



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 112638401 B

(45) 授权公告日 2024. 11. 19

(21) 申请号 201980056646.2

(22) 申请日 2019.06.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112638401 A

(43) 申请公布日 2021.04.09

(30) 优先权数据
62/691,658 2018.06.29 US
62/823,989 2019.03.26 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.02.26

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/039979 2019.06.28

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/006509 EN 2020.01.02

(73) 专利权人 璟尚生物制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 盛泽琪 刘波 玛格丽特·卡罗夫

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

专利代理师 徐迅 崔佳佳

(51) Int.Cl.
C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/00 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 106103488 A, 2016.11.09

审查员 陈瑶

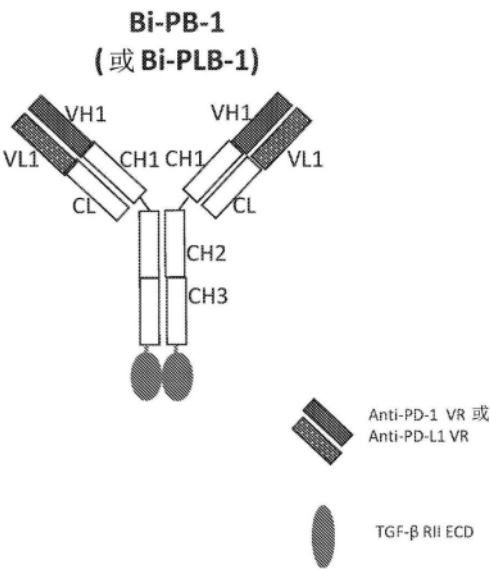
权利要求书1页 说明书49页
序列表142页 附图35页

(54) 发明名称

抗肿瘤拮抗剂

(57) 摘要

本申请公开了一种抗肿瘤拮抗剂,所述抗肿瘤拮抗剂与免疫检查点调节剂、血管生成途径调节剂和/或TGF途径调节剂特异性结合。本申请还公开了用本文所述的抗肿瘤拮抗剂治疗增殖性疾病、感染和免疫疾病的方法。



1. 一种抗肿瘤拮抗剂,所述抗肿瘤拮抗剂由两条重链和两条轻链组成,
其中每条重链从N端到C端包含VH结构域、CH1结构域、CH2结构域、CH3结构域、连接肽和TGF- β 1RIIECD胞外结构域(ECD),
每条轻链从N端到C端包含VL结构域和CL结构域,
其中所述VH结构域包含SEQ ID NO:96所示的氨基酸序列;和
其中所述VL结构域包含SEQ ID NO:91所示的氨基酸序列,
所述TGF- β 1RIIECD包含SEQ ID NO:89所示的氨基酸序列;
所述抗肿瘤拮抗剂通过所述VH和VL结构域特异性结合人VEGF-A,并且通过所述TGF- β 1RIIECD特异性结合人TGF- β 1。
2. 根据权利要求1所述的抗肿瘤拮抗剂,其中,每条重链包含选自下组的序列:SEQ ID NO:97、98、115-122和127-129。
3. 根据权利要求2所述的抗肿瘤拮抗剂,其中,每条重链包含如SEQ ID NO:98所示的序列。
4. 根据权利要求1所述的抗肿瘤拮抗剂,其中,每条重链包含如SEQ ID NO:101所示的序列。
5. 将权利要求1至4中任一项所述的抗肿瘤拮抗剂用于制备用于治疗非小细胞肺癌的药物的用途。

抗肿瘤拮抗剂

[0001] 本申请要求于2018年6月29日提交的序列号为NO.62/691,658的美国临时专利申请和于2019年3月26日提交的序列号为NO.62/823,989的美国临时专利申请的优先权,其内容通过参考明确地并入本文。

技术领域

[0002] 本申请主要涉及癌症治疗,尤其涉及能够调节与肿瘤发生、肿瘤免疫和血管生成相关的途径的双特异性抑制剂。

背景技术

[0003] 宿主不能消除癌细胞仍然是主要问题。尽管已经批准了越来越多的用于治疗多种癌症的治疗性单克隆抗体,但是鉴于癌症生长和向转移发展具有许多不同分子途径,因此经常观察到这些抗体出现耐药性。尽管免疫系统是预防癌症的主要机制,但是癌细胞可以对抗免疫监视。已经确定了限制T细胞激活的自然控制机制,以防止由于不受约束的T细胞活性而引起的附带损害。肿瘤细胞已利用这一过程来躲避免疫反应。恢复免疫效应细胞特别是T细胞识别和消除癌症的能力是免疫治疗的主要目标。TGF β 和血管生成途径均参与抗检查点抑制剂的抗性。

[0004] 需要改进的治疗性结合拮抗剂或抗体以及治疗癌症和慢性病毒感染的方法,其能够克服对抑制TGF和VEGF的检查点抑制剂的抗性。

发明内容

[0005] 本申请的一个方面涉及一种抗肿瘤拮抗剂,所述抗肿瘤拮抗剂包含特异性结合TGF β 1的第一靶向结构域和特异性结合PD-1或PD-L1的第二靶向结构域。

[0006] 本申请的另一方面涉及一种抗肿瘤拮抗剂,所述抗肿瘤拮抗剂包含特异性结合TGF β 1的第一靶向结构域和特异性结合VEGF的第二靶向结构域。

[0007] 本申请的另一方面涉及一种抗肿瘤拮抗剂,所述抗肿瘤拮抗剂包含在哺乳动物细胞中具有增加表达的贝伐单抗(bevacizumab)的改进形式。

[0008] 本申请的另一方面涉及用于治疗对象中的细胞增殖性疾病的方法。所述方法包括将有效量的本申请的抗肿瘤拮抗剂施用于需要所述治疗的对象的步骤。

附图说明

[0009] 图1显示了某些抗PD-1单克隆抗体的互补决定区(CDR)序列。相应的框架区(FR)序列在图36中作为SEQ ID NO:130-159列出。

[0010] 图2A-2B显示了抗PD-1抗体可变区结构域序列的若干实施方案。

[0011] 图3显示了某些抗PD-L1单克隆抗体的CDR序列。相应的FR序列在图36中作为SEQ ID NO:160-182列出。

[0012] 图4A-4C显示了抗PD-L1抗体可变区结构域序列的若干实施方案。

[0013] 图5A-5B显示了如下四种不同的双特异性抗肿瘤拮抗剂构型:Bi-PB-1、Bi-PLB-1、Bi-PB-2和Bi-PLB-2,各自包含(1)抗PD-1或抗PD-L1可变区和(2)TGF- β R11 ECD结构域。

[0014] 图6显示了对应于图5中的双特异性抗体的示例性功能结构域序列。

[0015] 图7显示了对应于图5中所选择的双特异性抗体的示例性重链(HC)和轻链(LC)序列。

[0016] 图8A-8C分别示出了三种不同的双特异性拮抗剂Bi-AB-1、Bi-A1B-1和Bi-ZB-1,每种分别包含在突变IgG1(K447A)支架中的羧基末端的TGF- β 1 R11胞外结构域(ECD)。Bi-AB-1和Bi-A1B-1都含有来自阿瓦斯汀(Avastin)/贝伐单抗的氨基末端抗VEGF可变区(VH1, VL1);Bi-A1B-1在VH区(E6Q,L11V)中包含两个氨基酸取代。Bi-ZB-1在IgG1 Fc(K447A)区上游包含氨基末端阿非普西(aflibercept)结构域。

[0017] 图9A和9B显示了在图8中示出的双特异性拮抗剂中存在的各种功能性结构域序列。

[0018] 图10显示了对应于图8所示的双特异性拮抗剂的重链(HC)和轻链(LC)氨基酸序列。

[0019] 图11总结了图8所示的双特异性拮抗剂中功能结构域的排列。

[0020] 图12是考马斯蓝染色的聚丙烯酰胺凝胶,显示当瞬时转染到HEK293细胞中时,含有E6Q和L11V突变的双特异性抗体拮抗剂Bi-AB-1和Bi-A1B-1的表达水平,如通过非还原性聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)所确定的那样。

[0021] 图13A示出了Bi-AB-1和Bi-A1B-1的尺寸排阻色谱(SEC)曲线。图13B显示,与二聚体相比(分别为98.6%,98.7%),蛋白A纯化的Bi-AB-1和Bi-A1B-1具有低水平的高分子量(HMW,分别为1%,1%)和低分子量(LMW,分别为0.4%,0.4%)物种。

[0022] 图14A和14B显示了在非还原性(图14A)和还原性(图14B)条件下瞬时表达的Bi-ZB-1的PAGE凝胶。

[0023] 图15显示了尺寸排阻色谱(SEC)曲线,表明与二聚体(96.1%)相比,蛋白A纯化的Bi-ZB-1具有低水平的高分子量(HMW,3.4%)和低分子量(LMW,0.5%)物种。

[0024] 图16显示了基于细胞的测定的结果,其中,在两种抗VEGF拮抗剂Bi-A1B-1和抗体A的系列稀释液存在下,用huVEGF165刺激在NFAT应答元件控制下表达人VEGFR2和萤火虫荧光素酶的重组HEK-293细胞。通过测量荧光素酶介导的发光量的减少来确定生物活性。

[0025] 图17是ELISA分析,表明TGF- β 1和VEGF165同时被Bi-A1B-1所结合,其中,huTGF- β 1包被的96孔板与系列稀释的样品Bi-A1B-1一起温育,然后与生物素化huVEGF165一起温育,由此通过链霉亲和素-HRP使用TMB底物检测结合的分子。

[0026] 图18显示了基于细胞的测定的结果,其中,在SMAD响应元件控制下并在Bi-A1B-1、Bi-ZB-1和对照的系列稀释液(每个稀释液都含有TGF- β 1 R11胞外结构域(ECD)融合蛋白)的存在下,用huTGF- β 1刺激,重组HEK-293细胞表达人TGF- β 1 R11受体和萤火虫荧光素酶。通过荧光素酶介导的发光量的减少来确定生物活性。

[0027] 图19是药代动力学曲线,显示在向6-10周龄的雌性CD1小鼠中尾静脉注射后双特异性拮抗剂Bi-A1B-1的体内半衰期($T_{1/2}$)。在注射后的不同时间回收血清中的Bi-A1B-1拮抗剂,并通过ELISA进行分析。

[0028] 图20A-20B示出了两种双特异性抗肿瘤拮抗剂Bi-PB-1.2(图20A)和Bi-PLB-1.2

(图20B),每种都包含具有的抗体骨架(IgG4K447A或IgG1K447A)和分别来自抗PD-1和抗PD-L1的可变区结构域,并且还包括与每个重链CH3区的羧基末端融合的TGF-RII ECD。

[0029] 图21显示了图20A和20B中双特异性抗体中存在的功能性结构域序列。

[0030] 图22显示了对应于图20A和20B中示出的双特异性拮抗剂的重链(HC)和轻链(LC)氨基酸序列。

[0031] 图23总结了图13和24中示出的双特异性拮抗剂中的功能结构域的排列。

[0032] 图24A显示了非变性聚丙烯酰胺凝胶(PAGE)分析,与亲本对照抗体(2P17)相比,蛋白A亲和纯化后瞬时表达系统中Bi-PB-1.2和Bi-PLB-1.2的表达增加。图24B示出了尺寸排阻色谱(SEC)曲线,显示蛋白A纯化的Bi-PB-1.2,Bi-PLB-1.2和基准抗体(2P17)。图24C显示与二聚体相比,Bi-PB-1.2,Bi-PLB-1.2和基准抗体(2P17)具有低水平的高分子量(HMW)和低分子量(LMW)物种。

[0033] 图25A-25B显示Bi-PB-1.2(图25A)和Bi-PLB-1.2(图25B)的二聚体,HMW和LMW形式表现出在4℃下至少4周的良好稳定性。

[0034] 图26A-26E显示了PD-1和TGF-β1结合到Bi-PB-1.2(分别为图26A,26B)和相应的抗PD-1和抗PDL1-TGF-β1 RII ECD基准分子(分别为图26C,26D)的结果以及它们产生的结合亲和常数(图26E)。

[0035] 图27A-27E显示了PD-L1和TGF-β1结合至Bi-PLB-1.2(分别为图27A,27B)和抗PDL1-TGF-β1 RII ECD基准分子(图27C,27D)的结果以及它们产生的结合亲和常数(图27E)。

[0036] 图28A显示了ELISA测定法,证明TGF-β1和PD-1同时被Bi-PB-1.2结合,其中将huTGF-β1被包被的96孔板与Bi-PB-1.2的系列稀释样品一起温育,然后与生物素化的huPD-1一起温育,从而通过链霉亲和素-HRP使用TMB底物检测结合的分子。图28B显示了ELISA测定法,证明TGF-β1和PD-L1同时被Bi-PLB-1.2结合,其中将huTGF-β1包被的96孔板与Bi-PLB-1.2的系列稀释样品一起温育,然后与生物素化的huPD-L1一起温育,从而通过链霉亲和素-HRP使用TMB底物检测结合的分子。

[0037] 图29A显示了Bi-PB-1.2和抗PD-1基准抗体阻断PD-1与PD-L1结合的能力。图29B显示了基于细胞的测定的结果,显示Bi-PB-1.2和抗PDL1-TGF-β1 RII ECD基准分子的系列稀释液阻断TGF-β1在SMAD应答元件的控制下激活荧光素酶表达的能力。通过荧光素酶介导的发光量的减少来确定生物活性。

[0038] 图30A-30B显示Bi-PB-1.2以及抗人PD-1和抗猕猴(cynomolgus)PD-1基准抗体与人PD-1(图30A)和猕猴PD-1(图30B)的结合以及它们相应的EC₅₀值,其反映了分别相对于结合人PD-1和猕猴PD-1而言在基线和最大响应之间产生一半应答的半最大有效浓度(EC₅₀)。

[0039] 图31A显示了Bi-PLB-1.2和抗-PD-L1基准抗体阻断PD-L1与PD-1的结合的能力。图31B显示了基于细胞的测定的结果,显示Bi-PLB-1.2和抗-PDL1-TGF-β1 RII ECD基准分子的系列稀释液阻断TGF-β1在SMAD应答元件的控制下激活荧光素酶表达的能力。通过荧光素酶介导的发光量的减少来确定生物活性。

[0040] 图32A-32B显示Bi-PLB-1.2以及抗人PD-L1和抗猕猴PD-L1基准抗体与人PD-L1(图32A)和猕猴PD-L1(图32B)的结合以及它们对应的EC₅₀值,其反映了分别相对于结合人PD-1和猕猴PD-1而言在基线和最大响应之间产生一半应答的半最大有效浓度(EC₅₀)

[0041] 图33A-33B显示了相对于阴性对照治疗,具有Bi-PB-1.2的人PBMC(供体1,图33A;供体2,图33B)的IFN- γ 分泌增加。图33C-33D显示相对于阴性对照治疗,具有Bi-PB-1.2的人PBMC(供体1,图33C;供体2,图33D)的IL-2分泌增加。

[0042] 图34A-34B显示了相对于亲本抗PD-L1抗体和阴性对照治疗,具有Bi-PLB-1.2的人PBMCs(供体9,图34A;供体9,图34B)的IFN- γ 分泌增加。图34C-34D显示相对于亲本抗PD-L1抗体和阴性对照治疗,来自具有Bi-PLB-1.2的人PBMC(供体9,图34C;供体9,图34D)的IL-2分泌增加。

[0043] 图35A-35F显示,在向6-10周龄的雌性CD1小鼠注射尾静脉后,相对于基准抗体,Bi-PB-1.2和Bi-PLB-1.2表现出改善的药代动力学特征。在注射后的不同时间从血清中回收抗体拮抗剂Bi-PB-1.2,Bi-PLB-1.2和基准,并通过ELISA(分别见图35A,35C,35E)和蛋白质印迹法(分别为图35B,35D,35F)进行分析。

[0044] 图36显示了对应于图1和3中抗PD-1和抗PD-L1 CDR的构架区(FR)。

具体实施方式

[0045] 定义

[0046] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与所公开的方法和组合物所属的技术领域的技术人员通常所理解的相同含义。必须注意的是,如本文和所附权利要求书中所使用的,除非上下文另外明确指出,否则单数形式“一个”,“一种”和“该”包括复数形式。因此,例如,如“一种肽”包括“一个或多个”肽或“数个”肽所提及的那样。关于本申请中的教导,在本申请中描述的任何已发布专利或专利申请出版物均通过引用明确地并入本文。

[0047] 如本文所用,术语“PD-1”是指任何形式的PD-1及其保留至少一部分PD-1活性的变体。除非有不同的说明,例如通过具体提及人PD-1,否则PD-1包括所有哺乳动物物种,例如人、犬、猫、马和牛的天然序列PD-1。

[0048] 如本文所用,术语“PD-L1”是指任何形式的PD-L1及其保留了PD-L1的至少一部分活性的变体。除非另外指出,例如通过具体提及人PD-L1,否则PD-L1包括所有哺乳动物物种,例如人、犬、猫、马和牛的天然序列PD-L1。

[0049] 术语“激动剂”是指促进(即,诱导、引起、增强或增加)另一分子的生物学活性或作用的物质。术语激动剂包括结合受体例如抗体的物质和促进受体功能而不与之结合的物质(例如,通过激活相关蛋白)。

[0050] 术语“拮抗剂”或“抑制剂”是指预防、阻断、抑制、中和或降低另一分子例如受体或配体的生物学活性或作用的物质。

[0051] 如本文所用,术语“抗体”是指通过一个或多个免疫球蛋白可变区特异性识别并结合抗原的多肽或多肽复合物。抗体可以是完整抗体,抗原结合片段或其单链。术语“抗体”涵盖可以在生物化学上区分各种多肽。本领域技术人员将理解,重链被分类为阿耳法,德耳塔,艾普西隆,伽马和缪,或 α , δ , ϵ , γ 和 μ ,其中有一些子类(例如, $\gamma 1$ - $\gamma 4$)。这条链的性质决定了抗体的“类别”,即分别为IgG,IgM,IgA,IgD或IgE。免疫球蛋白亚类(同种型),例如IgG1,IgG2,IgG3,IgG4等已被很好地表征,并且已知具有功能特异性。鉴于本公开内容,这些类别和同种型的每一个的修饰形式对于本领域技术人员而言是容易辨别的,并且

因此处在本公开内容的范围内。所有的免疫球蛋白类别都在本公开内容的范围内,以下讨论通常将针对免疫球蛋白分子的IgG类别。

[0052] 本申请的抗体或抗体拮抗剂可以包括但不限于多克隆、单克隆、多特异性、双特异性、人类、人源化、灵长类化、嵌合的和单链抗体。本文公开的抗体可以来自任何动物来源,包括鸟类和哺乳动物。优选地,抗体是人、鼠类、大鼠、驴、兔、山羊、豚鼠、骆驼、美洲驼、马或鸡的抗体。在一些实施方案中,可变区的起源可以是海洋生物(condricthoid)(例如来自鲨鱼)。

[0053] 术语“抗体片段”或“抗原结合片段”用于指抗体的一部分,例如F(ab')₂, F(ab)₂, Fab', Fab, Fv, 单链Fvs(scFv), 单链抗体, 二硫键连接的Fvs(sdFv), 包含VL或VH结构域的片段, Fab表达文库产生的片段以及抗个体遗传型(anti-Id)抗体。不论结构如何,抗体片段都与完整抗体所识别的相同抗原结合。术语“抗体片段”包括DART和双抗体。术语“抗体片段”还包括任何包含免疫球蛋白可变区的合成蛋白或基因工程改造蛋白,其通过与特定抗原结合形成复合物而像抗体一样起作用。“单链片段可变区”或“scFv”是指免疫球蛋白的重链(VH)和轻链(VL)的可变区的融合蛋白。在一些方面,所述区与10至约25个氨基酸的短接头肽连接。接头可富含甘氨酸以具有柔韧性和丝氨酸或苏氨酸以具有溶解度,并且可以连接VH的N末端或VL的C末端,反之亦然。尽管去除了恒定区并引入了接头,但是这种蛋白仍保留了原始免疫球蛋白的特异性。关于IgG,标准免疫球蛋白分子包含两个相同的分子量约为23,000道尔顿的轻链多肽和两个相同的分子量为53,000-70,000的重链多肽。四个链通常以“Y”构型通过二硫键连接,其中轻链从“Y”的口连接(bracket)重链并延伸通过可变区。

[0054] 轻链和重链都分为结构和功能同源的区。术语“恒定”和“可变”在功能上使用。在这方面,将理解的是,轻(VL)和重(VH)链部分的可变区结构域决定了抗原识别和特异性。相反,重链(CH1, CH2或CH3)和轻链的恒定结构域(CL)的恒定结构域赋予重要的生物学特性,例如分泌,胎盘迁移性, Fc受体结合, 补体结合等。按照惯例,常规抗体中恒定区结构域的编号随着其远离抗体的抗原结合位点或氨基末端而增加。在常规抗体中, N末端部分是可变区,而C末端部分是恒定区。CH3和CL结构域实际上分别包含重链和轻链的羧基末端。

[0055] 如上所述,可变区允许抗体选择性地识别并特异性结合抗原上的表位。即,抗体的VL结构域和VH结构域或抗体的互补决定区(CDR)子集(subset)结合以形成限定三维抗原结合位点的可变区。这种四元抗体结构形成了各Y构型的各臂的末端处存在的抗原结合位点。更具体地说,该抗原结合位点由VH和VL链中的每一个上的三个CDR(即HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2和LCDR3)限定。在某些情况下,例如某些免疫球蛋白分子衍生自骆驼科动物物种或基于骆驼科动物免疫球蛋白进行工程改造。或者,免疫球蛋白分子可以由仅不具有轻链的重链或仅不具有重链的轻链组成。

[0056] 在天然存在的抗体中,每个抗原结合结构域中存在的六个CDR是短的、非连续的氨基酸序列,由于该抗体在水性环境中呈现其三维构型,因此这些CDR被特异性定位以形成抗原结合结构域。抗原结合结构域中的其余氨基酸,称为“框架”区结构域,显示出较小的分子间变异性。构架区主要采用 β -折叠构象,并且CDR形成环,所述环连接并且在某些情况下形成 β -折叠结构的一部分。因此,框架区起到形成支架的作用,该支架通过链间非共价相互作用而将CDR定位在正确的方向上。由定位的CDR形成的抗原结合结构域限定了与免疫反应性抗原上的表位互补的表面。该互补表面促进抗体与其关联表位(cognate epitope)的非共

价结合。由于已经被精确地限定,本领结构域的普通技术人员可以容易地针对任何给定的重链或轻链可变区鉴定分别包含CDR和构架区的氨基酸。

[0057] 如本文所用,术语“VH1”和“VH2”是指对应于两种不同结合特异性的免疫球蛋白重链可变区结构域。同样,术语“VL1”和“VL2”是指对应于两种不同结合特异性的轻链可变区结构域。当一起使用时,应当理解,VH1和VL1区域限定了共同的结合特异性,并且VH2和VL2结构域限定了另一个结合特异性。

[0058] 如本文所用,术语“框架区(FR)”是指除CDR残基以外的可变区结构域残基。每个可变区结构域通常具有位于对应的CDR侧翼的四个FR。例如,VH结构域通常具有四个HFR:HFR1,HFR2,HFR3和HFR4,它们以HFR1-HCDR1-HFR2-HCDR2-HFR3-HCDR3-HFR4构型位于三个HCDR的侧翼。同样,一个LH结构域通常具有四个LFR,它们以LFR1-LCDR1-LFR2-LCDR2-LFR3-LCDR3-LFR4的构型位于三个LCDR的侧翼。可以在本文所述的拮抗剂中使用的示例性FR总结在图36中。

[0059] 轻链分类为卡帕(kappa)或兰姆达(lambda)(κ , λ)。每个重链类别可以与 κ 或 λ 轻链结合。通常,当由杂交瘤、B细胞或或基因工程宿主细胞产生免疫球蛋白时,轻链和重链彼此共价键合,并且两条重链的“尾部”部分通过共价二硫键或非共价键彼此键合。细胞。在重链中,氨基酸序列从Y构型的叉状末端的N末端延伸到每条链底部的C末端。

[0060] 如本文所用,术语“轻链恒定区”或“CL”在本文中可在提及衍生自抗体轻链的氨基酸序列时互换使用。优选地,轻链恒定区包括恒定 κ 结构域或恒定 λ 结构域中的至少一个。

[0061] 如本文所用,术语“重链恒定区”包括源自免疫球蛋白重链的氨基酸序列。包含重链恒定区的多肽包含以下至少之一:CH1结构域,铰链(例如,上部,中间和/或下部铰链区)结构域,CH2结构域,CH3结构域或其变体或片段。例如,用于本公开内容的抗原结合多肽可包含具有CH1结构域的多肽链;具有CH1结构域、铰链结构域的至少一部分和CH2结构域的多肽链;具有CH1结构域和CH3结构域的多肽链;具有CH1结构域、至少一部分铰链结构域和CH3结构域的多肽链;或具有CH1结构域、至少一部分铰链结构域、CH2结构域和CH3结构域的多肽链。在一些实施方案中,本公开内容的多肽包含具有CH3结构域的多肽链。此外,用于本公开内容的抗体可缺少至少一部分CH2结构域(例如,全部或部分CH2结构域)。应当理解,可以修饰重链恒定区,使得它们的氨基酸序列与天然存在的免疫球蛋白分子不同。

[0062] 例如,如以下本文的公开中所反映的那样,申请人已发现CH3结构域可耐受或适应CH3结构域的Fc环中的大量插入(例如,大于100个氨基酸)(例如,参见图5B中的Bi-PB-2,Bi-PLB-2)。因此,在本申请中,可以以类似于Fc环中的TGF β RII ECD结构域插入的方式类似地将任何公开的抑制剂结构域(包括但不限于SEQ ID NO:123-125)插入重链的Fc环中。

[0063] 本文公开的抗体的重链恒定区可以衍生自不同的免疫球蛋白分子。例如,多肽的重链恒定区可以包含衍生自IgG1分子的CH1结构域和衍生自IgG3分子的铰链区。在另一个实例中,重链恒定区可包含部分衍生自IgG1分子并且部分衍生自IgG3分子的铰链区。在另一个实例中,重链部分可包含部分源自IgG1分子并且部分源自IgG4分子的嵌合铰链区。

[0064] “轻链-重链对”是指轻链和重链的可以通过轻链的CL结构域和重链的CH1结构域之间的二硫键形成二聚体的集合。

[0065] 各种免疫球蛋白类别的恒定区的亚基结构和三维构型是众所周知的。如本文所用,术语“VH结构域”包括免疫球蛋白重链的氨基末端可变区结构域,而术语“CH1结构域”包

括免疫球蛋白重链的第一(绝大部分是氨基末端)恒定区结构域。CH1结构域与VH结构域相邻,并且在免疫球蛋白重链分子的铰链区的氨基末端。

[0066] 如本文所用,术语“CH2结构域”包括重链分子的从例如抗体的约残基244延伸至残基360的部分,该部分使用常规编号方案(残基244至360,Kabat numbering system(Kabat编号系统);和残基231-340,EU numbering system(EU编号系统))。CH2结构域的独特之处在于它没有与另一个结构域紧密配对。相反,两个N-连接的分支碳水化合物链插入完整的天然IgG分子的两个CH2结构域之间。CH3结构域从IgG分子的CH2结构域延伸至C末端,并包含约108个残基。

[0067] 如本文所用,术语“铰链区”包括重链分子的将CH1结构域连接至CH2结构域的部分。该铰链区包含约25个残基并且是柔性的,因此允许两个N末端抗原结合区独立移动。铰链区可细分为三个不同的结构域:上部、中部和下部铰链结构域。

[0068] 如本文所用,术语“二硫键”包括在两个硫原子之间形成的共价键。氨基酸半胱氨酸包含可以与另一个硫醇基形成二硫键或桥连(bridge)的硫醇基。在大多数天然存在的IgG分子中,CH1和CL区通过二硫键连接,并且两条重链通过在对应于239和242(使用Kabat编号系统(位置226或229,EU编号系统))的位置的两个二硫键连接。

[0069] 如本文所用,抗体,抗体片段或抗体结构域的“变体”是指如下,抗体,抗体片段或抗体结构域:(1)与原始抗体,抗体片段或抗体结构域具有至少80%,85%,90%,95%,96%,97%,98%或99%的序列同一性,和(2)特异性结合至与原始抗体,抗体片段或抗体结构域特异性结合的相同靶标。应当理解,在以“至少x%相同”或“至少x%同一性”的形式表示序列同一性的情况下,这样的实施方案包括等于或高于下限的任何和所有数值百分比。此外,应当理解,在本申请中存在氨基酸序列的情况下,应将其解释为另外公开或包含与该氨基酸序列具有至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%或至少99%的同一性。

[0070] 如本文所用,短语“人源化抗体”是指衍生自非人抗体,通常是小鼠单克隆抗体的抗体。或者,人源化抗体可衍生自嵌合抗体,该嵌合抗体保留或基本上保留亲本非人抗体的抗原结合特性,但当施用于人时与亲本抗体相比显示出降低的免疫原性。

[0071] 如本文所用,短语“嵌合抗体”是指其中免疫反应性区域或位点获自或衍生自第一物种并且恒定区(根据本公开内容其可以是完整的,部分的或修饰的)获自第二物种。在某些实施方案中,靶结合区或位点将来自非人类来源(例如,小鼠或灵长类),并且恒定区是人类。

[0072] 在本申请的多特异性抗体的范围内包括各种组合物和方法,这些组合物和方法包括不对称IgG样抗体(例如,三功能单克隆抗体/四价体瘤(triomab/quadroma),Trion Pharma/Fresenius Biotech);钮孔式抗体(knobs-into-holes antibodies)(Genentech);交叉单克隆抗体(Cross MAb,罗氏);静电匹配抗体(AMGEN);LUZ-Y(Genentech);链交换工程化结构域(SEED)体(EMD Serono;Biologic,Merus);Fab交换抗体(Genmab),对称IgG类抗体(例如双重靶向(DT)-Ig(GSK/Domantis);二合一抗体(Genentech);交联的单克隆抗体(Karmanos Cancer Center),mAb2(F-star);Cov X-body(Cov X/Pfizer);双可变区结构域(DVD)-Ig融合蛋白(Abbott);IgG样双特异性抗体(Eli Lilly);Ts2Ab(Medimmune/AZ);BsAb(ZymoGenetics);HERCULES(Biogen Idec,TvAb,Roche);scFv/Fc融合;SCORPION

(Emergent BioSolutions/Trubion, ZymoGenetics/BMS); 双亲和力重定位技术 (Fc-DART), MacroGenics; 双(scFv)2-Fabs (抗体医学国家研究中心((National Research Center for Antibody Medicine))); F(ab)2融合蛋白 (Medarex/AMGEN); 双作用或Bis-Fab (Genentech); Dock-and-Lock (DNL, ImmunoMedics); Fab-Fv (UCB-Celltech); scFv基抗体和双抗体基的抗体 (例如双特异性T细胞接合剂 (BiTEs, Micromet); 串联双抗体 (Tandab, Affimed); DARTs (MacroGenics); 单链双抗体; TCR样抗体 (AIT, Receptor Logics); 人类血清白蛋白scFv融合蛋白 (Merrimack), COMBODIES (Epigen Biotech) 和IgG/non-IgG融合蛋白 (例如免疫细胞因子 (EMDSerono, Philogen, ImmunGene, ImmunoMedics))。

[0073] “特异性结合”或“具有特异性”通常是指抗体通过其抗原结合结构域与表位结合, 并且结合需要在抗原结合结构域和表位之间具有一定的互补性。根据该定义, 当抗体通过其抗原结合结构域比与随机的、无关的表位结合时更容易与该表位结合时, 该抗体被称为“特异性结合”该表位。本文使用术语“特异性”来限定某种抗体与某种表位结合的相对亲和力。例如, 可以认为抗体“A”对给定的表位具有比抗体“B”更高的特异性, 或者说抗体“A”以比对相关表位“D”更高的特异性结合至表位“C”。在一些实施方案中, 如果抗体或抗体片段与抗原以(IQ) 等于或小于 10^{-6} M, 等于或小于 10^{-7} M, 等于或小于 10^{-8} M, 等于或小于 10^{-9} M 或等于或小于 10^{-10} M的解离常数(K_d)形成复合物, 则该抗体或抗体片段对抗原具有“特异性”。

[0074] 术语“免疫检查点调节剂”是指抑制或刺激通过免疫检查点的信号传导的功能类试剂。“免疫检查点调节剂”包括受体及其相关配体, 它们共同提供了抑制或刺激T细胞激活相关的信号转导途径。作为细胞表面受体的免疫检查点调节剂通常是可诱导检查点信号转导途径以抑制免疫应答的TNF受体或B7超家族的成员, 包括与阴性共刺激分子结合的试剂, 包括但不限于PD-1, TIGIT, LAG-3, TIM-3, BTLA, VISTA, CTLA-4和它们各自的配体。

[0075] 术语“免疫检查点调节剂拮抗剂”, “免疫检查点结合拮抗剂”和“免疫检查点拮抗剂”在本文中可互换使用, 涉及一类干扰(或抑制)免疫检查点调节剂活性的试剂, 因此, 由于与检查点调节剂或其配体结合, 通过检查点调节剂受体的信号传导被阻断或抑制。通过抑制该信号传导, 可以逆转免疫抑制, 从而可以重建或增强抗癌细胞的T细胞免疫力。示例性的免疫检查点拮抗剂包括但不限于PD-1及其配体PD-L1和PD-L2; TIGIT及其CD 155配体PVR; LAG-3及其配体, 包括肝窦内皮细胞凝集素(LSECtin)和半乳糖凝集素-3(Galectin-3); CTLA-4及其配体B7-1和B7-2; TIM-3及其配体半乳糖凝集素-9; CD122及其CD122R配体; CD70, B7H3, B和T淋巴细胞减毒剂(BTLA)和VISTA。免疫检查点调节剂拮抗剂可以包括抗体片段, 肽抑制剂, 显性负性肽(dominant negative peptide)和小分子药物, 它们可以是分离的形式, 也可以是融合蛋白或偶联物的一部分。

[0076] 术语“免疫检查点结合激动剂”和“免疫检查点激动剂”在本文中可互换使用, 涉及这样的一类试剂, 它们刺激免疫检查点调节剂的活性, 从而由于与检查点调节剂或其配体结合, 通过检查点调节剂受体的信号传导受到刺激。通过刺激该信号传导, 可以重建或增强对抗癌细胞的T细胞免疫力。示例性的免疫检查点调节剂激动剂包括但不限于: 肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族成员, 例如CD27, CD40, OX40(CD134), 糖皮质激素诱导的TNFR家族相关蛋白(GITR)和4-1BB(CD137)及其配体。其他检查点调节剂激动剂属于B7-CD28超家族, 包括CD28和ICOS。免疫检查点调节剂可以包括抗体片段, 肽抑制剂, 显性负性肽和小分子药

物,它们可以是分离的形式,也可以是融合蛋白或偶联物的一部分。

[0077] 术语“拮抗剂抗体”是指与靶标结合并预防或降低该靶标的生物学效应的抗体。在一些实施方案中,该术语可以表示防止与其结合的靶标例如PD-1执行生物学功能的抗体。

[0078] 如本文所用,“抗-PD-1拮抗剂抗体”是指能够抑制PD-1生物活性和/或由PD-1介导的一个或多个下游事件的抗体。抗PD-1拮抗剂抗体包括阻断,拮抗,抑制或降低(在任何程度上包括显著地降低)PD-1生物学活性(包括PD-1介导的下游事件,例如PD-1结合和下游信号传导,抑制),T细胞增殖的抑制,T细胞激活的抑制,IFN分泌的抑制,IL-2分泌的抑制,TNF分泌的抑制,IL-10的诱导以及抗肿瘤免疫应答的抑制的抗体。为了本发明的目的,将明确地理解术语“抗PD-1拮抗剂抗体”(可互换地称为“拮抗剂PD-1抗体”,“拮抗剂抗PD-1抗体”或“PD-1拮抗剂抗体”)包含所有先前确定的术语,标题,功能状态和特征,从而使PD-1本身,PD-1的生物学活性或生物学活性的后果在任何有意义的程度都基本无效,降低或中和。在一些实施方案中,抗PD-1拮抗剂抗体结合PD-1并上调抗肿瘤免疫应答。

[0079] 如本文所用,“抗-PD-L1拮抗剂抗体”是指能够抑制PD-L1的生物学活性和/或由PD-L1介导的一个或多个下游事件的抗体。抗PD-L1拮抗剂抗体包括阻断,拮抗,抑制或降低(至任意程度,包括显著程度)PD-L1生物学活性的抗体,包括PD-L1介导的下游事件,例如PD-L1结合和下游信号传导,T细胞增殖的抑制,T细胞激活的抑制,IFN分泌的抑制,IL-2分泌的抑制,TNF分泌的抑制,IL-10的诱导以及抗肿瘤免疫应答的抑制。为了本发明的目的,将明确地理解术语“抗PD-L1拮抗剂”(可互换地称为“拮抗剂PD-L1抗体”,“拮抗剂抗PD-L1抗体”或“PD-L1拮抗剂抗体”)包含所有先前确定的术语,标题,功能状态和特征,从而以任何有意义的程度实质上使PD-L1本身,PD-L1的生物学活性或生物学活性的结果无效,降低或中和。抗PD-L1拮抗剂抗体被设计为结合PD-L1并上调抗肿瘤免疫应答。

[0080] 短语“显性负性蛋白质”或“显性负性肽”是指衍生野生型蛋白的蛋白或肽,这样的蛋白或肽已经通过突变和/或缺失进行遗传修饰而使修饰的蛋白或肽干扰衍生出它们的内源野生型蛋白质的功能。

[0081] 短语“VEGF结合拮抗剂”是指与VEGF-A或其受体VEGFR-2结合的功能类试剂,从而由于结合的原因,VEGF-A了VEGFR-2的激活被阻断或抑制。如本文所用,术语“VEGF结合拮抗剂”包括抗体片段,肽抑制剂,显性负性肽和小分子药物,它们可以是分离的形式,也可以是融合蛋白或偶联物的一部分。

[0082] 术语“Tie2酪氨酸激酶受体结合拮抗剂”是指与Tie2酪氨酸激酶受体或其配体之一结合的功能类试剂,由于结合的缘故,Tie2酪氨酸激酶受体受到它的一个或多个配体(即Ang1,Ang2,Ang3和Ang4)的激活被阻断或抑制。如本文所用,术语“Tie2酪氨酸激酶受体结合拮抗剂”包括抗体片段,肽抑制剂,显性负肽和小分子药物,它们可以是分离的形式,也可以是融合蛋白或偶联物的一部分。

[0083] 短语“小分子药物”是指这样的分子实体,其通常是有机或有机金属的,但不是聚合物,具有药用活性,并且分子量小于约2kDa,小于约1kDa,小于约900Da,小于约800Da或小于约700Da。该术语涵盖蛋白质或核酸以外的大多数被称为“药物”的药用化合物,不过小肽或核酸类似物也可被视为小分子药物。实例包括化疗抗癌药和酶抑制剂。小分子药物可以是合成、半合成(即从天然存在的前体进行合成)或生物来源。

[0084] 当描述在各个结构域(例如,CH2-CH3)之间具有连字符的多肽结构域排列时,应当

理解,所列结构域的顺序是从氨基末端到羧基末端。

[0085] 术语“免疫偶联物”是指通过共价键与抑制性肽或小分子药物融合的抗体。所述肽或小分子药物可与恒定重链的C末端或可变轻链和/或重链的N末端连接。

[0086] “接头”可用于以稳定的共价方式将肽或小分子药物例如美登醇(maytansinoid)连接至抗肿瘤拮抗剂。在化合物或抗体保持活性的条件下,接头可对酸诱导的裂解,光诱导的裂解,肽酶诱导的裂解,酯酶诱导的裂解和二硫键裂解敏感或基本耐受。合适的接头是本领域结构域公知的,包括例如二硫基,硫醚基,酸不稳定基团,光不稳定基团,肽酶不稳定基团和酯酶不稳定基团。接头还包括GGGS,带电荷的接头及其亲水形式,如本文所述和本领域结构域已知的那样。免疫偶联物可进一步包含在抗肿瘤拮抗剂和肽和/或小分子药物之间的柔性的3-15个氨基酸肽(或间隔子)。在一些实施方案中,接头包含GGGS的3、4、5、6、7或8个重复。在一些实施方案中,接头由GGGS的3或4个重复组成。

[0087] 如本文所用,术语“免疫球蛋白支架”是指表现出期望的支持拮抗剂功能的特性的任何氨基酸聚合物,所述特性包括增加抗体特异性,增强抗体功能或支持抗体结构和稳定性。免疫球蛋白支架可以具有一个或多个免疫球蛋白恒定区,包括来自免疫球蛋白重链的CH1,CH2和/或CH3区域和/或来自免疫球蛋白轻链的CL区域。可以将免疫球蛋白支架与供体多肽的结合结构域移植,以赋予供体多肽在支架上的结合特异性。

[0088] 如本文所用,短语“多特异性抑制剂”是指包含至少两个具有不同结合特异性的靶向结构域分子。在一些实施方案中,多特异性抑制剂是包含支架和靶向不同抗原或表位的两个或更多个免疫球蛋白抗原结合结构域的多肽。在某些实施方案中,多特异性抑制剂是双特异性抗体或拮抗剂。在其他一些实施方案中,多特异性抑制剂是三特异性抗体或拮抗剂。

[0089] 如本文所用,短语“双特异性”是指包含至少两个具有不同结合特异性的靶向结构域分子。每个靶向结构域都能够与靶分子特异性结合,并在与靶分子结合时抑制靶分子的生物学功能。在一些实施方案中,双特异性检查点调节剂拮抗剂是具有两个或更多个肽的聚合物分子。在一些实施方案中,靶向结构域包含抗体的抗原结合结构域或CDR。在一些实施方案中,双特异性抑制剂是双特异性抗体。

[0090] 术语“双特异性抗体”和“双特异性拮抗剂”在本文中可互换使用,涉及可以特异性结合两种不同抗原(或表位)的抗体。在一些实施方案中,双特异性抗体是全长抗体,其在两个结合臂(一对HC/LC)之一上结合一个抗原(或表位),并且在其第二臂(另一对HC/LC)上结合不同的抗原(或表位)。在这些实施方案中,双特异性抗体具有两个不同的抗原结合臂(在特异性和CDR序列两者上),并且对于其结合的每种抗原是单价的。

[0091] 在其他实施方案中,双特异性抗体是可以在其两个结合臂(两对HC/LC)的每一个中结合两种不同抗原(或表位)的全长抗体。在这些实施方案中,双特异性抗体具有两个相同的抗原结合臂,具有相同的特异性和相同的CDR序列,并且对于与其结合的每种抗原都是二价的。

[0092] 示例性的双特异性抗体可以包括不对称的IgG样抗体(例如,triomab/quadroma, Trion Pharma/Fresenius Biotech);钮孔式抗体(Genentech);交叉单克隆抗体(罗氏);静电匹配抗体(AMGEN);LUZ-Y(Genentech);链交换工程化结构域(SEED)体(EMD Serono; biolonic,Merus);Fab交换抗体(Genmab),对称IgG类抗体(例如双重靶向(DT)-Ig(GSK/

Domantis);二合一抗体(Genentech);交联的单克隆抗体(Karmanos Cancer Center),mAb2(F-star);Cov X-body(Cov X/Pfizer);双可变区结构域(DVD)-Ig融合蛋白(Abbott);IgG样双特异性抗体(Eli Lilly);Ts2Ab(Medimmune/AZ);BsAb(ZymoGenetics);HERCULES(Biogen Idec,TvAb,Roche);scFv/Fc融合蛋白;SCORPION(Emergent BioSolutions/Trubion,ZymoGenetics/BMS);双重亲和力重定向技术(Fc-DART),MacroGenics;双(scFv)2-Fabs(抗体医学国家研究中心);F(ab)2融合蛋白(Medarex/AMGEN);双作用或Bis-Fab(Genentech);座锁体(Dock-and-Lock,DNL,ImmunoMedics);Fab-Fv(UCB-Celltech);基于scFv的抗体和基于双抗体的抗体(例如,双特异性T细胞接合剂(BiTEs,Micromet);串联双抗体(Tandab,Affimed);DARTs(MacroGenics);单链双抗体;TCR样抗体(AIT,Receptor Logics);人类血清白蛋白scFv融合蛋白(Merrimack);COMBODIES(Epigen Biotech);以及IgG/非IgG融合蛋白(例如免疫细胞因子)(EMDSerono,Philogen,ImmunGene,ImmunoMedics)。

[0093] 术语“治疗(treat)”和“治疗(treatment)”是指减轻与细胞增殖性疾病有关的一种或多种症状;预防或延迟细胞增殖性疾病的一种或多种症状的发作;和/或减轻细胞增殖性疾病的一种或多种症状的严重程度或频率。

[0094] 短语“有需要的患者”,“对需要治疗的患者”或“需要治疗的对象”包括受益于给予本公开内容的用于治疗细胞增殖性疾病的抗肿瘤拮抗剂的对象,例如哺乳动物对象。

[0095] 术语“治疗有效量”,“药理学有效量”和“生理学有效量”可互换使用,是指在血流中或在目标组织中提供阈值水平的活性拮抗剂所需的抗肿瘤拮抗剂的量。精确的量将取决于许多因素,例如特定的活性剂,组合物的组分和物理特性,预期的患者群体,患者的考虑因素等,并且可以由本领结构域技术人员根据本文提供的信息或相关文献中提供的其他信息容易地确定。

[0096] 在本文中使用的术语“改善”,“增加”或“减少”表示相对于基线测量的值或参数,例如在开始本文所述治疗之前同一个人的测量结果或在没有本文所述治疗的情况中对照个体(或多个对照个体)中的测量结果。

[0097] “对照个体”是患有与正在治疗的个体相同的细胞增殖性疾病、具有与正在治疗的个体相同的年龄以确保所治疗的个体与对照个体的疾病分期具有可比性的个体。被治疗的个体(也称为“患者”或“受试者”)可以是患有细胞增殖性疾病的胎儿,婴儿,儿童,青少年或成人。

[0098] 术语“细胞增殖性疾病”是指以细胞异常增殖为特征的疾病。增生性疾病并不意味着对细胞生长速率的任何限制,而仅表示丧失了影响生长和细胞分裂的正常控制。因此,在一些实施方案中,增殖性疾病的细胞可以具有与正常细胞相同的细胞分裂速率,但是不响应限制这种生长的信号。在“细胞增殖性疾病”的范围内的有赘生物(neoplasm)、癌症(cancer)或肿瘤(tumor)。

[0099] 术语“癌症”或“肿瘤”是指多种恶性肿瘤中的任何一种,所述恶性肿瘤的特征在于具有侵袭周围组织和/或转移至新的定殖位点的能力的增殖细胞,并且包括白血病,淋巴瘤,癌,黑色素瘤,肉瘤,生殖细胞瘤和母细胞瘤。用本公开内容的方法治疗的示例性癌症包括脑癌,膀胱癌,乳腺癌,子宫颈癌,结肠癌,头颈癌,肾癌,肺癌,非小细胞肺癌,间皮瘤,卵巢癌,前列腺癌,胃癌和子宫癌,白血病和髓母细胞瘤。

[0100] 术语“白血病”是指血液形成器官的进行性恶性疾病,并且通常以血液和骨髓中白细胞及其前体的非正常增殖和发育为特征。示例性白血病包括例如急性非淋巴细胞性白血病,慢性淋巴细胞性白血病,急性粒细胞性白血病,慢性粒细胞性白血病,急性早幼粒细胞性白血病,成年T细胞白血病,白细胞不增多性白血病(aleukemic leukemia),白细胞性白血病,嗜碱粒细胞性白血病,母细胞性白血病,牛白血病,慢性粒细胞性白血病,角质层白血病,胚胎性白血病,嗜酸性粒细胞性白血病,格罗斯氏白血病,毛细胞白血病,血母细胞性白血病(hemoblastic leukemia),成血细胞性白血病(hemocytoblastic leukemia),组织细胞性白血病,干细胞性白血病,急性单核细胞性白血病,白细胞减少性白血病(leukopenic leukemia),淋巴性白血病,淋巴母细胞性白血病,淋巴细胞性白血病,淋巴源性白血病,淋巴样白血病,淋巴肉瘤细胞白血病,肥大细胞性白血病,巨核细胞性白血病,成小髓细胞性白血病(micromyeloblastic leukemia),单核细胞性白血病,成髓细胞性白血病(myeloblastic leukemia),髓细胞性白血病(myelocytic leukemia),骨髓性粒细胞性白血病(myeloid granulocytic leukemia),粒单核细胞性白血病(myelomonocytic leukemia),内格利型白血病,浆细胞白血病,浆细胞性白血病,早幼粒细胞性白血病,李德尔氏细胞性白血病,希林氏性白血病(Schilling's leukemia),干细胞白血病,亚白血病和未分化细胞白血病。

[0101] 术语“癌”是指容易浸润周围组织并引起转移的上皮细胞的恶性生长。示例性癌包括例如腺泡癌,腺泡状癌,腺囊性癌,腺样囊性癌,腺瘤癌,肾上腺皮质癌,肺泡癌,肺泡细胞癌,基底细胞癌(basal cell carcinoma),基底细胞癌(carcinoma basocellulare),基底膜癌,基底鳞癌,支气管肺泡癌,支气管癌,支气管源性癌,脑形癌,胆管细胞癌,绒毛膜癌,胶体癌,粉刺癌,体癌,筛状癌,铠甲状癌,皮肤癌,圆柱状癌,圆柱状细胞癌,导管癌,硬脑膜癌,胚胎癌,脑样癌,上皮性癌,上皮腺癌,外生性癌,溃疡性癌,纤维瘤,明胶样癌,胶状癌,巨细胞癌,腺样癌(glandular carcinoma),腺癌,颗粒细胞癌,毛基质癌,痔疮癌,肝细胞癌,许特尔细胞癌,透明膜癌,类疱疹样癌,婴儿胚胎癌,原位癌,表皮内癌,上皮内癌,克罗姆佩切耳癌,库尔兹基氏细胞癌,大细胞癌,豆状癌(enticular carcinoma),双突透镜状癌(carcinoma lenticulare),脂质体癌,淋巴上皮癌,髓样癌(carcinoma medullare),髓样癌(medullary carcinoma),黑素瘤癌,痣样癌,粘液癌,粘液癌,粘液细胞癌,粘液表皮样癌,粘液癌(mucinous carcinoma),粘液癌(carcinoma muciparum),粘液癌(carcinoma mucocellulare),鼻咽癌,燕麦细胞癌,骨化癌,类骨样癌,乳头状癌,门静脉癌,浸润前癌,皮刺细胞癌,脓疱癌,肾脏的肾细胞癌,储备细胞癌,肉瘤癌,施奈德氏癌,硬化性癌,阴囊癌,印戒细胞癌,单纯性癌,小细胞癌,茄状癌,球状细胞癌,纺锤状细胞癌,海绵状癌,鳞状癌,鳞状细胞癌,线状癌,毛细血管扩张癌,毛细血管扩张癌,移行细胞癌,结节性癌,结节性癌,疣状癌和绒毛状癌。

[0102] 术语“肉瘤”是指由类似于胚胎结缔组织的物质组成的肿瘤,并且通常由嵌入纤维状或均质物质中的紧密堆积的细胞组成。示例性肉瘤包括例如软骨肉瘤,纤维肉瘤,淋巴肉瘤,黑素肉瘤,黏肉瘤,骨肉瘤,Abemethy肉瘤,脂肪肉瘤(adipose sarcoma),脂肪肉瘤(liposarcoma),肺泡软部分肉瘤,成釉细胞肉瘤,葡萄状肉瘤,绿藻肉瘤,绒毛膜癌,胚胎肉瘤,Wilms肿瘤肉瘤,子宫内膜肉瘤,基质肉瘤,尤文氏肉瘤,筋膜肉瘤,成纤维细胞肉瘤,巨细胞肉瘤,粒细胞肉瘤,霍奇金氏肉瘤,特发性多色出血性肉瘤,B细胞免疫母细胞肉瘤,淋

巴瘤(如淋巴瘤),詹森氏肉瘤,卡波济肉瘤,库普弗细胞肉瘤,血管肉瘤,白细胞肉瘤,恶性间皮瘤肉瘤,腹膜肉瘤,网状细胞肉瘤,劳氏肉瘤,浆液性肉瘤和滑膜肉瘤。

[0103] 术语“黑素瘤”是指源自皮肤和其他器官的黑素细胞系统的肿瘤。黑色素瘤包括例如尖角黑色素瘤,釉质黑色素瘤,良性少年黑色素瘤,Cloudman黑色素瘤,S91黑色素瘤,Harding-Passey黑色素瘤,少年黑色素瘤,扁桃体恶性黑色素瘤,恶性黑色素瘤,结节性黑色素瘤,舌下黑色素瘤和浅表性黑色素瘤。

[0104] 其他癌症包括例如霍奇金氏病,多发性骨髓瘤,神经母细胞瘤,乳腺癌,卵巢癌,肺癌,横纹肌肉瘤,原发性血小板增多症,原发性巨球蛋白血症,小细胞肺癌,原发性脑瘤,胃癌,结肠癌,恶性胰腺胰岛素瘤,恶性类癌(malignant carcinoid),恶变前皮肤病变,睾丸癌,甲状腺癌,神经母细胞瘤,食道癌,泌尿生殖道癌,恶性高钙血症,宫颈癌,子宫内膜癌和肾上腺皮质癌。

[0105] I. 靶向TGF- β 的双特异性拮抗剂

[0106] TGF- β 被认为是通过诱导和维持T调节细胞以及直接抑制先天性和后天性免疫细胞(例如NK,DC和T细胞)来介导免疫抑制的主要细胞因子。TGF- β 还在如下方面发挥作用:新血管生成和稳定肿瘤血管以及通过上皮间充质转化从而导致细胞迁移和侵袭而直接影响肿瘤。作为血管生成的有效诱导剂,TGF- β 为实体瘤提供了关键的支持系统,并在肿瘤细胞扩散(dissemination)中起着重要作用。因此,TGF- β 状态是抗PD1/PD-L1抗性和多种肿瘤总体存活的有力预测指标。

[0107] 许多细胞合成TGF- β ,并且几乎所有细胞都具有这些肽的特异性受体。TGF- β 1,TGF- β 2和TGF- β 3均通过相同的受体信号转导系统起作用。TGF- β 的活性形式是一个二聚体,通过形成由膜结合的异四聚体(分别由1型和2型丝氨酸苏氨酸受体TGF- β RI和TGF β RII组成)发出信号。最近,已开发出例如针对TGF- β 1或TGF- β 1 RII的抗体或结合片段的形式的TGF- β 途径抑制剂,例如含有TGF- β 1 RII的胞外结构域(ECD)的显性负性融合蛋白片段。

[0108] 在一方面,本申请提供了同时抑制TGF β 途径和PD-1/PD-L1检查点调节剂途径的双特异性拮抗剂。

[0109] 另一方面,本申请提供了双特异性拮抗剂,该双特异性拮抗剂同时抑制TGF β 途径和血管内皮生长因子(VEGF)途径,血管内皮生长因子受体(VEGFR)或两者。

[0110] A. 靶向TGF- β 和PD-1/PD-L1途径的双特异性拮抗剂

[0111] 在一些实施方案中,双特异性拮抗剂包括特异性抑制TGF- β 途径的第一靶向结构域和特异性结合PD-1或PD-L1的第二靶向结构域。在一些实施方案中,第一靶向结构域包含TGF- β 途径抑制剂。

[0112] TGF- β 途径抑制剂

[0113] TGF- β 途径涉及控制细胞增殖和分化,迁移和粘附,细胞外基质修饰(包括肿瘤基质和免疫抑制),血管生成和纤维生成(desmoplasia),细胞凋亡以及许多细胞类型中的其他功能等多功能肽组。TGF- β 被认为是通过诱导和维持T调节细胞以及直接抑制先天性和后天性免疫细胞,例如NK,DC和T细胞,来介导免疫抑制的主要细胞因子。TGF β 还在新血管生成和稳定肿瘤血管以及通过上皮间充质转变从而导致细胞迁移和侵袭而直接导致肿瘤发生中起作用。作为血管生成的有效诱导剂,TGF- β 1提供了针对实体瘤的关键支持系统和肿瘤细胞扩散机制。

[0114] 对于多种癌症,TGF- β 状态是抗PD1/PD-L1耐药性和总体存活率的有力预测指标。例如高TGF- β 1水平与转移性尿路上皮癌患者对PD1/PD-L1抑制的不良反应有关(Nature (2018) 554(7693):544-548),高TGF- β 信号与33种不同类型癌症的预后不良有关(Immunity (2018) 48:812-830)。用抗PD1/PD-L1抑制TGF β 进一步释放CD8效应子以杀死肿瘤细胞,并刺激其他细胞类型以增加肿瘤杀死能力。

[0115] 许多细胞合成TGF- β ,并且几乎所有细胞都具有这些肽的特异性受体。TGF- β 1,TGF- β 2和TGF- β 3均通过相同的受体信号传导系统起作用。TGF- β 的活性形式是二聚体,该二聚体通过形成膜结合异四聚体来发出信号,所述异四聚体分别由丝氨酸苏氨酸1型和2型受体TGF- β RI和TGF RII组成。

[0116] 如本文所用,TGF- β 途径抑制剂可以呈例如针对TGF- β 1,或TGF- β 1 RII,TGF结合肽,或显性负性融合蛋白片段例如TGF- β 1RII的胞外结构域(ECD)的抗体或可变区结构域片段的形式。

[0117] TGF- β 1 RII ECD

[0118] 在一些实施方案中,TGF- β 途径抑制剂包含TGF- β RII ECD。示例性的人类TGF- β 1 RII ECD(野生型)具有SEQ ID NO:89所示的氨基酸序列。

[0119] 在一些实施方案中,将TGF- β 途径抑制剂与双特异性抗肿瘤拮抗剂中的IgG的羧基末端融合,如图5A-5B和图8A-8C所示。或者,TGF- β 1 RII ECD可以与双特异性抗肿瘤拮抗剂中IgG的氨基末端融合。在其他实施方案中,将TGF- β 1 RII ECD插入IgG的IgG Fc受体(即CH2或CH3区域)内,如图5B所示。

[0120] 在一些实施方案中,可以使用抗TGF- β 1,抗TGF- β 1 RII抗体或其可变区片段代替TGF- β 1 RII ECD。示例性的抗TGF- β 1抗体描述于美国专利NO.7,067,637、7,494,651、7,527,791和7,619,069中。示例性的抗TGF- β 1 RII抗体描述于在美国专利No.7,579,186。或者,TGF- β 1 RII ECD可被一种或多种抗TGF- β 1和/或抗TGF- β 1 RII肽抑制剂取代。一种示例性的TGF- β 1肽抑制剂是KRIWFIPRSSWYERA(SEQ ID NO:111)。

[0121] 抗PD-1抗体和抗PD-1抗体片段

[0122] 在一些实施方案中,双特异性TGF β 途径拮抗剂包括抗PD-1抗体或抗体片段。在一个实施方案中,用于本申请的PD-1抑制剂是抗体或其抗原结合部分,包含:选自SEQ ID NO:1、4、7、9和12的免疫球蛋白重链互补决定区1(CDR1)序列;选自SEQ ID NO:2、5、10和13的免疫球蛋白重链CDR2序列;选自SEQ ID NO:3、6、8、11和14的免疫球蛋白重链CDR3序列;选自SEQ ID NO:15、18、21-23和26的免疫球蛋白轻链CDR1序列;选自SEQ ID NO:16、19、24和27的免疫球蛋白轻链CDR2序列;或选自SEQ ID NO:17、20、25和28的免疫球蛋白轻链CDR3序列。

[0123] 在另一个实施方案中,用于本申请的PD-1抑制剂(作为例如第二靶向结构域)是抗体或其抗原结合部分,包含:选自SEQ ID NO:1、4、7、9和12的免疫球蛋白重链CDR1序列;选自SEQ ID NO:2、5、10和13的免疫球蛋白重链CDR2序列;选自SEQ ID NO:3、6、8、11和14的免疫球蛋白重链CDR3序列;选自SEQ ID NO:15、18、21-23和26的免疫球蛋白轻链CDR1序列;选自SEQ ID NO:16、19、24和27的免疫球蛋白轻链CDR2序列;选自SEQ ID NO:17、20、25和28的免疫球蛋白轻链CDR3序列。

[0124] 在另一个实施方案中,用于本申请的PD-1抑制剂包括:免疫球蛋白重链可变区

(HCVR), 其与选自SEQ ID NO:29、31、33、35、37和39的HCVR氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性;免疫球蛋白轻链可变区(LCVR), 其与选自SEQ ID NO:30、32、34、36、38和40的LCVR氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性;或两者。

[0125] 在另一个实施方案中,用于本申请的PD-1抑制剂包括:选自SEQ ID NO:29、31、33、35、37和39的HCVR氨基酸序列;选自SEQ ID NO:30、32、34、36、38和40的LCVR氨基酸序列;或两者。

[0126] 在一个实施方案中,PD-1抑制剂包括:与SEQ ID NO:39的HCVR氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的HCVR;与SEQ ID NO:40的LCVR氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的LCVR;或两者。在一个更具体的实施方案中,PD-1抑制剂具有SEQ ID NO:39的HCVR序列;和SEQ ID NO:40的LCVR氨基酸序列;或两者。

[0127] 在另一个实施方案中,PD-1抑制剂具有免疫球蛋白HCVR,其包含:(1)SEQ ID NO:12的重链CDR1,SEQ ID NO:13的重链CDR2和SEQ ID NO:14的重链CDR3;和(2)与SEQ ID NO:150所示的氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的重链构架区(FR)1,与SEQ ID NO:144所示的氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的重链FR2,与SEQ ID NO:155所示的氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的HFR3,与SEQ ID NO:141所示的氨基酸序列具有至少80%, 85%或90%的同一性的HFR4,以及免疫球蛋白重链可变区,其包含:(1)SEQ ID NO:26的轻链CDR1,SEQ ID NO:27的LCDR2和SEQ ID NO:28的LCDR3,和(2)与SEQ ID NO:156所示的氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的LFR1,与SEQ ID NO:157所示的氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的LFR2,与SEQ ID NO:158所示的氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的LFR3,和与SEQ ID NO:159所示的氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的LFR4。

[0128] 在另一个实施方案中,TGF- β 1抗肿瘤拮抗剂包括PD-1抑制剂,其包含:与SEQ ID NO:92或SEQ ID NO:106所示的氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的免疫球蛋白重链;与SEQ ID NO:93所示的氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的轻链;或两者。在一个更具体的实施方案中,TGF- β 1抗肿瘤拮抗剂包括PD-1抑制剂,其包含:具有SEQ ID NO:92或SEQ ID NO:106所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链;和具有SEQ ID NO:93所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链;或两者。

[0129] 在另一个实施方案中,TGF- β 1抗肿瘤拮抗剂包括PD-1抑制剂,其包含:与SEQ ID NO:94或SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的免疫球蛋白重链;与SEQ ID NO:95的LCVR氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的免疫球蛋白轻链;或两者。在一个更具体的实施方案中,TGF- β 1抗肿瘤拮抗剂包括PD-1抑制剂,其包含:具有SEQ ID NO:94或SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链;和具有SEQ ID NO:95所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链;或两者。在另一个实施方案中,PD-1/TGF- β 1抗肿瘤拮抗剂包括插入CH3环内的TGF- β 1 RII ECD,如图5B所示。

[0130] 在一个实施方案中,TGF- β 1抗肿瘤拮抗剂包括PD-1抑制剂,其包含:与SEQ ID NO:107所示的氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的重链;与SEQ ID NO:108所示的氨基酸序列具有至少80%, 85%, 90%, 95%或99%的同一性的轻链;或两者。

在一个更具体的实施方案中,TGF- β 1抗肿瘤拮抗剂包括PD-1抑制剂,其包含:具有SEQ ID NO:107所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链;具有SEQ ID NO:108所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链;或两者。

[0131] 其他PD-1靶向拮抗剂包括抗PD-1抗体,例如尼沃鲁单抗(nivolumab)(BMS-936558,MDX-1106,OPDIVO™),人源化免疫球蛋白G4(IgG4)mAb(Bristol-Myers Squibb);派姆单抗(pembrolizumab)(MK-3475,lambrolizumab,KEYTRUDA™)(Merck);比地立单抗(pidilizumab,CT-011)(Medivation);和AMP-224(Merck)。抗PD-1抗体是可以例如从ABCAM(AB137132),BIOLEGEND™(EH12.2H7,RMP1-14)和AFFYMETRIX EBIOSCIENCE(J105,J116,MIH4)购得。抗PD-1靶向抗肿瘤拮抗剂可以包括HCVR,LCVR和衍生自本文所述的任何抗PD-1抗体的CDR,包括图1-2中所述的那些。

[0132] 抗PD-L1抗体和抗PD-L1抗体片段

[0133] 在一些实施方案中,双特异性TGF- β 1途径拮抗剂还包括抗PD-L1抗体或抗体片段。在一个实施方案中,用于本申请的PD-L1抑制剂是抗体或其抗原结合部分,包含:选自SEQ ID NO:41、44、50和53的免疫球蛋白重链CDR1序列;选自SEQ ID NO:42、45、47、49、51和54的免疫球蛋白重链CDR2序列;选自SEQ ID NO:43、46、48、52和55的免疫球蛋白重链CDR3序列;选自SEQ ID NO:56、59、63、66和69的免疫球蛋白轻链CDR1序列;选自SEQ ID NO:57、60、64、67和70的免疫球蛋白轻链CDR2序列;或选自SEQ ID NO:58、61、62、65、68和71的免疫球蛋白轻链CDR3序列。

[0134] 在另一个实施方案中,用于本申请的PD-L1抑制剂(作为例如第二靶向结构域)是抗体或其抗原结合部分,包含:选自SEQ ID NO:41、44、50和53的免疫球蛋白重链CDR1序列;选自SEQ ID NO:42、45、47、49、51和54的免疫球蛋白重链CDR2序列;选自SEQ ID NO:43、46、48、52和55的免疫球蛋白重链CDR3序列;选自SEQ ID NO:56、59、63、66和69的免疫球蛋白轻链CDR1序列;选自SEQ ID NO:57、60、64、67和70的免疫球蛋白轻链CDR2序列;和选自SEQ ID NO:58、61、62、65、68和71的免疫球蛋白轻链CDR3序列。

[0135] 在另一个实施方案中,用于本申请的PD-L1抑制剂包括:与选自SEQ ID NO:72、74、76、78、80、82、84和86的HCVR氨基酸序列具有至少80%,85%,90%,95%或99%的同一性的免疫球蛋白HCVR;与选自SEQ ID NO:73、75、77、79、81、83、85和87的LCVR氨基酸序列具有至少80%,85%,90%,95%或99%的同一性的免疫球蛋白LCVR;或两者。在另一个实施方案中,用于本申请的PD-L1抑制剂包括:具有选自SEQ ID NO:72、74、76、78、80、82、84和86所示的氨基酸序列的HCVR;具有选自SEQ ID NO:73、75、77、79、81、83、85和87所示的氨基酸序列的LCVR;或两者。

[0136] 在一个实施方案中,PD-L1抑制剂包括:与SEQ ID NO:86的HCVR氨基酸序列具有至少80%,85%,90%,95%或99%的HCVR;与SEQ ID NO:87的LCVR氨基酸序列具有至少80%,85%,90%,95%或99%的同一性的LCVR;或两者。在一个更具体的实施方案中,PD-L1抑制剂包括:具有SEQ ID NO:86所示的氨基酸序列的HCVR;和具有SEQ ID NO:87所示的氨基酸序列的LCVR;或两者。

[0137] 在另一个实施方案中,TGF- β 1抗肿瘤拮抗剂包括PD-L1抑制剂,包含:与SEQ ID NO:94或SQ ID NO:126所示的氨基酸序列具有至少80%,85%,90%,95%或99%的同一性的免疫球蛋白重链;与SEQ ID NO:95所示的氨基酸序列具有至少80%,85%,90%,95%或

99%的同一性的免疫球蛋白轻链;或两者。在一个更具体的实施方案中,TGF- β 1抗肿瘤拮抗剂包括PD-L1抑制剂,包含:具有SEQ ID NO:94或SQ ID NO:126所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链;具有SEQ ID NO:95所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链;或两者。

[0138] 在另一个实施方案中,PD-L1/TGF- β 1抗肿瘤拮抗剂包括插入CH3环内的TGF- β 1 RII ECD,如图5B所示。

[0139] 在一个具体的实施方案中,TGF- β 1抗肿瘤拮抗剂包括PD-L1抑制剂,包含:与SEQ ID NO:109所示的氨基酸序列具有至少80%,85%,90%,95%或99%的同一性的免疫球蛋白重链;与SEQ ID NO:110所示的氨基酸序列具有至少80%,85%,90%,95%或99%的同一性的免疫球蛋白轻链;或两者。在一个更具体的实施方案中,TGF- β 1抗肿瘤拮抗剂包括PD-L1抑制剂,包含:具有SEQ ID NO:109所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链;具有SEQ ID NO:110所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链;或两者。

[0140] 其他抗PD-L1靶向拮抗剂包括抗PD-L1抗体,例如阿替左立单抗(atenzolizumab)(MPDL3280A,RG7446),完全人源IgG4 mAb Genentech/Roche);BMS-936559(MDX-1105),完全人源化IgG4 mAb(Bristol-Myers Squibb);MEDI4736,人源化IgG抗体(Medimmune/AstraZeneca);和MSB0010718C,完全人源IgG4单克隆抗体(Merck,EMD Serono)。抗PD-L1靶向抗肿瘤拮抗剂可包括HCVR,LCVR和衍生自本文所述的任何抗PD-L1抗体的CDR,包括图3-4中所述的那些。

[0141] B. 靶向TGF- β 1和一种或多种血管生成途径的双特异性拮抗剂

[0142] 在另一方面,本申请的双特异性抗肿瘤拮抗剂包括特异性结合TGF β 1或TGF β 1 RII的第一靶向结构域和特异性结合VEGF-A,VEGFR,Ang1,Ang2,Tie2R的第二靶向结构域,或其组合。在这些实施方案中,任何上述TGF- β 1结合片段或TGF β 1 RII结合片段都可与第二靶向结构域结合使用。

[0143] 血管生成途径

[0144] 血管生成是由先前存在的血管形成新血管,其对于肿瘤生长和转移至关重要。血管生成抑制作用为治疗疾病(例如癌症)提供了潜在的有价值策略,其中疾病的进展(例如转移)取决于新血管形成。血管生成的抑制作用导致肿瘤细胞死亡,这可能使肿瘤抗原送入宿主抗原呈递途径。血管生成途径抑制剂可以为例如抗体,可变区结构域片段或显性负性融合蛋白片段的形式。

[0145] 1. VEGF/VEGFR途径

[0146] 主要的VEGF途径是由跨膜酪氨酸激酶VEGF-R2介导的。VEGF的各种同工型,特别是VEGF-A,与VEGFR-2结合,通过各种下游酪氨酸激酶的磷酸化而导致二聚化和激活。

[0147] 在一些实施方案中,本申请的拮抗剂包括与VEGF-A或其受体VEGFR-2结合的VEGF途径拮抗剂,因此,作为结合的结果,VEGF-A对VEGFR-2的激活被阻断或抑制。

[0148] 在一个实施方案中,TGF β 途径拮抗剂进一步包括呈对应于人VEGF受体1或2的胞外结构域(ECD)的显性负性VEGFR拮抗剂形式的VEGF途径拮抗剂。在一个特定的实施方案中,TGF β 途径拮抗剂包括阿非普西(afibercept,也称为Zaltrap),包含与人IgG1 Fc部分融合的来自人VEGF受体1和2的胞外结构域的VEGF-A结合部分的一种重组融合蛋白。VEGFR ECD,例如阿非普西起到VEGF-A的可溶性受体诱饵的作用。

[0149] 在一个实施方案中,双特异性抗肿瘤拮抗剂包括包含TGF β 途径抑制剂的第一靶向

结构域和特异性结合VEGF-A的第二靶向结构域,其中第二靶向结构域包含阿非普西。阿非普西的合适来源包含SEQ ID NO:88所示的氨基酸序列。在一些实施方案中,双特异性抗肿瘤拮抗剂包括修饰的免疫球蛋白重链,该免疫球蛋白重链包含在羧基末端通过IgG1或IgG4Fc受体(Bi-ZB-1)连接至TGF- β 1 RII ECD的氨基末端阿非普西结构域,如图8C所示。在一个实施方案中,修饰的免疫球蛋白重链具有SEQ ID NO:105所示的氨基酸序列。或者,TGF- β 1 RII ECD可以位于氨基末端,而阿非普西结构域可以位于羧基末端。

[0150] 在另一个实施方案中,TGF β 途径拮抗剂还包括包含抗-VEGF A或抗-VEGFR-2可变区序列(例如衍生自贝伐单抗的那些序列)的VEGF途径拮抗剂。贝伐单抗(AVASTINTM)是一种人源化抗体,该抗体包含突变的人IgG1框架区(FR)和来自阻断人VEGF-A与VEGFR-2的结合的鼠抗hVEGF单克隆抗体A.4.6.1的抗原结合互补决定区。贝伐单抗的大约93%的氨基酸序列(包括大多数框架区)源自人IgG1,并且约7%的序列源自鼠抗体A4.6.1。贝伐单抗的分子量约为149,000道尔顿,并被糖基化。在一个实施方案中,用于本申请的贝伐单抗的HCVR具有SEQ ID NO:90所示的氨基酸序列,贝伐单抗的LCVR具有SEQ ID NO:91所示的氨基酸序列。

[0151] 在一些实施方案中,贝伐单抗/AVASTIN抗体或其片段可以包含氨基酸取代,如美国专利No.7,575,893所述。示例性的氨基酸取代包括但不限于E1Q,E6Q,L11V,Q13K,L18V,R19K,A23K或其组合。在一个实施方案中,用于本申请中的贝伐单抗的突变HCVR具有SEQ ID NO:96所示的氨基酸序列,其可以与SEQ ID NO:91中的LCVR结合使用。

[0152] 在一个实施方案中,双特异性抗肿瘤拮抗剂包括特异性结合TGF β 1的第一靶向结构域(例如TGF β 1 RII ECD(或含有抗TGF β 1-或抗TGF β 1 RII可变区结构域))以及特异性结合VEGFA或VEGFR2的第二个靶向结构域(例如贝伐单抗或任何其他抗VEGF或抗VEGFR2抗体,其可变区片段或其功能活性突变体片段)。

[0153] 在特定的实施方案中,双特异性抗肿瘤TGF β /VEGF-VEGFR2拮抗剂包括具有SEQ ID NO:102所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链,具有SEQ ID NO:103所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链,或两者,例如包含野生型贝伐单抗可变区序列的Bi-AB-1(图8A)。

[0154] 在另一个实施方案中,双特异性抗肿瘤TGF- β 拮抗剂还包括具有SEQ ID NO:104所示的氨基酸序列的免疫球蛋白重链,具有SEQ ID NO:103所示的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链,或两者,例如Bi-A1B-1(图8B),其包含突变的贝伐单抗可变区序列。

[0155] 另外的抗VEGF或抗VEGFR抗体或其片段可以基于兰尼单抗(ranibizumab,商品名LucentisTM),衍生自与贝伐单抗相同的亲本鼠抗体的单克隆抗体片段;美国公开号No.2006/0280747、2007/0141065和/或2007/0020267中所述的G6或B20系列抗体(例如G6-23,G6-31,B20-4.1)以及美国专利No.7,297,334、7,060,269、6,884,879、6,582,959、6,703,020;6,054,297;美国专利申请公开No.US2007/059312,US2006/009360,US2005/0186208,US2003/0206899,US2003/0190317和US2003/0203409所述的抗体。

[0156] 示例性的抗VEGFR-2抗体拮抗剂是人源化IgG1单克隆抗体雷莫芦单抗(Ramucirumab),该抗体与VEGFR-2的胞外结构域结合,从而阻断其与VEGF-A的相互作用。其他抗VEGFR-2抗体描述于美国专利No.7,498,414、6,448,077和6,365,157中。

[0157] 在一些实施方案中,抗肿瘤拮抗剂可以进一步包括一种或多种VEGF途径的小分子拮抗剂,例如VEGFR-2的多激酶抑制剂,包括舒尼替尼,索拉非尼,西地尼布,帕宗帕尼和辛

尼达尼。

[0158] 2.Ang-Tie2R途径

[0159] 在一些实施方案中,双特异性拮抗剂包括含有至少一种Tie2受体结合拮抗剂的靶向结构域。Tie2酪氨酸激酶受体结合拮抗剂与Tie2酪氨酸激酶受体或其配体之一(即Ang1, Ang2, Ang3和Ang4)结合,因此,由于结合的缘故,Tie2酪氨酸激酶受体受到它的一个或多个配体的激活被阻断或抑制。像VEGF一样,血管生成素2 (Ang2) 在肿瘤血管生成中起关键作用。ANG2和VEGF还可共同防止树突状细胞和巨噬细胞中的抗原呈递,增强Treg积累并抑制Teff积累。先前已显示,抑制VEGF和Ang2均可提高小鼠乳腺癌模型Tg MMTV-PyMT的存活率。此外,抗PD1的添加进一步改善了反应。

[0160] 用于本申请的Tie2酪氨酸激酶受体结合拮抗剂可以以分离的形式或作为融合蛋白或偶联物的一部分包括抗体片段,肽抑制剂,显性负性肽和小分子药物。在一个实施方案中,Tie2受体结合拮抗剂是来自曲巴尼单抗(trebananib)的抑制肽TBN-P。在一个具体的实施方案中,抑制性肽包含如下氨基酸序列:

[0161] AQQEECEWDPWTCEHMGSGSATGGSGSTASSGSGSATHQEE CEWDPWTCEHMLE (SEQ ID NO: 113)。在另一个实施方案中,Tie2受体结合拮抗剂包含SEQ ID NO:114。

[0162] 用于本申请的Tie2激活的其他肽抑制剂(包括Ang-2抑制剂)包括A-11 (Compugen),其包含氨基酸序列ETFLSTNKLENQ (SEQ ID NO:123);CVX-060肽

[0163] QK (Ac) YQPLDEK (Ac) DK (OP) TLYDQFMLQQG (SEQ ID NO:124, Pfizer); CVX-037肽 (DFB) TNFMPMDLEK (OP) RLYEQFILQQG (SEQ ID NO:125, Pfizer);和CGEN-25017 (Compugen)。Tie2激活的其他肽抑制剂在美国专利No.7,138,370中有描述。

[0164] 用于本申请的Tie2激活的抗体抑制剂(和/或血管生成素2)包括AMG-780 (Amgen), MEDI-3617 (MedImmune/AstraZeneca), DX-2240 (Dyax/Sanofi-Aventis), REGN-910 (Sanofi/Regeneron), RG7594 (Roche), LC06 (Roche), TAvi6 (Roche), AT-006 (Roche/Affitech)。在美国专利No.7,521,053、7,658,924和8,030,025以及美国专利申请公开No.2013/0078248、2013/0259859和2015/0197578中描述了其他的Tie2受体结合抗体拮抗剂及其抗体结合序列。

[0165] 用于本申请的Tie2结合拮抗剂可进一步包括小分子抑制剂CGI-1842 (CGI Pharmaceuticals), LP-590 (Locus Pharmaceuticals), ACTB-1003 (Act Biotech/Bayer AG), CEP-11981 (Cephalon/Teva), MGCD265 (Methylgene), Regorafenib (Bayer), Cabozantinib/XL-184/BMS-907351 (Exelixis), Foretinib (Exelixis), MGCD-265 (MethylGene Inc.)

[0166] 在某些特定的实施方案中,双特异性检查点调节剂拮抗剂是全长抗体,其在它的两个结合臂之一(HC/LC对)上结合人PD-1或PD-L1,并在它的第二条臂(另一HC/LC对)上结合不同的抗原(或表位)。在这些实施方案中,双特异性抗体具有两个不同的抗原结合臂(在特异性和CDR序列上),并且对于它所结合的每种抗原是单价的。

[0167] 在一些实施方案中,双特异性检查点调节剂拮抗剂是可以在它的两个结合臂(HC/LC对)的每一个中结合人PD-1和/或PD-L1的全长抗体。在这些实施方案中,双特异性检查点调节剂拮抗剂具有两个相同的抗原结合臂,具有相同的特异性和相同的CDR序列,并且对于它所结合的每种抗原都是二价的。

[0168] 免疫球蛋白和非免疫球蛋白支架

[0169] 本申请的双特异性抗肿瘤拮抗剂可以用本文所述的免疫球蛋白骨架或非免疫球蛋白支架构建。在一些实施方案中,本发明的双特异性拮抗剂构架用免疫球蛋白支架,例如包含CH1,CH2和/或CH3结构域的IgG1,IgG2或IgG4支架构建。IgG1骨架的使用对于癌症治疗是优选的,其中靶标存在于可以介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)的抗原呈递细胞上。IgG4骨架的使用可以允许靶向抗原,其中单独的抗原结合足以产生所需的治疗益处。基于IgG4的拮抗剂排除了与例如IgG1抗体相关的不期望的效应子功能,包括Fc γ R结合和补体激活。

[0170] 优选地,第一和第二靶向结构域存在于人源化IgG1或IgG4支架中。此外,第二靶向结构域可以与IgG1或IgG4支架的羧基末端融合。另外,IgG1或IgG4支架可以具有N297A或K447A氨基酸取代。在一些实施方案中,第一靶向结构域可以包含一个或多个框架区,所述一个或多个框架区包含一个或多个选自E1Q,E6Q,L11V,Q13K,L18V,R19K,A23K或其任何组合的氨基酸取代。在其他实施方案中,IgG1或IgG4支架中的一个或多个氨基酸残基被去糖基化或突变以产生其无糖基化的变体。用于本文所述的双特异性分子的示例性免疫球蛋白支架可以选自SEQ ID NO:103、104、105、115-122和127-129。

[0171] 抗体或拮抗剂中的任何一种可以以单克隆抗体,嵌合抗体,人源化抗体,scFv或多特异性抗体的形式构造。另外,本文描述的任何抗体拮抗剂可包括靶向PD-1,PD-L1,VEGF,VEGFR,血管生成素和/或Tie2R的多种结合特异性。此外,可以将任何抗体拮抗剂工程改造以靶向给定靶标中的多个表位。此外,在一些实施方案中,所包括的检查点拮抗剂和/或血管生成特异性可以为显性负性融合蛋白的形式,例如来自相应受体的胞外结构域(ECD)。

[0172] 本文所述的HCVR和LCVR可以连接至天然存在的Fc区或非天然存在或突变的Fc区,例如无效应子或大部分无效应子的Fc(例如人IgG2或IgG4),或者,作为选择,具有与一种或多种激活Fc受体(Fc γ RI,Fc γ RIIa或Fc γ RIIIa)的结合增强从而增强肿瘤环境中的T_{reg}消耗的Fc。因此,在某些实施方案中,本文所述的抗PD-1,抗PD-L1,和/或抗VEGF,HCVR和LCVR通常可以与包含一个或多个修饰的Fc连接,以改变抗体的一种或多种功能特性,例如血清半衰期,补体固定,Fc受体结合和/或抗原依赖性细胞毒性。此外,本文所述的抗体可以被化学修饰(例如,一个或多个化学部分可以连接至抗体)或可以被修饰以改变其糖基化,从而改变抗体的一个或多个功能特性。更具体地说,在某些实施方案中,本申请中的抗体可包括在Fc区中的修饰以便产生具有(a)增加或减少的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC),(b)增加或降低的补体介导的细胞毒性(CDC),(c)增加或降低的对C1q的亲合力,和/或(d)增加或降低的对Fc受体的亲合力(相对于亲本Fc)。此类Fc区变体通常将在Fc区中包含至少一种氨基酸修饰。结合氨基酸修饰被认为是特别期望的。例如,变体Fc区可在其中(例如本文中确定的特定Fc区位置中)包括二个,三个,四个,五个等等的取代。

[0173] 对于完全避免效应子功能的用途,例如当单独的抗原结合足以产生所需的治疗益处,并且效应子功能仅导致不希望的副作用(或增加副作用的风险)时,可以使用IgG4抗体,或者可以设计(devise)缺少Fc区或实质性片段的抗体或其片段,或者可以将Fc突变以完全消除糖基化(例如,N297A)。作为选择,可以生成IgG2(CH1结构域和铰链区)和人IgG4(CH2和CH3结构域)的杂合构建体,其缺乏效应子功能,缺乏结合Fc γ R(如IgG2)和激活补体(如IgG4)的能力。当使用IgG4恒定结构域时,通常优选包括取代S228P,其模拟IgG1中的铰链序

列并由此稳定IgG4分子,从而减少了被治疗患者中治疗性抗体和内源性IgG4之间的Fab臂交换。

[0174] 在某些实施方案中,抗-PD-1,抗-PD-L1,抗VEGF,血管生成素,和/或抗Tie2R抗体或其片段可以被修饰以增加其生物学半衰期。可以采用各种方法,包括例如增加Fc区对FcRn的结合亲和力的那些方法。在一个实施方案中,如美国专利No.5,869,046和6,121,022所述,抗体在CH1或CL区域内改变以包含从IgG的Fc区的CH2结构域的两个环中截取的挽救受体结合表位(salvage receptor binding epitope)。Fc区中的残基编号是EU index的编号。参照残基编号提供本文公开的序列变体,残基编号后面跟着的氨基酸是被取代的天然氨基酸,任选地,之前在该位置是天然残基。在给定位置可能存在多个氨基酸的情况下,例如,如果天然同型(isotype)之间的序列不同,或者如果该位置可能存在多个突变,则它们之间用斜杠分隔(例如,“X/Y/Z”)。

[0175] 增加与FcRn的结合和/或改善药代动力学性质的示例性Fc变体包括在位置259、308和434处的取代,包括例如259I、308F、428L、428M、434S、434H、434F、434Y和434M。增加Fc与FcRn结合的其他变体包括:250E、250Q、428L、428F、250Q/428L(Hinton et al.,2004,J.Biol.Chem.279(8):6213-6216,Hinton et al.2006Journal of Immunology 176:346-356),256A、272A、305A、307A、311A、312A、378Q、380A、382A、434A(Shields et al.(2001)J.Biol.Chem.,276(9):6591-6604),252F、252Y、252W、254T、256Q、256E、256D、433R、434F、434Y、252Y/254T/256E、433K/434F/436H(Dall’Acqua et al.(2002)J.Immunol.,169:5171-5180,Dall’Acqua et al.(2006)J.Biol.Chem.,281:23514-23524和美国专利No.8,367,805。

[0176] 曾经有提议将IgG Fc(1253,H310,Q311,H433,N434)中某些保守残基的修饰如N434A变体(Yeung et al.(2009)J.Immunol.182:7663)作为增加FcRn亲和力从而延长抗体在循环中的半衰期的方法(WO 98/023289)。包含M428L和N434S的组合Fc变体已显示可增加FcRn结合并将血清半衰期延长至五倍(Zalevsky et al.(2010)Nat.Biotechnol.28:157)。包含T307A、E380A和N434A修饰的组合Fc变体也延长了IgG1抗体的半衰期(Petkova et al.(2006)Int.Immunol.18:1759)。此外,还显示包含M252Y-M428L,M428L-N434H,M428L-N434F,M428L-N434Y,M428L-N434A,M428L-N434M和M428L-N434S的组合Fc变体可延长半衰期(US2006/173170)。此外,据报道,包含M252Y,S254T和T256E的组合Fc变体增加了近半衰期的4倍(Dall’Acqua et al.(2006)J.Biol.Chem.281:23514)。

[0177] 均聚物和异二聚体

[0178] 当共表达具有不同结合特异性的链时,有效产生双特异性抗体制剂的挑战之一涉及重链和轻链的错配。表1列出了用于克服具有不同结合特异性的重链之间的错配的几种氨基酸替代方案,其“增强”或优先促进所需的重链之间的正确结合。防止或减少重链之间的错配的任何方法均可用于制备根据本发明的双特异性抗肿瘤拮抗剂。

[0179] “钮孔式”(KiH)方法依赖于两个CH3结构域之间的发生大多数相互作用的界面的修饰。通常,将庞大的残基引入抗体重链的CH3结构域,其作用与钥匙类似。在另一条重链中,形成了一个“孔”,该孔能够容纳该大块残基,类似于锁。所得的异二聚体Fc部分可以通过人工二硫键进一步稳定化。

[0180] 一种替代方法是基于具有离子相互作用或空间互补性的带电残基。这包括更改

CH3界面中的电荷极性,以便静电上匹配的Fc结构域的共表达支持有利的吸引性相互作用和异二聚体形成,同时保留疏水核,而不利地排斥电荷相互作用抑制均二聚作用。参见表1。表1中的氨基酸编号遵循Kabat编号方案,并且可以应用于本文所述抗体的重链氨基酸序列。

[0181] 在另一个方法中,本申请的双特异性分子可以构建有包含亮氨酸拉链(LZ)结构域结构域的非免疫球蛋白支架。亮氨酸拉链是蛋白质中常见的三维结构基序,通常是各种转录因子中DNA结合结构域的一部分。单个LZ通常以大约7个残基的间隔包含4-5个亮氨酸残基,形成一个两亲性 α 螺旋,其疏水区域沿一侧延伸。在一个特定的实施方案中,异二聚体蛋白支架包含来自c-jun转录因子的LZ和来自c-fos转录因子的LZ。尽管已知c-jun可以形成jun-jun同型二聚体,而c-fos不能形成同型二聚体,但是jun-fos异二聚体的形成要比jun-jun同型二聚体更为有利。

[0182] 可以将亮氨酸拉链结构域代替蛋白质支架中的CH2-CH3序列,或者可以将其放置在双特异性抗肿瘤拮抗剂中两条重链的羧基末端。在后者的情况下,可以在CH3的羧基末端和亮氨酸拉链的氨基末端之间引入弗林(furin)蛋白酶切割位点。当在适当的哺乳动物细胞表达系统中共表达双特异性抗肿瘤拮抗剂的重链和轻链时,可以促进异二聚化步骤后弗林蛋白酶介导的亮氨酸拉链的裂解(参见Wranik et al., J.Biol.Chem., 287 (5) :43331-43339, 2012)。

[0183] 表1

类型	HC1	HC2
钮孔式	Y349C, T366S, L368A, Y407V	S354C, T366W
离子, 静电	S183E, E356K, E357K, D399K	S183K, K370E, K409D, K439E
[0184] 离子, 静电	K392D, K409D	E356K, D399K
HA-TF 取代	S364H, F405A	Y349T, T394F
HF-TA 取代	S364H, T394F	Y349T, F405A
亮氨酸拉链 异二聚体	人 c-Jun 亮氨酸拉链	人 c-fos 亮氨酸拉链

[0185] 表1中的氨基酸编号遵循Kabat编号方案,并且可以应用于本文所述抗体的重链氨基酸序列。表1中描述的突变可应用于任何免疫球蛋白IgG1重链以及其中的其他免疫球蛋白类别和亚类(或同型)的序列(已发布或以其他方式发布)。

[0186] 当共表达双特异性抗体的重链和轻链时,具有一种结合特异性的轻链也可能与另一种结合特异性的重链错配。因此,在某些实施方案中,重链,轻链或两者的部分可以相对于其衍生自其的“野生型”抗体链进行修饰,以防止或减少两个重链恒定区彼此的错配以及轻链恒定区与其重链对应物的错配。

[0187] 轻链错配问题可以通过几种方式解决。在一些实施方案中,空间互补突变和/或二硫键可被引入两个VL/VH界面。在其他实施方案中,可以基于离子或静电相互作用引入突变。在一些实施方案中,可以通过使用在重链的CH1结构域中具有S183E突变和在轻链的CL

结构域中具有S176K突变的第一臂来防止或减少轻链错配。第二臂可在重链的CH1结构域中包含S183K突变,在轻链的CL结构域中包含S176E突变。在其他实施方案中,采用“CrossMab”方法,其中双特异性抗肿瘤拮抗剂(例如Fab)中的一个臂保持不变,但是在包含其他结合特异性的另一臂中,轻链中的一个或多个结构域与在重链中在重链:轻链界面的一个或多个结构域交换(swap)。

[0188] 方法、免疫球蛋白结构域序列,包括如上所述的用于防止重链和轻链错配的特定突变在美国专利申请公开号2014/0243505、2013/0022601中有进一步的描述。

[0189] 偶联物

[0190] 在某些实施方案中,本申请的抗肿瘤拮抗剂化学偶联至一种或多种肽和/或小分子药物。肽或小分子药物可以相同或不同。肽或小分子药物可以例如连接至还原的SH基团和/或碳水化合物侧链。用于制备肽或小分子药物与抗体的共价或非共价偶联物的方法在本领域结构域中是已知的,并且可以使用任何此类已知方法。

[0191] 在一些实施方案中,肽或小分子药物经由二硫键形成附接到还原的抗体组分的铰链区。或者,可以使用杂双功能交联剂,例如N-琥珀酰基3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)来连接此类试剂。用于这种偶联的通用技术是本领域结构域众所周知的。在一些实施方案中,肽或小分子药物通过抗体Fc区中的碳水化合物部分偶联。碳水化合物基团可用于增加与硫醇基团结合的相同试剂的负载,或者碳水化合物基团可用于结合不同的治疗剂或诊断剂。通过抗体碳水化合物部分将肽抑制剂或小分子药物与抗体偶联的方法是本领域结构域技术人员众所周知的。例如,在一个实施方案中,该方法包括使具有氧化的碳水化合物部分的抗体组分与具有至少一种游离胺功能的载体聚合物反应。该反应产生初始的席夫碱(亚胺)键,该键可通过还原成仲胺以形成最终的偶联物而稳定化。将小分子药物和肽与抗体偶联的示例性方法在公开号为No. 2014/0356385的美国专利中有描述。

[0192] 优选地,本公开中的抗肿瘤拮抗剂保留抗体的某些期望的特征和药代动力学特性,包括期望的体外和体内稳定性(例如,单独的半衰期和半衰期稳定性),期望靶细胞的有效递送,对结合伴侣分子的亲和力增加,期望的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性和补体依赖性细胞毒性,以及降低的肾清除率或排泄率。因此,在抗肿瘤拮抗剂的设计中可以考虑留意尺寸以及对特定恒定区效应子功能的需要。

[0193] 本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂的大小范围可以为50kD至300kD, 50kD至250kD, 60kD至250kD, 80kDa至250kD, 100kD至250kD, 125kD至250kD, 150kD至250kD, 60kD至225kD, 75kD至225kD, 100kD至225kD, 125kD至225kD, 150kD至225kD, 60kD至200kD, 75kD至200kD, 100kD至125kD至200kD, 150kD至200kD, 60kD至150kD, 75kD至150kD, 100kD至150kD, 60kD至125kD, 75kD至125kD, 75kD至100kD, 或在以上范围内所列的所有数字的任意组合所涵盖的任何范围在以上列举的任意范围之间的所有数值的任意组合所指定的任意范围。

[0194] 试剂盒

[0195] 本申请进一步提供了一种试剂盒,该试剂盒包含本申请的检查点调节剂拮抗剂或抗肿瘤拮抗剂。在一些实施方案中,试剂盒包含一种或多种含有至少一个TGF β 途径抑制性结构域的双特异性免疫检查点调节剂。在一些实施方案中,试剂盒进一步包含其他试剂,包括用于检测的第二抗体,以及本文所述的其他人抗体(例如具有互补活性的人抗体,其与相同抗原中的不同表位结合,等)。试剂盒通常包括标签和说明书,指示试剂盒的内容物的预

期用途。术语标签包括根据试剂盒提供或随试剂盒一起提供的任何文字或记录的材料。

[0196] II. 抗肿瘤拮抗剂的使用方法

[0197] 本申请的抗肿瘤拮抗剂具有许多体外和体内效用,包括例如增强免疫反应和治疗癌症,传染病或自身免疫病。

[0198] 可以将本申请的抗肿瘤拮抗剂体外(in vitro)或离体(ex vivo)施用于培养中的细胞,或体内(in vivo)施用于人类受试者,以增强在多种疾病中的免疫力。因此,本文提供了在受试者中改变免疫应答的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的抗体或其抗原结合片段,从而增强,刺激或上调受试者的免疫应答。优选的受试者包括需要增强免疫应答的人类患者。该方法特别适用于治疗患有可以通过增强免疫应答(例如,T细胞介导的免疫应答)来治疗的疾病的人类患者。所述方法特别适合于体内治疗癌症或慢性感染。例如,可以将抗肿瘤拮抗剂与感兴趣的抗原一起施用,或者所述抗原可能已经存在于待治疗的受试者中(例如,一个患有肿瘤或携带病毒的受试者)以增强抗原特异性免疫。当将抗肿瘤拮抗剂与另一种试剂一起施用时,可以分别或同时施用两种组分。

[0199] 在一些实施方案中,上述方法中的检查点调节剂拮抗剂是抗PD-1抗体,抗PD-L1抗体,VEGF抗体,VEGFR抗体或其任意片段以及TGF β RII ECD(VEGFR ECD),或两者。

[0200] 在本文描述的任何抗体实施方案中,所述抗体优选是人或人源化抗体。

[0201] 本申请的范围内还包括用于检测和/或测量样品中靶分子的存在的方法,该方法包括使样品以及对照样品与本申请的抗体,抗体片段或双特异性拮抗剂(它们在允许拮抗剂和靶分子之间形成复合物的条件下特异性结合靶分子)接触。然后检测复合物的形成,其中样品与对照样品之间的复合物形成差异表明样品中靶分子的存在。

[0202] 鉴于本申请的抗肿瘤拮抗剂具有阻断T细胞应答(例如抗原特异性T细胞应答)的抑制或共同抑制的能力,本文提供的是使用本文所述的抗体刺激、增强或上调抗原特异性T细胞应答,例如抗肿瘤T细胞应答的体外和体内方法。在某些实施方案中,还提供CD3刺激(例如,通过与表达细胞膜CD3的细胞共温育),所述刺激可以在用免疫检查点调节剂拮抗剂治疗的同时、之前或之后提供。例如,本文提供的是增强抗原特异性T细胞应答的方法,该方法包括使所述T细胞与本文所述的免疫检查点调节剂拮抗剂接触,以及任选地与CD3接触,从而例如通过去除免疫检查点调节剂介导的抑制作用来增强抗原特异性T细胞应答。抗原特异性T细胞应答的任何合适的指示剂可用于测量抗原特异性T细胞应答。这种合适的指示剂的非限制性实例包括在抗体存在下增加的T细胞增殖和/或在抗体存在下增加细胞因子的生成。在一个优选的实施方案中,由抗原特异性T细胞生成白介素-2和/或干扰素- γ 得到增强。

[0203] 本申请中进一步包括的是用于增强受试者的免疫应答(例如,抗原特异性T细胞应答)的方法,该方法包括对受试者施用本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂,从而增强了受试者中的免疫应答(例如,抗原特异性T细胞应答)。在一个优选的实施方案中,所述受试者是患有肿瘤的受试者,并且增强了抗肿瘤免疫应答。肿瘤可以是实体瘤或液体瘤,例如血液系统恶性肿瘤。在某些实施方案中,肿瘤是免疫原性肿瘤。在其他实施方案中,肿瘤是非免疫原性的。在某些实施方案中,肿瘤是PD-L1阳性。在其他实施方案中,肿瘤是PD-L1阴性的。受试者也可以是携带病毒的受试者,施用本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂的结果是增强抗病毒的免疫应答。

[0204] 在一个实施方案中,一种用于抑制受试者中肿瘤细胞生长的方法包括向受试者施用本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂,从而抑制了受试者中肿瘤的生长。还提供了治疗受试者中的慢性病毒感染的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂,从而治疗受试者中的慢性病毒感染。

[0205] 本文还包括从患有肿瘤例如癌性肿瘤的受试者的肿瘤微环境中消耗 T_{reg} 细胞的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂,所述双特异性抗肿瘤拮抗剂包含在肿瘤微环境中刺激 T_{reg} 细胞消耗的Fc。Fc可以是例如具有效应子功能或增强的效应子功能,例如与一种或多种激活的Fc受体结合或增强结合的Fc。

[0206] 在一个优选的实施方案中,在肿瘤微环境中发生 T_{reg} 消耗而没有显著消耗或抑制 T_{eff} ,并且没有显著消耗或抑制肿瘤微环境外部的 T_{eff} 和 T_{reg} 细胞。在某些实施方案中,例如在肿瘤微环境中,受试者在 T_{reg} 细胞上的检查点调节剂水平高于在 T_{eff} 上的TIGIT水平。在某些实施方案中,所述双特异性拮抗剂可消耗肿瘤中的 T_{regs} 和/或肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)中的 T_{regs} 。例如,在CT26肿瘤模型中,已经发现形成为小鼠IgG2a(表现出效应子功能)的抗小鼠TIGIT抗体会部分消耗 T_{reg} 和 $CD8^+$ T细胞,但不会消耗 $CD4^+$ T细胞。形成为小鼠IgG1 D265A的无效应的对应抗体或拮抗剂不会消耗T细胞。

[0207] 在某些实施方案中,将本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂作为辅助疗法施用于受试者。使用根据本申请所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂治疗癌症患者可能导致相对于目前的护理标准而言长期的持续应答;至少1、2、3、4、5、10年或更长的长期生存期,至少1、2、3、4、5或10年或更长的无复发生存期。在某些实施方案中,用双特异性抗肿瘤拮抗剂治疗癌症患者可预防癌症的复发或延迟癌症的复发例如1、2、3、4、5或10年或更长时间。因此,使用这些拮抗剂进行的治疗可以用作主要或次要的治疗方案。

[0208] 在某些优选的实施方案中,受试者患有细胞增殖性疾病或癌症。本文提供的是用于治疗患有癌症的受试者的方法,该方法包括向受试者施用本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂,从而使受试者得到治疗,例如,抑制或减少癌性肿瘤的生长和/或使肿瘤消退。如本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂可以单独用于抑制癌性肿瘤的生长。或者,这些抗肿瘤拮抗剂中的任何一种都可以与另一种试剂例如其他抗癌靶标、免疫原性试剂、标准癌症治疗方法或其他抗体结合使用,如下所述。

[0209] 因此,本文提供了通过例如在受试者中抑制肿瘤细胞生长来治疗癌症的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂。优选地,所述抗体包含人或人源化免疫球蛋白序列。

[0210] 使用本发明的抗体可以抑制其生长的癌症包括通常对免疫疗法有响应的癌症。用于治疗癌症的非限制性实例包括鳞状细胞癌,小细胞肺癌,非小细胞肺癌,鳞状非小细胞肺癌(NSCLC),非NSCLC,神经胶质瘤,胃肠道癌,肾癌(renal cancer)(例如细胞癌),卵巢癌,肝癌,结肠直肠癌,子宫内膜癌,肾脏癌(kidney cancer)(例如肾细胞癌(RCC)),前列腺癌(例如激素难治性前列腺腺癌),甲状腺癌,神经母细胞瘤,胰腺癌,胶质母细胞瘤(多形性胶质母细胞瘤),子宫颈癌,胃癌,膀胱癌,肝癌,乳腺癌,结肠癌和头颈癌(或癌症),胃癌,生殖细胞瘤,小儿肉瘤,鼻窦自然杀伤细胞(sinonasal natural killer,),黑色素瘤(例如转移性恶性黑色素瘤,如皮肤或眼内恶性黑色素瘤),骨癌,皮肤癌,子宫癌,肛门区域癌,睾丸癌,输卵管癌,子宫内膜癌,子宫颈癌,阴道癌,外阴癌,食道癌,小肠癌,内分泌系统癌,甲状

旁腺癌,肾上腺癌,软组织肉瘤,尿道癌,阴茎癌,儿童实体瘤,输尿管癌,肾盂癌,中枢神经系统肿瘤(CNS),原发性CNS淋巴瘤,肿瘤血管生成,脊髓轴肿瘤,脑干神经胶质瘤,垂体腺瘤,卡波济肉瘤,表皮样癌,鳞状细胞癌,T细胞淋巴瘤,环境诱导的癌症(包括石棉诱导的那些癌症),与病毒有关的癌症(例如与人乳头瘤病毒(HPV)有关的肿瘤)和源自两种主要血细胞系之一即髓样细胞系(其产生粒细胞、红细胞、血小板、巨噬细胞和肥大细胞)或淋巴样细胞系(其产生B、T、NK和浆细胞)的血液系统恶性肿瘤,例如所有类型的白血病,淋巴瘤和骨髓瘤,例如急性、慢性、淋巴细胞性和/或骨髓性白血病,例如急性白血病(ALL),急性骨髓性白血病(AML),慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和慢性骨髓性白血病(CML),未分化的AML(M0),原始粒细胞性白血病(M1),原始粒细胞性白血病(M2;随着细胞成熟),早幼粒细胞性白血病(M3或M3变体[M3V]),骨髓单核细胞性白血病(M4或带有嗜酸性粒细胞增多的M4[M4E]),单核细胞性白血病(M5),红白血病(M6),巨核小细胞性白血病(M7),孤立的粒细胞性肉瘤和绿色瘤(chloroma);淋巴瘤,如霍奇金淋巴瘤(HL),非霍奇金淋巴瘤(NHL),B细胞淋巴瘤,T细胞淋巴瘤,淋巴浆细胞样淋巴瘤,单核细胞B细胞淋巴瘤,粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤,间变性(例如,Ki-1+)大细胞淋巴瘤,成人T细胞淋巴瘤/白血病,套细胞淋巴瘤,血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤,血管中心性淋巴瘤,肠T细胞淋巴瘤,原发性纵隔B细胞淋巴瘤,前体T淋巴母细胞淋巴瘤,T淋巴细胞和淋巴瘤/白血病(T-Lbly/T-ALL),外周T细胞淋巴瘤,淋巴母细胞淋巴瘤,移植后淋巴增生性疾病,真正的组织细胞淋巴瘤,原发性中枢神经系统淋巴瘤,原发渗出性淋巴瘤,淋巴母细胞淋巴瘤(LBL),造血性淋巴样系肿瘤,急性淋巴细胞白血病,弥漫性大B细胞淋巴瘤,伯基特淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤,弥漫性组织细胞性淋巴瘤(DHL),免疫原性大细胞淋巴瘤,前体B淋巴母细胞淋巴瘤,皮肤T细胞淋巴瘤(CTLC)(也称为霉菌病或Sezary综合征),以及带有Waldenstrom巨球蛋白血症的淋巴浆细胞样淋巴瘤(LPL);骨髓瘤,例如IgG骨髓瘤,轻链骨髓瘤,非分泌性骨髓瘤,阴燃性骨髓瘤(也称为惰性骨髓瘤),孤立性浆细胞瘤和多发性骨髓瘤,慢性淋巴细胞性白血病(CLL),毛细胞淋巴瘤;骨髓系造血肿瘤,间质起源肿瘤,包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;精原细胞瘤,畸胎瘤,中枢神经和周围神经肿瘤,包括星形细胞瘤,神经鞘瘤;间充质起源肿瘤,包括纤维肉瘤,横纹肌瘤和骨肉瘤;和其他肿瘤,包括黑色素瘤,色素性干皮病,角质层棘皮瘤,精原细胞瘤,甲状腺滤泡癌和畸胎瘤,淋巴系造血肿瘤,例如T细胞和B细胞肿瘤,包括但不限于T细胞疾病,例如T细胞前淋巴细胞性白血病(T-PLL),包括小细胞和脑样细胞类型;大颗粒淋巴细胞白血病(LGL),优选是T细胞型;a/d T-NHL肝脾淋巴瘤;外周/胸腺后T细胞淋巴瘤(多形性和免疫母细胞亚型);血管中心性(鼻)T细胞淋巴瘤;头颈癌,肾癌,直肠癌,甲状腺癌;急性骨髓淋巴瘤,以及上述癌症的任何组合。本文所述的方法还可用于治疗转移性癌症,难治性癌症(例如,对先前的免疫疗法是难治的癌症,例如用阻断性CTLA-4或PD-1抗体)和复发性癌症。

[0211] 本申请的双特异性抗肿瘤拮抗剂可以单独施用、与另一种抗肿瘤拮抗剂联合使用、或与另一种抗肿瘤拮抗剂同时施用。所述双特异性抗肿瘤拮抗剂也可以与免疫原性试剂(例如癌细胞,肿瘤疫苗,纯化的肿瘤抗原(包括重组蛋白、肽和碳水化合物分子),在癌症疫苗策略中被编码免疫刺激细胞因子的基因转染的细胞(He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28)或溶瘤病毒同时施用。

[0212] 已经设计了许多针对肿瘤的疫苗接种的实验策略。在这些策略之一中,使用自体或同种异体肿瘤细胞制备疫苗。当肿瘤细胞被转导表达GM-CSF时,这些细胞疫苗中的一些

已被证明是最有效的。GM-CSF已被证明是用于肿瘤疫苗接种的有效的抗原呈递激活剂 (Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:3539-43)。在临床前模型中,已证明癌症疫苗可增强效应T细胞向肿瘤的浸润。癌症疫苗的主要类型包括肽疫苗、基于载体的抗原特异性疫苗、全细胞疫苗和树突状细胞疫苗。所有基于疫苗的疗法均设计为将单个或多个抗原表位或抗原从整个细胞递送给患者,并诱导肿瘤特异性效应T细胞。因此,基于疫苗的疗法可能是诱导T细胞浸润进入肿瘤的最有效方法。

[0213] 对各种肿瘤中的基因表达和大规模基因表达模式的研究导致了所谓的肿瘤特异性抗原的定义 (Rosenberg, SA (1999) Immunity 10:281-7)。在许多情况下,这些肿瘤特异性抗原是在肿瘤和肿瘤起源的细胞中表达的分化抗原,例如黑素细胞抗原gp100、MAGE抗原和 Trp-2。更重要的是,许多这些抗原可以证明是宿主中发现的肿瘤特异性T细胞的靶标。

[0214] 检查点调节剂途径,TGF- β 途径和/或血管生成途径的抑制作用可以与在肿瘤中表达的系列重组蛋白和/或肽结合使用,以产生针对这些蛋白的免疫应答。这类蛋白质可被免疫系统视为自身抗原,因此可以耐受。肿瘤抗原可包括蛋白端粒酶,该蛋白端粒酶是染色体端粒合成所必需的蛋白,在超过85%的人类癌症中以及仅在有限数量的体细胞组织中表达 (Kim et al. (1994) Science 266:2011-2013)。肿瘤抗原也可以是癌细胞中的“新抗原”,这是因为体细胞突变会改变蛋白质序列或在两个不相关序列(即,费城染色体 (Philadelphia chromosome) 中的bcr-abl)之间形成融合蛋白,或者是来自B细胞肿瘤的特异基因型(idiotype)。

[0215] 肿瘤疫苗的非限制性实例包括sipuleucel-**T(Provenge®)**,一种FDA批准的用于转移性前列腺癌的肿瘤疫苗;转染以表达细胞因子粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的肿瘤细胞,例如全细胞GM-CSF分泌性辐照同种异体胰腺癌疫苗(GVAX; Johns Hopkins);一种由源自乳腺癌抗原,neu,豆荚蛋白(legumain)和 β -连环蛋白(β -catenin)的免疫原性肽组成的多肽疫苗,当与抗PD-1抗体组合使用时,可延长疫苗诱导的荷瘤小鼠的无进展生存期(Karyampudi L.等人(2014) Cancer Res 74:2974-2985);黑色素瘤抗原的肽,例如gp100,MAGE抗原,Trp-2,MARTI和/或酪氨酸酶的肽,或其他肿瘤疫苗,包括与人类癌症相关的病毒蛋白,例如人类乳头瘤病毒(HPV)(例如**Gardasil®**, **Gardasil9®**和**Cervarix®**;乙型肝炎病毒(例如Engerix-B和Recombivax HB);丙型肝炎病毒(HCV),卡波西氏肉瘤相关的疱疹肉瘤病毒(KSHV)。可以与TIGIT抑制结合使用的另一种形式的肿瘤特异性抗原是从肿瘤组织本身分离的纯化的热激蛋白(HSP)。这些热激蛋白包含来自肿瘤细胞的蛋白片段,并且这些HSP在递送至抗原呈递细胞以引发肿瘤免疫方面非常有效。Talimogene laherparepvec (T-VEC或**Imlygic®**)是FDA批准的溶瘤病毒,其用于治疗一些无法手术切除的转移性黑色素瘤患者。

[0216] 树突状细胞(DC)是有效的抗原呈递细胞,可用于引发抗原特异性反应。DC可以离体产生,并装载各种蛋白质和肽抗原,以及肿瘤细胞提取物(Nestle et al. (1998) Nature Medicine 4:328-332)。DC也可以通过遗传手段转导以表达这些肿瘤抗原。为了免疫目的,DC也已经直接融合到肿瘤细胞上(Kugler et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336)。作为一种疫苗接种方法,DC免疫可以与检查点调节剂阻断有效结合,以激活(释放)更有效的抗肿瘤反应。

[0217] 检查点调节剂途径, TGF- β 途径和/或血管生成途径的抑制作用也可以与标准的癌症治疗方法(例如手术, 放疗和化学疗法)联合使用。特别是检查点调节剂抑制作用可与化疗方案有效结合。在这些情况下, 有可能减少所施用的化学治疗剂的剂量(Mokyr et al. (1998) Cancer Research 58:5301-5304)。这种组合的一个例子是与去卡巴嗪组合的抗肿瘤拮抗剂, 用于治疗黑素瘤。这种组合的另一个例子是检查点调节剂拮抗剂或抗肿瘤拮抗剂与白介素-2(IL-2)的组合, 用于治疗黑素瘤。例如, 检查点调节剂抑制作用, TGF- β 1/TGF- β 1 RII抑制作用和/或血管生成途径抑制作用与化学疗法联合使用能够促进细胞死亡的科学依据是大多数化学治疗化合物的细胞毒性作用的结果, 由此导致抗原呈递途径中肿瘤抗原的水平升高。可通过细胞死亡的与检查点调节剂抑制作用, TGF- β 1 RII抑制作用和/或血管生成抑制作用产生协同作用的其他组合疗法是放射、手术和激素剥夺(hormone deprivation)。这些方案中的每一个在宿主中产生肿瘤抗原来源。

[0218] 本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂也可以构建成靶向Fc α 或Fc γ 受体表达效应细胞对肿瘤细胞的双特异性抗体组合使用(参见例如, 美国专利No. 5, 922, 845和5, 837, 243)。例如, 已经使用抗Fc受体/抗肿瘤抗原(例如, Her-2/neu)双特异性抗体将巨噬细胞靶向肿瘤部位。这类靶向可以使这些实施方案更有效地激活肿瘤特异性反应。这些反应的T细胞臂将通过抑制本文所述的一种或多种检查点调节剂拮抗剂而增强。或者, 可通过使用与肿瘤抗原结合的双特异性抗体和树突状细胞特异性细胞表面标志物将抗原直接递送至DC。

[0219] 肿瘤通过多种机制逃避宿主免疫监视。这些机制中的许多机制都可以通过灭活肿瘤表达的免疫抑制蛋白来克服。这些包括TGF- β 、IL-10和Fas配体。抗这些实体中的每一个的抗体可以与本文所述的抗肿瘤拮抗剂结合使用, 以抵消免疫抑制剂的作用并促进宿主的肿瘤免疫应答。

[0220] 可以将激活宿主免疫应答的其他抗体与本文所述的抗肿瘤拮抗剂组合使用。这些包括树突状细胞表面上激活DC功能和抗原呈递的分子。抗CD40抗体能够有效替代T细胞的辅助活性(Ridge et al. (1998) Nature 393:474-478), 并且可以与本文所述的双特异性拮抗剂一起使用。还可以提供抗T细胞共刺激分子的激活抗体, 例如OX-40(Weinberg et al. (2000) Immunol 164:2160-2169), CD137/4-1BB(Melero et al. (1997) Nature Medicine 3:682-685(1997), and ICOS(Hutloff et al. (1999) Nature 397:262-266)来增加T细胞激活水平。另外, 如下文进一步描述的那样, 其他免疫检查点调节剂的抑制剂也可以与本文所述的其他抗肿瘤拮抗剂联合使用。

[0221] 骨髓移植当前被用于治疗多种造血起源的肿瘤。虽然移植物抗宿主疾病是该治疗的结果, 但检查点调节剂抑制作用可用于通过减少移植物抗肿瘤反应来提高供体移植的肿瘤特异性T细胞的有效性。

[0222] 在某些实施方案中, 本文所述的抗肿瘤拮抗剂可以施用于患有传染病尤其是慢性感染的受试者。在这种情况下, 类似于其对癌症的应用, 抗体介导的检查点调节剂抑制作用可以单独使用, 也可以作为佐剂与疫苗结合使用, 以增强对病原体, 毒素和自身抗原的免疫反应性。可以应用此治疗方法的示例性病原体包括但不限于HIV, 肝炎(甲型、乙型和丙型), 流感, 疱疹, 贾第鞭毛虫, 疟疾, 利什曼原虫, 金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌。检查点抑制作用, TGF- β 1/TGF- β 1 RII抑制作用, 和/或血管生成抑制作用特别适用于抵抗已经明确的在感染过程中通过呈现新的或改变的抗原的诸如HIV之类的病原体感染。双特异性抗肿瘤

拮抗剂的施用可以允许将这些抗原识别为外来的,从而引起适当的T细胞应答。

[0223] 可通过本文所述方法治疗的引起感染的其他病原性病毒包括HIV,肝炎(甲型、乙型和丙型),疱疹病毒感染(例如VZV,HSV-1,HAV-6,HSV-II和CMV,人类疱疹病毒第四型(Epstein Barr Virus)),以及由腺病毒,流感病毒,黄病毒,回声病毒,鼻病毒,柯萨奇病毒,冠状病毒,呼吸道合胞病毒,腮腺炎病毒,轮状病毒,麻疹病毒,风疹病毒,细小病毒,牛痘病毒,HTLV病毒,登革热病毒引起,乳头瘤病毒,软体动物病毒,脊髓灰质炎病毒,狂犬病病毒,JC病毒,虫媒病毒性脑炎病毒(arboviral encephalitis virus)或其组合的感染。

[0224] 可通过本文所述方法治疗的由其引起的示例性病原细菌或疾病包括衣原体(Chlamydia),立克次体(Rickettsia),分枝杆菌(Mycobacteria),葡萄球菌(Staphylococci),链球菌(Streptococci),肺炎球菌(Pneumococci),脑膜炎球菌(Meningococci)和淋球菌(Gonococci),克雷伯菌(Klebsiella),变形杆菌(Proteus),沙雷氏菌(Serratia),假单胞菌(Pseudomonas),军团菌(Legionella),白喉(Diphtheria),沙门菌(Salmonella),芽孢杆菌(Bacilli)霍乱(Cholera),钩端螺旋体破伤风(Leptospirosis tetanus),肉毒杆菌中毒(botulism),炭疽(anthrax),鼠疫(plague)和莱姆病(Lyme disease)。

[0225] 可通过本文描述的方法治疗的引起感染的示例性病原性真菌包括念珠菌(Candida)(例如白色念珠菌(albicans),克鲁斯病毒(krusei),光滑毛虫(glabrata),热带菌(tropicalis)等),新型隐球菌(Cryptococcus neoformans),曲霉菌(Aspergillus)(例如烟曲霉(fumigatus,niger)等),毛霉菌(Mucorales)(例如毛霉(mucor),犁头霉(absidia),根瘤菌(rhizopus)),申克氏孢子丝菌(Sporothrix schenkii),皮肤芽孢杆菌(Blastomyces dermatitidis),巴西副球菌(Paracoccidioides brasiliensis),荚膜球菌(Coccidioides immitis)和荚膜组织胞浆菌(Histoplasma capsulatum)。

[0226] 可通过本文描述的方法治疗的引起感染的示例性病原性寄生虫包括痢疾内变形虫(Entamoeba histolytica),结肠小袋纤毛虫(Balantidium coli),福氏耐格里阿米巴原虫(Naegleria fowleri),沙棘菌(Acanthamoeba sp.),贾第虫(Giardia lamblia),隐鞭孢子虫(Cryptosporidium sp.),卡氏肺孢子虫(Pneumocystis carinii),间日疟原虫(Plasmodium vivax),布鲁氏杆菌(Babesia microti),布氏锥体虫(Trypanosoma brucei),克氏锥虫(Trypanosoma cruzi),杜氏利什曼原虫(Leishmania donovani),弓形虫(Toxoplasma gondii),巴西钩虫(Nippostrongylus brasiliensis)。

[0227] 在所有以上方法中,检查点抑制作用,TGF- β 1/TGF- β 1 RII抑制作用,和/或血管生成抑制作用可以与其他形式的免疫疗法(例如细胞因子治疗(例如干扰素,GM-CSF,G-CSF,IL-2))或使用两种不同的结合特异性来增强肿瘤抗原的呈递的双特异性抗体疗法组合。

[0228] 本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂可通过与具有感兴趣的抗原(例如疫苗)的这些抗体中的一种或多种共同给药来增强抗原特异性免疫应答。因此,本文提供了增强受试者中对抗原的免疫应答的方法,该方法包括向受试者施用:(i)抗原;(ii)双特异性抗肿瘤拮抗剂,以使受试者中对抗原产生的免疫反应得到增强。抗原可以是例如肿瘤抗原,病毒抗原,细菌抗原或来自病原体的抗原。此类抗原的非限制性实例包括以上部分中讨论的那些抗原,例如以上讨论的肿瘤抗原(或肿瘤疫苗),或来自上述病毒,细菌或其他病原体的抗原。

[0229] 在某些实施方案中,包含双特异性抗肿瘤拮抗剂结合的表位的肽或融合蛋白可以用作代替抗肿瘤拮抗剂的疫苗或额外的疫苗。

[0230] 在体内和体外施用本文描述的抗体组合物(例如人单克隆抗体,多特异性抗体或拮抗剂和免疫偶联物)的合适途径是本领域结构域众所周知的,并且可以由普通技术人员选择。例如,抗体组合物可以通过注射(例如,静脉内或皮下)施用。所用分子的合适剂量将取决于受试者的年龄和体重以及抗体组合物的浓度和/或剂型。

[0231] 组合疗法

[0232] 在另一个方面,本申请提供用于在受试者中增强抗原特异性T细胞应答的组合疗法。在一个实施方案中,该方法包括使T细胞与双特异性抗肿瘤拮抗剂接触,并联合用第二抗体,抗体片段,拮抗剂或药物,从而增强了抗原特异性T细胞反应或凋亡途径。例如,在一些实施方案中,第一双特异性抗肿瘤拮抗剂特异性结合第一检查点调节剂,例如PD-1或PD-L1,并且第二双特异性抗肿瘤拮抗剂特异性结合不同的检查点调节剂或不同的表位。在一些实施方案中,第二抗体或抗体片段包含来自PD-1和/或PD-L1的一个或多个不同的HCVR,LCVR或CDR。

[0233] 在相关方面,减少或消耗有需要的受试者的肿瘤中的调节性T细胞的方法包括施用有效量的抗体或抗体片段,并与第二抗体,抗体片段,拮抗剂或药物联用,从而减少受试者中调节性T细胞的数量。

[0234] 在一些实施方案中,所述受试者患有本文所述的细胞增殖性疾病或癌症。

[0235] 在其他实施方案中,受试者患有本文所述的慢性病毒感染,炎性疾病或自身免疫性疾病。

[0236] 向T细胞提供两个不同的信号是抗原呈递细胞(APC)对静止T淋巴细胞的淋巴细胞激活的广泛接受的模型。该模型进一步提供了对自身与非自身以及免疫耐受的区别。主要信号或抗原特异性信号通过T细胞受体(TCR)转导,然后识别主要组织相容性复合物(MHC)背景下存在的外来抗原肽。第二个或共刺激信号通过在抗原呈递细胞(APC)上表达的共刺激分子传递到T细胞。这诱导T细胞促进克隆扩增,细胞因子分泌和效应子功能。在没有共同刺激的情况下,T细胞可能对抗原刺激变得难治(refractory),从而导致对外源性抗原或内源性抗原的耐受性应答。

[0237] 在双信号模型中,T细胞同时接收正的共刺激信号和负的共抑制信号。这种正信号和负信号的调节对于最大化宿主的保护性免疫反应,同时保持免疫耐受性和预防自身免疫性至关重要。负信号似乎是诱导T细胞耐受的必要条件,而正信号则促进T细胞激活。共刺激信号和共抑制信号都提供给暴露于抗原的T细胞,共刺激信号和共抑制信号之间的相互作用对于控制免疫应答的大小至关重要。此外,提供给T细胞的信号随着感染或免疫激发的清除,恶化或持续而改变,并且这些改变有力地影响响应T细胞并重塑免疫应答。

[0238] 共刺激的机制具有治疗意义,因为共刺激信号的操纵已显示提供增强或终止基于细胞的免疫应答的手段。近来,已经发现T细胞功能障碍或无反应可以与免疫检查点调节剂如程序性死亡1多肽(PD-1)及其配体PD-L1和PD-L2的诱导和持续表达同时发生。PD-L1在许多癌症中过表达,通常与不良预后相关(Thompson R H et al.,Cancer Res 2006,66(7):3381)。此外,与正常组织和外周血T淋巴细胞中的T淋巴细胞相反,大多数肿瘤浸润性T淋巴细胞主要表达PD-1,表明PD-1对肿瘤反应性T细胞的上调可导致抗肿瘤免疫应答受损

(Blood 2009 114(8):1537)。这可能是由于利用由表达PD-L1的肿瘤细胞与表达PD-1的T细胞相互作用导致的PD-L1信号转导,从而导致T细胞激活的减弱和免疫监视的逃避。PD-L1/PD-1相互作用的抑制提供了增强T细胞免疫性的手段,包括CD8⁺T细胞介导的癌细胞和肿瘤的杀伤。通过抑制PD-L1与结合伴侣分子B7-1的结合,已经观察到T细胞免疫的类似增强。因此,PD-1和其他免疫检查点调节剂的治疗靶向是引起人们广泛关注的领域。

[0239] 将TGF- β 1信号转导,检查点调节剂信号转导,和/或血管生成信号转导的抑制作用与肿瘤细胞中失调的其他信号转导途径的组合抑制可以提供增强治疗功效的手段。近年来,已经确定了许多形式为受体及其配体的免疫检查点调节剂。与共刺激或共抑制受体结合的膜结合配体的一个重要家族是B7家族,该家族包括CTLA-4及其配体B7-1和B7-2;PD-1及其配体PD-L1 (B7-H1) 和PD-L2 (B7-DC);B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) 和B7-H6。其他免疫检查点拮抗剂包括但不限于TIM-3及其配体半乳糖凝集素-9;LAG-3及其配体,包括肝窦内皮细胞凝集素 (LSECtin) 和半乳糖凝集素-3;CD122及其CD122R配体;CD70, B7H3, B和T淋巴细胞减毒剂 (BTLA) 和VISTA (Le Mercier et al. (2015) Front. Immunol., (6), Article 418)。另外,已经在多种临床和临床前模型中鉴定和测试了许多检查点调节剂拮抗剂,和/或已经获得了FDA的批准 (Kyi et al., FEBS Letters, 588:368-376 (2014))。抑制性受体阻滞剂 (也称为免疫检查点阻滞剂) 的概念已通过例如FDA批准的PD-1抑制剂 nivolumab 和 pembrolizumab 以及抗CTLA-4抗体,用于转移性黑色素瘤的易普利姆玛 (ipilimumab) 得到验证。

[0240] 免疫检查点拮抗剂调节或干扰免疫检查点调节剂的活性,从而由于与检查点调节剂或其配体结合而阻断或抑制了通过检查点调节剂受体的信号传导。通过抑制该信号传导,可以逆转免疫抑制,从而可以重建或增强针对癌细胞的T细胞免疫力。相反,免疫检查点激动剂 (例如,共刺激分子) 刺激免疫检查点调节剂的活性,从而由于与检查点调节剂或其配体结合而刺激通过检查点调节剂受体的信号传导。通过刺激该信号传导,可以重建或增强针对癌细胞的T细胞免疫力。

[0241] 因此,在一个实施方案中,一种用于刺激受试者的免疫应答的方法包括向受试者联合施用本文所述的双特异性抗肿瘤拮抗剂与上文所述的另一种免疫检查点调节剂,从而刺激受试者的免疫反应,例如抑制肿瘤生长或刺激抗病毒反应。特别地,双特异性抗肿瘤拮抗剂可以作为单独的拮抗剂或作为对多种产物具有结合特异性的多特异性拮抗剂来施用。

[0242] 在一些实施方案中,本申请的双特异性抗肿瘤拮抗剂可以如下物质联合以刺激免疫应答:(i) 抑制T细胞激活的IgSF家族蛋白, B7家族或TNF家族的拮抗剂或抑制T细胞激活的细胞因子拮抗剂 (例如, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF或其他免疫抑制细胞因子) 和/或(ii) 刺激T细胞激活以用于刺激免疫应答的IgSF家族, B7家族或TNF家族的刺激受体的激动剂或细胞因子的激动剂。在其他一些实施方案中,向受试者施用双特异性抗肿瘤拮抗剂与抗CTLA-4抗体或CTLA-4拮抗剂的组合。根据本申请使用的示例性抗CTLA-4抗体包括易普利姆玛单抗 (ipilimumab), 替雷利珠单抗 (trevilizumab) 和西木单抗 (tremelimumab)。

[0243] 在一些实施方案中,可以对患有表现出高表达用于免疫检查点调节剂的癌症的受试者施用靶向不同检查点调节剂拮抗剂的双特异性拮抗剂。举例来说,在一个实施方案中,可以选择患有表现出高表达PVR (CD155) 和/或粘连蛋白-2 (CD112) 和/或低表达PD-L1的癌症的受试者来用于使用单独的抗TIGIT或抗LAG-3抗体或其片段进行的单药疗法,或与PD-1

拮抗剂或其他免疫检查点调节剂拮抗剂组合进行的组合疗法。本申请的双特异性拮抗剂可以与任何额外试剂,例如抗体,拮抗剂或药物共施用,其量可有效刺激受试者的免疫应答和/或凋亡以进一步增强、刺激或上调受试者的免疫应答和/或凋亡。

[0244] 在一些实施方案中,双特异性抗肿瘤拮抗剂在用不同的抗肿瘤拮抗剂治疗后施用。例如,在一些实施方案中,仅在用单特异性抗肿瘤拮抗剂治疗失败、治疗反应不完全或肿瘤复发或反复(例如“PD-1失败”)后,才可以施用本申请的双特异性抗肿瘤拮抗剂。在一些实施方案中,可以针对PVR和/或粘连蛋白-2的表达筛选表现出此类失败的癌症,并且仅将具有高水平表达的那些才用本申请的双特异性抗肿瘤拮抗剂进行治疗。

[0245] 在某些实施方案中,抗肿瘤拮抗剂包括免疫检查点调节剂的显性负性蛋白(dominant negative protein)结构域。在一些特定的实施方案中,显性负性蛋白包含胞外结构域,该胞外结构域衍生自选自以下的成员组成的组:PD-L1,PD-L2,PD-1,B7-1,B7-2,B7H3,CTLA-4,LAG-3,TIM-3,TIGIT,BTLA,VISTA,CD70及其组合。在某些特定的实施方案中,这些胞外结构域与本文所述抗体中的免疫球蛋白恒定区或Fc受体融合。这样的突变体可以结合内源受体,从而形成信号转导不足的复合物。在某些实施方案中,胞外结构域与免疫球蛋白恒定区或Fc片段或寡聚蛋白复合物中的单体融合。

[0246] 在某些实施方案中,显性负性PD-L1拮抗剂包含PD-L1,PD-L2,或PD-1的胞外结构域。在另一个实施方案中,采用显性负性PD-1拮抗剂,该拮抗剂具有突变,因此不再能够结合PD-L1。示例性的显性负性蛋白是AMP-224(由Glaxo Smith Kline和Amplimmune共同开发),它是一种重组融合蛋白,包含PD-L2的胞外结构域和人IgG的Fc区。

[0247] 示例性的免疫检查点调节剂激动剂包括但不限于肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族成员,例如CD27,CD40,OX40,GITR和4-1BB(CD137)及其配体或B7-CD28超家族的成员,包括CD28和ICOS(CD278)。其他检查点调节剂激动剂包括CD2,CDS,ICAM-1,LFA-1(CD11a/CD18),CD30,BAFFR,HVEM,CD7,LIGHT,NKG2C,SLAMF7,NKp80,CD160,B7-H3,CD83配体。免疫检查点激动剂可包括包含一个或多个共刺激结构域的抗体或可溶性融合蛋白激动剂。激动剂抗体包括但不限于抗CD40 mAb,例如CP-870,893,鲁卡木单抗(lucatumumab)和达西珠单抗(dacetuzumab)。抗CD137 mAb,例如BMS-663513urelumab和PF-05082566;抗OX40单克隆抗体;抗GITR mAb,例如TRX518;抗CD27 mAb,例如CDX-1127;和抗ICOS mAb。

[0248] 示例性的GITR激动剂包括例如GITR融合蛋白和抗GITR抗体(例如二价抗GITR抗体),例如美国专利No.6,111,090和No.8,586,023;欧洲专利No.:090505B1,美国专利No.PCT公开号:W02010/003118和2011/090754。抗GITR抗体描述于例如美国专利No.7,025,962、7,618,632、7,812,135、8,388,967和8,591,886;欧洲专利No.:1947183B1和1866339;PCT公开号W0 2011/028683、W02013/039954、W02005/007190、W0 2007/133822、W02005/055808、W0 99/40196、W0 2001/03720、W099/20758、W02006/083289、W0 2005/115451、W0 2011/051726。示例性的抗GITR抗体是TRX518。

[0249] 与共刺激或共抑制受体结合的膜结合配体的另一个家族是与同源TNF受体家族成员结合的TNF家族分子,包括CD40和CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137/4-1BB、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/D R3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素

(Lymphotoxin) α /TNF γ 、TNFR2、TNF α 、LT β R、淋巴毒素 α 1 (32, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR (参见例如Tansey, M.G. et al. (2009) Drug Discovery Today, 14 (23-24): 1082-1088)。

[0250] 免疫检查点激动剂或共刺激分子包括有效免疫应答所需的抗原受体或其配体以外的细胞表面分子,包括但不限于MHC I类分子、MHC II类分子、TNF受体蛋白、免疫球蛋白样蛋白、细胞因子受体、整联蛋白、信号转导淋巴细胞激活分子 (SLAM蛋白)、激活NK细胞受体、BTLA、Toll配体受体、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、4-1BB (CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS (CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8 α 、CD8 β 、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R α 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a和与CD83特异性结合的配体。

[0251] 一个方面,可以通过本发明的抗PD-1或抗PD-L1 mAb与以下一种或多种的组合刺激T细胞应答:(i) 抑制T细胞激活的蛋白质的拮抗剂 (例如免疫检查点抑制剂),例如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD-1H、LAIR1、TIM-1、CD96和TIM-4,以及(ii) 刺激T细胞激活的蛋白的激动剂,例如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB (CD137)、4-1BBL、ICOS、CD40、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD28H。

[0252] 调节以上蛋白质之一并且可以与本申请的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体组合以治疗癌症的示例性试剂包括例如YERVOYTM/易普利姆玛 (ipilimumab) 或西木单抗 (tremelimumab) (抗CTLA-4)、加利昔单抗 (galiximab) (抗B7.1)、OPDIVOTM/nivolumab/BMS-936558 (抗PD-1)、pidilizumab/CT-01111 (抗PD-1)、KEYTRUDATM/派姆单抗/MK-3475 (抗PD-1)、AMP224 (抗B7-DC/PD-L2)、BMS-936559 (抗B7-H1)、MPDL3280A (抗B7-H1)、MEDI-570 (抗ICOS)、AMG557 (抗B7H2)、MGA271 (抗B7H3)、IMP321 (抗LAG-3)、urelumab/BMS-663513和PF-05082566 (抗CD137/4-1BB)、CDX-1127 (抗CD27)、MEDI-6383和MEDI-6469 (抗OX40)、RG-7888 (抗OX40L)、阿塞西普 (Atacicept) (抗TACI)、CP-870893 (抗CD40)、鲁卡木单抗 (lucatumumab) (抗CD40)、达西珠单抗 (dacetuzumab) (抗CD40) 和muromonab-CD3 (抗CD3)。

[0253] 可与本文所述的抗肿瘤拮抗剂组合用于治疗癌症的其他分子包括NK细胞上抑制性受体的拮抗剂或NK细胞上激活受体的激动剂。例如,拮抗剂抗PD-1和/或抗PD-L1抗体可以与KIR的拮抗剂 (例如lirilumab)、CSF-1R拮抗剂,例如RG7155组合。

[0254] 肿瘤通过多种机制逃避宿主免疫监视。这些机制中的许多机制都可以通过灭活肿瘤表达的免疫抑制蛋白来克服。这些包括TGF- β 、IL-10和Fas配体。这些实体中的每一个的抗体可以与本文所述的抗肿瘤拮抗剂结合使用,以抵消免疫抑制剂的作用并促进宿主的肿瘤免疫应答。

[0255] 可将激活宿主免疫应答的其他抗体与本文所述的抗肿瘤拮抗剂组合使用。这些包括树突状细胞表面上激活DC功能和抗原呈递的分子。抗CD40抗体能够有效替代T细胞辅助

活性,并且可以与本文所述的抗肿瘤拮抗剂联合使用。抗T细胞共刺激分子(例如OX-40, CD137/4-1BB和ICOS)的激活抗体也可以提高T细胞激活水平。

[0256] 在某些实施方案中,本文所述的抗肿瘤拮抗剂可以与一种或多种其他治疗剂例如抗癌剂,放射毒性剂或免疫抑制剂共同施用。这样的共同施用可以解决由于对药物的抗性的发展,肿瘤细胞的抗原性变化(其将使它们与抗体不反应)以及毒性(通过施用较低剂量的一种或多种试剂)而引起的问题。

[0257] 本文所述的抗肿瘤拮抗剂可以与试剂连接(作为免疫复合物)或可以与试剂分开施用。在后一种情况下(分开施用),抗体可以在试剂之前、之后或同时施用,或者可以与其他已知疗法例如抗癌疗法例如放射共同施用。本文所述的抗肿瘤拮抗剂可以与一种或多种抗癌剂共同施用,以提供两种经由不同机制协同作用的抗癌剂,从而在人癌细胞中产生细胞毒性作用。

[0258] 本文所述的抗肿瘤拮抗剂可以与抗癌剂组合,所述抗癌剂例如烷基化剂;蒽环类抗生素;抗代谢物;排毒剂;干扰素;多克隆或单克隆抗体;EGFR抑制剂;HER2抑制剂;组蛋白脱乙酰基酶抑制剂;激素;有丝分裂抑制剂;磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)抑制剂;Akt抑制剂;雷帕霉素(mTOR)抑制剂的哺乳动物靶标;蛋白酶体抑制剂;聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂;Ras/MAPK途径抑制剂;中心体去簇剂;多激酶抑制剂;丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂;VEGF/VEGFR抑制剂;紫杉烷或紫杉烷衍生物,芳香酶抑制剂,蒽环霉素,靶向微管的药物,拓扑异构酶中毒药物,分子靶标或酶(例如激酶或蛋白甲基转移酶)的抑制剂,胞苷类似物或其组合。

[0259] 示例性的烷基化剂包括但不限于环磷酰胺(Cytosan;Neosar);苯丁酸氮芥(Leukeran);美法仑(Alkeran);卡莫司汀(BicNU);白消安(Busulfex);洛莫司汀(CeeNU);达卡巴嗪(DTIC-Dome);奥沙铂(Eloxatin);卡莫斯汀(Gliadel);异环磷酰胺(Ifex);甲乙胺(Mustargen);白消安(Myleran);卡铂(Paraplatin);顺铂(CDDP;铂醇);替莫唑胺(替莫达);thiotepa(硫醚);苯达莫司汀(特雷安达);或链佐星(Zanosar)。

[0260] 示例性的蒽环类抗生素包括但不限于多柔比星(doxorubicin)(阿霉素(Adriamycin));多柔比星脂质体(Doxil);米托蒽醌(Novantrone);博来霉素(Blenoxane);柔红霉素(Cerubidine);柔红霉素脂质体(DaunoXome);放线菌素(Cosmegen);表柔比星(Ellence);伊达比星(伊达霉素);普霉素(硫黄素);丝裂霉素(Mutamycin);喷司他丁(pentostatin)(Nipent);或戊柔比星(valrubicin)(Valstar)。

[0261] 示例性的抗代谢物包括但不限于氟尿嘧啶(Adrucil);卡培他滨(Hydrea);羟基脲(Hydrea);巯基嘌呤(嘌呤醇);培美曲塞(Alimta);氟达拉滨(Fludara);奈拉滨(Arranon);克拉屈滨(Cladribine Novaplus);氯法拉滨(Clolar);阿糖胞苷(Cytosar-U);地西他滨(Dacogen);阿糖胞苷脂质体(DepoCyt);羟基脲(Droxia);普拉曲沙(pralatrexate, Folutyn);氟尿苷(FUDR);吉西他滨(Gemzar);克拉屈滨(Leustatin);氟达拉滨(Oforta);甲氨蝶呤(MTX;Rheumatrex);甲氨蝶呤(Trexall);硫鸟嘌呤(Tabloid);TS-1或阿糖胞苷(Tarabine PFS)。

[0262] 示例性的解毒剂包括但不限于氨磷汀(Ethyol)或美司钠(mesna, Mesnex)。

[0263] 示例性干扰素包括但不限于干扰素 α -2b(Intron A)或干扰素 α -2a(Roferon-A)。

[0264] 示例性的多克隆或单克隆抗体包括但不限于曲妥珠单抗(赫赛汀);奥法木单抗

(ofatumumab, Arzerra); 贝伐单抗 (Avastin); 利妥昔单抗 (Rituxan); 西妥昔单抗 (Erbix); 帕尼单抗 (Vectibix); 托西单抗/碘131托西莫单抗 (Tositumomab, Bexxar); 阿仑单抗 (Campath); 替伊莫单抗 (ibritumomab) (Zevalin; In-111; Y-90 Zevalin); 吉妥单抗 (Mylotarg); 依库丽单抗 (Soliris) or denosumab。

[0265] 示例性的EGFR抑制剂包括但不限于吉非替尼 (Iressa); 拉帕替尼 (Tykerb); 西妥昔单抗 (Erbix); 厄洛替尼 (Tarceva); 帕尼单抗 (Vectibix); PKI-166; 坎尼替尼 (O-1033); matuzumab (Emd7200) 或 EKB-569。

[0266] 示例性HER2抑制剂包括但不限于曲妥珠单抗 (Herceptin); 拉帕替尼 (Tykerb) 或 AC-480。

[0267] 示例性的组蛋白脱乙酰基酶抑制剂包括但不限于伏立诺他 (Zolinza), 丙戊酸, 罗米地辛, 恩替司他、阿巴辛司他 (abexinostat), 吉维司他和莫切替诺司他 (mocetinostat)。

[0268] 示例性的激素包括但不限于他莫昔芬 (Soltamox; Nolvadex); 雷洛昔芬 (Evista); 孕酮 (Megace); 亮丙瑞林 (Lupron; Lupron Depot; Eligard; Viadur); 氟维司群 (Faslodex); 来曲唑 (Femara); 曲普瑞林 (Trelstar LA; Trelstar Depot); 依西美坦 (依西美坦 (Aromasin)); 戈舍瑞林 (Zoladex); 比卡鲁胺 (Casodex); 阿那曲唑 (Arimidex); 氟甲睾酮 (Androxy; Halotestin); 甲羟孕酮 (Provera; Depo-Provera); 雌莫司汀 (Emcyt); 氟他胺 (欧乐新); 托瑞米芬 (Fareston); degarelix (Firmagon); 尼鲁米特 (Nilandron); abarelix (Plenaxis); 或睾丸内酯 (Teslac)。

[0269] 示例性的有丝分裂抑制剂包括但不限于紫杉醇 (Taxol; Onxol; Abraxane); 多西他赛 (紫杉醇); 长春新碱 (Oncovin; Vincasar PFS); 长春碱 (Velban); 依托泊苷 (Toposar; Etopophos; VePesid); 替尼泊苷 (Teniposide, Vumon); 伊沙匹隆 (ixabepilone, Ixempra); 诺考达唑; 埃博霉素; 长春瑞滨 (Navelbine); 喜树碱 (CPT); 伊立替康 (Camptosar); 拓扑替康 (Hycamtin); 氨氯林或片螺素D (lamellarin D, LAM-D)。

[0270] 示例性的磷脂酰肌醇3激酶 (PI3K) 抑制剂包括渥曼青霉素 (wortmannin) (一种PI3K的不可逆抑制剂), 脱甲氧基绿胶霉素 (demethoxyviridin, 一种渥曼青霉素的衍生物), LY294002 (一种PI3K的可逆抑制剂); BKM120 (Buparlisib); Idelalisib (PI3K Delta抑制剂); duvelisib (IPI-145, PI3K δ 和 γ 抑制剂); alpelisib (BYL719) (一种 α 特异性PI3K抑制剂); TGR 1202 (以前称为RP5264, 一种口服PI3K δ 抑制剂); 和copanlisib (BAY 80-6946, 主要是抑制剂RI3K α , δ 亚型)。

[0271] 示例性的Akt抑制剂包括但不限于米替福新 (Miltefosine), AZD5363, GDC-0068, MK2206, 哌立福新 (Perifosine), RX-0201, PBI-05204, GSK2141795和SR13668。

[0272] 示例性的MTOR抑制剂包括但不限于依维莫司 (Afinitor) 或替西罗莫司 (Torisel); 雷帕鸣 (rapamune), 地磷莫司 (ridaforolimus); 雷帕霉素 (deforolimus) (AP23573), AZD8055 (阿斯利康), OSI-027 (OSI), INK-128, BEZ235, PI-103, Torin1, PP242, PP30, Ku-0063794, WAY-600, WYE-687, WYE-354和CC-223。

[0273] 示例性的蛋白酶体抑制剂包括但不限于硼替佐米 (PS-341), 依唑米布 (MLN 2238), MLN 9708, 地兰佐米 (CEP-18770), 卡非佐米 (PR-171), YU101, 奥泊佐米 (ONX-0912), 马里佐米 (marizomib, NPI-0052) 和地苏费兰 (disufiram)。

[0274] 示例性的PARP抑制剂包括但不限于奥拉帕尼 (olaparib), iniparib, velaparib,

BMN-673, BSI-201, AG014699, ABT-888, GPI21016, MK4827, INO-1001, CEP-9722, PJ-34, Tiq-A, Phen, PF-01367338及其组合。

[0275] 示例性的Ras/MAPK途径抑制剂包括但不限于曲美替尼, 司美替尼(selumetinib), 古比美替尼(cobimetinib), 0-1040, PD0325901, AS703026, R04987655, R05068760, AZD6244, GSK1120212, TAK-733, U0126, MEK162和GDC-0973。

[0276] 示例性的中心体去簇剂包括但不限于灰黄霉素; 那可汀(Noscapine), 那可汀衍生物, 例如溴化的那可汀(例如9-溴那可汀), 还原性的溴代那可汀(RBN), N-(3-溴苄基)那可汀, 氨基那可汀及其水溶性衍生物; CW069; 菲蒽衍生的聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂PJ-34; N2-(3-吡啶基甲基)-5-硝基-2-呋喃酰胺, N2-(2-噻吩基甲基)-5-硝基-2-呋喃酰胺和N2-苄基-5-硝基-2-呋喃酰胺。

[0277] 示例性的多激酶抑制剂包括但不限于雷戈非尼; 索拉非尼(Nexavar); 舒尼替尼(Sutent); BIBW 2992; E7080; Zd6474; PKC-412; 莫替沙尼或AP24534。

[0278] 示例性的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂包括但不限于鲁伯斯塔(ruboxistaurin); 依立卢(eril)/盐酸艾司地尔; 黄酮哌啶醇; sebcicbb(CYC202; Roscovitine); SNS-032(BMS-387032); Pkc412; 溴他汀; KAI-9803; SF1126; VX-680; Azd1 152; Arry-142886(AZD-6244); SCIO-469; GW681323; CC-401; CEP-1347或PD 332991。

[0279] 示例性的酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于厄洛替尼(Tarceva); 吉非替尼(Iressa); 伊马替尼(格列卫); 索拉非尼(Nexavar); 舒尼替尼(Sutent); 曲妥珠单抗(Herceptin); 贝伐单抗(Avastin); 利妥昔单抗(Rituxan); 拉帕替尼(Tykerb); 西妥昔单抗(Erbitux); 帕尼单抗(Vectibix); Everobmus(Afmitor); 阿仑单抗(Campath); 吉妥单抗(Mylotarg); temsirobmus(Torisel); 帕唑帕尼(Votrient); 达沙替尼(Spry cel); 尼洛替尼(Tasigna); 瓦他拉尼(Ptk787; ZK222584); CEP-701; SU5614; MLN518; XL999; VX-322; Azd0530; BMS-354825; SKI-606CP-690; AG-490; WHI-P154; WHI-P131; AC-220; 或AMG888。

[0280] 示例性的VEGF/VEGFR抑制剂包括但不限于贝伐单抗(Avastin); 索拉非尼(Nexavar); 舒尼替尼(Sutent); 雷尼单抗培加帕尼或万德替尼(Vandetinib)。

[0281] 示例性的微管靶向药物包括但不限于紫杉醇, 多西紫杉醇, 长春新碱, 长春花碱, 诺考达唑, 埃博霉素和纳韦滨。

[0282] 示例性的拓扑异构酶中毒药物包括但不限于替尼泊苷, 依托泊苷, 阿霉素, 喜树碱, 柔红霉素, 放线菌素, 米托蒽醌, 氨茶碱, 表柔比星和伊达比星。

[0283] 示例性的紫杉烷或紫杉烷衍生物包括但不限于紫杉醇和多西紫杉醇。

[0284] 示例性的一般化学治疗剂, 抗肿瘤剂, 抗增殖剂包括但不限于奥曲胺(Hexalen); 异维A酸(Accutane; Amnesteem; Claravis; Sotret); 维甲酸(Vesanoid); 阿扎胞苷(Vidaza); 硼替佐米(Velcade) 天冬酰胺酶(Elspar); 左旋咪唑(Ergamisol); 米托坦(Lysodren); 丙嗪(Matulane); 培门冬酶(pegaspargase, Oncaspar); 地尼白介素(Denileukin diftitox, Ontak); 卟吩姆钠(porfimer, 光敏素Photofrin); 阿地白介素(aldesleukin, Proleukin); 来那度胺(Revlimid); 贝沙罗汀(Targretin); 沙利度胺(Thalomid); 特姆莫司(temsirolimus, Torisel); 三氧化二砷(Trisenox); 维替泊芬(verteporfm, 维速达尔Visudyne); 莫米辛(Leucenol); (1M tegafur-0.4M 5-氯-2,4-二羟基嘧啶-1M牛磺酸钾)或洛伐他汀。

[0285] 在某些实施方案中,以亚治疗剂量(subtherapeutic dose)施用本文所述的抗肿瘤拮抗剂,以亚治疗剂量施用另一种抗免疫检查点调节剂抗体或拮抗剂,以亚治疗剂量施用血管生成拮抗剂,或以亚治疗剂量各自施用的任意拮抗剂的组合。

[0286] 在某些实施方案中,可以根据常规化疗方案,将TGF β /TGF β RII,检查点调节剂和/或血管生成途径的抑制作用与标准癌症治疗(例如手术,放射和化学疗法)组合。在这些情况下,有可能减少所用化学治疗剂的剂量。这种组合的一个例子是本申请的检查点调节剂拮抗剂与去卡巴嗪组合用于治疗黑素瘤。这种组合的另一个例子是本申请的检查点调节剂拮抗剂与白介素2(IL-2)的组合用于治疗黑素瘤。据信,结合使用检查点调节剂抑制和化学疗法可增强细胞凋亡并增加针对细胞毒性免疫的肿瘤抗原呈递。其他协同组合疗法包括与放射,手术或激素剥夺结合使用时通过细胞死亡的检查点调节剂抑制作用。这些方案中的每一个都在宿主中产生肿瘤抗原的来源。

[0287] 在某些实施方案中,本文所述的检查点调节剂拮抗剂可以用于多特异性拮抗剂或与将表达Fc α 或Fc γ 受体的效应细胞的靶向肿瘤细胞的双特异性抗体联合使用(参见例如美国专利No.5,922,845和5,837,243)。双特异性抗体可用于靶向两个单独的抗原。例如,已经使用抗Fc受体/抗肿瘤抗原(例如,Her-2/neu)双特异性抗体将巨噬细胞靶向癌细胞或肿瘤。这种靶向可以更有效地激活肿瘤特异性反应。这些反应的T细胞臂将通过检查点调节剂抑制作用而得到增强。或者,可通过使用与肿瘤抗原和树突状细胞特异性细胞表面标志物结合的双特异性抗体将抗原直接递送至DC。

[0288] III.用于表达抗肿瘤拮抗剂的核酸和宿主细胞

[0289] 在另一个方面,本申请提供编码本申请的抗肿瘤拮抗剂(包括重链和轻链)的核酸,以及包含此类核酸的表达载体。特别地,所述核酸编码对应于本文描述的任何抗体,拮抗剂或片段的一个或多个HCDR,LCDR,HCVR和/或LCVR。

[0290] 因此,在一个方面,本申请提供了一种或多种核酸,其编码本文所述的任何抗肿瘤拮抗剂,抗体或其抗原结合部分。

[0291] 在另一个方面,本申请提供一种或多种表达载体,其包含编码如本文所述的任何抗肿瘤拮抗剂,抗体或其抗原结合部分中的任一种的一种或多种核酸。

[0292] 在另一个方面,本申请提供了使用所述一种或多种表达载体转化的宿主细胞,所述一种或多种表达载体包含编码本文所述的任何抗肿瘤拮抗剂,抗体或其抗原结合部分的一种或多种核酸。

[0293] 可以使用常规方法(例如,通过使用能够特异性结合编码单克隆抗体的重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)从杂交瘤细胞产生的单克隆抗体中分离编码抗原结合位点的DNA并测序。或者,可以通过直接蛋白质测序来确定来自感兴趣的免疫球蛋白的氨基酸序列,并且可以根据通用密码子表设计合适的编码核苷酸序列。在其他情况下,抗原结合位点的核苷酸和氨基酸序列或其他免疫球蛋白序列,包括恒定区,铰链区等,可以从本领域结构域公知的公开来源获得。

[0294] 一方面,本申请的任何结合拮抗剂片段可包括使用对应于例如抗体可变区结构域等的密码子优化的合成DNA片段。例如,编码免疫球蛋白VH,VL,HC,LC,CH1,CH2,CH3和/或构架区的cDNA序列看以进行密码子优化以在各种人,灵长类或哺乳动物细胞例如HEK或CHO细胞中表达。本发明还描述了一种核酸分子,其包含一个或两个核苷酸序列,所述核苷酸序列

编码重链和轻链可变区,CDR,高变环,抗PD-L1抗体分子的框架区,如本文所述。

[0295] 编码特定的双特异性抗肿瘤拮抗剂的表达载体可以用于在培养的细胞中体外合成本公开内容的抗肿瘤拮抗剂,或者可以将它们直接施用于患者以体内或离体表达抗肿瘤拮抗剂。如本文所用,“表达载体”是指病毒或非病毒载体,其包含以适于为抗体制备或直接作为治疗剂施用而从宿主细胞中的多核苷酸表达的形式编码对应于本公开内容的双特异性抗肿瘤拮抗剂的一个或多个多肽链的多核苷酸。

[0296] 当前者与后者具有功能关系时,核酸序列“可操作地连接”至另一核酸序列。例如,如果序列或信号肽的DNA表达为参与多肽分泌的前蛋白,则该序列或信号肽的DNA可与多肽的DNA可操作地连接。如果启动子或增强子影响编码序列的转录,则该启动子或增强子可操作地与该序列连接;或核糖体结合位点被可操作地连接至编码序列,如果所述核糖体结合位点被定位成便于翻译。通常,“可操作地连接”是指被连接的DNA序列是连续的,并且在信号肽的情况下,是连续的并且处于阅读阶段。但是,增强子不必是连续的。通过在方便的限制性位点连接来完成连接。如果不存在这样的位点,则可以根据常规实践使用合成的寡核苷酸衔接子或接头。

[0297] 用于表达抗肿瘤拮抗剂的核酸序列通常包括氨基末端信号肽序列,其将从成熟蛋白中去除。由于信号肽序列可影响表达水平,因此多核苷酸可编码多种不同的N末端信号肽序列中的任何一种。本领域技术人员将理解,表达载体的设计可以取决于诸如待转化的宿主细胞的选择、所需蛋白质的表达水平等因素。

[0298] 上述“调控序列”是指在一种或多种宿主生物中表达有效连接的编码序列所必需的DNA序列。术语“调控序列”旨在包括启动子,增强子和其他表达控制元件(例如,聚腺苷酸化信号)。调控序列包括那些在许多类型的宿主细胞中指导核苷酸序列组成型表达的序列或仅在某些宿主细胞中指导核苷酸序列表达的调控序列(例如组织特异性调控序列)。表达载体通常包含用于转录终止的序列,并且可以另外包含一种或多种积极影响mRNA稳定性的元件。

[0299] 表达载体包含一种或多种转录调控元件,包括用于指导抗肿瘤拮抗剂表达的启动子和/或增强子。启动子包含DNA序列,该DNA序列具有启动相对于转录起始位点从相对固定的位置开始转录的功能。启动子包含RNA聚合酶和转录因子的基本相互作用所需的核心元件,并且可以与其他上游元件和响应元件结合使用。

[0300] 如本文所用,术语“启动子”应在其最广泛的上下文中使用并且包括来自基因组基因或由其得到的嵌合TRE的转录调控元件(TRE),包括用于精确转录起始的TATA盒或启动子元件,带有或不带有额外的TRE(即上游激活序列、转录因子结合位点、增强子和沉默子),它们调节可操作地与其连接的基因的激活或抑制,以响应发育和/或外部刺激,以及反式激活调节蛋白或核酸。启动子可以包含基因组片段,或者可以包含一种或多种结合在一起的TRE的嵌合体。

[0301] 优选的启动子是那些能够指导在目标靶细胞中高水平表达的启动子。启动子可以包括组成型启动子(例如HCMV,SV40,延长因子-1 α (EF-1 α))或在感兴趣的特定细胞类型中表现出优先表达的那些启动子。增强子通常是指在转录起始位点以外起作用的DNA序列,可以位于转录单元的5'或3'端。此外,增强子可以在内含子内以及在编码序列内。它们的长度通常在10到300bp之间,并且顺式起作用。增强子起到增加和/或调节来自附近启动子的转

录的作用。优选的增强子是指导在抗体生成细胞中高水平表达的增强子。可以将细胞或组织特异性转录调节元件 (TRE) 引入到表达载体中, 以将表达限制至所需的细胞类型。Pol III 启动子 (H1 或 U6) 特别适用于表达从其表达 siRNA 的 shRNA。可以设计表达载体以促进抗肿瘤拮抗剂在一种或多种细胞类型中的表达。

[0302] 在某些实施方案中, 可以对一种或多种表达载体进行改造以表达抗肿瘤拮抗剂和靶向 Tie2 途径, VEGF 途径或免疫检查点调节剂的一种或多种 siRNA。

[0303] siRNA 是双链 RNA, 可经工程改造以诱导 mRNA 的序列特异性转录后基因沉默。合成产生的 siRNA 在结构上模拟了通常在细胞中通过 Dicer 酶加工的 siRNA 的类型。当从表达载体表达时, 表达载体经过工程改造以转录短的双链发夹样 RNA (shRNA), 然后将其加工成细胞内的靶向 siRNA。可以使用众所周知的算法设计合成的 siRNA 和 shRNA, 并使用常规的 DNA/RNA 合成仪进行合成。

[0304] 为了共表达抗肿瘤拮抗剂的各个链, 可以引入合适的剪接供体和剪接受体序列以表达两种产物。或者, 可以使用内部核糖体结合序列 (IRES) 或 2A 肽序列来表达来自一个启动子的多种产物。IRES 提供了核糖体可以结合的结构, 该结构不需要在 mRNA 的 5' 端。因此, 它可以指导核糖体在 mRNA 内的第二个起始密码子处起始翻译, 从而允许从单个 mRNA 中产生一种以上的多肽。2A 肽包含介导 2A 位点上游和下游肽的共翻译自切割的短序列, 从而允许从单个转录物中产生等摩尔量的两种不同蛋白质。CHYSEL 是 2A 肽的非限制性实例, 它会导致翻译真核生物核糖体释放正在合成的正在生长的多肽链, 而不会与 mRNA 分离。核糖体继续翻译, 从而产生第二多肽。

[0305] 表达载体可以包含病毒载体或非病毒载体。病毒载体可以衍生自腺相关病毒 (AAV), 腺病毒, 疱疹病毒, 牛痘病毒, 脊髓灰质炎病毒, 痘病毒, 逆转录病毒 (包括慢病毒, 例如 HIV-1 和 HIV-2), 辛德毕斯病毒和其他 RNA 病毒, 甲型病毒, 星状病毒, 冠状病毒, 正粘病毒, 乳头瘤病毒, 副粘病毒, 细小病毒, 皮瘤病毒, 披膜病毒等。非病毒载体仅仅是“裸”表达载体, 不与病毒衍生成分 (例如衣壳和/或包膜) 包装在一起。

[0306] 在某些情况下, 可以通过使用病毒载体固有的靶向特性或将这些载体工程改造到病毒载体中来将这些载体工程改造以靶向某些疾病或细胞群体。特定细胞可以被“靶向”以递送多核苷酸以及表达。因此, 在这种情况下, 术语“靶向”可基于衣壳, 包膜蛋白, 用于递送至特定细胞的抗体形式的内源性或异源性结合剂的使用, 用于将表达限制于特定的细胞亚组的组织特异性调节元件的用途, 或两者。

[0307] 在一些实施方案中, 抗体链的表达在调控元件例如组织特异性或遍在启动子的控制下。在一些实施方案中, 普遍存在的启动子, 例如 CMV 启动子, CMV-鸡 β -肌动蛋白杂合 (CAG) 启动子, 组织特异性或肿瘤特异性启动子控制特定抗体重链或轻链或由此得到的单链衍生物的表达。

[0308] 非病毒表达载体可用于非病毒基因转移, 通过直接注射裸露的 DNA 或通过将编码抗肿瘤拮抗剂的多核苷酸封装在脂质体, 微粒, 微胶囊, 病毒样颗粒或红血球中来实现。此类组合物可通过化学偶联进一步与靶向结构域连接, 以促进核酸的靶向递送和/或进入所需的目的细胞。另外, 质粒载体可以与合成的基因转移分子例如聚合的 DNA 结合阳离子如聚赖氨酸, 鱼精蛋白和白蛋白一起温育, 并与靶向细胞的配体例如去唾液酸类古藻糖苷 (asialoorosomucoid), 胰岛素, 半乳糖, 乳糖或转铁蛋白连接。

[0309] 或者,可以使用裸露的DNA。通过压实或使用可生物降解的胶乳珠,可以提高裸露的DNA的吸收效率。通过处理珠以增加疏水性并由此促进核内体的破坏和DNA向细胞质的释放,可以进一步改善这种递送。

[0310] IV.产生双特异性抗体的方法

[0311] 在另一方面,本申请提供了用编码本申请的双特异性抗肿瘤拮抗剂的核酸或表达载体转化的宿主细胞。宿主细胞可以是能够表达本申请的双特异性抗肿瘤拮抗剂(包括其免疫球蛋白重链和轻链)的任何真核细胞或原核细胞。

[0312] 在另一方面,产生抗肿瘤拮抗剂的方法包括在允许产生和纯化在合适的细胞中表达的拮抗剂,抗体或其片段的条件下,培养用一种或多种编码本申请的双特异性抗肿瘤拮抗剂的核酸或表达载体转化的宿主细胞。

[0313] 在又一个方面,本申请提供了一种产生抗体的方法,该方法包括培养细胞以瞬时或稳定表达编码抗体中一个或多个多肽链的一种或多种构建体;从培养的细胞中纯化抗体。可以使用能够产生功能性抗体的任何细胞。在一些优选的实施方案中,表达抗体的细胞是真核生物来源或哺乳动物来源的细胞,优选为人细胞。来自各种组织细胞类型的细胞可用于表达抗体。在一些其他实施方案中,细胞是酵母细胞、昆虫细胞或细菌细胞。优选的是,用表达抗体的载体稳定转化抗体生成细胞。

[0314] 可以通过任何常规方法将编码抗体重链或轻链的一种或多种表达载体引入细胞,例如通过裸DNA技术,阳离子脂质介导的转染,聚合物介导的转染,肽介导的转染,病毒介导的感染,物理或化学试剂或处理,电穿孔等。另外,可用一种或多种表达载体转染细胞,以和促进表达抗体的稳定转化克隆分泌的选择性标记一起表达抗体。可以根据本领域结构域已知的技术,例如通过离心,色谱法等收集和/或纯化由此类细胞产生的抗体。

[0315] 适用于哺乳动物细胞的选择标记的实例包括二氢叶酸还原酶(DHFR),胸苷激酶,新霉素,新霉素类似物G418,水霉素和嘌呤霉素。当这样的选择性标记成功地转移到哺乳动物宿主细胞中时,如果置于选择压力下,转化的哺乳动物宿主细胞可以存活。有两种广泛使用的不同类别的选择方案。第一类是基于细胞的新陈代谢和突变细胞系的使用,该突变细胞系缺乏独立于补充培养基生长的能力。两个例子是CHO DHFR细胞和小鼠LTK⁻细胞。这些细胞缺乏在不添加诸如胸苷或次黄嘌呤等营养物质的情况下生长的能力。由于这些细胞缺乏完整核苷酸合成途径必需的某些基因,因此除非在补充培养基中提供缺失的核苷酸,否则它们将无法生存。补充培养基的另一种方法是将完整的DHFR或TK基因导入缺乏相应基因的细胞中,从而改变其生长要求。未用DHFR或TK基因转化的单个细胞将无法在非补充培养基中存活。

[0316] 第二类是显性选择,其是指在任何细胞类型中使用的选择方案,并且不需要使用突变细胞系。这些方案通常使用药物来阻止宿主细胞的生长。具有新基因的那些细胞将表达传递抗药性的蛋白质,并在选择中存活下来。这种显性选择的实例使用药物新霉素,霉酚酸或潮霉素。这三个例子采用了在真核生物控制下的细菌基因来分别传递对适当药物G418或新霉素(遗传霉素),xgpt(霉酚酸)或潮霉素的抗性。其他包括新霉素类似物G418和嘌呤霉素。

[0317] 示例性的表达抗体的细胞包括人Jurkat,人胚胎肾(HEK)293,中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,小鼠WEHI纤维肉瘤细胞以及单细胞原生动物物种,例如塔氏利什曼原虫(*Leishmania*

tarentolae)。另外,可以使用被c-myc或其他永生化剂永生化的原代细胞来产生稳定转化的产生抗体的细胞系。

[0318] 在一个实施方案中,细胞系包含稳定转化的利什曼原虫(*Leishmania*)细胞系,例如塔氏利什曼原虫(*Leishmania tarentolae*)。已知利什曼原虫为显示哺乳动物型糖基化模式的真核蛋白的高水平表达提供了稳健的、快速生长的单细胞宿主。可商购利什曼原虫真核表达试剂盒(Jena Bioscience GmbH, Jena, Germany)。

[0319] 在一些实施方案中,细胞系表达至少1mg,至少2mg,至少5mg,至少10mg,至少20mg,至少50mg,至少100mg,至少200mg,至少300mg,至少400mg或至少500mg抗体/升培养物。

[0320] 在任何合适的培养基(例如RPMI, DMEM和AIM V®)中培养和维持后,可以从表达抗体的细胞中分离本申请中的抗体®。可以使用常规蛋白质纯化方法(例如,亲和纯化,色谱法等)纯化抗体,包括使用Protein-A或Protein-G免疫亲和纯化法进行纯化。在一些实施方案中,对抗体进行工程改造以分泌到培养上清液中以从中分离。

[0321] V. 药物组合物 and 治疗方法

[0322] 本申请的另一个方面涉及用于治疗细胞增殖性疾病例如癌症,慢性感染或免疫学上受损的疾病状态的药物组合物和方法。在一个实施方案中,药物组合物包含一种或多种本申请的抗肿瘤拮抗剂。在一些实施方案中,抗肿瘤拮抗剂包括:一种或多种TGF-β1抑制剂或TGF-β1 RII抑制剂与如下物质的组合:(1)PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂;(2)或一种或多种血管生成抑制剂,例如VEGF抑制剂,VEGFR2抑制剂,血管生成素-1/2抑制剂和Tie2R抑制剂。结构域拮抗剂与药学上可接受的载体一起配制。本申请的药物组合物可包含一种或多种不同的抗体,一种或多种多特异性抗体,一种或多种免疫偶联物或其组合,如本文所述。

[0323] 如上所述,使用本文描述的药物组合物的方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据本发明的药物组合物。

[0324] 可以采用任何合适的给药途径或方式为患者提供治疗或预防有效剂量的抗体或拮抗剂。示例性的给药途径或方式包括肠胃外(例如静脉内,动脉内,肌内,皮下,肿瘤内),口服,局部(鼻,透皮,皮内或眼内),粘膜(例如鼻,舌下,颊,直肠,阴道),吸入,淋巴管内,脊柱内,颅内,腹膜内,气管内,膀胱内,鞘内,肠内,肺内,淋巴管内,腔内,眼眶内,囊内和经尿道内,以及通过导管或支架进行局部递送。

[0325] 可以将根据本公开内容的包含抗体或拮抗剂的药物组合物配制在任何药学上可接受的载体或赋形剂中。如本文所用,术语“药学上可接受的载体”包括生理相容的任何和所有溶剂,分散介质,包衣,抗细菌和抗真菌剂,等渗剂和吸收延迟剂等。药物组合物可包含合适的固相或凝胶相载体或赋形剂。示例性的载体或赋形剂包括但不限于碳酸钙,磷酸钙,各种糖,淀粉,纤维素衍生物,明胶和聚合物(例如聚乙二醇)。示例性的药学上可接受的载体包括水,盐水,磷酸盐缓冲盐水,右旋糖,甘油,乙醇等及其组合中的一种或多种。在许多情况下,优选在组合物中包括等渗剂,例如糖,多元醇如甘露醇,山梨糖醇或氯化钠。药学上可接受的载体可进一步包含少量的辅助物质,例如润湿剂或乳化剂,防腐剂或缓冲剂,它们可延长治疗剂的保存期限或有效性。

[0326] 可以将抗肿瘤拮抗剂引入适合肠胃外给药的药物组合物中。合适的缓冲剂包括但不限于琥珀酸钠,柠檬酸钠,磷酸钠或磷酸钾。氯化钠可以在0-300mM的浓度下(对于液体剂型,最优化为150mM)被用来改变溶液的毒性。对于冻干剂型,可以包含冷冻保护剂,主要是

0-10%的蔗糖(最佳0.5-1.0%)。其他合适的防冻剂包括海藻糖和乳糖。对于冻干剂型,可以包括填充剂,主要是1-10%的甘露醇(最佳2-4%)。稳定剂在液体和冻干剂型中都可以使用,主要是1-50mM(最佳5-10mM)L-蛋氨酸。其他合适的填充剂包括甘氨酸,精氨酸,可以作为0-0.05%(最佳0.005-0.01%)聚山梨酯-80包含在内。另外的表面活性剂包括但不限于聚山梨酯20和BRIJ表面活性剂。

[0327] 可将治疗性抗肿瘤拮抗剂制剂冻干并以无菌粉末形式保存,优选在真空下保存,然后在注射前在抑菌水(例如,含苄醇防腐剂)中或在无菌水中重新配制。可以将药物组合

[0328] 药物组合物中的治疗剂可以“治疗有效量”或“预防有效量”配制。“治疗有效量”是指在必要的剂量和时间段内有效达到所需治疗结果的量。重组载体的治疗有效量可以根据如下因素进行改变:要治疗的疾病,疾病的严重程度和病程,给药方式,是否出于预防或治疗目的而施用抗体或药物,特定药物的生物利用度,抗肿瘤拮抗剂在个体中引起所需反应的能力,先前的治疗,患者的年龄、体重和性别,患者的临床病史和对抗体的应答,所用抗肿瘤拮抗剂的类型,主治医生的判断力等。治疗有效量也是这样的量,其中重组载体的任何毒性或有害作用均不如治疗有益作用重要。“预防有效量”是指在必要的剂量和时间段内有效达到期望的预防结果的量。

[0329] 优选地,抗肿瘤拮抗剂中的多肽结构域源自要在其中施用它们的同一宿主,以减少针对所施用的治疗剂的炎症反应。

[0330] 将抗肿瘤拮抗剂适当地在一次治疗中或在一系列治疗中施用于患者,并且可以从诊断开始的任何时间施用于患者。抗肿瘤拮抗剂可以作为单独的治疗施用或与可用于治疗所述病症的其他药物或疗法联合施用。

[0331] 作为一般性建议，治疗有效量或预防性有效量的抗肿瘤拮抗剂的给药量为约1ng/kg体重/天至约100mg/kg体重/天，无论是通过一次给药还是多次给药。在一个具体的实施方案中，以如下剂量范围施用各抗肿瘤拮抗剂：约1ng/kg体重/天至约10mg/kg体重/天，约1ng/kg体重/天至约1mg/kg体重/天，约1ng/kg体重/天至约100μg/kg体重/天，约1ng/kg体重/天至约10μg/kg体重/天，约1ng/kg体重/天至约1μg/kg体重/天，约1ng/kg体重/天至约100ng/kg体重/天，约1ng/kg体重/天至约10ng/kg体重/天，约10ng/kg体重/天至约100mg/kg体重/天，约10ng/kg体重/天至约10mg/kg体重/天，约10ng/kg体重/天至约1mg/kg体重/天，约10ng/kg体重/天至约100μg/kg体重/天，约10ng/kg体重/天至约10μg/kg体重/天，约10ng/kg体重/天至约1μg/kg体重/天，10ng/kg体重/天至约100ng/kg体重/天，约100ng/kg体重/天至约100mg/kg体重/天，约100ng/kg体重/天至约10mg/kg体重/天，约100ng/kg体重/天至约1mg/kg体重/天，约100ng/kg体重/天至约100μg/kg体重/天，约100ng/kg体重/天至约10μg/kg体重/天，约100ng/kg体重/天至约1μg/kg体重/天，约1μg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天，约1μg/kg体重/天至约10mg/kg体重/天，约1μg/kg体重/天至约1mg/kg体重/天，约1μg/kg体重/天至约100μg/kg体重/天，约1μg/kg体重/天至约10μg/kg体重/天，约10μg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天，约10μg/kg体重/天至约10mg/kg体重/天，约10μg/kg体重/天至约1mg/kg体重/天，约10μg/kg体重/天至约100μg/kg体重/天，约100μg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天，约100μg/kg体重/天至约10mg/kg体重/天，约100μg/kg体重/天至约1mg/kg体重/天，约1mg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天，约1mg/kg体重/天至约100μg/kg体重/天。

天至约10mg/kg体重/天,约10mg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天。

[0332] 在其他实施方案中,以每三天500 μ g至20g的剂量或每三天25mg/kg体重的剂量施用抗肿瘤拮抗剂。

[0333] 在其他实施方案中,每种抗肿瘤拮抗剂的给药范围为每次单独给药约10ng至约100ng,每次单独给药约10ng至约1 μ g,每次单独给药约10ng至约10 μ g,约每次单独给药10ng至约100 μ g,每次单独给药约10ng至约1mg,每次单独给药约10ng至约10mg,每次单独给药约10ng至约100mg,每次注射约10ng至约1000mg,每次单独给药约10ng至约10,000mg,每次单独给药约100ng至约1 μ g,每次单独给药约100ng至约10 μ g,每次单独给药约100ng至约100 μ g,每次单独给药约100ng至约1mg,每次单独给药约100ng至约10mg,每次单独给药约100ng至约100mg,每次注射约100ng至约1000mg,每次注射约100ng至约10,000mg,每次单独给药约1 μ g至约10 μ g,每次单独给药约1 μ g至约100 μ g,每次单独给药约1 μ g至约1mg,每次单独给药约1 μ g至约10mg,每次单独给药约1 μ g至约100mg,每次注射约1 μ g至约1000mg,每次单独给药约1 μ g至约10,000mg,每次单独给药约10 μ g至约100 μ g,每次单独给药约10 μ g至约1mg,每次单独给药约10 μ g至约10mg,每次单独给药约10 μ g至约100mg,每次注射约10 μ g至约1000mg,每次单独给药约10 μ g至约10,000mg,每次单独给药约100 μ g至约1mg,每次单独给药约100 μ g至约10mg,每次单独给药约100 μ g至约100mg,每次注射约100 μ g至约1000mg,每次单独给药约100 μ g至约10,000mg,每次单独给药约1mg至约10mg,每次单独给药约1mg至约100mg,每次注射约1mg至约1000mg,每次单独给药约1mg至约10,000mg,每次单独给药约10mg至约100mg,每次注射约10mg至约1000mg,每次单独给药约10mg至约10,000mg,每次注射约100mg至约1000mg,每次单独给药约100mg至约10,000mg,每次单独给药约1000mg至约10,000mg。可以每天,每2、3、4、5、6或7天或每1、2、3或4周施用抗肿瘤拮抗剂。

[0334] 在其他特定的实施方案中,抗肿瘤拮抗剂的量可以如下剂量给药:约0.0006mg/天,0.001mg/天,0.003mg/天,0.006mg/天,0.01mg/天,0.03mg/天,0.06mg/天,0.1mg/天,0.3mg/天,0.6mg/天,1mg/天,3mg/天,6mg/天,10mg/天,30mg/天,60mg/天,100mg/天,300mg/天,600mg/天,1000mg/天,2000mg/天,5000mg/天或10,000mg/天。如预期的那样,剂量将取决于患者的疾病,大小,年龄和状况。

[0335] 在某些实施方案中,将抗肿瘤拮抗剂的编码序列引入合适的表达载体(例如病毒或非病毒载体)中,以在患有细胞增殖性疾病的患者中表达有效量的抗肿瘤拮抗剂。在包括施用例如一种或多种重组AAV(rAAV)病毒的某些实施方案中,药物组合物可以包含rAAV,其量为至少 10^{10} ,至少 10^{11} ,至少 10^{12} ,至少 10^{13} 或至少 10^{14} 个基因组拷贝(GC)或重组病毒颗粒/kg,或其任何范围。在某些实施方案中,药物组合物包含有效量的重组病毒,例如rAAV,其量包括至少 10^{10} ,至少 10^{11} ,至少 10^{12} ,至少 10^{13} ,至少 10^{14} ,至少 10^{15} 个基因组拷贝或重组病毒颗粒基因组拷贝,或其任何范围。

[0336] 可以在适用于任何特定细胞增殖性疾病的几种本领结构域公认的动物模型中测试剂量。

[0337] 递送方法还可包括使用与杀灭病毒连接或未连接的聚阳离子缩合DNA,配体连接的DNA,脂质体,真核细胞递送载体细胞,光聚合水凝胶材料的沉积,手持式基因转移粒子枪的使用,电离辐射,核酸中和或与细胞膜融合,颗粒介导的基因转移等。

[0338] 通过以下实施例进一步说明本发明,这些实施例不应解释为限制性的。贯穿本申

请引用的所有参考文献,专利和公开的专利申请的内容以及附图和表格通过引用并入本文。

[0339] 例子

[0340] 例1:单克隆抗体的产生

[0341] 使用本领结构域熟知的技术产生并筛选本申请的单克隆抗体 (mAb),参见例如 Harlow and Lane (1988)。抗体,实验室手册,冷泉港出版物,纽约 (Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Publications, New York)。抗原特异性杂交瘤 mAb 使用本领结构域众所周知的技术克隆,测序和工程改造,参见例如 Lo. B. K. C Methods in Molecular BiologyTM. Volume 248 2004. Antibody Engineering。

[0342] 例2:双特异性抗肿瘤拮抗剂的设计

[0343] 图5A和5B分别示出了两种双特异性抗肿瘤拮抗剂 Bi-PB-1 (或 Bi-PLB-1) 和 Bi-PB-1 (或 Bi-PLB-2)。这些拮抗剂包含检查点调节抗体骨架 (抗PD-1或抗PD-L1) 以及 TGF- β 1 RII 胞外结构域 (TGF- β -RII ECD): (i) 融合至两条重链的每条中的CH3区域的羧基末端 (图5A) 或 (ii) 插入Fc环的CH3区域内5B)。

[0344] 在图5A和5B中所示的实施方案中,双特异性抗体可以具有IgG1或IgG4骨架。此外,任何一种或多种抗体特异性可以被任何其他检查点调节剂拮抗剂特异性和/或任何肿瘤靶向抗体特异性取代,例如CD20, EGFR等。

[0345] 图6显示了对应于图5A和5B中的双特异性抗体的示例性功能结构域序列。

[0346] 图7A至图7B示出了对应于图5A和5B中示出的双特异性抗体的示例性重链 (HC) 和轻链 (LC) 序列。

[0347] 例3:其他双特异性拮抗剂的设计

[0348] 图8A-8C显示了分别包含在突变IgG1 (K447A) 支架中的羧基末端TGF- β 1 RII胞外结构域 (ECD) 的三种不同的双特异性拮抗剂 Bi-AB-1, Bi-A1B-1 和 Bi-ZB-1 的设计。Bi-AB-1 和 Bi-A1B-1 都含有来自Avastin/贝伐单抗的氨基末端抗VEGF可变区 (VH1, VL1); Bi-A1B-1 在VH区中包含两个氨基酸取代 (E6Q, LIV)。Bi-ZB-1 在IgG1Fc (K447A) 区域的上游含有氨基末端阿非普西结构域。在其他实施方案中,作为对突变IgG1 (K447A) 支架的替代,双特异性拮抗剂包含野生型IgG1支架,不同的突变IgG1支架, IgG2支架, 突变IgG2支架, IgG4支架或突变IgG4支架。

[0349] 图9A和9B显示了对应于图8A-8C中所示的双特异性拮抗剂的各种功能结构域序列。

[0350] 图10显示了对应于图8A-8C中示出的双特异性拮抗剂的重链 (HC) 和轻链 (LC) 氨基酸序列。

[0351] 图11总结了图8A-8C中示出的双特异性拮抗剂中的功能结构域的排列。

[0352] 例4:图10-11中的拮抗剂的表达和纯化

[0353] 图12是考马斯蓝染色的聚丙烯酰胺凝胶,显示当瞬时转染到HEK293细胞中时,含有 wt VEGF-A 或突变体 E6Q 和 L11V 突变 (即分别为 Bi-AB-1, Bi-A1B-1) 的拮抗剂的表达水平提高,如非还原聚丙烯酰胺凝胶电泳 (PAGE) 所测定的那样。图12中所示的效价通过使用 POROS A 柱 (Applied Biosystems) 定量细胞上清液来测定。该分析结果表明, Bi-A1B-1 的表达水平相对于 Bi-AB-1 增加了 167%。

[0354] 图13A示出了尺寸排阻色谱 (SEC) 曲线,显示了由蛋白A纯化的Bi-AB-1和Bi-A1B-1产生的高分子量 (HMW) 物种,低分子量 (LMW) 物种和二聚体的相对水平。图13B显示二聚体的百分比 (Bi-AB-1为98.6%;Bi-A1B-1为98.7%) 大大超过通过SE-UPLC使用Tosoh TSKgel UP-G3000SWXL色谱柱测定的HMW (1%) 和LMW (0.4%) 物种的量。这些结果表明,TGF- β 1 RII胞外结构域 (ECD) 融合到Bi-AB-1和Bi-A1B-1上没有导致明显水平的高分子量 (HMW) 或低分子量 (LMW) 物种。

[0355] 图14A-14B示出了分别在非还原性和还原性条件下在Bi-ZB-1的瞬时转染后从上清液获得的考马斯蓝染色PAGE分析。该分析结果证实,细胞体外生长8天后,Bi-ZB-1具有良好的瞬时表达水平 (220 μ g/ml)。

[0356] 图15示出了尺寸排阻色谱 (SEC) 曲线,显示与二聚体 (96.1%) 相比,蛋白A纯化的Bi-ZB-1具有低水平的高分子量 (HMW, 3.4%) 和低分子量 (LMW, 0.5%) 物种。

[0357] 例5:图8A-8C中的抗肿瘤拮抗剂的功能表征

[0358] 为了评估抗VEGF拮抗剂Bi-A1B-1拮抗VEGF介导的VEGFR2 (即同源受体) 激活的能力,进行了基于细胞的荧光素酶测定。在该实验中,在抗VEGF拮抗剂 (Bi-A1B-1) 的系列稀释液的存在下,用huVEGF165刺激在NFAT应答元件控制下表达人VEGFR2和萤火虫荧光素酶构建体的重组HEK-293细胞系。该测定的结果示于图16中。如预期的那样,增加水平的抗VEGF拮抗剂逐渐中和VEGF165激活VEGFR2并诱导NFAT介导的荧光素酶活性的能力。

[0359] 为了评估双特异性拮抗剂Bi-A1B-1同时结合TGF- β 1和VEGF165的能力,进行夹心ELISA测定。在这个实验中,将huTGF- β 1包被在96孔板上,并用5% BSA封闭,然后添加Bi-A1B-1的系列稀释液样品并温育,然后添加生物素化的huVEGF165。使用TMB底物通过链霉亲和素-HRP检测结合的分子。该分析的结果示于图17中,显示双特异性拮抗剂Bi-A1B-1可以同时结合两个TGF- β 1和VEGF165。

[0360] 为了评估TGF- β 1 RII ECD拮抗TGF- β 1介导的人类TGF- β 1RII (即同源受体) 激活的能力,进行了基于细胞的荧光素酶测定。在该实验中,在融合至TGF- β 1 RII ECD的抗体 (Bi-A1B-1, Bi-ZB-1) 的系列稀释液的存在下,用huTGF- β 1刺激在SMAD应答元件控制下表达人TGF- β 1 RII受体和萤火虫荧光素酶构建体的重组HEK-293细胞。该分析的结果在图18中示出。如预期的那样,增加水平的含有TGF- β 1RII ECD的抗体逐渐中和了TGF- β 1激活人类TGF- β 1 RII并诱导NFAT介导的荧光素酶活性的能力。在这种情况下,Bi-A1B-1和Bi-ZB-1表现出相似的拮抗能力,如Bi-A1B-1的IC₅₀为0.32nM且Bi-ZB-1的IC₅₀为0.31所反映的那样。这些IC₅₀与对照TGFBR2融合产物 (IC₅₀=0.20nM) 的相当。

[0361] 为了评估Bi-A1B-1的体内药代动力学特性,生成了药代动力学曲线。简而言之,将10mg/kg的每种拮抗剂静脉内注射到6-10周龄雌性CD1小鼠 (每分子n=2只小鼠) 的尾静脉中。注射后3分钟、3小时、1天、3天、7天和10天时收获血清。为了检测血清中的抗体,将96孔ELISA板用5 μ g/ml山羊抗人IgG F(ab')₂片段包被,然后用在PBS中的5%牛奶封闭。将在5%牛奶中系列稀释的小鼠血清和作为标准品的系列稀释的纯化蛋白分子添加到平板中。在与过氧化物酶偶联的小鼠抗人IgG一起温育并进一步洗涤后,与TMB-ELISA底物温育后检测到双特异性拮抗剂Bi-A1B-1 (图19) 抗体。分析结果表明,双特异性拮抗剂Bi-A1B-1的半衰期 (T_{1/2}) 为7.4-16天。

[0362] 例6:具有TGF- β 1ECD的双特异性PD-1/PD-L1拮抗剂的设计

[0363] 图20A-20B示出了两种双特异性抗肿瘤拮抗剂Bi-PB-1.2(图20A)和Bi-PLB-1.2(图20B),每种都包含具有分别来自抗-PD-1和抗-PD-L1的可变区结构域的抗体骨架(IgG4 K447A或IgG1 K447A),并且另外包括与每个重链CH3区的羧基末端融合的TGF- β -RII ECD。

[0364] 图19显示了在图20A和20B中的双特异性抗体中存在的功能结构域序列。图24显示了对应于图20A和20B中示出的双特异性拮抗剂的重链(HC)和轻链(LC)氨基酸序列。图23总结了在20A和20B中示出的双特异性拮抗剂中的功能结构域的排列。

[0365] 例7:图20A-20B中的双特异性拮抗剂的表达和纯化

[0366] 图24A显示了非变性聚丙烯酰胺凝胶(PAGE)分析,显示与亲本对照抗体(2P17)相比,蛋白A亲和纯化后瞬时表达系统中Bi-PB-1.2和Bi-PLB-1.2的表达增加。图24B示出了尺寸排阻色谱(SEC)曲线,表明来自瞬时转染的HEK293细胞的蛋白A纯化的Bi-PB-1.2,Bi-PLB-1.2和2P17(Benchmark)具有与二聚化分子(二聚体)相比而言低水平的高分子量(HMW)和低分子量(LMW)物种,如图24所示。图25A-25B显示Bi-PB-1.2和Bi-PLB-1.2的二聚体,HMW和LMW形式显示在4°C下具有良好稳定性至少4周的时间。

[0367] 例8:图20A-20B中的Bi-PB-1.2和Bi-PLB-1.2拮抗剂的功能表征

[0368] 1.通过生物层干涉法将Bi-PB-1.2与PD-1和TGF- β 1结合

[0369] 使用Octet RED96系统(ForteBio Octet RED96系统)进行生物光干涉法来表征针对His标记的人PD-1蛋白或His标记的TGF- β 1的抗体的结合动力学。将20nM抗体加载到抗人IgG捕获生物传感器。通过将生物传感器置于含有2或3倍系列稀释的分析物(最高浓度为72nM)的孔中5分钟,观察到分析物(His标记的人PD-1或TGF- β 1蛋白)的结合。在将生物传感器单独转移到动力学缓冲液中并监测干涉仪信号10分钟后,测量解离。使用包含至少5个测试浓度的1:1结合全局拟合模型(binding global fit model)对观察到的开和关的速率(K_a 和 K_d)进行拟合,然后计算平衡结合常数 K_d 。

[0370] 图26A-26E显示了结合到Bi-PB-1.2的PD-1和TGF- β 1的结果(分别为图26A,26B)和相应的抗PD-1抗体和基准(来自Merck KGA的M7824)(分别为图26C,26D)以及它们产生的结合亲和常数(图26E)。结果显示,Bi-PB-1.2对PD-1和TGF- β 1的结合亲和力比抗PD-1基准和M7824基准都要好。

[0371] 2.通过生物层干涉法(bio-layer interferometry)将Bi-PLB-1.2与PD-L1和TGF- β 1结合

[0372] Bi-PLB-1.2与PD-L1和TGF- β 1的结合,如上文Bi-PB-1.2的那样,通过生物层干涉法进行测定。图27A-27E显示了PD-1和TGF- β 1结合至Bi-PB-1.2(分别为图27A,27B)和相应的抗PD-1和抗TGF- β 1基准抗体(分别为图27C,27D)及其所得结合亲和常数(图27E)的结果。结果显示,Bi-PLB-1.2对TGF- β 1的结合亲和力比TGF- β 1ECD基准,并且Bi-PLB-1.2对PD-L1的结合亲和力与抗PD-L1基准相当。

[0373] 3.Bi-PB-1.2和Bi-PLB-1.2同时结合到PD-1/PD-L1

[0374] 图28A显示了证明TGF- β 1和PD-1同时被Bi-PLB-1.2结合的ELISA测定法,其中将huTGF- β 1包被的96孔板与Bi-PB-1.2的系列稀释样品一起温育,然后与His标记的huPD-1一起温育,从而使用TMB底物通过抗His标记-HRP检测结合的分子。图28B显示了证明TGF- β 1和PD-L1同时被Bi-PLB-1.2结合的ELISA测定法,其中将hu TGF- β 1包被的96孔板与Bi-PLB-1.2的系列稀释样品一起温育,然后与His标记的huPD-L1一起温育,从而使用TMB底物通过

抗His标记的HRP检测结合的分子。EC50值反映,相对于结合人PD-1或PD-L1,在基线和最大响应之间产生一半响应的半最大有效浓度。

[0375] 4.Bi-PB-1.2有效地阻断了PD-L1和TGF- β 1与它们的受体的结合

[0376] 进行了阻断测定以计算与抗PD-1基准抗体相比对应于Bi-PB-1.2和PD-L1之间的结合的IC50值。简而言之,制备Bi-PB-1.2或基准抗体的2倍系列稀释液(最高抗体浓度:128nM;每个mAb三个重复)。用FACS缓冲液(在PBS中,0.5%BSA,2mM EDTA)洗涤人PD-1转染的CHO-K1细胞,并以 10^6 细胞/ml的浓度重新悬浮。将FITC标记的人PD-L1-Fc蛋白以7 μ g/ml的终浓度加入人PD-1转染的CHO-K1细胞中并充分混合。无需温育,立即将20 μ l FACS缓冲液中的2,000个CHO-K1细胞(含PD-L1蛋白)添加到96孔圆底板中,并立即将20 μ l或2倍系列稀释的抗体添加到细胞中并在4 $^{\circ}$ C下温育30分钟。然后洗涤细胞,并重悬于30 μ l 7AAD溶液中。然后加入35 μ l 10%的中性福尔马林缓冲溶液并温育15分钟,然后使用iQue智能系统进行分析。该分析的结果在图29A中示出。如所预期的那样,Bi-PB-1.2水平的增加逐渐阻断了PD-L1与其受体结合的能力。此外,发现Bi-PB-1.2对PD-L1的IC50计算值与抗PD-1基准对PD-L1的IC50相当。

[0377] 为了评估TGF- β 1 RII ECD拮抗TGF- β 1介导的人类TGF- β 1RII(即同源受体)激活的能力,进行了基于细胞的荧光素酶测定。在该实验中,在含有TGF- β 1 RII ECD的Bi-PB-1.2的系列稀释液的存在下,使用hu TGF- β 1刺激在SMAD应答元件控制下表达人TGF- β 1 RII受体和萤火虫荧光素酶的重组HEK-293细胞的构建体。通过萤光素酶介导的发光量减少来确定生物活性。

[0378] 该测定的结果示于图29B中。如所期望的那样,含有TGF- β 1RII ECD的抗体水平增加逐渐中和了TGF- β 1激活人类TGF- β 1 RII并诱导NFAT介导的萤光素酶活性的能力。此外,发现Bi-PB-1.2对TGF- β 1的IC50计算值与抗PD-1基准对TGF- β 1的IC50相当。

[0379] 5.Bi-PB-1.2以相似的活性结合人和猕猴PD-1

[0380] 为了评估Bi-PB-1.2结合人和猕猴PD-1的能力,将Bi-PB-1.2的系列稀释液添加到过表达人或猕猴PD-1的CHO-K1细胞(20,000个细胞/孔)中。将混合物在4 $^{\circ}$ C下温育20分钟,洗涤3次,并在4 $^{\circ}$ C下用二抗即PE标记的F(ab')₂-山羊抗人IgG Fc(Thermo H10104)染色20分钟。洗涤细胞,然后将其重悬于7AAD溶液中,并在10%中性福尔马林缓冲液中固定15分钟,然后使用iQue智能系统进行分析。图30A-30B显示Bi-PB-1.2与人PD-1(图30A)和猕猴PD-1(图30B)的结合。如所期望的那样,类似地发现抗人PD-1基准抗体结合人PD-1(图30A)和猕猴PD-1(图30B)。还确定了相应的反映半最大有效浓度(EC50)的EC50值,该半最大有效浓度(EC50)分别产生关于结合人PD-1和猕猴PD-1的基线和最大响应的一半响应。在这种情况下,EC50值显示出Bi-PB-1.2与基准抗体具有相似的结合特性。

[0381] 6.Bi-PLB-1.2有效地阻断了PD-1和TGF- β 1与它们的受体的结合

[0382] 进行阻断测定以计算Bi-PLB-1.2与抗PD-L1基准抗体相比和PD-L1之间的结合所对应的IC50值,基本如上文例8第4节所述。图31A显示增加浓度的Bi-PLB-1.2或抗PD-L1基准抗体逐渐阻断PD-1与PD-L1-TGFBR2的结合。如所获得的IC50值所反映的那样,双特异性抗体可与抗PD-L1基准相当。

[0383] 为了计算与Bi-PLB-1.2与抗TGF- β 1基准抗体相比和TGF- β 1之间的结合对应的IC50值,进行了如例8第4节所述的基于细胞的测定。图31B显示了Bi-PLB-1.2和抗-PDL1-

TGFBR2基准抗体的系列稀释液阻断TGF- β 1在SMAD应答元件的控制下激活荧光素酶表达的能力。如所获得的IC50值所反映的那样,双特异性抗体表现出与抗TGF- β 1基准相似的结合特性。

[0384] 7. Bi-PLB-1.2结合具有相似活性的人和猕猴PD-1

[0385] 为了评估Bi-PLB-1.2结合人和猕猴PD-L1的能力,基本上如例9第5节所述,将Bi-PLB-1.2的系列稀释液添加到过表达人或猕猴PD-L1的CHO-K1细胞(20,000个细胞/孔)中。图32A-32B显示Bi-PLB-1.2都结合人PD-L1(图32A)和猕猴PD-L1(图32B)。所得到的EC50值反映了半最大有效浓度(EC50),所确定的半最大有效浓度(EC50)分别相对于与人PD-1和猕猴PD-1的结合产生基线和最大响应之间的一半响应的半最大有效浓度(EC50)。

[0386] 8. Bi-PB-1.2增强T细胞激活

[0387] 进行人T细胞测定以显示Bi-PB-1.2抗体的功能。简而言之,用SEB(Toxin Technology,货号:BT202)分别激活从供体1和2收集的正常健康人PBMC。为了测定IFN- γ 的生成,在96孔板中用0.5 μ g/ml SEB刺激100,000个细胞。加入25,000个肿瘤抑制性SHP77细胞以提供抑制信号。加入66nM Bi-PB-1.2mAb或同型对照抗体。5天后,通过ELISA检查上清液中的IFN- γ 和IL-2。图33A-33B显示Bi-PB-1.2相对于阴性对照治疗导致的IFN- γ (供体1,40A;供体2,图33B)和IL-2(供体1,40C;供体2,图33D)的增加。

[0388] 9. Bi-PLB-1.2比亲代抗PD-L1抗体更好地增强了T细胞激活并克服了肿瘤细胞对T细胞的抑制作用

[0389] 图34A-34D显示了Bi-PLB-1.2相对于阴性对照治疗和亲本抗PD-L1抗体对人PBMC(供体8,图34A;供体9,图34B)所引起的IFN- γ 分泌增加。图34C-34D显示相对于阴性对照处理和亲本抗PD-L1抗体,Bi-PLB-1.2对人PBMC(供体8,图34C;供体9,图34D)所引起的IL-2分泌增加。这些结果与Bi-PLB-1.2比亲代抗-PD-L1抗体更好地克服肿瘤细胞对T细胞的抑制作用的观点是吻合的。

[0390] 11. 与基准抗体相比,Bi-PB-1.2和Bi-PLB-1.2改善了在小鼠中的药代动力学

[0391] 为了评估Bi-PB-1.2,Bi-PLB-1.2和基准抗体的体内药代动力学特性,生成了药代动力学曲线。简而言之,将10mg/kg的每种拮抗剂静脉内注射到6-10周龄雌性CD1小鼠(n=每种分子2只小鼠)的尾静脉中。注射后3分钟,3小时,1天,3天,7天和10天时收获血清。为了检测血清中的抗体,用5 μ g/ml山羊抗人IgG F(ab')₂片段将96孔ELISA板包被,然后用在PBS中的5%牛奶封闭。将在5%牛奶中系列稀释的小鼠血清和系列稀释的作为标准品的纯化蛋白分子添加到平板中。

[0392] 在与过氧化物酶偶联的小鼠抗人IgG温育并进一步洗涤后,再与TMB-ELISA底物一起温育,检测到Bi-PB-1.2(图35A),Bi-PLB-1.2(图35C)和基准(图35E)抗体(PDL1-TGFBR2,M8724)。还通过人Fc免疫印迹分析了小鼠血清中的注射抗体Bi-PB-1.2(图35B),Bi-PLB-1.2(图35D)和基准(图35F)的完整性和片段化(chipping)。该分析结果表明,与基准抗体相比,Bi-PB-1.2和Bi-PLB-1.2改善了在小鼠中的药代动力学特性。

[0393] 上面的描述是为了教给本领结构域普通技术人员如何实践本发明,而不是要详述对于本领结构域技术人员而言在阅读本描述后将变得显而易见的所有那些修改和变化。但是,所有这些显而易见的修改和变化都应包括在本发明的范围内,而本发明的范围由所附权利要求书所限定。除非上下文有明确相反的说明,否则权利要求旨在以能有效地实现所

期望的目的的任何顺序来涵盖所要求保护的组分和步骤。

[0001]	序列表
[0002]	<110> 璟尚生物制药公司
[0003]	<120> 抗肿瘤拮抗剂
[0004]	<130> 2022-003 PCT2 (130779)
[0005]	<150> US 62/691,658
[0006]	<151> 2018-06-29
[0007]	<150> US 62/823,989
[0008]	<151> 2019-03-26
[0009]	<160> 228
[0010]	<170> PatentIn version 3.5
[0011]	<210> 1
[0012]	<211> 5
[0013]	<212> PRT
[0014]	<213> 人工序列
[0015]	<220>
[0016]	<223> 合成的
[0017]	<400> 1
[0018]	Asn Phe Leu Met Ser
[0019]	1 5
[0020]	<210> 2
[0021]	<211> 17
[0022]	<212> PRT
[0023]	<213> 人工序列
[0024]	<220>
[0025]	<223> 合成的
[0026]	<400> 2
[0027]	Thr Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
[0028]	1 5 10 15
[0029]	Gly
[0030]	<210> 3
[0031]	<211> 8
[0032]	<212> PRT
[0033]	<213> 人工序列
[0034]	<220>
[0035]	<223> 合成的
[0036]	<400> 3
[0037]	Arg Thr Thr Tyr Ser Met Asp Tyr
[0038]	1 5

[0039]	<210> 4
[0040]	<211> 5
[0041]	<212> PRT
[0042]	<213> 人工序列
[0043]	<220>
[0044]	<223> 合成的
[0045]	<400> 4
[0046]	Asn Ser Tyr Leu Tyr
[0047]	1 5
[0048]	<210> 5
[0049]	<211> 17
[0050]	<212> PRT
[0051]	<213> 人工序列
[0052]	<220>
[0053]	<223> 合成的
[0054]	<400> 5
[0055]	Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys
[0056]	1 5 10 15
[0057]	Thr
[0058]	<210> 6
[0059]	<211> 11
[0060]	<212> PRT
[0061]	<213> 人工序列
[0062]	<220>
[0063]	<223> 合成的
[0064]	<400> 6
[0065]	Arg Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly Gly Phe Asp Ser
[0066]	1 5 10
[0067]	<210> 7
[0068]	<211> 5
[0069]	<212> PRT
[0070]	<213> 人工序列
[0071]	<220>
[0072]	<223> 合成的
[0073]	<400> 7
[0074]	Asn Ser Tyr Ile Tyr
[0075]	1 5
[0076]	<210> 8
[0077]	<211> 12

[0078]	<212>	PRT
[0079]	<213>	人工序列
[0080]	<220>	
[0081]	<223>	合成的
[0082]	<400>	8
[0083]	Arg Arg Asp Tyr Arg Tyr Asp Gly Gly Phe Asp Ser	
[0084]	1	5 10
[0085]	<210>	9
[0086]	<211>	5
[0087]	<212>	PRT
[0088]	<213>	人工序列
[0089]	<220>	
[0090]	<223>	合成的
[0091]	<400>	9
[0092]	Thr Tyr Tyr Ile Tyr	
[0093]	1	5
[0094]	<210>	10
[0095]	<211>	17
[0096]	<212>	PRT
[0097]	<213>	人工序列
[0098]	<220>	
[0099]	<223>	合成的
[0100]	<400>	10
[0101]	Gly Ile Asn Pro Gly Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys	
[0102]	1	5 10 15
[0103]	Ile	
[0104]	<210>	11
[0105]	<211>	11
[0106]	<212>	PRT
[0107]	<213>	人工序列
[0108]	<220>	
[0109]	<223>	合成的
[0110]	<400>	11
[0111]	Arg Tyr His Gly Tyr Asp Gly Gly Leu Asp Tyr	
[0112]	1	5 10
[0113]	<210>	12
[0114]	<211>	5
[0115]	<212>	PRT
[0116]	<213>	人工序列

[0117]	<220>
[0118]	<223> 合成的
[0119]	<400> 12
[0120]	Ser Tyr Tyr Ile His
[0121]	1 5
[0122]	<210> 13
[0123]	<211> 17
[0124]	<212> PRT
[0125]	<213> 人工序列
[0126]	<220>
[0127]	<223> 合成的
[0128]	<400> 13
[0129]	Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
[0130]	1 5 10 15
[0131]	Gly
[0132]	<210> 14
[0133]	<211> 9
[0134]	<212> PRT
[0135]	<213> 人工序列
[0136]	<220>
[0137]	<223> 合成的
[0138]	<400> 14
[0139]	Ser Glu Thr Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr
[0140]	1 5
[0141]	<210> 15
[0142]	<211> 11
[0143]	<212> PRT
[0144]	<213> 人工序列
[0145]	<220>
[0146]	<223> 合成的
[0147]	<400> 15
[0148]	Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Ala
[0149]	1 5 10
[0150]	<210> 16
[0151]	<211> 7
[0152]	<212> PRT
[0153]	<213> 人工序列
[0154]	<220>
[0155]	<223> 合成的

[0156]	<400> 16
[0157]	Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp
[0158]	1 5
[0159]	<210> 17
[0160]	<211> 9
[0161]	<212> PRT
[0162]	<213> 人工序列
[0163]	<220>
[0164]	<223> 合成的
[0165]	<400> 17
[0166]	Gln Gln Phe Tyr Ser Ile Pro Trp Thr
[0167]	1 5
[0168]	<210> 18
[0169]	<211> 12
[0170]	<212> PRT
[0171]	<213> 人工序列
[0172]	<220>
[0173]	<223> 合成的
[0174]	<400> 18
[0175]	Arg Ala Ser Ser Thr Leu Tyr Ser Asn Tyr Leu His
[0176]	1 5 10
[0177]	<210> 19
[0178]	<211> 7
[0179]	<212> PRT
[0180]	<213> 人工序列
[0181]	<220>
[0182]	<223> 合成的
[0183]	<400> 19
[0184]	Arg Ala Ser Phe Leu Ala Ser
[0185]	1 5
[0186]	<210> 20
[0187]	<211> 9
[0188]	<212> PRT
[0189]	<213> 人工序列
[0190]	<220>
[0191]	<223> 合成的
[0192]	<400> 20
[0193]	Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro Leu Thr
[0194]	1 5

[0195]	<210>	21
[0196]	<211>	12
[0197]	<212>	PRT
[0198]	<213>	人工序列
[0199]	<220>	
[0200]	<223>	合成的
[0201]	<400>	21
[0202]	Ser Ala Ser Ser Ser Leu Tyr Ser Ser Tyr Leu His	
[0203]	1	5 10
[0204]	<210>	22
[0205]	<211>	12
[0206]	<212>	PRT
[0207]	<213>	人工序列
[0208]	<220>	
[0209]	<223>	合成的
[0210]	<400>	22
[0211]	Arg Ala Ser Ser Ser Leu Tyr Ser Asn Tyr Leu His	
[0212]	1	5 10
[0213]	<210>	23
[0214]	<211>	15
[0215]	<212>	PRT
[0216]	<213>	人工序列
[0217]	<220>	
[0218]	<223>	合成的
[0219]	<400>	23
[0220]	Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Phe Ser Tyr Ile His	
[0221]	1	5 10 15
[0222]	<210>	24
[0223]	<211>	7
[0224]	<212>	PRT
[0225]	<213>	人工序列
[0226]	<220>	
[0227]	<223>	合成的
[0228]	<400>	24
[0229]	Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser	
[0230]	1	5
[0231]	<210>	25
[0232]	<211>	9
[0233]	<212>	PRT

[0234]	<213>	人工序列
[0235]	<220>	
[0236]	<223>	合成的
[0237]	<400>	25
[0238]	Gln His Thr Trp Glu Leu Pro Asn Thr	
[0239]	1	5
[0240]	<210>	26
[0241]	<211>	11
[0242]	<212>	PRT
[0243]	<213>	人工序列
[0244]	<220>	
[0245]	<223>	合成的
[0246]	<400>	26
[0247]	Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala	
[0248]	1	5 10
[0249]	<210>	27
[0250]	<211>	7
[0251]	<212>	PRT
[0252]	<213>	人工序列
[0253]	<220>	
[0254]	<223>	合成的
[0255]	<400>	27
[0256]	Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser	
[0257]	1	5
[0258]	<210>	28
[0259]	<211>	9
[0260]	<212>	PRT
[0261]	<213>	人工序列
[0262]	<220>	
[0263]	<223>	合成的
[0264]	<400>	28
[0265]	Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr	
[0266]	1	5
[0267]	<210>	29
[0268]	<211>	117
[0269]	<212>	PRT
[0270]	<213>	人工序列
[0271]	<220>	
[0272]	<223>	合成的

[0273]	<400> 29
[0274]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0275]	1 5 10 15
[0276]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
[0277]	20 25 30
[0278]	Leu Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0279]	35 40 45
[0280]	Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val
[0281]	50 55 60
[0282]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0283]	65 70 75 80
[0284]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0285]	85 90 95
[0286]	Ala Lys Arg Thr Thr Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
[0287]	100 105 110
[0288]	Val Thr Val Ser Ser
[0289]	115
[0290]	<210> 30
[0291]	<211> 107
[0292]	<212> PRT
[0293]	<213> 人工序列
[0294]	<220>
[0295]	<223> 合成的
[0296]	<400> 30
[0297]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
[0298]	1 5 10 15
[0299]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
[0300]	20 25 30
[0301]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[0302]	35 40 45
[0303]	Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0304]	50 55 60
[0305]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0306]	65 70 75 80
[0307]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Tyr Ser Ile Pro Trp
[0308]	85 90 95
[0309]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0310]	100 105
[0311]	<210> 31

[0312]	<211> 120															
[0313]	<212> PRT															
[0314]	<213> 人工序列															
[0315]	<220>															
[0316]	<223> 合成的															
[0317]	<400> 31															
[0318]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[0319]	1				5					10					15	
[0320]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Asp	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Ser
[0321]				20					25					30		
[0322]	Tyr	Leu	Tyr	Trp	Leu	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[0323]				35				40					45			
[0324]	Gly	Gly	Ile	Asn	Pro	Ser	Asn	Gly	Gly	Thr	Asn	Phe	Asn	Glu	Lys	Phe
[0325]		50					55				60					
[0326]	Lys	Thr	Arg	Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
[0327]	65					70				75					80	
[0328]	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Val	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0329]				85					90					95		
[0330]	Thr	Arg	Arg	Asp	Tyr	Asn	Tyr	Asp	Gly	Gly	Phe	Asp	Ser	Trp	Gly	Gln
[0331]				100					105					110		
[0332]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[0333]			115					120								
[0334]	<210> 32															
[0335]	<211> 108															
[0336]	<212> PRT															
[0337]	<213> 人工序列															
[0338]	<220>															
[0339]	<223> 合成的															
[0340]	<400> 32															
[0341]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[0342]	1				5					10					15	
[0343]	Asp	Arg	Val	Thr	Phe	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Thr	Leu	Tyr	Ser	Asn
[0344]				20					25					30		
[0345]	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
[0346]			35					40					45			
[0347]	Ile	Tyr	Arg	Ala	Ser	Phe	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser
[0348]		50					55				60					
[0349]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln
[0350]	65					70				75						80

[0351]	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Ser	Ser	Ile	Pro
[0352]					85					90					95	
[0353]	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
[0354]					100					105						
[0355]	<210> 33															
[0356]	<211> 120															
[0357]	<212> PRT															
[0358]	<213> 人工序列															
[0359]	<220>															
[0360]	<223> 合成的															
[0361]	<400> 33															
[0362]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[0363]	1				5					10					15	
[0364]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Asp	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Ser
[0365]					20					25					30	
[0366]	Tyr	Ile	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[0367]					35					40					45	
[0368]	Gly	Gly	Ile	Asn	Pro	Ser	Asn	Gly	Gly	Thr	Asn	Phe	Asn	Glu	Lys	Phe
[0369]					50					55					60	
[0370]	Lys	Thr	Arg	Val	Thr	Ser	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
[0371]	65					70					75					80
[0372]	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Val	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0373]					85					90					95	
[0374]	Ala	Arg	Arg	Asp	Tyr	Arg	Tyr	Asp	Gly	Gly	Phe	Asp	Ser	Trp	Gly	Gln
[0375]					100					105					110	
[0376]	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser								
[0377]					115					120						
[0378]	<210> 34															
[0379]	<211> 108															
[0380]	<212> PRT															
[0381]	<213> 人工序列															
[0382]	<220>															
[0383]	<223> 合成的															
[0384]	<400> 34															
[0385]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[0386]	1				5					10					15	
[0387]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Tyr	Ser	Ser
[0388]					20					25					30	
[0389]	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu

[0390]	35	40	45
[0391]	Ile Tyr Arg Ala Ser Phe Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser		
[0392]	50	55	60
[0393]	Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln		
[0394]	65	70	75
[0395]	Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Ser Ile Pro		
[0396]	85	90	95
[0397]	Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Asp Leu Lys		
[0398]	100	105	
[0399]	<210> 35		
[0400]	<211> 120		
[0401]	<212> PRT		
[0402]	<213> 人工序列		
[0403]	<220>		
[0404]	<223> 合成的		
[0405]	<400> 35		
[0406]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[0407]	1	5	10
[0408]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr Asn Ser		
[0409]	20	25	30
[0410]	Tyr Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[0411]	35	40	45
[0412]	Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe		
[0413]	50	55	60
[0414]	Lys Thr Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
[0415]	65	70	75
[0416]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys		
[0417]	85	90	95
[0418]	Ala Arg Arg Asp Tyr Asn Tyr Asp Gly Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln		
[0419]	100	105	110
[0420]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0421]	115	120	
[0422]	<210> 36		
[0423]	<211> 108		
[0424]	<212> PRT		
[0425]	<213> 人工序列		
[0426]	<220>		
[0427]	<223> 合成的		
[0428]	<400> 36		

[0429]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[0430]	1				5					10					15	
[0431]	Asp	Arg	Val	Thr	Phe	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Tyr	Ser	Asn
[0432]				20					25						30	
[0433]	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
[0434]			35					40					45			
[0435]	Ile	Tyr	Arg	Ala	Ser	Phe	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser
[0436]		50					55					60				
[0437]	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln
[0438]	65					70					75					80
[0439]	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Gly	Ser	Ser	Ile	Pro
[0440]					85					90					95	
[0441]	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys				
[0442]				100						105						
[0443]	<210> 37															
[0444]	<211> 120															
[0445]	<212> PRT															
[0446]	<213> 人工序列															
[0447]	<220>															
[0448]	<223> 合成的															
[0449]	<400> 37															
[0450]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[0451]	1				5					10					15	
[0452]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
[0453]				20					25						30	
[0454]	Tyr	Ile	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[0455]			35					40					45			
[0456]	Gly	Gly	Ile	Asn	Pro	Gly	Asn	Gly	Gly	Thr	Asn	Phe	Asn	Glu	Lys	Phe
[0457]		50					55					60				
[0458]	Lys	Ile	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
[0459]	65					70					75					80
[0460]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0461]					85					90					95	
[0462]	Ala	Arg	Arg	Tyr	His	Gly	Tyr	Asp	Gly	Gly	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
[0463]				100						105					110	
[0464]	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
[0465]			115							120						
[0466]	<210> 38															
[0467]	<211> 111															

[0468]	<212>	PRT
[0469]	<213>	人工序列
[0470]	<220>	
[0471]	<223>	合成的
[0472]	<400>	38
[0473]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly	
[0474]	1 5 10 15	
[0475]	Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser	
[0476]	20 25 30	
[0477]	Gly Phe Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
[0478]	35 40 45	
[0479]	Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala	
[0480]	50 55 60	
[0481]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn	
[0482]	65 70 75 80	
[0483]	Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Thr Trp	
[0484]	85 90 95	
[0485]	Glu Leu Pro Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
[0486]	100 105 110	
[0487]	<210>	39
[0488]	<211>	117
[0489]	<212>	PRT
[0490]	<213>	人工序列
[0491]	<220>	
[0492]	<223>	合成的
[0493]	<400>	39
[0494]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[0495]	1 5 10 15	
[0496]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[0497]	20 25 30	
[0498]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[0499]	35 40 45	
[0500]	Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Asn Glu Asn Phe	
[0501]	50 55 60	
[0502]	Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[0503]	65 70 75 80	
[0504]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0505]	85 90 95	
[0506]	Ala Ser Glu Thr Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu	

[0507]	100	105	110
[0508]	Val Thr Val Ser Ser		
[0509]	115		
[0510]	<210> 40		
[0511]	<211> 107		
[0512]	<212> PRT		
[0513]	<213> 人工序列		
[0514]	<220>		
[0515]	<223> 合成的		
[0516]	<400> 40		
[0517]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[0518]	1 5 10 15		
[0519]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn		
[0520]	20 25 30		
[0521]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile		
[0522]	35 40 45		
[0523]	Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[0524]	50 55 60		
[0525]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[0526]	65 70 75 80		
[0527]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr		
[0528]	85 90 95		
[0529]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
[0530]	100 105		
[0531]	<210> 41		
[0532]	<211> 5		
[0533]	<212> PRT		
[0534]	<213> 人工序列		
[0535]	<220>		
[0536]	<223> 合成的		
[0537]	<400> 41		
[0538]	Asn Tyr Trp Met His		
[0539]	1 5		
[0540]	<210> 42		
[0541]	<211> 17		
[0542]	<212> PRT		
[0543]	<213> 人工序列		
[0544]	<220>		
[0545]	<223> 合成的		

[0546]	<400> 42
[0547]	Met Ile His Pro Asn Thr Asn Asn Tyr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
[0548]	1 5 10 15
[0549]	Ser
[0550]	<210> 43
[0551]	<211> 12
[0552]	<212> PRT
[0553]	<213> 人工序列
[0554]	<220>
[0555]	<223> 合成的
[0556]	<400> 43
[0557]	Ser Asp Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[0558]	1 5 10
[0559]	<210> 44
[0560]	<211> 5
[0561]	<212> PRT
[0562]	<213> 人工序列
[0563]	<220>
[0564]	<223> 合成的
[0565]	<400> 44
[0566]	Ser Tyr Trp Met His
[0567]	1 5
[0568]	<210> 45
[0569]	<211> 17
[0570]	<212> PRT
[0571]	<213> 人工序列
[0572]	<220>
[0573]	<223> 合成的
[0574]	<400> 45
[0575]	Met Ile His Pro Asn Val Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
[0576]	1 5 10 15
[0577]	Ser
[0578]	<210> 46
[0579]	<211> 12
[0580]	<212> PRT
[0581]	<213> 人工序列
[0582]	<220>
[0583]	<223> 合成的
[0584]	<400> 46

[0585]	Ser Arg Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[0586]	1 5 10
[0587]	<210> 47
[0588]	<211> 17
[0589]	<212> PRT
[0590]	<213> 人工序列
[0591]	<220>
[0592]	<223> 合成的
[0593]	<400> 47
[0594]	Met Ile His Pro Asn Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
[0595]	1 5 10 15
[0596]	Ser
[0597]	<210> 48
[0598]	<211> 12
[0599]	<212> PRT
[0600]	<213> 人工序列
[0601]	<220>
[0602]	<223> 合成的
[0603]	<400> 48
[0604]	Ser Trp Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr
[0605]	1 5 10
[0606]	<210> 49
[0607]	<211> 17
[0608]	<212> PRT
[0609]	<213> 人工序列
[0610]	<220>
[0611]	<223> 合成的
[0612]	<400> 49
[0613]	Met Ile His Pro Thr Gly Val Ser Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
[0614]	1 5 10 15
[0615]	Ser
[0616]	<210> 50
[0617]	<211> 6
[0618]	<212> PRT
[0619]	<213> 人工序列
[0620]	<220>
[0621]	<223> 合成的
[0622]	<400> 50
[0623]	Ser Asp Tyr Ala Trp Asn

[illegible]

[0663] <211> 9
[0664] <212> PRT
[0665] <213> 人工序列
[0666] <220>
[0667] <223> 合成的
[0668] <400> 55
[0669] Ala Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Asp Tyr
[0670] 1 5
[0671] <210> 56
[0672] <211> 11
[0673] <212> PRT
[0674] <213> 人工序列
[0675] <220>
[0676] <223> 合成的
[0677] <400> 56
[0678] Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr Leu Asn
[0679] 1 5 10
[0680] <210> 57
[0681] <211> 7
[0682] <212> PRT
[0683] <213> 人工序列
[0684] <220>
[0685] <223> 合成的
[0686] <400> 57
[0687] Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
[0688] 1 5
[0689] <210> 58
[0690] <211> 9
[0691] <212> PRT
[0692] <213> 人工序列
[0693] <220>
[0694] <223> 合成的
[0695] <400> 58
[0696] Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Trp Thr
[0697] 1 5
[0698] <210> 59
[0699] <211> 11
[0700] <212> PRT
[0701] <213> 人工序列

[0702] <220>
[0703] <223> 合成的
[0704] <400> 59
[0705] Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
[0706] 1 5 10
[0707] <210> 60
[0708] <211> 7
[0709] <212> PRT
[0710] <213> 人工序列
[0711] <220>
[0712] <223> 合成的
[0713] <400> 60
[0714] Tyr Thr Ser Arg Leu Gln Ser
[0715] 1 5
[0716] <210> 61
[0717] <211> 9
[0718] <212> PRT
[0719] <213> 人工序列
[0720] <220>
[0721] <223> 合成的
[0722] <400> 61
[0723] Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr
[0724] 1 5
[0725] <210> 62
[0726] <211> 9
[0727] <212> PRT
[0728] <213> 人工序列
[0729] <220>
[0730] <223> 合成的
[0731] <400> 62
[0732] Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Trp Thr
[0733] 1 5
[0734] <210> 63
[0735] <211> 11
[0736] <212> PRT
[0737] <213> 人工序列
[0738] <220>
[0739] <223> 合成的
[0740] <400> 63

[0741]	Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Val Ala Val Ala
[0742]	1 5 10
[0743]	<210> 64
[0744]	<211> 7
[0745]	<212> PRT
[0746]	<213> 人工序列
[0747]	<220>
[0748]	<223> 合成的
[0749]	<400> 64
[0750]	Trp Ala Ser Thr Arg His Ile
[0751]	1 5
[0752]	<210> 65
[0753]	<211> 9
[0754]	<212> PRT
[0755]	<213> 人工序列
[0756]	<220>
[0757]	<223> 合成的
[0758]	<400> 65
[0759]	Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
[0760]	1 5
[0761]	<210> 66
[0762]	<211> 11
[0763]	<212> PRT
[0764]	<213> 人工序列
[0765]	<220>
[0766]	<223> 合成的
[0767]	<400> 66
[0768]	Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala
[0769]	1 5 10
[0770]	<210> 67
[0771]	<211> 7
[0772]	<212> PRT
[0773]	<213> 人工序列
[0774]	<220>
[0775]	<223> 合成的
[0776]	<400> 67
[0777]	Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro
[0778]	1 5
[0779]	<210> 68

[0780] <211> 8
[0781] <212> PRT
[0782] <213> 人工序列
[0783] <220>
[0784] <223> 合成的
[0785] <400> 68
[0786] Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Tyr Thr
[0787] 1 5
[0788] <210> 69
[0789] <211> 8
[0790] <212> PRT
[0791] <213> 人工序列
[0792] <220>
[0793] <223> 合成的
[0794] <400> 69
[0795] Gln Ser Ile Ser Asp Tyr Leu His
[0796] 1 5
[0797] <210> 70
[0798] <211> 8
[0799] <212> PRT
[0800] <213> 人工序列
[0801] <220>
[0802] <223> 合成的
[0803] <400> 70
[0804] Cys Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly
[0805] 1 5
[0806] <210> 71
[0807] <211> 9
[0808] <212> PRT
[0809] <213> 人工序列
[0810] <220>
[0811] <223> 合成的
[0812] <400> 71
[0813] Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr Thr
[0814] 1 5
[0815] <210> 72
[0816] <211> 121
[0817] <212> PRT
[0818] <213> 人工序列

[0819]	<220>
[0820]	<223> 合成的
[0821]	<400> 72
[0822]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0823]	1 5 10 15
[0824]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[0825]	20 25 30
[0826]	Trp Met His Trp Met Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0827]	35 40 45
[0828]	Gly Met Ile His Pro Asn Thr Asn Asn Tyr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
[0829]	50 55 60
[0830]	Lys Ser Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[0831]	65 70 75 80
[0832]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
[0833]	85 90 95
[0834]	Ala Arg Ser Asp Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
[0835]	100 105 110
[0836]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0837]	115 120
[0838]	<210> 73
[0839]	<211> 107
[0840]	<212> PRT
[0841]	<213> 人工序列
[0842]	<220>
[0843]	<223> 合成的
[0844]	<400> 73
[0845]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0846]	1 5 10 15
[0847]	Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr
[0848]	20 25 30
[0849]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[0850]	35 40 45
[0851]	Lys Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[0852]	50 55 60
[0853]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0854]	65 70 75 80
[0855]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Trp
[0856]	85 90 95
[0857]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

[0858]		100		105
[0859]	<210>	74		
[0860]	<211>	121		
[0861]	<212>	PRT		
[0862]	<213>	人工序列		
[0863]	<220>			
[0864]	<223>	合成的		
[0865]	<400>	74		
[0866]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[0867]	1	5	10	15
[0868]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[0869]		20	25	30
[0870]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[0871]		35	40	45
[0872]	Gly Met Ile His Pro Asn Val Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe			
[0873]		50	55	60
[0874]	Lys Ser Lys Ala Thr Met Thr Arg Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr			
[0875]	65	70	75	80
[0876]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0877]		85	90	95
[0878]	Ala Arg Ser Arg Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly			
[0879]		100	105	110
[0880]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[0881]		115	120	
[0882]	<210>	75		
[0883]	<211>	107		
[0884]	<212>	PRT		
[0885]	<213>	人工序列		
[0886]	<220>			
[0887]	<223>	合成的		
[0888]	<400>	75		
[0889]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[0890]	1	5	10	15
[0891]	Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr			
[0892]		20	25	30
[0893]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[0894]		35	40	45
[0895]	Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[0896]		50	55	60

[0897]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[0898]	65 70 75 80
[0899]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
[0900]	85 90 95
[0901]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[0902]	100 105
[0903]	<210> 76
[0904]	<211> 121
[0905]	<212> PRT
[0906]	<213> 人工序列
[0907]	<220>
[0908]	<223> 合成的
[0909]	<400> 76
[0910]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[0911]	1 5 10 15
[0912]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[0913]	20 25 30
[0914]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[0915]	35 40 45
[0916]	Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
[0917]	50 55 60
[0918]	Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[0919]	65 70 75 80
[0920]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0921]	85 90 95
[0922]	Ala Arg Ser Trp Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
[0923]	100 105 110
[0924]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[0925]	115 120
[0926]	<210> 77
[0927]	<211> 107
[0928]	<212> PRT
[0929]	<213> 人工序列
[0930]	<220>
[0931]	<223> 合成的
[0932]	<400> 77
[0933]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0934]	1 5 10 15
[0935]	Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

[0936]	20	25	30
[0937]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[0938]	35	40	45
[0939]	Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[0940]	50	55	60
[0941]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[0942]	65	70	75
[0943]	Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp		
[0944]	85	90	95
[0945]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[0946]	100	105	
[0947]	<210> 78		
[0948]	<211> 121		
[0949]	<212> PRT		
[0950]	<213> 人工序列		
[0951]	<220>		
[0952]	<223> 合成的		
[0953]	<400> 78		
[0954]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[0955]	1	5	10
[0956]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[0957]	20	25	30
[0958]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[0959]	35	40	45
[0960]	Gly Met Ile His Pro Thr Gly Val Ser Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe		
[0961]	50	55	60
[0962]	Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
[0963]	65	70	75
[0964]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0965]	85	90	95
[0966]	Ala Arg Ser Asp Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly		
[0967]	100	105	110
[0968]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
[0969]	115	120	
[0970]	<210> 79		
[0971]	<211> 107		
[0972]	<212> PRT		
[0973]	<213> 人工序列		
[0974]	<220>		

[0975]	<223> 合成的															
[0976]	<400> 79															
[0977]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[0978]	1				5					10					15	
[0979]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
[0980]				20					25					30		
[0981]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[0982]				35					40					45		
[0983]	Lys	Tyr	Thr	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[0984]		50					55					60				
[0985]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[0986]	65					70					75				80	
[0987]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Gly	Asp	Thr	Leu	Pro	Trp
[0988]					85					90				95		
[0989]	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys					
[0990]				100					105							
[0991]	<210> 80															
[0992]	<211> 120															
[0993]	<212> PRT															
[0994]	<213> 人工序列															
[0995]	<220>															
[0996]	<223> 合成的															
[0997]	<400> 80															
[0998]	Asp	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
[0999]	1				5					10					15	
[1000]	Ser	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Thr	Gly	Tyr	Ser	Ile	Thr	Ser	Asp
[1001]				20					25					30		
[1002]	Tyr	Ala	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Phe	Pro	Gly	Asn	Lys	Leu	Glu	Trp
[1003]				35					40					45		
[1004]	Met	Gly	Tyr	Ile	Ser	Asp	Ser	Gly	Ser	Thr	Ser	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu
[1005]		50					55					60				
[1006]	Lys	Ser	Arg	Ile	Ser	Ile	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Phe
[1007]	65					70					75				80	
[1008]	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys
[1009]				85						90				95		
[1010]	Ala	Asn	Ser	Phe	Leu	Arg	Leu	Arg	Ser	Tyr	Phe	Asp	His	Trp	Gly	Gln
[1011]				100					105					110		
[1012]	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser								
[1013]				115					120							

[1014]	<210> 81
[1015]	<211> 107
[1016]	<212> PRT
[1017]	<213> 人工序列
[1018]	<220>
[1019]	<223> 合成的
[1020]	<400> 81
[1021]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
[1022]	1 5 10 15
[1023]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Val Ala
[1024]	20 25 30
[1025]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
[1026]	35 40 45
[1027]	Phe Trp Ala Ser Thr Arg His Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
[1028]	50 55 60
[1029]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
[1030]	65 70 75 80
[1031]	Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Tyr
[1032]	85 90 95
[1033]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[1034]	100 105
[1035]	<210> 82
[1036]	<211> 119
[1037]	<212> PRT
[1038]	<213> 人工序列
[1039]	<220>
[1040]	<223> 合成的
[1041]	<400> 82
[1042]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1043]	1 5 10 15
[1044]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[1045]	20 25 30
[1046]	Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
[1047]	35 40 45
[1048]	Gly Trp Cys Ile Tyr Ile Gly Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys
[1049]	50 55 60
[1050]	Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala
[1051]	65 70 75 80
[1052]	Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

[1053]	85								90					95				
[1054]	Cys	Ala	Arg	Ala	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Arg	Val	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly		
[1055]	100								105					110				
[1056]	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser											
[1057]	115																	
[1058]	<210> 83																	
[1059]	<211> 106																	
[1060]	<212> PRT																	
[1061]	<213> 人工序列																	
[1062]	<220>																	
[1063]	<223> 合成的																	
[1064]	<400> 83																	
[1065]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Phe	Val	Gly		
[1066]	1	5				10					15							
[1067]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asn	Lys	Tyr		
[1068]	20				25					30								
[1069]	Ile	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile		
[1070]	35				40					45								
[1071]	His	Tyr	Thr	Ser	Thr	Leu	Gln	Pro	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly		
[1072]	50				55					60								
[1073]	Ser	Gly	Ser	Gly	Arg	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro		
[1074]	65	70				75					80							
[1075]	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Asp	Asn	Leu	Tyr	Thr		
[1076]	85				90					95								
[1077]	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys								
[1078]	100				105													
[1079]	<210> 84																	
[1080]	<211> 119																	
[1081]	<212> PRT																	
[1082]	<213> 人工序列																	
[1083]	<220>																	
[1084]	<223> 合成的																	
[1085]	<400> 84																	
[1086]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala		
[1087]	1	5				10					15							
[1088]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr		
[1089]	20				25					30								
[1090]	Gly	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Arg	Leu	Glu	Trp	Met		
[1091]	35				40					45								

[1092]	Gly Trp Cys Ile Tyr Ile Gly Asn Asp Tyr Thr Asn Tyr Asn Glu Lys
[1093]	50 55 60
[1094]	Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala
[1095]	65 70 75 80
[1096]	Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
[1097]	85 90 95
[1098]	Cys Ala Arg Ala Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
[1099]	100 105 110
[1100]	Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1101]	115
[1102]	<210> 85
[1103]	<211> 104
[1104]	<212> PRT
[1105]	<213> 人工序列
[1106]	<220>
[1107]	<223> 合成的
[1108]	<400> 85
[1109]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Val Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[1110]	1 5 10 15
[1111]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Gln Ser Ile Ser Asp Tyr Leu His Trp
[1112]	20 25 30
[1113]	Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Lys Cys Ala
[1114]	35 40 45
[1115]	Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
[1116]	50 55 60
[1117]	Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe
[1118]	65 70 75 80
[1119]	Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn Gly His Ser Phe Pro Tyr Thr Phe Gly
[1120]	85 90 95
[1121]	Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[1122]	100
[1123]	<210> 86
[1124]	<211> 121
[1125]	<212> PRT
[1126]	<213> 人工序列
[1127]	<220>
[1128]	<223> 合成的
[1129]	<400> 86
[1130]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[1131]	1	5	10	15
[1132]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
[1133]	20	25	30	
[1134]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
[1135]	35	40	45	
[1136]	Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Asn Glu Lys Phe			
[1137]	50	55	60	
[1138]	Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr			
[1139]	65	70	75	80
[1140]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1141]	85	90	95	
[1142]	Ala Arg Ser Trp Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly			
[1143]	100	105	110	
[1144]	Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[1145]	115	120		
[1146]	<210> 87			
[1147]	<211> 107			
[1148]	<212> PRT			
[1149]	<213> 人工序列			
[1150]	<220>			
[1151]	<223> 合成的			
[1152]	<400> 87			
[1153]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[1154]	1	5	10	15
[1155]	Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr			
[1156]	20	25	30	
[1157]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[1158]	35	40	45	
[1159]	Lys Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[1160]	50	55	60	
[1161]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[1162]	65	70	75	80
[1163]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Trp			
[1164]	85	90	95	
[1165]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[1166]	100	105		
[1167]	<210> 88			
[1168]	<211> 205			
[1169]	<212> PRT			

[1170]	<213>	人工序列
[1171]	<220>	
[1172]	<223>	合成的
[1173]	<400>	88
[1174]	Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu	
[1175]	1 5 10 15	
[1176]	Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val	
[1177]	20 25 30	
[1178]	Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr	
[1179]	35 40 45	
[1180]	Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe	
[1181]	50 55 60	
[1182]	Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu	
[1183]	65 70 75 80	
[1184]	Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg	
[1185]	85 90 95	
[1186]	Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile	
[1187]	100 105 110	
[1188]	Glu Leu Ser Val Gly Glu Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr	
[1189]	115 120 125	
[1190]	Glu Leu Asn Val Gly Ile Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys	
[1191]	130 135 140	
[1192]	His Gln His Lys Lys Leu Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly	
[1193]	145 150 155 160	
[1194]	Ser Glu Met Lys Lys Phe Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr	
[1195]	165 170 175	
[1196]	Arg Ser Asp Gln Gly Leu Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met	
[1197]	180 185 190	
[1198]	Thr Lys Lys Asn Ser Thr Phe Val Arg Val His Glu Lys	
[1199]	195 200 205	
[1200]	<210>	89
[1201]	<211>	136
[1202]	<212>	PRT
[1203]	<213>	人工序列
[1204]	<220>	
[1205]	<223>	合成的
[1206]	<400>	89
[1207]	Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr	
[1208]	1 5 10 15	

[1209]	Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
[1210]	20 25 30
[1211]	Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
[1212]	35 40 45
[1213]	Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
[1214]	50 55 60
[1215]	Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
[1216]	65 70 75 80
[1217]	Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
[1218]	85 90 95
[1219]	Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
[1220]	100 105 110
[1221]	Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
[1222]	115 120 125
[1223]	Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
[1224]	130 135
[1225]	<210> 90
[1226]	<211> 123
[1227]	<212> PRT
[1228]	<213> 人工序列
[1229]	<220>
[1230]	<223> 合成的
[1231]	<400> 90
[1232]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[1233]	1 5 10 15
[1234]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[1235]	20 25 30
[1236]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[1237]	35 40 45
[1238]	Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
[1239]	50 55 60
[1240]	Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
[1241]	65 70 75 80
[1242]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[1243]	85 90 95
[1244]	Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
[1245]	100 105 110
[1246]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[1247]	115 120

[1248]	<210> 91																		
[1249]	<211> 107																		
[1250]	<212> PRT																		
[1251]	<213> 人工序列																		
[1252]	<220>																		
[1253]	<223> 合成的																		
[1254]	<400> 91																		
[1255]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly			
[1256]	1				5					10						15			
[1257]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr			
[1258]				20					25						30				
[1259]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Val	Leu	Ile			
[1260]			35					40						45					
[1261]	Tyr	Phe	Thr	Ser	Ser	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly			
[1262]		50					55						60						
[1263]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro			
[1264]	65					70					75					80			
[1265]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Thr	Val	Pro	Trp			
[1266]					85					90					95				
[1267]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys								
[1268]				100					105										
[1269]	<210> 92																		
[1270]	<211> 595																		
[1271]	<212> PRT																		
[1272]	<213> 人工序列																		
[1273]	<220>																		
[1274]	<223> 合成的																		
[1275]	<400> 92																		
[1276]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala			
[1277]	1				5					10					15				
[1278]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr			
[1279]				20					25						30				
[1280]	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met			
[1281]			35					40						45					
[1282]	Gly	Trp	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Ser	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	Phe			
[1283]		50					55					60							
[1284]	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr			
[1285]	65					70					75					80			
[1286]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			

[1287]					85					90						95
[1288]	Ala	Ser	Glu	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[1289]					100					105						110
[1290]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[1291]					115					120						125
[1292]	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[1293]					130					135						140
[1294]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[1295]					145					150						160
[1296]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[1297]					165					170						175
[1298]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[1299]					180					185						190
[1300]	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[1301]					195					200						205
[1302]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro
[1303]					210					215						220
[1304]	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
[1305]					225					230						240
[1306]	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
[1307]					245					250						255
[1308]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
[1309]					260					265						270
[1310]	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
[1311]					275					280						285
[1312]	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
[1313]					290					295						300
[1314]	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
[1315]					305					310						320
[1316]	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
[1317]					325					330						335
[1318]	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln
[1319]					340					345						350
[1320]	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
[1321]					355					360						365
[1322]	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
[1323]					370					375						380
[1324]	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
[1325]					385					390						400

[1326]	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu
[1327]					405					410					415	
[1328]	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
[1329]					420					425					430	
[1330]	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly
[1331]					435					440					445	
[1332]	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ile	Pro	Pro	His	Val
[1333]					450					455					460	
[1334]	Gln	Lys	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Thr	Asp	Asn	Asn	Gly	Ala
[1335]	465											475				480
[1336]	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	Val	Arg	Phe	Ser	Thr
[1337]					485						490					495
[1338]	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile
[1339]					500						505					510
[1340]	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp
[1341]					515						520				525	
[1342]	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr
[1343]					530						535				540	
[1344]	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro	Lys	Cys	Ile	Met	Lys
[1345]	545											555				560
[1346]	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser
[1347]					565						570					575
[1348]	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser
[1349]					580						585					590
[1350]	Asn	Pro	Asp													
[1351]					595											
[1352]	<210>	93														
[1353]	<211>	214														
[1354]	<212>	PRT														
[1355]	<213>	人工序列														
[1356]	<220>															
[1357]	<223>	合成的														
[1358]	<400>	93														
[1359]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Phe	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[1360]	1				5					10					15	
[1361]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Gly	Thr	Asn
[1362]					20					25					30	
[1363]	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Ala	Leu	Ile
[1364]					35					40					45	

[1365]	Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[1366]	50 55 60
[1367]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[1368]	65 70 75 80
[1369]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr
[1370]	85 90 95
[1371]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[1372]	100 105 110
[1373]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[1374]	115 120 125
[1375]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[1376]	130 135 140
[1377]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[1378]	145 150 155 160
[1379]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[1380]	165 170 175
[1381]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[1382]	180 185 190
[1383]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[1384]	195 200 205
[1385]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[1386]	210
[1387]	<210> 94
[1388]	<211> 602
[1389]	<212> PRT
[1390]	<213> 人工序列
[1391]	<220>
[1392]	<223> 合成的
[1393]	<400> 94
[1394]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[1395]	1 5 10 15
[1396]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[1397]	20 25 30
[1398]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[1399]	35 40 45
[1400]	Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
[1401]	50 55 60
[1402]	Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[1403]	65 70 75 80

[1404]	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1405]					85					90					95	
[1406]	Ala	Arg	Ser	Trp	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
[1407]					100					105					110	
[1408]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
[1409]					115					120					125	
[1410]	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
[1411]					130					135					140	
[1412]	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
[1413]					145					150					155	
[1414]	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
[1415]					165					170					175	
[1416]	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
[1417]					180					185					190	
[1418]	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
[1419]					195					200					205	
[1420]	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
[1421]					210					215					220	
[1422]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
[1423]					225					230					235	
[1424]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[1425]					245					250					255	
[1426]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[1427]					260					265					270	
[1428]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[1429]					275					280					285	
[1430]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[1431]					290					295					300	
[1432]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
[1433]					305					310					315	
[1434]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
[1435]					325					330					335	
[1436]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
[1437]					340					345					350	
[1438]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
[1439]					355					360					365	
[1440]	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
[1441]					370					375					380	
[1442]	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro

[1443]	385	390	395	400
[1444]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
[1445]	405	410	415	
[1446]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
[1447]	420	425	430	
[1448]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
[1449]	435	440	445	
[1450]	Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
[1451]	450	455	460	
[1452]	Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile			
[1453]	465	470	475	480
[1454]	Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe			
[1455]	485	490	495	
[1456]	Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser			
[1457]	500	505	510	
[1458]	Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val			
[1459]	515	520	525	
[1460]	Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys			
[1461]	530	535	540	
[1462]	His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala			
[1463]	545	550	555	560
[1464]	Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe			
[1465]	565	570	575	
[1466]	Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe			
[1467]	580	585	590	
[1468]	Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp			
[1469]	595	600		
[1470]	<210> 95			
[1471]	<211> 214			
[1472]	<212> PRT			
[1473]	<213> 人工序列			
[1474]	<220>			
[1475]	<223> 合成的			
[1476]	<400> 95			
[1477]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[1478]	1	5	10	15
[1479]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn			
[1480]	20	25	30	
[1481]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile			

[1482]	35	40	45
[1483]	Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
[1484]	50	55	60
[1485]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[1486]	65	70	75
[1487]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr		
[1488]	85	90	95
[1489]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[1490]	100	105	110
[1491]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[1492]	115	120	125
[1493]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[1494]	130	135	140
[1495]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[1496]	145	150	155
[1497]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[1498]	165	170	175
[1499]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[1500]	180	185	190
[1501]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[1502]	195	200	205
[1503]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[1504]	210		
[1505]	<210> 96		
[1506]	<211> 123		
[1507]	<212> PRT		
[1508]	<213> 人工序列		
[1509]	<220>		
[1510]	<223> 合成的		
[1511]	<400> 96		
[1512]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly		
[1513]	1	5	10
[1514]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
[1515]	20	25	30
[1516]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1517]	35	40	45
[1518]	Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe		
[1519]	50	55	60
[1520]	Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr		

[1521]	65	70	75	80
[1522]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[1523]	85	90	95	
[1524]	Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val			
[1525]	100	105	110	
[1526]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
[1527]	115	120		
[1528]	<210> 97			
[1529]	<211> 330			
[1530]	<212> PRT			
[1531]	<213> 人工序列			
[1532]	<220>			
[1533]	<223> 合成的			
[1534]	<400> 97			
[1535]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
[1536]	1	5	10	15
[1537]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[1538]	20	25	30	
[1539]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[1540]	35	40	45	
[1541]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[1542]	50	55	60	
[1543]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
[1544]	65	70	75	80
[1545]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[1546]	85	90	95	
[1547]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[1548]	100	105	110	
[1549]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[1550]	115	120	125	
[1551]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[1552]	130	135	140	
[1553]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
[1554]	145	150	155	160
[1555]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[1556]	165	170	175	
[1557]	Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
[1558]	180	185	190	
[1559]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			

[1560]	195	200	205
[1561]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[1562]	210	215	220
[1563]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
[1564]	225	230	235
[1565]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[1566]	245	250	255
[1567]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[1568]	260	265	270
[1569]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[1570]	275	280	285
[1571]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[1572]	290	295	300
[1573]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[1574]	305	310	315
[1575]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
[1576]	325	330	
[1577]	<210> 98		
[1578]	<211> 330		
[1579]	<212> PRT		
[1580]	<213> 人工序列		
[1581]	<220>		
[1582]	<223> 合成的		
[1583]	<400> 98		
[1584]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
[1585]	1	5	10
[1586]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
[1587]	20	25	30
[1588]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
[1589]	35	40	45
[1590]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
[1591]	50	55	60
[1592]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
[1593]	65	70	75
[1594]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
[1595]	85	90	95
[1596]	Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
[1597]	100	105	110
[1598]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		

[1599]	115	120	125
[1600]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
[1601]	130	135	140
[1602]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
[1603]	145	150	155
[1604]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
[1605]	165	170	175
[1606]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
[1607]	180	185	190
[1608]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
[1609]	195	200	205
[1610]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
[1611]	210	215	220
[1612]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
[1613]	225	230	235
[1614]	Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
[1615]	245	250	255
[1616]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
[1617]	260	265	270
[1618]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
[1619]	275	280	285
[1620]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
[1621]	290	295	300
[1622]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
[1623]	305	310	315
[1624]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala		
[1625]	325	330	
[1626]	<210> 99		
[1627]	<211> 227		
[1628]	<212> PRT		
[1629]	<213> 人工序列		
[1630]	<220>		
[1631]	<223> 合成的		
[1632]	<400> 99		
[1633]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[1634]	1	5	10
[1635]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[1636]	20	25	30
[1637]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		

[1638]	35	40	45
[1639]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[1640]	50	55	60
[1641]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
[1642]	65	70	75
[1643]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[1644]	85	90	95
[1645]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
[1646]	100	105	110
[1647]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[1648]	115	120	125
[1649]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[1650]	130	135	140
[1651]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[1652]	145	150	155
[1653]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[1654]	165	170	175
[1655]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[1656]	180	185	190
[1657]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[1658]	195	200	205
[1659]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[1660]	210	215	220
[1661]	Pro Gly Ala		
[1662]	225		
[1663]	<210> 100		
[1664]	<211> 107		
[1665]	<212> PRT		
[1666]	<213> 人工序列		
[1667]	<220>		
[1668]	<223> 合成的		
[1669]	<400> 100		
[1670]	Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
[1671]	1	5	10
[1672]	Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		
[1673]	20	25	30
[1674]	Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln		
[1675]	35	40	45
[1676]	Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser		

[1677]	50	55	60
[1678]	Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu		
[1679]	65	70	75
[1680]	Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser		
[1681]	85	90	95
[1682]	Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[1683]	100	105	
[1684]	<210> 101		
[1685]	<211> 21		
[1686]	<212> PRT		
[1687]	<213> 人工序列		
[1688]	<220>		
[1689]	<223> 合成的		
[1690]	<400> 101		
[1691]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
[1692]	1	5	10
[1693]	Gly Gly Gly Ser Gly		
[1694]	20		
[1695]	<210> 102		
[1696]	<211> 610		
[1697]	<212> PRT		
[1698]	<213> 人工序列		
[1699]	<220>		
[1700]	<223> 合成的		
[1701]	<400> 102		
[1702]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[1703]	1	5	10
[1704]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
[1705]	20	25	30
[1706]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1707]	35	40	45
[1708]	Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe		
[1709]	50	55	60
[1710]	Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr		
[1711]	65	70	75
[1712]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[1713]	85	90	95
[1714]	Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val		
[1715]	100	105	110

[1716]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
[1717]			115					120					125			
[1718]	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
[1719]			130					135					140			
[1720]	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
[1721]	145						150					155				160
[1722]	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
[1723]					165					170						175
[1724]	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
[1725]				180					185					190		
[1726]	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
[1727]			195					200						205		
[1728]	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys
[1729]		210					215					220				
[1730]	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
[1731]	225					230					235					240
[1732]	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
[1733]					245					250					255	
[1734]	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
[1735]				260						265					270	
[1736]	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
[1737]			275					280						285		
[1738]	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
[1739]		290						295					300			
[1740]	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
[1741]	305					310					315					320
[1742]	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
[1743]					325					330					335	
[1744]	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
[1745]				340					345					350		
[1746]	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln
[1747]			355					360					365			
[1748]	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
[1749]		370					375					380				
[1750]	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
[1751]	385					390					395					400
[1752]	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu
[1753]					405					410				415		
[1754]	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser

[1755]	420	425	430
[1756]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
[1757]	435	440	445
[1758]	Leu Ser Pro Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
[1759]	450	455	460
[1760]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln		
[1761]	465	470	475
[1762]	Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val		
[1763]	485	490	495
[1764]	Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys		
[1765]	500	505	510
[1766]	Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys		
[1767]	515	520	525
[1768]	Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu		
[1769]	530	535	540
[1770]	Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His		
[1771]	545	550	555
[1772]	Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu		
[1773]	565	570	575
[1774]	Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp		
[1775]	580	585	590
[1776]	Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn		
[1777]	595	600	605
[1778]	Pro Asp		
[1779]	610		
[1780]	<210> 103		
[1781]	<211> 214		
[1782]	<212> PRT		
[1783]	<213> 人工序列		
[1784]	<220>		
[1785]	<223> 合成的		
[1786]	<400> 103		
[1787]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[1788]	1	5	10
[1789]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr		
[1790]	20	25	30
[1791]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile		
[1792]	35	40	45
[1793]	Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		

[1794]	50	55	60
[1795]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[1796]	65	70	75
[1797]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp		
[1798]	85	90	95
[1799]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[1800]	100	105	110
[1801]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[1802]	115	120	125
[1803]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[1804]	130	135	140
[1805]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[1806]	145	150	155
[1807]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[1808]	165	170	175
[1809]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[1810]	180	185	190
[1811]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[1812]	195	200	205
[1813]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[1814]	210		
[1815]	<210> 104		
[1816]	<211> 610		
[1817]	<212> PRT		
[1818]	<213> 人工序列		
[1819]	<220>		
[1820]	<223> 合成的		
[1821]	<400> 104		
[1822]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly		
[1823]	1	5	10
[1824]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
[1825]	20	25	30
[1826]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[1827]	35	40	45
[1828]	Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe		
[1829]	50	55	60
[1830]	Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr		
[1831]	65	70	75
[1832]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		

[1833]					85					90					95				
[1834]	Ala	Lys	Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val			
[1835]					100					105					110				
[1836]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly			
[1837]					115					120					125				
[1838]	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly			
[1839]					130					135					140				
[1840]	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val			
[1841]	145									150					155				160
[1842]	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe			
[1843]					165					170					175				
[1844]	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val			
[1845]					180					185					190				
[1846]	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val			
[1847]					195					200					205				
[1848]	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys			
[1849]					210					215					220				
[1850]	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu			
[1851]	225									230					235				240
[1852]	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr			
[1853]					245					250					255				
[1854]	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val			
[1855]					260					265					270				
[1856]	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val			
[1857]					275					280					285				
[1858]	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser			
[1859]					290					295					300				
[1860]	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu			
[1861]	305									310					315				320
[1862]	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala			
[1863]					325					330					335				
[1864]	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro			
[1865]					340					345					350				
[1866]	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln			
[1867]					355					360					365				
[1868]	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala			
[1869]					370					375					380				
[1870]	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr			
[1871]	385									390					395				400

[1872]	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu
[1873]					405					410					415	
[1874]	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser
[1875]					420					425					430	
[1876]	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser
[1877]					435					440					445	
[1878]	Leu	Ser	Pro	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
[1879]					450					455					460	
[1880]	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Ile	Pro	Pro	His	Val	Gln
[1881]	465									470					475	480
[1882]	Lys	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Thr	Asp	Asn	Asn	Gly	Ala	Val
[1883]					485					490					495	
[1884]	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	Val	Arg	Phe	Ser	Thr	Cys
[1885]					500					505					510	
[1886]	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Cys
[1887]					515					520					525	
[1888]	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu
[1889]					530					535					540	
[1890]	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His
[1891]	545							550				555				560
[1892]	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu
[1893]					565					570					575	
[1894]	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp
[1895]					580					585					590	
[1896]	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn
[1897]					595					600					605	
[1898]	Pro	Asp														
[1899]					610											
[1900]	<210>	105														
[1901]	<211>	589														
[1902]	<212>	PRT														
[1903]	<213>	人工序列														
[1904]	<220>															
[1905]	<223>	合成的														
[1906]	<400>	105														
[1907]	Ser	Asp	Thr	Gly	Arg	Pro	Phe	Val	Glu	Met	Tyr	Ser	Glu	Ile	Pro	Glu
[1908]	1				5					10					15	
[1909]	Ile	Ile	His	Met	Thr	Glu	Gly	Arg	Glu	Leu	Val	Ile	Pro	Cys	Arg	Val
[1910]					20					25					30	

[1911]	Thr	Ser	Pro	Asn	Ile	Thr	Val	Thr	Leu	Lys	Lys	Phe	Pro	Leu	Asp	Thr
[1912]			35					40				45				
[1913]	Leu	Ile	Pro	Asp	Gly	Lys	Arg	Ile	Ile	Trp	Asp	Ser	Arg	Lys	Gly	Phe
[1914]		50					55				60					
[1915]	Ile	Ile	Ser	Asn	Ala	Thr	Tyr	Lys	Glu	Ile	Gly	Leu	Leu	Thr	Cys	Glu
[1916]	65					70				75					80	
[1917]	Ala	Thr	Val	Asn	Gly	His	Leu	Tyr	Lys	Thr	Asn	Tyr	Leu	Thr	His	Arg
[1918]				85					90						95	
[1919]	Gln	Thr	Asn	Thr	Ile	Ile	Asp	Val	Val	Leu	Ser	Pro	Ser	His	Gly	Ile
[1920]				100					105					110		
[1921]	Glu	Leu	Ser	Val	Gly	Glu	Lys	Leu	Val	Leu	Asn	Cys	Thr	Ala	Arg	Thr
[1922]			115					120				125				
[1923]	Glu	Leu	Asn	Val	Gly	Ile	Asp	Phe	Asn	Trp	Glu	Tyr	Pro	Ser	Ser	Lys
[1924]		130					135				140					
[1925]	His	Gln	His	Lys	Lys	Leu	Val	Asn	Arg	Asp	Leu	Lys	Thr	Gln	Ser	Gly
[1926]	145					150				155					160	
[1927]	Ser	Glu	Met	Lys	Lys	Phe	Leu	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Asp	Gly	Val	Thr
[1928]				165					170					175		
[1929]	Arg	Ser	Asp	Gln	Gly	Leu	Tyr	Thr	Cys	Ala	Ala	Ser	Ser	Gly	Leu	Met
[1930]				180					185					190		
[1931]	Thr	Lys	Lys	Asn	Ser	Thr	Phe	Val	Arg	Val	His	Glu	Lys	Asp	Lys	Thr
[1932]			195					200				205				
[1933]	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
[1934]		210					215				220					
[1935]	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
[1936]	225					230				235					240	
[1937]	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
[1938]				245					250					255		
[1939]	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
[1940]				260					265					270		
[1941]	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
[1942]			275					280				285				
[1943]	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
[1944]		290					295				300					
[1945]	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
[1946]	305					310				315				320		
[1947]	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
[1948]				325					330					335		
[1949]	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys

[1950]	340	345	350
[1951]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
[1952]	355	360	365
[1953]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
[1954]	370	375	380
[1955]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
[1956]	385	390	395
[1957]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
[1958]	405	410	415
[1959]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala		
[1960]	420	425	430
[1961]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		
[1962]	435	440	445
[1963]	Gly Gly Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn		
[1964]	450	455	460
[1965]	Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu		
[1966]	465	470	475
[1967]	Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser		
[1968]	485	490	495
[1969]	Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu		
[1970]	500	505	510
[1971]	Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu		
[1972]	515	520	525
[1973]	Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu		
[1974]	530	535	540
[1975]	Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly		
[1976]	545	550	555
[1977]	Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn		
[1978]	565	570	575
[1979]	Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp		
[1980]	580	585	
[1981]	<210> 106		
[1982]	<211> 480		
[1983]	<212> PRT		
[1984]	<213> 人工序列		
[1985]	<220>		
[1986]	<223> 合成的		
[1987]	<400> 106		
[1988]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly		

[1989]	1				5					10					15	
[1990]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
[1991]					20					25					30	
[1992]	Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[1993]					35					40					45	
[1994]	Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Ala	Asp	Phe
[1995]					50					55					60	
[1996]	Lys	Arg	Arg	Phe	Thr	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr
[1997]	65									70					75	
[1998]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[1999]					85					90					95	
[2000]	Ala	Lys	Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val
[2001]					100					105					110	
[2002]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
[2003]					115					120					125	
[2004]	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
[2005]					130					135					140	
[2006]	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
[2007]	145									150					155	
[2008]	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
[2009]					165					170					175	
[2010]	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
[2011]					180					185					190	
[2012]	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
[2013]					195					200					205	
[2014]	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys
[2015]					210					215					220	
[2016]	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
[2017]	225									230					235	
[2018]	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
[2019]					245					250					255	
[2020]	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
[2021]					260					265					270	
[2022]	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
[2023]					275					280					285	
[2024]	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
[2025]					290					295					300	
[2026]	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
[2027]	305									310					315	
																320

[2028]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
[2029]	325 330 335
[2030]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
[2031]	340 345 350
[2032]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
[2033]	355 360 365
[2034]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[2035]	370 375 380
[2036]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[2037]	385 390 395 400
[2038]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[2039]	405 410 415
[2040]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[2041]	420 425 430
[2042]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[2043]	435 440 445
[2044]	Leu Ser Pro Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[2045]	450 455 460
[2046]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln
[2047]	465 470 475 480
[2048]	<210> 107
[2049]	<211> 481
[2050]	<212> PRT
[2051]	<213> 人工序列
[2052]	<220>
[2053]	<223> 合成的
[2054]	<400> 107
[2055]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[2056]	1 5 10 15
[2057]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
[2058]	20 25 30
[2059]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[2060]	35 40 45
[2061]	Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
[2062]	50 55 60
[2063]	Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
[2064]	65 70 75 80
[2065]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2066]	85 90 95

[2067]	Ala	Lys	Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val
[2068]				100					105					110		
[2069]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
[2070]			115					120					125			
[2071]	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
[2072]		130					135					140				
[2073]	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
[2074]	145					150				155					160	
[2075]	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
[2076]				165					170					175		
[2077]	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
[2078]			180					185					190			
[2079]	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
[2080]		195					200					205				
[2081]	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys
[2082]		210				215				220						
[2083]	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
[2084]	225				230				235						240	
[2085]	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
[2086]			245					250				255				
[2087]	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
[2088]			260					265				270				
[2089]	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
[2090]		275				280					285					
[2091]	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
[2092]		290				295					300					
[2093]	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
[2094]	305				310				315						320	
[2095]	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
[2096]			325					330				335				
[2097]	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro
[2098]			340					345				350				
[2099]	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln
[2100]		355				360						365				
[2101]	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala
[2102]		370				375					380					
[2103]	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr
[2104]	385				390				395						400	
[2105]	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu

[2106]		405		410		415
[2107]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser					
[2108]		420		425		430
[2109]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser					
[2110]		435		440		445
[2111]	Leu Ser Pro Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly					
[2112]		450		455		460
[2113]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln					
[2114]	465		470		475	480
[2115]	Lys					
[2116]	<210> 108					
[2117]	<211> 120					
[2118]	<212> PRT					
[2119]	<213> 人工序列					
[2120]	<220>					
[2121]	<223> 合成的					
[2122]	<400> 108					
[2123]	Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp					
[2124]	1	5		10		15
[2125]	Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys					
[2126]		20		25		30
[2127]	Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val					
[2128]		35		40		45
[2129]	Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp					
[2130]	50		55		60	
[2131]	Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro					
[2132]	65		70		75	80
[2133]	Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met					
[2134]		85		90		95
[2135]	Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu					
[2136]		100		105		110
[2137]	Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp					
[2138]		115		120		
[2139]	<210> 109					
[2140]	<211> 130					
[2141]	<212> PRT					
[2142]	<213> 人工序列					
[2143]	<220>					
[2144]	<223> 合成的					

[2145]	<400> 109
[2146]	Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val
[2147]	1 5 10 15
[2148]	Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys
[2149]	20 25 30
[2150]	Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys
[2151]	35 40 45
[2152]	Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu
[2153]	50 55 60
[2154]	Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His
[2155]	65 70 75 80
[2156]	Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu
[2157]	85 90 95
[2158]	Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp
[2159]	100 105 110
[2160]	Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn
[2161]	115 120 125
[2162]	Pro Asp
[2163]	130
[2164]	<210> 110
[2165]	<211> 465
[2166]	<212> PRT
[2167]	<213> 人工序列
[2168]	<220>
[2169]	<223> 合成的
[2170]	<220>
[2171]	<221> misc_feature
[2172]	<222> (1) .. (1)
[2173]	<223> pyro
[2174]	<400> 110
[2175]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2176]	1 5 10 15
[2177]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2178]	20 25 30
[2179]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2180]	35 40 45
[2181]	Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[2182]	50 55 60
[2183]	Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

[2184]	65					70						75					80
[2185]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[2186]						85						90				95	
[2187]	Ala	Ser	Glu	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	
[2188]						100						105				110	
[2189]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	
[2190]						115						120				125	
[2191]	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	
[2192]						130						135				140	
[2193]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	
[2194]	145											150				155	
[2195]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	
[2196]						165						170				175	
[2197]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	
[2198]						180						185				190	
[2199]	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	
[2200]						195						200				205	
[2201]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	
[2202]						210						215				220	
[2203]	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	
[2204]	225											230				235	
[2205]	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	
[2206]						245						250				255	
[2207]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	
[2208]						260						265				270	
[2209]	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	
[2210]						275						280				285	
[2211]	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	
[2212]						290						295				300	
[2213]	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	
[2214]	305											310				315	
[2215]	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	
[2216]						325						330				335	
[2217]	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	
[2218]						340						345				350	
[2219]	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	
[2220]						355						360				365	
[2221]	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	
[2222]						370						375				380	

[2223]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[2224]	385 390 395 400
[2225]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
[2226]	405 410 415
[2227]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
[2228]	420 425 430
[2229]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Gly Gly Gly Gly
[2230]	435 440 445
[2231]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val
[2232]	450 455 460
[2233]	Gln
[2234]	465
[2235]	<210> 111
[2236]	<211> 466
[2237]	<212> PRT
[2238]	<213> 人工序列
[2239]	<220>
[2240]	<223> 合成的
[2241]	<220>
[2242]	<221> misc_feature
[2243]	<222> (1) .. (1)
[2244]	<223> pyro
[2245]	<400> 111
[2246]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2247]	1 5 10 15
[2248]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2249]	20 25 30
[2250]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2251]	35 40 45
[2252]	Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[2253]	50 55 60
[2254]	Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[2255]	65 70 75 80
[2256]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2257]	85 90 95
[2258]	Ala Ser Glu Thr Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[2259]	100 105 110
[2260]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[2261]	115 120 125

[2262]	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[2263]	130						135					140				
[2264]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[2265]	145					150					155				160	
[2266]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[2267]					165					170					175	
[2268]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[2269]				180						185				190		
[2270]	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[2271]			195					200					205			
[2272]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro
[2273]	210					215						220				
[2274]	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
[2275]	225					230					235				240	
[2276]	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
[2277]					245					250					255	
[2278]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
[2279]				260					265					270		
[2280]	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
[2281]			275					280					285			
[2282]	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
[2283]	290					295						300				
[2284]	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
[2285]	305					310					315				320	
[2286]	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
[2287]				325					330					335		
[2288]	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln
[2289]				340					345					350		
[2290]	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
[2291]			355					360					365			
[2292]	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
[2293]	370						375						380			
[2294]	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
[2295]	385					390					395				400	
[2296]	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu
[2297]				405						410					415	
[2298]	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
[2299]				420						425				430		
[2300]	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly

[2301]	435	440	445
[2302]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val		
[2303]	450	455	460
[2304]	Gln Lys		
[2305]	465		
[2306]	<210> 112		
[2307]	<211> 610		
[2308]	<212> PRT		
[2309]	<213> 人工序列		
[2310]	<220>		
[2311]	<223> 合成的		
[2312]	<400> 112		
[2313]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly		
[2314]	1 5 10 15		
[2315]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
[2316]	20 25 30		
[2317]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[2318]	35 40 45		
[2319]	Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe		
[2320]	50 55 60		
[2321]	Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr		
[2322]	65 70 75 80		
[2323]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[2324]	85 90 95		
[2325]	Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val		
[2326]	100 105 110		
[2327]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly		
[2328]	115 120 125		
[2329]	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly		
[2330]	130 135 140		
[2331]	Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
[2332]	145 150 155 160		
[2333]	Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		
[2334]	165 170 175		
[2335]	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
[2336]	180 185 190		
[2337]	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val		
[2338]	195 200 205		
[2339]	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys		

[2340]	210	215	220
[2341]	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
[2342]	225	230	235
[2343]	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		240
[2344]		245	250
[2345]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		255
[2346]		260	265
[2347]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		270
[2348]		275	280
[2349]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		285
[2350]	290	295	300
[2351]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
[2352]	305	310	315
[2353]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		320
[2354]		325	330
[2355]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		335
[2356]		340	345
[2357]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln		
[2358]		355	360
[2359]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		365
[2360]	370	375	380
[2361]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
[2362]	385	390	395
[2363]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu		400
[2364]		405	410
[2365]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		415
[2366]		420	425
[2367]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		430
[2368]		435	440
[2369]	Leu Ser Pro Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly		445
[2370]	450	455	460
[2371]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln		
[2372]	465	470	475
[2373]	Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val		480
[2374]		485	490
[2375]	Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys		495
[2376]		500	505
[2377]	Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys		510
[2378]		515	520
			525

[2379]	Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu
[2380]	530 535 540
[2381]	Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His
[2382]	545 550 555 560
[2383]	Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu
[2384]	565 570 575
[2385]	Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp
[2386]	580 585 590
[2387]	Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn
[2388]	595 600 605
[2389]	Pro Asp
[2390]	610
[2391]	<210> 113
[2392]	<211> 595
[2393]	<212> PRT
[2394]	<213> 人工序列
[2395]	<220>
[2396]	<223> 合成的
[2397]	<400> 113
[2398]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[2399]	1 5 10 15
[2400]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[2401]	20 25 30
[2402]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[2403]	35 40 45
[2404]	Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[2405]	50 55 60
[2406]	Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[2407]	65 70 75 80
[2408]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[2409]	85 90 95
[2410]	Ala Ser Glu Thr Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[2411]	100 105 110
[2412]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[2413]	115 120 125
[2414]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[2415]	130 135 140
[2416]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[2417]	145 150 155 160

[2418]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[2419]						165				170					175	
[2420]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[2421]						180				185					190	
[2422]	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[2423]						195				200					205	
[2424]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro
[2425]						210				215					220	
[2426]	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
[2427]						225				230					235	
[2428]	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
[2429]						245				250					255	
[2430]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
[2431]						260				265					270	
[2432]	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
[2433]						275				280					285	
[2434]	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
[2435]						290				295					300	
[2436]	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
[2437]						305				310					315	
[2438]	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
[2439]						325				330					335	
[2440]	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln
[2441]						340				345					350	
[2442]	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
[2443]						355				360					365	
[2444]	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
[2445]						370				375					380	
[2446]	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
[2447]						385				390					395	
[2448]	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu
[2449]						405				410					415	
[2450]	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
[2451]						420				425					430	
[2452]	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly
[2453]						435				440					445	
[2454]	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ile	Pro	Pro	His	Val
[2455]						450				455					460	
[2456]	Gln	Lys	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Thr	Asp	Asn	Asn	Gly	Ala

[2457]	465	470	475	480
[2458]	Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr			
[2459]		485	490	495
[2460]	Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile			
[2461]		500	505	510
[2462]	Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp			
[2463]		515	520	525
[2464]	Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr			
[2465]		530	535	540
[2466]	His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys			
[2467]	545	550	555	560
[2468]	Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser			
[2469]		565	570	575
[2470]	Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser			
[2471]		580	585	590
[2472]	Asn Pro Asp			
[2473]		595		
[2474]	<210> 114			
[2475]	<211> 129			
[2476]	<212> PRT			
[2477]	<213> 人工序列			
[2478]	<220>			
[2479]	<223> 合成的			
[2480]	<400> 114			
[2481]	Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys			
[2482]	1	5	10	15
[2483]	Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp			
[2484]		20	25	30
[2485]	Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu			
[2486]		35	40	45
[2487]	Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn			
[2488]		50	55	60
[2489]	Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp			
[2490]	65	70	75	80
[2491]	Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys			
[2492]		85	90	95
[2493]	Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu			
[2494]		100	105	110
[2495]	Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro			

[2496]	115	120	125
[2497]	Asp		
[2498]	<210> 115		
[2499]	<211> 129		
[2500]	<212> PRT		
[2501]	<213> 人工序列		
[2502]	<220>		
[2503]	<223> 合成的		
[2504]	<400> 115		
[2505]	Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asn Asn Asn Gly Ala Val Lys		
[2506]	1 5 10 15		
[2507]	Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp		
[2508]	20 25 30		
[2509]	Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu		
[2510]	35 40 45		
[2511]	Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn		
[2512]	50 55 60		
[2513]	Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp		
[2514]	65 70 75 80		
[2515]	Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys		
[2516]	85 90 95		
[2517]	Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu		
[2518]	100 105 110		
[2519]	Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro		
[2520]	115 120 125		
[2521]	Asp		
[2522]	<210> 116		
[2523]	<211> 129		
[2524]	<212> PRT		
[2525]	<213> 人工序列		
[2526]	<220>		
[2527]	<223> 合成的		
[2528]	<400> 116		
[2529]	Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Ser Asn Asn Asn Gly Ala Val Lys		
[2530]	1 5 10 15		
[2531]	Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp		
[2532]	20 25 30		
[2533]	Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu		
[2534]	35 40 45		

[2535]	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn
[2536]	50						55					60				
[2537]	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His	Asp
[2538]	65					70					75				80	
[2539]	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys
[2540]					85					90					95	
[2541]	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu
[2542]				100					105						110	
[2543]	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Pro
[2544]			115					120					125			
[2545]	Asp															
[2546]	<210>	117														
[2547]	<211>	136														
[2548]	<212>	PRT														
[2549]	<213>	人工序列														
[2550]	<220>															
[2551]	<223>	合成的														
[2552]	<400>	117														
[2553]	Ile	Pro	Pro	His	Val	Gln	Gln	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Thr
[2554]	1				5					10					15	
[2555]	Asn	Asn	Asn	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp
[2556]				20					25					30		
[2557]	Val	Arg	Phe	Ser	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys
[2558]			35					40					45			
[2559]	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val
[2560]	50					55						60				
[2561]	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp
[2562]	65					70					75				80	
[2563]	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro
[2564]					85					90					95	
[2565]	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met
[2566]				100						105					110	
[2567]	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu
[2568]				115					120				125			
[2569]	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Pro	Asp								
[2570]		130						135								
[2571]	<210>	118														
[2572]	<211>	136														
[2573]	<212>	PRT														

[2574]	<213> 人工序列															
[2575]	<220>															
[2576]	<223> 合成的															
[2577]	<400> 118															
[2578]	Ile	Pro	Pro	His	Val	Gln	Asn	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Thr
[2579]	1				5					10				15		
[2580]	Asn	Asn	Asn	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp
[2581]				20					25					30		
[2582]	Val	Arg	Phe	Ser	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys
[2583]			35					40					45			
[2584]	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val
[2585]		50					55					60				
[2586]	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp
[2587]	65				70					75				80		
[2588]	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro
[2589]				85					90					95		
[2590]	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met
[2591]				100					105					110		
[2592]	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu
[2593]			115					120					125			
[2594]	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Pro	Asp								
[2595]		130						135								
[2596]	<210> 119															
[2597]	<211> 136															
[2598]	<212> PRT															
[2599]	<213> 人工序列															
[2600]	<220>															
[2601]	<223> 合成的															
[2602]	<400> 119															
[2603]	Ile	Pro	Pro	His	Val	Gln	Gln	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Ser
[2604]	1				5					10				15		
[2605]	Asn	Asn	Asn	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp
[2606]				20					25					30		
[2607]	Val	Arg	Phe	Ser	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys
[2608]			35					40					45			
[2609]	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val
[2610]		50					55					60				
[2611]	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp
[2612]	65				70					75				80		

[2613]	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro
[2614]						85				90					95	
[2615]	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met
[2616]						100				105					110	
[2617]	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu
[2618]						115				120				125		
[2619]	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Pro	Asp								
[2620]						130				135						
[2621]	<210>	120														
[2622]	<211>	136														
[2623]	<212>	PRT														
[2624]	<213>	人工序列														
[2625]	<220>															
[2626]	<223>	合成的														
[2627]	<400>	120														
[2628]	Ile	Pro	Pro	His	Val	Gln	Asn	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Ser
[2629]	1				5					10				15		
[2630]	Asn	Asn	Asn	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp
[2631]					20					25				30		
[2632]	Val	Arg	Phe	Ser	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys
[2633]					35					40				45		
[2634]	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val
[2635]		50						55					60			
[2636]	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp
[2637]	65						70				75				80	
[2638]	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro
[2639]						85				90					95	
[2640]	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met
[2641]						100				105				110		
[2642]	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu
[2643]						115				120				125		
[2644]	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Pro	Asp								
[2645]						130				135						
[2646]	<210>	121														
[2647]	<211>	136														
[2648]	<212>	PRT														
[2649]	<213>	人工序列														
[2650]	<220>															
[2651]	<223>	合成的														

[2652]	<400>	121															
[2653]	Ile	Pro	Pro	His	Val	His	Gln	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Ser	
[2654]	1				5					10					15		
[2655]	Asn	Asn	Asn	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	
[2656]				20					25					30			
[2657]	Val	Arg	Phe	Ser	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	
[2658]				35					40					45			
[2659]	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	
[2660]		50					55					60					
[2661]	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp	
[2662]	65				70					75				80			
[2663]	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro	
[2664]					85				90					95			
[2665]	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met	
[2666]				100					105					110			
[2667]	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu	
[2668]				115					120					125			
[2669]	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Pro	Asp									
[2670]		130						135									
[2671]	<210>	122															
[2672]	<211>	121															
[2673]	<212>	PRT															
[2674]	<213>	人工序列															
[2675]	<220>																
[2676]	<223>	合成的															
[2677]	<400>	122															
[2678]	Thr	Asp	Asn	Asn	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	
[2679]	1				5					10					15		
[2680]	Asp	Val	Arg	Phe	Ser	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	
[2681]				20					25					30			
[2682]	Cys	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	
[2683]				35					40					45			
[2684]	Val	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	
[2685]		50					55					60					
[2686]	Asp	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	
[2687]	65				70					75				80			
[2688]	Pro	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	
[2689]					85				90					95			
[2690]	Met	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	

[2691]	100	105	110
[2692]	Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp		
[2693]	115	120	
[2694]	<210> 123		
[2695]	<211> 116		
[2696]	<212> PRT		
[2697]	<213> 人工序列		
[2698]	<220>		
[2699]	<223> 合成的		
[2700]	<400> 123		
[2701]	Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser		
[2702]	1 5 10 15		
[2703]	Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser		
[2704]	20 25 30		
[2705]	Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn		
[2706]	35 40 45		
[2707]	Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro		
[2708]	50 55 60		
[2709]	Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met		
[2710]	65 70 75 80		
[2711]	Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser		
[2712]	85 90 95		
[2713]	Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr		
[2714]	100 105 110		
[2715]	Ser Asn Pro Asp		
[2716]	115		
[2717]	<210> 124		
[2718]	<211> 588		
[2719]	<212> PRT		
[2720]	<213> 人工序列		
[2721]	<220>		
[2722]	<223> 合成的		
[2723]	<400> 124		
[2724]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[2725]	1 5 10 15		
[2726]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[2727]	20 25 30		
[2728]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[2729]	35 40 45		

[2730]	Gly	Trp	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Ser	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	Phe
[2731]	50						55					60				
[2732]	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
[2733]	65					70					75					80
[2734]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2735]					85					90					95	
[2736]	Ala	Ser	Glu	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[2737]				100					105					110		
[2738]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[2739]			115					120					125			
[2740]	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[2741]	130						135					140				
[2742]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[2743]	145					150					155					160
[2744]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[2745]					165					170					175	
[2746]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[2747]				180					185					190		
[2748]	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[2749]			195					200					205			
[2750]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro
[2751]	210						215					220				
[2752]	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
[2753]	225					230					235					240
[2754]	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
[2755]					245					250					255	
[2756]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
[2757]				260					265					270		
[2758]	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
[2759]			275					280					285			
[2760]	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
[2761]	290						295					300				
[2762]	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
[2763]	305					310					315					320
[2764]	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
[2765]					325					330					335	
[2766]	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln
[2767]				340					345					350		
[2768]	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly

[2769]	355	360	365
[2770]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro		
[2771]	370	375	380
[2772]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		
[2773]	385	390	395
[2774]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu		
[2775]	405	410	415
[2776]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
[2777]	420	425	430
[2778]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Gly Gly Gly Gly		
[2779]	435	440	445
[2780]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Val Asn Asn Asp		
[2781]	450	455	460
[2782]	Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys		
[2783]	465	470	475
[2784]	Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys		
[2785]	485	490	495
[2786]	Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val		
[2787]	500	505	510
[2788]	Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr		
[2789]	515	520	525
[2790]	Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp		
[2791]	530	535	540
[2792]	Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu		
[2793]	545	550	555
[2794]	Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile		
[2795]	565	570	575
[2796]	Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp		
[2797]	580	585	
[2798]	<210> 125		
[2799]	<211> 588		
[2800]	<212> PRT		
[2801]	<213> 人工序列		
[2802]	<220>		
[2803]	<223> 合成的		
[2804]	<400> 125		
[2805]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[2806]	1	5	10
[2807]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		

[2808]	20							25							30													
[2809]	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met												
[2810]	35							40							45													
[2811]	Gly	Trp	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Ser	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	Phe												
[2812]	50							55							60													
[2813]	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr												
[2814]	65							70							75							80						
[2815]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys												
[2816]	85							90							95													
[2817]	Ala	Ser	Glu	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu												
[2818]	100							105							110													
[2819]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu												
[2820]	115							120							125													
[2821]	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys												
[2822]	130							135							140													
[2823]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser												
[2824]	145							150							155							160						
[2825]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser												
[2826]	165							170							175													
[2827]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser												
[2828]	180							185							190													
[2829]	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn												
[2830]	195							200							205													
[2831]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro												
[2832]	210							215							220													
[2833]	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe												
[2834]	225							230							235							240						
[2835]	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val												
[2836]	245							250							255													
[2837]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe												
[2838]	260							265							270													
[2839]	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro												
[2840]	275							280							285													
[2841]	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr												
[2842]	290							295							300													
[2843]	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val												
[2844]	305							310							315							320						
[2845]	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala												
[2846]	325							330							335													

[2847]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
[2848]	340 345 350
[2849]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
[2850]	355 360 365
[2851]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
[2852]	370 375 380
[2853]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
[2854]	385 390 395 400
[2855]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
[2856]	405 410 415
[2857]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
[2858]	420 425 430
[2859]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Gly Gly Gly Gly
[2860]	435 440 445
[2861]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Val Asn Asn Asp
[2862]	450 455 460
[2863]	Met Ile Val Thr Asn Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys
[2864]	465 470 475 480
[2865]	Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys
[2866]	485 490 495
[2867]	Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val
[2868]	500 505 510
[2869]	Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr
[2870]	515 520 525
[2871]	Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp
[2872]	530 535 540
[2873]	Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu
[2874]	545 550 555 560
[2875]	Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile
[2876]	565 570 575
[2877]	Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
[2878]	580 585
[2879]	<210> 126
[2880]	<211> 588
[2881]	<212> PRT
[2882]	<213> 人工序列
[2883]	<220>
[2884]	<223> 合成的
[2885]	<400> 126

[2886]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[2887]	1				5					10					15	
[2888]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
[2889]				20					25						30	
[2890]	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[2891]				35					40					45		
[2892]	Gly	Trp	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Ser	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	Phe
[2893]		50						55				60				
[2894]	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
[2895]	65					70					75					80
[2896]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[2897]					85					90					95	
[2898]	Ala	Ser	Glu	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[2899]				100					105					110		
[2900]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[2901]			115						120					125		
[2902]	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[2903]		130							135				140			
[2904]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[2905]	145					150					155					160
[2906]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[2907]					165					170					175	
[2908]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[2909]				180						185				190		
[2910]	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[2911]			195						200				205			
[2912]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro
[2913]		210						215				220				
[2914]	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
[2915]	225					230					235					240
[2916]	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
[2917]					245					250					255	
[2918]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
[2919]				260					265					270		
[2920]	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
[2921]			275						280				285			
[2922]	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
[2923]		290						295				300				
[2924]	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val

[2925]	305	310	315	320
[2926]	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala			
[2927]		325	330	335
[2928]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln			
[2929]		340	345	350
[2930]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly			
[2931]		355	360	365
[2932]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro			
[2933]		370	375	380
[2934]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser			
[2935]	385	390	395	400
[2936]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu			
[2937]		405	410	415
[2938]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His			
[2939]		420	425	430
[2940]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Gly Gly Gly Gly			
[2941]		435	440	445
[2942]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Val Asn Asn Asp			
[2943]		450	455	460
[2944]	Met Ile Val Ser Asn Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys			
[2945]	465	470	475	480
[2946]	Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys			
[2947]		485	490	495
[2948]	Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val			
[2949]		500	505	510
[2950]	Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr			
[2951]		515	520	525
[2952]	Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp			
[2953]		530	535	540
[2954]	Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu			
[2955]	545	550	555	560
[2956]	Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile			
[2957]		565	570	575
[2958]	Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp			
[2959]		580	585	
[2960]	<210> 127			
[2961]	<211> 595			
[2962]	<212> PRT			
[2963]	<213> 人工序列			

[2964]	<220>	
[2965]	<223> 合成的	
[2966]	<400> 127	
[2967]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[2968]	1 5 10 15	
[2969]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[2970]	20 25 30	
[2971]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[2972]	35 40 45	
[2973]	Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Asn Glu Asn Phe	
[2974]	50 55 60	
[2975]	Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[2976]	65 70 75 80	
[2977]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[2978]	85 90 95	
[2979]	Ala Ser Glu Thr Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[2980]	100 105 110	
[2981]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu	
[2982]	115 120 125	
[2983]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys	
[2984]	130 135 140	
[2985]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser	
[2986]	145 150 155 160	
[2987]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser	
[2988]	165 170 175	
[2989]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser	
[2990]	180 185 190	
[2991]	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn	
[2992]	195 200 205	
[2993]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro	
[2994]	210 215 220	
[2995]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe	
[2996]	225 230 235 240	
[2997]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val	
[2998]	245 250 255	
[2999]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe	
[3000]	260 265 270	
[3001]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro	
[3002]	275 280 285	

[3003]	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
[3004]	290						295					300				
[3005]	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
[3006]	305						310					315				320
[3007]	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
[3008]						325					330				335	
[3009]	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln
[3010]				340					345						350	
[3011]	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
[3012]				355					360						365	
[3013]	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
[3014]	370						375								380	
[3015]	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
[3016]	385						390					395				400
[3017]	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu
[3018]						405					410				415	
[3019]	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
[3020]				420							425				430	
[3021]	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly
[3022]			435						440						445	
[3023]	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ile	Pro	Pro	His	Val
[3024]	450						455								460	
[3025]	Gln	Gln	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Thr	Asn	Asn	Asn	Gly	Ala
[3026]	465						470					475				480
[3027]	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	Val	Arg	Phe	Ser	Thr
[3028]						485					490				495	
[3029]	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile
[3030]				500					505						510	
[3031]	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp
[3032]			515						520					525		
[3033]	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr
[3034]	530							535						540		
[3035]	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro	Lys	Cys	Ile	Met	Lys
[3036]	545						550					555				560
[3037]	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser
[3038]						565					570				575	
[3039]	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser
[3040]				580						585					590	
[3041]	Asn	Pro	Asp													

[3042]	595	
[3043]	<210>	128
[3044]	<211>	595
[3045]	<212>	PRT
[3046]	<213>	人工序列
[3047]	<220>	
[3048]	<223>	合成的
[3049]	<400>	128
[3050]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[3051]	1	5 10 15
[3052]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[3053]	20	25 30
[3054]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[3055]	35	40 45
[3056]	Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Asn Glu Asn Phe	
[3057]	50	55 60
[3058]	Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[3059]	65	70 75 80
[3060]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[3061]	85	90 95
[3062]	Ala Ser Glu Thr Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
[3063]	100	105 110
[3064]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu	
[3065]	115	120 125
[3066]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys	
[3067]	130	135 140
[3068]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser	
[3069]	145	150 155 160
[3070]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser	
[3071]	165	170 175
[3072]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser	
[3073]	180	185 190
[3074]	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn	
[3075]	195	200 205
[3076]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro	
[3077]	210	215 220
[3078]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe	
[3079]	225	230 235 240
[3080]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val	

[3081]					245					250						255
[3082]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
[3083]					260					265						270
[3084]	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
[3085]					275					280						285
[3086]	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
[3087]					290					295						300
[3088]	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
[3089]	305							310				315				320
[3090]	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
[3091]					325					330						335
[3092]	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln
[3093]					340					345						350
[3094]	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
[3095]					355					360						365
[3096]	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
[3097]					370					375						380
[3098]	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
[3099]	385							390				395				400
[3100]	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu
[3101]					405					410						415
[3102]	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
[3103]					420					425						430
[3104]	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly
[3105]					435					440						445
[3106]	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ile	Pro	Pro	His	Val
[3107]					450					455						460
[3108]	Gln	Asn	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Thr	Asn	Asn	Asn	Gly	Ala
[3109]	465							470				475				480
[3110]	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	Val	Arg	Phe	Ser	Thr
[3111]					485					490						495
[3112]	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile
[3113]					500					505						510
[3114]	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp
[3115]					515					520						525
[3116]	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr
[3117]					530					535						540
[3118]	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro	Lys	Cys	Ile	Met	Lys
[3119]	545							550				555				560

[3120]	Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser
[3121]	565 570 575
[3122]	Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser
[3123]	580 585 590
[3124]	Asn Pro Asp
[3125]	595
[3126]	<210> 129
[3127]	<211> 595
[3128]	<212> PRT
[3129]	<213> 人工序列
[3130]	<220>
[3131]	<223> 合成的
[3132]	<400> 129
[3133]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[3134]	1 5 10 15
[3135]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[3136]	20 25 30
[3137]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3138]	35 40 45
[3139]	Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
[3140]	50 55 60
[3141]	Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[3142]	65 70 75 80
[3143]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3144]	85 90 95
[3145]	Ala Ser Glu Thr Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[3146]	100 105 110
[3147]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[3148]	115 120 125
[3149]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[3150]	130 135 140
[3151]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[3152]	145 150 155 160
[3153]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[3154]	165 170 175
[3155]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[3156]	180 185 190
[3157]	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
[3158]	195 200 205

[3159]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro
[3160]	210						215					220				
[3161]	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
[3162]	225					230					235					240
[3163]	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
[3164]					245					250					255	
[3165]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
[3166]				260					265					270		
[3167]	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
[3168]			275					280					285			
[3169]	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
[3170]		290					295					300				
[3171]	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
[3172]	305					310					315					320
[3173]	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
[3174]				325						330					335	
[3175]	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln
[3176]				340					345					350		
[3177]	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
[3178]			355					360					365			
[3179]	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
[3180]		370					375					380				
[3181]	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
[3182]	385					390					395					400
[3183]	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu
[3184]				405						410					415	
[3185]	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
[3186]			420						425					430		
[3187]	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly
[3188]			435					440					445			
[3189]	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ile	Pro	Pro	His	Val
[3190]		450					455					460				
[3191]	Gln	Gln	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Ser	Asn	Asn	Asn	Gly	Ala
[3192]	465					470					475					480
[3193]	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	Val	Arg	Phe	Ser	Thr
[3194]				485						490					495	
[3195]	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile
[3196]				500					505				510			
[3197]	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp

[3198]	515	520	525
[3199]	Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr		
[3200]	530	535	540
[3201]	His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys		
[3202]	545	550	555
[3203]	Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser		
[3204]	565	570	575
[3205]	Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser		
[3206]	580	585	590
[3207]	Asn Pro Asp		
[3208]	595		
[3209]	<210> 130		
[3210]	<211> 595		
[3211]	<212> PRT		
[3212]	<213> 人工序列		
[3213]	<220>		
[3214]	<223> 合成的		
[3215]	<400> 130		
[3216]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[3217]	1	5	10
[3218]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[3219]	20	25	30
[3220]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[3221]	35	40	45
[3222]	Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Asn Glu Asn Phe		
[3223]	50	55	60
[3224]	Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
[3225]	65	70	75
[3226]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[3227]	85	90	95
[3228]	Ala Ser Glu Thr Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
[3229]	100	105	110
[3230]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu		
[3231]	115	120	125
[3232]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys		
[3233]	130	135	140
[3234]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser		
[3235]	145	150	155
[3236]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		

[3237]		165		170		175
[3238]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser					
[3239]		180		185		190
[3240]	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn					
[3241]		195		200		205
[3242]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro					
[3243]		210		215		220
[3244]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe					
[3245]	225		230		235	240
[3246]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val					
[3247]		245		250		255
[3248]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe					
[3249]		260		265		270
[3250]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro					
[3251]		275		280		285
[3252]	Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr					
[3253]		290		295		300
[3254]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val					
[3255]	305		310		315	320
[3256]	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala					
[3257]		325		330		335
[3258]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln					
[3259]		340		345		350
[3260]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly					
[3261]		355		360		365
[3262]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro					
[3263]		370		375		380
[3264]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser					
[3265]	385		390		395	400
[3266]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu					
[3267]		405		410		415
[3268]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His					
[3269]		420		425		430
[3270]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Gly Gly Gly Gly					
[3271]		435		440		445
[3272]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val					
[3273]		450		455		460
[3274]	Gln Asn Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Ser Asn Asn Asn Gly Ala					
[3275]	465		470		475	480

[3276]	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	Val	Arg	Phe	Ser	Thr
[3277]					485					490					495	
[3278]	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile
[3279]				500					505					510		
[3280]	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp
[3281]			515					520					525			
[3282]	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr
[3283]		530					535					540				
[3284]	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro	Lys	Cys	Ile	Met	Lys
[3285]	545					550				555					560	
[3286]	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser
[3287]				565					570					575		
[3288]	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser
[3289]			580					585					590			
[3290]	Asn	Pro	Asp													
[3291]			595													
[3292]	<210>	131														
[3293]	<211>	595														
[3294]	<212>	PRT														
[3295]	<213>	人工序列														
[3296]	<220>															
[3297]	<223>	合成的														
[3298]	<400>	131														
[3299]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[3300]	1			5					10					15		
[3301]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
[3302]			20					25					30			
[3303]	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[3304]		35					40					45				
[3305]	Gly	Trp	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Ser	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	Phe
[3306]		50					55				60					
[3307]	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
[3308]	65					70				75					80	
[3309]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3310]				85					90					95		
[3311]	Ala	Ser	Glu	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[3312]			100					105					110			
[3313]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[3314]			115					120					125			

[3315]	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[3316]	130						135					140				
[3317]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[3318]	145						150				155					160
[3319]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[3320]						165					170				175	
[3321]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[3322]						180					185				190	
[3323]	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[3324]						195					200			205		
[3325]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro
[3326]	210						215					220				
[3327]	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
[3328]	225						230					235				240
[3329]	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
[3330]						245					250				255	
[3331]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
[3332]						260					265				270	
[3333]	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
[3334]						275					280			285		
[3335]	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
[3336]	290						295					300				
[3337]	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
[3338]	305						310					315				320
[3339]	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
[3340]						325					330				335	
[3341]	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln
[3342]						340					345				350	
[3343]	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
[3344]						355					360			365		
[3345]	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
[3346]	370						375					380				
[3347]	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
[3348]	385						390					395				400
[3349]	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu
[3350]						405					410				415	
[3351]	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
[3352]						420					425			430		
[3353]	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly

[3354]	435	440	445
[3355]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val		
[3356]	450	455	460
[3357]	His Gln Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Ser Asn Asn Asn Gly Ala		
[3358]	465	470	475
[3359]	Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr		
[3360]	485	490	495
[3361]	Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile		
[3362]	500	505	510
[3363]	Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp		
[3364]	515	520	525
[3365]	Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr		
[3366]	530	535	540
[3367]	His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys		
[3368]	545	550	555
[3369]	Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser		
[3370]	565	570	575
[3371]	Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser		
[3372]	580	585	590
[3373]	Asn Pro Asp		
[3374]	595		
[3375]	<210> 132		
[3376]	<211> 580		
[3377]	<212> PRT		
[3378]	<213> 人工序列		
[3379]	<220>		
[3380]	<223> 合成的		
[3381]	<400> 132		
[3382]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[3383]	1	5	10
[3384]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[3385]	20	25	30
[3386]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[3387]	35	40	45
[3388]	Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Asn Glu Asn Phe		
[3389]	50	55	60
[3390]	Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
[3391]	65	70	75
[3392]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		

[3393]					85					90						95
[3394]	Ala	Ser	Glu	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[3395]					100					105						110
[3396]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[3397]					115					120						125
[3398]	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[3399]					130					135						140
[3400]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[3401]					145					150						160
[3402]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[3403]					165					170						175
[3404]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[3405]					180					185						190
[3406]	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[3407]					195					200						205
[3408]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro
[3409]					210					215						220
[3410]	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
[3411]					225					230						240
[3412]	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
[3413]					245					250						255
[3414]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
[3415]					260					265						270
[3416]	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
[3417]					275					280						285
[3418]	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr
[3419]					290					295						300
[3420]	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val
[3421]					305					310						320
[3422]	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala
[3423]					325					330						335
[3424]	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln
[3425]					340					345						350
[3426]	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly
[3427]					355					360						365
[3428]	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro
[3429]					370					375						380
[3430]	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser
[3431]					385					390						400

[3432]	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu
[3433]					405					410					415	
[3434]	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His
[3435]					420					425					430	
[3436]	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly
[3437]					435					440					445	
[3438]	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	Asp	Asn	Asn	Gly
[3439]					450					455					460	
[3440]	Ala	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	Val	Arg	Phe	Ser
[3441]	465					470					475					480
[3442]	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	Ser	Ile	Thr	Ser
[3443]					485					490						495
[3444]	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	Trp	Arg	Lys	Asn
[3445]					500					505					510	
[3446]	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp	Pro	Lys	Leu	Pro
[3447]					515					520					525	
[3448]	Tyr	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro	Lys	Cys	Ile	Met
[3449]					530					535					540	
[3450]	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met	Cys	Ser	Cys	Ser
[3451]	545					550					555					560
[3452]	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu	Glu	Tyr	Asn	Thr
[3453]					565					570						575
[3454]	Ser	Asn	Pro	Asp												
[3455]					580											
[3456]	<210>	133														
[3457]	<211>	575														
[3458]	<212>	PRT														
[3459]	<213>	人工序列														
[3460]	<220>															
[3461]	<223>	合成的														
[3462]	<400>	133														
[3463]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[3464]	1				5					10				15		
[3465]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
[3466]					20					25				30		
[3467]	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[3468]					35					40				45		
[3469]	Gly	Trp	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Ser	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	Phe
[3470]					50					55				60		

[3471]	Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
[3472]	65 70 75 80
[3473]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[3474]	85 90 95
[3475]	Ala Ser Glu Thr Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
[3476]	100 105 110
[3477]	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
[3478]	115 120 125
[3479]	Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
[3480]	130 135 140
[3481]	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
[3482]	145 150 155 160
[3483]	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
[3484]	165 170 175
[3485]	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
[3486]	180 185 190
[3487]	Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
[3488]	195 200 205
[3489]	Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
[3490]	210 215 220
[3491]	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
[3492]	225 230 235 240
[3493]	Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
[3494]	245 250 255
[3495]	Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
[3496]	260 265 270
[3497]	Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
[3498]	275 280 285
[3499]	Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
[3500]	290 295 300
[3501]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
[3502]	305 310 315 320
[3503]	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
[3504]	325 330 335
[3505]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
[3506]	340 345 350
[3507]	Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
[3508]	355 360 365
[3509]	Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

[3510]	370	375	380
[3511]	Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		
[3512]	385	390	395 400
[3513]	Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu		
[3514]	405	410	415
[3515]	Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
[3516]	420	425	430
[3517]	Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Ala Gly Gly Gly Gly		
[3518]	435	440	445
[3519]	Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Val Lys Phe Pro		
[3520]	450	455	460
[3521]	Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln		
[3522]	465	470	475 480
[3523]	Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro		
[3524]	485	490	495
[3525]	Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr		
[3526]	500	505	510
[3527]	Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile		
[3528]	515	520	525
[3529]	Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys		
[3530]	530	535	540
[3531]	Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn		
[3532]	545	550	555 560
[3533]	Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp		
[3534]	565	570	575
[3535]	<210> 134		
[3536]	<211> 25		
[3537]	<212> PRT		
[3538]	<213> 人工序列		
[3539]	<220>		
[3540]	<223> 合成的		
[3541]	<400> 134		
[3542]	Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr		
[3543]	1	5	10 15
[3544]	Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro		
[3545]	20	25	
[3546]	<210> 135		
[3547]	<211> 18		
[3548]	<212> PRT		

[3549]	<213>	人工序列
[3550]	<220>	
[3551]	<223>	合成的
[3552]	<400>	135
[3553]	Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asn Asn Asn Gly Ala Val Lys	
[3554]	1	5 10 15
[3555]	Phe Pro	
[3556]	<210>	136
[3557]	<211>	18
[3558]	<212>	PRT
[3559]	<213>	人工序列
[3560]	<220>	
[3561]	<223>	合成的
[3562]	<400>	136
[3563]	Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Ser Asn Asn Asn Gly Ala Val Lys	
[3564]	1	5 10 15
[3565]	Phe Pro	
[3566]	<210>	137
[3567]	<211>	25
[3568]	<212>	PRT
[3569]	<213>	人工序列
[3570]	<220>	
[3571]	<223>	合成的
[3572]	<400>	137
[3573]	Ile Pro Pro His Val Gln Gln Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr	
[3574]	1	5 10 15
[3575]	Asn Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro	
[3576]		20 25
[3577]	<210>	138
[3578]	<211>	25
[3579]	<212>	PRT
[3580]	<213>	人工序列
[3581]	<220>	
[3582]	<223>	合成的
[3583]	<400>	138
[3584]	Ile Pro Pro His Val Gln Asn Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr	
[3585]	1	5 10 15
[3586]	Asn Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro	
[3587]		20 25

144

[3627]	<400> 142
[3628]	Ile Pro Pro His Val Gln Lys
[3629]	1 5
[3630]	<210> 143
[3631]	<211> 10
[3632]	<212> PRT
[3633]	<213> 人工序列
[3634]	<220>
[3635]	<223> 合成的
[3636]	<400> 143
[3637]	Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
[3638]	1 5 10
[3639]	<210> 144
[3640]	<211> 5
[3641]	<212> PRT
[3642]	<213> 人工序列
[3643]	<220>
[3644]	<223> 合成的
[3645]	<400> 144
[3646]	Ala Val Lys Phe Pro
[3647]	1 5
[3648]	<210> 145
[3649]	<211> 600
[3650]	<212> PRT
[3651]	<213> 人工序列
[3652]	<220>
[3653]	<223> 合成的
[3654]	<400> 145
[3655]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[3656]	1 5 10 15
[3657]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[3658]	20 25 30
[3659]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3660]	35 40 45
[3661]	Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
[3662]	50 55 60
[3663]	Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[3664]	65 70 75 80
[3665]	Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

[3666]					85					90						95
[3667]	Ala	Arg	Ser	Trp	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
[3668]					100					105						110
[3669]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
[3670]					115					120						125
[3671]	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
[3672]					130					135						140
[3673]	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
[3674]	145						150				155					160
[3675]	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
[3676]					165					170						175
[3677]	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
[3678]					180					185						190
[3679]	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
[3680]					195					200						205
[3681]	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
[3682]					210					215						220
[3683]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
[3684]	225						230				235					240
[3685]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[3686]					245					250						255
[3687]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[3688]					260					265						270
[3689]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[3690]					275					280						285
[3691]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[3692]					290					295						300
[3693]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
[3694]	305						310				315					320
[3695]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
[3696]					325					330						335
[3697]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
[3698]					340					345						350
[3699]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
[3700]					355					360						365
[3701]	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
[3702]					370					375						380
[3703]	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
[3704]	385						390				395					400

[3705]	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val
[3706]					405					410					415	
[3707]	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met
[3708]				420				425							430	
[3709]	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser
[3710]			435					440					445			
[3711]	Pro	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
[3712]		450					455					460				
[3713]	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Ser
[3714]	465					470				475						480
[3715]	Asn	Asn	Asn	Gly	Ala	Val	Lys	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp
[3716]				485				490							495	
[3717]	Val	Arg	Phe	Ser	Thr	Cys	Asp	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys
[3718]			500					505					510			
[3719]	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Cys	Glu	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val
[3720]		515					520					525				
[3721]	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp
[3722]		530				535					540					
[3723]	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His	Asp	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro
[3724]	545				550					555					560	
[3725]	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met
[3726]			565					570						575		
[3727]	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu
[3728]			580					585					590			
[3729]	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Pro	Asp								
[3730]		595					600									
[3731]	<210>	146														
[3732]	<211>	214														
[3733]	<212>	PRT														
[3734]	<213>	人工序列														
[3735]	<220>															
[3736]	<223>	合成的														
[3737]	<400>	146														
[3738]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[3739]	1			5					10					15		
[3740]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Asp	Asn	Tyr
[3741]			20					25					30			
[3742]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[3743]		35					40					45				

[3744]	Lys Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3745]	50 55 60
[3746]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3747]	65 70 75 80
[3748]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Trp
[3749]	85 90 95
[3750]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3751]	100 105 110
[3752]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3753]	115 120 125
[3754]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[3755]	130 135 140
[3756]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[3757]	145 150 155 160
[3758]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[3759]	165 170 175
[3760]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[3761]	180 185 190
[3762]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[3763]	195 200 205
[3764]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[3765]	210
[3766]	<210> 147
[3767]	<211> 607
[3768]	<212> PRT
[3769]	<213> 人工序列
[3770]	<220>
[3771]	<223> 合成的
[3772]	<400> 147
[3773]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
[3774]	1 5 10 15
[3775]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
[3776]	20 25 30
[3777]	Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
[3778]	35 40 45
[3779]	Gly Met Ile His Pro Asn Ser Gly Gly Asn Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
[3780]	50 55 60
[3781]	Lys Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
[3782]	65 70 75 80

[3783]	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3784]					85				90					95		
[3785]	Ala	Arg	Ser	Trp	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
[3786]				100					105					110		
[3787]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
[3788]				115					120					125		
[3789]	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
[3790]		130						135				140				
[3791]	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
[3792]	145					150					155					160
[3793]	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
[3794]					165					170						175
[3795]	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
[3796]				180						185					190	
[3797]	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
[3798]				195						200				205		
[3799]	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
[3800]		210						215				220				
[3801]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
[3802]	225					230					235					240
[3803]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[3804]					245					250						255
[3805]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[3806]				260						265					270	
[3807]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[3808]				275					280					285		
[3809]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[3810]		290						295					300			
[3811]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly
[3812]	305					310					315					320
[3813]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile
[3814]					325					330						335
[3815]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val
[3816]				340						345					350	
[3817]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser
[3818]				355						360					365	
[3819]	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu
[3820]		370						375					380			
[3821]	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro

[3822]	385	390	395	400
[3823]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
[3824]	405	410	415	
[3825]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
[3826]	420	425	430	
[3827]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
[3828]	435	440	445	
[3829]	Pro Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
[3830]	450	455	460	
[3831]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro His Val Gln Gln Ser Val			
[3832]	465	470	475	480
[3833]	Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asn Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro			
[3834]	485	490	495	
[3835]	Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln			
[3836]	500	505	510	
[3837]	Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro			
[3838]	515	520	525	
[3839]	Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr			
[3840]	530	535	540	
[3841]	Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile			
[3842]	545	550	555	560
[3843]	Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys			
[3844]	565	570	575	
[3845]	Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn			
[3846]	580	585	590	
[3847]	Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp			
[3848]	595	600	605	
[3849]	<210> 148			
[3850]	<211> 602			
[3851]	<212> PRT			
[3852]	<213> 人工序列			
[3853]	<220>			
[3854]	<223> 合成的			
[3855]	<400> 148			
[3856]	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly			
[3857]	1	5	10	15
[3858]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr			
[3859]	20	25	30	
[3860]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			

[3861]	35	40	45
[3862]	Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe		
[3863]	50	55	60
[3864]	Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr		
[3865]	65	70	75
[3866]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[3867]	85	90	95
[3868]	Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val		
[3869]	100	105	110
[3870]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly		
[3871]	115	120	125
[3872]	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly		
[3873]	130	135	140
[3874]	Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
[3875]	145	150	155
[3876]	Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		
[3877]	165	170	175
[3878]	Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
[3879]	180	185	190
[3880]	Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val		
[3881]	195	200	205
[3882]	Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys		
[3883]	210	215	220
[3884]	Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu		
[3885]	225	230	235
[3886]	Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr		
[3887]	245	250	255
[3888]	Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val		
[3889]	260	265	270
[3890]	Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val		
[3891]	275	280	285
[3892]	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
[3893]	290	295	300
[3894]	Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
[3895]	305	310	315
[3896]	Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala		
[3897]	325	330	335
[3898]	Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
[3899]	340	345	350

[3900]	Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
[3901]	355 360 365
[3902]	Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
[3903]	370 375 380
[3904]	Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
[3905]	385 390 395 400
[3906]	Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
[3907]	405 410 415
[3908]	Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
[3909]	420 425 430
[3910]	Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
[3911]	435 440 445
[3912]	Leu Ser Pro Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
[3913]	450 455 460
[3914]	Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Val Asn Asn Asp Met Ile
[3915]	465 470 475 480
[3916]	Val Ser Asn Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
[3917]	485 490 495
[3918]	Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
[3919]	500 505 510
[3920]	Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
[3921]	515 520 525
[3922]	Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
[3923]	530 535 540
[3924]	His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
[3925]	545 550 555 560
[3926]	Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe
[3927]	565 570 575
[3928]	Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
[3929]	580 585 590
[3930]	Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
[3931]	595 600
[3932]	<210> 149
[3933]	<211> 214
[3934]	<212> PRT
[3935]	<213> 人工序列
[3936]	<220>
[3937]	<223> 合成的
[3938]	<400> 149

[3939]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[3940]	1				5					10					15	
[3941]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
[3942]				20					25						30	
[3943]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Val	Leu	Ile
[3944]			35					40					45			
[3945]	Tyr	Phe	Thr	Ser	Ser	Leu	His	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[3946]		50					55					60				
[3947]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[3948]	65					70					75				80	
[3949]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Thr	Val	Pro	Trp
[3950]					85					90					95	
[3951]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
[3952]				100					105					110		
[3953]	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
[3954]			115					120						125		
[3955]	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
[3956]		130					135					140				
[3957]	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
[3958]	145					150					155				160	
[3959]	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
[3960]				165					170						175	
[3961]	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
[3962]			180						185					190		
[3963]	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
[3964]			195					200						205		
[3965]	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys										
[3966]		210														
[3967]	<210>	150														
[3968]	<211>	609														
[3969]	<212>	PRT														
[3970]	<213>	人工序列														
[3971]	<220>															
[3972]	<223>	合成的														
[3973]	<400>	150														
[3974]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[3975]	1				5					10					15	
[3976]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
[3977]				20					25					30		

[3978]	Gly	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3979]			35					40					45			
[3980]	Gly	Trp	Ile	Asn	Thr	Tyr	Thr	Gly	Glu	Pro	Thr	Tyr	Ala	Ala	Asp	Phe
[3981]		50					55					60				
[3982]	Lys	Arg	Arg	Phe	Thr	Phe	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Tyr
[3983]	65					70					75				80	
[3984]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3985]				85						90					95	
[3986]	Ala	Lys	Tyr	Pro	His	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Ser	His	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val
[3987]				100					105						110	
[3988]	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
[3989]			115					120						125		
[3990]	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly
[3991]		130					135					140				
[3992]	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
[3993]	145					150					155				160	
[3994]	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
[3995]				165					170						175	
[3996]	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
[3997]			180						185					190		
[3998]	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val
[3999]		195						200						205		
[4000]	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys
[4001]		210					215					220				
[4002]	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu
[4003]	225					230					235				240	
[4004]	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr
[4005]				245					250						255	
[4006]	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val
[4007]			260						265					270		
[4008]	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val
[4009]			275						280					285		
[4010]	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser
[4011]		290					295					300				
[4012]	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu
[4013]	305					310					315				320	
[4014]	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala
[4015]				325					330					335		
[4016]	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro

[4017]		340		345		350													
[4018]	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln			
[4019]					355				360						365				
[4020]	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala			
[4021]					370				375						380				
[4022]	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr			
[4023]					385				390					395				400	
[4024]	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu			
[4025]						405				410					415				
[4026]	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser			
[4027]					420				425						430				
[4028]	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser			
[4029]					435				440					445					
[4030]	Leu	Ser	Pro	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly			
[4031]					450				455					460					
[4032]	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ile	Pro	Pro	His	Val	Gln	Gln			
[4033]					465				470				475			480			
[4034]	Ser	Val	Asn	Asn	Asp	Met	Ile	Val	Thr	Asn	Asn	Asn	Gly	Ala	Val	Lys			
[4035]						485				490					495				
[4036]	Phe	Pro	Gln	Leu	Cys	Lys	Phe	Cys	Asp	Val	Arg	Phe	Ser	Thr	Cys	Asp			
[4037]					500				505					510					
[4038]	Asn	Gln	Lys	Ser	Cys	Met	Ser	Asn	Cys	Ser	Ile	Thr	Ser	Ile	Cys	Glu			
[4039]					515				520					525					
[4040]	Lys	Pro	Gln	Glu	Val	Cys	Val	Ala	Val	Trp	Arg	Lys	Asn	Asp	Glu	Asn			
[4041]					530				535					540					
[4042]	Ile	Thr	Leu	Glu	Thr	Val	Cys	His	Asp	Pro	Lys	Leu	Pro	Tyr	His	Asp			
[4043]					545				550				555			560			
[4044]	Phe	Ile	Leu	Glu	Asp	Ala	Ala	Ser	Pro	Lys	Cys	Ile	Met	Lys	Glu	Lys			
[4045]						565				570					575				
[4046]	Lys	Lys	Pro	Gly	Glu	Thr	Phe	Phe	Met	Cys	Ser	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu			
[4047]					580				585					590					
[4048]	Cys	Asn	Asp	Asn	Ile	Ile	Phe	Ser	Glu	Glu	Tyr	Asn	Thr	Ser	Asn	Pro			
[4049]					595				600					605					
[4050]	Asp																		
[4051]	<210>	151																	
[4052]	<211>	580																	
[4053]	<212>	PRT																	
[4054]	<213>	人工序列																	
[4055]	<220>																		

[4056]	<223> 合成的															
[4057]	<400> 151															
[4058]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[4059]	1				5					10					15	
[4060]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
[4061]					20					25					30	
[4062]	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[4063]					35					40					45	
[4064]	Gly	Trp	Ile	Phe	Pro	Gly	Ser	Gly	Asn	Ser	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	Phe
[4065]					50					55					60	
[4066]	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Val	Tyr
[4067]	65					70					75					80
[4068]	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[4069]					85					90						95
[4070]	Ala	Ser	Glu	Thr	Tyr	Asp	Tyr	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
[4071]					100					105					110	
[4072]	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
[4073]					115					120					125	
[4074]	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
[4075]					130					135					140	
[4076]	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
[4077]	145					150					155					160
[4078]	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
[4079]					165					170						175
[4080]	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
[4081]					180					185					190	
[4082]	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn
[4083]					195					200					205	
[4084]	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro
[4085]					210					215					220	
[4086]	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe
[4087]	225					230					235					240
[4088]	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val
[4089]					245					250					255	
[4090]	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe
[4091]					260					265					270	
[4092]	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro
[4093]					275					280					285	
[4094]	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr

[4095]	290	295	300
[4096]	Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val		
[4097]	305	310	315
[4098]	Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala		
[4099]	325	330	335
[4100]	Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln		
[4101]	340	345	350
[4102]	Glu Glu Met Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met		
[4103]	355	360	365
[4104]	Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys		
[4105]	370	375	380
[4106]	Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met		
[4107]	385	390	395
[4108]	Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys		
[4109]	405	410	415
[4110]	Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val		
[4111]	420	425	430
[4112]	Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala		
[4113]	435	440	445
[4114]	Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr		
[4115]	450	455	460
[4116]	Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile		
[4117]	465	470	475
[4118]	Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Thr Lys Asn Gln Val		
[4119]	485	490	495
[4120]	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
[4121]	500	505	510
[4122]	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
[4123]	515	520	525
[4124]	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr		
[4125]	530	535	540
[4126]	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
[4127]	545	550	555
[4128]	Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
[4129]	565	570	575
[4130]	Ser Leu Gly Lys		
[4131]	580		
[4132]	<210> 152		
[4133]	<211> 214		

[4134]	<212>	PRT
[4135]	<213>	人工序列
[4136]	<220>	
[4137]	<223>	合成的
[4138]	<400>	152
[4139]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[4140]	1 5 10 15	
[4141]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn	
[4142]	20 25 30	
[4143]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile	
[4144]	35 40 45	
[4145]	Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[4146]	50 55 60	
[4147]	Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[4148]	65 70 75 80	
[4149]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Tyr	
[4150]	85 90 95	
[4151]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[4152]	100 105 110	
[4153]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
[4154]	115 120 125	
[4155]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	
[4156]	130 135 140	
[4157]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	
[4158]	145 150 155 160	
[4159]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	
[4160]	165 170 175	
[4161]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr	
[4162]	180 185 190	
[4163]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser	
[4164]	195 200 205	
[4165]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[4166]	210	
[4167]	<210>	153
[4168]	<211>	584
[4169]	<212>	PRT
[4170]	<213>	人工序列
[4171]	<220>	
[4172]	<223>	合成的

[4173]	<400>	153															
[4174]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
[4175]	1				5					10					15		
[4176]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	
[4177]					20				25					30			
[4178]	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	
[4179]					35				40					45			
[4180]	Gly	Met	Ile	His	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Asn	Asn	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	
[4181]					50				55				60				
[4182]	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	
[4183]	65					70					75				80		
[4184]	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[4185]					85				90					95			
[4186]	Ala	Arg	Ser	Trp	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	
[4187]					100				105					110			
[4188]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	
[4189]					115				120					125			
[4190]	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	
[4191]					130				135					140			
[4192]	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	
[4193]	145					150					155				160		
[4194]	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	
[4195]					165				170					175			
[4196]	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	
[4197]					180				185					190			
[4198]	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	
[4199]					195				200					205			
[4200]	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	
[4201]					210				215					220			
[4202]	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
[4203]	225					230					235				240		
[4204]	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
[4205]					245					250					255		
[4206]	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	
[4207]					260					265					270		
[4208]	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
[4209]					275				280					285			
[4210]	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	
[4211]					290				295					300			

[4212]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[4213]	305 310 315 320
[4214]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
[4215]	325 330 335
[4216]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[4217]	340 345 350
[4218]	Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
[4219]	355 360 365
[4220]	Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
[4221]	370 375 380
[4222]	Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
[4223]	385 390 395 400
[4224]	Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
[4225]	405 410 415
[4226]	Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
[4227]	420 425 430
[4228]	Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
[4229]	435 440 445
[4230]	Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
[4231]	450 455 460
[4232]	Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
[4233]	465 470 475 480
[4234]	Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Thr
[4235]	485 490 495
[4236]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
[4237]	500 505 510
[4238]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
[4239]	515 520 525
[4240]	Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
[4241]	530 535 540
[4242]	Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
[4243]	545 550 555 560
[4244]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
[4245]	565 570 575
[4246]	Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
[4247]	580
[4248]	<210> 154
[4249]	<211> 214
[4250]	<212> PRT

[4251]	<213>	人工序列
[4252]	<220>	
[4253]	<223>	合成的
[4254]	<400>	154
[4255]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[4256]	1 5 10 15	
[4257]	Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Asn Tyr	
[4258]	20 25 30	
[4259]	Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[4260]	35 40 45	
[4261]	Lys Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[4262]	50 55 60	
[4263]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[4264]	65 70 75 80	
[4265]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Trp	
[4266]	85 90 95	
[4267]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	
[4268]	100 105 110	
[4269]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	
[4270]	115 120 125	
[4271]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	
[4272]	130 135 140	
[4273]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	
[4274]	145 150 155 160	
[4275]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	
[4276]	165 170 175	
[4277]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr	
[4278]	180 185 190	
[4279]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser	
[4280]	195 200 205	
[4281]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
[4282]	210	
[4283]	<210>	155
[4284]	<211>	15
[4285]	<212>	PRT
[4286]	<213>	人工序列
[4287]	<220>	
[4288]	<223>	合成的
[4289]	<400>	155

[4290]	Lys Arg Ile Trp Phe Ile Pro Arg Ser Ser Trp Tyr Glu Arg Ala
[4291]	1 5 10 15
[4292]	<210> 156
[4293]	<211> 15
[4294]	<212> PRT
[4295]	<213> 人工序列
[4296]	<220>
[4297]	<223> 合成的
[4298]	<400> 156
[4299]	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
[4300]	1 5 10 15
[4301]	<210> 157
[4302]	<211> 54
[4303]	<212> PRT
[4304]	<213> 人工序列
[4305]	<220>
[4306]	<223> 合成的
[4307]	<400> 157
[4308]	Ala Gln Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met
[4309]	1 5 10 15
[4310]	Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly
[4311]	20 25 30
[4312]	Ser Gly Ser Ala Thr His Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr
[4313]	35 40 45
[4314]	Cys Glu His Met Leu Glu
[4315]	50
[4316]	<210> 158
[4317]	<211> 285
[4318]	<212> PRT
[4319]	<213> 人工序列
[4320]	<220>
[4321]	<223> 合成的
[4322]	<400> 158
[4323]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
[4324]	1 5 10 15
[4325]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
[4326]	20 25 30
[4327]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
[4328]	35 40 45

[4329]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
[4330]	50 55 60
[4331]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
[4332]	65 70 75 80
[4333]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
[4334]	85 90 95
[4335]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
[4336]	100 105 110
[4337]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
[4338]	115 120 125
[4339]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
[4340]	130 135 140
[4341]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
[4342]	145 150 155 160
[4343]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
[4344]	165 170 175
[4345]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
[4346]	180 185 190
[4347]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
[4348]	195 200 205
[4349]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
[4350]	210 215 220
[4351]	Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gln Gln Glu Glu Cys Glu Trp Asp
[4352]	225 230 235 240
[4353]	Pro Trp Thr Cys Glu His Met Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser
[4354]	245 250 255
[4355]	Gly Ser Thr Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Gln Glu Glu
[4356]	260 265 270
[4357]	Cys Glu Trp Asp Pro Trp Thr Cys Glu His Met Leu Glu
[4358]	275 280 285
[4359]	<210> 159
[4360]	<211> 330
[4361]	<212> PRT
[4362]	<213> 人工序列
[4363]	<220>
[4364]	<223> 合成的
[4365]	<400> 159
[4366]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
[4367]	1 5 10 15

[4368]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[4369]				20					25					30		
[4370]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[4371]			35					40					45			
[4372]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[4373]		50					55					60				
[4374]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[4375]	65					70					75				80	
[4376]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[4377]				85						90					95	
[4378]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[4379]				100					105					110		
[4380]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[4381]				115					120					125		
[4382]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[4383]		130					135					140				
[4384]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[4385]	145					150					155				160	
[4386]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[4387]				165						170					175	
[4388]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
[4389]				180						185					190	
[4390]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[4391]			195					200					205			
[4392]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[4393]		210					215						220			
[4394]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
[4395]	225					230					235				240	
[4396]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[4397]				245						250					255	
[4398]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[4399]				260					265					270		
[4400]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[4401]			275					280					285			
[4402]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[4403]		290					295						300			
[4404]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[4405]	305					310					315				320	
[4406]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						

[4407]		325		330
[4408]	<210>	160		
[4409]	<211>	330		
[4410]	<212>	PRT		
[4411]	<213>	人工序列		
[4412]	<220>			
[4413]	<223>	合成的		
[4414]	<400>	160		
[4415]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys			
[4416]	1	5	10	15
[4417]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
[4418]		20	25	30
[4419]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
[4420]		35	40	45
[4421]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
[4422]		50	55	60
[4423]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
[4424]	65	70	75	80
[4425]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
[4426]		85	90	95
[4427]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
[4428]		100	105	110
[4429]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
[4430]		115	120	125
[4431]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
[4432]		130	135	140
[4433]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
[4434]	145	150	155	160
[4435]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
[4436]		165	170	175
[4437]	Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
[4438]		180	185	190
[4439]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
[4440]		195	200	205
[4441]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
[4442]		210	215	220
[4443]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu			
[4444]	225	230	235	240
[4445]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			

[4446]		245		250		255
[4447]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn					
[4448]		260		265		270
[4449]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe					
[4450]		275		280		285
[4451]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn					
[4452]		290		295		300
[4453]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr					
[4454]	305		310		315	320
[4455]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
[4456]		325		330		
[4457]	<210> 161					
[4458]	<211> 225					
[4459]	<212> PRT					
[4460]	<213> 人工序列					
[4461]	<220>					
[4462]	<223> 合成的					
[4463]	<400> 161					
[4464]	Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro					
[4465]	1	5		10		15
[4466]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser					
[4467]		20		25		30
[4468]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp					
[4469]		35		40		45
[4470]	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn					
[4471]	50		55		60	
[4472]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val					
[4473]	65		70		75	80
[4474]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu					
[4475]		85		90		95
[4476]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys					
[4477]		100		105		110
[4478]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr					
[4479]		115		120		125
[4480]	Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr					
[4481]	130		135		140	
[4482]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu					
[4483]	145		150		155	160
[4484]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu					

[4485]		165		170		175
[4486]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys					
[4487]		180		185		190
[4488]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu					
[4489]		195		200		205
[4490]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly					
[4491]		210		215		220
[4492]	Lys					
[4493]	225					
[4494]	<210> 162					
[4495]	<211> 232					
[4496]	<212> PRT					
[4497]	<213> 人工序列					
[4498]	<220>					
[4499]	<223> 合成的					
[4500]	<400> 162					
[4501]	Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro					
[4502]	1	5		10		15
[4503]	Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro					
[4504]		20		25		30
[4505]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val					
[4506]		35		40		45
[4507]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val					
[4508]		50		55		60
[4509]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln					
[4510]	65	70		75		80
[4511]	Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln					
[4512]		85		90		95
[4513]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly					
[4514]		100		105		110
[4515]	Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro					
[4516]		115		120		125
[4517]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr					
[4518]		130		135		140
[4519]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser					
[4520]	145	150		155		160
[4521]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr					
[4522]		165		170		175
[4523]	Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr					

[4524]	180							185							190						
[4525]	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe					
[4526]	195							200							205						
[4527]	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys					
[4528]	210							215							220						
[4529]	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys													
[4530]	225							230													
[4531]	<210> 163																				
[4532]	<211> 226																				
[4533]	<212> PRT																				
[4534]	<213> 人工序列																				
[4535]	<220>																				
[4536]	<223> 合成的																				
[4537]	<400> 163																				
[4538]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly					
[4539]	1	5				10				15											
[4540]	Gly	Pro	Asp	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met					
[4541]	20							25							30						
[4542]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His					
[4543]	35							40							45						
[4544]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val					
[4545]	50							55							60						
[4546]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr					
[4547]	65							70							75						
[4548]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly					
[4549]	85							90							95						
[4550]	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Glu					
[4551]	100							105							110						
[4552]	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val					
[4553]	115							120							125						
[4554]	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser					
[4555]	130							135							140						
[4556]	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu					
[4557]	145							150							155						
[4558]	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro					
[4559]	165							170							175						
[4560]	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val					
[4561]	180							185							190						
[4562]	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met					

[4563]	195	200	205
[4564]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
[4565]	210	215	220
[4566]	Pro Gly		
[4567]	225		
[4568]	<210> 164		
[4569]	<211> 226		
[4570]	<212> PRT		
[4571]	<213> 人工序列		
[4572]	<220>		
[4573]	<223> 合成的		
[4574]	<400> 164		
[4575]	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
[4576]	1	5	10
[4577]	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
[4578]	20	25	30
[4579]	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
[4580]	35	40	45
[4581]	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
[4582]	50	55	60
[4583]	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr		
[4584]	65	70	75
[4585]	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
[4586]	85	90	95
[4587]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
[4588]	100	105	110
[4589]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
[4590]	115	120	125
[4591]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser		
[4592]	130	135	140
[4593]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
[4594]	145	150	155
[4595]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
[4596]	165	170	175
[4597]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
[4598]	180	185	190
[4599]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
[4600]	195	200	205
[4601]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		

[4602]	210	215	220
[4603]	Pro Gly		
[4604]	225		
[4605]	<210> 165		
[4606]	<211> 224		
[4607]	<212> PRT		
[4608]	<213> 人工序列		
[4609]	<220>		
[4610]	<223> 合成的		
[4611]	<400> 165		
[4612]	Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
[4613]	1 5 10 15		
[4614]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
[4615]	20 25 30		
[4616]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
[4617]	35 40 45		
[4618]	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
[4619]	50 55 60		
[4620]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
[4621]	65 70 75 80		
[4622]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
[4623]	85 90 95		
[4624]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
[4625]	100 105 110		
[4626]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
[4627]	115 120 125		
[4628]	Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
[4629]	130 135 140		
[4630]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
[4631]	145 150 155 160		
[4632]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
[4633]	165 170 175		
[4634]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
[4635]	180 185 190		
[4636]	Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
[4637]	195 200 205		
[4638]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
[4639]	210 215 220		
[4640]	<210> 166		

[4641]	<211>	231
[4642]	<212>	PRT
[4643]	<213>	人工序列
[4644]	<220>	
[4645]	<223>	合成的
[4646]	<400>	166
[4647]	Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro	
[4648]	1	5 10 15
[4649]	Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro	
[4650]	20	25 30
[4651]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val	
[4652]	35	40 45
[4653]	Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val	
[4654]	50	55 60
[4655]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln	
[4656]	65	70 75 80
[4657]	Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln	
[4658]	85	90 95
[4659]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly	
[4660]	100	105 110
[4661]	Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro	
[4662]	115	120 125
[4663]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr	
[4664]	130	135 140
[4665]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser	
[4666]	145	150 155 160
[4667]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr	
[4668]	165	170 175
[4669]	Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr	
[4670]	180	185 190
[4671]	Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe	
[4672]	195	200 205
[4673]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys	
[4674]	210	215 220
[4675]	Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[4676]	225	230
[4677]	<210>	167
[4678]	<211>	12
[4679]	<212>	PRT

[4680]	<213>	人工序列
[4681]	<220>	
[4682]	<223>	合成的
[4683]	<400>	167
[4684]		Glu Thr Phe Leu Ser Thr Asn Lys Leu Glu Asn Gln
[4685]	1	5 10
[4686]	<210>	168
[4687]	<211>	22
[4688]	<212>	PRT
[4689]	<213>	人工序列
[4690]	<220>	
[4691]	<223>	合成的
[4692]	<220>	
[4693]	<221>	MOD_RES
[4694]	<222>	(2) .. (2)
[4695]	<223>	acetylated lysine
[4696]	<220>	
[4697]	<221>	MOD_RES
[4698]	<222>	(9) .. (9)
[4699]	<223>	acetylated lysine
[4700]	<220>	
[4701]	<221>	MOD_RES
[4702]	<222>	(11) .. (12)
[4703]	<223>	OP: no PEG unit between peptide and the AZD (azetidinone) linker
[4704]	<400>	168
[4705]		Gln Lys Tyr Gln Pro Leu Asp Glu Lys Asp Lys Thr Leu Tyr Asp Gln
[4706]	1	5 10 15
[4707]		Phe Met Leu Gln Gln Gly
[4708]		20
[4709]	<210>	169
[4710]	<211>	22
[4711]	<212>	PRT
[4712]	<213>	人工序列
[4713]	<220>	
[4714]	<223>	合成的
[4715]	<220>	
[4716]	<221>	MOD_RES
[4717]	<222>	(1) .. (1)

[4718] <223> 1,5-difluorobenzoyl
[4719] <220>
[4720] <221> MOD_RES
[4721] <222> (11) .. (12)
[4722] <223> OP: no PEG unit between peptide and the AZD (azetidinone) linker
[4723] <400> 169
[4724] Thr Asn Phe Met Pro Met Asp Asp Leu Glu Lys Arg Leu Tyr Glu Gln
[4725] 1 5 10 15
[4726] Phe Ile Leu Gln Gln Gly
[4727] 20
[4728] <210> 170
[4729] <211> 18
[4730] <212> PRT
[4731] <213> 人工序列
[4732] <220>
[4733] <223> 合成的
[4734] <400> 170
[4735] Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
[4736] 1 5 10 15
[4737] Phe Pro
[4738] <210> 171
[4739] <211> 25
[4740] <212> PRT
[4741] <213> 人工序列
[4742] <220>
[4743] <223> 合成的
[4744] <400> 171
[4745] Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
[4746] 1 5 10 15
[4747] Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
[4748] 20 25
[4749] <210> 172
[4750] <211> 608
[4751] <212> PRT
[4752] <213> 人工序列
[4753] <220>
[4754] <223> 合成的
[4755] <400> 172

[4756]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[4757]	1				5					10					15	
[4758]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
[4759]				20					25					30		
[4760]	Trp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[4761]				35				40					45			
[4762]	Gly	Met	Ile	His	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Asn	Asn	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
[4763]		50					55					60				
[4764]	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
[4765]	65					70					75				80	
[4766]	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[4767]					85				90					95		
[4768]	Ala	Arg	Ser	Trp	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Tyr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
[4769]				100					105					110		
[4770]	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
[4771]				115					120					125		
[4772]	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala
[4773]		130						135					140			
[4774]	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
[4775]	145					150					155				160	
[4776]	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
[4777]					165				170					175		
[4778]	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
[4779]				180					185					190		
[4780]	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His
[4781]			195					200					205			
[4782]	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys
[4783]		210					215					220				
[4784]	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly
[4785]	225					230					235				240	
[4786]	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met
[4787]				245					250					255		
[4788]	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His
[4789]				260					265					270		
[4790]	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val
[4791]			275					280					285			
[4792]	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr
[4793]		290						295					300			
[4794]	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly

[4795]	305	310	315	320
[4796]	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
[4797]		325	330	335
[4798]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
[4799]		340	345	350
[4800]	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser			
[4801]		355	360	365
[4802]	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
[4803]		370	375	380
[4804]	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro			
[4805]	385	390	395	400
[4806]	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val			
[4807]		405	410	415
[4808]	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met			
[4809]		420	425	430
[4810]	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser			
[4811]		435	440	445
[4812]	Pro Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
[4813]		450	455	460
[4814]	Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser			
[4815]	465	470	475	480
[4816]	Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe			
[4817]		485	490	495
[4818]	Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn			
[4819]		500	505	510
[4820]	Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys			
[4821]		515	520	525
[4822]	Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile			
[4823]		530	535	540
[4824]	Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe			
[4825]	545	550	555	560
[4826]	Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys			
[4827]		565	570	575
[4828]	Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys			
[4829]		580	585	590
[4830]	Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp			
[4831]		595	600	605
[4832]	<210>	173		
[4833]	<211>	330		

[4834]	<212>	PRT
[4835]	<213>	人工序列
[4836]	<220>	
[4837]	<223>	合成的
[4838]	<400>	173
[4839]	Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys	
[4840]	1 5 10 15	
[4841]	Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr	
[4842]	20 25 30	
[4843]	Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser	
[4844]	35 40 45	
[4845]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser	
[4846]	50 55 60	
[4847]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr	
[4848]	65 70 75 80	
[4849]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys	
[4850]	85 90 95	
[4851]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys	
[4852]	100 105 110	
[4853]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro	
[4854]	115 120 125	
[4855]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys	
[4856]	130 135 140	
[4857]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp	
[4858]	145 150 155 160	
[4859]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu	
[4860]	165 170 175	
[4861]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu	
[4862]	180 185 190	
[4863]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn	
[4864]	195 200 205	
[4865]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly	
[4866]	210 215 220	
[4867]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu	
[4868]	225 230 235 240	
[4869]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr	
[4870]	245 250 255	
[4871]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn	
[4872]	260 265 270	

[4873]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[4874]			275					280					285			
[4875]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[4876]			290					295					300			
[4877]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[4878]	305						310				315					320
[4879]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Ala						
[4880]						325					330					
[4881]	<210> 174															
[4882]	<211> 327															
[4883]	<212> PRT															
[4884]	<213> 人工序列															
[4885]	<220>															
[4886]	<223> 合成的															
[4887]	<400> 174															
[4888]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
[4889]	1				5					10					15	
[4890]	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[4891]				20					25					30		
[4892]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[4893]			35					40					45			
[4894]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[4895]		50						55					60			
[4896]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
[4897]	65					70					75					80
[4898]	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[4899]				85						90					95	
[4900]	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
[4901]				100					105						110	
[4902]	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
[4903]				115					120					125		
[4904]	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
[4905]		130						135					140			
[4906]	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
[4907]	145						150				155					160
[4908]	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
[4909]					165					170					175	
[4910]	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
[4911]				180						185					190	

[4912]	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
[4913]			195					200					205			
[4914]	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
[4915]			210					215					220			
[4916]	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
[4917]	225						230					235				240
[4918]	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
[4919]					245					250					255	
[4920]	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
[4921]				260					265						270	
[4922]	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
[4923]				275					280					285		
[4924]	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
[4925]		290					295					300				
[4926]	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
[4927]	305					310				315						320
[4928]	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Ala									
[4929]					325											
[4930]	<210> 175															
[4931]	<211> 330															
[4932]	<212> PRT															
[4933]	<213> 人工序列															
[4934]	<220>															
[4935]	<223> 合成的															
[4936]	<400> 175															
[4937]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[4938]	1				5					10					15	
[4939]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[4940]				20					25					30		
[4941]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[4942]				35					40					45		
[4943]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[4944]		50					55					60				
[4945]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[4946]	65					70				75						80
[4947]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[4948]				85						90					95	
[4949]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[4950]				100					105					110		

[4951]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[4952]				115				120					125			
[4953]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[4954]				130				135					140			
[4955]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[4956]	145						150				155					160
[4957]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[4958]					165					170					175	
[4959]	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
[4960]				180					185					190		
[4961]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[4962]				195					200				205			
[4963]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[4964]				210				215					220			
[4965]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
[4966]	225					230					235					240
[4967]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[4968]				245						250					255	
[4969]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[4970]				260						265					270	
[4971]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[4972]				275					280				285			
[4973]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[4974]				290					295				300			
[4975]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[4976]	305						310				315					320
[4977]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Ala						
[4978]					325					330						
[4979]	<210>	176														
[4980]	<211>	30														
[4981]	<212>	PRT														
[4982]	<213>	人工序列														
[4983]	<220>															
[4984]	<223>	合成的														
[4985]	<400>	176														
[4986]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[4987]	1				5					10					15	
[4988]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser		
[4989]																
				20						25					30	

180

[5029]	20	
[5030]	<210>	181
[5031]	<211>	15
[5032]	<212>	PRT
[5033]	<213>	人工序列
[5034]	<220>	
[5035]	<223>	合成的
[5036]	<400>	181
[5037]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr	
[5038]	1	5 10 15
[5039]	<210>	182
[5040]	<211>	32
[5041]	<212>	PRT
[5042]	<213>	人工序列
[5043]	<220>	
[5044]	<223>	合成的
[5045]	<400>	182
[5046]	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[5047]	1	5 10 15
[5048]	Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys	
[5049]	20	25 30
[5050]	<210>	183
[5051]	<211>	10
[5052]	<212>	PRT
[5053]	<213>	人工序列
[5054]	<220>	
[5055]	<223>	合成的
[5056]	<400>	183
[5057]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	
[5058]	1	5 10
[5059]	<210>	184
[5060]	<211>	30
[5061]	<212>	PRT
[5062]	<213>	人工序列
[5063]	<220>	
[5064]	<223>	合成的
[5065]	<400>	184
[5066]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[5067]	1	5 10 15

[5068]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Thr Phe Thr
[5069]	20 25 30
[5070]	<210> 185
[5071]	<211> 14
[5072]	<212> PRT
[5073]	<213> 人工序列
[5074]	<220>
[5075]	<223> 合成的
[5076]	<400> 185
[5077]	Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
[5078]	1 5 10
[5079]	<210> 186
[5080]	<211> 32
[5081]	<212> PRT
[5082]	<213> 人工序列
[5083]	<220>
[5084]	<223> 合成的
[5085]	<400> 186
[5086]	Arg Thr Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
[5087]	1 5 10 15
[5088]	Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
[5089]	20 25 30
[5090]	<210> 187
[5091]	<211> 11
[5092]	<212> PRT
[5093]	<213> 人工序列
[5094]	<220>
[5095]	<223> 合成的
[5096]	<400> 187
[5097]	Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
[5098]	1 5 10
[5099]	<210> 188
[5100]	<211> 23
[5101]	<212> PRT
[5102]	<213> 人工序列
[5103]	<220>
[5104]	<223> 合成的
[5105]	<400> 188
[5106]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

[5107]	1	5	10	15
[5108]	Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys			
[5109]	20			
[5110]	<210> 189			
[5111]	<211> 10			
[5112]	<212> PRT			
[5113]	<213> 人工序列			
[5114]	<220>			
[5115]	<223> 合成的			
[5116]	<400> 189			
[5117]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
[5118]	1	5	10	
[5119]	<210> 190			
[5120]	<211> 14			
[5121]	<212> PRT			
[5122]	<213> 人工序列			
[5123]	<220>			
[5124]	<223> 合成的			
[5125]	<400> 190			
[5126]	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly			
[5127]	1	5	10	
[5128]	<210> 191			
[5129]	<211> 31			
[5130]	<212> PRT			
[5131]	<213> 人工序列			
[5132]	<220>			
[5133]	<223> 合成的			
[5134]	<400> 191			
[5135]	Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu			
[5136]	1	5	10	15
[5137]	Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys Ala			
[5138]	20	25	30	
[5139]	<210> 192			
[5140]	<211> 11			
[5141]	<212> PRT			
[5142]	<213> 人工序列			
[5143]	<220>			
[5144]	<223> 合成的			
[5145]	<400> 192			

[5146]	Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
[5147]	1 5 10
[5148]	<210> 193
[5149]	<211> 23
[5150]	<212> PRT
[5151]	<213> 人工序列
[5152]	<220>
[5153]	<223> 合成的
[5154]	<400> 193
[5155]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[5156]	1 5 10 15
[5157]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
[5158]	20
[5159]	<210> 194
[5160]	<211> 10
[5161]	<212> PRT
[5162]	<213> 人工序列
[5163]	<220>
[5164]	<223> 合成的
[5165]	<400> 194
[5166]	Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Asp Leu Lys
[5167]	1 5 10
[5168]	<210> 195
[5169]	<211> 10
[5170]	<212> PRT
[5171]	<213> 人工序列
[5172]	<220>
[5173]	<223> 合成的
[5174]	<400> 195
[5175]	Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[5176]	1 5 10
[5177]	<210> 196
[5178]	<211> 30
[5179]	<212> PRT
[5180]	<213> 人工序列
[5181]	<220>
[5182]	<223> 合成的
[5183]	<400> 196
[5184]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[5185]	1	5	10	15
[5186]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr			
[5187]	20	25	30	
[5188]	<210> 197			
[5189]	<211> 32			
[5190]	<212> PRT			
[5191]	<213> 人工序列			
[5192]	<220>			
[5193]	<223> 合成的			
[5194]	<400> 197			
[5195]	Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu			
[5196]	1	5	10	15
[5197]	Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg			
[5198]	20	25	30	
[5199]	<210> 198			
[5200]	<211> 23			
[5201]	<212> PRT			
[5202]	<213> 人工序列			
[5203]	<220>			
[5204]	<223> 合成的			
[5205]	<400> 198			
[5206]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly			
[5207]	1	5	10	15
[5208]	Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys			
[5209]	20			
[5210]	<210> 199			
[5211]	<211> 15			
[5212]	<212> PRT			
[5213]	<213> 人工序列			
[5214]	<220>			
[5215]	<223> 合成的			
[5216]	<400> 199			
[5217]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr			
[5218]	1	5	10	15
[5219]	<210> 200			
[5220]	<211> 32			
[5221]	<212> PRT			
[5222]	<213> 人工序列			
[5223]	<220>			

[5224]	<223>	合成的
[5225]	<400>	200
[5226]	Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[5227]	1	5 10 15
[5228]	Leu Thr Ile Asn Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys	
[5229]		20 25 30
[5230]	<210>	201
[5231]	<211>	31
[5232]	<212>	PRT
[5233]	<213>	人工序列
[5234]	<220>	
[5235]	<223>	合成的
[5236]	<400>	201
[5237]	Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu	
[5238]	1	5 10 15
[5239]	Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala	
[5240]		20 25 30
[5241]	<210>	202
[5242]	<211>	23
[5243]	<212>	PRT
[5244]	<213>	人工序列
[5245]	<220>	
[5246]	<223>	合成的
[5247]	<400>	202
[5248]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly	
[5249]	1	5 10 15
[5250]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys	
[5251]		20
[5252]	<210>	203
[5253]	<211>	15
[5254]	<212>	PRT
[5255]	<213>	人工序列
[5256]	<220>	
[5257]	<223>	合成的
[5258]	<400>	203
[5259]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr	
[5260]	1	5 10 15
[5261]	<210>	204
[5262]	<211>	32

[5263]	<212>	PRT															
[5264]	<213>	人工序列															
[5265]	<220>																
[5266]	<223>	合成的															
[5267]	<400>	204															
[5268]	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	
[5269]	1				5					10					15		
[5270]	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	
[5271]				20					25					30			
[5272]	<210>	205															
[5273]	<211>	10															
[5274]	<212>	PRT															
[5275]	<213>	人工序列															
[5276]	<220>																
[5277]	<223>	合成的															
[5278]	<400>	205															
[5279]	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys							
[5280]	1				5					10							
[5281]	<210>	206															
[5282]	<211>	14															
[5283]	<212>	PRT															
[5284]	<213>	人工序列															
[5285]	<220>																
[5286]	<223>	合成的															
[5287]	<400>	206															
[5288]	Trp	Met	Lys	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly			
[5289]	1				5					10							
[5290]	<210>	207															
[5291]	<211>	23															
[5292]	<212>	PRT															
[5293]	<213>	人工序列															
[5294]	<220>																
[5295]	<223>	合成的															
[5296]	<400>	207															
[5297]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	
[5298]	1				5					10					15		
[5299]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys										
[5300]				20													
[5301]	<210>	208															

[5302]	<211>	15
[5303]	<212>	PRT
[5304]	<213>	人工序列
[5305]	<220>	
[5306]	<223>	合成的
[5307]	<400>	208
[5308]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Lys	
[5309]	1	5 10 15
[5310]	<210>	209
[5311]	<211>	32
[5312]	<212>	PRT
[5313]	<213>	人工序列
[5314]	<220>	
[5315]	<223>	合成的
[5316]	<400>	209
[5317]	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[5318]	1	5 10 15
[5319]	Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys	
[5320]		20 25 30
[5321]	<210>	210
[5322]	<211>	32
[5323]	<212>	PRT
[5324]	<213>	人工序列
[5325]	<220>	
[5326]	<223>	合成的
[5327]	<400>	210
[5328]	Lys Ala Thr Met Thr Arg Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr Met Glu	
[5329]	1	5 10 15
[5330]	Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg	
[5331]		20 25 30
[5332]	<210>	211
[5333]	<211>	32
[5334]	<212>	PRT
[5335]	<213>	人工序列
[5336]	<220>	
[5337]	<223>	合成的
[5338]	<400>	211
[5339]	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	
[5340]	1	5 10 15

[5341]	Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys
[5342]	20 25 30
[5343]	<210> 212
[5344]	<211> 10
[5345]	<212> PRT
[5346]	<213> 人工序列
[5347]	<220>
[5348]	<223> 合成的
[5349]	<400> 212
[5350]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
[5351]	1 5 10
[5352]	<210> 213
[5353]	<211> 32
[5354]	<212> PRT
[5355]	<213> 人工序列
[5356]	<220>
[5357]	<223> 合成的
[5358]	<400> 213
[5359]	Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
[5360]	1 5 10 15
[5361]	Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
[5362]	20 25 30
[5363]	<210> 214
[5364]	<211> 32
[5365]	<212> PRT
[5366]	<213> 人工序列
[5367]	<220>
[5368]	<223> 合成的
[5369]	<400> 214
[5370]	Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu
[5371]	1 5 10 15
[5372]	Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
[5373]	20 25 30
[5374]	<210> 215
[5375]	<211> 30
[5376]	<212> PRT
[5377]	<213> 人工序列
[5378]	<220>
[5379]	<223> 合成的

[5380]	<400> 215
[5381]	Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
[5382]	1 5 10 15
[5383]	Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr
[5384]	20 25 30
[5385]	<210> 216
[5386]	<211> 14
[5387]	<212> PRT
[5388]	<213> 人工序列
[5389]	<220>
[5390]	<223> 合成的
[5391]	<400> 216
[5392]	Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly
[5393]	1 5 10
[5394]	<210> 217
[5395]	<211> 32
[5396]	<212> PRT
[5397]	<213> 人工序列
[5398]	<220>
[5399]	<223> 合成的
[5400]	<400> 217
[5401]	Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Gln
[5402]	1 5 10 15
[5403]	Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Asn
[5404]	20 25 30
[5405]	<210> 218
[5406]	<211> 23
[5407]	<212> PRT
[5408]	<213> 人工序列
[5409]	<220>
[5410]	<223> 合成的
[5411]	<400> 218
[5412]	Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
[5413]	1 5 10 15
[5414]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys
[5415]	20
[5416]	<210> 219
[5417]	<211> 15
[5418]	<212> PRT

[5419]	<213>	人工序列
[5420]	<220>	
[5421]	<223>	合成的
[5422]	<400>	219
[5423]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Phe	
[5424]	1	5 10 15
[5425]	<210>	220
[5426]	<211>	32
[5427]	<212>	PRT
[5428]	<213>	人工序列
[5429]	<220>	
[5430]	<223>	合成的
[5431]	<400>	220
[5432]	Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr	
[5433]	1	5 10 15
[5434]	Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys	
[5435]		20 25 30
[5436]	<210>	221
[5437]	<211>	15
[5438]	<212>	PRT
[5439]	<213>	人工序列
[5440]	<220>	
[5441]	<223>	合成的
[5442]	<400>	221
[5443]	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Trp	
[5444]	1	5 10 15
[5445]	<210>	222
[5446]	<211>	32
[5447]	<212>	PRT
[5448]	<213>	人工序列
[5449]	<220>	
[5450]	<223>	合成的
[5451]	<400>	222
[5452]	Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu	
[5453]	1	5 10 15
[5454]	Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg	
[5455]		20 25 30
[5456]	<210>	223
[5457]	<211>	23

[5458]	<212>	PRT
[5459]	<213>	人工序列
[5460]	<220>	
[5461]	<223>	合成的
[5462]	<400>	223
[5463]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Phe Val Gly	
[5464]	1	5 10 15
[5465]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys	
[5466]	20	
[5467]	<210>	224
[5468]	<211>	15
[5469]	<212>	PRT
[5470]	<213>	人工序列
[5471]	<220>	
[5472]	<223>	合成的
[5473]	<400>	224
[5474]	Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile His	
[5475]	1	5 10 15
[5476]	<210>	225
[5477]	<211>	32
[5478]	<212>	PRT
[5479]	<213>	人工序列
[5480]	<220>	
[5481]	<223>	合成的
[5482]	<400>	225
[5483]	Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr	
[5484]	1	5 10 15
[5485]	Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys	
[5486]	20	25 30
[5487]	<210>	226
[5488]	<211>	23
[5489]	<212>	PRT
[5490]	<213>	人工序列
[5491]	<220>	
[5492]	<223>	合成的
[5493]	<400>	226
[5494]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Val Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
[5495]	1	5 10 15
[5496]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys	

[5497]	20	
[5498]	<210>	227
[5499]	<211>	15
[5500]	<212>	PRT
[5501]	<213>	人工序列
[5502]	<220>	
[5503]	<223>	合成的
[5504]	<400>	227
[5505]	Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Lys	
[5506]	1	5 10 15
[5507]	<210>	228
[5508]	<211>	31
[5509]	<212>	PRT
[5510]	<213>	人工序列
[5511]	<220>	
[5512]	<223>	合成的
[5513]	<400>	228
[5514]	Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu	
[5515]	1	5 10 15
[5516]	Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys	
[5517]	20	25 30

抗PD1 mab序列					
Mab	重链CDR1	重链CDR2	重链CDR3		
PD-01	NFLMS (SEQ ID:1)	TISGGGRDTYYVDSVKG	RTTYSMDY (SEQ ID:2)		(SEQ ID:3)
PD-02	NSVLY (SEQ ID:4)	GINPSNGGTNFNEKFKT	RDYNYDGGFDS (SEQ ID:5)		(SEQ ID:6)
PD-03	NSYIV (SEQ ID:7)	GINPSNGGTNFNEKFKT	RRDYRYDGGFDS (5)		(SEQ ID:8)
PD-04	NSYIV (7)	GINPSNGGTNFNEKFKT	RDYNYDGGFDS (5)		(6)
PD-05	TYVIV (SEQ ID:9)	GINPSNGGTNFNEKFKI	RYHGYDGGGLDY (SEQ ID:10)		(SEQ ID:11)
PD-06	SYVHH (SEQ ID:12)	WIFPGSGNSKYNENFKG	SETYDYGDY (SEQ ID:13)		(SEQ ID:14)
Mab	轻链CDR1	轻链CDR2	轻链CDR3		
PD-01	LASQTIGTWLA (SEQ ID:15)	AATSLAD (SEQ ID:16)	QQFYSSIPWT (SEQ ID:17)		(SEQ ID:17)
PD-02	RASSTLYSNYLH (SEQ ID:18)	RASFLAS (SEQ ID:19)	QQGSSIPLT (SEQ ID:20)		(SEQ ID:20)
PD-03	SASSSLYSSYLH (SEQ ID:21)	RASFLAS (19)	QQGSSIPLT (20)		(20)
PD-04	RASSSLYSNYLH (SEQ ID:22)	RASFLAS (19)	QQGSSIPLT (20)		(20)
PD-05	RASKSVSTSGFSYIH (SEQ ID:23)	LASNLES (SEQ ID:24)	QHTWELPNT (SEQ ID:25)		(SEQ ID:25)
PD-06	KASQNVGTNVA (SEQ ID:26)	SASYRYS (SEQ ID:27)	QQYYSYPYT (SEQ ID:28)		(SEQ ID:28)

图1

抗PD-1抗体可变区结构域序列

PD-01

VH (SEQ ID NO: 29):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNFLMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGR
DTYYVDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRTTYSMDYWGQGT
SVTVSS

VL (SEQ ID NO: 30):

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCLASQTIGTWLAWYQQKPGKAPKLLIYAATSLADG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFY SIPWTFGGG TKLEIK

PD-02

VH (SEQ ID NO: 31):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTNSYLYWLRQAPGQGLEWMGGINPSN
GGTNFNEKFKTRTTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCTRRDYN YDGGFDSWG
QGTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 32):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTFTRASSTLYSNYLHWYQQKPGKAPKLLIYRASFLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGSSIPLTFGGG TKVEIK

PD-03

VH (SEQ ID NO: 33)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTNSYIYWVRQAPGQGLEWMGGINPSN
GGTNFNEKFKTRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARRDYRYDGGFDSWG
QGTLTVSS

VL (SEQ ID NO: 34)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCSASSSLYSSYLHWYQQKPGKAPKLLIYRASFLASG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGSSIPLTFGAGTKLDLK

图2A

PD-04
VH (SEQ ID NO: 35):
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYTFTNSYIYWVRQAPGQGLEWMGGINPSN
GGTNFNEKFKTRVTSTRDTSISTAYMELSLRSDDTVVYYCARRDYNVDGGFDSWG
QGTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 36):
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTFTCRASSLSYNYLHWYQQKPGKAPKLLIYRASFLAS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGSSIPLTFGGGTKVEIK

PD-05 (2P16)
VH (SEQ ID NO: 37):
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYIYWVRQAPGQGLEWMGGINPGN
GGTNFNEKFKIRVTMTRDTSISTAYMELSSLRSEDATVYYCARRYHGYDGGLDYWG
QGTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 38):
DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASKSVSTSGFSYIHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLE
SGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQHTWELPNTFGGGTKVEIK

PD-06 (2P17)
VH (SEQ ID NO: 39):
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGWIFPGS
GNSKYNENFKGRVTLTADTSTSTVYMELSSLRSEDATVYYCASETYDYG DYWGQGT
LTVSS

VL (SEQ ID NO: 40):
DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKALIYSASYRYS
GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQYYSPYTFGGGTKLEIK

图2B

抗PD-L1 mab序列

Mab	重链 CDR1	重链 CDR2	重链 CDR3	
PL-01	NYWMH (SEQ ID:41)	MHPNTNYYNYNEKFKS	SDYGSSPYFDY (SEQ ID:43)	(SEQ ID:43)
PL-02	SYWMH (SEQ ID:44)	MHPNVGSTNYYNEKFKS	SRYGSSPYFDY (SEQ ID:46)	(SEQ ID:46)
PL-03	SYWMH (44)	MHPNSGGNNYYNEKFKS	SWYGSSPYFDY (SEQ ID:48)	(SEQ ID:48)
PL-04	SYWMH (44)	MHPITGYSTDYNEKFKS	SDYGSSPYFDY (43)	(43)
PL-05	SDYAWN (SEQ ID:50)	YISDSGSTSYNPSLKS	SFLRLRSYFDH (SEQ ID:52)	(SEQ ID:52)
PL-06	SYGIN (SEQ ID:53)	CYIGNDYTNYYNEKFKG	AYYGSRVYD (SEQ ID:55)	(SEQ ID:55)
PL-07	SYGIN (53)	CYIGNDYTNYYNEKFKG	AYYGSRVYD (55)	(55)
PL-08	SYWMH (44)	MHPNSGGNNYYNEKFKS	SWYGSSPYFDY (48)	(48)
Mab	轻链 CDR1	轻链 CDR2	轻链 CDR3	
PL-01	RASQDIDNYLN	YTSRLHS (SEQ ID:57)	QQGYTLTPWT (SEQ ID:58)	(SEQ ID:58)
PL-02	RASQDISNYLN	YTSRLQS (SEQ ID:60)	QQGNTLPWT (SEQ ID:61)	(SEQ ID:61)
PL-03	RASQDISNYLN	YTSRLHS (57)	QQGNTLPWT (61)	(61)
PL-04	RASQDISNYLN	YTSRLHS (57)	QQGNTLPWT (57)	(57)
PL-05	KASQDVNVAVVA	WASTRHH (SEQ ID:64)	QQHYSIPYT (SEQ ID:65)	(SEQ ID:65)
PL-06	KASQDINKYIA	YTSTLQP (SEQ ID:67)	LQYDNLTY (SEQ ID:68)	(SEQ ID:68)
PL-07	QSISDYLH	CASQSIG (SEQ ID:70)	QNGHSFPYT (SEQ ID:71)	(SEQ ID:71)
PL-08	RASQDIDNYLN	YTSRLHS (57)	QQGYTLTPWT (58)	(58)

图3

抗PD-L1抗体可变区结构域序列

PL-01

VH (SEQ ID NO: 72):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWMHWMKQAPGQGLEWMGMIHPNT
NNYNYNEKFKSRVTSTRDTSISTAYMELSRLSDDTVVYYCARSDYGSSPYFDYWGQ
GTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 73):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDIDNYLNWYQQKPGKAPKLLIKYTSRLHSGVPS
RFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQGYTLPWTFGGGTKVEIK

PL-02

VH (SEQ ID NO: 74):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGMIHPNVG
STNYNEKFKSKATMTRDKSSSTVYMELSSLRSEDNAVYYCARSRYGSSPYFDYWGG
TLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 75):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLQSGVPS
RFGSGSGTDFTFITISLQPEDATYFCQQGNTLPWTFGGGTKVEIK

PL-03

VH (SEQ ID NO: 76):

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGMIHPNSG
GNNYNEKFKSRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDNAVYYCARSWYGSSPYFDYWGG
GTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 77):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS
RFGSGSGTDFTFITISLQPEDATYFCQQGNTLPWTFGGGTKVEIK

图4A

PL-04
VH (SEQ ID NO: 78):
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGMIHPTGV
STDYNEKFKSRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDYAVYYCARSDYGSSPYFDYWGQG
TLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 79):
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIKYTSRLHSGVPS
RFGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYFCQQGDTLPWTFGGGTKVEIK

PL-05
VH (SEQ ID NO: 80):
DVQLQESGPGLVKPSQSLTCTVTGYSITSDYAWNWRQFPGNKLEWMGYISDSGSTS
YNPSLKSRIITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYCANSFLRLRSYFDHWGQGTTLV
S

VL (SEQ ID NO: 81):
DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVNVAVAWYQQKPGQSPKLLIFWASTRHIGV
PDRFTGSGSGTDYTLTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPYTFGGGTKLEIK

PL-06
VH (SEQ ID NO: 82):
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGINWVRQAPGQRLEWMGWCIYIGND
YTNYNEKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDYAVYYCARAYYGSRVGYWGQGT
LVTVSS

VL (SEQ ID NO: 83):
DIQMTQSPSSLSAFVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLQPGVPS
RFGSGSGRDTFTITSSLPEDIATYYCLQYDNLYTFGGGTKVEIK

PL-07
VH (SEQ ID NO: 84):
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGINWVRQAPGQRLEWMGWCIYIGND
YTNYNEKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDYAVYYCARAYYGSRVGYWGQGT
LVTVSS

VL (SEQ ID NO: 85):
EIVLTQSPVTLSPGERATLSCQSIDYHLHWYLQKPGQAPRLLIKCASQSIGIPARFSGS
GSGSDFLTITSSLEPEDFAVYYCQNGHSFPYTFGGGTKVEIK

图4B

PL-08
VH (SEQ ID NO: 86):
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGMIHPNSG
GNYYNEKFKSRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARSWYGSSPYFDYWGQ
GTLVTVSS

VL (SEQ ID NO: 87):
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTISCRASQDIDNYLNWYQQKPGKAPKLLIKYTSRLHSGVPS
RFGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYFCQQGYTLPWTFGGGTKVEIK

图4C

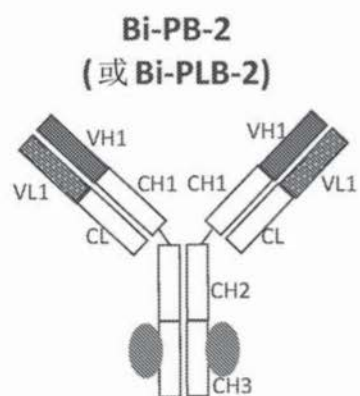
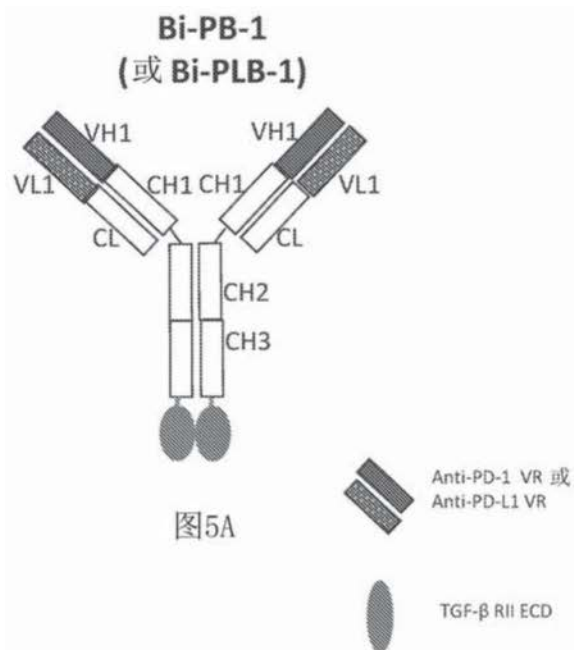


图5中的示例性功能结构域序列

VH/VL 或融合蛋白结构域	功能结构域的氨基酸序列
Anti-PD-1 HCVR (2P17)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYIHVVVRQAPGQGLEWMGWIFP GSGNSKYNENFKGRVTLTADTSTSTVYMELSSLRSEDATVYYCASETYDYGDIWG QGLTLTVSS (SEQ ID NO: 39)
Anti-PD-1 LCVR (2P17)	DIQMTQSPSFLSASVGDRTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKAPKALIYSASYRYS GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQYSPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 40)
Anti-PD-L1 HCVR (PL-08)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGMI HPNSGGNNYNEKFSRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARSWYGSSPY YFDYWGQGLTLTVSS (SEQ ID NO: 86)
Anti-PD-L1 LCVR (PL-08)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTISCRASQDIDNYLNWYQQKPGKAPKLLIKYTSRLHS GVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYFCQQGYTLPTWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 87)
TGF- β RII-ECD	IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEK PQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFM CSCSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (SEQ ID NO: 89)

图6

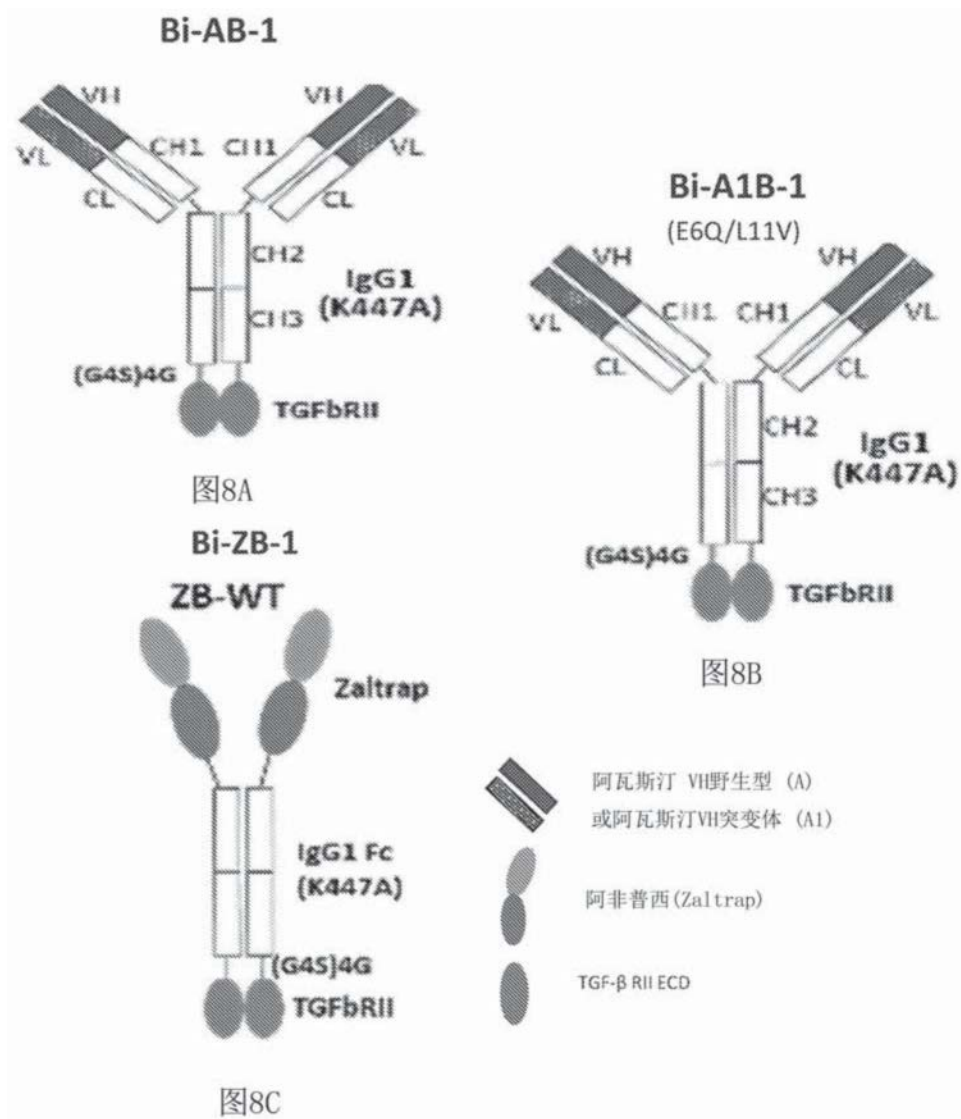


图8A-8C中的功能结构域序列

功能结构域	功能结构域的氨基酸序列	拮抗剂
贝伐单抗 (Avastin) VH (wt)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTNYGMNWVRQAPGKGL EWVVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDT AVYYCAKYPHYHGSSHWYFDVWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 90)	Bi-AB-1
贝伐单抗 (Avastin) VH (mt)	EVQLVQSGGGYVQPGGSLRLSCAASGYFTNYGMNWVRQAPGKGL LEWVVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDT AVYYCAKYPHYHGSSHWYFDVWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 96)	Bi-A1B-1
贝伐单抗 (Avastin) VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVL IYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYSTVPW TFGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 91)	Bi-AB-1 Bi-A1B-1
IgG1 CH1-CH2-CH3 (N297A HC)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K (SEQ ID NO:97)	
IgG1 CH1-CH2-CH3 (K447A HC)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT TVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG GA (SEQ ID NO:98)	Bi-AB-1 Bi-A1B-1
IgG1 Fc (CH2-CH3) (K447A HC)	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGA (SEQ ID NO:99)	Bi-ZB-1

图9A

图8A-8C中的功能结构域序列 (续)

功能结构域	功能结构域的氨基酸序列	拮抗剂
CL (LC)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:100)	Bi-AB-1 Bi-A1B-1
(G4S) ₄ G	GGGGSGGGSGGGSGGGGSG (SEQ ID NO: 101)	Bi-AB-1 Bi-A1B-1 Bi-ZB-1
TGF- β RII-ECD	IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSC MSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFIL EDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO: 89)	Bi-AB-1 Bi-A1B-1 Bi-ZB-1
来自阿非普西的 VEGF结合结构域	SDTGRPFVEMYSEIPEIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDT LIPDGKRRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHR QTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELVGIDFNWEYPSS KHQHKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAAS SGLMTKKNSTFVRVHEK (SEQ ID NO: 88)	Bi-ZB-1

图9B

图8中的重链 (HC) 和轻链 (LC) 序列

图12-13中的 抗体 (HC/LC)	HC或LC氨基酸序列	功能结构域
Bi-AB-1 HC (图8A)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGVW INTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYG SSHWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG GIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSIT SICEKPQEVCAVWRKNDENITLTVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK PGETFFMCSSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (SEQ ID NO: 107)	Anti-VEGF (贝伐单抗) TGFβRII ECD
Bi-AB-1 LC (图8A)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNWYQQKPKAPKVLIFTSSL HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQEQ SVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 91)	
Bi-A1B-1 HC (图8B)	EVQLVQSGGGYVQPGGSLRLSCAASGYFTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGVW WINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYG GSSHWYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP PEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVPEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ QDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG GIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSIT SICEKPQEVCAVWRKNDENITLTVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK PGETFFMCSSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (SEQ ID NO: 104)	Anti-VEGF (突变体 E6Q/L11V 贝伐单抗) TGFβRII ECD
Bi-A1B-1 LC (图8B)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSASQDISNYLNWYQQKPKAPKVLIFTSSL HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYSTVPWTFGQGTKEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQEQ SVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 91)	
Bi-ZB-1 HC (图8C)	SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTGRELVI PCRVTSNITVTLKKFPLDTLIPDGKRRII WDSRKGFII SNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYTHRQNTNII DVVLSPSHGIE LSVGELVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSKHKQHKLVNRDLKTQSGSEMKKF LSTLTIDGVTSDQGLYCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKHTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPG AGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG GIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSIT SICEKPQEVCAVWRKNDENITLTVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKK PGETFFMCSSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (SEQ ID NO: 105)	VEGFR-Fc (Zaltrap; 阿非普西) TGFβRII ECD

图10

图10中的拮抗剂结构

拮抗剂结构	IgG	结合序列	拮抗剂多肽链	功能结构域的排列 (NH2--COOH)
Bi-AB-1	IgG1 (K447A) IgG2 或 IgG4	阿瓦斯汀 (wt) TGFβRII ECD	Bi-AB HC	VH-CH1-CH2-CH3-TGFβRII ECD
			Bi-AB LC	VL-CL
Bi-A1B-1	IgG1 (K447A) IgG2 或 IgG4	阿瓦斯汀(mt) TGFβRII ECD	Bi-A1B HC	VH-CH1-CH2-CH3-TGFβRII ECD
			Bi-A1B LC	VL-CL
Bi-ZB-1	IgG1 (K447A) IgG2 或 IgG4	阿非普西 (Zaltrap) TGFβRII ECD	Bi-ZB HC	VEGFR-Fc-CH2-CH3-TGFβRII ECD

图11

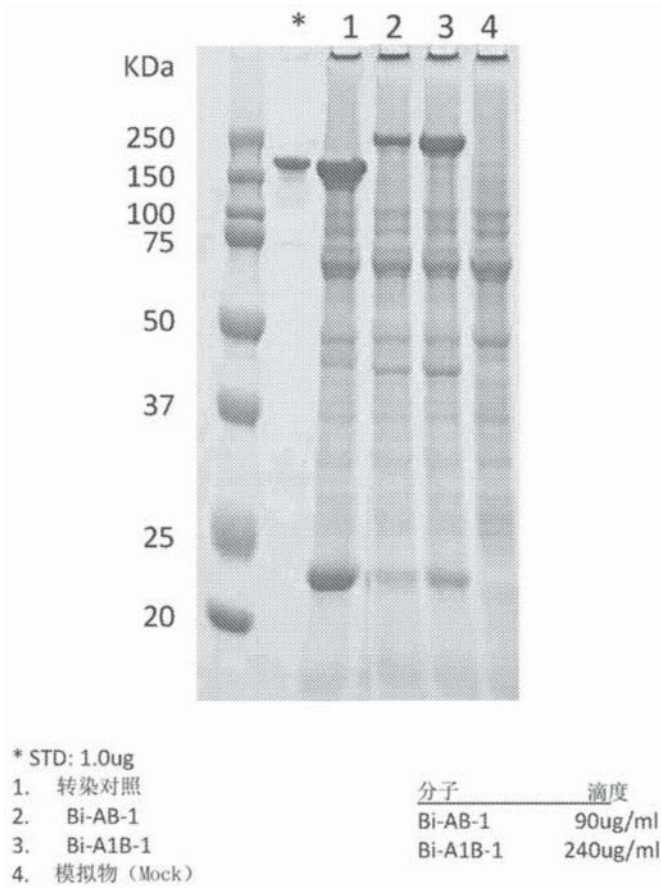


图12

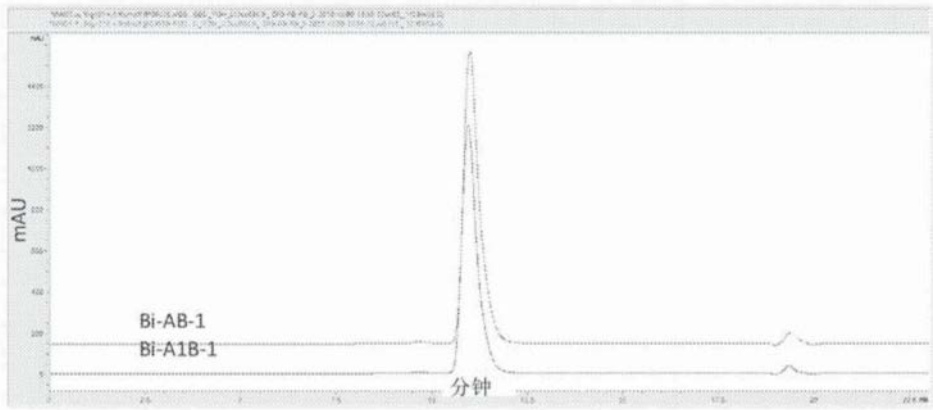


图13A

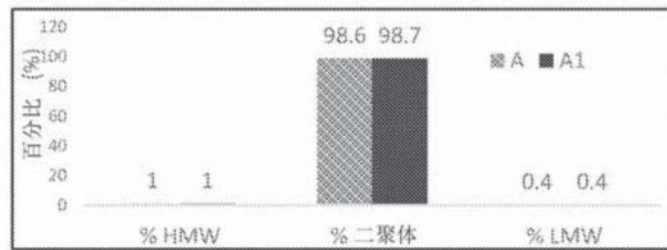


图13B

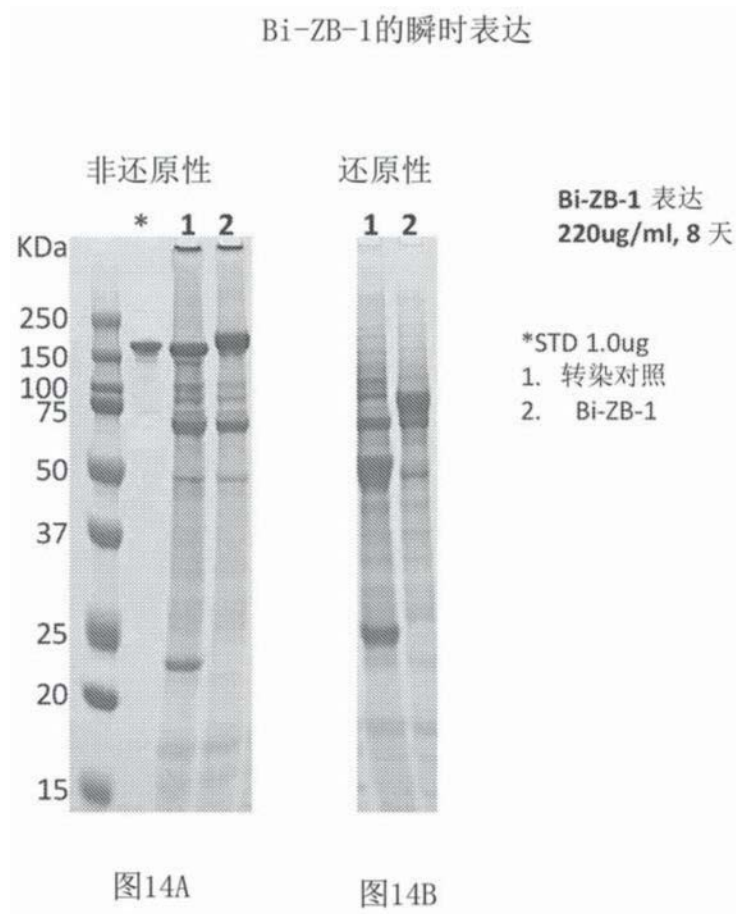




图15

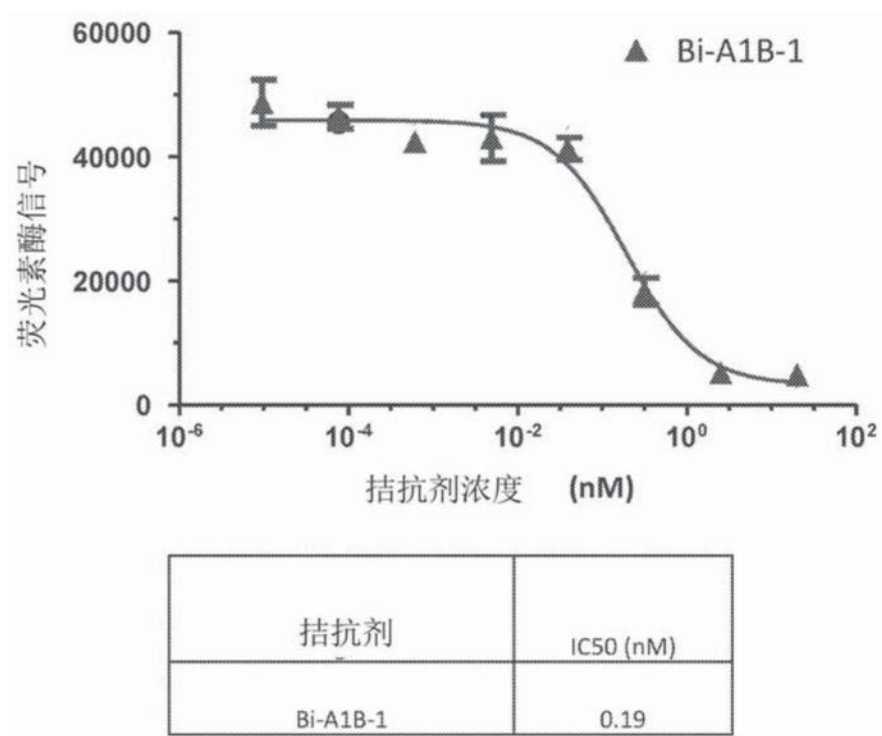


图16

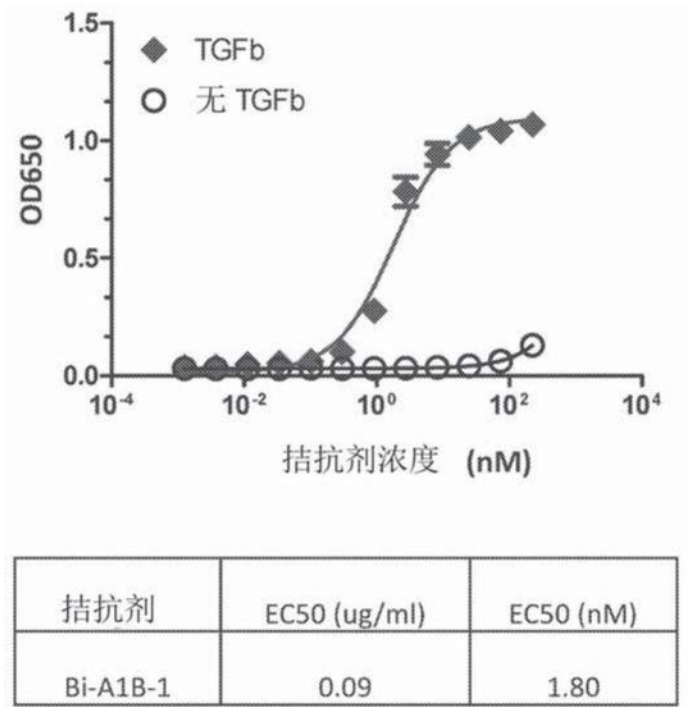


图17

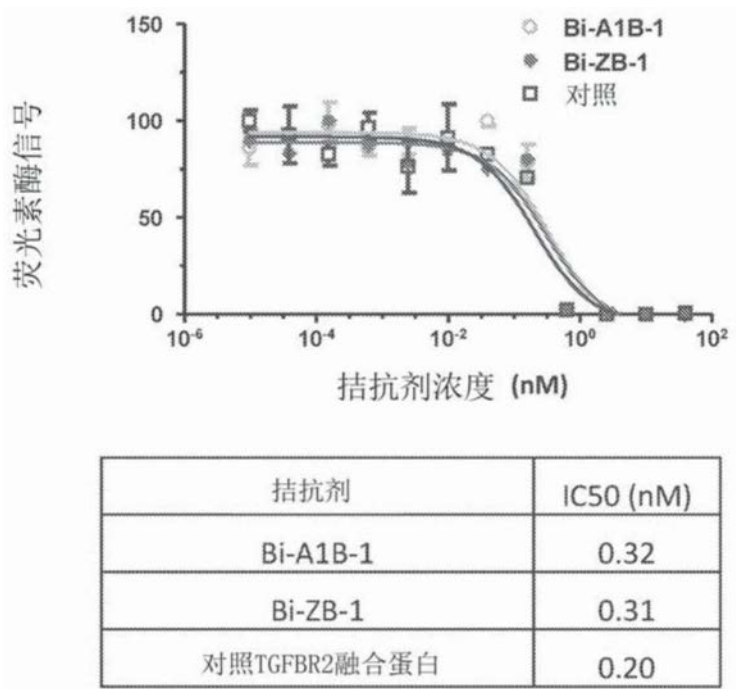


图18

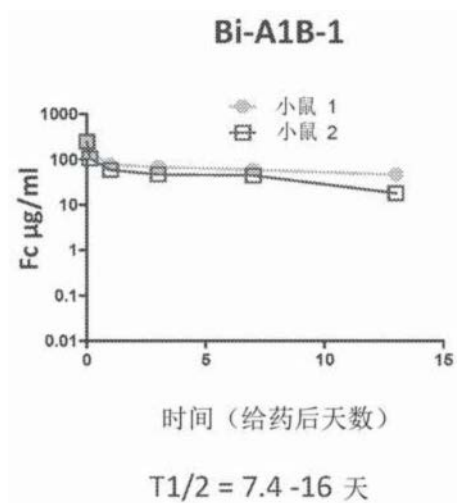


图19

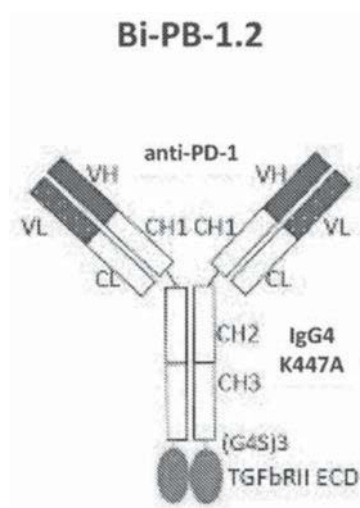


图20A

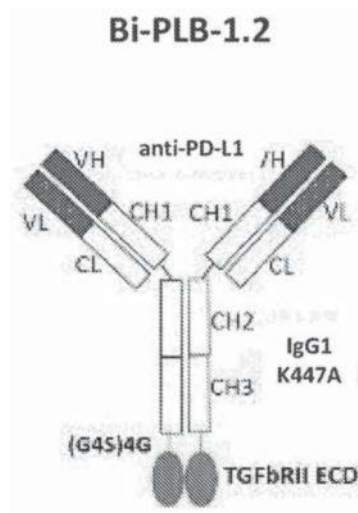


图20B

图20A、20B中的功能结构域序列

功能结构域	功能结构域的氨基酸序列	拮抗剂
Anti-PD-1 VH (2P17)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHVVWRQAPGQ GLEWMGWIFPGSGNSKYNENFKGRVTLTADTSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCSETYDYGDIWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 39)	Bi-PB-1.1, -1.2
Anti-PD-L1 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHVVWRQAPG QGLEWMGMIHPNSGGNNYNEKFKSRVTMTSDTSISTAYMELS RLRSDDTAVYYCARSWYGSSPYFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 86)	Bi-PLB-1.1, -1.2
IgG4 CH1-CH2-CH3 (K447A) HC	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVDPKPSNT KVDKRVESKYGPPCPAPPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHN HYTQKSLSLSLGA (SEQ ID NO: 130)	Bi-PB-1.2
IgG1 CH1-CH2-CH3 (K447A) HC	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSN TKVDKRVESKCDKTHCTPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGA (SEQ ID NO: 129)	Bi-PLB-1.2
(G4S) ₃	GGGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 114)	Bi-PB-1.1, -1.2
(G4S) ₄ G	GGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO: 101)	Bi-PLB-1.1, -1.2
TGF- β RII-ECD	IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKS CMSNCSITSICEKQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDF ILEDAAAPKCMKEKKKPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEYNTSN PD (SEQ ID NO: 89)	Bi-PB-1.1, -1.2 Bi-PLB-1.1, -1.2
Anti-PD-1 VL (2P17)	DIQMTQSPSFLSASVGDRTITCKASQNVGTNVAWYQQKPGKA PKALIYSASYRYSVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YYSYPTYFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 40)	Bi-PB-1.1, -1.2
Anti-PD-L1 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTISCRASQDIDNYLNWYQQKPGKAP KLLIKYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQG YTLPTWTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 87)	Bi-PLB-1.1, -1.2
CL (LC)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 100)	Bi-PB-1.1, -1.2 Bi-PLB-1.1, -1.2

图21

图20A、20B中的拮抗剂的重链（HC）和轻链（LC）序列

图27A/B 中的 抗体（HC/LC）	氨基酸序列	功能结构域
Bi-PB-1.2 HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGW IFPGSGNSKYNEFKGRVTLTADTSTVYMESSLRSEDATVYYCASYDYG DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGSGGGGSGGGGSGIPPHVQKSVNND MIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAV WRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKIMKEKKKPGETFFMCSGSS DECNDNIIFSEYNTSNPD (SEQ ID NO: 108)	Anti-PD-1 TGFβRII ECD
Bi-PB-1.2 LC	DIQMTQSPSFLSASVGDRTITCKASQNVGTNVAWYQQKPKAPKALISAS YRYSQVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSYPYTFGQGT RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO: 93)	
Bi-PLB-1.2 HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWM GMIHPSNGGNNYNEFKSRVTMTSDTSISTAYMELSLRSDATVYYCARSW YGSSPYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTPSSSLGKTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGSGGGGSGGGGSG GGGSGIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCM SNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKCI MKEKKKPGETFFMCSGSSDECNDNIIFSEYNTSNPD (SEQ ID NO: 128)	Anti-PD-L1 TGFβRII ECD
Bi-PLB-1.2 LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRTISCRASQDIDNYLNWYQQKPKAPKLIKYSR LHSGVPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYFCQQGYTLPTWFGGGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO: 95)	

图22

图20A、20B中的拮抗剂结构

拮抗剂结构	IgG	结合序列	拮抗剂多肽链	功能结构域的排列 (NH ₂ --COOH)
Bi-PB-1.2	IgG4 (K447A)	Anti-PD-1 (2P17) TGFbRII ECD	Bi-PB-1.2 HC TGFbRII ECD	VH-CH1-CH2-CH3- 接头- TGFbRII ECD
			Bi-PB-1.2 LC	VL-CL
Bi-PLB-1.2	IgG1 (K447A)	Anti-PD-L1 (PL-03) TGFbRII ECD	Bi-PLB-1.2 HC TGFbRII ECD	VH-CH1-CH2-CH3- 接头- TGFbRII ECD
			Bi-PLB-1.2 LC	VL-CL

图23

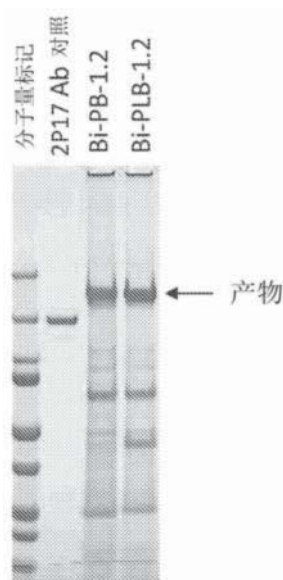


图24A

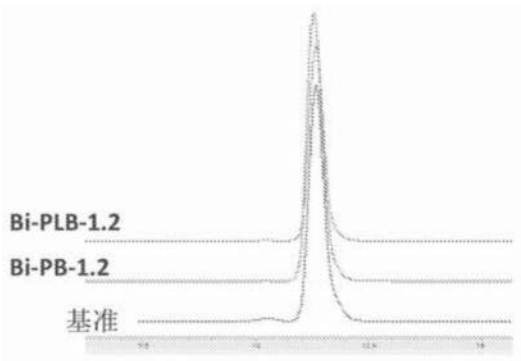


图24B

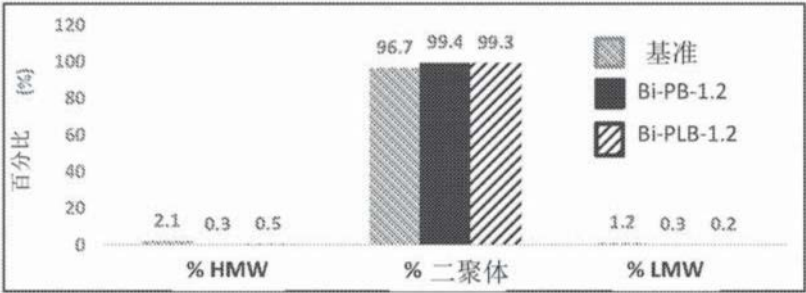


图24C

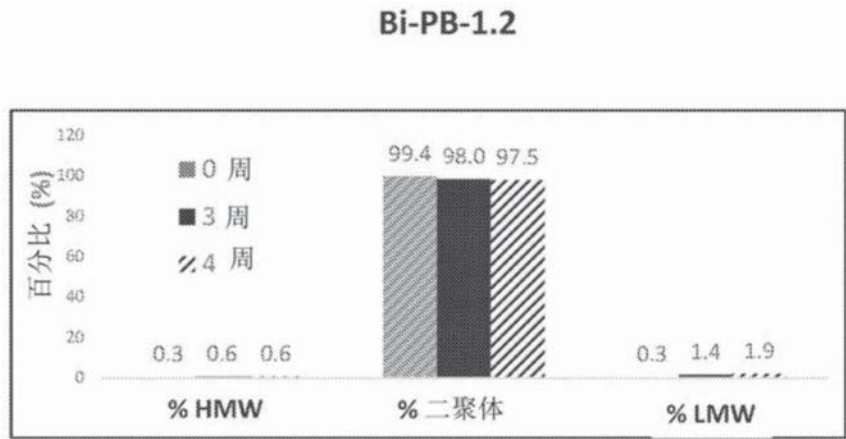


图25A

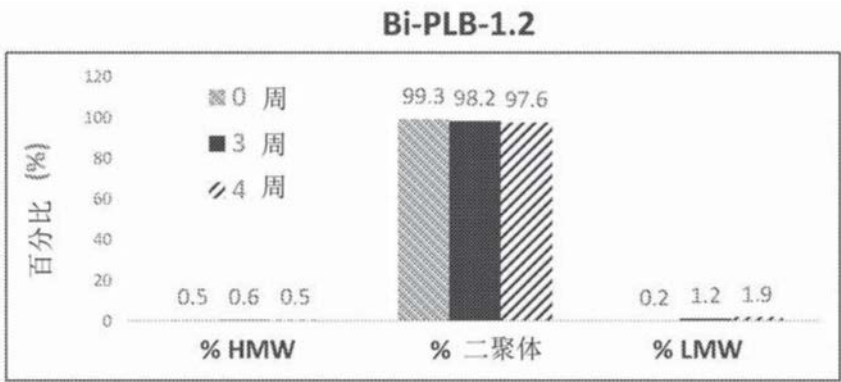


图25B

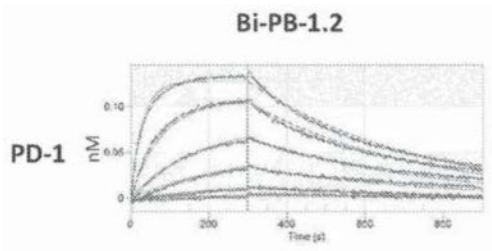


图26A

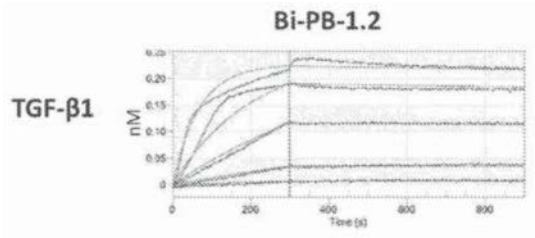


图26B

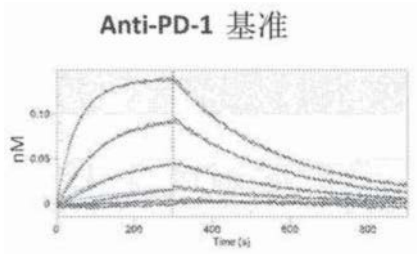


图26C

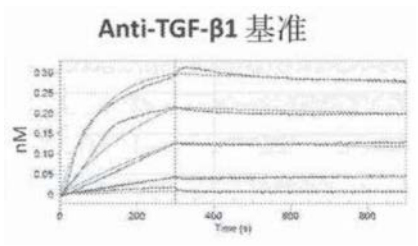


图26D

拮抗剂	可溶性人 PD-1		
	K_D (nM)	K_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})
Bi-PB-1.2	3.0	$3.84E+05$	$1.16E-03$
Anti-PD-1 基准	8.8	$1.88E+05$	$1.66E-03$
TGF-β1 基准	NR		
	可溶性人 TGF-β1		
	K_D (nM)	K_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})
Bi-PB-1.2	0.14	$3.76E+05$	$5.10E-05$
Anti-PD-1 基准	NR		
TGF-β1 基准	0.48	$2.60E+05$	$1.25E-04$

图26E

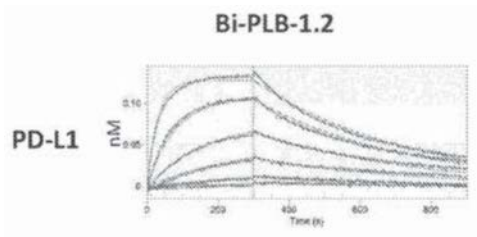


图27A

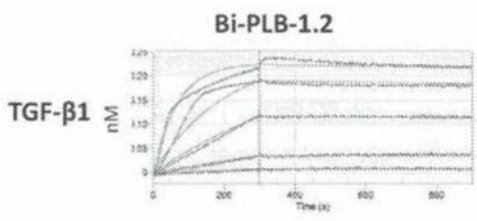


图27B

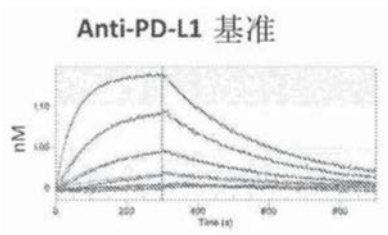


图27C

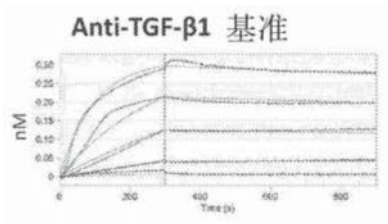


图27D

拮抗剂	可溶性人 PD-L1		
	K_D (nM)	K_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})
Bi-PLB-1.2	0.83	$9.04E+05$	$7.50E-04$
Anti-PD-L1 基准	0.75	$1.71E+06$	$1.28E-03$
拮抗剂	可溶性人 TGF-β1		
	K_D (nM)	K_a ($M^{-1}s^{-1}$)	K_d (s^{-1})
Bi-PLB-1.2	0.28	$2.78E+05$	$7.78E-05$
Anti-TGF-β1 基准	0.48	$2.60E+05$	$1.25E-04$

图27E

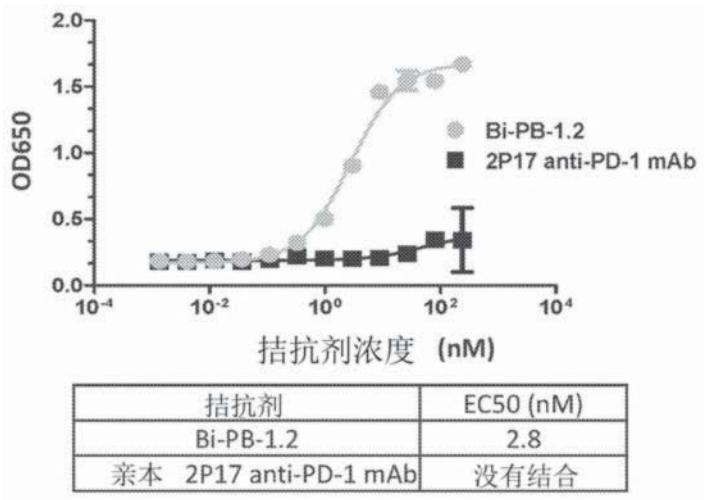


图28A

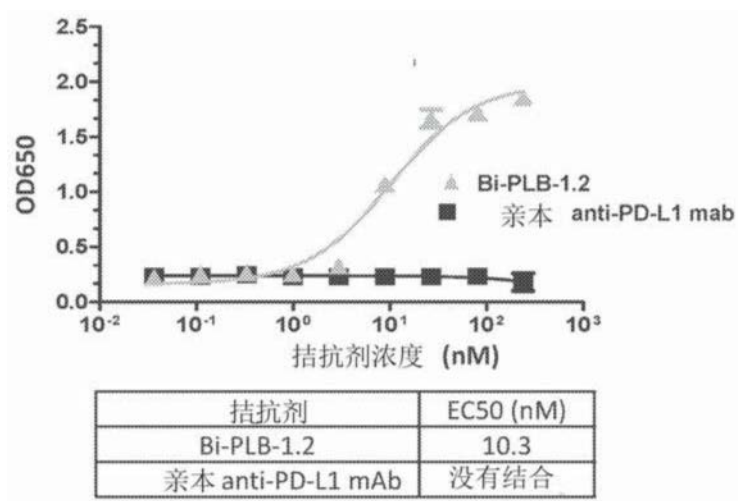


图28B

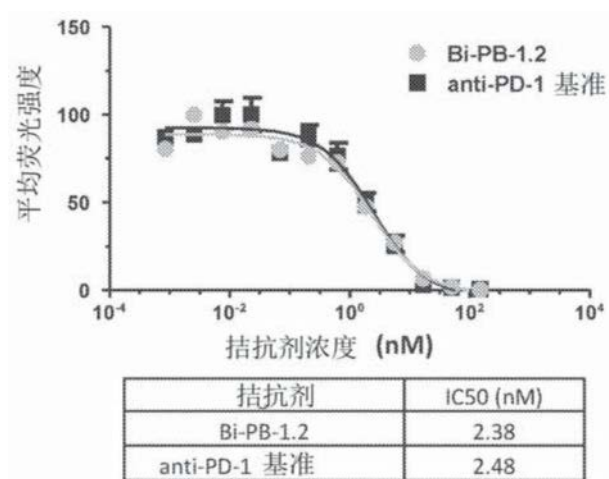


图29A

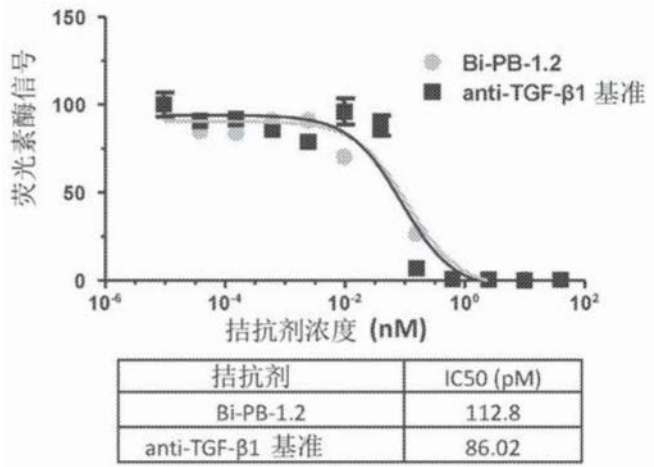


图29B

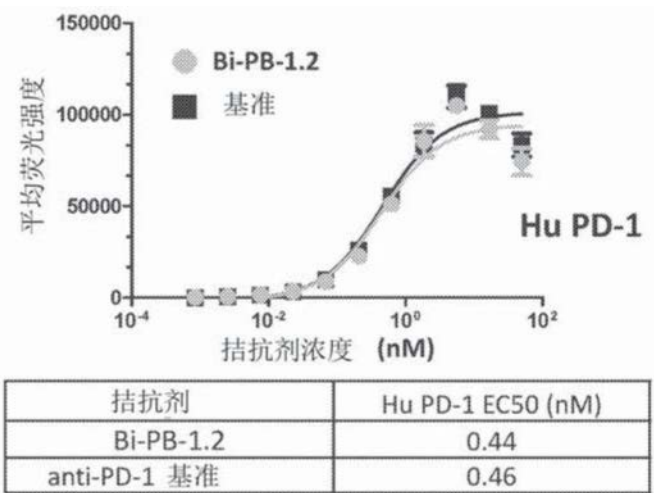


图30A

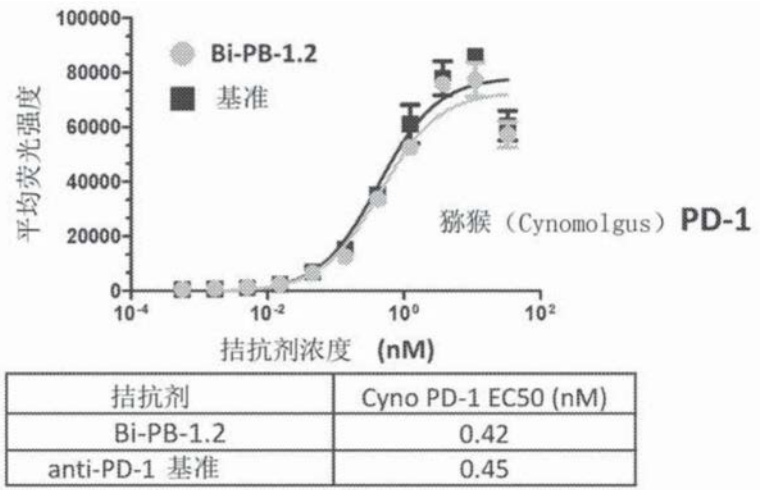


图30B

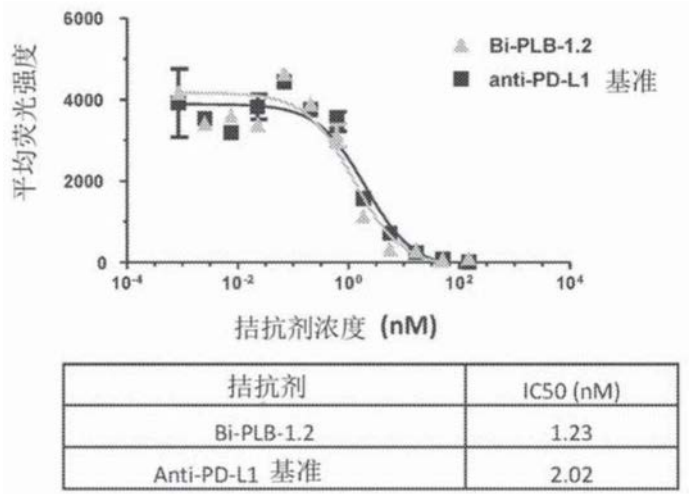


图31A

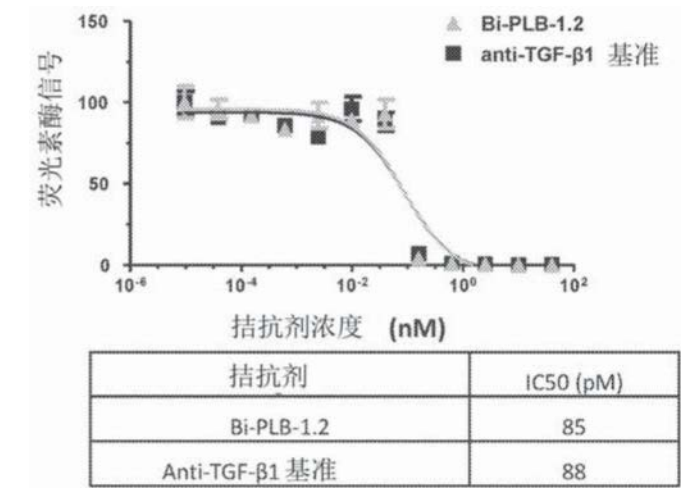


图31B

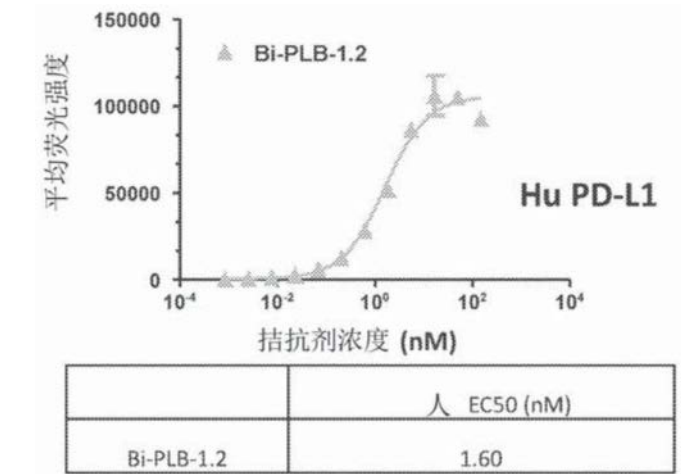


图32A

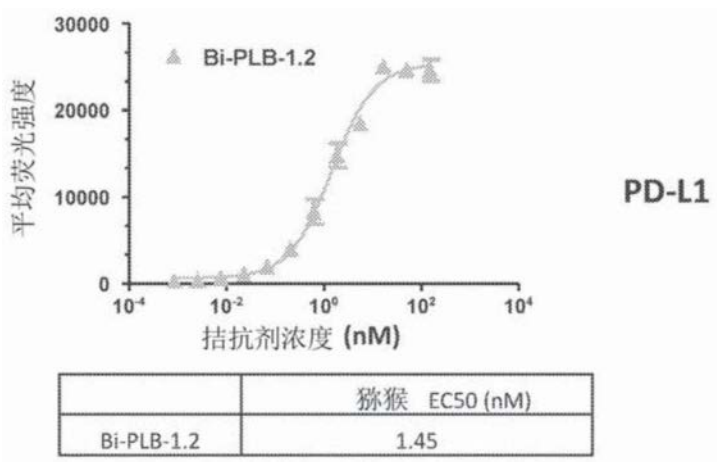
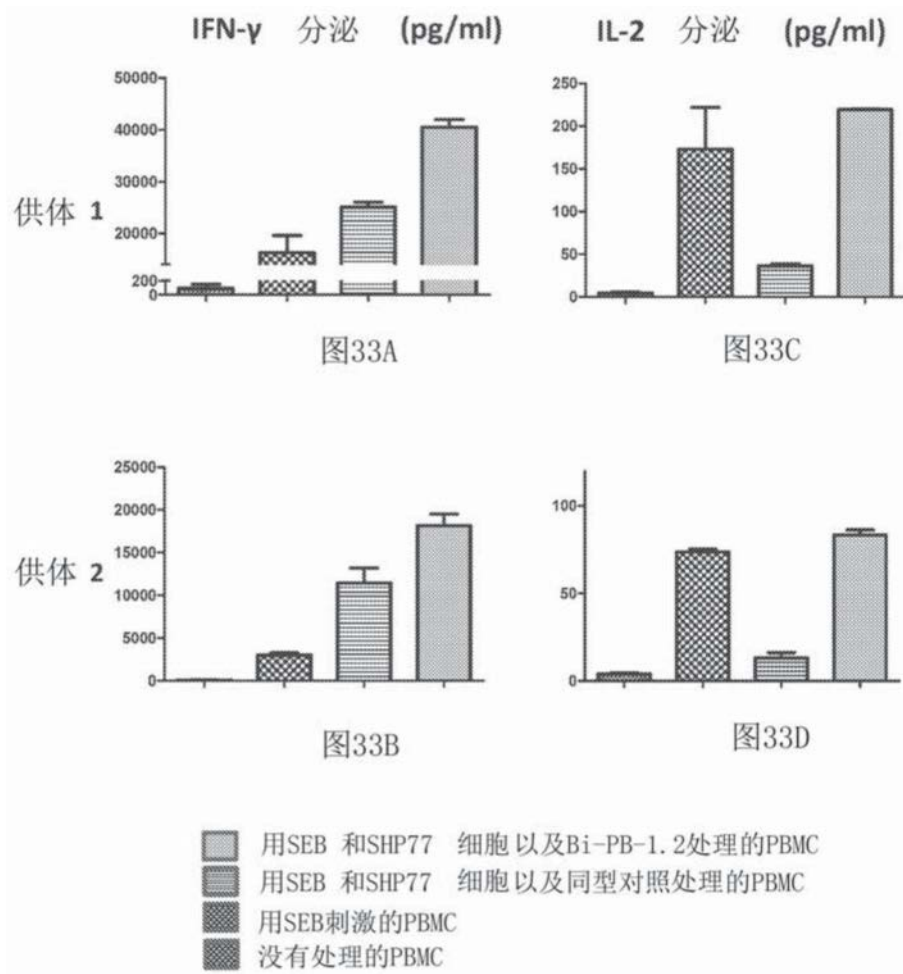


图32B



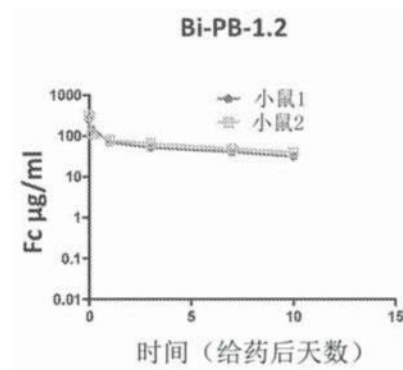
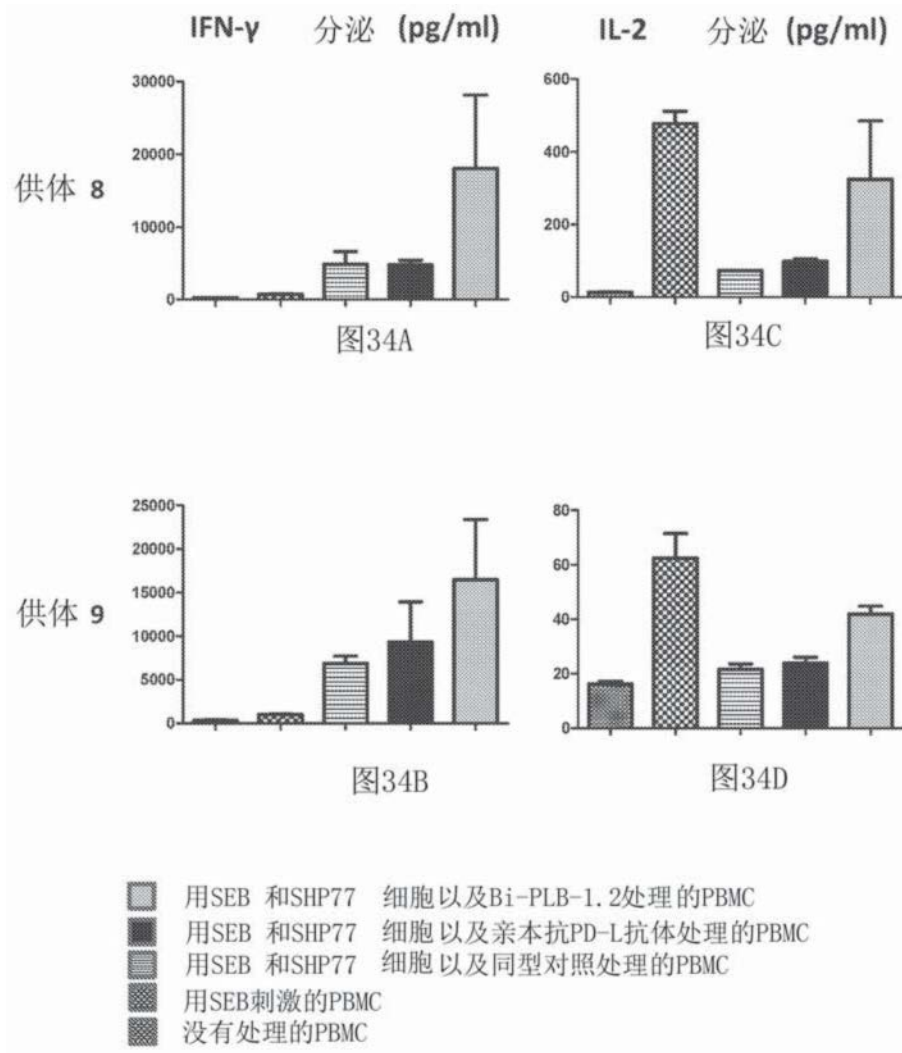


图35A

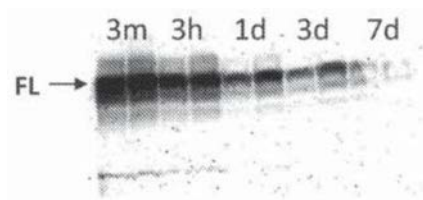


图35B

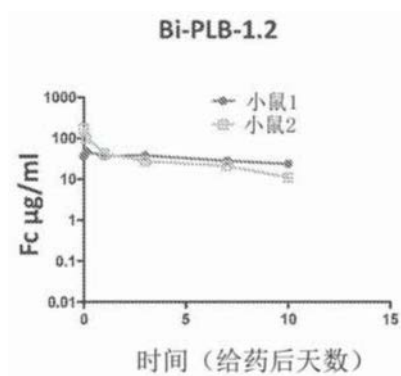


图35C

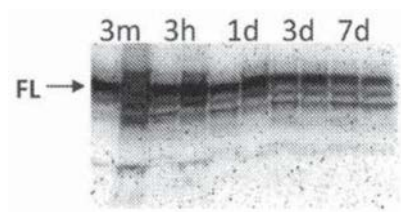


图35D

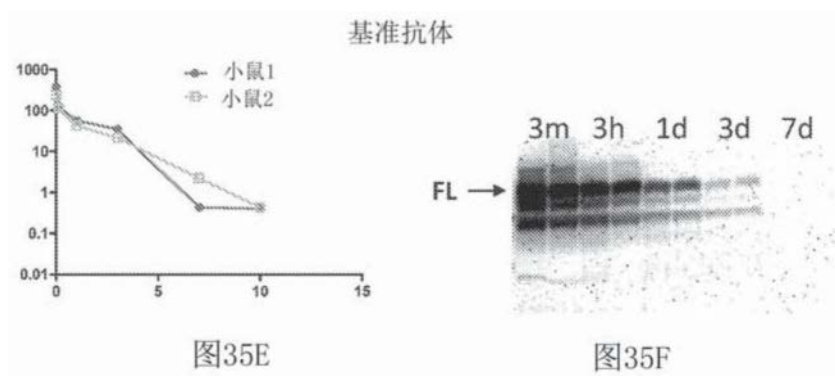


图35E

图35F

SEQ ID NO	序列	说明
130	EVQLVESGGGLVQPQGSRLSCAASGFTFS	PD-01 HFR1
131	WVRQAPGGGLEWWS	PD-01 HFR2
132	WFTSRDQSKNTLVQMNLSRAEDTAVYYCAK	PD-01 HFR3
133	WVGQTSVTVSS	PD-01 HFR4
134	DIQMTQSPSSVSASVGDRTTTC	PD-01 LFR1
135	WYQQKPGKAPKLLIY	PD-01, 02, 03, 04; PL-02, 03 LFR2
136	GVPSPFSGSGGTDFLTISLQPEDFATYYC	PD-01, 02, 03, 04 LFR3
137	FGGGTKLEIK	PD-01; PL-05 LFR4
138	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASDYFTT	PD-02, 03, 04 HFR1
139	WLRQAPGGGLEWVG	PD-02 HFR2
140	RVTSTRDTSISTAYMELSRISDDTVVYYCTR	PD-02 HFR3
141	WVGQTLTVSS	PD-02, 04, 05, 06; PL-01, 02, 03, 04, 06, 07, 08 HFR4
142	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTC	PD-02, 04 LFR1
143	FGGGTKVEIK	PD-02, 04, 05; PL-01, 04, 06, 07, 08 LFR4
144	WVRQAPGGGLEWVG	PD-03, 04, 05, 06; PL-02, 03, 04, 08 HFR2
145	RVTSTRDTSISTAYMELSRISDDTVVYYCA	PD-03, 04; PL-01 HFR3
146	WVGQTLTVSS	PD-03; PL-05 HFR4
147	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTC	PD-03 LFR1
148	FGAGTKDLK	PD-03 LFR4
149	FGGGTKVEIK	PD-04, 05; PL-01, 04, 06, 07, 08 LFR4
150	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTT	PD-05, 06; PL-01, 02, 03, 04, 06, 07, 08 HFR1
151	RVTMTDTSISTAYMELSLRSEDATVYYCAR	PD-05 HFR3
152	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITC	PD-05 LFR1
153	WYQQKPGQPPKLLIY	PD-05 LFR2
154	GVPARFSGSGGTDFLTINPVEANDTANYYC	PD-05 LFR3
155	RVTLTADTSTSTVMELSLRSEDATVYYCA	PD-06 HFR3
156	DIQMTQSPSFLSASVGDRTTTC	PD-06 LFR1
157	WYQQKPGKAPKALY	PD-06 LFR2
158	GVPSPFSGSGGTDFLTISLQPEDFATYYC	PD-06 LFR3
159	FGGGTKLEIK	PD-06 LFR4
160	WVRQAPGGGLEWVG	PL-01 HFR2
161	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTC	PL-01, 02, 03, 04, 08 LFR1
162	WYQQKPGKAPKLLIK	PL-01, 04, 08 LFR2
163	GVPSPFSGSGGTDFLTISLQPEDFATYFC	PL-01, 04, 08 LFR3
164	KATMTROKSSSTVYMESSLRSEDATVYYCAR	PL-02 HFR3
165	GVPSPFSGSGGTDFLTISLQPEDATYFC	PL-02, 03 LFR3
166	FGGGTKVEIK	PL-02, 03 LFR4
167	RVTMTDTSISTAYMELSRISDDTAVYYCAR	PL-03, 08 HFR3
168	RVTMTDTSSTSTVYMESSLRSEDATVYYCAR	PL-04 HFR3
169	DVQLQESGPGLVKPSQSLSTCTVTGYSIT	PL-05 HFR1
170	WVRQAPGGGLEWVG	PL-05 HFR2
171	RISITRDTSKINQFFLQNSVTTEDATYYCAN	PL-05 HFR3
172	DIVMTQSHKFMSTSVGDRTTTC	PL-05 LFR1
173	WYQQKPGQSPKLLIF	PL-05 LFR2
174	GVPDRFTGSGGTDYTLTISLVQAEDALYYC	PL-05 LFR3
175	WVRQAPGGGLEWVGW	PL-06, 07 HFR2
176	RVTITRDTASTAYMELSLRSEDATVYYCAR	PL-06, 07 HFR3
177	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTC	PL-06 LFR1
178	WYQQKPGKAPKLLIH	PL-06 LFR2
179	GVPSPFSGSGGRTFTTISLQPEDATYYC	PL-06 LFR3
180	EIVLTQSPVTLSTLSPGERATLSC	PL-07 LFR1
181	WYLLQKPGQAPRLIK	PL-07 LFR2
182	IPARFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC	PL-07 LFR3

图36