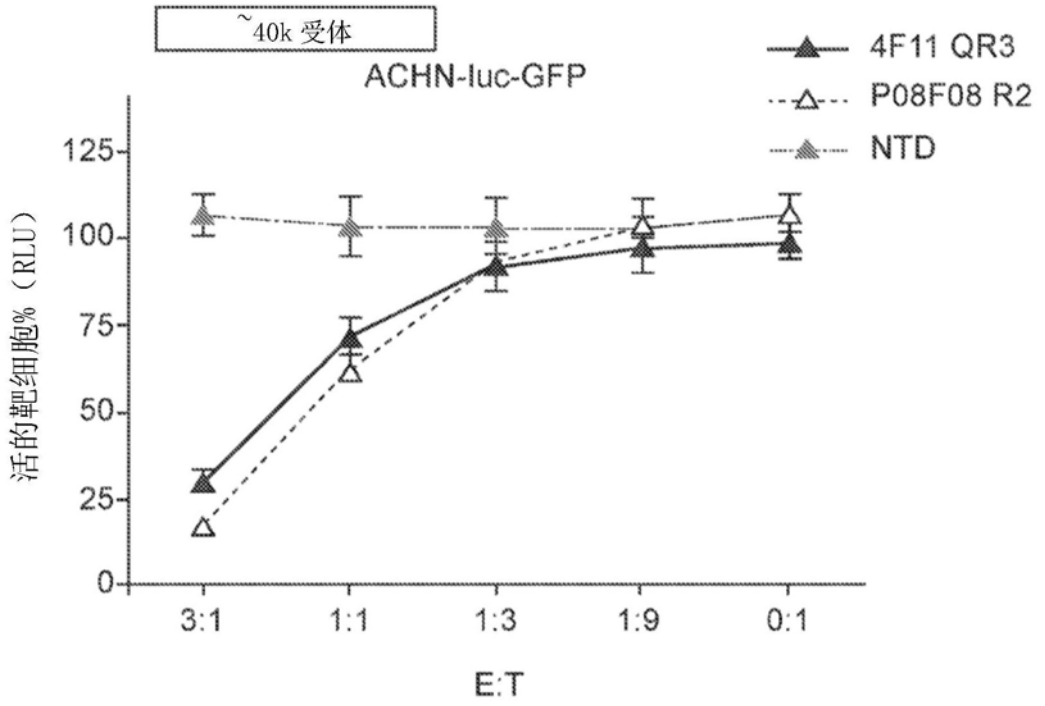

~40k 受体
ACHN-luc-GFP
4F11 QR3
P08F08 R2
NTD
活的靶细胞%（RLU）
125
100
75
50
25
0
3:1
1:1
1:3
1:9
0:1
E:T

图13C

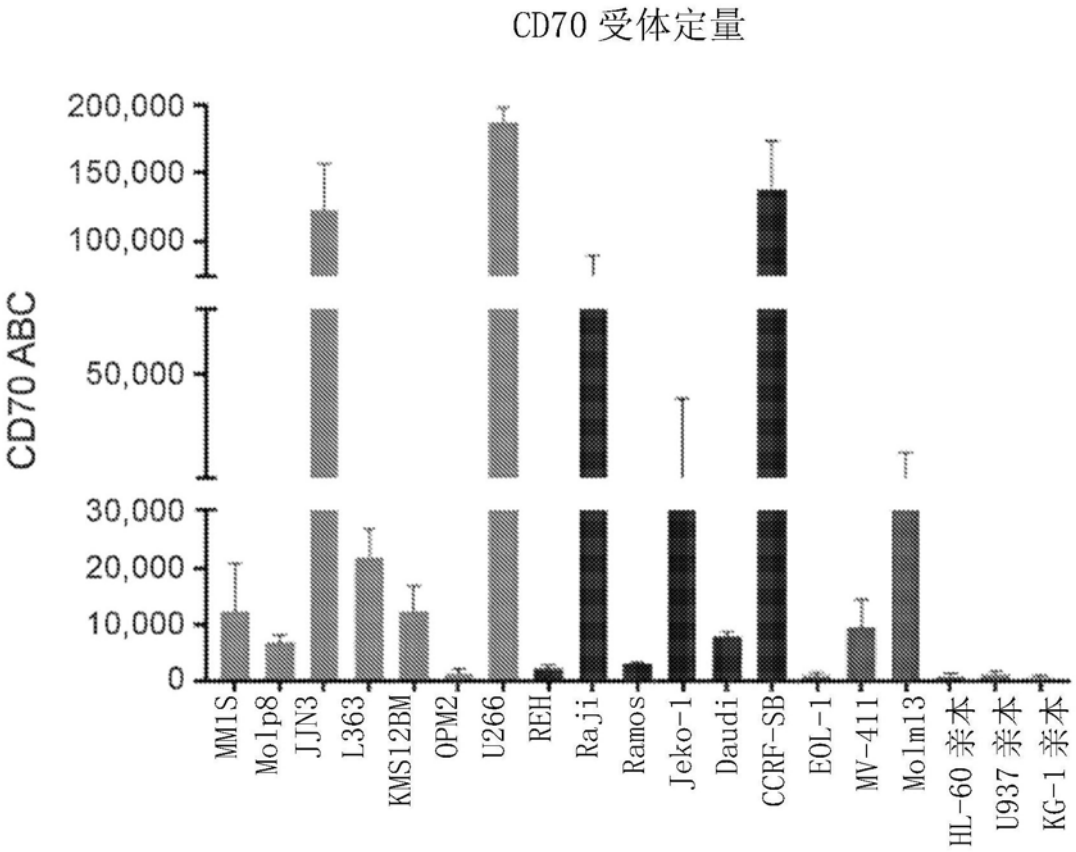

CD70 受体定量
CD70 ABC
200,000
150,000
100,000
50,000
30,000
20,000
10,000
0
MM1S
Molp8
JJN3
L363
KMS12BM
OPM2
U266
REH
Raji
Ramos
Jeko-1
Daudi
CCRF-SB
EOL-1
MV-411
Molm13
HL-60 亲本
U937 亲本
KG-1 亲本

图14A

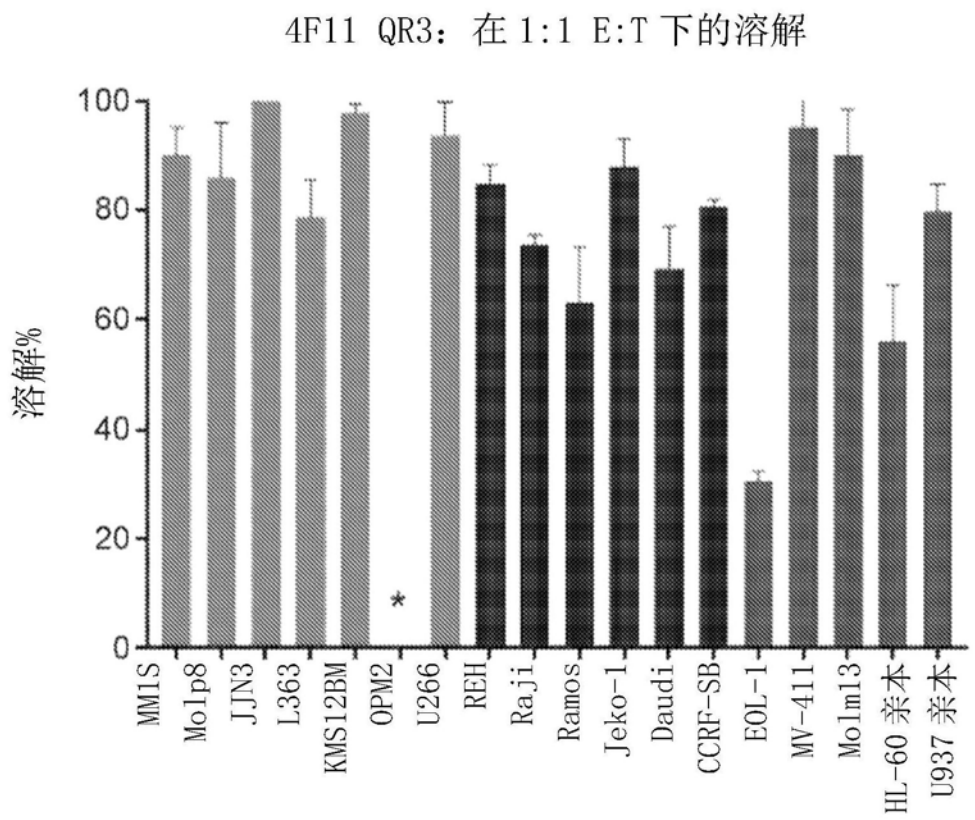

4F11 QR3：在 1:1 E:T 下的溶解
溶解%
100
80
60
40
20
0
*
MM1S
Molp8
JJN3
L363
KMS12BM
OPM2
U266
REH
Raji
Ramos
Jeko-1
Daudi
CCRF-SB
EOL-1
MV-411
Molm13
HL-60 亲本
U937 亲本

图14B

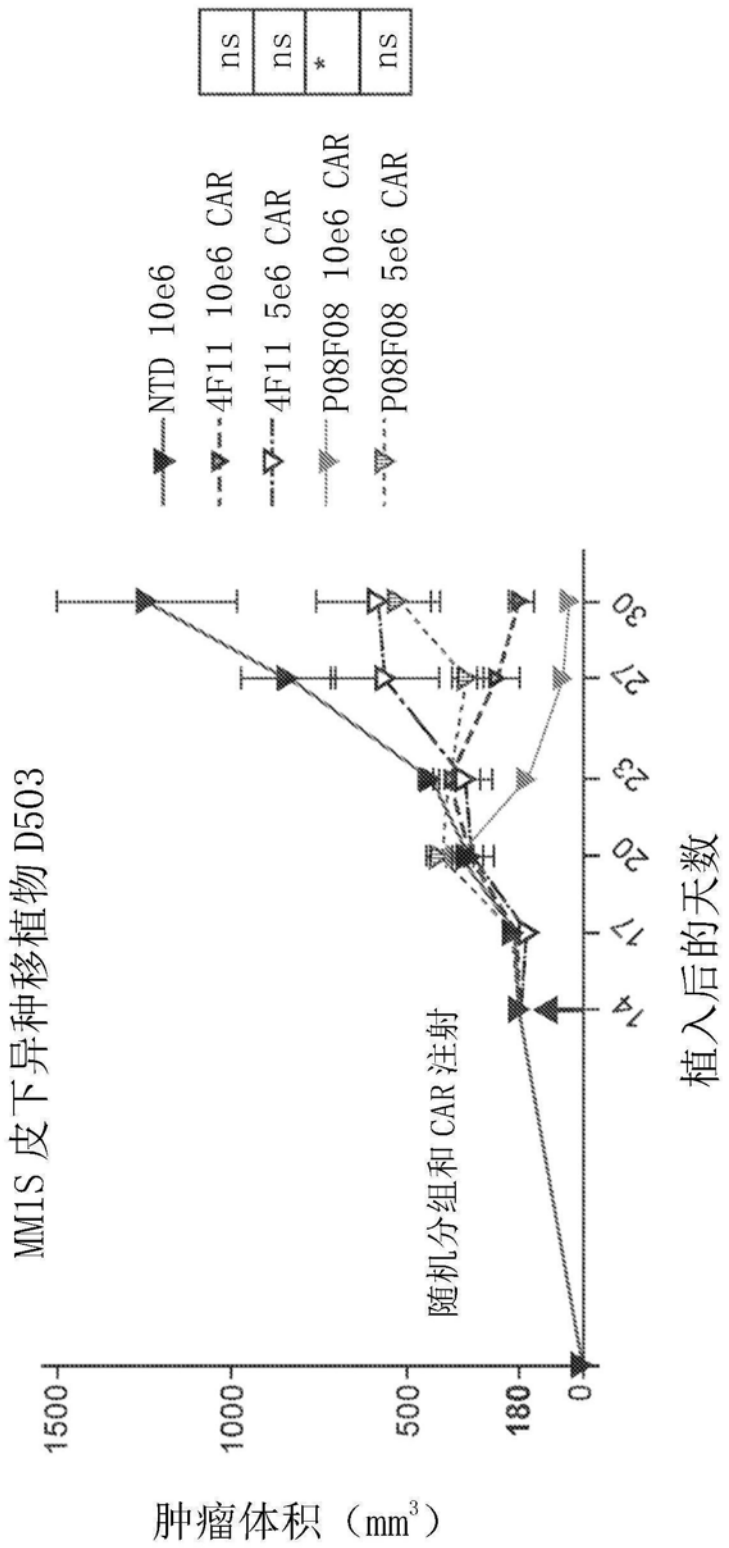

NTD 10e6
4F11 10e6 CAR
4F11 5e6 CAR
P08F08 10e6 CAR
P08F08 5e6 CAR
ns
ns
*
ns
MM1S 皮下异种移植物 D503
随机分组和 CAR 注射
肿瘤体积（mm³）
植入后的天数
1500
1000
500
180
0
14
17
20
23
27
30

图15A

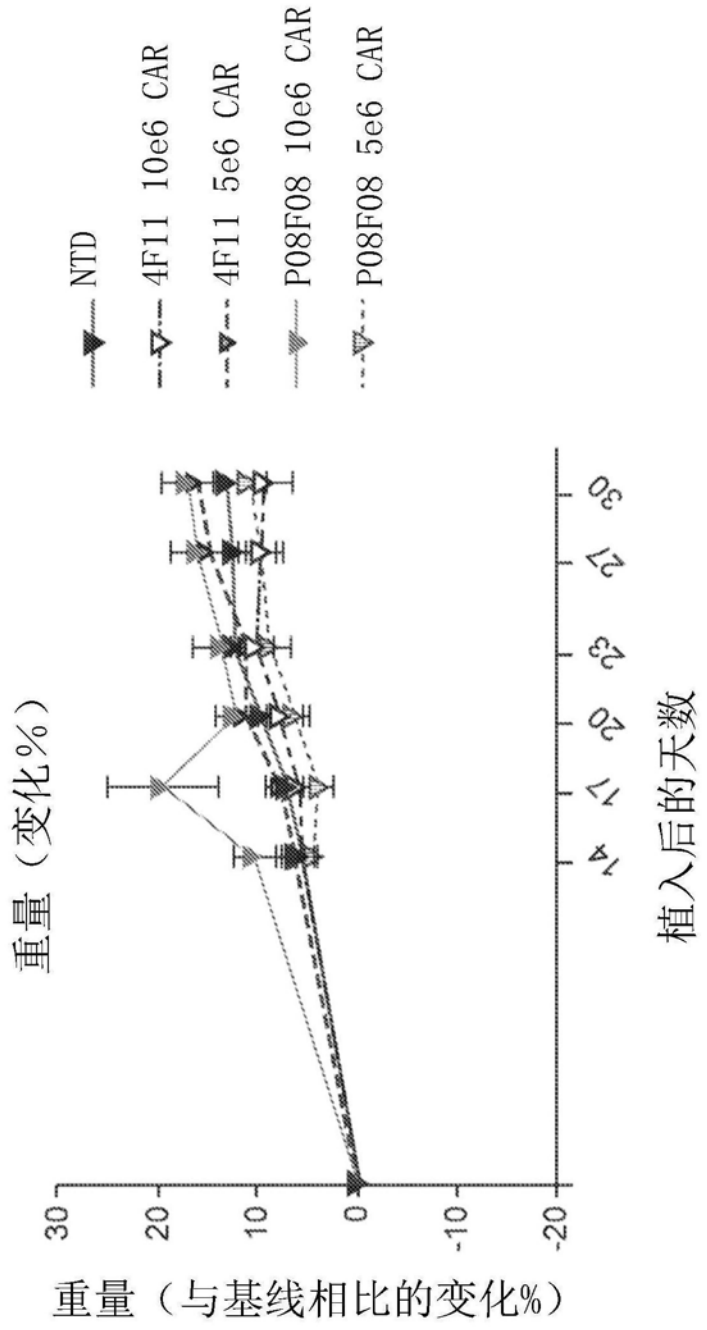

NTD
4F11 10e6 CAR
4F11 5e6 CAR
P08F08 10e6 CAR
P08F08 5e6 CAR
重量（变化%）
30
20
10
0
-10
-20
重量（与基线相比的变化%）
植入后的天数
14
17
20
23
27
30

图15B